



**RATLARDA OLUŞTURULAN KRONİK DEPRESYON
MODELİNDE TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN
SEFTRİAKSON, VALPROİK ASİT, JNJ 777120 VE
SERTRALİN İLAÇLARININ ASTROSİTİK JWA GEN
EKSPRESYONU İLE GLUTAMAT TAŞIYICI EKSPRESYON
SEVİYELERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yeşim YENİ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR

Ortak Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Doktora Tezi-2022

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA OLUŞTURULAN KRONİK DEPRESYON
MODELİNDE TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN
SEFTRİAKSON, VALPROİK ASİT, JNJ 7777120 VE
SERTRALİN İLAÇLARININ ASTROSİTİK JWA GEN
EKSPRESYONU İLE GLUTAMAT TAŞIYICI
EKSPRESYON SEVİYELERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR
Ortak Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

**ERZURUM
2022**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyona Giriş	3
2.1.1. Depresyonda Nörobiyolojik Farklılıklar	3
2.1.2. Biyojenik Aminler	6
2.1.3. Depresyonla İlişkili Beyin Bölgeleri	9
2.1.4. Antidepresanların Kullanımı.....	13
2.2. Glutamat.....	15
2.2.1. Glutamat Reseptörleri	16
2.2.2. Glutamat Taşıyıcıları	21
2.2.3. Glutamaterjik Yolaklar	22
2.2.4. Glutamatın Depresyon ile İlişkisi	23
2.3. Depresyonda JWA Geni	25
2.4. Seftriakson	27
2.5. Valproik Asit.....	28
2.6. H4 Antagonisti/JNJ7777120	29
2.7. Deney Hayvanlarında Stres Modelleri	30
2.7.1. Akut Stres	31

2.7.2. Kronik Stres	31
3. MATERYAL VE METOT.....	33
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
3.2. Deney Hayvanları	33
3.3. Deney Grupları	33
3.4. Kullanılan Model ve Davranış Testleri.....	35
3.4.1. Kronik Öngörülemez Stres Modeli.....	35
3.4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	36
3.4.3. Lokomotor Aktivite Testi	37
3.4.4. Zorunlu Yüzme Testi	38
3.4.5. Sükroz Tüketim Testi.....	39
3.5. <i>In Vivo</i> Voltametri	39
3.6. Doku Homojenizasyonu	41
3.6.1. Gen Ekspresyonu	42
3.6.1.1. RNA İzolasyonu	42
3.6.1.2. cDNA Sentezi	42
3.6.1.3. Real Time PCR	43
3.6.2. Glutasyon (GSH) Analizi	43
3.6.3. Laktat Dehidrogenaz (LDH) Analizi	44
3.7. İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Davranış Testlerinin Sonuçları	46
4.1.1. Lokomotor Aktivite	46
4.1.2. Yükseltilmiş Artı Labirent	53
4.1.3. Zorunlu Yüzme	54

4.1.4. Sükroz Tüketimi	55
4.2. Voltametri Sonuçları.....	56
4.3. Gen Ekspresyon Sonuçları.....	68
5. TARTIŞMA.....	75
5.1. Lokomotor Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	75
5.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	77
5.3. Zorunlu Yüzme Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	78
5.4. Sükroz Tüketim Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	80
5.5. Voltametri Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	81
5.6. Gen Ekspresyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	82
5.7. GSH Sonuçların Değerlendirilmesi	84
5.8. LDH Sonuçların Değerlendirilmesi	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87
KAYNAKLAR	88
EKLER	122
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	122
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	123
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	124

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR’a, tez kapsamında laboratuvar imkânları ile bilgilerini esirgemeyen eş danışmanım Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU’na en derin saygı ve şükranlarımı sunarım. Bu yolculukta desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Sıdika Genç’e en içten duygularıyla teşekkür ederim. Tıbbi Farmakoloji ABD hocalarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışmasını TSA-2019-6994 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim. Doktora eğitimim süresince maddi desteğinden dolayı YÖK 100/2000 Öncelikli Alan Programı ile Yükseköğretim Kurumu (YÖK)’e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde eğitim hayatım boyunca sabırla beni destekleyen çok değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yeşim YENİ

ÖZET

Ratlarda Oluşturulan Kronik Depresyon Modelinde Tedavi Amacıyla Kullanılan Seftriakson, Valproik Asit, JNJ 7777120 ve Sertralin İlaçlarının Astrositik JWA Gen Ekspresyonu ile Glutamat Taşıyıcı Ekspresyon Seviyeleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Depresif bozukluk, yaygın bir halk sağlığı problemidir. Hastalığın patofizyolojisinde glutamaterjik sisteminde rolü olduğu bilinmektedir. Çalışmada oluşturduğumuz stres modelinde, beyin hipokampus dokusunda tedavi etkinliğinin belirlenmesi glutamat taşıyıcılarının ve astrositik JWA ekspresyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Depresyon modeli oluşturmak için kronik öngörülemez stres modeli ile ratlara 60 gün boyunca çeşitli stresörler uygulanmıştır. Deney grupları rastgele kontrol, depresyon, sertralin, JNJ7777120 (20-40 mg/kg), seftriakson ve valproik asit (100-200 mg/kg) olarak 9 gruba ayrılmıştır. Stresör uygulamasının 30. ve 60. gününde davranış testlerine tabi tutulmuştur. *İn vitro* voltametri tekniği ile glutamat ölçümü gerçekleştirilmiş olup ratlara ötenazi yapılmıştır. Ratların beyinleri alındıktan sonra genetik (JWA, EAAT1, EAAT2 ve glutamin sentetaz), GSH ve LDH analizleri yapılarak depresyon grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tedavi grupları depresyonda görülen davranış değişikliklerini geri çevirmiştir. Voltametrik ölçümlerde kontrol grubunda geri alım süresi 3.17 ± 0 , depresyon grupta bu sürenin 21.76 ± 1 saniye olduğu görülmüştür. Tedavi gruplarımızda ise sırasıyla seftriakson (100-200 mg/kg): 10.37 ± 0.54 ve 6.85 ± 0.79 ; valproik asit (100-200 mg/kg): 7 ± 0.01 ve 5.31 ± 0.41 ; JNJ7777120 (20-40 mg/kg): 4.37 ± 0 ve 3.67 ± 0 saniye olarak ölçülmüştür. DS bölgesini değerlendirdiğimizde ise geri alım sürelerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir. RT-PCR değerlendirmesinde tedavi gruplarında glutamat transporter ekspresyon oranları artarken, JWA'nın ekspresyon oranında azalma gözlemlenmiştir. GSH ve LDH seviyelerinde ise tedavi grupları depresyon grubu göre anlamlı farklılık göstermiştir.

Sonuç: Yapılan tüm analizler sonucunda depresyonda glutamat seviyesinin arttığı, tedavi gruplarında ise düzelmelerin olduğu görülmüştür. Bu fonksiyonel ve klinik düzelmelerin, depresyon tedavisinde glutamat artışını kontrol edecek mekanizmaları normal seviyelerine getirme veya glutamat taşıyıcıları ve reseptörleri üzerinden etki eden yeni tedavi yaklaşımları gibi çalışmalarda daha da önemli bir yere sahip olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, JWA, LDH, real-time PCR, voltametri

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Ceftriaxone, Valproic Acid, JNJ 777120 and Sertraline Drugs Used for Treatment in a Chronic Depression Model Created in Rats on Astrocytic JWA Gene Expression and Glutamate Transporter Expression Levels

Aim: Depressive disorder is a common public health problem. It is known that the glutamatergic system has a role in the pathophysiology of the disease. The stress model, we created in the study, was aimed to determine the efficacy of treatment in the hippocampus tissue of the brain and to evaluate the glutamate transporters and astrocytic JWA expression.

Material and method: In order to create a depression model, various stressors were applied to the rats for 60 days with the chronic unpredictable stress model. The experimental groups were randomly divided into 9 groups control, depression, sertraline, JNJ777120 (10-20 mg/kg), ceftriaxone, and valproic acid (100-200 mg/kg). Behavioral tests were performed on the 30th and 60th days of stressor administration. Glutamate measurement was performed by *in vitro* voltammetry technique and rats were euthanized. After the brains of the rats were taken, genetic (JWA, EAAT1, EAAT2, and glutamine synthetase), GSH, and LDH analyzes were performed and compared with the depression group.

Results: Treatment groups reversed the behavioral changes seen in depression. In the measurements we took with voltammetry, the reuptake time was 3.17 ± 0 seconds in the control group, while it was $21.7621.76 \pm 1$ seconds in the depression group. In our treatment groups, respectively, ceftriaxone (100-200 mg/kg): 10.37 ± 0.54 and 6.85 ± 0.79 ; valproic acid (100-200 mg/kg): 7 ± 0.01 and 5.31 ± 0.41 ; JNJ777120 (20-40 mg/kg): 4.37 ± 0 and 3.67 ± 0 measured as seconds. When we evaluated the DS region, it was observed that the reuptake times were similar for the treatment groups. In the RT-PCR evaluation, while glutamate transporter expression rates increased in the treatment groups, a decrease was observed in the expression rate of JWA. In terms of GSH and LDH levels, the treatment groups showed significant differences compared to the depression group.

Conclusion: As a result of all analyzes, it was observed that the glutamate level increased in depression, and there were improvements in the treatment groups. We think that these functional and clinical improvements will have an even more important place in studies such as bringing the mechanisms that will control the increase in glutamate to normal levels in the treatment of depression or new treatment approaches that act on glutamate transporters and receptors.

Key Words: Depression, JWA, LDH, real-time PCR, voltammetry

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit
ARL6ip5	: ADP-ribosilasyon benzeri faktör 6 ile etkileşen protein 5
BKNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CA	: Cornu ammonis
CA1	: Cornu ammonis 1
CA2	: Cornu ammonis 2
CA3	: Cornu ammonis 3
CA4	: Cornu ammonis 4
CM	: Santimetre
CRP	: C-reaktif protein
DA	: Dopamin
DG	: Dentat girus
DS	: Dorsal subiculum
EAAT	: Eksitatör amino asit taşıyıcıları
EAAT1	: Eksitatör amino asit taşıyıcıları 1
EAAT2	: Eksitatör amino asit taşıyıcıları 2
EAAT3	: Eksitatör amino asit taşıyıcıları 3
EAAT4	: Eksitatör amino asit taşıyıcıları 4
EAAT5	: Eksitatör amino asit taşıyıcıları 5
FAST	: Hızlı analitikal sensör teknoloji
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GAD1	: Glutamat dekarboksilaz 1
Glut	: Glutamat

GR	:	Glukokortikoid reseptörü
GSH	:	Glutasyon
GTRAP3-18	:	Glutamat-taşıyıcı-ilişkili protein 3-18
H4R	:	Histamin H4 reseptör
HHA	:	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HK	:	Hipokampus
IL-1β	:	İnterlökin 1 beta
IL-2	:	İnterlökin 2
IL-6	:	İnterlökin 6
İP	:	İntraperitonel
KA	:	Kainat
LDH	:	Laktat dehidrogenaz
MAOI	:	Monoamino oksidaz inhibitörleri
MAPK	:	Mitojenle aktifleşen protein kinaz
mGlu	:	Metabotropik glutamat
mPFK	:	Medial prefrontal korteks
mTOR	:	Mammalian target of rapamycin-rapamisinin memelilerdeki hedefi
NFκB	:	Nükleer faktörü kappa B
NMDA	:	N-metil-d-aspartat
PBS	:	Fosfat buffer solüsyon
PFK	:	Prefrontal korteks
PGE2	:	Prostaglandin E2
R2	:	Analit için mikroeletrodun duyarlılık çizgiselliği
SNGİ	:	Serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörleri

SSGİ	:	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	:	Santral sinir sistemi
TL	:	Analit için mikroeletrodun tespit limiti
TNF-α	:	Tümör nekroz faktörü alfa
TSA	:	Trisiklik antidepresanlar
USD	:	Uzun süreli depresyon
USG	:	Uzun süreli güçlendirme
VPA	:	Valproik asit



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Glut'un bağlandığı reseptörlerin gruplandırılması	18
Şekil 2.2. Glutamat ve yolakları	23
Şekil 3.1. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği	37
Şekil 3.2. Lokomotor aktivite test düzeneği	38
Şekil 3.3. Zorunlu yüzme test düzeneği	38
Şekil 3.4. Voltametrik akımlar	41
Şekil 4.1. Lokomotor aktivite toplam mesafe.....	46
Şekil 4.2. Kontrol grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek.....	49
Şekil 4.3. Depresyon grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek	49
Şekil 4.4. Sertralin grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek	50
Şekil 4.5. Seftriakson 100 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek.....	50
Şekil 4.6. Seftriakson 200 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek.....	51
Şekil 4.7. VPA 100 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek	51
Şekil 4.8. VPA 200 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek	52
Şekil 4.9. JNJ7777120 20 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek	52
Şekil 4.10. JNJ7777120 40 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek	53
Şekil 4.11. Yükseltilmiş artı labirent açık kolda kalma süresi	54
Şekil 4.12. Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süreleri	55
Şekil 4.13. Sükroz tüketim testinde tüketilen sükrozlu su miktarının değerleri.....	56
Şekil 4.14. CA3 bölgesindeki glut geri alım t_{80} (sn) süreleri	57
Şekil 4.15. DS bölgesindeki glut geri alım T_{80} (sn) süreleri.....	58
Şekil 4.16. Kontrol grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları.....	59
Şekil 4.17. Depresyon grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	59

Şekil 4.18. Sertralin grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	60
Şekil 4.19. Seftriakson 100 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	60
Şekil 4.20. Seftriakson 200 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	61
Şekil 4.21. VPA 100 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	61
Şekil 4.22. VPA 200 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	62
Şekil 4.23. JNJ7777120 20 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	62
Şekil 4.24. JNJ7777120 40 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları	63
Şekil 4.25. Kontrol grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları	63
Şekil 4.26. Depresyon grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları	64
Şekil 4.27. Sertralin grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları	64
Şekil 4.28. Seftriakson 100 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları ..	65
Şekil 4.31. VPA 200 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları	66
Şekil 4.33. JNJ7777120 40 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları ..	67
Şekil 4.34. Slc1a2 genine ait ekspresyon sonuçları.....	69
Şekil 4.35. Slc1a3 genine ait ekspresyon sonuçları.....	70
Şekil 4.36. GLUL genine ait ekspresyon sonuçları	71
Şekil 4.37. JWA genine ait ekspresyon sonuçları	72
Şekil 4.38. GSH düzeyleri	73
Şekil 4.39. LDH düzeyleri.....	74

1. GİRİŞ

Depresif bozuklukların görülme sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Mevcut zihinsel bozukluklar arasında, majör depresif bozukluk, dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmakta ve bireyleri yaşamları boyunca etkilemektedir.¹ Günümüzde, majör depresif bozukluk toplumun % 16'sını etkilemektedir.² Son 50 yılda, majör depresif bozukluk tedavisinde farmakoterapi, psikoterapi ve beyin stimülasyonu kullanılmaktadır. En yaygın yaklaşım hala farmakoterapidir; ancak, çalışmalar hastaların yaklaşık % 40'ının mevcut tedavilere dirençli olduğunu göstermektedir.^{2, 3}

Monoamin hipotezi, depresyonun etyolojisini açıklamak için yaygın bir şekilde moleküler bir mekanizma olarak kabul edilmiş olsa da, diğer biyokimyasal olaylarla ilişkisi sadece kısmen anlaşılmıştır.⁴ Çalışmalar, depresif hastaların genellikle değişmiş inflamasyon belirteçler, mitokondriyal membran depolarizasyonu, oksitlenmiş mitokondriyal DNA ve dolayısıyla hem merkezi hem de periferik reaktif oksijen türlerinin yüksek seviyelerde olduğunu sergilemiştir. Antidepresanların bu olaylar üzerindeki etkisi belirsizdir. Bununla birlikte, reaktif oksijen türlerinin beyin üzerindeki etkileri, nöronal membranların lipit peroksidasyonu, nöronlarda peroksidasyon ürünlerinin birikmesi, protein ve DNA hasarı, azaltılmış antioksidan savunma, apoptoz indüksiyonu ve nöroenflamasyon dahil olmak üzere iyi bilinmektedir.^{2, 5-7} Depresif hastalıkların fizyopatolojisi kesin bilinmemekle birlikte birden fazla faktörün meydana gelmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, depresif hastalığın fizyopatolojisinde eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre depresyonun glutamatla ilişkili olduğu ve yeni tedavi olanaklarının geliştirilmesinde önemli bir rolü olduğu görülmektedir.⁸⁻¹⁰ Yapmış

olduğumuz çalışma da *in vivo* voltametri tekniğini kullanarak nörotransmitterlerin saniyelik hareketleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kronik öngörülemeyen hafif stres modeli ile depresyon oluşturulmuş ratlarda *in vivo* voltametri tekniğiyle depresyonla ilişkili olduğu kanıtlanmış¹¹ beyinin hipokampus ve dorsal subiculum bölgesine stereotaksi ile girilerek glutamat ölçümü gerçekleştirilmiştir. Strese maruz kalan ratlara tedavi amacıyla antidepresanlardan biri olarak kabul edilen sertralin kullanılmıştır.⁷ Diğer tedavi gruplarında ise nöronları glutamat kaynaklı eksitotoksisiteden koruduğu, anti-enflamatuar ve antioksidatif özelliklere sahip valproik asit,¹² anti-enflamatuar özelliği olan histamin H4 reseptörü antagonisti JNJ7777120¹³ ve glutamat taşıyıcılarını hızlandırdığı birçok çalışma tarafından gösterilmiş ve ayrıca antibiyotik bir ajan olan seftriakson kullanılmıştır.¹⁴ Bu çalışma ile glutamaterjik sistemle ilişkili ve depresyon tedavisinde rutin olarak kullanılan antidepresanların etkinliği, glutamat taşıyıcılarını etkileyen, depresyon hastalığında muhtemel terapötik etkileri olabilecek JNJ7777120, seftriakson ve valproik asit ilaçlarının etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca nöro-koruyucu rolü olduğu bilinen astrositik JWA ekspresyonunun depresyona bağlı nörodejenerasyondaki rolü de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyona Giriş

Depresyon, depresif ruh hali, aktivitelere duyulan ilgi azalması, zevk alamama, psikomotor gerilik, kilo kaybı veya kilo alımı, yorgunluk veya enerji kaybı, değersizlik veya suçluluk duyguları, tekrarlayan ölüm ve intihar düşüncesi gibi çeşitli spesifik semptomlarla ilişkili yaygın bir psikiyatrik hastalıktır. Bir ömür boyu sürebilen depresyon, bireyin iş veya çalışma ile başa çıkma yeteneğini ciddi şekilde bozar ve hatta günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir.¹ Depresyonun ana nedenleri genetik faktörler, kişisel yatkınlık, eşlik eden hastalıklar, aile öyküsü, büyük yaşam değişiklikleri (olumsuz veya olumlu olaylar) veya sosyal belirleyicilerdir (stres, izolasyon, yalnızlık, işsizlik). Depresyon, semptomların sayısına, tipine ve şiddetine göre farklı klinik değerlendirmeden sonra tanımlanan hafif, orta veya şiddetli formda olabilir.²

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2015 yılında küresel olarak 300 milyondan fazla insan depresyondan acı çekmiştir. 2015 yılında yaklaşık 800.000 intihar ölümü depresyona bağlanmış ve dünyadaki intiharların % 78'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmiştir. 2020 yılına kadar depresyon, küresel nüfusun % 10'undan fazlasını etkileyen en büyük ikinci sosyal ve ekonomik yük olmuştur. 2030'a kadar ise depresyonun küresel hastalık yükünün başlıca ana nedeni olması beklenmektedir.³

2.1.1. Depresyonda Nörobiyolojik Farklılıklar

"Monoamin Hipotezi" depresyonun en geçerli kuramı olup bu hipoteze göre depresyon, beyindeki monoamin nörotransmitterlerinin (ağırlıklı olarak norepinefrin, dopamin ve serotonin) azalmış aktivitesi ile karakterizedir.⁴ Azalmış monoamin seviyesi amigdala, talamus, hipokampus (HK) ve prefrontal kortekste (PFK) distimi, anhedonia, motivasyon eksikliği, aktivite eksikliği, yorgunluk, bilişsel etkiler ve uykusuzluk semptomlarına neden olmasıyla depresyonda önemli bir role sahiptir.^{5, 6}

Bununla birlikte monoamin hipotezi, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ'ler) gibi antidepresanların etkisinin neden gecikmeli başladığını ve neden hastaların % 35'inden azının tam remisyona ulaştığını neredeyse hiç açıklayamaz. Bu nedenle günümüzde monoamin hipotezi depresyon patogenezi tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Çünkü depresyon patogenezinin bir dizi genetik bozukluk, nörotransmitter bozukluğu, hormon düzensizliği ve çeşitli psikososyal faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.⁷⁻¹⁰

Depresyonla ilgili bir başka hipotez ise hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) eksenle ilişkilidir. Bu eksenin aşırı aktifleştiğinde, kortizol seviyesinin yükselmesine, savaş veya kaç tepkisinin indüklenmesine ve otonom sinir sisteminin somatik semptomlarla aşırı aktivasyonuna (taşikardi, çarpıntı, nefes darlığı ve sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu ve parasempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu ile gastrointestinal semptomlar ile diyforez) neden olan kronik stres ile bağlantılıdır. Kronik stres ayrıca bağışıklık yanıtını değiştirir ve nöroplastisitenin azalmasına neden olmaktadır. Erken kayıplar ve travma deneyimleri gibi kronik stres faktörleri, limbik sistem üzerindeki etkileri sayesinde yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon riskini önemli ölçüde arttırmaktadır.^{5, 6}

Beyindeki yüksek kortizol düzeylerinin nörobiyolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar üç beyin bölgesini (medial prefrontal korteks (mPFC)), HK ve amigdala) değiştirdiği gösterilmiştir. mPFC yürütücü işlevsellik ve duyguların işlenmesinde, HK hafıza ve öğrenmede, amigdala ise duygu işlemede görev alır. Kronik stresin piramidal nöronların dendritik karmaşıklığını azalttığı ve bu bölgedeki aktiviteyi azaltarak mPFC'teki gamma-aminobütirik asit (GABA) ara nöronlarının transkripsiyonel aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.¹¹ mPFC, amigdala gibi subkortikal bölgeler

tarafından üretilen duyguların bilişsel işlenmesinde rol oynadığından, bu alandaki azalmış aktivite, olumsuz etkinin yetersiz işlenmesine yol açar. Ayrıca, artan kortizol seviyeleri HK'nın değişen bir ortama uyum sağlama yeteneğini bozar. Kronik olarak stres altındaki hayvanlar, glukokortikoid reseptörünün (GR) aracılık ettiği cornu ammonis 1 (CA1) hipokampal nöronlarında azaltılmış plastisite ve uzun süreli güçlenme sergiler, bu da adaptasyon ve öğrenmenin bozulmasına yol açmıştır.¹²

HK, depresyon araştırmalarında en çok çalışılan beyin bölgesi olup limbik sistemin bir parçasıdır ve duygu ile ilişkili beyin bölgeleri (PFK ve amigdala) ile sinirsel bağlantılar geliştirir. HK'nın nöronal ağ düzeyi üç ana alandan oluşur: dentat girus (DG), cornu ammonis (CA) ve subikulum. Ayrıca, HK yüksek seviyelerde GR'leri ve glutamat (Glu) içerir ve HHA eksenini düzenler, bu da stresi ve depresyonu daha duyarlı hale getirmektedir. Kronik ve şiddetli stresin hayvan depresyon modellerinde HK'ya bağımlı açık belleği bozduğu gösterilmiştir.^{13, 14} Bu etkiyi, uzun süreli güçlendirme (USG) ve uzun süreli depresyon (USD) ile modellenen hipokampal sinaptik plastisitedeki değişikliklerin oluşturabileceği düşünülmektedir.¹⁵ Stres cornu ammonis 3 (CA3)'teki uzun süreli güçlendirmeyi bozarken CA1'deki uzun süreli depresyon ve ani zamanlamaya bağlı uzun süreli depresyonu kolaylaştırmaktadır.¹⁶ Ek olarak, stres HHA ekseninin aktivasyonunu tetikleyebilir, kortikosteroid seviyesini artırabilir ve HK'da nöronal dendrit dallanmasını, plastisiteyi ve sinaptik protein büyüme faktörlerini azaltabilir.^{17, 18} Bilişsel bozukluğun CA1 bölgesinde USG'yi artırabileceği ve a-amino-3-hidroksi-5 metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörü alt birimi GluA1'in fare HK'da protein seviyelerini yükseltebileceğini ve daha sonra fare modellerinde depresyona neden olabileceği öne sürülmektedir.¹⁹ Ek olarak, CA1 bölgesindeki n-metil-d-aspartat (NMDA) bağımlı USG ve USD formlarının yanı sıra CA1 ve DG bölgelerinde metabotropik glutamat (mGlu) reseptörüne bağımlı formlar da bildirilmiştir.²⁰ Bu iki

alandaki diğer USD formları endokannabinoid sistemi^{21,22} veya postsinaptik voltaja bağlı kalsiyum kanallarını da içermektedir.²³

Depresyonun altında yatan mekanizmaları açıklamak için monoamin hipotezi ve HHA eksen mekanizmasından başka günümüzde değişmiş glutamaterjik sistemler, vasküler değişiklikler, artmış inflamasyon, oksidatif stres, azalmış nöroplastisite ve nörogenез ile ilişkili olduğuna dair birçok tutarlı nörobiyolojik çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, bu bulgular her hastada mevcut değildir ve bu mekanizmaları doğrudan hedefleyen tedaviler sadece kısmen araştırılmıştır.²⁴⁻²⁷ Son zamanlarda yapılan çalışmalar, inflamasyon ve nörogenез ile ilişkili hipotezler daha fazla kabul görmektedir.^{28, 29}

Depresyon hastalarında inflamasyonun bir rolünün olup olmadığına araştırmak için yapılan çalışmalarda interlökin 1beta (IL-1 β), interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a), c-reaktif protein (CRP) ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.³⁰ Ayrıca obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenlerinin hepsi ateroskleroza yol açabileceğinden, bu koşulların vasküler beyaz cevher hastalığı yoluyla depresyona neden olabileceği veya depresyonu şiddetlendirebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Benzer şekilde hipoalbuminemi, sistemik lupus eritematozus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve romatolojik bozukluklar dahil olmak üzere diğer kronik inflamatuvar durumlar da depresyona yatkınlığı arttırırlar.³¹⁻³³

2.1.2. Biyojenik Aminler

Hastalıkların teşhisinde, fizyopatolojisinin anlaşılmasında ve tedavisi açısından biyobelirteçler birçok potansiyel fayda sağlamaktadırlar.³⁴ Biyolojik amin hipotezi duygulanım bozukluklarının beyindeki tek bir nöromediyatörün bozulmasından ziyade, ilişkili olduğu tüm sistemler arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğunu ileri

sürmektedir. Depresif hastalıkta noradrenerjik ve serotonerjik sistemde durağan bir etkinlik artmasından veya azalmasından ziyade bir düzenleme bozukluğu veya düzensizlik mevcuttur.^{35(s.801-804)} Bu bağlamda depresyonun oluşumunda sadece noradrenalin ve serotoninin değil diğer nöromediyatörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.³⁶

Noradrenalin ruh hali, motivasyon, duygu ve bilişsel işlevlerde rol alan katekolaminerjik bir nörotransmitterdir.³⁷ Reseptörleri alfa ve beta olarak ayrılırlar. Özellikle lokus seruleus'da üretilen ve PFK, HK veya hipotalamus gibi belirli beyin bölgelerini etkileyen noradrenalin eksikliği depresyonla ilişkilendirilmiştir.³⁸ ³⁹ Çalışmalar, kronik strese maruz kalmanın beyindeki noradrenalin düzeylerini düşürdüğünü ve depresyona yol açtığını göstermiştir.^{40, 41} Bu durum, beyindeki norepinefrin düzeylerini artırarak çalışan yeni bir antidepresan sınıfı olan seçici noradrenalin geri alım inhibitörlerinin depresyon tedavisinde neden kullanıldığını da açıklamaktadır.³⁸

Serotonin (5-HT) esas olarak dorsal raphe çekirdeğinde üretilir.⁴² 5-HT, kararlı bir ruh halinin korunması için gerekli olan bir monoamin nörotransmitteridir. Striatum, amigdala ve PFK beynin serotonerjik nöronları tarafından innerve edilen bölgeleridir.³⁸ Beynin serotonerjik sisteminin bir parçası olan dorsal raphe çekirdeği dahil olmak üzere bu beyin bölgeleri erken maternal stresi sırasında aktive olur.³⁹ Bu beyin bölgelerindeki anormal 5-HT seviyeleri depresyon ile ilişkilendirilmiştir.^{39, 43, 44} Klinik öncesi ve klinik çalışmalar başlıca yaşam stresinin beyindeki 5-HT düzeylerini etkilediğini ve bunun depresyona yol açabileceğini göstermiştir.^{39, 41, 43, 45-47} SSGİ'ler, depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antidepresan ilaç sınıfıdır.⁴³ ⁴⁸ SSGİ'ler 5-HT yeniden alımını bloke ederek çalışır ve böylece sinaptik yarıktaki 5-

HT'nin kullanılabilirliğini ve sinaptik sonrası zardaki reseptörlere bağlanma şansını artırır.⁴⁹

Dopamin (DA) orta beyin içindeki substantia nigra pars compacta'da üretilir. Hem mezokortikal hem de mezolimbik sistemlerde dopaminerjik nöronların stresten etkilendiği bilinmektedir.^{39, 50} Dopaminerjik yollar ödül sisteminin bir parçasıdır ve kronik stresin depresyona yol açan ödül algısı üzerindeki etkileri dopaminerjik sistemi ile HHA eksenini arasındaki ve dopaminerjik ile serotonerjik sistem arasındaki etkileşim nedeniyle ortaya çıkabilmektedir.^{51, 52} Çalışmalar, HPA eksenini aktive eden başlıca psikolojik stresin DA tükenmesini şiddetlendirdiğini ve DA sentezinde bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{39, 45, 46} DA'nın tükenmesi depresyona eşlik edebileceğinden, DA reseptörlerine yakın olma olasılığını vurgulayan DA agonistlerinin uygulanmasıyla depresyon semptomlarını iyileştirilebileceğini göstermiştir.^{53, 54}

GABA, santral sinir sistemindeki (SSS) ana inhibitör nörotransmitterdir ve inhibitör süreçlerde baskın bir rol oynar.⁵⁵ GABA-erjik iletim noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik nöronlar dahil olmak üzere lokal nörotransmisyonu modüle eden interneuronlarda meydana gelmektedir.⁵⁶ GABA'nın depresyonla ilişkisine dair ilk çalışmalardan biri hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla beyin omurilik sıvısındaki düşük GABA seviyesi olmuştur. Daha sonraki araştırmalar, depresyon hastalarında beyin belirli bölgelerinin GABA-erjik nöronlarının yanı sıra HK ve PFK'da GABA_A reseptörlerinin azaldığını göstermiştir.⁵⁷ Bazı çalışmalar ayrıca depresyon oluşumunun glutamat dekarboksilaz 1 (GAD1) gen mutasyonlarının bir sonucu olarak GABA-erjik iletim bozuklukları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁸ Postmortem beyin çalışmalarda, ilaçsız bir grupta frontal kortekste GAD67 ekspresyonunda sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Son araştırmalar, düşük GABA konsantrasyonlu depresyon hastalarının belirli beyin bölgelerinde somatostatin

ekspresyonunun (amigdala ve subgenual singulatta) ve kalsiyum bağlayıcı protein interneuronlarının (dorsolateral prefrontal ve oksipital korteks) yoğunluğunda bir azalmanın da olduğunu göstermiştir.⁵⁹⁻⁶¹ Ancak bu bilgiler doğrultusunda GABA-erjik aktivitenin azalmasının depresyona bağlı olabileceği hipotezi tedavide kullanılan antidepresan ilaçların bu aktivite üzerine etkileri yoktur veya kısıtlıdır.

Glutamaterjik sistem beyindeki başlıca uyarıcı nörotransmitter sistemidir ve bilişsel işleme için gereklidir. Depresif hastaların nörokimyasal değerlendirmelerinde, serebrospinal sıvı ve beyin dokusundaki Glut seviyelerinde değişiklikler biraz tutarsız olsa da, serum veya plazmada bazal Glut seviyelerinde artış gözlemlenmiştir.⁶²⁻⁶⁴ Bununla birlikte depresyonlu veya intihara eğilimli hastalarda NMDA ve AMPA reseptörlerinin değişmiş ekspresyonu için postmortem beyin dokusu çalışmalarından da kanıtlar mevcuttur.⁶⁵⁻⁶⁸ NMDA reseptör antagonistlerinin hızlı ve nispeten uzun süreli bir antidepresan etki oluşturmalarından dolayı Glut'un depresyondaki rolüne ilgi artmaktadır. Bu da glutamaterjik fonksiyonun entegrasyonuna yönelik antidepresan gelişimine yeni bir odaklanma getirerek, depresyon tedavisi için çok çeşitli Glut hedeflerinin önerilmesine yol açmaktadır.

2.1.3. Depresyonla İlişkili Beyin Bölgeleri

Motivasyon, uyku, iştah, enerji seviyesi, sirkadiyen ritimler ve çoğu depresif hastada belirgin şekilde etkilenen zevkli ve önleyici uyaranlara verilen tepkilerin düzenlenmesinde, belirli subkortikal yapıların (pineal bez, HK, talamus, nükleus akumbens, hipotalamus, ventral tegmental alan ve amigdala) oluşumundan sorumlu limbik sistemin rol oynadığı bilinmektedir.⁹ Bu yapılar içinde amigdala, ödüllendirici uyaranlara karşı koşullandırılmış yanıtlar veren en önemli nöroanatomik yapıdır.⁶⁹ Amigdalanın HK'nın başına yakınlığı, bu yapının anatomik olarak tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu yapı PFK, singulat gyrus ve hipotalamusa fonksiyonel olarak

bağlıdır. Etkili modülasyon (olumsuz duygular ve korku gibi), bellek kodlaması ve sosyal davranış için anahtar bir bileşendir.⁷⁰⁻⁷² Hafif stres limbik sistemin duyarlılaşmasına yol açarak depresyonun gelişme veya sürdürülme duyarlılığını artırdığına dair varsayılmaktadır.^{73,74} Depresif hastaların amigdala-hipokampus kompleksini dikkate alan çeşitli manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları bu kompleks boyutunun azaldığına dair kanıtlar olmasına rağmen, korunmuş ve artmış hacimler de ortaya koymuştur.⁷³⁻⁷⁶

Depresif hastaların nörogörüntüleme çalışmalarında, prefrontal kortikal bölgelerde duygulanım regülasyonunda yer alan nöral devrelerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere işaret eden nörobiyolojik belirteçler hakkında bilgi elde edilmiştir.⁷⁷ Amigdala, HK, bazal gangliyonlar ve çekirdek akümülatları gibi limbik alanlar işlenmemiş duyguya aracılık ederken, PFK alanları (subgenua, medial ve dorsolateral) duyguların işlenmesi, limbik sistemin up-down inhibisyonu ve kognitif arabuluculuk görevini üstlenir. Limbik sistemde güçlü bir duygu oluştuğunda, korteks limbik aktiviteyi inhibe eder ve duyguyu tolere edilebilir bir şekilde işler. Depresyon, beyin sapı ve limbik merkezlerin kronik hiperaktivitesinin korteksin kapasitesini ya da kortekste hipoaktivite veya hipo-bağlanabilirliğin normal limbik aktivitenin gerekli şekilde inhibisyonunu engellediği up-down bir mekanizmayı aştığı aşağıdan yukarı fenomenlerden kaynaklanabilir.⁷⁸ Up-down doğru bir depresyon mekanizması teorisine uygun olarak, nörogörüntüleme çalışmaları özellikle subgenua PFK'da, ayrıca amigdala, bazal gangliyonda ve HK'da azalmış hacim bulmuştur.⁷⁹ Hacim azalmasına ek olarak, depresyon hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, bazal gangliyonlar, amigdala, lateral hipotalamus ve beyin sapı serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik çekirdeklerle birbirine bağlı olan subgenua PFK'da fonksiyonel hipoaktivite olduğunu göstermiştir.⁸⁰ Diğer çalışmalar, bazı depresif hastalarda PFK'da hiperaktivite bulmuştur. Bu çelişkili bulgular, up-down engelleme teorisine uygun olarak kavramsallaştırılmıştır; buradaki

PFK'daki hipoaktivite apati, psikomotor gerilik ve azalan yürütücü işlevin eşlik ettiği depresif etkiye neden olurken, bu bölgelerdeki hiperaktivite psikomotor ajitasyon ve ruminasyona yol açar.⁷⁸

HK'da ve PFK'da hacim ve hücre değişiklikleri, tekrarlayan depresyonun nörodejeneratif bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.⁸¹ Depresyonda, PFK'nın sol tarafı olumlu duyguların oluşturulması ve sürdürülmesi için çok önemlidir, sağ ise olumsuz olanlarla ilişkilidir.⁸² Bu nedenle, sol yarıkürenin hipoaktivitesi, olumlu duyguları işleyememe veya olumlu uyaranlara cevap vermeme ile sonuçlanır.⁸³ Bu tür inhibisyonun başarısız olmasına neden olan kortikal hipoaktivite, amigdala ve pallidum ve talamus dahil olmak üzere diğer rolleri ve sonuç olarak depresyonla ilişkili olumsuz duyguları açıklamaktadır.⁸⁴ Şiddetli depresyon vakalarında, prefrontal kortikal hipoaktivite gerçek doku kaybına yansır.⁸¹ Ayrıca ailesel depresyonu olan hastalarda, bu doku kaybının en azından bir kısmı nöronlardan ziyade glia sayısındaki azalmadan kaynaklanır ve böylece aşırı Glut nedeniyle doku kaybı meydana gelmektedir. Çevresel veya sosyal stresin HK'daki nöronların şeklini, büyüklüğünü ve sayısını değiştirdiğini⁸¹⁻⁸⁴ ve stresin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) seviyelerini azalttığı bilinmektedir. Stres, nöronal atrofiye ve hatta HK'da hücrelerin ölümüne yol açabilir.⁸⁵ Azaltılmış plastisite bu hastalık modeli için daha iyi bir alternatif ise, antidepresan ilaçların sinaptik bağlantıları destekleyen ve nöronların büyümesini artıran ve önemli beyin bölgelerine normal plastisiteyi geri getirebilecek BKNF seviyelerini arttırması önem kazanır.⁸¹

HK, medial temporal lobda yer alan ve hafıza konsolidasyonu, öğrenme süreci ve ruh halinde önemli bir rol oynayan yapıdır.^{86, 87} Anatomik olarak, entorhinal kortekse bitişiktir ve singulat girus, parahipokampal girus, amigdala, septal alan ve hipotalamus ile birlikte duygu, davranış ve hafızayı kontrol etmekten sorumlu olan limbik sistemi oluşturur.^{88, 89} HK, daha büyük bir yapının, temel olarak dört bölgeden oluşan hipokampal

oluşumun bir parçasıdır; (i) DG; (ii) CA alt alanları (CA4, CA3, CA2 ve CA1); (iii) subiküler kompleks (subikulum, preubikulum ve parasubikulum); (iv) ve entorhinal korteks.⁹⁰ Genel olarak HK, hücre yapısındaki tipleri ile farklılaşan bazı katmanlara bölünebilir: alveus, stratum oriens, stratum pyramidale, stratum radiatum, stratum lacunosum ve stratum molekülü.^{91, 92}

DG'nin (moleküler, granül hücre ve hilus veya polimorfik tabaka) üç katmandan oluşur. Hücre gövdeleri dentat granüler hücre tabakasını oluştururken, geniş dendritik uzantıları daha dış moleküler tabakayı oluşturur.^{93, 94} DG alanında iki temel uyarıcı glutamaterjik hücre tipi vardır: granüler hücrelerin uyarıcı regülasyonunda önemli bir rol oynayan bol granüler hücreler ve hilar yosunlu hücreler^{95, 96} DG'nin küçük granül hücrelerinden farklı olarak, CA3, CA2 ve CA1'in piramidal nöronları büyüktür ve bu bölgenin ana hücrelerini temsil eder ve stratum piramidale'ni oluşturur.^{89, 97} CA alt alanları, hilusta başlayan ve daha sonra DG'den yukarı doğru kıvrılan ve subikulumda distal olarak sona eren bir piramidal hücre tabakası ile karakterizedir. CA1 alanı DG'den daha uzaktır ve daha yoğun bir şekilde paketlenmiş küçük piramidal hücre tabakasına sahip olarak diğer iki bölgeden kolayca ayırt edilebilen subikulumu uzanır.⁹³ Buna karşılık, CA2 ve CA3 alanları daha büyük soma ve daha az yoğun paketlenmiş piramidal hücrelerden oluşur.^{91, 96} Entorhinal korteks (EK) ise, DG'a ve trisinaptik yol olan HK'a güçlü bir projeksiyonun yapıldığı yerdir. Bu yol, apikal dendritlerin DG moleküler tabakasına projeksiyon yapan entorhinal korteks nöronları ile başlar.⁹⁴ Granül hücreleri daha sonra aksonları, yosunlu lifleri, aksonları CA1 piramidal nöronların apikal dendritleri üzerinde sinaps olan Schaffer kollateral liflerini oluşturan CA3 piramidal nöronların apikal dendritleri üzerinde sinaps gönderir.^{93, 98}

HK'nın alt alanlarından CA1 subiculum'a, CA3 ise DG'a en yakın olan alandır. DG, CA1 ve CA3 bölgeleri depresyonun yaygın olarak çalışıldığı ana hipokampal alt

bölgeleridir. CA2 bölgesi sinaptik aktiviteye bağlı değişiklikler sergilemeye daha az duyarlıdır.⁹⁹

HK tüm duyuşal uyarıları içeren afferent girdilere sahiptir ve bu afferent girdiler dört yolla HK'ya iletilir. Bunlardan ilki; perforant yollar olarak adlandırılıp, EK'ten gelen aksonları subiculum boyunca DG'ye ilerler ve CA4 alanı dışında tüm HK'ya dağılır. İkinci yol, DG'den CA3 alanına ulaşan yosunsu (mosyy) lifleri oluşturduğu alvear yoldur. Schaffer kollateralleri denilen üçüncü yol, CA3 ve CA2'den CA1 alanına uzanan piramidal hücre uzantılarından oluşmaktadır. Bu bağlantıların sonuncusu, subkortikal alanlarından çıkıp alveus'tan geçerek HK'nın CA1 ile subiculumun iç katmanına dağılan yoldur.¹⁰⁰⁻¹⁰² Ayrıca dört ana afferent kaynak dışında HK'nın, forniks aracılığı ile nuklei anteriores talami, area hipotalamika posterior, corpus mamillare, area septalis, substantia innominata, ventral tegmental area, nuklei raphe ve nukleus parabrakialis'ten lifler alır.¹⁰³

Forniks HK'nın en büyük efferent yoludur. Burada miyelinli lifler, HK ve subiculumdan başlayarak alveus'tan fimbria hipokampi'ye geçer. Bu lifler sirus forniks, corpus forniks ve columna forniks olarak devam eder. Columna forniks'ten uzanan aksonlar, foramen interventriküler önünde kavis yaparak nuklei anterior talami ve nukleus dorsalis lateralis talami'ye lifler verir. Buradan hipotalamusa uzanan liflerin çoğu corpus mamillar'de ve hipotalamusun ventromedial nukleusunda sonlanır. Columna forniks'ten commissura anterior'a ayrılan az sayıdaki forniks lifleri ise area septalis, substantia innominata ve area hipotalamika rostralis'e geçerler.¹⁰⁰

2.1.4. Antidepresanların Kullanımı

Depresyon tedavisinde, monoamin nörotransmitterlerinin (5-HT, norepinefrin ve DA) eksikliğine dayanarak kullanılan ilk antidepresan ilaçlar monoaminerjik ajanlardır. Özellikle klinik depresyonu tedavi etmek için kullanılan ilaçlar, beyinde 5-HT ve norepinefrin düzeylerini artırır. Bu ilaçlar etki mekanizmalarına göre monoamin

oksidaz inhibitörleri (MAOI), trisiklik antidepresanlar (TSA), SSGİ'ler, SNGİ'ler ve atipik antidepresanlar olarak gruplara ayrılır.

MAOI: İlk geliştirilen antidepresan olup, geri dönüşsüz olarak MAO A ve B enzimlerini inaktive ederler. Ne yazık ki, MAOI'ler etkili olmasına rağmen, MAOI'lerin tiramin bakımından yüksek gıdalarla (fermente gıdalar) potansiyel olarak ölümcül reaksiyonları nedeniyle yüksek tansiyon, kalp krizi ve inme ile sonuçlanan kullanımı sınırlı olmuştur. Bu tehlikeli yan etkileri önlemek için geri dönüşümlü MAOI'leri (fenelzin, tranilsipromin, maklobemid) geliştirilmiştir.¹⁰⁴

TSA: Bu gruptaki ilaçlar (amoksapin, doksepin, trimipramin, desipramin, opipramol, klomipramin, imipramin, nortriptilin, protriptilin, amitriptilin, maprotilin,) nörona noradrenalin ve 5-HT, çok az olarak da DA gerilimini inhibe ederler. Yüksek dozlarda kullanılması güvenli değildir. Antihistaminik, antikolinerjik ve $\alpha 1$ blokajının ciddi yan etki profiline sahip olması ve intihar eğilimlerinde kullanımında ölüm riskini artırması sebebiyle kullanımını önemli ölçüde sınırlandırır.

SSGİ: Sertralin, essitalopram, paroksetin, fluoksetin, sitaloqram ve fluvoksamin bu grubun en önemli ajanlarıdır. Bu ajanların ortak noktası 5-HT taşıyıcısını inhibe ederek 5-HT salıverilmesini artırır. İmpotans, huzursuzluk, uyku bozuklukları, motor hareketlerde değişim, diyare ve ilaç etkileşimleri gibi yan etkileri görülebilir.

SNGİ: Hem serotonerjik hem de noradrenerjik geri alım inhibitörleri olarak tanımlanan bu grup, klinik etkisi benzer olan TSA'lardan farklı olarak adrenerjik, muskarinik veya histaminerjik reseptör sistemlerini etkilememektedirler. Bundan dolayı istenmeyen etkileri TSA'lara kıyasla daha azdır. Bu grupta duloksetin, venlafaksin ajanları yer almaktadır. SSGİ'lerin yetersiz kaldığı durumlarda TSA'lar kullanılır.

Atipik antidepresanlar: Farklı bölgelerde (5-HT, DA, noradrenalin) etkili karmaşık bir ilaç grubudur. Mirtazapin, trazodon, bupropion, nefazodon vs.^{35(s.804-816), 105(s.139-147)}

2.2. Glutamat

Glut polipeptit biyosentezi, azot döngüsü, enerji metabolizması, amino asit taşınması, antioksidan sentezi ve nörotransmisyon için önemli olan bir dikarboksilik amino asittir. Kan beyin bariyerini geçemeyen bu amino asit memeli sinir sisteminde kullanılan başlıca uyarıcı nörotransmitterdir ve sinapslarda salınır.¹⁰⁶ Böylece hem postsinaptik uyarılabilirlikte kısa süreli değişiklikler, hemde ikinci haberci sistemlerin düzenlenmesi ve çeşitli zara bağlı reseptörlerin aktivitesi, nükleer gen ekspresyonu ve translasyon üzerindeki aşağı yönlü etkiler yoluyla sinaptik kuvvet ve nöroplastisitede daha uzun süreli değişiklikler yapar.¹⁰⁷

Sinapslarda bulunan astrositler, Glut gibi amino asitlerin nörotransmisyonunu sıkı bir şekilde kontrol eder. Glutaminin glutaminaz enzimi ile Glut'a dönüşerek sinaptik veziküllerle birleşmesi, sinaptik yarık içine salınması ve glial hücreler ve nöronlar tarafından alınması gibi farklı düzenlemeler yapmaktadır.¹⁰⁸ Glut presinaptik terminallerden serbest bırakıldığında, uyarıcı sinyale aracılık etmek için postsinaptik Glut reseptörlerini aktive eder veya yüksek afiniteli Na⁺ bağımlı Glut taşıyıcıları nöronun ve çevreleyen glia'nın plazma zarında bulunan eksitatör amino asit taşıyıcıları (EAAT'ler) yoluyla alınır.¹⁰⁹

Glutaminden sentezlenen Glut etkisini iyonotropik (NMDA, AMPA ve kainat (KA) reseptörleri) ve mGlu reseptörlere ayrılabilen birkaç farklı reseptöre bağlanarak gösterir. Hücre dışı sıvıda yüksek konsantrasyonda biriktiğinde nöronal hücre ölümü de dahil olmak üzere birçok zararlı etkilere neden olmaktadır. Klinik öncesi stres modellerinde hipokampus ve amigdalada ve depresif hastaların frontal korteksinde artmış

Glut seviyeleri bulunmuştur.^{64, 110} Ayrıca artan Glut'un NMDA reseptörünün NR1 alt biriminin protein seviyesini azalttığı gösterilmiştir.¹¹¹

2.2.1. Glutamat Reseptörleri

Glut etkisini iyonotropik ve mGlu reseptörlere bağlanarak gösterir. mGlu reseptörleri (mGlu1-8) daha yavaş nörotransmisyonu aracılık eder ve hücre içi metabolik süreçleri etkiler. mGlu reseptörlerinin aktivasyonundan sonra, G-proteini aktive edilir, ardından ATP'nin adenilil siklaz ile siklik AMP'ye dönüştürülür. Bu reseptörün alt tipleri farmakolojik özellikleri, reseptöre bağlanmaları, aminoasit dizilişleri ve etkileri dikkate alınarak üç gruptan oluşmaktadır.¹¹²

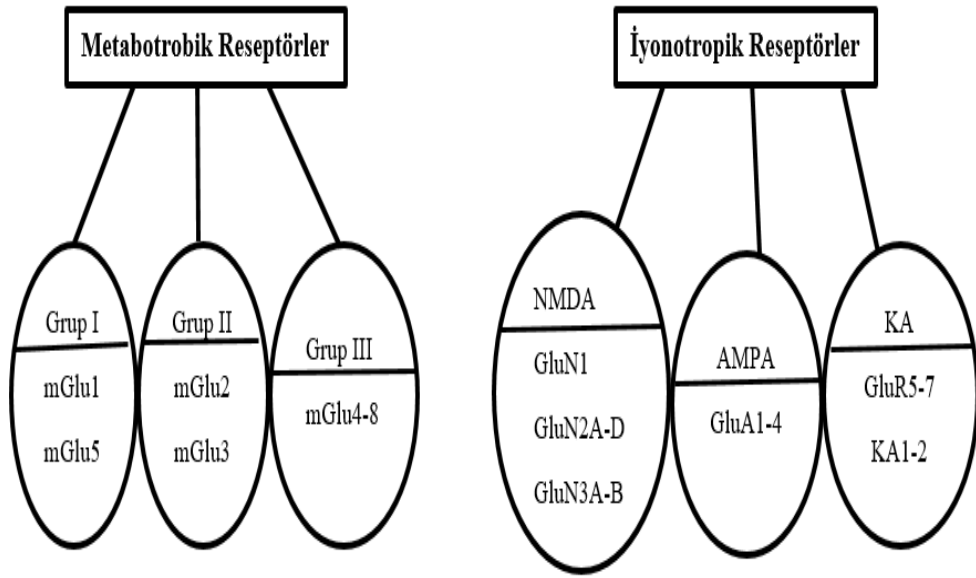
Grup I; NMDA reseptörüne mekansal olarak bitişik olan mGlu1 ve mGlu5'ten oluşur. Fonksiyonel açıdan bakıldığında, mGlu5 antagonistleri ayrıca NMDA reseptör fonksiyonunu inhibe eder ve mGlu5 reseptörleri yeni ilaç gelişimi için potansiyel bir hedeftir, çünkü mGlu5 agonistleri NMDA reseptör fonksiyonunu artırır.¹¹³ Bu nedenle, mGlu5, tedaviye dirençli depresyon ile ilgili olarak en çok araştırılan mGlu'lardan biridir.¹¹⁴

Grup II; negatif feedback yoluyla glutamaterjik salınımı önlemek için tercihen presinaptik nöronda bulunan mGlu2 ve mGlu3'ten oluşur. PFK, talamus ve amigdala dahil olmak üzere limbik sistemin hemen hemen tüm bölgelerinde yüksek seviyelerde mGlu2 reseptörleri bulunur.¹¹⁵ mGlu3 reseptörlerinin ekspresyonu, HK dahil olmak üzere diğer limbik bölgelerde de görülür. mGlu2/3 presinaptik mGlu'nun aktivasyonu glutamaterjik salınımı azaltarak nöroproteksiyona katkıda bulunur. Presinaptik Glut salınımını inhibe eden oldukça seçici mGlu2 reseptörler-pozitif allosterik modulatorler, klinik çalışmalarda karışık mGlu2/3 agonistlerinden daha ümit vericidir.¹¹⁶

Grup III; tedaviye dirençli depresyonun olası rolleri hakkında daha fazla araştırma gerektiren mGlu4, mGlu6, mGlu7 ve mGlu8'den oluşur.¹¹²

İyonotropik reseptörler ise Na^+ , K^+ , Ca^{2+} gibi katyonlar için geçirgen olan NMDA, AMPA ve KA reseptörlerinden oluşur.¹¹⁷ İyonotropik reseptörlerin alt tipleri, katyonlar için diferansiyel geçirgenliğe ve yanıtlara sahiptir. NMDA reseptörü, Mg^{2+} ile voltaja bağlı olarak bloke edilir.¹¹⁸ AMPA ve KA reseptörleri Na^+ kullanarak hızlı iletim gösterirken NMDA, Ca^{2+} akışına bağlı olarak nispeten gecikmeli ve uzun süreli uyarım sergiler.¹¹⁷ Ekstrasinaptik NMDA reseptör antagonizması ve AMPA reseptör güçlenmesi tedaviye dirençli depresyon tedavisinde önemli mekanizmalardır.¹¹⁹ NMDA reseptörü beynin serebral ve serebellar korteksinde, HK, talamus ve striatum bölgelerinde yoğun bir şekilde bulunur. AMPA reseptörünün yoğunluğu da NMDA reseptörüne benzer fakat NMDA beyinciğin granüler hücre tabakasında yoğun iken AMPA moleküler tabakada daha yoğundur. KA reseptörü ise HK'da, neokorteksin dış ve iç katmanlarında mevcuttur. Motor fonksiyon ve aktivitenin koordinasyonu, duysal ileti ve integrasyonun planlamasında yer alan NMDA reseptörü en fazla araştırılan ve bilgi sahibi olunan kompleks bir reseptördür.¹²⁰

İyonotropik reseptörler, yani KA reseptörü (GluR5-7, KA-1-2) ve AMPA (GluA1-4) reseptörü, hızlı postsinaptik potansiyele aracılık ederek uyarıcı nörotransmisyonunda önemli bir rol oynar. NMDA reseptörü GluN1 (eski adı NR1), GluN2A-D (eski adı NR2A-D) ve GluN3A-B (eski adı NR3A-B) kullanıma bağlı sinaptik plastisitenin önemli bir biçimi olan uzun süreli güçlendirmede birincil rol oynayan üçüncü bir iyonotropik reseptördür.¹²¹



Şekil 2.1. Glut'un bağlandığı reseptörlerin gruplandırılması

NMDA reseptörünün her aktivasyonu, piramidal nöronların daha kolay uyarılmasına yol açar. Bu nedenle sinaptik etkinlik kalıcı olarak artarak USG ile sonuçlanır. USG'de beyinde dürtü için tercihli yollar gelişir. Bu koşullu reaksiyonun ve dolayısıyla öğrenmenin fizyolojik temelidir.¹²² HK'da, bu nöroplastik etkiler, hipokampal CA3 hücresine bağlı uzamsal bellek fonksiyonlarında rol oynar.¹²³ NMDA reseptörleri, agonist Glut'un, ya L-glisin ya da D-serin gibi bir ortak agonist ile birlikte GluN2 alt birimine, GluN1 alt birimine bağlanmasından sonra aktive edilir.

NMDA reseptörünün aktivasyonunu sağlamak için birkaç adım gereklidir. Dinlenme zarında potansiyel magnezyum, kalsiyum akışını engelleyerek NMDA kanalını bloke eder. Kalsiyum ikinci haberci sinapsin hassasiyetinin artmasına neden olarak USG ile sonuçlanır. Kısa bir yüksek yoğunluklu uyarıcı sinaptik aktivite periyodu, zar potansiyelinin azalmasına neden olur, bu da NMDA reseptörünü bloke eden magnezyumun hareketine yol açar.

NMDA reseptörünün aktivasyonunun ikinci bir mekanizması, aşırı Glut salımı durumunda ortaya çıkan iki bağlanma yerinde Glut'un işgali ile gerçekleşir. Postsinaptik

membranın yeterli depolarizasyonundan sonra, magnezyum artık kanalı bloke etmez ve kalsiyum akışına neden olur. Bununla birlikte, sinapstaki aşırı Glut salınımı NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına ve kalsiyum akışının artmasına ve hücre içi kalsiyum seviyelerinin yükselmesine yol açar. Böylece, nöronal hücre ölümüne yol açabilecek toksik metabolik süreçler tetiklenir.¹¹²

NMDA reseptör antagonistleri HK ve PFK'da GABA nöronlarının aktivasyonunu azaltırlar, nöronal ateşlemeyi arttırırlar ve PFK'da hücre dışı Glut seviyelerini yükseltirler ve kortikal Glut seviyelerini ve aktivasyonunu arttırırlar.¹²⁴ Kronik öngörülemeyen hafif stresin, HK ve frontal kortekste hücre dışı Glut düzeylerinde bir artışa neden olduğu ve nükleer faktörü kappa B (NFkB) sinyal yoluna bağlanan NMDA reseptörlerine etki ettiği gözlemlenmiştir.¹²⁵ Ayrıca paraventriküler çekirdekdeki kortikotropin salgılayan faktör nöronlar üzerindeki NMDA-GluN1 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı ve bu da HPA ekseninin daha fazla uyarılmasına yol açtığı bulunmuştur.¹²⁶ Kronik stresin dendritik bağlantıyı ve HK ve PFK boyutunun azalmasına bağlı olarak,¹²⁷ NMDA reseptörlerinin veya Glut salınmasının inhibisyonu, kronik stresin dendritik atrofi üzerindeki etkisini bloke ettiği gösterilmiştir.¹²⁸

Çinko ve magnezyum NMDA reseptör kompleksinin güçlü antagonistleridir ve her ikisinin eksikliği fonksiyonel NMDA reseptör hiperaktivitesine yol açar. Magnezyum, NMDA reseptörlerinin aktivitesine kapı olur ve magnezyum kısıtlaması, GluN1 içeren NMDA komplekslerinin amigdala-hipotalamik protein düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²⁹ İntihar edenlerde, çinko ve magnezyumun MKDA-801'in NMDA reseptörlerine bağlanmasını önleme gücü azaltılmış ve dokularında daha düşük magnezyum konsantrasyonları bulunmuştur.¹³⁰ Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, çinko desteğinin ruh hali durumlarını iyileştirdiği, öfke problemi ve depresyon-dejeksiyon skorunu azalttığı gösterilmiştir.¹³¹

Klinik öncesi bir çalışma, ratlarda kronik hafif stres modelinde magnezyum, PFK'da depresif semptomları azaltmış ve GluN2-B ve PSD-95 seviyesini arttırmıştır.¹³² Hayvan modellerinde yüksek dozlarda magnezyum sinaptik dallanmaya ve sinaptik güçlenmeye yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, ketaminin beyin magnezyum seviyelerini arttırmak için hareket ettiği ve ketamin etkisinin magnezyum seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹³³

Nörobiyolojik araştırmalar, beyindeki bilişsel süreçleri, Glut nörotransmisyonundaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle açıkça ilişkilendirmiştir. Çok sayıda çalışma (özellikle HK'da), merkezi Glut sinapslarının sinaptik kuvvetindeki aktiviteye bağlı değişikliklerin öğrenme ve hafıza süreçleriyle ilişkili olduğunu ve bu değişikliklere müdahale etmenin anıların sabitlenmesini bozduğunu göstermiştir.¹³⁴⁻¹³⁷ Glut salınımındaki artış, NMDA reseptörünün aşırı aktivasyonu ile hücrede artan Ca^{2+} girişi ile fosfolipazların aktivasyonu, mitokondriyel bozulma, serbest radikallerin oluşumuna ve nöronal ölüme neden olmaktadır.¹³⁸ Bu Glut toksisitesi beyin iskemi sonrası huntington, parkinson ve alzheimer gibi hastalıklarda görülen hücre ölümünde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde NMDA reseptör antagonistlerinin toksisiteyi önledikleri için klinikte tercih edilmesini açıklar niteliktedir.¹³⁹ Mevcut rat çalışmaları, memantin davranış (lokomotor aktivite ve zorunlu yüzme) testlerinde antidepresan gibi etki gösterdiğini bulmuştur. Çalışmanın devamında ise kombine verilen fluoksetin, imipramin ve venlafaksin antidepresan etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Memantin başka NMDA reseptör blokerleri ile kıyaslandığı araştırmalar, lokomotor aktivite testinde değişiklik oluşturmadığı ve yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete benzeri etki göstermediğini göstermiştir.¹⁴⁰

2.2.2. Glutamat Taşıyıcıları

5-HT, noradrenalin ve DA gibi monoaminlerin aksine, Glut'un alım reseptörleri glia hücreleri üzerinde bulunur. Bu nedenle Glut, presinaptik nöron, postsinaptik nöron ve glial hücrelerden oluşan üçlü sinapslara sahiptir. Bu "üçlü glutamaterjik sinaps" Glut'un alınması, salınması ve inaktivasyonunda işlev görür. Glut, komşu glia hücreler (EAAT1 ve EAAT2) ve nöronlar (EAAT3 ve EAAT4) üzerinde bulunan yüksek afiniteli EAAT'ler ile hücre dışı alandan temizlenir.¹⁴¹ Glia hücrelerde Glut, glutamine dönüştürülür. Glutamin daha sonra glutamaterjik nörona geri taşınır ve burada Glut içine hidrolize edilir. Sinaptaki bozunma enzimlerinin eksikliğinin yanı sıra, EAAT'lerin alımı, hücre dışı Glut'un etkisinin sona erdirildiği ana mekanizmadır. EAA nörotransmisyonu, lokus coeruleus ve dorsal raphe gibi depresif psikopatolojilerle ilişkili beyin çekirdeklerinde yoğun bir şekilde bulunmaktadır.¹⁴²

Beş farklı Glut taşıyıcısı bugüne kadar kemirgenlerde klonlanmıştır: GLAST, GLT-1, EAAT1, EAAT4 ve EAAT5. İnsan homologları sırasıyla EAAT1 (GLAST, Glut-aspartat taşıyıcısı), EAAT2 (GLT1, Glut taşıyıcısı), EAAT3 (EAAT1), EAAT4 ve EAAT5'tir. EAAT3 tavşan, EAAT1 ve EAAT2 rat ve EAAT4 ile EAAT5 ise insandan izole edilmiştir. Beş taşıyıcı da çeşitli beyin bölgelerinde farklı şekillerde lokalizedir. EAAT1 nöronda ve EAAT2 ise beş taşıyıcı arasında en çok yoğunlukta olup ön beyin, HK, serebral korteks striatumun vb. glia zarında bulunur. EAAT3, EAAT2 içeren beyincik ve beyin bölgelerinde yaygın olarak dağılırken, esas olarak postsinaptik nöronlarda, özellikle dendrit ve dendritik dallarda mevcuttur. EAAT5 çoğunlukla retinada ve EAAT4 serebellar purkinje hücrelerinde lokalizedir.

İnsan postmortem çalışmaları, depresif hastaların ön beyinlerinde EAAT1 ve EAAT2 ekspresyonunda azalma olduğunu¹⁴³ ve striatumda EAAT3, EAAT4 mRNA seviyelerini düşürdüğünü ortaya koymuştur.¹⁴⁴ Depresyon hastalarının fonksiyonel

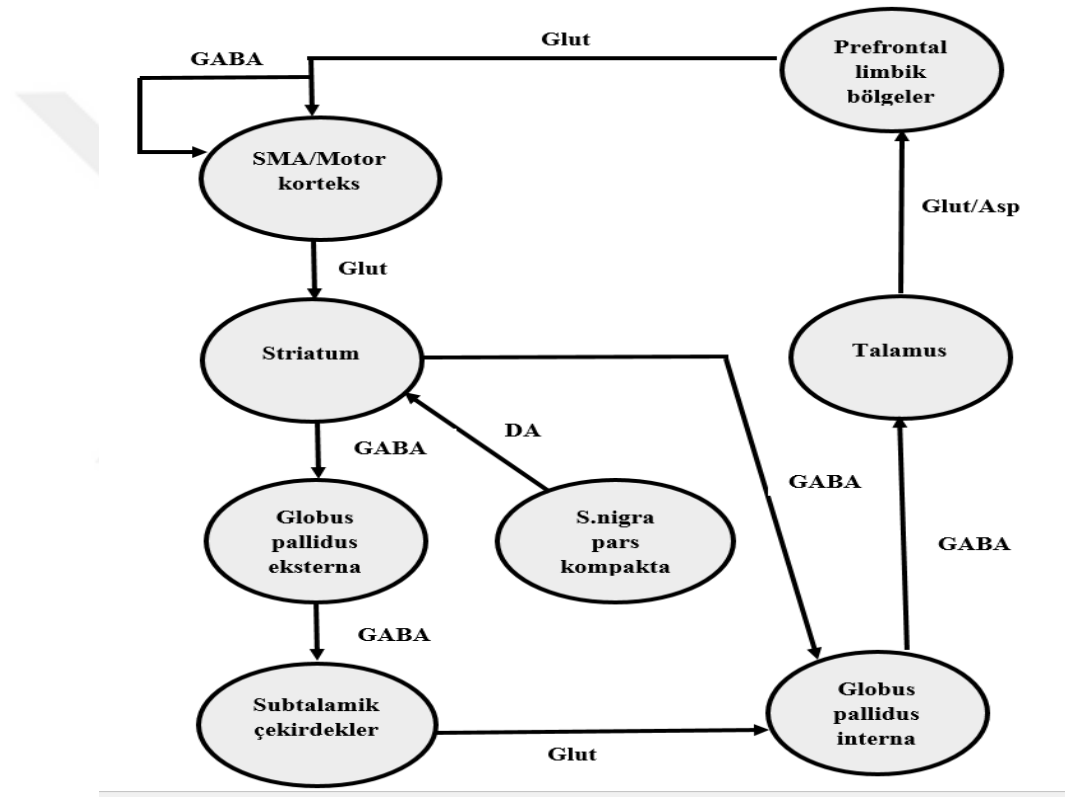
genomik çalışması, EAAT2 ve EAAT3'ü kodlayan genlerin, SLCA2 ve SLCA3'ün düzensiz ekspresyonunun psikiyatrik bozukluklarla yakın bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir.¹⁴⁵ Bununla birlikte öğrenilmiş çaresizlik paradigması sergileyen bir çalışma da HK, striatum ve PFK'da Glut alım seviyelerinin azaldığını gösterilmiştir.¹⁴⁶ Tam tersi HK'da EAAT2 ekspresyonunun arttığına dair kanıtlar da mevcut olup stresin, Glut taşıyıcı ekspresyonu ve Glut alımı arasındaki ilişkinin karmaşık olduğunu düşündürmektedir.¹⁴⁷ EAAT2 down-regulasyonun, ekstrasellüler alandaki Glut miktarını artırmasıyla eksitotoksisiteye neden olur. Fakat diğer yandan EAAT2'nin artmış ekspresyonu nöroprotektif olabilir. Bununla birlikte, seftriaksonun antidepresan benzeri bir etkiye sahip olmasından dolayı, bu etkiyi EAAT2 geninin up regülasyonu yoluyla yaptığı ve böylece sinaptik yarıktan Glut alımını arttırdığı ratlar üzerinde gösterilmiştir.¹⁴⁸

2.2.3. Glutamaterjik Yolaklar

Depresyon nöropatolojisinde ve tedavisinde Glut'un rolü olduğuna dair araştırmalar giderek önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, karmaşık bir sistem olan glutamaterjik sistem hakkında bilgi edinmek için pek çok yeni araştırmalar ortaya çıkmıştır. Bu araştırmalar doğrultusunda antidepresan ilaçlar monoaminleri doğrudan arttırmak için değil, sinaptik plastisiteyi arttırmak ve stres ve depresyonun hücresel etkilerine karşı koymak için tasarlanmaktadır. NMDA reseptörünün açık kanal blokerleri olan ketamin, keşfedilen ilk hızlı etkili ajan olmuş ve o zamandan beri NMDA reseptör kompleksini hedefleyen birçok ajan ortaya çıkmıştır. Klinik öncesi çalışmalar ketaminin etkisini glutamaterjik ve GABAerjik nöronlar üzerindeki NMDA reseptörlerini antagonize ederek göstermiştir. Bu etkinin birincisi kortikal glutamaterjik nöronları dezenfekte etmesi ve ikincisi ise BKNF gibi hücre içi büyüme faktörlerinin sentezini arttırmasıdır. Ayrıca, KA reseptörü yoluyla ketaminin, rapamisinin memeli hedefin 'mammalian target of rapamycin' (mTOR) ve nöroplastisite ve sinaptogenezden sorumlu

diğer moleküllerin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Her iki sinyal yolunu inceleyen bir çalışma, ketaminin nitrik oksit üreterek BKNF'yi arttırdığını ve mTOR sinyalini arttıran küçük bir G-proteini olan nitrerjik Rheb'in stabilizasyonuna yol açtığını bulmuştur.¹⁴⁹⁻¹⁵²

Strese cevap verme tepkilerinde önemli yeri olan glutamaterjik sistem nörotoksisite oluşturmaktadır. Stresin HK'nın CA3 piramidal hücrelerinde ve PFK'da glutamaterjik sistemi değiştirdiği gözlemlenmiştir. Diğer taraftan limbik HPA'nın strese verdiği cevap ile bu sistemin yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁵³



Şekil 2.2. Glutamaterjik yollar

2.2.4. Glutamatın Depresyon ile İlişkisi

Beyin nöronlarının ve sinapslarının büyük çoğunluğu glutamaterjiktir ve Glut sinaptik iletimi büyük ölçüde hem bilişe hem de duyguya aracılık etmektedir.¹⁵⁴ Glut iletiminin depresif bireylerin beynindeki bazı limbik/kortikal alanlarda anormal olarak düzenlendiği bilinmektedir. Ayrıca deney stres modellerinden elde edilen verilere göre farklı çevresel stres türlerinin Glut salınımını arttırdığını, glia aracılı Glut döngüsünü

azalttığını ve limbik/kortikal alanlarda sinaptik iletimi değiştirdiği de gösterilmiştir.^{13, 155-}

¹⁵⁷ Bu nedenle, monoaminerjik iletimin duygu ve bilişin modülasyonunda birincil bir role sahip olduğu iyi bilinmesine rağmen, uyarıcı iletimin depresyonla ilişkili karmaşık duygusal/bilişsel değişikliklere aracılık etmede merkezi bir role sahip olduğu ve iyi bilinmediği de bir gerçektir.¹⁵⁸

Erken bulguların NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan benzeri bir etkiye sahip olduğunu gösterdiği 1990'ların başına kadar uzanmaktadır.¹⁵⁹ Birkaç çalışma, farklı sınıflardan kronik olarak uygulanan antidepresanların NMDA reseptör fonksiyonunu modüle ettiğini ve NMDA reseptörünün GluN1 alt biriminin sinaptik ekspresyonunu azalttığını göstermiştir.^{160, 161} Ek olarak, NMDA reseptör antagonistlerinin hayvan depresyon modellerinde antidepresan aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁶¹ Bu gerekçe doğrultusunda, dissosiyatif bir anestetik olarak kullanılan seçici olmayan bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, subanestetik dozlarda, en az dört kör pilot klinik çalışmada en az birkaç gün boyunca sürdürülen hızlı antidepresan etkileri indüklediği gösterilmiştir.^{162, 163} Preklinik ve klinik çalışmalarda NMDA'ya duyarlı Glut geçişli kanalların bir inhibitörü olan çinko ile benzer antidepresan benzeri etkiler göstermiştir.¹⁶⁴

İlerleyen çalışmalarda NMDA reseptör yoluyla Glut nörotransmisyonunun nöronal sağkalım ve sinaptik plastisite için de önemli olduğunu bildirmiştir.¹⁶⁵ Ayrıca hayvan çalışmalarında fluoksetin, sitalopram, imipramin ve desipramin gibi klasik antidepresanlarla yapılan kronik tedavinin HK ve PFK'da azalmış glutamaterjik salınım ile sonuçlandığı gösterilmiştir.¹⁶⁶ Artmış ekstrasinaptik NMDA reseptör aracılı glutamaterjik nörotransmisyonun zararlı etkiler gösterdiğini, sinaptik NMDA reseptör aracılı glutamaterjik nörotransmisyonun ise faydalı etkiler yaptığı bulunmuştur.¹⁶⁷

NMDA reseptörleri DA salgılanmasını da düzenlemektedir. Rat korteksine verilen NMDA, DA ve 5-HT'nin ekstrasellüler düzeylerini azaltmaktadır. 15 gün boyunca kronik

olarak uygulanan klomipraminin rat korteksinde DA seviyesini arttırdığı yapılan araştırmalarda ortaya koyulmuştur.¹⁶⁸ Duygudurum düzenleyici ilaçlardan lityumun glutamaterjik işlevleri zayıflattığı, Glut alımını arttırdığı ve hücre içi sinyal akışını azalttığı da gösterilmiştir.¹⁶⁹

Glut metabolizmasında yer alan NMDA ve diğer reseptör değişimlerinin intihara eğilim ve depresyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Depresif hastaların plazma Glut seviyesi ile depresyonun şiddeti arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte, inhibitör ve eksitatör aminoasitler arasındaki dengesizlik ortaya koyulmuştur.¹⁷⁰

Glutamaterjik sistem ile mikroglia 5-HT metabolizmasının değişiminin yanında oksidatif hasar indikatörler apoptozis faktörler, nitrojen metabolitler ve kemokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin miktarının değişimini tetiklemektedir. Piyasada bulunan tüm antidepresan ajanların, mekanizmalarında monoamin bazlı bir mekanizmaya veya en azından monoamin bazlı bir bileşene sahip olmasına rağmen, doğrudan glutamaterjik sistemi hedefleyen onaylanmış antidepresan ajanların bulunmaması da dikkat çekicidir.¹⁷¹

2.3. Depresyonda JWA Geni

ARL6ip5 (ADP-ribosilasyon benzeri faktör 6 ile etkileşen protein 5) olarak da bilinen JWA geni, başlangıçta insan trakeobronşiyal epitel hücrelerinden bir trans-retinoik aside duyarlı faktör olarak bulunur.¹⁷² İlerleyen çalışmalarda bu geninin, yetişkin fare beyinde yüksek oranda eksprese edilen glutamat-taşıyıcı-ilişkili protein 3-18 (GTRAP3-18) ve addicsinin homolog geni olduğu belirlenmiştir.^{173, 174} Addicsin, GTRAP3-18 veya JWA olarak bilinen protein yakın zamanda Arl6ip5 olarak değiştirildi.^{173, 175} Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz (MAPK) kaskadları yoluyla kanser hücresi göçünü düzenleyen ve lösemik hücrelerin farklılaşmasına aracılık eden yeni bir mikrotübül bağlayıcı protein kodlamaktadır.^{172, 176} Ayrıca, XRCC1 stabilite

düzenlemesi ile oksidatif stres kaynaklı DNA hasarının temel eksizyon onarımında önemli bir düzenleyicidir.¹⁷⁷ Bu bulgular, JWA'nın redoks homeostazını korumak için gerekli olduğunu ve ayrıca enflamatuvar yanıtları düzenleyebileceğini göstermektedir.

Addicisin / GTRAP3-18 beyin de dahil olmak üzere çeşitli dokularda yaygın olarak bulunmaktadır.^{173, 175} Merkezi sinir sisteminde addicisin ağırlıklı olarak hipokampal formasyona dağılmış piramidal hücreler ve γ -aminobutirik asit-ergik interneronlar gibi olgun beynin temel nöronlarında eksprese edilir.¹⁷⁴ İnsan addicisin homologu olan JWA, hidrojen peroksit gibi çevresel oksidatif strese yanıt verir ve şizofrenideki talamusta up regüle edilir.¹⁷⁸ JWA geni esas olarak hipokampal CA1-CA3 bölgelerinde ve DG'de piramidal hücrelerin ve interneronların somasında dağılım göstermektedir.¹⁷⁹ Kronik olarak morfin verilen farelerin amigdala çekirdeklerinde yüksek düzeyde düzenlenmiş bir protein olan addicisin EAAT1'in varsayılan bir modülatörü olan GTRAP3-18'in bir murin homologu ve insan vitamin A'ya yanıt veren bir faktör olan JWA geni olduğu ortaya koyulmuştur.^{175, 180} Başka bir çalışma ise GTRAP3-18 eksik olan farelerin yabanıl tip farelere göre daha iyi bir uzaysal öğrenme ve hafıza fonksiyonuna sahip olduğunu bildirmektedir.¹⁸¹ JWA/addicisin/GTRAP3-18 proteininin merkezi sinir sisteminin gelişiminde rol oynadığına dair bilgiler artmaktadır.

Hipokampal DG'deki nörojenez süreci esas olarak kök hücrelerin mitozu, progenitör hücrelerin farklılaşması, göç ve yeni doğan nöronların nörit büyümesini içerir. JWA'nın lösemide farklılaşma ile ilişkili bir gen olduğu bilinmektedir.¹⁷² JWA yapısal olarak yeni bir mikrotübül bağlayıcı proteindir ve tübülinin polimerizasyonunu teşvik eder.¹⁸² JWA'nın fokal adezyon kinazının fosforilasyonunu inhibe ederek ve F-aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini modüle ederek kanser hücrelerinin göçünü ve istilasını baskıladığı bildirilmiştir.¹⁷⁷⁻¹⁸³ Fokal adezyon kinazın kök hücrelerin proliferasyonunu ve yeni üretilen nöronların basamaklı fosfatidilinositol 3-kinaz -Akt-

mTOR ve Src-ERK1 / 2 sinyal yollarıyla hayatta kalmasını etkilediği iyi bilinmektedir.¹⁸⁴ Prenillenmiş bir Rab alıcı 1 alan aile üyesi 3'ün murin homologu olan JWA, hücre içi protein kaçakçılığını düzenlemektedir.¹⁸⁵ GTRAP3-18, nöral Glut taşıyıcı uyarıcı amino asit taşıyıcının1 endoplazmik retikulumdan golgi aparatına geçişini durdurur.¹⁸⁶ Bu nedenle, JWA eksikliğinin hipokampal DG'deki yetişkin nörojenezini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

JWA, EAAT1 aracılı Glut geri alımıyla etkileşime giren ve down regüle eden GTRAP3-18'in insan homologudur.¹⁸⁰ GTRAP3-18, *in vitro* ve *in vivo* EAAT3 aracılı Glut alımını negatif olarak modüle eder.^{173, 180} Düşük glutasyon içeriği, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların ve epilepsinin gelişmesine katkıda bulunmaktadır.¹⁸¹ Araştırmalar, JWA'nın nörodejeneratif bozuklukların gelişimine katıldığını güçlü bir şekilde ileri sürmektedir, çünkü glutasyon sistein ve Glut'tan sentezlenirken EAAT1 aracılı sistein ve Glut alımını negatif olarak modüle eden nöral glutasyon sentezini düzenlemektedir.¹⁸⁷ Epilepside, addicsin yıkımının, rat hipokampal oluşumunda GABA sentezini teşvik ederek nöbet eşiğini azalttığı ve tutuşmayı hızlandırdığı bulunmuştur. Pentilenetetrazol ile indüklenen tutuşmuş rat modelinde, merkezi sinir sisteminde addicsin ekspresyonu baskılandığı gözlemlenmiştir.¹⁸⁸

2.4. Seftriakson

Seftriakson, β -laktam antibiyotikler grubu altında üçüncü nesil bir sefalosporindir ve lokal (cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları) yanı sıra sistemik toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar için en sık kullanılan ilaçtır.¹⁸⁹ Klinik öncesi çalışmalar seftriaksonun çeşitli nörolojik bozukluklara, ilaç bağımlılığına ve yoksunluk sendromuna karşı terapötik etkinliğinin yanı sıra çeşitli nörotoksik kimyasallara karşı nöroprotektif potansiyelini vurgulamaktadır.

Presinaptik Glut taşıyıcı EAAT2, kortekste ve HK'da salınan Glut'un fazlasını temizler. EAAT2 en yaygın taşıyıcılardan biridir ve HK'da eksprese edilen Glut taşıyıcılarının yaklaşık %80'inden oluşur. Bazı Glut reseptörlerinin bloke edildiğini ve/veya nörolojik hastalıkların çeşitli deneysel modellerinde nörolojik sonuçları iyileştirdiği gösterilen EAAT2 ekspresyonunu arttıran çalışmalar mevcuttur.¹⁹⁰⁻¹⁹² Test edilen farklı ajanlar arasında seftriakson, nöroprotektif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Seftriaksonun farklı olası mekanizmaları arasında, EAAT2 ekspresyonunun up regülasyonu, oksidatif stresin zayıflatılması ve nöroinflamasyon, nöroprotektif etkileri için yaygın olarak önerilen mekanizmalar arasındadır. Yapılan parkinson çalışmalarında, hafıza açıklarının iyileşmesini, anormal kontrolsüz hareketin iyileşmesini, oksidatif hasarın azalmasını ve endojen antioksidan enzimlerin azaltılmış seviyelerini geri kazandırmaktadır.^{193, 194} Hafıza bozukluklarında ve bilişsel işlev ve nöronal yoğunluğun restorasyonunda iyileşmeler göstermiştir.¹⁹⁵ Ayrıca artan asetilkolinesteraz enzimi ve oksidatif stres seviyelerini de azaltmıştır.¹⁹⁶ Alzheimer çalışmalarında verilen seftriaksonun, EAAT2 ekspresyonunun up regülasyonu, sinaptik proteinlerin korunması ve tau proteinlerinin down regülasyonu gibi etkileri gösterilmiştir.¹⁹⁷

Seftriakson, glutamaterjik sistem üzerindeki etkilerine ek olarak dopaminerjik sistem üzerindeki belirgin etkileri de bulunmaktadır. Kokainin lokomotor ve DA aktiviteleri üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmıştır. Bu etki, bir Glut geri alım blokerine yanıt vermezken, bunun yerine nükleus akkumbensdeki DA iletiminin temel düzenleyici bileşenlerinden bazılarını etkilemektedir.¹⁹⁸

2.5. Valproik Asit

Nöroprotektif ve anti-kanser ajanlarının gelişimi için histon deasetilaz inhibitörleri kullanılarak histon moleküllerinin deasetilasyonunun hedeflenmesi önemli bir rol oynamaktadır. Histon deasetilaz inhibitörleri olarak valproik asit (VPA), migren ve

şizofreni gibi bazı hastalıklarda da yararlı etkiler sunan, yaygın olarak kullanılan bir antiepilepsi, antikonvülsan ve duygudurum düzenleyici ilaçtır.¹⁹⁹ Diğer yandan bipolar bozukluğu olan hastalarda manik veya depresif nöksleri önler.²⁰⁰ VPA, epigenetik mekanizmalar yoluyla moleküler düzeyde gen ekspresyonunu düzenleyerek hücre büyümesini, farklılaşmasını ve apoptozu etkiler.²⁰¹ NMDA ile uyarılmış geçici depolarizasyonları inhibe ettiği, böylece antikonvülsan etkisinin altında yatan seçici beyin bölgelerinde GABA devir hızını arttırdığı ve GABAerjik fonksiyonunu güçlendirdiği de bilinmektedir.²⁰²

VPA'nın kültürdeki nöronları Glut kaynaklı eksitotoksisteden koruduğu, anti-enflamatuar ve antioksidatif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.²⁰³ VPA glikojen sentaz kinaz-3 a ve β , protein kinaz B, hücre dışı sinyal regülasyonlu kinazlar ve fosfoinositol yolları, trikarboksilik asit döngüsü ve GABA sistemi gibi çoklu düzenleyici mekanizmalara müdahale etmektedir.²⁰⁴ VPA ayrıca rat serebral iskemisi modelinde kan-beyin bariyeri bozulmasını ve beyin ödemi modüle etmede faydalı etkiler göstermiştir.²⁰⁵

VPA aynı zamanda zorlu yüzme testindeki hareketsizlik süresini azaltma yeteneğini, depresyon modelinde davranışsal umutsuzluğun önemli bir ölçüsünü ve öğrenilmiş çaresizlik paradigmasındaki strese toleransını artırdığını göstermiştir,²⁰⁶ bu da VPA'nın sadece antidepresan etkilere değil aynı zamanda nöksü önleyici etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Major depresif bozukluğun mTOR bağımlı çeviri düzenlemesindeki bozulmanın bir sonucu olabileceği hipotezini desteklemektedir.²⁰⁷ Ancak VPA'nın antidepresan mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır.

2.6. H4 Antagonisti/JNJ777120

JNJ777120 (1 - [(5-kloro-1H-indol-2-il) karbonil] -4-metil piperazin), ilk güçlü ve seçici bir histamin H4 reseptörü (H4R) antagonistidir. JNJ777120, eozinofil ve mast

hücrelerinin kemotaksisi, ayrıca alerjik rinit ve alerjik havayolu enflamasyonu dahil olmak üzere çeşitli alerjik ve enflamatuvar süreçlerde H4R'nin rollerini aydınlatmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu veriler ele alındığında, JNJ7777120'nin anti-enflamatuvar özellikleri ile H4R antagonistlerinin yeni bir anti-enflamatuvar ilaç sınıfı olduğunu göstermektedir.^{208, 209}

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda JNJ7777120'nin uygulanması insan, fare ve rat reseptörleri üzerinde karşılaştırılabilir aktivite göstermektedir.²⁰⁹ Alerjik hava yolu enflamasyonu üzerinde önemli anti-inflamatuvar etkiler göstermiştir. H4R antagonistinin anti-enflamatuvar etkileri, akut cilt iltihabı modelinde doğrulanmıştır. Kobaylarda fonksiyonel, histopatolojik ve alerjik astımın bloke olmasını sağladı ve bu etkilere anahtar proenflamatuvar sitokinlerin aşağı regülasyonu aracılık eder.^{210, 211} H4 antagonistlerinin, inflamatuvar ağrıyı ve kimyasal olarak indüklenen osteoartrit ağrısını, cerrahi sonrası ağrıyı ve nöropatik ağrıyı değerlendiren bir dizi modelde antinöroseptif aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.²¹² H4R antagonistlerinin anti-enflamatuvar etkilerinin altında yatan kesin moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte histamin reseptör alt tiplerinden H1R, H2R ve H3R'nin anksiyete davranışı modülasyonundaki rolleri bilinmekte iken, H4R'nin histaminergik sistem tarafından kaygı modülasyonundaki rolü açıklanamamıştır.

2.7. Deney Hayvanlarında Stres Modelleri

Birçok psikiyatrik bozukluğun nörobiyolojik süreçlerinin ve nöropatolojik mekanizmalarının anlaşılması için hayvan modelleri kullanılmaktadır. Antidepresan tedavinin gelişimi için deney hayvanları üzerinde birçok stres yaratıcı model geliştirilmektedir. Fakat oluşturulan modeller insanda görülen belirtilerin tamamen aynısını taklit edemez. Depresyon araştırmalarında kullanılan deney hayvanların da

modellerin geçerliliğini sağlayabilmesi için dört kriteri göz önünde bulundurulmalıdır.

Bunlar;

1. Uygulanan model, hastada gözlemlenen hafıza/libido kaybı, motor retardasyon, irritabilite ve anoreksi gibi depresif belirtiler denek üzerinde değerlendirilmelidir.
2. Depresif belirtilerin şiddetini antidepresanlarla hafifletilebilmeli veya tamamen ortadan kaldırılabilirdir.
3. Depresyonun kontrolünü sağlamak için kronik ilaç tedavisine cevap alınmalıdır.
4. Uygulanan model başka araştırmacılarca tekrarlanabilmelidir.²¹³

2.7.1. Akut Stres

Akut stres modellerinde, çoğunlukla kullanılan yükseltilmiş artı labirent, kuyruktan asma ve zorunlu yüzme testleridir. Yükseltilmiş artı labirent testi (açık ve kapalı kol) merak içgüdüğü üzerine kurulan bir yöntem olup deneğin anksiyetesini belirlemede kullanılır. Zorunlu yüzme testinde ise denek su dolu bir silindire yerleştirilerek belli vakit içerisinde ne kadar sabit kaldığı ve sabit kaldığı süre tespit edilir. Bu sabit kalma, kaçışa yönelik eylemde çabanın kaybolması "davranışsal umutsuzluk" olarak tanımlanmaktadır. Aslında bu durum öğrenilmiş çaresizlik paradigmasına benzer bir cevaptır. Kuyruktan asma yöntemi de deneklerin kuyruklarını havada asılı tutarak hareketsiz kaldığı süreyi ölçen davranışsal umutsuzluk ilkesine dayanmaktadır. Bu yöntem ratlarda tercih edilmez.^{214, 215}

2.7.2. Kronik Stres

Kronik stresli yaşam olayları birçok psikopatolojinin gelişimi ve sürdürülmesinde önemli bir risk faktörüdür. Strese maruz kalma sıklıkla kişinin fizyolojik ve psikolojik işlevini bozar, bu da duygusal, sosyal ve bilişsel alanda davranışsal işlev bozukluklarına

yol açar. Kronik öngörülemeyen stres, 4-8 hafta süreyle deneklerin öngöremediği zamanlarda farklı stresöre maruz kalması olarak tanımlanmaktadır. Bunlar arasında izole olarak kafeslere konması, kafeslere eğim verilmesi, devamlı ışık altında tutulması, gece-gündüz döngüsünün bozulması, kafeslerin ıslatılması, yemek ve sudan mahrum bırakılması gibi işlemler uygulanır. Stresörler doğal yollarla uygulandığı için hastalığa daha yakın bir model olduğu düşünülmektedir. Böylece depresyonun başlıca belirtilerinden biri olan zevk almama (anhedoni) durumu gözlenir.^{216, 217}



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Seftriakson (Unacefin 1g, IV flakon, Yavuz İlaç Ecza Deposu Medikal Ürünler San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye), sertralin (Selectra 100 mg, film tablet, Arven İlaç San ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye), VPA ve JNJ7777120 (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, ABD), Probes master mix, high pure RNA izolasyon ve transcriptor first strand cDNA sentez kiti (Roche, Basel, Switzerland), laktat dehidrogenaz ve glutatyon ELİSA kiti (Elabscience, Texas, ABD), Glutamin sentez, JWA, EAAT1 ve EAAT2 primer prob mix Thermo Fisher'dan (Massachusetts, ABD) temin edilmiştir.

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanı Yetiştirme Ünitesinde üretilen Sprague Dawley türü 200-250 gram ağırlığında 72 adet erkek rat kullanılmıştır. Ratlar standart laboratuvar koşullarında sabit sıcaklığı 22 ± 2 °C'de, nemi % 65 – 70 oranında ve 12 saatlik gece-gündüz bir ortamda tutulmuş ve pelet yemle ad libitum olarak beslenilmiştir. Standart gece-gündüz döngüsü stres gruplarındaki ratlar için, kronik öngörülemez stres modeli uygulaması esnasında deney prosedürüne uygun olarak değiştirilmiştir. Temas esnasında ratlar üzerinde oluşacak stresi en aza indirmek için davranış testini uygulayacak araştırmacının el temasına alıştırmıştır. Deneyde kullanılan ratlar arasında 250-300 gram ağırlığında olanlar *in vivo* voltametri için seçilmiştir. Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanı Etik Kurulundan 13.08.2018 tarih ve 42190979-000-E.1800235611 sayılı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.3. Deney Grupları

Deney hayvanları kontrol, stres, stres +sertralin (100 mg/kg), stres + seftriakson (100 mg/kg), stres + seftriakson (200 mg/kg), stres + VPA (100 mg/kg) stres + VPA (200

mg/kg), stres + JNJ777120 (20 mg/kg) ve stres + JNJ777120 (40 mg/kg) olmak üzere randomize olarak 9 gruba ayrılmıştır:

1. Kontrol grubu (n = 8): herhangi bir stresöre maruz kalmadan sadece dokunma stresi uygulanırken diğer gruplara stresör uygulanmıştır. Tedavi süresince steril serum fizyolojik intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonu yapılmıştır. Deney bitimine kadar diğer gruplarla aynı ortamda bulundurulmuştur.
2. Stres grubu (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Tedavi süresince steril serum fizyolojik i.p. enjeksiyonu yapılmıştır.
3. Stres+sertralin grubu (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Stresörlerin uygulanmasının 4. haftasında tedavi olarak günde bir kez 30 gün boyunca gavaj yoluyla 100 mg/kg sertralin verilmiştir.²¹⁸
4. Stres+seftriakson grubu (100 mg/kg) (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Stresörlerin uygulanmasının 4. haftasında tedavi olarak günde bir kez 30 gün boyunca i.p. 100 mg/kg seftriakson enjeksiyonu yapılmıştır.
5. Stres+seftriakson grubu (200 mg/kg) (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Stresörlerin uygulanmasının 4. haftasında tedavi olarak günde bir kez 30 gün boyunca i.p. 200 mg/kg seftriakson enjeksiyonu yapılmıştır.¹⁹⁵
6. Stres+VPA grubu (100 mg/kg) (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Stresörlerin uygulanmasının 4. haftasında tedavi olarak günde bir kez 30 gün boyunca i.p. 100 mg/kg VPA enjeksiyonu yapılmıştır.

7. Stres+VPA grubu (200 mg/kg) (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Stresörlerin uygulanmasının 4. haftasında tedavi olarak günde bir kez 30 gün boyunca i.p. 200 mg/kg VPA enjeksiyonu yapılmıştır.²⁰⁶
8. Stres+JNJ7777120 grubu (20 mg/kg) (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Stresörlerin uygulanmasının 4. haftasında tedavi olarak günde bir kez 30 gün boyunca i.p. 20 mg/kg JNJ7777120 enjeksiyonu yapıldı.
9. Stres+JNJ7777120 grubu (40 mg/kg) (n = 8): deney bitimine kadar kronik öngörülemez stresörlere maruz kalmıştır. Stresörlerin uygulanmasının 4. haftasında tedavi olarak günde bir kez 30 gün boyunca i.p. 40 mg/kg JNJ7777120 enjeksiyonu yapılmıştır.²¹²

3.4. Kullanılan Model ve Davranış Testleri

3.4.1. Kronik Öngörülemez Stres Modeli

Kronik öngörülemez stres modeli depresif hastalığın nöropatolojisi ve nörobiyolojisinin anlaşılması için tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir role sahiptir.¹⁶⁰ Bu model insanlarda görülen depresif belirtilere bağlı olarak çevresel faktörleri taklit etmeye yönelik geliştirilmiştir.¹⁹⁵ Bu çalışmamızda, stresörler orta şiddette ve öngörülemez zamanlarda belirli bir takvime göre 8 hafta süresince uygulanmıştır. Stresör uygulamaları günün değişik saatlerinde yapılarak ratlar tarafından öngörülme olasılığı en aza indirgenmiştir.

1. Aç bırakma; ratların kafeslerindeki yemler alınarak 24 saat boyunca aç bırakılmıştır.
2. Sıcak suda yüzdürme (45°C); ratlar havuzlarda 5 dakika süreyle ayrı ayrı yüzdürülmüş ve sonrasında kurulanmıştır.

3. Islak talaşta bekletme; kafeslerde bulunan talaşlar ıslatılarak ratların 24 saat boyunca kalması sağlanmış ve sonrasında kuru talaşlarla değiştirilmiştir.
4. Kafes sallama; ratlar bulundukları kafesleri ile birlikte 10 dakika boyunca ileri geri sũrũlerek sarsılmaları sağlanmıştır.
5. Kuyruktan asma; ratların kuyrukları zarar gũrmeyecek şekilde 5 dakika boyunca asılı tutulmuştur.
6. 45°'lik eğim; kafesler 45°'lik ağıyla eğimli kalacak şekilde ratlara 24 saat boyunca uygulanmıştır.
7. Soğuk suda yũzdũrme (4°C); ratlar havuzlarda 5 dakika sũreyle ayrı ayrı yũzdũrũlmũř ve sonrasında kurulanmıştır.
8. Kısıtlama; bireysel kafeslerde ratların hareketsiz kalmalarını sağlayacak şekilde 4 saat sũreyle bekletilmiştir.
9. Gece –gũndũz dũngũ değişimi; dũngũ 24 saat sũreyle bozulacak şekilde uygulanmıştır.
10. Susuz bırakma; ratların kafeslerindeki su şişeleri alınarak 24 saat boyunca susuz bırakılmıştır.¹⁹⁵

3.4.2. Yũkseltilmiř Artı Labirent Testi

Çalışmada kapalı kollarının yũkseklilięi 30 cm, yerden 50 cm yũkseltilmiř karşılıklı iki kolu kapalı ve iki kolu açık olup kol uzunlukları 50 cm ve genişlikleri ise 14 cm olan artı şeklinde bir labirent kullanılmıştır. Stres oluştuktan sonra (4. haftanın sonunda) ve tedaviden sonra (60. gũn) ratlar bu labirentin ortasına teker teker bırakılıp 5 dakika boyunca video kayıtları alınmıştır. Testin sonuçları açık kollarda durdukları toplam sũreleri açısından değerlendirilmiştir.²¹⁵



Şekil 3.1. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği

3.4.3. Lokomotor Aktivite Testi

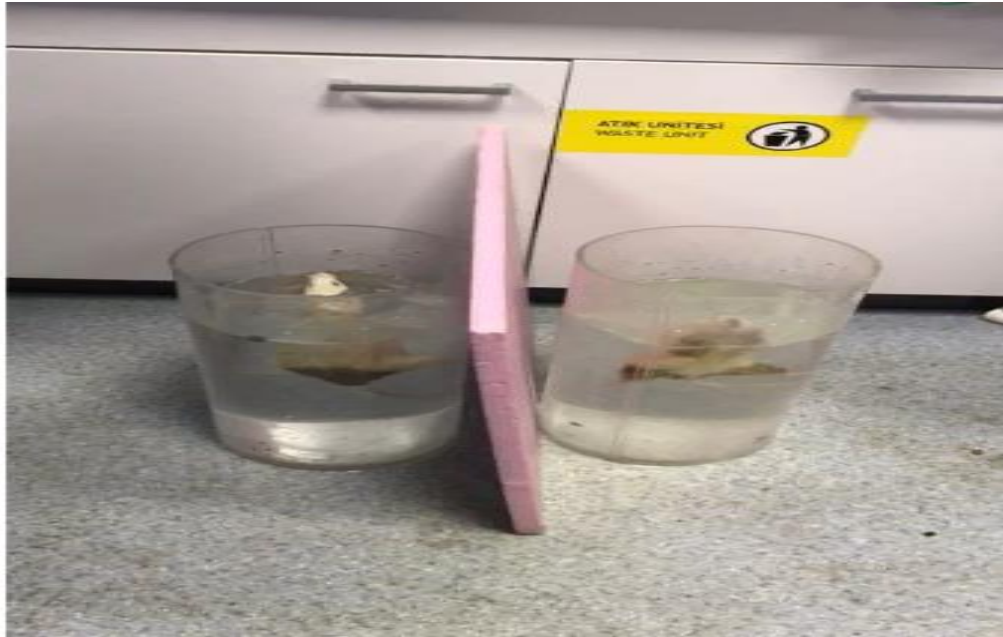
Kenarları üzerinde kızılötesi ışıkları bulunan ve içerisine kare şeklinde pleksiglas bir kafes yerleştirilen bir dörtgendir. Bu kafese yerleştirilen rat bir hareket yaptığında karşılıklı kızılötesi sensörlerin iletişimi kesilir ve hareketin şekline göre cihaza bağlı bir kaydedici tarafından kaydedilir. Bu sistem ile ratların vertikal (dikilme hareketi), horizontal (sabit yerde yaptığı hareket) ve ambulator (gezinme hareketi) hareketleri kaydedilir. Stereotipik hareketler ve agresivite ratın yaptığı vertikal ve horizontal hareketlerden tespit edilir. Bu hareketler ayrı olarak değerlendirilebileceği gibi toplamı da lokomotor aktivite olarak değerlendirilebilir.³⁶



Şekil 3.2. Lokomotor aktivite test düzeneği

3.4.4. Zorunlu Yüzme Testi

Tedavinin sonunda (60. gün), yüksekliği 25 cm su ile doldurulmuş cam silindirlerde ratların kuyrukları havuzun tabanına temas etmeyecek şekilde birer birer yüzdürülmüştür. 5 dakika boyunca video kayıtları alınmıştır. Testin sonuçları ratların hareketsiz kaldıkları sürenin toplamı açısından değerlendirilmiştir.²¹⁹



Şekil 3.3. Zorunlu yüzme test düzeneği

3.4.5. Sükroz Tüketim Testi

Stresör maruziyetinin 15, 30 ve 60. günlerin sonunda yapılmıştır. Ratların sükroza alışması için öncelikle alıştırma prosedürü uygulanmıştır. Bu prosedür; 24 saat süreyle %2'lik sükrozlu su içeren iki şişe her bir kafese verilerek uygulanmıştır. Ertesi gün normal su ve sükrozlu su verilmiştir. Bu prosedüründen sonra ratlar 24 saat süreyle susuz ve yemsi bırakılmıştır. Ardından deney gruplarının her bir kafesine 400 ml normal su ve 400 ml %2'lik sükroz çözeltisi içeren sükrozlu su koyulmuştur. Süre sonunda tüketilen sükrozlu su ve normal su miktarları kaydedilmiştir.

$$\left(\frac{\text{sükrozlu su tüketimi (ml)}}{\text{toplam tüketilen sıvı hacmi (ml)}} \right) \times 100^{219}$$
 bu formüle göre de sükroz toleransı değerlendirilmiştir.

3.5. *In Vivo* Voltametri

In vivo voltametri deneyi için A537 seri nolu S2 (rat için) elektrot seçilmiştir. Deney başlamadan önce 50 cc'lik behere, 40cc 0.05 M fosfat buffer solüsyonu (PBS) eklenmiş ve bu behere küçük manyetik karıştırıcı yerleştirilmiştir. Bir gümüş (Ag/AgCl) referans elektrot ve S2 elektrot beherdeki solüsyonuna daldırılmıştır. S2 elektrodun sadece uç kısmının solüsyonla temas etmesine dikkat edilmiştir. Hızlı Analitik Sensör Teknoloji (FAST-16) sistemi aracılığıyla SSS'deki Glut'un ve diğer nöroaktif moleküllerin sinaptik aralıktaki hızlı değişimleri eş zamanlı olarak görüntülemesi için program başlatılmıştır. İnterferent olarak 20 mM askorbik asit 500 µl ilave edilmiştir ve sonra 30-60 saniye (sn) aralıkla (bazalı oluşturana kadar) 20 mM'lık L-glutamatdan 40 µl 3 kere analit olarak solüsyona ilave edilmiştir. Askorbik seçiciliği belirlerken Glut duyarlılığı belirler. Kalibrasyonun bitiminde program durdurulmuş ve data kaydedilmiştir. Bu esnada FAST-16 kayıt sistemi, L-glutamatın askorbik aside göre seçiciliğini, mikroelektrodun duyarlılığını, çizgiselliğini (R2) ve tespit limitini (TL) otomatikmen hesaplar. L-glutamata

karşı oluşan cevabın $R2 \geq 0.99$ olması gerekir. Kullandığımız mikroeletrotlarda TL 0.2–1 μM olarak tespit edilmiştir.

Cam pipet 1 mm dış ve 0.58 mm iç çap, tepesi 12–15 mikromilim ve ucunun çapı yaklaşık 25 mikrometre olacak şekilde hazırlanmıştır. Glut'un dışarıdan verilmesine aracılık eden cam pipet ucunun elektrota uzaklığı yaklaşık 50 mikrometre mesafede olacak şekilde macun ve mumla birlikte kayıt bölgelerinin ortasına gelecek şekilde sabitlenmiştir. Cam mikropipetin ilave edilmesi, mikroeletrot performansı bozulmadan kısa bir zamanda bu işlemin yapılması gerekmektedir. Önce ilaç solüsyonu 1 mL'lik tüberkulin iğnesine çekilmiştir. Sonra 0.22 mikromilimlik steril filtreden geçirilmiştir. Diğer uçtan 30 numaralı hipodermik iğneye aktarılmıştır. İğne cam mikropipetin içine sokularak hava kabarcığı oluşumunun önüne geçilmiştir. Mikroeletrot beyine implante edilmeden basınç enjeksiyonu test edilmiştir. Solüsyonun geri alınması gerekiyorsa 30 numaralı iğne sokularak madde geri çekilmiştir.²²⁰

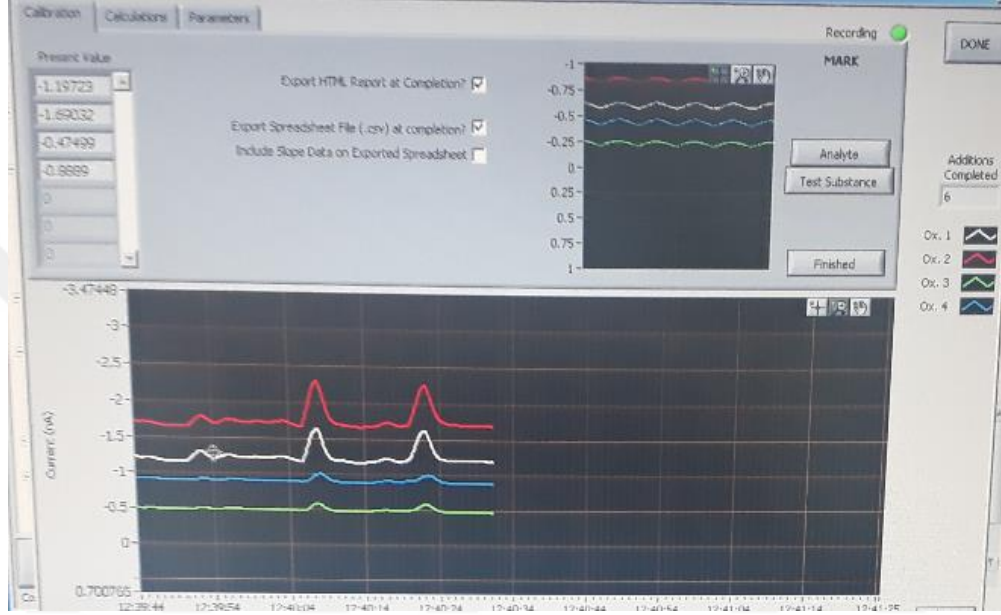
Depresyonla ilişkili olduğu bilinen beyin bölgelerinden HK'ya girilerek kayıt alınabilecek bölgeler seçilmiştir. Bu bölgelerden CA3 ve dorsal subiculum (DS) için rat beyin atlasından Bregma, x ve y eksenlerinde 0 olarak kabul edilip koordinatlar belirlenmiştir. Stereotaksi cihazına (Stoelting Co., IL USA) göre belirlenen koordinatlar sayesinde kafatasında açılan deliğe elektrotla girilerek kayıt alınmaya başlanmıştır. Belirlenen bölgelerin koordinatları aşağıda verildiği gibidir.

DS (x ekseninde -3.1 / y ekseninde -6 / z ekseninde 3),

CA3 (x ekseninde +3.2 / y ekseninde -3.6 / z ekseninde 3.5).

Pikosipritzer III ile ilişkili donanımlar kayıt cihazına bağlanır. Otomatik olarak her 4 kanaldaki bilgileri, zamanı ve basınç enjeksiyonu uygulamalarını kaydeder. Konsantrasyondaki değişiklik, L-glutamat datanın maksimum genişliğini verir ve bu μM olarak kaydedilir. Ardından sinyalin uyarıma neden olan hacmi belirlenir.

Stereomikroskop aracılığıyla enjekte edilen miktar belirlenip seviyesindeki değişim pipetin iç çapına göre kalibre edilir (pipetin mm'de sıvı hacmi 250 nL'dir). Pipetten verilen çözelti miktarı nL olarak kaydedilir ve sonra $\mu\text{M}/\text{nL}$ nöronların uyarılabilirlik miktarını verir. Sonuç olarak sinyalin bazal seviyeden maksimum seviyeye ulaşma süresi, yani pik süresi T_{80} olarak tanımlanır.



Şekil 3.4. Voltametrik akımlar

3.6. Doku Homojenizasyonu

Tüm gruplarda kalpten kanın alınmasından hemen sonra her bir ratın beyin çıkarıldı ve serum fizyolojik ile hızlıca yıkanmıştır. Beyin doku parçacıklarının yaş ağırlıkları saptanmış, bistüri ile daha küçük parçalara ayrılıp ve homojenizasyon tüpünde işgal ettikleri miktarın 5 katı 0.1 M fosfat tamponu ile yüksek devirde 10 dakika 4°C de homojenize edilmiştir. Homojenizatlar bekletilmeden 3000 rpm de 15 dakika santrifüje tabi tutularak, süpernatant kısmı ayrıldıktan sonra analiz gününe kadar -80°C de saklanılmıştır.

3.6.1. Gen Ekspresyonu

3.6.1.1. RNA İzolasyonu

Beyin doku örnekleri High Pure RNA İzolasyon kiti (Cat. No: 11828665001) kullanılarak izole edilmiştir. Örnekler 200 µl PBS ile süspanse edildikten sonra 400 µl Lysis/Binding Buffer eklenerek 15 sn vorteks işlemi yapılmıştır. Bu işlemin ardından 700 µl örnek alınarak toplama tüpüne aktarılmıştır. Tüm örnekler oda sıcaklığında 8000 g'de 15 sn santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra filtre tüpü toplama tüpünden çıkarılarak başka bir toplama tüpüne yerleştirilmiştir. Her örnek için, 90 µl DNase I Incubation Buffer ve 10 µl DNase I karışım solüsyonundan ilave edilerek pipetlenmiştir. 15 dakika boyunca 15-25 ° C'de inkübe edildikten sonra 500 µl Wash Buffer I eklenmiş ve 8000 g'de 15 sn santrifüj edilmiştir. Bu noktada filtre tüpü başka bir toplama tüpüne aktarılmıştır. Üzerine 500 µl Wash Buffer II eklenip Wash Buffer I'de yapılan işlemlerin aynısı yapılmıştır. Sonrasında 200 µl Wash Buffer II eklenip 2 dakika süreyle 13000 g'de santrifüj edilmiştir. Bu noktada filtre tüpü 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilmiştir ve üzerine 50–100 µl Elution Buffer eklenerek 1 dakika süreyle 8000 g'de santrifüj edilmiştir. Mikrosantrifüj tüpünde kalan saf RNA'lar hemen kullanım için birkaç saat buz üzerinde ya da uzun süreli saklama için -80°C'da saklanılmıştır. Elde edilen RNA'lar bir NanoDrop 2000c Spektrofotometresi (Thermo Scientific, Massachusetts, ABD) cihazı ile 1 µL örnek kullanılarak ölçülmüştür.

3.6.1.2. cDNA Sentezi

Real Time PCR işleminde gerekli olan cDNA için RNA örnekleri Transcriptor First Strand cDNA Synthesis kiti (Cat. No: 04896866001) kullanılarak belirtilen protokol çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. cDNA sentezinde hazırlanan 13 µl'lik solüsyon içeriğinde; 2 µl RNA, 1 µl Anchored-oligo(dT)₁₈ primer ve 10 µl'de RNase içermeyen su olacak şekilde hazırlandı. Bu solüsyon 2 dakika süreyle 42° C'de tutulmuş, ardından yeniden buz üzerine alınmıştır. Hazırlanan solüsyon içerisine Transkriptör revers transkriptaz reaksiyon buffer 4 µl, Protector RNase inhibitör 0.5 µl, Deoxynucleotide mix 2 µl,

Transkriptör revers transkriptaz 0.5 µl alınarak 13 µl'lik karışımla birlikte toplam 20 µl'lik bir karışım elde edilmiştir. Tüpler içerisindeki bu karışım pipetlendikten sonra tüpler Real Time PCR cihazına yerleştirilmiştir. 55° C'de 30 dakika reaksiyon için inkübe edilmiştir. 5 dakika boyunca 85° C'ye kadar ısıtılarak reaksiyon durdurulmuştur ve buz üzerinde soğutulduktan sonra tüpler 1-2 saat için 4° C'de veya daha uzun süre için -20° C'de tutulmuştur.

3.6.1.3. Real Time PCR

Gerçek zamanlı PCR, sıçan Slc1a3 Rn01402419_m1, sıçan Slc1a2 Rn01275814_m1, sıçan Arl6ip5 Rn01420961_m1, sıçan Glul Rn01483107_m1 ve sıçan β-aktin Rn00667869_m1 için oluşturulan primerler kullanılarak gerçekleştirildi. cDNA sentezi ardından gen ekspresyon analizi için, kullanılacak her bir tüp içerisine, 1 µl Primer Probe mix, 3 µl cDNA, 3 µl Fast Start Essential DNA Probes Master mix (Roche) ve 13.25 µl saf su eklenerek son hacim 20 µl'ye tamamlanmıştır. 95° C'de 5 dakika bekletme işlemi ardından 45 döngülük bir süreci kapsayan 95° C'de 10 sn, 60° C'de 30 sn olan döngüsel süreç başlatılmıştır. Sonuçlar, kontrol hayvanlarındaki seviyelere göre kat farkı olarak ifade edilmiştir.

3.6.2. Glutasyon (GSH) Analizi

Beyin dokusu örneklerinde glutasyon seviyesi tayini ELISA yöntemi ile rat GSH ELISA Kiti (Cat. No: E-EL-R0026) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yöntemin uygulanabilmesi için -80°C de saklanan supernatant kullanılmıştır. Kit içinde bulunan standart solüsyonlar 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Çalışma protokolü aşağıdaki gibidir:

1. **a. Standart kuyucuklar:** 100 µl standart solüsyonu eklenmiştir.
- b. Kör kuyucuklar:** 100 µl reference standard & sample diluent eklenmiştir.
- c. Test kuyucuklar:** 100 µl örnek eklenmiştir. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonra 37°C de 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

2. İnkübasyondan sonra plate koruma membranı çıkarılmıştır. Sıvı boşaltıldı kalan sıvı da hafifçe sallanarak boşaltılmıştır. 100 µl biotinli detection Ab solüsyonu eklenmiştir. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonra yavaşça karıştırılmıştır. 37°C de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır.
3. 1 saat bekledikten sonra sıvı boşaltılmıştır ve her kuyucuğa 350 µl wash buffer eklenmiştir. Bu işlem 3 kez tekrarlanmıştır.
4. Her kuyucuğa 100 µl HRP conjugate solüsyonu eklenmiştir. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonra 37°C' de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
5. 30 dakika bekledikten sonra sıvı boşaltılmıştır ve her kuyucuğa 350 µl wash buffer eklenmiştir. Bu işlem 5 kez tekrarlanmıştır.
6. Her kuyucuğa 90 µl substrat reagent eklenmiştir. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonra karanlık ortamda 37°C de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
7. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenmiştir. Ardından referans olarak 450 nm dalga boyunda ELISA cihazında okuma yapılmıştır.

3.6.3. Laktat Dehidrogenaz (LDH) Analizi

Beyin dokusu örneklerinde laktat dehidrogenaz seviyesi tayini ELISA yöntemi ile rat LDH ELISA Kiti (Cat. No: E-EL-R2547) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yöntemin uygulanabilmesi için -80°C de saklanan supernatant kullanılmıştır. Kit içinde bulunan standart solüsyonlar 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0 ng/mL olacak şekilde hazırlanmıştır.

Çalışma protokolü aşağıdaki gibidir:

1. **a. Standart kuyucuklar:** 100 µl standart solüsyonu eklenmiştir.
- b. Kör kuyucuklar:** 100 µl reference standard & sample diluent eklenmiştir.
- c. Test kuyucuklar:** 100 µl örnek eklenmiştir. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonra 37°C de 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

2. İnkübasyondan sonra plate koruma membranı çıkarılmıştır. Sıvı boşaltıldı kalan sıvı da hafifçe sallanarak boşaltılmıştır. 100 µl biotinli detection Ab solüsyonu eklenmiştir. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonra yavaşça karıştırılmıştır. 37°C de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır.
3. 1 saat bekledikten sonra sıvı boşaltılmıştır ve her kuyucuğa 350 µl wash buffer eklenmiştir. Bu işlem 3 kez tekrarlanmıştır.
4. Her kuyucuğa 100 µl HRP conjugate solüsyonu eklenmiştir. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonra 37°C' de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
5. 30 dakika bekledikten sonra sıvı boşaltılmıştır ve her kuyucuğa 350 µl wash buffer eklenmiştir. Bu işlem 5 kez tekrarlanmıştır.
6. Her kuyucuğa 90 µl substrat reagent eklendi. Plate koruma membranı yapıştırıldıktan sonar karanlık ortamda 37°C de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
7. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenmiştir. Ardından referans olarak 450 nm dalga boyunda ELISA cihazında okuma yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analizler

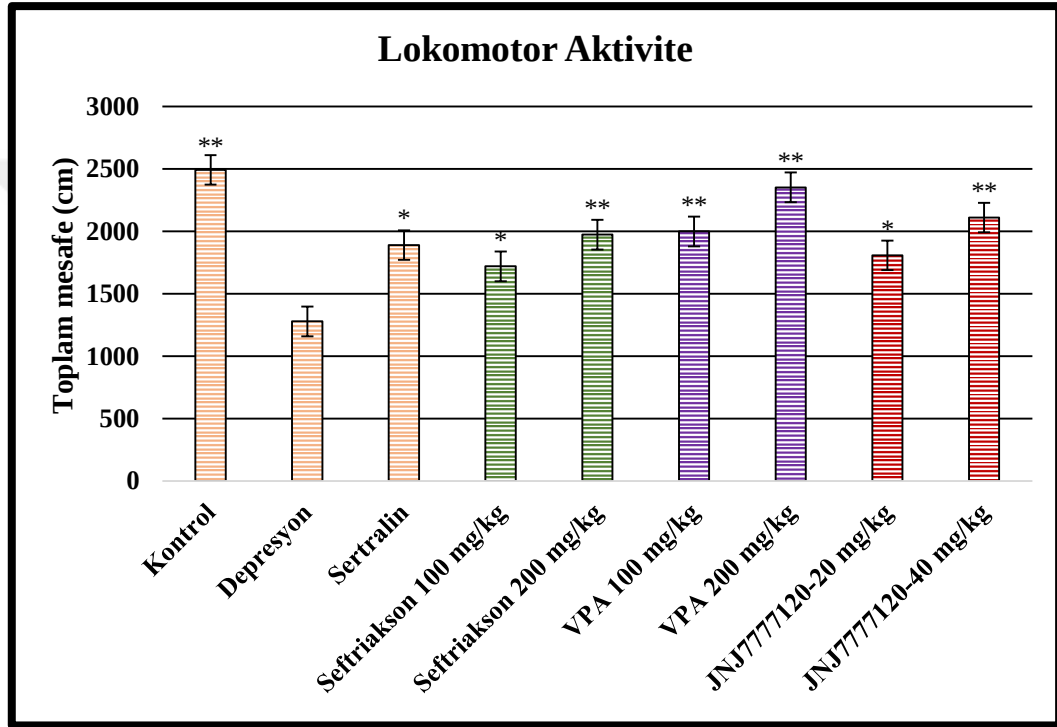
Stres ile ortaya çıkan davranış değişikliklerinde elde edilen bulguların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizini (one-way ANOVA) takiben Post-hoc Tukey's testi kullanılmıştır. İstatistik analizler de 'SPSS 22.0' kullanılarak $p < 0.05$ ve $p < 0.001$ 'den küçük ve eşit olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Davranış Testlerinin Sonuçları

4.1.1. Lokomotor Aktivite

Lokomotor aktivite cihazının merkezine yerleştirilen ratlar 30 dakika boyunca izlenerek toplam katedilen mesafe santimetre (cm) cinsinden grafiği Şekil 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Lokomotor aktivite toplam mesafe (cm).

Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. Depresyon grubu ile kıyasla $**p < 0.001$, $*p < 0.05$.

Lokomotor aktivite testinde toplam katedilen mesafe incelendiğinde depresyon grubunun ortalaması $1279 \pm 0,2$ cm iken, kontrol grubunun ortalaması $2493 \pm 0,21$ olarak bulunmuştur. Bu sonuç kontrol ile depresyon grubunun arasındaki anlamlı farkın kronik stresin uygulanmasıyla depresyon grubunun yürüme hareketlerinde azalma olduğunu göstermiştir ($p < 0.001$). Pozitif kontrol amaçlı kullanılan sertralin grubunun depresyona

kıyasla katettiği mesafe $1891 \pm 0,41$ cm kadar arttırmıştır, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Tedavi amaçlı kullanılan seftrikasonun 100 mg/kg dozunda toplam mesafe $1720 \pm 0,81$ iken, 200 mg/kg dozunda ise bu rakam $1974 \pm 0,30$ olarak kaydedilmiştir. Buna ek olarak, seftrikasonun düşük dozu depresyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$), yüksek dozu ise çok anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). VPA uygulamalarının 100 mg/kg dozunda katedilen mesafe $2000 \pm 0,74$ olarak gözlenmişken, 200 mg/kg dozunda bu rakam $2353 \pm 0,36$ olmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Uygulanan JNJ7777120 ilacının 20 mg/kg dozunda ortalama mesafe 1809 ± 1 olarak bulunurken, 40 mg/ml dozunda ise bu değer $2111 \pm 0,99$ olarak kaydedilmiştir. JNJ7777120 düşük dozu depresyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken, yüksek dozu çok anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca tedavi edilen grupların depresyon grubuna göre yürüme hareketlerinde anlamlı bir artış görülmüştür.

Ratların yaptığı hareketler kullanılan lokomotor cihazı tarafından sayılırken kafesin içindeki hareketleri şekilsel olarak ifade edilmektedir. Şekilsel veriler ratların ambulator (mavi çizgiler) ve vertikal hareketlerini (yeşil çizgiler) ve iç-dış alan tercihlerini göstermektedir. Tüm deney gruplarından (kontrol, depresyon, sertralin, seftriakson (100-200 mg/kg), VPA (100-200 mg/kg) ve JNJ7777120 (20-40 mg/kg)) rastgele ratlar seçilmiştir. Ratların deney sonunda (60. gün) gösterdiği hareketlerin görüntüleri aşağıda verilmiştir. Bu görüntülere göre;

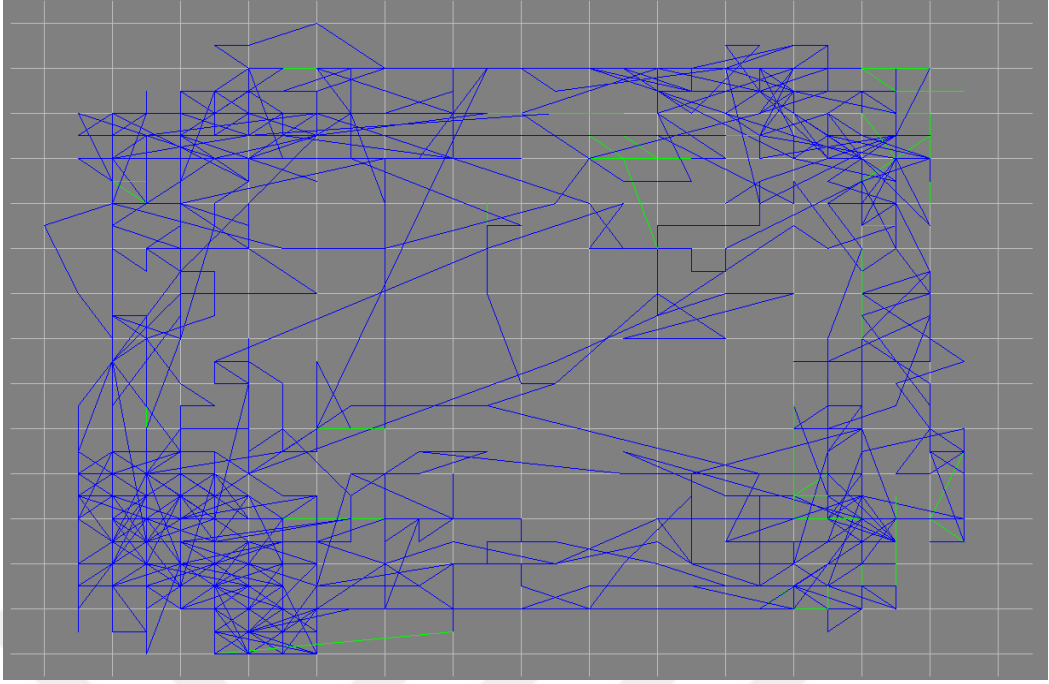
Kontrol grubundan rastgele seçilen ratın test süresince elde edilen görüntüsü Şekil 4.2.'de verilmiştir. Elde edilen şekiller doğrultusunda ratın kafesin her köşesine gittiği ve iç alana geçmekten sakınmadığı görülmüştür. Depresyon grubundan rastgele seçilen ratın ise genellikle daha az hareket ettiğini, iç alana hiç geçmediğini ve bir köşede kaldığı görülmüştür (Şekil 4.2).

Sertralin grubundan rastgele seçilen ratın test süresince elde edilen görüntüsü Şekil 4.4.'te verilmiştir. Elde edilen şekiller doğrultusunda ratın her köşeye gittiğini, stres sonucunda yürüme hareketindeki düşüşü tersine çevirdiği ve iç alana geçmekten sakındığı görülmüştür.

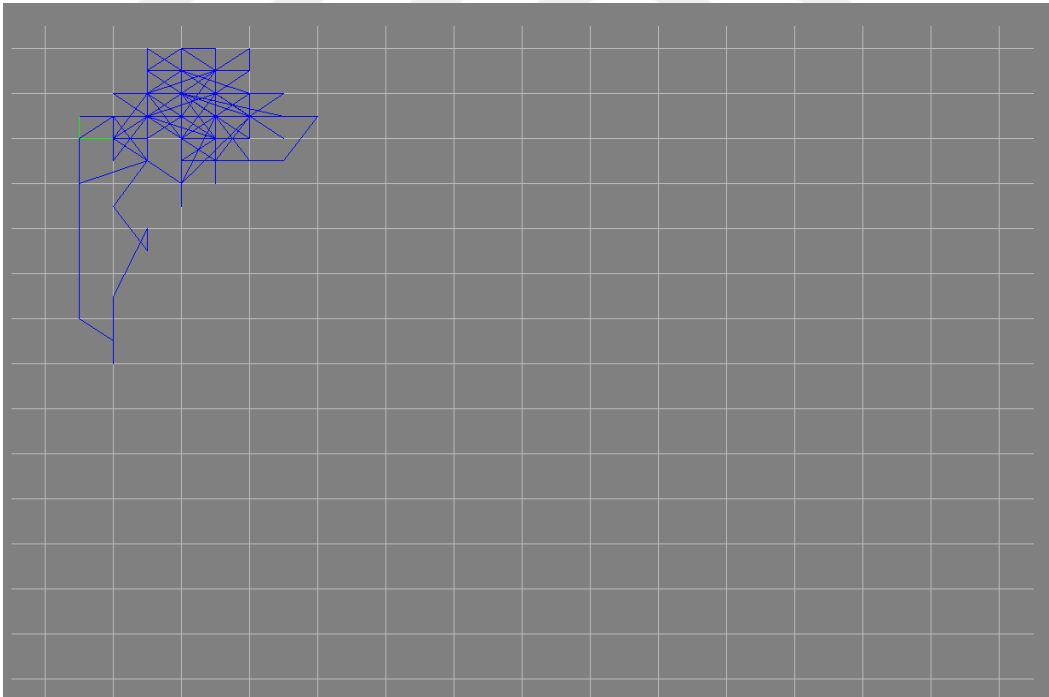
Seftriaksonun 100 ve 200 mg/kg uygulanan doz gruplarında rastgele seçilen ratın test süresince elde edilen görüntüsü sırasıyla Şekil 4.5. ve 4.6.'te verilmiştir. Elde edilen şekiller doğrultusunda ratın doza bağımlı olarak kafesin her köşesine gittiği, depresyon grubuna göre daha fazla hareket ettiği ve az da olsa iç alana geçtikleri görülmüştür.

VPA'nın 100 ve 200 mg/kg uygulanan doz gruplarında rastgele seçilen ratın test süresince elde edilen görüntüsü sırasıyla Şekil 4.7. ve 4.8.'de verilmiştir. Elde edilen şekiller doğrultusunda ratın doza bağımlı olarak her köşeye gittiği, stres sonucu görülen yürüme hareketindeki düşüşü tersine çevirdiği ve iç alana geçmekten sakınmadığı görülmüştür.

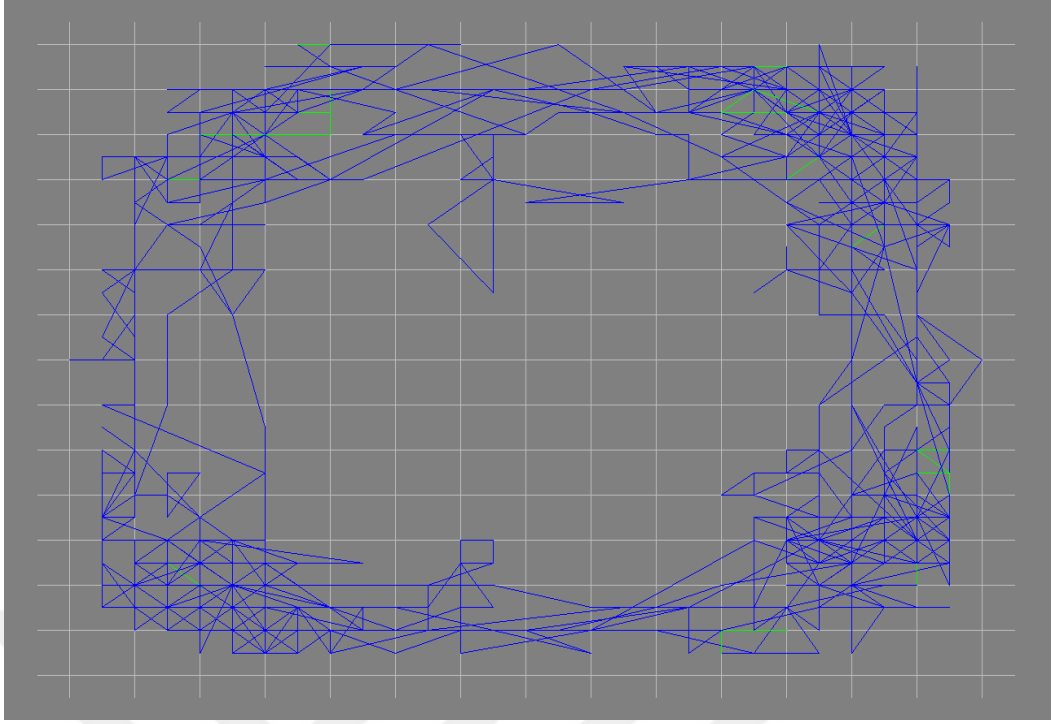
JNJ7777120 20 ve 40 mg/kg grubundan rastgele seçilen ratın test süresince elde edilen görüntüsü sırasıyla Şekil 4.9. ve 4.10.'da verilmiştir. Elde edilen şekiller doğrultusunda ratın doza bağımlı olarak kafesin her köşesine gittiği, depresyon grubuna göre yürüme hareketini arttırdığını ve iç alana geçmekten sakınmadığı görülmüştür.



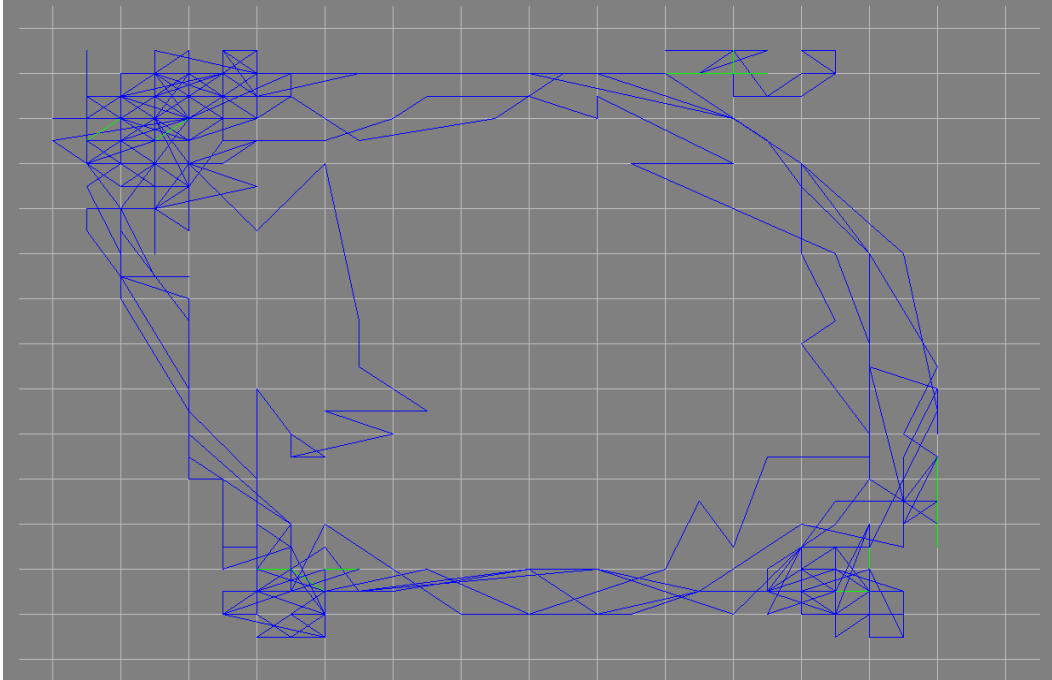
Şekil 4.2. Kontrol grubundaki bir ratın yaptığı harekete örnek



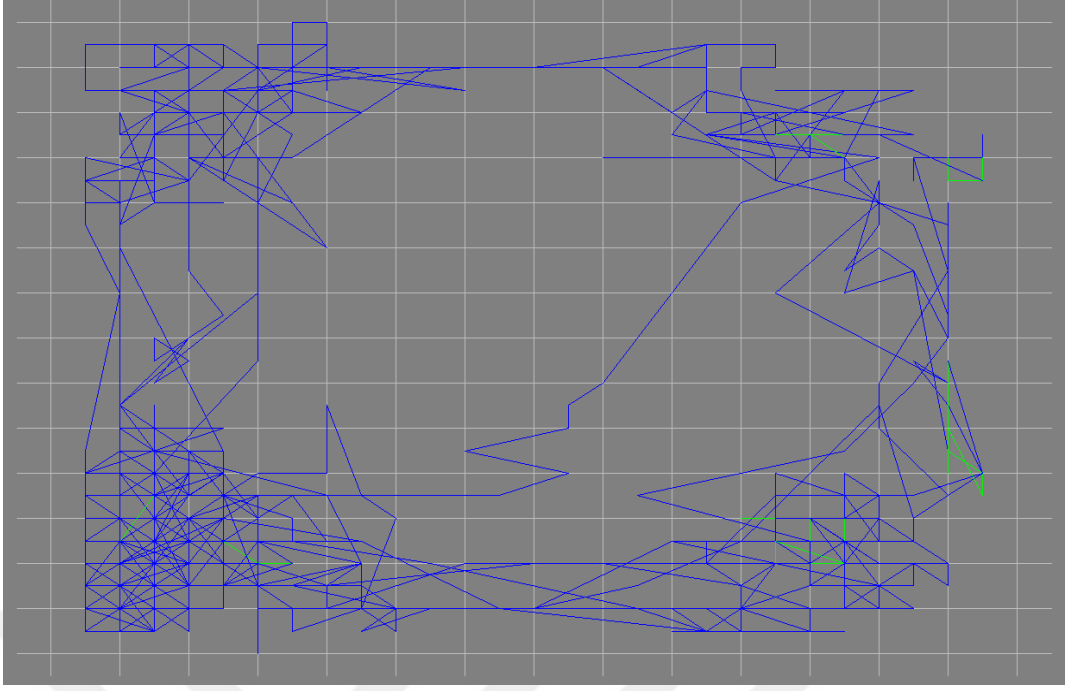
Şekil 4.3. Depresyon grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek



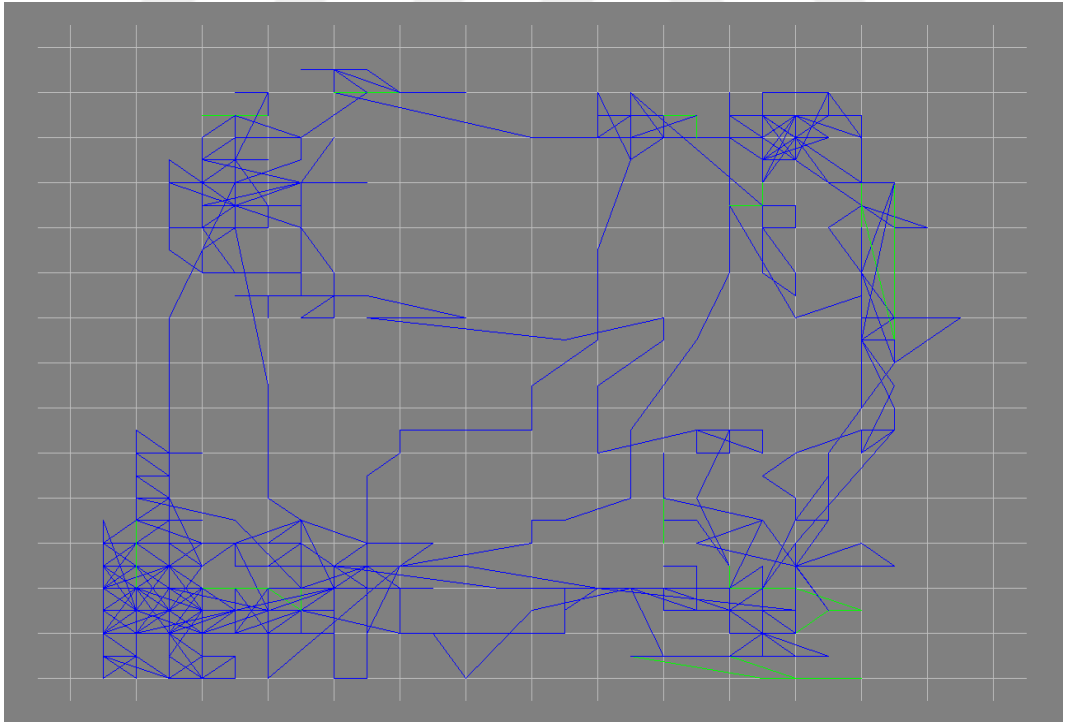
Şekil 4.4. Sertralin grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek



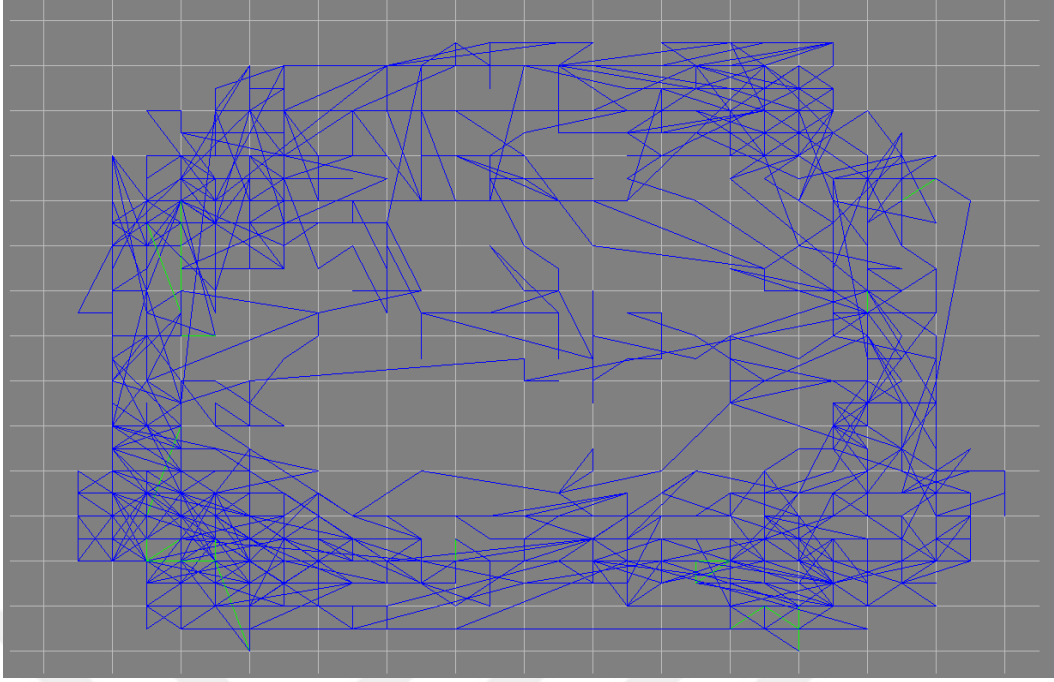
Şekil 4.5. Seftriakson 100 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek



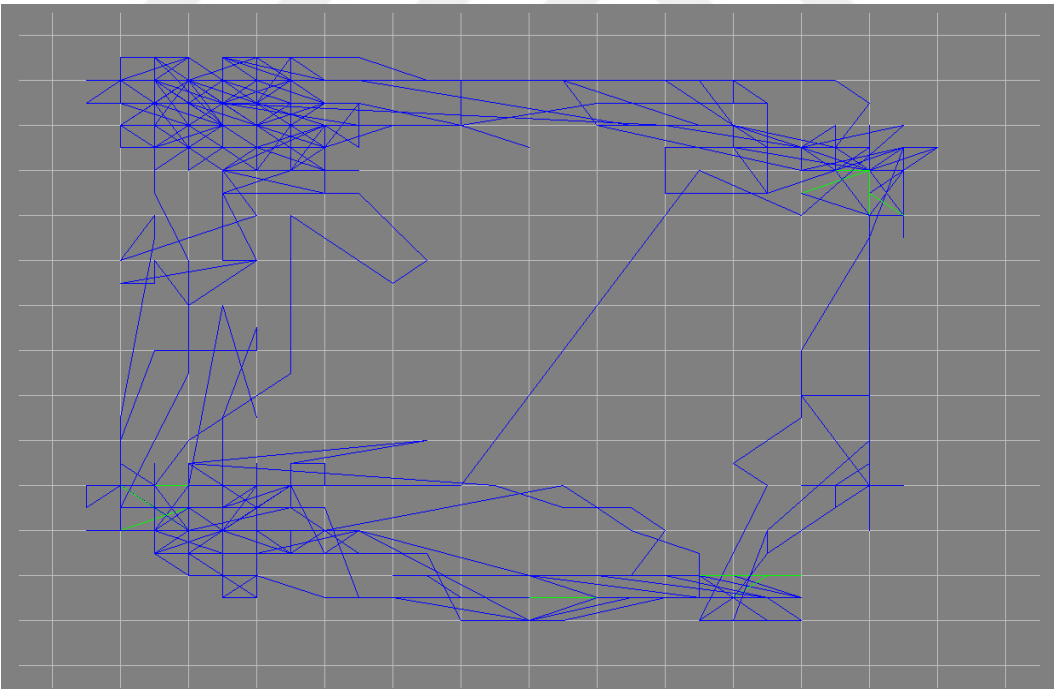
Şekil 4.6. Seftriakson 200 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek



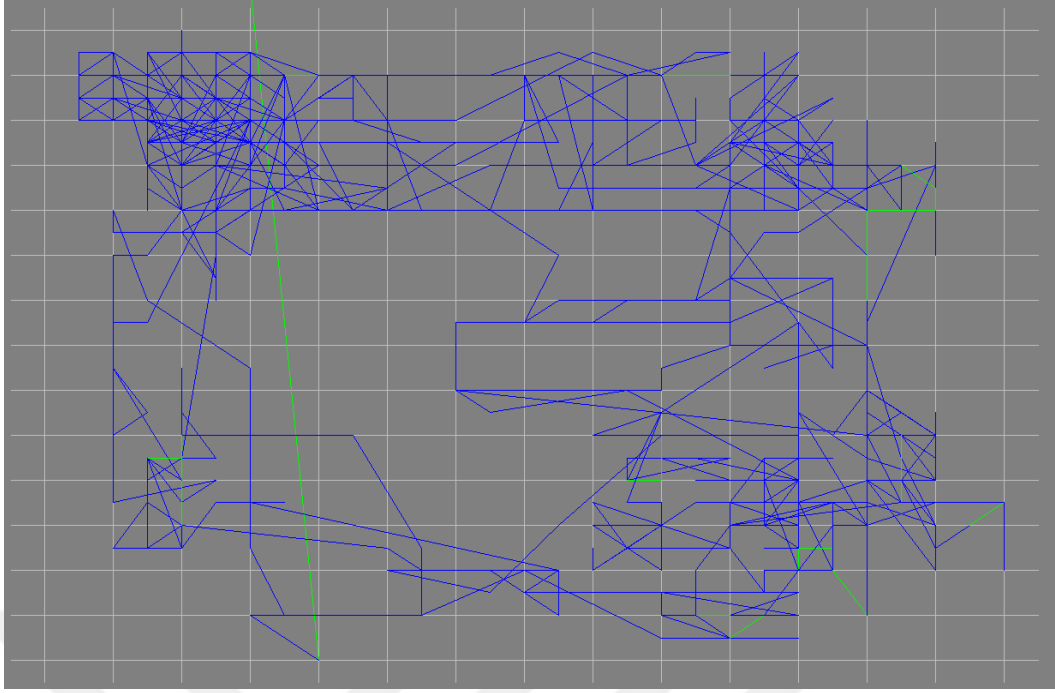
Şekil 4.7. VPA 100 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek



Şekil 4.8. VPA 200 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek



Şekil 4.9. JNJ7777120 20 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek

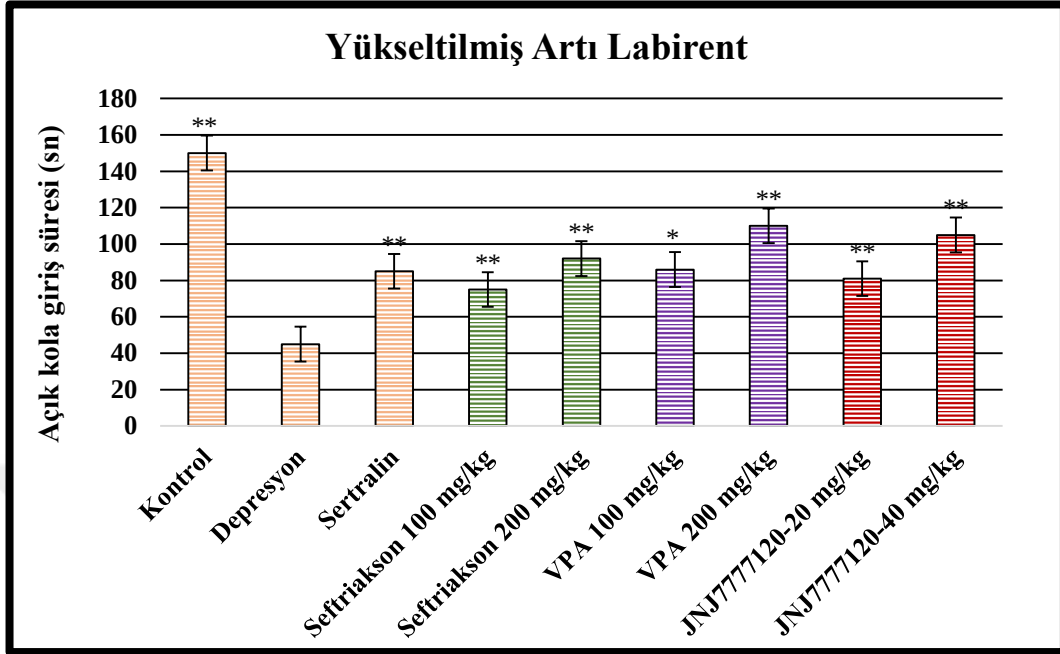


Şekil 4.10. JNJ7777120 40 mg/kg grubundaki bir ratın yaptığı hareket örnek

4.1.2. Yükseltilmiş Artı Labirent

5 dakikalık süre içerisinde ratların açık kolda kalma süreleri aşağıdaki Şekil 4.11.'de verilmiştir. Depresyon grubunun açık kolda kalma süresinin ortalaması 45 ± 0.23 sn iken kontrol grubunda bu sayı artarak 150 ± 0.21 sn olarak bulunmuştur. Depresyon grubuna göre Sertralin ile bu sayı anlamlı bir artış göstererek grup ortalaması 85 ± 0.21 olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Seftriaksonun düşük doz grubunun ortalaması 75 ± 0.41 olarak bulunurken, yüksek doz grubunda bu sayı 92 ± 0.15 olarak bulunmuş ($p < 0.001$) ve bu iki tedavi grubundaki sayı depresyon grubuna göre anlamlı bir artış göstererek istatistiksel olarak fark oluşturmuştur. VPA uygulanan gruplarda doza bağımlı olarak sırasıyla ortalama süre 86 ± 0.40 ($p < 0.05$) ve 110 ± 0.41 ($p < 0.001$) olarak kaydedilmiş ve bu rakamlar depresyon grubuna göre anlamlı bir artış göstererek istatistiksel fark oluşturmuştur. Depresyon grubuna göre JNJ7777120 gruplarında ise doza bağımlı olarak sırasıyla ortalama süre 81 ± 0.60 ve 105 ± 0.41 bulunmuş ve bu rakamlar anlamlı bir artış göstererek istatistiksel fark oluşturmuştur ($p < 0.001$). Anksiyolitik etkileri azaltma

açısından tüm tedavi gruplarda anlamlı bir fark vardı. Bu da antidepresan etkilerini destekleyen bir sonuçtur.



şekil 4.11. Yükseltilmiş artı labirent açık kolda kalma süresi

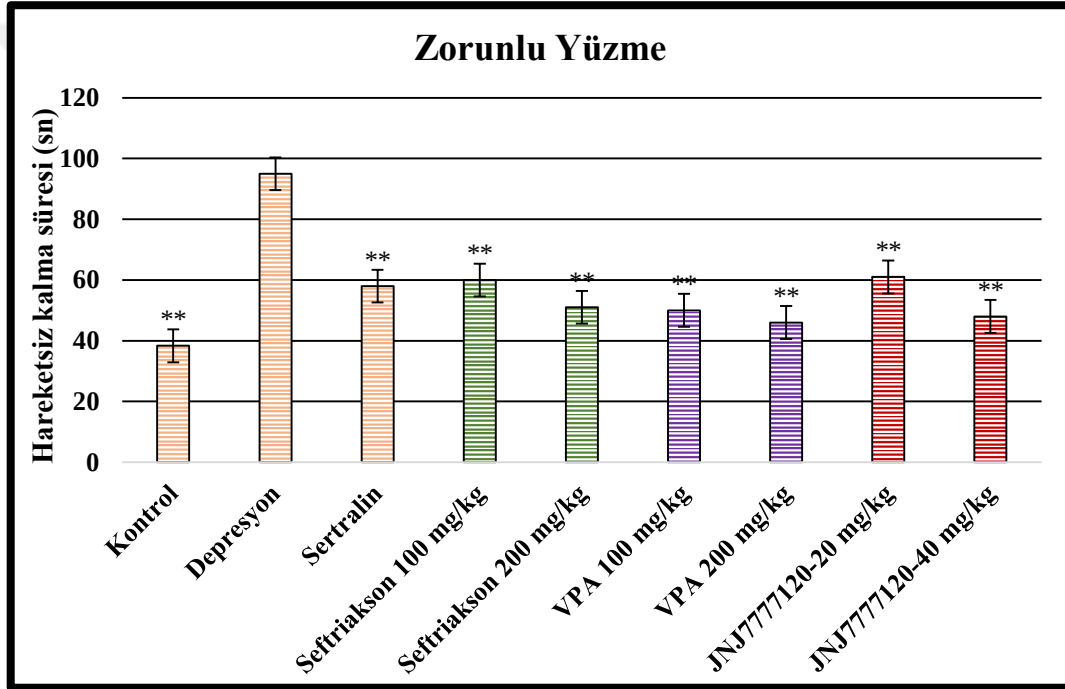
şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla ** $p < 0.001$, * $p < 0.05$.

4.1.3. Zorunlu Yüzme

5 dakikalık zorunlu yüzme testinde hareketsiz kalma süreleri sn olarak aşağıdaki şekil 4.12.'de verilmiştir. Hareketsiz kalma süresi depresyon grubunda ortalama 95 ± 1 sn iken kontrol grubunda 38.33 ± 0.90 sn olarak kaydedilmiştir. Kontrol ile depresyon grubu arasındaki bu süre istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Sertralin grubunun ortalamasının 58 ± 0.99 sn olması tedavinin hareketsiz kalma süresini kısalttığını göstermiştir. Sertralin tedavisinde oluşan fark istatistiksel anlamlılık taşımaktadır ($p < 0.001$). Seftriaksonun düşük ve yüksek doz tedavisi ile hareketsiz kalma süreleri sırasıyla 60 ± 1 ve 51 ± 0.99 sn olması seftriakson tedavisinin hareketsiz kalma sürelerini doza bağımlı olarak etkilediğini grlmştir. Uygulanan seftriakson dozları istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). VPA'nın düşük ve yüksek doz tedavisi ile

hareketsiz kalma ortalama süreleri ise sırasıyla 50 ± 0.94 ve 46 ± 0.55 sn olması VPA tedavisinin hareketsiz kalma sürelerini kısalttığı görülmüştür. Bu uygulama verileri depresyon grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur ($p < 0.001$). JNJ7777120 düşük ve yüksek doz tedavisi ile hareketsiz kalma ortalama süreleri sırasıyla 61 ± 0.99 ve 48 ± 0.96 sn olması JNJ7777120'nin doza bağımlı olarak hareketsiz kalma sürelerini kısalttığı görülmüştür. JNJ7777120 tedavisinde oluşan fark istatistiksel anlamlılık taşımaktadır ($p < 0.001$). Çabalama süreleri açısından tüm tedavi gruplarında anlamlı bir fark vardı. Bu da antidepresan etkilerini destekleyen bir sonuçtur.



Şekil 4.12. Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süreleri (sn).

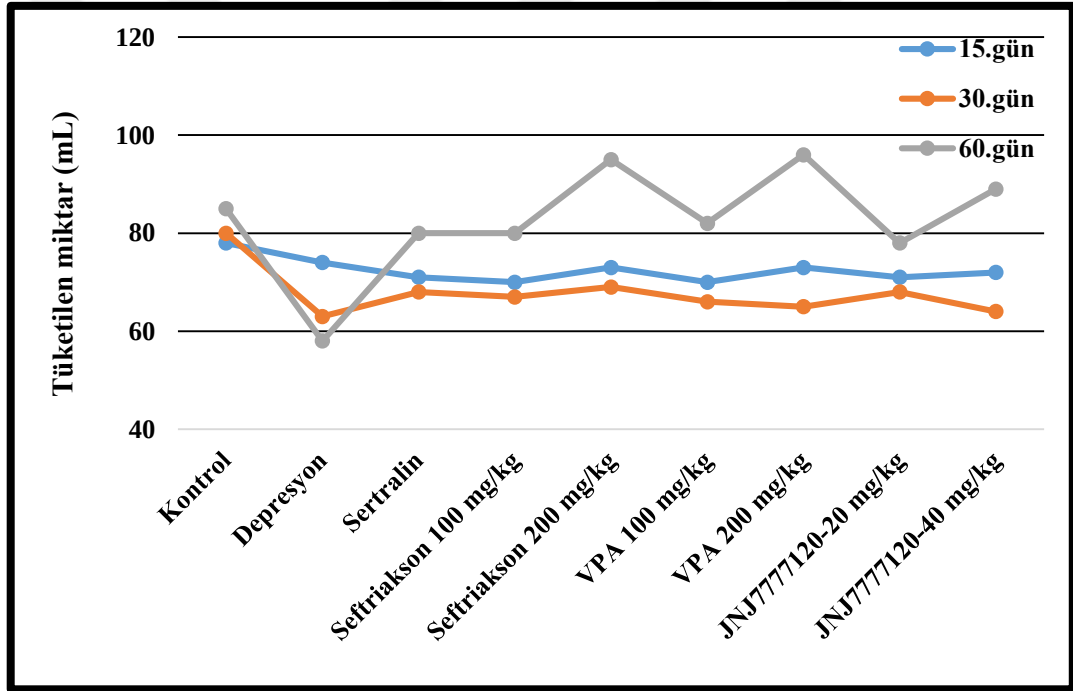
Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla ** $p < 0.001$, * $p < 0.05$.

4.1.4. Sükroz Tüketimi

Anhedoniye değerlendirmek amacıyla gruplara uygulanan testin günlere göre tüketim sonucu Şekil 4.1.13'de verilmiştir. 24 saat sonunda eş zamanlı koyulan sükroz ve su solüsyonlarından tüketilen miktarlar tayin edilerek her grubun sükroz tüketimi ortaya

konmuştur. Süzkroz tayinin toplam tüketilen sıvı hacmine oranı hesaplanarak bulunan değerler verilmiştir. Süzkroz tayini günlerine göre sırasıyla kontrol (78, 80, 85 ml), depresyon (69, 65, 58 ml), sertralin (71, 68, 80 ml), seftriakson 100 mg/kg (70, 67, 80 ml), seftriakson 200 mg/kg (73, 69, 95 ml), VPA 100 mg/kg (70, 66, 82 ml), VPA 200 mg/kg (73, 65, 96 ml), JNJ7777120 20 mg/kg (71, 68, 78 ml) ve JNJ7777120 40 mg/kg grubu (72, 64, 85 ml) olarak belirlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda sertralin, seftriakson, JNJ7777120 ve VPA grupları depresyon grubu ile karşılaştırıldığında doza bağımlı olarak anhedoni davranışını azaltması sonucunda süzkrozlu su tüketim miktarlarında artış olduğu sonucuna ulaştırmıştır.

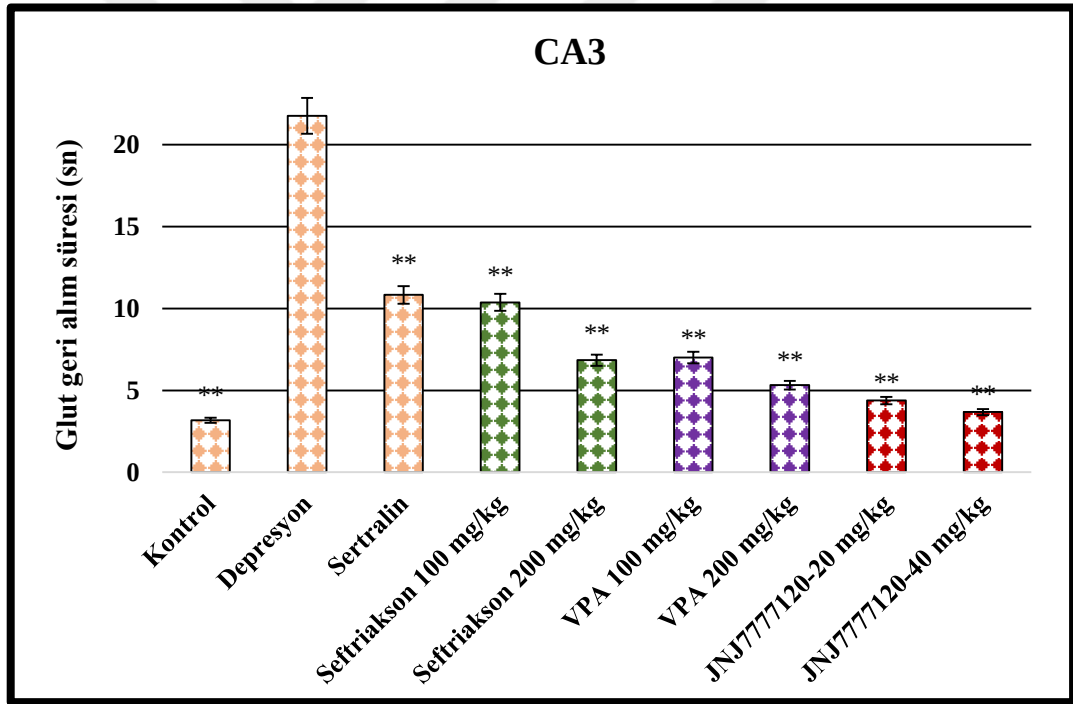


Şekil 4.13. Süzkroz tüketim testinde tüketilen süzkrozlu su miktarının değerleri

4.2. Voltametri Sonuçları

Çalışmamızda rat beyninin HK'nın CA3 ve DS bölgesinde *in vivo* voltametri tekniğiyle kayıtlar alınmıştır. Glut geri alım süresinin %80'nini T_{80} süresi olarak verilmiştir ve ölçüm için alınan süreler Şekil 4.14 ve 4.15'te verilmiştir.

CA3 bölgesi T_{80} sürelerini incelediğimizde kontrol grubunun geri alım süresinin ortalaması 3.17 ± 0 , depresyon grubunda ise bu ortalama süre 21.76 ± 1 sn olarak uzamıştır. Sertralin tedavisi ile ortalama değer 10.83 ± 0.27 sn olarak tespit edilmiş ve Glut geri alım süresi anlamlı derecede kısalmıştır. Seftriakson tedavisi ile bu ortalama süre sırasıyla 10.37 ± 0.54 ve 6.85 ± 0.79 sn olarak kaydedilmiştir. VPA gruplarında ise Glut geri alım süresi sırasıyla 7 ± 0.01 ve 5.31 ± 0.41 sn olarak gözlemlenmiştir. JNJ777120 gruplarında bu ortalama süre sırasıyla 4.37 ± 0 ve 3.67 ± 0 sn olarak tespit edilmiştir. Bahsedilen tedavi gruplarının doza bağımlı olarak Glut geri alım sürelerinin depresyon grubuna göre kıaldığını göstermiştir ve bu değerler istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).



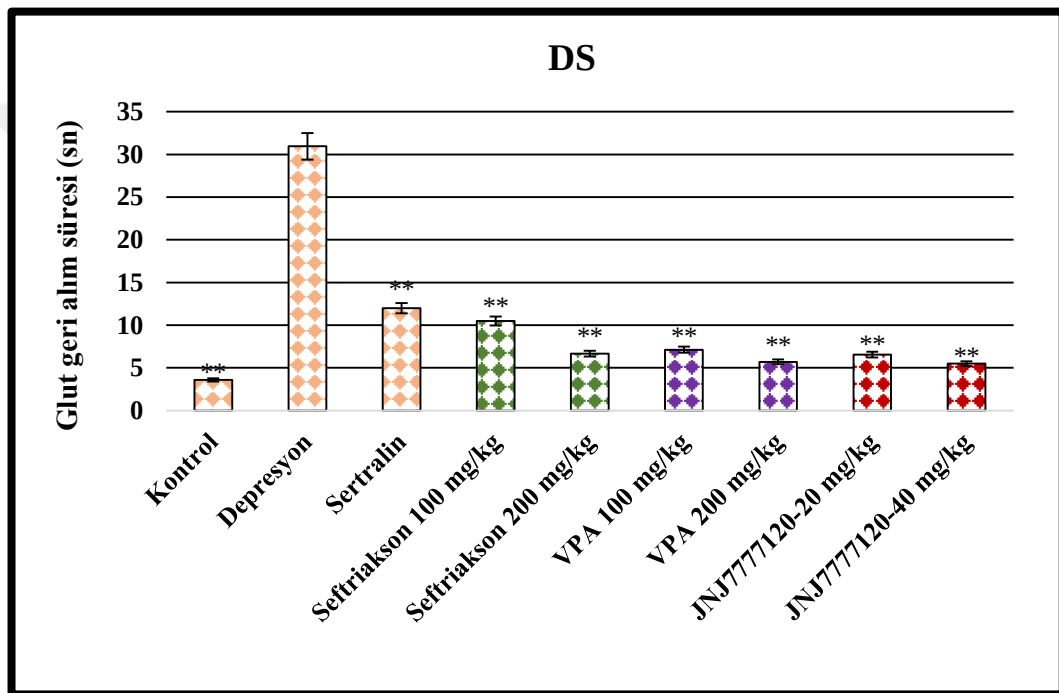
Şekil 4.14. CA3 bölgesindeki glut geri alım t_{80} (sn) süreleri

Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla $**p < 0.001$, $*p < 0.05$.

DS bölgesindeki T_{80} sürelerini incelediğimizde kontrol grubunun geri alım süresinin ortalaması 3.59 ± 0 , depresyon grubunda ise bu ortalama süre 30.94 ± 1 sn olarak

uzamıştır. Sertralin tedavisi ile 12 ± 0 ortalamayla glut geri alım süresi anlamlı derecede kısalmıştır. Seftriakson tedavisi ile bu ortalama süre sırasıyla 10.5 ± 0.37 ve 6.65 ± 0.96 olarak kaydedilmiştir. VPA gruplarında ise glut geri alım süresi sırasıyla 7.12 ± 0.07 ve 5.70 ± 0.03 olarak gözlemlenmiştir. JNJ777120 gruplarında bu ortalama süre sırasıyla 6.55 ± 0 ve 5.49 ± 0 olarak tespit edilmiştir. Bahsedilen tedavi gruplarının doza bağımlı olarak Glut geri alım sürelerinin depresyon grubuna göre kısaldığı gözlemlenmiştir ve bu değerler istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).



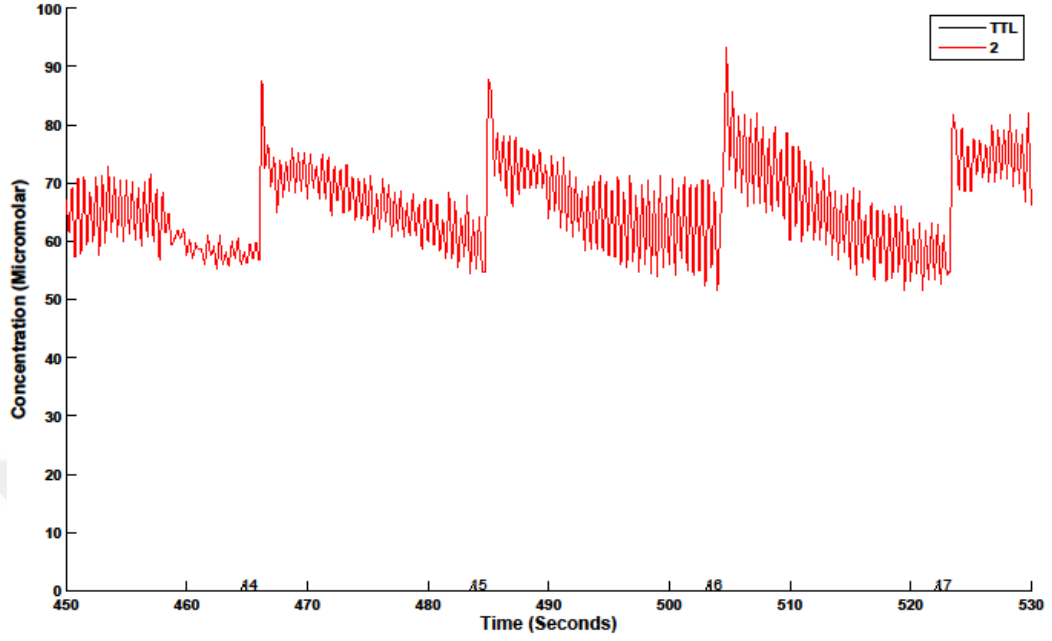
Şekil 4.15. DS bölgesindeki glut geri alım T_{80} (sn) süreleri

Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

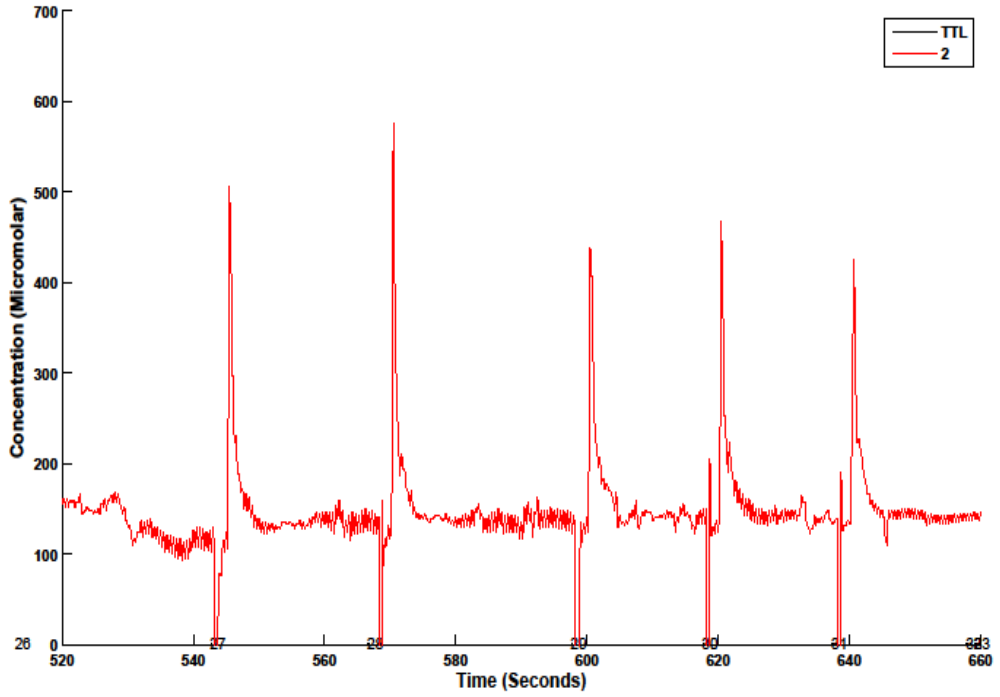
Depresyon grubu ile kıyasla $**p < 0.001$, $*p < 0.05$.

Her bir grup (kontrol, depresyon, setriakson (100 ve 200 mg/kg), VPA (100 ve 200 mg/kg) ve JNJ777120 (20 ve 40 mg/kg)) ve her bir bölge (CA3 ve DS) için yapmış olduğumuz *in vivo* voltametri kayıtlarına ait örnek görüntüler sırasıyla aşağıda verilmektedir (Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21, Şekil

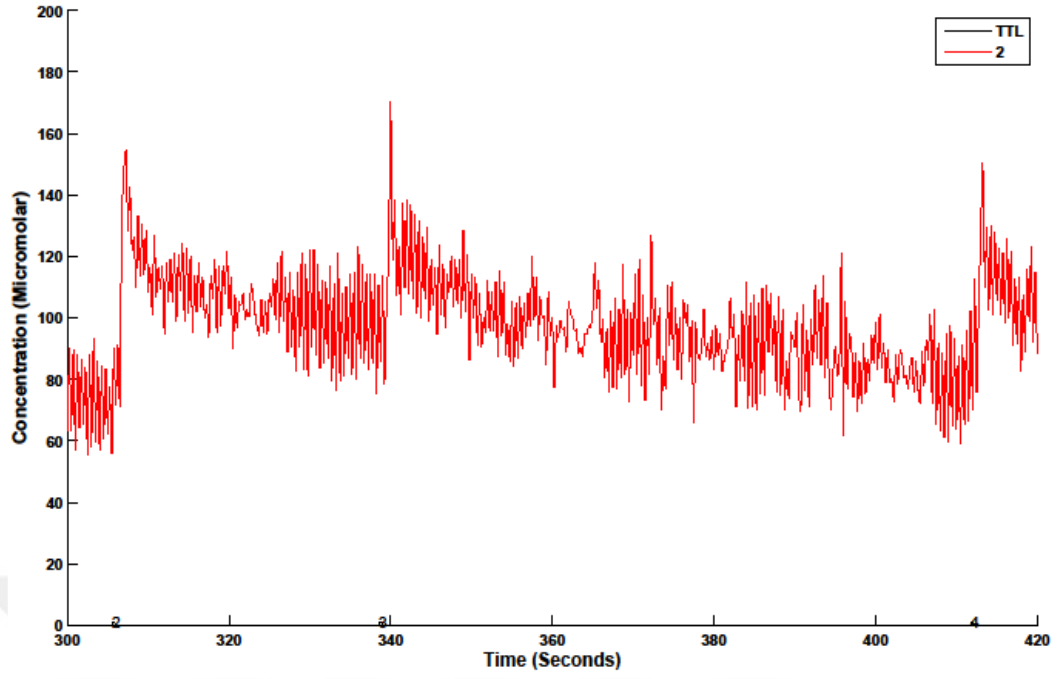
4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26, Şekil 4.27, Şekil 4.28, Şekil 4.29, Şekil 4.30, Şekil 4.31, Şekil 4.32, Şekil 4.33).



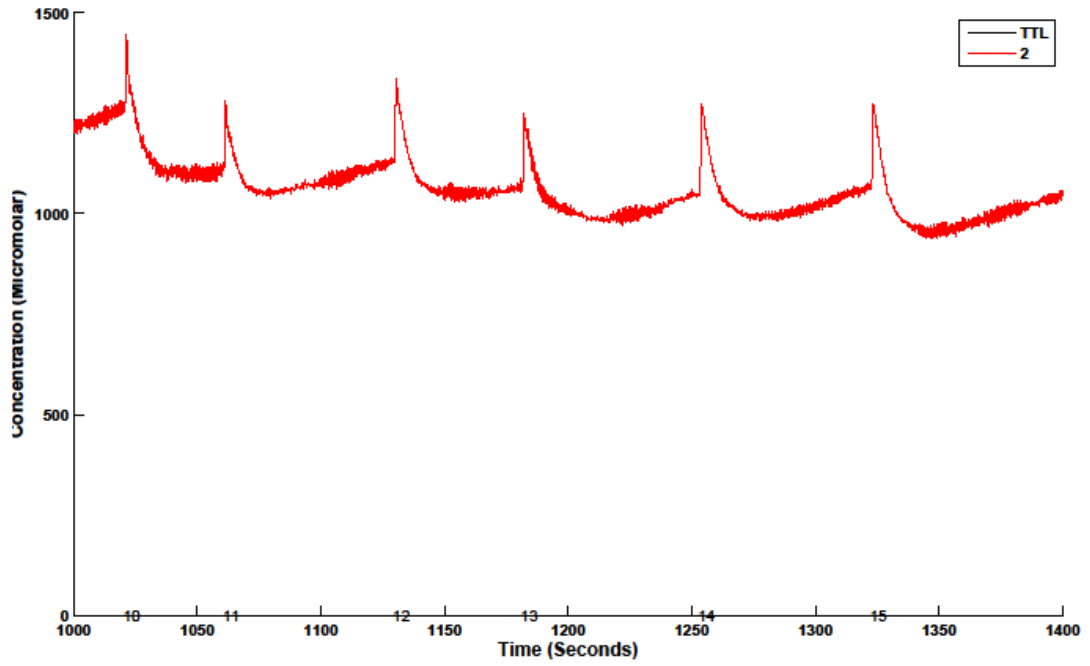
Şekil 4.16. Kontrol grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



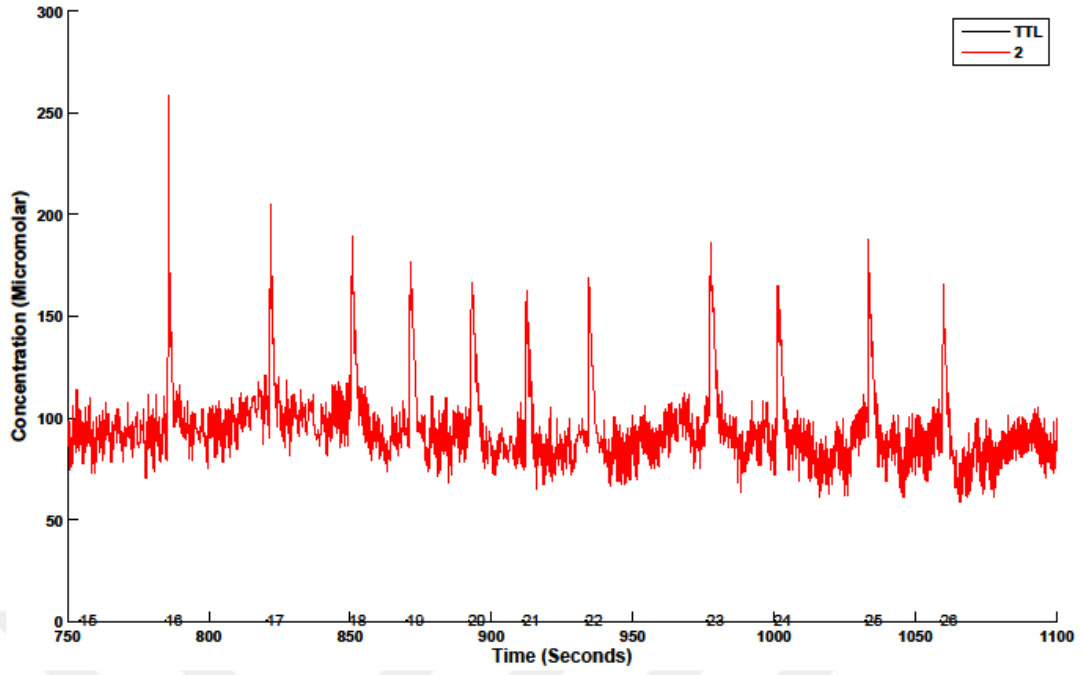
Şekil 4.17. Depresyon grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



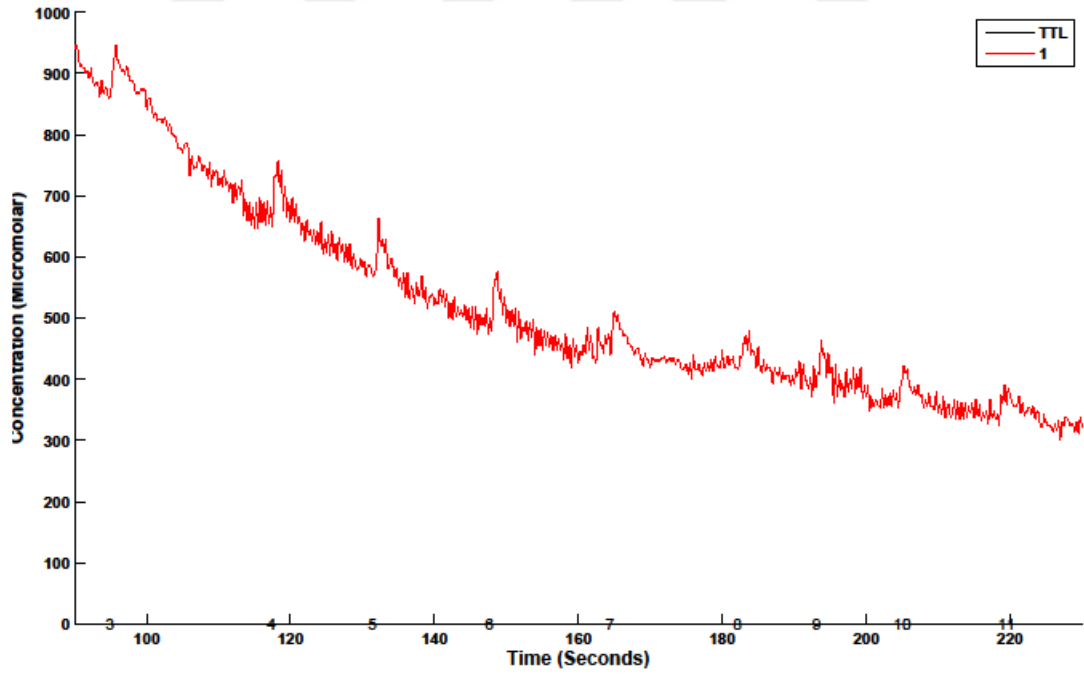
Şekil 4.18. Sertralin grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



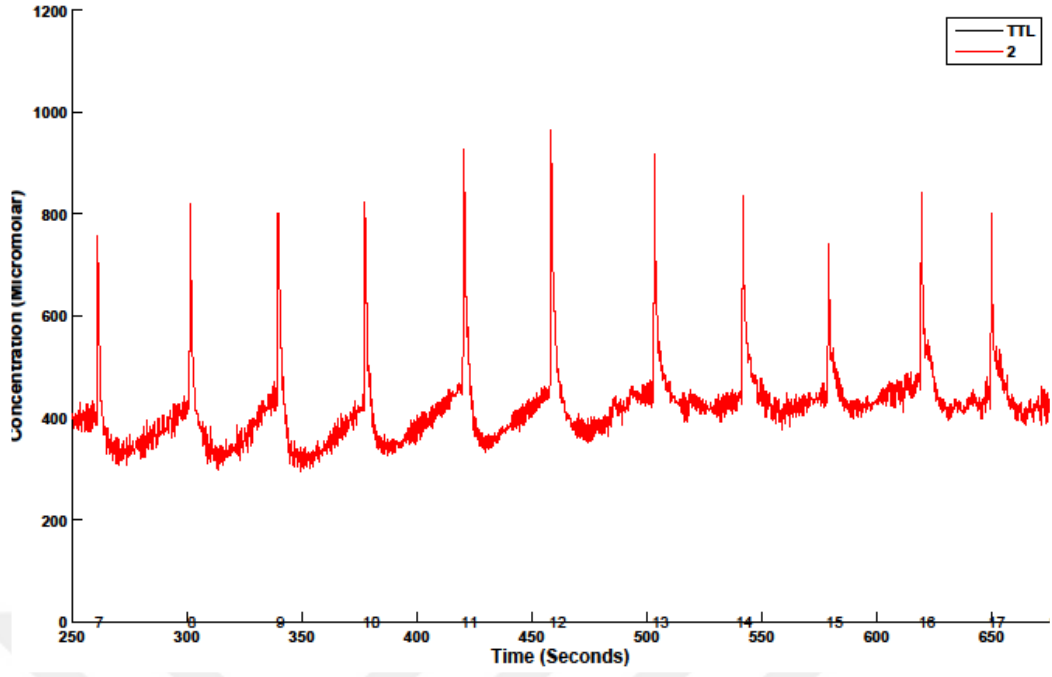
Şekil 4.19. Seftriakson 100 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



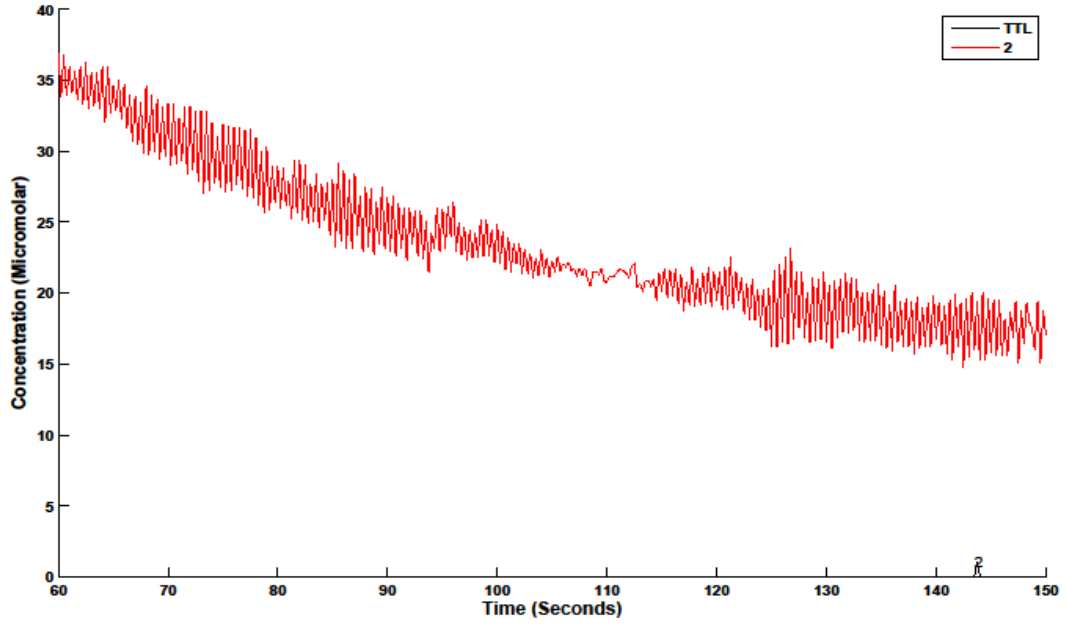
Şekil 4.20. Seftriakson 200 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



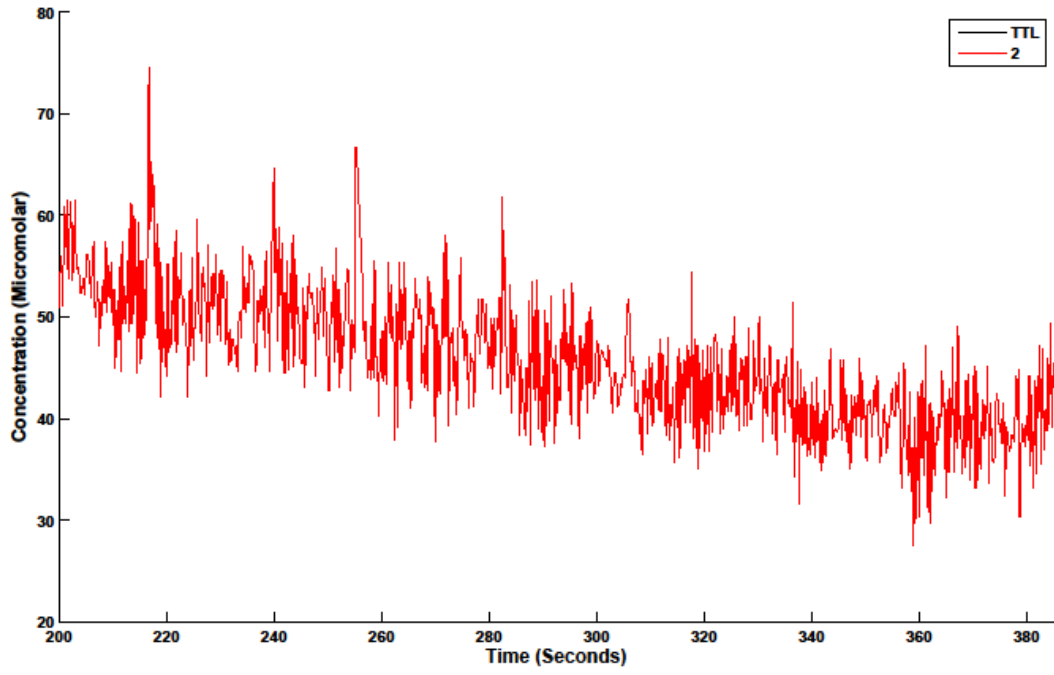
Şekil 4.21. VPA 100 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



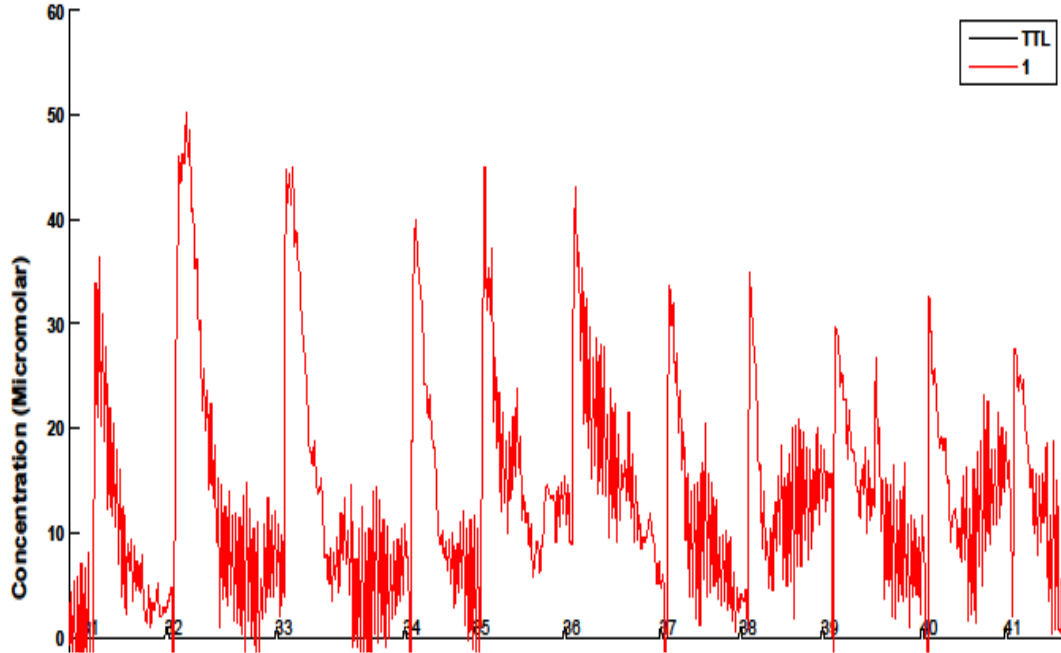
Şekil 4.22. VPA 200 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



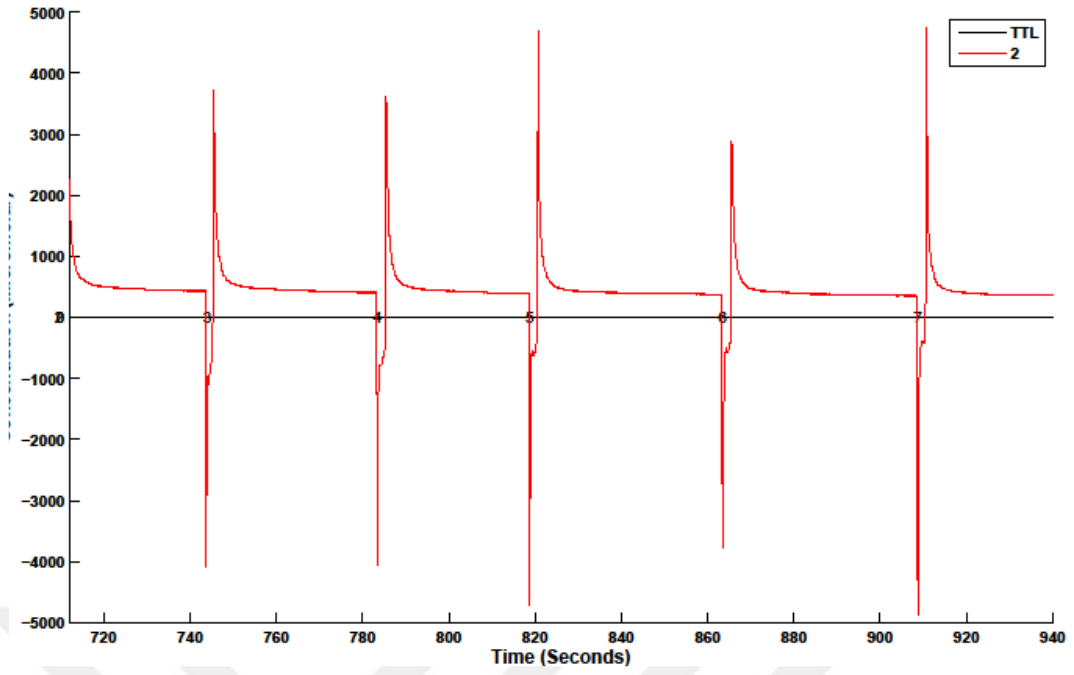
Şekil 4.23. JNJ777120 20 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



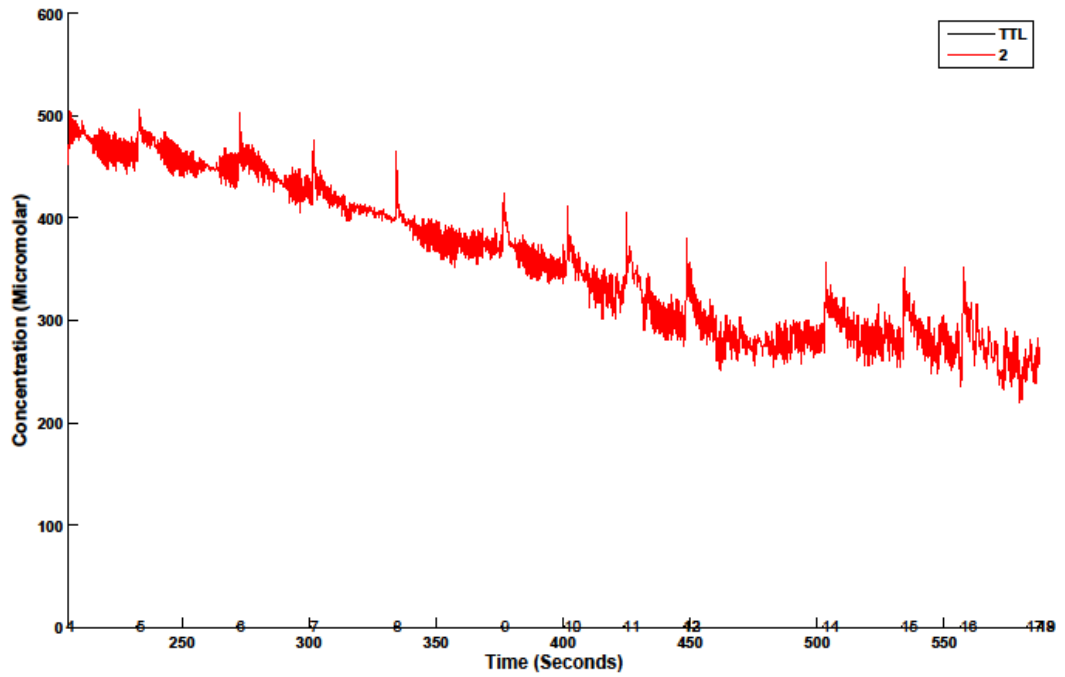
Şekil 4.24. JNJ777120 40 mg/kg grubu CA3 bölgesinden alınan voltametri kayıtları



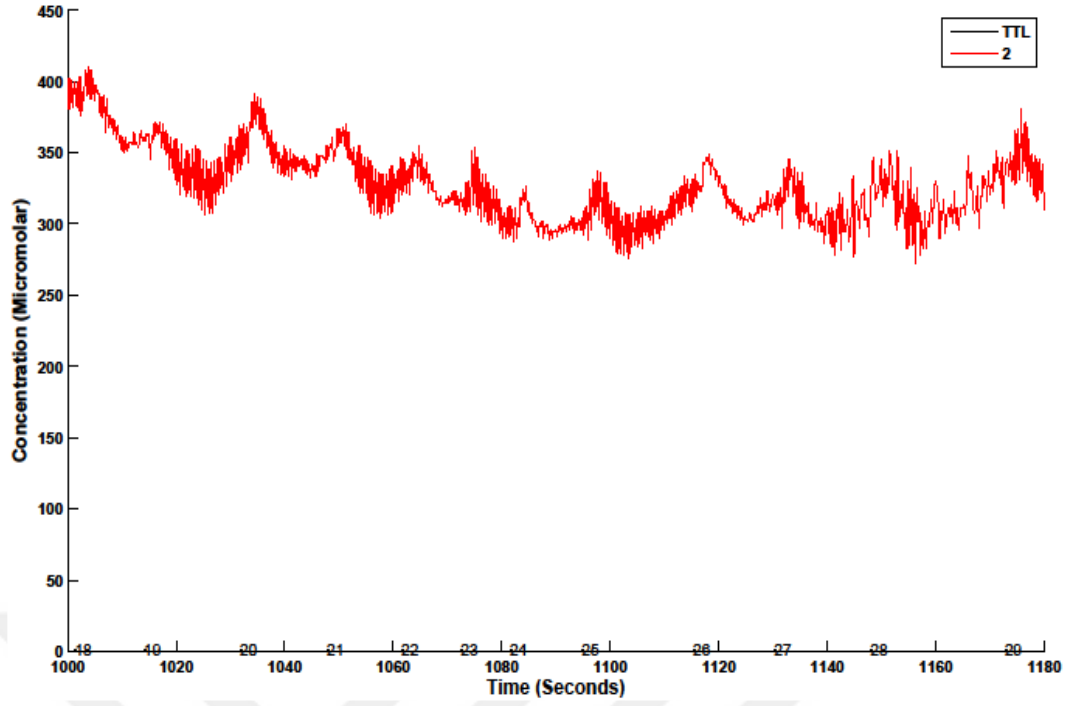
Şekil 4.25. Kontrol grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları



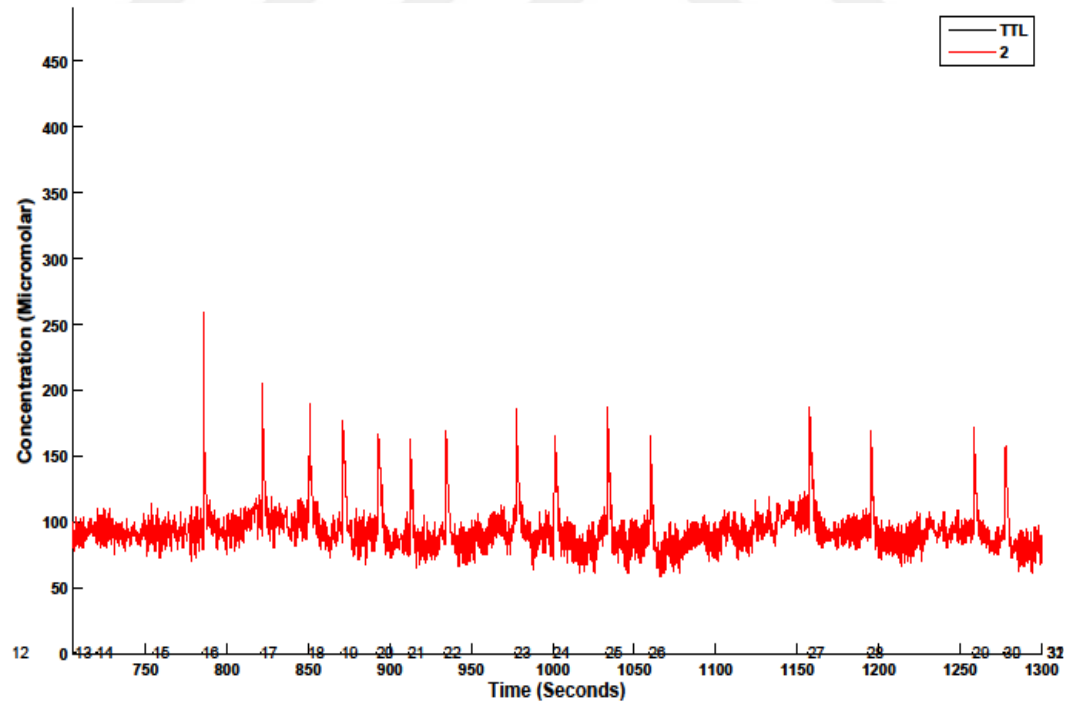
Şekil 4.26. Depresyon grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları



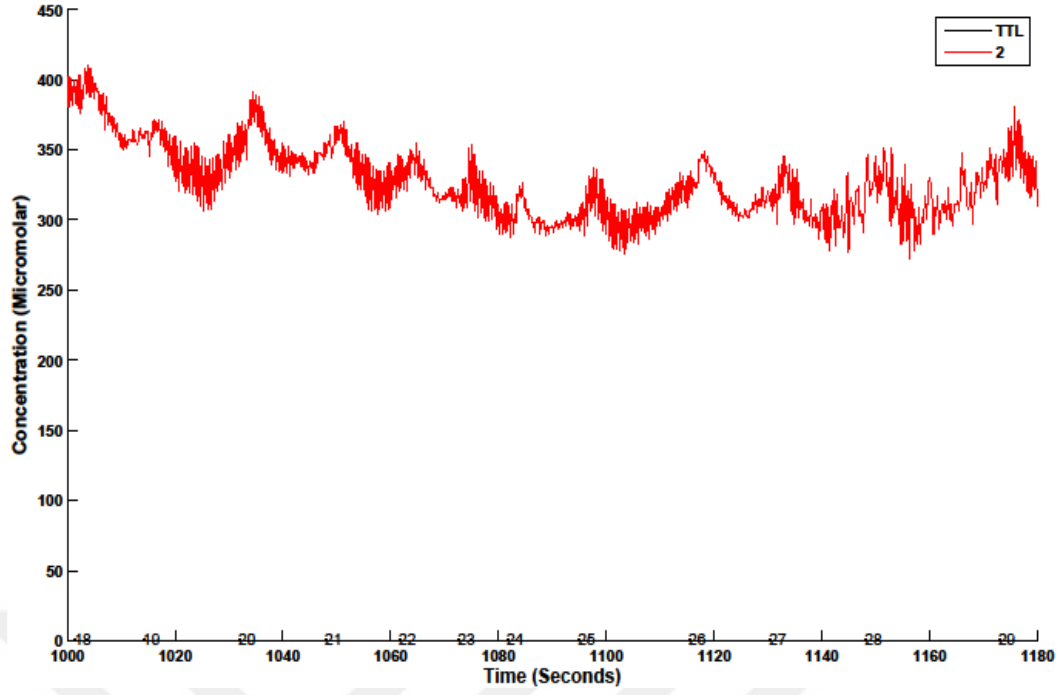
Şekil 4.27. Sertralin grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları



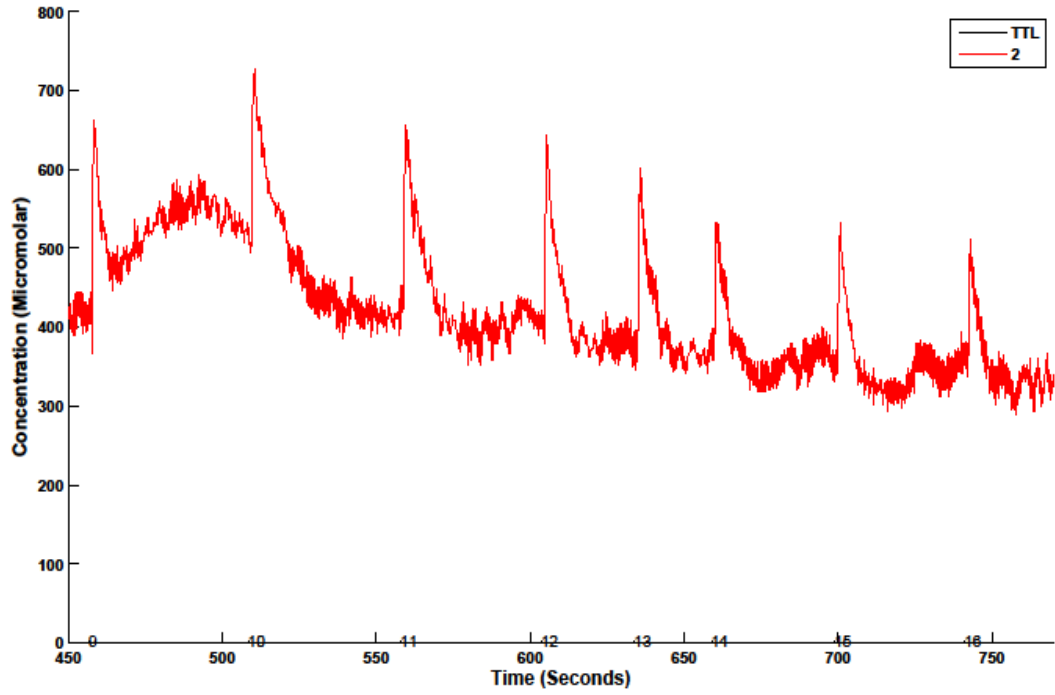
Şekil 4.28. Seftriakson 100 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları



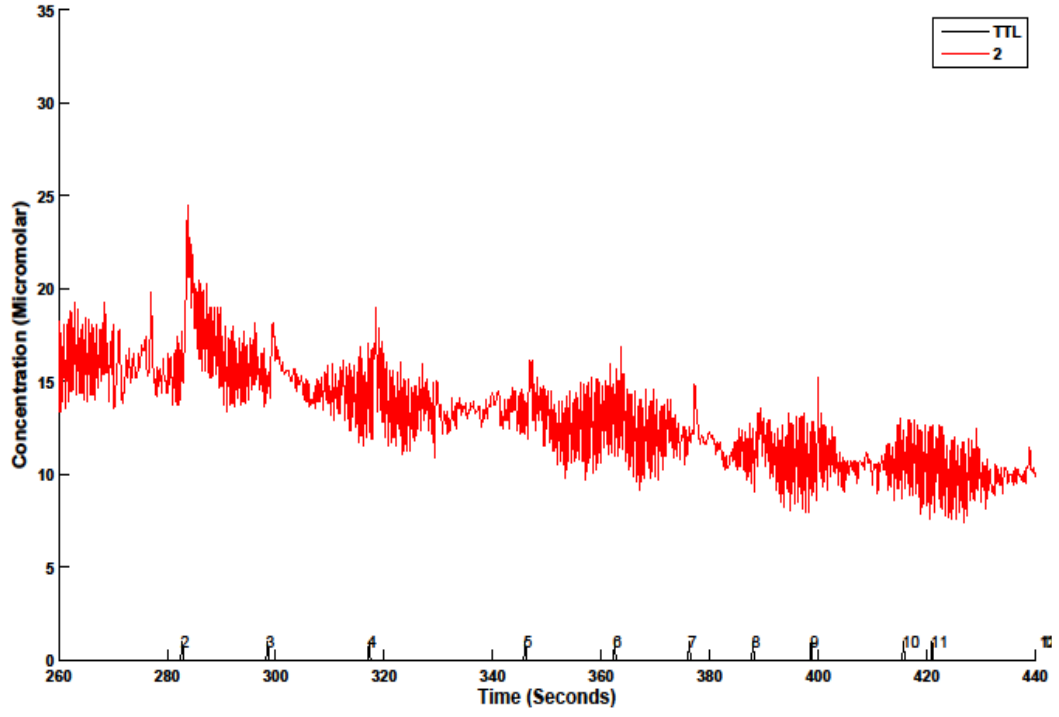
Şekil 4.29. Seftriakson 200 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları



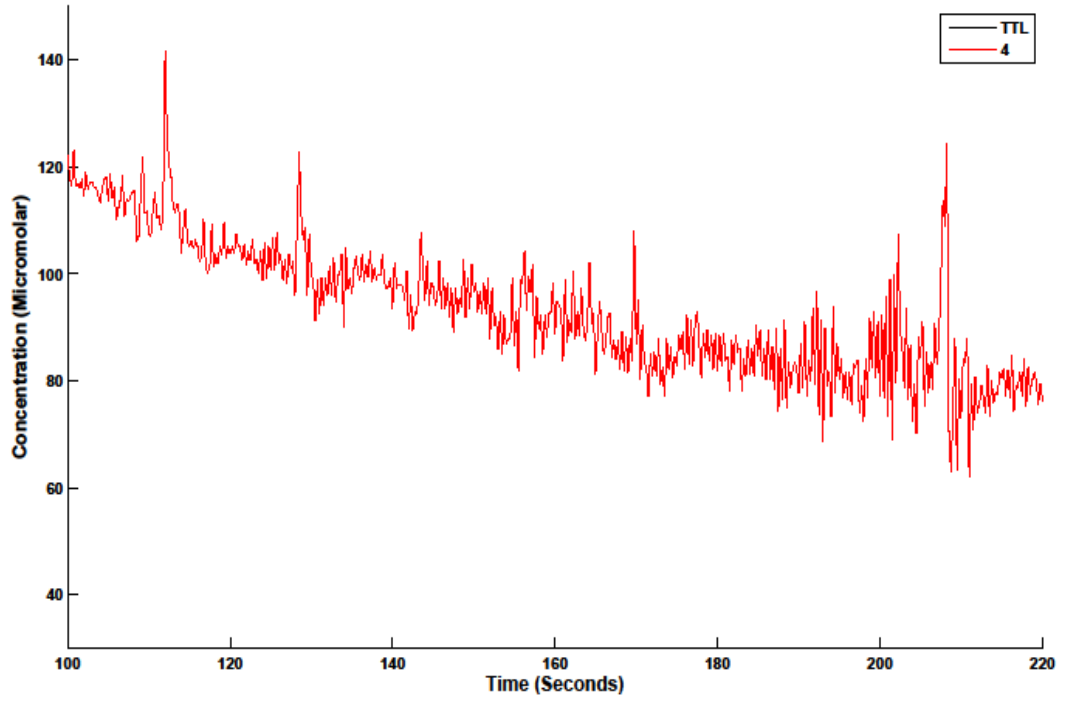
Şekil 4.30. VPA 100 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları



Şekil 4.31. VPA 200 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları



Şekil 4.32. JNJ7777120 20 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları

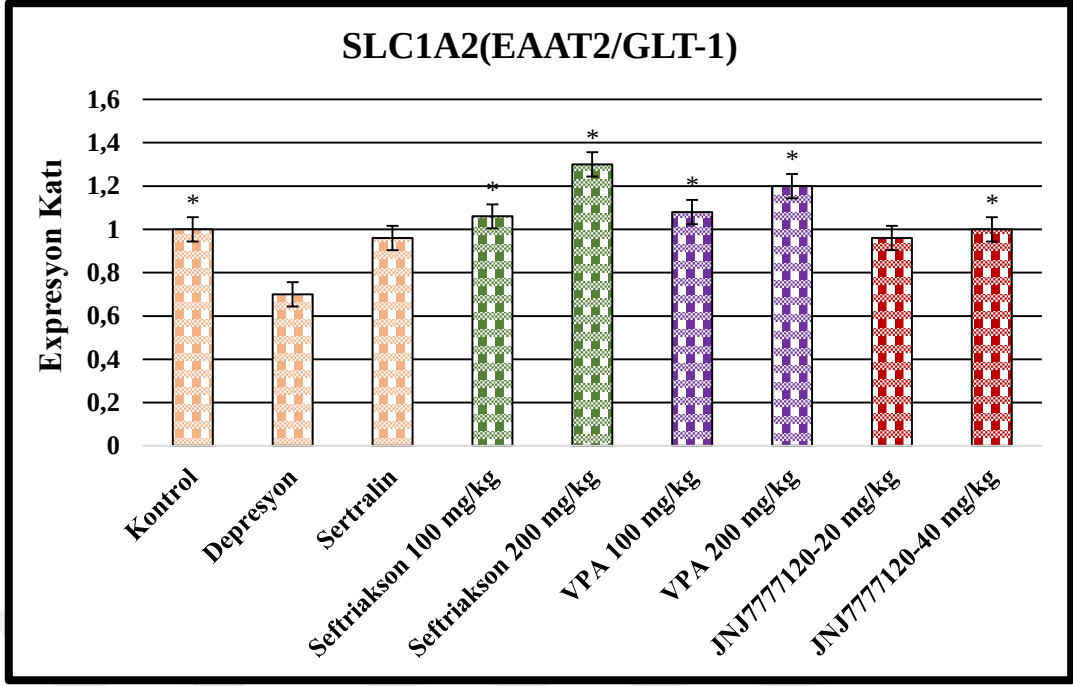


Şekil 4.33. JNJ7777120 40 mg/kg grubu DS bölgesinden alınan voltametri kayıtları

4.3. Gen Ekspresyon Sonuçları

Yapılan Real Time PCR testinde Glut taşıyıcılarından Slc1a2 (EAAT2/GLT-1) ve Slc1a3 (EAAT1/GLAST), enzimlerden ise Glutamin sentetaz (Glul) ve astrositik JWA gen ekspresyonlarının ölçümleri gözlemlenmiştir. Hipokampus bölgesine ait ekspresyon sonuçları genlere göre grafikleri aşağıda verilmiştir. Değerler ise Real Time PCR CT değerlerinin $2^{-\Delta\Delta C_t}$ hesaplamasıyla yapılmıştır.²²¹

Slc1a2 genine ait sonuçlar Şekil 4.34’de verilmiştir. Depresyon grubuna ait ortalama ekspresyon katı $0,7\pm0$ olarak bulunmuştur. Sertralin grubunda ise bu seviye $0,96\pm0$ olarak tespit edilmiştir. Uygulanan seftriakson 100 ve 200 mg/kg dozlarının ortalama ekspresyon katları sırasıyla $1,06\pm0$ ve $1,3\pm0$ seviyelerine ulaşırken, VPA 100 ve 200 mg/kg dozlarında bu değer sırasıyla $1,08\pm0$ ve $1,2\pm0$, JNJ7777120 20 ve 40 mg/kg dozlarında ise sırasıyla $0,96\pm0$ ve 1 ± 0 olarak tespit edilmiştir. Sertralin ve JNJ7777120 20 mg/kg grubu depresyon grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak bir fark oluşmamıştır. Ancak gerçekleştirilen diğer uygulamaların tamamı depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oldukları kaydedilmiştir ($p<0.05$). Bu veriler doğrultusunda doza bağımlı olarak tedavi gruplarının depresyon grubuna göre gen ifadesini arttırdığı ve en yüksek oranın seftriakson 200 mg/kg dozuna ait olduğu tespit edilmiştir.

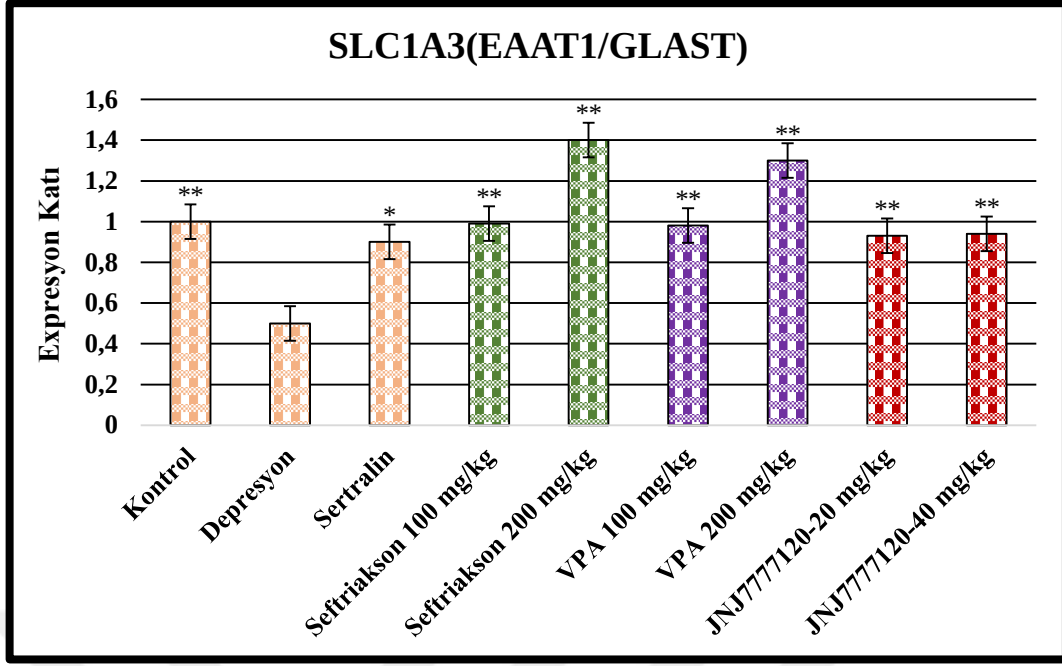


Şekil 4.34. Slc1a2 genine ait ekspresyon sonuçları

Şekildeki veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla ** $p < 0.001$, * $p < 0.05$.

Slc1a3 genine ait sonuçlar Şekil 4.35'te verilmiştir. Depresyon grubuna ait ortalama ekspresyon katı $0,50 \pm 0$ olarak bulunmuştur. Sertralin grubunda ise bu seviye $0,90 \pm 0$ olarak tespit edilmiş ve depresyon grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Uygulanan seftriakson 100 ve 200 mg/kg dozlarının ortalama ekspresyon katları sırasıyla $0,99 \pm 0$ ve $1,4 \pm 0$ seviyelerine ulaşırken, VPA 100 ve 200 mg/kg dozlarında bu değer sırasıyla $0,98 \pm 0$ ve $1,3 \pm 0$, JNJ777120 20 ve 40 mg/kg dozlarında ise sırasıyla $0,93 \pm 0$ ve $0,94 \pm 0$ olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler depresyon grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan çok anlamlı olarak kaydedilmiştir ($p < 0.001$). Ayrıca doza bağımlı olarak tedavi gruplarının depresyon grubuna göre gen ifadesini arttırdığı ve en yüksek oranın seftriakson 200 mg/kg dozuna ait olduğu tespit edilmiştir.

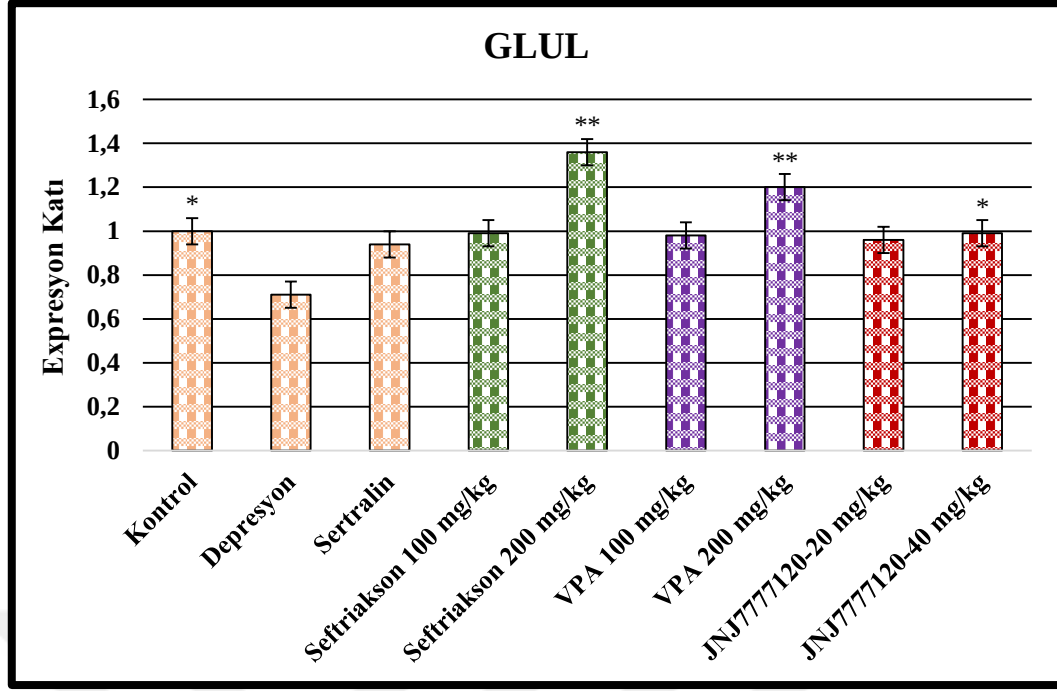


Şekil 4.35. Slc1a3 genine ait ekspresyon sonuçları

Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla $**p < 0.001$, $*p < 0.05$.

GLUL genine ait sonuçlar Şekil 4.36'da verilmiştir. Depresyon grubuna ait ortalama ekspresyon katı 0.71 ± 0 olarak bulunmuştur. Sertralin grubunda ise bu seviye $0,94 \pm 0$ olarak tespit edilmiştir. Uygulanan seftriakson 100 ve 200 mg/kg dozlarının ortalama ekspresyon katları sırasıyla 0.99 ± 0 ve 1.36 ± 0 seviyelerine ulaşırken, VPA 100 ve 200 mg/kg dozlarında bu değer sırasıyla 0.98 ± 0 ve $1,2 \pm 0$, JNJ777120 20 ve 40 mg/kg dozlarında ise sırasıyla 0.96 ± 0 ve 0.99 ± 0 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler depresyon grubuyla kıyaslandığında seftriakson ve VPA 200 mg/kg dozları istatistiksel açıdan çok anlamlı bulunmuşken ($p < 0.001$), JNJ777120 40 mg/kg dozu ise anlamlı olarak kaydedilmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca doza bağımlı olarak tedavi gruplarının depresyon grubuna göre gen ifadesini arttırdığı ve en yüksek oranın seftriakson 200 mg/kg dozuna ait olduğu tespit edilmiştir.

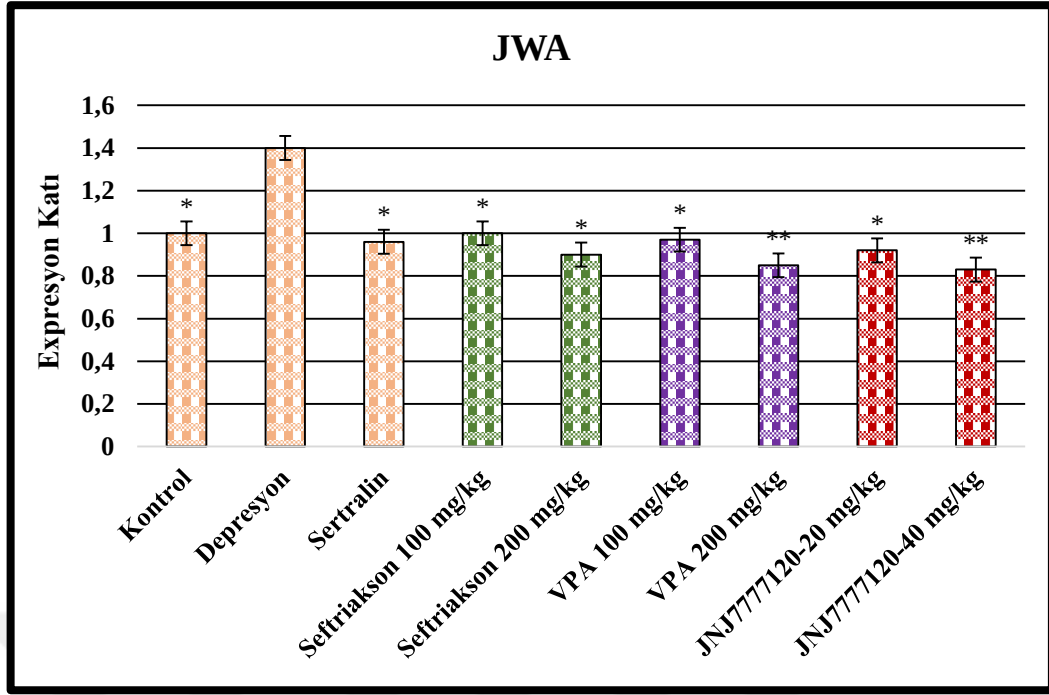


Şekil 4.36. GLUL genine ait ekspresyon sonuçları

Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla $**p < 0.001$, $*p < 0.05$.

JWA genine ait sonuçlar Şekil 4.37’de verilmiştir. Depresyon grubuna ait ortalama ekspresyon katı 1.4 ± 0 olarak bulunmuştur. Sertralin grubunda ise bu seviye 0.96 ± 0 olarak tespit edilmiştir. Uygulanan seftriakson 100 ve 200 mg/kg dozlarının ortalama ekspresyon katları sırasıyla 1 ± 0 ve 0.9 ± 0 seviyelerine ulaşırken, VPA 100 ve 200 mg/kg dozlarında bu değer sırasıyla 0.97 ± 0 ve 0.85 ± 0.01 , JNJ777120 20 ve 40 mg/kg dozlarında ise sırasıyla 0.92 ± 0 ve 0.83 ± 0.01 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler depresyon grubuyla kıyaslandığında VPA 200 ve JNJ777120 40 mg/kg dozları istatistiksel açıdan çok anlamlı bulunmuşken ($p < 0.001$), diğer tedavi dozları ise anlamlı olarak kaydedilmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca doza bağımlı olarak tedavi gruplarının depresyon grubuna göre gen ifadesini düşürdüğü ve en düşük oranın JNJ777120 40 mg/kg dozuna ait olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.37. JWA genine ait ekspresyon sonuçları

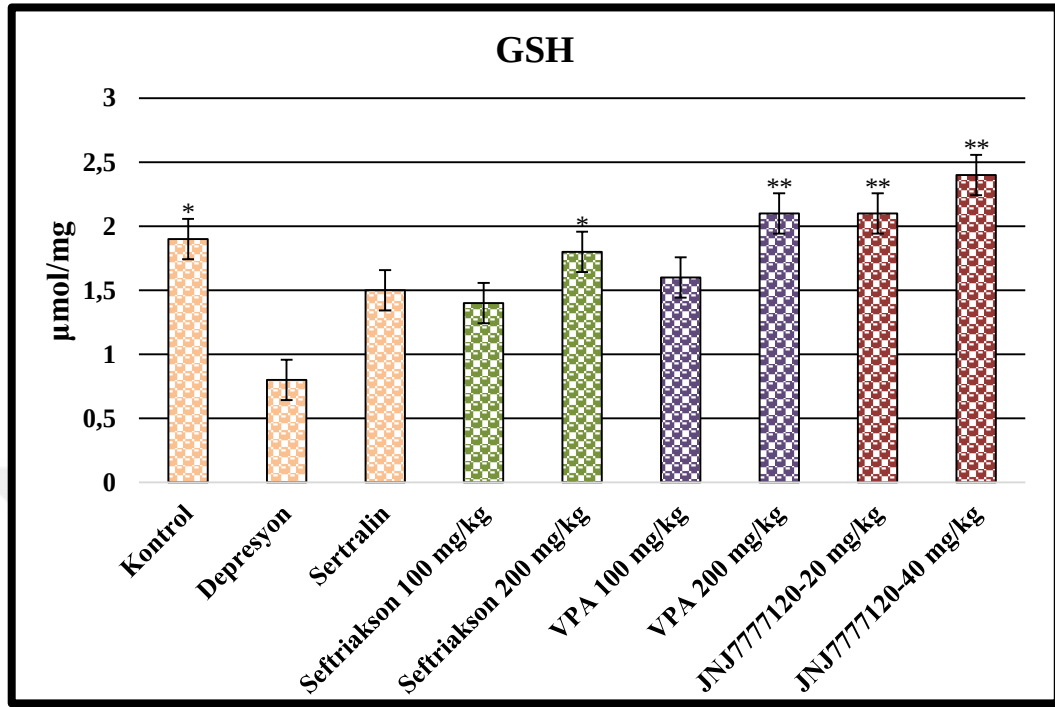
Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla $**p < 0.001$, $*p < 0.05$.

4.4. GSH Sonuçları

Beyin dokularında ölçülen GSH düzeyleri Şekil 4.38’de gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre, kontrol grubunun antioksidan etkinlik değeri 1.9 ± 0.14 olarak tespit edilmişken, depresyon grubunda bu değer 0.8 ± 0.03 olarak kaydedilmiştir. Uygulanan sertralin grubunda 1.5 ± 0.13 seviyesinde antioksidan etkinlik göstermiştir. Antioksidan etkinlik seftriaksonun 100 mg/kg dozunda 1.4 ± 0.08 olurken, 200 mg/kg dozunda ise 1.8 ± 0.26 olmuştur. VPA uygulamalarının 100 mg/kg dozunda antioksidan etkinlik 1.6 ± 0.08 olarak tespit edilmişken, 200 mg/kg dozunda bu rakam 2.1 ± 0.14 olmuştur. JNJ777120 uygulamalarında ise 20 mg/kg dozunda antioksidan etkinlik seviyesi 2.1 ± 0.16 bulunmuşken, 40 mg/kg dozunda bu rakamın 2.4 ± 0.22 olduğu tespit edilmiştir. Bahsedilen uygulamalardan JNJ777120 dozlarının tamamı ve VPA’nın yüksek dozu

depresyon grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan çok anlamlı bulunmuşken ($p<0.001$), seftriaksonun yüksek dozu anlamlı olarak kaydedilmiştir ($p<0.05$).



Şekil 4.38. GSH düzeyleri

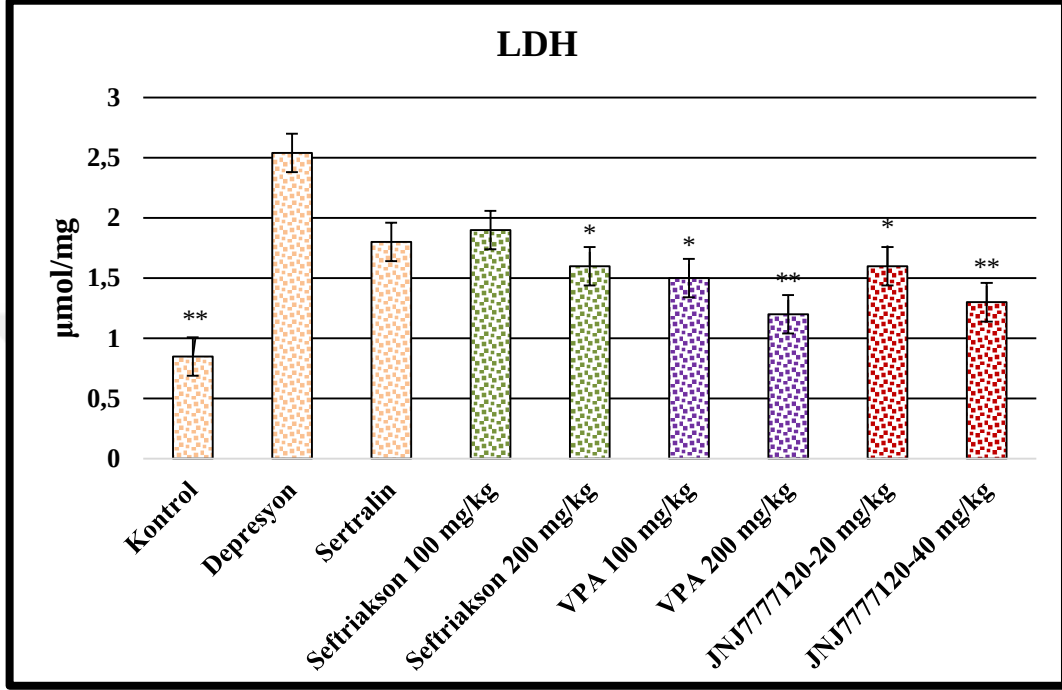
Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla $**p < 0.001$, $*p < 0.05$.

4.5. LDH Sonuçları

Beyin dokularında ölçülen LDH düzeyleri Şekil 4.39’da gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre, kontrol grubunun antioksidan etkinlik değeri $0,85\pm0,28$ olarak tespit edilmişken, depresyon grubunda bu değer 2.54 ± 0.33 olarak kaydedilmiştir. Uygulanan sertralin grubunda 1.8 ± 0.38 seviyesinde antioksidan etkinlik göstermiştir. Antioksidan etkinlik seftriaksonun 100 mg/kg dozunda $1.9\pm0,17$ olurken, 200 mg/kg dozunda ise 1.6 ± 0.10 olmuştur. VPA uygulamalarının 100 mg/kg dozunda antioksidan etkinlik $1,5\pm0,07$ olarak tespit edilmişken, 200 mg/kg dozunda bu rakam 1.2 ± 0.15 olmuştur. JNJ777120 uygulamalarında ise 20 mg/kg dozunda antioksidan etkinlik seviyesi 1.6 ± 0.23 bulunmuşken, 40 mg/kg dozunda bu rakamın 1.3 ± 0.12 olduğu tespit edilmiştir.

Bahsedilen uygulamalardan JNJ777120 ve VPA'nın yüksek dozu depresyon grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan çok anlamlı bulunmuşken ($p < 0.001$), seftriaksonun yüksek dozu ve JNJ777120 ve VPA'nın düşük dozu anlamlı olarak kaydedilmiştir ($p < 0.05$).



Şekil 4.39. LDH düzeyleri

Şekildeki veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Depresyon grubu ile kıyasla ** $p < 0.001$, * $p < 0.05$.

5. TARTIŞMA

Depresyon, ölümcül olmayan hastalıklar arasında en yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Bu hastalığın oluşumunda son yıllarda monoamin hipotezinin yanında nörotransmitter reseptör hipotezi de önem kazanmıştır. Bu nörotransmitterler arasında Glut salım-iletim düzensizliği, depresyon patofizyolojisinde ve antidepresan etki mekanizmasında rol aldığı düşünülmektedir.²²² Son yirmi yılda, öncelikle monoaminerjik sistemi hedef alarak antidepresan ilaçlar geliştirmek için büyük çaba sarf edilmiştir. Bununla birlikte, geleneksel antidepresan ilaçlar, depresif bozukluğu olan hastaların sadece yaklaşık %50'sinde etkilidir ve ilaçlar, sendromu hafifletmek için haftalar ila aylar arasında kullanım gerektirir. Bu kadar yavaş bir iyileşme süreci intihar eğilimi olan hastalar için önemli bir risk faktörüdür.²²³ Bu nedenle alternatif antidepresan mekanizmalara sahip hızlı etkili bir ilaç geliştirmek büyük ilgi görmektedir. Çalışmamızda depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların glutamaterjik sistemle ve Glut'la olan ilişkisini ve Glut taşıyıcılarını etkileyen, depresyon hastalığında muhtemel terapötik etkileri olabilecek JNJ7777120, seftriakson ve VPA ajanlarının etkinliğini araştırmamız da gerçekleştirdik.

Bu çalışmanın davranış parametreleri, *in vivo* voltametri, gen ekspresyon ve elisa sonuçları aşağıda başlıklar halinde sunulmaktadır.

5.1. Lokomotor Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Lokomotor aktivite ölçümü özellikle rat ve fare gibi kemirgenler üzerinde ilaçların psikostimülan ve sedatif etkileri nedeniyle oluşan spontan davranışlarını değerlendirmede, deneklerin anksiyete ve saldırganlık davranışları hakkında bilgiler edinmede sıkça kullanılmıştır.²²⁴ Literatürde depresyon modeli oluşturulan ratların kontrol grubuna göre lokomotor aktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir.²²⁵ Çalışmamızdaki verilerde önceki yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Aktivite

bulgularımıza göre depresyon grubunun kontrole kıyasla yürüme hareketlerinde azalma görülmüştür.

Sertralinin kronik kullanımına bağlı olarak davranış değişiklikleri üzerine yapılan bir çalışmada, farklı dozlarda (2.58, 5.17 ve 10.33 mg/kg) verilen tedavide 2.58 mg/kg dozun ortalama lokomotor aktivitesinin 6. haftaya kadar kademeli olarak arttığı, ardından 7. haftaya kadar keskin bir düşüş olduğu görülürken, 5.17 ve 10.33 mg/kg için aktivite sayısının, 5. haftaya kadar sert bir düşüşün ardından 4. haftaya kadar artış eğiliminde olduğu gösterilmiştir.²²⁶ Çalışmamızda, sertralinin lokomotor aktivitesinde depresyon grubuna göre yürüme hareketlerinin anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir.

Seftriaksonun motor aktivite üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, kronik olarak (100 ve 200 mg/kg) doz bağımlı bir şekilde uygulanması lokomotor aktiviteyi iyileştirdiği görülmüştür.²²⁷ Yu ve ark.²²⁸ 2019 yılında kronik öngörülmeyen hafif stresle eş zamanlı olarak 21 gün boyunca uygulanan seftriaksonun (200 mg/kg) motor aktiviteyi arttırdığını göstermiştir. Bu veriler ışığında çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Seftriakson (100 ve 200 mg/kg) tedavi grupları doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre yürüme hareketlerini arttırdığı gözlemlenmiştir.

Tepe ve ark.²²⁹ talamik retiküler çekirdekte kortikal yayılan depresyonu önleme amaçlı akut verdikleri VPA'nın (75 mg/kg, i.p) ratlarda lokomotor aktiviteyi arttırdığını göstermiştir. Ayrıca 28 gün boyunca kronik öngörülemez stresle eş zamanlı olarak verilen VPA'nın (300 mg/kg, intragastrik gavaj) ratların üzerindeki stresin neden olduğu lokomotor aktivite düşüklüğünü önleme eğilimi gösterdiği bulunmuştur.²³⁰ Çalışmamızda VPA (100-200 mg/kg) tedavi grupları doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre yürüme hareketlerini arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca uygulanan tüm tedavi gruplarından lokomotor aktivite etkinliği en fazla arttıran VPA 200 mg/kg dozu olmuştur.

Vestibüler lezyon kaynaklı lokomotor anormalliklerin araştırıldığı bir çalışma, JNJ7777120 (20 mg/kg, i.p.) kullanılarak ratların kat ettiği toplam mesafeyi azalttığı ve hareketsiz kalma süresini de önemli ölçüde artırdığı ortaya koymuştur.²³¹ Kitanaka ve ark.²³² histamin reseptör antagonistlerinin metamfetamin kaynaklı hiperlokomosyon üzerindeki etkilerini araştırmak adına fareler üzerindeki *in vivo* çalışmalarında 40 mg/kg dozunda JNJ7777120'nin i.p uygulanmasında hareket kabiliyetlerini etkilemediği sonucuna varmışlardır. Yapılan başka bir çalışmada ise H4 reseptör agonisti VUF 8430 (40 mg/kg, intraserebroventriküler) ve H4 reseptör antagonisti JNJ10191584 (9 mg/kg, gavaj) kullanılarak farelerin lokomotor davranışını etkilemediği gözlemlenmiştir.²³³ Bu bilgiler doğrultusunda yaptığımız çalışmada JNJ7777120 (20 ve 40 mg/kg) tedavi gruplarının doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre lokomotor aktiviteyi arttırdığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamızdaki her tedavi ilacının özellikle yüksek dozu depresyonun davranış üzerindeki bozucu etkisini önlediğini ve lokomotor aktiviteyi arttırdığını göstermektedir.

5.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Literatürde anksiyetenin değerlendirilmesi amacıyla bu test kullanılmaktadır. Kapalı kolda kalma sürelerin ve girişlerin artması anksiyetenin arttığını gösterirken, açık kolda kalma sürelerin ve girişlerin, merkezi alanda kalma sürelerinin artması anksiyetenin azaldığını göstermektedir.²³⁴

Yapılan akut çalışmada sertralinin (5 mg/kg i.p.) ratlarda anksiyete benzeri semptomları arttırdığı gözlemlenmiştir.²³⁵ Ayrıca sertralinin (10 mg/kg, i.p) kısıtlama stresıyla uygulamasında ortaya çıkan farklı depresyon benzeri davranışlar üzerine yapılan bir çalışmada, ratlarda anksiyete benzeri davranışları engellemediğini ortaya koymuştur.²³⁶ Yapılan kronik çalışmada ise farklı dozlarda (2.58, 5.17 ve 10.33 mg/kg) verilen sertralinin açık kolda geçirilen ortalama sürenin 6. haftaya kadar kademeli olarak

arttırdığı gösterilmiştir.²²⁶ Bu bilgi doğrultusunda yaptığımız çalışmada, sertralinin antidepresan benzeri bir etkisi görülmüştür.

Seftriaksonun akut uygulamasıyla nörodavranış üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada farklı dozlarda verilen seftriaksonun (50, 100 ve 200 mg/kg, i.p.) anksiyolitik benzeri etkiler üretmediği ve 200 mg/kg dozun açık kol girişlerin yüzdesini arttırdığı bulunmuştur.²³⁷ Bir başka çalışma ise kronik öngörülme stresi maruz kalmış ratlarda seftriaksonun (200 mg/kg) depresyon grubuna göre açık kola giriş sayısını arttırdığını göstermiştir.²³⁸ Yaptığımız anksiyete testinde seftriakson tedavi gruplarının doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre açık kolda kalma sürelerinin arttığı gözlemlenmiştir.

Travma sonrası stres bozukluğu üzerine yapılan bir çalışma, 40 günlük psikososyal strese maruz bırakıldıktan sonra ratların 30 gün süreyle içme sularına VPA'nın (% 0.71 ağırlık/hacim) verilmesiyle açık kolda geçirdikleri sürenin arttığı gözlemlenmiştir.²³⁹ Bu durumda yaptığımız çalışmayla örtüştüğü bulunmuştur, yani kronik maruziyette doza bağımlı olarak anksiyete düzeylerinde azalmalar gözlemlenmiştir.

H4 antagonistinin farelerde davranış üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışma 10 mg ve 20 mg'da JNJ 7777120 ile tedavi edilen CD1 (düşük anksiyete suşu) ve Balb/c (yüksek anksiyete suşu) farelerin anksiyete davranışlarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumda anksiyete düzeyleri CD1 grubunda hafif azalırken, Balb/c grubunda herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir.²⁴⁰ Anksiyete sonuçlarının bizim bulgularımızla ters düşmektedir. Bulgularımızda JNJ7777120 tedavi gruplarının doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre anksiyeteyi azalttığı tespit edilmiştir.

5.3. Zorunlu Yüzme Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Zorunlu yüzme testinde gözlemlenen hareketsizlik, öğrenilmiş çaresizlik farelerde depresyon benzeri davranışları ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır. Ayrıca, bu

davranışın önlenmesi, hayvanlarda birkaç antidepresan tedavisinin etkinliğini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁴¹

Ratlar üzerinde yapılan kronik bir çalışmada farklı dozlarda (2.58, 5.17 ve 10.33 mg/kg) verilen sertralinin doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre hareketsizlik süresinde artış olduğu gözlemlenmiştir.²²⁶ Ulloa ve ark.²⁴² 2010 yılında yaptıkları çalışmada, stresli hayvanlara sertralinin kronik olarak uygulanması ratların yüzme davranışını artırarak stres kaynaklı hareketsizliği önlediğini tespit etmişlerdir. Bu bilgiler doğrultusunda bulgularımız benzer etki göstermektedir. Çalışmamızda sertralinin yüzmeyi arttırdığını ve hareketsizlik süresini azalttığını göstermiştir.

Aşırı glutamaterjik nörotransmisyonun depresif benzeri davranışlarla veya majör depresif bozuklukla ilişkili olduğu varsayılan çalışmalarda tedavi amacıyla deney hayvanlarına verilen seftriaksonun hareketsiz kalma süresini düşürdüğünü bildirmişlerdir.^{148, 238} Sonuçlarımız bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda seftriakson tedavi gruplarının doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre hareketsiz kalma süresini azalttığını göstermiştir.

Liu ve ark.²³⁰ yaptığı çalışmada 28 gün boyunca kronik öngörülemez stresle eş zamanlı olarak verilen VPA'nın (300 mg/kg, intragastrik gavaj) ratlar üzerinde stresin neden olduğu hareketsizlik süresinin artışı inhibe ettiğini göstermişlerdir. Öğrenilmiş çaresizlik paradigmasıyla yapılan bir çalışmada ratların 21 gün boyunca VPA (200 mg/kg) ile tedavisinin ardından hareketsizlik süresini azalttığını göstermiştir.²⁰⁶ Sonuçlarımız bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir, yani VPA tedavi grupları doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre hareketsiz kalma süresini azalttığı bulunmuştur.

Kronik öngörülmez stresle oluşturulan depresyon modellemesinde ratların kontrol grubuna göre hareketsizlikte artış ve yüzmede azalma olduğu bildirilmiştir.²²⁵ Çalışmamızda JNJ 777120 tedavi grupları doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre

hareketsiz kalma süresini azalttığı gözlemlenmiştir. Burada JNJ7777120'nin zorunlu yüzme üzerindeki etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamasına rağmen bizim çalışmamızla yüzme hareketini arttırdığı ilk kez gözlemlenmiştir.

5.4. Sükroz Tüketim Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Literatür taramalarında depresyonun en önemli belirtilerinden biri olan haz yitiminin (anhedoni) saptanması amacıyla sık kullanılmaktadır. Depresyonda anhedoni sonuçlarına göre kontrol grubunda haz alma (hedonik davranış) sonucu sükrozlu su tüketiminin artması, depresyon grubunun ise haz alma duygusunda azalma sonucu sükrozlu su tüketim miktarında azalma olduğu bildirilmiştir.²⁴³

Sertralin ile tedavi üzerine yapılan çalışmada sükroz tercih testinin depresyon grubuna göre, tedavi süresi boyunca ortalama sükrozlu su tüketiminin bir gradyan artış gösterdiği bulunmuştur.²²⁶ Çalışmamızda kronik sertralin uygulamasının ardından sükrozlu su tüketiminde bir artış olduğundan dolayı benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Guan ve ark.²⁴⁴ 2016 yılında yaptıkları çalışmada, beyin iskemisinin postpartum depresif benzeri davranışları üzerindeki etkilerini görmek için gebe ratlara 15 dakika inme öncesinde seftriaksonla (200 mg/kg, 5 gün) ön tedavilerinin salinle muamele edilmiş gruplara kıyasla sükrozlu su tüketiminin arttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise depresyonda Glut düzeylerindeki değişiklikleri tespit etmek için tedavi amacıyla verilen seftriaksonun sükrozlu su tüketimini arttırdığı gözlemlenmiştir.²³⁸ Çalışmamızda seftriakson tedavi gruplarının doza bağımlı olarak depresyon grubuna göre sükrozlu su tüketimini arttırdığı bulunmuştur. Yine tedavi gruplarımızdan VPA ve JNJ7777120'nin doza bağımlı olarak sükrozlu su tüketiminde artış olduğu gözlemlenmiştir. Burada VPA ve JNJ7777120'nin anhedoni davranışı üzerindeki etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamasına rağmen bizim çalışmamızla haz alma duygusunun arttığı ilk kez gösterilmiştir.

5.5. Voltametri Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Voltametri, bileşiklerin konsantrasyonlarını oksidasyon yoluyla inert bir elektrotta ölçen tekniktir ve nörotransmitterlerin salım ve geri alım miktarlarını ölçmek için *in vivo* olarak uygulanmıştır.²⁴⁵ Voltametri sonuçlarını incelediğimizde CA3 bölgesinde geri alım T₈₀ süresinin kontrol grubunda (3.17 sn) iken, depresyon grubunda (21.76 sn) sürenin çok uzadığını ve tedavi gruplarında ise bu sürenin doza bağımlı olarak kısaldığı bulunmuştur. DS bölgesinde ise T₈₀ süresi kontrol grubunun 3,59 sn civarında iken depresyon grubunun 30.94 sn olup ve bu sürenin tedavi gruplarında ise doza bağımlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Depresyon beynin birçok bölgesini etkilenirken esas bölgesi HK'dır. HK'nın CA bölgesi Glut toksisitesine daha duyarlı olduğu bilinmektedir.²⁴⁶ CA3 bölgesi depresyonla, DS ise anksiyete ile ilişkilidir.²⁴⁷ Bu nedenle tedavi gruplarımız hem CA3 bölgesinde hemde DS bölgesinde Glut geri alınımını hızlandırmıştır.

Sertralin, CA3 bölgesinde kontrole göre süreyi uzatırken depresyon grubuna göre süreyi azalttığını, DS bölgesinde ise kontrole yakın değerde bulunmuştur. Uyarılmış Glut salınımının ölçümlerinin alındığı izole hipokampal sinaptozomların kullanıldığı çalışmalar, üç klasik antidepresanla (SSGİ, TSA ve SNGİ) kronik ancak akut olmayan tedavinin depolarizasyonla uyarılan Glut'u azalttığını göstermiştir.¹⁶⁶ Ayrıca, monoamin bazlı antidepresanlarla kronik tedavinin, akut ayak şokuna maruz kalan ratlardan alınan frontal kortikal sinaptozomlardan depolarizasyonla uyarılan Glut salınımindaki artışlara karşı olduğu da gösterilmiştir.¹⁵⁷ Monoamin bazlı antidepresanlar, antidepresif etkilere ulaşmak için kronik uygulama gerektirdiğinden, bu gözlemler, antidepresif etki ile azaltılmış presinaptik Glut salınımı arasında bir bağlantı olduğunu gösterebilir; bu da, sertralinin Glut geri alım süresini azalttığı bulgumuzla tutarlı olduğunu göstermektedir.

Önceki yapılan çalışmalar kronik öngörülemeyen hafif strese maruz kalan ratların PFC'sinde ve öğrenilmiş çaresizlik paradigmasındaki ratların HK ve korteksinde EAAT1 ve EAAT2 ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir.^{143, 248} Ayrıca intihar

sonucu ölen 76 kişi ve 45 ani ölüm dahil olmak üzere 121 denek (87 erkek) üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada PFK bölgesinde, astrositlerde yüksek ekspresyona sahip Glul ve Slc1a3 kontrole kıyasla vakalarda önemli ölçüde azalmış bir ekspresyon seviyesi göstermiştir.²⁴⁹ Glut geri alımı, Glut transporterların aktivitesiyle bağlantılıdır. Glut transporterlarının aktivitelerini arttırdığı ispatlanmış seftriakson, VPA depresyon modelinde tedavi amaçlı kullanılmıştır.^{250, 251} Bu sonuçta bizim bulgularımızı desteklemektedir. DS ve CA3 bölgelerinde seftriakson, VPA ve JNJ777120 tedavisi depresyonda görülen Glut geri alım süresinin uzamasını normale çevirdiği açık olarak saptanmıştır. Burada ilginç olan JNJ777120'nin Glut transporter aktivitesi üzerindeki etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamasına rağmen bizim çalışmamızla bu aktivitenin hızlandığı ilk kez gösterilmiştir.

5.6. Gen Ekspresyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Gen ekspresyonlarının analizi için elektroforezde yürütme basamağının olmaması, güvenilir ve kantitatif sonuç vermesiyle tüm dünyada kabul gören yaygın bir yöntem olmasından dolayı tercih edilmiştir.

EAAT1-2'nin ana işlevi, Glut'un sinaptik yarıktan temizlenmesidir. Glut'u astrositlere taşır, burada Glut, Glul enzimi tarafından toksik olmayan glutamine dönüştürülür. Yani, EAAT1-2 sisteminde bir sorun olsa, hücre dışı boşlukta eksitotoksisite ve azalmış glutamin sentezi meydana gelir.²⁵² Bu teoriyle uyumlu olarak, EAAT1, EAAT2 ve Glul ekspresyonunun azalması depresif bozuklukların bir nedeni olarak kabul edilmektedir.²⁵³ Ancak bazı çalışmalar, kronik stresle ilişkili Glut salınımı ve reseptör ekspresyonunun arttığını, fakat hipokampusta Glut klirensi/metabolizmasının azaldığını bildirmiştir.^{254, 255} Strese dayanıklılığı, depresif davranışlar sergileyen strese duyarlı farelerle doğrudan karşılaştıran bir çalışma, hipokampal Glut ekspresyonunun artmasının depresyona duyarlı farelere özgü olduğunu göstermiştir.²⁵⁴ Yapmış olduğumuz

kantitatif gen ekspresyon oranlarını değerlendirdiğimizde slc1a2 (EAAT2/GLT-1), slc1a3 (EAAT1/GLAST) ve Glut genleri için depresyon grubunun ekspresyon seviyesi kontrol grubuna göre artığını, tedavi gruplarının ise kontrolle hemen hemen aynı oranda ekspre olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızdaki bulgular mantıklı görülmektedir. Çalışmamızda gördüğümüz gibi hücreler sinaptik aralıktan Glut'un toksik etkisinden korunmak için gen ekspresyonunu artırmış ve Glut'u ortamdan uzaklaştırmışlardır.

Ailesel depresyon riski olan deneklerin HK'sında glutamin ve Glut düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.²⁵⁶ Bu alışmada, Glut/glutamin döngüsündeki bozulma ile açıklanabilecek yüksek bir glutamin/Glut oranı da gözlemlenmiştir. Birlikte ele alındığında, bu gözlemler, bu döngüdeki herhangi bir bozukluğın, glutamin ve Glut seviyeleri için homostatik olmayan bir duruma yol açtığını ve depresif benzeri davranışların bu koşullardan kaynaklandığını göstermektedir. Birkaç rapor, kronik öngörülmeyen hafif stresin sadece artmış Glut salınımına değil, aynı zamanda EAAT2 yükselmesine de yol açtığını göstermiştir.^{147, 253, 257} Bu nedenle, EAAT2'nin yönlülüğü biraz karışıktır. Bu muhtemelen öngörülmeyen hafif stresin depresif ve anksiyete benzeri davranışlar üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu açıklamaktadır.^{258, 259} Raudensky ve ark.²⁶⁰ tarafından bildirilen önceki araştırmalar, 10 günlük kronik öngörülemeyen hafif stresin dorsal hipokampusta GLT-1 immnoreaktivitesini yükselttiğini göstermiştir, bu da Glut'un hücre dışı konsantrasyonlarının arttırmak veya tamponlamak için homeostatik bir yanıt olabilir. Ek olarak, bir insan postmortem araştırmasının aksine,¹⁴³ 21 günlük kronik öngörülemeyen hafif stresin GLAST ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Depresyon ve stres sıçan modellerinin HK'sındaki GLAST'ın bu ifade eğilimi de gözlemlenmiştir.²⁶¹ Bu bulgularla birlikte, azalmış GLT-1 seviyelerinin MDB'li hastalar tarafından alınan antidepresan ilaçların neden olduğu karıştırıcı bir faktör olmayabileceğini, bunun yerine Glut alımında bir hastalığın doğasında bulunan bir eksikliği temsil edebileceğini de göstermektedir. Ayrıca, seftriakson, VPA ve

JNJ1207777'nin antidepresan etkilerinin hipotezi mantıklı görünmektedir, çünkü Glut ve Glut arasında kronik öngörülemez stresin neden olduğu dengesizlik bu ilaçlarla normalleştirilebilir.

JWA genine ait mRNA ekspresyon oranları Şekil 4.3.4'te verilmiştir. Bu sonuçları ayrıntılı irdelediğimizde depresyon grup ile kontrol grubunu kıyasladığımızda depresyon grupta bakmış olduğumuz JWA gen ekspresyonunun artmış olduğunu görmekteyiz. Tedavi gruplarında ise doza bağımlı olarak kontrolle hemen hemen aynı oranda ekspre olduğunu görmekteyiz. JWA, yalnızca olgun nöronlar tarafından ifade edilen Glut taşıyıcısı uyarıcı amino asit taşıyıcı 1'in (EAAC1=EAAT3 olarak da adlandırılır) endoplazmik retikulumdan golgi aparatına taşınmasını baskılar.¹⁸⁶ JWA'nın aşırı ekspresyonunun nöronal hücrelerin nörit büyümesini inhibe ettiği bulunmuştur.²⁶² Wang ve ark. yaptıkları bir çalışmada astrositlerdeki JWA delesyonun, GLT-1 ekspresyonunu azaltarak Glut alımını bozduğunu göstermişlerdir. Ayrıca JWA'nın, ERK/Akt ve CREB kaskadıyla GLT-1 ekspresyonunu indüklediği ve STAT3 ile astrositleri yeniden aktive ettiğini de bildirmişlerdir.²⁶³ Bu veriler, JWA'nın astrositlerde nöroprotektif bir rol oynadığını göstermiştir.

5.7. GSH Sonuçların Değerlendirilmesi

GSH, bir antioksidan olarak özellikle beyinde nöroproteksiyon için önemli bir rol oynar. Beyin GSH konsantrasyonu yaklaşık 2–3 mM'dir.⁷⁸ Bazı nörodejeneratif hastalıklar, MSS'de GSH seviyelerinin azaldığını ve buna bağlı olarak oksidatif stres seviyelerinin arttığını göstermiştir. GSH seviyesinin düşüşü, oksidatif stres yoluyla nörodejenerasyondan önce meydana geldiği gösterilmiştir.¹⁴² Manyetik rezonans spektroskopisini kullanan bir çalışmada, sağlıklı deneklere kıyasla alzheimer hastalarında beyin GSH seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir.¹⁴³ Parkinson hastalarında ise beyin GSH düzeyinin kontrollere kıyasla, substantia nigra'da tükendiği, ancak diğer bölgelerde

mevcut olmadığı gösterilmiştir.¹⁴⁴ Son olarak, kronik hafif strese tabi tutulmuş ratların dokularındaki oksidatif hasarı araştırmak için yapılan bir çalışma da kontrol grubuna göre GSH seviyelerinde düşüş olduğu gözlenmiştir.¹⁴⁵ Çalışmamızda depresif ratların beyin dokularında GSH seviyelerinde önemli bir düşüş gösterirken, tedavi gruplarında ise artan dozlara bağlı olarak artış gözlemledik. Polimikrobiyal sepsis modeliyle yapılan bir murin çalışmasında sistemik ve akciğer inflamasyonu önlemek için kullanılan seftriaksonun GSH seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴⁶ Uzun süreli valproat kullanımının ratlarda nörodavranış ve oksidatif stres üzerindeki etkisi bazı çalışmalarda (diyabet ve iskemik retina gibi *in vitro* ve epilepsi dışı koşullar) levetirasetam, topiramet ve valproat gibi antiepileptik ilaçların oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Sonuçlarımıza göre serbest oksijen radikallerin etkisini önlemede ve GSH seviyelerini artırmada faydalı olabileceğini gösterdiğimiz tedavi ilaçları önerilebilir.

5.8. LDH Sonuçların Değerlendirilmesi

LDH, esas olarak sitoplazmik bir bileşen olup nöronlarda ve glia'da yer almaktadır. Çeşitli dokulardan LDH sızıntısının, MSS'nin yaralanması dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarında hücrel hasarın klinik olarak yararlı bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.^{150, 151} LDH'nin bu akışı, hacimli sitoplazmik bileşenlerin hücre dışı boşluğa sızmasına izin vermek için nöronal ve/veya glial plazma membranlarında zaten yeterli hasar olduğunu gösterir.^{152, 153} Çünkü beyindeki hücre içi Glut seviyelerinin, hücre dışı boşluktaki yaklaşık 1 mM ile karşılaştırıldığında yaklaşık 10 Mm olduğu kabul edildiğinden, plazma membranındaki herhangi bir hasarın, Glut'ın hücre dışı boşluğa hızlı, önemli ölçüde dışarı akışına izin vereceği açıktır.²⁶⁴ 2008 yılında yapılan bir çalışmada Pessoa ve ark. kısıtlama stresiyle ratların beyin dokularında LDH düzeylerinin hücrel hasarla arttığını göstermişlerdir.¹⁵⁴ Çalışmamızda depresif ratların beyin dokularında LDH seviyelerinde önemli bir artış gösterirken, tedavi gruplarında ise artan

dozlara baēlı olarak LDH seviyelerinde dūşūş gözlemledik. Verilerimiz incelendiēinde hasar görmüş hücre plazma membranları Glut sızıntısının bir sonucu olması gerektiēini göstermektedir. Bu nedenle nörotoksisitesinin önlenmesi, membran fosfolipaz aktivasyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe etmek ve membran bozulmasını en aza indirebilmek için bu ajanlar kullanılabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yirmi yılda, öncelikle monoaminerjik sistemi hedef alarak antidepresan ilaçlar geliştirmek için büyük çaba sarf edilmiştir. Bununla birlikte, geleneksel antidepresan ilaçlar, depresif bozukluğu olan hastaların sadece yaklaşık %50'sinde etkilidir ve ilaçlar, sendromu hafifletmek için haftalar-aylar arasında kullanım gerektirmektedir. Ayrıca sinaptik aralıktaki Glut seviyesinin fazlalığı da depresyon epidemiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Glut seviyesinin azaltılması için yeni yaklaşımlar ise önem kazanmaktadır. Sunulan bu çalışmada depresyon hastalığında muhtemel terapötik etkileri olabilecek JNJ7777120, seftriakson ve VPA ajanların glutamaterjik sistemle ve Glut'la olan ilişkisi ve Glut taşıyıcıları üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre tedavi ajanların yüksek dozlarının davranış testleri, gen ekspresyonları ve oksidatif stres analizleri üzerinde olumlu etkileri görülmüştür. Elde edilecek ek sonuçlarla depresyon tedavisinde Glut, Glut taşıyıcıları ve Glut reseptörleri üzerinden etki eden yeni tedavi yaklaşımları ortaya konmaya çalışılması ve insanlarda kullanılabilmesi için klinik çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alcocer-Gomez E, Casas-Barquero N, Williams MR, Romero-Guillena SL, Canadas-Lozano D, Bullon P, Sanchez-Alcazar JA, Navarro-Pando JM, Cordero MD. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacological Research*, 2017, 121: 114-121.
2. Visentin APV, Colombo R, Scotton E, Fracasso DS, da Rosa AR, Branco CS, Salvador M. Targeting Inflammatory-Mitochondrial Response in Major Depression: Current Evidence and Further Challenges. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020.
3. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates.
4. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 1965, 122: 509-522.
5. Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression - A Literature-Based Point of View. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, 2020, 9: 49-63.
6. Leonard BE. The Concept of Depression as a Dysfunction of the Immune System. *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy*, 2010: 53-71.
7. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2005, 54: 24-27.
8. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455: 894-902.
9. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*, 2002, 34: 13-25.

10. Schroeder M, Hillemacher T, Bleich S, Frieling H. The Epigenetic Code in Depression: Implications for Treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 91: 310-314.
11. Cerqueira JJ, Pego JM, Taipa R, Bessa JM, Almeida OFX, Sousa N. Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25: 7792-7800.
12. Alfarez DN, Wiegert O, Joels M, Krugers HJ. Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation. *Neuroscience*, 2002, 115: 1119-1126.
13. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 88-109.
14. Wible CG. Hippocampal physiology, structure and function and the neuroscience of schizophrenia: a unified account of declarative memory deficits, working memory deficits and schizophrenic symptoms. *Behav Sci (Basel)*, 2013, 3: 298-315.
15. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004, 44: 5-21.
16. Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43: 168-184.
17. Son H, Banasr M, Choi M, Chae SY, Licznanski P, Lee B, Voleti B, Li N, Lepack A, Fournier NM, Lee KR, Lee IY, Kim J, Kim JH, Kim YH, Jung SJ, Duman RS. Neuritin produces antidepressant actions and blocks the neuronal and behavioral deficits caused by chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 11378-11383.

18. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*, 2011, 25: 913-931.
19. Gross M, Sheinin A, Nesher E, Tikhonov T, Baranes D, Pinhasov A, Michaelievski I. Early onset of cognitive impairment is associated with altered synaptic plasticity and enhanced hippocampal GluA1 expression in a mouse model of depression. *Neurobiology of Aging*, 2015, 36: 1938-1952.
20. Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, Wang YT. Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11: 459-473.
21. Chavez AE, Chiu CQ, Castillo PE. TRPV1 activation by endogenous anandamide triggers postsynaptic long-term depression in dentate gyrus. *Nature Neuroscience*, 2010, 13: 1511-U1599.
22. Andrade-Talavera Y, Duque-Feria P, Paulsen O, Rodriguez-Moreno A. Presynaptic Spike Timing-Dependent Long-Term Depression in the Mouse Hippocampus. *Cerebral Cortex*, 2016, 26: 3637-3654.
23. Normann C, Peckys D, Schulze CH, Walden J, Jonas P, Bischofberger J. Associative long-term depression in the hippocampus is dependent on postsynaptic N-type Ca²⁺ channels. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20: 8290-8297.
24. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*, 2018, 392: 2299-2312.
25. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019.
26. Jiang CY, Qin XY, Yuan MM, Lu GJ, Cheng Y. 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside Reverses Stress-Induced Depression via Inflammatory an

- Oxidative Stress Pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018.
27. Wu YN, Wang LL, Hu KM, Yu CC, Zhu YH, Zhang SZ, Shao AW. Mechanisms and Therapeutic Targets of Depression After Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 9.
 28. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, Suridjan I, Kennedy JL, Rekkas V, Houle S, Meyer JH. Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. *Jama Psychiatry*, 2015, 72: 268-275.
 29. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*, 2014, 19: 791-800.
 30. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience*, 2013, 246: 199-229.
 31. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2006, 69: 1662-1668.
 32. Hou Y, Li XJ, Yang LZ, Liu C, Wu H, Xu Y, Yang F, Du YJ. Factors associated with depression and anxiety in patients with end-stage renal disease receiving maintenance hemodialysis. *International Urology and Nephrology*, 2014, 46: 1645-1649.
 33. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Molecular Psychiatry*, 2013, 18: 963-974.

34. Çetin M, Çilden Ş, Başoğlu C, Tarhan N, Y B. Saldırganlık davranışının biyokimyasal ve nöroendokrinolojik göstergelerinin araştırılması: Kontrollü bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1996, 4: 58-65.
35. O K. *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13 Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2018.
36. T U. Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi Uzbay T. *Klinik Psikiyatri*, 2004, 4: 3-11.
37. Grandey A. Emotions at work: Theory, research and applications for management. *Human Relations*, 2004, 57: 1351-1355.
38. Haenisch B, Bonisch H. Depression and antidepressants: Insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 129: 352-368.
39. Hemmerle AM, Herman JP, Seroogy KB. Stress, depression and Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 2012, 233: 79-86.
40. Tanaka M, Kohno Y, Nakagawa R, Ida Y, Takeda S, Nagasaki N, Noda Y. Regional Characteristics of Stress-Induced Increases in Brain Noradrenaline Release in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1983, 19: 543-547.
41. Adell A, Garciamarquez C, Armario A, Gelpi E. Chronic Stress Increases Serotonin and Noradrenaline in Rat-Brain and Sensitizes Their Responses to a Further Acute Stress. *Journal of Neurochemistry*, 1988, 50: 1678-1681.
42. Di Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Serotonin-Dopamine Interaction: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance*, 2008, 172: 45-71.

43. Tan SK, Hartung H, Sharp T, Temel Y. Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: a role for the subthalamic nucleus? *Neuropharmacology*, 2011, 61: 387-399.
44. Cowen PJ. Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends in Pharmacological Sciences*, 2008, 29: 433-436.
45. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10: 434-445.
46. Inoue T, Tsuchiya K, Koyama T. Regional Changes in Dopamine and Serotonin Activation with Various Intensity of Physical and Psychological Stress in the Rat-Brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1994, 49: 911-920.
47. Kawahara H, Yoshida M, Yokoo H, Nishi M, Tanaka M. Psychological Stress Increases Serotonin Release in the Rat Amygdala and Prefrontal Cortex Assessed by in-Vivo Microdialysis. *Neuroscience Letters*, 1993, 162: 81-84.
48. OK A. Histological Study on the Effect of Fluvoxamine Maleate on the Femur of Adult Male Albino Rat. *Egyptian Journal of Histology [The]*. 2010, 33: 270-278.
49. Muck-Seler D, Pivac N, Diksic M. Acute treatment with fluvoxamine elevates rat brain serotonin synthesis in some terminal regions: An autoradiographic study. *Nuclear Medicine and Biology*, 2012, 39: 1053-1057.
50. Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Molecular Psychiatry*, 2000, 5: 14-21.
51. Van Craenenbroeck K, De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vanhoenacker P, Haegeman G. Role of glucocorticoids in dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2005, 245: 10-22.

52. Cao JL, Covington HE, Friedman AK, Wilkinson MB, Walsh JJ, Cooper DC, Nestler EJ, Han MH. Mesolimbic Dopamine Neurons in the Brain Reward Circuit Mediate Susceptibility to Social Defeat and Antidepressant Action. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30: 16453-16458.
53. Auffret M, Le Jeune F, Maurus A, Drapier S, Houvenaghel JF, Robert GH, Sauleau P, Verin M. Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease: Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations. *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, 372: 279-287.
54. Leentjens AFG. The Role of Dopamine Agonists in the Treatment of Depression in Patients with Parkinson's Disease A Systematic Review. *Drugs*, 2011, 71: 273-286.
55. Salari AA, Bakhtiari A, Homberg JR. Activation of GABA-A receptors during postnatal brain development increases anxiety- and depression-related behaviors in a time- and dose-dependent manner in adult mice. *European Neuropsychopharmacology*, 2015, 25: 1260-1274.
56. Pehrson AL, Sanchez C. Altered gamma-aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 603-624.
57. Mohler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 42-53.
58. Thoeringer CK, Ripke S, Unschuld PG, Lucae S, Ising M, Bettecken T, Uhr M, Keck ME, Mueller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB, Erhardt A. The GABA transporter 1 (SLC6A1): a novel candidate gene for anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, 2009, 116: 649-657.
59. Karolewicz B, Maciag D, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Feyissa AM, Rajkowska G. Reduced level of glutamic acid decarboxylase-67 kDa in the prefrontal cortex in

- major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, 13: 411-420.
60. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 2004, 61: 705-713.
61. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 471-482.
62. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 2000, 47: 586-593.
63. Pangalos MN, Malizia AL, Francis PT, Lowe SL, Bertolucci PHF, Procter AW, Bridges PK, Bartlett JR, Bowen DM. Effect of Psychotropic-Drugs on Excitatory Amino-Acids in Patients Undergoing Psychosurgery for Depression. *British Journal of Psychiatry*, 1992, 160: 638-642.
64. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biological Psychiatry*, 2007, 62: 1310-1316.
65. Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 2175-2186.
66. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in

- schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 1888-1902.
67. Bleakman D, Alt A, Witkin JM. AMPA receptors in the therapeutic management of depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2007, 6: 117-126.
 68. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 2080-2092.
 69. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward - The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala*, 1999, 877: 412-438.
 70. Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, 3: 563-573.
 71. Zou K, Deng W, Li T, Zhang B, Jiang LJ, Huang CH, Sun X, Sun XL. Changes of Brain Morphometry in First-Episode, Drug-Naive, Non-Late-Life Adult Patients with Major Depression: An Optimized Voxel-Based Morphometry Study. *Biological Psychiatry*, 2010, 67: 186-188.
 72. Bellani M, Baiano M, Brambilla P. Brain anatomy of major depression I. Focus on hippocampus. *Epidemiologia E Psichiatria Sociale-an International Journal for Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2010, 19: 298-301.
 73. Zhong MT, Yao SQ, Zhu XZ, Yi JY, Zhu XL, Wang X, Luo YZ, Liao J, Wang W. Elevated amygdala activity to negative faces in young adults with early onset major depressive disorder. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 2012, 201: 107-112.
 74. Gaffrey MS, Barch DM, Singer J, Shenoy R, Luby JL. Disrupted Amygdala Reactivity in Depressed 4-to 6-Year-Old Children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2013, 52: 737-746.

75. Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal Changes Associated with Early-Life Adversity and Vulnerability to Depression. *Biological Psychiatry*, 2010, 67: 357-364.
76. Hall LMJ, Klimes-Dougan B, Hunt RH, Thomas KM, Hourri A, Noack E, Mueller BA, Lim KO, Cullen KR. An fMRI study of emotional face processing in adolescent major depression. *Journal of Affective Disorders*, 2014, 168: 44-50.
77. Du MY, Wu QZ, Yue Q, Li J, Liao Y, Kuang WH, Huang XQ, Chan RCK, Mechelli A, Gong QY. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2012, 36: 11-16.
78. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 2003, 65: 193-+.
79. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry*, 2003, 54: 338-352.
80. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala*, 1999, 877: 614-637.
81. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 2002, 7: S29-S34.
82. Crow TJ. Temporal-Lobe Asymmetries as the Key to the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1990, 16: 433-&.
83. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, Drevets WC, Farah MJ, Kagan J, McClelland JL, Nolen-Hoeksema S, Peterson BS. Neural and

- Behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biological Psychiatry*, 2002, 52: 478-502.
84. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu JW, Gao SJ, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A, Lowe MJ. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: A functional magnetic resonance study. *Biological Psychiatry*, 2005, 57: 1079-1088.
 85. Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98: 12320-12322.
 86. Fan SJ, Sun AB, Liu L. Epigenetic modulation during hippocampal development. *Biomedical Reports*, 2018, 9: 463-473.
 87. van Strien NM, Cappaert NLM, Witter MP. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10: 272-282.
 88. AbuHasan Q, Reddy V, Siddiqui W. Neuroanatomy, Amygdala. İçinde: *StatPearls*, Treasure Island (FL), 2021.
 89. Hartley T, Lever C, Burgess N, O'Keefe J. Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 2014, 369.
 90. Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 1989, 31: 571-591.
 91. Pang CCC, Kiecker C, O'Brien JT, Noble W, Chang RCC. Ammon's Horn 2 (CA2) of the Hippocampus: A Long-Known Region with a New Potential Role in Neurodegeneration. *Neuroscientist*, 2019, 25: 167-180.

92. Maccaferri G. Stratum oriens horizontal interneurone diversity and hippocampal network dynamics. *Journal of Physiology-London*, 2005, 562: 73-80.
93. Alkadhi KA. Cellular and Molecular Differences Between Area CA1 and the Dentate Gyrus of the Hippocampus. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56: 6566-6580.
94. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian J Psychiatry*, 2007, 49: 132-139.
95. Scharfman HE, Myers CE. Hilar mossy cells of the dentate gyrus: a historical perspective. *Frontiers in Neural Circuits*, 2013, 6.
96. Lothman EW, Bertram EH, Stringer JL. Functional-Anatomy of Hippocampal Seizures. *Progress in Neurobiology*, 1991, 37: 1-82.
97. Mercer A, Trigg HL, Thomson AM. Characterization of neurons in the CA2 subfield of the adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27: 7329-7338.
98. Senzai Y. Function of local circuits in the hippocampal dentate gyrus-CA3 system. *Neuroscience Research*, 2019, 140: 43-52.
99. Dudek SM, Alexander GM, Farris S. Rediscovering area CA2: unique properties and functions. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016, 17: 89-102.
100. Songur A, Özen O, M S. Hipokampus. *Türkiye Klinikleri*, 2001, 21: 427-431.
101. Szekely AD, Krebs JR. Efferent connectivity of the hippocampal formation of the zebra finch (*Taenopygia guttata*): An anterograde pathway tracing study using *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *Journal of Comparative Neurology*, 1996, 368: 198-214.

102. Witter MP, Vanhoesen GW, Amaral DG. Topographical Organization of the Entorhinal Projection to the Dentate Gyrus of the Monkey. *Journal of Neuroscience*, 1989, 9: 216-228.
103. Steward O, Scoville SA. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1976, 169: 347-370.
104. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *American Journal of Emergency Medicine*, 1999, 17: 387-393.
105. Howland RD, M M. *Lippincott's Illustrated Reviews*. 3 Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2009.
106. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology*, 2001, 65: 1-105.
107. Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology (vol 179, pg 4, 2005). *Psychopharmacology*, 2005, 182: 320-320.
108. Ontko E, Gillespie M, Bhatnagar S, Buckingham HW. A neurolinguistic analysis of neologisms in reading. *Brain and Language*, 2005, 95: 42-43.
109. Weller M, Stone I, Goss A, Rau T, Rova C, D P. Selective overexpression of excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) in astrocytes enhances neuroprotection from moderate but not severe hypoxia–ischemia. *Neuroscience*, 2008, 155: 1204–1211.
110. Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *European Journal of Neuroscience*, 2007, 25: 3109-3114.

111. Jia N, Yang K, Sun QR, Cai Q, Li H, Cheng DX, Fan XL, Zhu ZL. Prenatal Stress Causes Dendritic Atrophy of Pyramidal Neurons in Hippocampal CA3 Region by Glutamate in Offspring Rats. *Developmental Neurobiology*, 2010, 70: 114-125.
112. Harrison PJ, Lyon L, Sartorius LJ, Burnet PW, Lane TA. The group II metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3, mGlu3, GRM3): expression, function and involvement in schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 2008, 22: 308-322.
113. Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AI, Conn PJ. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20: 7871-7879.
114. Palucha-Poniewiera A, Wieronska JM, Branski P, Burnat G, Chruscicka B, A P. Is the mGlu5 receptor a possible target for new antidepressant drugs? . *Pharmacological Reports*, 2013, 65: 1506-1511.
115. Wright RA, Johnson BG, Zhang C, Salhoff C, Kingston AE, Calligaro DO, Monn JA, Schoepp DD, Marek GJ. CNS distribution of metabotropic glutamate 2 and 3 receptors: transgenic mice and [(3)H]LY459477 autoradiography. *Neuropharmacology*, 2013, 66: 89-98.
116. Williams CJ, Dexter DT. Neuroprotective and symptomatic effects of targeting group III mGlu receptors in neurodegenerative disease. *Journal of Neurochemistry*, 2014, 129: 4-20.
117. Niciu MJ, Ionescu DF, Richards EM, Zarate CA. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Journal of Neural Transmission*, 2014, 121: 907-924.

118. Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesthesia and Analgesia*, 2001, 92: 1173-1181.
119. Lapidus KA, Soleimani L, Murrough JW. Novel glutamatergic drugs for the treatment of mood disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 1101-1112.
120. Coyle JT, Bird SJ, Evans RH, Gulley RL, Nadler JV, Nicklas WJ, Olney JW. Excitatory Amino-Acid Neurotoxins - Selectivity, Specificity, and Mechanisms of Action. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 1981, 19: U335-U427.
121. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11: 327-335.
122. Lau CG, Takeuchi K, Rodenas-Ruano A, Takayasu Y, Murphy J, Bennett MVL, Zukin RS. Regulation of NMDA receptor Ca²⁺ signalling and synaptic plasticity. *Biochemical Society Transactions*, 2009, 37: 1369-1374.
123. Hunt DL, Puente N, Grandes P, Castillo PE. Bidirectional NMDA receptor plasticity controls CA3 output and heterosynaptic metaplasticity. *Nature Neuroscience*, 2013, 16: 1049-U1109.
124. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-Acting Glutamatergic Antidepressants: The Path to Ketamine and Beyond. *Biological Psychiatry*, 2013, 73: 1133-1141.
125. Munhoz CD, Lepsch LB, Kawamoto EM, Malta MB, Lima Lde S, Avellar MC, Sapolsky RM, Scavone C. Chronic unpredictable stress exacerbates lipopolysaccharide-induced activation of nuclear factor-kappaB in the frontal cortex and hippocampus via glucocorticoid secretion. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26: 3813-3820.

126. Zhou JJ, Gao YG, Zhang XJ, Kosten TA, Li DP. Enhanced Hypothalamic NMDA Receptor Activity Contributes to Hyperactivity of HPA Axis in Chronic Stress in Male Rats. *Endocrinology*, 2018, 159: 1537-1546.
127. Arnsten AFT. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nature Neuroscience*, 2015, 18: 1376-1385.
128. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 190: 148-158.
129. Ghafari M, Whittle N, Miklosi AG, Kotlowsky C, Schmuckermair C, Berger J, Bennett KL, Singewald N, Lubec G. Dietary magnesium restriction reduces amygdala-hypothalamic GluN1 receptor complex levels in mice. *Brain Structure & Function*, 2015, 220: 2209-2221.
130. Sowa-Kucma M, Szewczyk B, Sadlik K, Piekoszewski W, Trela F, Opoka W, Poleszak E, Pilc A, Nowak G. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims. *Journal of Affective Disorders*, 2013, 151: 924-931.
131. Sawada T, Yokoi K. Effect of zinc supplementation on mood states in young women: a pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2010, 64: 331-333.
132. Pochwat B, Szewczyk B, Sowa-Kucma M, Siwek A, Doboszevska U, Piekoszewski W, Gruca P, Papp M, Nowak G. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, 17: 393-405.
133. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression - From pharmacology to pathophysiology and back. *Journal of Psychiatric Research*, 2013, 47: 955-965.

134. Wong ROL, Ghosh A. Activity-dependent regulation of dendritic growth and patterning. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, 3: 803-812.
135. Diamond DM, Park CR, Woodson JC. Stress generates emotional memories and retrograde amnesia by inducing an endogenous form of hippocampal LTP. *Hippocampus*, 2004, 14: 281-291.
136. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 18-41.
137. Neves G, Cooke SF, Bliss TVP. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9: 65-75.
138. Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P. Memantine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 109-110.
139. Lu CW, Lin TY, Wang SJ. Memantine depresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent Ca^{2+} entry and protein kinase C in rat cerebral cortex nerve terminals: An NMDA receptor-independent mechanism. *Neurochemistry International*, 2010, 57: 168-176.
140. Almeida RC, Felisbino CS, Lopez MG, Rodrigues ALS, Gabilan NH. Evidence for the involvement of L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of memantine in mice. *Behavioural Brain Research*, 2006, 168: 318-322.
141. O'Shea RD. Roles and regulation of glutamate transporters in the central nervous system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2002, 29: 1018-1023.
142. Erecinska M, Silver IA. Metabolism and Role of Glutamate in Mammalian Brain. *Progress in Neurobiology*, 1990, 35: 245-296.

143. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP, Myers RM, Bunney WE, Akil H, Watson SJ, Jones EG. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102: 15653-15658.
144. McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Striatal excitatory amino acid transporter transcript expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26: 368-375.
145. Altar CA, Vawter MP, Ginsberg SD. Target Identification for CNS Diseases by Transcriptional Profiling. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34: 18-54.
146. Almeida RF, Thomazi AP, Godinho GF, Saute JAM, Wofchuk ST, Souza DO, Ganzella M. Effects of Depressive-Like Behavior of Rats on Brain Glutamate Uptake. *Neurochemical Research*, 2010, 35: 1164-1171.
147. Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, Spedding M, Munoz C, Rothstein J, McEwen BS. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: Reversal by tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101: 2179-2184.
148. Mineur YS, Picciotto MR, Sanacora G. Antidepressant-like effects of ceftriaxone in male C57BL/6J mice. *Biological Psychiatry*, 2007, 61: 250-252.
149. Harraz MM, Tyagi R, Cortes P, Snyder SH. Antidepressant action of ketamine via mTOR is mediated by inhibition of nitroergic Rheb degradation. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21: 313-319.
150. Li NX, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. Glutamate N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonists Rapidly Reverse

- Behavioral and Synaptic Deficits Caused by Chronic Stress Exposure. *Biological Psychiatry*, 2011, 69: 754-761.
151. Li NX, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *Science*, 2010, 329: 959-964.
 152. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex Interneurons and pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27: 11496-11500.
 153. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 3-12.
 154. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9: 148-158.
 155. Holmes A, Wellman CL. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2009, 33: 773-783.
 156. Gorman JM, Docherty JP. A Hypothesized Role for Dendritic Remodeling in the Etiology of Mood and Anxiety Disorders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2010, 22: 256-264.
 157. Musazzi L, Milanese M, Farisello P, Zappettini S, Tardito D, Barbiero VS, Bonifacino T, Mallei A, Baldelli P, Racagni G, Raiteri M, Benfenati F, Bonanno G, Popoli M. Acute Stress Increases Depolarization-Evoked Glutamate Release in the Rat Prefrontal/Frontal Cortex: The Dampening Action of Antidepressants. *Plos One*, 2010, 5.

158. Robbins TW, Arnsten AFT. The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive Function: Monoaminergic Modulation. *Annual Review of Neuroscience*, 2009, 32: 267-287.
159. Trullas R, Skolnick P. Functional Antagonists at the Nmda Receptor Complex Exhibit Antidepressant Actions. *European Journal of Pharmacology*, 1990, 185: 1-10.
160. Skolnick P. Antidepressants for the new millennium. *European Journal of Pharmacology*, 1999, 375: 31-40.
161. Pittaluga A, Raiteri L, Longordo F, Luccini E, Barbiero VS, Racagni G, Popoli M, Raiteri M. Antidepressant treatments and function of glutamate ionotropic receptors mediating amine release in hippocampus. *Neuropharmacology*, 2007, 53: 27-36.
162. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67: 793-802.
163. Valentine GW, Mason GF, Gomez R, Fasula M, Watzl J, Pittman B, Krystal JH, Sanacora G. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [H-1]-MRS. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 2011, 191: 122-127.
164. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kucma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokrasiewicz B, Radziwon-Zaleska M, Opoka W, Czeka J, Pilc A, Nowak G. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacological Reports*, 2008, 60: 588-599.

165. Balazs R. Trophic effect of glutamate. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6: 961-968.
166. Bonanno G, Giambelli R, Raiteri L, Tiraboschi E, Zappettini S, Musazzi L, Raiteri M, Racagni G, Popoli M. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favoring formation of SNARE complex in hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25: 3270-3279.
167. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11: 682-696.
168. Tian YH, Lee SY, Kim HC, Jang CG. Repeated methamphetamine treatment increases expression of TRPV1 mRNA in the frontal cortex but not in the striatum or hippocampus of mice. *Neuroscience Letters*, 2010, 472: 61-64.
169. Manji HK, Lenox RH. Protein kinase C signaling in the brain: Molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biological Psychiatry*, 1999, 46: 1328-1351.
170. Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 1995, 5: 71-75.
171. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 2009, 65: 732-741.
172. Huang S, Shen Q, Mao WG, Li AP, Ye J, Liu QZ, Zou CP, Zhou JW. JWA, a novel signaling molecule, involved in the induction of differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 341: 440-450.

173. Butchbach MER, Lai LC, Lin CLG. Molecular cloning, gene structure, expression profile and functional characterization of the mouse glutamate transporter (EAAT3) interacting protein GTRAP3-18. *Gene*, 2002, 292: 81-90.
174. Inoue K, Akiduki S, Ikemoto MJ. Expression profile of addicisin/GTRAP3-18 mRNA in mouse brain. *Neuroscience Letters*, 2005, 386: 184-188.
175. Ikemoto MJ, Inoue K, Akiduki S, Osugi T, Imamura T, Ishida N, Ohtomi M. Identification of addicisin/GTRAP3-18 as a chronic morphine-augmented gene in amygdala. *Neuroreport*, 2002, 13: 2079-2084.
176. Chen J, Chua KW, Chua CC, Yu H, Pei A, Chua BH, Hamdy RC, Xu X, Liu CF. Antioxidant activity of 7,8-dihydroxyflavone provides neuroprotection against glutamate-induced toxicity. *Neuroscience Letters*, 2011, 499: 181-185.
177. Wang SY, Gong ZH, Chen R, Liu YR, Li AP, Li G, Zhou JW. JWA regulates XRCC1 and functions as a novel base excision repair protein in oxidative-stress-induced DNA single-strand breaks. *Nucleic Acids Research*, 2009, 37: 1936-1950.
178. Chen HR, Bai J, Ye J, Liu ZL, Chen R, Mao WG, Li AP, Zhou JW. JWA as a functional molecule to regulate via MAPK cascades and F-actin cancer cells migration cytoskeleton. *Cellular Signalling*, 2007, 19: 1315-1327.
179. Akiduki S, Ochiishi T, Ikemoto MJ. Neural localization of addicisin in mouse brain. *Neuroscience Letters*, 2007, 426: 149-154.
180. Lin CI, Orlov I, Ruggiero AM, Dykes-Hoberg M, Lee A, Jackson M, Rothstein JD. Modulation of the neuronal glutamate transporter EAAC1 by the interacting protein GTRAP3-18. *Nature*, 2001, 410: 84-88.
181. Aoyama K, Wang F, Matsumura N, Kiyonari H, Shioi G, Tanaka K, Kinoshita C, Kikuchi-Utsumi K, Watabe M, Nakaki T. Increased neuronal glutathione and

- neuroprotection in GTRAP3-18-deficient mice. *Neurobiology of Disease*, 2012, 45: 973-982.
182. Shen L, Xu W, Li A, Ye J, Zhou J. JWA enhances As(2)O(3)-induced tubulin polymerization and apoptosis via p38 in HeLa and MCF-7 cells. *Apoptosis*, 2011, 16: 1177-1193.
183. Bai J, Zhang J, Wu J, Shen L, Zeng J, Ding J, Wu Y, Gong Z, Li A, Xu S, Zhou J, Li G. JWA regulates melanoma metastasis by integrin α V β 3 signaling. *Oncogene*, 2010, 29: 1227-1237.
184. Rozengurt E. Mitogenic signaling pathways induced by G protein-coupled receptors. *Journal of Cellular Physiology*, 2007, 213: 589-602.
185. Schweneker M, Bachmann AS, Moelling K. JM4 is a four-transmembrane protein binding to the CCR5 receptor. *Febs Letters*, 2005, 579: 1751-1758.
186. Ruggiero AM, Liu Y, Vidensky S, Maier S, Jung E, Farhan H, Robinson MB, Sitte HH, Rothstein JD. The endoplasmic reticulum exit of glutamate transporter is regulated by the inducible mammalian Yip6b/GTRAP3-18 protein. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283: 6175-6183.
187. Watabe M, Aoyama K, Nakaki T. A dominant role of GTRAP3-18 in neuronal glutathione synthesis. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28: 9404-9413.
188. Ueda Y, Doi T, Nagatomo K, Takaki M, Nakajima A, Willmore J. The functional role of glutamate transporter associated protein (GTRAP3-18) in epileptogenesis induced by PTZ-kindling. *Epilepsia*, 2006, 47: 236-237.
189. Pereira LMP, Phillips M, Ramlal H, Teemul K, Prabhakar P. Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. *Bmc Infectious Diseases*, 2004, 4.

190. Scofield MD, Kalivas PW. Astrocytic Dysfunction and Addiction: Consequences of Impaired Glutamate Homeostasis. *Neuroscientist*, 2014, 20: 610-622.
191. Wang J, Pang T, Hafko R, Benicky J, Sanchez-Lemus E, M SJ. Telmisartan ameliorates glutamate-induced neurotoxicity: roles of AT(1) receptor blockade and PPAR γ activation. *Neuropharmacology*, 2013, 79: 249-261.
192. Bai XH, Zhang C, Chen AP, Liu WW, Li JF, Sun Q, Wang HB. Protective Effect of Edaravone on Glutamate-Induced Neurotoxicity in Spiral Ganglion Neurons. *Neural Plasticity*, 2016, 2016.
193. Chotibut T, Davis R, Arnold JC, Frenchek Z, Gurwara S, Bondada V, Geddes JW, Salvatore MF. Ceftriaxone increases glutamate uptake and reduces striatal tyrosine hydroxylase loss in 6-OHDA Parkinson's model. *Molecular Neurobiology*, 2014, 49: 1282-1292.
194. Kaur B, Prakash A. Ceftriaxone attenuates glutamate-mediated neuro-inflammation and restores BDNF in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Pathophysiology*, 2017, 24: 71-79.
195. Tikhonova MA, Ho SC, Akopyan AA, Kolosova NG, Weng JC, Meng WY, Lin CL, Amstislavskaya TG, Ho YJ. Neuroprotective effects of ceftriaxone treatment on cognitive and neuronal deficits in a rat model of accelerated senescence. *Behavioural Brain Research*, 2017, 330: 8-16.
196. Akina S., Thati M., G P. Neuroprotective effect of ceftriaxone and selegiline on scopolamine induced cognitive impairment in mice. *Advances in Biological Research*, 2013, 7: 266-275.
197. Zumkehr J, Rodriguez-Ortiz CJ, Cheng D, Kieu Z, Wai T, Hawkins C, Kilian J, Lim SL, Medeiros R, Kitazawa M. Ceftriaxone ameliorates tau pathology and

- cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2015, 36: 2260-2271.
198. Barr JL, Rasmussen BA, Tallarida CS, Scholl JL, Forster GL, Unterwald EM, Rawls SM. Ceftriaxone attenuates acute cocaine-evoked dopaminergic neurotransmission in the nucleus accumbens of the rat. *Br J Pharmacol*, 2015, 172: 5414-5424.
 199. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010.
 200. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, Chou JCY, Wassef A, Risch CS, Hirschfeld RMA, Nemeroff CB, Keck PE, Evans DL, Wozniak PJ. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28: 1374-1382.
 201. Ximenes JCM, Goncalves DD, Siqueira RMP, Neves KRT, Cerqueira GS, Correia AO, Felix FHC, Leal LKAM, Brito GAD, Naffah-Mazzacorati MD, Viana GSD. Valproic acid: an anticonvulsant drug with potent antinociceptive and anti-inflammatory properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2013, 386: 575-587.
 202. Gobbi G, Janiri L. Sodium- and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 185: 255-262.
 203. Bown CD, Wang JF, Young LT. Attenuation of N-methyl-D-aspartate-mediated cytoplasmic vacuolization in primary rat hippocampal neurons by mood stabilizers. *Neuroscience*, 2003, 117: 949-955.

204. Adler JT, Hottinger DG, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Inhibition of growth in medullary thyroid cancer cells with histone deacetylase inhibitors and lithium chloride. *J Surg Res*, 2010, 159: 640-644.
205. Wang ZF, Leng Y, Tsai LK, Leeds P, Chuang DM. Valproic acid attenuates blood-brain barrier disruption in a rat model of transient focal cerebral ischemia: the roles of HDAC and MMP-9 inhibition. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2011, 31: 52-57.
206. Kobayashi H, Iwata M, Mitani H, Yamada T, Nakagome K, Kaneko K. Valproic acid improves the tolerance for the stress in learned helplessness rats. *Neuroscience Research*, 2012, 72: 355-363.
207. Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, Iyo AH, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2011, 35: 1774-1779.
208. Takahashi Y, Kagawa Y, Izawa K, Ono R, Akagi M, Kamei C. Effect of histamine H4 receptor antagonist on allergic rhinitis in mice. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9: 734-738.
209. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CL, Jiang W, Nguyen S, Riley JP, Sun S, Williams KN, Edwards JP, Karlsson L. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309: 404-413.
210. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 41-53.

211. Cowden JM, Zhang M, Dunford PJ, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation. *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 1023-1033.
212. Coruzzi G, Adami M, Guaita E, de Esch IJ, Leurs R. Antiinflammatory and antinociceptive effects of the selective histamine H4-receptor antagonists JNJ7777120 and VUF6002 in a rat model of carrageenan-induced acute inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 2007, 563: 240-244.
213. BE L. Animal models of depression in: antidepressant therapy 87-109. içinde:Montgomery MBS, (editörler). *Antidepressant Therapy* London, Martin dunitz Ltd, 1998.
214. Ohl F. Animal models of anxiety. *Handb Exp Pharmacol*, 2005: 35-69.
215. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2007, 2: 322-328.
216. Bergner CL, Smolinsky AN, Hart PC, Dufour BD, Egan RJ, LaPorte JL, Kalueff AV. Mouse Models for Studying Depression-Like States and Antidepressant Drugs. *Mouse Models for Drug Discovery: Methods and Protocols*, 2010, 602: 267-282.
217. Isikli S, Ugurlu O, Durmusoglu E, Kizilates G, Kitis O, Ozan E, Eker C, Coburn K, Gonul AS. Altered hippocampal formation shape in first-episode depressed patients at 5-year follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, 2013, 47: 50-55.
218. Battal D, Aktas A, Sungur MA, Kadioglu E, Eker ED, Sahin NO, S. S. In vivo genotoxicity assessment of sertraline by using alkaline comet assay and the cytokinesis-block micronucleus assay. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 2013, 113: 339-346.

219. Strekalova T, Spanagel R, Bartsch D, Henn FA, Gass P. Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29: 2007-2017.
220. Hascup KN, Hascup ER, Stephens ML, Glaser PE, Yoshitake T, Mathe AA, Gerhardt GA, Kehr J. Resting glutamate levels and rapid glutamate transients in the prefrontal cortex of the Flinders Sensitive Line rat: a genetic rodent model of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36: 1769-1777.
221. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(T)(-Delta Delta C) method. *Methods*, 2001, 25: 402-408.
222. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 63-77.
223. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M, Team SDS. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006, 163: 28-40.
224. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyigit EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci*, 1997, 61: 2197- 2209.
225. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*, 2003, 463: 3-33.

226. Mukherjee S, Sen S, Biswas A, Barman TK, Tripathi SK. Impact on behavioral changes due to chronic use of sertraline in Wistar albino rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 2015, 47: 657-662.
227. Bisht R, Kaur B, Gupta H, Prakash A. Ceftriaxone mediated rescue of nigral oxidative damage and motor deficits in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Neurotoxicology*, 2014, 44: 71-79.
228. Yu DF, Cheng ZX, Ali AI, Wang JM, Le K, Chibaatar E, Guo YJ. Chronic Unexpected Mild Stress Destroys Synaptic Plasticity of Neurons through a Glutamate Transporter, GLT-1, of Astrocytes in the Ischemic Stroke Rat. *Neural Plasticity*, 2019, 2019.
229. Tepe N, Filiz A, Dilekoz E, Akcali D, Sara Y, Charles A, Bolay H. The thalamic reticular nucleus is activated by cortical spreading depression in freely moving rats: prevention by acute valproate administration. *European Journal of Neuroscience*, 2015, 41: 120-128.
230. Liu D, Qiu HM, Fei HZ, Hu XY, Xia HJ, Wang LJ, Qin LJ, Jiang XH, Zhou QX. Histone acetylation and expression of mono-aminergic transmitters synthetases involved in CUS-induced depressive rats. *Experimental Biology and Medicine*, 2014, 239: 330-336.
231. Pan LL, Qi RR, Wang JQ, Zhou W, Liu JL, Cai YL. Evidence for a Role of Orexin/Hypocretin System in Vestibular Lesion-Induced Locomotor Abnormalities in Rats. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, 10.
232. Kitanaka J, Kitanaka N, Hall FS, Amatsu Y, Hashimoto K, Hisatomi E, Kitao E, Mimura M, Nakamura M, Ozawa R, Sato M, Tagami K, Uhl GR, Takemura M. In vivo evaluation of effects of histamine H3 receptor antagonists on

- methamphetamine-induced hyperlocomotion in mice. *Brain Res*, 2020, 1740: 146873.
233. Galeotti N, Sanna MD, Ghelardini C. Pleiotropic effect of histamine H4 receptor modulation in the central nervous system. *Neuropharmacology*, 2013, 71: 141-147.
 234. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of Open - Closed Arm Entries in an Elevated Plus-Maze as a Measure of Anxiety in the Rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 1985, 14: 149-167.
 235. Askın R, Turan M, Cilli As, N K. Clomipramine versus sertraline in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, 7: 228–229.
 236. Bondi CO, Rodriguez G, Gould GG, Frazer A, Morilak DA. Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 320-331.
 237. Şavlı E. Behavioural responses in rats; modulation with beta-lactam antibiotics and antioxidants. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2013, 31: 43-50.
 238. Kang S, Li J, Bekker A, Ye JH. Rescue of glutamate transport in the lateral habenula alleviates depression- and anxiety-like behaviors in ethanol-withdrawn rats. *Neuropharmacology*, 2018, 129: 47-56.
 239. Wilson CB, McLaughlin LD, Ebenezer PJ, Nair AR, Francis J. Valproic acid effects in the hippocampus and prefrontal cortex in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Behavioural Brain Research*, 2014, 268: 72-80.
 240. Katebe MA. Neuronal H4 histamine receptors: role in nociceptive pathways and pain states. . Doctoral thesis, England: Durham University, 2014.
 241. Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: Advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2005, 4: 775-790.

242. Ulloa JL, Castaneda P, Berrios C, Diaz-Veliz G, Mora S, Bravo JA, Araneda K, Menares C, Morales P, Fiedler JL. Comparison of the antidepressant sertraline on differential depression-like behaviors elicited by restraint stress and repeated corticosterone administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2010, 97: 213-221.
243. Hu CL, Luo Y, Wang H, Kuang SN, Liang GJ, Yang Y, Mai SS, Yang JQ. Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Plos One*, 2017, 12.
244. Guan YH, Liu XY, Su YT. Ceftriaxone pretreatment reduces the propensity of postpartum depression following stroke during pregnancy in rats. *Neuroscience Letters*, 2016, 632: 15-22.
245. Burmeister JJ, Pomerleau F, Palmer M, Day BK, Huettl P, Gerhardt GA. Improved ceramic-based multisite microelectrode for rapid measurements of L-glutamate in the CNS. *Journal of Neuroscience Methods*, 2002, 119: 163-171.
246. Medina A, Burke S, Thompson RC, Bunney W, Myers RM, Schatzberg A, Akil H, Watson SJ. Glutamate transporters: A key piece in the glutamate puzzle of major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 2013, 47: 1150-1156.
247. Issler O, Carter RN, Paul ED, Kelly PA, Olverman HJ, Neufeld-Cohen A, Kuperman Y, Lowry CA, Seckl JR, Chen A, Jamieson PM. Increased anxiety in corticotropin-releasing factor type 2 receptor-null mice requires recent acute stress exposure and is associated with dysregulated serotonergic activity in limbic brain areas. *Biol Mood Anxiety Disord*, 2014, 4: 1.
248. Mayhew J, Beart PM, Walker FR. Astrocyte and Microglial Control of Glutamatergic Signalling: A Primer on Understanding the Disruptive Role of Chronic Stress. *Journal of Neuroendocrinology*, 2015, 27: 498-506.

249. Nagy C, Suderman M, Yang J, Szyf M, Mechawar N, Ernst C, Turecki G. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Molecular Psychiatry*, 2015, 20: 320-328.
250. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Hoberg MD, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Bruijn LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. beta-Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 2005, 433: 73-77.
251. Johnson J, Pajarillo E, Karki P, Kim J, Son DS, Aschner M, Lee E. Valproic acid attenuates manganese-induced reduction in expression of GLT-1 and GLAST with concomitant changes in murine dopaminergic neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 2018, 67: 112-120.
252. Lee Y, Son H, Kim G, Kim S, Lee DH, Roh GS, Kang SS, Cho GJ, Choi WS, Kim HJ. Glutamine deficiency in the prefrontal cortex increases depressive-like behaviours in male mice. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2013, 38: 183-191.
253. Zschocke J, Bayatti N, Clement AM, Witan H, Figiel M, Engele J, Behl C. Differential promotion of glutamate transporter expression and function by glucocorticoids in astrocytes from various brain regions. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280: 34924-34932.
254. Sun H, Su R, Zhang X, Wen J, Yao D, Gao X, Zhu Z, Li H. Hippocampal GR- and CB1-mediated mGluR5 differentially produces susceptibility and resilience to acute and chronic mild stress in rats. *Neuroscience*, 2017, 357: 295-302.
255. de Vasconcellos-Bittencourt AP, Vendite DA, Nassif M, Crema LM, Frozza R, Thomazi AP, Nieto FB, Wofchuk S, Salbego C, da Rocha ER, Dalmaz C. Chronic stress and lithium treatments alter hippocampal glutamate uptake and release in the

- rat and potentiate necrotic cellular death after oxygen and glucose deprivation. *Neurochemical Research*, 2011, 36: 793-800.
256. Mannie ZN, Filippini N, Williams C, Near J, Mackay CE, Cowen PJ. Structural and functional imaging of the hippocampus in young people at familial risk of depression. *Psychological Medicine*, 2014, 44: 2939-2948.
 257. Fontella FU, Vendite DA, Tabajara AS, Porciuncula LP, Torres ILD, Jardim FM, Martini L, Souza DO, Netto CA, Dalmaz C. Repeated restraint stress alters hippocampal glutamate uptake and release in the rat. *Neurochemical Research*, 2004, 29: 1703-1709.
 258. Suo L, Zhao LY, Si JJ, Liu JF, Zhu WL, Chai BS, Zhang Y, Feng JJ, Ding ZB, Luo YX, Shi HS, Shi J, Lu L. Predictable Chronic Mild Stress in Adolescence Increases Resilience in Adulthood. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38: 1387-1400.
 259. Parihar VK, Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, Shetty AK. Predictable chronic mild stress improves mood, hippocampal neurogenesis and memory. *Molecular Psychiatry*, 2011, 16: 171-183.
 260. Raudensky J, Yamamoto BK. Effects of chronic unpredictable stress and methamphetamine on hippocampal glutamate function. *Brain Research*, 2007, 1135: 129-135.
 261. Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter PJ, Henn FA. Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression. *Neuropharmacology*, 2010, 58: 465-473.
 262. Maier S, Reiterer V, Ruggiero AM, Rothstein JD, Thomas S, Dahm R, Sitte HH, Farhan H. GTRAP3-18 serves as a negative regulator of Rab1 in protein transport and neuronal differentiation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2009, 13: 114-124.

263. Wang R, Zhao X, Xu J, Wen Y, Li A, Lu M, Zhou J. Astrocytic JWA deletion exacerbates dopaminergic neurodegeneration by decreasing glutamate transporters in mice. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 352.
264. Tural Ü, Önder E. Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 2002, 4: 30-34.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Doğum tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Yüksek lisans: Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Yeşim Yeni	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Farmakoloji	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%0	% 15
II. Genel Bilgiler	%5	% 35
III. Materyal ve Metod	%32	% 35
IV. Bulgular	%6	% 15
V. Tartışma	%2	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1800251556

05.09.2018

Konu : HADYEK Kararı.

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 13.08.2018 tarihli ve 42190979-000-E.1800235611 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 29.08.2018 tarih ve 9 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 169 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 29.08.2018

TOPLANTI SAYISI : 9

KARAR N0 169: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan **"Ratlarda Oluşturulan Kronik Depresyon Modelinde Tedavi Amacıyla Kullanılan Seftriakson, Valproik Asit, JNJ 7777120 ve Sertraline İlaçlarının Astrositik JWA Gen Ekspresyonu İle Glutamat Taşıyıcı Ekspresyon Seviyeleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması"** isimli araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 13.08.2018 tarih ve 42190979-000-E.1800235611 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı). karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.