



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİDROJEN SÜLFÜR, NİTRİK OKSİT VE KARBON
MONOKSİTİN AĞRI, ANKSİYETE VE DEPRESYON
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

VEYSEL BASKIN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kevser EROL

Eskişehir

2021



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİDROJEN SÜLFÜR, NİTRİK OKSİT VE KARBON
MONOKSİTİN AĞRI, ANKSİYETE VE DEPRESYON
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

VEYSEL BASKIN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kevser EROL

Eskişehir

2021

TEŞEKKÜR SAYFASI

Doktora eğitimim süresince, tezin ortaya çıkmasında ve her aşamasında son derece önemli katkıları olan, bilgi ve tecrübeleri ile beni aydınlatan, eğitimim süresince beni cesaretlendiren ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Kevser Erol'a,

Tez çalışmamın ilk gününden son anına kadar desteğini hep yanımda hissettiğim, Prof. Dr. Fatma Sultan Kılıç ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Engin tecrübeleri ve pozitif yaklaşımlarıyla bana her zaman yol gösterici olan hocalarım Prof. Dr. Zühal Aktuna, Prof. Dr. Hale Tufan, Prof. Dr. S. Sırrı Bilge ve Prof. Dr. Yüksel Kesim'e,

Tez deneylerim sırasında, hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Ezgi Eroğlu ve Dr. Nuşin Harmancı'ya,

Yüksek İhtisas Üniversitesinde benden desteklerini hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Çiçek, Dr. Öğr. Üyesi Nurnehir Baltacı, Dr. Kağan Ağan ve Öğr. Gör Hakan Balcı'ya,

Bu günlere gelmemde büyük paya sahip aileme; emekleri, sonsuz sevgi ve sabırları için

En içten duygularım ile teşekkür ederim.

Veysel BASKIN

ÖZET

Hidrojen Sülfür, Nitrik Oksit Ve Karbon Monoksitin Ağrı, Anksiyete ve Depresyon Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Nitrik Oksit (NO), Hidrojen Sülfür (H₂S), ve Karbon Monoksit (CO)'in hem otakoid hem de nörotransmitter olarak fonksiyonları bilinmektedir. Bu çalışmada ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerinin karşılaştırılması ve analjezik etki gösteren gaz otakoidlerin etki mekanizmasının aydınlatılması amaçlanmıştır.

Kapsam: Son zamanlarda bazı gaz otakoidlerin fizyolojik ve farmakolojik etkileri üzerinde durulmaktadır. Nitrik Oksit (NO), Hidrojen Sülfür (H₂S) ve Karbon Monoksit (CO) gibi endojen olarak da üretilen gaz otakoidlerin eksikliği veya yüksekliğinin bazı patolojik olaylara yol açtığı ve bunların üretiminin modülasyonu ile yeni bazı tedavi ufuklarının açılacağı öngörülmektedir.

Yöntem: 6 haftalık (200-250 gr) erkek Sprague Dawley sıçanlar, her grupta 7 sıçan olacak şekilde 13 gruba ayrıldı. L-Arginin (30-100 mg/kg) NO donörü olarak, NaHS (5-10 mg/kg) H₂S donörü olarak, CORM-2 (5-10 mg/kg) CO donörü olarak intraperitoneal yolla verildikten yarım saat sonra deneylere başlandı. Tüm deney gruplarında lokomotor aktivite testi uygulandı. Ağrı modeli olarak tail clip, hot plate ve karın kıvrınma testleri uygulandı. Analjezik etki değerlendirmelerinde donörlerin yüksek dozları siproheptadin (100µg/kg) veya nalokson (5 mg/kg) ile birlikte verilerek etkilerin değişimi izlendi. Anksiyete modeli olarak yükseltilmiş artı labirent testi, depresyon modeli olarak ise zorlu yüzdürme testi uygulandı. H₂S, NO, Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF-α), Malondialdehit (MDA) ve Glutatyon (GSH) düzeyleri sıçanlardan alınan hipokampus doku homojenatlarında ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

Bulgular: Locomotor aktivite testlerinden mesafe ve stereotipik hareket yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilirken diğer lokomotor aktivite testlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Tail clip testinde; L-arjinin ve CORM-2 yüksek dozlarda latensi anlamlı olarak uzattı. Nalokson, L-arjininin etkisini anlamlı olarak azaltırken CORM-2'nin etkisini değiştirmede. Siproheptadin, L-arjinin ve CORM-2'nin etkisini değiştirmede. Hot plate testinde; her üç maddenin hiçbir dozunda belirgin aktivite gözlenmedi. Kıvrınma testinde; CORM-2'nin her iki dozu, L-arjinin ve NaHS'nin yüksek dozları belirgin aktivite gösterdi. Siproheptadin L-

arjinin ve CORM-2'nin etkisini anlamlı olarak azaltırken, NaHS'nin etkisini değiştirmedir. Nalokson ise L-arjininin etkisini anlamlı olarak azaltırken, NaHS'nin ve CORM-2'nin etkisini değiştirmedir. Yükseltilmiş artı labirent testinde; tüm gruplarda açık alanda kalma süresi anlamlı derecede arttı. Zorlu yüzdürme testinde; her üç maddenin yüksek dozları immobilité süresini anlamlı derecede artırdı. Naloksonun, hipokampus dokusundaki L-arjinin düzeyini azalttığı, Siproheptadinin ise hipokampus dokusundaki H₂S düzeyini artırdığı tespit edildi.

Sonuç: L-arjinin ve CORM-2 yüksek dozlarda spinal antinosiseptif etki göstermiştir. Nalokson L-arjininin etkisini azaltmış, CORM-2'nin etkisini değiştirmemiştir. Her üç madde yüksek dozlarda, CORM-2 iki dozda periferik antinosiseptif etki göstermiştir. Her üç madde kullanılan dozlarda anksiyolitik etki göstermiştir ve yüksek dozlarda depresyona eğilim yapmıştır. Bu etkiler üç maddenin de SSS üzerinde inhibisyon yapmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ağrı, anksiyete, depresyon, hidrojen sülfür, karbon monoksit, nitrik oksit, sıçan

SUMMARY

Comparison Effects of Hydrogen Sulfur, Nitric Oxide and Carbon Monoxide on Pain, Anxiety and Depression.

Aim: Nitric Oxide (NO), Hydrogen Sulfide (H₂S), and Carbon Monoxide (CO) functions are known as both autacoids and neurotransmitters. In this study, it was aimed to compare the effects on pain, anxiety and depression and to clarify the mechanism of action gas autacoids with analgesic effect.

Content: Recently, the physiological and pharmacological effects of some gas autacoids have been emphasized. It is predicted that the lack or height of endogenously produced gas autacoids such as Nitric Oxide (NO), Hydrogen Sulfide (H₂S) and Carbon Monoxide (CO) cause some pathological events and some new treatment horizons can be opened by modulating their production.

Method: 6-week old (200-250g) male Sprague Dawley rats were divided into 13 groups, with 7 rats in each group. L-Arginine (30-100 mg / kg) as NO donor, NaHS (5-10 mg / kg) as H₂S donor, CORM-2 (5-10 mg / kg) as CO donor intraperitoneally experiments were started half an hour after administration. Locomotor activity test was performed in all experimental groups. Tail clip, hot plate and writhing tests were used as the pain model. In analgesic effects assessments, the high doses of donors were given together with ciproheptadine (100 µg / kg) or naloxone (5 mg / kg) and the change of effects was observed. Elevated plus maze test was used as an anxiety model and a forced swim test was used as a depression model. H₂S, NO, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-α), Malondialdehyde (MDA) and Glutathione (GSH) levels were studied by ELISA method in hippocampus tissue homogenates taken from rats.

Results: While statistical significance was found in distance and moved stereotypical percentage from locomotor activity tests, no statistical significance was found in other locomotor activity tests. In the tail clip test; L-arginine and CORM-2 significantly extended latency at high doses. While Naloxone significantly reduced the effect of L-arginine, it did not change the effect of CORM-2. Ciproheptadine did not change the effect of L-arginine and CORM-2. In the hot plate test; No significant activity was observed at any dose of all three agents. In the writhing test; Both doses of CORM-2, high doses of L-arginine and NaHS showed marked activity. While ciproheptadine significantly reduced the effect of L-arginine and CORM-2, it did not

change the effect of NaHS. Naloxone significantly reduced the effect of L-arginine, but did not change the effect of H₂S and CORM-2.

Conclusion: L-arginine and CORM-2 showed spinal antinociceptive effect at high doses. Naloxone reduced the effect of L-arginine and did not change the effect of CORM-2. All three agents showed high doses and two doses of CORM-2 had a peripheral antinociceptive effect. All three agents showed anxiolytic effect at the doses used and tended to depression at high doses. It is thought that these effects may be related to the inhibition of all three agents on the CNS.

Key words: Anxiety, carbon monoxide , depression, hydrogen sulfide, nitric oxide, pain, rat



İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR SAYFASI	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Ağrının tanımı	5
2.1.1. Ağrının sınıflandırılması	6
2.1.2. Ağrının mekanizması ve iletimi	8
2.1.3. Deneysel ağrı modelleri	14
2.1.4. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar	17
2.2. Depresyonun tanımı	18
2.2.1. Depresyonun etiyolojisi.....	19
2.2.2. Depresyonun nörobiyolojisi	22
2.2.3. Deneysel depresyon modelleri	29
2.2.4. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	31
2.3. Anksiyetenin tanımı	33
2.3.1. Anksiyetenin etiyolojisi.....	35
2.3.2. Anksiyetenin nörobiyolojisi	37
2.3.3. Deneysel anksiyete modelleri	43
2.3.4. Anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlar	45
2.4. Hidrojen sülfür	47
2.4.1. Hidrojen sülfürün genel özellikleri	47
2.4.2. Hidrojen sülfürün santral sinir sistemi üzerine etkisi	49
2.5. Nitrik oksit.....	51
2.5.1. Nitrik oksitin genel özellikleri	51
2.5.2. Nitrik oksitin santral sinir sistemi üzerine etkisi.....	54

2.6.	Karbon monoksit	56
2.6.1.	<i>Karbon monoksitin genel özellikleri</i>	56
2.6.2.	Karbon monoksitin santral sinir sistemi üzerine etkisi	58
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
3.1.	Hayvanlar	60
3.2.	İlaçlar.....	60
3.3.	Yöntem	60
3.3.1.	<i>Lokomotor aktivite testi.....</i>	62
3.3.2.	<i>Yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze) testi</i>	63
3.3.3.	<i>Zorlu yüzdürme testi.....</i>	63
3.3.4.	<i>Tail clip (kuyruk sıkıştırma) testi</i>	64
3.3.5.	<i>Hot plate (sıcak plaka) testi</i>	65
3.3.6.	<i>Wrighting (kivranma) testi</i>	66
3.3.7.	<i>Biyokimyasal Analizler.....</i>	66
3.4.	İstatistiksel analiz	67
4.	BULGULAR.....	68
4.1.	Lokomotor aktivite bulguları.....	68
4.1.1.	<i>Stereotipik hareket bulguları.....</i>	68
4.1.2.	<i>Ambulatuvar hareket bulguları</i>	69
4.1.3.	<i>Vertikal hareket bulguları</i>	70
4.1.4.	<i>Total hareket bulguları</i>	71
4.1.5.	<i>Horizontal hareket bulguları.....</i>	71
4.1.6.	<i>Alınan mesafe bulguları</i>	72
4.1.7.	<i>Stereotipik hareket yüzdesi bulguları.....</i>	73
4.1.8.	<i>Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları</i>	74
4.1.9.	<i>Dinlenme yüzdesi bulguları</i>	74
4.2.	Yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze) bulguları.....	75
4.3.	Zorlu yüzdürme testi bulguları	76
4.4.	Tail clip testi bulguları	77
4.4.1.	<i>L-Arginin-Siproheptadin ve L-Arginin-Naloksonun tail clip testi bulguları</i>	78
4.4.2.	<i>CORM 2-Siproheptadin ve CORM 2-Naloksonun tail clip testi bulguları</i>	79
4.5.	Hot plate testi bulguları	80
4.6.	Wrighting testi bulguları	81

4.6.1.	<i>L-Arginin-Siproheptadin ve L-Arginin-Naloksonun wrighting testi bulguları</i>	82
4.6.2.	<i>NaHS-Siproheptadin ve NaHS-Naloksonun wrighting testi bulguları</i>	83
4.6.3.	<i>CORM 2-Siproheptadin ve CORM 2-Naloksonun wrighting testi bulguları</i>	84
4.7.	Biyokimyasal bulgular	85
5.	TARTIŞMA	88
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	107
	KAYNAKLAR DİZİNİ	108
	ÖZGEÇMİŞ	134



TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Anksiyete belirtilerinden sorumlu nöroanatomik yapılar ve sebep oldukları belirtiler.	38
Tablo 3.1. Deney grupları.....	62



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Ağrı oluşum mekanizması	9
Şekil 2.2. Depresyonun sinirsel döngüsü	26
Şekil 2.3. Hidrojen sülfür sentezi	48
Şekil 2.4. Hidrojen sülfür yıkımı	49
Şekil 2.5. Nitrik oksit sentezi	53
Şekil 2.6. Nitrik oksitin yıkımı ve atılımı	53
Şekil 3.1. Aktivitemetre testi düzeneği	63
Şekil 3.2. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği	63
Şekil 3.3. Zorlu yüzdürme testi düzeneği	64
Şekil 3.4. Kuyruk sıkıştırma testi düzeneği	65
Şekil 3.5. Sıcak Plaka testi düzeneği	65
Şekil 3.6. Beyinden izole edilen hipokampus dokusu	66
Şekil 4.1. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların stereotipik hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması	68
Şekil 4.2. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların ambulator hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması	69
Şekil 4.3. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların vertikal hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması	70
Şekil 4.4. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların total hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması	71
Şekil 4.5. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların horizontal hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması	71
Şekil 4.6. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların aldıkları mesafeye etkilerinin karşılaştırılması	72
Şekil 4.7. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların Stereotipik hareketlerinin yüzdesine etkilerinin karşılaştırılması	73
Şekil 4.8. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların ambulator hareketlerinin yüzdesine etkilerinin karşılaştırılması	74
Şekil 4.9. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin, sıçanların dinlenme yüzdelere etkilerinin karşılaştırılması	74
Şekil 4.10. Yükseltilmiş artı labirent testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların açık kolda kalma sürelerine göre anksiyolitik etkilerinin karşılaştırılması	75
Şekil 4.11. Zorlu yüzdürme testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların hareketsiz (immobilite) kalma sürelerine göre antidepresan-benzeri etkilerinin karşılaştırılması	76
Şekil 4.12. Tail Clip testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların yanıt verme sürelerine göre antinositif etkilerinin karşılaştırılması	77
Şekil 4.13. Tail Clip testinde L-Arginin 100 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve L-Arginin 100 mg/kg+Nalokson'un sıçanların yanıt verme sürelerine etkilerinin karşılaştırılması	78
Şekil 4.14. Tail Clip testinde CORM-2 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve CORM-2 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg'nin sıçanların yanıt verme sürelerine etkilerinin karşılaştırılması	79

Şekil 4.15. Hot Plate testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların yanıt verme sürelerine göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması	80
Şekil 4.16. Wrighting testinde L-Arginin, NaHS ve CORM-2'nin sıçanların kıvranma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması.....	81
Şekil 4.17. Wrighting testinde L-Arginin 100 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve L-Arginin 100 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg 'nin sıçanların kıvranma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması.....	82
Şekil 4.18. Wrighting testinde NaHS 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve NaHS 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg'nin sıçanların kıvranma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması	83
Şekil 4.19. Wrighting testinde CORM-2 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve CORM-2 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg'nin sıçanların kıvranma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması.....	84
Şekil 4.20. Hipokampus dokusunda sıçanların Nitrik oksit seviyelerinin gösterilmesi	85
Şekil 4.21. Hipokampus dokusunda sıçanların Hidrojen sülfür seviyelerinin gösterilmesi	86
Şekil 4.22. Hipokampus dokusunda sıçanların GSH seviyelerinin gösterilmesi.....	86
Şekil 4.23. Hipokampus dokusunda sıçanların MDA seviyelerinin gösterilmesi	87
Şekil 4.24. Hipokampus dokusunda sıçanların TNF-α seviyelerinin gösterilmesi....	87

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	:	Asetilkolin
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
BDNF	:	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
BZD	:	Benzodiazepin
Ca⁺²	:	Kalsiyum
cADPR	:	Siklik ADPR
cAMP	:	Siklik adenosin monofosfat
CAT	:	Sistein aminotransferaz
CBS	:	Sistasyon beta sentaz
CCK	:	Kolesistokinin
cg25	:	Subgenuel cingulate korteks
CGRP	:	Kalsitonin geni ile ilişkili peptit
CL	:	Sistein liyaz
cm	:	Santimetre
CO	:	Karbon monoksit
CREB	:	Cyclic amp-response element binding protein
CRH	:	Kortizol salıverici hormon
CSE	:	Sistasyon gama liyaz
DA	:	Dopamin
EDHF	:	Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör
ELISA	:	Enzim-bağlı immünosorbent analizi
EMG	:	Elektromiyografi
ESOGÜ	:	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
fMRI	:	Fonksiyonel manyetik görüntüleme

GABA	:	Gama amino butirik asit
GDA	:	Geniş dinamik alan
GSH	:	Glutasyon
H₂S	:	Hidrojen sülfür
HO	:	Hem oksijenaz
HPA	:	Hipotalamo pitüiter adrenal
i.p	:	İntraperitoneal
K_{ATP}	:	ATP'ye duyarlı potasyum kanalları
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KRD	:	Kolorektal distansiyon
LC	:	Lokus seruleus
LDH	:	Laktat dehidrogenaz
MAO	:	Monoamin oksidaz
MDA	:	Malondialdehit
MDB	:	Majör depresif bozukluk
mg	:	Miligram
mM	:	Milimolar
NA	:	Noradrenalin
Na₂S	:	Sodyum sülfat
NAc	:	Nukleus akumbens
NaHS	:	Sodyum hidrosülfür
NGF	:	Nerve growth factor
NMDA	:	N-metil-D-aspartat
NO	:	Nitrik oksit
NPY	:	Nöropeptit Y
NSAİİ	:	Nonsteroid antinflamatuvar ilaç

PBS	:	Phosphate buffered saline
PET	:	Pozitron emisyon tomografisi
PFC	:	Prefrontal korteks
PG	:	Prostaglandin
PPN	:	Pedinkülopontin nükleus
PSS	:	Periferik sinir sistemi
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
s	:	Saniye
SNRI	:	Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri
SP	:	P maddesi
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	:	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	:	Santral sinir sistemi
TAD	:	Trisiklik antidepresan
TİCAM	:	Deneysel Cerrahi ve Araştırma Hayvan Üretim ve Bakım Merkezi
TNF-α	:	Tümör nekroz-alfa
VTa	:	Ventral tegmental alan
YAB	:	Yaygın anksiyete bozukluğu
μM	:	Mikromolar
5-HT	:	Serotonin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde, sebebinin çoğunlukla klinik olarak saptanamadığı ağrının tedavisinde narkotik analjezikler (opioidler) ve narkotik olmayan analjezikler (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) olmak üzere iki grup ilaç kullanılmaktadır. Narkotik analjeziklerin bağımlılık ve toleransa neden olması yanında solunum depresyonu ve konstipasyon gibi kullanımını engelleyen ciddi yan etkileri bulunmaktadır (Melli M, 2012). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) çoğunlukla ağrı ve inflamasyonun olduğu bölgedeki akut ve kronik durumun tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır. Ayrıca cerrahi operasyonlardan sonra böbrek ve safra koliğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu endikasyonlarda opioiderjik ilaçlar güçlü etkileri nedeniyle tercih edilmektedir. Fakat bu ilaçların güvenlik aralıklarının dar olması, bağımlılık ve solunum depresyonu yapıcı etkileri nedeniyle kullanımında zorluklar yaşanmaktadır. Ağrı tedavisinde amaç morfin kadar güçlü etkili fakat onun gibi solunum depresyonu ve bağımlılık yapmayan aynı zamanda da NSAİİ'lar gibi gastrointestinal yan etkiler oluşturmeyen yeni ilaçların bulunmasıdır.

Son zamanlarda bazı gaz otakoidlerin fizyolojik ve farmakolojik etkileri üzerinde durulmaktadır. Nitrik Oksit (NO), Hidrojen Sülfür (H₂S) ve Karbon Monoksit (CO) gibi endojen olarak da üretilen gaz otakoidlerin eksikliği veya yüksekliğinin bazı patolojik olaylara yol açtığı ve bunların üretiminin modülasyonu ile yeni bazı tedavi ufuklarının açılacağı öngörülmektedir (S. Kayaalp, 2012a). NO ilk olarak endotel kaynaklı gevşetici faktörden türetilmiş olmasının yanı sıra şimdi vücutta birçok hücre tarafından sentezlenip salıverilen bir mesajlaşma molekülü olarak ortaya çıkmıştır. NO; Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi tarafından katalizlenen L-arginin aminoasitinin L-sitrüline dönüşümü sırasında oluşmaktadır. NO; bellek oluşumu, nöronal aktivite ve kan akışı arasındaki koordinasyon, ağrı modülasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır (Tuteja, Chandra, Tuteja, & Misra, 2004). NO'nun birçok çalışmada antinösetif etki gösterdiği gözlenmiştir (Ambriz-Tututi, Velázquez-Zamora, Urquiza-Marín, & Granados-Soto, 2005; S.-R. Chen, Jin, & Pan, 2017). Yapılan bir çalışmada NO prekürsörü olan L-Arginin formalin ile indüklenen ağrı modelinde antinösetif etki gösterdiği görülmüştür (Parvardeh vd., 2018). Başka bir çalışmada ise Fosfodiesteraz-5 inhibitörü olan tadalafilin tail flick, hot plate, asetik asit ile kıvrınma ve formalin testlerinde önemli ölçüde antinösetif etki gösterdiği

tespit edilmiştir (Mehanna, Domiati, Chmaisse, & El Mallah, 2018). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NO ile kombine edilen NSAİİ'lerin gastrik yan etkilerinin azaldığı ortaya çıkmıştır (Zádori vd., 2014). Bu çalışmalar ışığında NO'nun ağrı yolları üzerinde etkisi olduğu fakat mekanizmasının tam olarak aydınlatılamadığı düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız hem NO'nun ağrı mekanizmasını aydınlatmak hem de yakın gelecekte NO'nun ağrı tedavisinde adjuvan olarak kullanılabilirliğine yol açmaktır.

NO'nun anksiyete ve depresyon üzerine olan etkileri de değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada sıçanlar üzerinde NOS inhibitörleri kullanılmış ve zorlu yüzdürme, pasif sakınma, yükseltilmiş t ve + labirent, açık alan testlerinde anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği gözlenmiştir (Nazeri, Razavinasab, Abareghi, & Shabani, 2014). Yine farelerle yapılan bir başka çalışmada NOS inhibitörlerinin zorlu yüzdürme testinde, aydınlık-karanlık kompartman testlerinde anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği, Rotarod ve lokomotor aktivite testlerinde de etki gösterdiği gözlenmiştir (Volke, Wegener, Bourin, & Vasar, 2003).

H₂S aktif-radikal özelliği taşıyan bir gazdır. Sentezinde sistasyon beta sentaz (CBS) ve sistasyon gama liyaz (CSE) enzimleri rol oynamaktadır. H₂S santral sinir sistemi (SSS)'de, kardiyovasküler sistemde, karaciğer ve böbrekte yüksek düzeyde bulunabilmektedir. Vazodilatör etkisi nedeniyle kan basıncını düşürür, nöromodülatör ve hücre koruyucu etkileri vardır. Etki mekanizmasında ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP}) aktivasyonu, adenilat siklazın uyarılması ya da serbest radikallerle etkileşme yer almaktadır. Organizmada hidrojen sülfürün yüksek ya da düşük olduğu bazı patolojiler saptanmıştır. Hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon ve sirozda düşük H₂S düzeyleri söz konusuyken; Down sendromu, septik şok, kolitler, diyabet, iskemik ön koşullanma, KOAH, inme ve febril konvülsiyonda yüksek H₂S düzeyleri ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda H₂S salıverici bazı maddelerin ilaç olarak geliştirilmesi çalışmaları da başlamıştır (Askari vd., 2018; Chávez-Piña, Tapia-Álvarez, & Navarrete, 2010; Gemici & Wallace, 2015). Birçok çalışmada H₂S'nin somatik, nöropatik ve viseral ağrı üzerine etkisi olduğu aynı zamanda inflamasyonu da azalttığı gözlenmiştir (Elenora Distrutti, 2011; Gemici & Wallace, 2015). Farelerle yapılan bir çalışmada in vivo H₂S gazı salan GIC-1001, kolorektal distansiyon ile indüklenen viseral ağrı modelinde ağrıyı önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (Cenac vd., 2016). Yine H₂S gazı salan naproksen türevi ATB-346 ile yapılan bir çalışmada artrit modeli

uygulanmış ve naproksene oranla daha iyi antinosiseptif etki gösterdiği belirtilmiştir (Dief, Mostafa, Sharara, & Zeitoun, 2015). Günümüz teknolojisi ışığında H_2S salımlı NSAİİ ilaçlar üretilmektedir ve bu hibrid ilaçlar önümüzdeki yıllarda tedavi açısından umut vaat etmektedir (Stefano Fiorucci & Santucci, 2011). H_2S 'nin anksiyete ve depresyon üzerine de olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Fare ve sıçanlar ile yapılan bir çalışmada kuyruk süspansiyon ve zorlu yüzdürme testlerinde H_2S donörü olan NaHS, antidepresan bir ilaç olan imipramin karşılaştırılmış ve NaHS'nin imipramin benzeri etki gösterdiği gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada plus maze testinde NaHS'nin anksiyolitik etki oluşturduğu belirtilmiş, lokomotor aktivite testinde ise etki göstermediği tespit edilmiştir (W.-L. Chen vd., 2013). Sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise H_2S donörü sodyum sülfat (Na_2S) lokomotor aktivitede etki göstermezken plus maze testinde anksiyolitik etki göstermiştir (Donatti, Soriano, Leite-Panissi, Branco, & de Souza, 2017).

Renksiz, kokusuz, radikal olmayan gaz olan “karbon monoksit”in (CO) zehirlenmelerdeki rolü 1850’den bu yana bilinmektedir. Vücudumuzda “hem” metabolizması sırasında CO oluşumuna dair bulgular ise 1950’lerde ortaya çıkmıştır. Ancak vücutta oluşan CO’nun fizyolojik rolü 1991’de anlaşılmaya başlanmıştır. CO sentezinde hem-oksijenaz-1 (HO-1) ve hem-oksijenaz-2 (HO-2) enzimleri rol oynamaktadır. Ayrıca, HO-3 enziminin varlığı da bilinmektedir. Endojen CO’nun vazodilatör, antitrombotik, antiinflamatuvar, antiproliferatif, nöromodülatör, proapoptotik, antiapoptotik etkileri tanımlanmıştır. CO ile oluşan bilirubin ve biliverdin aslında organizmada hücre-dışı ortamın anti-oksidanlarıdır. Fakat düzeylerinin çok arttığı durumlarda toksik etkileri de (kernikterus gibi) ortaya çıkabilmektedir. Etki mekanizmasında NO gibi, sGS aktivasyonu ve K_{Ca} tipi potasyum kanallarının aktivasyonu rol oynamaktadır. Birçok ilacın etkisinde HO-1 aktivitesine bağlı olarak artan CO miktarının rol aldığı düşünülmektedir. Statinler, NSAİİ’ler, probukol, rapamisin, pentoksifilin, bazı bitki fenolleri ve organik nitratlar HO-1 aktivasyonuna yol açmaktadır (S. Kayaalp, 2012b). CO’nun ağrı üzerine etkisine bakıldığı çalışmalarda HO-CO-cGMP yolağının nosisepsiyonun düzenlenmesinde rol oynadığı ve CO’in antinosiseptif etki gösterdiği belirtilmiştir (Carvalho, Branco, & Leite-Panissi, 2011). Farelerle yapılan bir başka çalışmada ise CO donörü olan CORM-2 kullanılmış ve termal hiperaljezi ve von frey ağrı modellerinde antinosiseptif etki gözlenmiştir (Negrete, Hervera, Leánez, & Pol, 2014). CO ile yapılmış olan

anksiyete ve depresyon çalışmaları az sayıda olmasına rağmen yapılan çalışmalarda + labirent ve aydınlık karanlık kompartman testlerinde anksiyolitik etki gösterdiği belirtilmiştir (Carvalho-Costa, Branco, & Leite-Panissi, 2016; Cazuza, Pol, & Leite-Panissi, 2018).

Sonuç olarak SSS’de de bulunan ve nörotransmitter fonksiyonlarının da olduğu düşünülen bu 3 farklı gaz mediatörün ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine olan etkilerini farklı deneysel modeller uygulayarak araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının tanımı

Ağrı, Latince’de ceza, intikam, işkence anlamındaki poena sözcüğünden köken almış tanımlanması oldukça güç olan bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP)’ne göre ağrı; “Vücudun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşsal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi ve davranış şeklidir” (Aydınlı, 2005; Erdine, 2007; John David Loeser, Chapman, Turk, & Butler, 2000) olarak tanımlanmıştır.

Bu tanım ağrının; gerçek bir duyu olmadığını ve algı olduğunu aynı zamanda duyuşsal, duygusal ve bilişsel bileşenlerden oluştuğunu belirtmektedir. Bu bileşenler ağrının süre, şiddet ve yerleşim olarak algılanmasına, motivasyonel değişiklikler ve nahoşluk hissi oluşmasına, ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık yaratılmasına neden olur (John D Loeser & Melzack, 1999).

Ağrı sübjektif bir kavramdır. Dolayısıyla algılanması bireyler arasında farklılıklar oluşturmaktadır. Objektif uyaranlar ile birlikte bireysel özellikler kişinin ağrıya yanıtında önemli rol oynamaktadır. Bundan dolayı ağrılı bir uyarana karşı verilen yanıt kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir; nörofizyolojik, psikolojik, biyokimyasal, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (Özyalçın, 2005).

Ağrı daha fazla doku hasarını önlemek amacıyla organizma tarafından geliştirilmiş bir savunma mekanizmasıdır. Ağrı hissi birincil afferent lifler olan miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A-delta lifleri içindeki reseptörlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Her iki nosiseptör ağrı yokluğunda homeostaz sırasında sessiz kalır ve ağrılı uyaran geldiği zaman aktif hale geçer. Acıyı tespit etmek ve tehdiye karşı tepki üretmek için beynin bir dizi duyuşsal olayı algılaması gerekir. Ağrı algılamasında genellikle üç ana aşama vardır. İlk aşama ağrı hassasiyetidir, ikinci aşamada ise sinyaller periferik sinir sistemi (PSS) vasıtasıyla periferden omurilikteki dorsal boynuza iletilirler. Son olarak üçüncü aşamada Santral Sinir Sistemi (SSS) vasıtasıyla sinyaller beyine iletilir. Genellikle gerçekleşecek sinyal iletiminde iki yol vardır. Bunlar; inen ve çıkan yollar olarak tanımlanmaktadır. Hem SSS hem de PSS ağrı algısının tüm varyasyonlarının mekanizmasında ve yollarında rol oynamaktadır. PSS; temel olarak SSS'i

vücudumuzdaki organlara ve uzuvlara bağlamak için işlev gören beyin ve omuriliğin dışına yerleştirilmiş sinirleri ve gangliyonları içerir. Öte yandan, SSS; PSS'den gönderilen bilgilerin bütünleştirilmesinden ve anlaşılmasından sorumlu olan ve daha sonra efektör organlara yanıt göndermeden önce, vücudumuzdaki tüm aktiviteleri koordine eden omurilikten ve beyinden oluşur (Yam vd., 2018).

Ağrı ile ilgili terimler şu şekilde tanımlanmaktadır (Dorsey & Zimmerman, 2019; Serpell, Makin, & Harvey, 1998; Yam vd., 2018).

Ağrı eşiği: Ağrının oluşmasına neden olan en düşük uyarı şiddetidir

Ağrı toleransı: Hastanın en yüksek şiddetteki ağrı uyarısını tolere edebileceği sınırdır

Allodini: Ağrılı olmayan uyarının sebep olduğu ağrıdır. Ağrı eşiği oldukça düşüktür

Hiperaljezi: Ağrılı uyarana karşı oluşturulan yanıtın artması durumudur

Hiperpati: Uyarı sonrası ağrı sendromunun uzaması durumudur

Disestezi: Rahatsızlık oluşturması ağrıdan daha fazla olan istenmeyen duyudur

Hiperestezi: Uyarana karşı duyarlılığın artması durumudur

Nosiseptör: Ağrılı uyarana karşı duyarlı olan spesifik reseptördür

2.1.1. Ağrının sınıflandırılması

Ağrı; başlama süresi, kaynaklandığı bölge ve mekanizmasına göre 3 grupta sınıflandırılır.

A.Başlama süresine göre ağrı:

a) Akut ağrı: Yeni başlayan, geçici ve genellikle tanımlanabilir bir nedene bağlıdır. Ani olarak doku hasarı, yaralanma veya inflamasyon ile başlangıç gösteren, sebep olan lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet bakımından yakın ilişkinin bulunduğu, yaranın iyileşme sürecinde giderek azalan ve kaybolan bir ağrı tipidir (Aydın, 2002; Feinberg, Feinberg, Pohl, Bokarius, & Darnall, 2017; YAĞCI & Saygin, 2019).

b) Kronik Ağrı: Akut bir hastalık veya yaralanma tedavisinin ardından yeterli bir iyileşme sürecinden sonra ağrının devam etmesi durumudur. Bireyin refahını olumsuz yönde etkileyen 3-6 aydan daha uzun devam eden ve sürekli kendini tekrarlayan ağrıdır (Aydın, 2002; Feinberg vd., 2017; Yağcı & Saygin, 2019).

B. Kaynaklandığı dokuya göre ağrı:

a) Somatik ağrı: Cilt ve kas gibi periferik dokulardan köken alan ani başlayan, keskin ve lokalize ağrıdır (Aydın, 2002; Johnson, Borsheski, & Reeves-Viets, 2013).

b) Viseral ağrı: İç organların gerilmesi, kimyasal uyarılar ve kan akımının azalması gibi etmenlerden kaynaklı ağrılardır. Künt, kolay lokalize edilemeyen ve başka bölgelere de yayılan ağrı tipidir. Viseral organlar gerilime oldukça duyarlıdır. Özellikle gastrointestinal sistem ağrılı uyarılara karşı oldukça hızlı yanıt verir. Viseral ağrı, ağrı kaynağından uzağa iletebilir. Bu yüzden ağrının olduğu anatomik lokalizasyonun tespitinde güçlük çekilebilir. Hiperaljezi gösteren bir ağrı tipidir (Gebhart & Bielefeldt, 2011).

c) Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktive olması ile oluşan ve genellikle kendini yanma tarzında gösteren ağrılardır.

d) Periferik ağrı: Kas, tendon veya doğrudan periferik sistemin kendinden köken alan ağrıdır (Aydın, 2002).

C. Mekanizmalarına göre ağrı

a) Nöroseptif ağrı: Nöroseptörler tarafından algılandıktan sonra santral sinir sistemine iletilen ve burada ağrı olarak hissedilen ağrı tipidir. Genellikle doku hasarı ile orantılı olduğu düşünülmektedir. Bıçak batması, zonklama ve sızlama şeklinde tanımlanmaktadır.

b) Reaktif ağrı: motor veya sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nöroseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır. Örnek olarak miyofasiyal ağrılar verilebilir.

c) Deafferentasyon ağrısı: PSS veya SSS'deki lezyonlar ile somatosensoryal uyarıların, SSS'deki iletiminin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrı tipidir. Hastada yanıcı bir his meydana getirir

d) Psikosomatik ağrı: Ağrıya sebebiyet verebilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmaksızın ortaya çıkan veya ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrının çok ötesinde bir şiddette hissedilen ağrı duyusudur. Hastanın psikik veya psikososyal sorunlarının arttığı durumları ağrı olarak tanımlamasıdır. Somatizasyon, hipokondriyazis bu ağrı tipine örnektir.

e) Nöropatik ağrı: Sinir sisteminin fonksiyonel olarak bozukluğu ile ilgili bir ağrı tipidir. Periferik ve santral sinir sisteminin bozukluğu nöropati denilen ağrılı bir duruma neden olabilmektedir. Dizestezik, yanıcı ve şok şeklinde kendini gösteren şiddetli ağrılardır. Diyabetik polinöropatiler bu ağrı tipine en iyi örnektir (Aydın, 2002; Benjamin Sadock, 2015; Erdine, 2003).

2.1.2. Ağrının mekanizması ve iletimi

Nosisepsiyon, vücudun herhangi bir bölgesinde doku hasarı ile ilişkili uyarıların santral sinir sistemine iletilmesi, ağrıyla ilgili üst merkezlerde algılanması ve bu uyarana karşı fizyolojik, biyolojik ve psikolojik önlemlerin ortaya konulmasını içeren elektrokimyasal olaylar serisidir. Nosiseptif ağrı ise, nosisepsiyon içinde yer alan bir algılama olayıdır. Nosiseptif sistem, periferik duyuşal nöronlar, spinal dorsal boynuz ve beyin sapındaki iletim mekanizması ve çok sayıda beyin bölgelerinden oluşur. Bu yapılar hep birlikte karmaşık ve çok yönlü ağrı deneyimine sebep olurlar. Nosisepsiyon aşaması, periferik sinir sisteminde bulunan nosiseptörlerin ağrılı uyarılarla uyarılması ile başlar. Nosiseptörler, hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonu ve trigeminal gangliyonda bulunur. İçerdikleri reseptör ve iyon kanallarına, aksonlarının iletim hızlarına ve yanıt verdikleri ağrılı uyarın tipine bakılarak birçok nosiseptör sınıfı tanımlanmıştır (Lawson, 2002). Bunları kısaca tanımlamak gerekirse;

1. Mekanosensitif nosiseptörler: Mekanik uyarılar ve doku yaralanmalarına yanıt verirler.
2. Termosensitif nosiseptörler: Sıcak ve soğuk uyarılara yanıt verirler.
3. Polimodal nosiseptörler: Mekanik, termal ve kimyasal uyarıların tümüne yanıt verirler.

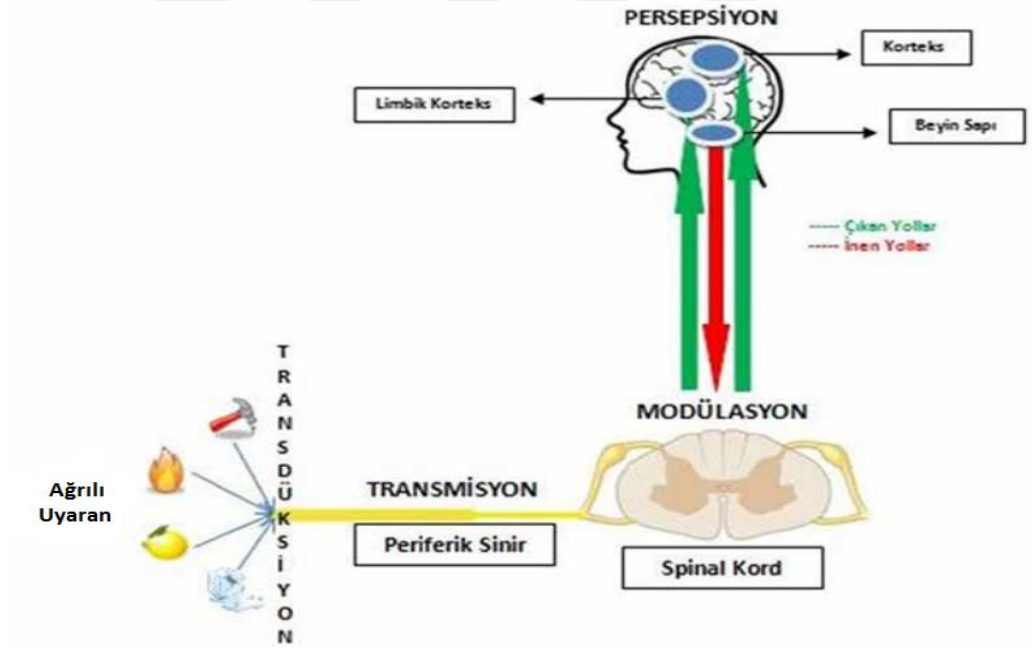
Nosiseptörlerin temel fonksiyonu kendine uygun sinyallerle doku hasarı ile ilgili bilgileri omuriliğe iletmektir. Nosiseptörler miyelinsiz C ve miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuştur (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009).

Genel olarak temel ağrı mekanizması zararlı uyarılar olduğunda dört olaya maruz kalmaktadır. Bunlar; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur. Bu olayları şu şekilde tanımlayabiliriz;

1. Transdüksiyon: Öncelikle ağrılı uyarın kimyasal uyarana dönüştürülür ardından kimyasal uyarın nöronlardaki elektriksel uyarana dönüştürülür.

Yani transdüksiyon bir enerji şeklinin başka bir enerji şekline dönüştürülmesidir. Nosiseptörlerde uyarının elektriksel aktiviteye dönüşmesine neden olan olaydır.

2. Transmisyon: Ağrı bilgisinin nosiseptörler tarafından algılanarak üst merkezlere iletilmesi olayıdır. Bu iletim aşamasında A-delta ve C lifleri görev alır.
3. Modülasyon: Omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Kapı kontrol teorisi ileri sürülmeden önce omurilik yalnızca bir ara durak olarak kabul ediliyordu. Bu teorinin ortaya çıkması ile birlikte ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı anlaşılmıştır. Ağrılı uyarın omurilikte değişime uğradıktan sonra üst merkezlere iletilmektedir.
4. Persepsiyon: Omurilikten geçtikten sonra üst merkezlere iletilen ağrının algılanması olayıdır. Ağrının hissedildiği aşama persepsiyon aşamasıdır (Erdine, 2007; Yam vd., 2018). Şekil.2.1.



Şekil 2.1 Ağrı oluşum mekanizması (Uyar & Köken, 2017)

2.1.2.1 Ağrı iletiminde rol oynayan nöronlar ve aksonlar

Ağrının iletilmesinde rol oynayan nöronların; PSS ve SSS’de oluşan transdüksiyon, transmisyon ve modülasyon olaylarından üretilen tüm nosiseptif bilgileri birbirine bağlayan, alan ve işleyen birincil bir bileşen oldukları bilinmektedir. Vücudumuzda bulunan üç tip nöron, duyuusal nöronlar (afferent nöronlar), internöronlar (afferent ve efferent nöronlar arasındaki sinyalleri ileten fonksiyonlar) ve motor nöronlardır (efferent nöronlar). Tüm nöronlar elektriksel olarak uyarılabilir ve soma, akson (miyelinli ve miyelinsiz) ve dendritlerden oluşur. Nöronlar vücudumuzda kimyasal ve elektrik sinyallerinin sinaps adı verilen özel bağlantılar yoluyla iletildiği karmaşık sinir ağları oluşturmak için birbirine bağlanır. Bir nörondan gönderilen sinaptik sinyaller, başka bir nöronun dendritleri ve somaları (sinaptik transmisyonu) tarafından alınır ve bu sinyaller inhibe edici veya uyarıcı etkiler oluşturur. Sinyaller dendritler veya soma yoluyla alındıktan sonra nöronlara aksonlar tarafından iletilir. Nöronlar iki büyük sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar duyu nöronları ve motor nöronlardır. Duyu nöronları dermis ve epidermiste bulunur, dokunma gibi uyarı sinyallerinin iletiminde görevlidir. Motor nöronlar ise beyin ve omurilikten gelen sinyallerin alınmasında ve bunu takiben kas kasılmalarına neden olan tepkilerin üretilmesinde görevlidir.

Aksonlar, bir nöronun dendritlerden aksonal terminallere ve aynı zamanda bir nöronun diğerine tek taraflı bir yönde hareket etmesini sağlayan bir nöronun ana bileşeni olan sinir lifi olarak da bilinmektedir. Sinir lifleri çaplarına ve miyelinli, miyelinsiz formda olmalarına göre sınıflara ayrılmıştır. Duyusal nöronlar; A, B ve C lifleri olmak üzere üç gruba, motor nöronlar ise Tip Ia, Ib, II, III and IV olmak üzere beş gruba ayrılmıştır (Yam vd., 2018).

A lifleri: Miyelinli liflerdir. Uyarıyı oldukça hızlı iletirler. A α , A β , A γ ve A δ olmak üzere alt sınıflara ayrılmaktadır. Nosiseptif uyarıyı taşıyan lifler A δ lifleridir.

- i. A α : Tip Ia ve Ib olmak üzere iki grupta sınıflandırılan duyuusal liflerdir. Kas ve eklemlerde lokalize olmuşlardır. propriyoseptif fonksiyonu belirlemek amacıyla kullanılır.
- ii. A β : Düşük eşikli, kutanöz, yavaş veya hızlı mekanoreseptör özelliktedir. Lamina II ve III’te lokalize olmuştur.
- iii. A γ : Tip II afferent liflerdir

- iv. A δ : Lamina I ve V'te sonlanan mekanik ve termal nosiseptörlerdir. Tip III afferent liflerdir. A delta lifleri miyelinli ve çapları kalın (2 - 5 μ m) olduğu için ağrıyı oldukça hızlı iletirler (30 m/sn). Kısa süreli, keskin ve iğneleyici ağrı. Termal ve mekanik uyarıya duyarlıdırlar.

B lifleri: 3-14 m/sn iletim hızına sahip orta derecede miyelinli liflerdir. Otonom sinir sisteminin (OSS) pregangliyonik sinir lifleri ve viseral afferent lifler bu gruba aittir.

C lifleri: Çapı 2 μ m'den az miyelinsiz ve yavaş iletim hızına (2 m/sn) sahip liflerdir. Dorsal köklerdeki sinir lifleri (Tip IV afferent lifler) ve OSS'deki postgangliyonik lifler bu grupta sınıflandırılabilir. Bu lifler genellikle nosiseptif özelliktedir ve bilgilerin omuriliğe taşınmasından sorumludur. C lifleri omurilikte gri madde içerisinde lamina I ve lamina II'de sonlanır. C lif sonlanmalarının oluşturduğu reseptörler birçok uyarana cevap verdiği için bunlara polimodal reseptörler de denilmektedir. Miyelinsiz C lifleri künt, yaygın, iyi lokalize edilemeyen kronik ağrının iletilmesinde görev alır. C-lifleri peptiderjik veya peptiderjik olmayan olarak sınıflandırılabilir ve bu liflerin yaklaşık % 50'si kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), nörokininler ve P maddesi (SP) içeren nöropeptidleri ifade eder (Özyalçın, 2005; Yam vd., 2018).

2.1.2.2 Dorsal kök gangliyonu ve dorsal boynuz

Temel olarak, ağrı iletimi, somatosensör sistemin nöron devreleri üzerinde etkili olan uyarıcı ve inhibe edici faktörlerin dengesine bağlıdır. Ağrının iletilmesinde rol oynayan birçok SSS düzeyi bulunmaktadır. Bunlar arasında omurilik, Beyin sapı (orta beyin, medulla oblongata ve pons) ve kortikal bölgeler (serebral korteks) bulunmaktadır. Özellikle, omuriliğin dorsal boynuzu birincil afferent nöronlar ve yerel internöron ağırları dahil olmak üzere, omurgaya giren birden fazla girişi entegre etmede önemli bir rol oynar, dorsal boynuz aynı zamanda supraspinal merkezden inen sinyallerden de sorumludur. Çıkan ağrı yolağında, birincil afferent nosiseptörler dorsal boynuzdaki projeksiyon nöronlarına gelen zararlı bilgilerin iletilmesinden sorumludur. Bu projeksiyon nöronlarının alt grubu tarafından duyusal bilgi spinotalamik yol aracılığıyla somatosensoriyal kortekse ulaşarak talamusa iletilir. Böylece zararlı uyarının yoğunluğu ve konumu hakkında bilgi sahibi olunur. Spinotalamik kanal omuriliğin beyaz maddesinde bulunur ve farklı fonksiyonlara sahip olan lateral spinotalamik ve anterior spinotalamik yol olmak üzere iki bölümden oluşur. Lateral spinotalamik yol ağrı ve sıcaklık hissinin iletilmesinden sorumluyken, anterior

spinotalamik yol ise dokunma ve basınç ile ilgili bilgilerin talamusa taşınmasından sorumludur (Yam vd., 2018).

Normal olan duyuşsal nöronların aşırı uyarılabilir hale gelip yollarındaki normal bölgelerdeki ektopik deşarjlarla gerçekleşmektedir. Bu ektopik deşarjların en çok görüldüğü bölge hasarla ilişkili olan dorsal kök gangliyonudur. Akson hasarı, dorsal kök gangliyonundaki duyuşsal hücre gövdesinde impuls trafiğindeki farklılaşmayla saptanır. Dolayısıyla duyuşsal impulsların oluşumundan sorumlu çeşitli iyon kanallarıyla membran reseptörlerinin sentez ve dağılımında değışiklikler olur (Heavner, 2005). Dorsal boynuzda bilginin iletilmesi dorsal boynuz nöronları olarak bilinen 2. sıra nöronlar ile gerçekleştirilir. Bunlar nosiseptif spesifik nöronlar, geniş dinamik alan nöronları ve diğer nöronlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu nöronlar dorsal boynuzda diferansiyel dağılım ve afferent giriş için farklı yanıtlar sergilemektedir (Aydın, 2002).

a) Nosiseptif spesifik nöronlar:

Nosiseptif spesifik nöronlar, dorsal boynuzun en dış tabakasında (lamina I ve II) bulunur, ancak derin tabakalarda da (lamina V, VI, VII, ve X) bulunabilirler. Bu nöronlar yalnızca deri, eklem ve organ gibi birçok farklı bölgeden gelen yüksek şiddetteki periferik uyarılara yanıt verirler. Temel afferentleri A delta ve C lifleri olmakla birlikte sınırlı periferik reseptif alana sahiptirler (Almeida, Roizenblatt, & Tufik, 2004).

b) Geniş dinamik alan nöronları:

Geniş dinamik alan (GDA) nöronları lamina 5'ten köken almaktadır. Fakat küçük sayılarda dış tabakada da (lamina I ve II) bulunabilirler. Bu nöronlar hem düşük hem de yüksek şiddetteki periferik uyarıya yanıt verirler ve onların aksiyon potansiyeli oluşturma frekansı uyarı şiddetiyle doğrusal olarak veya katlanarak artar. Tek bir nöron, deriden, organlardan, kaslardan ve eklemlerden afferent lifler alır. Afferentlerin bu geniş aralığı, bir bölgedeki lezyonun neden başka bir bölgede ağrıya neden olduğunu açıklar. GDA nöronları hem nosiseptif olmayan duyuşsal liflerle (A-alfa ve A-beta lifleri) hem de nosiseptif liflerle (A-delta ve C lifleri) sinaps yaparlar ve mekanik, kimyasal, termal uyarıya cevap verirler. Bu nöronlar nosiseptif ve nosiseptif olmayan duyuşsal lifleri bütünleştirdiği için kapı kontrol teorisinde ağrının segmental supresyon mekanizmasında önemli bir göreve sahiptirler (Almeida vd., 2004).

c) Diğer Nöronlar:

Substantia gelatinosa'daki hücreler farklı yanıt özellikleri sergilemektedir. Aktiviteleri uzun sürmekte ve küçük alıcı bölgeleri bulunmaktadır. Bu nöronlar sadece düşük şiddetteki uyarılara yanıt verip yüksek yoğunluklu uyarılarda inhibe olmaktadır. Nosiseptif bilgiyi bütünleştirmede rol oynamazlar (Calvino & Grilo, 2006).

2.1.2.3 Ağrının iletiminde rol oynayan düzenleyiciler

Zararlı uyarılara sürekli maruz kalındığında, duyuşal nöronlar aracılığıyla merkezi terminale ve paralel akson dalları ile de periferel terminale doğru yayılma potansiyeli meydana gelir. Daha sonra voltaja bağı kalsiyum kanalları yoluyla Ca^{+2} akışı ile birlikte membran depolarizasyonu meydana gelir. Bu da transmitterlerin yaranlanma bölgesinde serbest bırakılmasını indükler ve etrafındaki nosiseptörleri harekete geçirir. Bu süreç sensitizasyon olarak bilinir. Bu durum stimülasyon eşişindeki azalma olarak tanımlanmaktadır. Buna ek olarak primer afferent nosiseptörlerin duyarlılığının artması nedeniyle uyarılma oranı da artar. Aslında uyarılara verilen bu uzun süreli ve artmış tepki primer hiperaleji olarak gösterilebilir.

Santral uyarılmada P maddesi (SP), gama amino butirik asit (GABA), serotonin, glutamat, bradikinin, nörokinin A, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nörotransmitterlerin salıverilmesi önemli rol oynamaktadır. Bu nörotransmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında presinaptik ve postsinaptik etki oluştururlar. Sensitizasyon; primer afferent input oluştuktan sonra presinaptik SP, CGRP ve glutamat salıverilmesiyle birlikte başlar. Postsinaptik membranda SP, nörokinin reseptörlerine glutamat ise AMPA reseptörlerine bağlanarak intraselüler Ca^{+2} iyonlarının salıverilmesine neden olur. Ca^{+2} ise proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna ve erken gen indüksiyonuna neden olur. Protein kinaz C, NMDA reseptörünü fosforile ederek Mg^{+2} blokajını sürekli olarak kaldırır. Artan fosfolipaz C, prostaglandin (PG)'lerin yükselmesine yol açarak nosiseptif duyarlılığı ve lokal dolaşımda vazodilatasyonu artırır. Böylece sekonder hiperalejinin meydana gelmesine sebep olur (Attal & Bouhassira, 1999; Baron, 2000; Serra, 1999; Yam vd., 2018).

2.1.3. Deneysel ağrı modelleri

2.1.3.1. Termal Uyararı kullarılan modeller

A. Tail flick testi:

Tail flick testinde hayvanın kuyruğunda belirli bir noktaya radyant ısı uygulanır. Kuyruğun yerleştirildiğı bölgenin altında bir fotosensör bulunmaktadır. Radyant ısının kuyruğa uygulanmasıyla birlikte hayvan ağrıyı hissettiğinde kuyruğunu çeker, fotosensör aracılığıyla hayvan kuyruğunu çektiğı anda devre kapanır. Isı uygulamasının başladığı andan kuyruğun çekilmesine kadar geçen süre kayıt altına alınır. Kuyruk çekme süresi olarak değerlendirilen spinal refleks hayvanın ağrı eşiğini belirler ve analjezik madde uygulandığında bu süre uzar. Radyant ısı uygulanan kuyrukta doku hasarı oluşmaması için ısı uygulama süresi 20 saniyeyi geçmemelidir. Bu süreye cut-off süresi denilmektedir. Bu test doğrudan ağrı ölçümünden daha çok spinal ağrı refleksinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Tjølsen, Lund, Berge, & Hole, 1989).

B. Tail immersiyon testi:

Tail immersiyon testinde hayvanın kuyruğı sabit sıcaklıktaki (52 °C) suya batırılır. Kuyruğun sıcak suya batırılması sonrasında hayvan kuyruğunu veya tüm bedenini çeker. Hayvanın kuyruğunu çekme süresi eşik değeri olarak belirlenir ve kayıt altına alınır. Cut-off süresi 10 saniyeyi geçmemelidir. Bu test spinal ağrı refleksinin değerlendirilmesinde kullanılan bir modeldir (Munoz, Gonzales, & Sumien, 2018).

C. Hot plate testi:

Sistem 50-56 °C'ye kadar ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde belli bölge sınırlarında kalması amacıyla hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte cam veya pleksiglas silindirler kullanılır. Hayvanın yüzeye bırakılmasından arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edilir. Hayvanın arka ayağını çekmesinin yanı sıra ayak çekme ve yalama, tekmeleme, sallama, dans etme veya sıçrama refleksleri de kabul edilebilir. Doku hasarını önlemek için cut-off süresi 20 saniyeyi geçmemelidir. Bu test genellikle santral supraspinal ağrının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Kaygisiz, Kilic, Senguleroglu, Baydemir, & Erol, 2015).

D. Soğuk uyaran testi:

Akut ağrı deneylerinde soğuk uygulama pek tercih edilmez. Kronik ağrı nöropatilerinde ise soğuk uyaran uygulaması yaygındır. Genel olarak kuyruğun soğuk suya batırılması veya hayvanın soğuk platforma bırakılması ile gerçekleştirilir (Arıcıoğlu, 2007).

2.1.3.2. Mekanik uyaran kullanılan modeller

A. Ayak çekme (Paw withdrawal/paw pressure) testi:

Mekanik uyarı oluşturularak ağrı eşiğinin ölçüldüğü yöntemdir. İnflamasyon vb. etkenlere bağlı olarak hiperaljezinin geliştiği durumlarda kullanımı uygundur. Hayvanın pençesine mekanik uyaran uygulanır ve bir pedal yardımıyla giderek artan oranda basınç yükseltilir. Uygulamanın sonlandırılma noktası süre değil hayvanın göstereceği tepkidir. Genel olarak vokalizasyon tepkisi kriter alınır. Bu model ağrı duyarlılığının çok fazla değişmediği akut ağrı deneylerinin yanı sıra nöropati ve uzun süreli inflamasyonun eşlik ettiği hiperaljezi durumlarında da kullanılır (Arıcıoğlu, 2007).

B. Kuyruk sıkıştırma (Tail clip) testi:

Kuyruk sıkıştırma testi ile sıçanların kuyruğu kuyruk ucunun 2 cm yukarısından bir bulldog klips ile tutturularak sıçanların mekanik uyarıya karşı duyarlılığı değerlendirilir. Hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğunu çeker ve klips geri alınır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğa mekanik uyarı verilerek kuyruğunu çektiği zamana kadar geçen süre tespit edilir (Kaygisiz vd., 2015). Doku hasarını önlemek için cut-off süresi 20 saniyeyi geçmemelidir. Bu test akut spinal ağrının değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntemdir (Chao vd., 2020).

C. Kolorektal distansiyon modeli:

Hayvanlarda kolorektal distansiyon (KRD) oluşturmak için KRD aparatı kullanılmaktadır. Beslenme sondasının 6-8 cm'lik uç kısmına prezervatif balon geçirilir. Balonun uç ve son kısmı iple sıkıca sondaya bağlanır. KRD aparatı hafif eter anestezisi altındaki sıçanın anüsünden içeri itilerek balon kısmı içeride kalacak şekilde yerleştirilir ve aparatın rektumdan çıkmaması için tıbbi flasterle kuyruğa sabitlenir. Sıçanlar bollman kafeslere uyanık halde konulur ve deney boyunca kafeslerde bekletilir. KRD aparatının diğer ucu bir T borusu yardımıyla basıncı sağlamak için kullanılan enjektöre ve basınç değişikliklerini görmek için bridge amplifier'e bağlı

basınç transducer'ine bağlanır. Viseromotor yanıt eksternal oblik kasların kontraksiyonu sırasında eksternal oblik kasa yerleştirilen elektrotlardan elde edilen EMG aktivitesi ile değerlendirilmektedir. EMG sinyalleri Powerlab veri kazanım sistemine bağlı bioamplifier ile amplifiye edilmektedir. Veri kazanım software kullanılarak basınç değişikliklerini takip eden ilk 20 saniyedeki EMG sinyallerinin integralleri alınmaktadır. Kolorektal basınç, aparatın ucundaki balonun enjektördeki havayla şişirilmesiyle 80 mmHg'ye çıkartılır ve 20 saniye bu değerde tutulur. Kolorektal basınç öncesi 20 saniyedeki ve kolorektal basınç uygulamadaki 20 saniyede eksternal oblik kastan kaydedilen elektromiyografik sinyallerin integralleri alınarak hayvanların ağrı eşiği ölçülür (Burton & Gebhart, 1998).

2.1.3.3. Kimyasal uyaran kullanılan modeller

A. Karın kıvrınma (Writhing) testi:

Genellikle asetik asit (% 0.6-% 0.9) kullanılarak oluşturulan bir modeldir. Değerlendirilmeye alınan davranış hayvanın karın kaslarını kasma ve arka ayaklarında eksitansiyon oluşturmaktır. Abdominal kasılmalar enjeksiyondan birkaç dakika sonra başlar ve 5-10 dakika sonra maksimuma ulaşır. Takip genellikle 15-30 dakika arasında değişmektedir. Daha çok zayıf analjezi potansiyeli olan maddelerin etki gücünü tespit etmek amacıyla kullanılır (Aykaç, Süer, & Taşkıran, 2015; Ertuğrul, 2002). Bu yöntem de en önemli dezavantaj ise seçici olmamasıdır, insanlarda analjezik olmayan birçok ilaç bu test ile etkili bulunabilir. Bu test genellikle periferik ağrının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Arıcıoğlu, 2007).

B. Formalin testi:

En fazla kullanılan kimyasal uyaran modelidir. % 37'lik formalin solüsyonu subkutan olarak arka ayağın dorsal veya ventral yüzeyine enjekte edilir. Enjeksiyon hacmi 20-25 ml'dir. İnflamasyon oluşturan karragenin, serotonin, kaolin, trombosit aktive edici faktör ve hardal yağı gibi maddeler de bu amaçla kullanılabilir. Enjeksiyondan sonra karşılaşılan temel davranış hayvanın ayağını yalaması ve ısırmasıdır. Formalin yanıtı iki aşamalıdır. Erken (akut) faz enjeksiyonun hemen ardından başlar ve 5-10 dakikaya kadar devam eder. Geç (tonik) faz ise enjeksiyondan 15 dakika sonra başlar ve bir saat kadar sürer. Erken fazda nosiseptörler kimyasalla direkt uyarılırken geç faza inflamasyon da eşlik eder. İki faz arasında kalan süre ise spinal ve supraspinal düzeyde aktif inhibisyona bağlı olarak gerçekleştiği kabul edilen

fazdır. Bu modelin en büyük özelliği iki farklı tipte uyarının aynı çalışma içerisinde değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır (Tjølsen, Berge, Hunskaar, Rosland, & Hole, 1992).

2.1.4. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar

Ağrının sistemik tedavisinde analjezik ve koanaljezik ilaç kombinasyonu hastaya ve ağrının mekanizmasına göre değişiklik göstermektedir. Sistemik tedavinin etkili olabilmesi için analjezik ilaç kullanım ilkelerine uyulması gerekmektedir. Kronik ağrı tedavisinde ana prensip, hastanın ilacı ağrısı olduğunda değil, ilacın etki süresi değerlendirilerek analjezik etkinin sürekli ve yeterli olmasını sağlayacak belirli aralıklar ile verilmesidir (Eti, 2010; Güldoğan & Ofluğlu, 2010).

2.1.4.1. Non Opioid Analjezikler

Bu gruptaki ilaçlara nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) da denilmektedir. Bu ilaçlar genel olarak analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkileri steroid yapıdaki glikokortikoid ilaçlara oranla, analjezik etkileri ise güçlü analjezik ilaçlar olan narkotik analjezik ilaçlara oranla zayıftır. Bu ilaçlar etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmesi sonucu prostaglandin (PG) sentezini azaltarak gösterirler. Narkotik analjeziklerin aksine SSS'de solunum depresyonu ve bağımlılık yapmazlar. NSAİİ'ler kronik ve somatik ağrıda daha etkili ilaçlardır. Baş ağrısı, diş ağrısı, sırt ağrısı, post operatif ağrılar, kemik metastazına bağlı kemik ağrısı, dismenore ve eklem ağrılarında kullanılabilen ilaçlardır. NSAİİ'lere, salisilatlar, asetaminofen, pirazolon türevleri, oksikamlar vb. örnek olarak verilebilir (Morgan Jr, 2008; Howarth S. Smith, 2007).

2.1.4.2. Opioid Analjezikler

Bu gruptaki ilaçlara narkotik analjezikler de denilmektedir. Orta ve şiddetli akut ağrılarda oldukça etkilidirler. Hızlı ve güçlü analjezik etki oluşturdıkları için akut ağrı tedavisinde sık olarak kullanıldığında hastanın ağrı semptomlarının uzun süre devam etmesini engellerler. Solunumu deprese ettikleri ve bağımlılık yaptıkları için dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Opioid analjeziklere örnek olarak, morfin, meperidin, tramadol, kodein vb. verilebilir (Çevik, Yeşil, Öztürk, & Güneysel, 2011).

Kanser ağrısı ve nöropatik ağrı gibi özel ağrı durumlarında ise, Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI),

Trisiklik antidepresanlar (TAD), antiepileptikler, alfa-2 adrenerjik agonistler ve bifosfonatlar gibi ilaçlar kullanılabilmektedir (Eti, 2010; Jongen, Hans, Benzon, Huygen, & Hartrick, 2014).

2.2. Depresyonun tanımı

Depresyon; Bireyin sözel ve/veya davranışsal olarak kendini gösteren, içinde bulunulan veya kışkırtan duruma göre kişinin işlevsellik düzeyinde düşme, çökkün duygudurum, bütün ya da neredeyse bütün etkenlere karşı ilgide düşüşün, bireyin ağırlığında isteksiz düşüş, neredeyse her gün oluşan uykusuzluk, bireyin kendisinde oluşan benlik değerinde azalma ve yineleyici ölüm düşüncelerinin eşlik ettiği, genel olarak bu durumların hastanın işlevselliğini azaltması sonucu ortaya çıkan psikopatolojik bir tanıdır (Association, 2014). Depresyon sözcüğü latince bir terim olan “depressus” tan köken almaktadır. Depresyon kelime olarak; çöküntü, kederlenme, işlevsel ve yaşamsal faaliyetlerin azalması gibi anlamlarda kullanılan keder duygularını içeren duygusal bir ruh halidir. Depresyon kronikleşme yatkınlığının yanında, sebep olduğu çalışma ve sosyal hayattaki kayıplar, günlük faaliyetlerde oluşturduğu olumsuzluklar nedeniyle tüm hastalıklar arasında yeti kaybı yönünden 4. sırada yer almaktadır. 2020 yıllarında ise iskemik kalp hastalıklarından sonra 2. sırada yer alacağı düşünülmektedir (Işık, Işık, & Işık Taner, 2013).

Depresyon özellikle yetişkin bireyler arasında en sık tanı konulan zihinsel bir hastalıktır. Depresyonun seyri ve doğası hakkındaki anlayış son 20 yılda önemli ölçüde değişmiştir. Günümüzde akut ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak tanımlanması yerine giderek artan bir sıklıkta, kronik ve yaşam boyu süren bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Depresyonun yaygınlığı ve dikkate değer maliyeti oldukça endişe verici boyutlara ulaşmıştır. Sadece ekonomik açıdan zararlı olmamakla birlikte toplumda önemli bireysel ve bireyler arası sorunlar da meydana getirmektedir (Richards, 2011).

Majör depresif bozukluk (MDB); oldukça karmaşık bir psikiyatrik hastalıktır, bireyin yalnızca ruh halini ve davranışını olumsuz yönde etkilememekte aynı zamanda bilişsel fonksiyonlarda da bozukluğa neden olmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde MDB sıklığı diğer ülkelere göre daha yüksektir. Yaklaşık beş yetiştikenden biri tüm yaşamı boyunca en az bir kez MDB tanısı aldığı düşünülmektedir. Fakat bu tanının seyri çok fazla değişkenlik gösterebilir. Yapılan çalışmalarda yaşlı popülasyonun genç

popölasyona göre kronik depresyon geçirme oranı daha yölsek bulunmuştur. MDB; bireylerin sosyal fonksiyonlarını ciddi şekilde etkileyebilir, yaşam kalitelerini azaltabilir hatta intihar yoluyla ölöme sebep olabilir (Hing, Sathyaputri, & Potash, 2018; Schaakxs vd., 2018).

MDB genetik kökenli bir hastalık olup, erkeklerin ortalama yaklaşık %8'ini, kadınların ise yaklaşık %15'ini etkilediğı görölmüştür. Hastaların %75'inden fazlasında MDB nüks etmektedir ve tekrarlayan duraksama ve alevlenmeler ile karakterizedir. İlk episod sonrası remisyona giren hastaların %50'si eğer antidepresan tedavisine devam etmez ise, 6 ay içinde relaps gerçekleştiğı gözlenmiştir. Yine hiçbir tedavi almayan hastaların ise %15'inin intihar ederek öldüğü bilinmektedir. Depresyonun sadece mental bir rahatsızlık vermediğı çok iyi bilinmektedir, inflamasyon, metabolizma, otonomik fonksiyon, nöroendokrin denge, uyku ve iştahı düzenleyen biyolojik prosesleri de etkilediğı bir gerçektir (Gold, Machado-Vieira, & Pavlatou, 2015).

2.2.1. Depresyonun etiyolojisi

Depresyonun etiyolojisi hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ağır öznel belirtilere ve semptomların miktarına dayanan tanı kriterleri ve aynı zamanda depresif sendromların heterojenliğı nedeniyle klinik depresyonu açıklayabilecek birleştirici teori bulunmamaktadır. Oldukça popüler fakat basit olan "kimyasal dengesizlik" teorisi, özellikle Monoamin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) nörotransmisyon eksiklikleri depresif sendromun nedenlerinin açıklanmasında güvenilir kanıtlar ortaya koyamamıştır. Buna rağmen birçok klinik ve hayvan çalışmaları MDB'de serotonerjik eksikliğın rolünü desteklemektedir. Depresif bireylerde serotonin öncüsü olan triptofanın rolü ile ilgili daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, remisyonda olan MDB hastalarına triptofan eksikliğı olan bir diyet uygulandığında beyindeki serotonin seviyelerinin düştüğü ve semptomlarda kısa süreli bir nüks gerçekleştiğı gözlenmiştir. Antidepresanların monoamin nörotransmitterleri artırarak etkili olduğına ilişkin klinik kanıtlar olmasına rağmen depresyonun patofizyolojisini sadece monoamin nörotransmitterlerin eksikliğı ile açıklamak mümkün değildir. Maalesef seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi yeni antidepresanlar da düşük etki göstermiştir. Sitalopram gibi SSRI tedavisi sonucunda hastaların yalnızca üçte biri tedaviye yanıt vermektedir. Buna ek olarak son çalışmalardan elde edilen bulgular intravenöz uygulanan

ketaminin, NMDA Glutaminerjik sistem üzerinde etki oluşturduğu ve depresyonun tedaviye dirençli semptomlarını hızlıca iyileştirdiği gözlenmiştir. Ketaminin bu yanıtının beyin kaynaklı natriüretik faktör (BDNF) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Lolak, Suwannarat, & Lipsky, 2014).

Depresyonun patofizyolojisi ile ilgili ilk büyük hipotez yaklaşık 30 yıl önce ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre temel depresyon semptomlarının, beyindeki monoamin nörotransmitterler olan serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) azalmasına bağlı olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Antihipertansif bir ilaç olan reserpin kullanan hastalarda meydana gelen depresif şikayetler ve antitüberküloz ilaç olan iproniyazid (MAO inhibitörü) kullanımı sonucu meydana gelen manik şikayetlerin oluşması sonucu monoamin hipotezi ortaya atılmıştır. Beyindeki noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik nöronların kökeni ve bunların beyin birçok alanındaki yansıması göz önüne alındığında, dikkat, motivasyon, yorgunluk ve psikomotor ajitasyon gibi birçok davranışsal semptomdan monoaminerjik sistemlerin sorumlu olduğu gayet açıktır (Brigitta, 2002).

Monoamin eksikliğin depresyonun nedenini açıkladığına dair hala kesin ve rasyonel kanıtlar bulunmamaktadır. Sonuç olarak gerçek monoamin eksikliği bulunmamaktadır. Yine monoamin reseptörlerindeki anomalilerin depresyonun nedenini açıkladığına dair kesin ve rasyonel kanıtlar bulunmamaktadır. Monoamin hipotezi duygudurum bozuklukları hakkında fazlaca basitleştirilmiş bir kavram olsa da ilgiyi üç monoamin nörotransmitter sistemi olan NA, 5-HT ve DA üzerinde toplaması açısından önemlidir. Bu durum bilinen tüm antidepresanların söz konusu nörotransmitter sistemlerinin birinde ya da daha fazlasında nörotransmisyonu artırıcı etkilerini ve duygudurum dengeleyicilerin de monoaminleri nasıl etkilediklerini açıklayan farklı düzenekler bu üç nörotransmitterin fizyolojik işlevlerinin daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur. Son yıllarda ise depresyonda normal miktarda nörotransmitter ve reseptör varlığında ortaya çıkan ve monoamin nörotransmitterin aşağı akış sinyal dönüşümünde ve nörotransmitterin postsinaptik nöronunda yetersizlik olabileceği yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Böylece depresyonda etkisi olduğu düşünülen bu moleküler problem, reseptörün distalindeki sinyal dönüşümü mekanizmasıyla ve buna uygun gen ekspresyonu gibi moleküler mekanizmalarla ilişkili olabilir (Stephan M., 2015).

Depresyonun açıklanmasında ileri sürülen bir diğer hipotez ise nöroplastisite hipotezidir. Nöronal ve destek hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması ve apoptozisini etkileyen nötrofinler, öğrenme, bellek ve davranış gibi fonksiyonların düzenlenmesinde görevli polipeptit büyüme faktörü ailesidir ve nöral plastisite açısından önemli bir yere sahiptirler (Stephan M., 2015). Depresyonun nöropatolojisi beynin farklı alanlarıyla ilişkilendirilmektedir. Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında prefrontal korteks, anterior cingulat korteks, talamus, hipotalamus, amigdala ve bazal gangliyonların depresyon ile ilişkili olabilecek beyin bölgeleri olduğu tespit edilmiştir (Murrough, Iacoviello, Neumeister, Charney, & Iosifescu, 2011; Price & Drevets, 2010). Depresyon ile ilgili yapılan moleküler ve hücresel çalışmaların çoğunda hücre içi ve dışı sinyal iletiminde, nöroplastisitede, nöron metabolizmasında ve inflamatuvar süreçlerde değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bu değişikliklerin çoğunun depresyondaki nöroplastisite kavramı ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Marsden, 2011; Pittenger & Duman, 2008). Strese bağlı olarak meydana gelen hipokampal apoptoziste artışın ve nöroenezisteki azalmanın antidepresan tedavisi ile eski haline dönmesinin depresyon oluşumunda nöroplastisitenin rolü olduğuna işaret etmektedir (Altamura vd., 2009).

İnflamatuvar sistem hipotezi ise depresyonu açıklamak için ileri sürülen bir diğer hipotezdir. Sitokinlerin depresyon mekanizmasında rol oynadıkları son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne sermektedir. Sitokinler etkilerini nöroendokrin işlevler, hipotalamo pitüiter adrenal (HPA) eksen, nörotransmitter metabolizması, sinaptik plastisite, hipokampal nöroenezis, duygudurum, motor aktivite, motivasyon ve alarm sistemlerini düzenleyen döngüler üzerinden göstermektedir. İnflamasyonun, depresyona neden olan daha genel bir fizyolojik mekanizmayı harekete geçirdiği ve antidepresan ilaçların bu mekanizma üzerinde düzenleyici etkisi olduğu tespit edilmiştir (Tuğlu & SH, 2003).

HPA eksen anormallikleri depresif bozukluklarda en sık ve tutarlı olarak gösterilen biyolojik belirleyicilerdir. HPA eksen anormalliklerinin neden olduğu depresyon varsayımı ise glukokortikoid hipotezi olarak adlandırılmaktadır. Sıçanlarda yapılmış olan çalışmalarda yüksek oranda glukokortikoid uygulanması veya kronik stres; dentritlerin yeniden düzenlenmesi, apikal dentritlerde atrofi, sinaptik terminal yapılarda değişiklik, nöronal rejenerasyon ve nöron kaybı gibi değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişikliklerin hipokampus hacminin azalmasına ve depresyonun

gelişmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Depresyon başlangıcında kortizol salıverici hormonu (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol düzeylerinde artma olduğu tespit edilmiştir. Depresyon kronik bir hal aldığına ise adrenokortikal hipertrofi, hiperkortizolizm ve CRH'nin aşırı salınımı dikkat toplamaktadır. Bazı depresyon hastalarında kortizol hipersekresyonunun uykuda da devam ettiği, sedatif ilaçlarla bu durumun düzelmediği, ve buna bağlı olarak da kortizol yüksekliğinin depresyona özgü olabileceği düşünülmektedir (Balcıoğlu, 2006; Duman, Nakagawa, & Malberg, 2001; Ertuğrul, 2002).

2.2.2. Depresyonun nörobiyolojisi

Daha önce de bahsedildiği üzere depresyonun oluşmasında serotonerjik ve noradrenerjik sistemler başta olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili fonksiyonel bozuklukların önemli rol oynadığı varsayılmaktadır. Depresyonda izlenen bu fonksiyonel bozuklukların beyin işlevlerinde ortaya çıkan değişikliklerden etkilenerek oluştuğu veya depresyonun doğrudan kendisinin bu değişimlerin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Genel değerlendirme öncelikle nörotransmitter sistemleri arası dengenin bozulduğu yönündedir. Dolayısıyla nörotransmitter fonksiyon patolojileri birinci basamağı oluşturmaktadır ve bu değişiklikler hücresel düzeydeki patolojileri (örneğin; protein kinazlar, siklik adenosin monofosfat (cAMP), cyclic amp-response element binding protein (CREB), Beyin Kaynaklı Natriüretik Faktör (BDNF), G proteini, ve nöronal plastisite patolojileri) etkileyerek depresyon oluşumuna neden olabilmektedir (Işık vd., 2013).

Beynin çeşitli bölgeleri ve devreleri duygu, ödüllendirme ve yönetim işlevlerini düzenlemektedir ve birbiriyle yüksek oranda bağlantılı limbik bölgedeki fonksiyonel olmayan değişiklikler depresyon ve antidepresan etkide rol oynamaktadır. Depresyon hastalarındaki post-mortem ve nöro görüntüleme çalışmalarının büyük kısmında prefrontal korteks ve hipokampüste gri madde hacminin ve glia yoğunluğunun azaldığı raporlanmıştır. Bu bölgeler değersizlik hissi ve suçluluk duygusu gibi depresyonun bilişsel yönlerine aracılık ettiği düşünülen alanlardır. Bu patolojik değişikliklerin herhangi bir net neden-sonuç ilişkisinin gösterilmesindeki başarı oranı oldukça sınırlıdır. Beynin yapısal çalışmalarının aksine beyin fonksiyonlarını değerlendiren fMRI veya PET gibi çalışmalar, amigdala ve subgenual cingulate korteks (cg25) içindeki aktivitenin disforik duygularla güçlü bir şekilde korele olduğunu göstermektedir. Bu bölgelerdeki nöronal aktivitelerin sağlıklı gönüllülerde üzüntüyle

birlikte geçici olarak arttığı, depresif bireylerde ise kronik olarak arttığı ve başarılı bir tedavi sonucunda nöronal aktivitenin normal seviyelere döndüğü gözlenmiştir. Bu bulgulardan ilham alınarak, cg25'i çevreleyen beyaz madde yolağına uygulanan derin beyin stimülasyonunun, tedaviye dirençli küçük bir örneklem grubunda sürekli bir depresif semptom remisyonu sağladığı gösterilmiştir (Krishnan & Nestler, 2008).

Hipokampus, stres, depresyon ve antidepresan mekanizmalarla ilgili olarak en çok çalışılmış beyin yapısıdır. Hipokampus öğrenme ve bellek ile ilişkilendirildiği için depresyondaki bilişsel fonksiyonlarda da etkili olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda hipokampus HPA ekseninin feed back döngüsünde yer almaktadır ve bu da nöroendokrin bozukluklara neden olabilmektedir. Kronik stres hipokampal alt bölgelerde atrofik değişikliklere neden olur ve hipokampal hacim depresyonla birlikte azalır. Psikososyal ve çevresel stres çalışmaları yapılan hayvanlarda nöronal atrofi meydana geldiği gözlenmiştir. Örneğin rodentlerde yapılan kronik stres çalışmasında prefrontal korteks (PFC) ve hipokampuslarındaki dentrit çıkıntılarını azalttığı gözlenmiştir. Bu modeldeki dentrit çıkıntılarının kaybı, depresyondaki bireylerin PFC ve hipokampusundaki sinaps ile ilgili genlerin ekspresyonundaki azalma ile uyumludur. Kronik stres sonrası hipokampüste azalan nörogenez, hacmin azalmasına da katkıda bulunabilir. Strese bağlı bu eksiklikler glukokortikoidlerin inhibisyonu ile engellenir ve HPA eksenini için belirleyici rolü olduğunu destekler (Jeon & Kim, 2016; Krishnan & Nestler, 2008).

Prefrontal korteks fonksiyonlarının bozulması depresif ruh hali, işleyen bellek bozukluğu ve psikomotor gerileme gibi semptomlara neden olabilir. Bunun sebebi ise PFC'nin depresyon patofizyolojisi ile yakından ilişkili olan hipokampus, bazal gangliyonlar, talamus, ventral tegmental alan, dorsal raphe çekirdeği ve locus ceruleus gibi anatomik bölgelere doğrudan nöral olarak bağlı olmasıdır.

Amigdala, gelen uyarının duygusal ve sosyal olarak tehlikeli olup olmadığını değerlendirir, korku ve anksiyete duygularının oluşumunda rol oynar. Buna ek olarak amigdala antidepresan tedavilerin farmakolojik etkileriyle doğrudan ilişkilidir. Depresyon hastalarında amigdala hacminde azalma ve glia hücrelerinde kayıp olduğu gözlenmiştir. Mesolimbik dopamin sistemi, motivasyon ve ödül mekanizmalarına katılır ve ventral tegmental alandan (VTA) nukleus akumbense (NAc) sinirsel olarak bağlanır. Antidepresan tedaviler NAc'den dopaminin nöral geçişini artırmaktadır.

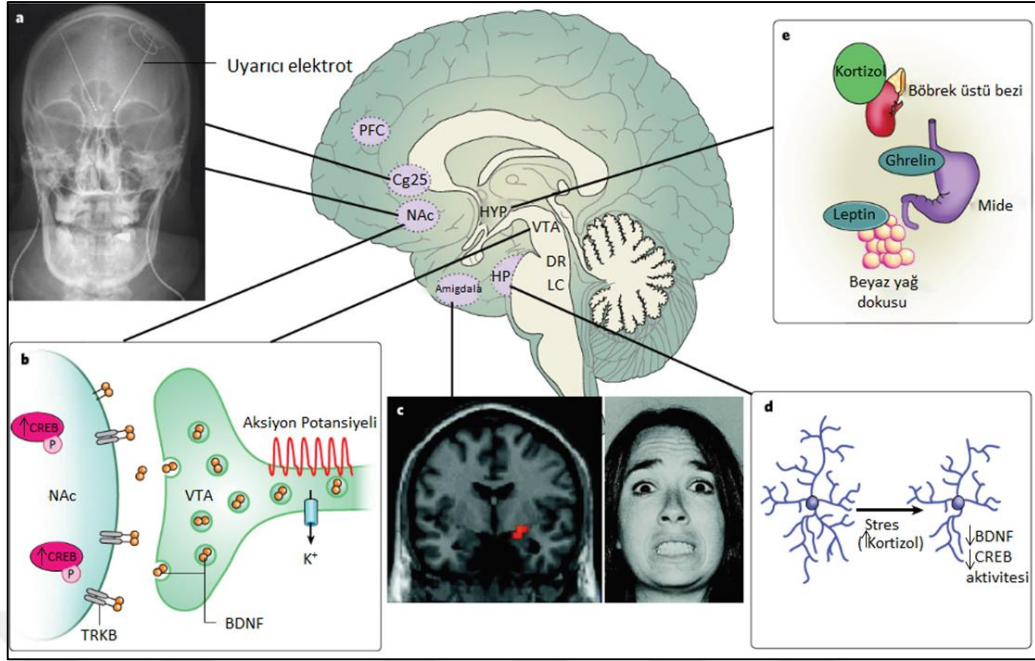
Hipotalamusun ise uykusuzluk, iştahsızlık ve cinsel istek kaybı dahil olmak üzere depresyonun nörofizyolojik semptomları ile önemli derecede ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak beynin birçok bölgesi depresyonun patofizyolojisi ile doğrudan ilişkilidir. Disfonksiyon, birden fazla beyin bölgesinde ayrı ayrı gelişebilir ve belirli bir bölgede meydana gelen bozukluk diğer bölgelere zarar verebilir (Jeon & Kim, 2016; Palazidou, 2012).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)'ün depresyonun nörobiyolojisinde önemli bir bağlantı oluşturduğu bilinmektedir. BDNF nörogörüntüleme çalışmaları yardımıyla yaygın olarak araştırılmış ve beyindeki etkilerinin çözülmesinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Hipokampus, yetişkin beyindeki nöronal büyüme, sağkalım ve olgunlaşmanın yanı sıra sinaptik plastisitede önemli rol oynayan BDNF bakımından zengindir. Stres, hipokampusta BDNF sentezini baskılar bununla birlikte antidepresan ilaçlar, hipokampus ve PFC'de BDNF sentezini ve sinyalinin arttırır. Depresyonlu hastalarda plazma BDNF konsantrasyonları düşüktür, BDNF depresyonun ciddiyeti ile korelasyon gösterir ve antidepresan ilaçlar ve elektrokonvülsif tedavi ile birlikte yoğunluğu artmaya başlar. Yapılan bir çalışmada ölüm anında depresyonda olan hastaların öldükten sonra BDNF ölçümleri yapıldığında antidepresan tedavisi alan hastalar ile almayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (Palazidou, 2012).

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında depresyonun nörobiyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı gözlenmiştir. Bunlar başlıca; azalan monoamin (serotonin, dopamin ve noradrenalin) nörotransmisyonu, düşük BDNF konsantrasyonları, yükselmiş sitokinler, HPA ekseninin düzensizliği, kortikal ve subkortikal fonksiyonel ve yapısal beyin değişiklikleri ve duyarlı/ koruyucu gen varyasyonlarıdır (Maletic vd., 2007; Palazidou, 2012). Beyindeki yapısal değişikliklerin özellikle hipokampus ve PFC'nin nörodejenerasyondan ziyade nöroplastisitedeki anormalliklere bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte bu değişikliklerin gerçekten de her zaman geri dönüşümlü olup olmadığı doğrulanmamıştır. Bu anormallikler için HPA ekseninin düzenlenmesi büyük ölçüde sorumludur. Protein sentezi ve gen transkripsiyonunun uyarılması beyin reseptörlerini aktive ederek dolaşımdaki kortizol seviyesini artırır. Bunun kısa vadede faydalı etkisi olsa da kronik stresteki kalıcı hiperkortisolemi voltaja bağlı iyon kanallarını etkileyerek aktif nöronlara kalsiyum girişini artırır ve nöronal hasara neden olur. Böylece beynin stresle daha az başa

ıkmasına sebep olur. Hipokampüsteki glukokortikoid kaynaklı hasar doğrudan, glutamat sistemlerinin aktivasyonu veya BDNF azalmasından kaynaklı meydana gelebilir. CRH ayrıca hipokampal nöronlar üzerinde doğrudan toksik etkiye sahiptir (Lima-Ojeda, Rupprecht, & Baghai, 2018; Maletic vd., 2007; Palazidou, 2012). Stres BDNF konsantrasyonunun azalması ile ilişkilidir ve nöronal sağkalımı daha fazla azaltır. BDNF konsantrasyonlarındaki azalma hiperkortisoleminin doğrudan etkisinin yanı sıra hipokampal nöron dokusundaki azalmadan dolayı da olabilir. Ayrıca monoaminerjik nörotransmisyon aktivitesinin azalması veya diğer zararlı faktörler de sorumlu olabilir.

Sitokin seviyelerindeki artışın HPA eksenini uyardığı bilinmektedir. Sitokinlerin HPA eksenini üzerindeki etkisi CRH salgılanmasını uyarak veya anormal inflamatuvar sistem yanıtına yol açarak olabilir (Lima-Ojeda vd., 2018; Maletic vd., 2007; Palazidou, 2012). Proinflamatuvar sitokinler ile depresyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda depresyon hastalarında serum interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (Hannestad, DellaGioia, & Bloch, 2011; Simon vd., 2008). Hipotalamohipofizer yolak ve Adrenokortikotropik hormonun (ACTH) depresyon hastalarında inaktif iken anksiyete ve stres durumunda aktif hale geldiği bilinen bir gerçektir. IL-1 β 'nın hipotalamustan kortikotropin salıverici hormon salgılanmasına ardından ise ACTH salıverilmesi ve buna bağlı olarak adrenal steroidojenezde artışa sebep olduğu gözlenmiştir (Berkenbosch, Van Oers, Del Rey, Tilders, & Besedovsky, 1987).



Şekil 2.2. Depresyonun sinirsel döngüsü. Bazı beyin bölgeleri, depresyonun patofizyolojisinde yer almaktadır (Krishnan & Nestler, 2008)

- a. Subgenual cingulate cortex (Cg25) veya nükleus akumbens (NAc)'in derin beyin stimülasyonu, tedaviye dirençli depresyonu olan kişiler üzerinde antidepresan bir etkiye sahiptir. Bu etkinin, bu bölgelerin aktivitesinin depolarizasyon blokajı veya geçen aksonal liflerin uyarılmasıyla inhibe edilmesine aracılık ettiği düşünülmektedir.
- b. Mezolimbik dopamin döngüsü (dopamin üreten ventral tegmental alan (VTA) içinde beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) artan aktivitesine bağlı olarak dopamine duyarlı NAc'ye salgılanması sosyal strese duyarlılığı artırmaktadır, muhtemelen transkripsiyon faktörü CREB'nin (siklik-AMP-cevap-element-bağlayıcı protein) fosforilasyon ile aktivasyonu yoluyla meydana gelir.
- c. Nörogörüntüleme çalışmaları, amigdalayı (kırmızı pikseller aktif bölgeleri gösterir), korkutucu yüzler gibi duygusal yönden dikkat çeken uyarınları işlemek için önemli bir limbik düğüm olarak gösterir.
- d. Nörotrofinlerin konsantrasyonları (örneğin, BDNF gibi), nörogenezin kapsamı ve hipokampusteki (HP) nöronal işlemlerin karmaşıklığını, kısmen de kortizol konsantrasyonlarının artması ve CREB aktivitesinin azalmasıyla stresin etkileri azalır.
- e. Ghrelin ve leptin gibi kortizolün yanı sıra periferik olarak salıverilen metabolik hormonlar, hipotalamus (HYP) ve birkaç limbik bölge üzerindeki etkileriyle (örneğin,

hipokampus, VTA ve NAc) ruh haliyle ilgili değişiklikler meydana getirir. DR, dorsal raphe; LC, locus coeruleus; PFC, prefrontal korteks (Krishnan & Nestler, 2008).

2.2.2.1. Depresyon ve GABA-erjik sistem:

Memeli beyinde en yaygın inhibitör nörotransmitter Aminoasit yapısındaki GABA'dır. GABA aracılığı ile GABA reseptörlerinin stimülasyonu benzodiazepin (BZD) reseptörlerinin benzodiazepinlere afinitesinde artış yaptığı kanıtlanmıştır. GABA reseptörü, BZD reseptörü ve Cl⁻ iyonoforu kompleksine bitişik olarak yerleşmiştir. Böylece GABA reseptörünün GABA'ya duyarlılığını negatif yönde etkiler ve Cl⁻ iyonoforunu kapatarak hücre içine fazla Cl⁻ girişini engelleyen "GABA modülün" isimli başka bir proteinin varlığı iddia edilmektedir. GABA modülün presinaptik uçtan salıverilerek otoresptör görevi görür ve inhibitör etki yapar. Sonuç olarak GABA reseptörü yeteri kadar uyarılamadığı için kompleksin Cl⁻ iyonoforu kapalıdır. Benzodiazepin reseptörleri GABA reseptörlerine bitişik olduğu için bu reseptörlere benzodiazepin molekülleri bağlandığında GABA modülün inaktive olur ve GABA reseptörlerine GABA molekülleri daha kolay bağlanır. Bu mekanizma ile BZD'ler anksiyolitik etki göstermektedir. GABA agonisti antiepileptik bir ilaç olan valproik asitin bipolar depresyon tedavisinde etkili bulunması GABA'nın depresyon ile de ilişkili olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalarda depresif hastaların serebrospinal sıvılarında GABA konsantrasyonunun düşük bulunduğu, postmortem çalışmalarda da depresif hastaların beyinlerinde GABA konsantrasyonunun düşük olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak GABA-erjik agonistlerin antidepresan etki göstermesi beklenirken mevcut antidepresan ilaçların GABA-erjik sistem üzerine etkileri kısıtlıdır veya yoktur (Uzbay, 2004).

2.2.2.2. Depresyon ve glutamerjik sistem:

Memeli beyinde en yaygın uyarıcı nörotransmitter glutamattır. Ön beyinde bulunan sinapsların neredeyse yarısı glutamat reseptörleridir. Glutamat reseptörleri iyonotropik reseptörler ve metabotropik reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İyonotropik reseptörler; NMDA, AMPA ve Kainat reseptörleri olarak gruplandırılmıştır. Beyindeki glutamerjik sinyal değişiklikleri bulunduğu bölgeye spesifiktir. Depresyon vakalarında prefrontal korteks, amigdala ve anterior singulat korteks'te glial hücre dansitesinin eksildiğı ve nöron boyutunda azalma olduğu gözlenmiştir. Glial hücreler ekstraselüler glutamat konsantrasyonlarını düzenlemekte rol oynadığı için glial hücre eksiklikleri glutamat akümülyasyonuna ve ardından

sinapslarda eksitotoksositeye neden olabileceği düşünülmektedir (Miladinovic, Nashed, & Singh, 2015). Depresyon hastalarında serebrospinal sıvıdaki glutamin miktarında ve plazmada ise glutamat seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir (Levine vd., 2000; Mitani vd., 2006). Depresif hastalarda MR spektroskopisinde prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste glutamat seviyelerinde azalma olduğu gözlenmiştir (Auer vd., 2000; Hasler vd., 2007). Yine postmortem depresyon hastalarındaki hipokampal örnekler üzerinde yapılan araştırmalarda AMPA reseptör alt tiplerini kodlayan genlerin ekspresyonunda azalma olduğu gözlenmiştir (Duric vd., 2013).

2.2.2.3. Depresyon ve serotonin:

Beynin tüm bölgelerini innerve eden serotonin beyindeki en büyük nörotransmitter sistemi topluluğudur. Beyindeki primer serotonin kaynağı beyin sapının dorsal ve median raphe nükleusunda lokalize olmuş nöronlardır. Serotonerjik sistem iştah, uyku, enerji, duygudurum, libido ve bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinden sorumludur. Serotonin reseptörleri depresyonda anahtar rol oynamaktadırlar. Günümüzde bilinen 14 tane serotonin reseptörü vardır, bazıları farklı beyin bölgelerinde etki eden ve kısmen zıt işlev gösteren alt sınıfları içermektedir. Depresyonda önemli rol oynayan serotonin alt tipleri; 5-HT1A, 5-HT1B/D, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT4, 5-HT6 ve 5-HT7'dir. Depresyonun nörobiyolojik açıklamasına yönelik birçok çalışmada serotoninin fonksiyon eksikliğinden söz edilmektedir. serotonin sentezini ve fonksiyonlarını artıran triptofan ile selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde etkili olması, tedavi almayan melankolik hastalarda yapılan çalışmalarda trombositlerin serotonin geri alımında ve serotonin taşıyıcısına bağlanmada azalma meydana gelmesi, antidepresan tedavi sonrası serotonin reseptörlerinin duyarlılığı, nöral iletim ve işlevlerinde artma meydana gelmesi serotoninin depresyondaki rolünü kanıtlayan çalışmalar olarak gösterilmektedir (Çelik & Hocaoglu, 2016; Köhler, Cierpinsky, Kronenberg, & Adli, 2016; Uzbay, 2004).

2.2.2.4. Depresyon ve noradrenalin:

Beyindeki NA hücrelerinin yarıya yakını dorsal pontaki Locus coeruleus (LC)'den köken almaktadır. Sempatik sinir sisteminin çoğu nöronlarında bulunur ve vücuttaki birçok fonksiyonda rol oynar. NA etkilerini α_1 reseptörleri üzerinden uyanıklık, α_2 presinaptik otoreseptörler üzerinden sedasyon, postsinaptik olan ise dikkatin devamlılığında rol oynar. β_1 ve β_2 ise aktivatör özelliktedir. SSS'de bu

sistemin aktive olması ile panik atak, anksiyete ve tremor meydana gelirken inhibe olmasıyla da depresyon meydana gelir. Depresyonlu hastalarda NA metabolizmasının düşük olması, tirozin hidroksilaz aktivitesinin artması ve LC’de NA taşıyıcı yoğunluğunun azalması, depresyonun noradrenerjik sistem bozukluğundan kaynaklı olduğunun kanıtlarıdır. Aynı zamanda noradrenerjik ilaçların (örn. MAOI) da antidepresan etki göstermeleri bir diğer kanıttır (Çelik & Hocaoglu, 2016).

2.2.2.5. Depresyon ve dopamin:

Dopamin beyinde genellikle ventral mezensefalonda bulunmaktadır ve hücre gövdeleri SSS’e geniş bir şekilde projekte olur. Tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal olmak üzere dört farklı dopamin yolağı bulunmaktadır. Psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha fazla görülmekle birlikte dopamin aktivitesinin azalması, dopaminin depresyon üzerindeki rolüne örnek olarak gösterilebilir. Deney hayvanlarında depresyon modeli oluşturulan çalışmalarda mezolimbik dopamin aktivitesinin bozulduğu ve antidepresan ilaç verildiğinde dopamin transmisyonunun arttığı gözlenmiştir (Carvalho-Costa vd., 2016).

2.2.3. Deneysel depresyon modelleri

2.2.3.1. Zorlu yüzdürme testi

Zorlu yüzdürme testi sıçan veya farenin su ile doldurulmuş belirli yükseklikteki su dolu silindir kaba konularak yüzdürülmesi esasına dayanmaktadır. Silindir şeklindeki kap ve uygun su yüksekliği hayvanın kaçma veya tutunmasına imkan vermeyecek şekilde dizayn edilmiştir ve böylece kaçınılmaz bir stres ortamı oluşturulmuştur. Hayvanlar yüzme eyleminin başlarında aktif yüzme hareketleri yaparak kaçma davranışında bulunmaktadır, kaçma davranışında bulunmadığı zamanlarda ise hareketsiz (immobil) kalmaktadır. zorlu yüzdürme davranışının protokolü fare ve sıçanlar arasında farklılık göstermektedir. Sıçanlar deneyden 24 saat önce 35 cm yüksekliğinde içi su dolu silindir tanka konularak 15’er dakika yüzdürülerek alışmaları sağlanır. Deney esnasında her bir sıçan tanka konularak 5’er dakika yüzdürülür. Dijital bir kamera vasıtasıyla yüzme ve hareketsiz durma davranışları kaydedilerek ölçümleri yapılır. Tekrarlanabilirliği yüksek, hızlı ve kolay bir test olduğu için yüksek oranda tercih edilen bir testtir (Liebenberg, Joca, & Wegener, 2015; Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

2.2.3.2. Kuyruktan asma testi

Sadece fareler üzerinde uygulanan akut bir tarama testidir. Farelerin kaçamayacakları şekilde kuyruklarından asılmaları sağlanarak hareketleri kaydedilir. Zorlu yüzdürme testinde olduğu gibi immobilité süreleri ölçülerek depresyon benzeri davranış olarak değerlendirilir. Test boyunca 6 dakikalık ölçüm alınır. Uygulaması kolay, hızlı ve sık kullanılan bir testtir. Yalnızca farelerde kullanılıyor olması ise dezavantajdır (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

2.2.3.3. Öğrenilmiş çaresizlik modeli

Bu modelde deney hayvanı kontrol edilemeyen, öngörülemeyen, kaçmanın mümkün olmadığı kapalı bir düzenekte tekrarlayan aralıklarla ayak elektrik şoku stresine maruz bırakılmaktadır, ardından kaçmanın kolay ve mümkün olduğu açık bir sistemde aynı elektrik şokuna maruz bırakılarak kaçma davranışını yeterli oranda veya hiç kaçma davranışı sergilemediği gözlenmektedir. Böylece deney hayvanında öğrenilmiş çaresizlik tablosu oluşturulmaktadır. Bu model oluşturulan hayvanlarda; ağırlıkta azalma, uykuda düzensizlik, libido azalması, motivasyon kaybı ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi klinik depresyon belirtilerine benzeyen etkiler görülmektedir. Aynı zamanda bu model ile monoamin nörotransmitter düzeylerinde azalma, HPA eksen aktivitesinde artma ve hipokampal bölgede sinaps kaybı gibi depresyon belirtilerinin tetiklendiği gözlenmiştir (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

2.2.3.4. Kronik öngörülemeyen hafif stres modeli

Bu modelde deney hayvanlarının çeşitli çevresel stres etmenlerine öngörülemeyen bir şekilde kronik olarak maruz bırakılması esasına dayanmaktadır. Gece/gündüz döngüsünün değiştirilmesi, eş değişimi, sosyal olarak izole edilme, aç bırakma, soğuk ve sıcak suda yüzdürme, kafes sallama, kafesi eğimli hale getirme, talaş ıslatma ve kuyruktan kıştırma gibi stres etmenleri kronik olarak uygulanır. Deney hayvanları her gün söz konusu stres etmenlerinin bir veya ikisine, aynı stres etmeni ardışık günlerde uygulanmayacak şekilde ve stres etmenleri arasında belirli bir sıralama yapılmaksızın maruz bırakılmaktadır. Böylece deney hayvanının stres etmenini öngörmesi ve strese karşı adaptasyonu engellenmektedir. Modellerde stres süresi literatürde 2 hafta veya 4-6 hafta olmakla birlikte aylarla ifade edilen farklı süreler de belirtilmektedir (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

2.2.3.5. Erken yaşam döneminde stres modeli

Hayatın erken döneminde yaşanan travmatik veya olumsuz tecrübeler, erişkin dönemde depresyon gibi stresle ilişkili patolojilere yatkınlık oluşturduğu ve erken yaşam stres maruziyetinin depresyon gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu modeller arasında pre ve postnatal stres ve maternal yoksunluk modelleri bulunmaktadır. Hayvanlarda en sık kullanılan model ise maternal yoksunluk modelidir. Bu modelde yavrular postnatal dönemin ilk iki haftasında belirli sürelerde her gün anneden ayrılmaktadır. Maternal stres oluşturulan yavruların erişkin döneme geldiklerinde anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar sergilediği gözlenmiştir (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

2.2.3.6. Sosyal yenilgi stres modeli

Bu model ikili veya grup şeklinde gerçekleştirilen sosyal etkileşim düzeyinde oluşturulabilmektedir. Esasen yerleşik işgalci paradigmasından köken almaktadır. Genellikle erkek sıçan veya fareler kullanılmaktadır. Agresif veya dominant olan deney hayvanı işgalci kapsamında değerlendirilir ve aynı türden başka hayvanın bulunduğu ortama konularak yerleşik hayvan ile fiziksel veya fiziksel olmayan bir etkileşime sokulur. Bu etkileşim sonucu sosyal yenilgi oluşturulan yerleşik hayvanda depresyon tablosuna benzer belirtiler gözlenir (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

2.2.3.7. Olfaktör bulbektomi modeli

Klinik depresyon tablosunu iyi yansıttığı düşünülen cerrahi bir modeldir. Cerrahi olarak olfaktör bulbuslar alınarak oluşturulan bu model ile motor fonksiyonlarda artma, keşif ve sosyal davranışlarda bozulma, öğrenme ve bellek kaybı ile anhedoni gözlenebilmektedir (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

2.2.4. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

Piyasada bulunan antidepresan ilaçlar doğrudan veya dolaylı olarak serotonin veya noradrenalinin beyindeki etkinliklerini artırarak etki gösterirler. Bu ilaçlar etki mekanizmalarına göre şu şekilde sınıflandırılır:

2.2.4.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Serotonin geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta nörotransmitter miktarının artmasına ve buna bağlı olarak postsinaptik nöronal aktivitenin artmasına sebep olur. Etkilerini yaklaşık iki hafta sonra göstermeye başlar. Diğer antidepresanlara oranla yan

etkileri daha azdır. Tremor, sedasyon, ağız kuruluğu seksüel disfonksiyon gibi yan etkiler görülebilir. İlaç etkileşimleri azdır. Sitalopram, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin ve paroksetin bu gruba örnek ilaçlardır (Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011; S. O. Kayaalp, 2012; Randa Hilal Dandan, 2017).

2.2.4.2. Trisiklik antidepresanlar (TCA)

Noradrenalin ve serotoninin sinir hücresine geri alımını inhibe ederler. Aynı zamanda başka birçok reseptör üzerinden de etki gösterirler. Depresyon semptomlarını iyileştirir, intihar eğilimini azaltır, dikkat ve fiziksel aktiviteyi ise artırır. Bunlar da etkilerini SSRI'larda olduğu gibi yaklaşık iki hafta sonra göstermeye başlarlar. Ağız kuruluğu, konstipasyon, tremor, üriner retansiyon, uyuklama, postural hipotansiyon, aşırı sedasyon, sersemlik gibi antikolinerjik yan etkilere sahiptirler. Amitriptilin, klomipramin ve maprotilin bu gruba örnek ilaçlardır (Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011; S. O. Kayaalp, 2012; Randa Hilal Dandan, 2017).

2.2.4.3. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI)

Serotonin ve noradrenalinin geri alımını seçici olarak inhibe ederler. TCA'lardan farklı olarak adrenerjik, muskarinik ve histaminerjik reseptörler üzerinde etki göstermezler. Bu yüzden TCA'lardan daha az istenmeyen etki oluştururlar. Öncelikli tercih SSRI'lardır, bunların etkisiz olduğu durumlarda kullanılırlar. Bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu ve cinsel disfonksiyon gibi yan etkileri vardır. Velnafaksin, duloksetin ve milnasipran bu gruba örnek ilaçlardır (Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011; S. O. Kayaalp, 2012; Randa Hilal Dandan, 2017).

2.2.4.4. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)

MAO enzimini geri dönüşlü veya geri dönüşsüz olarak inaktive ettikleri için nörotransmitterlerin yıkılmadan presinaptik nöronda birikerek sinaptik aralığa geçmesini sağlarlar. Çok sık tercih edilen bir ilaç grubu değildir. Etkilerini haftalar sonra göstermeye başlar. Santral uyarıcı etkileri bulunmaktadır. MAO enzimi, sinir uçlarında depolanmış olan katekolaminlerin salıverilmesine neden olan tiraminin parçalanmasından da sorumludur. Bu enzim yıkıldığı zaman baş ağrısı, taşikardi, bulantı, hipertansiyon ve inme meydana gelebilir. Bu yüzden bu gruptaki ilaçları kullanan hastalar tiramin içeren besinler tüketmesi konusunda uyarılırlar. Moklobemid ve fenelzin bu gruba örnek ilaçlardır.

Günümüzde depresyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaç grupları SSRI ve SNRI'dır. Çünkü bunların güvenilirlikleri ve tolerabiliteleri yüksektir. MAOI ve TCA'lar artık çok fazla kullanılmamaktadırlar (Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011; S. O. Kayaalp, 2012; Randa Hilal Dandan, 2017).

2.3. Anksiyetenin tanımı

Anksiyete bozukluğu yaygın bir ruh sağlığı sorunudur ve günümüzde önde gelen, yaşamı olumsuz etkileyen küresel bir engeldir (Stubbs vd., 2017). Anksiyete bozuklukları 12 aylık periyotta % 14 ile % 18.1 arasında prevalans gösteren en büyük ruh sağlığı sorunudur. Özellikle Çocukluk ve erken ergenlik dönemi boyunca şiddetli semptomlar ve eşlik eden hastalıklar gelişmektedir. Ruh sağlığı ile ilişkili yüksek anksiyete bozuklukları arkasındaki itici bir güçtür. Özellikle anksiyete bozuklukları; dünya çapında rahatsızlıkların önde gelen nedeni olacak olan depresyon öncüsü olarak bilinen en güçlü risk faktörüdür (Lueken vd., 2016).

Anksiyete tanım olarak; içten gelen, sebebi tam olarak bilinmeyen korku, sıkıntı, kötü bir şey olacakmış endişesi yaşanması ve kişiyi varlığın devamı için gereğini yapmak üzere faaliyete geçmesi için hazırlayan duygu durumudur. Değişkenlik şiddeti hafif gerginlikten panik derecesine kadar varabilir. Genel olarak bir kayıp veya ruhsal iç çatışma durumu bu duygunun kaynağıdır (Benjamin Sadock, 2015).

DSM-V'e göre anksiyete şu başlıklar altında sınıflandırılmaktadır (Association, 2014);

1. Yaygın anksiyete bozukluğu
2. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu
3. Sosyal anksiyete bozukluğu
4. Seçici konuşmama
5. Özgül korku
6. Panik atak
7. Panik Bozukluğu
8. Alan korkusu
9. Madde ilaç kullanımına bağlı anksiyete bozukluğu
10. Başka bir hastalığa bağlı anksiyete bozukluğu
11. Belirtilmiş diğer anksiyete bozuklukları

12. Belirtilememiş diğer anksiyete bozuklukları

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB); günlük hayatı ilgilendiren konular üzerinde uygunsuz, denetlenemeyen ve gereğinden çok, devamlı anksiyete durumudur. Sağlıklı bireyler ihtimallere karşı anksiyete durumunu planlama ve önlem alma gibi yapıcı faaliyetlere yöneltirken, anksiyete hastalarında bu durum kişinin yaşamına egemen olarak, gündelik faaliyetlerini gerçekleştirmesine engel teşkil eder (Association, 2014).

YAB; kronik ve kalıcı endişe ile karakterize bir ruh sağlığı sorunudur. Kendine özgü olmayan semptomlardan dolayı yanlış tanımlanabilmektedir ve bu yanlış tanımlama neredeyse her türlü endişeli hasta için tanının uygunsuz kullanımına yol açabilmektedir. ABD’de yapılan epidemiyolojik araştırmalara göre YAB prevalansı kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazladır. YAB’nin başlangıç yaşı oldukça değişkendir, bazı vakalar çocukluk yaşlarında başlarken çoğunlukla erken yetişkinlik yaşlarında yaygın olarak görülür. YAB tanımı gereği kronik bir rahatsızlıktır, teşhis için asgari kaygı süresi 6 aydır. Birçok hasta tedavi arayışına girmeden yıllarca rahatsızlık yaşamıştır.

YAB, hastaların %7 ila %8’i arasında olduğu birinci basamakta özellikle daha yaygındır. Ancak hastalar nadiren endişe belirtisi rapor ederler. Birinci basamakta baskın olan tarifleme (ruh sağlığı yerine) baş ağrısı veya gastrointestinal stres gibi fiziksel semptomlardır. Çocuklarda ise YAB, sıklıkla tekrarlayan karın ağrısı ve diğer somatik semptomlar olarak kendini gösterir. Major depresyon yaygın olarak eşlik eden bir durumdur ancak majör depresyonun anksiyeteden ayırt edilmesi zor olabilir, genelleşmiş birçok belirtiden dolayı (yorgunluk, uykusuzluk vb.) YAB, majör depresyon ile örtüşmektedir. YAB hastaları sıklıkla çaresizlik hissi tanımlar, oysa MDB olan hastalar kendini umutsuz hisseder. Bununla birlikte YAB hastaları intihar girişimleri de dahil olmak üzere kasıtlı kendine zarar verme riski altındadırlar.

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında YAB olan hastalarda limbik sistemin bazı bölümlerinde (amigdala vb.) aktivitenin artmış olduğu, prefrontal kortekste ise aktivitenin azaldığı gözlenmiştir. Buna ek olarak beyindeki bu fonksiyonel anormalliklerin başarılı bir şekilde tedavi edilebildiği gözlenmiştir (Stein & Sareen, 2015).

Anksiyete, organizmanın savaş ya da kaç tepkisinden evvel ortaya çıkan hazırlık sürecidir. Bu hazırlanma sonunda; sempatik ve parasempatik sistem etkinleşir, ardından somatik ve otonom sinir aktivitesinde artış olur. Kardiyovasküler aktivite, kalp hızı ve kalp hızındaki değişkenlik, solunum hızı, elektrokortikal aktivite, elektroensefalografi ölçümü anksiyete belirtilerini ortaya çıkaran tetkiklerdir. Kalp hızı değişkenliği bunlar arasında öne çıkan önemli bir parametredir. Anksiyetesi yüksek olan bireyler, sağlıklı bireylere oranla 4.5-6 kat daha fazla ani kardiyak ölüm riski taşımaktadırlar (Benjamin Sadock, 2015).

Huzursuzluk, çabuk yorulma, konsantre olamama, sinirlilik, kas gerginliği ve uyku bozukluğu, YAB' de teşhis için gerekli semptomlardandır. YAB, özellikle YAB ve MDB arasındaki tedavi çalışmalarında % 40 ile % 98 arasında değişen yüksek komorbidite oranlarına sahiptir. Aslında, YAB / MDB komorbiditesi tek başına MDB veya YAB'den daha sık görülür. Klinik belirsizlikler göz önünde bulundurulduğunda, YAB'nin diğer hastalıklardan ne kadar benzer ya da farklı olduğuna dair sınırlı bir biyolojik bilgi olması şaşırtıcı değildir. Biyolojik seviyede, bir analiz ünitesinden biyolojik bir kavramsallaştırma izleyen çalışmalar (beyin verileri vb.) genellikle depresyon ve anksiyete ile ilgili benzer bulgulara dikkat çekmiştir. Örneğin, amigdala, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, hem kaygı hem de depresyon gruplarında artmış aktivite göstermiştir ve ikiz çalışmalar MDB ve YAB arasında yüksek genetik korelasyonlara işaret etmiştir. Bununla birlikte, MDB ve YAB, biyolojik olarak özellikle dinlenme durumundaki fMR görüntüleme ile ayırt edilebilir (Patriquin & Mathew, 2017).

2.3.1. Anksiyetenin etiyolojisi

Anksiyete Bozukluklarında birçok etyolojik faktör rol oynamaktadır. Son zamanlarda anksiyetenin etyolojisinde biyopsikososyal faktörlerin önemli bir yere sahip olduğu kabul edilmektedir. Kalıtım, mizaç, model alma ve çevresel faktörler, üzerinde en çok çalışılan alanlar olarak öne çıkmaktadır.

Anksiyete bozukluklarının ailesel geçiş ile ortaya çıkma eğilimi yüksektir. Aile ve ikiz kardeş çalışmaları bu durumu kanıtlar niteliktedir. Genetik faktörler beyin gelişimini etkileyebilir ve nörotransmisyonu değiştirebilir. Genetik araştırmalar, genetik hedefli reseptörler, reseptör alt tipleri ve nörotransmitterlere odaklanmıştır. Anksiyete bozukluklarında genetik faktörlerin rolünün orta derecede genetik etkiye

sahip olduğu düşünölmektedir. Anksiyetenin kalıtsal rolünün özgülük göstermesi önemli bir özelliktir. Yapılan birçok çalışma herhangi bir anksiyete bozukluğu olan bireylerin birinci derece akrabalarında aynı bozukluğun görölme oranının diğerk anksiyete bozukluklarına göre daha fazla göröldüğünü ispatlamıştır. Genetik faktörler üzerine yapılan çalışmalarda ise bu özgülük ispatlanamamıştır. Yine yapılan ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin % 30-40 oranında anksiyete etyolojisinde etkili olduğu görölmüştür. Bu bozukluklara neden olan genlerle ilgili yapılan çalışmalarda ise henüz özel bir gen bulunamamakla birlikte birçok aday genin olduğu tespit edilmiştir. Bunlar üzerinde en çok çalışılan serotonin transporter geninin promoter bölgesidir (5HTTLPR) . Diğerk taraftan ise bu gendeki polimorfizmlerin birçok farklı hastalık ile ilişkisi olduğu için bu genin anksiyeteye özgül rol oynaması pek mümkün görölmemektedir. Aynı zamanda 5HTT geni ve ebeveyn davranışları arasında meydana gelen etkileşimin çocukta ilerleyen yaşlarda ortaya çıkacak olan anksiyete bozukluklarını öngördüğüne dair bazı kanıtlar mevcuttur (Dogan, 2012; Güveli & İşeri, 2016).

Yapılan preklinik ve klinik görüntöleme çalışmalarında korku ve anksiyetenin yaşanması ve kontrol edilmesinde bir takım nöroanatomik bölgelerin etkilendiğı gözlenmiştir. YAB olan hastalarda yapılan bir PET çalışmasında oksipital, frontal ve temporal lobların göreceli bir şekilde metabolik oranlarının yükseldiğı, ancak mutlak bazal gangliyon metabolizmasının azaldığı ve serebellar tüm beyin metabolik oranının da azaldığı gözlenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada kontrol hastaları ile karşılaştırılan BZD tedavisi alan hastalarda BZD tedavisinden sonra kortikal loblar, limbik sistem ve bazal gangliyonlarda azalma olduğu gözlenmiştir. Bazal gangliyon metabolizmasındaki YAB hastaları ile kontrol hastalarındaki farklar ve BZD tedavisinden sonra meydana gelen önemli değışiklikler YAB’de bazal gangliyonların önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (Sevinçok, 2007).

YAB hastalarında MRI ve tek foton emisyon tomografi ile yapılan BZD reseptör bağlanması ve dağılımı değerkendirilen çalışmada, kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında YAB hastalarında sol temporal kutuptaki anlamlı azalma ile beraber serebral BZD reseptör yoğunluğunda daha büyük homojenite gözlenmiştir. Araştırmacılar bu bulguların yüksek bölgesel perfüzyon, metabolizma ve reseptör heterojenliğinin canlı organizmada uyum sağlayabilmeyi sürdürmede gerekli olduğu varsayımıyla uyumlu olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda bu bulguların

yüksek şiddetteki anksiyetenin YAB'deki birçok beyin bölgesinde beyin kan akımı ile bağlantılı olduğu bulguların elde edildiği çalışmalar ile de uyumlu olduğu gözlenmiştir (Sevinçok, 2007).

Anksiyete bozukluklarının ilk açıklamaları psikodinamik teoriler ile yapılmıştır. Psikodinamik teorilere göre anksiyete, bilinçdışı çatışmalar (özellikle cinsel ve agresif) ile ortaya çıkmaktadır. Freud'a göre (yapısal teoride), egoda anksiyete yaşanır ve ego iç tehditlere karşı uyarıcı bir sinyal olarak işlev görür. Bu nedenle, libidinal enerji fizyolojiktan somatik anksiyete belirtilerine dönüşür. Bu açıdan bakıldığında, kaygı ve kaygı bozuklukları savunma mekanizmaları aşırı kullanıldığında ortaya çıkar. Freud'dan sonra Melanie Klein, Joachim Flescher gibi psikanalitik teorisyenler anksiyete ve anksiyete bozukluklarının anlaşılmasında önemli katkılarda bulunmuşlardır. Psikanalitik teori, anksiyete bozukluğu olan hastaların anlaşılmasına ve tedavisine yardımcı olur, fakat bu tüm hastalar için geçerli bir durum değildir (Dogan, 2012).

Endişe insana özgü yaygın bir yaşam biçimidir ve YAB'nin en önemli özelliğidir. YAB'de bilişsel kuram tamamen endişe üzerine kurulmuştur. Bilişsel kurama göre kişiler çevrelerinde karşılaştıkları uyarıcıların bilincine varmaktadırlar. Michael Eysenck çalışmasında, anksiyeteyi etkileyen bilişsel faktörlere yoğunlaşmaktadır. Son yıllarda iki yeni teori geliştirmiştir. Birincisi, anksiyetenin performans üzerine olan etkilerinin bilişsel anlamda açıklamasını sağlayan "Dikkat Denetim Teorisi"dir. İkinci teori ise, baskılayıcı başa çıkma konusunda ayrıntılı bir kuram sağlayan "Dikkatten Kaçınma Teorisi" dir (Derakshan, Eysenck, & Myers, 2007; Eysenck, Derakshan, Santos, & Calvo, 2007). Diğer anksiyete teorileri ise şu şekilde isimlendirilmektedir; psikanalitik, davranışçı öğrenme, fizyolojik, fenomenolojik/varoluşçu ve belirsizlik teorileridir (Strongman, 1995).

2.3.2. Anksiyetenin nörobiyolojisi

Anksiyete SSS'den kaynaklı bir bozukluktur. Beyindeki subkortikal yapılar içerisinde talamus, hipotalamus, hipokampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala gibi önemli nöroanatomik oluşumları içeren limbik sistem bellek ve duygudurum değişikliklerinden sorumlu önemli bir bölgedir. Korku duygusu ve anksiyete oluşmasında en önemli role sahip olan amigdala, limbik yapılar içerisindeki nöroanatomik oluşumdur. Amigdala ve bu yapı ile nöronal bağlar kurarak iletişim

oluşturan lateral hipotalamus, vagusun dorsomedial nükleusu, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus, ventral tegmental alan (VTA), LC, pedinkülopontin nükleus (PPN), nükleus retikularis ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu anksiyete bozukluğunda rolü olan nöroanatomik yapılardır. Tablo.2.1.'de bu nöroanatomik yapıların uyarılması ile meydana gelen anksiyete semptomları görülmektedir (Uzday, 2004).

Tablo 2.1 Anksiyete belirtilerinden sorumlu nöroanatomik yapılar ve sebep oldukları belirtiler (Dogan, 2012).

Nöroanatomik yapı	Anksiyete semptomları
Lateral hipotalamus	Taşikardi, ciltte solukluk, pupillerde genişleme
Nükleus ambiguus ve vagusun dorsomedial nükleusu	Sık idrara çıkma, sık defekasyon, bradikardi
Parabrakial nükleus	Hiperventilasyon, dispne
VTA, LC, PPN	Uyanıklıkta artış, taşikardi, tremor, terleme, pupillerde genişleme
Nükleus retikularis	İrkilme refleksinde aşırılaşma
Paraventriküler nükleus	ACTH salgılamada artışa bağlı olarak stres yanıtlarında aşırılık

YAB'nin nörobiyolojisi birçok nörokimyasal, nöroendokrin, nörofizyolojik ve nöroanatomik etkenlerle ilgili anormallikleri kapsamaktadır. Yapılan çalışmalar GABA/BZD reseptör kompleksi, noradrenerjik ve serotonerjik sistem olmak üzere bu üç temel nörotransmitter sistemi normal ve patolojik anksiyete oluşumunda ve devamında önemli fonksiyonlara sahip olduğunu göstermiştir. Bu nörotransmitter sistemlerin yanında VTA'daki dopaminerjik nöronlar ve petikülopontin nükleustaki kolinerjik nöronların uyanç ve dikkati artırıp anksiyetenin gelişimine az da olsa katkı sağladığı bilinmektedir. Buna rağmen antidopaminerjik ve antikolinerjik ilaçların belirgin düzeyde anksiyolitik etkide bulunmaması dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerin anksiyete ile doğrudan ilişkisini desteklememektedir. HPA eksen ve ACTH'nin ise depresyon hastalarında inaktif iken anksiyete hastalarında aktif olduğu gözlenmiştir. Söz konusu nörotransmitter sistemlerinin yanısıra santral nöropeptitler olan kolesistokin ve P maddesi, SSS'deki GABA dışındaki diğer inhibe edici nörotransmitter olan adenozin ve glutamerjik sistem ile beraber santral NO'nin de anksiyetenin oluşmasında ve devamlılığında rol oynadığı düşünülmektedir (Sevinçok, 2007; Yağcı & Saygin, 2019).

2.3.2.1. Benzodiazepin/GABA Kompleksi

Çeşitli preklinik ve klinik çalışmalar, BZD reseptör agonistlerinin anksiyolitik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur ve BZD-reseptör fonksiyonunun anksiyete bozukluklarında değişebileceğini ileri sürmüşlerdir. Santral BZD reseptörleri tüm beyin bölgelerinde bulunur ancak en fazla kortikal gri maddede yoğunlaşırlar. BZD ve GABA_A reseptörleri aynı makromoleküler kompleksin parçalarını oluşturup farklı bağlanma bölgeleri oluştursalar da, allosterik bir şekilde fonksiyonel olarak bağlanırlar ve birbirlerini düzenlerler. Santral BZD reseptörü agonistleri, GABA aracılı klorür kanalı açılma sıklığını artırarak, inhibe edici nörotransmitter GABA'nın sinaptik etkilerini güçlendirir ve süresini uzatırlar. BZD reseptör agonistlerinin PAG ve amigdala gibi beyin sapı bölgelerine ve limbik bölgeye mikroenjeksiyonu sonucunda anksiyete ve korku modeli oluşturulan hayvan modellerinde anksiyolitik etki gösterdiği gözlenmiştir. Aksine, β -karbolin 3 karboksilik asit etilester gibi BZD reseptör antagonisti uygulandığında ise anksiyete ve stres halinde kalp hızı, kan basıncı, plazma kortizolu ve buna benzer katekolaminlerde artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, anksiyolitik etkilere sahip bazı diğer ajanların, GABA_A / BZD-reseptör-klorür iyonofor kompleksinin fonksiyonunu BZD agonistlerinininkinden farklı mekanizmalarla değiştiriyor olabileceği gözlenmiştir (Charney & Drevets, 2002).

Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda inhibe edici nörotransmisyonun azalması, uyarıcı nörotransmisyonun artması veya bu iki işlemin kombinasyonu sonucu aşırı limbik aktivite gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda GABA inhibitör nörotransmitter düzensizliğinin anksiyete bozukluğuna sebep olduğu gözlenmiştir. YAB olan hastalarda GABA_A reseptör downregülasyonu gözlenmiştir ve bu hastalığın etyolojisinde rol oynadığı varsayılmaktadır. Aşırı endişe, hipervijilans ve psikomotor ajitasyon gibi YAB semptomlarının benzodiazepin ve barbitürat gibi ilaçlarla tedavi edilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Aynı zamanda antiglutamerjik bir ajan olan riluzole ile tedavi edilen YAB hastalarında semptomların azaldığı gözlenmiştir (Martin, Ressler, Binder, & Nemeroff, 2009).

2.3.2.2. Noradrenerjik Sistem

Ponsun dorsal bölümünde bulunan LC, SSS'deki toplam NA'nin yaklaşık %70'ini içermektedir. LC'den köken alan NA lifleri serebral ve serebellar korteksi, limbik sistemi, beyin sapını ve omuriliği innerve eder. LC aynı zamanda SSS'nin

otonomik ve emosyonel alarm yanıtları ile ilgili merkezdir. LC'un uyarılması sonucu NA düzeyi artar ve buna bağı olarak korku duyumsama, kan basıncında yükselme, gastrointestinal sistem peristaltizminde artış, terleme ve göz pupillalarında genişleme gibi otonomik ve emosyonel anksiyete belirtilerine sebep olur. Anksiyete teşhisi bulunan hastalarda NA ile beraber NA'nin majör metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Aynı zamanda LC'deki NE nöron gövdelerinde GABA reseptörlerinin de yüksek oranda bulunduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla BDZ'lerin anksiyete üzerindeki faydalı etkilerine LC'de GABA aracılı NA inhibisyonunun katkısı olacağı düşünülmektedir (Uzbay, 2004).

Noradrenalin sistemi hayvanlarda akut ve kronik stres modellerinde iyi belgelenmiş olmasına rağmen stres ile ilişkili olan duyarlılık ve korkunun nöral mekanizmaları ile de ilişkilidir. YAB'nin patofizyolojisinde NA'nin rolü, bu alandaki çalışmalardan elde edilen verilerin karışık olmasından dolayı belirsizdir. Yapılan çalışmalarda YAB olan hastaların, imipramin gibi NA etkinliğini artıran ilaçlara ve venlafaxine gibi SNRI ilaçlara iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. Yine YAB olan hastalarda trombosit monoamin oksidaz aktivitesinin de arttığı gözlenmiştir. Stres sonrası elektrodermal aktivite testi yapılan bazı çalışmalarda, YAB olan hastaların düşük duyarlı ve uzun süreli otonomik cevap verdikleri gözlenmiştir. YAB ve MDB olan hastalarda NA fonksiyonunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise YAB olan hastalarda NA ve serbest 3-metoksi-4-hidroksifenilglükolün plazma seviyelerinin arttığı ve α_2 reseptör sayısının azaldığı gözlenmiştir. Yine başka bir çalışmada ise YAB hastalarında NA aktivitesinin arttığı ve yüksek katekolamin seviyelerinin presinaptik α adrenoreseptörlerin azalmasına neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Yapılan bir çalışmada COMT, dopamin β hidroksilaz ve MAO seviyelerinde YAB hastaları ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Buna ek bir çalışmada ise YAB hastalarının idrarında NA metaboliti vanililmandelik asit seviyesinin arttığı gözlenmiştir.

YAB'deki NA sistemi üzerine yapılan çalışmaların bir diğer odak noktası inhibitör α_2 adrenerjik reseptördür. Bu presinaptik reseptörlerin inhibisyonu hayvanlarda anksiyete davranışı ve NA aktivitesinde artış olarak sonuçlanmaktadır (Jetty, Charney, & Goddard, 2001).

2.3.2.3. Serotonerjik Sistem

Beyindeki primer serotonin kaynakları beyin sapının dorsal ve median raphe nükleusunda bulunan nöronlardır. Serotonin anksiyetede, LC üzerine modölatör etki yaparak ve amigdalaya gelen serotonerjik lifler ile rol oynamaktadır. Serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasındaki etkileşme anksiyete gelişimi ile ilişkili olabilmektedir. Maymun beyni üzerinde yapılan çalışmaya göre LC noradrenerjik nöronların yanında serotonerjik nöronlara da sahiptir. Ayrıca santral serotonerjik merkez olarak kabul edilen beyin sapı raphe sistemi noradrenerjik nöronlar tarafından innerve edilirken, LC' de beyin sapı raphe sisteminden serotonerjik innervasyon aldığı tespit edilmiştir (Uzday, 2004). Deneysel hayvan çalışmalarında serotoninin korku ve anksiyetede rol oynadığı gözlenmiştir. MAOI ve SSRI grubu ilaçların ise anksiyete tedavisinde etkili olması bu hastalığın patofizyolojisinde serotoninin rol oynadığını desteklemektedir (Demirci, 2015).

5-HT_{1A} reseptör parsiyel agonisti buspiron dahil olmak üzere serotonerjik ajanlar ve SSRI'lar, son zamanlarda hemen hemen tüm anksiyete bozukluğu türlerinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, kronik SSRI tedavilerinin serotonin düzeylerini arttırdığı ve anksiyeteyi azalttığı için, serotoninin anksiyolitik olduğu sonucuna varılabilmektedir (Gordon & Hen, 2004).

Hayvanlarda tehdit durumlarında sinaptik 5-HT seviyelerinin arttığı gözlenmiştir, kortikal ve limbik bölgeler bu durumu analiz etmek ve tepki vermek için kullanılabilir. Hayvan çalışmaları 5-HT reseptör alt tipleri 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} ve 5-HT₃'ün korku davranışı ile ilişkili bulunmaktadır, bu da insandaki YAB gibi anksiyete bozukluklarını doğrudan ilgilendirmektedir. 5-HT_{1A} reseptörleri olmadan yetiştirilen farelerin keşif faaliyetlerinde azalma olduğu, korku ve anksiyete davranışlarında artış olduğu gözlenmiştir (Jetty vd., 2001).

2.3.2.4. Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK) beyin ve gastrointestinal sistemde bulunan anksiyojenik bir nöropeptittir. Beyin korteksi, amigdala, hipokampus, orta beyin PAG, substantia nigra ve rafe'de CCK içeren nöronlar bulunmaktadır. CCK'nın iyonotoretik uygulamasının piramidal nöronlar üzerinde depolarize edici etkileri vardır ve hipokampusun dentat girusundaki aksiyon potansiyel oluşumunu uyarır. CCK reseptörü agonisti CCK-4, çeşitli hayvan anksiyete modellerinde anksiyojenik etki

göstermektedir. CCK reseptörü antagonistleri ise, aynı modellerde anksiyolitik etki gösterirler. CCK diğer anksiyete ve korku sistemleriyle (noradrenerjik, dopaminerjik, BZD) önemli fonksiyonel etkileşimlere sahiptir (Charney & Drevets, 2002).

2.3.2.5. Kortikotropin-salıverici hormon (CRF) ve Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen (HPA)

Çok az sayıda çalışma YAB olan hastalarda HPA eksen reaktivitesini özel olarak incelemiş olmasına rağmen, hiperkortizolizm, deksametazonun baskılanmadığına veya BOS CRF konsantrasyonunun arttığına dair hiçbir kanıt yoktur. CRF ve HPA ekseninin diğer anksiyete bozukluklarına oranla YAB'da daha az belirgin rol oynadığı görülmektedir. Bu da MDB ve CRF antagonistlerinin anksiyolitik etkilere sahip olduğu göz önüne alındığında şaşırtıcı olabilir. YAB'da CRF'nin patofizyolojik rolündeki kanıt eksikliği bu hastalarda endokrin çalışmaların az olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, MDB'li hastalarda ve YAB'li hastalarda CRF / HPA eksen gözetimindeki farkın, bu iki sendrom arasında kritik bir biyolojik ayrımı temsil etmesi de aynı derecede muhtemeldir (Martin vd., 2009).

2.3.2.6. Nöropeptit Y (NPY)

NPY vücutta en bol bulunan peptitlerden biridir ve Y₁₋₃ olarak sınıflandırılan en az üç reseptörü vardır. SSS'de yüksek yoğunluklu olarak Y₁ ve Y₂ bulunmaktadır. NPY ve reseptörlerinin stres sırasında aktive edilen beyin bölgelerinde (örneğin, amigdala ve hipotalamus) varlığı, anksiyete hayvan modellerinde NPY ve ilgili peptidlerin incelenmesi için bir gerekçe sağlamıştır. Sıçanlarda yapılan çeşitli çalışmalar NPY'nin intraserebroventriküler enjeksiyonlarının çeşitli anksiyete modellerinde anksiyolitik benzeri etki gösterdiğini kanıtlamıştır (Jetty vd., 2001).

2.3.2.7. Taşikinin

Taşikininler, P maddesi, nörokinin-A ve nörokinin-B içeren bir grup nöropeptittir. Taşikininlerin biyolojik etkilerine NK₁₋₃ reseptörleri aracılık eder. NK₁ ve NK₂ reseptörleri SSS'de geniş çapta dağılmıştır ve amigdala, hipotalamus, PAG gibi korku ve anksiyete kontrolü ile ilişkili beyin bölgelerinde önemli yoğunlukta bulunmaktadır.

P maddesi pikomolar konsantrasyonlarda enjekte edildiğinde, beyin bölgesi ve doza bağlı olarak anksiyojenik veya anksiyolitik etki göstermektedir. Yapılan NK₁ antagonist çalışmalarında bazıları zayıf olsa da anksiyolitik aktiviteye sahip oldukları

gözlenmiştir. NK₂ antagonistleri ile yapılan çalışmalarda ise her zaman daha güçlü bir anksiyolitik aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (Jetty vd., 2001).

2.3.2.8. Glutamat

Glutamat reseptörleri beyinde uyarıcı nörotransmisyona aracılık ederler. Anksiyetenin patofizyolojisi ile ilgili mekanizmada glutamat nörotransmisyonu önemli nöronal plastisiteye sahiptir. Anksiyetede amigdala kompleksinin önemli bir etkinliğe sahip olduğuna inanılır. Glutamat, amigdala ve diğer limbik ve kortikal yapılarda yoğun oranda bulunmaktadır. Strese cevabı düzenleyen SSS döngüsü, esas olarak glutamaterjik yollara bağlıdır (Benjamin Sadock, 2015; Jetty vd., 2001)

2.3.3. Deneysel anksiyete modelleri

2.3.3.1. Açık alan modeli

Açık alan korkusu ile uyarılan anksiyete, spontan lokomotor aktivite ve sedasyon tespitinde kullanılır. Bu testte sıçan, yuvarlak, kare veya dikdörtgen bir alana konularak kaçmasını engelleyecek duvarlara yakın bir yere veya merkeze bırakılır, ardından günün belirli saatlerinde sıçanın hareketleri gözlemlenir. Zaman ölçütü olarak, merkeze ilk giriş latensi, merkezde geçirilen süre ve duvar diplerinde geçirilen süre değerlendirilir. Aydınlık-karanlık tercih testinin zaman değerlendirmesinde ise farklı parametreler göz önünde bulundurulmaktadır. Bunlar; sıçanın karanlık bölümden aydınlık bölüme veya aydınlık bölümden karanlık bölüme ilk geçişinde geçen süre, sıçanın tüm test süresi boyunca aydınlık alanda geçirdiği toplam süre ve yine sıçanın test süresi boyunca karanlık alanda geçirdiği toplam süredir (Aykaç vd., 2015).

2.3.3.2. Ödül-ceza sistemine dayalı çatışma modeli

Genellikle potansiyel anksiyolitik ilaçların etkilerini araştırmak amacıyla kullanılan bir metottur. Çatışma testleri ilk olarak cezasız ardından cezalı ödüllendirme bölümlerinden oluşmaktadır. Ödül olarak ise yiyecek ve/veya su verilmektedir. Şartlı zıtlama testinde; su ve yiyecek vererek ödüllendirme ve ayaktan şok vererek cezalandırma sistemi kullanılmaktadır (Aykaç vd., 2015).

2.3.3.3. Yükseltilmiş labirent modeli

Yerden yüksekliği 50 cm olan sıfır ve artı şeklinde labirentlerdir. Bunların uzunlukları 50 cm ve genişlikleri 10 cm' lik açık ve kapalı alanlar içerir. Sıçanların

bilmedikleri çevreyi tanıma davranışları sırasında alanın yükseltilmiş olması anksiyeteyi arttırıcı bir etkidir. Yükseltilmiş labirent deneylerinde sıçanlar genellikle yüzü açık olan kollardan birine bakar şekilde alanın merkezine doğru bırakılırlar. Sıçanın açık kolu görecektir şekilde labirent üzerine yerleştirilmesinin nedeni, sıçanların doğuştan açık ve yüksek yerlerden korkuyor olmalarıdır. Kapalı kol üzerinde geçen zamanın uzaması, donakalma süresindeki artış, açık kola giriş sayısındaki azalma, merkezi alanda gezinme süresindeki azalma ve iki ayağı üzerinde kalkıp havayı koklama sayısındaki ve süresindeki artış anksiyeteye işaret eden davranış şekilleridir(Aykaç vd., 2015).

2.3.3.4. Kronik hafif stres modeli

Bu modellerde sıçanlar tekrarlayan şekillerde çeşitli ve hafif stresörlere maruz bırakılırlar. Kafeslere eğim verilmesi, kafeslerin sarsılması, sıçanların sosyal ortamlarından uzaklaştırılması, kafeslerin altlık malzemelerinin ıslatılması, gece/gündüz sikluslarının ters döndürülmesi örnek olarak verilebilir (Aykaç vd., 2015).

2.3.3.5. Sosyal etkileşim modeli

Bu testlerde sıçanlar ya gruplarından izole edilmektedirler ya da çok daha kalabalık ve büyük kafeslere konulmaktadır. Gruplar arasında baskın karakter sergileyemeyen sıçanlar anksiyete benzeri davranışlar gösterir. Anksiyetenin etkisi ile sıçanın hareket ve oyun davranışlarında, yeme-içmede ve sosyal etkileşiminde azalma gözlenmektedir (Aykaç vd., 2015).

2.3.3.6. Saldırgan hayvana ya da saldırgan hayvan ile ilgili ipuçlarına (koku, tüy, ses vb) maruz bırakma modeli

Stres temelli anksiyete oluşturmak için kullanılan saldırgan hayvanın ya da saldırgan hayvana ait koku, tüy, idrar, ses vb ipuçlarının kullanıldığı modeldir. Bu modelde sıçan arada bir ayırıcı bölmenin yer aldığı test düzeneğinde saldırgan hayvanın kendisi ile direkt olarak karşılaştırılmaktadır. Türünü tehdit eden saldırgan hayvan ile karşılaşan sıçan kendini korumak için donakalma hareketi göstermektedir. Saldırgan hayvana ait ipucu olarak ise kedi tüyü veya ıslatılmış ya da kirletilmiş kedi kumu kullanılmaktadır (Aykaç vd., 2015).

2.3.3.7. Ultrasonik vokalizasyon modeli

Bu model, korku ve benzeri emosyonel durumların anksiyeteden ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. Farklı uyaranların oluşturduğu etkiler sıçanın çıkardığı ultrasonik seslerin frekans aralıkları ile karşılaştırılmaktadır. Düşük frekanslardaki sesler sıçanın kaçınılması gereken uyaran ile karşılaştığında, yüksek frekanstaki sesler ise sıçan oyun oynarken veya mutlu olduğu zamanlarda ortaya çıkmaktadır (Aykaç vd., 2015).

2.3.4. Anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlar

Anksiyetenin farmakolojik tedavisi psikolojik tedaviye alternatif veya yardımcı tedavi olarak uygulanmaktadır. Anksiyete bozukluklarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamasına rağmen kullanılan ilaçlar serotonerjik, adrenerjik, glutamaterjik, çeşitli nöropeptit ve endokanabinoid sistemler dahil olmak üzere altında korkunun olduğu sistemleri hedef almaktadır (Craske vd., 2017).

2.3.4.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

Antidepresanlar birçok anksiyete bozukluğunun tedavisinde güvenli olması ve kötüye kullanım potansiyelinin olmaması nedeniyle birinci basamak tedavi olarak kullanılır. SSRI ve SNRI'lar, özel fobi hariç tüm anksiyete bozukluklarında etkinlik göstermiştir. Bu antidepresanların etkileri 2-4 hafta arasında başlamaktadır, bazı hastalarda bu süre 6 haftayı bulmaktadır. İlk 2 hafta boyunca yan etkiler daha güçlü kendini göstermektedir. Başlangıç aşamasında hastaların tedaviye uyumlarını azaltabilecek titreme ve anksiyete belirtilerinde artış gözlenebilir. İlaçların başlangıç dozunun düşürülmesi bu olumsuz etkileri azaltabilir. Bazı SSRI ve SNRI'lar sitokrom P450 enzim inhibitörüdürler, bu nedenle diğer psikofarmakolojik ilaçlar ve farklı ilaçlarla etkileşime girebilirler. SSRI tedavisini durdurduktan sonra kesilme reaksiyonları meydana gelebilir. Fakat bunlar benzodiazepin tedavisini sonlandırdıktan sonra meydana gelen kesilme reaksiyonlarından çok daha az sıklıkta ve yoğun şiddettedir. SSRI ve SNRI tedavisinde sık görülen yan etkiler; GIS rahatsızlıkları, ishal, titreme, baş ağrısı ve uykusuzluktur. Bu ilaçlara paroksetin, sertralin, duloksetin vb. örnek verilebilir (Bandelow, Michaelis, & Wedekind, 2017; Craske vd., 2017).

2.3.4.2. Trisiklik antidepressanlar (TCA)

Geleneksel TCA'lar imipramin ve klomipramin, anksiyete bozukluklarının tedavisinde ikinci kuşak antidepressanlar kadar etkilidir. Genel olarak TCA'ların yan etkileri SSRI ve SNRI'lara göre daha fazladır. Bu nedenle bu ilaçlar TCA'lar kullanılmadan önce denenmelidir. TCA dozu depresyon tedavisinde kullanılan dozaja ulaşana kadar yavaş yavaş artırılmalıdır. TCA ilaçlarda sık görülen yan etkiler; antikolinerjik etki, uyku hali, baş dönmesi, bulantı ve baş ağrısıdır. Bu ilaçlara klomipramini örnek olarak verebiliriz (Bandelow vd., 2017).

2.3.4.3. Pregabalin

Pregabalin voltaja bağlı Ca kanallarının $\alpha_2\delta$ alt ünitesinde etki gösteren bir kalsiyum modülatörüdür. Sedatif özelliklere sahip bir ilaçtır. Anksiyete bozukluğu olan hastalarda sık görülen uyku bozuklukları pregabalin ile SSRI veya SNRI'lara oranla daha erken meydana gelebilir. Pregabalinin etkinlik başlangıcı antidepressanlara göre daha erkendir. Pregabalin hepatik metabolizmaya tabi değildir ve bu nedenle sitokrom P450 enzimlerinin inhibitörleri veya indükleyicileri ile etkileşime girmez. Bununla birlikte, madde bağımlılığı olan bireylerde pregabalinin kötüye kullanımı ve ani kesilmeden sonra kesilme sendromları konusunda endişeler bulunmaktadır. Baş dönmesi, uyku hali, ağız kuruluğu, ödem, bulanık görme, kilo alımı, kabızlık, öforik ruh hali, denge bozukluğu sık görülen yan etkiler arasındadır (Bandelow vd., 2017).

2.3.4.4. Buspiron

Buspiron 5HT-1A reseptör agonisti bir ilaçtır. Bazı kontrollü çalışmalarda YAB tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Baş dönmesi, mide bulantısı, baş ağrısı, sinirlilik, heyecan, uykusuzluk sık görülen yan etkiler arasındadır (Bandelow vd., 2017).

2.3.4.5. Benzodiazepinler (BZD)

Benzodiazepinler anksiyete tedavisinde etkilidirler ve uzmanlar ikinci veya üçüncü ajan olarak kullanılmalarını tavsiye etmektedirler. Ancak olası kötüye kullanım ve bağımlılık ile ilgili endişeler kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu ilaçlar alkol veya madde kullanım bozukluğu olan bireylerde dikkatli kullanılmalıdır. Benzodiazepinlerin etkileri oral veya parenteral uygulamadan kısa süre sonra başlamaktadır. Antidepressanların aksine başlangıçta artan titreme ve uykusuzluğa yol açmazlar. ABD'de anksiyete bozukluğu olan hastaların % 55 ila %94'ü BDZ'ler ile

tedavi edilirler. Aynı şekilde Avrupa ülkelerinde de BDZ kullanımının yüksek oranda ve uzun vadeli olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte BDZ kullanımı SSS'ni deprese ettiği için yorgunluk, baş dönmesi, reaksiyon süresinde artma, araç sürüş becerilerinde bozulma gibi yan etkiler meydana gelebilir. Özellikle yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma gözlenebilir.

BDZ ile uzun süreli tedaviden sonra (4- 8 aydan fazla) özellikle madde bağımlılığına yatkın bazı hastalarda bağımlılık oluşabilir. Nadir olarak tolerans görülür. Bu yüzden BDZ tedavisi öncesi riskler ve faydalar oldukça dikkatli değerlendirilmelidir. Mevcut tedavi rehberi, BDZ'leri birinci basamak tedavi olarak kabul etmemektedir (Bandelow vd., 2017; Craske vd., 2017).

2.3.4.6. Beta blokörler

Anksiyete bozukluğunu bağımlılık yapmadan tedavi ettiği düşünülen bir ilaç grubu olmasına rağmen YAB'de tek başına kullanımı etkisizdir. Anksiyetenin yalnızca somatik belirtilerini ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Beta blokörler özellikle sosyal anksiyete bozukluğunda etki gösterirler. Bu gruptaki ilaçlara propranolol ve atenolol örnek verilebilir (Craske vd., 2017; Erkmen, 1998).

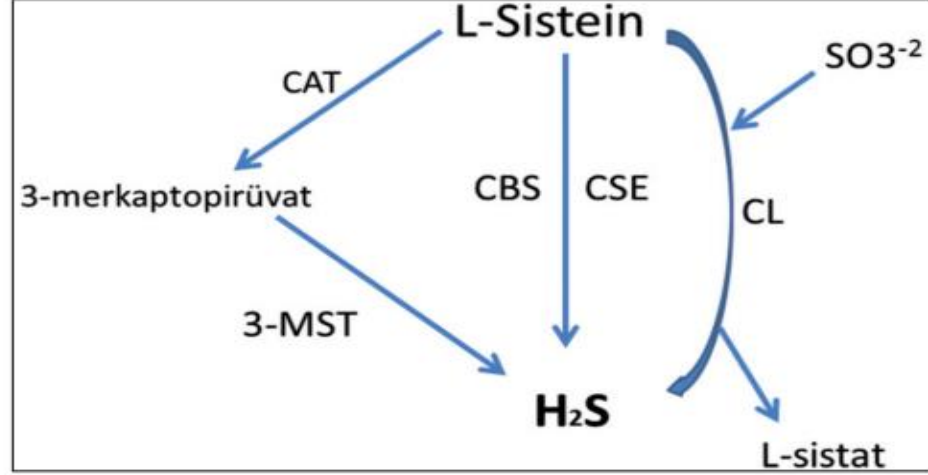
2.4.Hidrojen sülfür

2.4.1. Hidrojen sülfürün genel özellikleri

Hidrojen sülfür (H_2S) eskiden beri bilinen çürük yumurta kokusunda, renksiz ve zehirli bir gazdır. Yapılan çalışmalar H_2S 'nin antiinflamatuvar, antitümör, iyon kanalı düzenleyicisi, kardiyovasküler koruyucu ve antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte H_2S 'nin oynadığı rol, belirli şartlara, konsantrasyon oranına ve diğer sinyal molekülleriyle özellikle Karbon monoksit (CO) ve Nitrik oksit (NO) ile olan etkileşime bağlıdır (Zheng, Ji, Ji, & Wang, 2015).

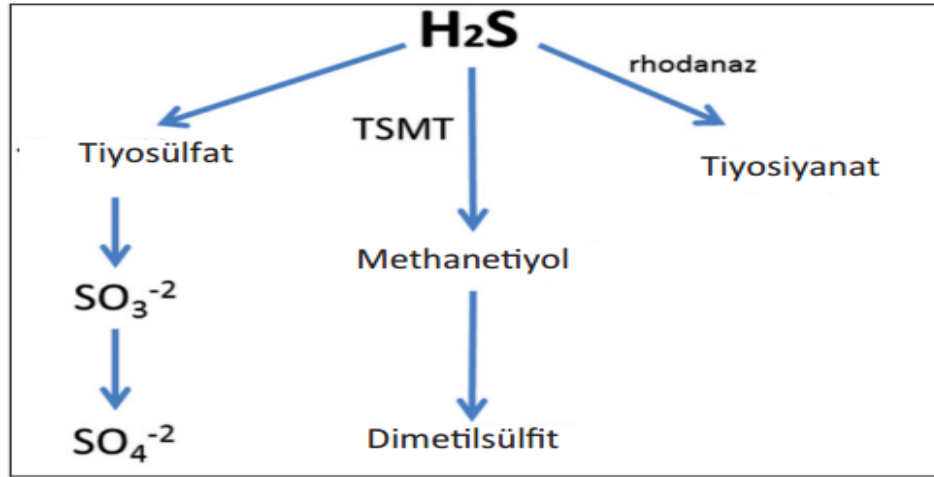
Son yıllarda H_2S 'nin organizmada sentezlendiği ve birçok olayda rol oynadığı gözlenmiştir. H_2S 'nin sentezi L-sistein'den dört enzimatik yolak ile olmaktadır (şekil-2.3.). Sistatyon beta sentaz (CBS) ve sistatyon gama liyaz (CSE) enzimleri ile doğrudan oluşabileceği gibi, sistein aminotransferaz (CAT) ile önce 3-merkaptopirüvata dönüşüp 3-merkaptopirüvat sülfür transferaz enzimi ile de meydana gelebilmektedir. Son olarak ise L-sistein yanında sülfitin de reaksiyona girmesi ile sistein liyaz (CL) enzimi aracılığı ile L-sistat ve H_2S meydana gelebilmektedir. CBS,

CSE, CAT ve CL enzimleri pridoksal 5'fosfat kofaktör enzimleridir. Memeli karaciğer, böbrek, beyin, ileum, uterus, plesanta ve pankreasta CBS enzimi eksprese edilmektedir. Beyinde ise serebellar bregma glia ve astrositlerde yer almaktadır. Yine memeli karaciğeri, böbrek, ileum, torasik aorta, portal ven, uterus, plasenta, pankreas ve beyinde ise CSE enzimi eksprese edilmektedir (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017).



Şekil 2.3 Hidrojen sülfür sentezi (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017) CBS: Sistasyonin β-sentaz; CSE: Sistasyonin γ-liyaz; CAT: Sistein aminotransferaz; 3-MST: 3-merkaptopirüvat sülfür transferaz; CL: Sistein liyaz; SO_3^{2-} : Sülfüt.

H_2S 'nin yıkımı ise farklı yollar ile olabilmektedir (şekil 2.4.). H_2S methemoglobin ile reaksiyona girerek sülfhemoglobin oluşturmaktadır. Mitokondride oksidasyona uğrayarak tiyosülfata, ardından sülfite, daha sonra ise sülfata dönüşmektedir. Tiyol-S-metiltransferaz enzimi yardımı ile metantiyol ve dimetil sülfüt meydana gelmektedir. Kolonda ise rodonaz enzimi yardımı ile tiyosiyanata dönüştürülmektedir. Böylece endojen oksidanlardan olan peroksinitrit, süperoksit ve hidrojen peroksit ile tepkimeye girerek H_2S 'nin yıkımı gerçekleşmektedir (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017).



Şekil 2.4 Hidrojen sülfür yıkımı (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017) SO_3^{-2} : Sülfid; SO_4^{-2} : Sülfat; TSMT: Tiyol-S-metiltransferaz

H_2S , nörotransmisyon ve nöromodülasyon gibi birçok düzenleyici fonksiyona sahiptir. Aynı zamanda öğrenme, bellek ve nosisepsiyon ile ilişkisi bulunan önemli bir sinyal verici fonksiyonel molekül parçası olarak kabul edilmektedir. H_2S , kimyasal olarak zehirli bir gazdır ve toksik etkileri bulunmaktadır. Vücudumuzda hemen hemen tüm organlarda ve gaz halinde bir sinyal molekülü olarak görev yaparlar. H_2S , birçok nörodejeneratif hastalığın, diyabetin ve kalp yetmezliğinin patogenezinin sorumlu olan fizyolojik süreçlerde rol oynar. H_2S 'nin moleküler yapısı yorumlanarak memeli dokusundaki yararlı etkileri keşfedilebilir. H_2S 'nin moleküller arası bağı zayıftır, renksiz ve kokulu olmakla birlikte suya benzer bir yapıya sahiptir. Memeli vücudunda pH 'ı 7.4'tür. Pek çok hayvan çalışması H_2S 'nin dokularda fizyolojik donörü sodyum hidrojen sülfid olarak 50-160 $\mu\text{mol} / \text{L}$ miktarda bulunduğunu göstermiştir. H_2S ayrıca endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) olarak da kabul edilmektedir (Shefa vd., 2017). H_2S 'nin biyolojik etkisi ATP 'ye duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP}) aktivasyonuna bağlıdır. Prensip olarak, bu aktivasyona H_2S tarafından sitokrom oksidazın inhibisyonu aracılık edebilir, bunu da hücrel ATP 'yi azaltarak ve böylece ATP tarafından inhibe edilen K_{ATP} kanallarını aktive ederek yapar (Cooper & Brown, 2008).

2.4.2. Hidrojen sülfürün santral sinir sistemi üzerine etkisi

Sıçanların hipokampus ve serebellumunda ilk defa 1996 yılında Abe ve Kimura tarafından beyin homojenatlarında yüksek oranda CBS ekspresyonu gözlenmiştir. Gerçekten de H_2S SSS'deki önemli fonksiyonların ana düzenleyicisidir. H_2S 'in, NMDA glutamat reseptör aracılı yanıtları artırarak öğrenme ve hafızada yer alan

sinaptik plastisite süreci olan hipokampal uzun dönem potansiyalizasyon indüksiyonuna katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Endojen H₂S ayrıca nöroprotektif etkilere sahiptir. Dikkat çekici bir şekilde Alzheimer hastalığından etkilenen hastaların beyinlerinde ölümden sonra H₂S seviyelerinde düşüş ile sonuçlanan CBS miktarında çarpıcı bir azalma gözlenmiştir. Yine benzer şekilde Huntington hastalığı bulunan bireylerin striatumunda CSE miktarında önemli derecede azalma olduğu gözlenmiş ve ağır diskinezi bulunan hastalarda bu oranın daha fazla azaldığı tespit edilmiştir. Bu veriler yaygın olarak bulunan nörodejeneratif patolojilerde endojen H₂S'nin koruyucu rolünü göstermekle birlikte, eksojen H₂S kaynakları için de mükemmel bir terapötik potansiyel önerisinde bulunmaktadır (Calderone, Martelli, Testai, Citi, & Breschi, 2016).

Bir sinyal molekülü olarak H₂S sinir sisteminin fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. SSS'de çeşitli çalışma modellerinde H₂S'nin nörotransmisyon ve nöroproteksiyon gibi fizyolojik işlemlerde rol oynadığı gözlenmiştir. Farelerde yapılan Parkinson modeli çalışmasında inhalasyonla uygulanan H₂S'nin nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. H₂S'nin nöronların apoptoz ve dejenerasyondan korunmasında da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca H₂S'nin nöroprotektif etkilerinin altında yatan mekanizmada antioksidatif enzim artışı ve antiinflamatuvar etkinin olduğu düşünülmektedir. H₂S'nin, ikincil haberci cAMP aracılığıyla sitokrom c oksidazı inhibe ettiği veya NMDA reseptör stimülasyonuna neden olduğu bilinmektedir (Gadalla & Snyder, 2010; Olas, 2015).

Letal doz veya letal dozun altında oluşan H₂S konsantrasyonunun MAO'yu inhibe ettiği belirtilmiştir. Sonuç olarak hipokampus, beyin sapı ve striatumda adrenalin ve noradrenalin içeriğinde artış olurken korteks ve serebellumda artış olmamıştır. Katekolamin konsantrasyonundaki bu artışın Ca⁺ bağlı mekanizmalar aracılığıyla ekzositozun doğrudan uyarılmasından kaynaklı veya nörotransmitterlerin parçalanmasının engellenmesinden dolayı olabileceği düşünülmektedir (B. H. Tan, Wong, & Bian, 2010).

H₂S'nin pronosiseptif ve antinosiseptif etkilerinin bulunduğu dair çalışmalar da mevcuttur. Bu etkilerini farklı moleküler hedefler üzerinden gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir. T tipi Ca⁺ kanalları üzerinden pronosiseptif etkiye neden olurken, K_{ATP} kanalları üzerinden de antinosiseptif etki yapmaktadır. H₂S'nin antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkileri H₂S donörlerinin terapötik ajan olarak kullanılmaları için temel

sağlarlar. H₂S'nin pronosiseptif etkisi bu tip tedavilerin ciddi bir yan etkisi olabilir. Diğer taraftan, visceral ağrıyı hafifletmek için H₂S salıverilmesinin engellenmesi, potansiyel bağırsak savunma mekanizmalarının kaybına neden olabilir (Schemann & Grundy, 2009).

H₂S, beyinde nispeten yüksek oranda bulunan, hem sağlık hem de hastalıklarda çeşitli fonksiyonları bulunan bir gazotransmitterdir. H₂S, İkincil haberci sistemlerini içeren hücrelerarası Ca⁺ konsantrasyonu ve cAMP seviyeleri ile NMDA reseptörlerini etkileyerek nörotransmisyonu modüle eder. H₂S'nin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, iskemik inme ve travmatik beyin hasarı gibi bazı SSS hastalıklarında potansiyel terapötik değeri bulunmaktadır. Bir nöroprotektan olarak H₂S, antiinflamatuvar, antioksidan, anti-Endoplazmik retikulum stres ve anti apoptoz etkiler göstermektedir. Hedef proteinlerin sülfhidrasyonu bu etkilerin altında yatan önemli bir mekanizmadır (Zhang & Bian, 2014).

2.5. Nitrik oksit

2.5.1. Nitrik oksitin genel özellikleri

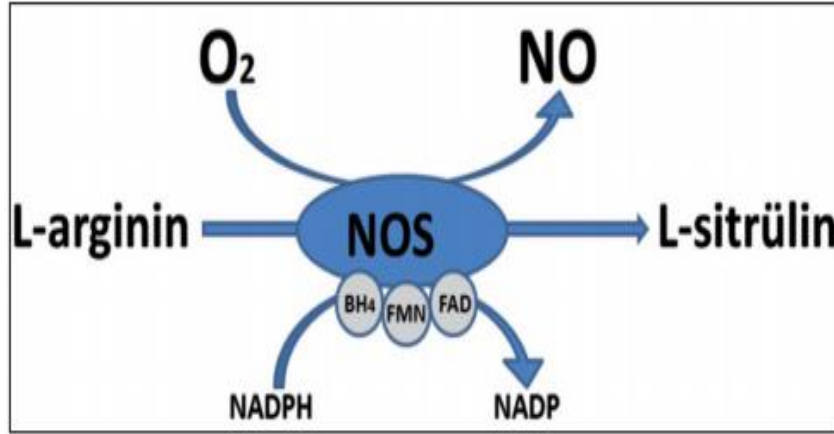
Nitrik oksit (NO) oksijen ve nitrojenin yanması ile meydana gelen, yapısında bir oksijen ve bir azot molekülü bulunan oda sıcaklığında ve atmosferik basınçta gaz formunda bulunan bir moleküldür (Kiechle & Malinski, 1993). NO renksiz ve oldukça toksik etkiye sahip bir gazdır ve serbest radikal yapısında olduğu için yarılanma ömrü oldukça kısadır (3-20 sn.). Lipofilik yapıya sahip olmakla birlikte oksijensiz ortamda stabil ve suda eriyen özelliğe sahiptir. NO düşük konsantrasyonlarda toksik etki göstermez ve çok önemli fizyolojik olaylarda rol oynar. NO reseptörden bağımsız olarak membranlardan kolayca geçebildiği için ideal bir haberci molekül olarak bilinmektedir (Çekmen, Turgut, Türköz, Aygün, & Gözükar, 2001). 1600'lü yıllardan bu yana bilinen ve hava kirliliği ile bağlantısı olduğu düşünülen bir gaz molekülüdür. Son 30 yıl içerisinde yapılan çalışmalar ile NO'nun vücutta birçok biyolojik fonksiyonu olduğu keşfedilmiştir (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017).

İlk olarak endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak nitelendirilen NO, şimdilerde nörotransmisyon, inflamatuvar, immün yanıtlar ve vasküler homeostaz gibi çeşitli patofizyolojik olaylarda rol alan ve her yerde bulunan sinyal iletici bir molekül olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki terminal enzim olan sitokrom oksidazı bağladığı da bilinmektedir. Hücre

biyoenerjisinin düzenlenmesi, hücre ölümü, oksijen desteği ve hücre bütünlüğü kontrolünde NO'nun rolü olduğu belirtilmektedir. Bu bağlamda NO, hemoglobinin (Hb) fonksiyonunu ve vasküler düz kas kasılmasını düzenleyerek hedef dokulara oksijen alınması ve iletilmesi için solunum döngüsünü koordine eder (Tuteja vd., 2004).

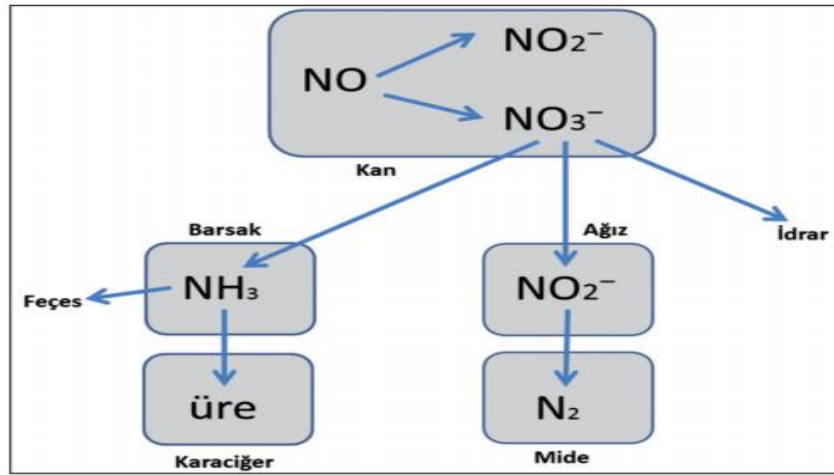
NO ile ilgili bulgular ilk olarak asetilkolinin (ACh) damar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda tespit edilmiştir. İzole edilen damarlarda ACh'nin her zaman gevşetici etki oluşturmadığı gözlenmiş ve ACh'nin in vivo ve in vitro çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar vermesi açıklanamamıştır. Daha sonra bu durumun damar endotelinden kaynaklandığı ortaya çıkmıştır. Endoteli hasar görmemiş damarlarda ACh uyarısı ile EDRF salındığı farkedilmiştir ve daha sonraları ise bu faktörün NO olduğu anlaşılmıştır (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017; Shefa vd., 2017).

NO, L-arjinin'den L-sitrüline dönüşüm esnasında NOS enzimi ile katalize edilerek sentezlenir (şekil.2.5.). NOS'nin memeli hücrelerinde üç izoenzimi bulunmaktadır. Bunlar; endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)' dir. eNOS ve nNOS enzimlerine yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) da denilmektedir (Tuteja vd., 2004). eNOS' nun aktive olabilmesi için kalsiyuma ve hücre içerisinde kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmoduline ihtiyaç vardır. nNOS ise merkez ve periferik sinir sistemi hücrelerine özgüdür ve etki gösterebilmesi için nNOS'nin de Ca^{++} /kalmodulin kompleksine ihtiyacı vardır. iNOS ise makrofaj hücrelerinde bulunmaktadır ve eNOS ve nNOS'deki gibi aktive olabilmesi için kalsiyuma ihtiyaç yoktur (dos Reis, de Oliveira, Lamers, Netto, & de Souza Wyse, 2002). NO'nun biyosentezinde moleküler oksijen ile kofaktör olarak, redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiyopterin (BH₄), kalmodulin ve hem'e ihtiyaç bulunmaktadır. Spektroskopik çalışmalar NOS reaksiyon mekanizmasının önemli bir rolünü ortaya koymuştur. Yapılan bu çalışmalara göre NOS tarafından üretilen NO'nun çözelti içerisine konulmadan önce ferrik hem enzimine bağlı olduğu ve enzim katalitik aktivitesi ve oksijen konsantrasyonu bağımlılığını etkileyebileceği düşünülmektedir (Stuehr & Haque, 2019).



Şekil 2.5 Nitrik oksit sentezi (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017) NOS: Nitrik oksit sentaz; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; BH₄: Tetrahidrobiopiterin; FMN: Flavin mononükleotid; FAD: Flavin adenin dinükleotid; O₂: Oksijen gazı.

Memeli hücresinde NO'nun yıkılmasında hem grupları rol oynamaktadır. NO hücre membranını geçip damara girer ve ilk olarak hemoglobinin ile reaksiyona girer. Ardından oksidasyona uğrayarak nitrit (NO₂⁻) ve nitrata (NO₃⁻) dönüşür (Şekil.2.6.). Nitratin büyük kısmı idrar ile vücuttan atılırken bir kısmı ise ağız florası ile nitrite dönüştürülür. Bu nitrit midede nitrojen gazına dönüşerek elimine olur. Yine nitratin bir kısmı ise barsakta amonyağa dönüşerek belli bir miktarı feçesle atılırken bir miktarı da karaciğerde üreye dönüştürülüp böbreklerden atılır (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017).



Şekil 2.6 Nitrik oksitin yıkımı ve atılımı (Nomenoğlu & Yılmaz, 2017) N₂: Nitrojen gazı; NO₂⁻: Nitrit; NO₃⁻: Nitrat; NH₃: Amonyak

NOS'nin uyarılması yapısal tipe özgü olarak ve uyarılabilir tipe özgü olarak olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Yapısal tipe özgü olarak NOS'nin uyarılmasında; asetilkolin yapısında bir haberci endotel hücresi üzerinde bulunan reseptörüne tutunur ve bu impuls ile Ca⁺² iyon kanallarını açarak hücre içi Ca⁺² seviyesi yükselir. Daha sonra Ca⁺²'nin kalmodüline bağlanması sonucunda oluşan kompleks yapısal enzim

olan eNOS'yi uyarır ve L-arjinin'den NO ile L-sitrülin meydana gelir. Oluşan NO endotelden çıkıp komşu düz kas hücrelerine girer. Düz kas hücrelerinin sitozolünde bulunan guanilat siklaz hem grubundaki demire bağlanarak aktif hale gelir. Böylece GTP'den cGMP oluşumunu artırarak düz kaslarda gevşemeye ve vazodilatasyona sebep olur. Aynı zamanda diğer yapısal enzim olan nNOS da aynı mekanizma ile uyarılmaktadır.

Uyarılabilir tipe özgü olarak NOS'nin uyarılmasında; lipopolisakkarit, sitokin vb. ajanlar Ca^{+2} 'a bağımlı olmadan NOS'ı indüklerler. İlgili hücrede önceden NOS bulunmamaktadır veya çok az bulunmaktadır. Uyarıcılar olarak transkripsiyonel şekilde (mRNA) enzim indüklenerek NO oluşur. Bu uyarılma genellikle makrofajlarda gözlenir ve bu enzim tipi iNOS enzim tipidir (Çekmen vd., 2001).

2.5.2. Nitrik oksitin santral sinir sistemi üzerine etkisi

Serbestçe diffüze olabilen gaz halinde bir bileşik olan NO'nun vücuttaki birçok organ sisteminde özellikle SSS'de önemli bir haberci olduğu bilinmektedir. NO'nun beyindeki hücre iletişimde aracı olarak önemi, glutamat ile olan ilişkisine dayanmaktadır. NO, NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun ikinci habercisidir. Bu reseptörlerin glutamat tarafından aktivasyonu sırasında hücreye Ca^{+2} akışı uyarılır ve NOS, orta düzeyde guanilat siklaz aktivasyonu ve cGMP sentez artışına neden olarak NO oluşturur. NO konsantrasyonunun glutamaterjik nörotransmisyon aktivitesini yansıttığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte diğer glutamat reseptörleri de (ör. AMPA) NO üretebilir. Glutamata ek olarak asetilkolin, noradrenalin, GABA, taurin ve glisin, dopamin, adenosin trifosfat (ATP), CO, opioidler ve endotelin de NO'nun depolama, salıverilme ve geri alınmasında rol oynayan mediatörlerdir. NO aynı zamanda NOS'nin bulunduğu yere yakın mesafedeki kendi ekstrasinaptik reseptörlerini aktive edebilen bir araçtır (Džoljić, Grabatinić, & Kostić, 2015; Esplugues, 2002; Nasyrova, Ivashchenko, Ivanov, & Neznanov, 2015).

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre NO/cGMP sistemi, SSS'de özellikle olfaktör bulbus, medulla, hipotalamus, striatum, hipokampus, serebellum ve kortekste yaygın olarak bulunmakla birlikte serebellumda en yüksek, medullada ise en düşük konsantrasyondadır. NOS nöronları, beyin korteksi ve striatum gibi bölgelerdeki bütün nöronların sadece % 1 ila 2'sini temsil etmesine rağmen, hemen hemen tüm hücrelere temas edebilecek kadar yoğunlaşırlar (Bruhwyler, Chleide,

Liégeois, & Carreer, 1993). NO SSS’de çeşitli fizyolojik faktörlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Nöronal kaynaklı NO, bölgesel olarak sinirsel aktivite artışıyla bölgesel serebral kan akışının ayarlanmasında rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda öğrenme ve bellek oluşumunda NO’nun rolü olduğu kanıtlanmıştır. NO’nun hipokampüste, long-term potansiyasyonu sürdüren presinaptik sinir terminallerini aktive eden retrograd bir haberci olduğunu ve böylece NO’nun hafıza oluşumunda rolü olduğu gözlenmiştir (Szabó, 1996).

NO, sinaptik plastisitenin düzenlenmesi yolu ile davranış ve hafıza oluşumunda ve beyin gelişimi üzerinde karmaşık etkilere sahiptir. NO sentezinin inhibisyonu, amnezi oluşturur, mekânsal öğrenmeyi ve koku hafızasını bozar. Aynı zamanda görev edinme sırasındaki davranış performansını engeller ve lokomotor aktiviteyi de azaltır. NO ayrıca, nöronal hedefleme ve beyin gelişiminde, görsel işlem ayırt edici öğrenme, yeme ve içme davranışı, termoregülasyon, opiyat toleransı, sirkadiyen ritm, uyku ve solunum paterni düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Aynı şekilde oksitosinerjik ve serotonerjik yolakların aracılık ettiği davranışsal tepkilerde NO üretiminin veya merkezi nitrerjik nöronların uyarılmasının rol oynadığı düşünülmektedir (Esplugues, 2002).

NO hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde akut ve kronik ağrıda rol oynayan önemli bir sinyal molekülüdür. NO nöral yolakların çeşitli alanlarında yer almaktadır. Fonksiyonel olarak çoğu nosiseptif reseptör NO ve NMDA reseptörleri ile etkileşim içerisindedir ve NO sentezinin kortekse iletilen spinal fasilitasyonu artırdığı tahmin edilmektedir. Ancak NO’nun rolü ağrı uyarılarına göre değişmektedir (Cury, Picolo, Gutierrez, & Ferreira, 2011; Esplugues, 2002). SSS’de NO omuriliğin dorsal boynuzunda yoğun şekilde bulunmaktadır ve burada çeşitli kaynaklardan elde edilir (örneğin glial hücreler). nNOS dorsal boynuzda en fazla bulunan NOS enzimidir. nNOS dışında eNOS da bazı nöronal yapılarda bulunmaktadır. NO, sinir uçları ve astrositlere etki etmek amacıyla bir nörotransmitter olarak da işlev görür. Ayrıca SP salıverilmesi ve C liflerinde artışa neden olarak sekonder hiperaljezi gelişmesine neden olabilir. NOS inhibitörü kullanılarak yapılan çalışmalarda NO’nun nosiseptif süreçlerde etkisi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada nöropatik ağrı modeli oluşturulan sıçanlarda NOS inhibitörü L-NAME kullanıldığında sıçanların nöropatik ağrı davranış belirtilerini sürdürmesinde rol oynadığı gözlenmiştir. NO’nun nosiseptif yolaklardaki rolünün yanısıra analjezik etki

meydana getirdiği ve ayrıca nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile opioidlerin periferik ve merkezi antinosiseptif etkisine aracılık ettiği ile ilgili de çalışmalar mevcuttur. NO'nun antinosiseptif etkisi cGMP'nin oluşturulması ile ilişkilidir. NO – cGMP yolunun aktivasyonu ile ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının açılması arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar, L-arginin – NO-cGMP yolunu uyaran çeşitli ilaçların veya doğal ürünlerin periferik antinosiseptif etkisinin, ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonuna aracılık ettiğini göstermiştir (Cury vd., 2011).

NO'nun serotonin ile olan ilişkisi iki şekildedir, sıçan hipotalamusu üzerinde yapılan bir çalışmada düşük konsantrasyonda uygulanan NO donörleri cGMP'ye bağımlı olarak serotonin salıverilmesinde azalma yaparken, yüksek konsantrasyonda uygulanan NO donörleri de serotonin salıverilmesinde artma yapmıştır (Kaehler, Singewald, Sinner, & Philippu, 1999). Yine NOS inhibitörleri kullanılarak yapılan başka çalışmalarda anksiyolitik ve antidepresan etkiler gözlenmiş olup bu etkilerini serotonin aracılığı ile gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (Harkin, Connor, Walsh, St John, & Kelly, 2003; Yildiz, Erden, Ulak, Utkan, & Gacar, 2000).

NO'nun beyin iskemisi, nöbet, hafıza bozuklukları, nörodejenerasyon ve nörotoksisite gibi nörolojik bozukluklarda da rol oynadığı tespit edilmiştir (Džoljić vd., 2015). NO'nun burada vurgulanan SSS'deki endojen fizyolojik etkilerinin bilinmesi, NO'nun terapötik amaçlı kullanılma olasılığını artırmaktadır. Her ne kadar, NO veya NO-cGMP yolağına etki eden diğer moleküller, impotens, solunum yolu hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon gibi önemli bozuklukları tedavi etmek için kullanılsa da, mevcut veriler NO odaklı tedavilerin SSS hastalıklarının iyileştirilmesi için uygun olmadığını göstermektedir. Bunun nedeninin ise herhangi bir yan etki olmadan SSS'ye NO sağlama zorluğundan ve beyindeki NO'nun nöroprotektif veya nörotoksik etkisinden kaynaklanmasıdır (Calabrese vd., 2007).

2.6. Karbon monoksit

2.6.1. Karbon monoksitin genel özellikleri

Karbon monoksit (CO), doğal gaz, yağ ve odun gibi karbon içeren yakıtların eksik yanmasından dolayı oluşan, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Bilerek ya da bilmeyerek CO'ya maruz kalmak zehirlenmelere ve çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Barn, Giles, Héroux, & Kosatsky, 2018). CO, Hem oksijenaz (HO)

enzimleri tarafından katalize edilen bir reaksiyon yoluyla hemoglobinin yapısında bulunan biliverdine yıkılması sonucunda ferröz demir iyonu (Fe^{+2}) ile beraber ortaya çıkan endojen bir gaz medyatördür. HO'nun üç izoformu tanımlanmıştır, fakat genellikle farklı genler tarafından kodlanan HO-1 ve HO-2 biyolojik aktivite göstermektedir. HO-1 ekspresyonu, oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere çok çeşitli stresli uyarılarla indüklenebilirken, HO-2 yapısal olarak eksprese olabilen izoform bir enzimdir. HO-3 ise HO-2'ye homolog bir yapıdadır ve önemli ölçüde daha düşük katalitik aktivite gösterir (Choi, 2018; Magierowski vd., 2017).

Solunan CO alveolar ve kılcal membranlar arasında oldukça hızlı yayılır, çoğunluğu karboksihemoglobin (COHb) oluşturmak üzere oksijen taşıyıcı protein hemoglobini (Hb) ile sıkı bir bağlanma kompleksi oluşturur. CO'nun Hb'ye bağlanma oranı oksijenin 200-250 katı daha fazladır. CO'nun, O_2 'nin Hb'e bağlanma bölgelerini kısmen işgal etmesi kalan hem gruplarından O_2 salıverilmesini inhibe eder. CO'nun bu etkileri O_2 'nin kandaki kapasitesini düşürür ve dokularda hipoksiye neden olur. COHb oluşumu, CO kaynağı ortadan kaldırılıp O_2 verilerek tersine çevrilebilir. Bu yüzden O_2 terapisi CO zehirlenmelerinde kullanılan yaygın bir antidottur. Bazal COHb seviyesi çevre kirliliği olmaması ve sigara içilmemesi durumunda erkeklerde yaklaşık % 0.1 ila % 1 arasındadır. Yüksek nüfuslu yerleşim alanlarındaki otomobil egzoz gazları ve sigara dumanları bu CO oranını artırır. COHb seviyesinin % 20'nin üzerine çıkması klinik toksisite belirtileri meydana getirir. CO zehirlenmesinin akut belirtileri baş dönmesi, nefes darlığı ve baş ağrısıdır. Yüksek oranda veya kronik CO maruziyeti nörotoksositeye, bilişsel bozukluğa, görme bozukluğu ve bilinç kaybına neden olabilir. % 50 ila % 80 arasındaki COHb ise ölüme neden olabilir (Ryter & Choi, 2013).

CO'nun yüksek konsantrasyonda bilinen toksisitesine rağmen, yapılan son araştırmalar düşük CO konsantrasyonlarının hücre içi sinyal iletim yollarını etkileyebileceğini ortaya koymuştur. CO, vazoregülatör özellikler sergilemekle birlikte in vitro ve in vivo çalışmalarda inflamasyon, apoptoz ve hücre proliferasyonunu modüle ettiği gözlenmiştir. Hücrelerin CO'ya maruz kalması durumunda birkaç hücre içi sinyal molekülünün aktivitesini doğrudan veya dolaylı olarak modüle ettiği gözlenmiştir. CO, NO'ya benzer şekilde hem-ligand ve sGC aktivatörü olarak görev yaparak sGMP üretimini artırır (Ryter & Choi, 2013).

CO'nun, güçlü faydalı etkiler sağlaması potansiyel bir terapötik madde olarak belirtilmesine ve klinik olarak uygun bir tıbbi ajan olarak kullanıma sunulmasına neden olmuştur. Diğer gazlar zaten klinik kullanımda yer almaktadır ve klinik gelişim çalışmaları devam etmektedir. Örneğin, NO pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılırken, H₂S'in intravenöz farmakolojik ajan olarak erken evre klinik çalışmaları devam etmektedir. CO'yu terapötik ajan olarak kullanmanın avantajı kimyasal yapısına bağlıdır. Çünkü NO ve H₂S birkaç hücre içi hedefle gelişigüzel etkileşime girerken, CO sadece geçiş metalleriyle reaksiyona girmektedir. CO'nun büyük ve küçük hayvanlar üzerinde faydalı etkilerini gösteren birçok prelinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda gaz halinde veya karbon monoksit salan molekül (CORM) olarak uygulandığında, kardiyovasküler hastalıklar, sepsis ve şok, kanser, organ nakillerinin akut ve kronik reddi ile akut akciğer, böbrek ve karaciğer hasarlarında faydalı etkileri gözlenmiştir (Motterlini & Otterbein, 2010; Wegiel, Hanto, & Otterbein, 2013).

2.6.2. Karbon monoksitin santral sinir sistemi üzerine etkisi

CO, noradrenerjik nonkolinerjik (NANK) kas gevşemesinde, uzun süreli potansiyalizasyon (LTP), sirkadyen ritmin kolinerjik reaksiyonu, olfaktör sinyal iletimi ve kardiyovasküler fonksiyonların otonomik regülasyonu gibi nörolojik süreçlerde sinyal molekülü olarak görev yapmaktadır. CO, hipokampusun CA1 bölgesinde retrograd bir haberci olmakla birlikte sGC'yi direkt olarak aktif hale getiren bir molekül olarak da görev yapmaktadır (Maines, 1997; Ryter, Alam, & Choi, 2006).

Beyinde bazal HO-1 seviyesi düşük olmasına rağmen herhangi bir stres uyarısında nöronal, glial ve endotelial hücrelerde artışa geçer. Aynı şekilde yapısal olan HO-2 memelilerin nöral aksında dağılmaktadır ve hipoksik iskemi gibi zararlı uyarıların ardından artışa geçmektedir. Çeşitli beyin patolojilerinde HO ekspresyonu ve aktivitesi, doku homeostazının yeniden kurulmasında ve hastalık gelişim modülasyonunda rol oynamaktadır. Düşük oranda eksojen CO uygulanması (CO gazı veya CORM) beyin patolojilerinin farklı modellerinde terapötik olarak araştırılmış ve CO'nun, iskemi ve reperfüzyon, serebral vazodilatasyon, Alzheimer, Parkinson, nöroinflamasyon ve multipl skleroz (MS)'da rol oynadığı düşünülmüştür (Queiroga, Vercelli, & Vieira, 2015).

Carvalho ve arkadaşları, inflamasyon olmadan akut ağrılı bir uyarının neden olduğu nosisepsiyonda HO-CO-cGMP yolağının rol oynadığını gözlemlemişlerdir.

Farmakolojik inhibitör veya HO substratı ve sGC inhibitörü uygulandığında, HO aktivitesinin önlenmesinin antinositif etkiyi azalttığı gözlemlenmiştir, bu etkinin ise sGC' ye bağlı olduğu düşünülmüştür (Carvalho vd., 2011). Morfolojik çalışmalar, HO-2 eksprese eden nöronların, çok sayıda beyin bölgesinde yüksek seviyelerde solübl guanilat siklaz (sGC) eksprese ettiğini göstermektedir. Bu da, HO / CO'nun guanil siklazın modüle edilmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Aslında, CO'nun sGC aktivitesini artırdığına ve hücre içi ikincil haberci cGMP' yi artırdığına ve daha sonra cGMP' ye bağlı protein kinazlar (cGK'ler), iyon kanalları ve reseptörler dahil olmak üzere alt hedefleri harekete geçirdiğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu tanımlanmış CO etki mekanizması en sık görülenidir. HO-CO-cGMP yolunun, spinal glutamatın neden olduğu ağrı, mekanik hipernositasyon, formalin testi ve morfinin akut analjezik etkileri dahil olmak üzere, farklı ağrı durumlarında bir rol oynadığına dair oldukça fazla kanıt bulunmaktadır (W. Fan vd., 2011). Bazı çalışmalar, CO'nun LC' de hücre içi 3' 5' guanozin monofosfat mekanizmaları yoluyla emosyonel davranış mekanizmalarında rol oynadığını göstermiştir. Aslında LC bölgesi CO üretiminden sorumlu olan HO enzimleri bakımından yüksek bir orana sahiptir. Dolayısıyla CO anksiyete ve depresyonda da önemli bir role sahiptir (Carvalho-Costa vd., 2016; Cazuza vd., 2018).

Ağrı, anksiyete ve depresyon günümüz bireylerinin en yaygın ve kronik sorunlarından birisidir. Aslında bu 3 farklı gaz mediatörün belirtilen semptomlar üzerinde ayrı ayrı etkileri değerlendirilmiştir. Fakat bu mediatörlerin üçünün birden bu üç semptom üzerine etkileri yönünde ortak bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden yapacağımız bu çalışma bu gaz mediatörlerin ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması açısından literatüre ışık tutacaktır. Aynı zamanda bu etkilerinin doğruluğunun araştırılması tedavi seçeneklerinin artırılması yönünden de pozitif bilime katkı sağlayacaktır. Bilindiği üzere piyasada bu semptomlar için kullanılan birçok ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçların tedaviye yönelik etkilerinin yanı sıra oldukça fazla sayıda yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yüzden yapacağımız çalışmanın pozitif sonuçlanması durumunda daha az yan etkiye sahip olduğu bilinen bu gaz mediatörlerin akılcı ilaç kullanımına da büyük ölçüde katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Deneylerde ağırlıkları 200-250 gr. arasında değişen 91 adet Sprague-Dawley erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim Merkezi (TICAM)’nden temin edildi. Bir haftalık adaptasyon süresi boyunca kendi aralarında gruplandırılarak 12 saatlik aydınlık/ karanlık periyodunda tutulmuş yeterli miktarda su ve yem ile beslendi. Deneyler sıcaklık ve nemi sabit Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı laboratuvarında her gün 09:00-12:00 saatleri arasında yapıldı. Her bir grupta 7 sıçan olup aşağıda belirtilen protokoller çerçevesinde uygulamalar yapıldı. Çalışmanın etik kurul onayı 10.10.2018 tarihli 686 numaralı karar ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan alındı. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi 2018-2415 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi ile desteklenmiştir.

3.2. İlaçlar

Deneylerde, Nitrik Oksit (NO) donörü L-Arginin (30-100 mg/kg), Hidrojen Sülfür (H₂S) donörü NaHS (5-10 mg/kg), Karbon Monoksit donörü Tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer CORM-2 (5-10 mg/kg), Cyproheptadine hydrochloride (serotonerjik antagonist) (100 µg/kg), Naloxone (opioderjik antagonist) (5 mg/kg) kullanıldı. İlaçlar Sigma firmasından temin edildi. Tüm ilaçlar % 0.9’luk serum fizyolojikte çözündürülüp intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı. Anestezi için de, ketamin (Alfamine %10, Alfasan International B.V. Hollanda) ve ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta PLC, Çek Cumhuriyeti) uygulandı. Deneylere ilaç uygulandıktan 30 dakika sonra başlandı. Elisa yöntemiyle hipkampüs düzey ölçümleri için ise; H₂S, NO, Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF-α), Malondialdehit (MDA) ve Glutasyon (GSH) kitleri kullanıldı.

3.3. Yöntem

Deneylerde Sprague-Dawley erkek sıçan kullanıldı. Herbir grupta 7 adet sıçan olmak üzere 13 grup oluşturuldu. Hayvanlar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim Merkezi (TICAM)’nden temin edildi. Deneyler sıcaklık ve nemi sabit Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı laboratuvarında her gün 09:00-12:00 saatleri arasında yapıldı.

Deney iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada L-Arginin, NaHS ve Tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer CORM-2'nin ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine olan etkileri değerlendirildi. İkinci aşamada ise analjezik etki gösteren maddelerin hangi mekanizma üzerinden etkili olduğunu tespit etmek amacıyla, serotonerjik antagonist olan Siproheptadin hidroklorür ve opioderjik antagonist olan nalokson, mevcut maddelerle eş zamanlı olarak i.p. uygulandı. Çalışmamızda anksiyete modeli olarak yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze) testi, depresyon modeli olarak Porsolt'un zorlu yüzdürme testi, ağrı modeli olarak ise tail clip (kuyruk sıkıştırma), hot plate (sıcak plaka) ve wrighting (kıvrınma) testleri uygulandı. Sıçanların lokomotor aktivitelerini ölçmek amacıyla da lokomotor aktivite testi uygulandı. Sıçanlar 7'şerli olmak üzere 13 gruba ayrıldı (tablo.3.1). Deney protokolü şu sırayla uygulanmıştır; maddeler i.p olarak uygulandıktan yarım saat sonra deneye başlandı. İlk olarak lokomotor aktivite testi uygulandı, ardından plus maze, tail clip, hot plate, zorlu yüzdürme ve wrighting (kıvrınma) testleri olacak şekilde uygulandı.

Deney aşamaları bittikten hemen sonra ELISA çalışması için sıçanlar ketamin (60-80 mg/kg) + ksilazin (10-15 mg/kg) ile anestezi edildi. Daha sonra servikal dislokasyon ile sıçanlar ötenazi edildi. Ötenaziden hemen sonra sıçanların hipokampusleri çıkarıldı. Hipokampus dokusu ise 0.7 ml PBS içerisine konularak homojenize edildi. Homojenize edilen dokular 3000 rpm' de 20 dakika santrifüj edildi. Daha sonra dokuların süpernatantları alınarak -80 °C'de ELISA tayinleri yapılana kadar muhafaza edildi.

Tablo 3.1. Deney grupları (n=7) (W.-L. Chen vd., 2013; Jurga vd., 2016; Kurt, Bilge, Kukula, Celik, & Kesim, 2003)

Deney Grupları 1. Aşama	
1	Kontrol grubu
2	Nitrik Oksit (L-Arginin) 30 mg/kg
3	Nitrik Oksit (L-Arginin) 100 mg/kg
4	Hidrojen Sülfür (NaHS) 5 mg/kg
5	Hidrojen Sülfür (NaHS) 10 mg/kg
6	Karbon Monoksit (CORM-2) 5 mg/kg
7	Karbon Monoksit (CORM-2) 10 mg/kg
Deney Grupları 2. Aşama	
8	Nitrik Oksit (L-Arginin) 100 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg
9	Hidrojen Sülfür (NaHS) 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg
10	Karbon Monoksit (CORM-2) 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg
11	Nitrik Oksit (L-Arginin) 100 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg
12	Hidrojen Sülfür (NaHS) 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg
13	Karbon Monoksit (CORM-2) 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg

3.3.1. Lokomotor aktivite testi

Aktivite kafesi deneyinde, sıçanların lokomotor aktiviteleri 5 dakika süre ile kayıt altına alındı. Aktivite testi için MAY AMS 02 Aktivitemetre (Animal Activity Monitoring Sistem, COMMAT, Ankara, Türkiye) kullanılarak değerlendirmeler yapıldı. Locomotor uyarıcı ya da inhibe edici etkilerin araştırılması için kullanılan bu düzenekte 40x40x40 cm pleksiglas alana alınan sıçanlar stereotipik (tekrarlayan), horizontal, vertikal, ambulator hareketler, total hareket sayısı ve total kat edilen mesafe olarak gözlenerek kaydedildi. Her deneyin ardından %70'lik etanolle aktivite kafesi temizlendi. Cihaz bir bilgisayara bağlıdır ve bu sayede stereotipik, ambulator, horizontal, vertikal hareketlerin sayısını, stereotipik ve ambulator hareketlerin yüzdesiyle birlikte dinlenme yüzdesini de otomatik olarak verdi (Pirondi vd., 2005).



Şekil 3.1 Aktivitemetre testi düzeneği

3.3.2. Yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze) testi

Bu test ile sıçanların anksiyetesi araştırıldı. 70 cm yükseklikte iki açık (10 cm en x 50 cm boy) ve iki kapalı (10 cm en x 50 cm boy x 40 cm yükseklik) kolun ortasında (10x10 cm) aydınlık kola bakacak şekilde sıçanlar sırayla bırakıldı ve 5 dakika süreyle açık ve kapalı alana giriş çıkış süreleri saptandı. Bu çalışma kapsamında sıçanların açık kolda kalma süreleri değerlendirmeye alındı. Her testten sonra %70'lik etanolle aktivite odası temizlendi (Yildirim, Erol, & Ulupinar, 2012).

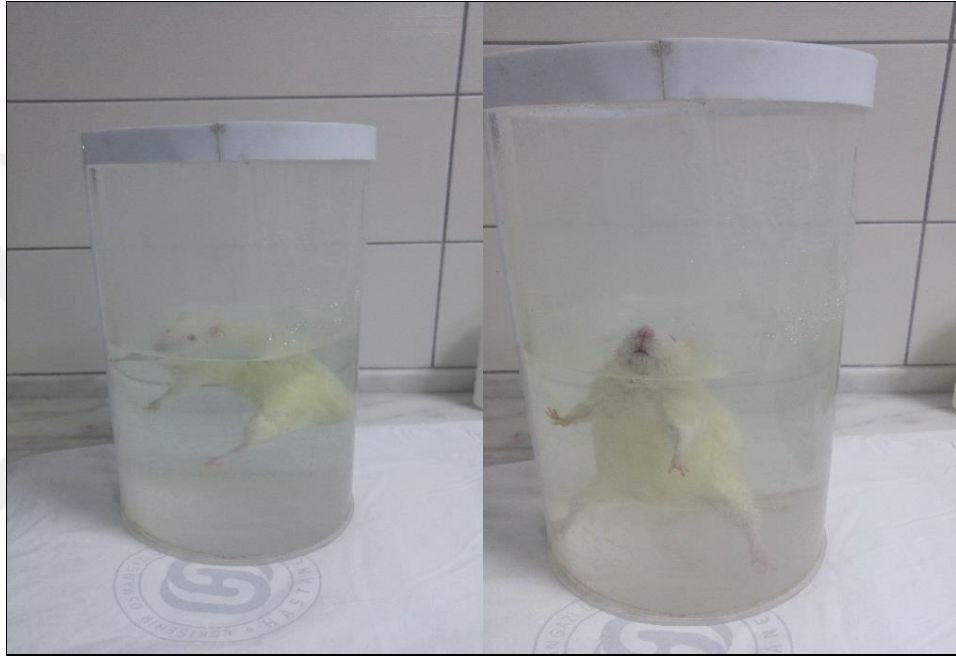


Şekil 3.2 Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği

3.3.3. Zorlu yüzdürme testi

Bu test ile sıçanların depresyon durumları değerlendirildi. Hayvanlar deneyden 24 saat önce 35 cm yüksekliğinde, 20 cm çapındaki pleksiglas malzemeden yapılmış silindir şeklinde bir tank kullanıldı. Bu tankın içine 21 cm yüksekliğe kadar 23-25 °C

sıcaklıkta su dolduruldu. Deney yapılacak sıçanlar 24 saat önceden bu tanklarda 15'er dakika yüzdürülerek alışmaları sağlandı. Deney esnasında her bir sıçan tanka konularak 5'er dakika yüzdürüldü. Dijital bir kamera vasıtasıyla yüzme ve hareketsiz durma davranışları kaydedilerek ölçümleri yapıldı. Sıçanların, hiç hareket etmeden 9 saniyeden daha fazla sürede hareketsiz kalmaları hareketsizlik (immobilite) ve ortamdaki uzaklaşma davranışları ise çırpınma (mobilité) süreleri olarak kayıt edildi. Sıçanın hareketsizlik davranışı depresyon göstergesi; çırpınma davranışı ise depresyonda olmadığını göstergesi olarak kabul edildi (Liebenberg vd., 2015).



Şekil 3.3 Zorlu yüzdürme testi düzeneği

3.3.4. *Tail clip (kuyruk sıkıştırma) testi*

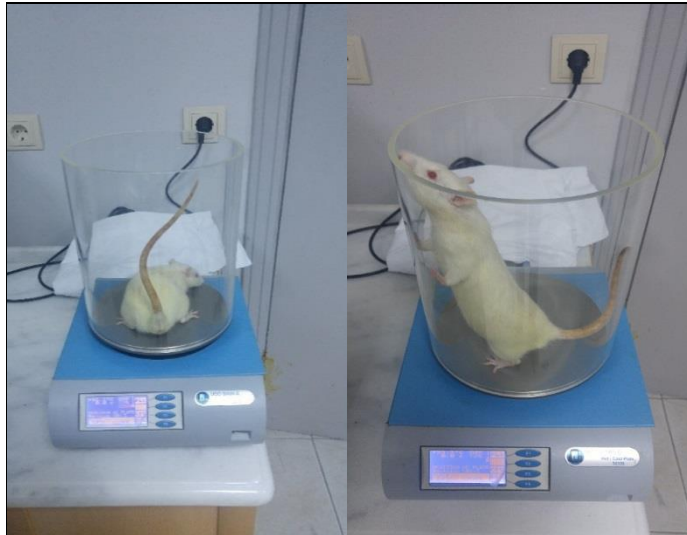
Bu test ile sıçanların santral spinal antinosisepsiyon yanıtları değerlendirildi. Sıçanların kuyruğu kuyruk ucunun 2 cm yukarısından bir bulldog klips ile tutturularak sıçanların mekanik uyarıya karşı duyarlılığı değerlendirildi. Hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğundaki klipsi çıkarma hamlesinde bulunarak klipsi ısırma ya kalkar veya klipse doğru hareket eder. Bu esnada klips geri alınır. Uygulamanın başladığı andan kuyruğa mekanik uyarı verilerek sıçanın kuyruğundaki klipsi çıkarmaya çalıştığı zamana kadar geçen süre tespit edildi. Doku hasarını önlemek için cut-off değeri 20 sn. olarak belirlendi (Kaygisiz vd., 2015).



Şekil 3.4 Kuyruk sıkıştırma testi düzenneği

3.3.5. *Hot plate (sıcak plaka) testi*

Bu test ile sıçanların santral supraspinal antinosisepsiyon yanıtları değerlendirildi. Sistem Temel olarak 55 ± 1 °C'ye ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşmaktadır. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde belli bölge sınırlarında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte pleksiglas silindirler kullanıldı. Yüzeye sıçanın bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar geçen süre tespit edildi. Hayvanın arka ayağını çekmesinin yanı sıra ayak çekme ve yalama, tekmeleme, sallama, dans etme veya sıçrama refleksleri de kabul edildi. Doku hasarını önlemek için cut-off süresi 20 sn. olarak belirlendi (Kaygisiz vd., 2015).



Şekil 3.5 Sıcak Plaka testi düzenneği

3.3.6. *Wrighting (kıvrınma) testi*

Bu test ile sıçanların periferik antinosiseptif yanıtları değerlendirildi. % 0.6 (60 mg/kg) asetik asit sıçanlara i.p olarak uygulandı. Temel davranış karın kaslarının kasılması ve arka ayaklarda eksitansiyondur. Asetik asit uygulandıktan 5 dakika sonra sıçanın germe hareketleri (sırt kemeri ve karın kaslarında gerginlik gelişimi, vücudun uzaması ve ön ayakların uzatılması) sayıldı. Hayvanın bu hareketleri 15 dakika boyunca sayılarak kaydedildi (Kaygisiz vd., 2015).

3.3.7. *Biyokimyasal Analizler*

Deney aşamaları bittikten hemen sonra ELISA çalışması için sıçanlar servikal dislokasyon ile ötenazi edildi. Ötenaziden hemen sonra sıçanların hipokampüsleri çıkarıldı. hipokampüs dokusu ise 0.7 ml Phosphate Buffer Saline (PBS) içerisine konularak homojenize edildi. Homojenize edilen dokular 3000 rpm' de 20 dakika santrifüj edildi. Daha sonra dokuların süpernatantları alınarak -80 °C'de ELISA tayinleri yapılana kadar muhafaza edildi. Hipokampüs doku homojenat süpernatantlarında öncelikle Shanghai YL Biotech Co. Ltd ELISA kitiyle kit protokolü uygulanarak protein tayini yapılmıştır (mg protein). Protein tayini yapılan doku homojenatlarında daha sonra, H₂S, NO, Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- α), Malondialdehit (MDA) ve Glutasyon (GSH) düzeylerinin tayini Shanghai YL Biotech Co. Ltd ELISA kitleri ile prosedürüne uygun olarak çalışılmış protein miktarlarına göre düzeyler oranlanarak sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 3.6 Beyinden izole edilen hipokampüs dokusu (6 mm)

3.4. İstatistiksel analiz

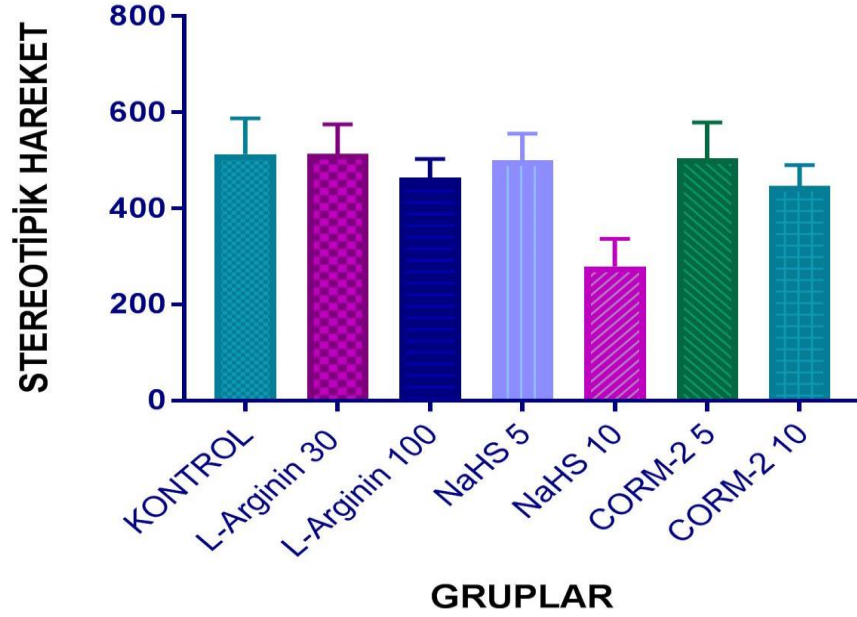
Sürekli nicel değişkenler; n, ortalama $\pm$ standart hata ve ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli değişkenler, Student's t testi, One Way Analysis of Variance ile analiz edilmiş olup, normal dağılım göstermeyen verilere ise Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks ve Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri IBM SPSS Statistics 21.00 paket programları ve GraphPad Prism 8 (San Diego, CA, USA) ile yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Lokomotor aktivite bulguları

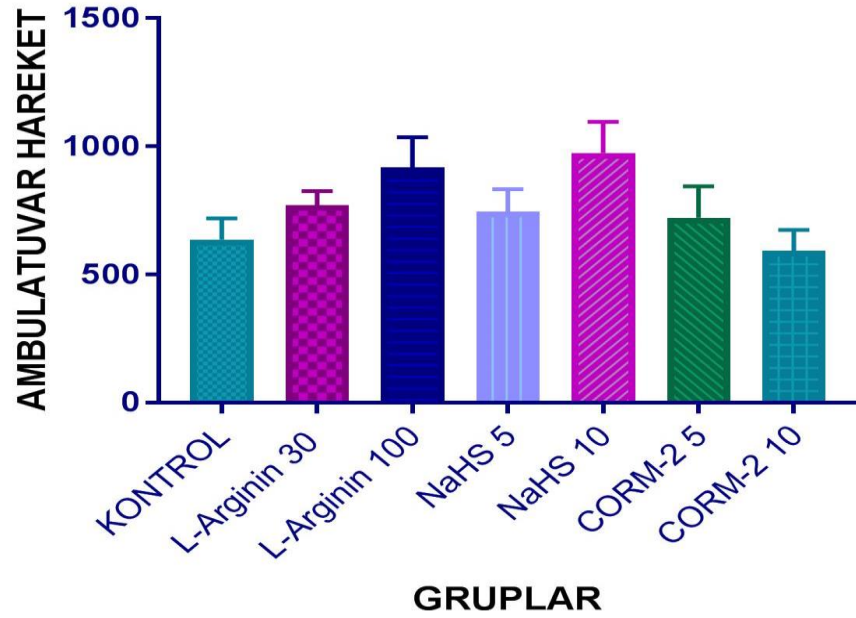
4.1.1. Stereotipik hareket bulguları



Şekil 4.1. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların stereotipik hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Stereotipik hareketlerin karşılaştırılmasında grupların hepsinde kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiklerinde ise kullanılan tüm maddelerin yüksek dozlarında istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da stereotipik hareketlerde azalma olduğu gözlenmiştir. Özellikle NaHS 10 mg/kg dozunda stereotipik hareketlerde belirgin bir azalma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadığı gözlenmiştir.

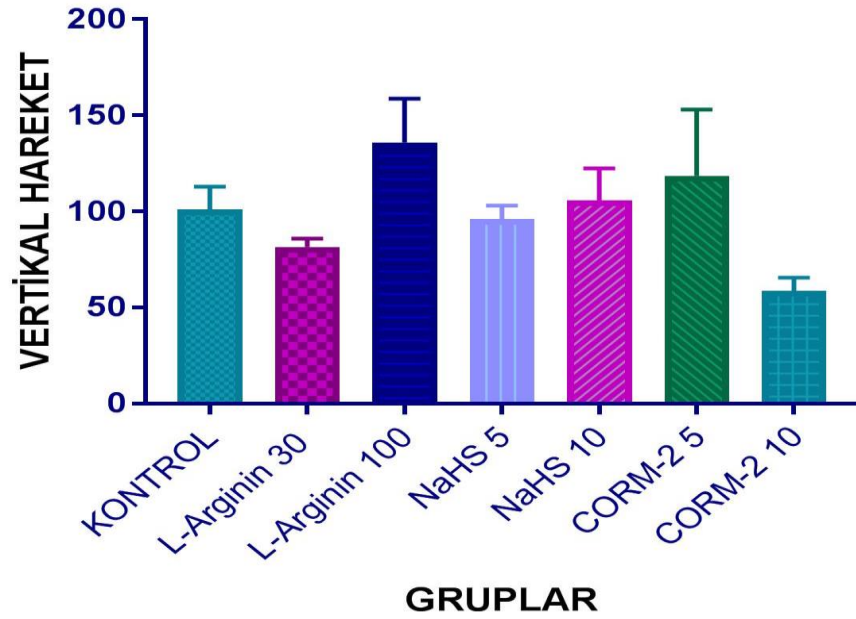
4.1.2. Ambulatuvar hareket bulguları



Şekil 4.2. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların ambulatuvar hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7).

Ambulatuvar hareketlerin karşılaştırılmasında grupların hepsinde kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemekle ($p>0,05$) birlikte ambulatuvar hareketlerde artış olduğu gözlenmiştir. L-Arginin ve NaHS'nin yüksek dozlarında istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte ambulatuvar hareketlerde artma olduğu, CORM-2'nin ise düşük dozunda yüksek doza oranla istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da ambulatuvar hareketlerde artış olduğu gözlenmiştir.

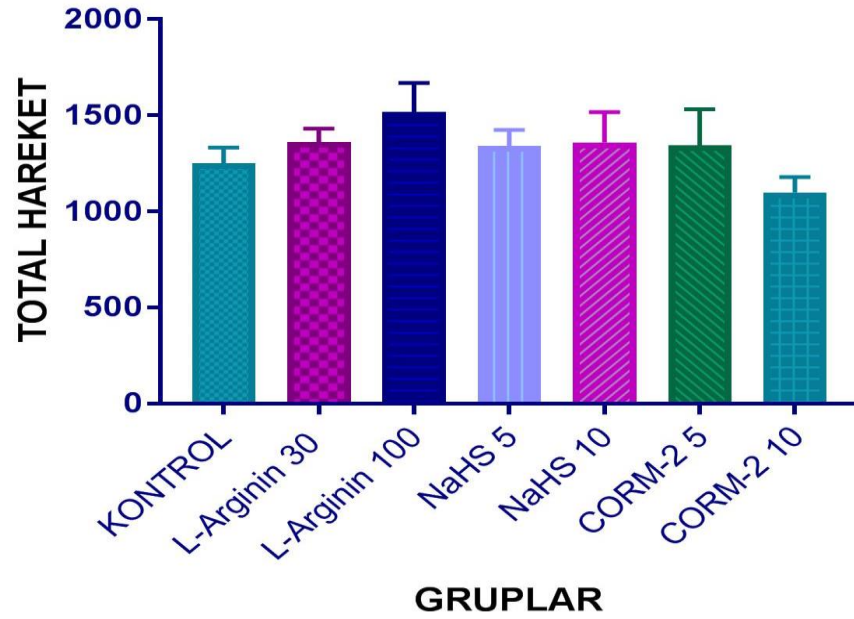
4.1.3. Vertikal hareket bulguları



Şekil 4.3. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların vertikal hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7).
(Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Vertikal hareketlerin karşılaştırılmasında grupların hepsinde kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). L-Arginin ve NaHS'nin yüksek dozlarında istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte vertikal hareketlerde belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. CORM-2 10 mg/kg ise vertikal hareketleri azaltmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

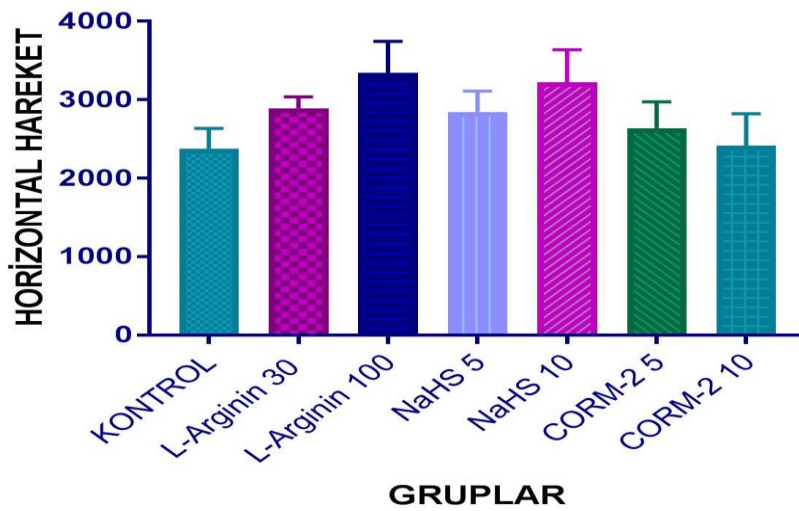
4.1.4. Total hareket bulguları



Şekil 4.4. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların total hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Total hareketlerin karşılaştırılmasında grupların hepsinde kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$).

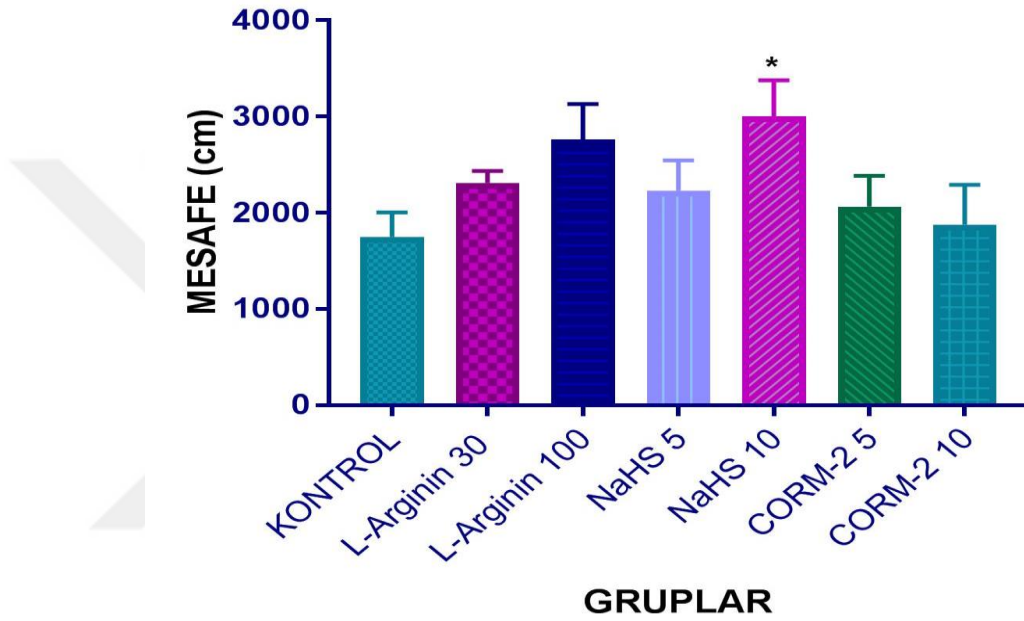
4.1.5. Horizontal hareket bulguları



Şekil 4.5. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların horizontal hareketlerindeki etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Horizontal hareketlerin karşılaştırılmasında grupların hepsinde, kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). L-Arginin ve NaHS'nin yüksek dozlarında istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte horizontal hareketlerde belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. CORM-2 10 mg/kg ise horizontal hareketleri azaltmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

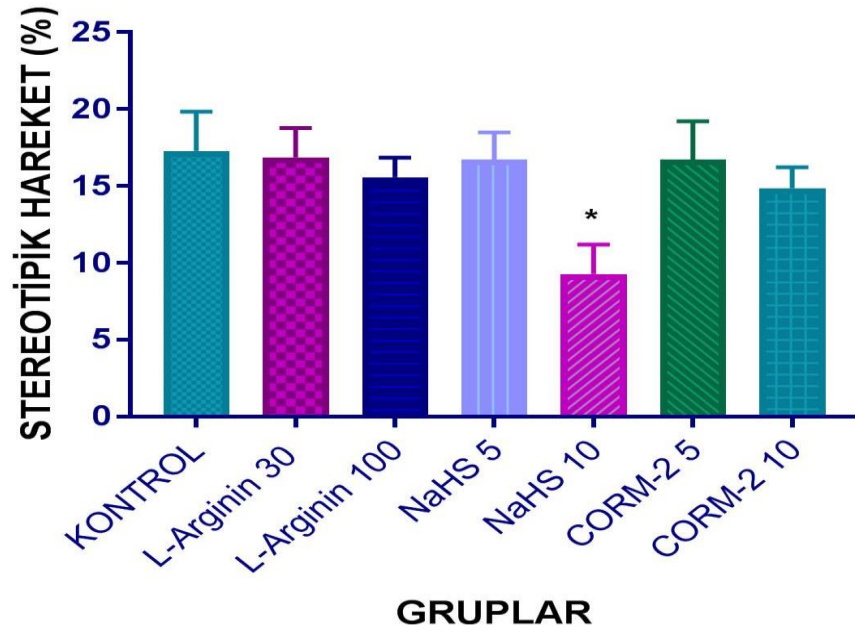
4.1.6. Alınan mesafe bulguları



Şekil 4.6. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların aldıkları mesafeye etkilerinin karşılaştırılması (* $p<0,05$; kontrol grubuna oranla). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Alınan mesafeye ilişkin veriler karşılaştırıldığında NaHS 10 mg/kg'nin sıçanların kat ettiği mesafeyi kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı gözlenmiştir ($p<0,05$). Yine L-Argininin yüksek dozu düşük doz ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sıçanların kat ettiği mesafeyi belirgin bir şekilde artırdığı gözlenmiştir. CORM-2'nin ise 5 mg/kg dozunda yüksek doz ve kontrol (SF) grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da sıçanların kat ettiği mesafede artış yaptığı gözlenmiştir.

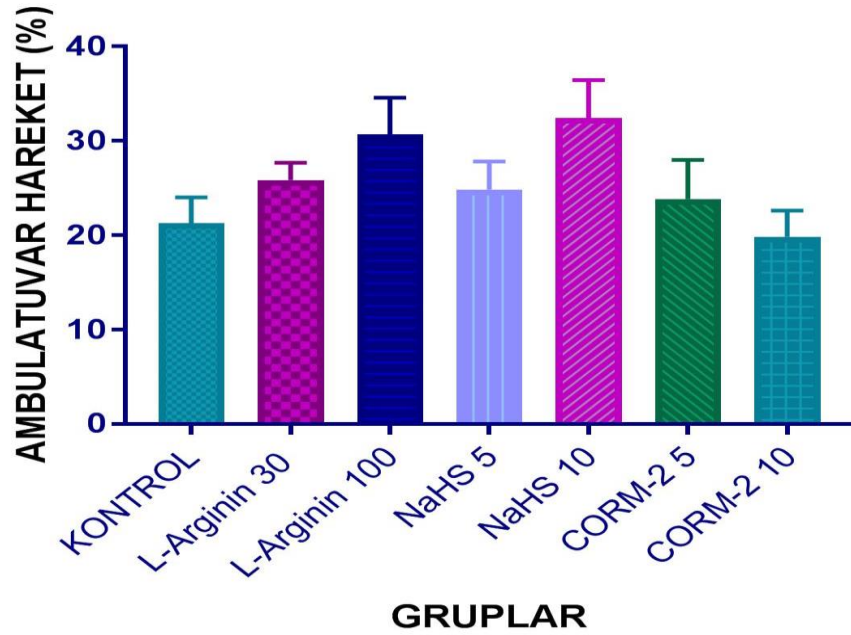
4.1.7. Stereotipik hareket yüzdesi bulguları



Şekil 4.7. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların Stereotipik hareketlerinin yüzdesine etkilerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$; kontrol grubuna oranla). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Stereotipik hareketlerin yüzdesine ilişkin veriler karşılaştırıldığında NaHS 10 mg/kg'nin, sıçanların stereotipik hareketlerinin yüzdesini kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı gözlenmiştir ($p < 0,05$). Yine L-Arginin ve CORM-2'nin yüksek dozlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sıçanların yüzde stereotipik hareketlerini kontrol grubuna göre azalttığı gözlenmiştir.

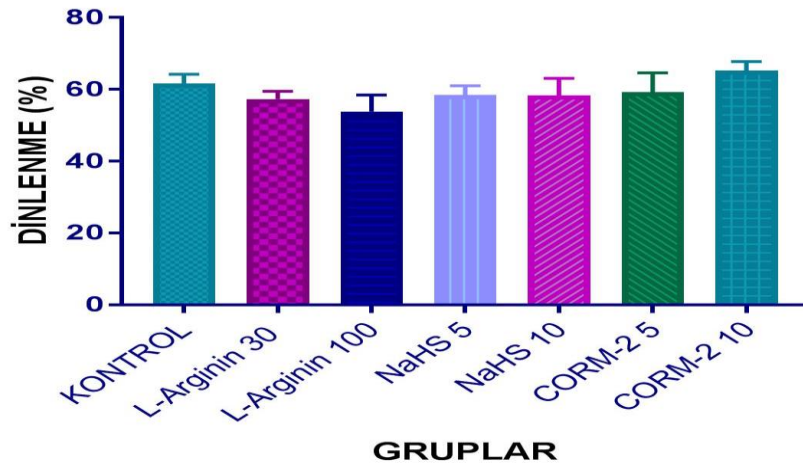
4.1.8. Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları



Şekil 4.8. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların Ambulatuvar hareketlerinin yüzdesine etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Ambulatuvar hareketlerin yüzdesine ilişkin verilerin karşılaştırılmasında grupların hepsinde kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$).

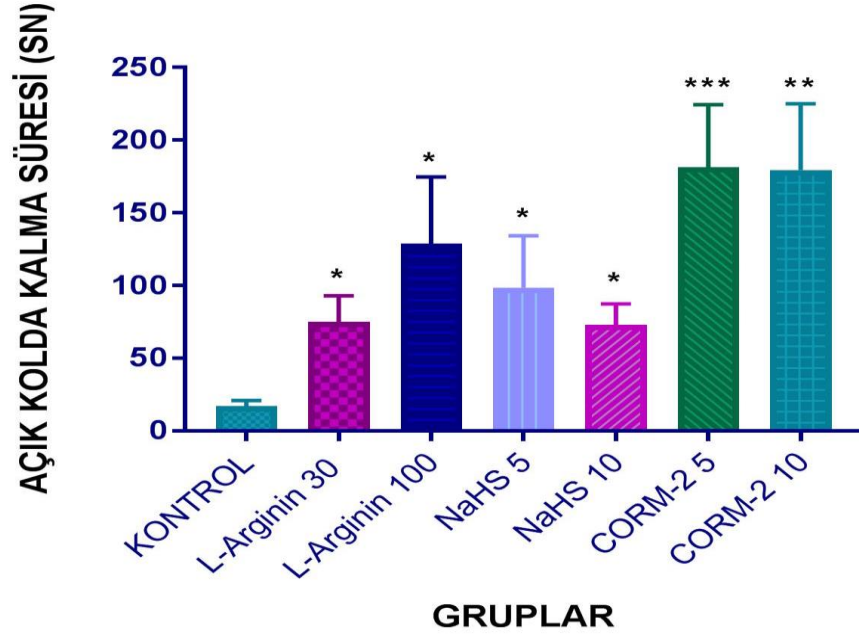
4.1.9. Dinlenme yüzdesi bulguları



Şekil 4.9. Lokomotor aktivite testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin, sıçanların dinlenme yüzdelere etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Dinlenme yüzdelere ilişkin verilerin karşılaştırılmasında grupların hepsinde kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$).

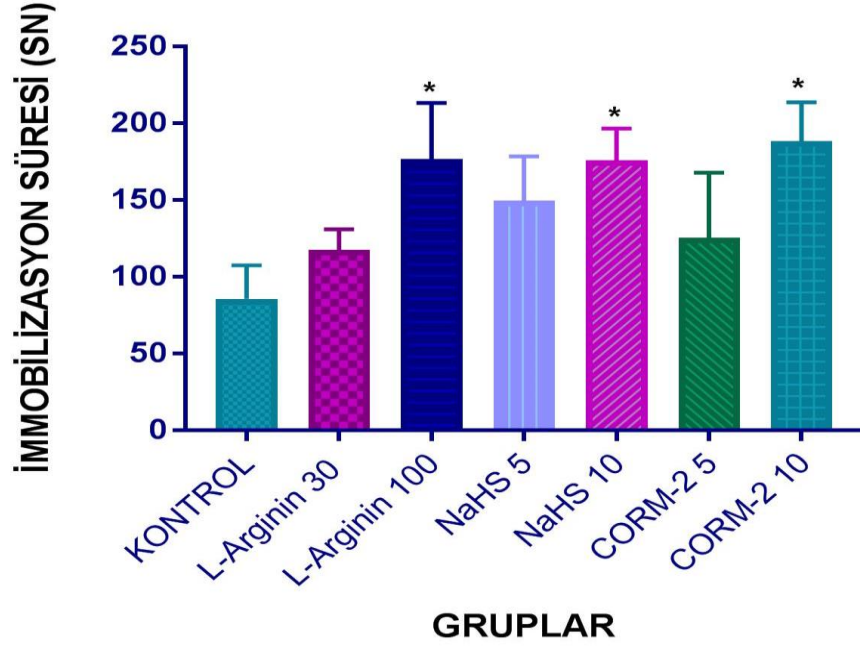
4.2. Yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze) bulguları



Şekil 4.10. Yükseltilmiş artı labirent testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların açık kolda kalma sürelerine göre anksiyolitik etkilerinin karşılaştırılması (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna oranla). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Yükseltilmiş artı labirent testinde L-Arginin her iki dozda da sıçanların açık kolda kalma sürelerini kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde doz bağımlı artırmıştır ($p<0,05$). NaHS ise yine her iki dozda, sıçanların açık kolda kalma sürelerini kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırmıştır ($p<0,05$). CORM-2 5 mg/kg dozunda kontrol (SF) grubuna göre sıçanların açık kolda kalma sürelerini istatistiksel olarak belirgin bir şekilde artırırken ($p<0,001$), CORM-2 10 mg/kg dozunda da kontrol (SF) grubuna göre sıçanların açık kolda kalma sürelerinde istatistiksel olarak artış gözlemlendi ($p<0,01$). Yine CORM-2'nin her iki dozunda da sıçanların açık kolda kalma sürelerinde diğer gruplara göre belirgin olarak artış gözlemlendi. Sonuç olarak tüm maddelerin hem düşük hem de yüksek dozlarında anksiyolitik etkiye sahip olabileceği izlenimi edinilmiştir.

4.3. Zorlu yüzdürme testi bulguları

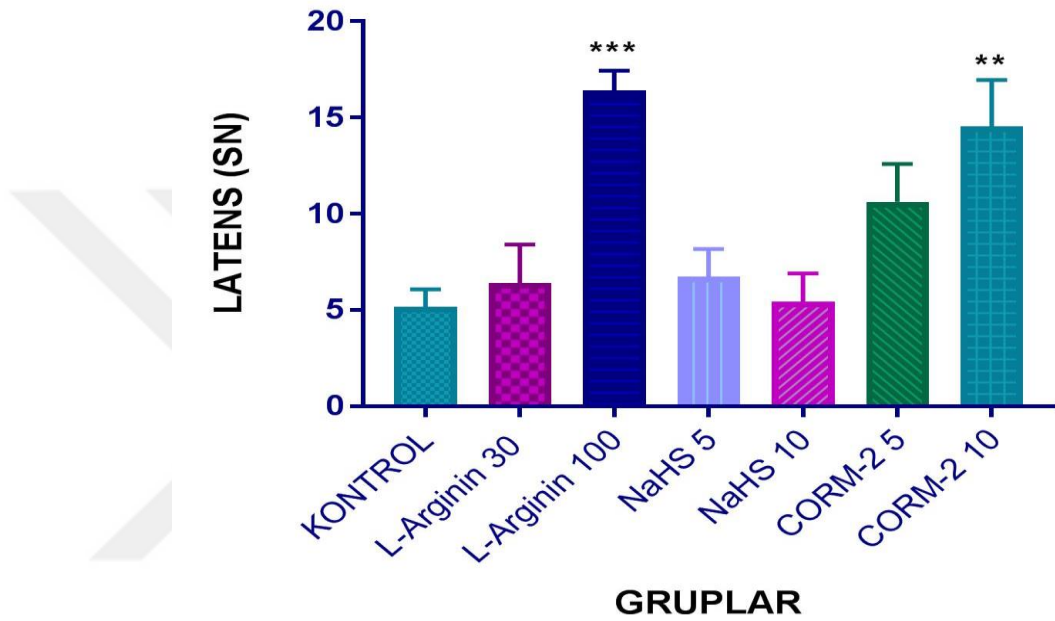


Şekil 4.11. Zorlu yüzdürme testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların hareketsiz (immobilite) kalma sürelerine göre antidepresan-benzeri etkilerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$; kontrol grubuna oranla). (n=7) (Student's t testi)

Zorlu yüzdürme testinde L-arginin her iki dozda da sıçanların immobilité sürelerini kontrol (SF) grubuna göre artırdığı, yüksek dozdaki L-argininin ise immobilité sürelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı gözlenmiştir (* $p < 0,05$). Yine yüksek dozdaki L-arginin düşük doza oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin bir şekilde immobilité süresini daha uzun tutmuştur. NaHS ise her iki dozda da sıçanların immobilité sürelerini kontrol (SF) grubuna göre artırdığı, yüksek dozdaki NaHS'nin ise immobilité sürelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı gözlenmiştir (* $p < 0,05$). Yine yüksek dozdaki NaHS düşük doza oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin bir şekilde immobilité süresini daha uzun tutmuştur. CORM-2 ise her iki dozda da sıçanların immobilité sürelerini kontrol (SF) grubuna göre artırdığı, yüksek dozdaki CORM-2'nin ise immobilité sürelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı gözlenmiştir (* $p < 0,05$). Yine yüksek dozdaki CORM-2 düşük doza oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin bir şekilde immobilité süresini daha uzun tutmuştur. Sonuç olarak tüm maddelerin depresan etki yaptığı düşünülmektedir.

Zorlu yüzdürme testi, Mann-Whitney U testine göre değerlendirildiğinde ise yalnızca NaHS, 10 mg/kg ve CORM-2, 10 mg/kg dozlarında sıçanların immobilité sürelerini kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı gözlenmiştir (* $p<0,05$).

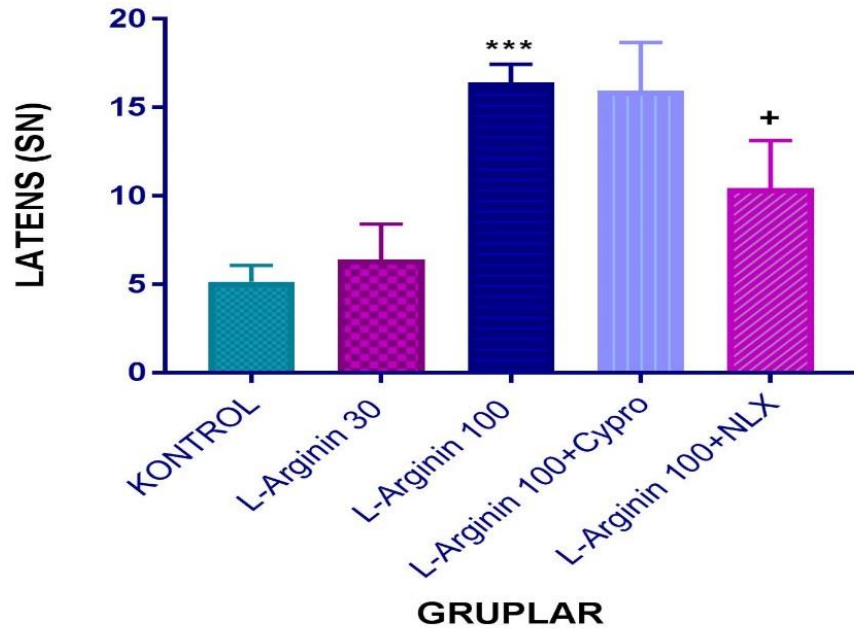
4.4. Tail clip testi bulguları



Şekil 4.12. Tail Clip testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların yanıt verme sürelerine göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması (** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna oranla). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

L-Arginin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 30 mg/kg dozunda, kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). L-Arginin 100 mg/kg dozunda ise kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($p<0,001$). NaHS, uyguladığımız her iki dozda da kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p>0,05$). CORM-2 ise uyguladığımız 5mg/kg dozunda, kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken ($p>0,05$), 10 mg/kg dozunda kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($p<0,01$). Sonuç olarak L-Arginin ve CORM-2 yüksek dozlarda sıçanlarda kuyruk sıkıştırma testine yanıt verme sürelerini geciktirerek santral spinal antinosiseptif etki gösterdikleri tespit edildi.

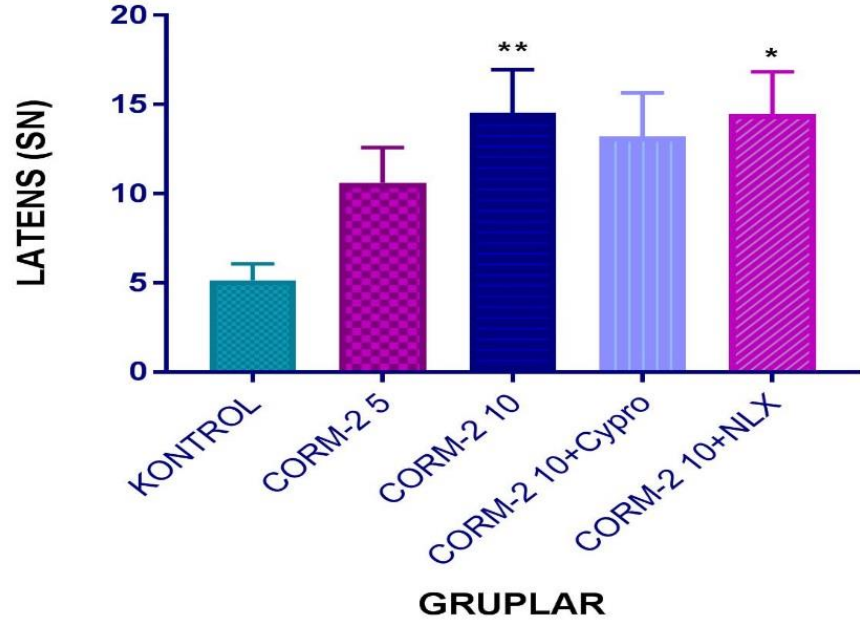
4.4.1. L-Arginin-Siproheptadin ve L-Arginin-Naloksonun tail clip testi bulguları



Şekil 4.13. Tail Clip testinde L-Arginin 100 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve L-Arginin 100 mg/kg+Nalokson'un sıçanların yanıt verme sürelerine etkilerinin karşılaştırılması. (***) $p<0,001$; kontrol grubuna oranla, + $p<0,05$; L-Arginin 100 mg/kg'a oranla). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks) Cypro: Siproheptadin, NLX: Nalokson

L-Arginin 100 mg/kg ve siproheptadin 100 µg/kg olarak birlikte uygulandığı sıçanlarda, L-Arginin 100 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında siproheptadinin latensinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). L-Arginin 100 mg/kg ve Nalokson 5 mg/kg olarak birlikte uygulandığı sıçanlarda ise L-Arginin 100 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında, naloksonun latensi anlamlı bir şekilde azalttığı gözlemlendi ($p<0,05$). Sonuç olarak siproheptadinin L-Argininin yüksek dozundaki antinosiseptif etkiyi değiştirmezken, naloksonun, L-Argininin yüksek dozundaki antinosiseptif etkiyi azalttığı tespit edildi. Dolayısıyla L-Argininin santral spinal antinosiseptif etkisine opioderjik sistemin de katkısı olduğu izlenimi edinilmiştir.

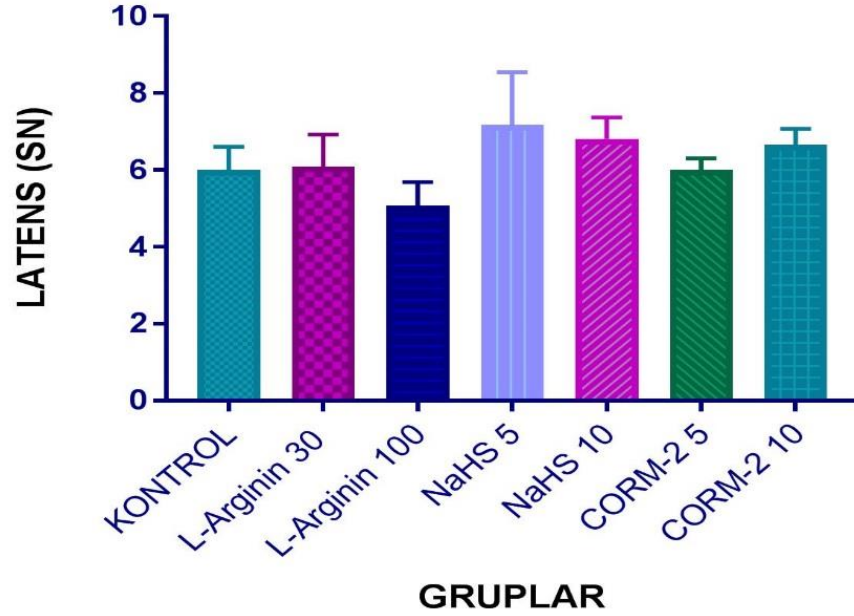
4.4.2. CORM 2-Siproheptadin ve CORM 2-Naloksonun tail clip testi bulguları



Şekil 4.14. Tail Clip testinde CORM-2 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve CORM-2 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg'nin sıçanların yanıt verme sürelerine etkilerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; kontrol grubuna oranla). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)
Cypro: Siproheptadin, NLX: Nalokson

CORM-2 10 mg/kg ve siproheptadin 100 µg/kg olarak birlikte uygulandığı sıçanlarda, CORM-2 10 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında siproheptadinin latensinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Sonuç olarak siproheptadinin, CORM-2'nin yüksek dozundaki antinosiseptif etkiyi değiştirmedığı ancak kontrole göre de farklılık bulunmadığı saptandı. CORM-2 10 mg/kg ve Nalokson 5 mg/kg'nin birlikte uygulandığı sıçanlarda, CORM-2 10 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında naloksonun sıçanların latensinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığı ($p > 0,05$) ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık oluşturduğu ($p < 0,05$) gözlemlendi. Sonuç olarak naloksonun, CORM-2'nin yüksek dozundaki antinosiseptif etkiyi değiştirmedığı tespit edildi.

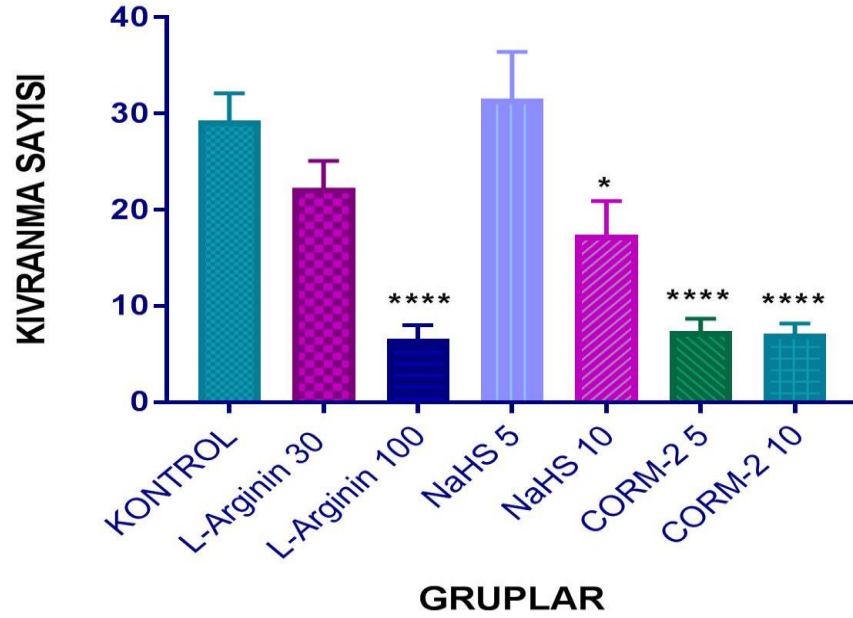
4.5. Hot plate testi bulguları



Şekil 4.15. Hot Plate testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların yanıt verme sürelerine göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$). (n=7) (One Way Analysis of Variance)

Hot Plate testinde, tüm madde gruplarında kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Sonuç olarak kullanmış olduğumuz bu maddelerin santral supraspinal antinosiseptif etki göstermediği tespit edilmiştir.

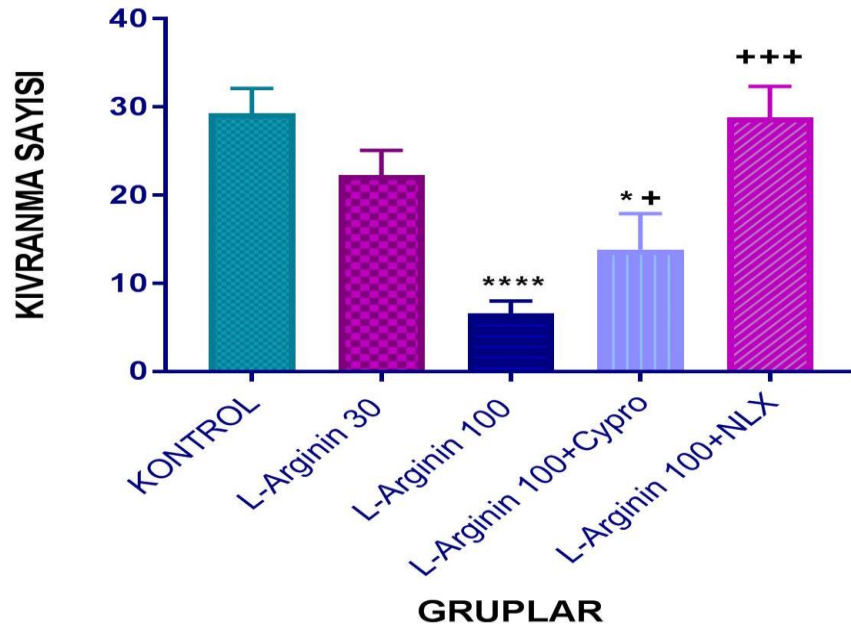
4.6. Wrighting testi bulguları



Şekil 4.16. Wrighting testinde L-Arginin (30-100 mg/kg), NaHS (5-10 mg/kg) ve CORM-2 (5-10 mg/kg)'nin sıçanların kıvrınma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$; kontrol grubuna oranla). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

L-Arginin 30 mg/kg dozunda, kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p > 0,05$). L-Arginin 100 mg/kg dozunda ise kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak sıçanların kıvrınma sayılarını anlamlı olarak azalttı ($p < 0,0001$). NaHS, 5 mg/kg dozunda kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p > 0,05$). NaHS, 10 mg/kg dozunda ise kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak sıçanların kıvrınma sayılarını anlamlı olarak azalttı ($p < 0,05$). Uygulamış olduğumuz her iki CORM-2 dozu ise kontrol (SF) grubuna göre istatistiksel olarak sıçanların kıvrınma sayılarını anlamlı olarak azalttı ($p < 0,0001$). Sonuç olarak L-Arginin ve NaHS yüksek dozlarda, CORM-2 ise her iki dozda sıçanların kıvrınma sayılarında anlamlı bir azalma yaparak periferik antinosiseptif etki gösterdikleri tespit edilmiştir.

4.6.1. L-Arginin-Siproheptadin ve L-Arginin-Naloksonun wrighting testi bulguları

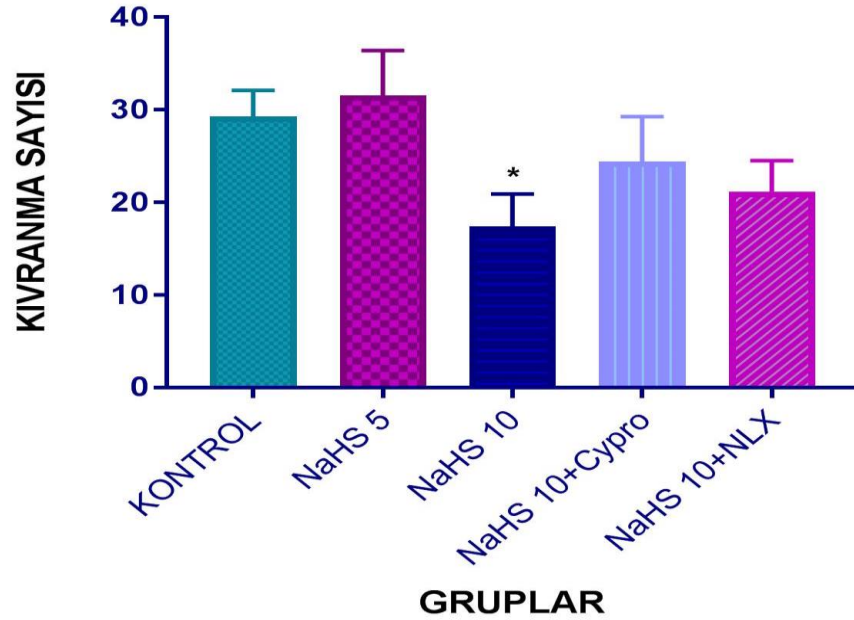


Şekil 4.17. Wrighting testinde L-Arginin 100 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve L-Arginin 100 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg 'nin sıçanların kıvrınma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması (* $p<0,05$, **** $p<0,0001$; kontrol grubuna oranla, + $p<0,05$, ++ $p<0,001$; L-Arginin 100 mg/kg'a oranla). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks) Cypro: Siproheptadin, NLX: Nalokson

L-Arginin 100 mg/kg ve Siproheptadin 100 µg/kg olarak birlikte uygulandığında, L-Arginin 100 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında siproheptadinin istatistiksel olarak sıçanların kıvrınma sayılarını anlamlı bir şekilde artırdığı gözlemlendi ($p<0,05$). Sonuç olarak siproheptadinin, L-Argininin yüksek dozundaki antinosiseptif etkisini azalttığı tespit edildi. Dolayısıyla L-Argininin periferik antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin de katkısı olduğu izlenimi edinilmiştir.

L-Arginin 100 mg/kg ve Nalokson 5 mg/kg olarak birlikte uygulandığında, L-Arginin 100 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında naloksonun istatistiksel olarak sıçanların kıvrınma sayılarını anlamlı bir şekilde artırdığı gözlemlendi ($p<0,001$). Sonuç olarak naloksonun, L-Argininin yüksek dozundaki antinosiseptif etkiyi azalttığı ve sıçanların kıvrınma sayılarının neredeyse kontrol grubuna yaklaştığı tespit edildi. Dolayısıyla L-Argininin periferik antinosiseptif etkisini serotonerjik sistem üzerinden yaptığı gibi aynı zamanda daha güçlü bir şekilde opioid sistem üzerinden yaptığı izlenimi edinilmiştir.

4.6.2. NaHS-Siproheptadin ve NaHS-Naloksonun wrighting testi bulguları

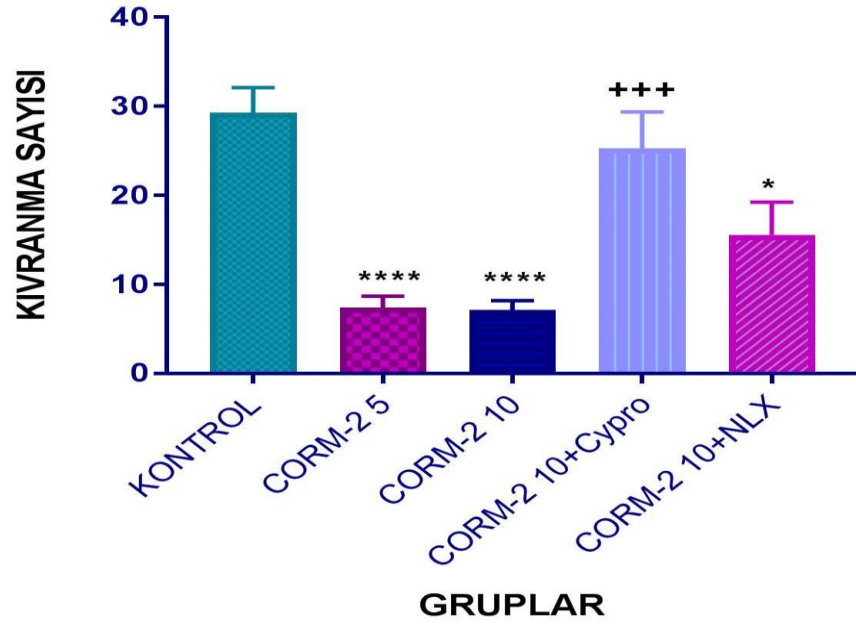


Şekil 4.18. Wrighting testinde NaHS 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve NaHS 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg'nin sıçanların kıvranma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$; kontrol grubuna oranla). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)
Cypro: Siproheptadin, NLX: Nalokson

NaHS 10 mg/kg ve Siproheptadin 100 µg/kg olarak birlikte uygulandığında, NaHS 10 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak siproheptadinin sıçanların kıvranma sayılarında anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Yine bu grup ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Sonuç olarak siproheptadinin, NaHS 10 mg/kg'nin oluşturduğu periferik antinosiseptif etkiyi belirgin bir şekilde azalttığı için bu etkide serotonerjik sistemin katkısı olabileceği izlenimi edinilmiştir.

NaHS 10 mg/kg ve Nalokson 5 mg/kg olarak birlikte uygulandığında, NaHS 10 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak naloksonun sıçanların kıvranma sayılarında anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Sonuç olarak kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da nalokson, NaHS'nin 10 mg/kg dozundaki antinosiseptif etkisini bir ölçüde azaltmıştır. Bu nedenle bu etkide opioid sistem de kısmen katkısının olduğu izlenimi edinilmiştir.

4.6.3. CORM 2-Siproheptadin ve CORM 2-Naloksonun wrighting testi bulguları



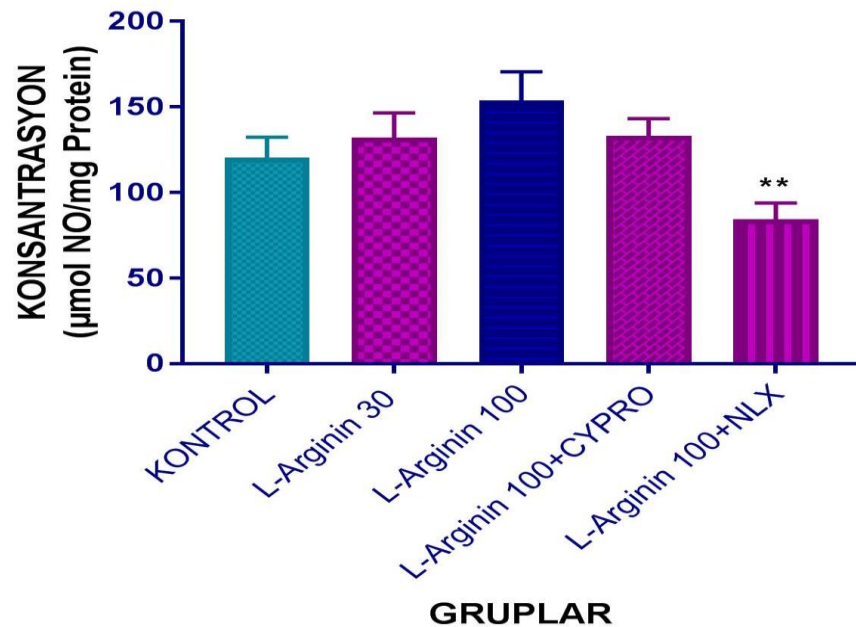
Şekil 4.19. Wrighting testinde CORM-2 10 mg/kg + Siproheptadin 100 µg/kg ve CORM-2 10 mg/kg + Nalokson 5 mg/kg'nin sıçanların kıvrınma sayılarına göre antinosiseptif etkilerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$; kontrol grubuna oranla, +++ $p < 0,001$ CORM-2 10 mg/kg'a oranla). (n=7). (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks) Cypro: Siproheptadin, NLX: Nalokson

CORM-2 10 mg/kg ve Siproheptadin 100 µg/kg olarak birlikte uygulandığında, CORM-2 10 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak siproheptadinin sıçanların kıvrınma sayılarını anlamlı bir şekilde artırdığı gözlemlendi ($p < 0,001$). Sonuç olarak siproheptadinin, CORM-2'nin 10 mg/kg dozundaki antinosiseptif etkisini azalttığı tespit edildi. Dolayısıyla CORM-2'nin periferik antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin katkısı olduğu izlenimi edinilmiştir.

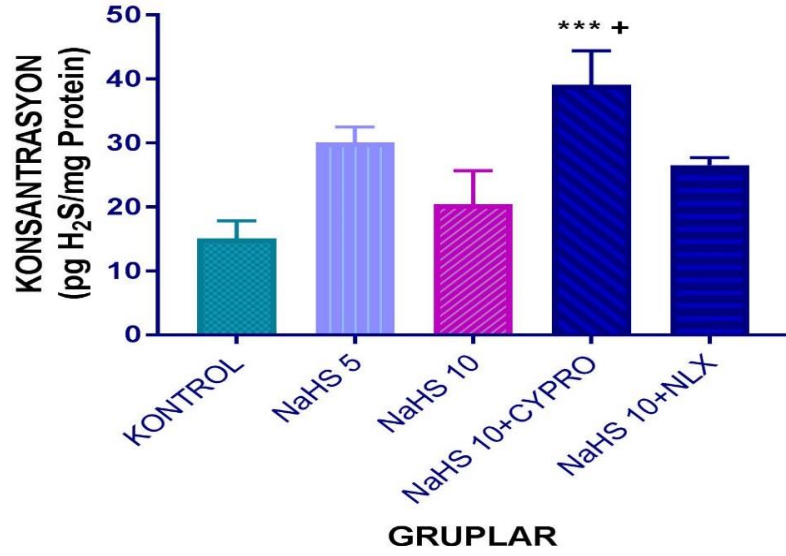
CORM-2 10 mg/kg ve Nalokson 5 mg/kg olarak birlikte uygulandığında, CORM-2 10 mg/kg grubu ile karşılaştırıldığında Naloksonun sıçanların kıvrınma sayılarında artış meydana getirdiği fakat istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Sonuç olarak naloksonun, CORM-2'nin 10 mg/kg dozundaki antinosiseptif etkisini belirgin bir şekilde azalttığı ve CORM-2'nin periferik antinosiseptif etkisinde opioderjik sistemin katkısının olabileceği izlenimi edinilmiştir.

4.7. Biyokimyasal bulgular

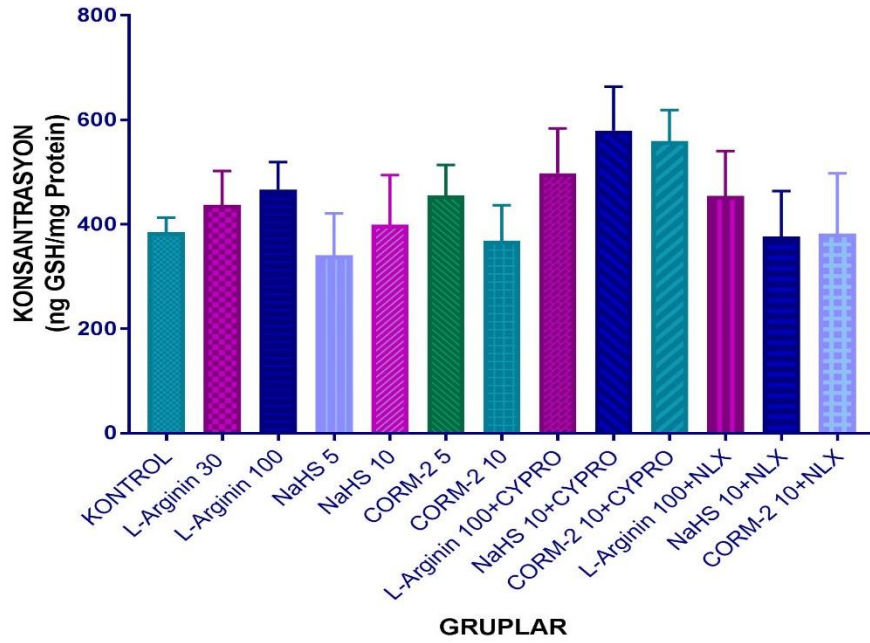
Biyokimyasal değerlendirmelerde NO, H₂S, GSH, TNF- α ve MDA düzeyleri değerlendirilmiştir. NO ve H₂S’de istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken GSH, TNF- α ve MDA’da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Hipokampus dokusundaki NO seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-arginin 100 mg/kg’da, kontrol grubuna oranla bir artış olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir. L-Arginin 100mg/kg+Nalokson 5mg/kg grubunda NO seviyesinde, L-Arginin 100 mg/kg grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (şekil.4.20.). Hipokampus dokusundaki H₂S seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, NaHS 5 mg/kg, NaHS 10 mg/kg ve NaHS 10 mg/kg+Nalokson 5 mg/kg gruplarında önemli bir artış olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir. NaHS 10 mg/kg+Cypso 100 μ g/kg grubunun H₂S seviyesinde ise, kontrol grubuna ve NaHS 10mg/kg grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (şekil.4.21.). Sıçanların hipokampus dokusunda GSH, TNF- α ve MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir (şekil.4.22,23,24.).



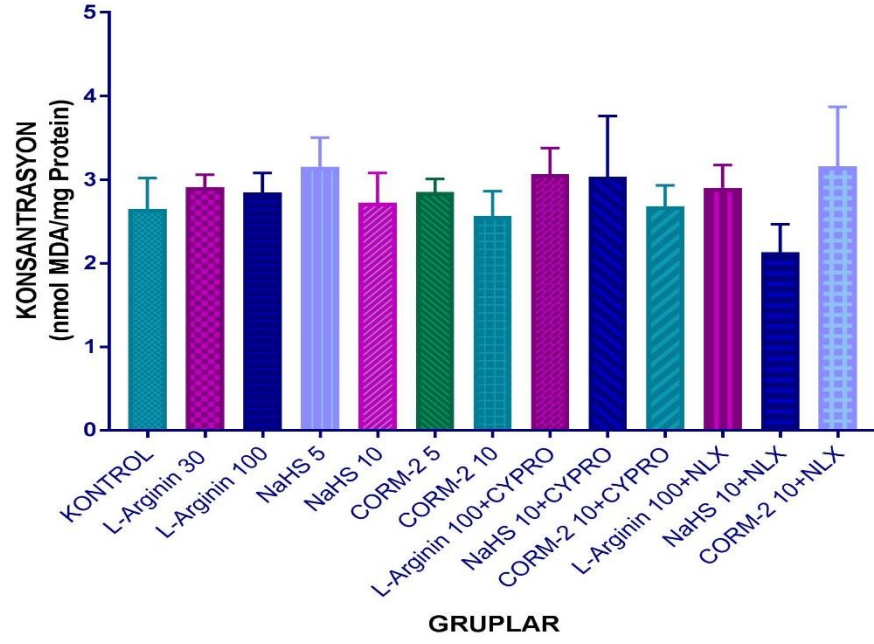
şekil 4.20. Hipokampus dokusunda sıçanların Nitrik oksit seviyelerinin gosterilmesi (**p<0,01, L-Arginin 100 mg/kg grubuna oranla). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, Tukey’s) Cypro: Siproheptadin, NLX: Nalokson



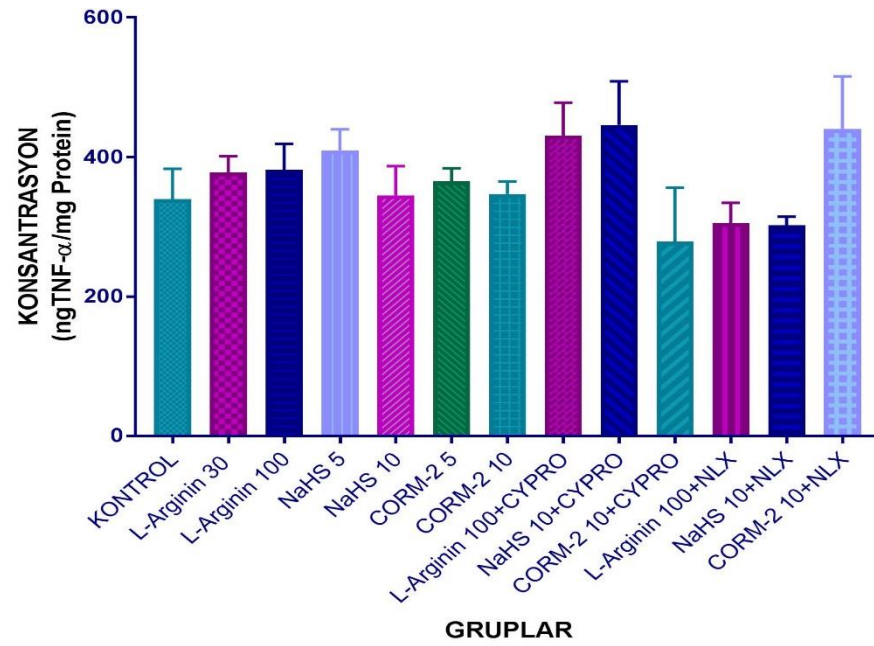
Şekil 4.21. Hipokampus dokusunda sıçanların Hidrojen sülfür seviyelerinin gösterilmesi. (**p<0,01; Kontrol grubuna oranla, +p<0,05; NaHS 10 mg/kg grubuna oranla). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, Tukey's) Cypro: Siproheptadin, NLX: Nalokson



Şekil 4.22. Hipokampus dokusunda sıçanların GSH seviyelerinin gösterilmesi (p>0,05). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, Tukey's)



Şekil 4.23. Hipokampus dokusunda sıçanların MDA seviyelerinin gösterilmesi ($p>0,05$). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, Tukey's)



Şekil 4.24. Hipokampus dokusunda sıçanların TNF- α seviyelerinin gösterilmesi ($p>0,05$). (n=7) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, Tukey's)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda L-arginin (30 ve 100 mg/kg), NaHS (5 ve 10 mg/kg) ve CORM-2'nin (5 ve 10 mg/kg) ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine olan etkilerini araştırdık. Sıçanlarda ağrının ölçülmesinde Tail clip, Hot Plate ve Kıvrınma testleri uygulanırken, depresyonun ölçülmesinde zorlu yüzdürme testi, anksiyetenin ölçülmesinde ise yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmıştır. Aynı zamanda sıçanların lokomotor aktiviteleri de ölçülmüştür. Son olarak sıçanlardan alınan hipokampus doku örneklerinde ELISA yöntemiyle NO, H₂S, GSH, MDA ve TNF- α düzey ölçümleri yapılmıştır.

Tail Clip testinde; L-Arginin ve CORM-2'nin yüksek dozları latensi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzatırken, NaHS anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Siproheptadin L-Arginin ve CORM-2'nin antinosiseptif etkilerinde değişiklik göstermezken, Naloksonun ise L-Argininin antinosiseptif etkisini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı, CORM-2'nin antinosiseptif etkisini ise değiştirmedığı gözlemlendi. Hot Plate testinde ise tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Kıvrınma testinde; L-Arginin ve NaHS'nin yüksek dozlarında, CORM-2'nin ise her iki dozunda sıçanların kıvrınma sayılarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Siproheptadinin L-Arginin ve CORM-2'nin yüksek dozlarındaki antinosiseptif etkisini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı, NaHS'nin etkisinde ise anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlemlendi. Naloksonun ise L-Argininin yüksek dozundaki antinosiseptif etkisini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltırken, NaHS'nin etkisinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlemlendi. Nalokson, CORM-2'nin antinosiseptif etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma yapmasa da sıçanların kıvrınma sayılarında belirgin bir artış yaptığı gözlemlendi. Bu sonuçlara bakarak NO ve CO spinal düzeyde antinosiseptif etki gösterirken her üç mediyatörün supraspinal düzeyde antinosiseptif etki göstermediği düşünülür. Oysa her üçünün de periferik yolla antinosiseptif etki gösterdiği izlenmiştir.

Yükseltilmiş artı labirent testinde uygulamış olduğumuz tüm maddeler sıçanların açık kolda kalma sürelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde artırdı. Zorlu yüzdürme testinde ise yine tüm maddeler sıçanların immobilité sürelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde artırdı. Bu sonuçlara bakarak her üç ajanın da anksiyolitik aktivite gösterdiği, ancak depresyona eğilim oluşturduğu düşünülebilir.

Lokomotor aktivite testinde; NaHS'nin yüksek dozunun sıçanların kat ettiği mesafeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artırdığı, stereotipik hareketlerin yüzdesini ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalttığı gözlemlendi.

NO'nun, ilk olarak endotelden salgılanan gevşetici faktör olarak değerlendirilmesi yanında, şimdi vücutta birçok hücre tarafından sentezlenip salıverilen bir mesajlaşma molekülü olduğu ortaya çıkmıştır. NO; Bellek oluşumu, nöronal aktivite ve kan akışı arasındaki koordinasyon, ağrı modülasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır (Tuteja vd., 2004). NO'nun birçok çalışmada antinosisseptif etki gösterdiği gözlenmiştir (Ambriz-Tututi vd., 2005; S.-R. Chen vd., 2017). Yapılan birçok çalışmada NO'nun ağrı yolları üzerinde önemli etkisi olduğu tespit edilmiştir (Bujalska-Zadrozny, Wolińska, Leśniak, & Sacharczuk, 2016; Cury vd., 2011; Nazeri vd., 2014; Volke vd., 2003). Birçok fizyolojik süreçte rol oynamakta olduğunu ve bazı kanıtlar NO'nun ağrı modülasyonunda karmaşık bir rol oynadığını göstermiştir. NO, omuriliğin dorsal boynuzunda nosisseptif süreçleri içeren ve merkezi duyarlılığın gelişmesine katkıda bulunan önemli bir nörotransmitterdir. Diğer taraftan, NO'nun periferde ve SSS'de nosisepsiyonu inhibe ettiği deneysel verilerle kanıtlanmıştır. Bunlara ek olarak NO'nun opioidlerin ve diğer analjeziklerin, analjezik etkisine aracılık ettiği de belirlenmiştir (Cury vd., 2011).

Nitrik Oksit prekürsörleri veya NOS inhibitörleri kullanılarak yapılan sıçan çalışmalarında formalin testi, tail flick ve karragen ile indüklenen ağrı modelleri uygulanmış ve bu ağrı modelleri üzerinde NO'nun antinosisseptif etki gösterdiği gözlenmiştir (Abbasnezhad, Khazdair, & Kianmehr, 2016; Gediz, Nacitarhan, Minareci, & Sadan, 2015; Ghorbanzadeh, Kheirandish, & Mansouri, 2019). Bu çalışmamızda NO'nun antinosisseptif etkisini değerlendirmek amacıyla sıçanlarda Tail Clip, Hot Plate ve Kıvrınma modellerini kullandık. Tail Clip modeli uygulayarak santral spinal antinosisseptif etki, Hot Plate modeli uygulayarak santral supraspinal antinosisseptif etki ve kıvrınma testi uygulayarak ise periferik antinosisseptif etkiyi değerlendirdik. Sıçanlara uygulamış olduğumuz tail clip testinde L-Arginin 100 mg/kg dozunda antinosisseptif etki göstermiştir. Yine L-arginin uygulanan sıçanlarda hot plate testinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulamadık. Sıçanlara uygulamış olduğumuz kıvrınma testinde ise L-arginin 100 mg/kg dozunda antinosisseptif etki göstermiştir.

Çalışmamızda L-argininin santral spinal antinosiseptif etkisine opioderjik sistemin, periferik antinosiseptif etkisine ise hem opioderjik hem de serotonerjik sistemin katkısı olduğu söylenebilir.

Karragen ile indüklenen hiperaljezi modeli kullanılan sıçan çalışmasında intraplantar 10 µg/ml olarak uygulanan L-argininin, vardenafilin yapmış olduğu antinosiseptif etkiyi daha da artırdığı gözlenmiştir (Gediz vd., 2015). Yapılan bir başka çalışmada ise sıçanlarda formalin ile indüklenen ağrı modelinde 200 µg/pençe L-arginin uygulanan sıçanlarda karbamazepinin antinosiseptif etkisini artırdığı ve yine aynı çalışmada NOS inhibitörü olan L-NAME'in karbamazepinin antinosiseptif etkisini antagonize ettiği gözlenmiştir. Sonuç olarak L-arginin/NO/cGMP/K_{ATP} yolağında L-argininin antinosiseptif etki yaptığı tespit edilmiştir (Ghorbanzadeh vd., 2019). Formalin ile indüklenen ağrı modeli çalışmasında 100 µg IPL veya ICV uygulandığında timulinin antinosiseptif etkisini artırdığı tespit edilmiştir (Parvardeh vd., 2018). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada 100 mg/ml i.p L-arginin α-terpeniolün antinosiseptif etkisini formalin testte artırdığı, aynı zamanda NOS inhibitörü L-NAME ise α-terpeniolün antinosiseptif etkisini antagonize ettiği gözlenmiştir (Safaripour vd., 2018).

Nitrik oksitin ağrı üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla NO prekürsörlerinin yanı sıra, NO'nun organizmada uzun süre yıkılmadan kalmasını sağlamak amacıyla PDE-5 inhibitörü ajanlar da kullanılmıştır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada tadalafilin, tail flick, hot plate, kıvrınma ve formalin testlerinde antinosiseptif etki gösterdiği, naloksonun ise formalin testinin birinci fazında antinosiseptif etkiyi antagonize ettiği gözlenmiştir (Mehanna vd., 2018). Formalin testi uygulanan sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise sildenafilin periferik ve spinal antinosiseptif etki yaptığı tespit edilmiştir (Ambriz-Tututi vd., 2005). Yine Wistar sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, karragen ile indüklenen ve diyabet ile indüklenen hiperaljezi modellerinde tadalafilin antinosiseptif etki gösterdiği, NOS inhibitörü L-NAME'nin ise bu antinosiseptif etkiyi ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (Otari & Upasani, 2015).

H₂S; SSS'de, kardiyovasküler sistemde, karaciğer ve böbrekte yüksek düzeyde bulunabilmektedir. Vazodilatör etkisi nedeniyle kan basıncını düşürür, nöromodülatör ve hücre koruyucu etkileri vardır. Etki mekanizmasında ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP}) aktivasyonu, adenilat siklazın uyarılması ya da serbest radikallerle

etkileşme yer almaktadır. Organizmada hidrojen sülfürün yüksek ya da düşük olduğu bazı patolojiler saptanmıştır. Hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon ve sirozda düşük H_2S düzeyleri söz konusuyken; Down sendromu, septik şok, kolitler, diyabet, iskemik ön koşullanma, KOAH, inme ve febril konvülsiyonda yüksek H_2S düzeyleri ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda H_2S salıverici bazı maddelerin ilaç olarak geliştirilmesi çalışmaları da başlamıştır (Askari vd., 2018; Chávez-Piña vd., 2010; Gemici & Wallace, 2015). Birçok çalışmada H_2S 'nin somatik, nöropatik ve visceral ağrı üzerine etkisi olduğu aynı zamanda inflamasyonu da azalttığı gözlenmiştir (Džoljić vd., 2015; Gemici & Wallace, 2015). Günümüz teknolojisinde hibrit moleküller geliştirilerek H_2S salımlı NSAİİ'ler koksiblere alternatif olarak araştırılmaktadırlar (S Fiorucci & Distrutti, 2011; Stefano Fiorucci & Santucci, 2011). H_2S 'nin insan vücudundaki nosiseptif süreçleri modüle etmedeki kesin etkileri tam olarak açıklanamamıştır ve H_2S çoklu fonksiyon göstermektedir. H_2S çoklu sinyal yollarına dahil olabilir ve iyon kanalları üzerinde (ör: T tipi kalsiyum kanalları, ATP'ye duyarlı K_{ATP} kanalları) nosisepsiyonu indükleyici veya inhibe edici çeşitli etkiler oluşturabilir. H_2S 'nin, nosiseptif prosesleri modüle edebilen NMDA reseptör kompleksi ve/veya TRPA1 iyon kanallarını etkilemesi de mümkündür. Bunlara ek olarak H_2S nosisepsiyonu daha da artırabilen nötrofillerin birikiminde de rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Howard S Smith, 2009).

Çalışmamızda H_2S prekürsörü NaHS 10 mg/kg dozunda yalnızca kıvranma testinde sıçanların kıvranma sayılarını azaltarak periferik antinosiseptif etki göstermiştir. Aynı zamanda NaHS'nin tail clip ve hot plate testlerinde etkisiz olmasından dolayı santral spinal ve santral supraspinal antinosiseptif özelliğinin olmadığını gözledik. Yapılan inflamasyona bağlı ağrı modellerinde H_2S 'nin antinosiseptif etki gösterdiği tespit edilmiştir. Cunha ve arkadaşları NaHS'nin sistemik uygulanmasında farklı nosisepsiyon modellerinde antinosiseptif etki gözlemlemişlerdir. Fareler üzerinde yapmış oldukları LPS ile indüklenen inflamatuvar ve Zimosan ile indüklenen artrit modellerinde H_2S 'nin antinosiseptif etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (Cunha vd., 2008). Bir başka çalışmada H_2S salımlı bir NSAİİ olan ATB-346'nin karragenle indüklenen ağrı modelinde pençe çekme süresini uzatarak antinosiseptif etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ekundi-Valentim vd., 2013). Yapılmış olan bu çalışmalara karşı H_2S 'nin hiperaljeziyi indüklediği yönünde de çalışmalar mevcuttur. Zhao ve arkadaşları sıçanlarda formalin testi ile indüklenen ağrı modelinde

intraplantar uygulanan NaHS'nin hiperaljeziyi indüklediğini, yine aynı çalışmada NMDA reseptör antagonisti memantin uygulanarak oluşturulan hiperaljeziyi de indüklediğini gözlemlemişlerdir (Zhao vd., 2016). Lee ve arkadaşları ise sıçanlarda formalin testi ile yaptıkları çalışmada 1nMol intraplantar NaHS'nin antinosiseptif etki göstermediğini tespit etmişlerdir (Lee vd., 2008).

Sıçanlar üzerinde yapılan viseral ağrı çalışmalarında da H₂S'nin antinosiseptif etki yaptığı gözlenmiştir. Bu hipotez CSE ve CBS'nin sıçanların kolon ve omurilik homojenatları L-sisteine maruz bırakılarak H₂S'nin oluşumu ile sonuçlanan deneysel gözlemlere dayanmaktadır (Eleonora Distrutti, Sediari, Mencarelli, Renga, Orlandi, Antonelli, vd., 2006). Kolorektal distansiyon (CRD) ile indüklenen ağrı modelinde i.p uygulanan NaHS antinosiseptif etki göstermiştir. Bu etkinin ise NO yolağının ve K_{ATP} kanallarının aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Çünkü bu antinosiseptif etkinin glibenklamid ve L-NAME tarafından zayıflatıldığı, K_{ATP} kanal aktivatörü pinasidilin ise H₂S'nin oluşturduğu analjeziyi taklit ettiği gözlenmiştir (Eleonora Distrutti, Sediari, Mencarelli, Renga, Orlandi, Antonelli, vd., 2006). Ayrıca H₂S salımı yapan mesalamin türevi ATB-429 sistemik olarak uygulandığında, CRD'nun neden olduğu aşırı duyarlılığı azaltmış ve glibenklamide duyarlı bir mekanizma ile omurilikte cFos mRNA'nın ekspresyonu üzerinde CRD etkisi azalmıştır (Eleonora Distrutti, Sediari, Mencarelli, Renga, Orlandi, Russo, vd., 2006).

Daha önceki çalışmalardan COX-1, COX-2, Tnf- α , IL-1 β , cNOS, cGRP, TAC-1 ve TAC-2 gibi proinflamatuvar medyatörlerin inflamasyon sonrası hipersensitiviteyi artırdığı bilinmektedir. Bu değişiklikler SSS'nin nöronal plastisitesinin bir sonucu olarak inflamasyona adaptasyonu gösterir ve inflamasyonun viseral ağrı algısının altında yatan mekanizmalarda uzun süre kalıcı değişiklikler sağladığı fikrini destekler (Akiho, Deng, Blennerhassett, Kanbayashi, & Collins, 2005; Fioramonti & Bueno, 2002). Yapılan bir çalışmada mesalaminin aksine ATB-429'un kolonik COX-2 ve IL-1 β mRNA'yı önemli ölçüde azalttığı ve bunu H₂S'nin kolondaki proinflamatuvar ağrı modüle ederek gerçekleştirdiği varsayılmaktadır (Eleonora Distrutti, Sediari, Mencarelli, Renga, Orlandi, Russo, vd., 2006). Yapılan başka bir çalışmada H₂S donörü Na₂S i.p 100 μ mol/kg uygulandığında CRD ile indüklenen ağrı modelinde antinosiseptif etki göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada morfinin selektif antagonisti CTAP i.c.v olarak uygulanmış ve Na₂S'nin antinosiseptif etkisini geri çevirdiği gözlenmiştir. Dolayısıyla Na₂S'nin antinosiseptif etkisini opioderjik sistem üzerinden

yaptığı sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada Na_2S 'nin antinosiseptif etkisine selektif κ ve δ reseptör antagonistlerinin etki göstermediği gözlenmiştir (Eleonora Distrutti vd., 2010). Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Endojen CO'nun vazodilatör, antitrombotik, antiinflamatuvar, antiproliferatif, nöromodülatör, proapoptotik, antiapoptotik etkileri tanımlanmıştır. CO ile oluşan bilirubin ve biliverdin aslında organizmada hücre-dışı ortamın anti-oksidanlarıdır. Fakat düzeylerinin çok arttığı durumlarda toksik etkileri de (kernikterus gibi) ortaya çıkabilmektedir. Etki mekanizmasında NO gibi, sGS aktivasyonu ve Ca tipi potasyum kanallarının aktivasyonu rol oynamaktadır. Birçok ilacın etkisinde HO-1 aktivitesine bağlı olarak artan CO miktarının rol aldığı düşünülmektedir. Statinler, NSAİİ'ler, probukol, rapamisin, pentoksifilin, bazı bitki fenoller ve organik nitratlar HO-1 aktivasyonuna yol açmaktadır (S. Kayaalp, 2012b).

Çalışmamızda tail clip testinde CORM-2 10 mg/kg dozunda antinosiseptif etki gösterirken, kıvrınma testinde ise her iki dozda da antinosiseptif etki göstermiştir. Siproheptadinin ise kıvrınma testinde CORM-2'nin antinosiseptif etkisini belirgin olarak azalttığı gözlenmiştir. CO'nun ağrı üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda HO-CO-cGMP yolağının nosisepsiyonun düzenlenmesinde rol oynadığı ve CO'nun antinosiseptif etki gösterdiği belirtilmiştir (Carvalho vd., 2011). Farelerle yapılan bir çalışmada CO donörü olan CORM-2, i.p 5 mg/kg olarak kronik uygulanmış ve termal hiperaljezi ve von frey ağrı modellerinde antinosiseptif etki gözlenmiştir (Negrete vd., 2014). Sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada ise yine kronik olarak i.p 10 mg/kg veya i.th 20 $\mu\text{g}/5 \mu\text{l}$ CORM-2 uygulanmış ve von frey testi ile cold plate testlerinde antinosiseptif etki göstermiştir. Yine aynı çalışmada morfin ve buprenorfinin CORM-2'nin antinosiseptif etkisini potansiyalize ettiği gözlenmiştir (Jurga vd., 2016). Bu çalışmaların sonuçlarının da bizim sonuçlarımızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda yükseltilmiş artı labirent testinde uygulamış olduğumuz tüm maddeler sıçanların açık kolda kalma sürelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde artırmıştır. NO'nun anksiyete üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, NO-cGMP yolağının aktive edilmesinin anksiyete benzeri davranışların artmasına veya azalmasına neden olduğuna dair çelişkili kanıtlar bulunmaktadır (Pitsikas, 2018). Sıçanların dorsal rafe nükleusuna L-arginin enjeksiyonu yapılarak açık kolda kalma süreleri değerlendirilen bir çalışmada,

L-arginin 100 ve 200 nmol dozda anksiyolitik etki gösterirken 400 nmol dozunda etki göstermemiştir. Dolayısıyla lokal uygulanan L-arginin doza bağlı etki göstermiştir (Spiacci Jr, Kanamaru, Guimaraes, & Oliveira, 2008). Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise 100 mg/kg i.p L-arginin farelerin açık kolda kalma sürelerini kısaltarak anksiyojenik etkide bulunmuştur (Kurt vd., 2003). Yapılan bir başka çalışmada i.p olarak L-arginin 500 ve 1000 mg/kg dozlarında verildiklerinde sıçanların açık kolda kalma sürelerini uzatarak anksiyolitik etki göstermiştir (Anand, Gulati, & Ray, 2012). Bu çalışmada ise bu dozların oldukça düşük miktarını uygulayarak aynı etkiyi elde ettik. NOS inhibitörü L-NAME ile yapılan bir çalışmada ise 10 mg/kg i.p L-NAME sıçanların açık kolda kalma sürelerini azaltarak anksiyojenik etki oluşturmuştur (Joung vd., 2012).

HPA ekseninin, açık alan veya yükseltilmiş artı labirent testlerine maruz kalmanın neden olduğu gibi psikolojik strese yanıt olarak aktive edildiği iyi bilinmektedir (File, Zangrossi, Sanders, & Mabbutt, 1994; Pellow, Chopin, File, & Briley, 1985). H₂S'nin HPA eksenini modüle ettiği ve hipotalamik CRF'nin salımını etkilediği bildirilmiştir. H₂S'nin (inhibitör ve stimülatör) etkilerinin stres tipine (nörojenik veya immünoinflamatuvar), stres yoğunluğuna (düşük veya yüksek) ve incelenen türlere bağlı olduğu gösterilmiştir (Mancuso, Navarra, & Preziosi, 2010; Russo, 2000). Bunlara ek olarak H₂S, PVN nöronal deşarjı modüle eder, böylece beyin sapı otonom merkezleri ve median eminence de dahil olmak üzere PVN kontrollü beyin bölgelerinin aktivitesini değiştirir. Bu durum H₂S'nin psikolojik strese yanıtta etkili olabileceğine dair kanıt sunmaktadır (Khademullah & Ferguson, 2013). Yapılan çalışmalar eksojen olarak uygulanan H₂S'nin anksiyolitik etki yaptığını göstermektedir (W.-L. Chen vd., 2013; Tang vd., 2015). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada i.p NaHS 1.68 ve 5.6 mg/kg dozlarında 7 gün boyunca kronik uygulandıktan sonra farelerin açık kolda kalma sürelerini artırarak anksiyolitik etki gözlenmiştir (W.-L. Chen vd., 2013). Bir başka çalışmada ise streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda 30 gün boyunca kronik olarak uygulanan 30 ve 100 µmol/kg NaHS sıçanların açık kolda kalma sürelerini uzatırken, diyabet oluşturulmayan sıçanların açık kolda kalma sürelerinde kronik uygulanan 100 µmol/kg NaHS kontrol grubuna göre değişiklik göstermemiştir (Tang vd., 2015). H₂S donörü Na₂S'nin kullanıldığı bir başka çalışmada, 8 gün boyunca 4, 8 ve 12 mg/kg i.p. Na₂S uygulanan sıçanlarda, 12 mg/kg dozunda anksiyolitik etki göstermiştir (Donatti vd., 2017). H₂S'nin korkuya

karşı davranışsal tepkileri düzenlediği düşünülmektedir. Deneysel korku deneyinde H₂S'nin sıçanlarda amigdala bağımlı duygusal hafızayı düzenlediği gözlenmiştir (C. M. Wang vd., 2015). H₂S'nin anksiyeteyi düzenlediği mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir, ancak bunlardan biri CRF salıverilmesinin modülasyonu ile ilişkili görünmektedir (Mancuso vd., 2010). Bizim bulgularımız da NaHS'nin etkisinde CRF'nin katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Bilindiği üzere hem-oksijenaz (HO) ailesi, hem'in serbest demir, karbon monoksit ve biliverdine dönüşümünü katalize eder. HO-1 ve HO-2 olmak üzere iyi karakterize edilmiş iki izoforma sahiptir. Beyin fizyolojik koşullar altında, HO-2 ekspresyonu, bol ve her yerde bulunurken HO-1, mRNA ve protein, küçük nöron ve nöroglia popülasyonları ile sınırlıdır. HO-1, belirli nöropatolojik koşullarda antioksidan savunmalarla ilişkili, oksidan zorluklara maruz kalan nöronlar için önemli bir savunma mekanizması olarak katıldığı gösterilen indüklenabilir bir enzimdir. Anksiyete, depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklar HO düzeylerinde veya aktivitesindeki değişiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Neis, Rosa, Moretti, & Rodrigues, 2018). Yapılan çalışmalarda Hem oksijenaz-karbon monoksit yolunun birçok fizyolojik işlemde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ve sGC'yi uyarak sinir sistemindeki nosisepsiyon modülasyonunu değiştirebilmektedir. SSS'de, LC' den HO enzimini eksprese eden ve hem'in CO'ya metabolizmasını katalizleyen bir bölge olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak LC'un korku ve anksiyete gibi duygusal durumların modülasyonunda rol alabileceği düşünülmektedir (Maines, 1997; Pineda, Kogan, & Aghajanian, 1996). Yükseltilmiş artı labirent testi kullanılarak yapılan bir çalışmada sıçanların LC'de, HO-CO yolağı kullanılarak anksiyetenin modülasyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir (Carvalho-Costa vd., 2016). Akut veya kronik olarak 5 mg/kg CORM-2 veya HO-1 indükleyici bileşik uygulanan sıçanlarda LC hücrelerinde HO-1 enzim ekspresyonunun arttığı ve CO'nun anksiyolitik etki oluşturduğu gözlenmiştir (Cazuza vd., 2018). Bizim çalışmamızda CO'nun her iki dozda da anksiyolitik etki göstermesi mevcut literatürü desteklemektedir.

L-argininin, depresyon ve depresyonla ilişkili bozuklukların patogenezinde yer alan molekülleri sinyallemede öncü bir görevi bulunmaktadır (Heiberg, Wegener, & Rosenberg, 2002). Yapılan çalışmalarda NO'nun depresyon modeli uygulanan sıçanlarda antidepresan etki yaptığı bildirilmiştir (Dong, Lei, Song, Ma, & Zhao, 2020; Heiberg vd., 2002). Aksine NO'nun depresyon yapıcı etkilerinin olduğuna dair

alışmalar da bulunmaktadır. L-arginin yüksek dozda (1000 mg/kg) verildiğinde sıçanlarda depresyon etkisi yaptığı bildirilmiştir (Ergün & Ergün, 2007). Zorlu yüzdürme testi uygulanan rodentlerde NOS inhibitörlerinin antidepresan etki yaptığı gözlenmiştir (Dhir & Kulkarni, 2011). Örneğın, seçici olmayan NOS inhibitörü L-NAME ve seçici nöronal NOS inhibitörü 7-nitroindazoln her ikisi de zorlu yüzdürme testindeki hareketsizlik sürelerini azalttığı bildirilmiştir (Ferreira vd., 2012; Spiacci Jr vd., 2008). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada i.p 750 mg/kg olarak uygulanan L-argininin, zorlu yüzdürme testinde farelerin immobilizasyon sürelerini artırarak topiramatin oluşturduğu antidepresan benzeri etkiyi inhibe etmiştir. Yine aynı çalışmada NOS inhibitörü L-NAME ve topiramat birlikte uygulandıklarında, L-NAME topiramatin antidepresan benzeri etkisinde sinerjistik aktivite göstermiştir (Ostadhadi, Khan, Norouzi-Javidan, Chamanara, vd., 2016). Yine fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, L-arginin 750 mg/kg i.p uygulandığında zorlu yüzdürme testinde farelerin immobilizasyon sürelerinde değişiklik yapmadığı gözlenmiştir (Ostadhadi, Khan, Norouzi-Javidan, & Dehpour, 2016). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 500 mg/kg L-arginin, i.p uygulandığında zorlu yüzdürme testinde sıçanların immobilizasyon sürelerini değiştirmedığı fakat ketaminin antidepresan etkisini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bulgu Glu/NMDAR/NO/cGMP yolağının ketaminin antidepresan aktivitesine dahil olduğunu gösteren önemli bir kanıttır (Liebenberg vd., 2015). Başka bir çalışmada ise 750 mg/kg L-arginin veya 5 mg/kg sildenafilin zorlu yüzdürme testinde selegilinın fareler üzerindeki antidepresan etkisini azalttığı, L-NAME veya 7-Nitroindazole'nın selegilinın antidepresan etkisini artırdığı gözlenmiştir (Ostadhadi vd., 2018).

Depresyon nörobiyolojisinde NO nrokimyası karmaşıklık göstermektedir. NOS aktivitesindeki genel bir artış veya azalmadan ziyade bir dengesizliğin depresyonun nörobiyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsanlardan elde edilen kanıtlar, majör depresyonu olan hastaların ölüm sonrası materyalindeki nNOS ekspresyonu ve/veya aktivitesi ile tutarlı olmadığı tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda, paraventriküler hipotalamik çekirdekte nNOS içeren nöron sayısında azalma gözlenmiştir (H.-G. Bernstein vd., 1998; H. G. BERNSTEIN vd., 2002) ve depresyon hastalarında prefrontal kortekte ve LC'de konstitütif NOS aktivitesinin azaldığı bulunmuştur (Karolewicz vd., 2004; Xing, Chavko, Zhang, Yang, & Post, 2002). NO'nun depresyona katılımını anlamak için, majör depresyonda bir dizi çalışma

periferal NO metabolizmasını incelemiş, ancak oldukça karışık sonuçlar vermiştir. İntihar girişiminde bulunan insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda NO metabolitlerinin (NO_2 ve NO_3) arttığı gözlenmiştir (Kim vd., 2006; B.-H. Lee vd., 2006). Benzer bir bulgu, DSM-IV'e göre teşhis edilen ilaç almayan depresif hastalarda da bildirilmiştir ve aynı çalışmada, antidepresanla tedavi edildiklerinde, klinik yanıtla ilişkili olarak nitrit seviyeleri normalleşmiştir (Suzuki, Yagi, Nakaki, Kanba, & Asai, 2001). DSM-IV ile tanısı konan depresif hastalarla yapılan bir başka çalışmada, depresif belirtiler ve nitrat düzeyleri arasında korelasyon olmadığı, ancak antidepresan tedavisinin, nitrat seviyelerini düşüren önemli bir etkisi olduğu gözlemlendi (Herken vd., 2007). Klinik öncesi modellerden elde edilen kanıtlar sürekli olarak NO sentezinin inhibe edilmesi antidepresan benzeri etkilere yol açabileceğini göstermiştir. Bu etkiler, doğrudan nNOS ve/veya iNOS inhibisyonu, P2 reseptörlerinin veya muskarinik reseptörlerin bloke edilmesi dahil olmak üzere farklı farmakolojik mekanizmalar yoluyla elde edilebilir. Dolayısıyla, azalmış NO seviyeleri, davranışsal adaptasyonu teşvik etmek için stres sırasında uygun monoaminerjik sinyale izin verebilir. Muhtemelen hayvanlar kronik strese maruz kaldığında NO sentezinin sürekli inhibisyonu, artan BDNF-TrkB sinyali ve nöroenez gibi antidepresan etki ile ilişkili nöroplastik mekanizmaları kolaylaştırabilir (S. R. Joca, Sartim, Roncalho, Diniz, & Wegener, 2019).

Çalışmamızda L-argininin yüksek dozunda sıçanlarda depresif etki oluşturduğunu gözlemledik. Mevcut literatürler ışığında L-argininin depresyon üzerindeki etkisi değişiklik göstermektedir. Sıçan hipotalamusu üzerinde yapılan bir çalışmada düşük konsantrasyonda uygulanan NO donörleri cGMP'ye bağımlı olarak serotonin salıverilmesinde azalma yaparken, yüksek konsantrasyonda uygulanan NO donörleri de serotonin salıverilmesinde artma yapmıştır (Kaehler vd., 1999). Çalışmamızda NO'nun depresif etki oluşturmalarının doza bağımlı olarak meydana gelebileceğini düşünmekteyiz.

H_2S 'nin hipokampus ve nöral hücre dizilerindeki nöroprotektif etkilerine dayanarak, depresyonda olumlu rol oynadığı düşünülmektedir (W.-L. Chen vd., 2013). Letal doz veya letal dozun altındaki H_2S konsantrasyonunun MAO'yu inhibe ettiği belirtilmiştir. Sonuç olarak hipokampus, beyin sapı ve striatumda adrenalin ve noradrenalin içeriğinde artış olurken korteks ve serebellumda artış olmamıştır. Katekolamin konsantrasyonundaki bu artışın Ca^{+} bağımlı mekanizmalar aracılığıyla

ekzositozun doğrudan uyarılmasından kaynaklı veya nörotransmitterlerin parçalanmasının engellenmesinden dolayı olabileceği düşünülmektedir (B. H. Tan vd., 2010). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 2 hafta süresince kronik olarak 1.68 mg/kg i.p. NaHS uygulanmış ve zorlu yüzdürme testinde sıçanların immobilité sürelerinde önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir (Wei vd., 2018). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada 7 gün süreyle kronik olarak 1.68 ve 5.6 mg/kg i.p olarak NaHS uygulandığında zorlu yüzdürme testinde farelerin immobilité sürelerinde doza bağılı olarak azalma gözlenmiştir (W.-L. Chen vd., 2013). Oysa çalışmamızda literatürün aksine NaHS'nin sıçanlar üzerinde depresif etki yaptığını gözlemledik. Bunun sebebinin ise uyguladığımız dozdan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

HO/CO sisteminin antiinflamatuvar ve antioksidatif etkileri geniş çapta araştırılmış olsa da, HO/CO sistemi ve depresyon arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılamamıştır (Jazwa & Cuadrado, 2010; Lan, Han, Li, Yang, & Wang, 2017; Ryter & Choi, 2016). Mevcut çalışmalar HO-1'in depresyon da dahil olmak üzere stresin neden olduğu bazı psikiyatrik hastalıklarda yer alabileceğini göstermiştir. HO-1'in patolojik depresyon süreci ve birkaç antidepresanın antidepresan benzeri etkileri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Hodes, Kana, Menard, Merad, & Russo, 2015; Yin vd., 2019). Buna rağmen HO-1'in depresyondaki kesin rolü hala tam olarak doğrulanamamıştır. Yapılan bir çalışmada CORM-3 ve gaz halinde uygulanan CO'nun farelerin dorsal hipokampusünde HO-1'in aşırı ekspresyonuna neden olarak antidepresif etki oluşturduğu gözlenmiştir (Guo vd., 2019). Bazı çalışmalar, CO'nun LC' de hücre içi 3' 5' guanozin monofosfat mekanizmaları yoluyla emosyonel davranış mekanizmalarında rol oynadığını göstermiştir. Aslında LC bölgesi CO üretiminden sorumlu olan HO enzimleri bakımından yüksek bir orana sahiptir. Dolayısıyla CO anksiyete ve depresyonda da önemli bir role sahiptir (Carvalho-Costa vd., 2016; Cazuza vd., 2018). Ancak depresyon çalışmalarında antidepresan-benzeri etkilerin değerlendirilmesinde kronik uygulamalarla daha değerli sonuçlar alınması uygun olabilirdi. Bizim bu ajanları tek doz uygulamamızın getirdiği bir eksiklik olarak düşünülebilir.

Aktivitemetre testi ile değerlendirilen lokomotor aktivite bulgularıyla sıçanların stereotipik, vertikal, horizontal, ambulator ve total hareketleri değerlendirilmiştir. Buna göre, NaHS'nin yüksek dozunun sıçanların kat ettiği mesafeyi kontrol grubuna

göre istatistiksel olarak artırdığı, stereotipik hareketlerin yüzdesini ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalttığı gözlemlendi. Uygulamış olduğumuz, L-arginin ve CO dozlarında ise herhangi bir anlamlılık tespit edilemedi. Yapılan çalışmalarda L-argininin sıçanların lokomotor aktivite davranışında değişiklik yapmadığı gözlemlenmiştir (Piri, Nasehi, Shahab, & Zarrindast, 2012; Roohbakhsh, Moghaddam, Massoudi, & Zarrindast, 2007). Farelerle yapılan bir çalışmada ise 50 mg/kg L-arginin lokomotor aktivitede azalmaya neden olmuştur (Nasehi, Mohammadi-Mahdiabadi-Hasani, Ebrahimi-Ghiri, & Zarrindast, 2019). NaHS ise zorlu yüzdürme testi yapılan sıçanların lokomotor aktivitelerinde herhangi bir değişiklik yapmamıştır (Tang vd., 2015). Locomotor aktivite testlerinde deney hayvanlarının anksiyetesi stereotipik hareketler ile doğru orantılı olarak değerlendirilmektedir (Söztutar, 2013). Bizim çalışmamızda ise hidrojen sülfürün yüksek dozunda stereotipik hareketlerin yüzdesinde azalma yapması, anksiyolitik özelliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sıçanların hipokampus dokusunda biyokimyasal değerlendirmeleri ELISA yöntemiyle yapıldı ve NO, H₂S, GSH, TNF- α ve MDA düzeyleri tespit edildi. L-Arginin 100mg/kg+Nalokson 5mg/kg grubunda NO seviyesinde, L-Arginin 100 mg/kg grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Dolayısıyla naloksonun NO'nun hipokampüsteki seviyesinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Hipotalamus, amigdala ve hipokampus gibi ağrı, anksiyete ve depresyon ile ilişkili bölgelerde NO ve NOS enziminin bulunduğu gösterilmiştir (Farghaly, Abdel-Zaher, Mostafa, & Kotb, 2012; Tian vd., 2020; Toda, Ayajiki, & Okamura, 2009; Vincent & Kimura, 1992). Limbik beyin bölgelerinde üretilen NO'nun, otonom sinir sistemi ve HPA eksen aktivitesi, anksiyete, korku öğrenimi, uzun süreli bellek oluşumu ve depresyonun düzenlenmesinde önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir (Keser, Balkan, Gozen, Kanit, & Pogun, 2011). NO, beynin strese yanıtına katılan reaktif bir moleküldür ve nNOS ekspresyonu, beynin stres uyaranlarına yanıt olarak katılan hipokampus, hipofiz, prefrontal korteks ve medial amigdaloid çekirdek gibi kısımları ile ilgilidir. Sıçanlar ile yapılan çalışmada, L-arginin, stres grubuna kıyasla L-arginin ile tedavi edilen hayvanların beyin dokusunda önemli miktarda NO üretimine neden olduğu gözlemlenmiştir (Mahmoudi vd., 2016). Gabapentinin antinosiseptif etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada L-NAME'nin sıçan hipokampusunda nNOS seviyesinde anlamlı oranda artış yaptığı

tespit edilmiştir (Kilic, Sirmagul, Yildirim, Oner, & Erol, 2012). NO'nun yüksek liposolubilitesi ve kısa ömrü genellikle SSS'deki fizyolojik rolünü belirlemede önemli bir engeldir. Bununla birlikte, savunma alanlarındaki davranışların ekspresyonu ve modülasyonu ile ilişkili beyin bölgelerinde nNOS nöronlarının varlığı, stres ve anksiyete ile ilişkili yanıtlarda NO' nun önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Campos, Piorino, Ferreira, & Guimarães, 2013). Purinerjik reseptör antagonistlerinin antidepresan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, prefrontal kortekste NO ve NOS düzeylerinde azalma olduğu ancak hipokampüsteki seviyelerinde azalma olmadığı tespit edilmiştir. Bu bölgesel farklılığın nedeni ise bilinmemektedir (Pereira vd., 2013).

Mevcut farmakolojik ve biyokimyasal veriler NO'nun stres adaptasyonunda önemli bir rol oynayabileceğini ve bunun akut streste NO'yu içeren önceki çalışmalarla birlikte NO'nun stres reaksiyonuna katılımını desteklediğini göstermektedir. NO, nöroendokrin ve davranışsal süreçleri genellikle iki yoldan biriyle etkilemektedir. Birincisi dolaylı olarak, HPA eksenini etkileyen kan akışının eNOS aracılığıyla, ikinci olarak ise doğrudan beyindeki NO salınması üzerindeki nNOS etkisinin bir sonucu yoluyla olduğu düşünülmektedir (Joung vd., 2012). Yapılan bir çalışmada aminofilinin anksiyojenik dozunun sıçanların beyin homojenatlarındaki MDA düzeyini kontrol grubuna oranla önemli ölçüde artırdığı, GSH ve NO düzeylerini ise kontrol grubuna oranla önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Aminofilin uygulamasından önce 500 ve 1000 mg/kg L-arginin uygulanması ise bu parametreleri tamamen tersine çevirerek kontrol grubuna oranla GSH ve NO düzeylerini artırıp MDA düzeyini azalttığı gözlenmiştir. Öte yandan, NO sentaz inhibitörleri, L-NAME ve 7-NI, oksidatif stres belirteçlerini, yani MDA'daki yükselmeleri ve GSH ve NO'daki azalmaları daha da artırdığı, ancak bu farklılıklar, aminofilinin ilgili verileri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (Gulati & Ray, 2014). Farelerle yapılan zorlu yüzdürme testinde elajik asit (EA) ile birlikte uygulanan 50 mg/kg L-arginin, EA grubuna oranla hipokampüsteki NO düzeyini önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir. L-NAME ile beraber EA uygulandığında ise EA grubuna oranla NO düzeyinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada L-arginin ve L-NAME, hipokampüsteki NO seviyesinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Lorigooini, Salimi, Soltani, & Amini-Khoei, 2019). Yapılan çalışmalarda NOS

inhibitörlerinin konsantrasyonlarına bağlı olarak antidepresan benzeri özellikler gösterdiği tespit edilmiştir (Volke vd., 2003; Yıldız vd., 2000). Dolayısıyla Hipokampüste NO seviyesinin düşmesinin antidepresan benzeri etkiler üretmesi nedeniyle, endojen hipokampal NO'nun depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (S. R. L. Joca & Guimarães, 2006). Farelerde rubidium chloride (RbCl) uygulanarak zorlu yüzdürme ve açık alan modeli yapılan deneyde, RbCl ile birlikte uygulanan 750 mg/kg L-argininin serum ve hipokampüste nitrit seviyesini kontrol grubuna oranla artırdığı, RbCl uygulamadan salt L-arginin uygulamasının ise kontrol grubuna oranla herhangi bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir (Kordjazy vd., 2015). Sıçanlarda zorlu yüzdürme testi yapılan bir başka çalışmada 500 mg/kg L-arginin uygulamasının, ketaminin antidepresan etkisini inhibe ettiği ve frontal korteks ile hipokampüste cNOS aktivitesinde azalma yaptığı tespit edilmiştir (Liebenberg vd., 2015). Yapılan çalışmalar NO'nun hipokampüste nörojenezi baskılaması yolu ile depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir (Packer vd., 2003; Zhou vd., 2007). Tüm bu çalışmalar ışığında NO'nun hipokampus üzerinde önemli bir role sahip olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da L-Argininin kontrol grubuna oranla hipokampüste NO seviyesini artırdığı, naloksonun ise L-argininin yüksek dozuna oranla NO seviyesini önemli oranda azalttığı gözlenmiştir.

H₂S seviyesi değerlendirildiğinde, hipokampus dokusundaki H₂S seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, NaHS 5, NaHS 10 mg/kg, NaHS 10 mg/kg+NLX 5 mg/kg gruplarında önemli bir artış olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir. NaHS 10 mg/kg+Cyp 100 µg/kg grubunun H₂S seviyesinde ise, kontrol grubuna ve NaHS 10 mg/kg grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada stres kaynaklı depresyonun hipokampüste H₂S üretiminin bozulmasına sebep olduğu gözlenmiştir (H. Tan vd., 2015). Bizim çalışmamızda ise aksine hipokampüste H₂S seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir. Kronik strese maruz bırakılan sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, H₂S'nin hipokampal Sirt-1 seviyesini artırdığı gözlenmiştir (S.-Y. Liu vd., 2017). Sıçanlara kronik olarak 30 gün boyunca günde 30 µmol/kg i.p olarak uygulanan NaHS'nin serebral korteks ve hipokampüste H₂S seviyesini kontrol grubuna oranla artırdığı gözlenmiştir (M. Kumar, Modi, & Sandhir, 2017). H₂S hipokampüste uzun süreli potansiyasyon (LTP) indüksiyonunu artırır (Abe & Kimura, 1996; Kimura,

2000) ve nöronlardaki hücre içi Ca^{+2} dalgalarını düzenler (S. W. Lee vd., 2006; Nagai, Tsugane, Oka, & Kimura, 2004). Bu da H_2S 'nin bir nöromodülatör olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada eksojen H_2S 'nin, oksidatif stres ile indüklenen sıçan hipokampal hasarını antioksidan etkileri yoluyla azalttığı gözlenmiştir (Jiang, Luo, ai He, Huang, & Cheng, 2011).

Sıçanların hipokampüslerindeki Glutasyon, Malondialdehit ve Tümör Nekroz alfa seviyeleri değerlendirildiğinde, tüm gruplarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir. GSH, birçok hücrel fonksiyonda yer alan önemli, küçük moleküler ağırlıklı antioksidanlardan biridir. GSH, glutasyon peroksidaz ve glutasyon S-transferaz savunma enzimleri için substrattır ve peroksitlere veya ksenobiyotiklerin detoksifikasyonuna karşı antioksidan reaksiyonlara katılır (Dringen & Hirrlinger, 2003). Beyin mitokondriyal fonksiyonunda bozulmaya yol açan tekrarlayan kısıtlama stresinden sonra, lipid peroksidasyon indüksiyonu ve GSH seviyesinde azalma gözlenmiştir. Bu etkilerin, stres kaynaklı oksidatif hasarı tersine çeviren, iNOS'un seçici bir inhibitörü olan aminoguanidin kullanımı ile ortaya konulduğu üzere iNOS ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Madrigal vd., 2001). Sıçanlara L-Arginin 100 mg/kg p.o uygulanan bir çalışmada, L-argininin hipokampüsteki GSH seviyesini artırırken, MDA seviyesini ise azalttığı tespit edilmiştir (Olusanya, Arikawe, Udenze, Odoka, & Leigh, 2018). Kısıtlama stresi uygulanan sıçanlarla yapılan çalışmada NOS inhibitörü L-NAME hipokampüsteki GSH seviyesinde kontrol grubuna oranla değişiklik yapmazken, hareketsiz sıçan grupları ile karşılaştırıldığında GSH seviyelerini artırmıştır (Ghizoni vd., 2006). Başka bir çalışmada ise 50 mg/kg L-arginin, likopen ile birlikte uygulandığında, hipokampüste GSH seviyesini azalttığı tespit edilmiştir (P. Kumar & Kumar, 2009). Bu literatürler ışığında L-arginin, hipokampüsteki GSH seviyeleri üzerinde farklı sonuçlar göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise, L-arginin kontrol grubuna oranla GSH seviyelerinde artışa neden olsa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Kronik strese maruz bırakılan sıçanlara 2 hafta boyunca i.p. 0.03 ve 0.1 mmol/kg NaHS uygulandığında hipokampüste GSH seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (M. Hu vd., 2016). Yapılan başka bir çalışmada sıçanların hipokampüsünde, eroin + NaHS grubundaki MDA içeriğinin, eroin grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı, GSH içeriğinin ise kontrol grubuna oranla önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir ve yine eroin+NaHS grubunun MDA ve GSH oranı kontrol grubuna göre daha yüksek

seviyede gözlenmiştir (Jiang vd., 2011). Sıçanlar üzerinde yapılan anksiyete modelinde ise NaHS sıçanların korteks ve hipokampusündeki GSH seviyesini kontrol grubuna oranla artırmıştır (M. Kumar & Sandhir, 2018). Başka bir çalışmada ise etanol ile birlikte uygulanan NaHS, hipokampüsteki GSH seviyesini artırırken, MDA ve TNF alfa seviyesini etanol grubuna oranla azaltmıştır (Mohseni, Bagheri, & Khaksari, 2020). Yapılan bir çalışmada yine NaHS'nin sıçanların hipokampusünde, GSH seviyesinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Li vd., 2017). Mevcut literatürler değerlendirildiğinde NaHS'nin sıçanların hipokampusünde GSH seviyelerini genel olarak artırdığı görülmektedir. NaHS'nin hipokampüste GSH seviyesinin artırması, hidrojen sülfürün hipokampusü oksidatif strese karşı koruduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise NaHS'nin her iki dozunda da GSH seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlılık gözlenememiştir.

CO ile zehirlenen sıçanların hipokampuslerindeki GSH ve MDA seviyeleri ölçüldüğünde, GSH konsantrasyonu önemli ölçüde azalırken, MDA konsantrasyonu ise önemli ölçüde artmıştır (W. Liu vd., 2015). Bir başka çalışmada da aynı şekilde CO, dişi sıçanların hipokampusünde ve korteksinde GSH seviyesini önemli ölçüde azaltmıştır (Taskiran, Nesil, & Alkan, 2007). Sıçanlar üzerinde yapılan CO toksisitesi çalışmasında, CO uygulandıktan sonraki ilk günde hipokampüsteki GSH ve MDA seviyeleri artarken, diğer günlerde azaldığı tespit edilmiştir. GSH seviyesindeki bu ilk gündeki artış sentezin artışına bağlı olabilir. Ayrıca, GSH'nin geçici artışı, hücrelerin ve organizmaların ılımlı bir strese uyarlanabilir bir yanıtı olarak tanımlanan hormesis ile de ilişkili olabilir (P. Wang vd., 2009).

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda depresyonlu hastalarda MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyelerinin genellikle arttığı raporlanmıştır. Bu hastalara antidepresan tedavi uygulandığında ise MDA seviyelerinin azaldığı ve normale döndüğü bildirilmiştir (Bilici vd., 2001; Kotan, Sarandol, Kirhan, Ozkaya, & Kirli, 2011). Yapılan bir çalışmada yüzme egzersizi yapılan sıçanlara sildenafil uygulandığında beyin dokusundaki MDA düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (Ozbeyli vd., 2015). L-arginin uygulanarak pasif sakınma testi yapılan sıçanların hipokampusünde, MDA düzeylerinin lipopolisakkarit grubuna oranla azaldığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Hosseini, Anaeigoudari, Beheshti, Soukhtanloo, & Nosratabadi, 2018). Bizler de çalışmamızda L-arginin uyguladığımız gruplardaki sıçanların hipokampus dokusundaki MDA

seviyelerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda bir anlamlılık tespit edemedik. Zorlu yüzdürme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulanan diyabetik sıçanlara kronik olarak NaHS verildiğinde, hipokampüsteki artmış olan MDA seviyesini NaHS'nin azalttığı gözlenmiştir (Tang vd., 2015). Kronik stres uygulanan sıçanlarda NaHS, hipokampüsteki MDA düzeyini önemli ölçüde azaltmıştır (M. Hu vd., 2016). Başka bir çalışmada ise NaHS uygulanan sıçanların hipokampusünde MDA seviyesinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Li vd., 2017). NaHS'nin sıçanların hipokampusünde MDA seviyelerini genel olarak azalttığı görülmektedir. NaHS'nin hipokampüste MDA seviyesini azaltması, hidrojen sülfürün hipokampusü oksidatif strese karşı koruduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise NaHS'nin her iki dozunda da MDA seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlılık gözlenmemiştir.

CO zehirlenmesinin doku hipoksisine neden olduğu iyi bilinmektedir. Çeşitli hayvan çalışmaları yüksek dozda CO'nun miyogloblin, P450 ve diğer enzim fonksiyonlarına müdahale ettiği gösterilmiştir. Toksik CO nötrofil aktivasyonu yoluyla lipid peroksidasyonuna neden olur, endotelde peroksinitrit birikimi ile kendini gösteren oksidatif stres üretir, sitokrom aa3'e bağlanır ve hücre içi oksijen kullanımını bozar, nöro eksitoksisiteye neden olarak apoptoz ile hipokampusün hücrel ölümüne neden olur (P. Wang vd., 2009; Weaver, 2009). Yüksek dozda CO kullanılarak yapılan çalışmalarda, sıçanların hipokampus dokusundaki MDA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (D.-f. Fan vd., 2016; P. Wang vd., 2009). Bu çalışmaların hepsinde CO toksik dozlarda kullanılmıştır, bu yüzden MDA düzeylerinde artış yaptığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda CO'yu tedavi edici dozlarda kullandık ve hipokampüsteki MDA düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlemlenemedik.

Nöroinflamasyon, nöronlar ve mikroglia gibi merkezi sinir sistemi hücrelerinin yer aldığı nöronların iltihaplanmasıdır. Mikroglia, SSS'nin yerleşik makrofajdır ve diğer sinir hücrelerinin kaderini belirler. Bir endojen veya eksojen uyaranla karşılaşıldığında mikroglia aktive olur ve TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, reaktif oksijen ve azot türleri gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak nöroinflamasyonu başlatır. Dolayısıyla, TNF- α SSS'de hem homeostatik hem de patofizyolojik rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α , çoklu nörolojik bozuklukların patolojisini modüle edebilen önemli bir hedef olarak, yakın geçmişte büyük ilgi topladı (Olmos & Lladó, 2014; Subedi vd., 2020). Streptozotosin uygulayarak Morris water maze testi yapılan sıçanlarda, sesamol serumdaki TNF- α düzeyinin artışını inhibe

etmiştir ve 125 mg/kg L-arginin bu etkiyi geri çevirmiştir (Misra, Tiwari, Kuhad, & Chopra, 2011). L-arginin uygulanarak pasif sakınma testi yapılan sıçanların serumunda, TNF- α düzeylerinin lipopolisakkarit grubuna oranla azaldığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Hosseini vd., 2018).

Hem endojen hem de eksojen H₂S'nin mikrogliya ve BV-2 mikrogliyal hücrelerde lipopolisakkarid kaynaklı NO salıverilmesini ve TNF- α üretimini azaltabilmektedir (Zhang & Bian, 2014). Bu etki, spesifik bir p38 mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz (MAPK) inhibitörü olan SB 203580 tarafından taklit edilmiştir, bu da H₂S'nin MAPK yoluyla nöroinflamasyonu düzenleyebileceğini düşündürmektedir (L. F. Hu, Wong, Moore, & Bian, 2007). TNF- α ve NO'ya ek olarak H₂S, proinflamatuvar sitokin, interlökin-1 β 'nin salıverilmesini azalttığı ve interlökin-4/10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri düzenlediği tespit edilmiştir (L.-F. Hu, Lu, Hon Wong, & Bian, 2011). Aynı zamanda H₂S'nin TNF- α , IL-1 β ve IL-6 salıverilmesini önemli ölçüde baskıladığı ve H₂S'nin hipokampüsteki COX-2'yi düzenlediği, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği de bilinmektedir (H. Fan vd., 2013). CO'nun ise makrofaj TNF- α üretimi üzerinde baskılayıcı bir etkisi bulunmaktadır. CO'nun bu güçlü antiinflamatuvar etkisi, aynı zamanda antiinflamatuvar molekül IL-10'un düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. TNF- α 'nın bu baskılanması ve IL-10'un CO tarafından geliştirilmesi deneysel olarak gözlenmiştir (Otterbein vd., 2000). Eksojen uygulanan CO, HO aktivitesinin SnPPiX tarafından inhibe edildiği koşullar altında endotelial hücreleri, TNF- α ile indüklenen apoptozuna karşı da korumuştur (Brouard vd., 2000). Ayrıca, CO'nun sitoprotektif etkileri NF- κ B'ye bağımlı antiapoptotik genlerin (c-IAP2 ve A1) ekspresyonunun artması ile ilişkilendirilmiştir (Brouard vd., 2002). Tüm bu literatürler ışığında NO, H₂S ve CO'nun TNF- α seviyesini azalttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise kullanılan ajanların hepsinin sıçanların hipokampusundeki TNF- α seviyelerinde herhangi bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda NO ve CO'nun yüksek dozlarda spinal antinosiseptif etki gösterdiği saptanmıştır. Nalokson NO'nun etkisini azalttığı halde, CO'nun etkisini değiştirmemiştir. Bu nedenle NO'nun antinosiseptif etkisinde opioidlerjik sistemin de katkısı olduğu görülmektedir. Her üç madde yüksek dozlarda, CO her iki dozda periferik antinosiseptif etki göstermiştir. Her üç madde kullanılan dozlarda anksiyolitik etki göstermiştir ve yüksek dozlarda depresyona eğilim yapmıştır. Bu etkiler üç maddenin de SSS üzerinde inhibitör etki oluşturduğunu düşündürmektedir.

Ancak daha ayrıntılı ve farklı dozlarının da denenmesi konuya açıklık getirilmesinde katkı sağlayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza genel olarak baktığımızda şu sonuç ve önerilerde bulunabiliriz:

Tail clip testinde L-arjinin ve CORM-2 yüksek dozlarda analjezi oluşturduğu, dolayısıyla spinal antinosiseptif etki gösterdiği saptanmıştır. Nalokson uygulandığında ise L-arjininin etkisinde azalma olduğu, CORM-2'nin etkisinde ise herhangi bir değişiklik yapmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle L-arjininin antinosiseptif etkisinde opioiderjik sistemin de katkısı olduğu düşünülmektedir.

Karın kıvrınma testinde ise L-arjinin ve NaHS'nin yüksek dozlarda, CORM-2'nin ise her iki dozda analjezi oluşturduğu, dolayısıyla her üç maddenin de periferik antinosiseptif etki oluşturduğu tespit edilmiştir.

Yükseltilmiş artı labirent testinde uygulamış olduğumuz tüm maddeler sıçanların açık kolda kalma sürelerini artırarak anksiyolitik etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Zorlu yüzdürme testinde ise uyguladığımız maddelerin yüksek dozlarının sıçanların immobilité sürelerini belirgin bir şekilde artırdığı ve dolayısıyla bu maddelerin depresyona eğilim yaptığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda üç farklı gaz mediatörü ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine olan etkilerini farklı deneysel modeller uygulayarak karşılaştırdık. Aslında bu üç farklı gaz mediatörün belirtilen semptomlar üzerinde ayrı ayrı etkileri değerlendirilmiş fakat bildiğimiz kadarıyla bu mediatörlerin üçünün birden bu üç semptom üzerine etkileri yönünde ortak bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden bu çalışma bu gaz mediatörlerin ağrı, anksiyete ve depresyon üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması açısından literatüre ışık tutacaktır. Aynı zamanda bu etkilerinin doğruluğunun araştırılması tedavi seçeneklerinin artırılması yönünde de pozitif bilime katkı sağlayacaktır. Bilindiği üzere piyasada bu semptomlar için kullanılan birçok ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçların tedaviye yönelik etkilerinin yanı sıra oldukça fazla sayıda yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yüzden yaptığımız çalışmanın sonucunda daha az yan etkiye sahip olduğu bilinen bu gaz mediatörlerin akılcı ilaç kullanımına da büyük ölçüde katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abbasnezhad, A., Khazdair, M. R., & Kianmehr, M. (2016). The role of nitric oxide on the oxytocin induce analgesia in mice. *Iranian journal of basic medical sciences*, 19(3), 238.
- Abe, K., & Kimura, H. (1996). The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *Journal of Neuroscience*, 16(3), 1066-1071.
- Akiho, H., Deng, Y., Blennerhassett, P., Kanbayashi, H., & Collins, S. M. (2005). Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology*, 129(1), 131-141.
- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain research*, 1000(1-2), 40-56.
- Altamura, A. C., Altamura, A., Bobo, W., Meltzer, H., Altamura, A., Bassetti, R., . . . Emsley, R. (2009). Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 13(sup2), 6-28.
- Ambriz-Tututi, M., Velázquez-Zamora, D. A., Urquiza-Marín, H., & Granados-Soto, V. (2005). Analysis of the mechanism underlying the peripheral antinociceptive action of sildenafil in the formalin test. *European journal of pharmacology*, 512(2-3), 121-127.
- Anand, R., Gulati, K., & Ray, A. (2012). Pharmacological evidence for the role of nitric oxide in the modulation of stress-induced anxiety by morphine in rats. *European journal of pharmacology*, 676(1-3), 71-74.
- Arıcıoğlu, F. (2007). Ağrı Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. *Klinik Gelişim*, 20, 68.
- Askari, H., Abazari, M. F., Ghoraeian, P., Torabinejad, S., Aleagha, M. N., Nassiri, R. M., . . . Salarian, A. (2018). Ameliorative effects of hydrogen sulfide (NaHS) on chronic kidney disease-induced brain dysfunction in rats: implication on role of nitric oxide (NO) signaling. *Metabolic brain disease*, 33(6), 1945-1954.
- Association, A. P. (2014). *Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5®*: American Psychiatric Pub.
- Attal, N., & Bouhassira, D. (1999). Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 100, 12-24.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Auer, D. P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J., & Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological psychiatry*, 47(4), 305-313.
- Aydın, O. N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış.
- Aydınlı, I. (2005). Ağrının Fiziopatolojisi. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 51, 8-13.
- Aykaç, A., Süer, K., & Taşkiran, C. (2015). Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri.
- Balcıoğlu, İ. (2006). *Endokrinoloji ve Psikoloji İlişkisi*. İstanbul: Yüce Yayınları.
- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 93.
- Barn, P., Giles, L., Héroux, M.-E., & Kosatsky, T. (2018). A review of the experimental evidence on the toxicokinetics of carbon monoxide: the potential role of pathophysiology among susceptible groups. *Environmental Health*, 17(1), 13.
- Baron, R. (2000). Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *The Clinical journal of pain*, 16(2 Suppl), S12-20.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267-284.
- Benjamin Sadock, V. A. S., Pedro Ruiz. (2015). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry-Behavioral sciences/clinical psychiatry* (V. A. Sadock Ed. 11 ed.).
- Berkenbosch, F., Van Oers, J., Del Rey, A., Tilders, F., & Besedovsky, H. (1987). Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*, 238(4826), 524-526.
- Bernstein, H.-G., Stanarius, A., Baumann, B., Henning, H., Krell, D., Danos, P., . . . Bogerts, B. (1998). Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience*, 83(3), 867-875.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- BERNSTEIN, H. G., Heinemann, A., Krell, D., Mawrin, C., Biela, H., Danos, P., . . . Baumann, B. (2002). Further immunohistochemical evidence for impaired NO signaling in the hypothalamus of depressed patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 973(1), 91-93.
- Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M. A., Uydu, H. A., Bekaroğlu, M., & Değer, O. (2001). Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders*, 64(1), 43-51.
- Brigitta, B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*, 4(1), 7.
- Brouard, S., Berberat, P. O., Tobiasch, E., Seldon, M. P., Bach, F. H., & Soares, M. P. (2002). Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide requires the activation of transcription factor NF- κ B to protect endothelial cells from tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 277(20), 17950-17961.
- Brouard, S., Otterbein, L. E., Anrather, J., Tobiasch, E., Bach, F. H., Choi, A. M., & Soares, M. P. (2000). Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *The Journal of experimental medicine*, 192(7), 1015-1026.
- Bruhwyler, J., Chleide, E., Liégeois, J.-F., & Carreer, F. (1993). Nitric oxide: a new messenger in the brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 17(4), 373-384.
- Bujalska-Zadrożny, M., Wolińska, R., Leśniak, A., & Sacharczuk, M. (2016). Central antinociceptive effect of tapentadol is increased by nitric oxide synthase inhibitors. *Behavioural Pharmacology*, 27(7), 606-614.
- Burton, M. B., & Gebhart, G. (1998). Effects of kappa-opioid receptor agonists on responses to colorectal distension in rats with and without acute colonic inflammation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(2), 707-715.
- Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., & Stella, A. M. G. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(10), 766-775.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Calderone, V., Martelli, A., Testai, L., Citi, V., & Breschi, M. C. (2016). Using hydrogen sulfide to design and develop drugs. *Expert opinion on drug discovery*, 11(2), 163-175.
- Calvino, B., & Grilo, R. M. (2006). Central pain control. *Joint Bone Spine*, 73(1), 10-16.
- Campos, A. C., Piorino, E. M., Ferreira, F. R., & Guimarães, F. S. (2013). Increased nitric oxide-mediated neurotransmission in the medial prefrontal cortex is associated with the long lasting anxiogenic-like effect of predator exposure. *Behavioural brain research*, 256, 391-397.
- Carvalho-Costa, P., Branco, L., & Leite-Panissi, C. (2016). Activation of locus coeruleus heme oxygenase-carbon monoxide pathway promoted an anxiolytic-like effect in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(5).
- Carvalho, P. G., Branco, L. G., & Leite-Panissi, C. R. A. (2011). Involvement of the heme oxygenase-carbon monoxide-cGMP pathway in the nociception induced by acute painful stimulus in rats. *Brain research*, 1385, 107-113.
- Cazuza, R. A., Pol, O., & Leite-Panissi, C. R. A. (2018). Enhanced expression of heme oxygenase-1 in the locus coeruleus can be associated with anxiolytic-like effects. *Behavioural brain research*, 336, 204-210.
- Cenac, N., Castro, M., Desormeaux, C., Colin, P., Sie, M., Ranger, M., & Vergnolle, N. (2016). A novel orally administered trimebutine compound (GIC-1001) is anti-nociceptive and features peripheral opioid agonistic activity and Hydrogen Sulphide-releasing capacity in mice. *European Journal of Pain*, 20(5), 723-730.
- Chao, P.-K., Chang, H.-F., Chang, W.-T., Yeh, T.-K., Ou, L.-C., Chuang, J.-Y., . . . Shih, C. (2020). BPR1M97, a dual mu opioid receptor/nociceptin-orphanin FQ peptide receptor agonist, produces potent antinociceptive effects with safer properties than morphine. *Neuropharmacology*, 166, 107678.
- Charney, D. S., & Drevets, W. C. (2002). *NEUROBIOLOGICAL BASIS OF ANXIETY DISORDERS* (D. C. Kenneth L. Davis, Joseph T. Coyle, and & C. Nemerof Eds. 5 ed.). Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams, & Wilkins.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Chávez-Piña, A. E., Tapia-Álvarez, G. R., & Navarrete, A. (2010). Inhibition of endogenous hydrogen sulfide synthesis by PAG protects against ethanol-induced gastric damage in the rat. *European journal of pharmacology*, 630(1-3), 131-136.
- Chen, S.-R., Jin, X.-G., & Pan, H.-L. (2017). Endogenous nitric oxide inhibits spinal NMDA receptor activity and pain hypersensitivity induced by nerve injury. *Neuropharmacology*, 125, 156-165.
- Chen, W.-L., Xie, B., Zhang, C., Xu, K.-L., Niu, Y.-Y., Tang, X.-Q., . . . Tian, Y. (2013). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of hydrogen sulfide in behavioral models of depression and anxiety. *Behavioural Pharmacology*, 24(7), 590-597.
- Choi, Y. K. (2018). Role of carbon monoxide in neurovascular repair processing. *Biomolecules & Therapeutics*, 26(2), 93.
- Cooper, C. E., & Brown, G. C. (2008). The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 40(5), 533.
- Craske, M. G., Stein, M. B., Eley, T. C., Milad, M. R., Holmes, A., Rapee, R. M., & Wittchen, H.-U. (2017). Correction: Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-1.
- Cunha, T. M., Dal-Secco, D., Verri Jr, W. A., Guerrero, A. T., Souza, G. R., Vieira, S. M., . . . Cunha, F. Q. (2008). Dual role of hydrogen sulfide in mechanical inflammatory hypernociception. *European journal of pharmacology*, 590(1-3), 127-135.
- Cury, Y., Picolo, G., Gutierrez, V. P., & Ferreira, S. H. (2011). Pain and analgesia: the dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric oxide*, 25(3), 243-254.
- Çekmen, M. B., Turgut, M., Türköz, Y., Aygün, A. D., & Gözükar, E. M. (2001). Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'ın Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 10(4), 226-235.
- Çelik, F. H., & Hocaoglu, Ç. (2016). Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 51-66.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Çevik, Ş. E., Yeşil, O., Öztürk, T. C., & Güneysel, Ö. (2011). Acil Serviste Akut Ağrı Tedavisinde Opioid Kullanımı. *Sakaryamj*, 2, 39-45.
- DEMİRCİ, K. (2015). Sosyal Anksiyete Bozukluğunun Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri-Özel Konular*, 8(3), 16-21.
- Derakshan, N., Eysenck, M. W., & Myers, L. B. (2007). Emotional information processing in repressors: The vigilance–avoidance theory. *Cognition and Emotion*, 21(8), 1585-1614.
- Dhir, A., & Kulkarni, S. (2011). Nitric oxide and major depression. *Nitric oxide*, 24(3), 125-131.
- Dief, A., Mostafa, D., Sharara, G., & Zeitoun, T. (2015). Hydrogen sulfide releasing naproxen offers better anti-inflammatory and chondroprotective effect relative to naproxen in a rat model of zymosan induced arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(8), 1537-1546.
- Distrutti, E. (2011). Hydrogen sulphide and pain. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*, 10(2), 123-132.
- Distrutti, E., Cipriani, S., Renga, B., Mencarelli, A., Migliorati, M., Cianetti, S., & Fiorucci, S. (2010). Hydrogen sulphide induces μ opioid receptor-dependent analgesia in a rodent model of visceral pain. *Molecular pain*, 6(1), 36.
- Distrutti, E., Sediari, L., Mencarelli, A., Renga, B., Orlandi, S., Antonelli, E., . . . Wallace, J. L. (2006). Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating KATP channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(1), 325-335.
- Distrutti, E., Sediari, L., Mencarelli, A., Renga, B., Orlandi, S., Russo, G., . . . Wallace, J. L. (2006). 5-Amino-2-hydroxybenzoic acid 4-(5-thioxo-5H-[1, 2] dithiol-3yl)-phenyl ester (ATB-429), a hydrogen sulfide-releasing derivative of mesalamine, exerts antinociceptive effects in a model of postinflammatory hypersensitivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319(1), 447-458.
- Dogan, O. (2012). The etiology of anxiety disorders/Anksiyete bozukluklarinin etiyojisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 13(3), 224.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Donatti, A. F., Soriano, R. N., Leite-Panissi, C. R. A., Branco, L. G., & de Souza, A. S. (2017). Anxiolytic-like effect of hydrogen sulfide (H₂S) in rats exposed and re-exposed to the elevated plus-maze and open field tests. *Neuroscience Letters*, 642, 77-85.
- Dong, D., Lei, T., Song, M., Ma, L., & Zhao, H. (2020). The antidepressant effects of L-arginine on chronic mild stress-induced depression by augmenting the expression of brain-derived neurotrophic factor in rats. *Brain research bulletin*.
- Dorsey, D. P., & Zimmerman, J. (2019). BASIC Essentials: A Comprehensive Review for the Anesthesiology BASIC Exam. *Anesthesia & Analgesia*, 129(4), e137. doi:10.1213/ane.00000000000004348
- dos Reis, E. A., de Oliveira, L. S., Lamers, M. L., Netto, C. A., & de Souza Wyse, A. T. (2002). Arginine administration inhibits hippocampal Na⁺, K⁺-ATPase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Brain research*, 951(2), 151-157.
- Dringen, R., & Hirrlinger, J. (2003). Glutathione pathways in the brain. *Biological chemistry*, 384(4), 505-516.
- Duman, R. S., Nakagawa, S., & Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 25(6), 836-844.
- Duric, V., Banasr, M., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., Newton, S. S., Overholser, J. C., . . . Duman, R. S. (2013). Altered expression of synapse and glutamate related genes in post-mortem hippocampus of depressed subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 69-82.
- Džoljić, E., Grabatinić, I., & Kostić, V. (2015). Why is nitric oxide important for our brain? *Functional neurology*, 30(3), 159.
- Ekundi-Valentim, E., Mesquita, F. P., Santos, K. T., de Paula, M. A. V., Florenzano, J., Zanoni, C. I., . . . Ferreira, H. H. (2013). A comparative study on the anti-inflammatory effects of single oral doses of naproxen and its hydrogen sulfide (H₂S)-releasing derivative ATB-346 in rats with carrageenan-induced synovitis. *Medical gas research*, 3(1), 1-9.
- Erdine, S. (2003). *Ağrı Sendromları ve Tedavisi* (S. Erdine Ed. 2 ed.).
- Erdine, S. (2007). *Ağrı* (S. Erdine Ed. 3 ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Ergün, Y., & Ergün, U. G. Ö. (2007). Prevention of pro-depressant effect of L-arginine in the forced swim test by NG-nitro-L-arginine and [1H-[1, 2, 4] Oxadiazole [4, 3-a] quinoxalin-1-one]. *European journal of pharmacology*, 554(2-3), 150-154.
- Erkmen, H. (1998). Genelleşmiş anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve fobinin ilaçla tedavisindeki gelişmeler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 8, 135-138.
- Ertuğrul, E. (2002). Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular.
- Esplugues, J. V. (2002). NO as a signalling molecule in the nervous system. *British journal of pharmacology*, 135(5), 1079.
- Eti, Z. (2010). Ağrı Tedavisi. *The Journal of Turkish Family Physician*, 2, 26.
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*, 7(2), 336.
- Fan, D.-f., Hu, H.-j., Sun, Q., Lv, Y., Ye, Z.-h., Sun, X.-j., & Pan, S.-y. (2016). Neuroprotective effects of exogenous methane in a rat model of acute carbon monoxide poisoning. *Brain research*, 1633, 62-72.
- Fan, H., Guo, Y., Liang, X., Yuan, Y., Qi, X., Wang, M., . . . Zhou, H. (2013). Hydrogen sulfide protects against amyloid beta-peptide induced neuronal injury via attenuating inflammatory responses in a rat model. *Journal of biomedical research*, 27(4), 296.
- Fan, W., Huang, F., Wu, Z., Zhu, X., Li, D., & He, H. (2011). Carbon monoxide: a gas that modulates nociception. *Journal of neuroscience research*, 89(6), 802-807.
- Farghaly, H. S. M., Abdel-Zaher, A. O., Mostafa, M. G., & Kotb, H. I. (2012). Comparative evaluation of the effect of tricyclic antidepressants on inducible nitric oxide synthase expression in neuropathic pain model. *Nitric oxide*, 27(2), 88-94.
- Feinberg, S., Feinberg, R., Pohl, M., Bokarius, V., & Darnall, B. (2017). ACPA resource guide to chronic pain management: An integrated guide to medical, interventional, behavioral, pharmacologic and rehabilitation therapies. *Rocklin, CA: American Chronic Pain Association*.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Ferreira, F., Oliveira, A., Dinarte, A., Pinheiro, D., Greene, L., Silva Jr, W., . . . Guimarães, F. (2012). Changes in hippocampal gene expression by 7-nitroindazole in rats submitted to forced swimming stress. *Genes, Brain and Behavior*, 11(3), 303-313.
- File, S. E., Zangrossi, H., Sanders, F. L., & Mabbutt, P. S. (1994). Raised corticosterone in the rat after exposure to the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, 113(3-4), 543-546.
- Fioramonti, J., & Bueno, L. (2002). Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut*, 51(suppl 1), i91-i95.
- Fiorucci, S., & Distrutti, E. (2011). COXIBs, CINODs and H₂S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Current medicinal chemistry*, 18(23), 3494-3505.
- Fiorucci, S., & Santucci, L. (2011). Hydrogen sulfide-based therapies: focus on H₂S releasing NSAIDs. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*, 10(2), 133-140.
- Gadalla, M. M., & Snyder, S. H. (2010). Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *Journal of neurochemistry*, 113(1), 14-26.
- Gebhart, G., & Bielefeldt, K. (2011). Physiology of visceral pain. *Comprehensive Physiology*, 6(4), 1609-1633.
- Gediz, E. İ., Nacitarhan, C., Minareci, E., & Sadan, G. (2015). Antinociceptive effect of vardenafil on carrageenan-induced hyperalgesia in rat: involvement of nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate/calcium channels pathway. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 14(4), 1137.
- Gemici, B., & Wallace, J. L. (2015). Anti-inflammatory and cytoprotective properties of hydrogen sulfide. In *Methods in enzymology* (Vol. 555, pp. 169-193): Elsevier.
- Ghizoni, D. M., Pavanati, K. C. A., Arent, A. M., Machado, C., Faria, M. S., Pinto, C. M. H., . . . Dafre, A. L. (2006). Alterations in glutathione levels of brain structures caused by acute restraint stress and by nitric oxide synthase inhibition but not by intraspecific agonistic interaction. *Behavioural brain research*, 166(1), 71-77.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Ghorbanzadeh, B., Kheirandish, V., & Mansouri, M. T. (2019). Involvement of the L-arginine/Nitric Oxide/Cyclic GMP/KATP Channel Pathway and PPAR γ Receptors in the Peripheral Antinociceptive Effect of Carbamazepine. *Drug Research*, 69(12), 650-657.
- Gold, P. W., Machado-Vieira, R., & Pavlatou, M. G. (2015). Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. *Neural plasticity*, 2015.
- Gordon, J. A., & Hen, R. (2004). The serotonergic system and anxiety. *Neuromolecular medicine*, 5(1), 27-40.
- Gulati, K., & Ray, A. (2014). Differential neuromodulatory role of NO in anxiety and seizures: an experimental study. *Nitric oxide*, 43, 55-61.
- Guo, Q., Yin, S., Yang, N., Ma, X., Zhang, J., Hao, J., . . . Yin, X. (2019). Systemic Administration of Carbon Monoxide Produces Rapid Antidepressant-and Anxiolytic Effects.
- Güldoğuş, F., & Ofloğlu, S. (2010). Ağrı Kontrolünde Temel Yaklaşımlar. *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi*, 10(3-4).
- GÜVELİ, G. M., & İŞERİ, E. (2016). Anksiyete Bozukluklarının Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi-Özel Konular*, 2(3), 7-13.
- Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452-2459.
- Harkin, A., Connor, T., Walsh, M., St John, N., & Kelly, J. (2003). Serotonergic mediation of the antidepressant-like effects of nitric oxide synthase inhibitors. *Neuropharmacology*, 44(5), 616-623.
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry*, 64(2), 193-200.
- Heavner, J. (2005). *Ağrı mekanizması: Klinik pratik için bilimsel temeller* (S. Erdine Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Heiberg, I. L., Wegener, G., & Rosenberg, R. (2002). Reduction of cGMP and nitric oxide has antidepressant-like effects in the forced swimming test in rats. *Behavioural brain research*, 134(1-2), 479-484.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Herken, H., Gurel, A., Selek, S., Armutcu, F., Ozen, M. E., Bulut, M., . . . Akyol, O. (2007). Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of medical research*, 38(2), 247-252.
- Hing, B., Sathyaputri, L., & Potash, J. B. (2018). A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 177(2), 143-167.
- Hodes, G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., & Russo, S. J. (2015). Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature neuroscience*, 18(10), 1386-1393.
- Hosseini, M., Anaeigoudari, A., Beheshti, F., Soukhtanloo, M., & Nosratabadi, R. (2018). Protective effect against brain tissues oxidative damage as a possible mechanism for beneficial effects of L-arginine on lipopolysaccharide induced memory impairment in rats. *Drug and chemical toxicology*, 41(2), 175-181.
- Hu, L.-F., Lu, M., Hon Wong, P. T., & Bian, J.-S. (2011). Hydrogen sulfide: neurophysiology and neuropathology. *Antioxidants & redox signaling*, 15(2), 405-419.
- Hu, L. F., Wong, P. T. H., Moore, P. K., & Bian, J. S. (2007). Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia. *Journal of neurochemistry*, 100(4), 1121-1128.
- Hu, M., Zou, W., Wang, C.-Y., Chen, X., Tan, H.-Y., Zeng, H.-Y., . . . Tang, X.-Q. (2016). Hydrogen sulfide protects against chronic unpredictable mild stress-induced oxidative stress in hippocampus by upregulation of BDNF-TrkB pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Işık, E., Işık, U., & Işık Taner, Y. (2013). Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. *Ankara, Rotatıp Kitapevi*.
- Jazwa, A., & Cuadrado, A. (2010). Targeting heme oxygenase-1 for neuroprotection and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Current drug targets*, 11(12), 1517-1531.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Jeon, S. W., & Kim, Y.-K. (2016). Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 381.
- Jetty, P. V., Charney, D. S., & Goddard, A. W. (2001). Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 24(1), 75-97.
- Jiang, L.-h., Luo, X., ai He, W., Huang, X.-x., & Cheng, T.-t. (2011). Effects of exogenous hydrogen sulfide on apoptosis proteins and oxidative stress in the hippocampus of rats undergoing heroin withdrawal. *Archives of pharmacal research*, 34(12), 2155-2162.
- Joca, S. R., Sartim, A. G., Roncalho, A. L., Diniz, C. F., & Wegener, G. (2019). Nitric oxide signalling and antidepressant action revisited. *Cell and tissue research*, 1-14.
- Joca, S. R. L., & Guimarães, F. S. (2006). Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects. *Psychopharmacology*, 185(3), 298-305.
- Johnson, Q., Borsheski, R. R., & Reeves-Viets, J. L. (2013). Pain management mini-series. Part I. A review of management of acute pain. *Missouri Medicine*, 110(1), 74-79.
- Jongen, J. L., Hans, G., Benzon, H. T., Huygen, F., & Hartrick, C. T. (2014). Neuropathic pain and pharmacological treatment. *Pain Practice*, 14(3), 283-295.
- Joung, H.-Y., Jung, E.-Y., Kim, K., Lee, M.-S., Her, S., & Shim, I. (2012). The differential role of NOS inhibitors on stress-induced anxiety and neuroendocrine alterations in the rat. *Behavioural brain research*, 235(2), 176-181.
- Jurga, A. M., Piotrowska, A., Starnowska, J., Rojewska, E., Makuch, W., & Mika, J. (2016). Treatment with a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-2) inhibits neuropathic pain and enhances opioid effectiveness in rats. *Pharmacological Reports*, 68(1), 206-213.
- Kaehler, S. T., Singewald, N., Sinner, C., & Philippu, A. (1999). Nitric oxide modulates the release of serotonin in the rat hypothalamus. *Brain research*, 835(2), 346-349.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Karamustafalıoğlu, O., & Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(2), 65-74.
- Karolewicz, B., Szebeni, K., Stockmeier, C., Konick, L., Overholser, J., Jurjus, G., . . . Ordway, G. (2004). Low nNOS protein in the locus coeruleus in major depression. *Journal of neurochemistry*, 91(5), 1057-1066.
- Kayaalp, S. (2012a). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (K. SO Ed. 13 ed.). Ankara: Feryal matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
- Kayaalp, S. (2012b). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (S. Kayaalp Ed. 13 ed.). Ankara: Feryal matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
- Kayaalp, S. O. (2012). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (S. O. Kayaalp Ed. 13 ed.). Ankara: Feryal Matbaacılık.
- Kaygisiz, B., Kilic, F. S., Senguleroglu, N., Baydemir, C., & Erol, K. (2015). The antinociceptive effect and mechanisms of action of pregabalin in mice. *Pharmacological Reports*, 67(1), 129-133.
- Keser, A., Balkan, B., Gozen, O., Kanit, L., & Pogun, S. (2011). Hippocampal neuronal nitric oxide synthase (nNOS) is regulated by nicotine and stress in female but not in male rats. *Brain research*, 1368, 134-142.
- Khademullah, C. S., & Ferguson, A. V. (2013). Depolarizing actions of hydrogen sulfide on hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *PLoS One*, 8(5), e64495.
- Kiechle, F. L., & Malinski, T. (1993). Nitric oxide: biochemistry, pathophysiology, and detection. *American journal of clinical pathology*, 100(5), 567-575.
- Kilic, F. S., Sirmagul, B., Yildirim, E., Oner, S., & Erol, K. (2012). Antinociceptive effects of gabapentin & its mechanism of action in experimental animal studies. *The Indian journal of medical research*, 135(5), 630.
- Kim, Y.-K., Paik, J.-W., Lee, S.-W., Yoon, D., Han, C., & Lee, B.-H. (2006). Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6), 1091-1096.
- Kimura, H. (2000). Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 267(1), 129-133.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kordjazy, N., Haj-Mirzaian, A., Amiri, S., Ostadhadi, S., Kordjazy, M., Sharifzadeh, M., & Dehpour, A. R. (2015). Elevated level of nitric oxide mediates the anti-depressant effect of rubidium chloride in mice. *European journal of pharmacology*, 762, 411-418.
- Kotan, V. O., Sarandol, E., Kirhan, E., Ozkaya, G., & Kirli, S. (2011). Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(5), 1284-1290.
- Köhler, S., Cierpinsky, K., Kronenberg, G., & Adli, M. (2016). The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *Journal of Psychopharmacology*, 30(1), 13-22.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902.
- Kumar, M., Modi, M., & Sandhir, R. (2017). Hydrogen sulfide attenuates homocysteine-induced cognitive deficits and neurochemical alterations by improving endogenous hydrogen sulfide levels. *Biofactors*, 43(3), 434-450.
- Kumar, M., & Sandhir, R. (2018). Neuroprotective effect of hydrogen sulfide in hyperhomocysteinemia is mediated through antioxidant action involving Nrf2. *Neuromolecular medicine*, 20(4), 475-490.
- Kumar, P., & Kumar, A. (2009). Effect of lycopene and epigallocatechin-3-gallate against 3-nitropropionic acid induced cognitive dysfunction and glutathione depletion in rat: a novel nitric oxide mechanism. *Food and chemical toxicology*, 47(10), 2522-2530.
- Kurt, M., Bilge, S. S., Kukula, O., Celik, S., & Kesim, Y. (2003). Anxiolytic-like profile of propofol, a general anesthetic, in the plus-maze test in mice. *Polish journal of pharmacology*, 55(6), 973-978.
- Lan, X., Han, X., Li, Q., Yang, Q.-W., & Wang, J. (2017). Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage. *Nature Reviews Neurology*, 13(7), 420.
- Lawson, S. (2002). Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, A δ -or A α / β -fibres. *Experimental physiology*, 87(2), 239-244.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Lee, A.-H., Shah, J. J., Li, L., Cheng, Y., Moore, P., & Khanna, S. (2008). A nociceptive-intensity-dependent role for hydrogen sulphide in the formalin model of persistent inflammatory pain. *Neuroscience*, 152(1), 89-96.
- Lee, B.-H., Lee, S.-W., Yoon, D., Lee, H.-J., Yang, J.-C., Shim, S.-H., . . . Kim, Y.-K. (2006). Increased plasma nitric oxide metabolites in suicide attempters. *Neuropsychobiology*, 53(3), 127-132.
- Lee, S. W., Hu, Y. S., Hu, L. F., Lu, Q., Dawe, G. S., Moore, P. K., . . . Bian, J. S. (2006). Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells. *Glia*, 54(2), 116-124.
- Levine, J., Panchalingam, K., Rapoport, A., Gershon, S., McClure, R. J., & Pettegrew, J. W. (2000). Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biological psychiatry*, 47(7), 586-593.
- Li, M., Zhang, P., Wei, H.-j., Li, M.-H., Zou, W., Li, X., . . . Tang, X.-Q. (2017). Hydrogen sulfide ameliorates homocysteine-induced cognitive dysfunction by inhibition of reactive aldehydes involving upregulation of ALDH2. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(4), 305-315.
- Liebenberg, N., Joca, S., & Wegener, G. (2015). Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effect of ketamine in the Flinders sensitive line rat model of depression. *Acta Neuropsychiatrica*, 27(2), 90-96.
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R., & Baghai, T. C. (2018). Neurobiology of depression: a neurodevelopmental approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19(5), 349-359.
- Liu, S.-Y., Li, D., Zeng, H.-Y., Kan, L.-Y., Zou, W., Zhang, P., . . . Tang, X.-Q. (2017). Hydrogen sulfide inhibits chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior by upregulation of Sirt-1: involvement in suppression of hippocampal endoplasmic reticulum stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(11), 867-876.
- Liu, W., Zheng, Q., Wang, Y., Han, X., Yuan, L., & Zhao, M. (2015). Transplantation of olfactory ensheathing cells attenuates acute carbon monoxide poisoning-induced brain damages in rats. *Neurochemical research*, 40(1), 70-80.
- Loeser, J. D., Chapman, C. R., Turk, D. C., & Butler, S. H. (2000). *Bonica's management of pain*: Lippincott Williams & Wilkins.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *The lancet*, 353(9164), 1607-1609.
- Lolak, S., Suwannarat, P., & Lipsky, R. H. (2014). Epigenetics of depression. In *Progress in molecular biology and translational science* (Vol. 128, pp. 103-137): Elsevier.
- Lorigooini, Z., Salimi, N., Soltani, A., & Amini-Khoei, H. (2019). Implication of NMDA-NO pathway in the antidepressant-like effect of ellagic acid in male mice. *Neuropeptides*, 76, 101928.
- Lueken, U., Zierhut, K. C., Hahn, T., Straube, B., Kircher, T., Reif, A., . . . Domschke, K. (2016). Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: A systematic review and implications for clinical application. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 66, 143-162.
- Madrigal, J. L., Olivenza, R., Moro, M. A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Rodrigo, J., & Leza, J. C. (2001). Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 24(4), 420-429.
- Magierowski, M., Magierowska, K., Hubalewska-Mazgaj, M., Sliwowski, Z., Ginter, G., Pajdo, R., . . . Brzozowski, T. (2017). Carbon monoxide released from its pharmacological donor, tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer, accelerates the healing of pre-existing gastric ulcers. *British journal of pharmacology*, 174(20), 3654-3668.
- Mahmoudi, R., Enant, E., Delaviz, H., Rad, P., Roozbehi, A., Barmak, M. J., & Azizi, A. (2016). The effects of l-arginine on the hippocampus of male rat fetuses under maternal stress. *Basic and clinical neuroscience*, 7(1), 5.
- Maines, M. D. (1997). The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 37(1), 517-554.
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*, 61(12), 2030-2040.
- Mancuso, C., Navarra, P., & Preziosi, P. (2010). Roles of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide in the regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Journal of neurochemistry*, 113(3), 563-575.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Marsden, W. (2011). Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. *Medical hypotheses*, 77(4), 508-528.
- Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2009). The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics*, 32(3), 549-575.
- Mehanna, M. M., Domiati, S., Chmisse, H. N., & El Mallah, A. (2018). Antinociceptive effect of tadalafil in various pain models: Involvement of opioid receptors and nitric oxide cyclic GMP pathway. *Toxicology and applied pharmacology*, 352, 170-175.
- Melli M, K. S. (2012). Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar. In K. SO (Ed.), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (pp. 837-870). Ankara: Feryal matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
- Miladinovic, T., Nashed, M. G., & Singh, G. (2015). Overview of glutamatergic dysregulation in central pathologies. *Biomolecules*, 5(4), 3112-3141.
- Misra, S., Tiwari, V., Kuhad, A., & Chopra, K. (2011). Modulation of nitrenergic pathway by sesamol prevents cognitive deficits and associated biochemical alterations in intracerebroventricular streptozotocin administered rats. *European journal of pharmacology*, 659(2-3), 177-186.
- Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T., Maeda, K., Ashby Jr, C. R., & Kawahara, R. (2006). Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6), 1155-1158.
- Mohseni, F., Bagheri, F., & Khaksari, M. (2020). Hydrogen Sulfide Attenuates the Neurotoxicity in the Animal Model of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Neurotoxicity Research*, 1-10.
- Morgan Jr, G. E. (2008). Maged S. Michael J, Murray. Klinik Anesteziyoloji, Dördüncü baskı. In: The McGraw-Hill Companies.
- Motterlini, R., & Otterbein, L. E. (2010). The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nature reviews Drug discovery*, 9(9), 728-743.
- Munoz, H. I., Gonzales, E. B., & Sumien, N. (2018). Effects of creatine supplementation on nociception in young male and female mice. *Pharmacological Reports*, 70(2), 316-321.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011). Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of learning and memory*, 96(4), 553-563.
- Nagai, Y., Tsugane, M., Oka, J. I., & Kimura, H. (2004). Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes. *The FASEB journal*, 18(3), 557-559.
- Nasehi, M., Mohammadi-Mahdiabadi-Hasani, M.-H., Ebrahimi-Ghiri, M., & Zarrindast, M.-R. (2019). Additive interaction between scopolamine and nitric oxide agents on immobility in the forced swim test but not exploratory activity in the hole-board. *Psychopharmacology*, 236(11), 3353-3362.
- Nasyrova, R. F., Ivashchenko, D. V., Ivanov, M. V., & Neznanov, N. G. (2015). Role of nitric oxide and related molecules in schizophrenia pathogenesis: biochemical, genetic and clinical aspects. *Frontiers in physiology*, 6, 139.
- Nazeri, M., Razavinasab, M., Abareghi, F., & Shabani, M. (2014). Role of nitric oxide in altered nociception and memory following chronic stress. *Physiology & behavior*, 129, 214-220.
- Negrete, R., Hervera, A., Leánez, S., & Pol, O. (2014). Treatment with a carbon monoxide-releasing molecule inhibits chronic inflammatory pain in mice: nitric oxide contribution. *Psychopharmacology*, 231(5), 853-861.
- Neis, V. B., Rosa, P. B., Moretti, M., & Rodrigues, A. L. S. (2018). Involvement of heme oxygenase-1 in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 24(20), 2283-2302.
- NOMENOĞLU, T., & YILMAZ, E. D. (2017). Sinir Sistemindeki Gaz Yapıda Aracı Moleküller: Nitrik Oksit, Hidrojen Sülfür ve Karbonmonoksit. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 12(3), 71-88.
- Olas, B. (2015). Hydrogen sulfide in signaling pathways. *Clinica Chimica Acta*, 439, 212-218.
- Olmos, G., & Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of inflammation*, 2014.
- Olusanya, A., Arikawe, A., Udenze, I., Odoka, J., & Leigh, J. (2018). L-Arginine co-administration with Carbamazepine improves cognition in male Sprague-Dawley rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 33(2), 109-115.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Ostadhadi, S., Khan, M. I., Norouzi-Javidan, A., Chamanara, M., Jazaeri, F., Zolfaghari, S., & Dehpour, A.-R. (2016). Involvement of NMDA receptors and L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effects of topiramate in mice forced swimming test. *Brain research bulletin*, 122, 62-70.
- Ostadhadi, S., Khan, M. I., Norouzi-Javidan, A., & Dehpour, A.-R. (2016). Antidepressant effect of pramipexole in mice forced swimming test: a cross talk between dopamine receptor and NMDA/nitric oxide/cGMP pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 81, 295-304.
- Ostadhadi, S., Shakiba, S., Norouzi-Javidan, A., Nikoui, V., Zolfaghari, S., Chamanara, M., & Dehpour, A.-R. (2018). The role of nitric oxide—cGMP pathway in selegiline antidepressant-like effect in the mice forced swim test. *Pharmacological Reports*, 70(5), 1015-1022.
- Otari, K., & Upasani, C. (2015). Involvement of NO—cGMP pathway in anti-hyperalgesic effect of PDE5 inhibitor tadalafil in experimental hyperalgesia. *Inflammopharmacology*, 23(4), 187-194.
- Otterbein, L. E., Bach, F. H., Alam, J., Soares, M., Lu, H. T., Wysk, M., . . . Choi, A. M. (2000). Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nature medicine*, 6(4), 422-428.
- Ozbeyli, D., Gokalp, A. G., Koral, T., Ocal, O. Y., Dogan, B., Akakin, D., . . . Kasimay, O. (2015). Protective effect of exercise and sildenafil on acute stress and cognitive function. *Physiology & behavior*, 151, 230-237.
- ÖZKARTAL, C., & ARICIOĞLU, F. (2017). Deneysel Depresyon Modelleri: Geçerlilik ve Güvenirlilik Kriterleri Üzerine Bir İnceleme. *Türkiye Klinikleri Laboratuvar Hayvanları Dergisi*, 1(2), 95-104.
- Özyalçın, N. S. (2005). *Akut Ağrı* (N. S. Özyalçın Ed.). Ankara: Güneş Kitabevi.
- Packer, M. A., Stasiv, Y., Benraiss, A., Chmielnicki, E., Grinberg, A., Westphal, H., . . . Enikolopov, G. (2003). Nitric oxide negatively regulates mammalian adult neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(16), 9566-9571.
- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British medical bulletin*, 101(1), 127-145.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Parvardeh, S., Sabetkasaei, M., Moghimi, M., Masoudi, A., Ghafghazi, S., & Mahboobifard, F. (2018). Role of L-arginine/NO/cGMP/KATP channel signaling pathway in the central and peripheral antinociceptive effect of thymoquinone in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 21(6), 625.
- Patriquin, M. A., & Mathew, S. J. (2017). The neurobiological mechanisms of generalized anxiety disorder and chronic stress. *Chronic Stress*, 1, 2470547017703993.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 14(3), 149-167.
- Pereira, V. S., Casarotto, P. C., Hiroaki-Sato, V. A., Sartim, A. G., Guimarães, F. S., & Joca, S. R. (2013). Antidepressant-and anticomulsive-like effects of purinergic receptor blockade: involvement of nitric oxide. *European Neuropsychopharmacology*, 23(12), 1769-1778.
- Pineda, J., Kogan, J. H., & Aghajanian, G. K. (1996). Nitric oxide and carbon monoxide activate locus coeruleus neurons through a cGMP-dependent protein kinase: involvement of a nonselective cationic channel. *Journal of Neuroscience*, 16(4), 1389-1399.
- Piri, M., Nasehi, M., Shahab, Z., & Zarrindast, M. R. (2012). The effects of nicotine on nitric oxide induced anxiogenic-like behaviors in the dorsal hippocampus. *Neuroscience Letters*, 528(2), 93-98.
- Pirondi, S., Kuteeva, E., Giardino, L., Ferraro, L., Antonelli, T., Bartfai, T., . . . Calza, L. (2005). Behavioral and neurochemical studies on brain aging in galanin overexpressing mice. *Neuropeptides*, 39(3), 305-312.
- Pitsikas, N. (2018). The role of nitric oxide (NO) donors in anxiety. Lights and shadows. *Nitric oxide*, 77, 6-11.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88-109.
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216.
- Queiroga, C. S., Vercelli, A., & Vieira, H. L. (2015). Carbon monoxide and the CNS: challenges and achievements. *British journal of pharmacology*, 172(6), 1533-1545.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Randa Hilal Dandan, L. L. B. (2017). *Goodman&Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı* (Ş. R. Erdem Ed. 2 ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clinical psychology review*, 31(7), 1117-1125.
- Roohbakhsh, A., Moghaddam, A. H., Massoudi, R., & Zarrindast, M. R. (2007). Role of dorsal hippocampal cannabinoid receptors and nitric oxide in anxiety like behaviours in rats using the elevated plus-maze test. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(3), 223-229.
- Russo, D. (2000). Evidence that hydrogen sulphide can modulate hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: in vitro and in vivo studies in the rat. *Journal of neuroendocrinology*, 12(3), 225-233.
- Ryter, S. W., Alam, J., & Choi, A. M. (2006). Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiological reviews*, 86(2), 583-650.
- Ryter, S. W., & Choi, A. M. (2013). Carbon monoxide: present and future indications for a medical gas. *The Korean journal of internal medicine*, 28(2), 123.
- Ryter, S. W., & Choi, A. M. (2016). Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation. *Translational Research*, 167(1), 7-34.
- Safaripour, S., Nemati, Y., Parvardeh, S., Ghafghazi, S., Fouladzadeh, A., & Moghimi, M. (2018). Role of l-arginine/SNAP/NO/cGMP/KATP channel signalling pathway in antinociceptive effect of α -terpineol in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(4), 507-515.
- Schaakxs, R., Comijs, H. C., Lamers, F., Kok, R. M., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2018). " Associations between age and the course of major depressive disorder: A 2-year longitudinal cohort study" Correction.
- Schemann, M., & Grundy, D. (2009). Role of hydrogen sulfide in visceral nociception. *Gut*, 58(6), 744-747.
- Serpell, M. G., Makin, A., & Harvey, A. (1998). Acute pain physiology and pharmacological targets: the present and future. *Acute pain*, 1(3), 31-47.
- Serra, J. (1999). Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 100, 7-11.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sevinçok, L. (2007). Yaygın anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 10, 3-12.
- Shefa, U., Yeo, S. G., Kim, M.-S., Song, I. O., Jung, J., Jeong, N. Y., & Huh, Y. (2017). Role of gasotransmitters in oxidative stresses, neuroinflammation, and neuronal repair. *BioMed Research International*, 2017.
- Simon, N., McNamara, K., Chow, C., Maser, R., Papakostas, G., Pollack, M., . . . Wong, K.-K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 18(3), 230-233.
- Smith, H. S. (2007). Pain Management. In H. S. Smith (Ed.), *Anesthesiology Clinics* (Vol. 25, pp. 761-774).
- Smith, H. S. (2009). Hydrogen sulfide's involvement in modulating nociception. *Pain Physician*, 12(5), 901-910.
- Söztutar, E. (2013). Pre-ve postnatal dönemde strese maruz kalan yüksek veya düşük anksiyeteli sıçanlarda, prefrontal korteksteeki nöronların morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması.
- Spiacci Jr, A., Kanamaru, F., Guimaraes, F., & Oliveira, R. (2008). Nitric oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 88(3), 247-255.
- Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized anxiety disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059-2068.
- Stephan M., S. (2015). Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. *T Akın (Çev. Ed.)*, İstanbul: Tıp Kitabevi.
- Strongman, K. (1995). Theories of anxiety. *New Zealand Journal of Psychology*, 24(2), 4-10.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Firth, J., Cosco, T., Veronese, N., . . . Schuch, F. B. (2017). An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: a meta-analysis. *Psychiatry research*, 249, 102-108.
- Stuehr, D. J., & Haque, M. M. (2019). Nitric oxide synthase enzymology in the 20 years after the Nobel Prize. *British journal of pharmacology*, 176(2), 177-188.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Subedi, L., Lee, S. E., Madiha, S., Gaire, B. P., Jin, M., Yumnam, S., & Kim, S. Y. (2020). Phytochemicals against TNF α -Mediated Neuroinflammatory Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 764.
- Suzuki, E., Yagi, G., Nakaki, T., Kanba, S., & Asai, M. (2001). Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *Journal of affective disorders*, 63(1-3), 221-224.
- Szabó, C. (1996). Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain research bulletin*, 41(3), 131-141.
- Tan, B. H., Wong, P. T.-H., & Bian, J.-S. (2010). Hydrogen sulfide: a novel signaling molecule in the central nervous system. *Neurochemistry international*, 56(1), 3-10.
- Tan, H., Zou, W., Jiang, J., Tian, Y., Xiao, Z., Bi, L., . . . Tang, X. (2015). Disturbance of hippocampal H₂S generation contributes to CUMS-induced depression-like behavior: involvement in endoplasmic reticulum stress of hippocampus. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 47(4), 285-291.
- Tang, Z.-J., Zou, W., Yuan, J., Zhang, P., Tian, Y., Xiao, Z.-F., . . . Tang, X.-Q. (2015). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of hydrogen sulfide in streptozotocin-induced diabetic rats through inhibition of hippocampal oxidative stress. *Behavioural Pharmacology*, 26(5), 427-435.
- Taskiran, D., Nesil, T., & Alkan, K. (2007). Mitochondrial oxidative stress in female and male rat brain after ex vivo carbon monoxide treatment. *Human & experimental toxicology*, 26(8), 645-651.
- Tian, L., Sun, S.-S., Cui, L.-B., Wang, S.-Q., Peng, Z.-W., Tan, Q.-R., . . . Cai, M. (2020). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Elicits Antidepressant- and Anxiolytic-like Effect via Nuclear Factor- κ B-related Factor 2-mediated Anti-inflammation Mechanism in Rats. *Neuroscience*, 429, 119-133.
- Tjølsen, A., Berge, O.-G., Hunskaar, S., Rosland, J. H., & Hole, K. (1992). The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, 51(1), 5-17.
- Tjølsen, A., Lund, A., Berge, O.-G., & Hole, K. (1989). An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature. *Journal of neuroscience methods*, 26(3), 259-265.
- Toda, N., Ayajiki, K., & Okamura, T. (2009). Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. *Pharmacological reviews*, 61(1), 62-97.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Tuğlu, C., & SH, K. (2003). Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 13, 142-150.
- Tuteja, N., Chandra, M., Tuteja, R., & Misra, M. K. (2004). Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004(4), 227.
- Uyar, M., & Köken, İ. (2017). Kronik ağrı nörofizyolojisi. *Neurophysiology of chronic pain TOTBİD Dergisi*, 16, 70-76.
- Uzday, T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(3), 1-11.
- Vincent, S., & Kimura, H. (1992). Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience*, 46(4), 755-784.
- Volke, V., Wegener, G., Bourin, M., & Vasar, E. (2003). Antidepressant-and anxiolytic-like effects of selective neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole in mice. *Behavioural brain research*, 140(1-2), 141-147.
- Wang, C. M., Yang, Y. J., Zhang, J. T., Liu, J., Guan, X. L., Li, M. X., . . . Wang, F. (2015). Regulation of emotional memory by hydrogen sulfide: role of GluN2B-containing NMDA receptor in the amygdala. *Journal of neurochemistry*, 132(1), 124-134.
- Wang, P., Zeng, T., Zhang, C.-L., Gao, X.-C., Liu, Z., Xie, K.-Q., & Chi, Z.-F. (2009). Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochemical research*, 34(7), 1293.
- Weaver, L. K. (2009). Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine*, 360(12), 1217-1225.
- Wegiel, B., Hanto, D. W., & Otterbein, L. E. (2013). The social network of carbon monoxide in medicine. *Trends in molecular medicine*, 19(1), 3-11.
- Wei, L., Kan, L.-Y., Zeng, H.-Y., Tang, Y.-Y., Huang, H.-L., Xie, M., . . . Tang, X.-Q. (2018). BDNF/TrkB pathway mediates the antidepressant-like role of H₂S in CUMS-exposed rats by inhibition of hippocampal ER stress. *Neuromolecular medicine*, 20(2), 252-261.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Xing, G., Chavko, M., Zhang, L.-X., Yang, S., & Post, R. M. (2002). Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophrenia research*, 58(1), 21-30.
- YAĞCI, Ü., & Saygin, M. (2019). AĞRI FİZYOLOGİSİ. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 26(2).
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. (2018). General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2164.
- Yildirim, E., Erol, K., & Ulupinar, E. (2012). Effects of sertraline on behavioral alterations caused by environmental enrichment and social isolation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 101(2), 278-287.
- Yildiz, F., Erden, B. F., Ulak, G., Utkan, T., & Gacar, N. (2000). Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*, 149(1), 41-44.
- Yin, S., Shao, J., Wang, X., Yin, X., Li, W., Gao, Y., . . . Li, S. (2019). Methylene blue exerts rapid neuroprotective effects on lipopolysaccharide-induced behavioral deficits in mice. *Behavioural brain research*, 356, 288-294.
- Zádori, Z. S., Tóth, V. E., Fehér, Á., Philipp, K., Németh, J., & Gyires, K. (2014). Evidence for the gastric cytoprotective effect of centrally injected agmatine. *Brain research bulletin*, 108, 51-59.
- Zhang, X., & Bian, J.-S. (2014). Hydrogen sulfide: a neuromodulator and neuroprotectant in the central nervous system. *ACS chemical neuroscience*, 5(10), 876-883.
- Zhao, S., Liu, F.-F., Wu, Y.-M., Jiang, Y.-Q., Guo, Y.-X., & Wang, X.-L. (2016). Upregulation of spinal NMDA receptors mediates hydrogen sulfide-induced hyperalgesia. *Journal of the Neurological Sciences*, 363, 176-181.
- Zheng, Y., Ji, X., Ji, K., & Wang, B. (2015). Hydrogen sulfide prodrugs—a review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), 367-377.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Zhou, Q. G., Hu, Y., Hua, Y., Hu, M., Luo, C. X., Han, X., . . . Zhu, D. Y. (2007). Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis. *Journal of neurochemistry*, 103(5), 1843-1854.

