



**TANGERETİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİNLİĞİNİN VE
İLİŞKİLİ MEKANİZMALARIN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Nesime İnci GÜNER

Eskişehir 2021

**TANGERETİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİNLİĞİNİN VE
İLİŞKİLİ MEKANİZMALARIN ARAŞTIRILMASI**

Nesime İnci GÜNER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ocak 2021**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Nesime İnci GÜNER'in "Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğinin ve ilişkili mekanizmaların araştırılması" başlıklı tezi 26/01/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN
Üye	: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Enstitü Müdürü

ÖZET

TANGERETİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİNLİĞİNİN VE İLİŞKİLİ MEKANİZMALARIN ARAŞTIRILMASI

Nesime İnci GÜNER

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2021

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Bu tez çalışmasında turunçgillerin kabuklarında yaygın olarak bulunan bir fitokimyasal olan tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliği, güvenilirliği ve geçerliliği yüksek *in vivo* yöntemler ile araştırılmış ve söz konusu etkinin altında yatan bazı mekanizmalar antagonizma çalışmaları ile aydınlatılmıştır.

Tangeretin'in (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹, p.o.) antidepresan-benzeri etkinliği kuyruktan asma (TST) ve modifiye zorlu yüzme testleri (MFST) ile; deney hayvanlarının motor koordinasyonları üzerindeki etkisi ise Rota-rod yöntemi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler tangeretin'in 10 ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarının TST'de farelerin immobilité sürelerini, MFST'de ise farelerin immobilité sayılarını, tangeretin uygulanmamış kontrol hayvanlarına göre azalttığını ortaya koymuştur. Bu bulgular tangeretin'in 10 ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarda, referans ilaç fluoksetin (30 mg.kg⁻¹) ile kıyaslanabilir bir antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiğine işaret etmiştir. Tangeretin aynı dozlarda MFST'de farelerin tırmanma sayılarını değiştirmezken, yüzme sayılarını anlamlı ölçüde artırmıştır. Bu flavonoidin 40 mg.kg⁻¹ dozu her iki testte de istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye neden olmamıştır. Tangeretin'in etki mekanizmasını aydınlatmak üzere gerçekleştirilen α -metil-para-tirozin metil ester ön-tedavisi, bu flavonoidin 20 mg.kg⁻¹ dozu ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinliği değiştirmezken; *p*-klorofenilalanin metil ester, NAN-190 ve ketanserin ön-uygulamaları söz konusu etkinliği geri çevirmiştir. Bu bulgular tangeretin'in serotonerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri bir etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuş ve serotonin'in 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptör alt-tiplerinin bu etkide rol oynadığına işaret etmiştir. Tangeretin'in antidepresan bir ajan olarak değerlendirilebilmesi için, bu prelinik çalışma ile ilk kez ortaya koyulmuş olan antidepresan-benzeri etkinliğin, depresif hastalar üzerinde gerçekleştirilecek iyi tasarlanmış klinik çalışmalar ile doğrulanması gerektiği açıktır.

Anahtar Sözcükler: Tangeretin, Antidepresan-benzeri etki, Kuyruktan asma testi, Modifiye zorlu yüzme testi, Rota-rod testi.

ABSTRACT
INVESTIGATION OF ANTIDEPRESSANT-LIKE EFFICIENCY OF TANGERETIN
AND RELATED MECHANISMS

Nesime İnci GÜNER
Department of Pharmacology
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2021
Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

In this thesis study, the antidepressant-like efficacy of tangeretin, a phytochemical found in citrus peels, was investigated by reliable and validated *in vivo* methods and some mechanisms underlying this effect have been elucidated by antagonism studies.

The antidepressant-like efficacy of tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹, p.o.) was examined by tail suspension (TST) and modified forced swimming tests (MFST), while its effect on the motor coordination of experimental animals was evaluated using the Rota-rod method. The data obtained revealed that doses of 10 and 20 mg.kg⁻¹ tangeretin decreased the immobility time of mice in TST and immobility number of mice in MFST compared to control animals not receiving tangeretin. These findings indicated that tangeretin showed an antidepressant-like efficacy comparable to the reference drug fluoxetine (30 mg.kg⁻¹) when administered at doses of 10 and 20 mg.kg⁻¹. Tangeretin, at the same doses, did not alter the climbing number of mice in MFST, but significantly increased their swimming number. The 40 mg.kg⁻¹ dose of this flavonoid did not cause a statistically significant effect in either test. While α -methyl-para-tyrosine methyl ester pretreatment, which was carried out to elucidate the mechanism of action of tangeretin, did not change the antidepressant-like efficacy induced by 20 mg.kg⁻¹ dose of this flavonoid; pretreatment of *p*-chlorophenylalanine methyl ester, NAN-190 and ketanserin reversed this activity. These findings indicated that tangeretin has an antidepressant-like activity mediated by the serotonergic system and pointed out that 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} serotonergic receptor subtypes play roles in this effect. It is obvious that for tangeretin to be considered an antidepressant agent, the antidepressant-like efficacy demonstrated for the first time in this preclinical study must be confirmed by well-designed clinical studies conducted on depressed patients.

Keywords: Tangeretin, Antidepressant-like effect, Tail suspension test, Modified forced swimming test, Rota-rod test.

TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak mesleki disiplin ve bilgi donanımımı kazanmamı sağlayan, araştırmacı, insancıl ve anlayışlı kişiliklerine hayranlık duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca samimiyet ve güler yüzlülükleriyle benden bilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli Arş. Gör. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e ve doktora öğrencisi Ecz. Ümmühan KANDEMİR'e desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren, ilim ve fennin ışığında bir evlat yetiştiren sevgili aileme içten teşekkür ederim.

Nesime İnci GÜNER

Ocak, 2021

26/01/2021

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARINA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyonun Tanımı	3
2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi	3
2.3. Depresyonun Sınıflandırılması	4
2.4. Depresyonun Klinik Tanısı	5
2.5. Depresyonun Etiyolojisi	6
2.5.1. Biyolojik etmenler	6
2.5.1.1. <i>Biyojenik aminler (Monoamin hipotezi)</i>	6
2.5.1.2. <i>Glutamerjik sistem</i>	8
2.5.1.3. <i>GABA-erjik sistem</i>	9
2.5.1.4. <i>Nöropeptitler</i>	9
2.5.1.5. <i>Nörotrofik faktörler ve nöroinflamatuvar süreçler ...</i>	9
2.5.1.6. <i>Nöroendokrin düzenleme</i>	11
2.5.2. Genetik etmenler	13
2.5.3. Psikososyal etmenler	14
2.6. Depresyonun Tedavisi	15
2.6.1. Farmakoterapi	15
2.6.1.1. <i>Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)</i>	17

2.6.1.2. <i>Trisiklik antidepresanlar (TSA)</i>	18
2.6.1.3. <i>Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ)</i>	19
2.6.1.4. <i>Noradrenalin geri alım inhibitörü (NGİ)</i>	20
2.6.1.5. <i>Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNGİ)</i>	20
2.6.1.6. <i>Noradrenalin dopamin geri alım inhibitörü (NDGİ)</i>	21
2.6.1.7. <i>Diğer ilaçlar</i>	22
2.6.2. Psikoterapi	23
2.6.3. Beyni uyarıcı cihazlarla tedavi	24
2.7. Deneysel Depresyon Modelleri	24
2.8. Flavonoidler ve Polimetoksiflavonlar	25
2.9. Tangeretin	26
2.9.1. Tangeretin'in farmakolojik etkileri	28
2.9.1.1. <i>Renoprotektif etki</i>	28
2.9.1.2. <i>Hepatoprotektif etki</i>	28
2.9.1.3. <i>Antioksidan etki</i>	29
2.9.1.4. <i>İmmünomodülatör etki</i>	29
2.9.1.5. <i>Antikarsinojenik etki</i>	30
2.9.1.6. <i>Antidiyabetik etki</i>	31
2.9.1.7. <i>Nöroprotektif etki</i>	31
2.9.1.8. <i>Diğer etkiler</i>	33
2.9.2. Tangeretin'in ilaç etkileşimi potansiyeli	34
3. GEREÇLER	35
3.1. Deney Hayvanları	35
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	35
3.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	35
4. YÖNTEMLER	36
4.1. İlaç Uygulamaları	36
4.2. Davranış Deneyleri	36
4.2.1. Kuyruktan asma testi	36
4.2.2. Modifiye zorlu yüzme testi	37
4.2.3. Rota-rod testi	39
4.3. İstatistiksel Değerlendirme	39
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	41

5.1. Kuyruktan Asma Testlerine İlişkin Bulgular	41
5.2. Modifiye Zorlu Yüzme Testlerine İlişkin Bulgular	42
5.3. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular	46
5.3.1. AMPT ile yapılan mekanistik çalışmalar	47
5.3.2. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalar	48
5.3.3. NAN-190 ile yapılan mekanistik çalışmalar	49
5.3.4. Ketanserin ile yapılan mekanistik çalışmalar	52
5.4. Motor Koordinasyon Testlerine İlişkin Bulgular	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKÇA	60
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması	16
--	-----------



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Tangeretin'in kimyasal yapısı [5,6,7,8-tetrametoksi-2-(4-metoksifenil)-4H-1-benzopiran-4-on]	27
Şekil 4.1. Kuyruktan asma testi düzeneği	37
Şekil 4.2. Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	38
Şekil 4.3. Rota-rod test cihazı	39
Şekil 5.1. Tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri	42
Şekil 5.2. Kontrol (serum fizyolojik), fluoksetin (30 mg.kg ⁻¹) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen immobilité sayıları	44
Şekil 5.3. Kontrol (serum fizyolojik), fluoksetin (30 mg.kg ⁻¹) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen yüzme sayıları	45
Şekil 5.4. Kontrol (serum fizyolojik), fluoksetin (30 mg.kg ⁻¹) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen tırmanma sayıları	46
Şekil 5.5. AMPT ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri üzerine etkileri	48
Şekil 5.6. PCPA ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri üzerine etkileri	49
Şekil 5.7. NAN-190 ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri üzerine etkileri	51
Şekil 5.8. Ketanserin ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg ⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri üzerine etkileri	53

Şekil 5.9. Kontrol (serum fizyolojik) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹) uygulamalarının rota-rod testinde ölçülen düşme süreleri üzerine etkileri

54



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AMPA	2-amino 3-hidroksil 5-metil- 4-isoksazol-propionik asit
AMPT	α -metil-para-tirozin metil ester
ANOVA	Analysis of variance (Varyans analizi)
AVP	Arjinin-vazopressin
Bax	Bcl-2-ilişkili X protein
Bcl-2	beta cell lymphoma 2
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
Cdk	Siklin bağımlı kinaz
C _{max}	Maksimum konsantrasyon
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
CREB	cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DSM	Ruhsal bozuklukların tanısall ve istatistiksel el kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
ECT	Elektrokonvülsif terapi
ERK	Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
FDA	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GABA	Gama-amino bütirik asit
GH	Büyüme hormonu (Growth hormone)
HHA	Hipotalamus-hipofizer-adrenal eksen
HHG	Hipotalamus-hipofizer-gonadal eksen
HHT	Hipotalamus-hipofizer-tiroid eksen
HMF	3,5,6,7,8,3',4'-heptametoksiflavon
HO-	Hem oksijenaz
IL-1 β	İnterlökin 1 β
IL-6	İnterlökin 6
iNOS	İndüklenebilir nitrikoksit

i.p.	İntraperitoneal
LT4	Levotiroksin
MAOI	Monoamin oksidaz inhibitörü
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MFST	Modifiye zorlu yüzme testi (Modified forced swimming test)
MHPG	Metoksi hidroksi fenil glikol
MSS	Merkezi sinir sistemi
NDGI	Noradrenalin dopamin geri alım inhibitörü
NF-κB	B hücrelerinin nükleer faktör kappa hafif zincirli güçlendiricisi (nükleer faktör kappa B)
NGF	Sinir büyüme faktörü
NGİ	Noradrenalin geri alım inhibitörleri
NMDA	N-metil-D-aspartat
Notch-1	Translokasyona bağlı Notch homolog 1 geni
NQO-1	NADPH kinon oksiredüktaz 1
Nrf2	Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2
PACAP	Hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid (Pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide)
PCPA	P-klorofenilalanin metil ester
PI3K	Fosfotidilinozitol 3-kinaz
PTEN	Fosfataz ve tensin homologu
ROS	Radikal oksijen türleri (Radical oxygen species)
rpm	Dakikadaki devir sayısı (revolutions per minute)
rT3	Ters triiyodotironin
SLC6A4	Serotonin taşıyıcısı kodlayan gen
SNGİ	Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
SSGI	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
TH +	Tirozin hidroksilaz pozitif
T _{max}	İlacın maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma süresi
TMS	Transkraniyal manyetik stimülasyon
TNF-α	Tümör nekroz faktörü α
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TrkA	Tropomiyozin reseptör kinaz-A

TrkB	Tropomiyozin reseptör kinaz-B
TSA	Trisiklik antidepresanlar
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TST	Kuyruktan asma testi (Tail suspension test)
$t_{1/2}$	Yarılanma ömrü
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
6-OHDA	6-hidroksidopamin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon çökkün ruh hali, anhedoni (haz yitimi), sinirlilik ve artan kas gerginliği, konsantrasyon eksikliği, zihinsel yavaşlama ve ruminasyon, değersizlik ve suçluluk hissi, yeme bozukluğu ve enerji kaybı, uyku bozukluğu, intihar düşünceleri gibi bir dizi duygusal, bilişsel, fiziksel ve davranışsal semptom ile karakterize bir duygu-durum bozukluğudur (National Collaborating Centre for Mental Health [NCCMH], 2010). Hastalığın şiddeti ve süresi arttıkça hastanın semptomları da ağırlaşmakta ve günlük yaşantısı bozulmaktadır. Yaşlı hastaların duygudurum şikâyetlerinin daha az olduğu ancak daha fazla somatik belirtiler gösterdikleri; genç hastaların ise davranışsal belirtilerinin daha yoğun olduğu bildirilmiştir (NCCMH, 2010). Her yaş grubunda ortaya çıkabilen ve toplumda yaygın olarak görülen bir hastalık olan depresyonun insidansının giderek artacağı öngörülmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2017; Duan vd., 2020).

Depresyon tedavisinde farmakolojik ve/veya non-farmakolojik tedavi yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Tedavide psikoterapinin farmakoterapiyle kombinasyonunun, tedavi sonrası sonuçlar ve nüks üzerinde olumlu etkilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (Ribeiro vd., 2018; Chand ve Arif, 2020). Antidepresanlar ise 40 yılı aşkın süredir depresyonun farmakolojik tedavisinin temel dayanağı olmuştur. Günümüzde farmakoterapide kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) gibi antidepresan ilaçlar hastalığın semptomlarını önemli ölçüde azaltmaktadır (NCCMH, 2010). Bununla birlikte tedaviye yanıtın düşük olması, etkinin geç başlaması, uzun süre antidepresan kullanımına bağlı yan etkiler ve farmakogenetik varyasyonlar antidepresanların etkinliğini ve tolere edilebilirliğini sınırlandırmakta ve hastalarda uyunç sorunlarına yol açmaktadır (Başar ve Ertuğrul, 2005; NCCMH, 2010). Bu nedenle yeni antidepresan ilaçların keşfedilmesine ve geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmekte ve doğal kaynaklı moleküller de farmakolojik etkinlik profillerine bağlı olarak araştırmacıların ilgi odağı haline gelebilmektedir (Khan, 2018).

Flavonoidler meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan; antitümör (Rauf vd., 2015), kardiyoprotektif (Yu vd., 2017), nöroprotektif (Xie vd., 2014; Nabavi vd., 2018) ve antidepresan-benzeri etki (Mannucci vd., 2012; Yan vd., 2016) gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahip bileşiklerdir (Khan, 2018). Turunçgil kabuklarında yaygın

olarak bulunan ve pentametoksiflavon yapısında olan tangeretin ise flavonoidlerin önemli bir üyesidir. Tangeretin'in antioksidan (Lee vd., 2016; Wu vd., 2018), antikarsinojenik (Pan vd., 2002; Ma vd., 2016a; Lin vd., 2019), hepatoprotektif (Wu vd., 2020), renoprotektif (Lakshmi ve Subramanian, 2014b; Arab vd., 2016; Wu vd., 2018), nöroprotektif (Datla vd., 2001; Hashida vd., 2012; Shu vd., 2014; Fatima vd., 2017; Guo vd., 2017; Yang vd., 2017; Youn vd., 2017; Hung vd., 2018; Wu vd., 2019) ve immünomodülatör (Lee vd., 2016; Eun vd., 2017; Liu vd., 2017; Shin vd., 2017; Xu vd., 2019) aktivite gibi çeşitli etkilere sahip olduğu daha önce rapor edilmiştir. Tangeretin'in glikozid yapısından yoksun olduğu için bağırsaklardan kolay emildiği (Assini vd., 2013) ve lipofilik yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerinden kolayca geçebildiği (Datla vd., 2001) bilinmektedir. Tangeretin'in merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine etkili olabileceğine işaret eden önceki çalışmalardan (Datla vd., 2001; Hashida vd., 2012; Shu vd., 2014; Fatima vd., 2017; Guo vd., 2017; Yang vd., 2017; Youn vd., 2017; Hung vd., 2018; Wu vd., 2019) hareketle, bu fitokimyasal bileşiğin duygu-durum üzerine etkinlik göstermesi de mümkün olabilir. Bu düşünceden hareketle bu tez çalışmasında tangeretin'in olası antidepresan-benzeri etkilerinin araştırılması ve söz konusu etkinin saptanması durumunda bu etkiye aracılık eden farmakolojik meknizmaların aydınlatılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyonun Tanımı

Duygu (emotion), biyokimyasal ve çevresel etmenlerin kişinin ruh halinde oluşturduğu psikofizyolojik bir değişimdir. Kişinin bilince ulaşan uyaranlara karşı anlık olarak duygusal tepki verme yetisine duygulanım (affect) denir. Neşe, öfke, üzüntü, nefret duygulanıma örnek gösterilebilir. Duygu-durum (mood) ise birden çok duygu barındırabilen, devamlılık gösteren, sabit duygusal bir durumdur; kişinin bir süre belli bir duygulanım içerisinde bulunmasıdır. Depresyon, kaygı, öfori duygu-duruma örnek gösterilebilir (Dede, 2014).

Depresyonu ilk olarak Hippokrates “melaine chole” olarak tanımlamış ve bu sözcük sonradan batı diline “melancholy” olarak geçmiştir. Melankoli kelimesinin yerini de zamanla “depression” kelimesi almıştır. Günümüzde melankoli kelimesi depresyonun bir alt tipini tanımlamada kullanılmaktadır. Depresyon kelimesi ise anlam olarak dilimizde “çöküntü” sözcüğüne karşılık gelmektedir (Cerit Akgül, 2009).

Depresyon heterojen (duygusal, bilişsel, fiziksel ve davranışsal) bir dizi semptomla ilişkili düşük ruh hali, anhedoni (haz yitimi) ve uyaranlara karşı duyarlılığın azalması ile karakterize oldukça karmaşık bir hastalıktır. Hastalığın duygusal, davranışsal ve fiziksel semptomları arasında tipik olarak sinirlilik, artan kas gerginliği, ağrı hissetme, yorgunluk, sosyal çevreden geri çekilme, değersizlik, suçluluk duygusu, libido kaybı, uykusuzluk, iştahsızlık, sık sık kaygı duyma gibi belirtiler yer alır. Bazı hastalarda azalan iştah ve uykuya bağlı önemli kilo kaybı görülebilmekle beraber bazılarında ise tam tersine iştah ve uykuda artış olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda intihar düşüncesi ve intihar girişimi de yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın bilişsel semptomları arasında ise konsantrasyon ve dikkat eksikliği, kötümser ve tekrarlayan olumsuz düşünceler (zihinsel ruminasyon) yer almaktadır (NCCMH, 2010). Gerçek bir depresyon tanısında bu gibi semptomlar hem süreğen hem de kişinin günlük yaşamını bozacak düzeyde yoğun olarak gözlemlenmektedir (Dede, 2014).

2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi

Depresyon, dünyada her yaştan 264 milyondan fazla insanın etkilendiği oldukça yaygın bir hastalıktır. Sıradan duygu-durum dalgalanmalarından ve günlük yaşamda karşılaşılan zorluklara verilen kısa süreli duygusal tepkilerden farklıdır. Özellikle uzun

sürelili ve şiddetli olduğunda ciddi bir sağlık sorununa dönüşebilir. Kişinin günlük yaşantısını idame ettirmesinde yetersiz kalmasına neden olabilir ve daha kötüsü intihara yol açabilir. Her yıl depresyon kaynaklı intihar nedeniyle 800.000 kadar insanın öldüğü rapor edilmiştir. İntihar özellikle 15-29 yaş grubu için ikinci en önemli ölüm nedenidir (http-1).

Depresyon, kadınlarda (%5.1) erkeklere (%3.6) oranla daha yaygın görülür. Yaygınlık oranları yaşa göre değişiklik gösterir. Yaşlı erişkinlerde daha yüksek oranda görülmektedir (55-74 yaş arasındaki kadınlarda %7.5 ve erkeklerde %5.5). Çocuklarda ve 15 yaşın altındaki ergenlerde bu oran daha düşüktür (Dünya Sağlık Örgütü, 2017). Dünya Sağlık Örgütü majör depresif bozukluğun 2030'a kadar yüksek gelirli ülkelerde hastalık yükünün önde gelen üç nedeninden biri olacağını öngörmektedir (Duan vd., 2020).

Ülkemizde ise depresyon prevalansı kadınlarda %26.3 iken erkek cinsiyette %16 olarak belirlenmiştir (Karaca, 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu "Temel Sağlık Hizmetlerinde Ruhsal Bozukluklar" çalışmasının Türkiye bölümünde, depresif bozukluğu olan hastaların %60'nın somatik yakınmalarla ve %24'ünün ise ruhsal yakınmalarla başvurduğu bildirilmiştir (Pazvantoğlu vd., 2004).

Diabetes mellitus, miyokard enfarktüsü, kanser, inme, hipotroidi gibi bazı hastalıklar ve alkol-madde bağımlılığı depresyona eşlik edebilir ve/veya yol açabilir. Oral kontraseptifler ve kortikosteroidler başta olmak üzere pek çok ilaç depresyona sebep olabilmektedir (RxMedia Pharma®, 2020).

2.3. Depresyonun Sınıflandırılması

Depresyonun diğer duygudurum değişikliklerinden ayırt edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle bazı standart tanı ölçütleri (depresyonun şiddeti ve sürekliliği gibi) kullanılarak kategorilere ayrılmıştır (Örsel, 2004). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) bu konuda dünyada en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemlerinden biridir. DSM-V'e göre depresyon şu alt kategorilerde değerlendirilmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013):

1. Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu
2. Majör depresif bozukluk

3. Süregiden depresif bozukluk (Distimi)
4. Premenstrüel disforik bozukluk
5. Madde/İlaç kaynaklı depresif bozukluk
6. Başka bir sağlık durumuna bağlı depresif bozukluk
7. Diğer tanımlanmış depresif bozukluk
8. Tanımlanmamış depresif bozukluk

2.4. Depresyonun Klinik Tanısı

Depresyon tek değişkenli bir hastalık olmayıp, duygusal, bilişsel ve psikomotor süreçlerde depresyona özgü olmayan birçok düzensizliği yansıtan bir grup semptomdan oluşan bir sendromdur. Hastalığa karmaşık birçok farklı mekanizmanın eşlik ettiği düşünülmektedir. Depresyon hastalığı için patognomonik bir semptom veya hastalığa özgü herhangi bir klinik özellik bulunmamaktadır. Bu da bu hastalığın teşhisini zorlaştırmaktadır. Ayrıca diğer nöropsikiyatrik bozuklukların da depresyona sıklıkla eşlik ettiği görülmüştür. Örneğin hastaların yaklaşık %20'sinde depresyon ve anksiyete bozuklukları birlikte görülür. Majör depresif bozukluğun tanısı için Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanı için anhedoni veya küntleşme gibi çekirdek psikopatolojik olaylar üzerinde durulmuştur (Matthews vd., 2005; Worlein, 2014).

Majör depresif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri (Uher vd., 2014):

A. Aşağıdaki kriterlerden en az beşinin en az 2 haftalık periyotta her gün mevcut olması gereklidir. Duygu-durum bozukluğu (1) ve ilgi kaybı/anhedoni (2) mutlaka bulunmalıdır.

1. Duygu-durum/Moral bozukluğu
2. Anhedoni/İlgi-istek azalması
3. İştah azalması ya da artması (1 ayda vücut ağırlığının %5'inden fazlasında değişiklik)
4. Uyku azalması ya da artması
5. Psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon (gözlenen)
6. Enerji kaybı ya da yorgunluk
7. Suçluluk ve değersizlik hissi
8. Konsantrasyon güçlüğü ve kararsızlık
9. İntihar eğilimi

B. Belirtiler hastanın sosyal, mesleki ve diğ er fonksiyonel alanlarında işlev kaybına neden olur.

C. Hastalığın semptomatolojisi bir madde kullanımına veya tıbbi duruma atfedilemez.

Not 1: A-C kriterleri major depresyon dönemini oluşturur.

Not 2:  nemli bir yitime (yas) olağan verilen bir tepkiye ek olarak majör depresyon döneminin olup olmadığını ayırt edebilmek için klinik değerlendirme gereklidir.

D. Bu dönemdeki belirtiler başka bir psikotik bozuklukla açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman manik ya da hipomanik bir nöbet yaşanmamıştır.

Not 3: (Hipo) Manik nöbet madde kullanımına ya da tıbbi bir duruma bağlıysa **E** maddesi geçerli değildir.

2.5. Depresyonun Etiyolojisi

Depresyonun etiyolojik temelini ortaya çıkarmak için birçok çalışma yapılmış ancak patofizyolojisinin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Depresyon alt grupları olan bir hastalıktan çok bir sendromdur. Oluşumunda birbiriyle karmaşık ilişkili birden fazla faktörün yer aldığı düşünülmektedir. Bu faktörler temel olarak biyolojik, genetik ve psikososyal faktörler olarak sıralanmıştır (Helvacı  elik ve Hocoaoğlu, 2016). Genetik yatkınlık, çevresel stres gibi etkenlerin beyindeki nörotransmisyonunda ve limbik sistem morfolojisinde neden olduğu değişikliklerin kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (Iwata, 2018).

2.5.1. Biyolojik etmenler

2.5.1.1. Biyojenik aminler (Monoamin hipotezi)

Depresyonun oluşmasında başta serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki dengesizlikler olmak üzere, beyindeki nörotransmitterlerin işlevsel bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir (Helvacı  elik ve Hocoaoğlu, 2016). Bu düşüncenin en temel nedenlerinden biri veziküler monoamin geçişini inhibe ederek beyinde monoamin düzeyini azaltan rezepin adlı maddenin insanlarda depresyona girme sürecini hızlandırdığının tespit edilmiş olmasıdır. Rezerpin'in deney hayvanlarında da depresyon benzeri bir etkiye neden olduğu bilinmektedir (Hillhouse ve Porter, 2015). Yapılan  alışmalar MSS'de monoamin seviyelerini artıran ilaçların depresyonun semptomlarını azalttığını ortaya koymuştur. Bugün hala depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların

büyük kısmının etki mekanizması santral monoaminerjik etkinliğin artırılması ile ilişkilidir (Yalçınkaya, 2017).

Serotonin beyinde ve gastrointestinal kanalda yoğun olarak bulunan endojen bir maddedir. Serotonin düzeyindeki değişikliklerin ruh hali, uyku, öğrenme, hafıza, iştah, cinsellik ve sindirim gibi birçok önemli olayı etkilediği bilinmektedir. Araştırmalar depresyonlu hastaların plazmalarında serotonin düzeyinin düşük; trombositlerinde ise serotonin ve monoamin oksidaz (MAO) düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Bakkaloğlu vd., 2008). Depresyon hastalığında en önemli rolü üstlenen serotonin reseptörü alt tiplerinin 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ olduğu bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoğlu, 2016).

Noradrenalin vücutta pek çok fizyolojik olayla ilişkilidir ve temel işlevlerinden biri de duygu-durumun düzenlenmesidir. Depresif hastaların beyinlerinin bazı bölgelerinde sinirsel iletim için yeterli olabilecek kadar noradrenalin'in üretilmediği keşfedilmiştir (Uğuz vd., 2002). Depresyonlu hastalarda presinaptik uçta noradrenalinini geri alan taşıyıcıların yoğunluğunun arttığı ve presinaptik uçtan noradrenalin salınımının da azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca postsinaptik reseptör sayısının ve duyarlılığının da azaldığı rapor edilmiştir (Dede, 2014). Böylece sinirsel iletim aksar ve depresif semptomlarının oluşumuna zemin hazırlanır. Depresyonlu hastada plazma noradrenalin konsantrasyonunun ve noradrenerjik reseptörlerin fonksiyonlarının arttığı, β-adrenerjik reseptör yoğunluğunun değiştiği ve beyin omurilik sıvısında, plazma ve idrarda noradrenalin'in ana metaboliti olan metoksi hidroksi fenil glikol (MHPG) konsantrasyonlarında artış görüldüğü bildirilmiştir (Uğuz vd., 2002).

Dopamin beyinin özellikle ödül ve haz alma duygusundan sorumlu nörotransmitteridir. MSS'de bulunan mezolimbik dopamin yolağı ventral tegmental alandan *nukleus acumbens*'e uzanır ve bu bölgenin anhedoni, madde kullanımı sırasındaki öfori gibi duygulanımlar ve psikozdaki delüzyon ve halüsinasyonlarda rolü vardır (Albayrak ve Ceylan, 2004). Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler depresyonda mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonunu ve tip 1 dopamin reseptörünün aktivitesinin azaldığını ileri sürmektedir (Dede, 2014). Depresyonu dopaminerjik sistemin disfonksiyon ile değil de; bu sistemin kontrolünü sağlayan diğer sistemlerin disfonksiyonu ile ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (Grace, 2016). Bu nedenle depresyonda dopaminerjik sisteminin disfonksiyonuna sebep olan medial frontal kortikal

bölgede ve amigdala defisitler olduğu bildirilmiştir. Bu bölgelerdeki internöronların ritmik aktivitesinin bozulması beyinle ilgili patofizyolojik olaylara zemin hazırlamaktadır. İnternöronların perinöronal ağlar oluşturmadan önce postnatal gelişimin erken safhasında oksidatif stres ve glutaminerjik tahribat gibi etkilere karşı oldukça hassas olduğunu gösteren bulgular vardır. Bu da ergenlik döneminde mağruz kalınan stresin şizofreniye, yaşamın ilerleyen zamanlarında mağruz kalınan stresin ise depresyona yol açabileceğini düşündürmektedir (Grace, 2016).

Depresyonlu hastalarda belirli bir monoamin sisteminin primer disfonksiyonuna dair ikna edici bir kanıt bulunmamasıyla birlikte; monoamin işlevlerini artıran tüm ilaçların antidepresan aktivite göstermemesi, monoamin seviyeleri azalmış sağlıklı bireylerde depresyon gelişmemesi ve monoaminerjik antidepresan ilaçların etkilerinin geç başlaması bu hipotezin sınırlamalarındandır (Boku vd., 2017). Etkisini sırasıyla glutamat ve sigma reseptörlerini hedefleyerek gösteren tianepin ve opipramol adlı ilaçların antidepresan etkilerini monoaminerjik sistemleri etkilemeksizin gösteriyor olmaları da bu görüşü destekler niteliktedir (Uzbay ve Yüksel, 2002; Fishback vd. 2010; McEwen vd., 2010). Bunun yanı sıra depresyonlu hastalarda monoamin seviyelerinin azalmış olmasının hastalık seyrini daha da kötüleştirmedeği bildirilmiştir (Delgado, 2000).

2.5.1.2. Glutamerjik sistem

Beyinde en yaygın bulunan eksitatör nörotransmitter glutamattır. Nöronların %80'inden fazlasında bulunur. MSS'de ana inhibitör nörotransmitter GABA ile denge halinde bulunarak fizyolojik homeostazı sağlar. Glutamatın nöroplastisitede, öğrenme ve hafızanın düzenlenmesinde rol aldığını kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (Deutschenbaur vd., 2016). Depresyonun patofizyolojisinde, astrositik mitokondriyal enerji metabolizmasındaki metilasyon zincirinde önemli farklılıklar ve sinaptik boşlukta glutamat klirensi anormallikleri gözlenmiştir (John vd., 2012). Glutaminerjik postsinapik nöronlarda 2-amino 3-hidroksil 5-metil- 4-isoksazol-propionik asit (AMPA) ya da N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde azalma meydana gelmesiyle sinaptik iletim aksamaktadır (Deutschenbaur vd., 2016). Son yıllarda yapılan araştırmalarda NMDA reseptör antagonisti ketaminin hızlı nöroprotektif ve antidepresan etki gösterdiği bulunmuştur (Strasburger vd., 2017). Bununla birlikte, glutamatın sinaptik seviyelerini

arttıran veya glutamat reseptör sinyallemesini arttırmak için postsinaptik bölgelerde etki gösteren bazı ajanlar araştırılmaktadır (Deutschenbaur vd., 2016).

2.5.1.3. GABAerjik sistem

GABA (gama-amino bütirik asit) beyinde en yaygın bulunan inhibitör nörotransmitterdir. İndirekt GABA agonisti bir antiepileptik ilaç olan valproatın bipolar depresyon tedavisinde etkilik göstermesi GABA'nın depresyon ile ilişkisine dikkat çeken ilk bulgulardan biri olmuştur (Emrich vd., 1980; Luscher vd., 2011; Fogaça ve Duman, 2019). Diğer yandan, GABA düzeyindeki düşüklüğün depresyonun tedavisinden sonra da devam etmesi ise bu nörotransmitterin depresyon ile ilişkisi konusunda soru işareti doğuran bir noktadır (Cerit Akgül, 2009).

GABA beyinde glutamat ile bir denge içinde çalışır. Depresyonlu hastalarda bu dengenin bozulduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Petty ve Sherman, 1984; Almaturo vd., 1995; Godfrey vd., 2018). Örneğin, GABAerjik nöronların subselüler kompartmanları arasındaki stres-kaynaklı uyumsuzluğun ve GABAerjik ve glutamaterjik nöronlar arasındaki koordinasyonsuzluğun, medial prefrontal korteksin nöronal şebekelerinde dengesizliğe yol açtığı ve bunun da depresif duygu-durumun temellerinden biri olabileceği bildirilmiştir (Ma vd., 2016b)

2.5.1.4. Nöropeptidler

Son yıllarda birçok nöropeptid ailesi keşfedilmiş ve bunların sinapslarda nörotransmisyon üzerine modülatör etkili oldukları bulunmuştur (Kormos vd., 2013). Araştırmalar nöropeptidlerin stresten etkilendiklerini ve hayvan modellerinde stres cevabında rol oynadıklarını göstermiştir (Carrasco ve Van de Kar, 2003; Madaan ve Wilson, 2009; Alldredge, 2010; Catena-Dell'Osso vd., 2013). Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), arjinin-vazopressin (AVP), nöropeptid Y, P maddesi, oksitosin, galanin, ürokortin, nöropeptid S, hipofiz adenilat-siklaz aktive edici polipeptidi (PACAP) duygu-durum bozuklukları üzerinde en çok çalışılan nöropeptidlerdir (Kormos vd., 2013).

2.5.1.5. Nörotrofik faktörler ve nöroinflamatuvar süreçler

Etkilerini monoaminerjik sistem üzerinden gösteren antidepresanları kullanan hastalarda, depresyon semptomlarının yaklaşık iki - dört haftalık bir süre sonunda

iyileşmeye başladığı bilinmektedir. Etkinin başlangıcındaki bu gecikme, depresyonun tedavisinde akut mekanizmalardan ziyade sinir sistemindeki bazı adaptif değişikliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Mitchell, 2006).

Nörotrofik faktörlerin ve sitokinlerin nöronal plastisitenin düzenlenmesinde rol oynadıkları bilinmektedir (Kotan vd., 2009; Sözeri Varma, 2014). Kemirgen beyinindeki nörotrofinlerin ve sitokinlerin ekspresyonunda strese bağlı olarak meydana gelen değişikliklerin bölgeye özgü olduğu bildirilmiştir (Stepanichev vd., 2014).

Nörotrofik faktörler içerisinde depresyon ile ilişkisi en çok araştırılan beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF)'dir. Yapılan çalışmalarda BDNF'in nöronların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden koruduğu ve dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle de nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenlediği bilinmektedir (Kotan vd., 2009). Majör depresyonlu hastaların postmortem beyin örneklerinde BDNF'in reseptörü olan tropomiyozin reseptör kinaz-B (TrkB) ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (Tripp vd., 2012). Depresif hastaların serum, plazma ve trombositlerinde de BDNF seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Jiang ve Salton, 2013). Yapılan bir başka klinik çalışmada da depresif hastaların serumlarında BDNF, nörotrofin-3 ve sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofinlerin konsantrasyonlarının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiş ve bu faktörlerin depresyonlu hastalarda nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Oglodek vd., 2016). Ayrıca depresyonlu hastaların hipokampuslarında NGF ve tropomiyozin reseptör kinaz-A (TrkA) reseptör proteinlerinin ve mRNA'larının seviyelerinin de sağlıklı bireylere oranla daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Stepanichev vd., 2014).

BDNF, TrkB reseptörlerine bağlanarak mitojenle aktive olan protein kinaz/ ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (MAPK/ERK) döngüsünü aktive etmekte ve bunun sonucunda siklik adenosin monofosfat (cAMP) yanıt elemanı bağlayıcı (CREB) protein transkripsiyonunu artırarak antiapoptotik bir protein olan beta cell lymphoma 2 (Bcl-2)'yi artırmaktadır. Bu süreç sinaptik plastisite ve nöronal sağkalım için kritiktir (Kotan vd., 2009). Antidepresanların adenosin monofosfat sisteminin aktivasyonu ile özel genlerin ekspresyonunu artırarak düşük serum ve plazma BDNF düzeyini normale döndürdükleri rapor edilmiştir (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Sitokin hipotezine göre depresyon, oksidatif ve nitrozatif beyin hasarını tetikleyen, monoaminerjik nörotransmisyonu bozan ve glukokortikoid direncine katkıda bulunan proinflamatuvar sitokinlerin üretimindeki strese bağlı artıştan kaynaklanır (Catena-Dell'Osso vd., 2011). Sitokinlerden özellikle interlökin 1 β (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör α (TNF- α) 'nın nöroinflamatuvar süreçlerde etkin rol oynadıkları bilinmektedir (Sözeri Varma, 2014). Birçok araştırmacı depresyonun inflamatuvar bir durum olduğunu savunmakta ve inflamatuvar moleküllerin hem hedefi hem de kaynağı olan glial hücreleri depresyonda potansiyel bir patofizyolojik hedef olarak görmektedir (Hashioka vd., 2013).

2.5.1.6. Nöroendokrin düzenleme

Nöroendokrin sistemler, beyinin nörotransmitter sistemleri tarafından kontrol edildiği için nöropsikiyatrik hastalıkların altında yatan süreçleri anlamada yardımcı olabilirler. Bazı peptid hormonların klasik nörotransmitterler gibi etki göstermesinin, nöroendokrin eksenlerin hormonlarının kan yoluyla beyinde geribildirim (feedback) oluşturmasının ve klasik nöroendokrin eksenlerin hiper/hipoaktivitelerinin, özellikle psikiyatrik hastalıklar bağlamında, nöronal fonksiyonları etkileyebileceği bilinmektedir (Eşel, 2002). Hormonal eksenlerin işlevlerindeki değişikliklerin depresyon hastalığının etiyojisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Işık, 2003; Xu vd., 2017; Ludwig vd., 2019). Hipotalamus-hipofizer-adrenal (HHA) eksen ile hipotalamus-hipofizer-tiroid (HHT) eksenini depresyon ile ilişkisi en yaygın şekilde araştırılmış olan iki endokrin sistemdir (Dede, 2014).

HHA (Hipotalamus-Hipofizer-Adrenal) eksenini vücudumuz strese mağruz kaldığında aktive olur. Psikolojik stresten sonra hipotalamustan CRH ve AVP salgılanır. CRH ve AVP ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve endorfin salınımını uyarır. ACTH düzeyinin dolaşımdaki artışı adrenal korteksten glukokortikoid salınmasına yol açar. Glukokortikoidlerin metabolizma, inflamasyon, proliferasyon, immün yanıt, hipokampal nörojenez ve apoptozisin yanı sıra birçok biyolojik olayda rolü vardır (Helvacı Çelik ve Hoccoğlu, 2016). Fiziksel ve psikolojik stresin yanı sıra kronik olarak glukokortikoid uygulanmasıyla da depresyon benzeri belirtiler oluşturulabilir. Artan glukokortikoid seviyesiyle glukokortikoid reseptörleri aktive olur ve bu da hipokampal alt bölgelerde atrofik değişikliklere yol açar. Cushing sendromlu hastalar,

glukokortikoid seviyesi fazla yüksek olan hastalar depresif özellikler ve hipokampuslarında atrofik değişiklikler gösterirler. Depresyonla ilişkili insülin direnci ve abdominal obezite gibi çoğu metabolik anormallik durumlarında dolaşımda ki glukokortikoid düzeyi yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra hiperfaji ve hipersomnia ile karakterize bir alt tip olan atipik depresyonda hiperkortizolemiyle ilişkilidir (Krishnan ve Nestler, 2008). Depresyonlu hastaların %50'sinde deksametazon supresyon testinde deksametazona yanıt olarak görülen kortizol ve kortikotropin düzeyinde beklenen baskılanma görülemediği (Dede, 2014). Bu bulgular doğrultusunda glukokortikoid ve CRH reseptör antagonistleri klinik çalışmalarda test edilmektedir (Krishnan ve Nestler, 2008).

HHT (Hipotalamus-Hipofizer-Tiroid) eksenindeki dengesizliklerin beyindeki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu ve bunun da depresyon dâhil olmak üzere nörodavranışsal değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Duntas ve Maillis, 2013). Subklinik hipotiroidizm, normal tiroid hormon düzeyine karşılık artmış plazma tiroid stimüle edici hormon (TSH) seviyesi olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidi hastalarında depresif belirtilerin prevalansı sağlıklı bireylere göre iki kat daha yüksek bulunmuştur. Klinik çalışmalar göre levotiroksin (LT4) ile tedavi, ruh halini iyileştirir ve çeşitli beyin bölgelerinde depresyon hastalarında artmış rölatif serebral glukoz metabolizmasını normalleştirir (Ge vd., 2016). Ayrıca HHA eksenindeki değişimler HHT eksenini üzerinden tiroid hormonlarını da etkilemekte ve kortizolün aşırı salgılanması, tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) indükleyerek TSH'ın aşırı aktivasyonuna, buna bağlı tiroksin (T4) ve ters triiyodotironin (rT3) 'in aşırı üretilmesine ve T4'ün triiyodotironin (T3)'e dönüşmesinin inhibisyonuna yol açmaktadır (Bahls ve de Carvalho, 2004).

HHG (Hipotalamus-Hipofizer-Gonadal) eksenini fonksiyonu ile stres yanıt devresinin aktivasyonu ve stres paradigmalara karşı parasempatik reaktivite gelişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Holsen vd., 2012). Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipotalamustan salgılanır ve hipofiz bezinde luteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) üretimini uyarır. LH ve FSH ise gonadlarda östrojen ve testosteron üretimini uyarır (Walther vd., 2017). Depresyonlu kadın hastalarda gözlenen azalmış estradiol ve artmış progesteron seviyeleri depresyonda HHG aksının disfonksiyonunu düşündürür (Holsen vd., 2012). Ayrıca cinsiyet hormonlarının da HHA eksenini üzerindeki aktive edici etkileri olduğu bildirilmiştir. Depresyonun kadınlarda

erkeklere oranla iki kat daha fazla görülmesi ve bu durumun menstrüel döngüyle ortaya çıkıyor olması da bu görüşü destekler niteliktedir. Hipogonadizimli erkeklerde de depresyon benzeri belirtilerin oluştuğunu ve testosteronla tedavi sonrası bu belirtilerin iyileştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Swaab vd., 2005; Helvacı Çelik ve Hocaoğlu, 2016).

Ayrıca HHA eksenini ile HHG eksenini arasında da etkileşimler bulunmaktadır. HHA eksenindeki değişikliklere bağlı olarak hipotalamus düzeyinde CRH, GnRH üzerinde inhibitör etkinlik gösterir ve periferde glukokortikoid, LH, östrojen ve progesteron seviyeleri düşer (Holsboer ve Kunzel, 2004).

Hipotalamus-hipofizer-büyüme hormonu ekseninin işlevi de stresten etkilenmektedir. Depresyonlu hastaların çoğunluğunda büyüme hormonu (GH) düzeylerinde azalmaya rastlanmıştır. Depresyonda noradrenalin ile indüklenen GH salınımı azalmış ve GH salınımını uyarmak üzere hastalara klonidin, insülin, L-Dopa, amfetamin ya da büyüme hormonu salgılatıcı hormon verilmesi beklenen artışı sağlayamamıştır (Işık, 2003).

2.5.2. Genetik etmenler

Genetik yakınlığı olan aile üyeleri arasında depresif durumların kümelenme derecesini araştıran çalışmalar, depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Pasquini vd., 2014). Ancak genetik etkiler yatkınlık düzeyindedir. Yapılan ikiz çalışmaları, popülasyonda majör depresyon hastalığına yatkınlığın %40-50'sinin genler ile ilişkili olduğunu ancak klinik olarak tanımlanmış probandlarda kalıtsallığın daha yüksek olabileceğini ortaya koymuştur (Anguelova vd., 2003).

Depresyonun genetik yönü ile ilişkili olarak en çok kabul gören görüş farklı genlerin bireyin duyarlılığını artırmak için etkileşime girdiğini ve depresyon üzerindeki genetik etkinin muhtemelen spesifik gen-çevre etkileşiminden kaynaklandığını savunan görüştür (Kendler vd., 1995).

Monoamin hipotezine göre antidepresan ilaçlar verildikten saatler sonra nörotransmitterlerin geri alımını bloke etmelerine rağmen, antidepresan etkileri haftalar sonra ortaya çıkar. Bu durum depresyonun oluşmasında reseptörlerin duyarsızlığı ya da

ekspresyonlarının genetik dispozisyon için yetersiz olması gibi başka bazı mekanizmaların söz konusu olabileceğine işaret etmektedir (Ruiz vd., 2018).

Yapılan çalışmalar depresyonun klasik Mendel kalıtım modelini takip etmediğini, ancak duyarlı bir eşik modelini izlediğini düşündürmektedir. Popülasyonda rastgele dağılmış bir “hastalığa yatkınlık” durumunun olduğu ancak hastalığın belirli bir eşiği aşarlarda ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Bazı hastaların allelik varyantlarında bulunan non-Mendelian genetik yatkınlığın, dopamin sentezini sınırlayan tirozin hidroksilaz enziminin sentezinde yer alan proteinleri kodlayan genlerin sentezi ve ekspresyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Ruiz vd., 2018).

Pek çok çalışmada, monoaminerjik nörotransmisyonunda yer alan küçük bir gen dizisinde fonksiyonel gen polimorfizmlerine odaklanmıştır. Bu genlerin çoğu, serotoninin sentezinde, yıkımında veya nörotransmisyonunda rol oynayan genlerdir. Mevcut araştırmalar özellikle serotonin taşıyıcısını (SLC6A4), dopamin sentezi için sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazı serotoninin 5HT_{2A} reseptörünü ve triptofan hidroksilaz 1 kodlayan lokusları içermektedir. Çalışılan diğer genler arasında dopamin katabolizması ile ilişkili bir enzim olan katekol-o-metiltransferaz (COMT) ve dopamin D₄ reseptör geni bulunmaktadır (Pasquini vd., 2014).

Mitokondri, enerji metabolizmasında merkezi bir role sahiptir ve majör depresyonlu bireylerin beyinlerinde enerji metabolizması anormalliklerinin yaygın olduğu görülmüştür. Ruhsal bozukluk durumlarında özellikle mitokondri ile ilişkili genlerin değiştirilmiş ifadelerine rastlanmıştır. Ayrıca stres gibi çevresel faktörlerin de mitokondriyal anormallikleri tetiklediği öne sürülmüştür (Iwata, 2018).

Araştırmacılar, kromozom 12'nin bir bölgesinde bulunan apoptoz proteaz aktive edici faktör 1'i kodlayan genin majör depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabilecek aday bir gen olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Tüm bunların yanı sıra majör depresif bozukluğun patofizyolojisine ilişkin bilgilerimizin henüz sınırlı olduğunun ve depresyonun etiyolojisinde başka genlerin de rol oynamasının mümkün olabileceğinin altını çizmek gerekir (Pasquini vd., 2014).

2.5.3. Psikososyal etmenler

İşsizlik, yoksulluk, göç, stresli yaşam olayları, travmalar, aile dinamikleri, cinsiyet rolleri ve kültürel özellikler gibi sosyo-ekonomik ya da kültürel değişkenlerin ruhsal

bozuklukların ortaya çıkması ve süreklilik kazanmasında etkili olduğu kabul edilmektedir (Kaya, 2007). Major depresif bozukluğu olan hastaların, hastalığın tanısını almayanlara göre daha fazla yaşam stresine maruz kaldıkları bilinmektedir. Psikososyal stres, majör depresif bozukluğun özellikle ilk periyodunda beynin nörotransmitter ve intranöronal sinyal sistemlerinde uzun süreli değişikliklere yol açabilmektedir. Majör depresif bozukluğa yol açabilecek psikososyal risk faktörleri arasında yaşamın erken döneminde yakın bir aile üyesinin kaybı, işsizlik, maddi kayıplar ve sağlık sorunları gibi tipik stres faktörleri yer almaktadır (Jeon ve Kim, 2017). Bu stres faktörlerinin bireyler üzerinde bıraktığı etkiler bireyler arası farklılık gösterir ve bu etki bireyin stres faktörüne yüklediği anlam, onunla başa çıkma yetisi ve toplumsal destekle yakından ilişkilidir (Kaya, 2007).

Stresli olaylar, beyin hücrelerini ölüme götüren biyolojik sonuçlara yol açmasından dolayı basit bir psikososyal faktör olarak değerlendirilmekten ziyade, çeşitli biyolojik mekanizmalarla ilerleyen bir biyo-psiko-sosyal risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Jeon ve Kim, 2017). Depresyon hastalığının ortaya çıkmasında tek bir risk etkeninin varlığı yeterli olmayıp biyolojik ve genetik etmenleri de kapsayan bütünsel bir süreç söz konusudur (Ünal vd., 2002; Kaya, 2007).

2.6. Depresyonun Tedavisi

2.6.1. Farmakoterapi

Depresyonun antidepresan ilaçlar ile tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken başlıca noktalar şöyle sıralanabilir:

- İlacın güvenlik ve yan etki profili
- İlacın kullanım kolaylığı
- Hastanın tercihi
- Hastanın antidepresanlara önceki yanıtları
- Hastanın spesifik semptomları ya da diğer hastalıkları
- Hastanın aldığı diğer ilaçlar ve seçilen antidepresanlarla etkileşime girip girmeyeceği
- Hastanın aile üyelerinin kullandıkları antidepresanlara verdikleri yanıt ([http-2](http://2))

Depresyonun tedavisinde genel olarak monoaminleri modüle eden ajanlar kullanılmaktadır. MAOI'lerin ve TSA'ların dâhil olduğu birinci nesil antidepresanlar depresyon tedavisinde etkili olmakla birlikte ciddi yan etki insidanları nedeniyle

başlangıç aşamasında yaygın olarak kullanılmamaktadırlar (Caldarone vd., 2015). Buna karşın SSGİ'ler güvenlik ve yan etki açısından en az risk içeren ve en fazla reçete edilen antidepresan sınıfıdır (http-2). Fakat tedavinin başlangıcı ile faydalı etkilerin başlaması arasında genellikle birkaç hafta sürebilen bir gecikmenin olması ve standart bir SSGİ ile tedaviden sonra remisyona girmiş hastaların yaklaşık üçte birinde hastalığın tekrar nüks etmesi bu grubun sınırlamalarındandır (Caldarone vd., 2015). Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ise semptomlara ağrının eşlik ettiği komorbid depresif hastalarda sıklıkla tercih edilir (Bains ve Abdijadid, 2020; Chand ve Arif, 2020).

Depresyon hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaç sınıfları Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması (Caldarone vd., 2015; RxMedia Pharma®, 2020)

İlaç grupları	İlaçlar	
1. MAOİ	Tranilsipramin	İzokarboksazid
	Fenelzin	Selejilin
	Moklobemid	
2. TSA	Amitriptilin	Desipramin
	İmipramin	Nortriptilin
	Klomipramin	Protriptilin
	Trimipramin	Opipramol
	Doksepin	Amoksapin
3. SSGİ	Fluoksetin	Fluvoksamin
	Paroksetin	Sitalopram
	Sertralin	Essitalopram
4. NGİ	Reboksetin	
5. SNGİ	Venlafaksin	
	Milnasipran	
	Duloksetin	
6. NDGİ	Bupropion	
7. Atipik Antidepresanlar	Vilazodon	Trazodon
	Vortioksetin	Mianserin
	Agomelatin	Tianeptin
	Mirtazapin	Esketamin
	Nefazodon	

NGİ: Noradrenalin geri alım inhibitörleri

NDGİ: Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri

2.6.1.1. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)

MAOI'ler 1950'lerin başında keşfedilen ve piyasaya sürülen ilk antidepresanlardır. Esasında tüberkülozu tedavi etmek için geliştirilen ve daha sonradan kullanılan hastalarda ruh halini yükselttiği keşfedilen iproniazid ilk MAOI ilaçtır (Yohn vd., 2017). Bu gruptaki ilaçlar, antidepresan etkinliklerini beyindeki noradrenalin, serotonin, dopamin gibi farklı nörotransmitter türlerini parçalayan MAO enzimini bloke ederek gösterirler. MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki tür MAO enzimi vardır. MAO-A plasenta, bağırsak ve karaciğerde dağılım gösterirken, MAO-B daha çok beyin, karaciğer ve trombositlerde dağılım gösterirler. Depresyonun patofizyolojisinde rol alan serotonin ve noradrenalin nörotransmitterleri MAO-A'nın substratları; feniletilamin, metilhistamin ve triptamin MAO-B'nin substratları; dopamin ve tiramin ise hem MAO-A'nın hem de MAO-B'nin substratlarıdır. MAOI'ler MAO-A ve/veya MAO-B'yi inhibe ederek bu enzimlerin substratlarını parçalamasını önler ve depresyondan etkilenen hücrelerde nörotransmitter seviyelerini artırarak antidepresan etkinlik gösterirler (Sub Laban ve Saadabadi, 2020).

MAOI'ler MAO enzimine reversibl (tersinir) veya irreversibl olarak bağlanırlar. Örneğin tranilsipromin, fenelzin ve izokarboksazid adlı ilaçlar MAO enzimini non-selektif ve irreversibl bir şekilde inhibe ederler. Oysa moklobemid MAO-A'ya selektif reversibl bir inhibitörüdür. Selejilin ve rasajilin gibi ilaçlar seçici ve irreversibl MAO-B inhibitörüdürken, safinamid MAO-B'ye selektif reversibl bir inhibitörüdür. Selejilin düşük dozlarda seçici ve irreversibl MAO-B inhibitörü özellik gösterirken yüksek dozlarda bu seçiciliğini kaybeder ve MAO-A'yı da inhibe eder (Sub Laban ve Saadabadi, 2020).

MAOI'lerin özellikle atipik depresyon, şiddetli anksiyete, anerjik bipolar depresyon ve refrakter depresyon hastalarındaki etkinlikleri kanıtlanmıştır. Fakat bu tedavi edici etkilerinin yanında kullanımlarını kısıtlayan yan etkilere de sahiptirler. MAOI'ler ile tedavide en sık karşılaşılan yan etkiler ağız kuruluğu, bulantı, ishal, kabızlık, uyusukluk, uykusuzluk ve baş dönmesidir. Aşırı uyku ve aşırı yeme bu ilaç grubunun atipik özelliklerindedir. Tiramin içeren besinlerle birlikte alındıklarında peynir reaksiyonuna neden olabilirler. Ayrıca MAO dışındaki diğer bazı enzimleri inhibe etmelerine bağlı olarak da ilaç etkileşimleri gözlenebilmektedir. MAOI'ler, serotonin sendromu riski nedeniyle serotonerjik antidepresanlar ve diğer serotonerjik ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (Thase, 2012; Çiftci, 2019; Sub Laban ve Saadabadi, 2020).

MAOI'ler piyasaya sürülen ilk antidepresanlar olsa da, çeşitli diyet kısıtlamaları, yan etkileri, güvenlik ve tolere edilebilirlik endişeleri nedeniyle depresyon tedavisinde ilk seçenek değildirler. Bunun yerine mevcut kılavuzlar MAOI'leri üçüncü, dördüncü veya beşinci basamak tedaviler olarak önermektedir (Thase, 2012; Sub Laban ve Saadabadi, 2020).

2.6.1.2. Trisiklik antidepresanlar (TSA)

Depresyon tedavisi için 1950'lerin sonlarında piyasaya sürülen TSA'lar, tedavi edici etkilerini MSS'de noradrenalin ve serotoninin presinaptik geri alımını inhibe ederek gösterirler. Dar tedavi edici indeksleri nedeniyle aşırı doza bağlı toksisite durumlarında periferik α -adrenerjik, histaminik, muskarinik ve merkezi serotonin reseptörleri dâhil olmak üzere bir dizi reseptörü bloke edebilirler. α -adrenerjik reseptörlerin blokajı hipotansiyona; muskarinik reseptörlerin bloke edilmesi taşikardi, hipertermi, ağız ve cilt kuruluğu, bağırsak seslerinin azalması ve zihinsel durum değişikliği gibi antikolinergik toksisite belirtilerine; histamin reseptörlerinin bloke edilmesi de zihinsel durumun değişmesine neden olabilir. Bunun yanı sıra TSA aşırı doz vakalarında miyokardiyal hücrelerdeki hızlı sodyum kanallarının blokajına bağlı karakteristik QRS uzaması görülür ve bu etki kalp bloğu ve bradikardiye neden olabilir. Yine TSA aşırı doz vakalarında görülen QT uzaması da torsade de pointes'e neden olabilen potasyum kanallarının blokajına bağlı olarak gelişir. TSA'lar miyokardiyum üzerinde azalmış kardiyak kontraktilite ve hipotansiyona neden olabilecek kinidin benzeri toksik bir etki oluşturabilir (Khalid ve Waseem, 2020). Çeşitli TSA'lar ayrıca, değişen derecelerde geçici serum aminotransferaz yükselmelerine neden olabilir ve nadir durumlarda, klinik olarak belirgin akut karaciğer hasarına yol açabilirler. İmipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, protriptilin, opipramol, doksepin, trimipramin ve amoksapin TSA grubunda yer alan ilaçlardır (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK], 2012). Grupta yer alan amoksapin'in, ayrıca dopamin reseptörlerini de bloke ederek antipsikotik aktivite gösterdiği bilinmektedir (http-3).

Yüksek dozda kullanımı güvenli olmayan ve çeşitli ciddi yan etkilere sebep olabilecek TSA'larla tedavide doz ayarlaması hastaya göre yapılmalıdır. Tedaviye düşük dozlarla başlanmalı ve doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Yine tedavi sonlandırılırken de doz

yavaş yavaş azaltılmalı ve tedavi aniden kesilmemelidir. Çünkü TSA'ların ani bırakılması sonucunda gastrointestinal bozukluklar, somatik yakınmalar, sık sık uyanma ya da uykusuzluk, halisünasyon, anksiyete ve ajitasyon gibi belirtilerin eşlik ettiği bir kesilme sendromu meydana gelebilmektedir (Çiftci, 2019).

Günümüzde TSA'lar ciddi yan etki insidansları nedeniyle başlangıç tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır; daha güvenli antidepresan gruplarına öncelik verilmektedir (Caldarone vd., 2015).

2.6.1.3. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)

SSGİ'ler etkililikleri, güvenilirlikleri ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle depresyon ve diğer birçok psikiyatrik bozukluğun birinci basamak farmakoterapisi için yaygın olarak reçete edilen antidepresanlardır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda kullanımları onaylanmıştır. Monoamin hipotezine göre depresyonun patofizyolojisi altında yatan nedenlerden biri olarak öne sürülen sinaptik aralıktaki azalmış serotonin seviyesini artırarak etki gösterirler. Presinaptik akson terminalinde serotonin taşıyıcısını inhibe ederek sinaptik yarıқта serotonin seviyesinin artmasına ve böylece postsinaptik reseptörlerin daha çok uyarılmasına neden olurlar (Chu ve Wadhwa, 2020).

Diğer antidepresan sınıflarının aksine, SSGİ'lar serotonine karşı seçicidirler ve dopaminerjik, noradrenerjik, histaminerjik veya kolinerjik (paroksetin hariç) sistemler gibi diğer nörotransmitter sistemler üzerine önemli düzeyde etki göstermezler. Bu nedenle TSA'lar ve MAOI'lere kıyasla nispeten daha az yan etkiye sahiptirler. Örneğin SSGİ kullananlarda ağız kuruluğu (kserostomi), sedasyon, kabızlık, idrar retansiyonu ve bilişsel bozukluklar gibi yan etkilerin görülme sıklığı azdır (Chu ve Wadhwa, 2020).

Günümüzde psikiyatri kliniklerinde reçete edilen SSGİ'lerin başlıcaları sitalopram, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin'dir. Vilazodon ve vortiooksetin adlı anidepresanlar ise serotonin geri alım inhibisyonunun yanı sıra serotonin reseptörlerine karşı parsiyal (kısmi) agonist-antagonist aktivite gösterirler ve bu özellikleriyle de tipik SSGİ'lerden farklıdırlar (NIDDK, 2012).

SSGİ'lerin yaygın yan etkileri arasında cinsel işlev bozukluğu, uyku bozuklukları, kilo değişiklikleri, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklar sayılabilir. FDA 2004 yılında, pediatrik ve genç yetişkin (25 yaşına kadar) hasta

popülasyonları arasında intihar riskini artması nedeniyle SSGİ'ler ve diğer antidepresan ilaçlar için bir kara kutu uyarısı yayınlamıştır. Akut intihar eğilimli hastalarda SSGİ tedavisine başlamanın risk ve faydaları tartışılmakla birlikte, depresyonun kendisinin intihar için büyük bir risk faktörü olduğunun ve tedavi gerektirdiğinin de göz ardı edilmemesi gerekmektedir (Chu ve Wadhwa, 2020). SSGİ'lerin uzun süre kullanımlarından sonra, ilacı dozu yavaş yavaş azaltarak kesmek gerekmektedir. Ayrıca SSGİ ilaçlar sitokrom P450 enzimleriyle etkileştikleri için çoklu ilaç kullanımlarında (polifarmasi) dikkatli olunmalıdır (Çiftci, 2019). SSGİ'ler ile birlikte MAOI'lerin, linezolid'in ve serotonin düzeylerini artıran diğer ilaçların eşzamanlı kullanımı kontrendikedir ve hastalarda yaşamı tehdit eden serotonin sendromu gelişebilir (Chu ve Wadhwa, 2020).

2.6.1.4. Noradrenalin geri alım inhibitörleri (NGİ)

NGİ'ler duygu-durum ve davranış bozuklukları için yaygın olarak kullanılan psikostimülanlardır. Bu grupta ülkemizde pazarlanan tek ilaç olan reboksetin, özellikle majör depresif bozukluğun birinci basamak tedavisi için geliştirilmiş ilk noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Antidepresan etkinliğini yüksek bir seçicilikle noradrenalin taşıyıcısına bağlanarak ve presinaptik aralıkta noradrenalin geri alımını selektif olarak inhibe ederek gösterir. Reboksetin'in insan noradrenalin taşıyıcısına olan kayda değer seçiciliği geleneksel antidepresan (SSGİ, TSA, MAOI) kullanımına direçli hastalar için rasyonel bir alternatif sunmaktadır (Hajós vd., 2004; Örsel, 2004). Muskarinik, histaminik ve α -adrenerjik reseptörlere düşük affiniteye sahiptir; MAO enzimi ve serotonin-dopamin geri alımı üzerinde inhibe edici özelliği yoktur (Turan Yücel, 2019).

Noradrenalin taşıyıcısına seçici olan reboksetin'in apati, yorgunluk, dikkat ve enerji eksikliği gibi belirtilere iyi gelmesi beklenirken, serotonerjik özellikleri olan NGİ'lerin anksiyete belirtileri üzerinde daha etkin olduğu kabul edilmektedir (Örsel, 2004).

2.6.1.5. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ)

Sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki gösteren SNGİ ilaçlar SSGİ'lere yanıt vermeyen hastalarda tedavi için önemli bir role sahiptir. Venlafaksin, milnasipran ve duloksetin bu grupta yer alan ilaçlardır. Bu ilaçlar, farklı seçicilikle hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Milnasipran,

serotonin ve noradrenalin geri alımını eşit afinite ile bloke ederken, duloksetin serotonin için 10 kat ve venlafaksin serotonin için 30 kat seçicilik gösterir (Stahl vd., 2005).

Depresyon etiopatogenezinin kritik nörotransmitterleri olan serotonin ve noradrenalin yalnızca duygu-durumun düzenlenmesinde değil, aynı zamanda ağrının modülasyonunda da rol oynar. Ağrı ile ilişkili somatik semptomların depresyon nüksünün önemli bir nedeni olabildiği rapor edilmiştir. SNGİ ilaçlar özellikle depresyonla ilişkili kronik ağrının tedavisinde yarar sağlamaktadırlar (Stahl vd., 2005; Fan vd., 2016).

SNGİ ilaçların SSGİ'lere göre daha iyi bir etkinlik profiline sahip oldukları ve bu ilaçlarla tedavinin rekürrens (nüks) oranını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca benzer etki profili gösterdikleri TSA grubu ilaçlarla kıyaslandıklarında, diğer reseptör sistemlerini etkilemedikleri için yan etkileri de daha azdır (Örsel, 2004; Fan vd., 2016).

Venlafaksin'in doza bağlı kardiyovasküler yan etkileri (özellikle hipertansiyon), serotonerjik yan etkiler (bulantı, cinsel işlev bozukluğu, yoksunluk sorunları) ile birleştiğinde hastalar tarafından daha zor tolere edilebilirken; milnasipran ve duloksetin gibi ilaçların kardiyotoksositeye neden olmadıklarından daha iyi tolere edilebildikleri bildirilmiştir (Stahl vd., 2005). Bunun yanı sıra en sık kullanılan SNGİ ilaçlardan olan duloksetin, MSS'de serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek duygusal ve fiziksel semptomların kontrolünde üstün etkinlik göstermiş olmasına rağmen, hepatotoksosite riski nedeniyle birinci basamak antidepresan olarak önerilmemektedir (Fan vd., 2016).

2.6.1.6. Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri (NDGİ)

Bu grupta yer alan tek ilaç olan bupropion, FDA tarafından yaklaşık 30 yıl önce atipik bir antidepresan olarak onaylanmıştır. Hem depresyon hem de sigara bırakma tedavisindeki klinik etkinliği için bugün en sık reçete edilen antidepresanlardan biri olan bupropionun santral nörotransmisyonu nasıl modüle ettiği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak terapötik etkisini dopamin ve noradrenalin geri alım taşıyıcılarını bloke ederek ve kolinerjik reseptörlerin non-kompetitif inhibisyonu yoluyla gösterdiği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bupropionun serotonin 5-HT_{3A} reseptörlerini de non-kompetitif şekilde bloke ettiği keşfedilmiştir (Stuebler ve Jansen, 2020). Bupropion'un SSGİ ilaçlara kıyasla daha az cinsel yan etki gösterdiği bilinmektedir (Çiftci, 2019).

2.6.1.7. Diğer ilaçlar

Depresyonun farmakolojik tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip atipik antidepresanlar da kullanılır. Agomelatin, mirtazapin, vilazodon, vortiksetin, nefazodon, trazodon, mianserin, tianeptin ve esketamin bu gruba dâhil ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar genellikle tedaviye dirençli depresif hastalarda diğer antidepresanlarla kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Depresyon tedavisinde SSGİ ve SNGİ'ler nedeniyle cinsel yan etkiler geliştiğinde genellikle monoterapi veya güçlendirme ajanları olarak reçete edilirler (Bains ve Abdijadid 2020; Chand ve Arif, 2020).

Avrupa İlaç Ajansı'ndan (EMA) 2008 yılında onay alan, seçici olmayan melatonin (MT_1/MT_2) reseptörü agonisti ve 5-HT_{2C} serotonerjik reseptör antagonisti agomelatin, anksiyolitik ve antidepresan etkileri olduğu bildirilen ilk melatonerjik ilaçtır. Doğrudan antidepresan etkisinden 5-HT_{2C}'nin inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır. Uyku bozuklukları üzerine de olumlu etkilere sahiptir (Emet, 2016; Gorwood vd., 2020).

Mirtazapin, noradrenerjik ve serotonerjik sinir terminallerinde bulunan bir heteroreseptör olan presinaptik α_2 adrenerjik ve 5-HT₂ ve 5-HT₃ serotonerjik reseptörleri bloke ederek noradrenalin ve serotoninin hücre dışı seviyelerini artıran atipik bir antidepresandır. Ayrıca dolaylı olarak 5HT₁ (özellikle 5HT_{1A}) reseptörlerini uyarılmaktadır. Mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda sersemlik, aşırı sedasyon, iştah artışı ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler görüldüğü rapor edilmiştir (Ağargün ve Ebrinç, 1998; Kikuoka vd., 2020).

Atipik antidepresanlar grubunda yer alan ve aynı zamanda serotonin modülatörleri olarak bilinen vilazodon ve vortiksetin'in, anksiyete ve bilişsel güçlüğü eşlik ettiği depresyonlu hastaların tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir (Çiftçi, 2019; Bains ve Abdijadid, 2020; Chand ve Arif, 2020).

Nefazodon ve trazodon antidepresan etkilerini hem serotoninin 5HT_{2A} ve 5-HT_{2B} reseptörlerini, hem de α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörleri inhibe ederek gösterirler. Trazodonun sedasyon, baş dönmesi ve bilişsel yavaşlama gibi yan etkileri bulunurken, nefazodon karaciğere olan toksik etkileri nedeniyle kullanımdan çekilmiştir (Örsel, 2004; Çiftci, 2019).

Tetrasiklik yapısı ve farmakolojik profiliyle TSA'lardan farklı olan mianserin majör depresyon tedavisi için çeşitli ülkelerde onay almıştır. Presinaptik α_2 -adrenoreseptörlerin blokajı aracılığıyla noradrenerjik nörotransmisyonu artırarak

antidepresan etki gösterir (Marshall, 1983; Pinder, 1985). Ayrıca mianserin, düşük afinite ile muskarinik kolinerjik reseptörlerinin ve yüksek afinite ile 5-HT₂ serotonerjik, H₁ histaminerjik ve α_2 -adrenerjik reseptörlerinin blokajını sağlar (Peroutka ve Snyder, 1981; Richelson ve Nelson, 1984). Kilo artışı, hipotansiyon, bradikardi, atralji, kan diskrazisi, sedasyon gibi yan etkileri mevcuttur (RxMedia Pharma[®], 2020).

Tianeptin, etkilediği beyin bölgesindeki glutamat reseptör alt tiplerinin fosforilasyonunda artış sağlamak gibi antidepresan etkinliğe yol açacak olan bir dizi hücrel adaptasyonları tetiklemektedir. Ayrıca depresyonda stres kaynaklı sinaptik glutamat iletiminde meydana gelen bozuklukları tersine çevirebilmektedir (McEwen vd., 2010). TSA ve SSGİ'lerin aksine, MSS'nin serotonerjik sinapslarında serotonin geri alımını artırarak serotonerjik aktiviteyi azalttığı ileri sürülmektedir (Uzbay, 2007). Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, taşikardi, tremor, kabızlık, ağızda acı tat, rüya içeriğinde değişme, uyuşukluk, kilo alma, ajitasyon ve gerginlik yer almaktadır (Yüksel, 2004).

Bu ilaçlar dışında, depresyon hastalığının psikotik semptomları ve hastalığa eşlik eden yaygın anksiyete ve panik bozukluk gibi komorbiditeleri arttıkça bazı antipsikotik ilaçlar da tedaviye eklenebilmektedir. Bunun yanı sıra diğer antidepresan ilaçlarla tedavisi başarısız olan bazı hastalar için oral antidepresanlar ile birlikte burun spreyi şeklinde uygulanan glutamat antagonisti bir ilaç olan esketaminden de yararlanılabilmektedir (Çiftçi, 2019; Bains ve Abdijadid, 2020; Chand ve Arif, 2020).

2.6.2. Psikoterapi

Psikoterapinin depresyon hastalarının yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bilinmektedir. Depresyon tedavisinde psikoterapinin farmakoterapiyle kombinasyonu, tedaviye alınan yanıtlar ve nükslerin önlenmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Ribeiro vd., 2018). Psikoterapide uygulanan teknikler aşağıdaki gibi sıralanabilir (http-2):

- Bilişsel-davranışçı psikoterapi
- Kişiler arası psikoterapi
- Aile ve çift psikoterapisi
- Problem çözücü psikoterapi
- Psikodinamik psikoterapi
- Destekleyici psikoterapi

2.6.3. Beyni uyarıcı cihazlarla tedavi

Farmakoterapi uygulanamayan veya farmakoterapi ve psikoterapiye yeterli yanıt vermeyen dirençli hastalarda, beyni uyaran özel cihazlarla nöromodülasyon tedavileri uygulanabilmektedir (http-2). Stimülasyon tedavilerinden aşağıda kısaca söz edilmiştir:

- **Transkraniyal manyetik stimülasyon:** Kafa derisine yerleştirilen bir cihaz ile tedavi edici manyetik dalgaların beyne iletiildiği noninvazif bir yöntemdir (http-2). Akut intihar eğiliminin, yeme/içmeyi reddetmenin, katatoni ve şiddetli psikozun eşlik ettiği olgularda ve hamilelerde görülen şiddetli depresyonda tercih edilebildiği bildirilmiştir (Bains ve Abdijadid, 2020).
- **Elektrokonvülsif terapi:** En az bir ilaç denemesinde başarısız olan refrakter depresyonlu hastalarda tercih edilen FDA onaylı bir tedavi yöntemidir (Bains ve Abdijadid, 2020). Yöntem, hasta genel anestezi altındayken, kafaya yerleştirilen elektrodlarla konvülsiyon yaratabilecek şiddette ve kısa süreli doğru akım uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Uygulama sonucunda, beyinde depresyonu hafifleten bazı kimyasal değişimlerin gerçekleştiği bildirilmiştir (Çiftci, 2019; http-2)
- **Vagus sinir stimülasyonu:** En az dört ilaç denemesinde başarısız olan refrakter depresyonlu hastalarda tercih edilen FDA onaylı bir ek tedavi yöntemidir (Bains ve Abdijadid, 2020).

2.7. Deneysel Depresyon Modelleri

Hayvanlarda insan depresyonunun modellenmesi, karmaşık psikolojik ve fizyolojik semptomların benzersiz doğası ve nesnel biyobelirteçlerin eksikliği göz önüne alındığında zorlayıcıdır. Şu ana kadar geliştirilen hayvan modellerinin hiçbiri, insanlarda gözlenen depresyon benzeri fenotipi mükemmel bir şekilde simüle edememiştir (Menard vd., 2016). Laboratuvar imkanlarının gelişmesiyle depresyonun sendrom olarak modellenmesinden çok hastalıkla ilgili tekil özelliklerin tekrarlanabilir şekilde modellenmesi hedeflenmiştir (Başar ve Ertuğrul, 2005).

Günümüzde pek çok araştırmacı deneysel hayvan modellerinin aşağıda sözü edilen dört geçerlilik kriterini de karşılaması gerektiğini savunmaktadırlar.

- **Görünüş geçerliliği:** Davranışsal fenotip ile klinik semptom profili arasındaki analogi

- **Öngörüşel geçerlilik:** İnsanlarda kullanılan klinikte etkili antidepresanlarla tedavi edilen deney hayvanlarında iyileşme gözlenmesi ya da insanda etkili olmayan tedavi ile hayvanda da değişiklik gözlenmemesi
- **Etyolojik geçerlilik:** İnsanda hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı bilinen olaylar ile tetiklenmesi
- **Yapısal geçerlilik:** Benzer nörobiyolojik temelde oluşması (Czeh vd., 2016).

Ancak şu anda kullanılan hiçbir model bu kriterlerin tamamını karşılayamamaktadır.

Preklinik araştırmalarda sıklıkla kullanılan bazı deneysel depresyon modelleri şunlardır (Wang vd., 2017):

- Rezerpin etkisi
- Glukokortikoid / kortikosteron modeli
- Öngörüşemeyen kronik hafif stres
- Kronik kısıtlama/immobilizasyon stres modeli
- Sürekli koşullanmış emosyonel yanıt
- Sosyal yenilgi
- Erken yaşam stresi
- Olfaktör bulbektomi/ampulektomi
- Psikostimulan yoksunluğu
- Genetik modeller
- Transgenik modeller

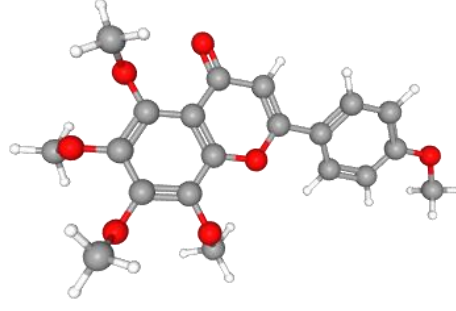
2.8. Flavonoidler ve Polimetoksiflavonlar

Flavonoidler şarap ve çay gibi bazı içeceklerin yanı sıra meyvelerde, tahıllarda, tohumlarda ve sebzelerde bulunan bitkisel kaynaklı bileşiklerdir. Tipik kimyasal yapılarında iki fenil halkasından oluşan on beş karbonlu bir iskelete sahiptirler. Günümüze kadar bitkilerde 9.000'den fazla flavonoid tanımlanmıştır ve yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar flavonoidlerin antitümör (Rauf vd., 2015), kardiyoprotektif (Yu vd., 2017), nöroprotektif (Xie vd., 2014; Nabavi vd., 2018) ve antidepresan-benzeri etki (Mannucci vd., 2012; Yan vd., 2016) gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Khan, 2018; Ashrafzadeh vd., 2020).

Narenciye türleri (*Citrus reticulata* ve *Citrus sinensis*) antikanser, antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler de dâhil olmak üzere geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahip zengin polimetoksiflavon (veya bunların hidroksillenmiş türevlerinin) kaynaklarıdır. Mevcut literatürde şimdiye kadar bildirilen en az 135 polimetoksiflavon bileşiği bulunmaktadır ve bunların 20 çeşidi turunçgillerden izole edilmiştir (Okuyama vd., 2017; Cihan Kara, 2018). Araştırmacılar için giderek daha fazla ilgi odağı haline gelen polimetoksiflavonların anti-inflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antikanser, glukolipid metabolizmasını düzenleyici aktivitelere sahip oldukları gösterilmiştir (Li vd., 2018). Güncel araştırmalar citrus polimetoksiflavonlarının sadece periferik dokularda değil aynı zamanda beyin üzerinde de güçlü etkilerinin olabileceğini kanıtlar niteliktedir (Spencer vd., 2009). Örneğin, bir heksametoksiflavon olan nobiletin'in MSS'ye geçerek anti-demans etkinlik gösterdiği ortaya konulmuştur (Onozuka vd., 2008; Nakajima vd., 2013). Diğer yandan periferik yolla uygulanan 3,5,6,7,8,3',4'-heptametoksiflavon (HMF) bileşiğinin iskemik farelerin beyinlerinde nöroprotektif etki gösterdiği rapor edilmiştir. Subkutan uygulanan HMF'nin BDNF sentezinin indüksiyonu yoluyla depresyonlu farelerde semptomları iyileştirdiği (Okuyama, 2012; Okuyama, 2014; Sawamoto vd., 2016), fare beyinindeki lipopolisakkarit kaynaklı inflamasyonu hafiflettiği (Okuyama vd., 2015), ve lokomotor aktivitede bir NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 kaynaklı hiperaktif davranışı baskıladığı gösterilmiştir (Okuyama vd., 2013).

2.9. Tangeretin

Tangeretin narenciye kabukları içerisinde çokça bulunan bir pentametoksiflavondur. Kimyasal yapısı $C_{20}H_{20}O_7$ ve molekül ağırlığı 372 g/mol'dür. Yapısındaki çoklu metoksi gruplarının lipofilik yapısından dolayı biyoyararlanımı yüksektir ve glikozid yapısından yoksun olduğu için bağırsaklardan da kolay emilir. Antioksidan, antiproliferatif, antiinflamatuvar, antiastmatik, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkiler gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu çeşitli araştırmalar ile gösterilmiştir (Kawaii vd., 1999; Chen vd., 2007; Assini vd., 2013; Onda vd., 2013; Lakshmi ve Subramanian, 2014a; Sundaram vd., 2014; Lee vd., 2016; Lei vd., 2016; Cihan Kara, 2018; Bai vd., 2019; Ashrafizadeh vd., 2020).



Şekil 2.1. *Tangeretin'in kimyasal yapısı [5,6,7,8-tetrametoksi-2-(4-metoksifenil)-4H-1-benzopiran-4-on]*
([http-4](http://4))

Tangeretin'in biyoyararlanım, dağılım ve atılım gibi farmakokinetik özelliklerinin aydınlatılmaya çalışıldığı bir çalışmada, bu flavonoidin sıçanlarda oral ve intravenöz yolla uygulanmasını takiben farklı zaman aralıklarındaki konsantrasyonu ölçülmüştür. Çalışma sonucunda oral yolla 50 mg.kg^{-1} dozda tangeretin uygulaması sonrası maksimum konsantrasyon (C_{max}), ilacın maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{max}) ve yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) değerleri sırasıyla $0.87 \pm 0.33 \text{ } \mu\text{g/mL}$, 340.00 ± 48.99 dakika ve 342.43 ± 71.27 dakika olarak hesaplanmıştır. Oral ve intravenöz yolla tangeretin uygulamasını takiben eğri altında kalan alana dayanarak hesaplanan mutlak oral biyoyararlanım ise %27.11 olarak saptanmıştır. Dağılım süresince hayati organlarda maksimum tangeretin konsantrasyonlarına oral uygulamadan 4 - 8 saat sonra ulaşılmıştır. Tangeretin'in en çok böbrek, akciğer ve karaciğerde; daha sonra da dalak ve kalpte biriktiği görülmüştür. Tangeretin gastrointestinal sistemde, midede ve ince bağırsakta maksimum konsantrasyonlarına 4. saatte ulaşırken; çekum, kolon ve rektumda maksimum konsantrasyonlara 12. saatte ulaşılmıştır. Değişmemiş tangeretin'in %8'den azının idrar ve dışkı ile atıldığı tespit edilmiş ve bu bilgidен yola çıkılarak tangeretin'in yaklaşık %92'sinin metabolitlerine ayrıldığı ve muhtemelen demetile edilmiş tangeretin ve sülfat-glukuronat konjugatları şeklinde emildiği ve yine bir kısmında bu şekilde atılmış olabileceği bildirilmiştir (Hung vd., 2018).

2.9.1. Tangeretin'in farmakolojik etkileri

2.9.1.1. Renoprotektif etki

Tangeretin'in nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), hem oksijenaz (HO-) ve NADPH kinon oksiredüktaz 1 (NQO-1) ekspresyonunun up-regülasyonu ve nükleer faktör kappa B (NF-κB), böbrek hasar molekülü-1, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, TNF-α, indüklenabilir nitrik oksit (iNOS) ve kaspaz ekspresyonunun down-regülasyonu aracılığıyla böbrek hasarını ve inflamatuvar reaksiyonları inhibe ettiği; antioksidan kapasiteyi ve hücre sağkalımını arttırdığı bildirilmiştir. Oksidatif stres kaynaklı böbrek hasarına karşı enzimatik ve non-enzimatik antioksidanların seviyelerini artırırken; lipid peroksidazın, inflamatuvar sitokinlerin ve deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarının önemli ölçüde azalmasını sağlayarak renoprotektif aktivite göstermiştir (Lakshmi ve Subramanian, 2014b; Arab vd., 2016; Wu vd., 2018).

Tangeretin'in, NF-κB/TNF-α/iNOS sinyallemesini inhibe ederek oluşturduğu antiinflamatuvar etkinin, kronik böbrek hastalığı oluşturulan sıçanlarda iyileşme sağladığı ve hastalığın neden olduğu bilişsel bozuklukları azalttığı gözlenmiştir (Wu vd., 2018).

2.9.1.2. Hepatoprotektif etki

Tangeretin non-alkolik steatohepatit'li farelerle yapılan bir çalışmada glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, yağ asidi bağlayıcı protein 4, lipoprotein lipaz ve CD36 / FAT, CYP27A1 gibi yağ asidi üreten ve taşıyan proteinlerin üretimi üzerinde güçlü inhibitör etki göstererek hepatik inflamasyonu ve lipid birikimini önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca karaciğerde p38, C-Jun N-terminal kinaz ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz ½ (ERK1/2) aktivasyonunu ve TNF-α ve Bcl-2-ilişkili X protein (Bax) ekspresyonunu baskılayarak lipid metabolizmasını düzenlemiş ve karaciğer hasarını belirgin şekilde hafifletmiştir (Wu vd., 2020).

Tangeretin HO-1, Nrf2, NQO-1 ve MAPK gibi sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla reaktif oksijen türleri (ROS) ve laktat dehidrogenaz seviyelerini azaltarak ve glutasyon seviyelerini artırarak hasarlı karaciğer hücrelerinde hepatoprotektif etki göstermiştir (Omar vd., 2016; Wu vd., 2020).

Bir başka çalışmada da tangeretin'in MAPK-Nrf2-ARE sinyal yolağı aracılığıyla ve NQO1 ve HO-1 antioksidan enzimlerinin aktivitesini artırarak oksidatif karaciğer hasarı üzerinde koruyucu bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (Liang vd., 2018).

2.9.1.3. Antioksidan etki

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada tangeretin'in, antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak ve inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-10, IFN- γ ve PGE2) konsantrasyonlarını azaltarak, etiopatogenezinde hem oksidatif stresin hem de inflamasyonun önemli rol oynadığı bir hastalık olan romatoid artrit tedavisinde önemli ölçüde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu koruyucu etkilere Nrf2'nin aktivasyonunun aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Cheng vd., 2019).

2.9.1.4. İmmünomodülatör etki

Tangeretin'in antiastmatik etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada bu flavanoid'in bronkoalveolar lavaj sıvısına hücre infiltrasyonunu, ovalbümin ve spesifik IgE seviyelerini ve Th17 ve Th2 sitokin popülasyonunu azaltarak anti-inflamatuvar etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, akciğer dokularının histolojisini ve hava yolu aşırı duyarlılığını normalleştirdiği ve IFN- γ seviyelerini de artırdığı belirlenmiştir. Tangeretin'in söz konusu anti-inflamatuvar etkilerine, fosfotidilinozitol 3-kinaz (PI3K), translokasyona bağlı Notch homolog 1 geni (Notch-1) reseptörü ve onun ligandı Jagged 1 ve 2'nin down-regülasyonunun aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Liu vd., 2017) Ayrıca yakın zamanda tangeretin'in Notch-1 sinyal yolağının inhibisyonu yoluyla düzenleyici T hücre farklılaşmasını teşvik ederek alerjik riniti iyileştirdiği bildirilmiştir (Xu vd., 2019).

Tangeretin'in hipertrofik adipositlerde ve makrofajlarda glukoz alımı üzerindeki etkisi ile ilgili başka bir çalışmanın sonuçları da, bu molekülün NO'yu azaltarak ve IL-6, IL-1 β , TNF- α , iNOS ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'yi down-regüle ederek insülin direncini ve glukoz alımını iyileştirdiği gösterilmiştir (Shin vd., 2017).

Tangeretin'in farelerde 2,4,6 trinitrobenzen sülfonik asit tarafından indüklenen kolit üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, bu flavonoidin, inflamatuvar yanıtları ve Th1 ve Th17 sitokinlerinin farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (Eun vd., 2017). Bu arada, klaudin-1 ve zonula okludens-1 gibi bir sıkı bağlantı proteini olan okludin'in ekspresyonunu artırmayı da başarmıştır. Tangeretin'in bu modüle edici

etkilerine, IL-12 ve TNF- α 'nın ekspresyonlarının baskılanmasının ve NF-KB ve MAPK'nin down-regülasyonlarının aracılık edildiği bildirilmiştir (Ashrafizadeh vd., 2020).

Başka bir çalışmanın sonuçları, tangeretin'in NO, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üretimlerini iNOS, MMP-3, MAPK ve Akt'in down-regülasyonu ve MMP-2'nin de up-regülasyonu yoluyla azalttığını göstermiştir. Sirtuin 1 ve 5 / -adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinazın aşırı ekspresyonunun NF- κ B'nin baskılaması yoluyla tangeretin'in söz konusu anti-inflamatuar etkisini artırdığı rapor edilmiştir (Lee vd., 2016).

2.9.1.5. Antikarsinojenik etki

Tangeretin'in hücre döngüsünün durdurulması ve apoptozun indüksiyonu yoluyla insan yumurtalık, rektal, mide, meme ve prostat kanserlerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve tümör hücresi büyümesini, yayılmasını (invazyon) ve metastazını engellediği bildirilmiştir (Pan vd., 2002; Lin vd., 2019).

Yapılan bir çalışmada tangeretin'in, insan kolorektal karsinom hücrelerinin G₁ fazında hücre döngüsü ilerlemesini durdurarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Ayrıca, hidrofobik yapısı sayesinde hücreler arası geçişi kolay olan tangeretin'in, siklin bağımlı kinaz (Cdk) inhibitörlerini artırarak ve Cdk kinaz aktivitesini inhibe ederek antiproliferatif ve antitümör kapasite üzerinde önemli olumlu etki sağladığı bildirilmiştir (Pan vd., 2002).

İnsan mesane kanseri hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada tangeretin'in kanserli mesane hücrelerinde apoptozu indüklediği ve bu hücrelerin sağkalımını %42'ye kadar azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca apoptoza yol açan mitokondrideki kalsiyum homeostazisinin bozulmasının, sitokrom C salınımının tetiklenmesinin ve kaspaz 3 ile kaspaz 9'un aktivasyonunun bu etkiye aracılık ettiği gösterilmiştir (Lin vd., 2019).

Tangeretin insan glioblastoma hücrelerinde büyümeyi baskılayıcı ve hücre ölümünü uyarıcı etkiler göstermiştir. Fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) geni ve hücre döngüsünü düzenleyen genleri modüle ederek G₂/M hücre döngüsünün durmasına ve apoptozun artmasına neden olmuştur (Ma vd., 2016b).

Güncel literatür bilgileri tangeretin'in antikanser aktivitesini kaspaz-3, kaspaz-9, sitokrom C ve miR-410 aktivasyonunu uyararak ve PTEN, siklin-D, cdc-2, MMP-2,

MMP-9, PI3K/Akt/mTOR, p53/p21, Bcl-2, XIAP, survivin, PCNA, COX-2, Ki-67, Notch-1, Jagged 1/2, Hey-1 ve Hes-1'in ekspresyonunu inhibe ederek gösterdiğine işaret etmektedir (Ashrafizadeh vd., 2020).

2.9.1.6. Antidiyabetik etki

Tangeretin'in streptozotosin ile indüklenen apoptoza karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmanın sonuçları, bu flavonoidin uygulamasının apoptozu, Bax ekspresyonunu, insülin salgılama kabiliyetindeki bozukluğu ve insülin mRNA seviyelerindeki ve ayrıca ROS seviyelerindeki azalmayı hafiflettiğini ortaya koymuştur (Liu vd., 2019).

Tangeretin'in diyabetik sıçanlarda karbonhidrat ve glukojen metabolizmasında rol alan anahtar enzimleri (hekzokinaz, pirüvat kinaz, laktat dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, fruktoz-1,6-bifosfataz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, glikojen sentaz ve glukojen fosforilaz) etkileyerek antihiperglisemik aktivite gösterdiği; insülin seviyesini artırdığı ve HbA1c ve plazma glukoz seviyelerinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca diyabetin kalp ve karaciğer ile ilişkili komplikasyonlarını düzenlemede de önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Sundaram vd., 2014).

2.9.1.7. Nöroprotektif etki

Tangeretin'in lipopolisakkarit ile uyarılan mikroglial hücrelerde inflamatuvar yanıtları hafifleterek nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Shu vd., 2014; Lee vd., 2016). Bu flavonoidin ayrıca insan beyni mikrovasküler endotel hücrelerinin oksijen-glukoz yoksunluğundan kaynaklı hasarı üzerine iyileştirici etki gösterdiği dolayısıyla iskemi-reperfüzyon kaynaklı beyin hasarı ve ilişkili hastalıklarda yarar sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Wu vd., 2019).

Yakın zamanda, tangeretin'in nöronal apoptoza ve nöbet şiddetine karşı koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu molekülün PI3K / Akt sinyal yolunun up-regülasyonu yoluyla nöbetin neden olduğu MMP-2 ve MMP-9 aktivasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Guo vd., 2017).

Tangeretin'in nöroprotektif etkilerinin, 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile deneysel Parkinson hastalığı indüklenen sıçan modeli üzerinde araştırıldığı bir çalışmada, 28 gün boyunca 10 mg.kg⁻¹ dozda oral uygulamayı takiben tangeretin'in hipotalamus, striatum

ve hipokampusta sırasıyla 3.88, 2.36 ve 2.00 ng.mg⁻¹ seviyelerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular tangeretin'in kan-beyin bariyerini geçtiğine dair kanıtlar sunuyor olması açısından değerlidir. Çalışmada 6-OHDA'nin medial ön beyin demetine tek taraflı infüzyonunun, substantia nigradaki tirozin hidroksilaz pozitif (TH +) hücrelerinin sayısını ve striatal dopamin içeriğini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Diğer yandan, 6-OHDA lezyonundan önce yüksek dozlarda tangeretin (4 gün boyunca 20 mg.kg.gün⁻¹; p.o.) ile yapılan subkronik tedavinin, hem TH + hücrelerinin hem de striatal dopamin içeriğinin kaybını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Tangeretin'in striato-nigral bütünlüğü ve işlevselliği önemli ölçüde koruduğuna ilişkin bu bulguların, bu flavonoidin nöroprotektif potansiyeline işaret ettiği bildirilmiştir (Datla vd., 2001).

Farelerde dopaminerjik nöronların şiddetli ve kalıcı dejenerasyonuna neden olan kronik MPTP / probenesid (MPTP / P) enjeksiyonu ile indüklenen bir başka deneysel Parkinson hastalığı modelinde de tangeretin uygulamasının, hem dopaminerjik nöronlarda hem de astrositlerde katlanmamış protein cevabı hedef genlerinin ekspresyonlarını artırdığı ve MPTP/P enjeksiyonundan sonra nöronal sağkalımı desteklediği bildirilmiştir (Hashida vd., 2012). Tangeritin'in, Parkinson hastalığı modeli oluşturulmuş transgenik sinekler (*Drosophila melanogaster*) üzerindeki etkisini incelemek üzere gerçekleştirilen bir çalışmada ise diyetlerine 24 gün boyunca 5, 10 ve 20 mikromolar konsantrasyonda tangeretin ilave edilen sineklerin beyinlerinde dopamin içeriğinin arttığı, çeşitli oksidatif stres belirteçlerinin azaldığı ve hayvanların tırmanma kabiliyetindeki kaybın geciktiği gösterilmiştir (Fatima vd., 2017).

Tangeretin'in sıçanlarda 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin ile indüklenen Parkinson hastalığı demansına karşı koruyucu etkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise bu flavonoidin'in dopaminerjik dejenerasyonu, hipokampal nöron kaybını ve IL-1 β , IL-6 ve IL-2 gibi inflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığı ve hayvanlardaki motor disfonksiyonu, hafıza defisitlerini ve bilişsel yetenekleri önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Tangeretin'in söz konusu koruyucu etkilerine, TNF α , COX-2 ve iNOS sinyal yollarının ekspresyonlarındaki azalmanın aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Yang vd., 2017). Tüm bu çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, tangeretin'in Parkinson hastalığında nöroprotektif bir etkinlik potansiyeline sahip olduğu ileri sürülebilir.

Tangeretin'in Parkinson hastalığının yanısıra diğer bir nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığı üzerine etkinliği de araştırılmıştır. Bu flavonoidin amiloid plak üretiminin hız kısıtlayıcı adımını katalize eden BACE1 enzimi üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (Youn vd., 2017).

2.9.1.8. Diğer etkiler

Tangeretin'in malat dehidrogenaz ve süksinat dehidrogenaz aktivitelerini inhibe ederek ve protein sentezini engelleyerek *Pseudomonas* türü bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Yao vd., 2012).

Tangeretin'in farelerin akciğerlerinde respiratuvar sinsityal virüsü replikasyonunu önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (Xu vd., 2015). Tangeretin'in NF-KB'nin down-regülasyonu yoluyla IL-1 β salgılanmasını hafifleterek bu virüsün akciğerde neden olduğu inflamasyonu da azaltabileceği ileri sürülmüştür (Ashrafizadeh vd., 2020).

Yakın zamanda, tangeretin'in iskelet kası mitokondriyal biyogenez üzerindeki etkisi araştırılmıştır. C2C12 miyoblastları üzerinde yapılan in vitro deneyler, bu flavanoid'in mitokondriyal biyogenez sinyal yolunu AMPK-PGC-1 α yolağının up-regülasyonu yoluyla uyarabildiğini göstermiştir (Kou vd., 2018). Bu bulgular tangeretin'in performans artırıcı etkisi olduğunu düşündürmüştür (Ashrafizadeh vd., 2020). Nitekim, hayvanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, tangeretin uygulamasının egzersiz performansını iyileştirmek konusunda önemli bir potansiyele sahip olduğu ileri sürülmüştür (Ashrafizadeh vd., 2020).

Yapılan bir başka çalışmada tangeretin'in hipokampal nöronlarda cAMP / PKA / ERK / CREB sinyalizasyon mekanizması ile ilişkili cAMP yanıt elemanı-aracılı transkripsiyonu kolaylaştırdığı gösterilmiş ve bu flavanoidin öğrenme ve hafıza üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Kawahata vd., 2013).

Tangeretin'in bir diğer ilgi çekici aktivitesi melanogenezi ve cilt rengini etkileyebilmesidir. Bu flavonoid'in melanogenezi uyardığı ve B16 / F10 murin melanom hücrelerinde melanin içeriğini artırdığı gösterilmiştir (Yoon vd., 2015). Tangeretin'in melanogenez üzerindeki uyarıcı etkisini bir dizi geni etkileyerek gösterdiği rapor edilmiştir (Ashrafizadeh vd., 2020).

2.9.2. Tangeretin'in ilaç etkileşimi potansiyeli

Tangeretin'in ilaç biyotransformasyonunda etkin bir işleve sahip olan CYP3A4 enzimini geri dönüşümsüz biçimde inhibe ederek, bu enzim ile yıkılan ilaçların metabolizmasını etkileme potansiyeline sahip olduėu bildirilmiştir (Šarić Mustapić vd., 2018).

Tangeretin'in yapısındaki benzen halkasındaki hidrofobik gruplar nedeniyle bir taşıyıcı protein olan ve efluks pompası görevi gören P-glikoprotein üzerinde inhibitör bir etkinliği olduğu bilinmektedir. Bu flavonoidin paraquat ve taksol adlı ilaçların P-glikoprotein aracılı dışa atımını azalttığı gösterilmiştir. Tangeretin digoksinin kan plazma konsantrasyonunu da yükseltmektedir (Assini vd., 2013; Bai vd., 2019).

Tüm bu çalışmalar, tangeretin'in ilaç etkileşimleri açısından bazı risk taşıyabileceğine ve kullanılırken bu konunun göz önünde bulundurulması gerektiğine işaret etmektedir.

3. GEREÇLER

3.1. DeneY Hayvanları

Araştırmada Anadolu Üniversitesi DeneY Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilen, Balb/c türü, aynı yaşta 30-35 g ağırlığında erkek fareler kullanılmıştır. DeneY hayvanları 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsüne sahip, 24±1 °C sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda bulundurulmuş ve standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. DeneYler süresince hayvanlara su ya da yem kısıtlaması uygulanmamıştır. Hayvanlar ortama alışmaları amacıyla deneYlerden en az 48 saat önce deneYlerin yapılacağı laboratuvarlara alınmışlardır.

Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Tangeretin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Fluoksetin hidroklorür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
<i>P</i> -klorofenilalanin metil ester	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
α -metil-para-tirozin metil ester	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
NAN-190 hidrobromür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Ketanserin (+)-tartrat	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
%0.9 İzotonik NaCl çözeltisi	(Osel İlaç San. Ve Tic. A.Ş., Türkiye)

3.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Kuyruktan asma testi düzeneği	(TaraFımızdan hazırlanmıştır)
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	(TaraFımızdan hazırlanmıştır)
Rota-rod cihazı	(Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya)
Hassas terazi	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Kronometre	
Çeşitli cam malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. İlaç Uygulamaları

Tangeretin, antidepresan-benzeri etkinliğini araştırmak üzere deney hayvanlarına 10 mg.kg⁻¹ (TNG-10), 20 mg.kg⁻¹ (TNG-20) ve 40 mg.kg⁻¹'lık (TNG-40) dozlarda (Eun vd., 2017) oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Tangeretin serum fizyolojik içerisinde çözündüğü için kontrol solüsyonu olarak serum fizyolojik kullanılmıştır. Antidepresan-benzeri etkinin değerlendirildiği testlerde pozitif kontrol olarak kullanılmak üzere fluoksetin seçilmiş ve bu ilaç farelere oral gavaj yoluyla 30 mg.kg⁻¹ dozda uygulanmıştır (Can vd., 2017). Tangeretin, fluoksetin ve serum fizyolojik uygulamaları deneyden 24 saat, 5 saat ve 50 dakika önce olmak üzere üçer kez yapılmıştır (Can vd., 2009; Can vd., 2012). Deney hayvanları son uygulamalardan 60'ar dakika sonra davranış deneylerine alınmıştır.

Antidepresan-benzeri etkiye serotonerjik sistemin katılımının araştırılması amacıyla *p*-klorofenilalanin metil ester (PCPA, serotonin sentez inhibitörü) ve katekolaminerjik sistemin katılımının araştırılması amacıyla da α -metil-para-tirozin metil ester (AMPT, katekolamin sentez inhibitörü) ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır. PCPA farelere ardışık dört gün boyunca intraperitoneal (*i.p.*) yolla 100 mg.kg⁻¹ dozda; AMPT ise tangeretin ve serum fizyolojik uygulamalarından 4 saat önce yine *i.p.* yolla ve 100 mg.kg⁻¹ dozda uygulanmıştır (Kwon vd., 2010; Can vd., 2017; Fajemirove vd., 2018).

Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik reseptörlerin katılımının araştırılması amacıyla NAN-190 (selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonisti) (Gonçalves vd., 2012) ve ketanserin (5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti) (Yasuda vd., 2002) ile antagonizma çalışmaları yapılmış ve bu antagonistler farelere tangeretin ve serum fizyolojik uygulamalarından 15'er dakika önce *i.p.* yolla verilmiştir.

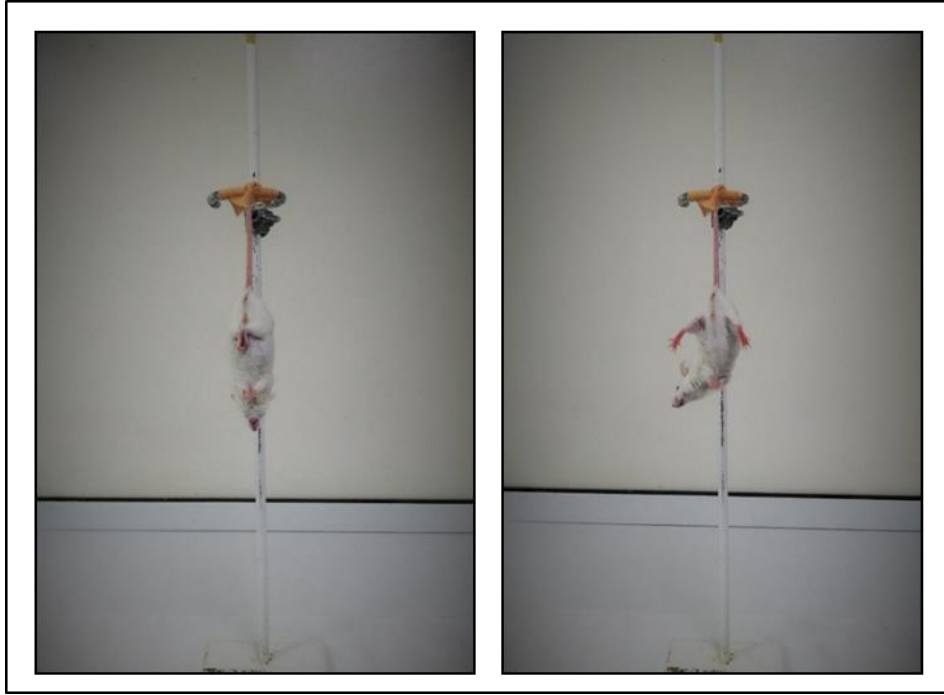
4.2. Davranış Deneyleri

4.2.1. Kuyruktan asma testi

Kuyruktan asma testi, ilk kez Steru ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Steru vd., 1985). Deney hayvanlarının kısa süreli olarak kaçınamadıkları bir strese maruz kalmaları ve bir süre sonra kaçma davranışından vazgeçip "davranışsal çaresizlik" göstermeleri esasına dayanan bu yöntem, antidepresan-benzeri etki tarama çalışmalarında sıklıkla kullanılan geçerliliği ve güvenilirliği yüksek bir yöntemdir. Antidepresan etkili

ajanların farelerin immobilité sürelerini kısaltması beklenir (Can vd, 2017; Demir Özkay vd., 2017; Karahan, 2019).

Bu tez çalışmasında tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini değerlendirmek üzere kuyruktan asma testi uygulanmıştır. Fareler kuyruklarının 1 cm ucundan yapışkan bir flasterle yerden yaklaşık 30 cm yüksekliğinde asılmış ve 6 dk'lık test süresinin son 4 dakikası boyunca hareketsiz (immobil) kaldıkları süre bir kronometre yardımıyla kaydedilmiştir (Steru vd., 1985; Nielsen vd., 2004; Can vd, 2017).



şekil 4.1. Kuyruktan asma testi düzeneği (solda immobilité ve sağda kaçış odaklı davranış)

4.2.2. Modifiye zorlu yüzme testi

Farelerde antidepresan-benzeri etkiyi değerlendirmek üzere kullanılan yöntemlerden biri de Porsolt tarafından geliştirilen “zorlu yüzme testi” yöntemidir (Porsolt vd., 1977a,b). Kemirgenlerde “davranışsal çaresizlik” durumunu kısa bir sürede indükleyebilmesi, çok sayıda antidepresan ilacın etkinliğini değerlendirilebilmesi ve kullanım kolaylığı nedeniyle sıklıkla kullanılan pre-klinik bir testtir (Yin vd., 2016). Testin esası deney hayvanının suya bırakıldığında önce içinde bulunduğu ortamdan yüzerek veya tırmanarak kurtulmaya çalışması, ancak sonuç alamayınca ümitsizliğe kapılmasıdır. Hayvan çabalamayı bıraktığında sadece başını su üzerinde tutacak şekilde

hareketsiz kalır; yani immobil duruma geçer. Test süresince söz konusu immobilité davranışının sayısı belirlenir. Antidepresan ilaçların hayvanların immobilité sayısını kısaltmaları beklenir (Porsolt vd., 1977a,b; Gürbüz Özgür, 2014).

Bu çalışmada tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini değerlendirmek üzere Porsolt'un klasik zorlu yüzme testinin yerine "modifiye zorlu yüzme testi" uygulanmıştır (Cryan vd., 2002; Can vd., 2017). Suyun derinliğinin artırılması ile hayvanın düzeneğe dokunarak kuvvet almasının engellendiği bu yöntemde, farelerin kaçmaya yönelik aktif davranışları da değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, modifiye zorlu yüzme testi için çapı 12 cm ve yüksekliği 30 cm olan silindir şeklinde cam bir su tankı kullanılmıştır. Düzenek 20 cm yüksekliğinde $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de suyla doldurulmuştur.

Fareler söz konusu düzenekte deneylerden 24 saat önce 15 dakika boyunca yüzdürülerek alıştırmaya (training) yapılmıştır. Deney aşamasında ise farelerin baskın davranışları (immobilité, tırmanma ya da yüzme) 5 dakikalık süre boyunca 5 saniye aralıklarla skorlanmıştır (Cryan vd., 2002; Can vd., 2017; Turan vd., 2019).



Şekil 4.2. Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği (solda immobilité ve sağda yüzme davranışı)

4.2.3. Rota-rod testi

Tangeretin'in hayvanların motor koordinasyonları üzerindeki etkisi Rota-rod testi ile değerlendirilmiştir. Fareler deneylerden önce ardışık üç gün boyunca, randomize bir şekilde seçilmiş ve dakikadaki devir sayısı (rpm) 16 olarak ayarlanmış dönen bir milin üzerinde çalıştırılmıştır. Deneylerde, yalnızca alıştırma sürecinin sonunda dönen milin üzerinde 180 sn'den daha uzun süre kalabilen fareler kullanılmıştır. Tangeretin uygulamalarından sonra Rota-rod cihazında yapılan ölçümlerde, her bir farenin dönen milin üzerinden düşme süresi ayrı ayrı kaydedilmiş ve motor koordinasyonu değerlendirmek üzere kriter olarak kullanılmıştır (Can vd., 2010).



Şekil 4.3. Rota-rod test cihazı

4.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler Graphpad Prism ver. 6.01 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Modifiye zorlu yüzme, kuyruktan asma ve Rota-rod testlerinden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Yapılan mekanizma çalışmaları sonucu elde edilen veriler ise çift-yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından da Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak

verilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, GraphPad Prism ver. 6.01 programından yararlanılmıştır.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliği farelerde kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile değerlendirilmiştir. Klinikte antidepresan ilaçların çoğunun hastalar üzerindeki etkinliğini görmek haftalar sürmesine rağmen; antidepresanlar etkilerini kuyruktan asma ve zorlu yüzme testlerinde, hem akut hem de kronik tedavileri takiben hızla göstermektedirler (Detke vd., 1997; Rupniak, 2003; Cryan vd., 2005)

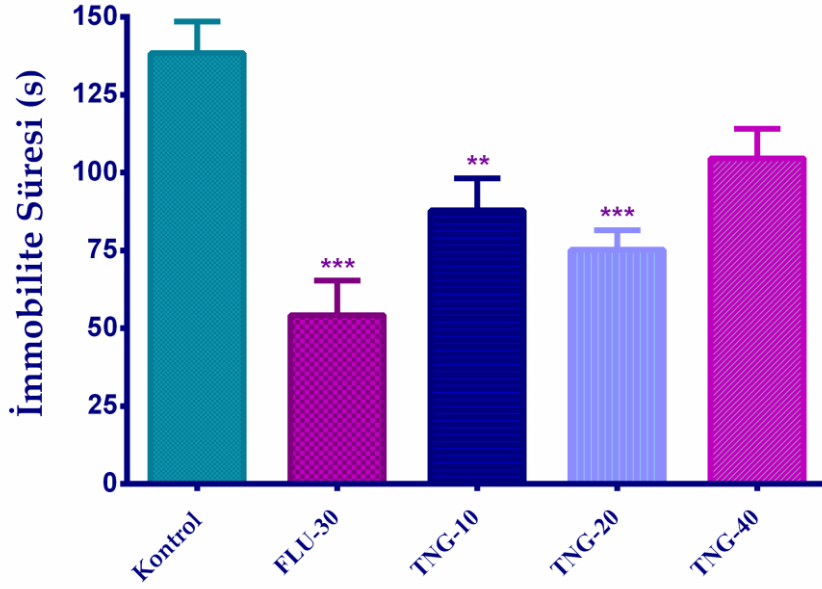
5.1. Kuyruktan Asma Testlerine İlişkin Bulgular

Kuyruktan asma testi, Steru ve arkadaşları tarafından geliştirilen (Steru vd., 1985) ve potansiyel antidepresan ilaçların taranmasında sıklıkla kullanılan bir davranış testidir (Can vd., 2012a). Antidepresan etkinliğinin değerlendirilmesi için valide edilmiş en iyi yöntemlerden biri olan kuyruktan asma testi aynı zamanda çevresel, nörobiyolojik ve genetik manipülasyonların etkilerini değerlendirmek için de kullanılmaktadır (Karolewicz ve Paul, 2001; Liu ve Gershenfeld, 2001; Ripoll vd., 2003; Crowley vd., 2005; Mineur vd., 2006; Lad vd., 2007).

Test farelerin kuyruklarından askıya asılmaları ve böylece geçici olarak kaçamayacakları, orta derecede stresli bir durumda bırakılmaları şeklinde gerçekleştirilmektedir. Hayvanlar ilk kaçış yönelimli hareketlerinden sonra, kaçmak için çabalamaktan vazgeçip hareketsiz bir duruş geliştirmektedirler. Hayvanlarda “davranışsal çaresizlik” olarak adlandırılan bu hareketsizliğin (immobilite), insan depresyonuna benzer bir durumu simüle ettiğine inanılmaktadır. Bu nedenle, toplam immobilite süresindeki azalmanın, antidepresan-benzeri etkiye işaret ettiği kabul edilmektedir (Steru vd., 1985; Cryan vd., 2005; Can vd., 2013).

Şekil 5.1. kontrol (serum fizyolojik), pozitif kontrol (fluoksetin 30 mg.kg⁻¹) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilite sürelerini göstermektedir [F (4, 35) = 10.90, p < 0.001] Tek yönlü ANOVA analizini takiben yapılan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, fluoksetin'in (p < 0.001) ve tangeretin'in 10 mg.kg⁻¹ (p < 0.01) ve 20 mg.kg⁻¹ (p < 0.001) dozlarının, farelerin immobilite sürelerinde kontrol grubundaki hayvanların immobilite sürelerine göre anlamlı bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan tangeretin'in 40

mg.kg⁻¹ dozda uygulanması farelerin immobilité süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.1.).



Şekil 5.1. Kontrol (serum fizyolojik), fluoksetin (30 mg.kg⁻¹) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Bu çalışmada, kuyruktan asma testlerinden elde edilen ve tangeretin'in 10 ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarının, farelerin immobilité sürelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koyan bu veriler, bu flavonoidin anti-depresan-benzeri etkinlik gösterdiğine işaret etmiştir (Şekil 5.1.).

Referans ilaç olarak seçilen fluoksetin de kuyruktan asma testlerinde beklenen antidepresan etkinliğini göstermiştir.

5.2. Modifiye Zorlu Yüzme Testlerine İlişkin Bulgular

Zorlu yüzme testi, kuyruktan asma testine benzer şekilde, antidepresan ilaçların ve yeni bileşiklerin antidepresan etkinliklerinin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan güvenilir bir davranış testidir (Petit-Demouliere vd., 2005; Can vd., 2012b). Önce sıçanlar için geliştirilen ve ardından Porsolt ve arkadaşları tarafından farelere uyarlanmış olan (Porsolt vd., 1977a,b) bu testten, depresif-benzeri durumları oluşturmayı veya önlemeyi amaçlayan çeşitli deneysel manipölasyonların uygulandığı prelinik araştırmalarda da

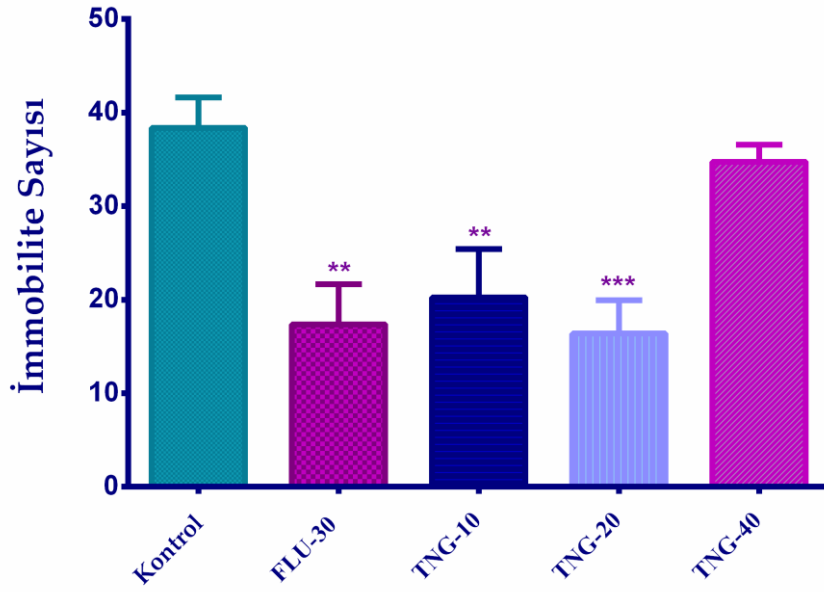
yaygın olarak yararlanılmaktadır (Mineur vd., 2006; Millstein ve Holmes, 2007; Can vd., 2012b). Zorlu yüzme testi kuyruktan asma testi ile aynı "davranışsal çaresizlik" esasını paylaşır. Yani, deney hayvanı stresli ortamdan kaçma umudunu kaybeder ve davranışsal ümitsizliğe kapılır (Porsolt vd., 1977a).

Zorlu yüzme testi, immobilite davranışının deney hayvanının kaçması mümkün olmayan suyla dolu şeffaf bir silindire yerleştirilmesi ile indüklenmesi bakımından kuyruktan asma testinden farklılık gösterir (Castagné vd., 2011). Deney hayvanının su dolu silindirde immobil kalma sayısı ya da immobilite davranışının toplam süresi antidepresan-benzeri etkiyi değerlendirmek üzere bir parametre olarak kabul edilmektedir (Can vd., 2013; Can vd., 2018).

Zorlu yüzme testinin kuyruktan asma testinden diğer bir farkı da, yüzme testinin suda gerçekleştirilmesi nedeniyle hipotermi riskinin söz konusu olmasıdır (Thierry vd., 1986). Bu bağlamda, zorlu yüzme ve kuyruktan asma testleri ilk bakışta benzer görünseler de, duyarlılıkları ve performanslarında farklılıklar olduğu ve bir testin sonuçlarının diğerinde her zaman tekrarlanamayabileceği bilinmektedir (Can vd., 2012a).

Porsolt'un zorunlu yüzme testinin değiştirilmiş bir versiyonu olan modifiye zorlu yüzme testi ise yine kemirgenlerin kaçamayacakları dar bir silindirde yüzmeye zorlanması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Ancak Porsolt'un testinden farklı olarak, modifiye zorlu yüzme testinde, suyun derinliği, hayvanların ayaklarının ya da kuyruklarının silindirin tabanına ya da kenarlarına dokunarak oralardan güç almalarını önlemek üzere artırılmaktadır. Bu yöntemde hayvanların yalnızca pasif immobilite davranışları değil, aynı zamanda yüzme ve tırmanma gibi aktif davranışları da kaydedilip değerlendirilmektedir (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012).

Şekil 5.2. kontrol (serum fizyolojik), pozitif kontrol (fluoksetin 30 mg.kg⁻¹) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testlerinde kaydedilen immobilite sayılarını göstermektedir [F (4, 35) = 7.47, p < 0.001]. Tek yönlü ANOVA analizini takiben yapılan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, fluoksetin'in (p < 0.01) ve tangeretin'in 10 mg.kg⁻¹ (p < 0.01) ve 20 mg.kg⁻¹ (p < 0.001) dozlarının, farelerin immobilite sayılarında kontrol grubundaki hayvanların immobilite sayılarına göre anlamlı bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan tangeretin'in 40 mg.kg⁻¹ dozda uygulanması farelerin immobilite sayıları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.2.**).



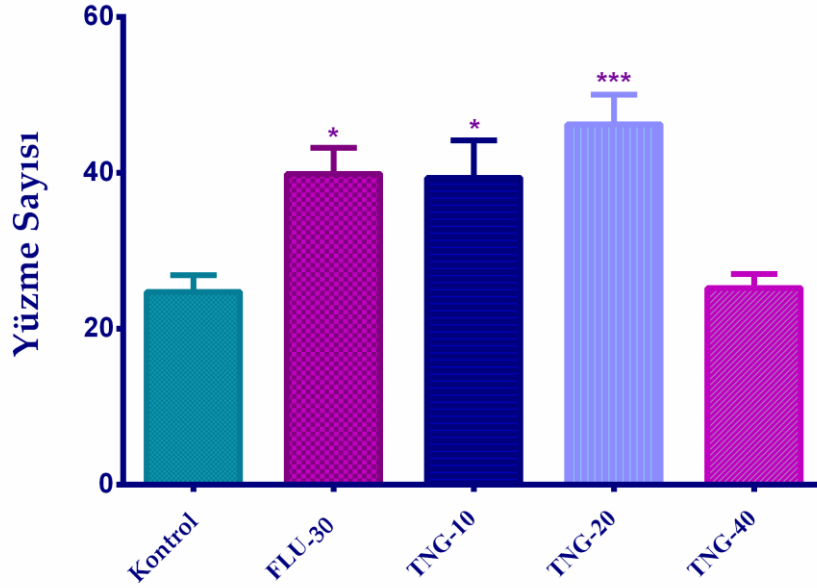
Şekil 5.2. Kontrol (serum fizyolojik), fluoksetin (30 mg.kg^{-1}) ve tangeretin ($10, 20$ ve 40 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen immobilité sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Bu çalışmada, modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen ve tangeretin'in 10 mg.kg^{-1} ve 20 mg.kg^{-1} dozlarının, farelerin immobilité sayılarını kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığını gösteren bu veriler, bu flavonoidin anti-depresan-benzeri etkinlik gösterdiğine işaret etmekte (**Şekil 5.2.**) ve kuyruktan asma testinin bulgularını da doğrulamaktadır. Referans ilaç olarak seçilen fluoksetin de çalışılan deneysel koşullarda beklenen antidepresan etkinliğini göstermiştir.

Modifiye zorlu yüzme testlerinde kaydedilen aktif davranışlarda artış görülmesi, deney hayvanının kaçış odaklı davranışlarının artması anlamına geldiği için önemlidir. Bu teste pek çok antidepresan ilacın immobilité davranışını azaltırken, kaçışla ilgili davranışları artırdığı bilinmektedir (Cryan vd., 2002). Bu nedenle bu çalışmada tangeretin uygulamasının farelerin yüzme ve tırmanma davranışları üzerine etkileri de değerlendirilmiştir.

Şekil 5.3. kontrol (serum fizyolojik), pozitif kontrol (fluoksetin 30 mg.kg^{-1}) ve tangeretin ($10, 20$ ve 40 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testlerinde kaydedilen yüzme sayılarını göstermektedir [$F(4, 35) = 8.14, p < 0.001$]. Tek yönlü ANOVA analizini takiben yapılan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, fluoksetin'in

($p < 0.05$) ve tangeretin'in 10 mg.kg^{-1} ($p < 0.05$) ve 20 mg.kg^{-1} ($p < 0.001$) dozlarının, farelerin yüzme sayılarında kontrol grubundaki hayvanların yüzme sayılarına göre anlamlı bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan tangeretin'in 40 mg.kg^{-1} dozda uygulanması farelerin yüzme sayıları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.3.).

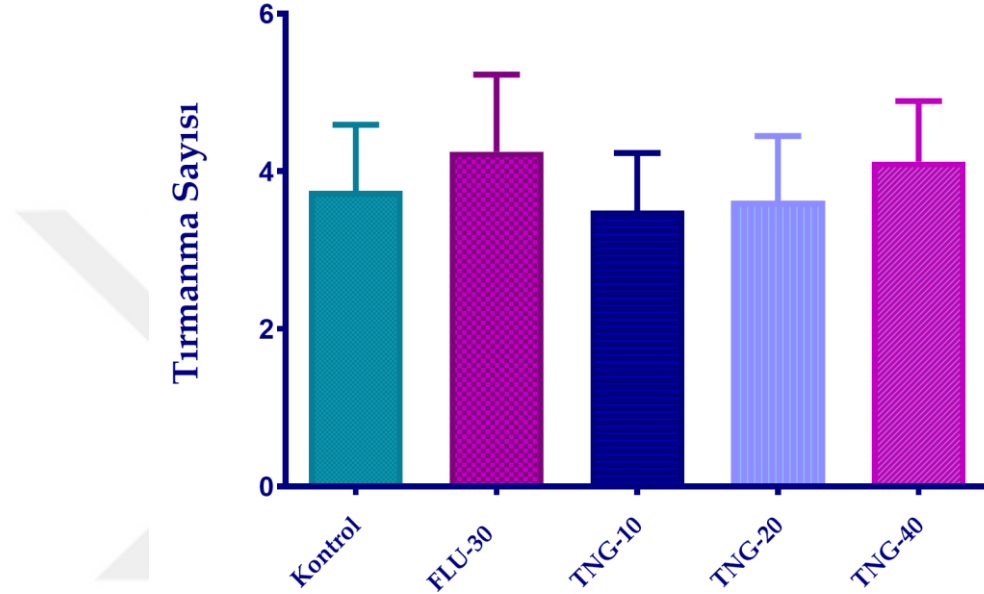


Şekil 5.3. Kontrol (serum fizyolojik), fluoksetin (30 mg.kg^{-1}) ve tangeretin ($10, 20$ ve 40 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen yüzme sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Şekil 5.4. kontrol (serum fizyolojik), pozitif kontrol (fluoksetin 30 mg.kg^{-1}) ve tangeretin ($10, 20$ ve 40 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testlerinde kaydedilen tırmanma sayılarını göstermektedir [$F(4, 35) = 0.15, p > 0.05$]. Tek yönlü ANOVA analizini takiben yapılan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, ne fluoksetin ne de tangeretin uygulamalarının farelerin tırmanma sayıları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığına işaret etmiştir (Şekil 5.4.).

Bu çalışmada, modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen veriler analiz edildiğinde, tangeretin'in 10 mg.kg^{-1} ve 20 mg.kg^{-1} dozlarının, farelerin yüzme sayılarını kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artırdığı ancak tırmanma sayıları üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Modifiye zorlu yüzme testlerinde, yüzme davranışının MSS'de daha ziyade serotonerjik mekanizmalar ile; tırmanma davranışının

ise daha ziyade katekolaminerjik mekanizmalarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Cryan vd., 2002). Bu bilgiden ve bu çalışmada elde edilen verilerden hareketle tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğine katekolaminerjik mekanizmalardan çok serotonerjik mekanizmaların aracılık ettiği ileri sürülebilir. Bu tez kapsamında, bu hipotezi test etmek üzere bazı mekanistik çalışmalar gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5.4. Kontrol (serum fizyolojik), fluoksetin (30 mg.kg⁻¹) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin modifiye zorlu yüzme testinde kaydedilen tırmanma sayıları. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

5.3. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular

Kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen sonuçlar, tangeretin'in 10 mg.kg⁻¹ ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarda antidepresan-benzeri etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak bu iki doz arasında farmakolojik etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Şekil 5.1. ve 5.2.). Bu madde 40 mg.kg⁻¹'lık dozda uygulandığında etkisiz bulunmuştur. Bu nedenle, söz konusu antidepresan-benzeri etkinin mekanizmasını çözmeye yönelik olarak yapılan çalışmalar tangeretin'in 20 mg.kg⁻¹'lık dozu ile gerçekleştirilmiştir.

Diğer yandan, mekanizma çalışmaları için modifiye zorlu yüzme testleri yerine; hem hipotermik koşullardan kaçınmaya olanak veren, hem de daha çok sayıda anti-

depresan ilaca karşı yüksek duyarlılığa sahip olduğu kabul edilen (Thierry vd., 1986; Cryan vd., 2005; Petit-Demouliere vd., 2005) kuyruktan asma testleri tercih edilmiştir.

Tangeretin'in bu çalışma ile ilk kez ortaya konulan anti-depresan benzeri etkisine monoaminerjik mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere öncelikle MSS'de monoaminleri tüketen ajanlar olan AMPT ve PCPA ile çalışılmıştır. Daha sonra, mekanizma çalışmalarına, katılımı belirlenen monoaminerjik sistemin bazı reseptör alt-tiplerine spesifik antagonistler kullanılarak devam edilmiştir.

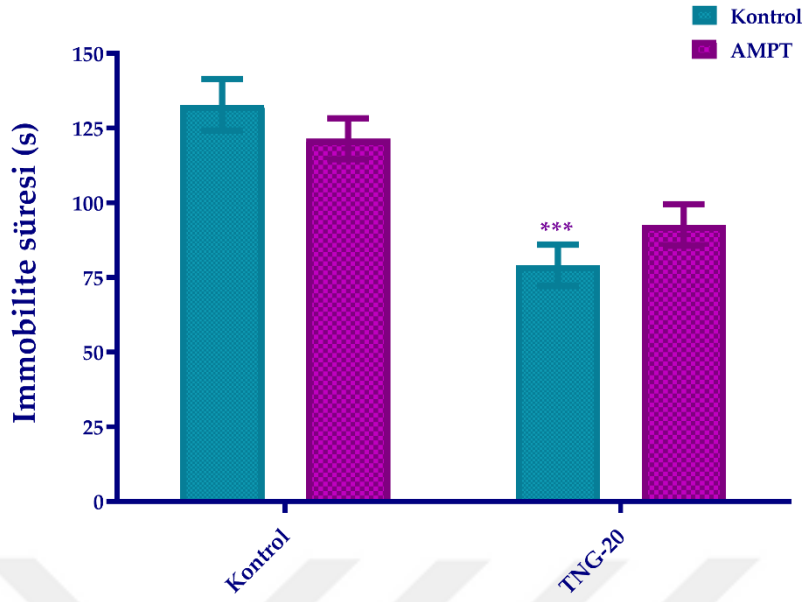
5.3.1. AMPT ile yapılan mekanistik çalışmalar

Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisine katekolaminerjik sistemin katılımının aydınlatılması amacı ile MSS'de tirozin hidroksilaz enzimini inhibe ederek katekolamin sentezini durduran ve bu şekilde sinir uçlarında katekolaminerjik deplesyon yapan (Widerlov ve Lewander, 1978) bir ajan olan AMPT kullanılmıştır. Bu ajanın 100 mg.kg^{-1} dozda uygulanmasının farelerde santral noradrenalin ve dopamin seviyelerini sırasıyla %53 ve %57 oranlarında düşürdüğü bildirilmiştir. Diğer yandan, AMPT uygulamasının santral serotonin seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (Mayorga vd., 2001).

Bu çalışmada, AMPT ön-uygulamasının, kontrol (serum fizyolojik) ve tangeretin (20 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin, kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri üzerine etkisi **Şekil 5.5.**'de sunulmuştur.

Çift yönlü varyans analizi sonuçları, farelerin immobilité süreleri üzerine tedavi faktörünün etkili olduğunu [$F(1, 28) = 31.21, p < 0.001$] ortaya koymuştur. Antagonist faktörü ise etkisiz bulunmuştur [$F(1, 28) = 0.02, p > 0.05$]. Tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmamaktadır [$F(1, 28) = 2.83, p > 0.05$]. Çift yönlü varyans analizini takiben, gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testleri sonucunda, farelere uygulanan AMPT ön-tedavisinin, tangeretin'in kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı etkinliğini ($p < 0.001$) değiştirmediği görülmüştür ($p > 0.05$) (**Şekil 5.6.**).

AMPT ön-uygulamasının, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan kaldıramadığına ilişkin bu bulgular, bu maddenin antidepresan-benzeri etkinliğine katekolaminerjik sistemin aracılık etmediğine işaret etmiştir.

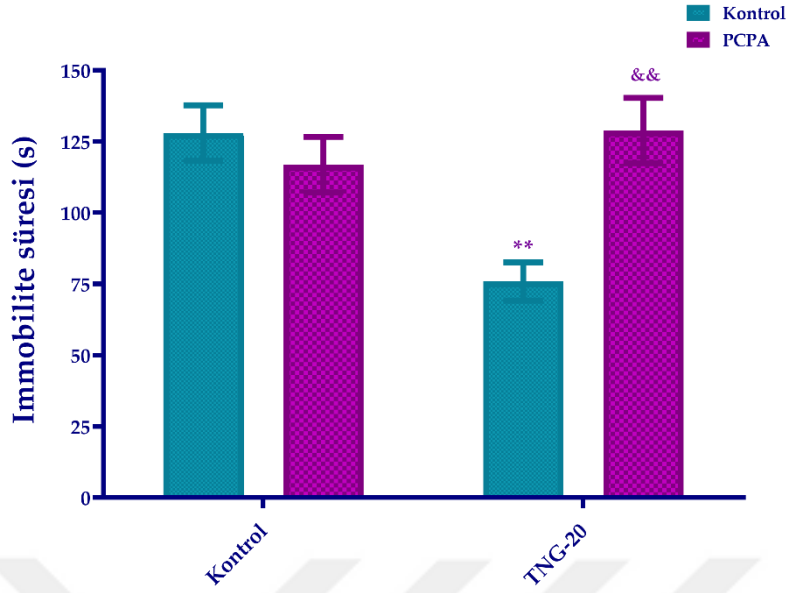


Şekil 5.5. AMPT ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri üzerine etkileri. karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $***p < 0.001$. Çift yönlü varyans analizi, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

5.3.2. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalar

Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik sistemin katılımının araştırılması amacıyla MSS'de triptofan hidroksilaz enzimini inhibe ederek serotonin sentezini durduran ve bu şekilde sinir uçlarında serotonerjik deplesyon yapan bir ajan olan PCPA kullanılmıştır. Bu ajanın 4 ardışık gün boyunca 100 mg.kg^{-1} dozda uygulanmasının farelerin MSS'lerinde endojen serotonin depolarını %60-90 oranlarında tükettiği bildirilmiştir. Diğer yandan, PCPA uygulamasının santral noradrenalin ve dopamin seviyelerini değiştirmedeği gösterilmiştir (Koe ve Weissman, 1966; Redrobe vd, 1998).

PCPA ön-uygulamasının, kontrol (serum fizyolojik) ve tangeretin (20 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité süreleri üzerine etkisi **Şekil 5.6.**'da sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizi sonuçları, farelerin immobilité süreleri üzerine tedavi faktörünün etkili olduğunu [$F(1, 28) = 4.41, p < 0.05$] ortaya koymuştur. İmmobilité süreleri üzerine antagonist faktörü de etkili bulunmuştur [$F(1, 28) = 4.8, p < 0.05$]. Tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmaktadır [$F(1, 28) = 11.26, p < 0.01$].



Şekil 5.6. PCPA ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg^{-1}) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilite süreleri üzerine etkileri. Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $**p < 0.01$; tangeretin grubuna göre anlamlı farklılık $\&\&p < 0.01$. Çift yönlü varyans analizi, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü varyans analizini takiben, gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testleri sonucunda, farelere uygulanan PCPA ön-tedavisinin, tangeretin'in kuyruktan asma testindeki immobilite süresini kısaltıcı etkinliğini ($p < 0.01$) ortadan kaldırdığı ($p < 0.01$) görülmüştür ($p < 0.01$) (Şekil 5.6.).

PCPA ön-uygulamasının, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan kaldırdığına ilişkin bu bulgular, santral serotonin seviyesinin bu maddenin antidepresan-benzeri etkinliği için kritik önem taşıdığına işaret etmiştir.

Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik sistemin aracılık ettiği ilişkin bu bulgulardan sonra, mekanizma çalışmaları için, serotoninin depresyon ve antidepresan etkinlik ile yakından ilişkili olduğu bilinen iki farklı reseptör alt-tipine odaklanılmıştır.

5.3.3. NAN-190 ile yapılan mekanistik çalışmalar

5-HT_{1A} reseptörlerinin (özellikle otoreseptörlerin) anksiyetadaki rolü oldukça iyi karakterize edilmiş olmakla birlikte, bu reseptör alt-tipinin depresyon ile ilişkisi hakkındaki bilgiler daha sınırlıdır (Garcia-Garcia vd., 2017).

Literatürde 5-HT_{1A} reseptörlerinin hem uyarılmasının hem de bloke edilmesinin antidepresan-benzeri etkiye neden olabileceğine veya etkinin ortaya çıkmasını hızlandırabileceğine ilişkin çeşitli prelinik çalışmalara rastlamak mümkündür (Żmudzka vd., 2018). Örneğin, 5-HT_{1A} reseptörü silinmiş olan farelerin zorlu yüzme testinde vahşi tip kontrollere göre daha az immobil oldukları ileri sürülmüş ve fonksiyonel 5HT_{1A} reseptörlerinin yokluğunun daha az depresif bir fenotipi desteklediği iddia edilmiştir (Heisler vd., 1998).

Diğer yandan, Garcia-Garcia ve meslektaşları 5-HT_{1A} heteroreseptör ifadesinin tüm yaşam boyunca bastırılmasının ergenlikte medial prefrontal korteks-dorsal raphe çekirdeği devresinde fizyolojik ve hücreyel değişikliklerin eşlik ettiği geniş bir depresyon benzeri davranış fenotipi ile sonuçlandığı kanıtlanmıştır. Araştırmacılar, ergenlik döneminde prefrontal korteksteki heteroreseptörlerin kaybının, bu depresyon benzeri davranışsal sendromu özetlemek için yeterli olduğunu ileri sürmüş ve insanlarda ergenlik döneminde medial prefrontal korteks 5-HT_{1A} heteroreseptörlerini hedeflemenin, depresyon tedavisi için yararlı olabileceğini savunmuşlardır (Garcia-Garcia vd., 2017). Heteroreseptörlere benzer şekilde, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin de depresyon-benzeri davranışların düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (Albert vd., 2011; Żmudzka vd., 2018).

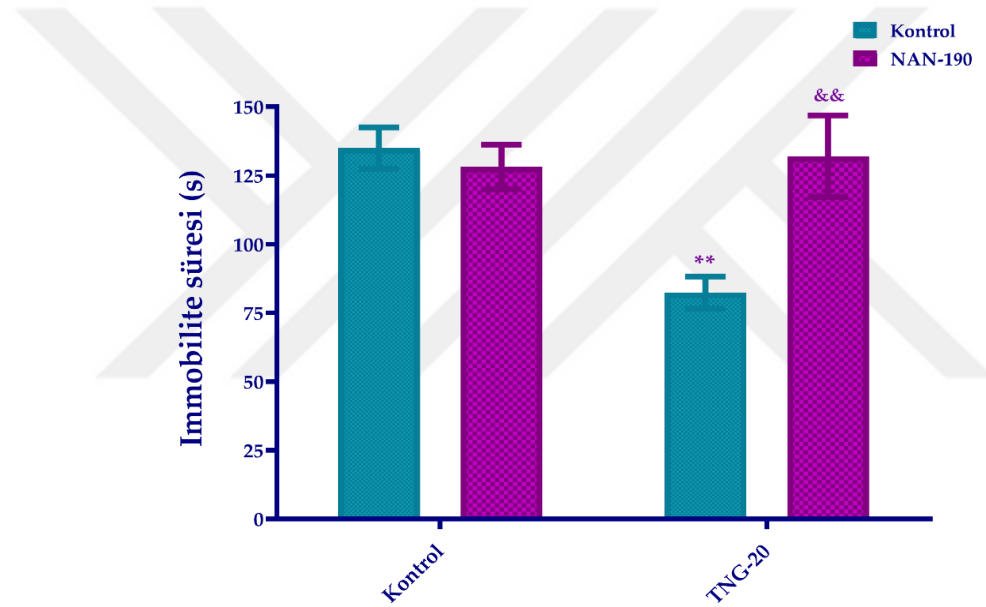
Birçok çalışmada 5-HT_{1A} reseptörlerinin agonisti olan (+)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT)'in antidepresan-benzeri aktivite gösterdiği ve bu etkinin 5-HT_{1A} reseptör antagonistleri tarafından tersine çevirildiği rapor edilmiştir (Pytka vd., 2016). Yapılan çalışmalar postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılmasının veya presinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin bloke edilmesinin, antidepresan-benzeri etki ile sonuçlanabileceğine işaret etmektedir (Żmudzka vd., 2018).

Serotoninin 5-HT_{1A} reseptörlerinin yanı sıra, 5-HT_{1B} reseptörlerinin de depresyon, anksiyete, migren, lokomotor aktivite ve saldırgan davranış ile ilişkilerine işaret eden bazı çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde, bu reseptörlerin hem agonistlerinin (Tatarczyńska vd., 2005; Tiger vd., 2018) hem de antagonistlerinin (Dawson vd., 2006; Hudzik vd., 2003) hayvan deneylerinde antidepresan-benzeri etkiler gösterebildiklerine ilişkin çalışmalara rastlanmaktadır.

Serotoninin 5HT₁ reseptörlerinin depresyon ve antidepresan etki ile ilişkilerini ortaya koyan tüm bu bilgilerin ışığında, bu çalışmada tangeretin'in antidepresan-benzeri

etkisine 5HT_{1A} reseptörlerinin katılıp katılmadığını araştırmak üzere, 5HT_{1A} reseptör blokörü bir ajan olan NAN-190 ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır.

NAN-190 ön-uygulamasının, kontrol (serum fizyolojik) ve tangeretin (20 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilite süreleri üzerine etkisi **Şekil 5.7.**'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizi sonuçları, farelerin immobilite süreleri üzerine tedavi faktörünün etkili olduğunu [F (1, 28) = 6.28, p < 0.05] ortaya koymuştur. İmmobilite süreleri üzerine antagonist faktörü de etkili bulunmuştur [F (1, 28) = 4.83, p < 0.05]. Tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmaktadır [F (1, 28) = 8.43, p < 0.01].



Şekil 5.7. NAN-190 ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilite süreleri üzerine etkileri. Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık **p < 0.01; tangeretin grubuna göre anlamlı farklılık &&p < 0.01. Çift yönlü varyans analizi, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Çift yönlü varyans analizini takiben, gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testleri sonucunda, farelere uygulanan NAN-190 ön-tedavisinin, tangeretin'in kuyruktan asma testindeki immobilite süresini kısaltıcı etkinliğini (p < 0.01) ortadan kaldırdığı (p < 0.01) görülmüştür (**Şekil 5.7.**).

NAN-190 ön-uygulamasının, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan kaldırdığına ilişkin bu bulgular, bu maddenin antidepresan-benzeri etkinliğine 5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık ettiğine işaret etmiştir.

5.3.4. Ketanserin ile yapılan mekanistik çalışmalar

Literatürde, serotoninin 5-HT₂ reseptörlerinin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} alt-tiplerinin her üçünün de depresif bozukluklar ve antidepresan etki ile ilişkisine dair çok sayıda rapor bulunmaktadır (Žmudzka vd., 2018).

Serotoninin 5-HT_{2A} reseptör alt-tipinin, depresyon dahil olmak üzere birçok MSS bozukluğunda rol oynadığı bilinmektedir (Mestre vd., 2013; Žmudzka vd., 2018). Sıçanlarda yapılan son çalışmalar, medial prefrontal kortekste 5-HT_{2A} reseptörünün fonksiyonel bozukluğunun depresyon ve psikoz gibi post-partum ruhsal bozukluklara katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Gao vd., 2018). Ayrıca, antidepresan etkili bazı ajanların etkilerine kısmen 5-HT_{2A} reseptörlerinin modülasyonunun aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Howland, 2016). Diğer yandan, literatürde 5-HT_{2A} reseptör antagonistlerinin antidepresan-benzeri etkilere sahip olduğuna ilişkin araştırmalara da rastlamak mümkündür (Albinsson vd., 1994; Patel vd., 2004).

5-HT_{2B} reseptörleri de depresyon ile yakın ilişkileri aydınlatılmış olan reseptörlerdir. Bu reseptör alt-tipinin serotonerjik nöronlarının aktivitesini doğrudan ve pozitif olarak düzenlediğine inanılmaktadır (Belmer vd., 2018). 5-HT_{2B} reseptörlerinin uyarılmalarının davranışsal ve nörojenik araştırmalarda SSGİ benzeri yanıtla neden olduğu ve bu reseptörlerin farmakolojik veya genetik inaktivasyonunun kronik SSGİ tedavisinin etkinliğini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Diaz vd., 2012).

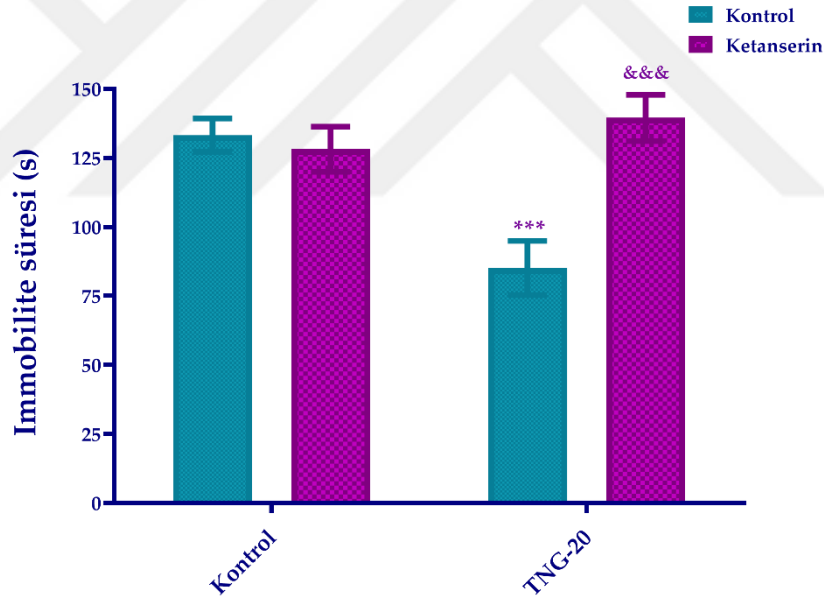
5-HT_{2C} reseptörler de depresyon ve antidepresan etki ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir (Serretti vd., 2004). 5-HT_{2C} reseptörlerin sinaptik aralıkta serotonin seviyesini artıran antidepresanların anti-immobilite etkisinde rol oynadıkları ileri sürülmüştür (Clenet vd., 2001). Bu reseptörlerin hem agonistlerinin hem de antagonistlerinin antidepresan-benzeri etkiler gösterdiğine ilişkin çeşitli prelinik çalışmalara rastlamak mümkündür (Žmudzka vd., 2018).

Serotoninin 5-HT₂ reseptörlerinin alt-tiplerine ait çeşitli ligandların antidepresan-etkinliği bildirilmiş olmakla birlikte, literatürde birbirinden farklı, hatta çelişkili gibi görünen bulgulara rastlamak mümkündür. Bu nedenle, bu reseptör alt tipinin

depresyondaki rolünü aydınlatmak için daha fazla bölgeye özgü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir (Žmudzka vd., 2018).

Serotoninin 5-HT₂ reseptörlerinin antidepresan-benzeri etki ile ilişkilerine işaret eden bu bilgilerden hareketle, bu çalışmada 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptör blokörü bir ajan olan ketanserin ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır.

Ketanserin ön-uygulamasının, kontrol (serum fizyolojik) ve tangeretin (20 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilite süreleri üzerine etkisi Şekil 5.8.'de sunulmuştur. Çift yönlü varyans analizi sonuçları, farelerin immobilite süreleri üzerine tedavi faktörünün etkili olduğunu [F (1, 28) = 5.03, p < 0.05] ortaya koymuştur. İmmobilite süreleri üzerine antagonist faktörü de etkili bulunmuştur [F (1, 28) = 9.03, p < 0.01]. Tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmaktadır [F (1, 28) = 13.18, p < 0.01].



Şekil 5.8. Ketanserin ön-uygulamasının serum fizyolojik (kontrol) ve tangeretin (20 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilite süreleri üzerine etkileri. Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** p < 0.001; tangeretin grubuna göre anlamlı farklılık &&& p < 0.001. Çift yönlü varyans analizi, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, n=8.

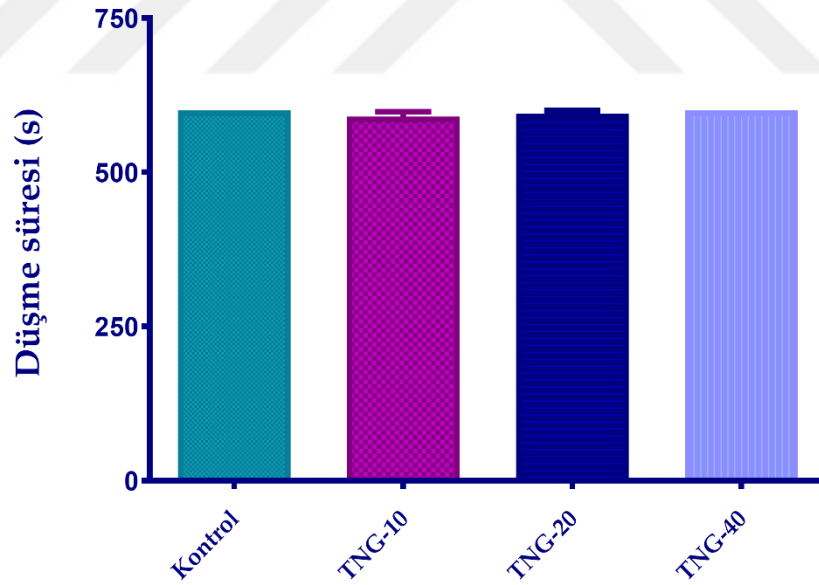
Çift yönlü varyans analizini takiben, gruplar arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla uygulanan Bonferroni testleri sonucunda, farelere uygulanan ketanserin ön-

tedavisinin, tangeretin'in kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı etkinliğini ($p < 0.001$) ortadan kaldırdığı görülmüştür ($p < 0.001$) (Şekil 5.7).

Ketanserin ön-uygulamasının, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan kaldırdığına ilişkin bu bulgular, bu maddenin antidepresan-benzeri etkinliğine 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptörlerinin de katkıda bulunduğuna işaret etmiştir.

5.4. Motor Koordinasyon Testlerine İlişkin Bulgular

Deney hayvanlarının motor performanslarında, uygulanan test maddesinden kaynaklanabilecek değişimlerin, davranış deneylerinin sonuçlarını etkileyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, bu tür deneylerde ortaya konulan farmakolojik aktivitelerin, hayvanların motor performanslarındaki olası bir değişimden etkilenip etkilenmediğini belirlemek önemlidir (Gould vd., 2009; Hascoét ve Bourin, 2009; Can vd., 2012a). Bu tez çalışmasında, tangeretin uygulanmış farelerin motor performansları Rota-rod testleri ile değerlendirilmiştir.



Şekil 5.9. Kontrol (serum fizyolojik) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹) uygulamalarının Rota-rod testinde ölçülen düşme süreleri üzerine etkileri. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

Şekil 5.9. Rota-rod testinde, kontrol (serum fizyolojik) ve tangeretin (10, 20 ve 40 mg.kg⁻¹) uygulanan farelerin dönen milin üzerinden “düşme sürelerini” göstermektedir

[F (4, 35) = 10.90]. Tek yönlü ANOVA analizini takiben yapılan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, tangeretin'in uygulandığı hiçbir dozda, farelerin motor koordinasyon parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.

Tangeretin'in bu çalışmada uygulandığı 10 mg.kg⁻¹, 20 mg.kg⁻¹ ve 40 mg.kg⁻¹ dozlarda farelerin motor koordinasyonları üzerinde herhangi bir değişme neden olmadığını ortaya koyan bu bulgular, bu maddenin antidepresan-benzeri etkinliğinin spesifik olduğuna işaret etmiş olması açısından önemlidir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Citrus (turunçgil) flavonoidleri günlük beslenmenin bileşenleri olmalarının yanı sıra, halk arasında diyet takviyesi olarak kullanılan ve geleneksel ilaçların bileşimlerinde bulunan fitokimyasallardır (Bajraktari-Sylejmani ve Weiss, 2020). Bu tez çalışmasında, bir citrus polimetoksillenmiş flavonu olan tangeretin'in MSS üzerindeki etkinlik potansiyelinden yola çıkılarak, olası bir antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olup olmadığı *in vivo* yöntemler ile araştırılmıştır.

Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliği, güvenilirliği ve geçerliliği yüksek iki farklı *in vivo* metod ile değerlendirilmiştir. Bunlar, “kuyruktan asma” ve “modifiye zorlu yüzme” testleridir. Tangeretin 10 mg.kg⁻¹ ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulandığında, kuyruktan asma testlerinde farelerin immobilité sürelerini (**Şekil 5.1.**); modifiye zorlu yüzme testlerinde de immobilité sayılarını kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azaltmıştır (**Şekil 5.2.**). Her iki testten elde edilen bu bulgular, tangeretin'in 10 mg.kg⁻¹ ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarının referans ilaç fluoksetin (30 mg.kg⁻¹) ile kıyaslanabilir bir antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan tangeretin'in 40 mg.kg⁻¹ dozu her iki testte de istatistiksel olarak anlamlı etkiye neden olmamıştır. Tangeretin'in 40 mg.kg⁻¹ dozunun etkisiz bulunması, bu maddenin antidepresan-benzeri etkisinin bifazik olabileceğine işaret etmiştir. Tangeretin'in bu çalışmada uygulandığı dozların (10 mg.kg⁻¹, 20 mg.kg⁻¹ ve 40 mg.kg⁻¹) hiç birinde farelerin motor performanslarını değiştirmemiş olması da bu flavonoidin antidepresan-benzeri etkinliğinin spesifik olduğunu göstermiş olması açısından önemlidir (**Şekil 5.9.**).

Farelerin modifiye zorlu yüzme testlerinde kaydedilen aktif davranışları analiz edildiğinde ise, tangeretin'in 10 mg.kg⁻¹ ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarının, hayvanların yüzme sayılarını (**Şekil 5.3.**) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artırdığı ancak tırmanma sayıları (**Şekil 5.4.**) üzerinde anlamlı bir etkiye neden olmadığı görülmüştür. Elde edilen bu bulgular tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğine katekolaminerjik mekanizmalardan ziyade serotonerjik mekanizmaların aracılık ettiğini düşündürmüştür (Cryan vd., 2002).

Tangeretin'in bu araştırma ile ilk kez ortaya konulan anti-depresan benzeri etkisine monoaminerjik mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere öncelikle MSS'de monoaminleri tüketen ajanlar olan AMPT ve PCPA ile çalışılmıştır. Elde edilen veriler, AMPT ön-uygulamasının, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan

kaldırmadığına işaret etmiştir (**Şekil 5.5.**). Bu bulgular, bu flavonoidin antidepresan-benzeri etkinliğine katekolaminerjik sistemin aracılık etmediğini göstermiştir. Diğer yandan PCPA ön-uygulaması, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan kaldırmıştır (**Şekil 5.6.**). Bu durum, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğine serotonerjik sistemin aracılık ettiğini ortaya koymuş ve santral serotonin seviyelerinin bu maddenin antidepresan-benzeri etkinliği için kritik önem taşıdığına işaret etmiştir. AMPT ve PCPA çalışmalarından elde edilen bu sonuçlar, modifiye zorlu yüzme testlerinin, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğine katekolaminerjik mekanizmalardan ziyade serotonerjik mekanizmaların aracılık ettiğini düşündüren bulgularını da doğrular niteliktedir.

Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik sistemin aracılık ettiği anlaşıldıktan sonra, mekanizma çalışmaları için, serotoninin depresyon ve antidepresan etkinlik ile yakından ilişkili olduğu bilinen 5-HT₁ (Heisler vd., 1998, Albert vd., 2011; Garcia-Garcia vd., 2017; Pytka vd., 2016; Źmudzka vd., 2018) ve 5-HT₂ (Clenet vd., 2001; Serretti vd., 2004; Mestre vd., 2013; Howland, 2016; Gao vd., 2018; Źmudzka vd., 2018) reseptör alt-tiplerine odaklanılmıştır.

Bu çalışmada, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisine 5HT_{1A} reseptörlerinin katılıp katılmadığını araştırmak üzere 5-HT_{1A} reseptör blokörü bir ajan olan NAN-190 ile; 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptörlerinin katılıp katılmadığını araştırmak üzere de 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptör blokörü bir ajan olan ketanserin ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen veriler hem NAN-190 (**Şekil 5.7.**), hem de ketanserin (**Şekil 5.8.**) ön-uygulamalarının, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan kaldırdığını göstermiştir. Bu bulgular, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğine serotoninin hem 5-HT_{1A} ve hem de 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptörlerinin katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğini MSS'de serotonerjik nörotransmisyon üzerinden gösterdiğine ve bu etkiye serotoninin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptörlerinin aracılık ettiğine ilişkin bu bulgular, klinik kullanımdaki çoğu antidepresan ilacın, serotonin geri alımını doğrudan inhibe ederek, beyindeki serotonin döngüsünü etkileyerek ve ayrıca serotoninin 5-HT_{1A}, 5-HT₂ ve 5-HT_{3A} gibi reseptörleri ile etkileşime girerek serotonin miktarını artırdığına ilişkin önceki bilgilerimizi (Elhwuegi, 2004; Stahl vd., 2013; Citó vd., 2015) destekler niteliktedir.

Bu çalışmada tangeretin'in antidepresan-benzeri etkinliğine serotoninin hem 5-HT_{1A} ve hem de 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptörlerinin katıldığı gösterilmiş olmakla birlikte, serotoninin diğer 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptör alt-tiplerinin (Tatarczyńska vd., 2005; Diaz vd., 2012; Belmer vd., 2018; Tiger vd., 2018) ve ayrıca diğer serotonerjik reseptörlerin (5-HT₃ - 5-HT₇) de bu flavonoidin söz konusu etkisine katılmış olmaları mümkündür (Carr ve Lucki, 2011; Źmudzka vd., 2018). Bu bağlamda, tangeretin'in antidepresan-benzeri etkisine katılan serotonerjik reseptör alt-tiplerinin daha detaylı olarak aydınlatılabilmesi için selektif liganlarla yapılacak yeni mekanistik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Tangeretin'in antidepresan etkisine monoaminerjik sistemin yanı sıra glutaminerjik, opioidlerjik, GABAerjik ve nitreerjik sistemler gibi diğer diğer bazı endojen nöromedyatör sistemler de katkıda bulunmuş olabilir. Dolayısıyla, söz konusu antidepresan-benzeri etkiye katkıda bulunabilecek diğer farmakolojik mekanizmaların da daha sonraki çalışmalar ile açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Bu çalışmanın bundan sonraki aşamalarında tangeretin'in antidepresan etkinliğinin deneysel depresyon modelleri oluşturulmuş hayvanlarda denenmesi uygun olacaktır. Bu tip modeller ilaçların, özellikle depresyona ilişkin fizyopatolojik süreçler üzerine etkilerinin aydınlatılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu bağlamda, örneğin tangeretin'in antiinflamatuvar etki profilinden (Dantzer vd., 2008; Guo vd., 2016; Lee vd., 2016; Li vd., 2019) hareketle, bu molekülün depresyonun altında yatan inflamatuvar süreçler (Lee ve Giuliani, 2019) üzerine olası etkileri araştırılabilir. Yine tangeretin'in depresyon patogenezinde ve antidepresan etkide rol oynadığı bilinen nörotrofik faktörlerin seviyeleri üzerindeki potansiyel etkinliğinin incelenmesi de bu flavonoidin etki mekanizmasının derinleştirilmesine katkıda bulunacak yeni açılımlar sağlayabilir.

Bu molekülün uzun dönem uygulamalarının neden olacağı farmakodinamik değişimlerin ve olası advers reaksiyonların belirlenmesi de farmakolojik açıdan ayrıca önem taşımaktadır.

Bu çalışmada tangeretin'in 10 mg.kg⁻¹ ve 20 mg.kg⁻¹ dozlarda akut uygulanmasının farelerde serotonerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri bir etkinliğe neden olduğu ve bu etkiye serotoninin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Diğer yandan, tangeretin'in bu prelinik çalışma ile ilk kez gösterilmiş

olan antidepresan-benzeri etkinliğinin, depresif bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılacak klinik araştırmalar ile doğrulanması gerektiği açıktır.



KAYNAKÇA

- Ağargün, M.Y. ve Ebrinç, S. (1998). Mirtazapin: bir gözden geçirme. *Bull. Clin. Psychopharmacol.*, 8 (2), 59-68.
- Albayrak, E.Ö. ve Ceylan, M.E. (2004). Depresyon etiyojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam*, 17 (1), 27-33.
- Albert, P.R., Le François, B. ve Millar, A.M. (2011). Transcriptional dysregulation of 5-HT1A autoreceptors in mental illness. *Mol. Brain.*, 4, 21.
- Albinsson, A., Björk, A., Svartengren, J., Klint, T., Andersson, G. (1994). Preclinical pharmacology of FG5893: a potential anxiolytic drug with high affinity for both 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 261 (3), 285–294.
- Allredge, B. (2010). Pathogenic involvement of neuropeptides in anxiety and depression., *Neuropeptides*, 44 (3), 215-224.
- American Psychiatric Association (American Psychiatric Association). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5. baskı). Washington: American Psychiatric Association Publishing.
- Anguelova, M., Benkelfat, C. ve Turecki, G.A. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol. Psychiatry.*, 8 (6), 574–591.
- Arab, H.H., Mohamed, W.R., Barakat, B.M., Arafa, E-SA. (2016). Tangeretin attenuates cisplatin-induced renal injury in rats: impact on the inflammatory cascade and oxidative perturbations. *Chem-Biol. Interact.*, 258, 205-213.
- Ashrafizadeh, M., Ahmadi, Z., Mohammadinejad, R., Ghasemipour, Afshar E. (2020). Tangeretin: a mechanistic review of its pharmacological and therapeutic effects. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 31 (4), 1-12.
- Assini, J.M., Mulvihill, E.E. ve Huff, M.W. (2013). Citrus flavonoids and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 24 (1), 34-40.
- Bahls, S.C. ve de Carvalho, G.A. (2004). The relation between tiroid function and depression: A review. *Rev. Braz. Psiquiatr.*, 26 (1), 41-49.

- Bai, J., Zhao, S., Fan, X., Chen, Y., Zou, X., Hu, M., Wang, B., Jin, J., Wang, X., Hu, J., Zhang, D., Li, Y. (2019). Inhibitory effects of flavonoids on P-glycoprotein in vitro and in vivo: Food/herb-drug interactions and structure-activity relationships. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 369, 49-59.
- Bains, N. ve Abdijadid, S. (2020). *Major Depressive Disorder*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Bajraktari-Sylejmani, G. ve Weiss, J. (2020). Potential risk of food-drug interactions: Citrus polymethoxyflavones and flavanones as inhibitors of the organic anion transporting polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and 2B1. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 45 (6), 809-815.
- Bakkaloğlu, B., Yabanoğlu, S., Özyüksel, B. R., Uçar, G., Ertuğrul, A., Demir, B., Uluğ, B. (2008). Platelet and plasma serotonin levels and platelet monoamine oxidase activity in patients with major depression: effects of sertraline treatment. *Turk J. Biochem.*, 33 (3), 97-103.
- Başar, K. ve Ertuğrul, A. (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *J. Clin. Psychiatry*, 8, 123-134.
- Belmer, A, Quentin, E, Diaz, S.L., Guiard, B.P., Fernandez, S.P., Doly, S., Banas, S.M., Pitychoutis, P.M., Moutkine, I., Muzerelle, A., Tchenio, A., Roumier, A., Mameli, M. and Maroteaux, L. (2018). Positive regulation of raphe serotonin neurons by serotonin 2B receptors, *Neuropsychopharmacol.*, 43, 1623–1632.
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., Hishimoto, A. (2017). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 72 (1), 3–12.
- Caldarone, B.J., Zachariou, V. ve King, S.L. (2015). Rodent models of treatment-resistant depression. *Eur. J. Pharmacol.* 15 (753), 51-65.
- Can, A., Dao, D.T., Terrillion, C.E., Piantadosi, S.C., Bhat, S., Gould, T.D. (2012a). The tail suspension test. *J. Vis. Exp.* (59), e3769.
- Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S.C., Gould, T.D. (2012b). The mouse forced swim test. *J. Vis. Exp.*, (59), e3638.
- Can, N.Ö, Can, Ö.D, Osmaniye, D., Demir Özkay, Ü. (2018). Synthesis of some novel thiazole derivative compounds and screening their antidepressant-like activities. *Molecules*, 23 (4), 716.

- Can, Ö.D., Demir Özkay Ü., Kaplancıklı, Z.A., Öztürk, Y. (2009). Effects of some 1,3,5-trisubstitued-2-pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Arch. Pharm. Res.*, 32 (9), 1293-1299.
- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Öztürk, N., Öztürk, Y. (2010). Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm. Biol.*, 48 (8), 924- 931.
- Can, Ö.D., Altıntop, M.D., Demir Özkay, Ü., Üçel, U.I., Doğruer, B., Kaplancıklı, Z.A. (2012). Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice. *Arch. Pharm. Res.*, 35 (4), 659-669.
- Can, Ö.D., Özkay, Ü., Üçel, U.İ. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 699 (1-3), 250-257.
- Can, Ö.D., Turan, N., Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. (2017). Antidepressant-like effect of gallic acid in mice: Dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life Sci.*, 190, 110-117.
- Carr, G.V. ve Lucki, I. (2011). The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 213 (2-3), 265-287.
- Carrasco, G.A. ve Van de Kar, L.D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.*, 463, 235-272.
- Castagné, V., Moser, P., Roux, S., Porsolt, R.D. (2011). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. C.R. Gerfen, E. Giniger, A. Holmes, S. Wray (Editörler), *Current Protocols in Neuroscience* içinde (s. 1-14). Fransa: John Wiley & Sons, Inc.
- Catena-Dell'Osso, M., Bellantuono, C., Consoli, G., Baroni, S., Rotella, F., Marazziti, D. (2011). Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? *Curr. Med. Chem.*, 18 (2), 245–255.
- Catena-Dell'Osso, M., Fagiolini, A., Marazziti, D., Baroni, S., Bellantuono, C. (2013). Non-monoaminergic targets for the development of antidepressants: focus on neuropeptides *Mini-Rev. Med. Chem.*, 13, 2-10.

- Cerit Akgül, N. (2009). *Venlafaksin kullanan depresyon hastalarında farmakokinetik, klinik etki ve advers etkilerde zaman bağımlı değişikliklerin incelenmesi*. Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Chand, S.P. ve Arif H. (2020). *Depression*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Chen, K.H., Weng, M.S. ve Lin, J.K. (2007). Tangeretin suppresses IL-1beta-induced cyclooxygenase (COX)-2 expression through inhibition of p38 MAPK, JNK, and AKT activation in human lung carcinoma cells. *Biochem. Pharmacol.* 73, 215-227.
- Cheng, Y.P., Li, S., Chuang, W.L., Li, C.H., Chen, G.J., Chang, C.C., Or, C.R., Lin, P.Y., Chang, C.C. (2019). Blockade of STAT3 signaling contributes to anticancer effect of 5-acetyloxy-6,7,8,4'-tetra-methoxyflavone, a tangeretin derivative, on human glioblastoma multiforme cells. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (13), 3366.
- Chu, A. ve Wadhwa, R. (2020). *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Cihan Kara, Z., (2018). *Farelerde nodularinle indüklenen oksidatif stres üzerine tangeretin koruyucu etkisinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Burdur: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Citó, M.C., Silva, M.I., Santos, L.K., Fernandes, M.L., Melo, F.H., Aguiar, J.A., Lopes, I.S., Sousa, P.B., Vasconcelos, S.M., Macêdo, D.S., Sousa, F.C. (2015). Antidepressant-like effect of Hoodia gordonii in a forced swimming test in mice: evidence for involvement of the monoaminergic system. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 48 (1), 57-64.
- Clenet F., De Vos, A. ve Bourin, M. (2001). Involvement of 5-HT_{2C} receptors in the antiimmobility effects of antidepressants in the forced swimming test in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 11, 145–152.
- Crowley, J.J., Blendy, J.A. ve Lucki, I. (2005). Strain-dependent antidepressant-like effects of citalopram in the mouse tail suspension test. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 183, 257-264.
- Cryan, J.F., Markou, A. ve Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol. Sci.*, 23 (5), 238–245.
- Cryan, J.F., Mombereau, C. ve Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29 (4-5), 571-625.

- Czeh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 4 (64), 293-310.
- Çiftci, L. (2019). *Yeni tiyadiazol türevlerinin olası antidepresan etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley, K.W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9 (1), 46-56.
- Datla, K.P., Christidou, M., Widmer, W.W., Rooprai, H.K., Dexter, D.T . (2001). Tissue distribution and neuroprotective effects of citrus flavonoid tangeretin in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroreport.*, 12 (17), 3871-3875.
- Dawson, L.A., Hughes, Z.A., Starr, K.R., Storey, J.D., Bettelini, L., Bacchi, F., Arban, R., Poffe, A., Melotto, S., Hagan, J.J., Price, G.W. (2006). Characterisation of the selective 5-HT_{1B} receptor antagonist SB-616234-A (1-[6-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-5-methoxyindol-1-yl] -1- [2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl) biphenyl - 4 - yl]methanone hydrochloride): in vivo neurochemical and behavioural evidence of anxiolytic/antidepressant activity. *Neuropharmacol.*, 50, 975–983.
- Dede, Ş. (2014). *Depresyon hastalarında apelin ve nesfatin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi.
- Delgado, P.L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry.*, 61 (6), 7-11.
- Demir Özkay, Ü., Kaya, C., Acar, Çevik, U., Can, Ö.D. (2017). Synthesis and antidepressant activity profile of some novel benzothiazole derivatives. *Molecules*, 22 (9), 1490.
- Detke, M.J., Johnson, J. ve Lucki, I. (1997). Acute and chronic antidepressant drug treatment in the rat forced swimming test model of depression. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 5, 107-112.
- Deutschenbaur, L., Beck, J., Kiyhankhadiv, A., Mühlhauser, M., Borgwardt, S., Walter, M., Hasler, G., Sollberger, D., Lang, U. E. (2016). Role of calcium, glutamate and

- NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 64, 325-333.
- Diaz, S.L., Doly, S., Narboux-Nême, N., Fernández, S., Mazot, P., Banas, S.M., Boutourlinsky, K., Moutkine, I., Belmer, A., Roumier, A., Maroteaux, L. (2012). 5-HT(2B) receptors are required for serotonin-selective antidepressant actions. *Mol. Psychiatry*, 17, 154–163.
- Duan, L., Gao, Y., Shao, X., Tian, C., Fu, C., Zhu, G. (2020). Research on the development of theme trends and changes of knowledge structures of drug therapy studies on major depressive disorder since the 21st century: a bibliometric analysis. *Front. Psychiatry*, 11, 647.
- Duntas, L.H. ve Maillis, A. (2013). Hypothyroidism and depression: salient aspects of pathogenesis and management. *Minerva Endocrinol.*, 38, 365–377.
- Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO). (2017). *Depression and other common mental disorders-global health estimates*. Geneva
- Worlein, J.M. (2014). Nonhuman primate models of depression: Effects of early experience and stress. *ILAR J.*, 55 (2), 259-273.
- Elhwuegi, AS. (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 28, 435–451.
- Emet, M., Özcan, H., Özel, L, Yayla, M, Halıcı, Z., Hacımüftüoğlu, A. (2016). A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J. Med.*, 48 (2), 135-41.
- Emrich, H.M., von Zerssen, D., Kissling, W., Möller H.J. (1980). Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 229, 1-16.
- Eşel, E. (2002). Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *J. Clin. Psychiatry*, 4, 35-50.
- Eun, S.H., Woo, J.T. ve Kim, D.H. (2017). Tangeretin inhibits IL-12 expression and NF- κ B activation in dendritic cells and attenuates colitis in mice. *Planta Med.*, 83 (6), 527-533.
- Fajemiroye, J.O., Adam, K., Jordan, K.Z., Alves, C.E., Aderoju, A.A. (2018). Evaluation of anxiolytic and antidepressant-like activity of aqueous leaf extract of *nymphaea lotus* linn. in mice. *Iran J. Pharm. Res.*, 17 (2), 613-626.

- Fan, Q.Y., Xue, R., Li, Y., Zhang, T.T., He, X., Fan, S.Y., Li, Y.F., Zhong, B.H., Zhang, Y.Z., Li, J. (2016). Antidepressant-like effects of ZBH2012001, a novel potent serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *CNS Neurosci. Ther.*, 22 (8), 700–706.
- Fatima, A., Khanam, S., Rahul, R., Jyoti, S., Naz, F., Ali, F., Siddique, Y.H. (2017). Protective effect of tangeritin in transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Front. Biosci. (Elite Ed)*, 9, 44-53.
- Fishback, J.A., Robson, M.J., Xu, Y-T., Matsumoto, R.R. (2010). Sigma receptors: potential targets for a new class of antidepressant drug. *Pharmacol. Ther.*, 127 (3), 271-282.
- Fogaça, M.V. and Duman, R.S. (2019). Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions. *Front. Cell. Neurosci.*, 13, 87.
- Gao, J., Wu, R., Davis, C., Li, M. (2018). Activation of 5-HT_{2A} receptor disrupts rat maternal behavior. *Neuropharmacol.*, 128, 96–105.
- Garcia-Garcia, A.L., Meng, Q., Canetta, S., Gardier, A.M., Guiard, B.P., Kellendonk, C., Dranovsky, A., Leonardo, E.D. (2017). Serotonin signaling through prefrontal cortex 5-HT_{1A} receptors during adolescence can determine baseline mood-related behaviors. *Cell. Rep.*, 18 (5), 1144-1156.
- Ge, J.F., Xu, Y.Y., Qin, G., Cheng, J.Q., Chen, F.H. (2016). Resveratrol ameliorates the anxiety- and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT axis, HPA axis, and Wnt/ β -Catenin pathway. *Front. Endocrinol.*, 7, 44.
- Godfrey, K.E.M., Gardner, A.C., Kwon, S., Chea, W., Muthukumaraswamy, S.D. (2018). Differences in excitatory and inhibitory neurotransmitter levels between depressed patients and healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.*, 105, 33-44.
- Gonçalves, A.E., Bürger, C., Amoah, S.K., Tolardo, R., Biavatti, M.W., de Souza, M.M. (2012). The antidepressant-like effect of Hedyosmum brasiliense and its sesquiterpene lactone, podoandin in mice: Evidence for the involvement of adrenergic, dopaminergic and serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.*, 674, 307-314.

- Gorwood, P., Benichou, J., Moore, N., Watez, M., Secouard, M.C., Desobry, X., Picarel-Blanchot, F. and de Bodinat, C. (2020). Agomelatine in standard medical practice in depressed patients: results of a 1-year multicentre observational study in France. *Clin. Drug Investig.* 40 (11), 1009-1020.
- Gould, T.D., Dao, D.T. ve Kovacsics, C.E. (2009). In mood and anxiety related phenotypes in mice: characterization using behavioral tests. T.D. Gould (Editör), vol. 42, Totowa: Humana Press.
- Grace, A.A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat. Rev. Neurosci.*, (8), 524–532.
- Guo, S., Wu, X., Zheng, J., Dong, P., Qiu, P., Xiao H. (2016). Anti-inflammatory properties of tangeretin, 5-demethyltangeretin and their primary metabolites. *FASEB J. Experimental Biology Meeting Abstracts*, 30 (S1), 8.
- Guo, X., Cao, Y., Hao, F., Yan, Z., Wang, M., Liu, X. (2017). Tangeretin alters neuronal apoptosis and ameliorates the severity of seizures in experimental epilepsy-induced rats by modulating apoptotic protein expressions, regulating matrix metalloproteinases, and activating the PI3K/Akt cell survival pathway. *J. Adv. Med. Sci.*, 62 (2), 246-253.
- Hajós, M., Fleishaker, JC, Filipiak-Reisner, JK, Brown, MT ve Wong, EH (2004). The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev.*, 10 (1), 23–44.
- Hascoët, M. ve Bourin, M. (2009). In mood and anxiety related phenotypes in mice, Vol. 1, *Neuromethods*, 42, 85-118.
- Hashida, K., Kitao, Y., Sudo, H., Awa, Y., Maeda, S., Mori, K., Takahashi, R., Iinuma, M., Hori, O. (2012). ATF6 α promotes astroglial activation and neuronal survival in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*, 7 (10), e47950.
- Hashioka, S., Miyaoka, T., Wake, R., Furuya, M., Horiguchi, J. (2013). Glia: an important target for anti-inflammatory and antidepressant activity. *Curr. Drug Targets*. 14 (11), 1322-1328.
- Heisler, LK, Chu, HM, Brennan, TJ, Danao, JA, Bajwa, P, Parsons, LH, Tecott, LH. (1998). Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95 (25), 15049-15054.

- Helvacı Çelik, F. ve Hocaoğlu, Ç. (2016). “Major depresif bozukluk” tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *J. Contemp. Med.*, 6 (1), 51-66.
- Hillhouse, T.M. ve Porter, J.H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 23 (1), 1-21.
- Holsboer, F. ve Kunzel, H.E. (2004). *Clinical neuroendocrinology. Neurobiology of mental illness* (2. baskı) içinde (s. 155-70). New York: Oxford University Press.
- Holsen, L.M., Lee, J.H., Spaeth, S.B., Ogden, L.A., Klibanski, A., Whitfield-Gabrieli, S., Sloan, R.P., Goldstein, J.M. (2012). Brain hypoactivation, autonomic nervous system dysregulation, and gonadal hormones in depression: a preliminary study. *Neurosci. Lett.*, 514 (1), 57-61.
- Howland, R.H. (2016). Antidepressant, antipsychotic, and hallucinogen drugs for the treatment of psychiatric disorders: a convergence at the serotonin-2A receptor. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.*, 54, 21–24.
- Hudzik, T.J., Yanek, M., Porrey T., Evenden J., Paronis C., Mastrangelo M., Ryan C., Ross, S., Stenfors, C. (2003). Behavioral pharmacology of AR-A000002, a novel, selective 5-hydroxytryptamine(1B) antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304, 1072–1084.
- Hung, W.L., Chang, W.S., Le, W.C., Wei, G.J., Wang, Y., Ho, C.T., Hwang, L.S. (2018). Pharmacokinetics, bioavailability, tissue distribution and excretion of tangeretin in rat. *J. Food Drug Anal.*, 26 (2), 849-857.
- Işık, E. (2003). *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık.
- Iwata, K. (2018). Mitochondrial involvement in mental disorders; energy metabolism, genetic and environmental factors. *Methods Mol. Biol.*, 1916, 41-48.
- Jeon, S.W. ve Kim, Y.K. (2017). *Bio-psycho-social risk factors for depression*. (Chapter 5). Y.K. Kim (Editör), Major depressive disorder içinde (s. 1-20), Kyungido: Nova Science Publishers.
- Jiang, C. ve Salton, S.R. (2013). The role of neurotrophins in major depressive disorder. *Transl. Neurosci.*, 4 (1), 46–58.
- John, C.S., Smith, K.L., Van't, Veer, A., Gompf, H.S., Carlezon, W.A.Jr., Cohen, B.M., Öngür, D., Bechtholt-Gompf, A.J. (2012). Blockade of astrocytic glutamate uptake

- in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacol.*, 37 (11), 2467-75.
- Karaca, Ö. (2020). *Obezitede atipik depresyonun rolü: Bilişsel işlevler ve biyokimyasal parametrelerin (ghrelin, leptin, nöropeptid Y) incelenmesi*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Karahan, S. (2019). *Efavirenz'in anksiyojenik ve depresyon benzeri etkilerinde monoaminerjik, gabaerjik ve nitreerjik sinir iletim sistemlerinin rolü*. Doktora Tezi. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Karolewicz, B. ve Paul, I.A. (2001). Group housing of mice increases immobility and antidepressant sensitivity in the forced swim and tail suspension tests. *Eur. J. Pharmacol.*, 415, 197-201.
- Kawahata, I., Yoshida, M., Sun, W., Nakajima, A., Lai, Y., Osaka, N., Matsuzaki, K., Yokosuka, A., Mimaki, Y., Naganuma, A., Tomioka, Y., Yamakuni, T. (2013). Potent activity of nobiletin-rich *citrus reticulata* peel extract to facilitate cAMP/PKA/ERK/CREB signaling associated with learning and memory in cultured hippocampal neurons: identification of the substances responsible for the pharmacological action. *J. Neural Transm. (Vienna)*, 120 (10), 1397-409.
- Kawaii, S., Tomono, Y., Katase, E., Ogawa, K., Yano, M. (1999). Antiproliferative activity of flavonoids on several cancer cell lines. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 63, 896-899.
- Kaya, B. (2007). Depresyon: Sosyo-ekonomik ve kültürel pencereden bakış. *J. Clin. Psychiatry*, 10 (6), 11-20. Kendler, K.S., Walters, E.E., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C., Eaves, L.J. (1995). The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52, 374–83.
- Khalid, M.M. ve Waseem, M. (2020). *Tricyclic antidepressant toxicity*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Khan, H., Perviz, S., Sureda, A., Nabavi, S.M., Tejada, S. (2018). Current standing of plant derived flavonoids as an antidepressant. *Food Chem. Toxicol.*, 119, 176–188.

- Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Sato, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T., Asanuma, M. (2020). Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. *Sci. Rep.*, 10 (1), 20698.
- Koe, B.K. ve Weissman, A. (1996). P-chlorophenylalanine: A specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154, 499–516.
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S.S., Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Curr. Approach. Psychiatry*, 1, 22-35.
- Kormos, V. ve Gaszner, B. (2013). Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans. *Neuropeptides*, 47, 401–419.
- Kou, G., Li, Z., Wu, C., Liu, Y., Hu, Y., Guo, L., Xu, X., Zhou, Z. (2018). Citrus tangeretin improves skeletal muscle mitochondrial biogenesis via activating the AMPK-PGC1- α pathway in vitro and in vivo: A possible mechanism for its beneficial effect on physical performance. *J. Agric. Food Chem.*, 66 (45), 11917-11925.
- Krishnan, V. ve Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455 (7215), 894-902.
- Kwon, S., Lee, B., Kim, M., Lee, H., Park, H.J., Hahm, D.H. (2010). Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 34 (2), 265-270.
- Lad, H.V., Liu, L., Paya-Cano, J.L., Fernandes, C., Schalkwyk, L.C. (2007). Quantitative traits for the tail suspension test: automation, optimization, and BXD RI mapping. *Mamm. Genome*, 18, 482-491.
- Lakshmi, A. ve Subramanian, S. (2014a). Chemotherapeutic effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone studied in 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene induced mammary carcinoma in experimental rats. *Biochimie.*, 99, 96-109.
- Lakshmi, A. ve Subramanian, S.P. (2014b). Tangeretin ameliorates oxidative stress in the renal tissues of rats with experimental breast cancer induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Toxicol. Let.*, 229 (2), 333-348.
- Lee, CH. ve Giuliani, F. (2019). The role of inflammation in depression and fatigue. *Front. Immunol.*, 10, 1696.

- Lee, Y.Y., Lee, E.J., Park, J.S., Jang, S.E., Kim, D.H., Kim, H.S. (2016). Antiinflammatory and antioxidant mechanism of tangeretin in activated microglia. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 11, 294-305.
- Lei, L., Li, Y.M., Wang, X., Liu, Y., Ma, K.Y., Wang, L., Adam, S.W., Zhang, C., Huang, Y., Chen, Z.-Y. (2016). Plasma triacylglycerol-lowering activity of citrus polymethoxylated flavones is mediated by modulating the genes involved in lipid metabolism in hamster. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.*, 118, 147-156.
- Li, X., Xie, P., Hou, Y., Chen, S., He, P., Xiao, Z., Zhan, J., Luo, D., Gu, M., Lin, D. (2019). Tangeretin inhibits oxidative stress and inflammation via upregulating Nrf-2 signaling pathway in collagen-induced arthritic rats. *Pharmacol.*, 104, 187-195.
- Li, Z., Zhao, Z. ve Zhou, Z. (2018). Simultaneous separation and purification of five polymethoxylated flavones from “Dahongpao” tangerine (*Citrus tangerina* Tanaka) using macroporous adsorptive resins combined with prep-HPLC. *Molecules*, 23 (10), 2660.
- Liang, F., Fang, Y., Cao, W., Zhang, Z., Pan, S., Xu, X. (2018). Tangeretin attenuates tert-Butyl Hydroperoxide (t-BHP)-induced oxidative damage in HEPG2 cells: Relevance of Nrf2/ARE and MAPKS signaling pathways. *J. Agric. Food Chem.*, 66 (25), 6317-6325.
- Lin, J.J., Huang, C.C., Su, Y.L., Luo, H.L., Lee, N.L., Sung, M.T., Wu, Y.J. (2019). Proteomics analysis of tangeretin-induced apoptosis through mitochondrial dysfunction in bladder cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 20 (5), 1017.
- Liu, L.L., Li, F.H., Zhang, Y., Zhang, X.F., Yang, J. (2017). Tangeretin has anti-asthmatic effects via regulating PI3K and notch signaling and modulating Th1/Th2/Th17 cytokine balance in neonatal asthmatic mice. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 50, e5991.
- Liu, X. ve Gershenfeld, H.K. (2001). Genetic differences in the tail-suspension test and its relationship to imipramine response among 11 inbred strains of mice. *Biol. Psychiatry*, 49, 575-581.
- Liu, Y., Han, J., Zhou, Z., Li, D. (2019). Tangeretin inhibits streptozotocin-induced cell apoptosis via regulating NF- κ B pathway in INS-1 cells. *J. Cell. Biochem.*, 120, 3286–3293.

- Ludwig, B., Roy, B. ve Dwivedi, Y. (2019). Role of HPA and the HPG axis interaction in testosterone-mediated learned helpless behavior. *Mol. Neurobiol.*, 56 (1), 394-405.
- Luscher, B., Shen, Q. ve Sahir, N. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, 16, 383–406.
- Ma, K., Xu, A., Cui, S., Sun, M.R., Xue, Y.C., Wang C.H. (2016a). Impaired GABA synthesis, uptake and release are associated with depression-like behaviors induced by chronic mild stress. *Transl. Psychiatry*, 6 (10), 1-10.
- Ma, L.L., Wang, D.W., Yu, X.D., Zhou, Y.L. (2016b). Tangeretin induces cell cycle arrest and apoptosis through upregulation of PTEN expression in glioma cells. *Biomed. Pharmacother.*, 81, 491-496.
- Madaan, V. ve Wilson, D.R. (2009). Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News Perspect.*, 22, 319-324.
- Mannucci, C., Navarra, M., Calzavara, E., Caputi, A., Calapai G. (2012). Serotonin involvement in *Rhodiola rosea* attenuation of nicotine withdrawal signs in rats. *Phytomedicine*, 19, 1117-1124.
- Marshall, R.J. (1983). The pharmacology of mianserin—an update. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 15 (2), 263S-268S.
- Matthews, K., Christmas, D., Swan, J., Sorrell, E. (2005). Animal models of depression: navigating through the clinical fog. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29 (4-5), 503-513.
- Mayorga, A.J., Dalvi, A., Page, M.E., Zimov-Levinson, S., Hen, R., Lucki, I. (2001). Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine (1A) and 5-hydroxytryptamine (1B) receptor mutant mice. *J. Pharmacol.*, 298, 1101–1107.
- McEwen, B.S., Chattarji, S., Diamond, D.M., Jay, T.M., Reagan, L.P., Svenningsson, P. ve Fuchs, E. (2010). The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol. Psychiatry*. 15 (3), 237-249.
- Menard, C., Hodes, G.E. ve Russo, S.J. (2016). Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. *Neurosci.*, 321, 138-162.
- Mestre, T.A., Zurowski, M. and Fox, S.H. (2013). 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 22 (4). 411–421.

- Millstein, R.A. ve Holmes, A. (2007). Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 31 (1), 3-17.
- Mineur, Y.S., Belzung, C. ve Crusio, W.E. (2006). Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice. *Behav. Brain. Res.*, 175, 43-50.
- Mitchell, A.J. (2006). Two-week delay in onset of action of antidepressants: new evidence. *Br. J. Psychiatry*, 188 (2), 105-106.
- Nabavi, S.F, Khan, H., D'Onofrio, G., Šamec, D., Shirooie, S., Dehpour, A.R., Argüelles, S., Habtemariam, S., Sobarzo-Sanchez E. (2018). Apigenin as neuroprotective agent: of mice and men. *Pharmacol. Res.*, 128, 359-365.
- Nakajima, A., Aoyama, Y., Nguyen, T.T., Shin, E.J., Kim, H.C., Yamada, S., Nakai, T., Nagai, T., Yokosuka, A., Mimaki, Y., Ohizumi, Y., Yamada, K. (2013). Nobiletin, a citrus flavonoid, ameliorates cognitive impairment, oxidative burden, and hyperphosphorylation of tau in senescence-accelerated mouse. *Behav. Brain Res.*, 1 (250), 351-60.
- National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH). (2010). *Depression: The treatment and management of depression in adults (updated edition) (NICE clinical guidelines, no. 90.)* Leicester (UK): British Psychological Society.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). (2012). *LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury (Antidepressant agents)*. Bethesda (MD): NIDDK.
- Nielsen, D.M., Carey, G.J. ve Gold, L.H., (2004). Antidepressant-like activity of corticotropin-releasing factor type-1 receptor antagonists in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 499 (1-2), 135-146.
- Oglodek, E.A., Just, M.J., Szromek A.R., Araszkievicz A. (2016). Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacol. Reports*, 68, 945-951.
- Okuyama, S., Shimada, N., Kaji, M., Morita, M., Miyoshi, K., Minami, S., Amakura, Y., Yoshimura, M., Yoshida, T., Watanabe, S., Nakajima, M., Furukawa, Y. (2012). Heptamethoxyflavone, a citrus flavonoid, enhances brain-derived neurotrophic

- factor production and neurogenesis in the hippocampus following cerebral global ischemia in mice. *Neurosci. Lett.*, 528 (2), 190-195.
- Okuyama, S., Fukata, T., Nishigawa, Y., Amakura, Y., Yoshimura, M., Yoshida, T., Nakajima, M., Furukawa, Y. (2013). Citrus flavonoid improves MK-801-induced locomotive hyperactivity: Possible relevance to schizophrenia. *J. Funct. Foods*, 5, 2002-2006.
- Okuyama, S., Morita, M., Miyoshi, K., Nishigawa, Y., Kaji, M., Sawamoto, A., Terugo, T., Toyoda, N., Makihata, N., Amakura, Y., Yoshimura, M., Nakajima, M., Furukawa, Y. (2014). 3,5,6,7,8,3',4'-Heptamethoxyflavone, a citrus flavonoid, on protection against memory impairment and neuronal cell death in a global cerebral ischemia mouse model. *Neurochem. Int.*, 70, 30-38.
- Okuyama, S., Miyoshi, K., Tsumura, Y., Amakura, Y., Yoshimura, M., Yoshida, T., Nakajima, M., Furukawa, Y. (2015). 3,5,6,7,8,3',4'-Heptamethoxyflavone, a citrus polymethoxylated flavones, attenuates inflammation in the mouse hippocampus. *Brain Sci.*, 5, 118–120.
- Okuyama, S., Miyazaki, K., Yamada, R., Amakura, Y., Yoshimura, M., Sawamoto, A., Nakajima, M., Furukawa, Y. (2017). Permeation of polymethoxyflavones into the mouse brain and their effect on MK-801-induced locomotive hyperactivity. *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (3), 489.
- Omar, H.A., Mohamed, W.R., Arab, H.H., Arafa, el-S.A. (2016). Tangeretin alleviates cisplatin-induced acute hepatic injury in rats: Targeting MAPKs and apoptosis. *PLoS One*, 11 (3), e0151649.
- Onda, K., Horike, N., Suzuki, T., Hirano, T. (2013). Polymethoxyflavonoids tangeretin and nobiletin increase glucose uptake in murine adipocytes. *Phytother. Res.*, 27, 312-316.
- Onozuka, H., Nakajima, A., Matsuzaki, K., Shin, R.-W., Ogino, K., Saigusa, D., Tetsu, N., Yokosuka, A., Sashida, Y., Mimaki, Y., Yamakuni, T., Ohizumi, Y. (2008). A citrus flavonoid, improves memory impairment and A β pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 326 (3), 739-744.
- Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *J. Clin. Psychiatry*, 4, 17-24.

- Pan, M.H., Chen, W.J., Lin-Shiau, S.Y., Ho, C.T., Lin, J.K. (2002). Tangeretin induces cell-cycle G₁ arrest through inhibiting cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as elevating Cdk inhibitors p21 and p27 in human colorectal carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 23, 1677–1684.
- Pasquini, M., Berardelli, I. ve Biondi, M. (2014). Ethiopathogenesis of depressive disorders. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*, 19 (10), 166-171.
- Patel, J.G., Bartoszyk, G.D., Edwards, E., Ashby, C.R. (2004). The highly selective 5-(5-HT)_{2A} receptor antagonist, EMD 281014, significantly increases swimming and decreases immobility in male congenital learned helpless rats in the forced swim test. *Synapse*, 52, 73–75.
- Pazvantoğlu, O., Okay, T., Dilbaz, N., Şengül, C., Bayam, G. (2004). Major depresyon tanısı alan hastalarda somatik belirtilerin yoğunluğunun intihar düşüncesi, davranışı ve niyetine etkisi. *J. Clin. Psychiatry*, 7, 153-160.
- Peroutka, S. ve Snyder, S.H. (1981). [3H] Mianserin: differential labeling of serotonin and histamine receptors in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 216, 142-148.
- Petit-Demouliere, B., Chenu, F., Bourin, M. Forced (2005). Swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacol. (Berl)*. 177, 245-255.
- Petty, F. ve Sherman, A.D. (1984). Plasma GABA levels in psychiatric illness. *J. Affect. Disord.*, 6 (2), 131-138.
- Pinder, R.M. (1985). Adrenoreceptor interactions of the enantiomers and metabolites of mianserin: are they responsible for the antidepressant effect? *Acta Psychiatr. Scand.*, 320, 1-9.
- Porsolt, R.D., Bertin, A. ve Jalfre, M. (1977a). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 229, 327-336.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M. ve Jalfre, M. (1977b). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266 (5604), 730-732.
- Pytka, K., Podkowa, K., Rapacz, A., Podkowa, A., Żmudzka, E., Olczyk, A., Sapa, J., Filipek, B. (2016). The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol. Rep.*, 68 (2), 263-274.
- Rauf, A., Khan R., Khan, H., Tokuda H. (2015). Cytotoxic, antitumour-promoting and inhibition of protein denaturation effects of flavonoids, isolated from *Potentilla evestita* Th. Wolf. *Nat. Prod. Res.*, 29 (18), 1775-1778.

- Redrobe, J.P., Bourin, M., Colombel, M.C., Baker, G.B. (1998). Psychopharmacological profile of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine: implication of noradrenergic and serotonergic mechanisms, *J. Psychopharmacol.*, 12 (4), 348.
- Ribeiro A., Ribeiro J. P. ve von Doellinger O. (2018). Depression and psychodynamic psychotherapy. *Braz. J. Psychiatry.* 40 (1). 105-109.
- Richelson, E. ve Nelson, A. (1984). Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 230 (1), 94-102.
- Ripoll, N., David, D.J., Dailly, E., Hascoet, M., Bourin, M. (2003). Antidepressant-like effects in various mice strains in the tail suspension test. *Behav. Brain. Res.* 143 (2), 193-200.
- Ruiz, N.A.L., Del Angel, D.S., Olguin, H.J., Silva, M.L. (2018). Neuroprogression: The hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 14, 2837-2845.
- Rupniak, N.M.J. (2003). Animal models of depression: challenges from a drug development perspective. *Behav. Pharmacol.*, 14 (5-6), 385-390.
- RxMedia Pharma®, İnteraktif ilaç bilgi kaynağı, 2020. İzmir: GEMAŞ Genel Mühendislik Mekanik Sanayi ve Ticaret A.Ş.
- Šarić Mustapić, D., Debeljak, Ž., Maleš, Ž., Bojić, M. (2018). The inhibitory effect of flavonoid aglycones on the metabolic activity of CYP3A4 enzyme. *Molecules*, 23 (10), 2553.
- Savrun, B.M. (1999). Depresyonun tanımı ve epidemiyolojisi, *Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu'nda* sunulan bildiri. İstanbul: İstanbul Üniversitesi.
- Sawamoto, A., Okuyama, S., Yamamoto, K., Amakura, Y., Yoshimura, M., Nakajima, M., Furukawa, Y. (2016). 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone, a citrus flavonoid, ameliorates corticosterone-induced depression-like behavior and restores brain-derived neurotrophic factor expression, neurogenesis, and neuroplasticity in the hippocampus. *Molecules*, 21 (4), 541.
- Serretti, A., Artioli, P. ve De Ronchi, D. (2004). The 5-HT_{2C} receptor as a target for mood disorders, *Expert Opin. Ther. Targets*, 8 (1), 15–23.

- Shin, H-S., Kang, S-I., Ko, H-C., Park, D-B., Kim, S-J. (2017). Tangeretin improves glucose uptake in a coculture of hypertrophic adipocytes and macrophages by attenuating inflammatory changes. *Dev. Reprod.*, 21 (1), 93-100.
- Shu, Z., Yang, B., Zhao, H., Xu, B., Jiao, W., Wang, Q., Wang, Z., Kuang, H. (2014). Tangeretin exerts anti-neuroinflammatory effects via NF- κ B modulation in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells. *Int. Immunopharmacol.*, 19 (2), 275-282.
- Slattery, D.A. ve Cryan, J.F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat. Protoc.*, 7 (6), 1009-1014.
- Sözeri Varma, G. (2014). Major depresif bozuklukta nöroinflamatuvar hipotez. *Curr. Approach. Psychiatry*, 6 (1), 1-9.
- Spencer, J.P, Vauzour, D. ve Rendeiro, C. (2009). Flavonoids and cognition: the molecular mechanisms underlying their behavioural effects. *Arch. Biochem. Biophys.*, 492 (1-2), 1-9.
- Stahl, S.M., Grady, M.M., Moret, C., Briley, M. (2005). SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.*, 10 (9), 732-47.
- Stahl, S.M., Lee-Zimmerman, C., Cartwright, S., Morrissette, D.A. (2013). Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr. Drug Targets*, 14 (5), 578-585.
- Stepanichev, M., Dygalo, N.N., Grigoryan, G., Shishkina, G.T., Gulyaeva, N. (2014). Rodent models of depression: Neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. *Biomed Res. Int.*, 2014, 932757.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacol.*, 85 (3), 367-370.
- Strasburger, S.E., Bhimani, P.M., Kaabe, J.H., Krysiak, J.T., Nanchanatt, D.L., Nguyen, T.N., Pough, K.A., Prince, T.A., Ramsey, N.S., Savsani, K.H., Scandlen, L., Cavaretta, M.J., Raffa, R.B. (2017). What is the mechanism of Ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 42 (2), 147-154.
- Stuebler, A.G. ve Jansen, M. (2020). Bupropion inhibits serotonin type 3AB heteromeric channels at clinically relevant concentrations. *Mol. Pharmacol.*, 97(3), 171-179.

- Sub Laban, T. ve Saadabadi, A. (2020). *Monoamine oxidase inhibitors (MAOI)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sundaram, R., Shanthi, P. ve Sachdanandam, P. (2014). Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 21 (6), 793-799.
- Swaab, D.F., Bao, A.M. ve Lucassen, P.J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res. Rev.*, 4 (2), 141-94.
- Tatarczyńska, E., Antkiewicz-Michaluk, L., Kłodzińska, A., Stachowicz, K., Chojnacka Wójcik, E. (2005). Antidepressant-like effect of the selective 5-HT1B receptor agonist CP 94253: a possible mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.*, 516, 46-50.
- Thase, M.E. (2012). MAOIs and depression treatment guidelines. *J. Clin. Psychiatry*, 73 (7), e24.
- Thierry, B., Stéru, L., Simon, P., Porsolt, R.D. (1986). The tail suspension test: Ethical considerations. *Psychopharmacol.*, 90, 284-285.
- Tiger, M., Varnäs, K., Okubo, Y., Lundberg, J. (2018). The 5-HT1B receptor - a potential target for antidepressant treatment. *Psychopharmacol. (Berl)*, 235 (5), 1317–1334.
- Tripp, A., Oh, H., Guilloux, J.P., Martinowich, K., Lewis, D.A., Sibille, E. (2012). Brain derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 169 (11), 1194–1202.
- Turan Yücel, N. (2019). *Reboksetin'in streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki antihiperalejik ve antiallodinik etkileri ve altta yatan mekanizmaların farmakolojik ve morfolometrik yöntemler kullanılarak araştırılması*. Doktora Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Turan, N., Demir Özkay, Ü., Can, N.Ö., Can, Ö.D. (2019). Investigating the antidepressant-like effects of some benzimidazole- piperidine derivatives by in vivo experimental methods. *Lett. Drug Des. Discov.*, 16 (3), 341-346.
- Uğuz, Ş. ve Yurdağül, E. (2002). Noradrenerjik sistem ve depresyon. *J. Clin. Psychiatry*, (4), 19-23.
- Uher, R., Payne, J.L., Pavlova, B., Perlis, R.H. (2014). Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress. Anxiety*, 31 (6), 459-471.

- Uzbay, T. ve Yüksel, N. (2002). Depresyon tedavisinde tianeptin. *J. Clin. Psychiatry*, 2, 10-17.
- Uzbay, T. (2007). Tianeptin serotonin geri alımını artırıcı bir ilaç mıdır?. *RCHP*. 1 (3), 9, 14.
- Ünal, S., Küey, L., Güleç, C., Bekaroğlu, M., Evlice, Y.E., Kırılı, S. (2002). Depresif bozukluklarda risk etkenleri. *J. Clin. Psychiatry*. 5, 8-15.
- Walther, A., Rice, T., Kufert, Y., Ehlert, U. (2017). Neuroendocrinology of a male specific pattern for depression linked to alcohol use disorder and suicidal behavior. *Front. Psychiatry*, 3 (7), 206.
- Wang, Q., Timberlake, II M.A., Prall, K., Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 3 (77), 99-109.
- Widerlöv, E. ve Lewander, T. (1978). Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rat brain after alpha-methyl-p-tyrosine; time - and döşe response relationships. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 304 (2), 111-123.
- Wu, C., Zhao, J., Chen, Y., Li, T., Zhu, R., Zhu, B., Zhang, Y. (2019). Tangeretin protects human brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation-induced injury. *J. Cell. Biochem.*, 120 (4), 4883-4891.
- Wu, J., Zhao, Y.M. ve Deng, Z.K. (2018). Tangeretin ameliorates renal failure via regulating oxidative stress, NF- κ B-TNF- α /iNOS signalling and improves memory and cognitive deficits in 5/6 nephrectomized rats. *Inflammopharmacol.*, 26 (1), 119-132.
- Wu, J., Huang, G., Li, Y., Li, X. (2020). Flavonoids from Aurantii Fructus Immaturus and Aurantii Fructus: promising phytomedicines for the treatment of liver diseases. *Chin. Med.*, 15, 89.
- Xie, Y., Yang, W., Chen, X., Xiao, J. (2014). Inhibition of flavonoids on acetylcholine esterase: binding and structure–activity relationship. *Food Funct.*, 5 (10), 2582-2589.
- Xu, J.J., Liu, Z., Tang, W., Wang, G.C., Chung, H.Y., Liu, Q.Y., Zhuang, L., Li, M.M., Li, Y.L. (2015). Tangeretin from citrus reticulate inhibits respiratory syncytial virus replication and associated inflammation in vivo. *J. Agric. Food Chem.*, 63 (43), 9520-9527.

- Xu, S., Kong, Y.G., Jiao, W.E., Yang, R., Qiao, Y.L., Xu, Y., Tao, Z.Z., Chen, S.M. (2019). Tangeretin promotes regulatory T cell differentiation by inhibiting notch1/jagged1 signaling in allergic rhinitis. *Int. Immunopharmacol.*, 72, 402–412.
- Xu, Y.Y., Liang, J., Cao, Y., Shan, F., Liu, Y., Xia, Q.R. (2017). High levels of Nesfatin-1 in relation to the dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamus-pituitary-thyroid axes in depressed patients with subclinical hypothyroidism. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 23 (13), 1647-1653.
- Yalçınkaya, C. (2017). *Ketaminin depresyon nörobiyolojisindeki rolünün sıçanlarda kronik öngörülemeyen stres modelinde araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yan, L., Hu, Q., Mak, M.S., Lou, J., Xu, S.L., Bi, C.W., Zhu, Y., Wang, H., Dong, T.T., Tsim, K.W. (2016). A Chinese herbal decoction, reformulated from Kai-Xin-San, relieves the depression-like symptoms in stressed rats and induces neurogenesis in cultured neurons. *Sci. Rep.*, 6, 30014.
- Yang, J.S., Wu, X.H., Yu, H.G., Teng, L.S. (2017). Tangeretin inhibits neurodegeneration and attenuates inflammatory responses and behavioural deficits in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease dementia in rats. *Inflammopharmacol.*, 25 (4), 471–484.
- Yao, X., Zhu, X., Pan, S., Fang, Y., Jiang, F., Phillips, G.O., Xu, X. (2012). Antimicrobial activity of nobiletin and tangeretin against *Pseudomonas*. *Food Chem.*, 132 (4), 1883-1890.
- Yasuda, K., Suemaru, K., Araki, H., Gomita, Y. (2002). Effect of nicotine cessation on the central serotonergic systems in mice: involvement of 5-HT(2) receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 366 (3), 276-281.
- Yohn, C.N., Gergues, M.M. ve Samuels, B. A. (2017). The role of 5-HT receptors in depression. *Mol. brain*, 10 (1), 28.
- Yoon, H.S., Ko, H.C., Kim, S.S., Park, K.J., An, H.J., Choi, Y.H., Kim, S.J., Lee, N.H. and Hyun, C.G. (2015). Tangeretin triggers melanogenesis through the activation of melanogenic signaling proteins and sustained extracellular signal-regulated kinase in B16/F10 murine melanoma cells. *Nat. Prod. Commun.*, 10 (3), 389-92.
- Youn, K., Yu, Y., Lee, J., Jeong, W.S., Ho, C.T., Jun, M. (2017). Polymethoxyflavones: Novel β -secretase (BACE1) inhibitors from citrus peels. *Nutrients.*, 9 (9), 973.

- Yu, X., Wang, Z., Shu, Z., Li, Z., Ning, Y., Yun, K., Bai, H., Liu, R., Liu W. (2017). Effect and mechanism of *Sorbus pohuashanensis* (Hante) Hedl. flavonoids protect against arsenic trioxide-induced cardiotoxicity. *Biomed. Pharmacother.*, 88, 1-10.
- Yüksel, N. (2004). Tianeptin: Depresyon ve eşlik eden anksiyete tedavisindeki yeri. *J. Clin. Psychiatry*, 4, 25-31.
- Żmudzka, E., Sałaciak, K., Sapa, J., Pytka, K. (2018). Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sci.*, 210, 106-12.
- http-1:** <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression> (Erişim tarihi: 04.11.2018)
- http-2:** <https://www.uptodate.com/contents/depression-treatment-options-for-adults-beyond-the-basics#> (Erişim tarihi: 01.01.2019)
- http-3:** <https://emedicine.medscape.com/article/286759-medication#4> (Erişim tarihi: 08.12.2020)
- http-4:** <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tangeretin#section=2D-Structure> (Erişim tarihi: 06.06.2019)