



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA ERKEN DÖNEM ANNEDEN AYRILMA STRES
MODELİNDE AGMATİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

CANGÜL YURTDAS
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. FEYZA ARICIOĞLU

İSTANBUL - 2020

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program türü : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Farmakoloji (ECZ)
Tez Sahibi : Cangül YURTDAS
Sınav Tarihi ve Saati : 10.01.2020 / 10:00
Tez Başlığı : Sıçanlarda Erken Dönem Anneden Ayrılma Stres Modelinde
Agmatinin Etkilerinin İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza
Danışman	Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU (Marmara Üniversitesi)	<i>F. Aricioğlu.</i>
Üye	Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR (Yeditepe Üniversitesi)	<i>Ayl.</i>
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Turgut TAŞKIN (Marmara Üniversitesi)	<i>M. Taşkin.</i>

ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun**24.01.2020**.....tarih ve**45**.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

F. Aricioğlu.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10.01.2020

CANGÜL YURTDAS



TEŞEKKÜR

Tez hazırlığı ve yüksek lisans eğitimim süresince beni her zaman destekleyen, bilgi ve deneyimlerini aktaran danışmanım Prof. Dr. Feyza Arıcıoğlu'na, deneylerim sırasında bilgilerini paylaşan ve her koşulda yardımcı olmaya çalışan Ecz. Hacer Zortul'a, over rezervi çalışmalarıyla katkıda bulunan Doç. Dr. Aylin Yaba Uçar'a, Prof. Dr. Bayram Yılmaz'a ve Hatice Kübra Parlaktaş'a, desteğini her zaman hissettiğim Ecz. Alen Uykız'a, yüksek lisansım boyunca beni her zaman destekleyen ve sonsuz anlayış gösteren başta Ecz. Gökşen Becit olmak üzere Roche Müstahzarları San. A.Ş. Ruhsatlandırma Birimi'ne ve son olarak hayatımın her aşamasında sonsuz destekleri, yardımları ve sevgileriyle her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşim Sıla'ya sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-110915-0416 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL, TABLO ve RESİMLERİN LİSTESİ.....	v
1. ÖZET.....	viii
2. SUMMARY.....	ix
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
4.1. Depresyon.....	3
4.1.1. Monoamin hipotezi.....	3
4.1.2. HPA eksenı.....	8
4.1.2.1. HPA eksenı ve depresyon.....	10
4.1.3. Nörotrofik faktörler.....	11
4.1.4. Nöroplastisite.....	14
4.1.5. Diğer hipotezler.....	17
4.1.5.1.Nöronal devre hipotezi.....	17
4.1.5.2.MikroRNA (miRNA) hipotezi.....	18
4.2. Stres.....	19
4.2.1. Stres ve kadın üreme sistemi.....	20
4.3. İnflamasyon.....	21
4.3.1. Sitokinler.....	21
4.3.2. Depresyon ve İnflamasyon.....	23
4.4. Deneysel Depresyon Modelleri.....	28
4.4.1. Sosyal stres modeli.....	29
4.4.2. Kronik öngörülemez hafif stres modeli (KÖHS).....	30
4.4.3. Öğrenilmiş çaresizlik modeli.....	31
4.4.4. Genetik modeller.....	31
4.4.5. Glial dejenerasyon.....	31
4.4.6. Olfaktör bulbektomi.....	32
4.4.7. Rezerpin ile indüklenme.....	33
4.5. Maternal Separasyon (MS).....	34

4.6.	Agmatin.....	41
5.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
5.1.	Kimyasal Maddeler.....	49
5.2.	Deney Hayvanları.....	49
5.3.	Deney Grupları.....	49
5.4.	MS Modelinin Oluşturulması.....	50
5.5.	Davranış Testleri.....	52
5.5.1.	Zorunlu yüzme testi (FST).....	52
5.5.2.	Yükseltilmiş artı labirent testi (EPM).....	53
5.5.3.	Açık alan testi (OFT).....	53
5.5.4.	Sukroz tercih testi (SPT).....	54
5.6.	Moleküler analizler.....	54
5.6.1.	RNA izolasyonu.....	55
5.6.2.	cDNA sentezi.....	55
5.6.3.	Real-time PCR.....	56
5.7.	Histolojik değerlendirme.....	57
5.8.	Verilerin İstatistiksel Analizi.....	57
6.	BULGULAR.....	58
6.1.	Vücut Ağırlığı Bulguları.....	58
6.2.	Davranış Deneylerinin Sonuçları.....	58
6.2.1.	OFT sonuçları.....	58
6.2.2.	FST sonuçları.....	59
6.2.3.	EPM sonuçları.....	60
6.2.4.	SPT sonuçları.....	61
6.3.	Moleküler analiz sonuçları.....	62
6.3.1.	Relatif mRNA ekspresyonu sonuçları.....	62
6.4.	Histolojik değerlendirme.....	65
7.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	70
8.	KAYNAKLAR.....	76
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	90
10.	ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	97

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

5-HT	Serotonin
ACTH	Adrenokortikotropin hormon
BDNF	Beyin kökenli nörotrofik faktör
CRH	Kortikotropin salıverici hormon
DA	Dopamin
DS	Doğum sonrası
EPM	Yükseltilmiş artı labirent testi
FST	Zorunlu yüzme testi
GABA	Gama-amino bütirik asit
HPA	Hipotalamopitüiter adrenal eksen
IDO	Indoleamin 2,3-dioksijenaz
IFN	Interferon
IL	Interlökin
LPS	Liposakkarit
MAO	Monoamin oksidaz
MS	Maternal separasyon
NA	Noradrenalin
NLRP	Nod benzeri reseptör proteini
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
OFT	Açık alan testi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PFC	Prefrontal korteks
PVN	Paraventriküler nükleus
SSS	Santral sinir sistemi
TNF	Tümör nekrozis faktör
VTa	Ventral tegmental alan

i) ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Medyal prefrontal korteks (mPFC) projeksiyonları

Şekil 2. Depresyonun monoamin hipotezi

Şekil 3. Depresyonda HPA eksenı

Şekil 4. Depresyonda HPA ekseninin ve immün sistemin Şematik gösterimi

Şekil 5. Depresyonda nörotrofik faktörler

Şekil 6. Sağlıklı bir insanda hipokampus alt kısımlarının 3D rekonstrüksiyonu

Şekil 7. Depresyonun etyopatolojik hipotezleri arasındaki karşılıklı etkileşimler

Şekil 8. Stres-immün etkileşimler ve depresyon

Şekil 9. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu

Şekil 10. Presinaptik ve postsinaptik nöronlar ve sinaps çevresindeki glia Şeması

Şekil 11. Agmatinin sentezi ve metabolizasyonu

Şekil 12. Agmatinin bağlandığı reseptörler

Şekil 13. Agmatinin antidepresan benzeri etkileri

Şekil 14. Deney protokolünün Şeması

Şekil 15. OFT'de grupların toplam aktiviteleri

Şekil 16. MS ve uygulanan tedavilerin immobilit  sürelerine etkileri

Şekil 17. EPM testinde kapalı kola giriş sayısı

Şekil 18. EPM testinde kapalı kolda geçirilen süre

Şekil 19. Grupların sukroz tercihleri

Şekil 20. NLRP3 rölatif mRNA ekspresyonu

Şekil 21. ASC rölatif mRNA ekspresyonu

Şekil 22. Kaspaz rölatif mRNA ekspresyonu

Şekil 23. Kontrol grubunun foliküler yapısı

Şekil 24. MS + IMI grubunun foliküler yapısı

Şekil 25. MS grubunun foliküler yapısı

Şekil 26. MS+AGM grubunun foliküler yapısı

ii) TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Majör depresyonda HPA eksenini ile ilgili bulgular

Tablo 2. Yeni hipotezler ve bulguların değerlendirilmesi

Tablo 3. Sitokinler ve çeşitli özellikleri

Tablo 4. Depresyon için hayvan modelleri

Tablo 5. En sık kullanılan hayvan modelleri ve testlerinin geçerlilik, avantaj ve dezavantajlarına göre sınıflandırılması

Tablo 6. Agmatinin nörojenez üzerindeki etkilerinin görüldüğü hayvan deneyleri

Tablo 7. Agmatin tedavisinin farklı depresyon modellerindeki etkisi

Tablo 8. Çalışmada kullanılan primer dizileri

Tablo 9. Vücut ağırlığı değişimi

iii) RESİM LİSTESİ

Resim 1. Sosyal stres modeli kafes düzenlemesi

Resim 2. Separasyon düzeneği

Resim 3. Tekli kafes separasyon düzeneği

Resim 4. FST düzeneği

Resim 5. EPM düzeneği

Resim 6. OFT düzeneği



1. ÖZET

Sıçanlarda Erken Dönem Anneden Ayrılma Stres Modelinde Agmatinin Etkilerinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı: Cangül YURTDAS

Danışmanı: Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Anabilim Dalı: Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Amaç: Yaşamın erken döneminde maruz kalınan stresörler depresyon dahil psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı anksiyolitik ve antidepresan etkileri önceden gösterilmiş olan agmatinin, erken dönemde anneden ayrılma stresine (maternal separasyon; MS) maruz bırakılan yavru sıçanlarda etkinliğinin ve olası mekanizmasının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Yavru sıçanlar doğumlarından sonra 2. günden itibaren 21 gün süreyle günde 4 saat annelerinden ayrılmış ve 4 saatin sonunda yeniden kafeslerine konmuştur. Sütten kesimden sonra bir ay boyunca büyümeleri için bırakılmışlar ve ardından MS, MS+Agmatin (AGM) ve MS+İmipramin (IMI) gruplarına ayrılmışlardır. Gruplara 15 gün boyunca AGM veya IMI uygulanırken MS ve kontrol gruplarına serum fizyolojik verilmiştir. Açık alan testi (OFT), sukroz tercih testi (SPT), zorunlu yüzme testi (FST) ve yükseltilmiş artı labirent (EPM) testi uygulanmıştır. Testlerin ardından dekapite edilerek hipokampus ve over diseksiyonu yapılmıştır. Hipokampal bölgede Nod-benzeri reseptör protein-3 (NLRP3) inflamazomu ve bileşenleri olan kaspaz-1 ve ASC gen ekspresyonları değerlendirilmiştir.

Bulgular: MS grubunda OFT’de motor aktivitenin kontrol grubuna göre azaldığı, IMI ve AGM tedavisiyle arttığı görülmüştür. MS grubunda SPT’de kontrol grubuna göre tüketimin azaldığı, bu durumun IMI ve AGM tedavisi ile düzelerek arttığı görülmüştür. Kontrol grubuna göre MS grubunda, FST’de immobilité zamanının uzadığı, IMI ve AGM tedavisi ile azaldığı görülmüştür. EPM testinde MS grubunda kapalı kollara giriş sayısı ve süresinin kontrol grubuna göre arttığı, IMI ve AGM tedavisi ile kapalı kollara giriş sayısının azaldığı ve sürenin kısaldığı görülmüştür.

Sonuçlar: MS, yetişkinlikte görülen anksiyete ve depresyonla ilişkilendirilen bir nörogelişimsel depresyon modelidir. Kronik agmatin tedavisi nörogelişimsel stres koşullarında etkili olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Maternal separasyon, anksiyete, depresyon, agmatin, imipramin

2. SUMMARY

Investigating Effects of Agmatine on Maternal Separation Stress Model in Rats

Student: Cangül YURTDAS

Advisor: Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Department: Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology

Aim: Exposure to early stress is associated with psychiatric disorders including depression. Aim of this study is to investigate efficacy and possible mechanism of agmatine, which previously shown anxiolytic and antidepressant effects, in depression model formed by maternal separation (MS) model in pups.

Material and Method: Pups were separated from their mother on their second postnatal day for 4 hours everyday for 21 days. After 4 hours, they were placed back to homecage. They were randomised as MS, MS+agmatine (AGM) and MS+imipramine (IMI) after weaning. Groups received AGM or IMI for 15 days and MS and control group received saline. Open field test (OFT), sucrose preference test (SPT), forced swim test (FST) and elevated plus maze (EPM) were performed. Immediately after tests, they were sacrificed by decapitation, hippocampus and ovaries were dissected. Nod-like reseptor protein-3 (NLRP3) inflammasomme and caspase-1 and ASC components are investigated in hippocampus.

Findings: In MS, motor activity decreased in OFT compared to control and increased with IMI-AGM treatment. In MS, consumption was decreased in SPT compared to control and improved with IMI and AGM treatment. Compared to control, immobility time was prolonged in MS and decreased with IMI and AGM treatment. In EPM, number and duration of access to closed arms increased in MS compared to control and decreased with IMI and AGM treatment.

Results: MS is a neurodevelopmental depression model associated with anxiety and depression in adulthood. Chronic agmatine treatment is effective in neurodevelopmental stress conditions.

Keywords: Maternal separation, anxiety, depression, agmatine, imipramine

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon, depresif duygudurum, anhedoni, irritabilite, konsantrasyon bozukluğu, uyku ve iştah bozuklukları gibi semptomları olan çok yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Depresyonla ilişkilendirilen intiharın yanı sıra, diyabet ve koroner arter hastalıklarına olan yatkınlık depresyonun mortalitesini oluşturmaktadır (Krishnan ve Nestler, 2008).

Depresyonun patogenezi anlamak için uzun yıllardır çalışmalar yapılmaktadır. En yaygın olarak monoamin hipotezi kabul edilse de, bu mekanizma üzerinden etki gösteren ilaçlar tedaviyi tüm hastalarda tam olarak sağlayamadığından, depresyon patogenezi yalnızca bu hipotezle açıklanamamaktadır. Araştırmalarla elde edilen bulgular, depresyon patogenezinde nöronal devrelerin, nörotrofik faktörlerin, inflamasyonun ve nöroendokrin sistemlerin etkisini göstermiştir (Belmaker ve Agam, 2008).

Psikiyatrik bozukluklar genellikle yetişkinlikte ortaya çıksa bile, yapılan araştırmalar bebeklik ve çocukluk gibi erken yaşam dönemlerinde maruz kalınan olumsuz durumların ileriki yaşamda bozukluklara yol açtığını göstermiştir. Yavrular için, özellikle doğumdan sonraki ilk zamanlarda anne hem besin, hem korunma hem de nörogelişim için olmazsa olmaz bir unsurdur (Huot ve ark., 2001). Maternal separasyon (MS) modeli uygulanan rodentlerle yapılan çalışmalarda, erken dönemde MS stresi yaşayan hayvanların yetişkinliklerinde depresyon benzeri davranışlar sergiledikleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, depresif duygudurum yalnızca bir veya birkaç akut tarama testiyle ölçülmüş ve ilaç tedavisi yaygın olarak kullanılmamıştır (Jin ve ark., 2018), (Vivinetto ve ark., 2013). Bu nedenle MS modelinin etkilerinin antidepresan tedaviyle değişiminin araştırılması gerekmektedir.

Agmatin, memeli beyinde ve vücudunda yaygın olarak dağılım gösteren endojen poliamin yapılı bir nörotransmitter ve nöromodülatördür. Eksojen olarak verildiğinde anksiyolitik, antidepresan, antinosiseptif ve bağımlılık karşıtı etkilerinin görüldüğü birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle davranış testlerinde antidepresan etkileri görülmüştür (Sahin ve ark., 2016a). Son zaman dönemlerde yürütülen çalışmalarda

inflamatuvar yanıtların oluşmasında görev alan nod benzeri reseptör proteini 3'ün (NLRP3) depresyon patogenezi ile olası ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır (Sahin ve ark., 2016b). Yapılan çalışmalarda NLRP3'ün makrofaj ve mikrogliada inflamazom oluşturarak interlökin-1 β (IL-1 β) ve IL-18 salıverilmesine aracılık ettiğinin bulunması, depresyonda NLRP3 inflamazomunun ve bileşenlerinin etkisini ve önemini göstererek sonraki çalışmalara kaynak oluşturmıştır.

Bunların yanı sıra, günümüzde sıkça görülen infertilite durumu ve infertilite süresinin uzunluğu, araştırmacıları anksiyete ve depresyon gibi etkenlerin over rezervi üzerindeki etkisini çalışmaya itmiştir. Bu çalışmalarda depresyon ve over rezervindeki azalma arasında görülen bağlantı daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermiştir (Altinkaya ve ark., 2017).

Bu projede sıçanlarda MS ile oluşturulan depresyon modelinde;

- a) Agmatinin antidepresan etki potansiyelinin trisiklik bir antidepresan olan imipramin ile karşılaştırmalı olarak araştırılması,
- b) Depresyon patogeneziinde proinflamatuvar sitokin artışına öncülük eden NLRP3 ve bileşenlerinin olası rolünün araştırılması,
- c) Agmatinin NLRP3 ve bileşenleri üzerine etkisinin imipramin ile karşılaştırılmalı olarak araştırılması,
- d) MS ile oluşturulan depresyon modelinin over rezervi üzerindeki olası etkisinin araştırılması
- e) Agmatin ve imipramin tedavisinin over rezervi üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

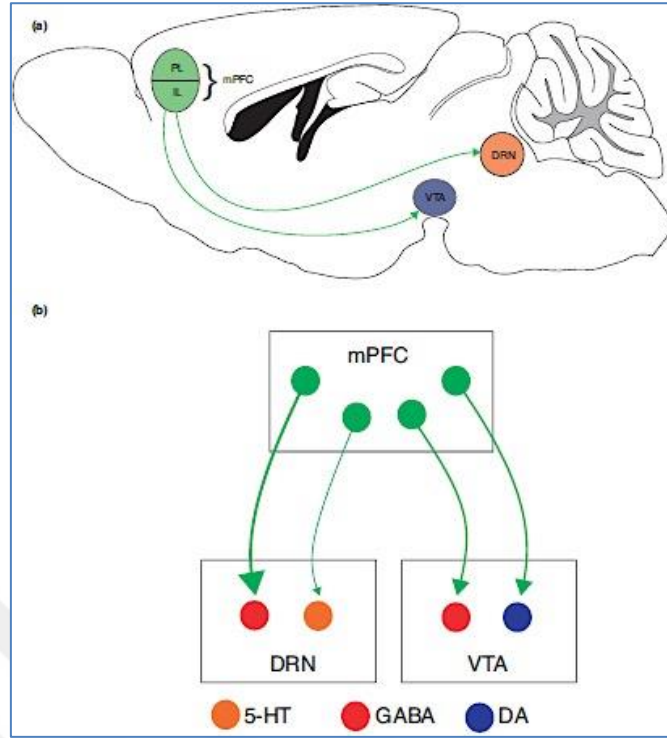
4.1. Depresyon

Depresyon dünyada her yaştan 300 milyondan fazla insanda görülen, çok yaygın bir psikiyatrik bozukluktur (World Health Organization 2018). Duygudurum bozukluklarının yanında, kognitif fonksiyonlarda bozulma, yorgunluk, iştah ve uyku bozukluğu ve endokrin, metabolik ve inflamatuvar süreçle birlikte seyreder (Villanueva, 2013). Prevalansı erkeklere göre kadınlarda 1,5 ila 2,5 kat daha yüksektir ve depresyon riskinin neredeyse %50'si genetik faktörlere bağlıdır (Fava ve Kendler, 2000). Depresyonun patogeneğinde genetik faktörlerin yanı sıra cinsiyet, stresli yaşam olayları, kötü çocukluk deneyimleri ve karakter özellikleri önemli rol oynamaktadır (Villanueva, 2013).

“Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health, DSM)-V, depresyon ve depresyon türlerinin tanımını yaparak teşhis kriterlerini açıklar. Buna göre, majör depresyon tanısı için depresif ruh hali veya zevk alamama semptomlarından biri kesinlikle sağlanmak üzere, depresif ruh hali veya üzüntü, çökkünlük, boşluk, çaresizlik hissi, ilgi duymama ve zevk alamama, uykusuzluk veya aşırı uyuma, iştah kaybı ya da kilo değişikliği, psikomotor retardasyon veya ajitasyon, düşük enerji, konsantrasyon bozukluğu, değersizlik veya suçluluk düşünceleri ve tekrarlayan ölüm veya intihar düşünceleri semptomlarından en az beşinin en az 2 hafta boyunca görülmesi gerekmektedir. Görülen bu semptomların, hastanın mani veya hipomani geçmişinin olmaması, şizofreni, şizoefektif bozukluk, sanrı bozukluğu veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanmaması durumunda majör depresyon tanısı konulur (American Psychiatric Association 2013).

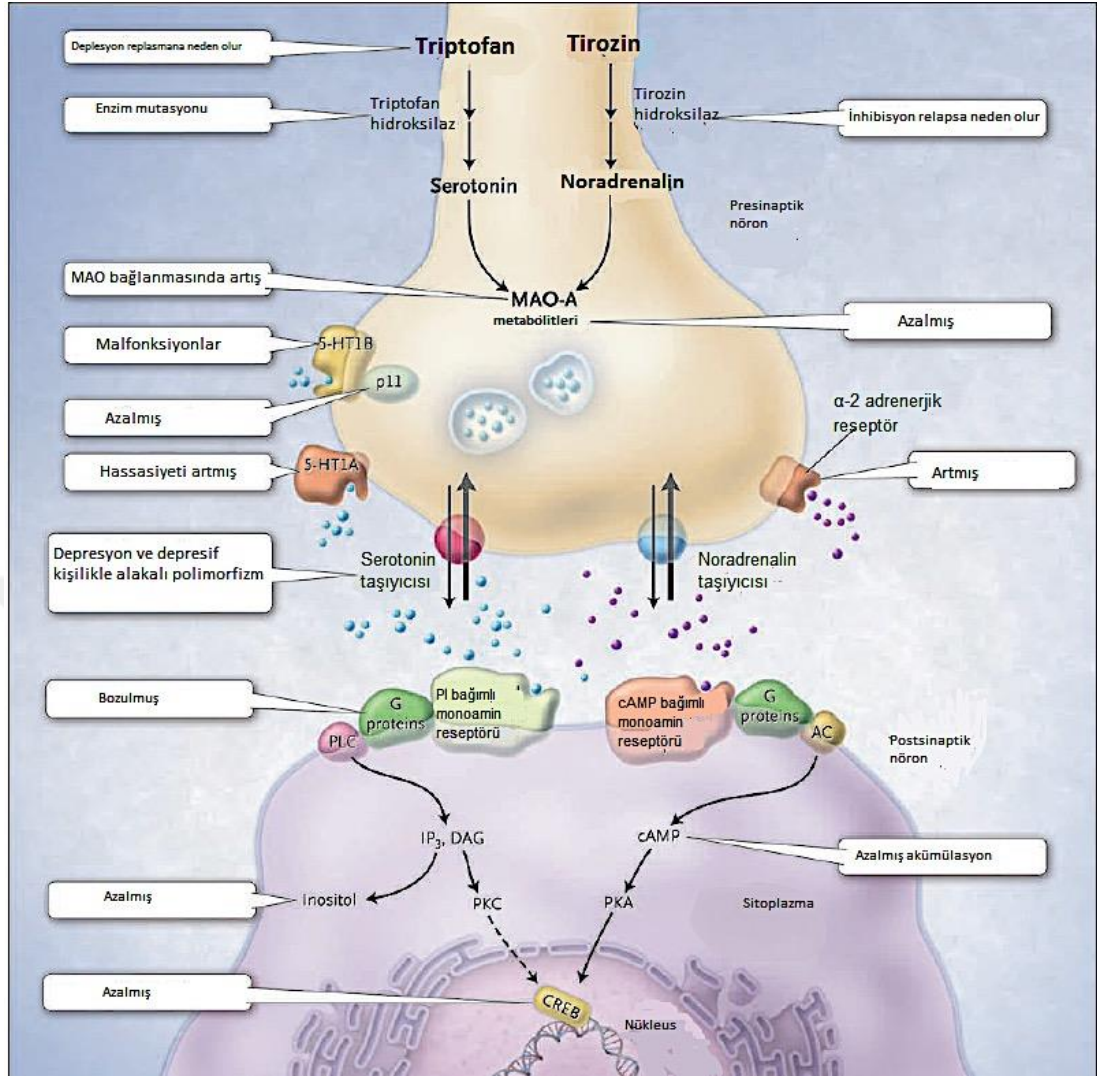
4.1.1. Monoamin hipotezi

Depresyon patofizyolojisinin en kabul edilen hipotezlerinden biri monoamin hipotezidir ve depresyonu bir veya birden fazla monoamin seviyesindeki değişiklikle açıklamaktadır. Serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) başta olmak üzere, gama-aminobütirik asit (GABA) ve glutamat gibi monoaminlerin de depresyon oluşumunda etkili olduğu belirtilmektedir (Dean ve Keshavan, 2017).



Şekil 1. Medyal prefrontal korteks (mPFC) projeksiyonları. (a) mPFC projeksiyonları. mPFC, özellikle prelimbik ve infralimbik kortekse beyin boyunca yaygın olarak eksitator projeksiyonlar göndermektedir. (b) Medyal prefrontal korteksin projeksiyonları. mPFC, DRN ve VTA'yı innerve eder. DRN'ye yönelik projeksiyonlar, tercihen GABA nöronları ile sinaps yaparken, VTA'ya yönelik projeksiyonlar dopamin ve GABA nöronları arasında bölünür. DRN:dorsal raphe nuclei, VTA:ventral tegmental alan (Post ve Warden, 2018).

Beyindeki serotonerjik nöronların çoğu *raphe nuclei*'de yer almaktadır. *Raphe nucleiden* köken alan nöronlar inisi ve çıkıcı yollar ile hipotalamus, amigdala, PFC, omuriliğin arka boynuzu, beyincik, talamus ve hipokampusa projeksiyon yaparlar ve bu nöronların limbik sistem fonksiyonları üzerinde önemli etkileri vardır (Kayaalp, 2012).



Şekil 2. Depresyonun monoamin hipotezi. Monoaminerjik nörotransmisyon, sol tarafta gösterilen 5-HT'nin veya sağ tarafta gösterilen presinaptik nöronlardan salınan NA aracılığıyla olur. 5-HT, triptofan hidroksilaz ile katalize edilerek triptofandan sentezlenir; NA ise tirozin hidroksilaz ile katalize edilerek tirozinden sentezlenir. Her iki nörotransmitter de presinaptik nöronda veziküller içinde depolanır ve sinaptik aralığa salıverilerek hem presinaptik hem de postsinaptik nöronları etkiler. Nörotransmitterlerin sinaptik etkisinin kesilmesi, spesifik 5-HT ve NA taşıyıcıları ile gerialımla ve 5-HT için presinaptik 5-HT1A ve 5-HT1B düzenleyici otoreseptörler, NA için ise α 2-NA-erjik otoreseptörler aracılığıyla salıverilmenin feedback kontrolü ile gerçekleşir. Monoamin oksidaz A (MAO-A) monoaminleri presinaptik olarak katabolize eder ve veziküler içeriği dolaylı olarak düzenler. 5-HT1B reseptörleri ile etkileşime giren protein p11, reseptörlerin işlevlerini artırır. Hem 5-HT hem de NA, guanin nükleotid trifosfat bağlayıcı protein ile bağlanmış siklik AMP ve fosfatidilinositole bağlanır. Depresyon hastalarından elde edilen ve monoamin eksikliği hipotezini destekleyen bulgular arasında, tirozin hidroksilazın inhibisyonu ile relaps görülmesi, diyetle alınan triptofanın tükenmesi, p11 seviyesinin azalması ve MAO-A'ya bağlanan spesifik ligandların artması verilebilir (Belmaker ve Agam, 2008).

Depresyonun 5-HTerjik hipotezi için yapılan çalışmalarla, depresyon hastalarında 5-HT metabolit seviyelerinde azalma olduğu kaydedilmiştir ve trisiklik antidepresanlar, seçici 5-HT gerialım inhibitörleri ve 5-HT ve NA gerialım inhibitörleriyle yapılan

alışmalar beyinde 5-HT seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, kronik antidepresan tedavisinin inhibitör presinaptik 5-HT_{1A} somatodentritik otoreseptör sayısını azalttığı (down-regulasyon) görülmüştür. Presinaptik otoreseptörler 5-HT salıverilmesini inhibe ettiğinden, bunların down-regulasyonu 5-HT salıverilmesini arttırmaktadır. Bununla birlikte, 5-HT sentezi için gerekli olan esansiyel aminoasit triptofanın eksikliği hastalarda depresyon benzeri davranışları indüklemektedir (Dean ve Keshavan, 2017).

5-HT, fetal sinir sisteminde nörogelişimsel bir sinyal olarak rol oynar. 5-HT sisteminin olgunlaşmasının en fazla doğum sonrası, erken çocukluk döneminde olduğu bulunmuştur. Nörogelişimin erken döneminde 5-HT seviyelerinde azalma görülmesi, hem morfolojik hem de davranışsal değişimleri tetikleyebilmektedir. Rodentlerde, PFC'deki piramidal hücrelerde atipik bir dendritik dallanma, 5-HT taşıyıcısını taşımayan farelerde yüksek ekstraselüler 5-HT seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (Lima-Odeja ve ark., 2017).

NA gerialımını inhibe eden trisiklik antidepresanlar, seçici NA gerialım inhibitörleri ve NA-DA gerialım inhibitörleri gibi ilaçlar ve NA salıverilmesini arttıran mirtazapin gibi ilaçların antidepresan olarak etkili olmasıyla, NA'nın da duygudurum düzenlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Noradrenerjik projeksiyonların çoğu locus coeruleustan ve geri kalanları lateral tegmental alan ile pontinden köken almaktadır (Kayaalp, 2012). Kronik stres locus coeruleusta noradrenalin sentezinde görev alan tirozin hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırmakta ve ayrıca hipotalamopitüiter adrenal eksen (HPA) etkileyerek, kortikotropin salıverici hormonun (CRH) salıverilmesini arttırarak NA sentezini ve salıverilmesini stimüle etmektedir (Dean ve Keshavan, 2017).

VTA'dan köken alan DAerjik nöronlar nucleus accumbense projeksiyon yaparak mezolimbik yolağı oluşturur ve ödöl ve motivasyona aracılık ederler. Anhedoni ve motivasyon kaybı dahil olmak üzere depresyonun nörovejetatif semptomlarının ödöl yolağının malfonksiyonu ile alakalı olması ve dopamin üretimi ile doğrudan alakalı olan Parkinson hastalığının depresyona neden olması gibi örnekler, değişmiş DAerjik transmisyonun ve mezolimbik yolağın depresyon patofizyolojisindeki önemini gösterebilmektedir. Buna ek olarak, bir antidepresan ajan olan bupropiyonun

beyindeki DA seviyelerini arttırması, DA'nın duygudurum regülasyonundaki rolünün bir göstergesidir (Dean ve Keshavan, 2017). Ayrıca, nomifensin gibi DA gerilim inhibitörlerinin ve pramipeksol gibi DA reseptör agonistlerinin antidepresan etkisi plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (Hasler, 2010). DA sisteminin olgunlaşmasının en fazla ergenlik döneminde olduğu ve ergenlik döneminde MAO-A inhibisyonunun DA, 5-HT ve NA metabolizmasını bozduğu bulunmuştur. Bu veriler, monoamin sinyalinin hem beyin mimarisini hem de yetişkin davranışlarını modellemede önemli olduğunu göstermektedir (Lima-Odeja ve ark., 2017).

5-HT, NA ve DA birbirleriyle ilişkilidir ve birbirlerinin beyindeki konsantrasyonlarını etkilerler. Örneğin, DA'nın, locus ceruleustan NA'nın salıverilmesi üzerinde bir inhibitör etkiye sahip olduğu ve buna karşın NA'nın sırasıyla $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ reseptörlerinin uyarılması yoluyla VTA'da DA salıverilmesi üzerinde bir uyarıcı ve inhibitör etki gösterilmiştir. Hem NA hem de DA, sırasıyla $\alpha 1$ ve D2 reseptörleri aracılığıyla dorsal raphe nükleustan 5-HT salınımını artırır. Bu bulgular, monoamin nörotransmitterlerin birbirinden izole değil, bütünleşik olarak birbirine bağlı olduğunu göstermektedir. Nörotransmitterlerden birinde meydana gelen bir değişikliğin diğer ikisinin işlevini etkilemesi oldukça mümkündür (El Mansari ve ark., 2010). 5-HT, NA ve DA'nın yanı sıra glutamatın da duygudurum regülasyon üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Ketamin bir N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistidir ve güçlü ve hızlı etkili bir antidepresan olarak etki gösterir. Klinik çalışmalar, ketaminin, geleneksel antidepresanlarda olduğu gibi, haftalar yerine saatler içinde oluşan hızlı bir antidepresan etkiye yol açtığını göstermiştir. Ketaminin, glutamaterjik nöronlarda glutamat salıverilmesinin inhibisyonunu azaltan GABAerjik internöronlarındaki NMDA reseptörlerinin antagonizması yoluyla hareket ettiği hipotezi öne sürülmüştür (Machado-Vieira ve ark., 2010). Bu disinhibisyon, daha sonra α -amino-3-hidroksi-5-metil-4 isoksazolepropiyonik asit reseptörlerine seçici olarak bağlanan glutamat ile ani bir glutamat artışına yol açar. Bu reseptörlerin artan uyarımı, hepsi de nöroplastisitenin artmasına yol açan ikinci mesajcı yollarına yol açmaktadır. Ketaminin de hipokampal piramidal nöronlarda beyin türevli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) salınımını ve nöroplastisiteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu

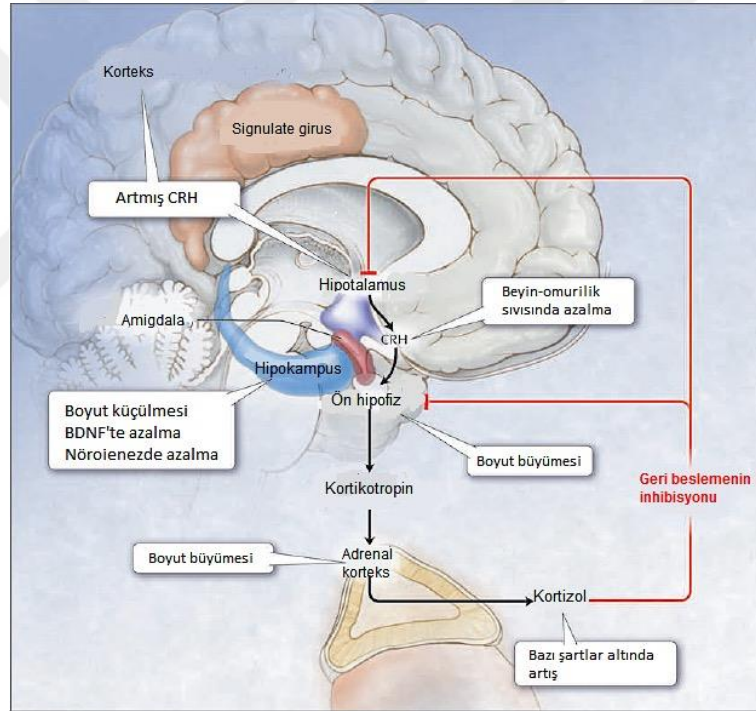
bulgular glutamatin, nöroplastisitenin korunması yoluyla duygudurum regülasyonuna katkısını göstermiştir (Iadarola ve ark., 2015).

4.1.2. HPA Eksen

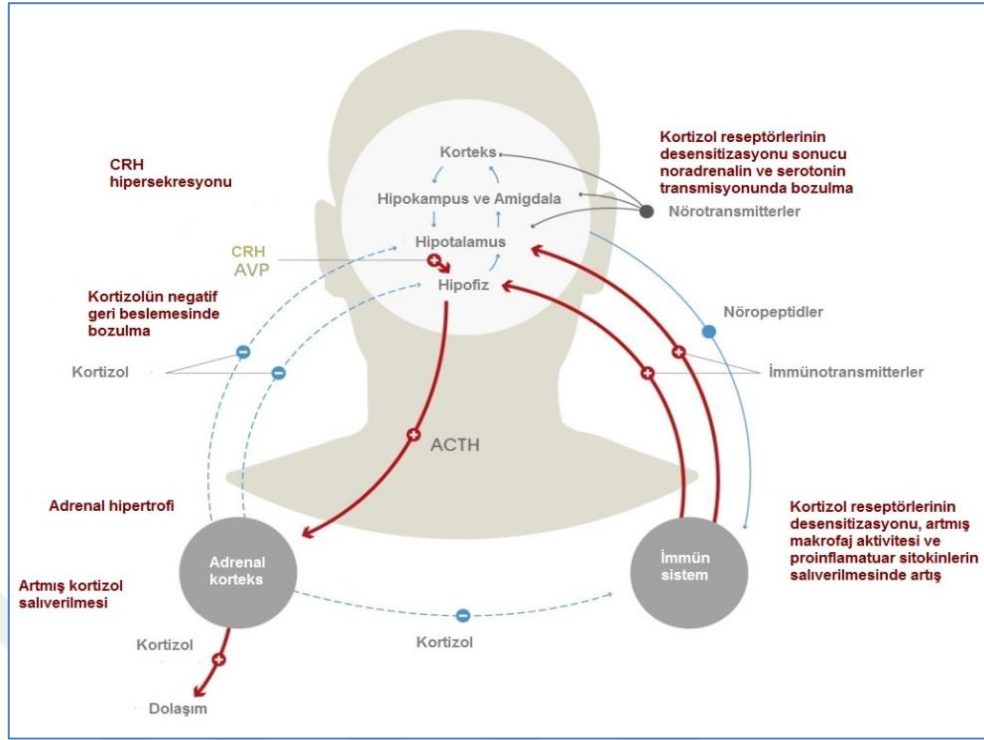
Beynin akut strese olan tepkisi, HPA'nın aktivasyonu ile başlar. Hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki (PVN) nöronlar, önhipofizde adrenokortikotropin hormonun (ACTH) sentezini ve salıverilmesini stimüle eden CRH salgırlar. ACTH, adrenal korteksten glukokortikoidlerin sentezini ve salıverilmesini stimüle eder; böylece glukokortikoidler genel metabolizma üzerindeki etkilerini gösterir (Nestler ve ark., 2002). HPA ekseninin aktivitesi, hipokampus ve amigdala dâhil olmak üzere birçok beyin yolağı ile kontrol edilir. Glukokortikoidler, hipokampal nöronları ve PVN nöronlarını güçlü bir şekilde regüle ederek HPA eksenini üzerinde güçlü geri besleme etkileri oluşturur. Fizyolojik koşullar altında görülen glukokortikoid seviyeleri, HPA aktivitesinin hipokampal inhibisyonunu geliştirmektedir. Ayrıca, genel olarak hipokampal işlevi artırabilir ve böylece kognitif yetenekleri geliştirebilirler. Bununla birlikte, uzun süreli ve şiddetli stres koşullarında glukokortikoid değerlerinin sürekli yükselmesi, hipokampal nöronlara, özellikle de CA3 piramidal nöronlarına zarar verebilir. Çok erken, erken veya daha sonraki dönemde maruz kalınan çevresel etkiler ve/veya sosyal stresörler yaşamın sonraki dönemlerinde hem metabolik (hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direnci gibi) hem de davranışsal değişiklik riskini arttırmaktadır. Bir çalışmada çocuklukta strese maruz kalmış depresyon hastası ergenlerde kortizol düzeylerinde artış olduğu ve bu durumun uzun süreli HPA eksenini disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Harkness ve ark., 2011).

Leptin çok erken ve erken dönem beyin gelişimi için önemli olan aksonal büyüme, nörogenez, hücre farklılaşması ve apoptoz gibi süreçler üzerinde önemli etkiye sahiptir. Çevresel koşullar, hipotalamik plastisite, BDNF ve leptin arasında bir bağlantı olduğu ve BDNF'in bu gelişim sürecinde mediyatör görevi olduğu öne sürülmüştür. Kronik stres plazma leptin seviyelerini düşürür ve davranış değişikliklerine neden olur. Rodentlerde yapılan bir çalışmada, stresin hipokampal nörogenezde azalmaya neden olduğu ve kronik leptin uygulamasıyla depresyon semptomlarının iyileştiği, hipokampal nörogenezin ise düzeldiği bulunmuştur (Garza

ve ark., 2012). Hayvan modellerinde görülen ve hipokampusta stresle indüklenen değişiklikler (ör., dendritik dallanmalarda azalma veya yeni nöronların doğması), depresyonlu bazı hastalarda belgelenmiş olan hipokampal hacimdeki küçük azalmalar ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, hipokampal hacimdeki azalmaların depresyon veya önceki bir nedenin sonucu olup olmadığı bilinmemektedir. Hayvan modellerinde bazı antidepresanların hipokampal piramidal nöronların dendritik dallanmalarında strese bağlı azalmaları tersine çevirdiği ve dentat girustaki nörojenez arttırdığı görülmüştür. Bununla birlikte, insan ya da hayvan modellerinde insan beyin görüntüleme bulgularına ya da depresyonun semptomatolojisine dendritik morfoloji ya da nörojenezin bağlanması için şu anda doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır (Nestler ve ark., 2002).



Şekil 3. Depresyonda HPA eksen. Depresyonun HPA eksen hipotezi, depresyonun altında yatan mekanizmanın strese karşı kortizol cevabındaki anormallikler olduğunu savunmaktadır. Şekildeki siyah oklar, beyin korteksi ve amigdala tarafından algılanan stresin hipotalamusa aktarılmasını, strese yanıt olarak CRH'nin, kan dolaşımına kortikotropin salıverilmesi için ön hipofiz bezini uyarmasını göstermektedir. Kortikotropin, kortizol salgılamak için adrenal korteksleri uyarır. Kırmızı çizgiler, kortizolün, sırasıyla, CRH ve kortikotropin üretimini baskılayarak, hipotalamusta ve hipofizde feedback inhibisyonunu indüklediğini göstermektedir. Depresyon hastalarından elde edilen ve HPA eksen hipotezini destekleyen bulgulara örnek olarak şiddetli depresyonda kortizol düzeylerinin yükselmesi, ön hipofiz ve adrenal korteks boyutlarının artması, beyin omurilik sıvısında CRH seviyelerinin ve limbik beyin bölgelerinde CRH ekspresyonunun artması verilebilir (Belmaker ve Agam, 2008).



Şekil 4. Depresyonda HPA ekseninin ve immün sistemin şematik gösterimi.

Depresyonda, HPA ekseninin negatif geri besleme kontrollerinin aşağı regülasyonu ile upregüle edilmiştir. CRH hipotalamustan hipersekresye edilir ve hipofizden ACTH salınmasına neden olur. ACTH, adrenokortikal hücreler üzerindeki reseptörlerle etkileşir ve kortizol, adrenal bezlerden salınır; adrenal hipertrofi de oluşabilir. Kortizolün dolaşımında bırakılması, kan glikozunun yükselmesi dâhil olmak üzere bir dizi etkiye sahiptir. Kortizolün hipotalamus, hipofiz ve immün sisteme negatif geri dönüşümü bozulmuştur. Bu, HPA eksenini ve fazla kortizol salınımının sürekli aktivasyonuna yol açar. Kortizol reseptörleri duyarsızlaşır ve pro-inflamatuvar immün aracılardan artan aktivitesine ve nörotransmitter transmisyonundaki bozukluklara yol açar (Blackburn-Munro ve Blackburn-Munro, 2001).

4.1.2.1. HPA eksenini ve depresyon

HPA ekseninin aktivasyonu ile oluşan stres cevabının, akut veya en azından sınırlı bir süre olması gerekmektedir. Bu sürecin zamana bağlı olması, eşlik eden geçici katabolik, antireprodüktif ve immünosüpresif etkiler zararlıdansa yararlıdır. Zamana bağlı olmanın aksine, kronik aktivasyon HPA ekseninin dengesizliği veya allostatik ile sonuçlanabilir. Yine de bazı bireyler HPA regülasyonundaki eksikliklere diğer bireylere göre daha yatkındır. Bu farklılıklar, genotipinin yanı sıra çevresel faktörlere de bağlıdır (Van Den Eede ve Claes, 2004).

Tablo 1. Majör depresyonda HPA eksenini ile ilgili bulgular (Van Den Eede ve Claes, 2004)

Araştırma Yöntemi	Elde Edilen Bulgular
Bazal hormon sekresyonu	- Plazma ve serebrospinal sıvıda CRH artışı - ACTH salgılanma vakalarında artış - Plazma kortizol seviyelerinde artış - İdrarda bulunan 24 saatlik kortizol seviyelerinde artış
Görüntüleme çalışmaları	- Azalmış hipokampal hacim ve hipokampus şeklinde değişiklikler - Hipofiz bezi büyümesi - Adrenal hipertrofi
Depresyon hastalarında postmortem bulgular	- Hipotalamusun paraventriküler nucleus nöronlarında artmış CRH ekspresyonu ve artmış CRH mRNA seviyeleri - Hipofiz CRH reseptör downregülasyonu
Fonksiyonel testler	- Deksametazon uygulamasından sonra kortizol salgısının baskılanmasında azalma - Kombine deksametazon-CRH testine ACTH ve kortizol yanıtında artma - CRH uygulamasına ACTH yanıtında baskılanma

4.1.3. Nörotrofik faktörler

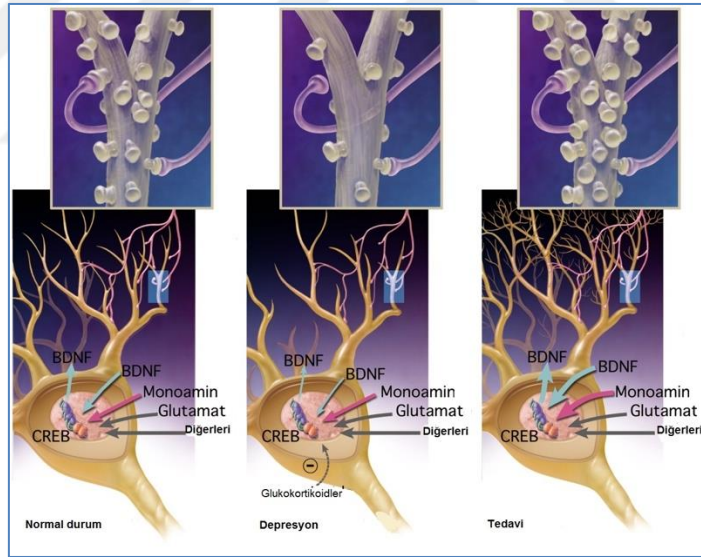
Nörotrofik faktörler ilk olarak nöronal büyümeyi regüle eden ve gelişme sırasında farklılaşan yapılar olarak karakterize edilmişken, günümüzde plastisite, adult nöron ve glia hayatta kalımının potent regülatörleri olarak bilinmektedir (Nestler ve ark., 2002). Nörogelişimsel olarak eksprese edilen büyüme faktörleri yetişkin beyinde plastisiteyi de düzenlediğinden, hipokampus ve diğer ön beyin bölgelerinde görülen hacimsel azalmalar depresyonun nörotrofik faktör hipotezini desteklemektedir (Krishnan ve Nestler, 2008). Antidepresan tedavisi ile bu eksikliğin geri döndürülebilmesi depresif semptomların çözümüne yarar sağlayabilmektedir (Nestler ve ark., 2002).

Sinir büyüme faktörü ailesinin bir üyesi olan BDNF, beyinde en yüksek oranda eksprese edilen nörotrofik faktörlerden biridir ve sinapslarda aktiviteye bağlı salıverilmenin yanı sıra gen ekspresyonu düzeyinde de regüle edilebilir. Stres, BDNF ekspresyonunu, hipokampus ve PFC'deki mesajcı RNA ve proteinin seviyelerini azaltarak etkiler. BDNF'in depresyondaki olası rolü, postmortem serebral korteks çalışmalarında BDNF düzeyinin azaldığını gösteren çalışmalarla desteklenmektedir. Bunun yanında, bu çalışmalarda BDNF'in kandaki seviyesinin de depresyon hastalarında azaldığı kaydedilmiştir (Duman, 2014).

BDNF heterozigot delesyonlu mutant farelerde depresyon benzeri davranışların araştırıldığı umutsuzluk, anksiyete ve anhedoni modellerinde beklenildiği gibi bir depresif fenotipe ulaşamamasına rağmen, BDNF delesyonunun depresyon benzeri davranışlara karşı hassasiyeti arttırdığı bulunmuştur. BDNF delesyonlu farelerin depresyon benzeri davranış göstermemesi BDNF'in bölgeye özel etkilerinden kaynaklanabileceği, BDNF'in mezolimbik DAerjik sistemde prodepresan etki gösterirken, PFC ve hipokampusta antidepresan etki gösterdiği görülmüştür. Bu olasılık, BDNF'in hipokampus spesifik olarak ekspresyonunun azaltılmasının (knockdown) depresyon benzeri davranışlar oluşurmasıyla desteklenmektedir. Nöronal morfoloji çalışmaları, normal dendrit ve omurga bütünlüğünün korunmasında BDNF'in önemini göstermektedir. BDNF heterozigot delesyon mutantların, kronik stresin etkilerine benzer şekilde, dendrit uzunluklarında azalma ve hipokampuslarında dallanma kaydedilmiştir. Hipokampusta ve PFC'de benzer dendrit ve sinaptik bozukluklar, mutant farelerde, BDNF Val66Met polimorfizmindeki işlev kaybıyla birlikte gözlenmiştir. İnsan popülasyonunun yaklaşık %25'inde bulunan bu polimorfizm, BDNF'nin proses, taşıma ve aktiviteye bağlı salıverilmesini azaltır. Met allelinin taşıyıcılarının erken yaşam stresine veya travmaya maruz kaldıklarında depresyon geliştirme riskleri yüksektir ve hipokampal hacimlerinde azalma görülmektedir. Bu çalışmalar, stresin BDNF ekspresyonunu azalttığını ve BDNF kaybının veya salıverilmeyi azaltan mutasyonun dendrit morfolojisi ve davranışını olumsuz etkilediğini göstermektedir (Duman, 2014).

Nörotrofik hipotez, yetişkin beyindeki en yaygın nörotrofik faktörlerden biri olan BDNF'e dayanmaktadır. Akut ve kronik stres dentate gyrus ve hipokampusun piramidal hücre yüzeylerinde BDNF ekspresyonunu düşürmektedir. Bu azalmanın hem stres kaynaklı glukokortikoidlerin ve 5-HTerjik transmisyonun modülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (Smith ve ark., 1995). Diğer taraftan, kronik antidepresan uygulaması, hipokampal BDNF seviyelerini arttırmaktadır. Bu etkinin, kısmen de olsa transkripsiyon faktörü cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein aracılığıyla gerçekleştiğine dair bulgular kaydedilmiştir. Bu bulgular BDNF'in antidepresan ilaçlar tarafından uyarılan upregülasyonunun, hipokampal nöronlarda stres kaynaklı bir hasarın onarılmasına ve kırılğan nöronların daha fazla hasardan korunmasına yardımcı olabileceğini ortaya koymaktadır. Dahası, BDNF'in

hipokampusta uzun dönemli potensiyalizasyonu güçlendirdiği ve diğer sinaptik plastisite formlarını arttırdığı bildirilmiştir. BDNF seviyelerinde antidepresanlar tarafından indüklenen artış hipokampal fonksiyonu destekleyebilir. Antidepresan ilaçlara olan yanıtın geç olmasının sebebi olarak BDNF düzeylerinin yavaş yavaş yükselmesi gösterilebilir (Nestler ve ark., 2002). Bu bulgulara rağmen, hipokampusta BDNF fonksiyonunun depresyonla olan ilişkisini gösteren doğrudan bir kanıt bulunamamaktadır. Ancak, BDNF veya nörotropin-3'ün dentat girusa veya hipokampusun CA3 bölgesine uygulanmasıyla zorunlu yüzmeye testi (forced swim test, FST) ve öğrenilmiş çaresizlik testlerinde antidepresan benzeri etkiler görülmüştür (Nestler ve ark., 2002). BDNF hipotezini test etmekteki tek engel, BDNF'i olmayan farelerin doğumdan kısa süre sonra periferik komplikasyonlar nedeniyle ölmesidir. Erişkinliğe kadar hayatta kalan şartlı BDNF knock-out fareler ile yapılan bir çalışmada, farelerde anksiyete benzeri davranışlarda artma ve obezite görülmüş ancak depresyon benzeri davranışlara rastlanmamıştır (Rios ve ark., 2001).



Şekil 5. Depresyonda nörotrofik faktörler. Üstte, normal hipokampal piramidal nöron ve onun glutamaterjik, monoaminerjik ve diğer nöronlar tarafından innervasyonunu ve BDNF tarafından regülasyonunu göstermektedir. Altta, şiddetli stres bu nöronlarda dendritik arborizasyonlarda azalma ve BDNF ekspresyonunda azalma dahil olmak üzere birçok değişikliğe neden olması gösterilmektedir. BDNF'deki azalmaya kısmen BDNF ekspresyonunu kontrol eden normal transkripsiyon mekanizmalarına müdahale edebilecek glukokortikoid artışı aracılık eder. 3. bölümde ise antidepresan tedavisi sonrasında hipokampal nöronların dendritik arborizasyonlarındaki ve BDNF ekspresyonundaki artış şematize edilmektedir (Nestler ve ark., 2002)

Hipokampal BDNF seviyeleri ile depresyon oluşumu ve depresyonun antidepresan ilaç uygulaması ile tedavisi arasındaki bağlantıyı kurmak için ek çalışmalar

yapılması faydalı olabilir. Aynı zamanda, hipokampal fonksiyonda stres ve antidepresanlarla indüklenen değişikliklerde BDNF haricinde diğer birçok nörotrofik faktörün ve hipokampus dışındaki nörotrofik mekanizmaların etkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir (Nestler ve ark., 2002).

4.1.4. Nöroplastisite

Nöronal fonksiyonlar çevresel uyaranlara, duygulara, yaralanmaya ve benzerlerine tepki olarak ortaya çıkan dinamik süreçlerdir. Glutamaterjik sinaptik iletimde, özellikle de uzun dönemli potansiyalizasyon ve uzun dönemli depresyona bağlı değişikliklerin yaşandığı hipokampus bağımlı ilişkisel anıların kodlandığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, hem uzun dönemli potansiyalizasyon hem de uzun dönemli depresyon stresle ilişkili duygusal durumlara duyarlıdır. Sinaptik plastisitenin disfonksiyonu depresyon, otizm ve uyuşturucu bağımlılığı gibi birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkilidir (Wang ve ark., 2015). Depresyon ve nöral plastisite arasındaki bağlantı üzerine yapılan çok sayıda çalışma, bazı mekanizmaları ortaya çıkarmış olsa da, depresyonun nörobiyolojik mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir. Stres, ağrı ve kognitif bozukluk gibi olumsuz uyaranlar, hem depresyon hem de nöral plastisitede değişiklikler ile sonuçlanabilir. Depresyonun nöroplastisite hipotezi, nöral plastisite disfonksiyonunun depresyonun temel patomekanizması olduğunu savunmaktadır (Wang ve ark., 2015).

Hipokampus, depresyon araştırmasında en çok çalışılan beyin bölgesidir. Yapısal olarak, hipokampus limbik sistemin bir parçasıdır ve duygu ile ilişkili beyin bölgeleri, örneğin PFC ve amigdala ile sinir lifi bağlantısı geliştirir. Ek olarak, hipokampus yüksek seviyelerde glukokortikoid reseptörleri ve glutamat içerir ve HPA eksenini düzenler. Bu da onu stres ve depresyona daha duyarlı hale getirir. Hipokampal plastisitedeki değişiklikler stres ve diğer negatif uyaranlardan kaynaklanabilir. Stres, hipokampal plastisiteyi birçok yönden etkiler. Kronik ve şiddetli stresin, hayvan depresyon modellerinde hipokampusa bağlı açık belleği bozduğu gösterilmiştir. Hipokampal sinaptik plastisitenin, hipokampusa bağlı açık bellek oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Şiddetli stresin rodent modellerinin hipokampuslarında uzun dönemli potansiyalizasyonu zayıflattığı ve uzun dönemli depresyonu güçlendirdiği görülmüştür. Stres ayrıca hipokampusta

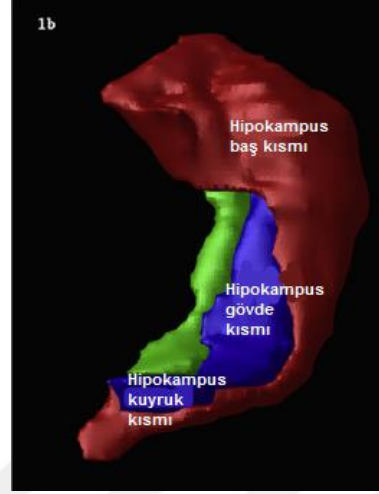
nöronal dendrit dallanması ve plastisitesini azaltabilir. Ayrıca, stres HPA ekseninin aktivasyonunu tetikleyerek kortikosteroid düzeyini yükseltebilir ve hipokampal nörojenezi downregüle edebilir. Ek olarak, nöropatik ağrının neden olduğu depresyon benzeri davranış, tümör nekrozis faktör-1 (TNF-1) reseptör sinyali yoluyla hipokampal nörojenez ve plastisite ile ilişkili olabilir. Depresyonda hipokampal plastisite, hipokampal hacimsel değişiklikleri, hipokampal nörojenezi ve hipokampal nöron apoptozunu içerir (Liu ve ark., 2017).

Sinaptik plastisite beynin en önemli ve önemli işlevlerinden biridir. Bir sinapsta transmisyonun etkinliği, çevreye uyum sırasında nöronlar ve nöronal devreler arasındaki bağlantının modülasyonuna bağlıdır. Stres, hipokampusta sinaptik plastisite üzerinde büyük etkiler yaratır ve hipokampusun farklı alt bölgelerinde farklı etkiler gösterir. Stres hipokampusun CA3 bölgesinde uzun dönemli depresyonu fasile ederken, uzun dönemli potensiyalizasyonu zayıflatabilir. Bunun yanı sıra, depresyon hayvan modellerinde hipokampal uzun dönem potensiyalizasyon için gerekli olan sinaptik proteinleri ve büyüme faktörlerini downregüle edebilir (Liu ve ark., 2017).

Depresyon hastalarında hipokampus hacimlerinde anlamlı bir azalma olduğu raporlanmıştır. Bu durum, hem yetişkin hem de adolesan hastalarda, ilk veya tekrar eden vakalar için farklılık olmaksızın görülmektedir (Sheline, 2011). Hipokampus ve PFC'de görülen hacimsel değişiklikler depresyonda artmış glukokortikoid seviyelerinin, nöron ve glialardaki bozulmanın, atrofinin ve nöron ölümünün sonucu olabilir (Duman ve Aghajanian, 2012).

Depresyonlu hastalarda yapılan manyetik rezonans görüntülemelerinin çoğunda toplam hipokampus hacminde azalma kaydedilmiştir. Ancak, hipokampus boy eksenini doğrultusunda insanlarda baş-gövde-kuyruk, rodentlerde ise ventral-dorsal olarak alt kısımlara ayrılabilir. Yeni hacimsel manyetik rezonans görüntüleme analizleri bu alt kısımların ölçümüne yöneltilmiştir. Yapılan çalışmalarla kısımların hangi miktarda hacim kaybettikleri ve depresyonda hangi alt kısımların hangi şekilde etkilendiği araştırılmıştır. Neumeister ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Neumeister ve ark., 2005), nükseden depresyon hastalarında baş kısmına kıyasla gövde ve kuyruk kısımlarının toplamının bilateral olarak daha küçük olduğu bulunmuştur. Macqueen

ve arkadaşlarının çalışmasında ise, tedavinin 8. haftasında klinik remisyon kriterlerine uyan hastaların tedavi öncesi gövde/kuyruk hacim oranlarının remisyon yaşamayanlara göre daha fazla olduğu kaydedilmiştir (MacQueen ve ark., 2008).



Şekil 6. Sağlıklı bir insanda hipokampus alt kısımlarının 3D rekonstrüksiyonu (Malykhin ve Coupland, 2015).

Düşünme ve davranış düzenlemelerinin sinirsel merkezi olan PFC de depresyonla ilişkilidir. Anatomik bağlantılar ve fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde, PFC, ventromedial ve dorsolateral bölüm olmak üzere iki alt bölgeye ayrılabilir. Ventromedial PFC negatif duyguların oluşumu dahil olmak üzere marazi durumların regülasyonu ile ilgilenirken, dorsolateral PFC dikkat kontrolü gibi kognitif fonksiyonlara aracı olmaktadır (Miller ve Cohen, 2001). Her iki kısmın da depresyonda önemli rolleri olduğu, fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir. Depresyon progresyonu sırasında ventromedial PFC’de hiperaktivite ve dorsolateral PFC’de hipoaktivite görülürken; psikoterapi veya ilaç tedavisi sonucu iyileşme döneminde ventromedial PFC’de hipoaktivite ve dorsolateral PFC’de hiperaktivite görülmüştür (Koenigs ve Grafman, 2009).

Amigdala, duygusal modülasyon ve hafıza kodlamasında önemli bir rol oynar ve korku koşullandırması için kritik bir nöronal plastisite bölgesidir. Amigdalanın depresyonla ilişkili morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri birçok çalışmada doğrulanmıştır. Bunun aksine, hipokampus ve PFC ile stres ve depresyon, amigdala ve ventral duygusal ağda sinaptik plastisiteyi artırır. Stresin, PFC ve hipokampusta

dendrit büzülmesini ve bazolateral amigdalada piramidal ve dikensi nöronların dendritik dallanmasını indüklediği bulunmuştur. Stresin neden olduğu sinaptik plastisitede merkezi bir rol oynadığı bilinen BDNF'in ekspresyonu sıçanlarda, bazolateral amigdalada artmış ancak hipokampal CA3'te azalmıştır. Depresyon, insanlarda amigdalada NMDA reseptöründe glutamat sinyalizasyonunu kesintiye uğratmıştır. Neonatal glukokortikoid tedavisi uzun dönem potensiyalizasyon cevabını, amigdalanın lateral nükleusunda mitojen ile active edilen protein kinazların fosforilasyon seviyesini arttırmış ve yetişkin sıçanlarda depresyon benzeri davranış oluşumunu desteklemiştir (Ko ve ark., 2014).

4.1.5. Diğer hipotezler

4.1.5.1. Nöronal devre hipotezi

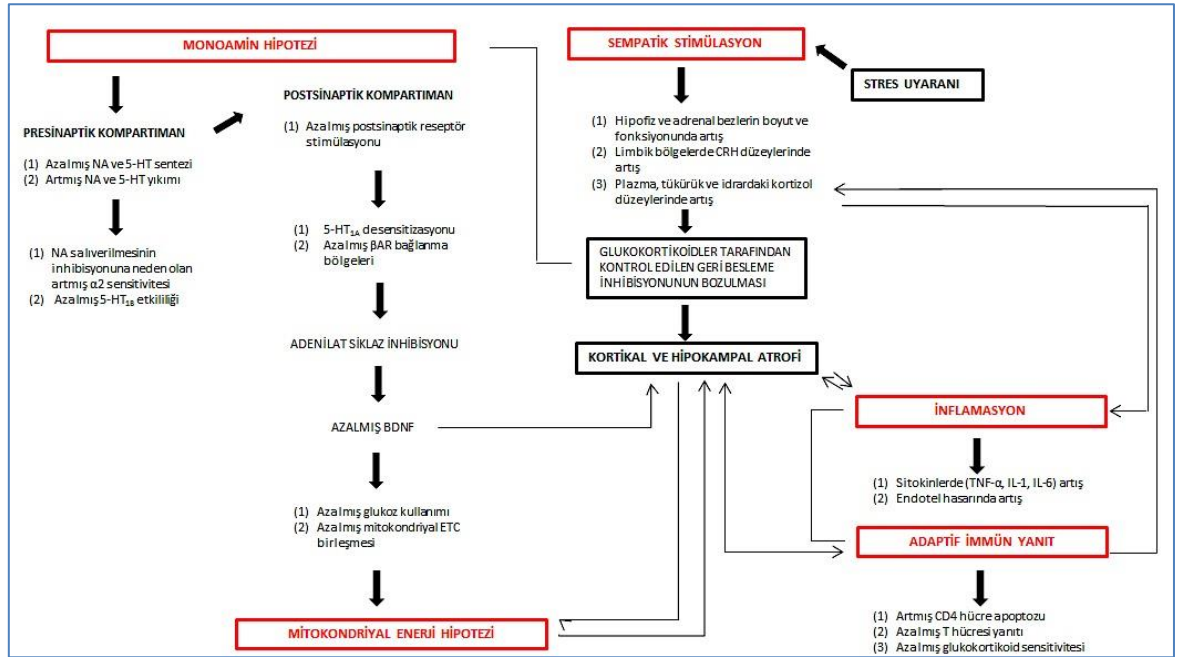
Çeşitli beyin bölgeleri ve devreleri duyguları,  d lleri ve yürütme işlevlerini düzenler ve bu birbirine bağlı limbik bölgelerdeki işlev bozuklukları, depresyon ve antidepresan eylemlerle ilişkilendirilmiştir. Depresyon hastalarının postmortem ve n roɡ r nt leme çalışmalarının büyük bir bölümü, depresyonun değersizlik ve suçluluk duyguları gibi bilişsel yönlerine aracılık ettiği düşünülen bölgeler olan prefrontal korteks ve hipokampusta gri madde hacmi ve glial yoğunlukta azalma bildirmiştir (Krishnan ve Nestler, 2008).

Depresyon hastalarında, bölgesel kan akımı çalışmaları, ağrı, saldırganlık, cinsel işlevsellik ve yeme davranışlarını yönlendiren ventromedyal PFC'de hiperaktivite, risk değerlendirmesini, uyumsuz ve tekrarlayıcı duygulanım durumlarını modüle eden lateral orbital PFC'de hiperaktivite ve yürütme işlevini, çaba gerektiren sürekli dikkat ve işleyen bellek süreçlerini sürdüren dorsolateral PFC'de hipoaktivite gözlemlenmiştir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi paradigmaları kullanan bağlanma çalışmalarıyla amigdala ve anterior singulat korteks bölgeleri arasındaki iletişimin azalması gözlemlenmekte ve korteksin negatif duygulara aracılık eden, genellikle yukarıdan aşağı kontrol (top-down control) olarak adlandırılan ve subkortikal alanları düzenleyen kapasitesinin azaldığı açıklanmaktadır (Chirita ve ark., 2015).

4.1.5.2. MikroRNA (miRNA) hipotezi

21. yüzyılın başlangıcından beri, genom, hücre fonksiyonlarını regüle eden proteinleri şekillendiren mesajcı RNA'ya ek olarak, kodlama yapmayan RNA olarak tanımlanan miRNA'ların küçük bir kısmını oluşturmaktadır. miRNA'lar, hedef RNA'ların translasyonunu bölme veya baskılama ile gen fonksiyonunu kontrol eden düzenleyici moleküllerdir. Bazı miRNA'ların disregülasyonu hastalıklarla ilişkilendirilmektedir ve miRNA seviyeleri biyoışaretleyici olarak değerlendirilen gerçek zamanlı PCR ile ölçülebilmektedir. Buna ek olarak, miRNA'lar gen transkripsiyonunu ve protein sentezini etkilemek amacıyla *in vivo* antagomir uygulanarak kapatılabilmektedir. miRNA'lar nörotrofik faktörler gibi nöron hayatta kalımında, sinaptogenezde ve nöral plastisitede görev yaparlar. miR-30e, miR-182 ve miR-132 dahil olmak üzere çeşitli miRNA'daki değişiklikler depresyonda etkili bulunmuştur. MiR-182 ve miR-132 BDNF ekspresyonunu negatif olarak regüle ederler ve depresyon hastalarının serum değerlerinde artmış bulunmuşlardır. Bu bulgular, miRNA'ların gelecekteki fonksiyonel çalışmalarının psikiyatrik bozuklukların özgün tedavilerine dahil olabileceği düşünülmektedir (Villanueva, 2013).



Şekil 7. Depresyonun etyopatolojik hipotezleri arasındaki karşılıklı etkileşimler.

Depresyonun klasik patogenetik hipotezlerinin yanı sıra, hastaların üçte birinde ilaç tedavisine yanıt eksikliğinin üstesinden gelinmesi açısından yeni hipotezlere ihtiyaç duyulmaktadır (Ferrari ve Villa, 2017)

Bu hipotezlere ek olarak, yapılan çalışmalarda gözlemlenen diğer bulgular da verilebilir.

Tablo 2. Yeni hipotezler ve bulguların değerlendirilmesi (Hasler ve ark., 2005)

Yeni Hipotezler	Destekleyen bulgular	Zayıflatan bulgular
Artmış glutamaterjik nörotransmisyon	PFC’de glutamat ve glutamin seviyelerinin azalması ve bir NMDA antagonisti olan ketaminin intravenöz uygulamasının hızlı ve uzun süreli antidepresan etkiye neden olması	Oksipital lobda glutamat seviyelerinin azalması ve antidepresanların beyinde AMPA reseptörlerini etkileyip etkilemediğinin bilinmemesi
Azalmış GABAerjik nörotransmisyon	Plazma, beyin omurilik sıvısı, dorsolateral prefrontal korteks ve oksipital kortekste GABA seviyelerinin azalması, GABAerjik etkinliği antidepresan etkiye neden olması ve prefrontal kortekste GABA nöronlarının immünoreaktivitesinin azalması	GABA’nın beyin sinapslarının %30’unda özelleşme olmaksızın oluşması ve manyetik rezonans görüntülemesi değerlendirmelerine göre depresyonda PFC GABA değerlerinde farklılık olmaması
Anormal sirkadyan ritim	Bazı depresyon hastalarının duygudurum, uyku, sıcaklık ve nöroendokrin salgılarında anormallik olması ve ışık tedavisinin antidepresan etkilerinin olması	Ritim ile alakalı genlerle depresyon arasındaki ilişkinin bağdaşmaması
Monoamin-asetilkolin dengesizliği	Bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan fizostigminin uygulamasıyla insanlarda depresif modun indüklenebilmesi ve nikotinik asetilkolin reseptör antagonistlerinin antidepresanları potansiyalize etmesi	Bir nikotinik asetilkolin reseptör antagonisti olan mekamilaminin depresyon semptomlarını azaltması ve antidepresanların çoğunun antikolinergik olmaması

4.2. Stres

Stres uzun bir süre, majör depresyon dahil olmak üzere bir dizi hastalığın başlangıcı için tetikleyici olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, hangi stresin hastalığa dönüştüğünün mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Stresin immünosüpresif etkilerine çok fazla ilgi gösterilmesine rağmen, son veriler stresin bağışıklığın belirli yönlerini, özellikle doğal inflamatuvar bağışıklık yanıtını aktive edebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, bağışıklık tepkisi üzerindeki stres etkileri,

özellikle doğuştan gelen immün inflamatuvar yanıt, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar da dâhil olmak üzere stresin hastalığa katkısında önemli ve uygun bir yol olabilir (Cowles ve Miller, 2009).

4.2.1. Stres ve kadın üreme sistemi

Toplumda, ekonomide, kültürde, yaşama ortamında ve çalışma düzenindeki değişiklikler ile kadınlar artan bir stres altında yaşamaktadır. Strese maruziyetin üreme bozukluklarıyla bağlantılı olduğu gösterilmiş olup, gebelik öncesi stresin gebe kalma zamanını uzattığı ve infertilite riskini arttırdığı gösterilmiştir (Dong ve ark., 2017).

Kadın üreme sistemi HPA eksenini tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamusun preoptik ve arkuat nükleus bölgelerinde gonadotropin salıverici hormon salgılayan nöronlar, hipofizeal portal sisteme salgılanır ve daha sonra östradiol ve progesteron salgılamak için yumurtalığı aktive eden folikül uyarıcı ve luteinize edici hormonların üretimini uyarır. Santral sinir sisteminin diğer bölümleri, uterus, genital bölgeler ve cilt gibi diğer hedef dokulara ek olarak, gonadal steroidler ve diğer bir over hormonu olan inhibin, folikül uyarıcı ve luteinize edici hormonların salınımında negatif feedback etkileri ortaya çıkarır (Chrousos ve ark., 1998).

Gebelik, 12 haftadan sonra artmış HPA eksenini fonksiyonu ve kortizol ve ACTH dahil olmak üzere aşamalı olarak artan stres hormonları ile karakterize olan ve değerlerin en fazla Cushing sendromunda görülen değerlere ulaştığı bir ortamdır. Özellikle stres hormonu salıverilmesinin zamanlaması ve salımların periferik dokulardaki yeri gebelik bakımı ve fetal gelişim için belirleyicidir. Kadın üreme sisteminin aktivitesini baskılayan dolaşımdaki kortizol ve adrenal androjen seviyelerinin artması nedeniyle, kökleşmiş Cushing sendromunda gebelik nadir görülmektedir (Nakamura ve ark., 2008). CRH, HPA ekseninin başlıca düzenleyicisidir ve uterus, plasenta ve over dahil olmak üzere kadın üreme dokularının çoğunda bulunmaktadır. Over CRH, foliküler olgunluk, ovülasyon, lutealiz süreçlerinde etkinken, plasental CRH plasental trofoblastların endokrin fonksiyonlarının modülasyonunda, östrojen, ACTH ve prostaglandin üretiminin modülasyonunda görev almaktadır (Nakamura ve ark., 2008).

Kadınların üreme potansiyeli over rezervine dayanmaktadır ve iyi over rezervi daha fazla folikül sayısını göstermektedir. Anti-Müllerian hormonu, büyümekte olan küçük foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan bir glikoproteindir ve over rezervinin güvenilir bir klinik göstergesi olarak kabul edilmektedir (Kwee ve ark., 2008). Psikolojik strese bağlı olarak HPA ekseninin aktive olduğu, over folikül hücrelerinin oksidatif hasarına bağlı olarak büyüyen foliküllerin kaybedildiği ve buna bağlı olarak Anti-Müllerian hormonunun azaldığı görülmüştür (Dong ve ark., 2017).

4.3. İnflamasyon

Günümüzde mevcut depresyon tedavileri genellikle monoamin nörotransmisyonuna hedeflenmiştir ancak antidepresanlar hala birçok vakada etkililik yönünden zayıf kalmakta, remisyon ve düşük tedavi cevabı görülmektedir. Depresyon patofizyolojisini araştırmak amacıyla yapılan son çalışmalarla edinilen bilgilerle, depresyon oldukça kompleks ve bütünleşmiş mekanizmalardan oluştuğu ve monoamin hipotezinin bunun yalnızca bir parçası olduğu anlaşılmıştır (Şahin ve ark., 2016a). Nöroinflamasyon, doğuştan gelen ve vücuda zararlı olabilecek her türlü uyarıcı uzaklaştırmak için çalışan bir mekanizmadır ve sitokinler ve kemokinler başta olmak üzere çeşitli immün faktörler tarafından düzenlenir. Özellikle proinflamatuvar sitokinler, TNF- α ve interlökin (IL)-1 sitokin ailesi başta olmak üzere, advers bir uyarana cevap olarak beyinde inflamatuvar reaksiyonları başlatmakla ve inflamasyon bölgesinde lökositleri ve IL-6 üretimini etkileyerek antiinflamatuvar sitokin ve immün faktörlerin sentezini artırarak nöroinflamasyonu devam ettirmekle görevlidirler (Singhal ve ark., 2014). Nöroinflamasyonun nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklardaki rolü bilinmektedir. Ayrıca hastalık davranışı, kognisyonda ve hafızada azalma, yaşa bağlı olarak immün sistem sensitizasyonu gibi durumlarla da ilişkilidir (Schiepers ve ark., 2005).

4.3.1. Sitokinler

Tüm bağışıklık hücreleri, miyeloid veya lenfoid hücre çizgileri boyunca nihayetinde farklılaşan hematopoietik kök hücrelerdir. İmmün hücre farklılaşması ve işlevi sitokinler dahil olmak üzere bir dizi faktör tarafından yönlendirilir. Sitokinler, aktive edilmiş nötrofiller, monositler/makrofajlar, lenfositler, doğal öldürücü hücreler, glia

(astrositler ve mikrogliya), endotelial hücreler, fibroblastlar ve adipositler dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen hücreler arası sinyal molekülleridir (Cowles ve Miller, 2009). Spesifik biyolojik aktiviteleri değişiklik gösterebilir ancak genel olarak proinflamatuvar ve antinflamatuvar olmak üzere iki grupta toplanabilirler. Proinflamatuvar sitokinler, inflamasyon sürecinde direkt veya indirekt etkisi olan IL-1 β , IL-6, interferon (IFN)- γ ve TNF- α 'dır. Antinflamatuvar sitokinler ise proinflamatuvar araçların üretimini ve hücrel aktivasyonu etkisizleştirerek immün cevabı azaltırlar. IL-4, IL-10 ve IL-13 bu grupta olmakla beraber, IL-8 gibi bazı sitokinler, sitokin konsantrasyonuna bağlı olarak her iki rolü de üstlenebilir (Schiepers ve ark., 2005).

Son zamanlardaki çalışmaların çoğunun sitokinin pro- veya anti-inflamatuvar etkilerden ziyade pleiotropik olduğunu göstermesine rağmen, proinflamatuvar sitokinler depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Sitokinler genellikle fizyolojik koşullar altında düşük seviyelerde kalır. Bununla birlikte, santral sinir sistemindeki (SSS) mikroçevre travma, enfeksiyon veya iskemik atak gibi yaralanmalarla değiştiğinde, sitokinler glial hücreler tarafından aktive edilir ve sitokin seviyeleri normal veya fizyolojik koşullara göre 100 kat artar (Kim ve ark., 2016).

Periferik sitokin üretimi, immün aktivasyon durumuna ve nöroendokrin etkilere bağlı olarak gelişebilir. Nöroendokrin etki bağlamında, HPA ekseninin final bileşeni olan adrenal korteks tarafından üretilen kortikosteroidlerin etkisi en önemli etkidir. Özellikle kortizol olmak üzere kortikosteroidlerin immün cevabın regülasyonunda ve buna bağlı olarak sitokin üretiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Hâlbuki, düşük kortikosteroid konsantrasyonunun proinflamatuvar sitokin üretiminde etkili olurken, yüksek konsantrasyonlar immunosupresif etki yaratır (Schiepers ve ark., 2005).

Sitokinler, 5-HT, NA ve DA'nın monoaminerjik nörotransmisyonuyla ilişkilendirilmiştir. Beynin çeşitli bölgelerinde oluşan nörokimyasal değişiklikler sitokinlere spesifiktir. Sıçanlara sistemik sitokin uygulaması, periferik immün aktivasyonu taklit ettiğinden bu sinyalci moleküllerin santral etkisini ölçer ve böylece direkt veya indirekt olarak SSS'de sitokin seviyelerini düzenler (Schiepers ve ark., 2005). Sistemik IL-1 β uygulamasının sıçan beyinde hipotalamik çekirdek,

nucleus accumbens ve hipokampus dahil olmak üzere limbik bölgelerde DA, NA ve 5-HT aktivitelerinde artış gözlemlenmiştir (Song ve ark., 1999). Intraserebroventriküler IL-1 β uygulamasının ise sıçanlarda hipokampal ekstraselüler serotonin konsantrasyonlarını arttırdığı kaydedilmiştir (Linthorst ve ark., 1995).

Tablo 3. Sitokinler ve çeşitli özellikleri (Schiepers ve ark., 2005)

SİTOKİN	FAMİLYA	ÜRETİCİ HÜCRELER	SINIF
IL-1	Belirlenmemiş	Makrofajlar	Proenflamatuar
IL-2	Hematopoetinler	T hücreleri	Proenflamatuar
IL-4	Hematopoetinler	T hücreleri	Antienflamatuar
IL-6	Hematopoetinler	Makrofajlar, T hücreleri	Proenflamatuar
IL-8	Kemokinler	Makrofajlar	Proenflamatuvar Antienflamatuvar
IL-10	Belirlenmemiş	Makrofajlar, T hücreleri	Antienflamatuar
IL-12	Belirlenmemiş	Makrofajlar, B hücreleri	Proenflamatuar
IL-13	Hematopoetinler	T hücreleri	Antienflamatuar
TNF- α	TNF familyası	Makrofajlar, NK hücreler	Proenflamatuar
TNF- β	TNF familyası	T hücreleri, B hücreleri	Proenflamatuar
IFN- α	Interferonlar	Lökositler	Proenflamatuar
IFN- γ	Interferonlar	T hücreleri, NK hücreler	Proenflamatuar

4.3.2. Depresyon ve inflamasyon

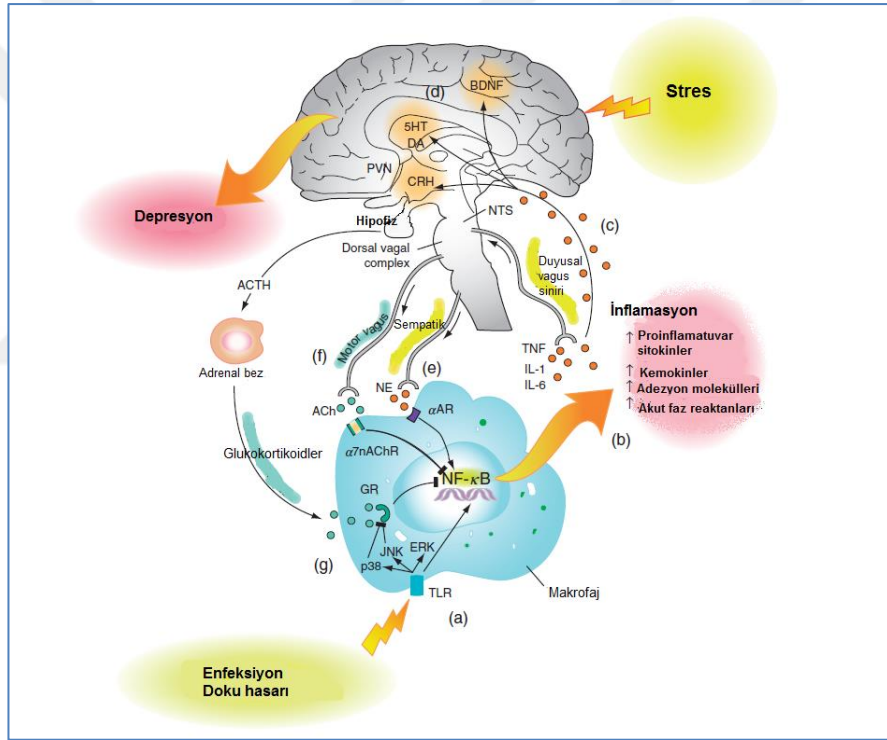
Yapılan birçok deneysel çalışma ve meta analiz, depresyon hastalarının beyinlerinde nöroinflamasyona neden olan, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ekspresyonlarında artma olduğunu raporlamıştır (Singhal ve ark., 2014). Depresyondaki immün sisteme ilişkin ilk çalışma, esas olarak indirgenmiş T ve B hücrelerinin proliferatif tepkileri ve azaltılmış doğal öldürücü hücre aktivitesi ile ortaya çıkan edinilmiş immün tepkinin azalmış işlevini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, daha yeni kanıtlar, edinilmiş immün yanıtlarda ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde değişikliklere ek

olarak depresyonun, doğal immün yanıtın belirli yönlerinin hiperaktivitesi ile ilişkili olduğu fikrini desteklemiştir. Spesifik olarak, depresyon hastalarında hem periferik kanda hem de beyin omurilik sıvısında proinflatuvar sitokinlerin, artmış akut faz reaktanlarının, kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmış olduğu görülmüştür. İnflatuvar mediyatörlerin konsantrasyonu, depresyon hastalarında kontrol grubuna göre ölçülen farklılığın yanı sıra depresyonun şiddeti ile orantılı olarak doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. Özellikle tedaviye dirençli depresyon hastalarında, diğer depresyon hasta popülasyonlarına kıyasla IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde yükselmeler gözlemlenmiştir. Ön çalışmalarla ise ilgili sitokin genlerindeki polimorfizmlerin, depresyon hastaların popülasyonlarında tedaviye yanıtı öngörme hakkında bilgi sağlayabileceği kaydedilmiştir (Cowles ve Miller, 2009).

Depresyon hastalarının beyinde IL-1 β seviyelerindeki artma ve nöroinflamasyon, inflamasyonun depresyondaki rolünü açıklamaktadır. Liposakkarit (LPS) ile indüklenen depresyon modeli uygulanan farelerde görülen depresyon benzeri davranışlarla NLRP3 inflamazomunun ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2014). Kaspaz-1 enzimi olmayan farelerin LPS ile indüklenen depresyona karşı dirençli olması da inflamasyonun rolünü göstermektedir (Moon ve ark., 2009).

Proinflatuvar sitokinlerin, stres cevabının primer düzenleyicisi olan CRH'nin ekspresyonunu, üretimini ve salıverilmesini aktive ettikleri birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir. CRH'nin değişmiş lokomotor aktivite, anoreksi ve uyku bozuklukları da dahil olmak üzere hastalık davranışıyla örtüşen davranışsal değişiklikleri tetikleme kapasitesi göz önünde bulundurulduğunda, sitokin kaynaklı CRH artışlarının kısmen sitokinlerin davranışsal etkilerine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Aslında artmış CRH aktivitesi, beyin omurilik sıvısındaki, hipotalamustaki CRH artışı ile PFC'de artmış CRH üretimine bağlı olarak görülen CRH reseptör sayısındaki azalma ile tutarlı bir bulgu göstermektedir (Cowles ve Miller, 2009). TNF- α , beyin yapısında ve işlevinde değişikliklere neden olarak, depresyon gelişimine yol açabilir. Üç ana farklı mekanizma, TNF- α 'nın bir parçası olduğu sitokin sisteminin aktivasyonunu, depresyonun patofizyolojisine bağlayabilmektedir. İlk olarak, sitokin sisteminin aktivasyonu, HPA ekseninin

depresyonla ilişkili aktivasyonunda nedensel bir rol oynayabilir. Stres yanıt sistemi, proinflamatuar sinyaller ile karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. TNF- α ve IL-6 salıverilmesinin doğrudan hipotalamus ve hipofiz hücreleri üzerinde etkili olan CRH'nin, ACTH ve kortizol seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. HPA ekseninin upregülasyonu, depresif semptomlarla ilişkili önemli bir bulgudur, bu da özellikle proliferatif inflamatuvar sitokinlerin, özellikle de TNF- α 'nın klinik önemini göstermektedir. TNF- α nöronal 5-HT taşıyıcılarını aktive eder. Depresyonda 5-HT alımı azalır ve seçici 5-HT geri alım inhibitörleri gibi ilaçlar 5-HT taşıyıcılarının deaktivasyonu yoluyla depresyondan iyileşmeye yol açtığı için depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (Cowles ve Miller, 2009).

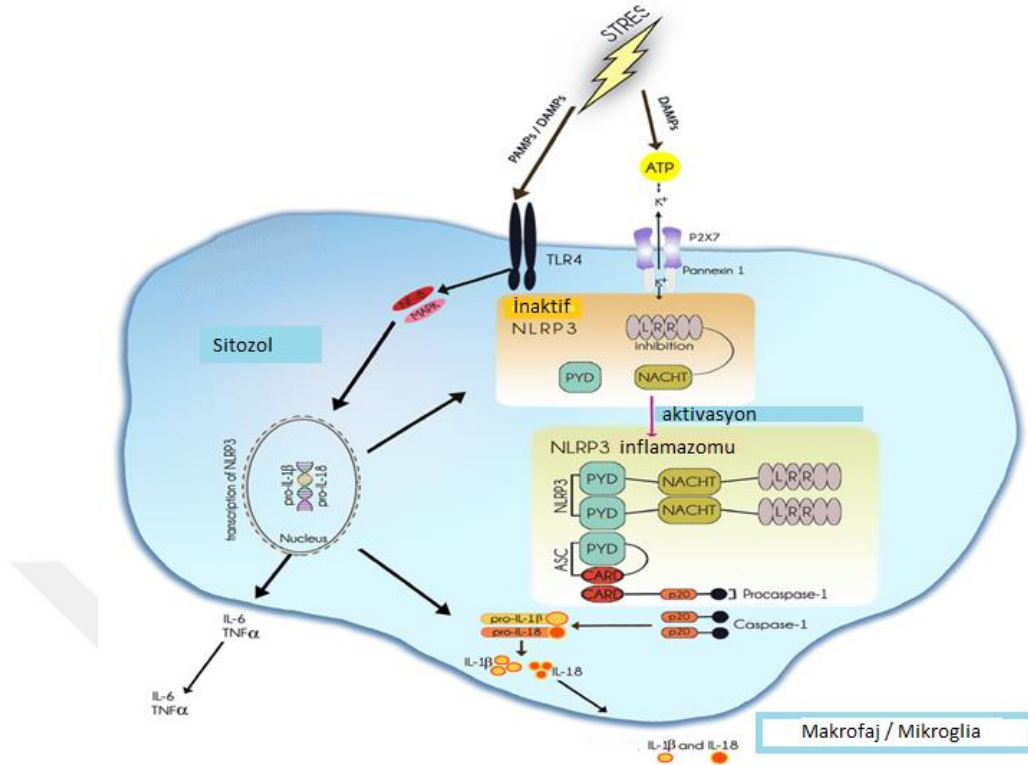


Şekil 8. Stres-immün etkileşimler ve depresyon. (a) İmmün mücadele sırasında nükleer faktör-kappaB'nin Toll benzeri reseptörler ile aktivasyonu, (b) proinflamatuar sitokinlerin TNF ve interlökinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) salıverilmesi ile inflamatuvar yanıtın neden olur. (c) Bu sitokinler, beyne, nükleus traktus solitarius yoluyla bilgi ileten kan beyin bariyeri, aktif nakil molekülleri ve duyuşal vagus içerisindeki bölgelerden sızarak erişirler. (d) Beyne ulaştıklarında sitokin sinyalleri 5-HT ve DA gibi nörotransmitterlerin metabolizmasının değişmesi, PVN'de CRH aktivasyonu ve bunu takiben ACTH ve glukokortikoidlerin üretimi ve/veya salınımını ve BDNF gibi ilişkili büyüme faktörlerinde değişikliklerle sinaptik plastisitenin bozulması gibi depresyon gelişiminde etkisi olduğu bilinen yollara katılır. (e) Çevresel stresörlere maruz kalmak, inflamatuvar sinyal aktivasyonunu, proinflamatuar sempatik sinir sistemi yanıtı (a ve b) adrenoseptörlerine bağlanan NA'nın salınımını ve bu çıktıların artmasıyla teşvik eder. (f) Stresörler, aynı zamanda, nikotinik asetilkolin reseptörünün $\alpha 7$ altbirimine bağlanan asetilkolin salınımıyla oluşan inhibitör motor vagal giriş yanıtının geri çekilmesini de indüklerler. (g) Miyojenle aktive edilen protein kinaz yollarının aktivasyonu glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonunu inhibe eder, böylelikle HPA ekseninin strese yanıtı

olarak saliverilen ve böylece nükleer faktör-kappaB'nin negatif regülasyonundan glikokortikoidlerin salgılanmasını sağlar. (Cowles ve Miller, 2009)

TNF- α , triptofan tükenmesine yol açan indoleamin 2,3-dioksijenazı (IDO) uyarır. IDO'nun proinflamatuvar sitokinler, özellikle de TNF- α tarafından aktivasyonu, ek olarak glutamaterjik agonistlerin üretimine de yol açmaktadır. IDO aktivasyonuna bağlı olarak 5-HT ve triptofanın daha yüksek tüketimi depresyonda 5-HT azalmasını desteklemektedir. IDO triptofanı kinürenine yıkmakta ve böylece 5-HT seviyesinde azalmaya neden olarak depresyonla ilişkilendirilmektedir. Ancak IDO aktivasyonu ve kinürenin üretiminden kaynaklanan depresyon ek olarak 5-HT'den bağımsız etkilere sahiptir. Örneğin, tek başına kinürenin uygulamasıyla farelerde depresif davranışlar gözlemlenmiştir. Kinürenin mikrogliada küinolinik aside dönüştürülmesi NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu, aynı zamanda oksidatif stres oluşumunu ve glutamat salımını artırır. Bu yan ürünlerin birleşimi nörotoksositeye yol açmaktadır (Postal ve Appenzeller, 2015).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bir inflamazom olan ve proinflamatuvar sitokin aktivasyonunda rol alan NLRP3 üzerine yoğunlaşmıştır. NLRP3, makrofaj ve mikroglialarda tehlike sinyallerini tanıyarak inflamatuvar yanıtın oluşmasında görev yapan sitozolik bir proteindir. İnflamazom aktivasyonu, SSS'de mikrogliada veya periferde makrofaja ulaşan tehlike sinyali sonrasında, membranda yer alan Toll benzeri proteinler tarafından tanınmayla başlar. Tanınma sonrasında IL-6 ve TNF- α direkt olarak salınabilirken, IL-1 β ve IL-18 salınması için inflamazom oluşumu ve aktivasyonu gerekir. Toll benzeri reseptörlerin uyarılması sonucu gen transkripsiyonu ile pro-IL-1 β ve pro-IL-18 oluşur. Bu öncül formların aktivasyonu için NLRP3 inflamazomu gerekmektedir. Membran üzerindeki P2X7 pürinerjik reseptörlerden iletilen sinyal aracılığıyla NLRP3 gen transkripsiyonuyla aktive olur, NLRP3 inflamazomunu oluşturacak komponentler olan ASC ve pro-kaspaz-1 ile bağlanır. ASC bu bağlantıda bir köprü görevi görür. İnflamazom oluşması sonucu pro-kaspaz-1 aktive olarak kaspaz-1 oluşur ve kaspaz-1, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i aktif şekilleri olan IL-1 β ve IL-18'e dönüştürerek salıverilmelerini sağlar (Sahin ve ark., 2013).



Şekil 9. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu. (Sahin ve ark., 2013).

Depresyonun sitokin hipotezi ile uyumlu olarak, depresyon hastalarının plazma konsantrasyonlarında görülen IL-1 β ve IL-6 artışının, depresyonun şiddeti ve HPA eksenini hiperaktivitesi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Dahası, SSS’de sitokin eylemleri tarafından tetiklenen merkezi motivasyonel durum, depresyonun çeşitli davranışsal, psikolojik ve kognitif belirtilerinin ortaya çıkmasını açıklayabilmektedir. Bu görüş, kanser ve hepatit C tedavisi için sitokin alan ancak depresyon hastası olmayan bireylerde depresyon benzeri semptomlar görülmesi ile desteklenir (Schiepers ve ark., 2005).

Depresyon genetik bir bozukluk olarak düşünüldüğünden, majör depresyonla ilişkili olarak immün sistemin genetiği de araştırılmıştır. TNF- α ve IL-1 β kodlayan genler gibi bazı gen polimorfizmleri depresyon gelişimi için hassasiyet etkeni olabilir. Depresyonun psikopatolojik farklılıkların yanı sıra immünolojik olarak da farklılıklar görülebilmektedir. Örneğin, çalışmalar melankolik ve melankolik olmayan depresyonun farklı bağışıklık örüntüleri gösterdiğini göstermiştir. Monositler, lökositler, lenfositler ve doğal öldürücü hücre sayımları ve akut faz protein

konsantrasyonları, melankolik olmayan hastalarda artmış olarak bulunmuşken, melankolik depresyon hastalarında azalmıştır. Depresyonun immünolojisi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda karşılaşılan zorluklardan biri heterojen hasta grubu iken, diğer zorluk da hastaların çalışma öncesinde çeşitli antidepresan tedavileri almış olmasıdır. Bu tedavi immün cevabı etkileyebileceğinden değerlendirmeleri zorlaştırmaktadır (Schiepers ve ark., 2005).

4.4. Deneysel depresyon modelleri

Depresif olaylar, bazı bireylerde çocukluk ya da yetişkinlikte görülen travmatik yaşam olaylarıyla ortaya çıkabilir. Bu olayları taklit etmek amacıyla çeşitli hayvan depresyon modelleri üretilmiştir. Mevcut hayvan modelleri, temel patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasında ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde değer taşımaktadır (Gohil ve Lawar, 2012). Hayvan modelleri, davranış fenotipi ve klinik semptom profili bakımından görsel geçerlilik, klinik etkili antidepresan tedavilerine verilen etki bakımından öngörüselle geçerlilik, insan hastalığında etkili olduğu bilinen olaylarla oluşması açısından etiyolojik geçerlilik ve benzer nörobiyolojik durumlarla desteklenmesi açısından yapısal geçerlilik ile insan hastalık koşullarına benzerlik göstermelidir (Czeh ve ark., 2016).

Tablo 4. Depresyon için hayvan modelleri

Yetişkinlikte stres modelleri	Erken yaşam stres modelleri	Lezyon modelleri	Farmakolojik modeller	Genetik modeller	İnflamasyon modelleri
Öğrenilmiş çaresizlik	MS	Olfaktör bulbektomi	Rezerpin ile indüklenme	Noradrenalin taşıyıcısı	BDNF aracılı
Kronik hafif stres					
Predator stres					
Sosyal izolasyon	Prenatal stres	Glial dejenerasyon	LPS ile indüklenme	Serotonin taşıyıcısı	CRF aracılı
Uyku mahrumiyeti					

4.4.1. Sosyal Stres Modeli

Sosyal stres modeli, kronik hafif stres ve sosyal yenilgi modellerinden oluşur. Sosyal mahrumiyet, kronik sosyal stres olarak değerlendirilebilir. Sıçan ve fare başta olmak üzere, kertenkele, hamster, domuz ve insan harici primatlar olmak üzere birçok hayvan ile çalışılabilmektedir. Model genel olarak, misafir (intruder) hayvanın, dominant ve agresif bir yerleşik (resident) hayvanın yaşama alanına bırakılması ile misafir hayvanın saldırıya uğramasından ve bu aşamadan sonraki gözlemlerden oluşur (Chaouloff, 2013).



Resim 1. Sosyal stres modeli kafes düzenlemesi (Golden ve ark., 2011)

Test sonrasında, depresyondaki insanlarda da görüldüğü gibi sosyal kaçınma görüldüğü için bu hayvan modeli bir depresyon modeli olarak kullanılmaktadır (Chaouloff, 2013). Yerleşik agresif hayvanla ilk karşılaşmadan sonra bile, misafir hayvanda saatler sonra düzelen artmış glukokortikoid aktivitesi, taşikardi, hipertermi görülmüştür (Tornatzky ve Miczek, 1993). Ardışık 2 ila 4 gün testten sonra, sıçanlar belirgin olarak azalmış lokomotor ve keşif aktiviteleri, agresiflik ve seksüel dürtüler ve artmış itaatkar davranışlar ve anksiyete sergilemiştir (Ruis ve ark., 1999). Ayrıca, sosyal kaçınma ve zorunlu yüzme testinde immobilitede artış gözlemlenmiştir (Hollis

ve Kabbaj, 2014). Ardışık 5 ila 10 gün testten sonra, termoregülasyonda, kardiyak ve sirkadyan ritimlerde ve immün fonksiyonlarda bozulma; 5 haftalık kronik süreçten sonra anhedoni görülmüştür (Hollis ve Kabbaj, 2014).

Test sonrası, hipokampus ve medyal PFC’de hacim azalması ve hücre proliferasyonunda azalma görülmüştür. Hipokampal nörojenez 10 günün sonunda azalmasına rağmen, atak sonlanmasıyla 24 saat içinde normal durumuna dönmektedir. Tekrarlanan ataklar ve yenilgiler sonrasında, tekrar eden stresin sonucu olarak korku benzeri semptomlar, donup kalma davranışları, 5-HTerjik ve GABAerjik sistem transmisyonlarında değişiklikler görülmüştür (Hollis ve Kabbaj, 2014).. Sosyal stres, beyaz adipöz dokuda kalori etkinliğini ve depolanmasını arttırabilir, bu durumun HPA eksenini ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Chaouloff, 2013).

4.4.2. Kronik öngörülemez hafif stres modeli (KÖHS)

KÖHS modeli, denekleri sürekli aydınlatılmış bir ortamda tutmak, bulundukları kafeste yattıkları ortamı sürekli nemli veya ıslak bırakmak, ortamda rahatsız edici sürekli bir ses oluşturmak, kafeste sürekli yaşadıkları partnerlerinin değiştirilmesi, sıcaklık değişimleri, su ve yemek yoksunlukları ve kafesin pozisyonunun denekleri rahatsız edecek şekilde sık sık değiştirilmesi gibi işlemlerin birkaç hafta süreyle yapılmasıyla oluşturulur (Kennett ve ark., 1985).

KÖHS’i takiben sukroz (veya sakarin) solüsyonlarının azaltılmış alımı en çok, ödüllendirme özelliklerinde bir düşüş ile açıklanmıştır. KÖHS, yer tercihi ve beyin stimülasyon ödülü gibi hedonik tepkilerde de bozulmalara neden olmuştur. Ayrıca, cinsel ve saldırgan davranışlarda azalmalar, kendine bakım, uyku düzenindeki değişiklikler gibi depresyon semptomlarına paralel çeşitli davranışlarda karakteristik değişiklikler görülmüştür. Bu davranış değişikliklerinin tümü, klinik olarak etkili antidepresan ilaçların tüm sınıflarıyla kronik tedaviyle tersine döndürülmüştür (Willner, 2005).

4.4.3. Öğrenilmiş çaresizlik modeli

Çaresizlik ve çaresizlik duyguları depresyonun temel belirtileridir ve depresyonun klinik ve prelinik araştırmalarında en kapsamlı olarak incelenen konular arasındadır. Bu nedenle kontrol edilemeyen stres ölçümü için geliştirilen ilk metodlardan biridir (Czeh ve ark., 2016). Klasik deney tasarımı, iki kontrol grubu içeren üç gruptan oluşur. İlk kontrol grubu, örneğin salınım veya kollu baskı ile kontrol edilebilen elektrik çarpmalarına maruz kalmaktadır. İkinci gruptaki hayvanlar, birinci grubun hayvanlarına bağlanır; böylece, her hayvan, aynı miktarda, aynı sürede ve şekilde şok alır. Bu hayvanlar durum üzerinde hiçbir kontrolleri olmadığından ve elektrik çarpmalarını öngöremediklerinden kontrol edilemez ve kaçınılmaz bir stres yaşarlar. Üçüncü grup (ikinci kontrol) strese maruz kalmaz. Böylece, kontrol edilemeyen şoklara maruz kalan hayvanlar kontrol edilebilir şoklara maruz kalan ve kontrol edilmeyen kontrollerle karşılaştırılabilir. Bu üçlü tasarımın kullanıldığı araştırmalar, strese maruz kalmayı takip eden açıkların kendiliğinden stres kaynaklı olmadığını; stresin kontrol edilemezliğinin kritik olduğunu belirlemiştir (Drugan ve ark., 1997).

4.4.4. Genetik modeller

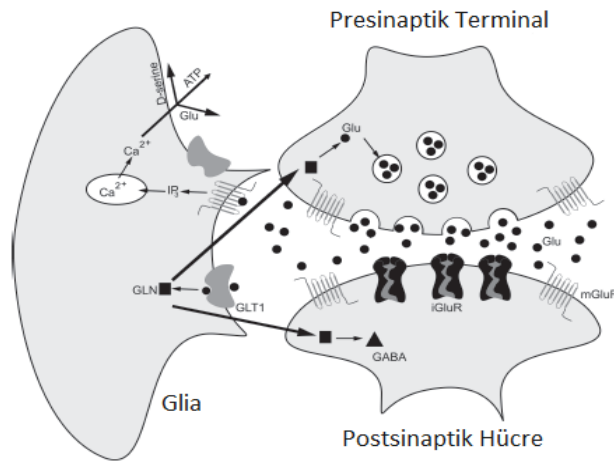
Genetik depresyon modelleri, depresyon fizyolojisinde görev alan aday genlerin inaktivasyonu ile oluşturulmaktadır. Bunlar 5-HT_{1A} reseptörleri, adreno reseptörler, NA taşıyıcıları olabileceği gibi CRH reseptörleri ve BDNF ile ilişkili olabilir (Barkus ve ark., 2014); (Perona ve ark., 2008); (Ansorge ve ark., 2008).

4.4.5. Glial dejenerasyon

Glia hücreleri, özellikle astrositler, glutamat/GABA dengesinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle, astrosit bozulmasına bağlı deneysel depresyon modelleri düzenlenerek bu modelin geçerliliği denenmiştir. Depresyonlu hastalarda ve hayvan modellerinde, SSS'de astrositlerin belirteci olan glial fibriler asidik protein seviyesinde azalma gözlenmiştir. Aynı zamanda, kronik stres modeli ile deprese edilmiş hayvanların PFC'inde GABAerjik internöronların sayısında azalma görülmüştür. Sıçan hipokampusundaki glial fibriler asidik protein immünoreaktif astrositlerin yoğunluğundaki azalma ve glial fibriler asidik protein sayısındaki

azalma, klomipramin veya fluoksetin+magnolol tedavileriyle geri döndürülmüştür. Alfa aminoadipik asit glutamatın 6 karbonlu bir homologudur ve *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda spesifik gliotoksik ajan olarak görev yapar (Smialowska ve ark., 2013).

Sıçan mPFC'ine yapılan alfa aminoadipik asit mikroyenjeksiyonları ile kronik öngörülemez hafif stres sonucunda oluşan tabloya benzer bir depresyon fenotipi görülmüştür. Enjeksiyon sonrasında, sukroz tercihinde azalma ve 5. günde yapılan FST'de immobilitede artış gözlenmiştir. İmipramin ile tedavi edilen grupta, toksinin davranışsal etkilerinin geri döndürüldüğü ve Western blot analiziyle gösterildiği üzere, astrosit dejenerasyonunu önlediği veya parsiyel olarak inhibe ettiği görülmüştür (Smialowska ve ark., 2013).



Şekil 10. Presinaptik ve postsinaptik nöronlar ve sinaps çevresindeki glia şeması. Glia ve nöronal elementler arasında iki yönlü iletişimin seçilmiş bazı elemanları gösterilmektedir. Glutamaterjik sinapta, astrositler glutamat konsantrasyonunu modüle ederek, spesifik membran transportörleri yoluyla sinaptik aralıktaki fazla glutamat çıkarırlar. Glutamaterjik terminallerden salınan glutamat, glutamine metabolize edilir ve serbest bırakıldığı glial hücre tarafından alınır. Daha sonra glutamin, uygun bir nörotransmittere dönüştürüldüğü glutamat veya GABA terminalleri tarafından alınabilir. (Smialowska ve ark., 2013)

4.4.6. Olfaktör bulbektomi

Koku, rodentlerin temel duyularından biridir. Olfaktör bulbuslar rodentlerde son derece önemlidir ve koku alma sistemleri, amigdala ve hipokampus ile birlikte limbik bölgenin bir parçasını oluşturur. Olfaktör bulbusların bilateral olarak

çıkarılması hayvanlarda depresyonda gözlenenlere benzer davranışsal, nörokimyasal, nöroendokrin ve nöroimmünolojik değişikliklere neden olmaktadır (O'Neil ve Moore, 2003). Olfaktör bulbektomiden sonra görülen davranış değişikliklerinin, bu limbik bölgelerdeki sinaptik güç veya kortikal-hipokampal-amigdala devresinin dengeleyici mekanizmaları ve/veya işlev bozukluklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı nöroanatomik bölgelerin majör depresyonlu hastalarda işlevsiz olduğu bulunmuştur (Price ve Drevets, 2012). Çalışmalarda bilateral olfaktör bulbektomiden sonra, hiperaktivite, sosyal davranış değişikliği, gece gündüz aktivitesinde artış, öğrenme ve bellek yetersizliği görülmüştür ancak anhedoni benzeri davranışlar görülmemiştir (Czeh, et al, 2016). Denenen antidepresan tedaviler ile açık alan testinde (open field test, OFT) aktiviteler ölçülmüş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Olfaktör bulbektomi sonucu OFT'de görülen hiperaktivite, amitriptilin (Cairncross ve King, 1971), imipramin, desipramin, sertralin ve paroksetin (Cryan ve ark., 1998) tedavisiyle azaltılmıştır.

Olfaktör bulbektominin, etkileri akut tedaviler sonrası görülen testlerin aksine hızlı etkili antidepresan tedavilerin belirlenmesini sağlayabileceği düşünülmektedir ancak insanlardaki depresyon tedavisine olan yansımaları konusu açıklığa kavuşturulamamıştır (Czeh ve ark., 2016).

4.4.7. Rezerpin ile indükleme

Rezerpin bir veziküler monoamin gerilim blokeridir. Düşük dozda rezerpin (0.2 mg/kg i.p.) ile kronik tedavi, veziküler monoamin taşıyıcısı 2 üzerinde inhibitör etkiye dayanan bir depresyon modeli oluşturmuştur. Depresyon benzeri davranışlar, FST ile değerlendirilmiştir ve ayrıca beyin yapılarındaki DA, NA ve 5-HT seviyelerinde belirgin düşüşler görülmüştür. Rezerpinin kronik uygulaması (0.2 mg / kg i.p.) ile depresif aktivitede ve FST'de immobilitede artış görülmüştür. Ancak tırmanma hareketinde farklılık görülmemiştir. Rezerpinin hem akut hem kronik düşük doz uygulamaları (0.2 mg / kg i.p.), EPM testi ile değerlendirilmiştir. 45 ve 60 dakikalık zaman aralıklarında, rezerpin grupları ve kontrol grubu arasında motor aktivitede değişiklik ölçülmemiştir (Antkiewicz-Michaluk ve ark., 2014).

Tablo 5. En sık kullanılan hayvan modellerinin geçerlilik, avantaj ve dezavantajlarına göre sınıflandırılması (Gohil ve Lawar, 2012)

MODEL/TEST	GEÇERLİLİK	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
Öğrenilmiş çaresizlik	Predictive	- Tahmin edilebilirliği yüksektir - Yanlış negatif sonuç vermez	- Bazı antidepresanlara karşı hassas - Yalnızca akut tedaviye hassastır - Çok güçlü stresörler gerekir - Çok zaman alır - Etik kısıtlamalar vardır
- Kronik öngörülmeyen stres - Kronik hafif stres - Kronik yorgunluk sendromu	Predictive Face Construct	- Farmakolojik olarak hassas - Geniş çeşitlilikte antidepresanlara yanıt verir - Antikolinerjikler ve antihistaminiklerle yanlış negatif sonuç görülebilir	- Kronik antidepresanlara karşı hassastır - Güvenilirliği ve tekrar edilebilirliği düşüktür - Yalnızca bazı antidepresanlar etkilidir - Yoğun iş gücü gerektirir
Rezerpin yoksunluğu	Predictive Face	- Trisiklik antidepresan ve MAO inhibitörlerine yanıt verir	- Mianserin ve trazodon gibi yeni antidepresanlar etkisizdir
Olfaktör bulbektomi	Face	- Tüm antidepresanlara yanıt verir	- Bazı antidepresanlar sadece subkronik tedaviden sonra yanıt verir

4.5. Maternal Separasyon (MS)

Psikiyatrik hastalıkların çoğu erişkin dönemde ortaya çıkmakla birlikte genellikle çocukluk çağında ebeveyn kaybı, çocukluk çağı ihmal ve/veya istismarları, depresif ve/veya madde kullanımı olan bir ebeveyn tarafından büyütülme gibi yaşamın erken döneminde tecrübe edilen olumsuz yaşamışlıkların nörobiyolojik ve psikososyal açıdan yatkınlık yarattığına kanıtlar vardır (Heim ve Nemeroff, 2001). Erken dönem olumsuz tecrübelerin erişkin döneme yansımaları ile ilgili insan çalışmalarının kısıtlılıkları vardır ve uzun vadeli sonuçları arasındaki nedensellik ilişkisini kurmak zordur. Geriye dönük olarak yapılan bildirimlerde hatırlama yanlılığı ve hatasının dışlanması zorken, ileriye yönelik çalışmalarında bireyin genetik yapısının erken yaşam olayları ve erişkin dönemdeki psikopatolojiye yatkınlık üzerindeki etkisi dışlanamaz. Bu nedenle, gerek depresyon nörobiyolojisini daha iyi anlamak gerekse yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek için hayvan modelleri kullanılmaktadır (Korosi ve Baram, 2009).

Yavrular, gelişimlerini tam olarak tamamlamadan doğarlar ve doğumdan sonraki 3-4. haftada sütten kesilme (weaning) düzeyine gelene kadar anneye muhtaçtırlar. Anne, yavrunun temel beslenme kaynağı olmakla birlikte, besleme dışındaki birçok davranışı yavrunun gelişimi için önemlidir. Doğumdan sonraki en az 2 hafta boyunca

annenine kamburlaşıarak besleme, idrar yapmayı ve defekasyonu sağlamak için yavrunun anogenital bölgelerini yalama, yavruların üzerine oturma gibi maternal davranışları sayesinde yavrunun termoregülasyon, miksiyon ve korunma ihtiyaçları karşılanmış olur (Kalinichev ve Francis, 2010). Neonatal dönem boyunca (doğumdan sonra; DS 3-16. günler) HPA ekseninin aktivasyon hassasiyetinde azalma vardır ve bu dönem strese karşı azalmış tepki dönemi olarak adlandırılır. Bu dönem rodentlerde normal beyin gelişimi için önemlidir ve anneden ayrılma gibi fiziksel veya psikolojik bir stresörle bozulabilir. Normal anne-yavru ilişkisi SSS'nin düzgün gelişimi için gereklidir. Annenin, yavrunun fizyolojik sistemi için gizli bir düzenleyici gibi davrandığı söylenmektedir. Örneğin; beslenme yavruda nabızı düzenlerken; yalama, büyüme hormonunun salıverilmesini ve hız kısıtlayıcı enzim ornitin dekarboksilaz ekspresyonunu stimüle ederek büyümeyi düzenler. Özellikle besleme, adrenal bezlerden ACTH sirkülasyonunu desensitise ettiğinden ve yalama, ön hipofizden ACTH salıverilmesini inhibe ettiğinden strese karşı azalmış tepki döneminin idamesinde çok önemli bir rol oynarlar (Kalinichev ve Francis, 2010).

Sıçanların özellikle DS 1-21. günlerde anne-yavru yavru ilişkisini olumsuz etkileyecek herhangi bir dış olay, yavru sıçanın özellikle SSS ve stresle ilgili eksenlerin gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir. Sıçanlarda kullanılan erken dönem olumsuz yaşam modelleri bu bilgiler temel alınarak kurgulanmaktadır. Sıçanların DS 1-21. günde normal bakımları, yavruları anneden hiç ayırmama ve bulundukları kafese olabilecek en minimal düzeyde dış müdahalede bulunma şeklindedir. Bu dönemde yaşatılan MS stresi, sıçanların SSS gelişiminde defektlere yol açmaktadır ve yetişkinlikte görülen depresyon ve anksiyete benzeri psikiyatrik hastalıklara neden olabilmektedir (Heim ve Nemeroff, 2001). Bu bilgilerden yola çıkarak, MS stresine bağlı hayvan modelleri geliştirilmiştir. DS farklı günlerde, farklı süreler boyunca annelerinden ayrı kalan yavrular ile yapılan çeşitli çalışmalar, erken dönem stresörlerinin yetişkin hayattaki projeksiyonlarını ortaya koymuştur. SSS'nin adaptatif ve çevik olması sayesinde, yavrular kısa süreli MS'e direkt adaptasyon sağlamakta ve savunma mekanizması geliştirmektedir (Yamawaki ve ark., 2018).

Kısa süreli ve uzun süreli MS'nin etkilerindeki farklılığı gözlemlemek için Jin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Jin ve ark., 2018), DS 1-21. günler arasında 15

dakika ve 3 saat boyunca annelerinden ayrılan yavruların davranışları, kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak ölçülmüştür. Açık-koyu kutu testine göre, 3 saat ve 15 dakika grupları, kontrol grubuna kıyasla ışık kutusunda daha az zaman geçirmiştir ve 3 saat grubu, kontrol ve 15 dakika gruplarına göre açık kutuya daha az sayıda giriş yapmıştır. OFT’de, diğer gruplara kıyasla 3 saat grubu merkez alanda en az zaman geçiren, merkez alana en az giriş yapan ve en çok çizgi geçen grup olmuştur. EPM testinde ise, 3 saat ve 15 dakika grupları, aralarında belirgin fark olmamakla birlikte, kontrol grubuna göre açık kollarda daha az zaman geçirmiş ve açık kola giriş sayıları kontrol grubundan daha az olmuştur. 15 dakika grubuna göre 3 saat grubunda görülen belirgin farklar, günde 15 dakika gibi kısa süreli anneden ayrılmalardan, annenin yemek bulmaya gitmesi gibi bir etki yarattığı ve yavruda herhangi bir defekte neden olmadığı sonucunu vermektedir (Jin ve ark., 2018).

İdeal MS dönemini belirlemek için yapılan bir çalışmada (Cao ve ark., 2014), erkek sıçanlar DS 2-9. ve DS 14-21. günlerde, günde 6 saat separasyon olmak üzere iki model grubuna ve bir kontrol grubuna ayrılmıştır. DS 40. günde yapılan Morris su tankı testiyle spatiyal öğrenme bozukluğunun en fazla DS 14-21. gün grubunda olduğu görülmüştür. Hipokampal uzun dönem potansiyalizasyon ölçümlerinde, her iki model grubu da kontrol grubuna göre belirgin farklılık göstermiştir. Bu sonuçlar, sıçan hipokampus gelişiminin DS 14-21. günler arasında olmasına bağlı olarak görülmüş olabilir. Model grupları arasında uzun dönem potansiyalizasyon sonuçları arasındaki farklılık, DS 2-3 haftanın NMDA reseptör ekspresyonunda ve sinaptik bağların oluşmasında kritik dönem olmasına bağlı görülmüş olabilir (Cao ve ark., 2014).

DS 2-14. günlerde 3 saatlik MS sonrasında sosyal izolasyon ile oluşturulan grup ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, DS 10. haftada sıçanlara FST uygulanarak hareketsizlik davranışları ölçülmüştür. MS grubunun toplam hareketsizlik süresi kontrol grubuna göre fazla ve hareketsizliğe geçme süresi kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Vücut ağırlıkları iki grup için anlamlı bir şekilde farklılık göstermemiştir. PFC’den alınan dokularla yapılan kantitatif PCR ile glial fibriller asidik protein mRNA seviyeleri ölçülmüş, DS 7., DS 14. ve DS 21. günlerde

ve 10. haftada, MS grubunun mRNA seviyeleri kontrol grubuna göre her zaman diliminde belirgin bir biçimde düşük bulunmuştur (Yamawaki ve ark., 2018).

DS 2-13. günler arasında günde 4 saat süreyle MS'a tabi tutulan dişi ve erkek sıçanlarda, 8 haftalıkken HPA ekseninin strese verdiği cevap ve CRH promotör metilasyon ölçülmüştür. MS grubunda, kontrol grubuna göre plazma CRH seviyeleri ve PVN'de mRNA cevabı her iki cinsiyet için de anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Vücut ağırlığı ve timus ağırlığı, MS grubu ve kontrol grubu arasında değişiklik göstermemiştir. Adrenal ağırlık MS ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir ancak dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre anlamlı olarak farklılık göstermiştir (Chen ve ark., 2012).

MS, acı hassasiyetinde değişikliklere sebep olmaktadır. Acı hassasiyeti, DS 2-15. günler arasında 3 saat MS uygulanan sıçanlarla yapılan bir çalışmada formalin testi, sıcak levha testi ve elektronik Von Frey testi ile ölçülmüştür. Formalin testinde, kontrol grubuna göre MS grubu sıçanlarda kaçınma sayısında ve yalanma sayısında belirgin artış görülmüştür. Sıcak levha testinde, serum fizyolojik veya Freund adjuvanı enjeksiyonundan sonra termal stimulus reaksiyonu ölçülmüş, pençe yalama ve zıplama gibi rahatsızlık tepkilerine kadar geçen süre, kontrol grubuna göre MS grubunda belirgin şekilde az bulunmuştur (Vilela ve ark., 2017).

Otofaji, II.tip programlı hücre ölümü olarak da adlandırılan, hücresel homeostazı idame ettiren ve protein degradasyonu için alternatif bir yol olarak değerlendirilen işlemdir. Bozulmuş organel ve agregre olmuş proteinlerin ortadan kaldırılmasını da içerdiğinden hücre hayatta kalımı için hayati önem taşır. Aynı zamanda maprotilin, fluoksetin ve lityum gibi antidepresanların otofajiyi arttırdığı bildirilmiş, bu nedenle de antidepresanların moleküler mekanizmalarından olduğu düşünülmüştür. MS'de otofajinin mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlar DS 7-21. günler arasında, sabah ve öğleden sonra üçer saat olmak üzere toplamda 6 saat MS stresine maruz bırakılmıştır. Erişkinlik döneminde, MS ve kontrol gruplarına OFT, EPM ve FST testlerinin yanı sıra hipokampus ve PFC'de glutamat konsantrasyonu ölçümü yapılmıştır. OFT testinde, toplam alınan yol bazında MS ve kontrol grupları arasında bir fark olmamasına rağmen, MS grubu merkez alanda kontrol grubuna göre belirgin bir biçimde az zaman geçirmiştir. EPM testinde, MS grubu kontrol grubuna göre

kapalı kollara daha çok girmiş ve kapalı kollarda daha çok zaman geçirmiştir. FST’te ise, MS grubu sıçanlar kontrol grubuna göre daha fazla süre hareketsiz kalmıştır. Otofaji durumu, hipokampus ve PFC’de beclin-1 ekspresyonu ölçümüyle değerlendirilmiştir. Buna göre, MS grubu sıçanların hipokampusta beclin-1 ekspresyonunda belirgin bir azalma görülürken, PFC’de belirgin bir artma kaydedilmiştir. Hipokampusta ve PFC’de glutamat konsantrasyonu ve sinaps ile ilişkili protein ekspresyonu ölçülmüş ve MS grubunda, kontrol grubuna göre glutamat ve ekspresyon değerleri belirgin bir biçimde fazla bulunmuştur (Liu ve ark., 2018).

Stres ile indüklenen kortikosteron yanıtının ölçüldüğü, DS 2-14. günler arasında günde 3 saat MS veya 15 dakika elleme stresi yaşatılan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, sıçanlara EPM ve irkilme testleri uygulanmış ve plazma kortikosteron ve ACTH seviyeleri ölçülmüştür. EPM testine göre, açık kollarda geçirilen toplam süre gruplar arasında farklılık göstermezken, kapalı kollara girme sayısı elleme ve kontrol gruplarına göre MS grubunda belirgin bir şekilde fazladır. İrkilme testine göre ise, 105 desibelde irkilmeye kadar geçen süre, elleme ve kontrol grupları arasında farklılık göstermezken, MS grubunda en fazladır. Plazma ACTH seviyeleri tüm gruplar arasında farklılık göstermemiştir, plazma kortikosteron seviyeleri ise elleme ve kontrol gruplarına göre MS grubunda belirgin olarak fazla ölçülmüştür (Kalinichev ve ark., 2002).

5-HT_{1A} sistemin beyin gelişiminde önemli bir yeri olduğu bilinmesine rağmen, MS nedeniyle 5-HT_{1A} sistemde oluşan değişiklikler hakkında yeterli bilgi yoktur. Beyin dokularında 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} mRNA ekspresyonunun ve serum kortikosteron düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, sıçanlara DS 2-20. günler arasında sabah ve öğleden sonra 3 saat olmak üzere günde toplam 6 saat MS stresi yaşatılmıştır. Yüksek performanslı likid kromatografi ve gerçek zamanlı PCR sonuçları, kontrol grubuna kıyasla MS grubunda 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} mRNA ekspresyonlarında belirgin azalma olduğunu göstermiştir. 5-HT ve 5-HTIAA konsantrasyonlarının dorsal raphe nucleusta, medyan raphe nucleusta, amigdala, hipokampusta ve medyal PFC’de DS 7. ve 14. gün ölçümlerine göre, kontrol grubuna kıyasla MS grubunda belirgin bir biçimde artış görülmüştür (Ohta ve ark., 2014).

MS'nin beyin yapısındaki, davranışlardaki ve fizyolojideki etkilerini ölçmek için, DS 1-21. günler arasında günde 4,5 saat MS yaşatılan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, separasyonun etkisi OFT ve yeni obje tanıma testi ile ölçülmüştür. OFT'de, toplam lokomotor aktivite, merkez alanda geçirilen süre ve defekasyon sayıları arasında farklılık bulunmamasına rağmen, MS grubu kontrol grubuna göre daha fazla tımarlanma davranışı sergilemiş, kontrol grubu da MS grubuna göre daha fazla çizgi geçmiştir. Yeni obje tanıma testinde iki grup arasında belirgin bir farklılık gözlemlenmemiştir. MS grubu, hipokampusun CA1, CA3 ve dentat girus alt bölgelerinde yapılan fos immunoreaktivitesini değiştirmemiştir (Vivinetto ve ark., 2013).

Neonatal MS'e maruz kalmış dişi yetişkin sıçanlarda fluoksetinin etkilerinin ölçüldüğü bir çalışmada, yavru dişi sıçanlara DS 1-4. günler arasında günde 3 saat MS stresi yaşatılmıştır. Tedavi grubu sıçanlara DS 35-45. veya 35-55. günler arasında günde 10 mg/kg fluoksetin (i.p.) uygulanmıştır. DS 35-45. günler arasında tedavi alan sıçanlar nörokimyasal analizlere, DS 35-55. günler arasında tedavi alan sıçanlar ise davranış testlerine tabi tutulmuştur. Günlük gıda alımı ve kilo artışı, MS grubunda daha fazla olmakla birlikte fluoksetin tedavisiyle baskılanmıştır. Fluoksetin tedavisi ile, MS grubunda FST'de görülen immobilité artışı ve azalmış yüzme davranışı geri döndürülmüştür. Fluoksetin tedavisi, kontrol grubunda, EPM testinde açık kollarda geçen süreyi azaltmış ve FST'de immobilité süresini arttırmıştır. Raphe nuclei'de 5-HT seviyelerindeki MS'e bağlı azalma tedavi ile geri dönmüş ve hipotalamustaki 5-HT metabolizması artmıştır. Kontrol grubunda ise, fluoksetin tedavisi raphe nucleustaki 5-HT değerlerini azaltmış ve plazma kortikosteron değerlerini arttırmıştır. Sonuçlara göre, raphe nucleusta azalmış 5-HTerjik aktivitenin depresyonun patofizyolojisiyle ilişkili olduğu ve fluoksetinin antidepresan etkisinin bir kısmını raphe-hipokampus ekseninde 5-HTerjik aktiviteyi arttırmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (Yoo ve ark., 2013).

MS, depresyon benzeri ve anksiyete benzeri belirtilerden biri olan anhedoniye neden olarak sıçanların sukroz ve etanol tercihlerini etkiler. Neonatal MS'e maruz kalmış yetişkin sıçanlarda etanol tercihinin ve paroksetinin etkilerinin incelendiği bir çalışmada, sıçanlar DS 2-14. günler arasında günde 15 dakika veya 3 saat

annelerinden ayrılmıştır. Başka bir gruba ise, bu modelin ardından DS 50-70. günler arasında günde 7 mg/kg olacak şekilde subkütan paroksetin tedavisi verilmiştir. 60 günlük olduklarında, HPA eksenı yanıtı hava üfleme ye olan irkilme ile, anksiyete-benzeri davranışlar EPM ile, etanol tercihi ise iki şişeli serbest seçim testiyle ölçülmüştür. Vücut ağırlığı, kontrol ve 15 dakika gruplarına göre, 3 saat grubunda daha düşük bulunmuştur. Model grubunda, EPM’de açık kollarda geçirilen süre, 3 saat grubuna göre kontrol ve 15 dakika gruplarında daha fazladır. Paroksetin uygulanması açık kollarda geçen süre uzunluğunu değiştirmemiştir ancak paroksetin grubunda, 3 saat grubuna göre fazladır. Hava üfleme ye olan irkilme testiyle, 3 saat grubunda diğ er gruplara göre plazma ACTH ve kortikosteron seviyelerinde belirgin bir biçimde artış görülmüştür. Etanol ve sukroz tercih testleri, en fazla 3 saat grubunda etanol ve sukroz tercih edildiğini göstermiştir. Paroksetin tedavisi 3 saat grubunda etanol tüketimini belirgin bir şekilde azaltmıştır ancak kontrol ve 15 dakika gruplarında tüketimi etkilememiştir (Huot ve ark., 2001).

Erken ve geç stres maruziyeti, stres cevaplarıyla ilişkili beyin bölgelerinde glukokortikoid reseptörüne immünoreaktivitede fos immünoreaktivite ile değerlendirilen nöronal aktivitede farklı fenotipler gösterebilir. DS 1-21. günlerde günde 4,5 saat MS stresine maruz bırakılan sıçanlar, yetişkinliklerinde 24 saat boyunca kronik strese maruz bırakılmış ve ardından günde 10mg/kg tianeptin ile tedavi edilmiştir. EPM testi, model grubunda kronik stresin açık kollarda geçirilen süreyi ve açık kollara giriş sayısını azalttığını; akut stres ise anksiyeteyi arttırdığını göstermiştir. Tianeptin tedavisi alan grupta, almayan gruplara göre azalmış anksiyete ölçülmüştür. Hipokampus, PVN ve amigdalada yapılan immünohistokimyasal analizlere göre, MS gruplarında tüm yapılarda fos immünoreaktivite değerlerinde artış ölçülmüştür. Kronik stres hipokampusta fos immünoreaktivite seviyelerini düşürürken, paraventriküler nükleusta arttırmıştır. Aksine, MS+kronik stres gruplarında tüm yapılarda glukokortikoid reseptörü immünoreaktivitesi seviyelerinde azalma görülmüştür. Tianeptin fos immünoreaktivite değerlerini etkilemezken, bölge ye bağlı olarak glukokortikoid reseptörü immünoreaktivitesi seviyelerini regüle etmiştir. Tianeptin tedavisi, MS veya stresle indüklenen anksiyeteyi gidermiştir (Trujillo ve ark., 2015).

MS ve kısıtlama stresinin hipokampusta BDNF gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlar DS 1-21. günler arasında günde 3 saat MS stresine maruz bırakılmıştır. 8 haftalıkken 3 hafta boyunca günde 2 saat kısıtlama stresine maruz bırakıldıktan sonra, tedavi gruplarına günde 10 mg/kg i.p. essitalopram uygulanmıştır. FST'ye göre, MS ve kısıtlama gruplarının immobilité süresi kontrol grubuna göre fazla olmakla birlikte, MS+kısıtlama grubu sıçanların immobilité süresi kısıtlama grubuna göre fazla bulunmuştur. Kontrol, kısıtlama ve MS+kısıtlama gruplarına uygulanan essitalopram tedavisi immobilité süresini belirgin bir şekilde azaltmıştır. Hipokampustaki BDNF mRNA ekspresyon değerleri gerçek zamanlı kantitatif PCR ile ölçülmüştür. MS ve kısıtlamaya bağılı olarak, artmış depresyon benzeri davranışlar hipokampustaki exon IV regülasyonundaki epigenetik mekanizmaların etkilenmesi ile ilişkilendirilmiştir ve bu etkenlerin tümü essitalopram tedavisinden etkilenmiştir (Seo ve ark., 2016).

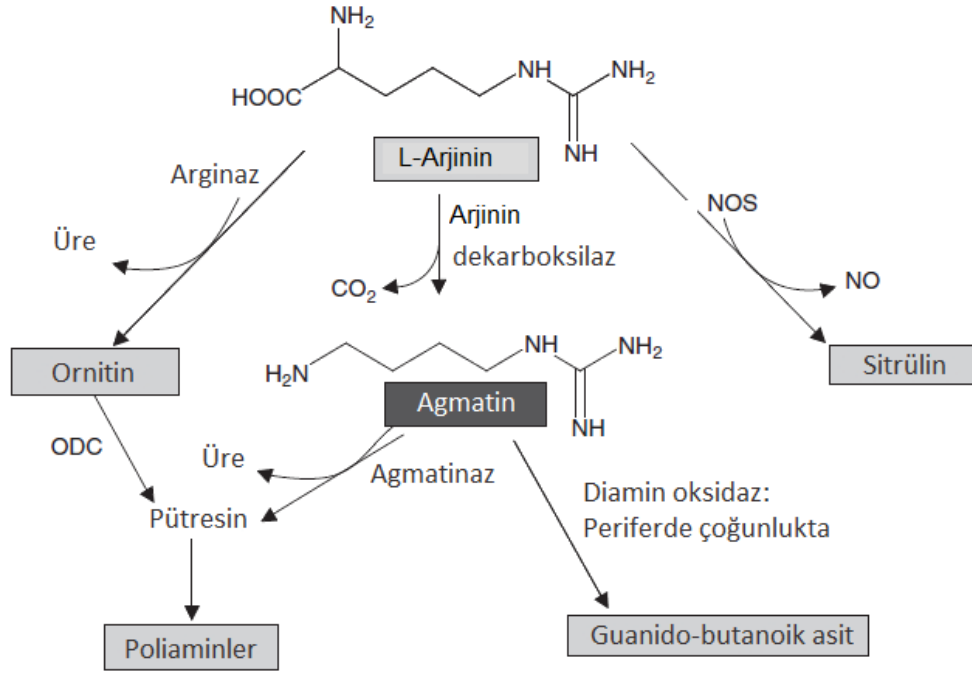
Sıçanlardaki MS protokolünü içeren çalışmalar, erken dönemde advers olaylara maruz kalmanın artmış stres aktivitesine ve nöral devrelerde yetişkinlikte de devam eden değişikliklere yol açtığına dair doğrudan kanıt sağlamaktadır. MS'a uğramış hayvanlarda görülen nörobiyolojik değişikliklerin çoğu, fiziksel veya cinsel istismar, ihmal, psikolojik kötü muamele veya kronik hastalık gibi çeşitli çocukluk çağı travma öyküsü olan depresyon ve anksiyete bozukluklu hastalarında tanımlananlara paraleldir (Zhu ve ark., 2007).

4.6. Agmatin

Agmatin (4-aminobutil) guanidin, 1910 yılında Albrecht Kossel tarafından keşfedilen bir aminoguanidin yapıları, memelilerde L-arjininden arjinin dekarboksilaz aracılığıyla sentezlenen endojen bir kimyasaldır (Mancinelli ve ark., 2018).

Uzun yıllar boyunca bakteriler, bitkiler ve bazı omurgalı hayvanlar tarafından üretilen bir kimyasal olarak bilinmesinin ardından, 1994 yılında agmatin ve arjinin dekarboksilaz mide, bağırsak, aort ve beyin gibi birçok memeli dokusunda tespit edilmiştir (Li ve ark., 1994). Sıçan beyinde en yüksek arjinin dekarboksilaz aktivitesi, immonoreaktif protein ve mRNA hipotalamusta bulunur, bunu korteks ve

en düşük olmak üzere locus coeruleus ve medulla takip eder (Halaris ve Plietz, 2007).



Şekil 11. Agmatinin sentezi ve metabolizması. Agmatin, agmatinaz olarak bilinen ürehidrolaz enzimi ile protipik bir poliamin olan putresine ve üreye, putresinden ise spermidine ve spermine katabolize olur. Karaciğerde ve diğer periferik dokularda ise alternatif olarak diamin oksidaz enzimiyle oksitlenerek guanidinobütanoik asite dönüştürülür ve vücuttan atılır. (Halaris ve Plietz, 2007).

İnsan arginin dekarboksilaz enzimi klonlanmış ve ornitin dekarboksilaz enzimi ile %48 benzerlik bulunmuştur. Yapısındaki guanidin bileşeni nedeniyle bazik yapıdadır ve bu özelliği ile diğer monoaminlerden spesifik olarak ayırt edilebilir (Halaris ve Plietz, 2007). Beyinde en yüksek konsantrasyonda pons/medullada ve en düşük konsantrasyonda serebellumda olmak üzere, sırasıyla frontal korteks, orta beyin, hipotalamus ve hipokampusu dağılım göstermektedir (Gümrü ve ark., 2013). Periferde mide, aorta, adrenal bez, kalın bağırsak, ince bağırsak, dalak, kalp ve plazmada yaygın olarak bulunmaktadır (Raasch ve ark., 1995).

etmediği görüldüğünde şüphe edilmiş ancak çalışmalar sürdürüldüğünde yalnızca imidazolin I₂ reseptörlerine orta derecede bir afinitesi olduğu gösterilmiştir (Halaris ve Plietz, 2007).

Agmatin, karaciğer, böbrek ve beyin mitokondriyal dış zarında yerleşik olan imidazolin bağlanma bölgelerine bağlanmaktadır. MAO, keşfedilen I₂ bağlayıcı proteinler arasındadır. I₂ bağlanma bölgesi, MAO-B üzerinde bulunan spesifik bir alan ile yüksek bir dizi homolojisi gösterir ve aynı moleküler ağırlığa sahiptir. Bunun yanı sıra, MAO'nun mayaya transfeksiyonu, I₂ bölgelerinin yanaşık ko-ekspresyonuyla sonuçlanır. Tüm bu veriler I₂ bağlanma alanının MAO molekülü üzerinde bulunduğunu ve bu enzimlerin allosterik bölgelerini oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle agmatin MAO enziminin bir endojen modülatörü olarak değerlendirilebilir (Mancinelli ve ark., 2018). İmidazolin I₂ reseptörlerinin yanı sıra, α-2 adrenerjik, imidazolin I₁ ve glutamaterjik NMDA reseptörlerine bağlandığı da gösterilmiştir. Fizyolojik olarak etkili konsantrasyonlarda nöronal nitrik oksit sentaz enzimine geri dönüşsüz olarak bağlanarak enzim aktivitesinin %50'sini inhibe ettiği raporlanmıştır (Galea ve ark., 1996). Agmatin belirli ligand-bağımlı kalsiyum kanallarını antagonize eder ve bu reseptörlerden bazıları kolinerjik, nikotinik, 5-HTerjik ve NMDA reseptör kanallarıdır. Agmatin tarafından yapılan blokaj NMDA-glutamaterjik komplekste poliamin modülatör bölgeden bağımsız bir bölümde gerçekleşir. Bu etkilere ek olarak agmatin belirli voltaj-bağımlı kanal reseptörlerinde inhibe edici etkiler yapar (Halaris ve Plietz, 2007).

Çeşitli biyolojik etkilerinin yanında, agmatinin inflamasyona karşı koruyucu etkisi proinflamatuvar yolları inhibe ederek veya antiinflamatuvar devreleri aktive ederek çalışır. Aynı zamanda, NMDA reseptörlerini bloke eder ve makrofajlarda ve astroglial hücrelerde indükleyebilen nitrik oksit sentaz aktivitesini azaltarak nitrik oksit üretimini inhibe eder (Neis ve ark., 2017). Bir çalışmada, lipopolisakkarit ile indüklenen mikrogial hasara karşı indüklenebilen nitrik oksit sentaz, TNF-α ve IL-1β ekspresyonlarını mikrogial hasarı azaltarak giderdiği görülmüştür (Abe ve ark., 2000).

Agmatin beyin gelişiminde ve plastisitesinde önemli yansımaları olan rejeneratif prosesi ve nörojenez stimüle eder. Nörojenez yetişkin beyinde hipokampusun

subgranüler bölgesinde ve lateral ventriküllerin subventriküler alanlarında gerçekleşir. Nörojenez, nöronların hayatta kalımını, gelişimini ve nöron fonksiyonlarını indükleyen nörotrofik faktörler tarafından stimüle ve kontrol edilir ve agmatinin nörojenez üzerindeki etkileri de araştırılmıştır (Moretti ve ark., 2014).

Tablo 6. Agmatinin nörojenez üzerindeki etkilerinin görüldüğü hayvan deneyleri (Moretti ve ark., 2014).

Deneyisel model	Deney hayvanı	Agmatin dozu ve uygulama yöntemi	Gözlemlenen etkiler
Omurilik iskemisi	Sıçan	100mg/kg (i.p.)	- Motor fonksiyonlarda daha hızlı iyileşme - Omurilikte motor nöron kaybının önlenmesi
İskemi/reperfüzyon yaralanması	Kedi	100 mg/kg (i.v.)	- TUNEL-pozitif hücrelerde azalma - Nöronal hasarda azalma
Orta serebral arter oklüzyonu	Sıçan	100 mg/kg (i.p.)	- Motor ve propriyosepsiyon zararlarının iyileşmesinde hızlanma - Beyin enfarktüsü, gliosis, ödem, apoptoz ve nörotoksositeye karşı korunma
Omurilik zararı	Fare	100 mg/kg (i.p.)	- Yüzey düzeltme refleksinde gelişme - Kollajen yaralarda azalma
Omurilik zararı	Fare	100 mg/kg (i.p.)	- Demiyalizasyon olaylarının inhibisyonu

Agmatin *in vivo* ve *in vitro* bir sekretagog olarak davranarak adrenal kromafin hücrelerinden katekolamin salınımını, pankreas β hücrelerinden insülin salınımını ve hipotalamustan lüteinize edici hormon salıverici hormon ve gastrin salınımını fasilete eder. Tam tersine ise, presinaptik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inibe eder ve pentilentetrazol ile indüklenen nöbetler sırasında sıçan beyninde glutamatin ekstraselüler seviyesini düşürür (Feng ve ark., 2005).

Zomkowski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Zomkowski ve ark., 2002) agmatinin depresyon üzerindeki etkileri incelenmiştir. Buna göre, agmatin FST ve kuyruktan asma testlerinde immobilité süresini azaltmıştır. Bunun yanı sıra, agmatinin ana metaboliti olan putresin de kuyruktan asma testinde ve FST’de antidepresan benzeri etkiler göstermiştir. FST’deki putresin etkinliğinin putresinin NMDA reseptöründe poliamin bölgesi ile olan etkileşimine bağlı olduğu

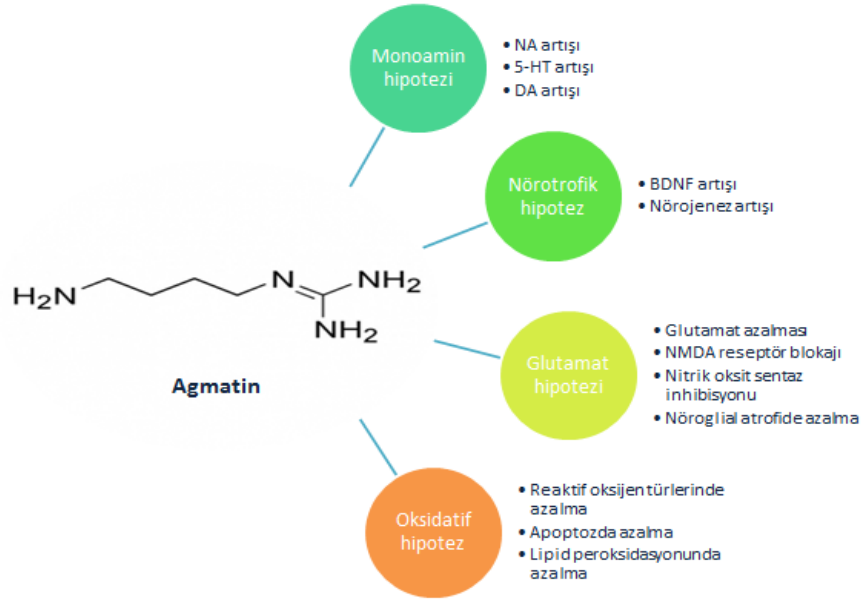
düşünülmektedir. Tekrarlanan kaçınma stresi modeli kullanılan bir çalışmada (Zhu ve ark., 2008), sıçanların medyal PFC ve hipokampuslarındaki kortikal ve piramidal nöronlarda dendritik dejenerasyonlar ve/veya büzülmeler dâhil olmak üzere yapısal değişiklikler ve agmatin seviyelerinde azalmalar kaydedilmiştir. Ekzojen olarak enjekte edilen agmatin daha önce deksametazon ile tedavi edilmiş sıçanlarda bu beyin bölgelerindeki yapısal değişikliklere karşı koruyucu olarak etki göstermiştir. Ayrıca, kronik öngörülemez hafif stres (KÖHS) modeli uygulanan farelerde agmatin ile kronik tedavinin fluoksetin tedavisi ile benzer sonuçlar oluşturduğu, yükselmiş kortikosteron seviyelerini ve stres ile ilişkili olarak kazanılmış kiloları normale çevirdiği gösterilmiştir (Taksande ve ark., 2013).

Son zamanlarda NLRP3 aktivasyonun IL-1 β ve IL-18 üretimi için gerekli bir başlatıcı olarak stres ve depresyonda rol oynadığı araştırılmaya başlanmıştır. 7 gün boyunca kaçınma stresine maruz bırakılan sıçanlarda son stres seansından önce 40 mg/kg dozunda eksojen olarak verilen agmatinin NLRP3 inflamazom yolağı ve sitokin cevapları üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, çeşitli beyin bölgelerinde ve serumda inflamazom bileşenlerinin seviyeleri ölçülmüştür. Agmatin, hipokampus ve PFC’de tüm stresle indüklenen NLRP3 inflamazom bileşenlerinin gen ekspresyonlarını azaltarak düzenlemiştir ve hipokampus, PFC ve serumda proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürmüştür. Buna göre, stres ile aktive olan NLRP3 inflamazomu ve sitokin cevapları akut agmatin uygulamasıyla geri döndürülmektedir (Şahin ve ark., 2016).

Agmatin antidepresan benzeri etkilerini, 5-HT α reseptörleri, NA α reseptörleri, opioid sistemleri, NMDA, I $_1$ ve I $_2$ reseptörleri modüle ve K $^+$ kanallarını inhibe ederek oluşturmaktadır. Preklinik çalışmalarda, fluoksetin, imipramin ve bupropion ile kombinasyon halinde uygulanan agmatinin, FST ve kuyruktan asma testlerinde bu antidepresanların etkilerini arttırdığı bulunmuştur (Neis ve ark., 2015). Agmatin aynı zamanda hipokampusta NA, DA ve 5-HT seviyelerini arttırmaktadır. Agmatinden agmatinaz enzimi ile sentezlenen putresin, i.p. veya i.v. olarak uygulandığında FST ve kuyruktan asma testlerinde NMDA reseptörü ile olan etkileşimi sonucu antidepresan benzeri etkiler göstermektedir (Zomkowski ve ark., 2006).

Tablo 7. Agmatin tedavisinin farklı depresyon modellerindeki etkisi. p.o.: oral, i.p.: intraperitoneal, KÖHS: kronik öngörülemez hafif stres modeli, TNF- α : tümör nekroz faktörü- α , TST: kuyruktan asma testi, FST: zorunlu yüzme testi, OFT: açık alan testi, IL-1 β : interlökin-1 β , CR1: Siklik adenosin monofosfat (cAMP) cevap elemanı bağlayıcı protein (CREB) tarafından düzenlenen transkripsiyon koaktivatörü.

Depresyon modeli	Deney Hayvanı Agmatin dozu ve uygulama yöntemi	Davranış testi	Gözlemlenen etkiler	Referans
Öğrenilmiş çaresizlik	Fare 20 - 40 mg/kg (p.o.)	TST FST	İmmobilite süresinde kısalma	Chen ve ark., 2018
Kronik kortikosteroid uygulaması	Fare 0.1 mg/kg (p.o.)	TST	İmmobilite süresinde fluoksetin ile benzer kısalma, Agmatin ile hipokampal lipid peroksidad artışının önlenmesi	Olescowicz ve ark., 2018
KÖHS	Fare 20 - 40 mg/kg (i.p.)	OFT EPM SPT	Sukroz tüketiminde ve araştırıcı davranışta artış, İmmobilite süresinde ve anksiyete benzeri davranışta azalma	Gawali ve ark., 2017
KÖHS	Fare 0.1 mg/kg (p.o.)	FST TST	İmmobilite süresinde kısalma	Neis ve ark., 2016
Akut lipopolisakkarid enjeksiyonu	Fare 20 - 40 mg/kg (i.p.)	FST TST	İmmobilite süresinde kısalma 40 mg/kg ile beyinde IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde azalma	Gawali ve ark., 2016
Kronik kortikosteroid uygulaması	Fare 0.1 mg/kg (p.o.)	TST OFT	TST’de immobilité süresinde azalma, OFT sonucu uyumlu Agmatinle astroglial ve mikrogial morfolojinin düzelmesi	Freitas ve ark., 2016b
Akut TNF- α uygulaması	Fare 0.001-1 mg/kg (p.o.)	TST OFT	TST’de doz bağımlı olarak immobilité süresinde azalma OFT’de uyumlu sonuç	Neis ve ark., 2014
Akut kısıtlanma stresi	Fare 10 mg/kg (p.o.)	OFT FST	İmmobilite süresinde azalma Agmatinle hipokampusta oksidasyon seviyesinin artışının engellenmesi	Freitas ve ark., 2014
KÖHS	Fare 10 mg/kg (p.o.)	OFT	Hipokampal nörojenezde artma	Li ve ark., 2006
KÖHS	Sıçan 5 - 10 mg/kg (i.p.)	FST	Normalleşmiş kortikosteroid seviyeleri ve vücut ağırlığı değişiminin engellenmesi	Taksande ve ark., 2013
Akut TNF- α uygulaması	Sıçan 50 mg/kg (i.p.)	-	Arjinin dekarboksilaz ve β -tubulin seviyelerinde değişikliğin engellenmesi	Zhu ve ark., 2008
Akut kısıtlanma stresi	Sıçan 40 mg/kg (i.p.)	FST	NLRP3 inflamazom kaskadının inhibisyonu	Şahin ve ark., 2016
CR1 knockout	Fare 10 - 50 mg/kg (i.p.)	FST	50 mg/kg dozda immobilité süresinde kısalma	Meylan ve ark., 2016



Şekil 13. Agmatinin antidepresan benzeri etkileri (Freitas ve ark., 2016a)

Agmatin depresif hastalıklarda disfonksiyonel olan glutamaterjik sistemi modüle etme etkisine sahiptir. Tek başına veya bir NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 ile kombinasyon halinde uygulandığında kuyruktan asma testinde TNF- α ile indüklenen depresyon benzeri davranışları önlemiştir (Neis ve ark., 2015). Bu sinyal yolları üzerindeki benzer bir modülasyonun, tedaviye dirençli depresif hastalar için en etkili terapötik ilaçlardan birini temsil eden, hızlı ve uzun etkili antidepresan etkiler gösteren NMDA reseptör antagonisti olan ketamin tarafından da sağlandığını vurgulamak önemlidir. Agmatinin ketamin ile benzer şekilde hızlı bir antidepresan benzeri etki sağlayabileceği hipotezini destekleyecek bir çalışmada, tek bir dozda agmatin veya ketamin fluoksetinle karşılaştırılmış ve agmatin ve ketaminin KÖHS'in neden olduğu depresyon benzeri davranışları ortadan kaldırabildiği gösterilmiştir (Neis ve ark., 2016).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Kimyasal Maddeler

Agmatin sülfat (Sigma) ve imipramin hidroklorür (Sigma) serum fizyolojikte çözündürülerek kullanıldı ve her gün enjeksiyondan hemen önce hazırlandı. Agmatin sülfat 40 mg/kg ve imipramin 30 mg/kg dozda 14 gün boyunca, DS 53-67. günler arasında günde 1 kez her gün aynı saatte uygulandı. Tüm enjeksiyonların hacmi 0,1 ml/100 g olacak şekilde ayarlandı ve i.p. olarak yapıldı.

5.2. Deney Hayvanları

Çalışmada 4 adet hamile Wistar Albino anne kullanıldı. Sıçanlar Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden temin edildi. Anne sıçanlara 22-24 °C sıcaklıkta, standart kafeslerde ve 12 saat gündüz 12 saat gece döngüsüne uygun laboratuvarında yem ve su kısıtlaması uygulanmaksızın bakıldı. Doğumdan sonra, model grubundaki yavrular, model süresince sıcaklığın $31\pm0,5^{\circ}\text{C}$ olduğu bir ortamda bekletildi.

Çalışma protokolü Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 21.06.2017 tarih 613 nolu karar ile onaylandı. Bu kapsamda gebe dişi sıçanlar alındı ve doğum yaptıkları tarihten itibaren her gün izlendiler. Çalışma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (YÜDETAM) ve Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

5.3. Deney Grupları

Çalışmada 4 anneden doğan 37 adet yavru sıçan kullanıldı. Yavrular doğumdan sonraki 1. günden itibaren (DS 1) 21 gün boyunca MS stresine maruz bırakıldı. Sütten kesilme zamanı olan DS 23. günden sonra, tüm yavrular MS stresi yaşayan ve anneleri ile birlikte yaşayanlar olmak üzere iki gruba ve dişi ve erkek olarak iki alt gruba ayrıldı. Çalışmada cinsiyete bağlı sonuç sapmalarını önlemek ve over rezervi değerlerini araştırabilmek amacıyla tek cinsiyet olarak dişi seçildi. MS stresi yaşayan dişiler her biri tek tek kafeslere yerleştirilirken MS stresi yaşamayan dişiler bir arada

olacak şekilde kafese yerleştirilip, deney sonuna kadar bu şekilde barındırılmaya devam edildi.

Deney grupları;

1. Kontrol Grubu (n=9): Anne ile birlikte yaşayan ve toplu olarak bir kafeste barındırılan dişi sıçanlardan oluşturulmuştur. Tedavi grupları ile aynı zaman, süre ve hacimde serum fizyolojik uygulanmıştır.
2. MS Grubu (n=8): MS stresi yaşayan ve tek tek kafeslerde barındırılan dişi yavru sıçanlardan oluşturulmuştur. Tedavi grupları ile aynı zaman, süre ve hacimde serum fizyolojik uygulanmıştır.
3. MS+Agmatin Grubu (n=8): MS stresi yaşayan ve tek tek kafeslerde barındırılan dişi sıçanlardan oluşturulmuştur. Agmatin tedavisi DS 53-67. günleri arasında 40 mg/kg dozda, i.p. olarak uygulanmıştır.
4. MS+İmipramin Grubu (n=6): MS stresi yaşayan ve tek tek ayrı kafeslerde barındırılan dişi sıçanlardan oluşturulmuştur. İmipramin tedavisi DS 53-67. günleri arasında 30 mg/kg dozda, i.p. olarak uygulanmıştır.

5.4. MS Modelinin oluşturulması

Depresyon modeli olarak MS modeli uygulandı. Model DS 2. günden itibaren DS 23. güne kadar günde 4 saat (14.00-18.00) yavrular anneden ayırarak oluşturuldu. (Resim 3).



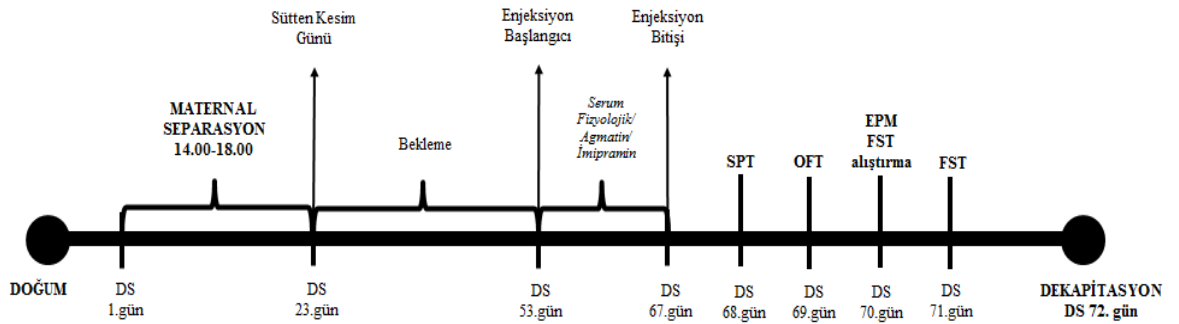
Resim 2. Separasyon düzeneği

Yavruların bulunduğu odanın sıcaklığı klima yardımıyla $31\pm0,5^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlandı. Sütten kesim zamanı olan DS 23. günden sonra, MS stresi yaşayan yavrular tek tek kafeslere yerleştirilirken MS stresi yaşamayan yavrular bir arada barındırıldı (Resim 4).



Resim 3. Tekli kafes separasyon düzeneği

DS 23. günden 53. güne kadar yavrular büyümeleri için tek başlarına barındırılmaya devam edildi ve DS 53. günden DS 67. güne kadar yavrular günde bir kez imipramin veya agmatin tedavisi aldı. Model ve kontrol gruplarına ise yalnızca serum fizyolojik ile enjeksiyon stresi yaşatıldı. Tedavinin hemen ardından davranış testleri yapıldı.



Şekil 14. Deney protokolünün şeması. DS: Doğumdan sonra, SPT; Sukroz tercih testi, OFT; Açık alan testi, EPM; Yükseltmiş artı labirent testi, FST; Zorunlu yüzme testi.

5.5. Davranış Testleri

5.5.1. Zorunlu yüzme testi (Forced Swim Test; FST)

FST, Porsolt ve ark. (Porsolt ve ark., 1977) tarafından ilk olarak sıçanlarda ve takiben farelerde antidepresan tedavi aktivitesini ve depresyon benzeri davranış geliştirmeyi görüntülemeye yaygın kullanılan bir testtir. Trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, atipik antidepresanlar, psikostimülanlar, anksiyolitikler ve trankilizanların uygulandığı sıçanların immobilité zamanları kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda, artmış immobilitenin depresif hal belirtici olduğu ve antidepresan ilaç etkisi sonucu azaldığı açıklanmıştır (Porsolt ve ark., 1977). Tanımlanan ilk test (Porsolt ve ark., 1977), immobilité süresini ve immobilitéye ilk geçiş zamanını kaydetmektedir. Günümüzde, bunlara ek olarak hayvanın tank içinde yaptığı yüzme, tırmanma hareketi ve hareket süresi kaydedilmektedir. FST’de hareketsizlik negatif duygudurum belirtisidir ve sıçanda umutsuzluk durumunu temsil eder (Valvassori ve ark., 2013).



Resim 4. FST düzeneği

Sıçanın kaçamayacağı kadar yüksek ve batmayacağı kadar derin bir silindirik kap, 24-26°C sıcaklığındaki su ile dolduruldu. Sıçanlar testten bir gün önce 15 dakika yüzmeye bırakılarak tanka alıştırıldı. Kurutulduktan sonra tekrar kafeslerine konuldu. Test günü ise sıçanlar aralarına birbirlerini görmeleri engellenecek şekilde separatör konulmuş tanklara yerleştirilerek 5 dakika boyunca yüzdürüldü. Her test sonrasında

kap içindeki su değiştirildi. Toplam yüzme süresi kamera ile kaydedildi ve sıçanların immobilité süreleri ölçüldü (Can ve ark., 2012).

5.5.2. Yükseltölmüş artı labirent testi (Elevated Plus Maze; EPM)

EPM testi, anksiyete benzeri davranışların değerdendirilmesinde kullanılır. Yerden 50 cm yükseklikte, 50x5 cm boyutunda artı şeklinde kesişen iki açık ve iki kapalı koldan oluşun bir düzeneğ kullanılır. Normalde sıçanlar, açık kollardan kaçınır ve kapalı kollarda kalmaya çalışırlar (Treit ve ark., 1993).

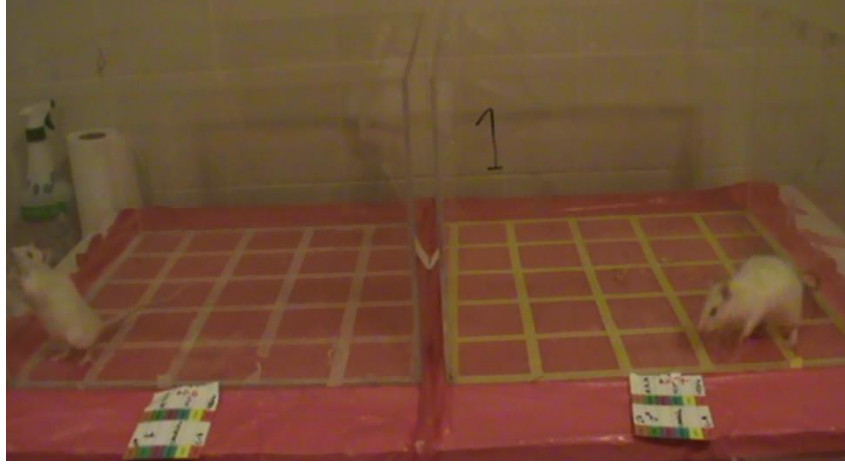


Resim 5. EPM düzeneğı

Her sıçan açık kollardan birine bakacak şekilde düzeneğın merkezine yavaşça bırakıldı. Sıçanların hareketleri 5 dakika boyunca video kaydı ile kaydedildi. Her testten sonra platformun yüzeyi %70'lik etanol çözeltisi ile temizlendi. Sıçanların kapalı kollara giriş sayıları ve kapalı kollarda geçirdikleri toplam süre ölçüldü.

5.5.3. Açık alan testi (Open Field Test; OFT)

OFT, lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranış değerdendirmesinde kullanılır. Tabanı eşit karelere ayrılmış platforma bırakılan sıçanların hareketleri değerdendirilir ve sıçanların şahlanma ve çizgi geçme sayıları lokomotor aktiviteyi gösterirken, platformun merkezinden kenarlara doğru ilerleme davranışı anksiyete benzeri davranış olarak nitelenir.



Resim 6. OFT düzeneği

Sıçanlar, 16 eş kareye ayrılmış şeffaf kutunun tam ortasına teker teker bırakıldı ve hareketi 5 dakika boyunca video kaydı ile kaydedildi. Platformun yüzeyi her testten sonra %70'lik etanol çözeltisi ile temizlendi. Sıçanların toplam aktivite süreleri ölçüldü (Rodent Neurodevelopmental Behavioral Testing Facility 2018).

5.5.4. Sukroz tercih testi (Sucrose Preference Test; SPT)

SPT, genellikle stres bazlı depresyon modellerinde kullanılan ve anhedoni ölçümünü sağlayan bir testtir. İki şişe seçimi yaklaşımı ile sıçanların su ile sukroz çözeltisi arasındaki seçimleri değerlendirilir (Eagle ve ark., 2016). Test öncesinde sıçanlar 5 gün boyunca iki şişeden su içmeye alıştırıldı. Testten 12 saat önce sıçanlar yem ve sudan yoksun bırakıldı. Test günü ise 1 saat boyunca sıçanlara biri %1'lik sukroz çözeltisi içeren ve biri de su içeren iki şişe sunuldu. Su ve sukroz çözeltisi içeren şişeler test öncesinde ve sonrasında tartıldı. Sukroz tercihinin derecesi; Sukroz Tercihi (%) = {sukroz tüketimi (ml) / (su tüketimi+sukroz tüketimi)} x 100 formülü ile hesaplandı.

5.6. Moleküler analizler

Tedavi sonunda davranış testleri tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek moleküler analizler için kan ve doku örnekleri alındı. Sıçanlar dekapitasyon ile kurban edildi ve periferik kanları toplandı. Toplanan kanlardan santrifüj ile serumlar ayrıldı. Moleküler analizler için hipokampus ve prefrontal korteks

diseksiyonla ayrıldı ve analizler yapılınca kadar tüm örnekler -80°C’de muhafaza edildi.

5.6.1. RNA izolasyonu

RNA izolasyonu için hazır ticari solüsyonlar kullanıldı (MRC® RNAzol RT, RN190). Sıçan prefrontal korteks ve hipokampus beyin dokuları -80°C’den buz üzerine alındı. Her örnekten yaklaşık 100 mg doku örneği alınarak 5 ml eppendorf tüpü içerisine konuldu ve üzerine 1ml RNAzol RT solüsyonu eklendi. Ardından dokular homojenize edildi (Qiagen Tissue Ruptor®). Homojenizasyon lizatı üzerine 400 µl su eklendi, karışım 15 saniye boyunca çalkalandı ve 15 dakika bekletildi. Daha sonra 12 000 g’de 15 dakika santrifüje edilerek 1ml süpernatant ayrıldı. Üzerine 5 µl 4-bromoanizol eklenerek 15 saniye çalkalanıp, 4 dakika bekletildi. Ardından 12 000 g’de 10 dakika santrifüje edilerek 750 µl hacminde süpernatant ayrıldı. Üzerine aynı oranda izopropanol eklenip 15 dakika bekletildi. 12 000 g’de 15 dakika santrifüje edilip süpernatantı ayrılan çökelti üzerine 400 µl %75 etanol eklendi. 4000 g’de 3 dakika santrifüje edildi. Bu işlem bir kez daha tekrarlandı. Santrifüj sonunda süpernatant atılarak çökelti üzerine 50 µl RNase free su eklendi ve karışım oda ısısında 2-3 dakika vortekslendi. İzolasyon işlemi tamamlandıktan sonra tüm örneklerde RNA konsantrasyonları ve saflıkları ölçüldü (Thermo Scientific Nanodrop 2000®). 1µl RNA örneği alınarak konsantrasyon miktarı ve saflık oranları (260/280 ve 260/230) belirlendi. RNA örnekleri; komplementer DNA (cDNA) sentezinde kullanılmak üzere analizlerin gerçekleştirildiği tarihe kadar -80°C’de saklandı.

5.6.2. cDNA sentezi

cDNA sentezi hazır ticari kitler kullanılarak (Jena Bioscience®, PCR511) buz üzerinde ve laminar akım kabini içinde gerçekleştirildi. Tüm RNA konsantrasyonları 100 ng/µl olacak şekilde eşitlendi. cDNA reaksiyonu; örnek başına toplam reaksiyon hacmi 20 µl olacak şekilde; RNase free su (10 µl), Script RT buffer (4 µl), dNTP mix (1 µl), Oligo dT Primer (0,5 µl), DTT (1 µl), RNase inhibitörü (1 µl), enzim (0,5 µl) ve RNA ürün (2 µl) cDNA sentez kiti bileşenleri ile gerçekleştirildi. Enzim

eklemeden önce; tüpteki tüm reaktifler birkaç kez pipet ile karıştırıldı ve tüpler Bio-Rad® termal cycler cihazına alındı. cDNA sentez reaksiyonu; 42°C’de 10 dakika, 50°C’de 60 dakika ve 70°C’de 10 dakika döngüsünde gerçekleştirildi. Bu süre sonunda elde edilen cDNA örnekleri analiz edilinceye kadar -20°C’de saklandı.

5.6.3. Real-time PCR

cDNA eldesinden sonra araştırılması hedeflenen genlerin ekspresyon analizleri gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time polimerase chain reaction; rt-PCR) yöntemi ile gerçekleştirildi. PCR işlemi için hazır ticari kitler kullanıldı (Jena Bioscience®, qPCR GreenMaster with UNG/lowROX kit, PCR306). Çalışmada kullanılan primerler Tablo 9’da gösterilmiş olup; tüm primerler DNA Technology® (DN-10) firmasından temin edildi. Tüm işlemler buz üzerinde ve laminar akım kabini içinde gerçekleştirildi. PCR; örnek başına toplam reaksiyon hacmi 20 µl olacak şekilde PCR grade su (6,8 µl), Real Time Master Mix (10 µl), Forward Primer (0,6 µl), Reverse Primer (0,6 µl) ve cDNA ürün (2 µl) kit bileşenleri üzerinden gerçekleştirdi. 96 kuyucuklu plaka içine konulan standart ve örnek karışımları Agilent Stratagene 3005P® cihazına konularak reaksiyon gerçekleştirildi. PCR sonrası elde edilen eşik dönüğü değeri (Ct; cycle threshold) 2^{-ddCt} metodu uygulandı:

$$2^{-ddCt} = 2^{-[(Ct_{grup} - Ct_{grup \text{ housekeeping}}) - (Ct_{kontrol} - Ct_{kontrol \text{ housekeeping}})]}$$

Tablo 8. Çalışmada kullanılan primer dizileri.

Primer	Baz Dizisi (Forward)	Baz Dizisi (Reverse)
NLRP3	CCATGAGCTCCCTTAAGCTG	TTGCACAGGATCTTGCAGAC
Kaspaz-1	GCTTGAAAGACAAGCCCAAG	CCTTTCAGTGGTTGGCATCT
ASC	GCAATGTGCTGACTGAAGGA	TGTTCCAGGTCTGTCACCAA

5.7. Histolojik değerlendirme

Histolojik değerlendirme için tüm deney gruplarından alınan ovaryum dokuları 6 saat boyunca %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fikse edildi. Ardından numuneler her bir alkol serisinde 24 saat (%70, %80, %90 ve %100) bekletilerek dokulardaki suyun uzaklaştırılması sağlandı, ardından ksilen de bekletilerek alkol çıkışı tamamlandıktan sonra parafine gömüldü. Doku bloklarından 5 m seri kesitler alınıp Hematoksilin ve Eosin (H&E) ile boyandı ve ışıık mikroskobu altında incelendi (Leica DM4000B and Leica DM6000B, Wetzlar, Almanya).

5.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism 5® programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm verilerinin istatistiksel analizi tek yönlü varyans analizi (One way-ANOVA) yöntemi ile yapılmış; post-hoc test olarak Tukey oklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Tüm veriler ortalama±standart hata şeklinde gösterildi. P değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Vücut Ağırlığı Bulguları

Vücut ağırlığı ölçümleri doğumdan sonra sütten kesim günü olan DS 23'ten başlayarak, enjeksiyon başlangıç günü olan DS 53 ve enjeksiyon bitiş günü olan DS 67'de yapılmıştır. Gruplar kendi başlangıç değerleriyle, kontrol grubu ile ve model grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 9. Vücut ağırlığı değişimi. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

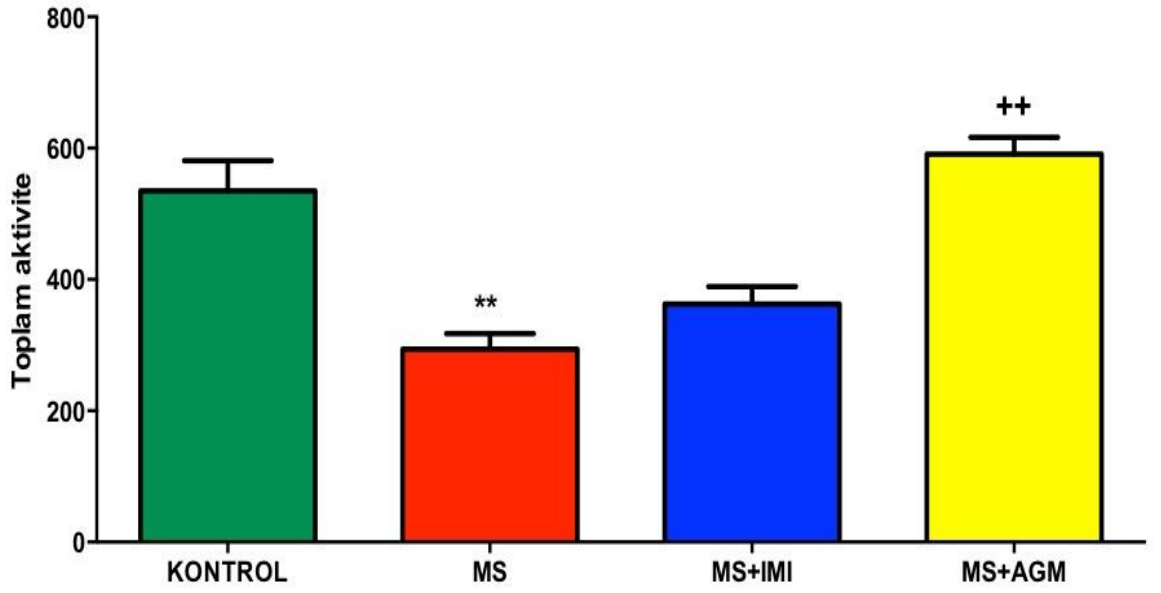
Grup	DS 23. gün ölçümü (gram)	DS 53. gün ölçümü (gram)	DS 67. gün ölçümü (gram)
Kontrol	29,12±2,9	123,51±9,7	157,87±15,0
MS	26,18±3,1	132,66±10,2	176,08±14,7
MS+IMI	25,76±2,1	123,76±12,0	138,46±12,9
MS+AGM	25,67±2,8	122,55±11,3	156,21±12,5

6.2 Davranış Deneylerinin Sonuçları

Çalışmamızda MS modeli ile depresyon semptomlarının oluştuğundan emin olunması ve aynı zamanda agmatin ve imipramin tedavilerinin antidepresan etki potansiyellerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilebilmesi için FST, OFT, SPT ve EPM testleri kullanılmıştır.

6.2.1. OFT sonuçları

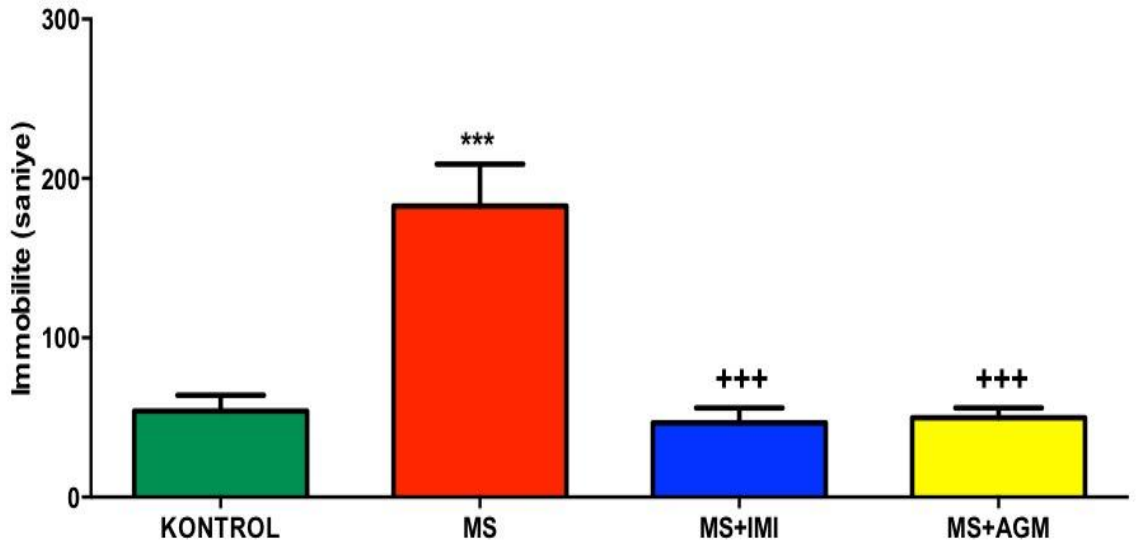
Bu testte sıçanların şahlanma ve çizgi geçme sayıları toplamı alındı. OFT'de toplam aktivite olarak değerlendirildiğinde MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalma olduğu ($p<0,001$) görüldü. Bu depresyonda motor aktivitede yaygın olarak görülen azalmanın bir belirtisi olarak kabul edildi. İmipramin tedavisi ile anlamlı bir değişiklik görülmezken agmatin ($p<0,001$) tedavisi alan sıçanlarda toplam aktivitenin tedavi almayan MS grubuna göre anlamlı derecede arttığı görüldü. (Şekil 15).



Şekil 15. OFT’de grupların toplam aktiviteleri. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı ($n=8/\text{grup}$). *** $p<0,001$; Kontrol grubuna göre, +++ $p<0,01$; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

6.2.2. FST sonuçları

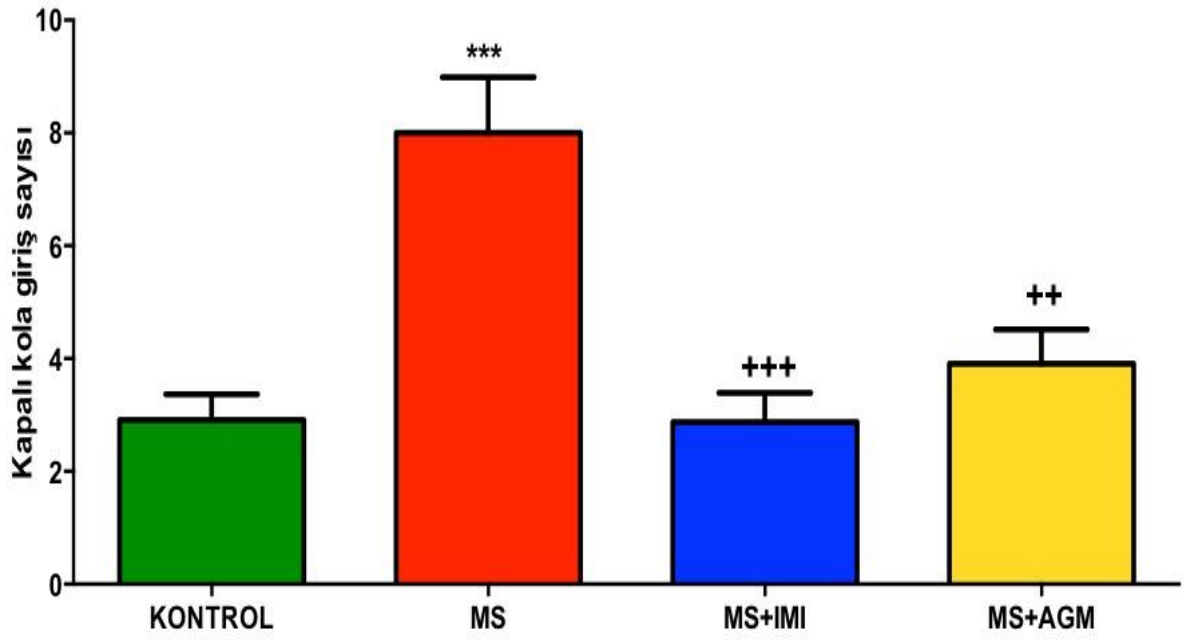
Sıçanların immobilité sürelerinin değerlendirildiği FST’de MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artış olduğu ($p<0,001$); imipramin ($p<0,001$), agmatin ($p<0,001$) tedavisi alan sıçanlarda ise bu sürenin tedavi almayan MS grubuna göre anlamlı derecede kısaldığı görüldü (Şekil 16).



Şekil 16. MS ve uygulanan tedavilerin immobilite sürelerine etkileri. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı ($n=8/\text{grup}$). *** $p<0,001$; Kontrol grubuna göre, +++ $p<0,01$; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

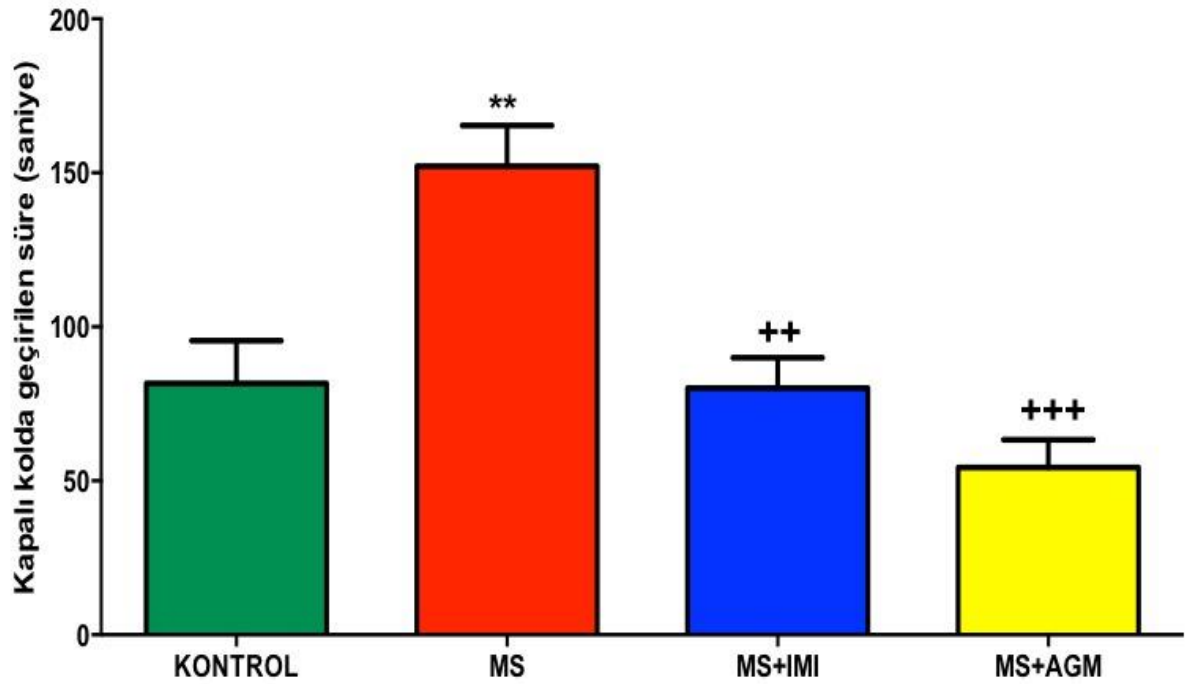
6.2.3. EPM sonuçları

Sıçanların kapalı kola girme sayısının değerlendirildiği EPM testinde MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artış olduğu ($p<0,001$) görüldü. Bu bulgu MS'e bağlı olarak anksiyete ve depresyon geliştiğini doğruladı. İmipramin ($p<0,001$) ve agmatin ($p<0,01$) tedavisi alan sıçanlarda kapalı kola girme sayısının tedavi almayan MS grubuna göre anlamlı derecede kısaldığı görüldü (Şekil 17). Bu durum agmatin tedavisinin imipraminle karşılaştırılabilir düzeyde anksiyolitik/antidepresan etkisinin bulunduğunu gösterdi.



Şekil 17. EPM testinde kapalı kola giriş sayısı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı (n=8/grup). ***p<0,001; Kontrol grubuna göre, +++p<0,01; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

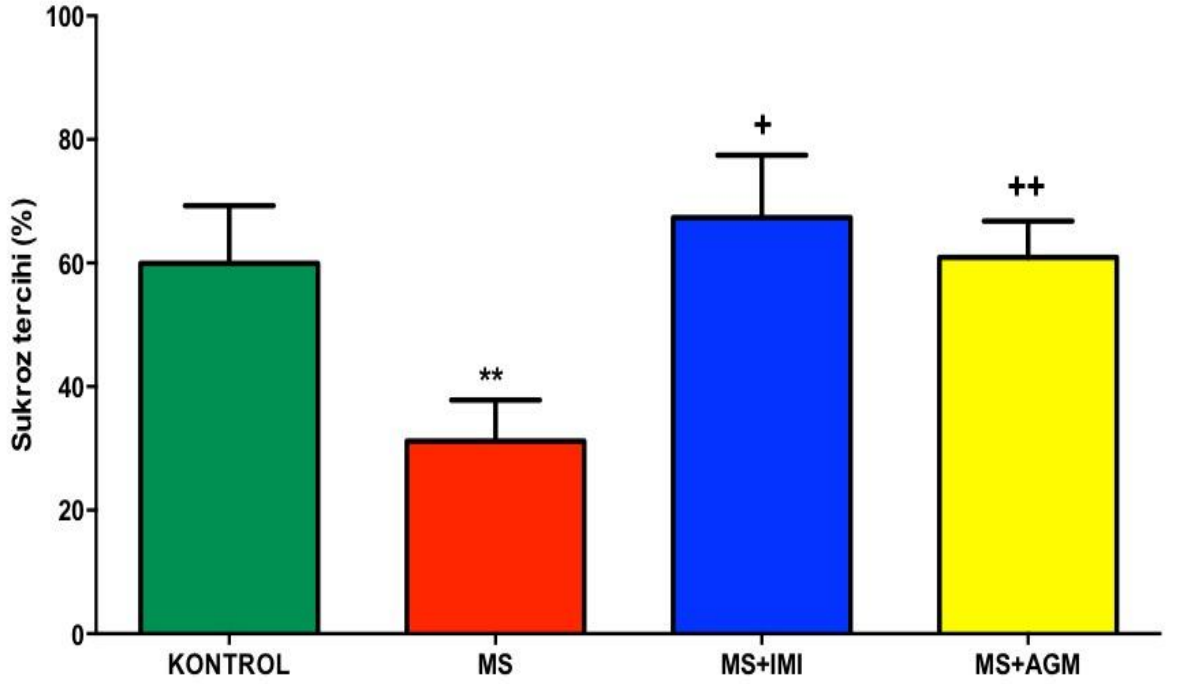
Sıçanların kapalı kolda geçirdiği sürenin değerlendirildiği EPM testinde MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artış olduğu ($p<0,001$); imipramin ($p<0,001$), agmatin ($p<0,001$) tedavisi alan sıçanlarda ise bu sürenin tedavi almayan MS grubuna göre anlamlı derecede kısaldığı görüldü (Şekil 18).



Şekil 18. EPM testinde kapalı kolda geçirilen süre. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı ($n=8/\text{grup}$). *** $p<0,001$; Kontrol grubuna göre, +++ $p<0,01$; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

6.2.4. SPT sonuçları

Sıçanların sukroz tercihinin değerlendirildiği SPT’de MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalma olduğu ($p<0,001$); imipramin ($p<0,001$), agmatin ($p<0,001$) tedavisi alan sıçanlarda ise sukroz tercihinin tedavi almayan MS grubuna göre anlamlı derecede arttığı görüldü (Şekil 19).



Şekil 19. Grupların sukroz tercihleri. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı (n=8/grup). ***p<0,001; Kontrol grubuna göre, +++p<0,01; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

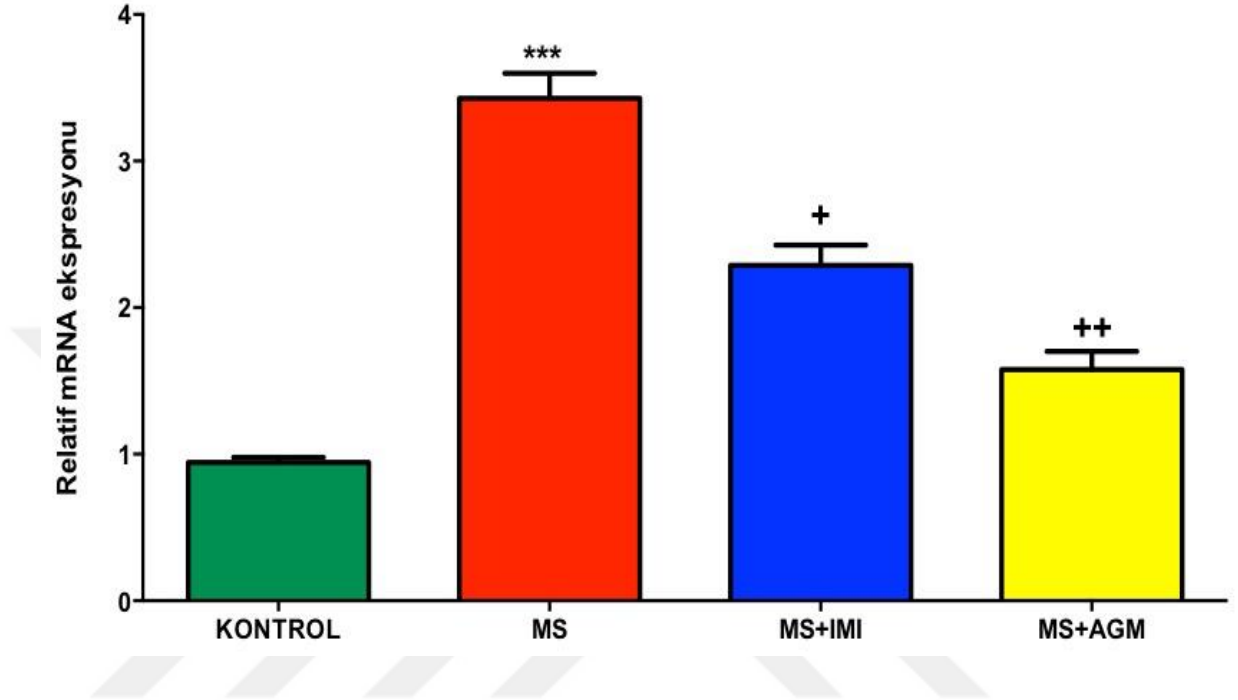
6.3. Moleküler Analiz Sonuçları

6.3.1. Relatif mRNA ekspresyonu sonuçları

Floresan bazlı gerçek zamanlı ters transkripsiyon PCR (RT-PCR), kararlı durum mRNA seviyelerinin ölçümü için yaygın olarak kullanılır ve temel araştırma, moleküler tıp ve biyoteknoloji için kritik bir araçtır (Cikos ve ark., 2007). Çalışmamızda MS modelinde agmatin ve imipramin tedavilerinin NLRP3 ve inflamazom bileşenleri olan kaspaz-1 ve ASC gen ekspresyon seviyelerine etkileri real-time PCR yöntemiyle PFC’te değerlendirilmiştir.

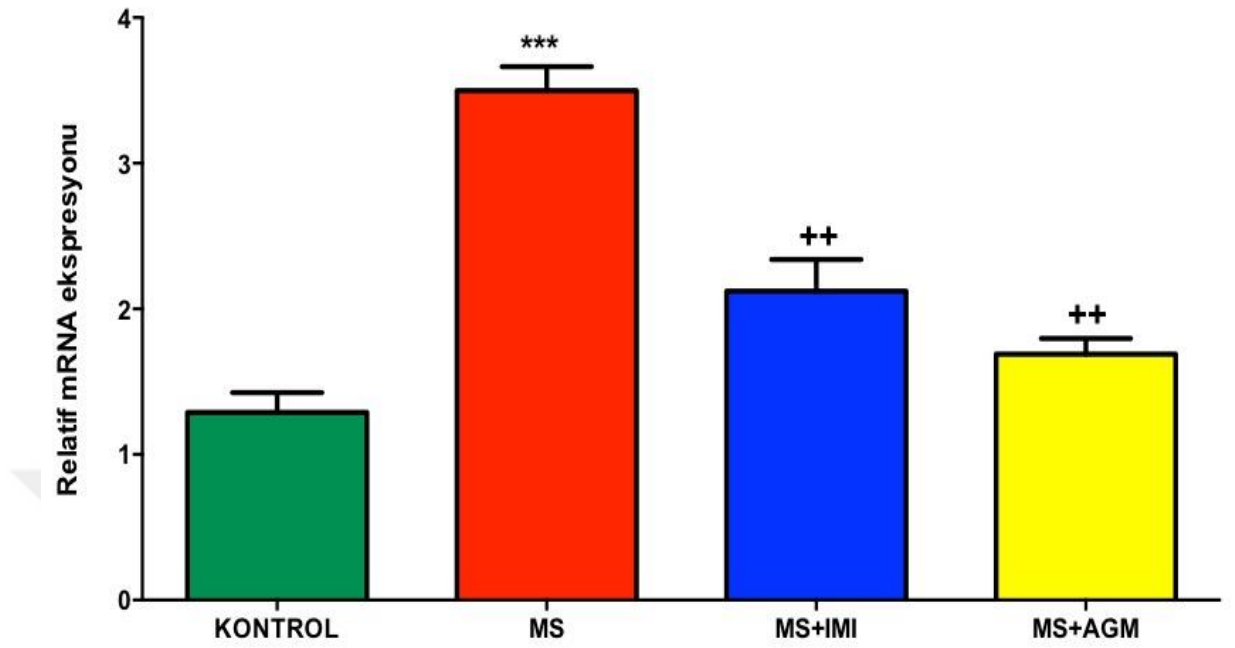
NLRP3 mRNA düzeylerinde MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artış olduğu (p<0,001); imipramin (p<0,001) ve agmatin (p<0,001) tedavisi alan

sıçanlarda ise NLRP3 ekspresyon değerlerinin MS grubuna göre anlamlı derecede azaldığı ancak kontrol grubuna göre artış olduğu görüldü (Şekil 20).



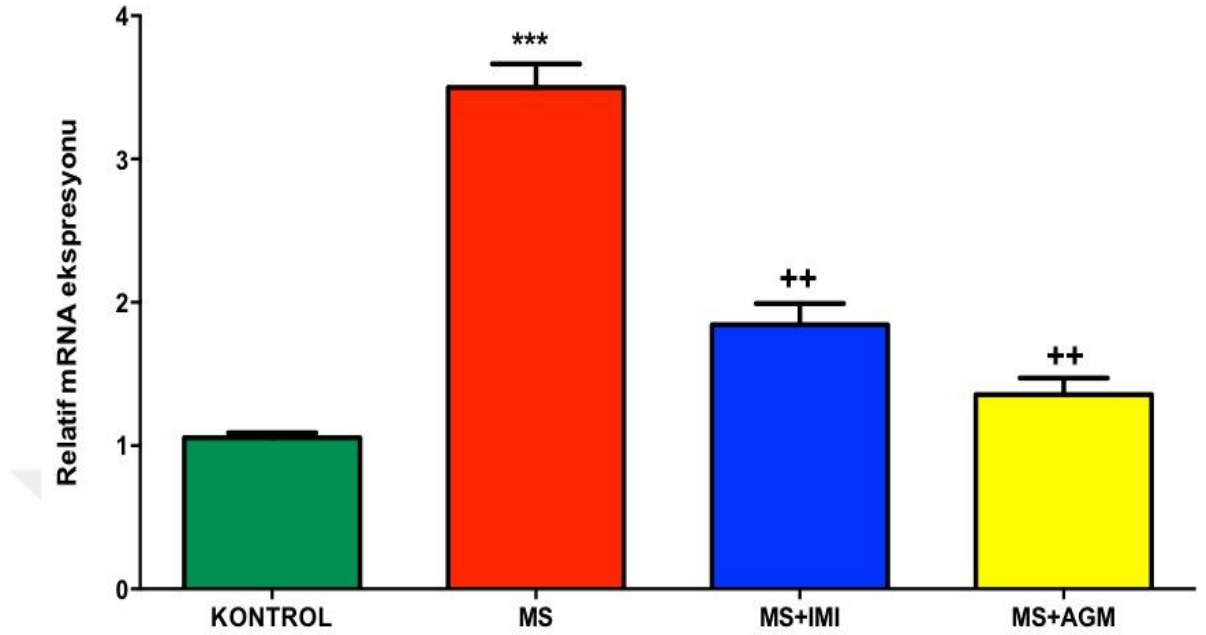
Şekil 20. NLRP3 rölatif mRNA ekspresyonu. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı (n=8/grup). ***p<0,001; Kontrol grubuna göre, +++p<0,01; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

MS grubunda kontrol grubuna kıyasla ASC ekspresyon düzeylerinde anlamlı düzeyde artış olduğu (p<0,001); imipramin (p<0,001) ve agmatin (p<0,001) tedavisi alan sıçanlarda ise ASC ekspresyon değerlerinin MS grubuna göre anlamlı derecede azaldığı ancak kontrol grubuna göre artış olduğu görüldü (Şekil 21).



Şekil 21. ASC rölatif mRNA ekspresyonu. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı (n=8/grup). ***p<0,001; Kontrol grubuna göre, +++p<0,01; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

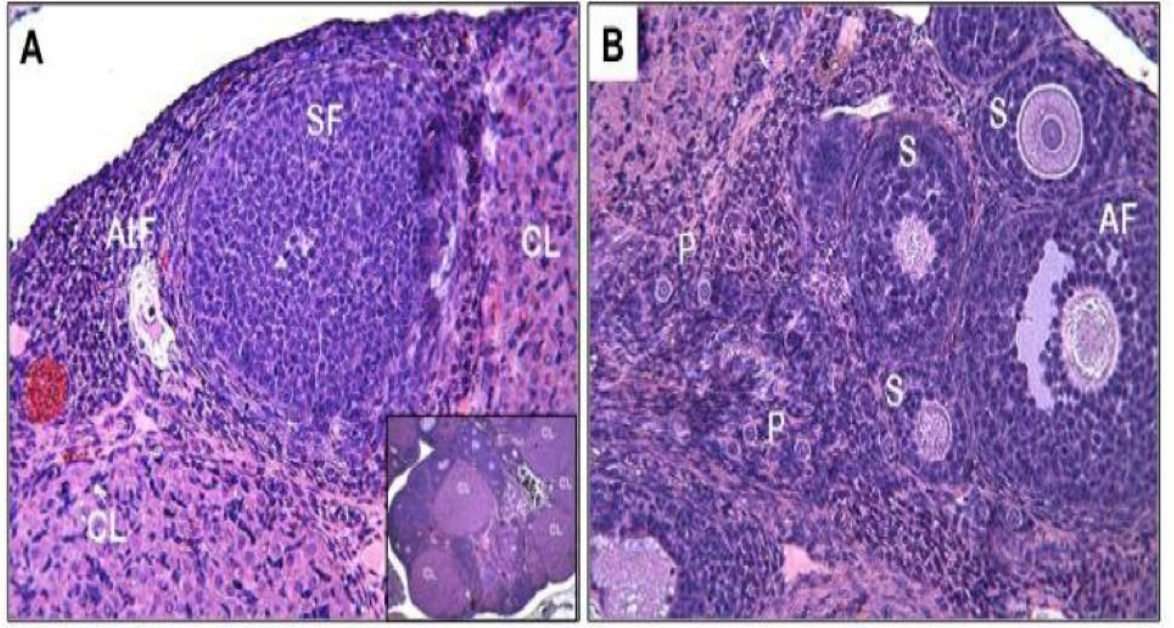
Kaspaz-1 mRNA düzeylerinin değerlendirmesinde MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artış olduğu (p<0,001); imipramin (p<0,001) ve agmatin (p<0,001) tedavisi alan sıçanlarda ise kaspaz-1 mRNA değerlerinin MS grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görüldü (Şekil 22).



Şekil 22. Kaspaz rölatif mRNA ekspresyonu. Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz tek yönlü varyans ile yapıldı, Post-hoc Tukey testi uygulandı ($n=8/\text{grup}$). *** $p<0,001$; Kontrol grubuna göre, ++ $p<0,01$; MS grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. Erken dönem anneden ayrılma stresi; MS, imipramin; IMI, agmatin; AGM.

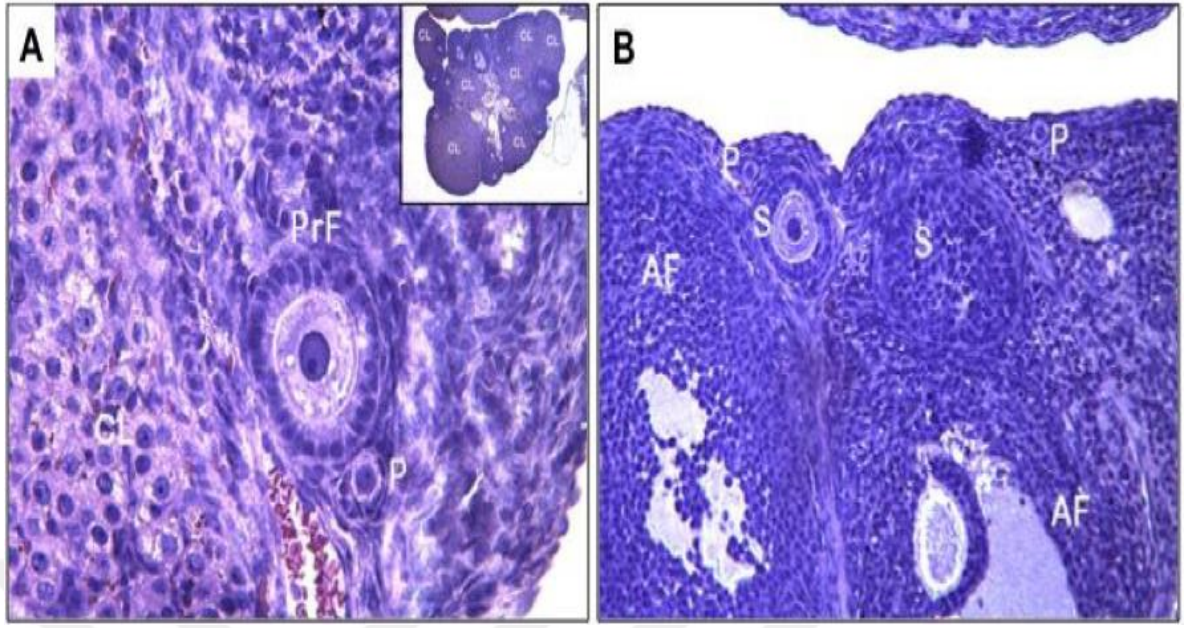
6.4. Histolojik Değerlendirme

Kontrol grubunun morfolojik değerlendirilmesinde, foliküler gelişimin tüm aşamalarında folikül gelişimi gözlemlenmiş olup sekonder folikül, atretik folikül ve korpus luteum gösterilmiştir (Şekil 23A). Şekil 23B’de ise foliküler gelişimin ilk aşaması olan primordiyal folikül, sekonder folikül ve antral foliküller gösterilmiştir.



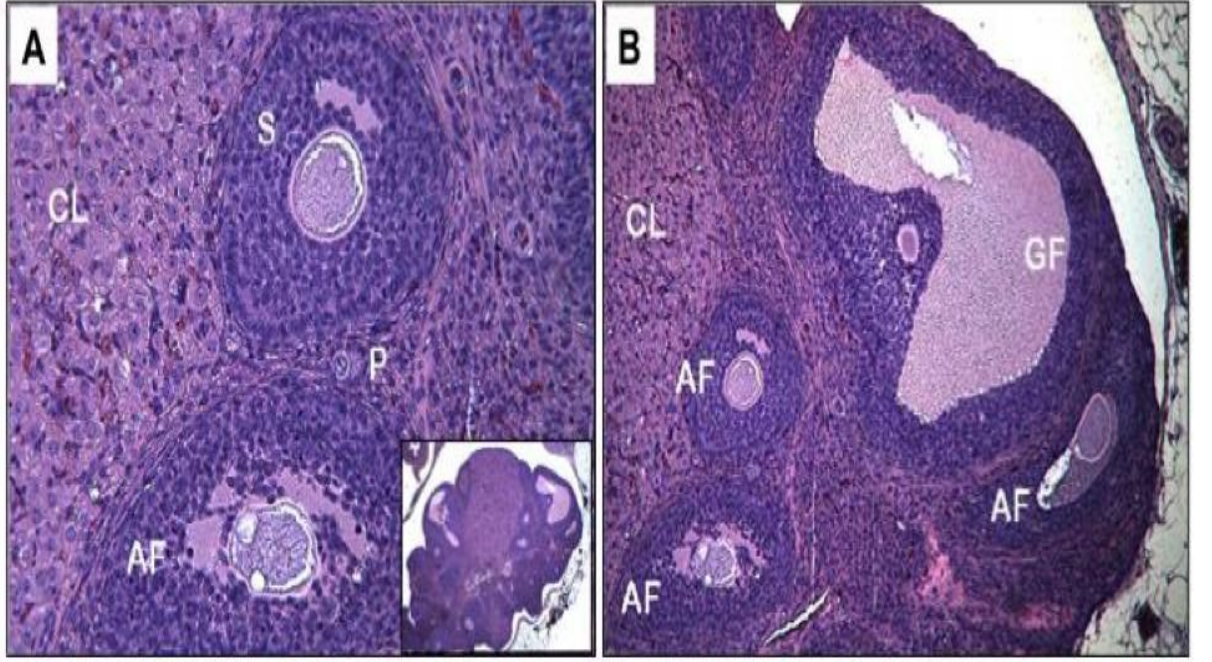
Şekil 23. Kontrol grubunun foliküler yapısı. A. Kontrol grubunda sekonder folikül (SF), atretik folikül (AtF) ve korpus luteum (CL) yapıları izlenmektedir (20x büyütme). Ovaryumun genel görüntüsü (4x büyütme, küçük resim), B. Kontrol grubu ovaryum dokusunda primordial folikül (P), sekonder folikül (S) ve antral folikül (AF) gösterilmiştir (20x büyütme).

İmipramin tedavisi alan MS grubu hayvanların overlerinde primordiyal folikül ve primer folikül gösterilmiştir (Şekil 24A). Şekil 24B’de ise antral folikül, sekonder folikül ve primordial folikül yapıları gösterilmiştir. Bu tedavi grubunda folikül gelişimi, kontrol grubu kadar olmamakla beraber MS modelinde görülen folikül gelişimi yapısına benzer şekilde folikül gelişiminde azalma gözlemlendi.



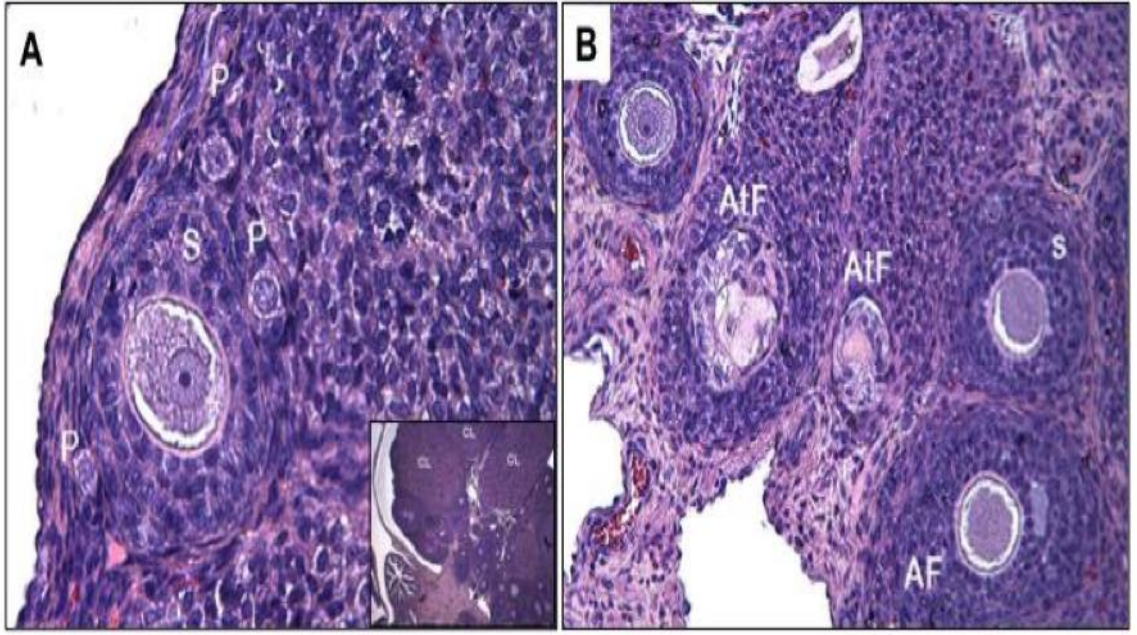
Şekil 24. MS + IMI grubunun foliküler yapısı. A. MS + imipramin grubu overlerinin primordial folikül (P) ve primer folikülü (PrF) bir arada görülmektedir (40x büyütme). Ovaryumun genel görüntüsü (4x büyütme, küçük resim). B. MS+imipramin grubu ovaryum dokusunda antral folikül (AF), sekonder folikül (S) ve primordial folikül (P) gösterilmiştir (20x büyütme).

MS grubu overlerinde primordial folikül, antral folikül ve korpus luteum gösterilmiştir (Şekil 25A). Şekil 25B’de ise antral folikül, korpus luteum ve Graafian folikülü gösterilmiştir. MS grubu sıçanların over incelemelerinde kontrol grubuna kıyasla folikül gelişiminin her aşamasında gelişim gözlenmedi, primordial folikül sayısındaki azalma ve korpus luteum sayısında artış gözlemlendi.



Şekil 25. MS grubunun foliküler yapısı. A. MS grubu ovaryum dokusunda primordial folikül (P), antral folikül (AF) ve korpus luteum (CL) yapıları izlenmektedir. Ovaryumun genel görüntüsü (4x büyütme, küçük resim). B. MS grubu ovaryum dokusunda antral folikül (AF), korpus luteum (CL) ve Graafian folikülü (GF) gösterilmektedir (10x büyütme).

Agmatin tedavisi alan MS grubu hayvanların ovaryum dokusunda primordial folikül ve sekonder folikül gösterilmiştir (Şekil 26A). Şekil 26B’de ise antral folikül, sekonder folikül ve atretik folikül gösterilmiştir. Bu tedavi grubunda, kontrol grubu kadar folikül gelişimi gözlemlenmemiş olmasına rağmen, MS+IMI grubuna kıyasla daha fazla foliküler yapı görülmüştür.



Şekil 26. MS+AGM grubunun foliküler yapısı. A. MS + agmatin grubu ovaryum dokularında primordial folikül (P) ve sekonder folikül (S) izlenmektedir (40x büyütme). Ovaryumun genel görüntüsü (4x büyütme, küçük resim), B. MS + agmatin grubu overlerinin antral folikül (AF), sekonder folikül (S) ve atretik folikülleri gösterilmiştir (20x büyütme).

Morfolojik sonuçlar MS stresinin folikül gelişimini etkileyerek over rezervini azaltabileceğini, primordial folikül sayısındaki azalma ve korpus luteum sayısındaki artış ile göstermiştir ($p<0,05$).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Depresyon dünya nüfusunun yaklaşık % 15'inden fazlasını etkilemesi nedeniyle en sık görülen, ciddi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyebilen kompleks bir psikiyatrik hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre hastalıkların topluma getirdiği sosyal ve ekonomik yük boyutu açısından depresyonun 2020 yılında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada; 2030 yılında ise dünya genelinde ilk sırada yer alacağı öngörülmektedir. Depresyon görülme sıklığındaki artışın en önemli nedenlerinden birinin modern hayatın gereği olarak ebeveynlerin uzun saatler çalışması ve çocukların gün içerisinde ebeveynlerinden ayrı kalarak büyümeleri veya ebeveynlerin erken yaşlarda kaybedilmesi veya yaşamın erken dönemlerinde çeşitli travmalara maruz kalmaları olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla erken dönemde anneden ayrılmaya bağlı oluşan stresin nörogelişimsel değişikliklere neden olabileceği, buna bağlı olarak yetişkin dönemde depresyon ve ilişkili patolojilerin arttığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (Nestler ve ark., 2002).

MS modeli neonatal dönemde anne ile yavru sıçanların ilişkisinin bozulmasına bağlı olarak nörogelişimlerinin olumsuz etkilenmesi aracılığıyla depresyonun klinik belirtilerinin deney hayvanlarında oluşturulmasına dayanmaktadır. Literatürde DS farklı günlerde ve farklı süreler boyunca MS stresi yaşatılan sıçanlar ve davranış testleri sonuçları incelenmiş ve bu sonuçlardan yola çıkarak, gerek nörogelişim üzerindeki etkinin görülebilmesi gerekse gerçek hayata projeksiyon yapılabilmesi amacıyla sıçanlara DS 21 gün boyunca günde 4 saat ayrılma stresi yaşatılmıştır. Model oluşumunda kullanılan süre ve uzunluk literatürle uyumlu olarak seçilmiştir (Yamawaki ve ark., 2018). Çalışmada modelin deneysel olarak oluştuğundan emin olmak için, kontrol ve model grupları ile tedavi gruplarının davranış testi sonuçları karşılaştırılmıştır. Literatürde MS ile oluşturulan depresyon modelinde agmatinin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmadığından bu proje özgündür.

MS modeline bağlı olarak depresyonda sıklıkla görülen motor aktivitede azalma görülmesi modelin klinik semptomlarla ilişkilendirilmesi açısından önemlidir. Trisiklik bir antidepresan olan imipraminin etkisi anlamlı bir değişiklik görülmezken agmatin tedavisi alan sıçanlarda toplam aktivitenin kontrol grubuna yakın değerlere yükselmesi agmatinin motor aktiviteyi düzenleme potansiyelini göstermektedir. MS

modeli kullanılarak yapılan benzer depresyon çalışmalarında model grubunda toplam aktivitenin azaldığı ve çeşitli antidepresan tedavilerle aktivitenin arttığı gösterildiğinden sonuçlarımız literatürle uyumludur (Jin ve ark., 2018). Bu noktada ilk kez araştırılan agmatinin mevcut antidepresanlardan daha güçlü etki göstermesi ümit vericidir.

Çalışmamızda MS modeli ile oluşturulan depresyonun ve/veya anksiyetinin derecesinin değerlendirilmesinde EPM testi kullanılmıştır. EPM testinde kapalı kola giriş sayısı ve kapalı kolda geçirilen süre değerlendirilmiş her ikisinde de kontrol grubuna göre artış görülmesi modelin validasyonu açısından önemli kabul edilmiştir. Daha önceki yıllarda Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MS stresine maruz bırakılan hayvanlarda kontrol grubuna göre kapalı kola giriş sayısında ve kapalı kolda geçirilen sürede artış olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2018). Dolayısıyla model için bulgularımız literatürle uyumludur. İmipramin tedavisi ile öngörüldüğü gibi anksiyete ve/veya depresyon belirtileri olarak değerlendirilen kapalı kola giriş sayısında artış ve kapalı kolda geçirilen sürede uzama baskılanabilmiştir. İlk kez bu çalışmada etkileri MS modelinde araştırılan agmatinin ise kapalı kola giriş sayısı ve kapalı kolda geçirilen süreyi anlamlı olarak azaltarak imipramine benzer anksiyolitik ve/veya antidepresan etki sağladığı gösterilmiştir.

Depresyonun klinikte en önemli Kabul edilen semptomlarından biri anhedonidir. Deneysel depresyon modellerinde bu semptomun değerlendirilmesi için SPT testi uygulanmaktadır. SPT’de sukroz tercihinin anlamlı düzeyde azalması veya tedavi ile bu ektinin geri dönmesi önemlidir. Çalışmamızda sukroz tercihinin MS grubunda anlamlı olarak az olduğu, agmatin ve imipramin tedavi gruplarında ise kontrol grubu ile benzer seviyede olduğu görülmüştür. Önceki yıllarda Gawali ve arkadaşlarının çalışmasında farelerde kronik öngörülemez hafif stres modelinde sukroz tercih testinde agmatin tedavisi alan gruba kıyasla model grubunda sukroz tercihinde azalma kaydedilmiştir (Gawali ve ark., 2017). SPT bulgularımız literatürle uyumlu olmakla birlikte, ilk kez çalışmamızla MS modelinde agmatin tedavisinin sukroz tercihinin imipramine benzer düzeyde etkilediği gösterilmiştir.

FST, immobilité süresi ölçümü aracılığıyla çaresizlik benzeri davranışları gösteren ve oldukça yaygın kullanılan bir testtir (Porsolt ve ark., 1977). Agmatinin

antidepresan etkileri Zomkowski ve arkadaşlarının çalışmasıyla FST’de ilk defa ölçülmüş ve antidepresan etkisi gösterilmiştir (Zomkowski ve ark., 2002). Chen ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada ise FST’de öğrenilmiş çaresizlik stresi yaşatılan gruba göre agmatin ile tedavi edilen grupta immobilité süresinde azalma görülmüştür (Chen ve ark., 2018) Çalışmamızda ise bu sonuçlarla uyumlu olarak FST’de MS grubunda, agmatin ve imipramin tedavisi alan gruba kıyasla immobilité süresinde artış olduğu görülmüştür. İlk kez çalışmamızla, agmatin tedavisinin MS modeli ile oluşan depresyona bağlı immobilité süresindeki azalmayı anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgu agmatinin önceki çalışmalarda farklı modellerde gösterilen antidepresan etki potansiyelinin ilk kez nörogelişimsel bir depresyon modelinde gösterilmesini sağlaması açısından heyecan vericidir.

Son yıllarda depresyon çalışmaları inflamasyon-depresyon ilişkisini araştırmaya yoğunlaşmıştır. 2016 yılında ekibimiz tarafından sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada 7 gün süreyle sub-kronik kısıtlama stresi oluşturulmuş ve bu modelde NLRP3 inflamazom aktivasyonu iki ayrı beyin bölgesinde, hipokampus ve prefrontal kortekste incelenmiştir (Sahin ve ark., 2016a). NLRP3 inflamazom aktivasyonunun değerlendirilmesinde NLRP3, ASC, kaspaz-1 ve NF-κB inflamazom bileşenleri kullanılmış ve buna ek olarak çeşitli pro-ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin değişimleri incelenmiştir. Çalışmada strese maruz bırakılan sıçanların *hipokampus* ve prefrontal korteks beyin bölgelerinde NLRP3 inflamazom aktivasyonu meydana geldiği ve IL-1β, IL-18 başta olmak üzere araştırılan diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-2, IL-17) düzeylerindeki artışın eşlik ettiği gösterilmiştir. Bunun yanında IL-4 ve IL-10 antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri stres varlığında azalmıştır. Elde edilen bulgularla stresin gerek MSS gerekse periferik dolaşımda inflamatuvar yanıtları tetiklediği ve NLRP3 inflamazom aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (Sahin ve ark., 2016a). Çalışmada sıçanlara 7 gün süreyle günde 4 saat olmak üzere sub-kronik kısıtlama stresi uygulanmış ve agmatin son gün, tek doz (40 mg/kg; i.p.) olarak verilmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre akut agmatin uygulaması sıçanlarda stres ile indüklenen NLRP3 inflamazom aktivasyonunu ve ayrıca proinflamatuvar sitokinler aracılı gelişen inflamatuvar yanıtları baskılamıştır (Sahin ve ark., 2016a).

İlk çalışmada depresyon modeli oluşturmada stresin etkilerini NLRP3 yolağı aracılığıyla inceledikten sonra kronik öngörülemez hafif stres modeli (KÖHS) kullanılarak oluşturulan depresyonda incelenmiştir. Bu kapsamda hipokampusta NLRP inflamazom yolağının önemini, agmatin ve imipraminin etkilerini karşılaştırmalı olarak incelendiğinde benzer bulgular elde edilmekle birlikte sürecin sadece NLRP3 ile değil aynı zamanda NLRP1 ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şahin-Özkartal ve ark., 2018). Depresyonun sebep olduğu ASC, NFkB, IL-1 β , IL-6 ve P2X7 reseptörlerindeki artışın NLRP3 inflamazomundan çok NLRP1 inflamazomu aracılığı ile olabileceğini ve sürece Iba-1 ve GFAP immünoaktivitesinde artışın eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular depresyonda nöroinflamasyon yanıtında NLRP1 inflamazomunun da katkıları olduğunu düşündürmüştür (Arıcıoğlu ve ark., 2019). Bu modeli kullandığımız diğer çalışmamızda agmatinin etkilerinin NLRP yolağı ile ilişkisini araştırırken bu kez agmatinin NOS inhibitörü olması üzerinden modülatör rolünü araştırdık. 6 haftalık stresörlerle oluşturulan depresyon üzerinde prefrontal kortekste NLRP inflamazom bileşenlerinin düzeyleri incelendiğinde sadece NLRP3 değil NLRP1 inflamazomunun da aktive olduğunu, bu aktivasyonun IL-1 β ile ilişkili olduğunu, agmatin ve NOS inhibitörlerinin depresyon semptomlarında sağladığı düzelmeye inflamazom yolağının bu iki bileşeninin de aracılık edebileceğini gösterdik. Dolayısıyla gerek depresyonun gerekse agmatin ve NOS inhibitörleri ile sağlanan antidepresan etkinin sadece nöronal NLRP1 ile değil hem de mikrogliyal NLRP3 aracılığı ile olabileceğini gösterdik (Sahin-Özkartal ve ark., 2019).

Bu çalışmada ise depresyon ile NLRP3 inflamazom yolağı arasındaki ilişki ilk kez nörogelişimsel bir depresyon modelinde araştırılmıştır. Bu amaçla MS grubunda, agmatin ve imipramin gruplarında NLRP3 ve komponentleri olan ASC ve kaspaz-1 mRNA ekspresyonları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar, MS grubunda NLRP3 ve komponentleri olan ASC ve kaspaz-1 mRNA ekspresyonlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış olduğunu, bu artışın imipramin gibi klasik bir tedavi ile sınırlı düzeyde baskılanabildiğini ancak agmatin tedavisinin mRNA ekspresyon değerlerinde, imipramin tedavinden daha güçlü bir baskılama sağladığını göstermiştir. Çalışmamız, NLRP3 ve komponentlerinin MS modelinde araştırıldığı

ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir ve agmatinin inflamasyon yolağı üzerindeki etkilerinin araştırılacağı yeni çalışmalara öncülük yapabilecek niteliktedir.

Diğer yandan stres ve over rezervi ilişkisi iyi bilinmektedir. Kadınların üreme potansiyeli over rezervine dayanmaktadır ve iyi over rezervi daha fazla folikül sayısını göstermektedir. Çalışmamız strese bağlı olarak HPA ekseninde meydana gelen aktivasyonun MS modeli kullanılarak over rezervi üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Stresle folikül hücrelerinin oksidatif hasarına bağlı olarak ise büyüyen foliküllerin kaybedildiği görülmüştür (Dong ve ark., 2017). Stresin over rezervi üzerindeki etkilerinin araştırılması ve gösterilmesiyle, antidepresan tedavilerin over rezervi üzerinde olumsuz bir etki oluşturup oluşturmadığının araştırılması gerekliliği doğmuştur. Çalışmamızda sıçan overleri incelenmiş olup kontrol grubunda folikül gelişiminin tüm evrelerinin sağlıklı bir şekilde görülmesine rağmen, MS modelinin folikül sayısındaki azalmaya bağlı olarak over rezervinde azalmaya neden olduğu primordial folikül azalması ve korpus luteum sayısında artma ile görülmüştür. Agmatin ve imipramin gruplarında ise, kontrol grubu değerleri kadar olmasa da folikül gelişimi her aşamada gözlenmekle beraber, agmatin tedavisi grubunda kontrol grubuna daha yakın sonuçlar elde edilmiştir. İmipramin tedavisine göre agmatinin tedavisinin, over rezervi üzerine olumsuz etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir. MS modelinde over rezervi araştırması ilk kez çalışmamızla yapılmış olup model, kontrol ve tedavi gruplarıyla karşılaştırmalı morfolojik sonuçlar gösterilmiştir. Bu bulgular erken dönem stresinin over rezervine etkisini incelemek için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermiştir.

Yukarıda tartışıldığı üzere bu tez çalışması ile ilk kez,

- MS modelinde davranış testleri sonuçları doğrultusunda agmatinin antidepresan ve anksiyolitik etki potansiyeli,
- MS modelinde nöroinflamatuvar yanıtlarının oluşmasında NLRP3 inflamazomu ve komponentleri olan ASC ve kaspaz-1'in rolünün olabileceği,
- MS modelinde NLRP3, ASC ve kaspaz-1 ekspresyonlarında meydana gelen artışın agmatin tedavisiyle baskılanabileceği dolayısıyla agmatinin antidepresan etkisinin kısmen nöroinflamatuvar sürecin kontrolü ile ilişkili olabileceği,

- MS gibi n rogeleşimi etkileyebilen stresörlerin over rezervi üzerinde olumsuz etkisinin olduğu ve agmatinin bu süreç üzerinde olumlu bir modülasyon sağlayabildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda ekzojen olarak kullanılan agmatinin yukarıda özetlenen yeni ve özgün etkilerinden hareketle endojen agmatinin rolünün daha iyi anlaşılabileceği ileri çalışmaların yapılması depresyon nörobiyolojisi ve tedavisine yaklaşımlar açısından  mit vericidir.



8. KAYNAKLAR

Abe K, Abe Y, Saito H. Agmatine suppresses nitric oxide production in microglia. *Brain Res.* 2000; 872(1-2):141-148.

Alcocer-Gomez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Nunez-Vasco J, Sanchez-Alcazar JA, Fernandez-Rodriguez A, Cordero MD. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2014;36:111-117.

Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science.* 2004; 306:879-881.

Antkiewicz-Michaluk L, Wasik A, Mozdzen E, Romanska I, Michaluk J. Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat. *Neurotox Res.* 2014;26(1):85-98.

Arıcıoğlu F, Kan B, Yıllar O, Körçeğiz E, Berkman K. Effect of agmatine on electrically and chemically induced seizures in mice. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1009:141-146.

Arıcıoğlu F, Sahin-Özkartal C, Tuzun E, Kucukali C, Utkan T, Sirvanci S. Antidepressant-like Effects Induced by Chronic Blockade of the Purinergic 2X7 Receptor through Inhibition of Non-like Receptor Protein 1 Inflammasome in Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression in Rats. *Clin Psychopharm Neu.* 2019; 17(2):261-272.

Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. *N Eng J Med.* 2008;358(1):55-68.

Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science.* 2006;311(5762):864-868.

Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression; coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol.* 2001;13(12):1009-1023.

Bokara KK, Kwon KH, Nho Y, Lee WT, Park KA, Lee JE. Retroviral expression of arginine decarboxylase attenuates oxidative burden in mouse cortical neural stem cells. *Stem Cells Dev.* 2010;20(3):27-37.

Cairncross KD, King MG. Facilitation of avoidance learning in anosmic rats by amitriptyline. *Proc Austr Physiol Pharmacol Soc.* 1971;2:25.

Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The mouse forced swim test. *J Vis Exp*. 2012;29(59):e3638.

Cao X, Huang S, Cao J, Chen T, Zhu P, Zhu R, Su P, Ruan D. The timing of maternal separation affects morris water maze performance and long-term potentiation in male rats. *Dev Psychobiol*. 2014;56(5):1102-1109.

Chaouloff F. Social stress models in depression research: what do they tell us?. *Cell Tissue Res*. 2013;354(1):179-190.

Chen J, Evans AN, Liu Y, Honda M, Saavedra JM, Aguilera G. Maternal deprivation in rats is associated with corticotrophin-releasing hormone (crh) promoter hypomethylation and enhances crh transcriptional responses to stress in adulthood. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(7):1055-1064.

Chen ZD, Chen QW, Wang ZY, Cao DN, Wu N, Li J. Antidepressant-like action of agmatine in the acute and sub-acute mouse models of depression: a receptor mechanism study. *Metab Brain Dis*. 2018;33:1721–1731.

Chiriță AL, Gheorman V, Bondari D, Rogoveanu I. Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(2):651-658.

Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med*. 1998;129:229-240.

Cikos S, Bukovska A, Koppel J. Relative quantification of mRNA: comparison of methods currently used for real-time PCR data analysis. *BMC Mol Biol*. 2007;8:113.

Cowles MK, Miller AH. Stress, cytokines and depressive illness. In: Cowles MK, Miller AH, eds. *Encyclopedia of Neuroscience*. Atlanta: Elsevier; 2009, p:519-527.

Cryan JF, McGrath C, Leonard BE, Norman TR. Combining pindolol and paroxetine in an animal model of chronic antidepressant action - Can early onset of action be detected?. *Eur J Pharmacology*. 1998;352(1):23-28.

Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:293-310.

Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017; 27:101-111.

- Dong Y, Zhou F, Sun Y. Psychological stress is related to a decrease of serum anti-müllerian hormone level in infertile women. *Reprod Biol Endocrin.* 2007; 11;15(1):51.
- Drugan RC, Basile AS, Ha JH, Healy D, Ferland RJ. Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain Res Brain Res Protocol.* 1997;2(1):69-74.
- Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science.* 2012;338(6103):68-72.
- Duman RS. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues in Clin Neurosci.* 2014;16(1):11-27.
- Dwivedi Y, Rizavi HS, Pandey GN. Antidepressants reverse corticosterone-mediated decrease in BDNF expression: Dissociation in regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone. *Neuroscience.* 2006;139(3):1017-1029.
- Eagle AL, Mazei-Robison M, Robison AJ. Sucrose preference test to measure stress-induced anhedonia. *Bio-protocol.* 2016; 6(11):1-6.
- El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine–dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(3):1-17.
- Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron.* 2000; 28(2):335-341.
- Feng Y, LeBlanc MH, Regunathan S. Agmatine reduces extracellular glutamate during pentylenetetrazole-induced seizures in rat brain: a potential mechanism for the anticonvulsive effects. *Neurosci Letter.* 2005;390(3):129-133.
- Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Mol. Neurobiol.* 2017;54(7):4847-4865.
- Flores G, Ibañez-Sandoval O, Silva-Gómez AB, Camacho-Abrego I, Rodríguez-Moreno A, Morales-Medina JC. Neonatal olfactory bulbectomy enhances locomotor activity, exploratory behavior and binding of NMDA receptors in pre-pubertal rats. *Neuroscience.* 2014;259:84-93.
- Freitas AE, Bettio LEB, Neis VB, Santos DB, Ribeiro CM, Rosa PB, Farina M, Rodrigues ALS. Agmatine abolishes restraint stress-induced depressive-like behavior and hippocampal antioxidant imbalance in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;50:143–150.

Freitas AE, Egea J, Buendia I, Navarro E, Rad P, Cuadrado A, Rodrigues AL, Lopez MG. Agmatine induces Nrf2 and protects against corticosterone effects in hippocampal neuronal cell line. *Mol. Neurobiol.* 2015;51:1504-1519.

Freitas AE, Neis VB, Rodrigues ALS. Agmatine, a potential novel therapeutic strategy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016a;26(12):1885-1899.

Freitas AE, Egea J, Buendia I, Gomez-Rangel V, Parada E, Navarro E, Casas AI, Wojnicz A, Ortiz JA, Cuadrado A, Ruiz-Nuno A, Rodrigues AL, Lopez MG. Agmatine, by improving neuroplasticity markers and inducing Nrf2, prevents corticosterone-induced depressive-like behavior in mice. *Mol. Neurobiol.* 2016b;53:3030-3045.

Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J.* 1996;316(1):247-249.

Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 β / β -catenin signaling. *Mol Psychiatry.* 2012;17(8):790-808.

Gawali NB, Bulani VD, Chowdhury AA, Deshpande PS, Nagmoti DM, Juvekar, AR. Agmatine ameliorates lipopolysaccharide induced depressive-like behaviour in mice by targeting the underlying inflammatory and oxido-nitrosative mediators. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2016;149:1-8.

Gawali NB, Bulani VD, Gursahani MS, Deshpande PS, Kothavade PS, Juvekar, AR. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrergic signaling pathway. *Brain Res.* 2017;1663:66–77.

Gilad GM, Gilad VH. Accelerated functional recovery and neuroprotection by agmatine after spinal cord ischemia in rats. *Neurosci Lett.* 2000;296(2-3):97-100.

Gohil K, Lawar AM. Rodent antidepressant models in neuropsychopharmacology: a laboratory perspective. *Int J Res Pharm Sci.* 2012;2(1):21-43.

Golden SA, Covington HE 3rd, Berton O, Russo SJ. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc.* 2011;6(8):1183-1191.

Gründemann D, Hahne C, Berkels R, Schömig E. Agmatine is efficiently transported by non-neuronal monoamine transporters extraneuronal monoamine transporter (EMT) and organic cation transporter 2 (OCT2). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304(2):810-817.

Gümrü S, Şahin C, Arıcıoğlu F. Yeni bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak agmatine genel bir bakış. Clin Exp Health Sci. 2013;3:23-28.

Halaris A, Plietz J. Agmatine: metabolic pathway and spectrum of activity in brain. CNS Drugs. 2007;21(11):885-900.

Harkness KL, Stewart JG, Wynne-Edwards KE. Cortisol reactivity to social stress in adolescents: role of depression severity and child maltreatment. Psychoneuroendocrinology. 2011;36(2):173-181.

Hasler G, Neumeister A, van der Veen JW, Tumonis T, Bain EE, Shen J, Drevets WC, Charney DS. Normal prefrontal gamma-aminobutyric-acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. Biol Psychiatry. 2005;58(12):969-973.

Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(2):193-200.

Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry. 2010;9(3):115-161.

Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders; preclinical and clinical studies. Biol Psychiatry. 2001;49(12):1023-1039.

Huot RL, Thirivikraman KV, Meaney MJ, Plotsky PM. Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. Psychopharmacology (Berl). 2001;158(4):366-373.

Huston JP, Silva MA, Komorowski M, Schulz D, Topic B. Animal models of extinction-induced depression; loss of reward and its consequences. Neurosci Biobehav Rev. 2013; 37(9 Pt A):2059-2070.

Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, Nugent AC, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(3):97-114.

Jin S, Zhao Y, Jiang Y, Wang Y, Li C, Zhang D, Lian B, Du Z, Sun H, Sun L. Anxiety-like behaviour assessments of adolescent rats after repeated maternal separation during early life. Neuroreport. 2018;29(8):643-649.

Kalinichev M, Francis D. Maternal deprivation. In: Koob G, Le Moal M, Thompson R, eds. Encyclopedia of Behavioral Neuroscience. 1st ed. Cambridge: Academic Press – Elsevier; 2010, p:173-177.

Kalinichev M, Easterling KW, Plotsky PM, Holtzman SG. Long-lasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviours as a consequence of neonatal maternal separation in Long-Evans rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;73(1):131-140.

Kayaalp SO. Santral sinir sistemi farmakolojisinin temelleri. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji içinde Ed: Kayaalp SO. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012, p: 663.

Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G. Central serotonergic responses and behavioural adaptation to repeated immobilisation: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur J Pharmacol.* 1985;119(3):143-152.

Kim DJ, Kim DI, Lee SK, Suh SH, Lee YJ, Kim J, Chung TS, Lee, JE. Protective effect of agmatine on a reperfusion model after transient cerebral ischemia: temporal evolution on perfusion MR imaging and histopathologic findings. *Am J Neuroradiol.* 2006;27(4):780-785.

Kim JH, Lee YW, Park KA, Lee WT, Lee JE. Agmatine attenuates brain edema through reducing the expression of aquaporin-1 after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(5):943-949.

Kim JH, Lee YW, Park YM, Park KA, Park SH, Lee WT, Lee JE. Agmatine-reduced collagen scar area accompanied with surface righting reflex recovery after complete transection spinal cord injury. *Spine.* 2011;36(25):2130-2138.

Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;64:277-284.

Kim YK, Won E. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. *Behav Brain Res.* 2017;329:6-11.

Ko MC, Hung YH, Ho PY, Yang YL, Lu KT. Neonatal glucocorticoid treatment increased depression-like behaviour in adult rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(12):1995-2004.

Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression; distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009;201(2):239-243.

- Korosi A, Baram Z. The pathways from mother's love to baby's future. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:1-8.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902.
- Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008; 90(3):737-43.
- Laing S, Unger M, Koch-Nolte F, Haag F. ADP-ribosylation of arginine. *Amino Acids*. 2011;41(2):257-269.
- Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G, Yen SH, Sahara N, Skipper L, Yager D, Eckman C, Hardy J, Hutton M, McGowan E. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science*. 2001;293(5534):1487-1491.
- Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine; an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science*. 1994;263(5149):966-969.
- Li YF, Chen HX, Liu Y, Zhang YZ, Liu YQ, Li J. Agmatine increases proliferation of cultured hippocampal progenitor cells and hippocampal neurogenesis in chronically stressed mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;27(11):1395-1400.
- Li WG, Yu Y, Zhang ZD, Cao H, Xu TL. ASIC3 channels integrate agmatine and multiple inflammatory signals through the nonproton ligand-sensing domain. *Mol Pain*. 2010;6:88.
- Linthorst AC, Flachskamm C, Müller-Preuss P, Holsboer F, Reul JM. Effect of bacterial endotoxin and interleukin-1b on hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioral activity and free corticosterone levels: an in vivo microdialysis study. *J Neurosci*. 1995;15(4):2920-2934.
- Liu C, Hao S, Zhu M, Wang Y, Zhang T, Yang Z. Maternal separation induces different autophagic responses in the hippocampus and prefrontal cortex of adult rats. *Neuroscience*. 2018;374:287-294.
- Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W, Cui R. The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plast*. 2017;2017:6871089.
- Liu WJP, Leitch B. Region-specific changes in presynaptic agmatine and glutamate levels in the aged rat brain. *Neuroscience*. 2016;312:10-18.

Machado-Vieira R, Salvatore G, DiazGranados N, Ibrahim L, Latov D, Wheeler-Castillo C, Baumann J, Henter ID, Zarate CA. New therapeutic targets for mood disorders. *Scientific World Journal*. 2010;10:713-726.

MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;64(10):880-883.

Major Depressive Disorder. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association Publication; 2013, p: 160-161.

Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience*. 2015; 309:200-213.

Mancinelli L, Ragonese F, Cataldi S, Ceccarini MR, Iannitti RG, Arcuri C, Fioretti B. Inhibitory effects of agmatine on monoamine oxidase (MAO) activity: Reconciling the discrepancies. *EuroBiotech J*. 2018;2(2):121-128.

Meylan EM, Breuillaud L, Seredenina T, Magistretti PJ, Halfon O, Luthi-Carter R, Cardinaux JR. Involvement of the agmatineric system in the depressive-like phenotype of the *Crtc1* knockout mouse model of depression. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e852.

Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.

Molderings GJ, Haenisch B. Agmatine (decarboxylated L- arginine): physiological role and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2012;133(3):351-365.

Molderings GJ, Heinen A, Menzel S, Lübbecke F, Homann J, Göthert M. Gastrointestinal uptake of agmatine: distribution in tissues and organs and pathophysiologic relevance. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1009:44-51.

Moon M, McCusker R, Lawson M, Dantzer R, Kelley K. Mice lacking the inflammasome component caspase-1 are resistant to central lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior. *Brain Behav Immun*, 2009;23:50.

Moretti M, Matheus FC, de Oliveira PA, Neis VB, Ben J, Walz R, Rodrigues AL, Prediger RD. Role of agmatine in neurodegenerative diseases and epilepsy. *Front Biosci*. 2014;6:341-359.

Moretti M, Neis VB, Matheus FC, Cunha MP, Rosa PB, Ribeiro CM, Rodrigues AL, Prediger RD. Effects of agmatine on depressive-like behavior induced by intracerebroventricular administration of 1-Methyl-4- phenylpyridinium. *Neurotox Res*. 2015;28: 222-231.

Mun CH, Lee WT, Park KA, Lee JE. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by agmatine after transient global cerebral ischemia in rat brain. *Anat Cell Biol.* 2010;43(3):230-240.

Nakamura K, Sheps S, Arck PC. Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions. *J Assist Repro Genet.* 2008; 25(2-3): 47–62.

Neis VB, Manosso LM, Moretti M, Freitas AE, Daufenbach J, Rodrigues ALS. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α is abolished by agmatine administration. *Behav Brain Res.* 2014;261:336–344.

Neis VB, Moretti M, Manosso LM, Lopes MW, Leal RB, Rodrigues AL. Agmatine enhances antidepressant potency of MK-801 and conventional antidepressants in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;130:9-14.

Neis VB, Bettio LEB, Moretti M, Rosa PB, Ribeiro CM, Freitas AE, Gonçalves FM, Leal RB, Rodrigues ALS. Acute agmatine administration, similar to ketamine, reverses depressive-like behavior induced by chronic unpredictable stress in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2016;150-151:108-114.

Neis VB, Rosa PB, Olescowicz G, Rodrigues ALS. Therapeutic potential of agmatine for CNS disorders. *Neurochem Int.* 2017;108:318-331.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34(1):13-25.

Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry.* 2005;57(8):935-937.

Ohta K, Miki T, Warita K, Suzuki S, Kusaka T, Yakura T, Liu JQ, Tamai M, Takeuchi Y. Prolonged maternal separation disturbs the serotonergic system during early brain development. *Int J Dev Neurosci.* 2014;33:15-21.

Olescowicz G, Neis VB, Fraga DB, Rosa PB, Azevedo DP, Melleu FF, Brocardo PS, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Antidepressant and proneurogenic effects of agmatine in a mouse model of stress induced by chronic exposure to corticosterone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;81:395–407.

O'Neil MF, Moore NA. Animal models of depression: are there any? *Hum Psychopharmacol.* 2003;18(4):239-254.

Park YM, Lee WT, Bokara KK, Seo SK, Park SH, Kim JH, Yenari MA, Park KA, Lee JE. The multifaceted effects of agmatine on functional recovery after spinal cord

injury through Modulations of BMP-2/4/7 expressions in neurons and glial cells. PLoS One. 2013; 8(1):e53911.

Perona MT, Waters S, Hall FS, Sora I, Lesch KP, Murphy DL, Caron M, Uhl GR. Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice; prominent effects of dopamine transporter deletions. Behav Pharmacol. 2008;19(5-6):566-574.

Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, Fairbanks CA, Gilad VH, Haenisch B, Halaris A, Hong S, Lee JE, Li J, Liu P, Molderings GJ, Rodrigues ALS, Satriano J, Seong GJ, Wilcox G, Wu N, Gilad GM. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. Drug Discov Today. 2013;18: 17-18.

Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 1977;266(5604):730-732.

Post RJ, Warden MR. Melancholy, anhedonia, apathy; the search for separable behaviors and neural circuits in depression. Curr Opin Neurobiol. 2018; 49:192-200.

Postal M, Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. Autoimmun Rev. 2015;14(1):30-35.

Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. Trends Cogn Sci. 2012;16(1):61-71.

Raasch W, Regunathan S, Li G, Reis DJ. Agmatine is widely and unequally distributed in rat organs. Ann N Y Acad Sci. 1995;763(1):330-334.

Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? Trends Pharmacol Sci. 2000;21(5):187-193.

Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. Mol Endocrinol. 2001;15(10):1748-1757.

Ruis MAW, te Brake JHA, Buwalda B, Koolhaas JM, De Boer SF, Meerlo P, Korte SM, Blokhuis SM. Housing familiar male wildtype rats together reduces the long-term adverse behavioural and physiological effects of social defeat. Psychoneuroendocrinology. 1999;24(3):285-300.

Ryu V, Yoo SB, Kang DW, Lee JH, Jahng JW. Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. Brain Res. 2009; 1295:127-134.

Sahin C, Aricioglu F. Future Directions of Cytokine Hypothesis in Depression: 'NLRP3 inflamazomu', Klinik Psikofarmakol Bülteni. 2013;23(3): 280-288

Sahin C, Dursun S, Cetin M, Aricioglu F. The neuroinflammation perspective of depression: reuniting the outstanding mechanisms of the pathophysiology. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*. 2016a;26(2):196-206

Sahin C, Albayrak O, Akdeniz TF, Akbulut Z, Yanikkaya Demirel G, Aricioglu F. Agmatine reverses sub-chronic stress induced nod-like receptor protein 3 (NLRP3) activation and cytokine response in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016b;119(4):367-375.

Sahin-Özkartal C, Tuzun E, Kucukali C, Arıcıoğlu F. Chronic mild stress-induced anhedonia in rats is coupled with the upregulation of inflammasome sensors: a possible involvement of NLRP1. *Psychiat Clin Psych*. 2018;28(3):236-244.

Sahin-Özkartal C, Tuzun E, Kucukali C, Ulusoy C, Giris M, Aricioglu F. Antidepressant-like effects of agmatine and NOS inhibitors in chronic unpredictable mild stress model of depression in rats: The involvement of NLRP inflammasomes. *Brain Res*. 2019; 1725:146438.

Satriano J. Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines: review article. *Amino Acids*. 2004;26(4):321-329.

Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201-217.

Seo MK, Ly NN, Lee CH, Cho HY, Choi CM, Nhu LH, Lee JG, Lee BJ, Kim GM, Yoon BJ, Park SW, Kim YH. Early life stress increases stress vulnerability through BDNF gene epigenetic changes in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*. 2016;105:388-397.

Sheline YI. Depression and the hippocampus; cause or effect? *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):308-309.

Shepherd RM, Hashmi MN, Kane C, Squires PE, Dunne, MJ. Elevation of cytosolic calcium by imidazolines in mouse islets of Langerhans: implications for stimulus-response coupling of insulin release. *Br J Pharmacol*. 1996;119(5):911-916.

Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci*. 2014;8:1-13.

Smialowska M, Szewczyk B, Wozniak M, Wawrzak-Wlecial A, Domin H. Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1572-1579.

Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expressing of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995;15(3 Pt 1):1768-1777.

Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience*. 1999;88(3):823-836.

Tabor CW, Tabor H. Polyamines. *Ann Rev Biochem*. 1984;53:749-790.

Taksande BG, Faldu DS, Dixit MP, Sakaria JN, Aglawe MM, Umekar MJ, Kotagale NR. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress induced behavioral alteration in mice. *Eur J Pharmacol*. 2013;720(1-3):115-120.

Tilders JH, Schmidt ED. Cross-sensitization between immune and non-immune stressors. In: Dantzer R., Wollman E.E., Yirmiya R. (eds). *Cytokines, Stress, and Depression. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 461. Boston; Springer;1999, p:179-197.

Tornatzky W, Miczek KA. Long-term impairment of autonomic circadian rhythms after brief intermittent social stress. *Physiol Behav*. 1993;53(5):983-993.

Treit D, Menard J, Royan C. Anxiogenic stimuli in the elevated plus maze. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;44(2):463-469.

Trujillo V, Durando PE, Suarez MM. Maternal separation in early life modifies anxious behavior and Fos and glucocorticoid receptor expression in limbic neurons after chronic stress in rats: effects of tianeptine. *Stress*. 2016;19(1):91-103.

Valvassori SS, Budni J, Varela RB, Quevedo J. Contributions of animal models to the study of mood disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(2):121-131.

Van Den Eede F, Claes SJ. Mechanisms of depression; role of the HPA axis. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2004;1(4): 413-419.

Vetulani J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1451-1461.

Vilela FC, Vieira JS, Giusti-Paiva A, Silva MLD. Experiencing early life maternal separation increases pain sensitivity in adult offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2017;62:8-14.

Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plast*. 2013;2013:1-7.

Vivinetto AL, Suarez MM, Rivalora MA. Neurobiological effects of neonatal maternal separation and post-weaning environmental enrichment. *Behav Brain Res*. 2013;240:110-118.

Wang CC, Chio CC, Chang CH, Kuo JR, Chang CP. Beneficial effect of agmatine on brain apoptosis, astrogliosis and edema after rat transient cerebral ischemia. *BMC Pharmacol.* 2010;10:11.

Wang J, Jing L, Toledo-Salas JC, Xu L. Rapid-onset antidepressant efficacy of glutamatergic system modulators: The neural plasticity hypothesis of depression. *Neurosci Bull.* 2015;31(1):75-86.

Watts D, Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguiar B, Gea LP, Cardoso TDA, Kapczinski F. Agmatine as a potential therapeutic intervention in bipolar depression: the preclinical landscape. *Expert Opin Ther Targets.* 2019;23(4):327-339.

Weng XC, Gai XD, Zheng JQ, Li J. Agmatine blocked voltage-gated calcium channel in cultured rat hippocampal neurons. *Acta Pharmacol Sin.* 2003;24(8):746-750.

Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology.* 2005;52(2):90-110.

Yamawaki Y, Nishida M, Harada K, Akagi H. Data on the effect of maternal separation coupled with social isolation in a forced swim test and gene expression of glial fibrillary acid protein in the prefrontal cortex of rats. *Data Brief.* 2018;18:496-500.

Yang MZ, Mun CH, Choi YJ, Baik JH, Park KA, Lee WT, Lee JE. Agmatine inhibits matrix metalloproteinase-9 via endothelial nitric oxide synthase in cerebral endothelial cells. *Neurol Res.* 2013;29(7):749-754.

Yoo SB, Kim BT, Kim JY, Ryu V, Kang DW, Lee JH, Jahng JW. Adolescence fluoxetine increases serotonergic activity in the raphe-hippocampus axis and improves depression-like behaviors in female rats that experienced neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38:777-788.

Zhang Y, Liu L, Peng YL, Liu YZ, Wu TY, Shen XL, Zhou JR, Sun DY, Huang AJ, Wang X, Wang YX, Jiang CL. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviours. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(2):119-124.

Zhu MY, Wang WP, Huang J, Feng YZ, Regunathan S. Chronic treatment with glucocorticoids alters rat hippocampal and prefrontal cortical morphology in parallel with endogenous agmatine and arginine decarboxylase levels. *J Neurochem.* 2007;103(5):1811-1820.

Zhu MY, Wang WP, Huang J, Feng YZ, Regunathan S, Bissette G. Repeated immobilization stress alters rat hippocampal and prefrontal cortical morphology in

parallel with endogenous agmatine and arginine decarboxylase levels. *Neurochem Int.* 2008;53(6-8):346-354.

Zomkowski AD, Hammes L, Lin J, Calixto JB, Santos AR, Rodrigues AL. Agmatine produces antidepressant-like effects in two models of depression in mice. *Neuroreport.* 2002;13(4):387-391.

Zomkowski AD, Santos AR, Rodrigues AL. Putrescine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(8):1419-1425.

Zörner B, Wolfer DP, Brandis D, Kretz O, Zacher C, Madani R, Grunwald I, Lipp HP, Klein R, Henn FA, Gass P. Forebrain-specific trkB-receptor knockout mice: behaviorally more hyperactive than “depressive”. *Biol Psychiatry.* 2003;54(10):972-982.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Cangül	Soyadı	YURTDAŞ
Doğum Yeri	TEKİRDAĞ	Doğum Tarihi	03/08/1993
Uyruğu	T.C.	Tel	05543367021
E-mail	yurtdascangul@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji (ECZ)	
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2016
Lise	Yüksel İlhan Alanyalı Anadolu Öğretmen Lisesi	2011

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1 Ruhsatlandırma Uzmanı	Roche Müstahzarları San. A.Ş.	2016 - halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82.15		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

Sertifika Bilgileri

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

Acıbadem Üniversitesi DEHAM – 05.2017

Posterleri

1. Arıcıoğlu, F, Yurtdaş C, Yılmaz, B, Zortul, H. Effect of agmatine on early maternal separation stress model in rats: a neurodevelopmental approach. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2018; 28(Supp1):p103-104. 10th International Congress on Psychopharmacology and 6th International Symposium on Child and Adolescent Psychopharmacology 25-29 April 2018, Antalya, Turkey (Abstract no: 519).

2. Arıcıoğlu, F, Yaba Uçar, A, Yılmaz, B, Zortul, H, Yurtdaş C, Parlaktaş, HK. Effect of early maternal separation stress on ovarian reserve in rats. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2018; 28(Supp1):p105. 10th International Congress on Psychopharmacology and 6th International Symposium on Child and Adolescent Psychopharmacology 25-29 April 2018, Antalya, Turkey (Abstract no: 530).



Poster Presentations

Arif Önder, Aslı Süner Adanır, Öznur Bilaç, Canem Kavurma, Yakup Doğan, Şermin Yalın Sapmaz, Nurcan Bektaş Türkmen, Feyza Alyu Tekeş, Rana Arslan, Betül Kurtşes Gürsoy, Büşra Öztürk, Yetiş Işıldar, Gülçin Bölük Uzunoğlu, Nuran Bilgen, Bilge Doğan, Ali Duman, Çağdaş Öykü Memiş, Oktay Kocabaş, Levent Sevinçok, Umut İrfan Üçel, Ümide Demir Özkay, Özgür Devrim Can, Kemal Akpınar, Osman İsmail Özdel, Sultan Taş Bora, Kadriye Buldukoğlu, Serdar Karatoprak, Yunus Emre Dönmez, Özlem Özcan, Hatice Altun, İdris Altun, Ferhat Can Ardic, Samet Kose, Mustafa Solmaz, Filiz Kulacaoglu, Yasin Hasan Balcioglu, Yusuf Olğar, Belma Turan, Yusuf Öztürk, Volkan Gelegen, Lut Tamam, Şerife Aslan, Nevzat Çamlı, Osman Zülkif Topak, Selim Tümkiye, Figen Çulha Ateşci, Özge Metin, Perihan Cam Ray, Gamze Yapca Kaypaklı, Ezgi Eynalli, Aysegül Yolga Tahiroglu, Canan Kuygun Karci, Gonca Gul Celik, Alper Çimik, Feyza Alyu, Alper Zıblak, Ayşe Nur İnci Kenar, Nazlı Turan Yücel, Mustafa Burak Barbaros, Dilan Eker, Esen Çimen, İbrahim Gündoğmuş, Ayhan Algül, Abdulkadir Karagöz, Murat Kıyanççek, Pelin Kalcı, Hakan Karaş, Aslıhan Polat, Zehra Alğan, Aslıhan Okan İbiloğlu, İbrahim İbiloğlu, Dilek Aslaner, Mevlut Comlekci, Selim Sagir, Tuba Basoglu, Murat Eren Özen, Mehmet Hamdi Örum, Aysun Kalenderoğlu, Gülümser Peltek, Salih Selek, Murad Atmaca, Mehmet Vural, Halef Aydın, Sedat Yılmaz, Ramazan İlyas Öner, Ayşe Sevgi Karadağ, Mahmut Zabit Kara, Miraç Barış Usta, Koray Karabekiroğlu, Berkan Şahin, Muazzez Aydın, Abdullah Bozkurt, Tolga Karaosman, Armağan Aral, Cansu Çobanoğlu, Ayşegül Duman Kurt, Neriman Kesim, İrem Şahin, Emre Ürer, Oğuzhan Bekir Eğilmez, Tijen Utkan, Tugce Demirtas Sahin, Semil Selcen Gocmez, Yusufhan Yazir, Feyza Aricioglu, Cangül Yurtdaş, Hacer Zortul, Bayram Yılmaz, Feyza Arıcıoğlu, Hatice Kübra Parlaktaş, Aylin Yaba Uçar, Bayram Yılmaz, Neslihan Kurtul, Asiye Arıcı, Ece Merve Yazır, Necati Uzun, Ömer Faruk Akça, İbrahim Kılınç, Tefik Balcı, Özge Bayru, Osman Bertizlioğlu, Funda Yiğit Yalçın, Abdullah Bolu, Hatice Akar, Mehmet Sinan Aydın, Ali Doruk, Tuğba Mutu, Esra Yazici, Derya Guzel, Atila Erol, Elvan Çiftçi, Heysem Kaya, Hüseyin Güleş, Albert Ali Salah, Tuğba Kalyoncu, Deniz Argüz Çildir, Fazilet Ergüvendi, Ulkar Shamkhalova, Ezgi Eynalli Gok, Sakir Altunbasak, Seyda Besen Dogankoc, Nefise Hilal Cansever Oveti, Özge Metin & Ulkhar Shamkhalova

To cite this article: Arif Önder, Aslı Süner Adanır, Öznur Bilaç, Canem Kavurma, Yakup Doğan, Şermin Yalın Sapmaz, Nurcan Bektaş Türkmen, Feyza Alyu Tekeş, Rana Arslan, Betül Kurtşes Gürsoy, Büşra Öztürk, Yetiş Işıldar, Gülçin Bölük Uzunoğlu, Nuran Bilgen, Bilge Doğan, Ali Duman, Çağdaş Öykü Memiş, Oktay Kocabaş, Levent Sevinçok, Umut İrfan Üçel, Ümide Demir Özkay, Özgür Devrim Can, Kemal Akpınar, Osman İsmail Özdel, Sultan Taş Bora, Kadriye Buldukoğlu, Serdar Karatoprak, Yunus Emre Dönmez, Özlem Özcan, Hatice Altun, İdris Altun, Ferhat Can Ardic, Samet Kose, Mustafa Solmaz, Filiz Kulacaoglu, Yasin Hasan Balcioglu, Yusuf Olğar, Belma Turan, Yusuf Öztürk, Volkan Gelegen, Lut Tamam, Şerife Aslan, Nevzat Çamlı, Osman Zülkif Topak, Selim Tümkiye, Figen Çulha Ateşci, Özge Metin, Perihan Cam Ray, Gamze Yapca

Kaypakli, Ezgi Eynalli, Aysegul Yolga Tahiroglu, Canan Kuygun Karci, Gonca Gul Celik, Alper Çimik, Feyza Alyu, Alper Zıblak, Ayşe Nur İnci Kenar, Nazlı Turan Yücel, Mustafa Burak Barbaros, Dilan Eker, Esen Çimen, İbrahim Gündoğmuş, Ayhan Algül, Abdulkadir Karagöz, Murat Kıyanççek, Pelin Kalcı, Hakan Karaş, Aslıhan Polat, Zehra Alğan, Aslıhan Okan İbiloğlu, İbrahim İbiloğlu, Dilek Aslaner, Mevlut Comlekci, Selim Sagir, Tuba Basoglu, Murat Eren Özen, Mehmet Hamdi Örum, Aysun Kalenderoğlu, Gülümser Peltek, Salih Selek, Murad Atmaca, Mehmet Vural, Halef Aydın, Sedat Yılmaz, Ramazan İlyas Öner, Ayşe Sevgi Karadağ, Mahmut Zabit Kara, Miraç Barış Usta, Koray Karabekiroğlu, Berkan Şahin, Muazzez Aydın, Abdullah Bozkurt, Tolga Karaosman, Armağan Aral, Cansu Çobanoğlu, Ayşegül Duman Kurt, Neriman Kesim, İrem Şahin, Emre Ürer, Oğuzhan Bekir Eğilmez, Tijen Utkan, Tugce Demirtas Sahin, Semil Selcen Gocmez, Yusufhan Yazir, Feyza Arıcıoğlu, Cangül Yurtdaş, Hacer Zortul, Bayram Yılmaz, Feyza Arıcıoğlu, Hatice Kübra Parlaktaş, Aylin Yaba Uçar, Bayram Yılmaz, Neslihan Kurtul, Asiye Arıcı, Ece Merve Yazar, Necati Uzun, Ömer Faruk Akça, İbrahim Kılınç, Tefik Balcı, Ozge Bayru, Osman Bertizlioğlu, Funda Yiğit Yalçın, Abdullah Bolu, Hatice Akar, Mehmet Sinan Aydın, Ali Doruk, Tuğba Mutu, Esra Yazici, Derya Guzel, Atila Erol, Elvan Çiftçi, Heysem Kaya, Hüseyin Güleş, Albert Ali Salah, Tuğba Kalyoncu, Deniz Argüz Çıldır, Fazilet Ergüvendi, Ulkar Shamkhalova, Ezgi Eynalli Gok, Sakir Altunbasak, Seyda Besen Dogankoc, Nefise Hilal Cansever Oveti, Özge Metin & Ulkhar Shamkhalova (2018) Poster Presentations, Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 28:sup1, 74-113, DOI: [10.1080/24750573.2018.1465020](https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1465020)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1465020>



© 2018 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



Published online: 13 Jun 2018.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 899



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tbcp21>

ABSTRACT

Objective: Several studies have suggested that obesity is linked to an increased risk of depression. Accumulating evidence has also revealed that obesity is not only as a metabolic disorder but also as an inflammatory disease. Besides depressive patients have been reported to enhance proinflammatory cytokine levels as well as an activation of the inflammatory response. Additionally, depressive symptoms are associated with weight gain which both are responded by the activity of HPA axis. Cafeteria diet (CD) was used to generate a diet-induced obesity model as reported previously [2] and etanercept (ETN) showed beneficial effects on depressive-like behaviors in obese rats [1]. The aim of the current study was to examine the action of mechanism of TNF-alpha inhibition by ETN on obesity-induced depressive-like behavior of rats.

Methods: Male Wistar Albino rats (30 days after birth) were assigned into three groups ($n = 8$ in each) as Control (fed on standard pelleted diet), Obese (fed on CD) and Obese + ETN (fed on CD and treated with ETN). CD was composed by a mixture of pate, bacon, chips, cookies, chocolate and chow with proportions of 2:1:1:1:1:1, respectively, and was given daily for 12 weeks. ETN was subcutaneously administered at a dose of 0.8 mg/kg/weekly and body weights were followed. At the end of 12 weeks forced swimming test was used to evaluate depressive-like behavior. Then brains were either fixed to assess brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression immunohistochemically or frozen to determine TNF-alpha and IL-1beta levels with ELISA. A significant difference was determined using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. The immunoreactivity scores were compared by the Kruskal-Wallis followed by Dunn's multiple comparison test and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Body weight of obese group was significantly higher than control and ETN treatment suppressed this increase ($p < 0.0001$). Obese rats displayed more immobility than control group in forced swimming test ($p < 0.05$), which was decreased in Obese + ETN group ($p > 0.05$). Comparing to control rats, hippocampal BDNF levels were significantly lower in obese rats ($p < 0.05$) and hippocampal TNF-alpha and IL-1beta levels were markedly elevated. ETN treatment restored hippocampal BDNF and proinflammatory cytokine levels in obese rats ($p < 0.05$).

Conclusions: The data strongly suggest that ETN might have beneficial effects on depressive-like behavior in obese rats, indicating the inhibition of proinflammatory cytokine production by maintaining neurogenesis which plays an important role at least a part. Therefore antiinflammatory therapy could be considered as a new therapeutic approach in obesity-induced depression.

KEYWORDS

Depression; etanercept; neuroinflammation; obesity; rat

[Abstract:0519][Psychopharmacology]

Effect of agmatine on early maternal separation stress model in rats: a neurodevelopmental approach

Cançul Yurtdağ^a, Hacer Zortul^a, Bayram Yılmaz^b and Feyza Arıcıoğlu^a

^aMarmara University School of Pharmacy, Department of Pharmacology and Psychopharmacology Research Unit, İstanbul, Turkey;

^bYeditepe University, School of Medicine, Department of Physiology, İstanbul, Turkey

E-mail address: yurtdascanul@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Early adverse life events and exposure to early stress are associated with psychiatric disorders, including depression. Maternal separation is an animal model of early life stress which is linked to neurological, behavioral, chemical, and endocrinological changes in the adult life of rats. Agmatine is considered as a neuromodulator in the brain that has been shown to have an important role in adaptation to stress as a potential neuronal self-protection mechanism. Increase in endogenous agmatine levels was found correlated with stressful conditions. Beneficial effects of agmatine against the deleterious effects of stress through glucocorticoids were also described. It has been shown that exogenously administered agmatine can increase hippocampal neurogenesis in chronically stressed mice and may have neuroprotective effect on stress-induced structural changes in the rat brain. Therefore, there are accumulated preclinical findings, indicating that agmatine may be an endogenous antidepressant molecule. In this study, we examined the behavioral basis of agmatine in maternally separated rats in order to examine its potential on neurodevelopmental theory of depression.

Methods: Rat pups were separated from their mother on their second postnatal day for 4 hours everyday for 21 days. After 4 hours, they were placed back to their home cage with their mother and litters. They allowed growing for a month and were grouped such as agmatine, imipramine

KEYWORDS

Agmatine; anxiety; depression; imipramine; maternal separation

and control group, which is matched with those with the same date of birth. Then they were given agmatine (40 mg/kg/day i.p.), imipramine (30 mg/kg/day i.p.), or saline for 15 days. Behavioural assessments such as forced swim test (FST) and sucrose preference tests were done to evaluate depressive-like behavior whereas anxiety-like behaviors evaluated by elevated plus maze (EPM) and open field test (OFT) immediately after treatment.

Results: Maternally separated rats developed reduced sucrose preference compared to control group as a determinant of anhedonia. Chronic agmatine (25 and 50 mg/kg) treatment ameliorated anhedonia-like behavior. The immobility time in FST was longer and locomotor activity was significantly suppressed in maternally separated group compared to control as a reflection of despair/depression-like behavior. Agmatine group had significantly shorter immobility time compared to maternally separated group. Anxiety-like behaviors in EPM and OFT significantly attenuated in maternally separated rats, which were reversed with agmatine treatment.

Conclusions: According to our results we suggested that maternal separation model of depression is a neurodevelopmental model related with anxiety and depression prevalence in adulthood. Additionally chronic agmatine treatment may have beneficial effects on neurodevelopmental stress conditions.

[Abstract:0526][Schizophrenia and other psychotic disorders]

Retrospective case series study of patients with delusional disorder in a descriptive design

Murat Eren Özen^a, Mehmet Hamdi Özümlü^b, Aysun Kalenderoğlu^b and Murad Atmaca^c

^aPsychiatry Clinic, Private Adana Hospital, Adana, Turkey; ^bDepartment of Psychiatry, Adiyaman University School of Medicine, Adiyaman, Turkey; ^cDepartment of Psychiatry, School of Medicine, Firat University, Elazığ, Turkey

E-mail address: mhorum@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Delusional disorder (DD) is characterized by the presence of systematized delusions, with different contents, without prominent hallucinations, alterations in language or thinking, and no serious deterioration of the personality. The aim of this study is to present the results of a series of 174 diagnosed cases of DD from our clinical records with DSM criteria that will undoubtedly increase the knowledge of this pathology so poorly studied.

Methods: A total of 174 clinical histories of patients diagnosed and registered of DD according to ICD-9 in Department of Psychiatry in Adiyaman University during a 4-year period constituted our DD cases.

Results: The male/female ratio was 1,12:1. The age of consultation in our study was performed with a mean age of life 46,55% (SD = 15,54) years. The age at onset of DD was at 41,48 (SD = 12,67) years. Although the mean number of children was 1,74, the erotomaniac subtype was the least (0,77) and the jealousy subtype was the most (2,59). The results of Axis IV identified that the main problems described by the family or primary support group were the death of a family member (12,1%), family health problems (9,3%), and change of home (9,2%). Labor problems were present at 44,4% and unemployment at 26,8%. The economic problems present in one third (30,3%) of cases and 57,9% had psychosocial and environmental problems. Only 12,6% had a psychiatric family history up to a second degree. Personal psychiatric history was 23%, of which psychotic episodes (12,6%) were present in all clinical subtypes. A 17,6% presented antecedents of organic pathology. Sensory deficits such as deafness or premorbid blindness were present in 6,5%. Only 16,9% previously alcohol and only 2,3% other substances. The suicide attempt reached 10%. Stress episodes three months before the onset of DD were found in 26,4%.

Conclusions: Our study suggests the existence of a cultural tolerance, of varying duration in time, in the social and familiar area towards the patterns of clinical symptomatology that characterize the subtypes of DD, which delay the psychiatric care in them. Future prospective studies are needed that integrate homogeneous criteria to examine the risk factors of DD. Our results present limitations that make it difficult to generalize, so we recommend that the findings presented be interpreted with caution.

KEYWORDS

Delusion; delusional disorder; descriptive; psychiatry; retrospective

[Abstract:0530][Stress and related situations]

Effect of early maternal separation stress on ovarian reserve in rats

Hacer Zortul^a, Hatice Kübra Parlaktaş^b, Aylin Yaba Uçar^b, Cangül Yurtdaş^a, Bayram Yılmaz^c and Feyza Anciaoğlu^a

^aMarmara University, School of Pharmacy, Department of Pharmacology and Psychopharmacology Research Unit, Istanbul, Turkey;

^bYeditepe University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Istanbul, Turkey; ^cYeditepe University, School of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

E-mail address: hacerzortul@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Stress causes to reveal the behavioral and physiological responses. The stresses during pregnancy and after the birth are related to many mental, behavioral and cognitive abnormalities. It has been reported that female reproductive system is very sensitive to stress and effect of stress on gonads in adults may be reversible but it may not be true during initial stages of development. Thus, stress experienced during neonatal or pre-pubertal phases might have serious side effects on the ovarian follicular development. Premature ovarian insufficiency occurs when primordial follicle pool of a female is depleted early in her reproductive life leading to the cease of menstrual cycle and fertility. The premature activation of primordial follicles and therefore their depletion can occur due to many reasons such as genetic background, diseases, drug use or exposure to harmful materials. The mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway uses both extracellular and intracellular signals and serves as a central regulator of cell metabolism, growth, proliferation and survival. In this study, we hypothesized that there might be a relationship between the premature depletion of ovarian reserve and mTOR in female rats by using early maternal separation model in rats.

Methods: In order to achieve early maternal separation stress model rat pups were separated from their mother on their second postnatal day for 4 hours everyday for 21 days. They were allowed to grow for 30 days. Control group pups were allowed to stay with their mothers and litters in their home cage. Elevated plus maze (EPM) and open field test (OFT) were used for behavioural assessments and immediately after rats were sacrificed and dissected. Ovaries were processed, embedded in paraffin and sectioned using microtome. The sections were then stained with hematoxylin and eosin staining for morphological analysis and imaged using light microscope. Afterwards, immunofluorescence staining was performed to determine the expression of mTOR and its phosphorylated form (p-mTOR) in rat ovaries from all groups. The localization of mTOR and p-mTOR proteins was demonstrated by confocal microscopy. One-way analysis of variance and Tukey's test were used for statistical analysis.

Results: Rats exposed to maternal separation developed anxiety-like behaviors significantly in EPM compared to control group ($p < 0.05$). Activity in OFT was significantly suppressed in maternally-separated group compared to control as a reflection of despair/depression-like behavior ($p < 0.05$). Morphological results presented that maternal separation may cause diminish of ovarian reserve with a few primordial follicle and increased corpus luteum number ($p < 0.05$).

Conclusions: It can be suggested that in maternal separation induced depression model, early life stress caused diminished ovarian reserve. mTOR signal protein and p-mTOR might have correlation during preservation of ovarian follicle pool during depression.

KEYWORDS

Anxiety; m-TOR; maternal separation; ovarian reserve; stress

[Abstract:0531][Stress and related situations]

The emotional and behavioral problems among school age children of breast cancer patients

Hatice Altun^a, Neslihan Kurtul^b, Asiye Arıcı^a and Ece Merve Yazar^a

^aDepartment of Child and Adolescent Psychiatry, Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey;

^bDepartment of Radiation Oncology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

E-mail address: drhaticealtun@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Having a parent with cancer may be a significant stressor to children. Being confronted with a life-threatening disease may cause a parent to experience emotional problems or become stressed, which may result in their having less attention for their

KEYWORDS

Adolescent; breast cancer; children; emotional and behavioral problems; life

10. ETİK KURUL ONAYI



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
(YÜDHEK)

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
21.06.2017	613	13.06.2017	Prof.Dr. Feyza Arıcıoğlu

‘Sıçanlarda Erken Dönem Anneden Ayrılma Stres Modelinde Agmatinin Etkilerinin İncelenmesi’ adlı bilimsel çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 2 Yıl	Hayvan Türü ve cinsiyeti: Sıçan ♀	Hayvan Sayısı: 4
------------------------------------	--------------------------------------	---------------------

GÖREVİ	ADI SOYADI	
Başkan	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	KATILMADI
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Vet. Hekim Engin SÜMER	
Üye	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Üye	Doç. Dr. Rukset ATTAR	KATILMADI
Üye	Doç. Dr. Soner DOĞAN	
Üye	Doç. Dr. Ediz DENİZ	
Üye	Prof. Dr. Gamze TORUN KÖSE	KATILMADI
Üye	Yrd. Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR	KATILMADI
Üye	Hakan GÖKSEL	
Üye	Ahmet ŞENKARDEŞLER	