



**YENİ SENTEZLENEN BAZI FENİLPROPIYONİK ASİD
TÜREVLERİNİN KRONİK HAFİF STRES MODELİ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDAKİ ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Ümmühan KANDEMİR

Eskişehir 2023

**YENİ SENTEZLENEN BAZI FENİLPROPIYONİK ASİD TÜREVLERİNİN
KRONİK HAFİF STRES MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDAKİ
ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ümmühan KANDEMİR

DOKTORA TEZİ

**Farmakoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY
(İkinci Danışman: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI)**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Temmuz 2023**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ümmühan KANDEMİR'in “Yeni Sentezlenen Bazı Fenilpropionik Asid Türevlerinin Kronik Hafif Stres Modeli Oluşturulmuş Sıçanlardaki Antidepresan Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tezi 06/07/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye	: Prof. Dr. Şükrü BEYDEMİR	
Üye	: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye	: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY	
Üye	: Doç. Dr. Mesut IŞIK	

.....
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ SENTEZLENEN BAZI FENİLPROPIYONİK ASİD TÜREVLERİNİN KRONİK HAFİF STRES MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDAKİ ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ümmühan KANDEMİR

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temmuz 2023

Danışman: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ)

Bu tez çalışmasında kimyasal yapısı ibuprofen'e benzeyen 10 adet orijinal 2-fenilpropiyonik asid türevi bileşik (**1a-1j**) sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmış, siklooksijenaz (COX) enzimleri üzerindeki etkileri *in vitro* ve *in silico* olarak incelenmiştir. Antidepresan etkinliğin araştırılması için sıçanlarda kronik öngörülemez hafif stres ile depresyon modeli oluşturulmuştur. Hayvanların depresyon parametreleri şükroz tercihi, modifiye zorlu yüzmeye (MZYT) ve püskürtme testleriyle; motor aktiviteleri ise aktivitemetre ölçümleriyle değerlendirilmiştir. Deney protokolü kapsamında sıçanların vücut ve adrenal bez ağırlıkları kaydedilmiş; serum ACTH ve proinflatuvar sitokin seviyelerinin değişimi ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. **1a** ve **1b** kodlu bileşikler COX-1 ve COX-2 enzimi üzerinde inhibitör etki göstermiş, moleküler modelleme çalışmaları da bu bulguları desteklemiştir. *In vivo* deneyler **1a** ve **1b** bileşiklerinin (50 mg.kg⁻¹) stres uygulanan sıçanların azalmış şükroz tercihlerini, yüzde tımarlanma sürelerini, vücut ağırlıklarını ve motor aktivitelerini anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir. Bu bileşikler MZYT'de stresli sıçanların artan immobilité sayılarını azaltmış, azalan yüzmeye sayılarını artırmıştır. **1a** ve **1b** uygulanan gruplarda, stresli sıçanların artan sağ ve sol adrenal bez ağırlık değerleri ve serum ACTH, TNF-α ve IL-1β seviyeleri kontrol düzeylerine dönmüştür. Elde edilen sonuçlar **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin antidepresan etki gösterdiğine ve bu etkiye depresyon patogeneğinde rol oynayan çeşitli inflamatuvar mekanizmaların baskılanmasının aracılık ettiğine işaret etmiştir.

Anahtar Sözcükler: Antidepresan, İnflamasyon, 2-fenilpropiyonik asid, Moleküler modelleme, Siklooksijenaz.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF SOME NEWLY SYNTHESIZED PHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES IN RATS WITH CHRONIC MILD STRESS MODEL THESIS

Ümmühan KANDEMİR

Department of Pharmacology
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, July 2023

Supervisor: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY
(Co-Supervisor: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ)

In this thesis study, 10 original 2-phenylpropionic acid derivative compounds (**1a-1j**) with chemical structure similar to ibuprofen were synthesized. The structures of the compounds were elucidated by ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and mass spectroscopy methods, and their effects on cyclooxygenase (COX) enzymes were investigated *in vitro* and *in silico*. In order to investigate the antidepressant efficacy, a depression model with chronic unpredictable mild stress was induced in rats. Depression parameters of animals were determined by sucrose preference, modified forced swimming (MFST) and splash tests; motor activities were evaluated by activitymeter measurements. Body and adrenal gland weights of rats were recorded within the scope of the experimental protocol. The changes in serum ACTH and proinflammatory cytokine levels were determined using the ELISA method. Compounds **1a** and **1b** showed inhibitory effects on COX-1 and COX-2 enzymes, and molecular modeling studies also supported these findings. *In vivo* experiments showed that compounds **1a** and **1b** (50 mg.kg $^{-1}$) significantly increased the reduced sucrose preferences, percent grooming times, body weights and motor activities of the stressed rats. These compounds decreased the increased immobility numbers of stressed rats and increased the reduced swimming numbers in MFST. In **1a** and **1b** administrated groups, augmented right and left adrenal gland weight values and serum ACTH, TNF- α and IL-1 β levels of stressed rats returned to control levels. The results indicated that compounds **1a** and **1b** have antidepressant effects and this effect is mediated by the suppression of various inflammatory mechanisms that play a role in the pathogenesis of depression.

Keywords: Antidepressant, Inflammation, 2-phenylpropionic acid, Molecular modeling, Cyclooxygenase.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince akademik ve hayata dair pek çok konuda örnek aldığım, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyacağım, üzerimde büyük emekleri olan hocalarım; tez danışman hocam Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a ve değerli hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Tez çalışmam için gerekli olan bileşiklerin sentezinde bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ikinci danışman hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ'ya ve değerli hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a,

Doktora tez çalışmam boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, değerli fikirleri ve bilgisiyle tezime katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Emel ULUPINAR'a,

Ne zaman bir sorunla karşılaşsam hiç çekinmeden kapısını çalabildiğim, her konuda yardımcı olup yol gösteren, motive eden, bilgisine ve deneyimlerine sık sık başvurduğum çok sevdiğim değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ESER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Nazlı TURAN YÜCEL'e,

Tez maddelerimin sentezlenmesinde, *in vitro* aktivite ve moleküler modelleme çalışmalarında büyük emek harcayarak bana destek olan Doç. Dr. Begüm Narpelin SAĞLIK'a ve Dr. Öğr. Üyesi Derya OSMANİYE'ye,

Üzerimde büyük emekleri olan, desteklerini her daim hissettiğim çok değerli hocam Gül Gonca TUNCA'ya ve sayın Dr. Ömer TUNCA'ya,

Tez çalışmalarım sırasında büyük bir özveriyle bana destek olan, ekip olmaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım arkadaşlarım Araş. Gör. Cevşen YAZICI'ya, yüksek lisans öğrencisi Ecz. Furkan KENAR'a, Ceren GÜNDOĞAN'a ve Ecz. Gizem TÜRKOĞLU'na

Doktora eğitimim süresince 2211-A Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında maddi olarak destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na,

100/2000 YÖK Doktora Burs Programı kapsamında, doktora eğitimim süresince maddi destek sağlayan T.C. Yükseköğretim Kurulu'na

Hayatım boyunca hep yanımda duran en büyük destekçilerim anneme, babama, ablası olmaktan gurur duyduğum kardeşlerim Serpil KANDEMİR'e ve Furkan KANDEMİR'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

.....
Ümmühan KANDEMİR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Depresyonun Tanımı ve Tarihçesi	4
2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi	6
2.3. Depresyonun Sınıflandırılması	7
2.4. Depresyonun Tanısı	7
2.4.1. Risk Faktörleri	7
2.4.2. Semptomlar	9
2.5. Depresyonun Etiyolojisi	10
2.5.1. Biyolojik faktörler/etkenler	11
2.5.1.1. Biyojenik aminler	11
2.5.1.1.1. Serotonin	12
2.5.1.1.2. Noradrenalin	12
2.5.1.1.3. Dopamin	14
2.5.1.2. GABAerjik sistem	15
2.5.1.3. Glutamerjik sistem	16
2.5.1.4. Nöropeptidler	18
2.5.1.5. Nörotrofik faktörler	19
2.5.1.6. Stres ve nöroendokrin düzenleme	20
2.5.1.7. İnflamasyon ve depresyon	23

2.5.1.7.1. Depresyonda proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinler.....	24
2.5.1.7.2. Sitokinlerin HPA-ekseni ve nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkisi	26
2.5.2. Genetik, çevresel ve psikososyal etmenler	28
2.6. Depresyonun Tedavisi.....	31
2.6.1. Farmakoterapi	31
2.6.1.1. Monoamin oksidaz inhibitörleri	34
2.6.1.2. Trisiklik antidepresanlar	36
2.6.1.3. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri.....	37
2.6.1.4. Noradrenalin geri alım inhibitörleri	39
2.6.1.5. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri.....	40
2.6.1.6. Dopamin-noradrenalin- geri alım inhibitörleri	42
2.6.1.7. Diğer ilaçlar.....	42
2.6.2. Psikoterapi.....	45
2.6.3. Elektrokonvülsif Tedavi.....	46
2.7. Fenilpropionik Asit Türevi Bileşikler	48
2.7.1. Genel farmakolojik etkileri.....	48
2.7.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri	50
3. GEREÇLER.....	54
3.1. Deney Hayvanları	54
3.2. Kullanılan İlaç ve Kimyasal Maddeler	54
4. YÖNTEMLER	56
4.1. Sentez Çalışmaları	56
4.1.1. 2-(4-((4-Süstitüepiperazin-1-il)metil)fenil)propanoik asit (Yöntem A)	56
4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması	56
4.3. ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması.....	57
4.4. ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması	57
4.5. Kütle Spektrumlarının Alınması.....	57
4.6. <i>In vitro</i> COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibitör Etki Çalışmaları.....	57
4.7. Moleküler Docking Çalışmaları	59
4.8. Kronik Öngörülemez Hafif Stres Modeli'nin Oluşturulması.....	59

	<u>Sayfa</u>
4.9. Deney Grupları ve İlaç Tedavisi.....	63
4.10. Davranış Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	65
4.10.1. Sükroz tercihi testi.....	65
4.10.2 Modifiye Zorlu yüzme testi	66
4.10.3. Püskürtme testi	67
4.11. Motor Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	67
4.11.1. Rota-rod testi.....	67
4.11.2. Aktivite kafesi testi.....	68
4.12. Vücut Ağırlığı Takibi.....	69
4.13. ELISA için Kan Örneklerinin Hazırlanması	69
4.14. Adrenal Ağırlığın Ölçümü.....	69
4.16. İstatistiksel Analiz	69
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	70
5.1. Sentez Çalışmaları	70
5.1.1. 2-(4-((4-(Metilsülfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1a).....	70
5.1.2. 2-(4-((4-(Etilsülfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1b).....	70
5.1.3. 2-(4-((4-Fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1c)	71
5.1.4. 2-(4-((4-(p-Tolil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1d) ...	71
5.1.5. 2-(4-((4-(4-Metoksifenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1e).....	72
5.1.6. 2-(4-((4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1f)	72
5.1.7. 2-(4-((4-(4-Florofenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1g).....	73
5.1.8. 2-(4-((4-(4-(Triflorometil)fenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1h)	73
5.1.9. 2-(4-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1i).....	74
5.1.10. 2-(4-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1j)	75
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	75
5.2.1. NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	75
5.2.1.1. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	75

	<u>Sayfa</u>
5.2.1.2. ^{13}C -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	76
5.2.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	76
5.3. <i>In vitro</i> COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibisyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi	76
5.4. COX-1 ve COX-2 Enzimi Üzerine Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	79
5.5. <i>In vivo</i> Deneylere İlişkin Bulgular	82
SONUÇ ve ÖNERİLER	102
KAYNAKÇA	110
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Depresyonla ilişkili medikal durumlar	8
Tablo 2.2. DSM-V'e göre majör depresyon tanısı	9
Tablo 2.3. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması	33
Tablo 2.4. Majör depresif bozukluğun tedavisi için yeni farmakolojik ajanlar ve ilgili etki mekanizmaları	34
Tablo 2.5. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	48
Tablo 2.6. 2-FPA türevi bileşikler ve farmakolojik aktivitesi	50
Tablo 4.1. Piperazin halkasına bağlı R grupları	56
Tablo 4.2. KÖHS prosedürü boyunca uygulanan stres etkenleri	60
Tablo 4.3. Haftalara göre KÖHS prosedürü	61
Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı % inhibisyon oranları	77
Tablo 5.2. Bileşik 1a , 1b ve referans bileşikler ibuprofen ve nimesulidin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri	78
Tablo 5.3. Bileşik 1a , 1b ve referans bileşikler ibuprofen ve nimesulidin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Majör kronik hastalıklarda depresyon prevalansı	8
Şekil 2.2. Depresyonun sebepleri	10
Şekil 2.3. Nörotrofik faktörler, reseptörleri ve işlevleri	20
Şekil 2.4. Sinir, endokrin ve immün sistemler arasındaki etkileşim	22
Şekil 2.5. Sitokinlerin beyindeki hedefleri: nörotransmitterler ve sinir devreleri	27
Şekil 2.6. İnflamatuvar yanıtın stres kaynaklı aktivasyonu	28
Şekil 2.7. Prostaglandin sentezi aşamaları	49
Şekil 4.1. Hedeflenen bileşiklerin sentez şeması	56
Şekil 4.2. KÖHS modelinde uygulanan bazı stresörler	63
Şekil 4.3. Sükroz tercih testi	65
Şekil 4.4. Zorlu yüzme testi düzeneği	66
Şekil 4.5. Püskürtme testi	67
Şekil 4.6. Rota-rod cihazı	68
Şekil 4.7. Aktivite kafesi test cihazı	68
Şekil 5.1. 1a kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	70
Şekil 5.2. 1b kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	70
Şekil 5.3. 1c kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	71
Şekil 5.4. 1d kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	71
Şekil 5.5. 1e kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	72
Şekil 5.6. 1f kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	72
Şekil 5.7. 1g kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	73

Şekil 5.8.	1h kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	73
Şekil 5.9.	1i kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	74
Şekil 5.10.	1j kodlu bileşiğin kimyasal yapısı	75
Şekil 5.11.	Bileşik 1a ve 1b 'nin üst üste çakışık olarak COX-1 enzim aktif bölgesine yerleşiminin üç boyutlu görünümü	80
Şekil 5.12.	Bileşik 1a (A-bordo renkli ligand) ve 1b 'nin (B-mavi renkli ligand) COX-1 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	80
Şekil 5.13.	Bileşik 1a ve 1b 'nin üst üste çakışık olarak COX-2 enzim aktif bölgesine yerleşiminin üç boyutlu görünümü	81
Şekil 5.14.	Bileşik 1a (A-bordo renkli ligand) ve 1b 'nin (B-mavi renkli ligand) COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	82
Şekil 5.15.	Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg ⁻¹) ve 1a kodlu madde (10 ve 50 mg.kg ⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen immobilité sayıları	82
Şekil 5.16.	Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg ⁻¹) ve 1a kodlu madde (10 ve 50 mg.kg ⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen yüzme sayıları	83
Şekil 5.17.	Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg ⁻¹) ve 1a kodlu madde (10 ve 50 mg.kg ⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen tırmanma sayıları	83
Şekil 5.18.	Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg ⁻¹) ve 1b kodlu madde (10 ve 50 mg.kg ⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen immobilité sayıları	84
Şekil 5.19.	Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg ⁻¹) ve 1b kodlu madde (10 ve 50 mg.kg ⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen yüzme sayıları	84

Şekil 5.20. Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg ⁻¹) ve 1a kodlu madde (10 ve 50 mg.kg ⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT’de ölçülen tırmanma sayıları	85
Şekil 5.21. Kontrol solüsyonu, 1a ve 1b kodlu maddelerin (10 ve 50 mg.kg ⁻¹) uygulandığı sıçanların Rota-rod testlerinde dönen milin üzerinde yürüme süreleri	86
Şekil 5.22. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg ⁻¹), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların sükroz tercihi testleri için hesaplanan % sükroz tercihi değerleri	87
Şekil 5.23. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg ⁻¹), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların vücut ağırlıkları	88
Şekil 5.24. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg ⁻¹), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların MZYT’de ölçülen immobilité sayıları	89
Şekil 5.25. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg ⁻¹), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların MZYT’de ölçülen yüzme sayıları	90
Şekil 5.26. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg ⁻¹), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların MZYT’de ölçülen tırmanma sayıları	90
Şekil 5.27. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg ⁻¹), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların püskürtme testi için hesaplanan % tımarlanma süresi değerleri	92

Şekil 5.28. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların aktivitemetre cihazı ile ölçülen yürüme mesafeleri	93
Şekil 5.29. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların aktivitemetre cihazı ile ölçülen ambulator aktivite sayıları	93
Şekil 5.30. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların aktivitemetre cihazı ile ölçülen total aktivite sayıları	94
Şekil 5.31. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, vücut ağırlıklarına göre hesaplanan sağ adrenal bez yüzde ağırlık değerleri	95
Şekil 5.32. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, vücut ağırlıklarına göre hesaplanan sol adrenal bez yüzde ağırlık değerleri	95
Şekil 5.33. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum ACHT değerleri	97
Şekil 5.34. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum TNF- α değerleri	99
Şekil 5.35. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum IL-1 β değerleri	99
Şekil 5.36. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), 1a (KÖHS+ 1a , 50 mg.kg ⁻¹) ve 1b (KÖHS+ 1b , 50 mg.kg ⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum IL-6 değerleri	100

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA	: Analysis of variance (Varyans analizi)
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
APOEε	: Apolipoprotein E
ATP	: Adenozin trifosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor (Beyin kaynaklı nörotrofik faktör)
CA	: Cornu ammonis
CNTF	: Siliyer nörotrofik faktör
CRF	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
CRP	: C-reaktif protein
COX	: Siklooksijenaz
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans
CYP	: Sitokrom P450
ddH ₂ O	: Double distilled water
DMSO	: Dimetilsülfoksid
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektrokonsülsif terapi
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
2-FPA	: 2-fenilpropiyonik asid
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GAL	: Galanin
GAD	: Glutamat dekarboksilaz
GDNF	: Gliyal hücre kaynaklı nörotrofik faktör
GR	: Glukokortikoid reseptörü
¹ HNMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
HCl	: Hidrojen klorür
HPA	: Hipotalamik-hipofiz-adrenal
HVA	: Homo valinik asit
Iba	: İyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molekül

ICD	: International Classification of Diseases
IDO	: İndoleamin 2,3 dioksijenaz
IFN- α	: İnterferon-alfa- α
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
IR	: Infrared (kızılötesi) spektroskopisi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
KBB	: Kan-beyin bariyeri
KÖHS	: Kronik öngörüleemeyen hafif stres modeli
LPS	: Lipopolisakkarit
LTP	: Uzun dönem potansiyalizasyon (long-term potentiation)
MAO	: Monoamin oksidaz
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MDB	: Majör depresif bozukluk
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MT	: Melatonin
MZYT	: Modifiye zorlu yüzme testi
NaCl	: Sodyum klorür
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NF- κ B	: Nükleer faktör kappa B
NGİ	: Noradrenalin geri alım inhibitörleri
NDGİ	: Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri
NT	: Nörotrofin
PG	: Prostaglandin
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
p.o.	: Per oral
PBS	: Fosfat tamponlu salin solüsyonu (Phosphate-buffered saline)
SERT	: Serotonin taşıyıcısı
SSGİ	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

SNRI	: Serotonin noradrenalin gerialım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
STT	: Sükroz tercih testi
TDO	: Triptofan dioksijenaz
TESI	: Tedavi-acil intihar düşüncesi
TGF- β 1	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1
TMS	: Tetrametilsilan
TLR	: Toll-like receptor (Toll-benzeri reseptör)
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TPH1	: Triptofan hidroksilaz 1 geni
Trk	: Tirozin kinaz
TPH1	: Triptofan hidroksilaz 1 geni
TSA	: Trisiklik antidepresan
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
VMAT2	: Veziküler monoamin taşıyıcısı 2
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Depresyon hem dünya genelinde hem de ülkemizde sıklıkla karşılaşılan psikiyatrik bozukluklardan biridir (Borsini ve Zunszain, 2016; Özkartal ve Arıcıoğlu, 2017). Depresyonun davranışsal ve fiziksel semptomları arasında gözü yaşlılık, sinirlilik, sosyal geri çekilme, önceden var olan ağrıların alevlenmesi, artan kas gerginliğine bağlı ağrılar, libido eksikliği, yorgunluk, aktivitede azalma ve ajitasyon sayılabilir. Uyku ve iştahın azalması bazen önemli derecede kilo kaybına neden olurken bazı hastalarda uyku ve iştahın arttığı bilinmektedir. İlgi ve zevk kaybı, suçluluk, değersizlik ve cezalandırılmayı hak etme duygusu, düşük özsaygı, güven kaybı, çaresizlik duyguları, kendine zarar verme düşünceleri veya intihar girişimleri depresyon hastalarında karşılaşılan belirtilerendir. Bilişsel değişiklikler arasında ise dikkat azalması, kişinin kendisi, geçmişi ve geleceği hakkında karamsar ve tekrarlayan olumsuz düşüncelere sahip olması ve zihinsel yavaşlama bulunmaktadır (National Collaborating Centre for Mental Health [NCCMH], 2010).

Günümüzde dünya çapında birçok toplumda normal işleyişi bozabilen, kişide depresif düşüncelere, kognitif ve sosyal fonksiyonlarda bozulmalara yol açan bu hastalık, hastanın yaşam kalitesini ileri düzeyde bozmakta ve morbiditeyi ve mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır (Lépine ve Briley, 2011; Power vd., 2017; Liu vd., 2020). Depresyonun yaşam boyu prevalansının kadınlarda %20-25, erkeklerde ise %7-12 oranında olduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2017a). Depresyon gelişiminde başlıca risk faktörleri düşük sosyo-ekonomik düzey, boşanmış olmak, işsizlik, madde ve alkol bağımlılığı, anksiyete bozuklukları, daha önce depresyon geçirmiş olmak, stres etkenleri, çocukluk dönemi travmaları, bazı ilaçlar ve hastalıklardır (McCarter, 2008; Özder ve Kayalı, 2018).

Depresyon patofizyolojisi ile ilişkilendirilen başlıca mekanizmalar “monoaminerjik nörotransmisyonunda azalma”, “santral sinir sistemi (SSS)’nin inflamasyonu”, “genetik yatkınlık”, “çevresel faktörler”, “immünolojik faktörler”, “endokrin faktörler”, “nörogenez sürecindeki aksaklıklar”, “aşırı glutamerjik nörotransmisyon” ve “nörotrofin işlevlerinde azalma” olarak sıralanabilir (Rubio-Casillas ve Fernández-Guasti, 2016; Jesulola vd., 2018). Monoamin hipotezi, majör depresif bozukluğun (MDB) patofizyolojisini açıklamak için kullanılan en yaygın hipotez olarak kabul edilmektedir. Bu hipotezin esası depresyon hastalarının beyinlerinde sinaptik aralıkta serotonin,

noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin konsantrasyonlarının azalmasına dayanır (Boku vd.,2018). Günümüze kadar monoaminerjik eksiklik hipotezinden yola çıkarak, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler), trisiklik antidepresanlar (TSA'lar) ve seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SSGI'ler, NGI'ler) dâhil olmak üzere çeşitli antidepresanlar geliştirilmiştir. Bununla birlikte, depresyonun biyolojik temeli ve antidepresan etkinliğin kesin mekanizması belirsizliğini korumaktadır (Liu vd., 2009).

Günümüzde inflamasyonun depresyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Şu ana kadarki veriler, depresyon ve inflamasyon arasında çift yönlü bir denge olduğunu; depresyonun hastadaki inflamatuvar süreçleri kolaylaştırdığını ve inflamasyonun da depresyonu tetiklediğini göstermiştir (Kiecolt-Glaser vd., 2015; Liu vd., 2017a; Liu vd., 2017c). Romatoid artrit, diyabet, sistemik lupus eritematozus ve sedef hastalığı gibi immün sistem ve/veya inflamatuvar hastalıkları olan bireylerin aynı zamanda depresif semptomlar gösterdiği bildirilmiştir. Diğer yandan çalışmalar depresyonda, inflamatuvar yanıtın ana mediyatörü olarak sitokinlerin arttığına işaret etmektedir (Sahin vd., 2016). Nitekim çok sayıda pre-klinik ve klinik çalışmada, özellikle interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonları ile depresif belirtiler arasında bir ilişki olduğu raporlanmıştır (Zhang vd., 2016; Liu vd., 2017a; Liu vd., 2017c). Ayrıca güçlü inflamatuvar mediyatörler olan prostaglandinlerin (PG) oluşumunda rol oynayan iki ana siklooksijenaz (COX) enziminden COX-2 izoformunun, beyindeki lipopolisakkaritler (LPS) ve depresyonlu hastalarda arttığı bilinen IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler tarafından indüklendiği bildirilmiştir (Leonard, 2018).

Söz konusu literatür bilgileri, MDB tedavisinde non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) etkinliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile bu grup ilaçların depresif semptomları iyileştirebileceğini düşündüren çeşitli kanıtlar elde edilmiştir (Zhang vd., 2016; Liu vd., 2017a; Baune, 2017; Malhi ve Mann, 2018). Literatürde, NSAİ bir ilaç olan ibuprofen'in depresyon üzerine olumlu etkileri olduğuna işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (Zaminelli vd., 2014; Norden vd., 2015). İbuprofen'in söz konusu etkinliğini özellikle kronik inflamasyona sekonder depresyonda, antiinflamatuvar mekanizmalar ile gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Saleh vd., 2014).

İbuprofen'in inflamasyonla ilişkili çeşitli SSS rahatsızlıklarındaki potansiyel farmakolojik etkilerinden ve nöroprotektif etkinlik potansiyelinden (Lambat vd., 2000;

Gao vd., 2011; Swiatkiewicz vd., 2013; Zaminelli vd., 2014; Norden vd., 2015; Mendonca vd., 2019) hareketle bu tez çalışmasında ibuprofen ile benzer kimyasal yapıya sahip bazı yeni 2-fenilpropionik asid (2-FPA) türevlerinin sentezlenmesi ve olası antidepresan etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda 10 adet orjinal 2-FPA türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin öncelikle COX-1 ve COX-2 enzim inhibitörü etkinlikleri *in vitro* çalışmalarla incelenmiştir. Seride COX enziminin izoformlarını etkin biçimde inhibe eden bileşiklerin antidepresan etkinlikleri ise kronik öngörülemez hafif stres modeli (KÖHS) ile depresyon modeli oluşturulmuş sıçanlar üzerinde değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyonun Tanımı ve Tarihçesi

Psikiyatride en yıkıcı hastalıklardan biri olarak bilinen duygudurum bozuklukları, genellikle yaşam kalitesi üzerinde önemli sonuçları olan yeti yitimine ve önemli işlevsel bozulmalara yol açabilmektedir (Motichand ve Ram, 2020). Duygudurum bozukluğu ve mani kavramı ile ilgili kanıtlar antik çağa kadar uzanmaktadır. Örneğin Homeros'un en ünlü destanı İlyada'da, Achilles'in Agammemnon'a karşı kontrol edilemeyen öfkesini anlatmak için "mani" sözcüğünü kullandığı görülmektedir. Destanın başka yerlerinde hem mani hem de depresyon betimlemeleri yer almakta, Ajax'ın psikotik maniyi andıran ve intiharla sonuçlanan büyük üzüntüsünden bahsedilmektedir (Motichand ve Ram, 2020).

Eski çağlarda depresyona ilahi güçlerin neden olduğuna inanılırken, Hipokrat'ın (M.Ö. 460-377) depresyona yaklaşımı fizyolojik mekanizmalar üzerinden olmuştur. Hipokrat beyni tüm duyguların kaynağı olarak kabul etmiş, depresyon gibi ruhsal fenomenlerin beyinden kaynakladığını ileri sürmüştür. Balgam ve safranın beyni etkilediğini, balgamın etkilediği kişilerin sakin kişilik gösterirken, safranın etkilediği kişilerin şaka ve hileye başvurduklarını ileri sürmüştür. Hipokrat ilk kez depresyon için melankoli (melan=kara, cholé=safra) terimini kullanmıştır (Yetkin ve Özgen, 2007; Motichand ve Ram, 2020).

Melankolinin Greko-Romen kavramlarının orta çağda da hem Avrupa hem de Arap tıbbında varlığını sürdürdüğü bilinmektedir. Örneğin, İbn-i Sina (M.S. 980-1037) mizaçların hümorale teorisini daha da geliştirmiştir. Bağdatlı bir hekim olan İshak İbn İmran (M.S. 900 civarı) melankolinin "acı çekenin gerçek olduğunu düşündüğü ama aslında gerçek olmayan bir şey yüzünden ruhta oluşan bir karamsarlık ve tecrit duygusu olduğu" yönündeki gözlemleriyle klinik gelişmelere katkıda bulunmuştur (Davison, 2006).

Biyolojik depresyon teorileri 16. yüzyıl boyunca ve 17. yüzyılın büyük kısmı boyunca kabul görmüştür. Diğer yandan farklı depresif bozukluk tiplerini alt kategorilere ayırmaya yönelik ilk ciddi yaklaşımlar 17. yüzyılda geliştirilmiştir. Depresyonun nedenselliğine ilişkin temel teoriler, Hipokrat'inkine benzer biyolojik açıklamalar sağlamaya yönelik olmuştur. 17. yüzyılın sonunda psikiyatride semptomatolojinin tanımına ağırlık verilmesi sonucunda bazı kavramsal değişiklikler

meydana gelmiştir. Gullen, Pinel ve Heinroth gibi farklı yazarlar tarafından “melankoli” kelimesine çeşitli tanımlar yapılmıştır. Mani daha geniş bir akıl hastalığı ailesinin parçası olarak kabul edilmiş ve sanrılı ve sanrısız olarak kategorize edilmiştir (Motichand ve Ram, 2020).

19. yüzyılın sonunda Kraepelin (1856-1926), o zamanlar yaygın olarak desteklenen "dejenerasyon teorisi" ile uyumlu olarak akıl hastalığının "endojen" veya “ekzojen” olarak ayırt edilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Ayrıca endojen psikozları “manik-depresif hastalık” ve “dementia praecox” olarak sınıflandırmıştır. Semptomatoloji, seyir ve aile öyküsü göz önünde bulundurularak yapılan bu ayırım modern psikiyatrik nozolojinin temeli olarak kabul edilmektedir. Kraepelin'in modern nozolojiye bir diğer katkısı ise “melankoli” teriminin yerine “depresyon” terimini kullanması olmuştur (Motichand ve Ram, 2020).

Sigmund Freud (1856-1939) ve Adolf Meyer (1866-1950) 20. yüzyılın ilk yarısında duygudurum bozukluklarının anlaşılmasına katkı sağlayan psikiyatristlerdir. Freud depresyonu, kayıp sevgi duyulan bir nesneye yönelik saldırganlığın içe dönüşü; geçmişteki, genellikle uzak olayların ürünü olarak yorumlamıştır (Davison, 2006). Depresyonun melankolik veya psikotik formlarının olduğu konusunda uzlaşıya varılmasına rağmen, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı III'ün (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, DSM-III) majör depresyonu tek bir kategori olarak tanıttığı 1980 yılına kadar, nevrotik veya nonpsikotik depresyonların kategorizasyonu tartışılmıştır (Horwitz vd., 2017).

"Duygudurum bozuklukları" terimi, DSM-IV ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-10'da, duygudurum bozuklukları ile anksiyete arasında açık bir ayırım olduğunu ifade etmek için "affektif bozukluklar" terimine tercih edilmiştir. 20. yüzyılda teknolojiye ilerlemeler sonucunda modern sınıflandırma sistemlerinin kullanımı psikiyatrik tanının güvenilirliğini arttırmıştır (Motichand ve Ram, 2020).

Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü depresyonu, depresif duygudurum, ilgi veya zevk kaybı, enerji düşüklüğü, yorgunluk, suçluluk duygusu, düşük özsaygı, uyku veya iştah bozuklukları, konsantrasyon zayıflığı, nedeni açıkça bilinmeyen çoklu kalıcı fiziksel semptomlar ile kendini gösteren psikiyatrik bir bozukluk olarak tanımlamıştır (World Health Organisation, 2016). Şiddetli depresyonu olan kişilerde halüsinasyonlar ve/veya delüzyonlar gibi psikotik belirtiler de gelişebilmektedir (National Collaborating Centre

for Mental Health [NCCMH], 2010). Depresyon günümüzde zihinsel ve fiziksel sağlığı etkileyen yaygın kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Liu vd., 2020).

2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi

Depresyon, küresel hastalık yüküne katkıda bulunan önde gelen hastalıklardan biridir (Read vd., 2017). Depresyonun dünya çapında yaklaşık 280 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Özellikle tekrarlayıcı ve orta/şiddetli depresyonun ciddi bir sağlık sorunu haline gelebileceği; kişinin acı çekmesine, iş, okul ve aile yaşamında yetersiz kalmasına neden olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca depresyon intihara yol açabilmekte, her yıl 700.000'den fazla insan da intihar nedeniyle ölmektedir. İntihar, 15-29 yaş aralığındaki kişilerde dördüncü önde gelen ölüm nedenidir (http-1).

Depresyonun yaşam boyu prevalansının kadınlarda %20-25, erkeklerde ise %7-12 oranında olduğu belirlenmiştir (Wang vd., 2017a). Verilere göre depresyon görülme oranı kadınlarda erkeklere göre 1.7 kat daha yüksektir. Depresyon 14-25 yaş arası genç kadınlarda erkeklere göre iki kattan daha fazla yaygındır, ancak bu oran yaşla birlikte azalmaktadır. Ergenlikten başlayarak, genç kadınlar dünya çapında majör depresyon ve ruhsal bozukluklar açısından en büyük risk altındadır. Ergenlikten önce ise kızlar ve erkekler benzer depresyon oranlarına sahiptir (Albert, 2015). 55 yaşından büyük kişilerde depresyon oranı yaklaşık %14'tür (Kok vd., 2017).

Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması raporunda ülkemizde depresyon prevalansının kadınlarda %13.1, erkeklerde %5.0 ve toplam %9.3 olduğu belirtilmiştir. Yaş gruplarına göre bakıldığında ise depresyonun 25-34 yaş grubunda %9, 35-44 yaş grubunda %11 ve 45-54 yaş grubunda %13 oranında görüldüğü raporlanmıştır. 75 yaş ve üzeri grupta ise depresyon sıklığı %8 olarak bildirilmiştir. Kadınlar ve erkekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde depresyon prevalansının en yüksek olduğu yaş grubunun 25-54 olduğu görülmüştür (Ünal vd., 2013).

Yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde ise, kadınlarda bildirilen depresyon sıklığı, kentsel bölgede yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Kentsel bölgede bildirilen depresyon sıklığı %14 iken kırsal bölgede yaşayanlarda %10 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde kırsal-kentsel bölgeler arasında fark görülmemiştir. Kadınlarda depresyon sıklığının erkeklerden iki kat fazla; somatizasyon bozukluğunun 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Ünal vd., 2013).

2.3. Depresyonun Sınıflandırılması

Depresyon, merkezinde depresif duygudurum ve/veya aktivitelerden zevk alamama bulunan geniş ve heterojen bir tanıdır. Depresyonun şiddeti, semptomların sayısı ve şiddetinin yanı sıra işlevsel bozulmanın derecesi ile değerlendirilir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan DSM, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde psikiyatrik bozukluklar için resmi tanı sistemidir (Sassarini, 2016). Avrupa'da daha yaygın olarak kullanılan ICD, epidemiyoloji, sağlık yönetimi ve klinik amaçlar için uluslararası standart tanı aracıdır. Psikiyatristler arasında yapılan bir ankette, ICD'nin klinik tanı için daha sık kullanılırken, DSM'nin araştırmada daha değerli olduğu saptanmıştır (Sassarini, 2016).

APA tarafından yayınlanan DSM-5'te depresif bozukluklar sekiz alt başlıkta sınıflandırılmaktadır (APA, 2013):

1. Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu
2. Majör depresif bozukluk
3. Süregiden depresif bozukluk (Distimi)
4. Premenstrüel disforik bozukluk
5. Madde/ilaç kaynaklı depresif bozukluk
6. Başka bir sağlık durumuna bağlı depresif bozukluk
7. Diğer tanımlanmış depresif bozukluk
8. Tanımlanmamış depresif bozukluk

Tüm depresif bozuklukların ortak özelliği, bireyin işlevsellik kapasitesini önemli ölçüde etkileyen somatik ve bilişsel değişikliklerin eşlik ettiği üzgün, boş veya huzursuz ruh halinin varlığıdır. Aralarındaki farklılık, süre, zamanlama veya varsayılan etiyoloji ile ilişkilidir (APA, 2013).

2.4. Depresyonun Tanısı

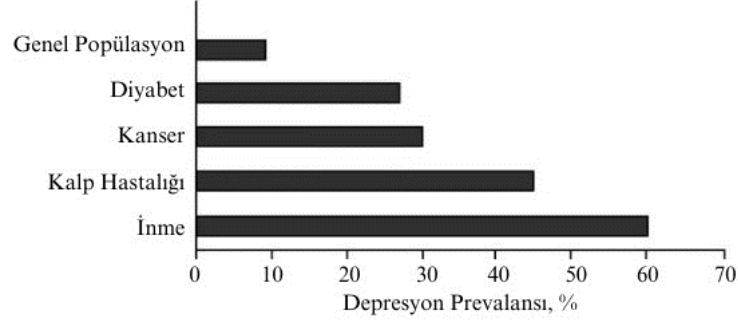
2.4.1. Risk Faktörleri

Bireyleri depresyona yatkın hale getiren risk faktörleri şunlardır (McCarter, 2008):

- Kadın cinsiyeti
- Anksiyete öyküsü
- Yeme bozukluğu öyküsü

- Birinci derece akrabalarda depresyon öyküsü olması
- Yaşanmış veya yaşanan uyuşturucu ya da alkol bağımlılığı
- Yaşanmış veya yaşanan cinsel istismar ya da aile içi şiddet

Kronik hastalığı bulunan bireylerde depresyon görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.1**) (Voinov vd., 2013).



Şekil 2.1. Majör kronik hastalıklarda depresyon prevalansı (Voinov vd., 2013)

Endokrin, inflamatuvar, immün, kardiyovasküler ve nöroanatomik faktörler gibi biyolojik risk faktörlerinin varlığı, bireyleri depresyona karşı hassas kılmaktadır (Lotfaliany vd., 2018). Ayrıca depresyon, özellikle orta yaş ve daha ileri yaştaki erişkinlerde diyabet, kanser, kalp hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi diğer ciddi tıbbi hastalıklarla birlikte görülebilmektedir (**Tablo 2.1**) (National Institute of Mental Health, 2021; Power vd., 2017).

Tablo 2.1. Depresyonla ilişkili medikal durumlar (Power vd., 2017)

Medikal durumlar				
Enfeksiyonlar	Endokrin/metabolik	Hematolojik hastalık	Malignite	Organik beyin hastalığı
- Hepatit	- Hipo/hipertiroidizm	- Anemi	- Pankreas	- Serebrovasküler hastalık/inme
- HIV	- Tip II diyabet	- Lenfoma	- Akciğer	- Parkinson hastalığı
- Bruselloz	- Pernisiyöz anemi	- Lösemi	- Meme	- Alzheimer ve vasküler demans
	- Hiperkalsemi		- Bağırsak	
	- Cushing hastalığı			
	- Addison hastalığı			

2.4.2. Semptomlar

DSM-V'e göre majör depresyon tanı kriterleri **Tablo 2.2**'de sunulmuştur.

Tablo 2.2. DSM-V'e göre majör depresyon tanısı (APA, 2013)

A. Aşağıda belirtilen kriterlerden beş veya daha fazlası en az 2 haftalık periyotta mevcut olmalıdır. Semptomlardan en az biri depresif duygu-durum (1) veya ilgi/zevk kaybı (2) olmalıdır.

Not 1: Başka bir tıbbi durum ile ilişkili olabilecek semptomlar dahil edilmemelidir.

1. Hemen her gün günün büyük bir kısmında devam eden depresif duygu-durum (üzgün, boş, umutsuz hissetme)
2. Hemen her gün, günün çoğunda devam eden tüm aktivitelere karşı ilgide veya zevkte belirgin azalma
3. Hemen her gün iştahta azalma veya artış, diyet yapmıyorken önemli kilo kaybı veya kilo alımı (örneğin, bir ayda vücut ağırlığının %5'inden fazla değişiklik)
4. Hemen her gün uykusuzluk veya aşırı uyku durumu
5. Hemen her gün başkaları tarafından fark edilen psikomotor ajitasyon veya retardasyon
6. Hemen her gün yorgunluk veya enerji kaybı
7. Hemen her gün değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları
8. Hemen her gün düşünme veya konsantre olma yeteneğinde azalma veya kararsızlık
9. Tekrarlayan ölüm düşünceleri, belirli bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşünceleri veya intihar girişimi veya planlı intihar girişimi olması

B. Belirtiler sosyal, mesleki ve diğer önemli işlevsellik alanlarında klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da bozulmaya neden olur.

C. Belirtiler bir maddenin fizyolojik etkilerine veya başka bir tıbbi duruma bağlanamaz.

Not 2: A-C kriterleri majör depresyon dönemini gösterir.

Not 3: Önemli bir kayba verilen tepkiler (örneğin; yas, mali yıkım, doğal bir afetten kaynaklanan kayıplar, ciddi bir tıbbi hastalık veya sakatlık), yoğun üzüntü duygusu, kayıp hakkında derin düşüncelere dalma, uykusuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybını içerebilir ve kriter A'da bahsedilen depresif bir nöbeti andırabilir. Önemli bir kayba verilen normal tepkiye ek olarak majör depresyon dönemin varlığı da klinik açıdan dikkatle değerlendirilmelidir.

D. Majör depresif dönemdeki semptomların ortaya çıkışı, şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk veya diğer tanımlanmış ve tanımlanmamış şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklarla açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman manik veya hipomanik nöbet olmamıştır.

Not 4: Manik veya hipomanik-benzeri nöbetlerin tümü madde kaynaklı veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlıysa E maddesi geçerli değildir.

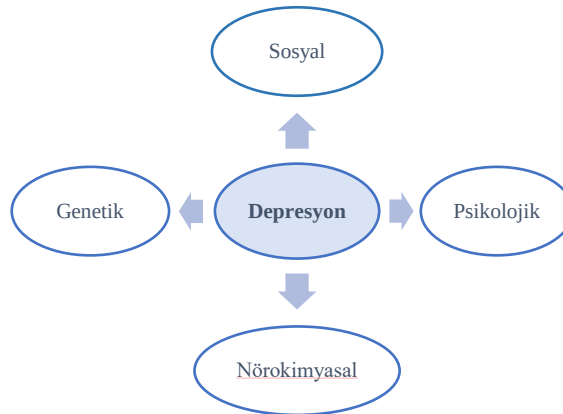
Poliklinik başvurularında depresyonla ilgili bulgulara yaygın olarak rastlanmakla birlikte, depresyon tanısı koymak için yararlanılan vejetatif veya somatik semptomlar

fiziksel bir hastalığın sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Depresyon bulgularının çoğu kez kronik tıbbi rahatsızlıklardaki bulgular ile örtüşebildiği bilinmektedir. Bu durum, birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyonun tanınma oranının azalmasına neden olmaktadır. Diğer yandan hastanın içerisinde bulunduğu depresif duygu durum da sağlık hizmetine ulaşım istemini azaltabilmektedir. Bu ve benzeri etkenlerin, doğru tanı koyulamamasına ve hastaların yeterli tedaviyi alamamasına neden olduğu bildirilmiştir (Boztaş ve Arısoy, 2010).

Depresyonun tanısı öykü ve fiziksel bulgulara dayanır. Depresyona yaklaşım hastada uyku düzeni, iştah ve enerji düzeylerindeki değişiklikleri içeren nörovejetatif belirtilerin araştırılmasıyla başlar. Pozitif yanıtlar, hekimi majör depresyon için tanısallık önemi olan semptomların varlığını sorgulamak üzere daha ileri değerlendirmelere yönlendirir. MDB'nin teşhisinde tanısallık laboratuvar testlerinden yararlanılamasa da, bu testlerden diğer hastalıkları dışlamak için yararlanılabilmektedir. Depresyon tanısı alan tüm hastalar intihar riski açısından da değerlendirilmelidir (Chand ve Arif, 2021).

2.5. Depresyonun Etiyolojisi

Nörofizyoloji ve nöropsikiyatri alanında devam eden araştırmalara rağmen depresyonun patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun nedeni depresyonun heterojen, birden fazla etiyolojiye sahip kompleks bir fenomen olmasıdır (Jesulola vd., 2018). Mevcut çalışmalar depresyonun genetik, biyolojik, çevresel ve psikolojik faktörlerin bir kombinasyonu olduğunu göstermektedir (Şekil 2.2) (National Institute of Mental Health, 2021).



Şekil 2.2. Depresyonun sebepleri (Bhatt vd., 2021)

Depresyonun patofizyolojisini açıklamayı amaçlayan günümüzde kabul görmüş mekanizmalar arasında biyojenik amin hipotezi, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin düzensizliği, genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. Diğer olası mekanizmalar arasında bozulmuş nörogenez, artmış inflamatuvar sitokin sekresyonu (immünolojik faktörler), kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) seviyelerinde artış ve ikinci haberci sistem anormallikleri bulunmaktadır (Jesulola vd., 2018).

2.5.1. Biyolojik faktörler/etkenler

2.5.1.1. Biyojenik aminler

Depresyonun biyolojik etiyolojisine yönelik ilk hipotez 1950'lerde ortaya atılmıştır. Tüberküloz tedavisi için geliştirilen iproniazid'in kullanımı sırasında duygu-durumun yükseldiği gözlenmiş ve bu etkilere SSS'de MAO enziminin inhibisyonunun yol açtığı anlaşılmıştır. 1960'lı yıllara gelindiğinde ise ilk olarak antipsikotik ilaç olarak geliştirilen ve yapısal olarak klorpromazine benzeyen imipramin'in antidepresan etkilere neden olduğu farkedilmiştir (Albayrak ve Ceylan, 2004; Perez-Caballero vd., 2019). Ayrıca antihipertansif bir ilaç olan rezerpin'in hastalarda depresif semptomların ortaya çıkmasına neden olduğu ve bu etkinin imipramin tarafından antagonize edildiği gözlenmiştir. Bahsedilen ilaçların keşfi ve bunların etki mekanizmalarına yönelik yapılan çalışmalar sonucunda monoamin hipotezi oluşturulmuştur (Perez-Caballero vd., 2019). Monoamin hipotezi depresyonun patofizyolojisinde SSS'de serotonin, noradrenalin ve/veya dopamin düzeylerinde azalmanın rol oynadığını öne sürmektedir (Delgado, 2000). Bu hipotez TSA'ların ve MAOI'lerin farklı mekanizmalarla monoamin nörotransmisyonunu arttırdığına dair bulgularla desteklenmiştir (Malhi ve Mann, 2018).

Serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik nöronların çoğu orta beyin ve beyin sapı çekirdeklerinde bulunur ve neredeyse tüm beyin bölgelerine yayılır. Bu anatomik yapılanma monoaminerjik sistemlerin duygu-durum, dikkat, biliş, ödül işleme, uyku ve iştah dâhil olmak üzere çeşitli beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Nitekim monoamin geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta monoamin konsantrasyonunu arttıran birçok molekülün klinik olarak etkili antidepresanlar olduğu bilinmektedir (Hasler, 2010; Jesulola vd., 2018).

2.5.1.1.1. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ilk kez 1950'li yılların başında kanda trombositlerde ve daha sonra SSS'de izole edilmiştir (Tamam ve Zeren, 2002). Serotonin sentezi periferde bağırsak nöronları ve enterokromafin hücrelerinde ve santral olarak beyin sapındaki rafe nöronlarında meydana gelir. Diyetle alınan triptofan serotoninin tek öncüsüdür. Santral serotonin sentezinin gerçekleşmesi için, triptofanın önce kan-beyin bariyerini (KBB) geçerek SSS'ye taşınması gerekir (Jenkins vd., 2016). Serotonin tek başına önemli fizyolojik etkilere sahip olmakla birlikte aynı zamanda melatonin hormonunun da öncüsüdür (Hensler, 2012).

Sinyal iletimi ve amino asit dizisine göre serotonin reseptörleri yedi ana tipte (5-HT₁₋₇) sınıflandırılır. 5-HT₃ reseptörü hariç tüm serotonin reseptörleri G-protein kenetli reseptör süper ailesine aittir (Bhatt vd., 2021). Klinikte kullanılan çeşitli ilaçların serotonin reseptörlerini hedef aldığı bilinmektedir (Bhatt vd., 2021). Serotonin'in sentezi, metabolizması veya alımındaki herhangi bir bozulmanın, şizofreni, depresyon, kompulsif bozukluklar ve öğrenme problemlerinin belirli semptomlarından kısmen sorumlu olduğu bildirilmiştir (Gupta vd., 2013; Bhatt vd., 2021).

Çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular serotonerjik sistemin depresyonun patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda depresyonda serotonerjik nöronların aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Postmortem ve pozitron emisyon tomografisi görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, ilaç kullanmayan depresyon hastalarının orta beyin ve amigdala bölgesinde serotonin taşıyıcısı (SERT) bağlanma bölgelerinin sayısındaki azalmanın yanı sıra hem presinaptik hem de postsinaptik 5HT'de azalma olduğunu göstermektedir. Ayrıca intihara meyilli depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda serotoninin ana metabolitinin (5-hidroksiindol asetik asit) düşük konsantrasyonlarda olduğu da saptanmıştır (Saveanu ve Nemeroff, 2012).

2.5.1.1.2. Noradrenalin

Noradrenalin diyetle alınan ve fenilalanininden de sentezlenebilen bir amino asit olan tirozinden başlayarak nöronlarda sentezlenir ve sinir terminallerindeki veziküllerde depolanır. Noradrenalinin etkilerinin sona erdirildiği ana mekanizma, yüksek afiniteli bir

taşıyıcı tarafından sinir terminaline geri alınmasıdır. Ayrıca noradrenalin inaktif ürünlere metabolize edilebilir. Bu süreçlerin herhangi birinin inhibisyonu, sinaptik noradrenalin seviyesinde bir artışa ve etkilerinin uzamasına neden olur (Bylund ve Bylund, 2014).

Noradrenalinin etkilerine aracılık eden adrenerjik reseptörler SSS'de en yoğun olarak hipotalamusta bulunmaktadır. α_1 reseptörler uyanıklık durumu, presinaptik α_2 oto reseptör sedasyon, postsinaptik α_2 reseptör ise dikkatin sürdürülmesinde önemliken β_1 ve β_2 reseptörler aktivatör nitelikte reseptörlerdir (Albayrak ve Ceylan, 2004). Noradrenerjik heteroreseptörler ayrıca glutamat, gama-aminobütirik asit (GABA), dopamin, serotonin, histamin ve oreksin nöronlarının yanı sıra glial ve immün hücrelerde de bulunur.

Noradrenalin birçok vücut fonksiyonunun modülasyonunda görev almaktadır (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016). Noradrenerjik sistemin uyarılma, stres tepkisi, dikkat, hafızanın güçlenmesi, immün yanıt, endokrin işlevler, uyku/uyanıklık, duygudurum ve ağrı eşiğinin düzenlenmesi gibi çok çeşitli beyin işlevlerinde rol oynadığı görülmektedir (Uğuz ve Yurdagül, 2002; Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016; Maletic vd., 2017).

Noradrenalinin depresyon ve stresteki rolü, santral noradrenerjik sistemin nöroanatomik yapısı ile bağlantılıdır. Noradrenerjik nöronlar beynin iki ana bölgesinde bulunur. Bunlar beyin sapında yer alan locus coeruleus (noradrenalin üreten nöronların en yüksek yoğunlukta olduğu bölge) ve lateral tegmental alandır. Locus coeruleus'tan talamus, korteks, amigdala, hipokampus ve hipotalamus gibi beynin korku ile ilgili bölgelerine çok sayıda projeksiyon vardır. Majör psikiyatrik hastalığın, özellikle stres kaynaklı hastalıkların ve depresyonun anatomik temelini anlaşılmada bu bölgelerin tümü anahtar konumdadır (Brunello vd., 2002).

Santral noradrenalin seviyesinin azalması, MDB tanılı hastalarda zevkte, ilgide, mutlulukta, uyanıklıkta, enerjide ve tutkuda azalma ve güven kaybı gibi olumlu duygusal kaynakların tükenmesi ile ilişkilidir. Depresif hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda, santral α_2 -adrenerjik otoreseptörlerin konformasyonunun arttığı ve locus coeruleus'ta noradrenalin taşıyıcısının bağlanma afinitesinin azaldığı bildirilmiştir. Yine intihar eden MDB tanılı hastaların frontal kortekslerinde α_2 -adrenerjik otoreseptörlerin mRNA seviyelerinde yükselme olduğu saptanmıştır. Bu durum, aşırı duyarlı presinaptik α_2 -adrenerjik otoreseptörlerin, noradrenalin ve serotonin salıverilmelerinde azalmaya katkıda bulunmaları ile ilişkilendirilmiştir (Liu vd., 2018).

2.5.1.1.3. Dopamin

Dopamin beyindeki farmakolojik etkilerini D₁-benzeri reseptör alt tipleri (D₁ ve D₅) D₂-benzeri reseptör alt tipleri (D₂, D₃ ve D₄) olmak üzere iki alt aileye ayrılan ve G-protein kenetli reseptörler aracılığıyla gerçekleştirir. D₁ ve D₂ dopaminerjik reseptörler, SSS'de en çok bulunan alt tiplerdir. Bu iki alt tipden de D₁ dopaminerjik reseptör en yaygın olanıdır. D₁ ve D₂ reseptörler, davranışsal aktivitenin pozitif düzenlenmesinde rol oynarken D₃, D₄, D₅ reseptörler, bazı durumlarda D₁ ve/veya D₂ reseptör fonksiyonunun muhtemel negatif modülasyonu ile inhibisyona neden olmaktadır (Dailly vd., 2004).

Dopamin SSS'de önemli bir nörotransmitterdir. Beyinde dört adet dopaminerjik yolak tanımlanmıştır. Bu yollardan mezolimbik yolak, beyin sapının ventral tegmental bölgesindeki dopaminerjik hücre gövdelerinden, nucleus accumbens gibi beyin limbik alanlarındaki akson terminallerine uzanır. Bu yolak emosyonel davranışlarda önemli rol oynar; özellikle bu dopaminerjik yolun hipoaktivitesinin, depresyon hastalarında değişmiş ödül sisteminin yanı sıra anhedoninin altında yatan nedeni olduğuna inanılmaktadır (Kulkarni ve Dhir, 2009; Leggio vd., 2013).

Anhedoni, ödül sistemindeki ve özellikle dopaminerjik sistemdeki işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilmiş tedavisi zor bir semptomdur. Dopaminerjik sistemin ödül tahmininde, motivasyonel uyarılmada ve koşullu teşvik uyarılarına yanıt vermede önemli olduğu bilinmektedir. Anhedoni MDB'nin temel semptomu olarak kabul edilir ve dopaminerjik sistem bu bozuklukta tanımlanan hedonik eksikliklerde çok önemli bir rol oynar. Temel ve klinik çalışmalar, depresyonda dopaminerjik sistemin eksikliklerini gösterse de bu eksikliklerin kaynağının muhtemelen düzenleyici afferent devrelerinin düzensizliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Belujon ve Grace, 2017). Dopaminerjik sistemin depresyondaki düzensizliği, dopamin ve dopamine bağlı metabolit düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarından nörogörüntüleme ve nöroendokrin çalışmalara kadar çeşitli raporlarla desteklenmiştir (Leggio vd., 2013).

Çeşitli kanıtlar majör depresyonda dopaminerjik nörotransmisyonun azalmasının rolünü desteklemektedir. Özellikle şiddetli depresyonu olan denekler üzerinde yapılan post mortem araştırmalar, hem BOS'da hem de duygudurum ve motivasyona aracılık eden beyin bölgelerinde dopamin metabolitlerinin konsantrasyonlarını azaldığını göstermiştir. MAOI'ler ve pramipeksol (D₂/D₃ reseptör agonisti) gibi doğrudan dopaminerjik nöronlar veya reseptörler üzerinde etkili olan ilaçların etkinliği, temel

dopamin işlev bozukluğundan kaynaklanan depresyon alt türlerinin var olduğunu düşündürmektedir (Dunlop ve Nemeroff, 2007; Kulkarni ve Dhir, 2009). Depresyonda görülen dopaminerjik sistem değişikliklerine ilişkin diğer bir kanıt, santral dopaminerjik sistem disfonksiyonunun neden olduğu patolojiler olan şizofreni ve Parkinson hastalığında depresyonun yaygın görülmesidir. Ayrıca beyin görüntüleme çalışmaları ve postmortem çalışmalarda, dopamin taşıyıcılarının bağlanma bölgelerinde azalma ve postsinaptik D₂/D₃ reseptör yoğunluğunda artış belirlenmiştir. Bu bulgular azalmış dopamin nörotransmisyonunun göstergesidir (Dailly vd., 2004; Saveanu ve Nemeroff, 2012).

Günümüzde dünya çapında depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan çoğu antidepresan ilaç monoamin hipotezine göre geliştirilmiştir. Bununla birlikte bu hipotezin antidepresanlara verilen yanıtın gecikmesi gibi açıklamakta yetersiz kaldığı bazı noktalar bulunmaktadır. Monoamin hipotezine dayalı olarak geliştirilen, sinaptik aralıkta monoamin seviyesini arttırdığı kabul edilen antidepresanların hızla etki göstermesi beklenirken, depresyon belirtileri üzerindeki terapötik etkilerini görmek için genellikle 2-4 haftalık bir süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca majör depresyon hastalarının %30 kadarının klinik kullanımdaki antidepresanlara dirençli olduğu bilinmektedir (Boku vd., 2018). Serotonin geri alımını artıran bir ilaç olan tianeptin antidepresan etki gösterirken (Alamo vd., 2019), amfetamin ve kokain gibi monoaminlerin geri alımını inhibe eden bileşiklerin antidepresan özelliklere sahip olmaması, antidepresan etkinin altında yatan mekanizmaların sadece sinaptik aralıktaki monoamin seviyelerinin artırılmasıyla açıklanamayacağına işaret etmiştir (Kotan vd., 2009).

Nörobilim alanında yapılan çeşitli çalışmalar, monoaminlere ek olarak başka nörotransmitter sistemlerinin duyudurum bozukluklarının nörobiyolojik özelliklerine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Güncel prelinik ve klinik araştırmalar depresyonda GABA ve glutamat gibi amino asit nörotransmitterin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (Kendell vd., 2005).

2.5.1.2. GABAerjik sistem

GABA sağlıklı insan beyinde bol miktarda bulunur ve yaygın dağılım gösterir. Tüm sinapsların yaklaşık üçte birinin GABAerjik olduğu tahmin edilmektedir. İşlevi bakımından diğer nörotransmitter sistemlerle yakından bağlantılı olan GABA'nın monoaminerjik ve kolinerjik yollarla etkileşimleri iyi bilinmektedir. Ayrıca enerji

metabolizmasında bir ara madde olarak da görev alır. Diğer nörotransmitter sistemlerle etkileşimi ve beyindeki ana inhibitör nörotransmitter rolü nedeniyle GABA, bir dizi davranışsal ve fizyolojik mekanizmayı modüle eder (Tunnicliff ve Malatynska, 2003; Kendell vd., 2005).

Depresyonun GABAerjik eksiklik hipotezi, beyindeki GABA konsantrasyonunun azaldığını, GABAerjik internöronların işlevinin bozulduğunu, GABA_A reseptörlerinin ekspresyonunun ve işlevinin değiştiğini ve değişmiş klorür homeostazının neden olduğu GABAerjik iletimdeki değişikliklerin depresyonun etiolojisine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (Luscher ve Fuchs, 2015).

Antiepileptik bir ilaç olan valproik asid'in (indirekt GABA agonisti) bipolar depresyon tedavisinde etkili bulunması GABA'nın depresyonda önemine işaret eden ilk klinik kanıt olmuştur (Uzday, 2004). Çeşitli çalışmalarda MDB hastalarının BOS'unda ve depresyonla ilişkili beyin bölgelerinde GABA düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (Kendell vd., 2005; Duman vd., 2019; Prévot ve Sibille, 2021). Beyinde duygudurum bozukluklarında en önemli hassasiyet faktörü olan stresin kontrolünde, GABA'nın önemli rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Ironside vd., 2021; Lowes vd., 2021). Kronik stresin GABAerjik sinaptik aşırımda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Luscher vd., 2011). Ayrıca hayvan modellerinde GABA'nın monoaminlerin salımına neden olduğu ve MAO enziminin bir inhibitörü ve substratı olan fenelzin'in de kortikal GABA seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir (Goldberg vd., 2014).

2.5.1.3. Glutamerjik sistem

Beyindeki başlıca eksitatör nörotransmitter olan glutamat öğrenme, bellek gibi birçok bilişsel fonksiyonlarda, beyin gelişiminde, nöronal yaşamda, nöronal farklılaşmada, nöronal göçte ve akson oluşumunda önemli görevler almaktadır (Özdemir ve Özdemir, 2016). Glutamat etkisini iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini uyarak göstermektedir. İntrinsik katyon geçirgen kanallara sahip iyonotropik reseptörleri N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri olarak 3 sınıfa ayrılır. G proteini alt birimleri yoluyla nöronal ve glial uyarılabilirliği değiştiren üç metabotropik G protein-kenetli glutamat reseptörü (mGluR) grubu vardır. Ayrıca beyinde iki glial glutamat taşıyıcısı bulunmaktadır (Meldrum, 2000; Tural ve Önder, 2002; Miladinovic vd., 2015).

Neokorteksteki sinapsların yaklaşık %80'ini glutamaterjik nöronlar oluşturur. Sinapslardan salıverilen glutamat postsinaptik uyarılabilirlik ve nöroplastisitede değişikliklere neden olur. NMDA reseptör sinyali eksitasyon, nörotrofik fonksiyon gibi çeşitli yanıtlara neden olur ve hatta apoptoz yolaklarını aktive edebilir. NMDA reseptörünün anormal aktivitesi nöronlar üzerinde zararlı etkilere neden olur. NMDA reseptörlerinin, aşırı glutamat salınımı veya bozulmuş sinaptik klirens sonucu aşırı uyarılması, eksitotoksisite ile nöronların ölümüne yol açar (Sarawagi vd., 2021).

Glutamaterjik nörotransmisyonundaki değişikliklerin depresyonun patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Moriguchi vd., 2019). Glutamatın salıverilmesinin ve/veya reseptör fonksiyonunun azaltılması, daha etkin antidepresan tedavilerin geliştirilmesinde umut vaadeden bir mekanizmadır (Del Río ve Frechilla, 2005; Kotan vd., 2009). Nitekim prototip duygudurum düzenleyicisi olan lityumun tekrarlı uygulanmasının glutamatın geri alımını arttırdığı ve glutamat reseptör fonksiyonunu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca diğer etkilerinin yanı sıra glutamat salınımını azaltan bir antikonvülzan ajan olan lamotrijin'in de antimanik ve antidepresan etkinliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Del Río ve Frechilla, 2005).

NMDA reseptör antagonisti ketamin'in tek doz intravenöz infüzyonunun, tedaviye dirençli depresyon hastalarında hızlı, güçlü ve güvenli antidepresan etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Ketamin'in kaydadeğer ölçüde antianhedonik etkinliğe sahip olduğu ve depresyona bağlı intihar oranını azalttığı gösterilmiştir. Ketamin'in söz konusu etkileri; yeni glutamat bazlı terapötik hedeflere yönelik araştırmaların genişlemesine yol açmıştır (Corrigan ve Pickering, 2019; Kadriu vd., 2019). Yakın zamanda antidepresanlara dirençli depresyonun tedavisi için standart antidepresan tedaviye ek olarak intranazal esketamin spreyi kullanımı ABD ve Avrupa'da onaylanmıştır (Iqbal ve Mathew, 2020; Jelen ve Stone, 2021).

SSS'nin başlıca eksitator ve inhibitör nörotransmitterleri olan glutamat ve GABA seviyelerindeki dengesizlik, MDB dâhil olmak üzere farklı nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Reseptör alt birimlerinin azalmış ekspresyonu, azalmış glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyon ve değişen enerji metabolizmasının, depresyonun ilerlemesinde kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir (Sarawagi, vd., 2021). Ayrıca hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) eksprese eden nöronlardaki eksitator glutamaterjik ve inhibitör GABAerjik sinaptik girdiler depresyon ile yakından ilişkisi olduğu bilinen stres hormonları ile de ilişkilendirilmiştir. Örneğin sıçanların

paraventriküler nucleusuna glutamat uygulamasının, CRH salgılanmasını uyarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteron serum seviyelerinde artışlara neden olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan kronik stresin paraventriküler nucleusda bulunan parvosellüler nöronlar üzerindeki GABAerjik tonusu/sinyali azalttığı da gözlemlenmiştir (Bao vd., 2012).

2.5.1.4. Nöropeptidler

Nöropeptidler nöromodülatör ve nörohormon işlevlerinin yanı sıra lokal olarak nörotransmitter işlevi bulunan kısa zincirli proteinlerdir (Akdemir vd., 2002).

Nöropeptitler nöronlardan sinyal molekülleri olarak salınır ve uyarılabilir hücreler üzerindeki nörotransmitterleri veya modülatörleri etkiler. Nöropeptitler hem beyinde hem de periferde bulunur; hücre sinyalizasyonunda görev alır ve reseptörlerle etkileşime girerek diğer hücreler üzerinde etkilerin ortaya çıkmasında rol oynar. Günümüzde 100'den fazla nöropeptid tanımlanmış ve incelenmiştir (Rana vd., 2022).

1981'de HPA ekseninin ana modülatörü olduğuna inanılan ve strese yanıtta önemli rol oynayan 41 amino asitli bir nöropeptid olan CRH izole edilmiş, ardından sinapslarda nörotransmisyon modülatörleri olarak işlev gördüğü bilinen çok sayıda nöropeptid tanımlanmıştır. CRH gibi beyindeki diğer birçok nöropeptidin de stres tarafından modüle edildiği bilinmektedir. Nöropeptitler nöromodülatör özellikleri nedeniyle psikiyatrik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir klinik öneme sahiptirler. Nöropeptitler aşağıdaki gibi kategorize edilebilir (Rana vd., 2022):

- Bağırsak-beyin peptitleri (P maddesi, kolesistokinin, galanin, nöropeptid Y)
- Hipotalamik hormonlar (Kortikotropin salgılatıcı hormon, melanin konsantr edici hormon)
- Hipofiz hormonları (Vazopresin, ACTH)
- Opioid peptitler (Met-enkefalin, lö-enkefalin, α -endorfin, dinorfin)
- Çok yönlü nöropeptidler (Bradikinin)

Depresyonda klasik nörotransmitterlerin yanı sıra bazı beyin bölgelerinde nöropeptitlerin de değiştiği bildirilmiştir. MDB'de P maddesi, CRH ve tiotropin salgılatıcı hormon gibi nöropeptidlerin hiperaktivitesi ve nöropeptid Y ve galanin gibi nöropeptidlerin hipoaktivitesi raporlanmıştır (Werner ve Coveñas, 2010).

Nöropeptitlerin örneğin CRH ve arjinin vazopresin (AVP) ve oksitosinin sadece endokrin, otonomik ve üst beyin fonksiyonlarının entegrasyonunda önemli bir rol oynamadığını, aynı zamanda depresyonun belirti ve semptomlarına da katkıda bulunduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Parvosellüler nöronların bazıları, median eminensten hipofizinin ön lobuna portal kapillerlere nörohormonlar olarak hem CRH hem de AVP salgılar. Hipotalamik paraventriküler nucleusun parvosellüler nöronlarından salgılanan CRH, HPA ekseninin temel itici gücüdür. CRH nöronlarının bir kısmı diğer beyin bölgelerine projeksiyon yapar. Depresyon semptomlarına katkıda bulunan santral CRH'dir. Kemirgenlerde intraserebral CRH enjeksiyonunun, gıda alımında azalma, cinsel aktivitede azalma, uyku ve motor davranışların bozulması ve kaygının artması gibi davranış değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir (Bao vd., 2012). AVP, ACTH salınma aktivitesini ve adrenal bezden kortikosteroid üretimini potansiyalize eder. Bu nedenle, CRH, AVP ve HPA eksen aktivitesi arasında yakın bir etkileşim vardır. AVP'nin aksine, oksitosinin insanlar dahil çeşitli türlerde bazal HPA eksen aktivitesini inhibe ettiği ve HPA ekseninin stres kaynaklı aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Bao vd., 2012).

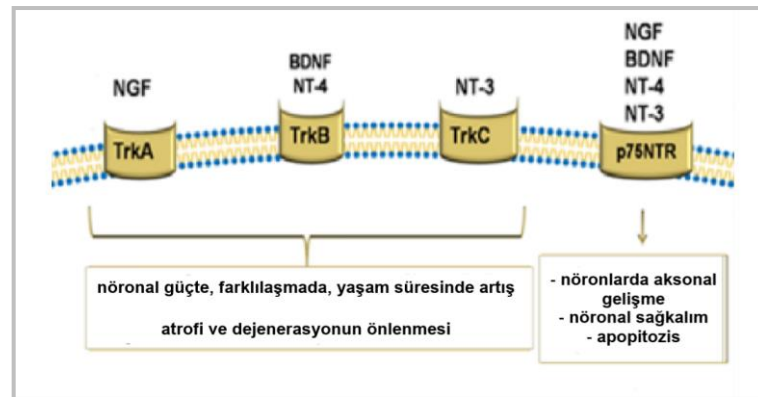
SSS nöronlarında yaygın dağılım gösteren bir nöropeptid olan galanin (GAL) duygudurum düzenlemesi de dâhil olmak üzere bir dizi fonksiyonel süreçlere katılır. Deney hayvanlarında lateral ventriküle (*i.c.v.*) uygulanan GAL'ın ventral limbik korteks, hipokampal formasyon ve fronto-parietal korteks, dorsal rafe serotonerjik sinir hücreleri üzerindeki doğrudan inhibitör etkileri yoluyla serotonin metabolizmasını azalttığı bildirilmiştir. Serotonin (özellikle 5-HT_{1A}) ve GAL reseptörlerinin pre- ve postsinaptik düzeyde etkileşime girdiği, bu yüzden GAL₁-GAL₂-5-HT_{1A} heteroreseptör komplekslerini hedefleyen ilaçların depresyonda yeni tedavi yaklaşımı olabileceği bildirilmiştir (Millón vd., 2017).

2.5.1.5. Nörotrofik faktörler

Nörotrofik faktörler nöronları besleyen, nöronların gelişimini, hayatta kalmasını ve yenilenmesini destekleyen büyüme faktörleridir. Tanımlanmalarından bu yana NTF'lerin nöron dışı dokularda da eksprese edildiğini ve bu dokularda hayatta kalmayı, inflamasyonun baskılanmasını, proliferasyonu ve farklılaşmayı düzenlediğini gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır (Xiao ve Le, 2016).

Nörotrofik faktörler nöronal ağların oluşumunda ve nöronal plastisitenin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Nörotrofik faktörler arasında sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin (NT)-3 ve NT-4'ten oluşan nörotrofin ailesi en iyi karakterize edilenidir. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailelerinin üyeleri gibi diğer faktörler de nöronal plastisiteyi düzenler (Castrén vd.,2007). Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ailesi, siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ve lösemi inhibitör faktör gibi nöropoietik sitokinler de nörotrofik faktör ailesinin üyeleri olarak kabul edilir (Xiao ve Le, 2016).

Nörotrofik faktörlerin depresyonun hem patofizyolojisinde hem de tedavisinde rol oynadığı bilinmektedir (Castrén vd., 2007; Gümrü ve Arıcıoğlu, 2012). Söz konusu faktörler beyindeki nöronal plastisitenin (çift yönlü) düzenlenmesinde etkilerini, iki farklı reseptör tipine bağlanarak gerçekleştirirler Nöronal hayatta kalma, akson dallanması ve uzaması, dendritik filizlenme, sinaptojeniz ve uzun dönem potansiyalizasyon (long-term potentiation, LTP) gibi "anabolik" plastik değişiklikler, tirozin kinaz (Trk) reseptörlerinin aktivasyonu ile sağlanır. Buna karşılık, hücre ölümü, sinaptik kayıp ve uzun süreli depresyon gibi "katabolik" plastik tepkiler, pan-nörotrofik reseptör 75'in (p75) aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir (**Şekil 2.3**) (Gümrü ve Arıcıoğlu, 2012).



Şekil 2.3. Nörotrofik faktörler, reseptörleri ve işlevleri. Etkilerini 3 tip Trk reseptörü (TrkA, TrkB, TrkC) ve p75'i bağlayarak gösterirler.

2.5.1.6. Stres ve nöroendokrin düzenleme

Stres “olumsuz dış etkilere yanıt olarak ortaya çıkan zihinsel veya duygusal olarak yıkıcı veya üzücü bir durum” ve “böyle bir duruma neden olan bir uyaran veya durum”

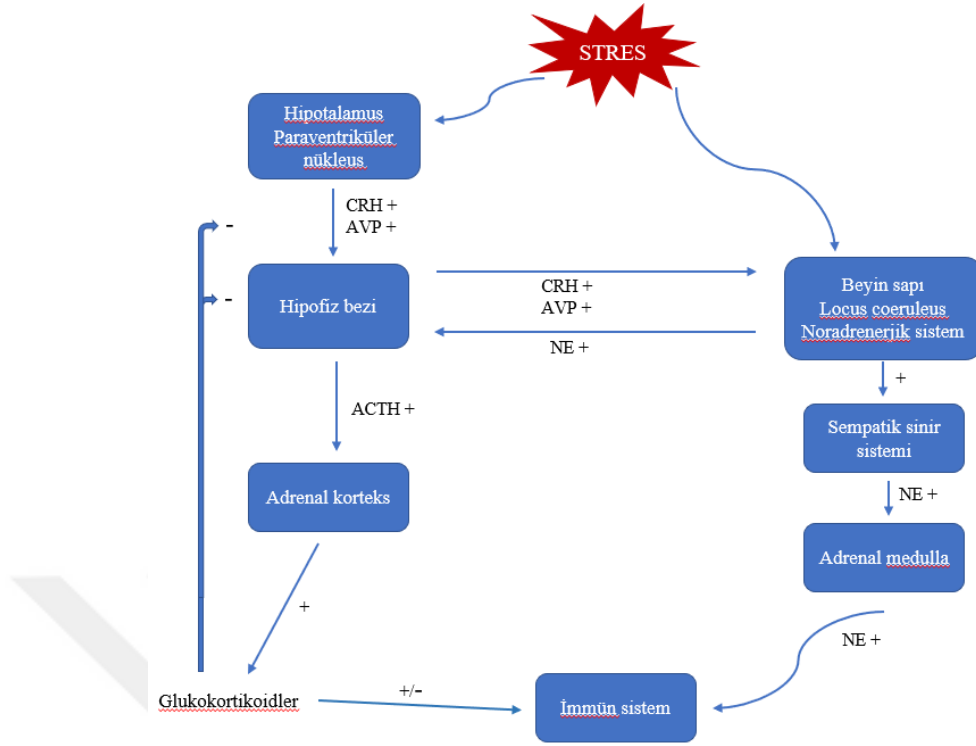
olarak tanımlanır. Stres ile psikiyatrik bozukluklarda görülen nörobiyolojik değişiklikler arasındaki ilişkileri ortaya koyan araştırmaların ana odaklarından biri hem stres yanıtının bir belirteci hem de ek patofizyolojik değişikliklerin bir aracısı olarak HPA ekseninin rolü olmuştur (Mello vd., 2003). HPA eksenini, vücut homeostazının korunmasında ve vücudun strese tepkisinde önemli bir rol oynamaktadır (Mikulska vd., 2021).

Stresörler tarafından aktive edilen başlıca yollar HPA eksenini ve sempatik sinir sistemidir. Nörosensoryel sinyaller hipotalamusun paraventriküler nucleusu ve locus coeruleus-noradrenalin merkezinde işlenir. Yanıt olarak hipotalamus, HPA eksenini aktive eden CRF ve AVP salgılar. Hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan ACTH adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımını indükler. Artan kortizol seviyesi, negatif feedback mekanizması ile CRH ve ACTH salgısının inhibisyonuna yol açar. HPA ekseninin önemi esas olarak kortizolün etkisine dayanmaktadır. Kortizol stresli durumlarda vücudun savunma tepkisi olarak salgılanır; inflamatuvar yanıtı azaltır, glukoneojenezi uyarır ve vücudu bağışıklık sisteminin aşırı yanıtından korur (Mikulska vd., 2021).

Sempatik sinir sisteminin CRF tarafından aktivasyonuna ise, beyin sapındaki locus coeruleus'un doğrudan innervasyonu aracılık eder, bu da beyin ve periferik dokular boyunca yaygın olarak noradrenalin salınımına yol açar. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ayrıca hipotalamik paraventriküler nucleus tarafından CRF salınımını uyarır. Sistemin bir bileşeninin aktivasyonunun diğer bileşenleri uyarmasıyla sonuçlanan strese yanıt sistemi, pozitif, çift yönlü feed-back döngüsü ile çalışmaktadır (Reiche vd., 2004; Thomas ve Lena, 2010; van Bodegom vd., 2017; Mikulska vd., 2021).

HPA eksenini psikososyal, bağlamsal, genetik ve gelişimsel faktörler tarafından şekillendirilen ve bunlarla etkileşime giren karmaşık bir sistemdir. Bu sistem, akut strese yanıt vermemize yardımcı olur, ancak aynı zamanda tekrarlanan stres deneyimlerine yanıt olarak uzun vadeli değişikliklere uğrar. Bu uzun vadeli değişiklikler özellikle depresyon etiyolojisinde önemli olabilmektedir (Mayer vd., 2018). Stresli yaşam olayları, hassas bireylerde depresif dönemleri hızlandırabilir ve istismar veya ihmal biçimindeki çocukluk dönemi stresi, yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon riskini artırır (Dean ve Keshavan, 2017).

Sinir sistemi, endokrin ve immün sistemler arasındaki etkileşim **Şekil 2.4**'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Sinir, endokrin ve immün sistemler arasındaki etkileşim. +, stimülasyon; –, inhibisyon; +/-, stimülasyon ve inhibisyon (Reiche vd., 2004).

Depresyon hastalarında strese yanıtla ilişkili HPA ekseninde çeşitli anormallikler bildirilmiştir. Bu değişikliklerin bazıları, hipotalamusun paraventriküler nucleus’undan aşırı CRF salgılanması, HPA ekseninin bozulmuş negatif feed-back mekanizması, büyümüş adrenal bezler ve hiperkortizolemi olarak sıralanabilir. Medial prefrontal korteks, hipokampus ve amigdala, glukokortikoidlerin artışından etkilendiği gösterilen üç beyin bölgesidir. Medial prefrontal korteks yönetsel işlevlerde ve duyguların işlenmesinde, hipokampus bellek ve öğrenmede, amigdala ise duyguların işlenmesinde rol oynar (Dean ve Keshavan, 2017). Kronik stresin prefrontal korteksin belirli katmanlarının dejenerasyonunu indüklediği, piramidal nöronların dendritik yoğunluğunu azalttığı ve medial prefrontal kortekste GABA internöronlarının transkripsiyonel aktivitesini arttırdığı ve bu alandaki aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Medial prefrontal korteks amigdala gibi subkortikal bölgeler tarafından üretilen duyguların bilişsel işlenmesinde rol oynadığından, bu alandaki azaltılmış aktivite, olumsuz duygulanımların yetersiz işlenmesine yol açar. Ayrıca artan kortizol seviyeleri, hipokampusun değişen bir ortama uyum sağlama yeteneğini bozar (Alfarez vd., 2002; Cerqueira vd., 2005; Dean ve Keshavan, 2017).

2.5.1.7. *İnflamasyon ve depresyon*

Sistemik incelemeler ve meta-analizler, sağlıklı kontrollere kıyasla depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda dolaşımdaki C-reaktif protein (CRP) ve diğer inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonlarının yükseldiğini göstermektedir (Ye vd., 2021). Depresyon ve inflamasyon arasında pozitif bir feedback olduğu; psikolojik stresin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini arttırırken, inflamasyonun da depresyona ve psikolojik strese neden olduğu bildirilmiştir. Depresyon ve inflamasyon arasındaki çift yönlü ilişki, depresyon ve inflamatuvar bozukluklar arasındaki klinik ilişki ile de paralellik göstermektedir. İnflamatuvar bir hastalığa sahip bireylerde depresyon görülme oranları daha yüksek seyretmektedir. Ayrıca antiinflamatuvar ajanların, antidepresanlarla tedaviye ek olarak başarıyla kullanılabileceği bildirilmiştir. Örneğin sedef hastalığının tedavisinde kullanılan antiinflamatuvarların, sedef hastalığı semptomlarındaki değişiklikten bağımsız olarak depresif semptomları azalttığı gösterilmiştir (Dean ve Keshavan, 2017).

Beyin uzun süre KBB nedeniyle “immün ayrıcalıklı” bir organ olarak kabul edilmiştir. Ancak bu bağışıklık durumu gerçeklikten uzaktır ve yaşa ve beyin bölgesine göre değişmektedir. Ayrıca beyin koroid pleksus ve meninkslerde bulunan makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerini içerir. Mikroglial hücreler olarak bilinen beyin parankimal makrofajları, diğer doku makrofajlarına kıyasla daha hareketsizdir ancak inflamatuvar uyaranlara, proinflamatuvar sitokinleri ve PG’leri üreterek yanıt verebilir (Dantzer vd., 2008).

Sitokinler KBB’den serbestçe geçemeyen nispeten büyük moleküller olmasına rağmen, periferik sitokinler en az dört mekanizmayla beyne sinyal göndermeye devam edebilir. Birinci yolak afferent sinirleri içerir: Lokal olarak üretilen sitokinler, abdominal ve viseral enfeksiyonlar sırasında vagal sinirler ve oro-lingual enfeksiyonlar sırasında trigeminal sinirler gibi birincil afferent sinirleri aktive eder. Bu sinirler inflamatuvar yanıtın saptanması ve inhibisyonunda önemli immünomodülatör rollere sahiptir. İkincisi olan humoral yolakda, sirkumventriküler organlarda ve koroid pleksusta bulunan makrofaj benzeri hücreler üzerindeki Toll-benzeri reseptörler (Toll-like receptors; TLR) dolaşımdaki patojenle ilişkili moleküler paternlere yanıt verir. Ayrıca sirkumventriküler organlar KBB dışında yer aldığından sitokinler difüzyon yoluyla beyne girebilir. Üçüncü bir yol KBB’deki sitokin taşıyıcılarını içerir. Sistemik dolaşımdaki aşırı düzeydeki

proinflamatuar sitokinler, bu doyurulabilir taşıma sistemleri aracılığıyla beyne geçebilir. Son olarak dördüncü bir yol perivasküler makrofajlar ve beyin venüllerinin endotelial hücreleri üzerinde bulunan IL-1 reseptörlerini içerir. Bu IL-1 reseptörlerinin dolaşımdaki sitokinler tarafından aktivasyonu, PGE₂'nin lokal üretimi ile sonuçlanır (Dantzer vd., 2008; Han ve Yu 2014).

Majör depresyon hastalarında periferik kanda inflamatuvar markerların arttığı; beyne ulaşan inflamatuvar sitokinlerin, nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyonlar ve sinirsel plastisite dâhil olmak üzere depresyonda yer aldığı bilinen hemen her patofizyolojik olayla etkileşime girdiği gösterilmiştir. Beyindeki inflamatuvar yolların aktivasyonunun, depresif bozuklukları karakterize eden nöropatolojik bulgularla tutarlı olarak, eksitotoksisiteye ve glial elementlerin kaybına yol açan oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nörotrofik desteğin azaldığı ve glutamat salınımında veya geri alımında değişikliklerin olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon ve depresyon arasındaki bağlantıyı daha da somutlaştıran veriler, duygudurum bozukluklarının iyi bilinen bir tetikleyicisi olan psikososyal stresin, kısmen sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla nükleer faktör kappa B (NF-κB) dahil olmak üzere inflamatuvar sinyal moleküllerini uyarabildiğini göstermektedir (Miller vd., 2009).

2.5.1.7.1. Depresyonda proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler

Sitokinler immün yanıt ve inflamasyona aracılık eden düzenleyici sinyal proteinleridir. Proinflamatuar sitokinler (IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α) ve anti-inflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-β1) olarak iki gruba ayrılabilir. Genel olarak proinflamatuar sitokinler sistemik inflamasyona aracılık eder ve hastalığa karşı inflamatuvar yanıtın başlatılmasında rol oynar. Antiinflamatuar sitokinler ise inflamasyonu azaltmak ve iyileşmeyi desteklemek için bu etkileri antagonize eder. Ayrıca bazı sitokinler ikili rol oynar. Beyinde sitokinler astrositler, mikrogliya ve nöronlar tarafından üretilebilir. Beyinde interferon (IFN)-α, IFN-γ, TNF-α, TNF-β, eritropoietin, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 gibi çoğu sitokin sentezlenebilir ve salınabilir. Sitokinler ayrıca KBB'nin endotel hücreleri tarafından da üretilir. Beyinde üretilen sitokinlerin yanı sıra periferik sitokinlerin de inflamasyonun duygudurum düzenlemesi üzerindeki etkisine ve depresyonun patogenezinin aracılık ettiği bilinmektedir (Han ve Yu, 2014). Son yıllarda yapılan araştırmalarda depresif bozuklukların, başlıca TNF-α ve IL-6 dâhil olmak üzere birçok

proinflamatuvar sitokinin merkezi ve periferik konsantrasyonundaki artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. “Sitokin kaynaklı depresyon teorisi” ile uyumlu olarak, hastalık semptomlarının ortaya çıkmasında inflamatuvar faktörler çok önemli bir rol oynamaktadır (Gałecki ve Talarowska, 2018). Sitokin sinyali, nöroendokrin, monoaminerjik ve oksidatif stres sistemleri üzerinde çok sayıda biyolojik olayı tetiklemektedir. Bu sistemlerdeki değişiklikler daha sonra “hastalık davranışına” (depresif ruh hali, yorgunluk, iştahsızlık) yol açabilmekte ve bazı durumlarda klinik olarak depresyona kadar ilerlemektedir (Suneson vd., 2021).

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında majör depresyon hastalarında, akut faz proteinleri, kemokinler, adezyon molekülleri ve PG’ler gibi inflamatuvar mediyatörlerin periferik kan konsantrasyonlarında yükselmelerin yanı sıra, inflamatuvar sitokinlerin ve bunların periferik kanda ve BOS’daki çözünür reseptörlerinde yükselmeler de dahil olmak üzere inflamasyonun tüm temel özelliklerini gösterdikleri bulunmuştur. İnflamatuvar markerların yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu ve uyku bozukluğu gibi depresyon semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin depresyon hastalarında uyku düzensizliği ve uyku yoksunluğu, IL-6 seviyesinde artışla ve inflamatuvar yanıtın başlangıcında primer transkripsiyon faktörü olan NF- κ B’nin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyon ve depresyon alanındaki araştırmalar, majör depresyonda en güvenilir periferik biyomarkerlardan IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi doğuştan gelen bağışıklık yanıtına aracılık eden sitokinlere odaklanmıştır (Miller vd., 2009). Periferik bir enfeksiyona yanıt olarak doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, beyinde proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Beyindeki glial ve makrofaj-benzeri hücreler periferik enfeksiyona, lökositler tarafından üretilenlerle aynı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri sentezleyerek yanıt verir ve hastalık davranışına neden olur. Sistemik enfeksiyonlar, kanser veya otoimmün hastalık durumlarda periferik bağışıklık sisteminin uzun süreli aktivasyonu, beyne giden immün sinyaller aracılığıyla hastalığın alevlenmesine ve yatkın kişilerde depresyon semptomlarının gelişmesine yol açabilir. Bu durum fiziksel hastalığı olan kişilerde depresyon prevalansındaki artışı açıklayabilir (Dantzer vd., 2008).

İnflamatuvar markerları depresyon semptomlarıyla ilişkilendiren verilere ek olarak çeşitli kanıtlar sitokinlerin (veya LPS gibi sitokin indükleyicilerin) hem akut hem kronik uygulamasının majör depresyon semptomlarıyla örtüşen davranışsal semptomlara neden olabileceğini göstermektedir. Sitokinlere uzun süreli maruz kalmanın da insanlarda

belirgin davranışsal değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Miller vd., 2009). Depresyon, IFN- α tedavisi sırasında tedavinin kesilmesine yol açabilecek şiddette önemli bir komplikasyon olarak görülmektedir. Örneğin enfeksiyon hastalıklarının veya kanserin tedavisi için kronik IFN- α tedavisi alan hastaların yaklaşık üçte birinde klinik olarak anlamlı depresyon gelişmektedir. SSGİ ile antidepresan ön tedavisinin, kronik hepatit C enfeksiyonu veya malign melanomlu hastalarda IFN ile ilişkili depresyon insidansını ve şiddetini düşürdüğü raporlanmıştır (Patten, 2006; Morasco vd., 2007; Sarkar ve Schaefer, 2014).

Antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-10'un majör depresyon hastalarında sıklıkla yükseldiği, TGF- β 'nın ise anlamlı bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir (Köhler vd., 2017).

2.5.1.7.2. Sitokinlerin HPA-ekseni ve nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkisi

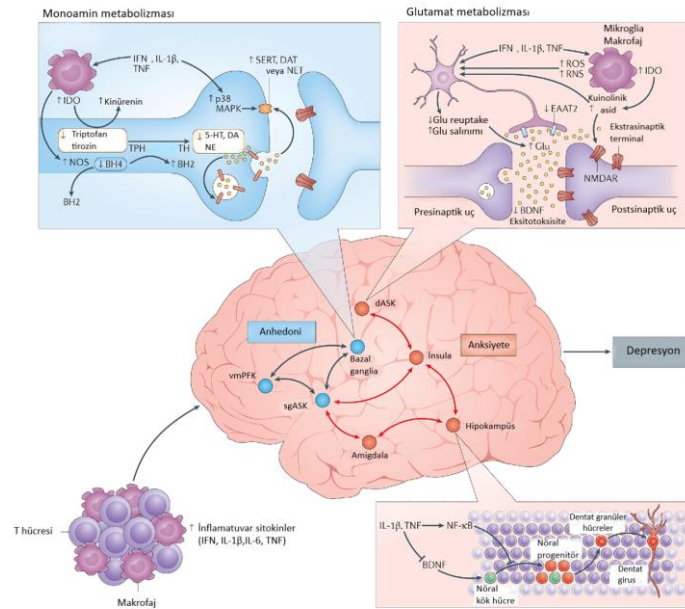
Mezensefalik çekirdeklerdeki biyojenik monoaminlerin, yani dopamin, noradrenalin ve serotonin metabolizmasındaki değişiklikler, sitokinlerin depresyon etiyolojisinde olası potansiyel yolları olarak görülmektedir. Ayrıca sitokinler, doğrudan HPA eksenini uyararak ve dolaylı olarak glukokortikoid reseptörlerinin duyarlılığını değiştirerek aşırı kortizol salgılanmasına yol açar (Gałecki ve Talarowska, 2018).

Beypinde inflamatuvar yanıt, nörotransmitter sistemlerini etkileyen metabolik ve moleküler yolları; bu da depresyon dâhil çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda karakterize davranışları düzenleyen nöral devreleri etkileyebilir. Moleküler düzeyde INF, IL-1 β ve TNF dâhil proinflamatuvar sitokinler, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonu yoluyla serotonin, dopamin ve noradrenalin nörotransmitterlerinin presinaptik geri alım transporterlerinin ekspresyonunu ve işlevini artırarak monoaminlerin kullanılabilirliğini azaltabilir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler, sitokin kaynaklı oksidatif strese oldukça duyarlı olan ve nitrik oksit sentaz ile nitrik oksit üretiminde yer alan tetrahidrobiopterin gibi enzimatik kofaktörleri azaltarak monoamin sentezini azaltabilirler (Miller vd., 2016).

İnflamasyonla ilişkili depresyon için bir diğer mekanizma makrofaj ve mikrogliya gibi miyeloid hücreler tarafından sentezlenen bir enzim olan indoleamin 2,3 dioksijenazın (IDO) aktivasyonu ile triptofanın serotonin sentezinden uzaklaştırılmasıdır. Pro-inflamatuvar sitokinlerin (esas olarak TNF- α ve INF- γ), IDO ve triptofan dioksijenaz

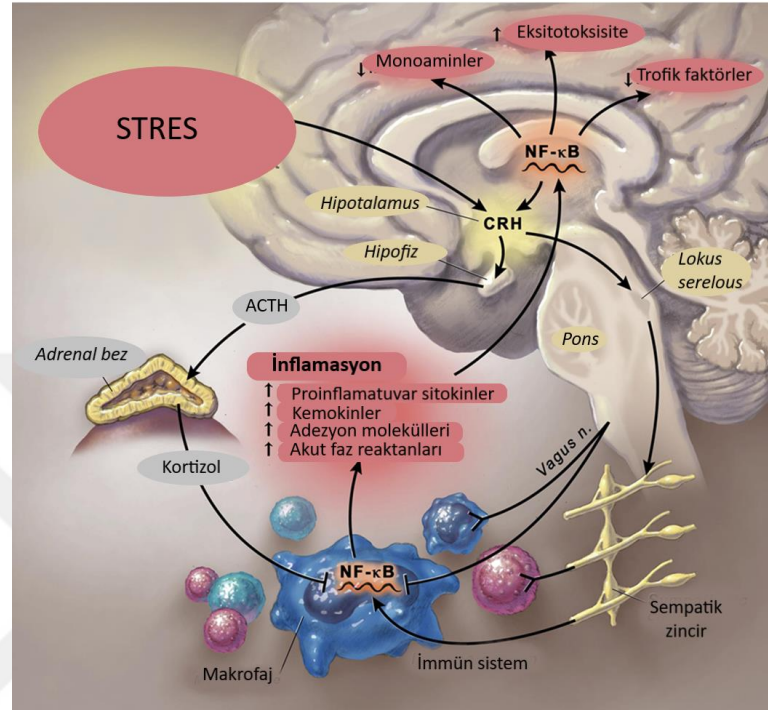
(TDO) aktivitesini indüklediği bilinmektedir.IDO periferde ve beyinde yaygın olarak dağılım gösterirken, TDO büyük ölçüde karaciğerle sınırlıdır. Bu enzimler, triptofanı kinürenin yolağıyla metabolize eder, son ürün olarak nörotoksinler kinolinik asit ve 3-hidroksikinürenin metabolitleri oluşur. Bu yolağın aktivasyonu öncelikle depresyonda kritik öneme sahip serotoninin sentezi azalmaktadır. Ayrıca her iki son ürün de NMDA reseptör agonistleri olarak davranır ve glutamaterjik sinir iletimini değiştirerek depresyon benzeri davranışı indükleyebilir (Leonard, 2007; Dantzer vd., 2008). Astrositik glutamat geri alımında sitokin kaynaklı olarak görülen azalmanın yanı sıra glutamat salınımının uyarılması, bu eksitator bir amino asitin konsantrasyonunda aşırı bir artışa yol açar. Aşırı glutamat özellikle ekstrasinaptik NMDA reseptörlerine bağlandığında, BDNF'in azalmasına ve eksitotoksisteye yol açabilir (Miller vd., 2016). Kanıtlar inflamatuvar sitokinlerde kronik, düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili artışların, ödül için çaba harcama isteğinin azalmasıyla ilişkili olan mezolimbik dopamin sistem üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Treadway vd., 2019).

Sitokinlerin beyindeki nörotransmitterler sistemleri üzerine etkisi **Şekil 2.9'**da gösterilmiştir (Miller vd., 2016).



Şekil 2.5. Sitokinlerin beyindeki hedefleri: nörotransmitterler ve sinir devreleri. vmPFC, ventromedial prefrontal korteks; sgASK, subgenual anterior singulat korteks; dASK, dorsal anterior singulat korteks; BH2, dihidrobiopterin; DAT, dopamin taşıyıcısı; EAAT2, eksitator amino asit taşıyıcı-2; NET, noradrenalin taşıyıcısı; ROS, reaktif oksijen türleri; RNS, reaktif nitrojen türleri; TH, tirozin hidroksilaz; TPH, triptofan hidroksilaz (Miller vd., 2016)

Depresyonun patofizyolojisinde HPA ekseninin hiperaktivitesin rolü **Şekil 2.10'** da özetlenmiştir (Han ve Yu, 2014).



Şekil 2.6. İnflamatuvar yanıtın stres kaynaklı aktivasyonu. Psikososyal stresörler, CRH ve locus coeruleus yoluyla sempatik sinir sistemi çıkan yolları dahil olmak üzere SSS stres devresini aktive eder. Sempatik sinir uçlarından salınan katekolaminler, makrofajlar dahil ilgili immün hücre tiplerinde NF-κB DNA bağlanmasını artırabilir, inflamasyona aracılık eden inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olabilir. Proinflamatuvar sitokinler beyne ulaştığında NF-κB dahil inflamatuvar sinyal yollarını indükleyebilir ve nihayetinde monoamin metabolizmasında değişikliğe, eksitotoksisiteye ve ilgili trofik faktörlerin üretimini azaltmasına katkıda bulunur (Miller vd., 2009)

2.5.2. Genetik, çevresel ve psikososyal etmenler

Aile ve ikiz çalışmaları, genetik faktörlerin depresif bozuklukların gelişme riskine katkısının oldukça büyük olduğunu göstermiştir. Çeşitli metodolojik yaklaşımlar (aday genlerin analizi, genom çapında ilişki analizi, genom çapında sıralama) kullanılmış ve genler ile farklı klinik depresif bozukluk varyantları ve depresif bozukluk alt fenotipleri arasındaki çok sayıda ilişki yayınlanmıştır (Shadrina vd., 2018). Aile temelli çalışmalarda majör depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon görülme riskinde 2-

3 kat artış olduğu bildirilmiştir. Monozigotik ve dizigotik ikizleri karşılaştıran ikiz çalışmaları, MDB'nin orta derecede kalıtsal olduğunu göstermiştir. Bir meta-analizde kalıtsallık oranının %37 olduğu tahmin edilmiş, sonraki ikiz çalışmaları %29 ile %49 arasında değişen oranlarla benzer tahminlerde bulunmuştur. Daha yakın tarihli çalışmalarda kadınlar erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek bir MDB kalıtım derecesi göstermiş; genetik riskin çoğunun cinsiyetler arasında paylaşıldığı düşünülmüştür. Erken başlangıçlı ve rekürren majör depresyon hastası olan ebeveynler, çocuklarında MDB için yüksek risk taşırlar. Daha yüksek klinik şiddet, eşlik eden anksiyete bozukluğu ve antidepresan ve elektrokonvülsif tedavi (EKT) tedavisi görme gibi diğer klinik özellikler de akrabalar için daha yüksek MDB riski oluşturmaktadır. Rekürren MDB vakaları arasındaki kalıtsallığın (%41) tek depresyon epizodu geçirmiş hastalara (%28) göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Shadrina vd., 2018; Kendall vd., 2021).

Monoamin teorisi bağlamında birtakım genlerin ve genetik polimorfizmin MDB'nin gelişimi ile anlamlı spesifik ilişkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu genlerden bazıları, triptofan hidroksilaz 1 geni (TPH1), noradrenalin transporter geni (SLC6A2), dopamin transporter geni (SLC6A3), serotonin transporter geni (SLC6A4), serotonin reseptör geni (HTR_{1A}, HTR_{2A}, HTR_{1B}, HTR_{2C}), dopamin reseptör geni (DRD4), katekol-o-metiltransferaz (KOMT), MAO-A ve tirozin hidroksilaz (TH) genidir. Çalışılan diğer genler arasında apolipoprotein E (APOE ϵ 2 ve APOE ϵ 4), guanin nükleotid bağlayıcı protein (GND3) ve metilentetrahidrofolat redüktaz geni (MTHFR 677T) bulunmaktadır. Bu genlerin her biri için, nokta mutasyonları veya tandem tekrar polimorfizmleri ile ilişkili polimorfik varyantlar tanımlanmıştır (Jesulola vd., 2018; Shadrina vd., 2018). APOE ϵ 4 depresif bireylerde azalmış beyin anatomik yapısı ve zayıflamış bilişsel işlev ile yakın ilişki gösterdiği için bu genin depresyon gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. APOE ϵ 2 ise MDB için koruyucu bir gen olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar APOE ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Benzer şekilde DRD4'ün, majör depresyon hastalarında ve depresif bireylerin post mortem örneklerinde daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. SCL6A4 geni taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara göre daha fazla amigdala aktivitesi gösterdiği ve rahatsız edici duygusal ve sosyal stres uyaranlarına daha yüksek tepki gösterdiği bildirilmiştir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları sonucunda depresyon

ile antidepresan ilaçların bilinen hedefleri olan proteinleri kodlayan 42 gen grubu arasında güçlü ilişkiler olduğu raporlanmıştır (Jesulola vd., 2018).

Depresyonda yer alması en muhtemel genlerden diğerleri, stres sırasında salgılanan kortizol ve diğer glukokortikoid hormonların hedeflerini kodlayan genlerdir. Bu genlerin polimorfik varyantları vaka kontrol çalışmalarında analiz edilmiş ve bazı durumlarda bu varyantlar ile depresyon gelişimi arasında ilişkiler gösterilmiştir. Glukokortikoid reseptörünü (NR3C1) ve mineralokortikoid reseptörünü (NR3C2) kodlayan genlerin polimorfik bölgeleri ile depresyon başlangıcı arasındaki ilişki bulunduğu rapor edilmiştir. Ayrıca depresif hastalarda hipokampusta mineralokortikoid reseptörü mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. CRH reseptörlerini kodlayan CRHR1 ve CRHR2 genleri de depresyon ile ilişkili bulunmuştur (Shadrina vd., 2018).

Şiddetli stresin hassas bireylerde, beynin limbik bölgelerindeki belirli genomik locuslardaki kromatin yapısında ve gen ifadesinde sürekli değişiklikleri tetikleyerek depresyona neden olabileceği ileri sürülmüştür. Stres kaynaklı epigenetik modifikasyonların özellikle yaşamın erken dönemlerinde meydana gelmesi, bireyin yaşam boyu yatkınlığını veya sonraki stresli olaylara karşı direncini belirlemeye yardımcı olabilmektedir (Nestler, 2014). Epigenetik araştırmalardan elde edilen veriler, fluoksetin ve essitalopram gibi bazı antidepresanların veya valproik asit gibi duygudurum düzenleyicilerin etki mekanizmasının kısmen epigenetik süreçlerle ilişkili olduğunu göstermektedir (Chmielewska vd., 2019).

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, genetik faktörlerin etkisinin %30-40 civarında olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir. MDB'ye duyarlılıktaki varyansın kalan %60-70'i bireye özgü çevresel faktörlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu faktörler çoğunlukla çocukluktaki olumsuz olaylar, çocuklukta cinsel istismar, diğer yaşam boyu travmalar, düşük sosyal destek, evlilik sorunları ve boşanma dâhil olmak üzere stresli olaylardır (Hasler, 2010). Travma ve stresli yaşam olayları gibi çevresel faktörler beynin yapısını, kimyasını ve işlevini değiştirerek depresyon riskini artırmaktadır.

Sosyal, psikolojik veya fiziksel stres faktörlerine kronik olarak maruz kalındığında, beynin çevresel stres maruziyetini depresyona nasıl dönüştürdüğü araştırılmıştır. Kemirgenlerde ve primatlarda yapılan preklinik çalışmalarda, kronik stres modellerinde hipokampus ve prefrontal korteks nöronlarının atrofi dahil yapısal değişiklikler bildirilmiş; benzer şekilde depresyon hastalarında da hem hipokampus hem de prefrontal korteksde hacim azalması dahil yapısal ve fonksiyonel değişiklikler de

bildirilmiştir (Duman vd., 2019). Günlük yaşamda okul, iş yerleri gibi alanlarda psikososyal müdahalelerin MDB'nin önlenmesindeki potansiyel yararı açıktır (Hasler, 2010).

2.6. Depresyonun Tedavisi

Depresif bozuklukların tedavisi çoğunlukla hastalığın gerçek durumuna göre belirlenen kombinasyon terapisinden oluşur. Depresyon için işe yarar tedaviler arasında farmakoterapi, odaklanılmış psikoterapiler, sosyoterapiler, somatik tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri yer almaktadır. Hafif depresyon formları için farmakoterapi her zaman zorunlu olmasa da şiddetli depresyon genellikle farmakoterapi veya EKT gerektirmektedir (Baghai vd., 2006; APA, 2011; Block ve Nemeroff, 2014).

MDB'nin yönetiminde basamaklı tedavi modeli uygulanmaktadır. Basamaklı tedavi modeli, en az kesintisiz, en etkili müdahalenin önce sağlanmasını önerir. İlk müdahalenin bir faydası yoksa veya kişi müdahaleyi reddederse, bir sonraki adımdan uygun bir müdahale önerilmektedir (Howard vd., 2012; Otte vd., 2016).

Basamak 1: Depresyondan şüphelenilen durumlar

Değerlendirme, destek, psikoeğitim, aktif izleme ve ileri değerlendirme ve müdahaleler için sevk.

Basamak 2: Kalıcı eşik altı depresif belirtiler; hafif ile orta derecede depresyon

Düşük yoğunluklu psikososyal müdahaleler, psikolojik müdahaleler, ilaç tedavisi ve ileri değerlendirme ve müdahaleler için sevk.

Basamak 3: Kalıcı eşik altı depresif belirtiler veya ilk müdahalelere yetersiz yanıt veren hafif ile orta derecede depresyon; orta ve şiddetli depresyon

İlaç tedavisi, yüksek yoğunluklu psikolojik müdahaleler, kombine tedaviler, işbirlikçi bakım ve ileri değerlendirme ve müdahaleler için sevk.

Basamak 4: Şiddetli ve karmaşık depresyon; yaşam riski, şiddetli kendini ihmal

İlaç tedavisi, yüksek yoğunluklu psikolojik müdahaleler, EKT, kriz servisi, kombine tedaviler, çoklu profesyonel ve yataklı bakım.

2.6.1. Farmakoterapi

Depresyonun yönetimi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış çok sayıda farmakolojik ajan bulunmaktadır. Antidepresan ilaçların

depresyon yönetiminde neredeyse eşit etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, yan etki ve güvenlik profili nedeniyle, SSGİ'ler ilk sıra antidepresanlar olarak kabul edilir. Tercih edilen diğer seçenekler arasında TSA'lar, mirtazapin, bupropion ve venlafaksin bulunur. Genellikle ilaca daha düşük dozlarda başlanmalı ve yanıtı ve yaşanan yan etkilere bağlı olarak dozlar titre edilmelidir (Soleimani vd., 2011; Gautam vd., 2017).

Hafif, orta veya şiddetli depresif epizodu olan hastalarda başlangıç tedavi yöntemi olarak antidepresan ilaçlar kullanılabilir. Antidepresan ilaç seçimi hastaya ve ilaca özgü faktörlere dayalı olabilir (Gautam vd., 2017):

Hastaya özgü faktörler:

- Hastanın tercihi
- Hastada daha önce ilaca yanıt/tolarabilite öyküsü
- İlaçla ilişkili geçmiş yan etkiler
- Alınan diğer tedavilerle ilaç etkileşimi
- Hastanın yaşı (yaşla birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler daha önemli hale gelir)
- Eşlik eden tıbbi hastalık
- Eşlik eden psikiyatrik bozukluk
- Cinsiyet (seksüel disfonksiyon gibi problemler nedeniyle)
- Entelektüel ve psikolojik kapasite

İlaca özgü faktörler:

- Yan etkiler
- Maliyet
- Dozlama stratejisi
- Formülasyon tipi (şurup, kapsül, tablet vb.)
- Doz aşımında güvenlik profili

Depresyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaç sınıfları **Tablo 2.3**'te ve araştırılmaya devam edilen yeni farmakolojik ajanlar da **Tablo 2.4**'te sunulmuştur.

Tablo 2.3. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması (Armstrong, 2011; Howard vd., 2012; Kupfer vd., 2012; Alvano ve Zieher, 2020; tebrp, 2022)

İlaç grupları	İlaçlar	Normal kullanım dozu (mg/gün)	Etki mekanizması
MAOI	İzokarboksazid Fenelzin Tranilsipramin Selejilin *Moklobemid	30-60 45-90 30-60 6-12 300-60	Monoaminlerin (serotonin, dopamin, noradrenalin) parçalanmasında rol oynayan enzimlerin (MAO-A ve MAO-B) inhibisyonu.
TSA	Amitriptilin Klomipramin Desipramin İmipramin Maprotilin Nortriptilin Protriptilin Trimipramin Doksepin Amoksapin Opipramol	100-300 75-300 100-300 100-300 100-225 50-200 20-60 75-300 100-300 50-300 50-300	Serotonin, dopamin ve noradrenalin geri alımının non-selektif inhibisyonu.
SSGI	Sitalopram Essitalopram Fluoksetin Paroksetin *Fluvoksamin Sertralin	20-60 10-20 20-60 20-60 50-300 50-200	Serotonin geri alımının selektif olarak inhibisyonu
SNGİ	Venlafaksin Desvenlafaksin *Milnasipran Duloksetin	75-375 50 50-200 60-120	Serotonin ve noradrenalin geri alımının inhibisyonu
NGİ	*Reboksetin	4-10	Noradrenalin taşıyıcısına bağlanarak hücre dışı noradrenalin geri alımının inhibisyonu
NDGİ	Bupropion	300-450	Noradrenalin ve dopamin geri alımının inhibisyonu
Serotonin modülatörleri	Vilazodon Trazodon Vortiksetin Nefazodon	20-40 150-600 10-20 150-300	Multimodal serotonin modülatörleri
Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik modülatör	Mirtazapine	15-45	α_2 ve 5-HT _{2C} reseptör antagonisti
Multimodal Noradrenerjik modülatörler	*Mianserin Maprotilin	60-90 75-150	Mianserin, noradrenalin salınımında artış Maprotilin noradrenalin taşıyıcısının inhibisyonu ve 5-HT ₂ reseptör antagonisti

* Depresyonda kullanımıyla ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte FDA tarafından onaylanmamıştır.

SNGİ: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

NGİ: Noradrenalin geri alım inhibitörleri

NDGİ: Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri

Tablo 2.4. *Majör depresif bozukluğun tedavisi için yeni farmakolojik ajanlar ve ilgili etki mekanizmaları*
(Sanches vd., 2021)

Farmakolojik ajan	Hedef/Etki mekanizması
Ketamin Rapastinel AV-101 AGN-241751 Dekstrometorfan AVP-923 AXS-05 AVP-786 D-sikloserin	Glutamaterjik modülasyon
Buprenorfin ALKS-5461 Naltrekson BTRX-246040 (eski LY2940094) JNJ-67953964 AZD-2327	Opioiderjik sistem
Breksanolon SAGE-217	GABAerjik sistem
Biperiden Skopolamin	Kolinerjik sistem
Agomelatin	Melatonin reseptör (MT1 ve MT2) agonisti
Mifepriston Fludrokortizon Metirapon	HPA eksen
Minosiklin İnfliksımab	İmmün/inflamatuvar sistem
Psilosibin Ayahuasca Liserjik asit dietilamid (LSD)	Psikedelik etkiler / Çoklu mekanizmalar
MK0869	P maddesi antagonizmi
SSR149415	Vazopressin 1b reseptör antagonisti
Silostazol Sildenafil Vildagliptin Sisteamin	Nörotrofik etkiler
S-adenozil metiyonin Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri Metilfolat takviyesi	Çeşitli

2.6.1.1. Monoamin oksidaz inhibitörleri

1953'te yeni antitüberküler bileşik geliştirme çalışmaları sırasında, izoniazidin bir monoalkil türevi olan izopropil-izikotinil hidrazidi (iproniazid) sentezlenmiştir. Klinik gözlemlerde, tüberküloz tedavisi gören hastalarda iproniazidin, başlangıçta terapötik etkiler olarak tanımlanmayan, öfori, psikostimülasyon, iştah artışı ve uykuda iyileşme

gibi belirgin "yan etkileri" rapor edilmiştir. Depresyon hastalarının birkaç hafta boyunca iproniazid ile tedavi edildiği sistematik bir klinik çalışmada, bu hastaların %70'inde önemli gelişmeler bildirilmiştir. Böylece ilk MAOI ilaç olan iproniazid, 1958'de Marsilid® ticari adı altında antitüberküloz bir bileşik olarak pazarlanırken, MDB tanılı hastaların tedavisinde ruhsat dışı kullanılmıştır (Hillhouse ve Porter, 2015).

MAO biyojenik aminlerin (serotonin, dopamin, adrenalın ve noradrenalin vb.) ve sempatomimetik aminlerin (tiramin, benzilamin, vb.) oksidatif disaminasyonunu (parçalanmasını) sağlayan bir enzimdir. MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki tür izoenzimi vardır ve bu izoenzimlerin dağılımı vücutta değişiklik gösterir. MAO-A, öncelikle serotonin, melatonin, noradrenalin ve adrenalinin parçalanmasında sorumluyken MAO-B, fenetilamin ve benzilaminin parçalanması için gerekli enzim aktivitesinden sorumludur. Ayrıca her iki izoenzim de dopamin, tiramin ve triptamini eşit olarak parçalar. Biyojenik aminlerin parçalanmasından sorumlu MAO'lar presinaptik terminalde bulunur. MDB için mevcut tedavilerin mekanizması, serotonin, noradrenalin ve/veya dopamin monoamin nörotransmitterlerinin sinaptik kullanılabilirliğini artırma ilkesine dayanmaktadır. MAOI ilaçlar MAO enzimini inhibe ederek sinaptik aralıkta serotonin, noradrenalin ve dopamin miktarının arttırırlar (Culpepper, 2013; Shulman vd., 2013; Hillhouse ve Porter, 2015).

Selejilin ve rasajilin MAO-B'yi selektif irreversibl olarak inhibe ederken fenelzin, tranilsipromin ve izokarboksazid hem MAO-A hem de MAO-B'yi irreversibl inhibe eder. Bununla birlikte, seçicilik genellikle konsantrasyona bağlıdır ve selejilin sadece düşük dozlarda seçiciyken, yüksek dozlarda veya konsantrasyonlarda her iki MAO enzimini de geri dönüşümsüz inhibe eder (Shulman vd., 2013; Sub Laban ve Saadabadi, 2020).

MAO-A'nın inhibe edilmesinin, MAOI'lerin antidepresan etkilerinde işlevsel olarak yer aldığı belirlenmesi üzerine moklobemid ve brofaromin gibi reversibl ve selektif MAO-A inhibitörlerine odaklanılmıştır. Moklobemid depresif semptomları azaltmada SSGİ'ler ve TSA'lar kadar etkili bulunmuştur. Dünya çapında 50'den fazla ülkede (ABD dışında) mevcut olan moklobemid genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte bulantı ve uykusuzluktan gibi yan etkilere neden olmaktadır (Hillhouse ve Porter, 2015).

MAOI'lerin en sık karşılaşılan yan etkiler ağız kuruluğu, bulantı, ishal, kabızlık, uyuşukluk, uykusuzluk, baş dönmesidir. Transdermal uygulamada uygulama bölgesinde cilt reaksiyonu meydana gelebilir (Sub Laban ve Saadabadi, 2020). Bu ilaçların kullanımı, ciddi gıda ve ilaç etkileşimleri riski nedeniyle güvenlik endişelerine de yol

açmaktadır. Peynir veya süt ürünleri gibi yüksek miktarda tiramin içeren gıdaların ve sempatik sinir sisteminde tiramin ve noradrenalin konsantrasyonlarını artıran MAOI'lerin birlikte kullanılması, terleme, kalp hızının artması, hipertansiyon, baş ağrısı ve intrakraniyal kanama gibi semptomlarla kendini gösteren “peynir reaksiyonu”na neden olmaktadır (Howard vd., 2012; Hillhouse ve Porter, 2015). MAOI'lerin SSRI ilaçlarla birlikte kullanımı durumunda de serotonin sendromu riski bulunmaktadır (Suchting vd., 2021).

MAOI ilaçlar çeşitli diyet kısıtlamaları, yan etkileri ve güvenlik endişeleri nedeniyle depresyon tedavisinde ilk seçenek değildirler. Bu gruptaki ilaçlar yalnızca diğer ilaçların tedavide başarısız olduğu durumlarda bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Sub Laban ve Saadabadi, 2020).

2.6.1.2. Trisiklik antidepresanlar

Şizofreni tedavisinde daha güçlü antipsikotik ilaç geliştirme çalışmaları sırasında prometazinden geliştirilen G22355'nin (imipramin), antipsikotik etkinlik göstermediği fakat şiddetli depresyon semptomları bulunan hastalarda belirgin iyileşmeler sağladığı gözlenmiştir. TSA ilaç sınıfından imipramin (Tofranil®), MDB tedavisi için FDA tarafından 1959'da onaylanmıştır (Hillhouse ve Porter, 2015).

TSA'ların primer etki mekanizması presinaptik terminallerde serotonin ve noradrenalinin geri alımının inhibisyonudur. Antidepresan etkinlikleri sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin konsantrasyonlarının artmasıyla ilişkilidir (Block ve Nemeroff, 2014). TSA'ların postsinaptik adrenerjik α_1 ve α_2 reseptörlerin blokajı, postsinaptik muskarinik reseptör blokajı ve postsinaptik histamin H_1 reseptör blokajı etkileri de bulunmaktadır (Hillhouse ve Porter, 2015). İmipramin, desipramin, nortriptilin, amitriptilin, klomipramin, protriptilin, trimipramin, amoksapin ve doksepin TSA grubunda yer alan ilaçlardandır (Soleimani, 2011).

TSA'ların reseptörlere olan afiniteleri çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. En sık görülen yan etkiler kabızlık, baş dönmesi ve ağız kuruluğudur. Bu grup ilaçlar kolinerjik reseptörleri bloke etmeleri nedeniyle bulanık görme, kabızlık, ağız kuruluğu, konfüzyon, idrar retansiyonu ve taşikardiye; α_1 adrenerjik reseptörlerin blokajı nedeniyle ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesine; H_1 histaminerjik reseptörlerin blokajı nedeniyle sedasyon, iştah artışı, kilo alımı ve konfüzyona neden olabilmektedirler

(Moraczewski ve Aedma, 2021). TSA'lar ayrıca hastalarda QTc uzaması, ventriküler fibrilasyon gibi elektrokardiyografi anormallikleri, aritmiler ve hipotansiyon ile kendini gösteren kardiyovasküler toksisitelerinin bir sonucu olarak ölümcül ilaç zehirlenmesine neden olabilmektedirler (Thanacoody ve Thomas, 2005; Khalid ve Waseem., 2021). Bu nedenle TSA reçetesi verilmeden önce hastanın kalp sağlığının incelenmesi önemlidir. TSA'ların epilepsi hastalarında nöbet riskini artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır ve bu popülasyonda kullanımında da dikkatli olmak gerekmektedir (Moraczewski ve Aedma, 2021).

TSA'lar hafif karaciğer enzim yükselmesine neden olabilirler. Bununla birlikte, akut hepatitin nadiren TSA'ların kullanımıyla bir ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. 24 yaş ve altındaki bireylerde TSA kullanımının intihar düşüncesi ve davranışı riskinde artışa yol açtığı raporlanmıştır. Bu nedenle 24 yaş ve altında TSA'ya başlayan bireyler, intiharla ilgili düşünce ve davranışların değerlendirilmesi için yakından izlenmelidir (Moraczewski ve Aedma, 2021).

TSA'lar 1982'de SSGİ'ler piyasaya sürülene kadar yaygın olarak kullanılmıştır (Edinoff vd., 2021). Fakat dar terapötik indeksleri, ciddi yan etkileri ve doz aşımı vakalarında görülen yüksek hastaneye yatış oranları ve intihar girişimlerinde kullanan hastalarda ölüm riskini arttırması nedeniyle TSA'ların kullanımı azalmıştır. Diğer ilaçlarla tedaviye yanıt vermeyen depresyon olgularında kullanılmalarına rağmen, yeni kuşak antidepresan ilaçların güvenilirliğinin yüksek oluşu bu grup ilaçların kullanımını önemli ölçüde sınırlamıştır (Örsel, 2004; Khalid ve Waseem., 2021).

2.6.1.3. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

SSGİ'ler terapötik etkilerini, serotoninin presinaptik geri alımını inhibe ederek ve böylece serotonerjik aktiviteyi arttırarak gösterirler. Bu ilaçlar presinaptik aksonal SERT'i inhibe ederek, artan miktarda serotoninin sinaptik aralıkta kalmasını ve daha uzun süre postsinaptik reseptörlerin uyarılmasını sağlarlar. Fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram, vilazodon MDD bozukluğun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış SSGİ ilaçlardır. Essitalopram SSGİ'ler arasında SERT'i inhibe etmede daha yüksek özgüllüğe sahiptir (Edinoff vd., 2021; Chu ve Wadhwa, 2022; http-2).

SSGİ'ler depresyonu tedavi etmek için en sık reçete edilen ilaç sınıfıdır. SSGİ'ler benzer etkinliğe sahip olmaları, daha az ilaç-ilaç etkileşimi sergilemeleri, yüksek dozda güvenli olmaları, ılımlı bir yan etki profiline sahip olmaları ve genellikle daha iyi tolere edilebilmeleri nedeniyle yetişkinlerde depresif bozuklukların birinci basamak tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. SSGİ'lerin birinci basamakta depresyon tedavisi için ilk seçenek ilaçların %93'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. SSGİ'ler sıklıkla depresyonla ilişkili diğer psikiyatrik komorbiditeleri de etkili bir şekilde tedavi ederler (Soleimani vd., 2011; Edinoff vd., 2021; Thom vd., 2021; Chu ve Wadhwa, 2022).

SSGİ'ler yetişkinlerin yanı sıra çocuklarda ve ergenlerde gözlenen majör depresyonun tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu popülasyonda depresyonun akut ve idame tedavisine yönelik FDA onaylı ilaçlar arasında fluoksetin (8 yaş ve üzeri) ve essitalopram (12 yaş ve üzeri) bulunmaktadır (DeFilippis ve Wagner, 2014).

SSGİ'lerin yaygın kullanım nedeni TSA'lar ve MAOI'ler gibi daha önce yaygın olarak kullanılan antidepresanlardan nispeten daha az yan etkiye sahip olmasıdır. SSGİ'lerin dopamin, noradrenalin, histamin veya asetilkolin (paroksetin hariç) üzerindeki etkileri daha sınırlıdır. Serotonin için seçici olmaları nedeniyle nispeten daha güvenli olmalarına rağmen, SSGİ grubu ilaçlar da risksiz değildir (Chu ve Wadhwa, 2022). SSGİ'lerden kaynaklanan yaygın yan etkiler arasında cinsel işlev bozukluğu, uyku bozuklukları, kilo değişiklikleri, anksiyete, baş dönmesi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kanama riskinde artış, gastrointestinal rahatsızlıklar, ajitasyon ve manik değişiklik yer alır (Xuev ve Ickowicz, 2021; Thom vd., 2021; Chu ve Wadhwa, 2022). Ekstrapiramidal semptomlar, serotonin sendromu, QT uzaması, ürtiker, doğum kusurları, hiponatremi ve katarakt SSGİ'lerin daha nadir görülen, literatürde bildirilen yan etkileridir (Edinoff vd., 2021).

SSGİ'ler karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi tarafından metabolize edilir ve bu enzim sistemleri üzerinde etkileri vardır. Fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram ve esitalopram CYP2D6'nın; fluoksetin ve fluvoksamin CYP2C19'un inhibitörleridir. Fluvoksamin ayrıca bir CYP1A2 inhibitörüdür (Chu ve Wadhwa, 2022). Fluvoksamin, fluoksetin ve sertralin, sitalopram ve esitalopramdan daha fazla ilaç-ilaç etkileşimine neden olabilirler. Fluoksetin, paroksetin ve fluvoksaminin kendi metabolizmalarını engellediği gösterilmiştir. Karaciğer, böbrek hastalığı veya ileri yaş nedeniyle ilaç eliminasyonu bozulmuş hastalara bu ilaçlar reçete edilirken dikkatli olunması gerekmektedir. Fluoksetin SSGİ'ler arasında en uzun yarı ömre (4-6 gün) sahip

bileşiktir. Sertralin ve sitalopram lineer kinetik sergiler ve bu nedenle ilaç eliminasyonu bozukluğu olan bir kişi için tedaviyi başlatırken daha iyi seçimler olabilir (Edinoff vd., 2021).

Serotonin sendromu, periferik ve santral sinir sistemlerinde serotonerjik aşırı aktivitenin bir sonucudur. Nadir görülse de SSGİ'lerin yaygın kullanımı nedeniyle insidansı artmaktadır. Vakaların çoğunda serotonin seviyelerini artıran birden fazla ilacın bir arada kullanımı mevcutken, SSGİ'lerin aşırı dozda tek başına kullanımı da serotonin sendromuna yol açabilmektedir. Serotonin sendromu mental durum değişiklikleri, otonomik disfonksiyon ve distoniler ile karakterizedir. Ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, hiperrefleksi, tremor, bulantı, kusma ve klonus bulguları gözlenir (Edinoff vd., 2021; Chu ve Wadhwa, 2022).

2.6.1.4. Noradrenalin geri alım inhibitörleri

SSGİ'lerin geliştirilmesiyle başlayan hedefe yönelik ilaç geliştirme çalışmalarının bir parçası olan NGİ ilaçlar, noradrenalinin geri alımını spesifik olarak inhibe etmek üzere tasarlanmışlardır (Matthews vd., 2018). Orta dozda NGİ'ler, SSS'deki noradrenerjik nöronların terminal presinaptik membranlarında bulunan noradrenalin taşıyıcılarını seçici olarak inhibe ederek, sinaptik aralıktaki noradrenalin seviyelerinde artışa yol açarlar. Bu inhibitörlerin hipokampus ve prefrontal korteks gibi bölgelerde noradrenalin konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (Fasipe, 2019).

İki ana NGİ ilaç atomoksetin ve reboksetin'dir. Atomoksetin (tomoksetin olarak) ilk olarak 1980'lerde bir antidepresan olarak denenmiş ancak etkinliğine ilişkin büyük oranda olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Reboksetin ise SSGİ'lere benzer etkinlik iddialarıyla, Pfizer tarafından 1990'ların ortalarında antidepresan olarak piyasaya sürülmüştür (Matthews vd., 2018). Şu anda ABD dışında dünya çapında birçok ülkede Edronax® (İngiltere ve İtalya), Norebox® (İtalya), Irenor® (İspanya) ticari isimleriyle pazarlanmaktadır. Artan farmakolojik özgüllük nedeniyle TSA'lardan farklı olarak, reboksetinin yalnızca minimal düzeyde sedatif ve kardiyovasküler etkileri bildirilmiştir. SSGİ'lerle karşılaştırıldığında daha az cinsel işlev bozukluğuna ve gastrointestinal yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Matthews vd., 2018). Noradrenalinin depresyon ve antidepresan tedavideki rolünü araştırmak için değerli bir terapötik ajan olan reboksetin'in esas olarak SSGİ'ler ile yapılan geleneksel antidepresan tedaviye dirençli

hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (Protti vd., 2020). Diğer yandan, reboksetin'in diğer antidepresanlardan daha az etkili olduğunu hatta etkisiz olabileceğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Eyding vd., 2010; Matthews vd., 2018).

2.6.1.5. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

SNGİ'ler depresyonun patofizyolojisinde yer alan iki önemli nörotransmitter olan serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederler. İlk geliştirilen SNGİ ilaç venlafaksindir. Depresyonun birinci basamak tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olan venlafaksin 1993 yılında ABD'de pazarlanmış, 1997 yılında bu ilacın uzatılmış salınımlı formu MDB tedavisi için onaylanmıştır. Takip eden on yılda, desvenlafaksin, duloksetin, levomilnasipran, milnasipran ve diğer SNGİ'ler de onaylanmıştır (Elias vd., 2022).

SNGİ'ler değişen seviyelerde potens ve bağlanma afinite oranları ile serotonin ve noradrenalin taşıyıcılarına bağlanırlar. SSGİ'lerin aksine SNGİ'lerin çoğu düz bir doz-yanıt eğrisinden ziyade artan bir doz-yanıt eğrisine sahiptir (Shelton, 2019).

SNGİ ilaçlardan biri olan venlafaksin'in serotonin geri alımını noradrenalin geri alımından yaklaşık 30 kat daha fazla inhibe ettiği bildirilmiştir. Venlafaksin düşük dozlarda ağırlıklı olarak serotonin taşıyıcısına bağlanırken, doz arttıkça (günlük 150 mg veya daha fazla) noradrenalin taşıyıcısına bağlanmaktadır (Haller vd., 2014; Shelton, 2019).

SNGİ ilaç grubunda yer alan bir diğer ilaç duloksetindir. Duloksetinin MDB'nin ve genel anksiyete bozukluğunun yanı sıra nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılabildiği bilinmektedir. Bu ilacın p53, p38 fosforilasyonunu ve NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek kemoterapinin neden olduğu sinir ağrısını azalttığı bildirilmiştir (Shelton, 2019; Elias vd., 2022).

Serotonin geri alımına noradrenalin geri alımı eklendiğinde etkililikte artış olduğunu gösteren, şiddetli depresyonu olan veya bir SSGİ ile remisyona ulaşamayan hastaların SNGİ ile tedaviden fayda görebileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların ve randomize pragmatik çalışmaların meta-analizinden elde edilen kanıtlar venlafaksin ve duloksetinin orta ila şiddetli depresyonda SSGİ'lere kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir (Bradley ve Lenox-Smith, 2013).

Milnasipran venlafaksin, desvenlafaksin ve duloksetinin aksine, noradrenalin geri alım inhibisyonu üzerinde serotoninden daha güçlü etkiye sahip SNGİ bir ilaçtır. Venlafaksin ve duloksetin ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip olan milnasipran, depresyonu ve kronik ağrısı olan ve düşük enerji, psikomotor gerilik ve hipersomni ile karakterize endojen depresyonu olan hastalarda faydalı bir antidepresan seçeneği olabilir. Kalp hastalığı, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, epilepsi, glokom, bipolar bozukluk ve kanama eğilimi varlığında milnasipran kullanımında dikkatli olunmalıdır (Keks vd., 2018).

SNGİ'ler serotonin ve noradrenalin taşıyıcıları aracılığıyla serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe etmesi bakımından TSA'lara benzemektedir. TSA'lardan farklı olarak, SNGİ'lerin adrenerjik (α_1 , α_2 ve β), histaminerjik (H_1), muskarinik, dopaminerjik veya postsinaptik serotonin reseptörleri üzerinde minimum farmakolojik etkileri vardır veya hiç etkileri bulunmamaktadır (Hillhouse ve Porter, 2015). SNRI'ler aynı mekanizma ile serotonerjik işlevi arttırdığından, düşük dozlarda yan etki profili SSGİ'lere benzerdir. Bu ilaçlar mide bulantısı, ishal, yorgunluk veya uyku hali, cinsel işlev bozukluğu ve ilaç kesilme sendromu gibi aynı yan etkilerin çoğuna sahiptirler. Daha yüksek dozlarda noradrenerjik aktivite artışına bağlı olarak kan basıncında artış, terleme, taşikardi, titreme ve anksiyeteye neden olabilirler (Haller vd., 2014; Shelton, 2019; Elias vd., 2022).

Venlafaksin CYP2D6 tarafından aktif metaboliti O-desmetilvenlafaksine metabolize edilir. Bu nedenle CYP2D6 metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak kan seviyelerinde ve yanıtta bireyler arası önemli varyasyonlar gözlenir. CYP enzim inhibisyonu yapmaması nedeniyle hem venlafaksin hem de desvenlafaksin ilaç-ilac etkileşimlerinden endişe duyulan durumlarda iyi bir tedavi seçeneğidir (Shelton, 2019).

SNGİ alan hastalarda ilaca bağlı karaciğer toksisitesi insidansı %0,5 - %1 arasında değişmekte ve duloksetin kullanan hastalarda bu oran daha yüksek görünmektedir. Aynı CYP450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen birden fazla bileşiğin birlikte kullanılması da önemli bir risk faktörüdür. Duloksetin-trazodon, duloksetin-fluoksetin, duloksetin-mirtazapin ve venlafaksin-trazodon'un birlikte kullanımı ciddi karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Carvalho vd., 2016).

2.6.1.6. Dopamin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

DNGİ bir ilaç olan bupropion (Wellbutrin®) 1989 yılında FDA tarafından MDB'nin tedavisi için onaylanmıştır. Bu ilacın mevsimsel duygudurum bozukluğu ve sigarayı bırakma tedavisi için de FDA onayı bulunmaktadır. Bupropionun sigarayı bırakmaya yardımcı olma mekanizmasının ve antidepresan etkisinin dopaminerjik sistem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bupropion dopamin taşıyıcıları için yüksek bağlanma afinitesi gösterir ve dopamin taşıyıcıları için noradrenalin taşıyıcılarına kıyasla en az iki kat daha seçicidir. Bupropion ayrıca nikotinik ve serotonin reseptörleri üzerine de zayıf etki göstermektedir (Hillhouse ve Porter, 2015; Huecker vd., 2021).

Bupropion depresyon tedavisi için piyasadaki tek seçici DNGİ ilaçtır. Klinik araştırmalar, bupropionun MDB tedavisinde diğer antidepresan ilaçlar kadar etkili olduğunu göstermiştir (Hillhouse ve Porter, 2015). Yakın tarihli bir çalışmada, orta ve şiddetli depresyonu olan MDB hastalarında bupropion monoterapisi etkili bulunmuş ve terapötik etkinliğine serum BDNF düzeylerinde artış ve serum TNF- α düzeylerinde azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (Tafseer vd., 2021).

Klinik çalışmalarda bupropion'un en sık görülen yan etkilerinin ağız kuruluğu, mide bulantısı ve uykusuzluk olduğu ve bu ilacın iyi tolere edilebildiği belirlenmiştir. Bupropion ayrıca TSA'lar, MAOI'ler, SSGİ'ler ve SNGİ'lere kıyasla cinsel işlev bozukluğu riski en düşük olan ilaçtır (Hillhouse ve Porter, 2015).

2.6.1.7. Diğer ilaçlar

Agomelatin, tianeptin, vortiksetin gibi yeni antidepresan ilaçlar, klasik monoaminerjik teoriden farklı olarak depresyonun patofizyolojik hipotezlerine ilişkin veriler sağlamaktadır. Atipik bir antidepresan ilaç olan tianeptin farklı etki mekanizmasıyla, depresyonda monoaminlerden daha fazlası olduğunu açıklığa kavuşturmaya katkıda bulunmuştur. Tianeptin, somatik semptomları iyileştirebilen anksiyolitik özelliklere sahip bir antidepresandır. Bu ilacın glutamaterjik mekanizmaların modülasyonu yoluyla etki gösterdiği düşünülmektedir. Tianeptinin AMPA reseptör işlevini arttırdığı ve intranöronal transdüksiyon kaskadını etkilediği gösterilmiştir (Alamo vd., 2019). Hayvan modellerinde hipokampusta ve amigdalada BDNF ve NGF'nin gen ekspresyonunu artırarak nöroplastisiteyi düzenlediği ve dendritik atrofiyi azalttığı bildirilmiştir (Block ve Nemeroff, 2014). Tianeptinin TSA'ların ve SSGİ'lerin aksine

serotonin geri alımını artırarak SSS'nin serotonerjik sinapslarındaki serotonin aktivitesini ve miktarını azalttığı öne sürülmekle birlikte (Wagstaff vd., 2001; Uzday, 2008; Block ve Nemeroff, 2014; Glombik vd., 2016) bu bilgi çelişkili görünmektedir (Alamo vd., 2019). Libido üzerine hiçbir olumsuz etki bildirilmezken en yaygın görülen yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, kabızlık, karın ağrısı, rüya değişiklikleri ve ağız kuruluğudur (Block ve Nemeroff, 2014).

Mirtazapin 1996 yılında FDA tarafından depresyonun tedavisi için onaylanmış “noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar” sınıfına ait bir ilaçtır. Günümüzde anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde de kullanılmaktadır. α_2 adrenerjik heteroreseptörleri ve 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek serotonin ve noradrenalin salınımını artırır. Histamin H₁ reseptörleri üzerine antagonist etkisi de vardır (Protti vd., 2020). Mirtazapinin en büyük dezavantajı kilo alımına ve sedasyona neden olmasıdır (Block ve Nemeroff, 2014).

Sirkadiyen ritimdeki değişiklikler ve uyku bozukluğu ile de ilişkili olduğu bilinen MDB'nin tedavisinde, biyolojik ritimleri değiştiren ajanlar bazı yeni antidepresanlar olarak önerilmiştir. Agomelatin, melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörlerinin agonisti ve 5-HT_{2c} reseptörlerin antagonisti antidepresan bir ilaçtır. Bu ilacın antidepresan etkisi uykuyu kolaylaştırıcı ve kronobiyotik etkilerine bağlanmaktadır. 5-HT_{2c} reseptörlerinin blokajı, fronto-kortikal dopaminerjik ve noradrenerjik yollarda hem noradrenalin hem de dopamin salınımına neden olmaktadır. Agomelatinin MT₁, MT₂ ve 5-HT_{2c} reseptörleri üzerindeki etkileri, değişen sirkadiyen ritmin ve anormal uyku düzeninin yeniden senkronizasyonunu kolaylaştırmaktadır (Block ve Nemeroff, 2014; De Berardis vd., 2015; MacIsaac vd., 2014). Agomelatin'in 5H-T_{1A} ve 5H-T_{2B} reseptörlerine afinitesi ise düşüktür. Bu nedenle agomelatin'in klinik etkilerinden bu reseptörlerin sorumlu olmadığı düşünülmektedir (De Berardis vd., 2013). Agomelatin'in etkinlik açısından SSGİ'ler ve venlafaksin dâhil olmak üzere diğer antidepresanlarla karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda ilaç nispeten güvenli olmakla ve uygun tolere edilebilirlik profili göstermekle birlikte karaciğer enzimlerindeki geçici yükselmeler agomelatin kullanımındaki en önemli problemdir (Smeraldi ve Delmonte, 2013; Block ve Nemeroff, 2014).

Vortioksetin 5-HT_{1A} reseptör agonisti, 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptör antagonisti, 5-HT_{1B} reseptörü parsiyel agonisti ve SERT inhibitörü olarak multimodal farmakolojik etki mekanizmasına sahip antidepresan bir ilaçtır. Preklinik çalışmalar

vortioksetin'in antidepresan aktivitesini birçok sistemde (serotonin, noradrenalin, dopamin, asetilkolin, histamin, glutamat ve GABA gibi) nörotransmisyonu modüle ederek gösterdiği düşünülmektedir (Sanchez vd., 2015; Frampton, 2016; Chen vd., 2018). Vortioksetinin akut uygulamasının sıçan ventral hipokampusunda serotonin, prefrontal kortekste asetilkolin, frontal korteks ve hipokampusta ise dopamin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca nörojenezi uyardığı, dendritik uzunluğu arttırdığı ve hipokampusta nöronal transmisyonu ve sinaptik nöroplastisiteyi desteklediği bildirilmiştir (Gonda vd., 2019). Vortioksetinin SSGİ veya SNGİ tedavisine dirençli olgularda, şiddetli depresyonun tedavisinde ve ayrıca nüksün önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda vortioksetin'in MDB hastalarında bilişsel fonksiyonları önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. En yaygın olarak zamanla tolere edilebilen gastrointestinal semptomlar görülmekle birlikte vortioksetin görece iyi bir metabolik, hormonal ve kardiyovasküler güvenlik profiline sahiptir (Sanchez vd., 2015; de Bartolomeis vd., 2016; Gonda vd., 2019).

Mianserin birçok ülkede pazarlanan bir antidepresan ve hipnotik bir ilaçtır. Çok geniş bir reseptör aktivite spektrumuna sahiptir. H_1 histaminerjik, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇ serotonerjik, α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörlerin antagonist/ters agonistidir. Güçlü sedatif etkilerinden sorumlu histamin H_1 reseptörlerine karşı maksimum afinite gösterir. Son zamanlarda kappa opioid reseptörlerini doğrudan aktive ettiği gösterilmiştir (Protti vd., 2020).

Nefazodon, vilazodon ve trazodon, serotonin reseptörü (5-HT₂) antagonistleri ve serotonin geri alım inhibitörleri sınıfına aittir. Trazodon 1970'lerin başından beri yetişkin hastalarda MDB'nin tedavisi için dünya çapında birçok ülkede kullanılmaktadır (Khouzam, 2017). Düşük dozlarda trazodon esas olarak 5-HT_{2A}, H_1 ve α_1 reseptörlerine etki eder ve sedatif-hipnotik etki gösterir. SERT'i bloke edebilecek bir düzeye ulaşmak için doz 3-5 kat artırıldığında ise trazodon'un antidepresan etkisi gözlenir (Cuomo vd., 2019). Trazodon ile bildirilen en yaygın yan etkiler sedasyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve ağız kuruluğudur. Düşük insidansla da olsa, bildirilen diğer yan etkiler arasında ortostatik hipotansiyon (özellikle yaşlı hastalarda veya kalp hastalığı olanlarda), minimal antikolinergik aktivite, QT aralığı uzaması ve torsades de pointes, kardiyak aritmiler, nadir görülen priapizm ve intihar düşüncesi yer alır. Genel olarak trazodon etkili ve iyi tolere edilen bir antidepresandır. Trazodon hem monoterapi hem de kombine tedavi stratejisinin bir parçası olarak MDB tedavisinde önemli bir role sahiptir (Fagiolini vd., 2012;

Khousam, 2017). Antipsikotik bir ilaç olan aripiprazol'un triazolon analogu olan nefazodon'un fatal karaciğer toksisitesi gibi endişe verici yan etkileri nedeniyle kullanımı birçok ülkede durdurulmuştur (Protti vd., 2020).

Depresyon hastalarının yaklaşık %30-50'sinde antidepresan tedaviye yeterli yanıt alınamamaktadır. Bu hastalar için tedavi seçenekleri arasında antidepresan etkinin başka bir tedaviyle artırılması, dozun artırılması, farklı bir antidepresan ilaca geçiş veya antidepresanların birlikte kullanılması yer alır. Klinisyenler tedavi stratejilerini hastaların yanıtına, tolere edebilirliğine ve hastalığın şiddetine göre belirlemektedir. Tipik olarak bir hasta bir ilacı tolere etmekte güçlük çekiyorsa veya yeterli doz ve süre kullanımında yetersiz yanıt veriyorsa veya hiç yanıt vermiyorsa, yeni bir ajana geçilmektedir. Kısmi yanıt durumunda ise antidepresan tedaviye yanıtı hızlandırmak ve rahatsız edici kalıntı (rezidüel) semptomları hafifletmek için farklı etki mekanizmasına sahip bir ajanla güçlendirme tedavisi tercih edilebilir. Bu tedaviler arasında atipik antipsikotikler, lityum, tiroid hormonları, bupiron ve stimulanlar yer almaktadır (Dilbaz ve Çavus, 2010; Rafeyan vd., 2020).

Antidepresan etkinliğinin başlangıcı hastalar için bireysel farklılık göstermektedir. Etkililiğin başlangıcı, şu anda mevcut olan ajanların çoğu ile 4-6 haftalık tedavi, tam etkililik ise 8-12 haftalık tedavi gerektirebilmektedir. Genel bir kural olarak antidepresanların yan etkileri, dozu yavaş yavaş artırarak (özellikle yaşlılarda) en aza indirilebilir, ancak bu strateji aynı zamanda etkililiğin başlamasını da geciktirebilir (Soleimani vd., 2011).

2.6.2. Psikoterapi

Tedavi kılavuzları depresif bozukluklar için psikoterapiyi tek başına veya antidepresan ilaçlarla birlikte bir tedavi seçeneği olarak önermektedir (Ribeiro, vd., 2018). Semptomatolojinin ciddiyetine (örneğin intihar eğiliminin varlığı) ve bireysel sorunların kapsamına bağlı olarak destekleyici danışmanlık veya özel psikoterapi gerekebilir (Hautzinger, 2008). Depresyon için özel psikoterapi teknikleri aşağıdaki gibidir (Otte vd., 2016).

Bilişsel-davranışçı terapi: MDB'si olan hastaya, depresyona katkıda bulunan olumsuz, çarpık düşünce kalıplarını tanımlamayı öğretir ve bu olumsuz düşünceleri test etme ve sorgulama, onları daha doğru, olumlu düşüncelerle değiştirme becerileri sağlar.

Davranışsal aktivasyon terapisi: Hastanın keyif aldığı veya yeterlik duygusu sağlayan olumlu etkinlikleri artırmaya odaklanır. Bu tedavi aynı zamanda sıklıkla kaçınma süreçlerini tanımlamaya ve bunlarla yüzleşmeye odaklanır.

Psikodinamik terapi: Hastanın duygularının, düşüncelerinin ve önceki yaşam deneyimlerinin nasıl mevcut sorunlara katkıda bulunan kalıplar yarattığını keşfetmesine ve içgörü kazanmasına yardımcı olur. Bu kalıpları tanımak kişinin bu kalıplarla başa çıkmasına ve bu kalıpları değiştirmesine yardımcı olabilir.

Problem çözme terapisi: Hastalara sorunları ele almak, hedeflere yönelik potansiyel engelleri belirlemek ve üstesinden gelmek ve etkili kararlar vermek için yaratıcı yöntemler oluşturmak üzere yapılandırılmış bir dizi beceri öğretir.

Kişilerarası terapi: Kişilerin kişilerarası çatışmalar, rol geçişleri ve azalan veya zayıflamış ilişkiler dahil olmak üzere ilişkilerdeki ve sosyal rollerdeki sorunları tanımlamasına ve çözmesine yardımcı olmaya odaklanır.

Farkındalık temelli terapi: Tefekküre dayalı uygulamalarda bulunur ve kişinin düşüncelere, duygulara ve deneyimlere yargılayıcı olmayan bir şekilde dikkat ettiği, bir şeyleri değiştirmeye çalışmadan olduğu gibi kabul etmeyi öğrendiği düzenli meditatif uygulamayı içerir.

Bir meta-analiz çalışmada, psikoterapi ve ilaç kombinasyonunun tek başına ilaç tedavisine göre daha etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bilişsel davranışçı terapinin, hafif-orta şiddette depresyon hastalarında ve ayakta tedavi gören ağır depresyon hastalarında antidepresan ilaçlara benzer bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bilişsel davranış terapisi nüksü önleme açısından da değere sahiptir. Ayrıca kişilerarası terapinin de ilaç tedavisi kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Adams vd., 2008; Kupfer vd., 2012).

2.6.3. Elektrokonvülsif Tedavi

Günümüzde depresyonun tedavisi için mevcut iki temel tedavi seçeneği, antidepresanlar ve psikoterapidir. EKT genellikle ilaç ve psikoterapinin başarısız olduğu durumlarda başvurulacak ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak kabul edilmektedir (Li vd., 2020a). EKT çoklu antidepresan ilaç denemelerine yanıt vermeyen tedaviye dirençli depresyonu veya günlük yaşam aktivitelerini bozan şiddetli majör depresyonu olan hastalarda endikedir. EKT intihar eğilimi, şiddetli psikoz, depresyona bağlı gıda reddi ve katatoni gibi acil bir yanıt ihtiyacı olduğunda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Etki

mekanizması çok faktörlü olmakla birlikte EKT'nin serebral kan akımında ve bölgesel metabolizmada değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. EKT'nin antidepresan etkisi nispeten hızlı başlamakta ve birkaç yıla kadar sürmektedir. EKT'ye maksimum yanıt tipik olarak 3 hafta içinde elde edilmektedir. İntihar düşüncesi EKT ile hızla düzelmekte ve bir hafta sonra hastaların %38'inde, iki hafta sonra hastaların %61'inde ve EKT'nin tamamlanmasıyla hastaların %81'inde tam düzelme görülmektedir. Daha önce EKT'ye olumlu yanıt vermiş olan hastalar için de EKT önerilmektedir (McCarter, 2008; Salik ve Marwaha, 2022).

EKT, hasta sedasyon veya genel anestezi altındayken uygulanır. Serebral nöbet oluşturmak için elektrik akımının kullanıldığı bu yöntemde, nöbet indüksiyonu elektrik akımının kafa derisine geçmesine izin veren bitemporal olarak yerleştirilmiş iki elektrot veya sağ tek taraflı elektrot aracılığıyla gerçekleştirilir. Nöbet eşiği, ilk tedavi seansı sırasında aşamalı olarak artan dozlarda akım verilerek deneme yanılma yoluyla belirlenir. İlk doz hesaplamasını takiben sonraki EKT seanslarındaki doz, bilateral EKT için nöbet eşiğinin 1.5 - 2 katı ve sağ tek taraflı için nöbet eşiğinin 6 katıdır. Bir EKT tedavisi kürü sırasında hastada tolerans geliştirdikçe nöbet eşiği genellikle artar. EKT'nin neden olduğu nöbet 30 saniyeden uzun sürmelidir. 15 saniyeden kısa süren nöbetler klinik olarak etkili olmayabilirken, uzun süreli nöbetler bilişsel bozulmaya neden olabilmektedir (Salik ve Marwaha, 2022).

EKT'den kaynaklanan nöbet, kan basıncında, miyokardiyal oksijen tüketiminde, kalp hızında ve kafa içi basıncında geçici artışlara neden olabilir. Kardiyovasküler, pulmoner veya SSS rahatsızlığı olan hastalar için bakım gerekmektedir. Feokromositoma, kardiyovasküler iletim bozuklukları, yüksek riskli gebelikler, aort ve beyin anevrizmaları ve artmış intrakranial basınç durumlarında EKT kontrendikedir (Salik ve Marwaha, 2022).

İlaç yan etkilerinden kaçınılması nedeniyle EKT'nin zayıf, yaşlı, hamile ve emziren hastalarda antidepresanlardan veya antipsikotiklerden daha güvenli bir profile sahip olduğu kabul edilmektedir. EKT'de daha belirgin olan tipik yan etkiler, tedavi edilen hastaların yaklaşık %30'unda kısa süreli bellek bozukluklarını içeren geçici bilişsel bozukluklar ve otobiyografik uzun süreli bellek üzerindeki etkilerdir (Baghai vd., 2006). Retrograd amneziyi en aza indirmek için tercihen sağ tek taraflı EKT kullanılmaktadır (Salik ve Marwaha, 2022).

2.7. Fenilpropionik Asit Türevi Bileşikler

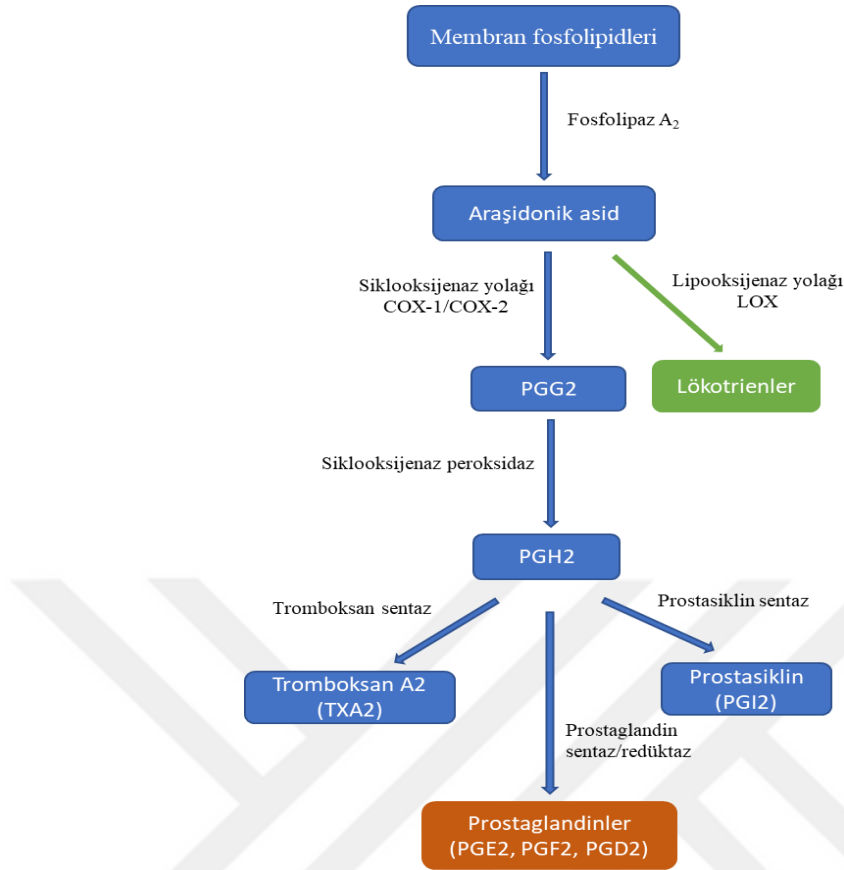
2.7.1. Genel farmakolojik etkileri

2-FPA türevleri, NSAİİ sınıfına aittir (**Tablo 2.5**). Bu kategorideki ilaçlar analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir (Day vd., 2016). NSAİİ’ler kas ve iskelet sisteminin inflamatuvar ve ağrılı hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NSAİİ’ler etkilerini, araşidonik asitten PG’lerin biyosentezinde rol oynayan COX enzimini inhibe ederek gösterirler (Dhall vd., 2016).

Tablo 2.5. NSAİİ’lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (Kuritzky ve Samraj, 2012)

Kimyasal sınıfı	Örnekler
Salisilatlar	Aspirin, diflusal, salsalat
Propiyonik asit türevleri	İbuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, oksaprozin, loksoprofen
Enolik asit (oksikam) türevleri	Piroksikam, meloksikam, tenoksikam, droksikam, lornoksikam, izoksikam, fenilbutazon
Fenamik asit türevleri	Mefenamik asit, meklofenamik asit, flufenamik asit, tolfenamik asit
Asetik asit türevleri	İndometasin, sulindak, etodolak, ketorolak, diklofenak, nabumeton
Diaryl heterosiklik bileşikler	Selekoksib, valdekoksib, rofekoksib, etorikoksib
Sülfonanilidler	Nimesulid
Diğerleri	Likofelon

Genellikle COX olarak bilinen prostaglandin endoperoksit sentaz, araşidonik asidin PG’lere dönüştürülmesi için gerekli olan anahtar enzimdir. COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunur. Temel olarak gastrointestinal sistemde eksprese edilen yapısal bir enzim olan COX-1, sitoproteksiyon ve trombosit agregasyonu için gerekli olan PG’lerin biyosentezinden sorumludur. COX-1’in rutin işlevinde uzun süreli herhangi bir bozulma, gastrointestinal ülserasyon, kanama ve perforasyona yol açar. Buna karşılık indüklenabilir bir enzim olan COX-2, hasar sırasında TNF- α , IL’ler, mitojenler ve endotoksinler gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından eksprese edilir. COX-2 ağrı, inflamasyon ve ateş gibi semptomlardan sorumlu olan PG’lerin biyosentezinde önemli bir rol oynar (Vane ve Botting, 1998; Asirvatham vd., 2019). PG’lerin sentezinin aşamaları Şekil 2.7’de gösterilmiştir.



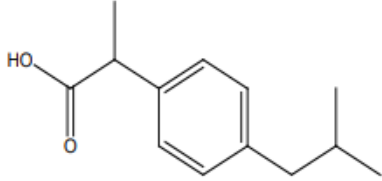
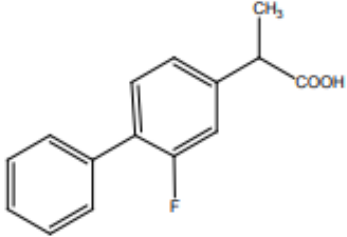
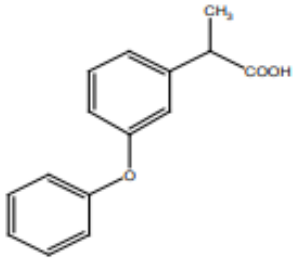
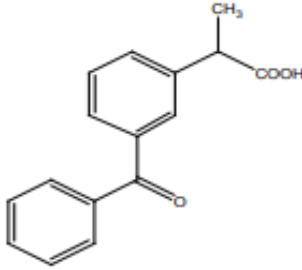
Şekil 2.7. Prostaglandin sentezi aşamaları (Ak ve Gençler, 2013; Yarla vd., 2020)

Profenler 2-FPA türevleridir. Hepsi her bir profenin iki enantiyomerinin (R ve S) oluşumuyla sonuçlanan bir kiral merkez içerir. Profenler çoğunlukla rasematları yani R ve S stereoizomerlerinin eşit karışımları olarak mevcuttur. İstisna olarak naproksen'in saf S-enantiyomeri mevcuttur. İbuprofen ve ketoprofen, sırasıyla deksibuprofen ve deksketoprofen olarak adlandırılan saf S-enantiyomerleri olarak da bulunurlar. Rasemik profenler deksibuprofen, deksketoprofen ve S-naproksen, ağrı, ateş, inflamasyon, dismenore, akut gut ve migren tedavisinde etkilidirler (Day vd., 2016).

2-FPA türevi bileşikler ve farmakolojik aktiviteleri **Tablo 2.6**'da gösterilmiştir.

Tüm rasemik profenler ve S-profenler (naproksen, deksketoprofen ve deksibuprofen), non selektif NSAİİ'lerin klasik gastrointestinal yan etkilerine neden olurlar. Günlük toplam 1600 mg veya daha düşük dozlarda, rasemik ibuprofen, diğer non-selektif NSAİİ'lerden daha düşük gastrointestinal yan etki riskine sahiptir. R-flurbiprofen'in rasemik ketopropenden daha iyi tolere edildiği ve sıçanlarda mide ülseri oluşturmadığı bildirilmiştir (Day vd., 2016).

Tablo 2.6. 2-FPA türevi bileşikler ve farmakolojik aktivitesi (Dhall vd., 2016)

İlaç	Kimyasal yapısı	Farmakolojik aktivitesi
İbuprofen		Kronik eklem romatizması, ağrı, ateş ve inflamasyonun tedavisinde kullanılır. Ayrıca primer dismenore tedavisinde de kullanılır.
Flurbiprofen		(R)-flurbiprofen klinik olarak ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.
Fenoprofen		Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozanspondilit ile ilişkili ağrıların tedavisinde tercih edilmektedir.
Ketoprofen		Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan pondilit, akut ve kronik kas-iskelet sistemi bozuklukları ve hafif-orta şiddette ağrının tedavisinde kullanılır.

Çeşitli profenlerin kardiyovasküler sistem üzerinde farklı yan etkileri vardır: ibuprofen günde 1200 mg'a kadar olan dozlarda kardiyovasküler yan etkiler bakımından güvenliken, 2400 mg dozda miyokard enfarktüsü riskinde artış bildirilmiştir. Tüm NSAİİ'ler arasında en az miyokard enfarktüsü riski taşıyanın naproksen olduğu raporlanmıştır.

2.7.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Depresyonda inflamatuvar mekanizmaların rolü iyi bilinmektedir. Depresyonun inflamasyona, inflamasyonun da depresyona zemin hazırladığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin, beyinde monoamin seviyelerini azaltarak, nöroendokrin

yanıtları değiştirerek, artan glutamat seviyeleri yoluyla eksitotoksisiteyi teşvik ederek ve nöroplastisiteyi bozarak ruh halini, davranışı ve bilişi modüle ettiği öne sürülmüştür. Bu kapsamda NSAİİ'ler, sitokin inhibitörleri ve glukokortikoidler gibi çeşitli antiinflamatuvar ajanlar depresyon için potansiyel tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (Andrade, 2019)

NSAİİ'lerin depresyon tedavisinde monoterapi olarak ya da antidepresan tedaviye ek olarak klinik kullanımları önerilmiştir. NSAİİ'lerin depresyonda beyin üzerinde olumlu bir etkiye sahip oldukları; bunun depresyonda yaygın olarak görülen merkezi ve periferik proinflamatuvar durumu azaltma yeteneklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Proinflamatuvar mikrogial aktivasyona aracılık etmesi nedeniyle COX-1'in bloke edilmesi inflamasyonun azaltılmasında, dolayısıyla depresyonun tedavisinde önemli olabilir. Son kanıtlar depresyona artan COX-2 aktivitesinin eşlik ettiğini ve dolayısıyla COX-2'nin de depresyonun patofizyolojisinde rolü olduğunu göstermiştir. Kontrollere göre, rekürren depresyon hastalarının periferik kan hücrelerinde COX-2'yi kodlayan genlerin mRNA ekspresyonlarının önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (Baune, 2017). Depresyonda NSAİİ'lerin kullanımını inceleyen 10 adet meta-analiz çalışmasının sonuçları, antiinflamatuvar tedavinin özellikle selekoksib'in (selektif COX-2 İnhibitörü) yan etki riskini arttırmadan depresif belirtileri azalttığına işaret etmiştir (Köhler vd., 2014).

Önemli bir inflamatuvar mediatör olan PGE₂'nin, depresif hastaların tükürük, BOS ve lenfositlerinde arttığı belirlenmiştir. NSAİİ'lerin COX enzimlerini inhibe ederek PG biyosentezini azalttığı bilinmektedir. Bacillus Calmette–Guerin (BCG) aşısı ile oluşturulan depresyon modelinde, 15 günlük ibuprofen uygulamasının zorlu yüzme testi ve kuyruktan asma testlerinde toplam immobilité sürelerini fluoksetin ile karşılaştırılabilir derecede azalttığı görülmüştür. Ayrıca serebral PGE₂ seviyeleri de azalmıştır. COX ve PG sentezinin inhibisyonunun ötesinde, NSAİİ'lerin farklı klinik ve deneysel çalışmalarda nitrik oksit üretimini de inhibe ettiği gösterilmiştir. Özellikle ibuprofen'in serumdaki nitrik oksit metabolitlerini azalttığı gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerde, ibuprofen tedavisini takiben hipokampusun *cornu ammonis* (CA) 1 ve CA3 bölgelerinde COX-1 ve i-NOS immünoaktivitelerinde azalmalar görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar COX-1 ve COX-2'yi inhibe eden ibuprofen'in, özellikle kronik inflamasyona sekonder depresyonda, PGE₂ ve nitrik oksit

üretiminin inhibisyonu yoluyla antidepresan etkinlik gösterdiğine işaret etmiştir (Saleh vd., 2014).

Sıçanlarda kronik stres uygulaması ile oluşturulan depresyon modelinde ibuprofen'in tek başına veya essitalopram ile birlikte uygulanmasının immobilité süresini azalttığı, hipokampus BDNF ve p11 seviyelerini up-regüle ettiği ayrıca plazma kortikosteron konsantrasyonundaki stres kaynaklı artışı önemli ölçüde geri döndürdüğü bildirilmiştir (Seo vd., 2019). Yapılan bir başka çalışmada ibuprofen'in farelerin depresyon benzeri davranışlarını hafiflettiği ve hipokampal IL-1 β ve IL-6 ekspresyonlarını azaltarak beyinlerindeki inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (Norden vd., 2015). Farelerde IFN- α ile indüklenen depresyon modelinde ibuprofen tedavisinin hayvanların immobilité sürelerini belirgin bir şekilde azaltırken, bakım/temizlenme sürelerini arttırdığı görülmüştür. İbuprofen'in IFN- α 'nın depresyon dahil çeşitli psikiyatrik yan etkilerini önlemede yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (Mesripour vd., 2019).

Rotenon ile indüklenen Parkinson modelinde ise ibuprofen'in motor bozukluğu ve depresyon-benzeri davranışları tersine çevirdiği görülmüştür. İbuprofen ile tedavinin hipokampusta glutatyonun tükenmesini engellediği ve bu antioksidanın striatumdaki bazal seviyelerini arttırdığı; ayrıca katalaz aktivitesini de düzelttiği belirlenmiştir. İbuprofen'in rotenon'un neden olduğu toksisiteye karşı gösterdiği nöroprotektif etkiler, COX inhibisyonunun yanı sıra antioksidan özellikleri ile de ilişkilendirilmiştir (Zaminelli vd., 2014).

Son 20 yılda laboratuvar çalışmalarından ve epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen kanıtlar, antiinflamatuvar ilaçların Alzheimer hastalığının oluşumunu erteleyebileceğine veya önleyebileceğine işaret etmiştir. Özellikle uzun süreli NSAİİ kullanıcılarında bu riskin azaldığı gözlemsel çalışmalar ile de ortaya koyulmuştur (Wang vd., 2015). Bazı NSAİİ'lerin Alzheimer hastalığı'na karşı etkinlikleri COX inhibisyonu ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalar ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli deneysel çalışmalar, ibuprofen, flurbiprofen, indometasin ve sulindak gibi NSAİİ'lerin hem Alzheimer hastalığı taşıyan transgenik farelerde, hem de periferik glial ve nöronal orijinli hücre kültürlerinde beta-amiloid peptidleri azalttığını göstermektedir. COX inhibisyonu *in vitro* (nM-düşük mikrom aralığı) düşük konsantrasyonlarda meydana gelirken, beta-amiloid düşürücü aktivite yüksek konsantrasyonlarda (<veya = 50 mikrom) gözlenmiştir. Ayrıca Alzheimer

hastalığı taşıyan transgenik farelerde flurbiprofen veya ibuprofen ile yapılan çalışmalar, beta-amiloid seviyeleri veya birikimi üzerindeki etkilerin, insanlarda terapötik dozajda elde edilenlere benzer plazma konsantrasyonunda elde edildiğini göstermiştir (Gasparini vd., 2004).



3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde aynı yaşta, Sprague-Dawley türü, 250-300 gram erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde, $24\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, iyi havalandırılmış odalarda pelet yem verilerek beslenmiştir. Hayvanlar deneye alınmadan 1 hafta önce deney süresince bulunacakları bakım odasına getirilerek ortam koşullarına adaptasyonları sağlanmıştır. Deney süresince, bakım ve deney odaları düzenli olarak temizlenmiş, su şişeleri ve yem kapları dezenfekte edilmiştir. Hayvanların içme sularının temizliğine ve yemlerinin taze olmasına dikkat edilmiştir.

Deneyler sırasında ise bu standart koşullar, stres gruplarındaki hayvanlar için, KÖHS modeli deney protokolüne uygun şekilde değiştirilmiştir. Sükroz tercih testi (STT) öncesinde tüm gruplar 24 saat boyunca yem ve su kısıtlamasına tabi tutulmuştur.

Kontrol grubunda bulunan hayvanlar stres modeli oluşturulan hayvanlardan ayrı bir odada standart koşullarda barındırılmıştır. Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Karar Tarihi: 14.10.2020; No: 2020-46).

3.2. Kullanılan İlaç ve Kimyasal Maddeler

Fluoksetin (Prozac®)	(Lilly, Yenibosna, İstanbul)
Ketamin (Alfamine® %10 Enjeksiyonluk Çözelti)	(Alfasan International B.V., Kuipersweg 9 Woerden, Hollanda)
Ksilazin (Alfazyne® %2 çözelti)	(Alfasan International B.V., Kuipersweg 9 Woerden, Hollanda)
%0.9 İzotonik NaCl çözeltisi	(Osel, İstanbul, Türkiye)
Sükroz	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Etil alkol	(Biorad, Sultanbeyli, İstanbul, Türkiye)
DMSO	(Sigma, Almanya)
Etanol	(Aldrich, Almanya)
Etil Asetat	(Aldrich, Almanya)
Petrol Eteri	(Merck, Almanya)

Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	(Merck, Almanya)
Sodyum hidroksit	(Aldrich, Almanya)
2-(4-(Bromometil)fenil)propanoik asit	(Aldrich, Almanya)
4-Etilsülfonilpiperazin	(Aldrich, Almanya)
4-Fenilpiperazin	(Aldrich, Almanya)
4-Florobenzilpiperazin	(Aldrich, Almanya)
4-Florofenilpiperazin	(Merck, Almanya)
4-Metilfenilpiperazin	(Aldrich, Almanya)
4-Metoksifenilpiperazin	(Merck, Almanya)
4-Metilsülfonilpiperazin	(Merck, Almanya)
4-Nitrofenilpiperazin	(Merck, Almanya)
4-Klorobenzilpiperazin	(Merck, Almanya)
4-Triflorometilpiperazin	(Merck, Almanya)

3.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

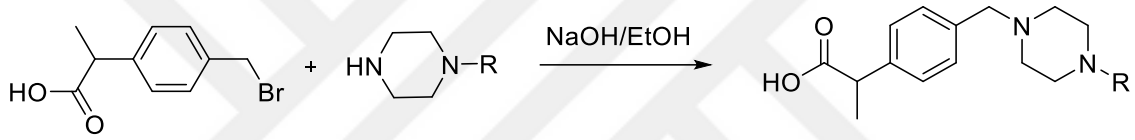
Aktivitemetre	(MAY Commat, Ankara, Türkiye)
Elektronik hassas terazi	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Vorteks	(Dragon, 18150, Rowland st., ABD)
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Manyetik karıştırıcı	(Heidolph, ABD)
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heidolph, MR 3003, Almanya)
Ultraviyole lambası	(Camag, Cabinet, İsviçre)
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	(Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD)
Kütle spektrometresi	(Advion, APCI-MS, ABD)
Kronometre	
Klamp	
Çeşitli cam laboratuvar malzemeleri	
Çeşitli cerrahi malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 2-(4-((4-Süstitüepiperazin-1-il)metil)fenil)propanoik asit (Yöntem A)

2-(4-(Bromometil)fenil)propanoik asit (0.5 gr, 0.002 mol), ve 4-süstitüepiperazin (0.002 mol) türevleri, etanol (20 mL) içerisinde NaOH katalizörlüğünde oda ısısında yaklaşık 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü (petrol eteri : etil asetat (3 : 1)) ile tayin edildikten sonra karışım buza dökülmüştür. Elde edilen karışım %20 HCl ile asitlendirilmiştir. NaCl ile su fazı doyurulmuş ve çöken ürünler süzülerek alınmıştır. Çökmeyen türevler etil asetat (20 mL) ile 3 kez ekstre edilmiş ve etil asetatlı fazlar birleştirilmiştir. Elde edilen karışım çeker ocak kullanılarak uçurulmuş ve ham ürün kazınarak alınmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hedeflenen bileşiklerin sentez şeması

Tablo 4.1. Piperazin halkasına bağlı R grupları

Bileşik	R
1a	-SO ₂ CH ₃
1b	-SO ₂ C ₂ H ₅
1c	-Fenil
1d	4-Metilfenil
1e	4-Metoksifenil
1f	4-Nitrofenil
1g	4-Florofenil
1h	4-Triflorometilfenil
1i	4-Klorobenzil
1j	4-Florobenzil

4.2. İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve

sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen slikajel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A, B, C ve D’de anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3 : 1) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. ¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹H NMR spektrumları DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.4. ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, TMS’a karşı Bruker 300 MHz’lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.5. Kütle Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklere ait kütle spektrumları, numunelerin APCI-MS (Advion, USA) cihazına enjekte edilerek ve kimyasal iyonizasyon (CI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

4.6. İn vitro COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibitör Etki Çalışmaları

Tez kapsamında sentezi tamamlanan bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör aktivite profilleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla enzim inhibisyon deneyinde BioVision COX-1 ve COX-2 Inhibitor Screening Kitleri (Milpitas, CA, USA) kullanılmış ve kit protokolü aynı şekilde uygulanmıştır. Deney prosedürü ortamdaki PG G2’nin florometrik olarak ölçülmesini sağlayarak COX enzimleri üzerindeki inhibisyon oranlarının değerlendirilmesine yöneliktir. Kit bileşenleri olarak COX tampon çözeltisi,

DMSO içerisinde çözündürülmüş COX probu ve COX kofaktörü, araşidonik asit, NaOH, COX-1 ve COX-2 enzimleri yer almaktadır.

Enzim inhibisyon deneyleri reaksiyon karışımı, araşidonik asit/NaOH solüsyonu ve test bileşiklerinin solüsyonu olmak üzere üç çözeltinin hazırlanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çözeltilerin hazırlanışları aşağıda verilmiştir.

Test bileşik solüsyonlarının hazırlanması

Test edilecek bileşiklerin ön tarama niteliğindeki enzim inhibitör aktivite çalışmaları %2'lik DMSO içinde hazırlanmış 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık iki konsantrasyonları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnhibisyon oranları %0-100 aralığında değerlendirilmiştir. İkinci aşama enzim inhibisyon deneyleri ise 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve daha fazla oranda inhibitör aktivite gösteren bileşiklerin seri seyreltmelerle 10^{-9} M konsantrasyona kadar konsantrasyonları hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. Böylelikle seçilen bileşiklerin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyon aralıklarında % inhibisyon oranları belirlenmiş ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

Reaksiyon karışımı solüsyonu

Reaksiyon karışımı solüsyonu COX tampon çözeltisi, COX probu, COX-1/2 enzim ve COX kofaktör çözeltilerinden oluşmaktadır. Enzim çözeltisini hazırlamak için kitte bulunan liyoflize toz halindeki enzimin üzerine 110 µL ddH₂O ilave edilmiştir. COX kofaktör ise kit içinde DMSO içerisinde çözündürülmüş olarak bulunmaktadır. Bu çözeltinin 2 µL'si alınarak 398 µL COX tampon çözeltisi ile seyreltilerek COX kofaktör solüsyonu hazırlanmıştır. Reaksiyon karışım çözeltisi bir kuyucuk için 80 µL olacak şekilde 76 µL COX tampon çözeltisi, 1 µL COX probu, 2 µL seyreltik COX kofaktör solüsyonu ve 1 µL COX-1/2 enzim çözeltilerini karıştırılmasıyla hazırlanmıştır.

Araşidonik asit/NaOH solüsyonunun hazırlanması

Bir kuyucuk için 10 µL olacak şekilde 5 µL araşidonik asit ve 5 µL NaOH çözeltisi karıştırılarak hazırlanmıştır.

Enzim inhibitör aktivite deneyi 96 kuyucuklu düz tabanlı, beyaz renkli, opak plaklar üzerinde uygulanmıştır. Öncelikle test bileşiklerinin hazırlanan her konsantrasyonu 4 tekrarlı olarak 10 µL hacimde plaklara uygulanmıştır. Sonraki adımda test bileşiklerinin üzerine 80 µL reaksiyon karışım solüsyonundan eklenmiştir. Bu aşamada plakalarda bir araya gelen tüm çözeltiler 25 °C'de 15 dakika inkübasyonda bırakılmak için BioTek-Synergy H1 (ABD) mikroparka okuyucusuna alınmıştır. Süre tamamlandığında cihazdan

çıkarılan plakalara reaksiyonu sonlandırmak için 10 µL araşidonik asit/NaOH solüsyonundan ilave edilmiştir. Son olarak 535/587 nm eksitasyon/emisyon değerlerinde 5'er dakika aralıklarla florometrik olarak okumalar gerçekleştirilmiştir. Alınan ölçümler arasındaki farklar belirlenerek % inhibisyon oranları değerlendirilmiştir. Seçilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli yardımıyla Microsoft Office Excel-2013 programında elde edilen inhibisyon eğrileri kullanılarak hesaplanmıştır.

4.7. Moleküler Docking Çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerinde etkili bulunan **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin ilgili enzimlerin aktif bölgeleriyle olası bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmıştır. Bu amaçla COX-1 enzimi için PDB: 1EQG (Selinsky vd., 2001) ve COX-2 enzimi için PDB: 3LN1 (Wang vd., 2010a) kristal yapısı üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

Kristal yapısı öncelikle Schrödinger Suite 2015 Update 2'de (Schrödinger, 2016a) yer alan Protein Preparation Wizard protokolü uygulanarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiş, OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş, yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Dock edilecek bileşikler LigPrep 3.8 (Release, 2016) modülü ile docking için hazırlanmıştır. Glide 7.1 (Schrödinger, 2016b) ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak single precision (SP) ile docking işlemi gerçekleştirilmiştir.

4.8. Kronik Öngörülemez Hafif Stres Modeli'nin Oluşturulması

Bu çalışmada uygulanan KÖHS prosedürü daha önce yapılan çalışmalardan modifiye edilerek oluşturulmuştur (Willner vd., 1987; Willner, 2005; Wang vd., 2016). Sıçanlar, 9 hafta boyunca, düşük yoğunluklu, çeşitli sosyal ve çevresel stres faktörlerine belirli bir tekrar oluşturmaksızın (rastgele) maruz bırakılmıştır. Söz konusu 9 farklı stresör; 45° eğimli kafeste barındırma, ıslak altlık (her kafes için 250 ml su), fiziksel kısıtlama (sıçanların başları, nefes almalarını etkilemeyecek şekilde bir silindirin ucuna sabitlenecektir), 8±1 °C soğuk suda zorunlu yüzdürme, 40±1 °C sıcak suda yüzdürme,

kuyruk sıkıştırma, aydınlık/karanlık siklusunu değiştirme, yiyecek ve sudan yoksun bırakma ve kafesler arası eş değişimi olmak üzere sıralanabilir (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. *KÖHS prosedürü boyunca uygulanacak stres etkenleri (Willner vd.,1987; Willner, 2005; Wang vd.,2016)*

Stres etkeni	Süre
Kafes eğimlendirme	24 saat
Talaş ıslatma	24 saat
Soğuk suda yüzdürme	5 dakika
Sıcak suda yüzdürme	5 dakika
Kuyruk sıkıştırma	1 dakika
Gece/gündüz döngüsünün tersine çevrilmesi	24 saat
Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması	23 saat
Fiziksel kısıtlama	2 saat
Eş değiştirme	48 saat

Sıçanlar günlük olarak bu stres faktörlerinden sadece birine maruz bırakılmış; aynı stresör aynı gruba ardışık günlerde uygulanmamıştır (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Haftalara göre KÖHS prosedürü

	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1. Hafta	Kuyruk sıkıştırma	Sıcak suda yüzdürme	Gece/ gündüz döngüsünün tersine çevrilmesi	Fiziksel kısıtlama	Kafesler arası eş değiştirme		Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
2. Hafta	Fiziksel kısıtlama	Talaş ıslatma	Sıcak suda yüzdürme	Soğuk suda yüzdürme	Kafes eğimlendirme	Kuyruk sıkıştırma	Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
3. Hafta	Soğuk suda yüzdürme	Gece/ gündüz döngüsünün tersine çevrilmesi	Fiziksel kısıtlama	Sıcak suda yüzdürme	Kafesler arası eş değiştirme		Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
4. Hafta	Kafes eğimlendirme	Kuyruk sıkıştırma	Kafesler arası eş değiştirme		Soğuk suda yüzdürme	Gece/ gündüz döngüsünün tersine çevrilmesi	Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
5. Hafta	Fiziksel kısıtlama	Talaş ıslatma	Kuyruk sıkıştırma	Sıcak suda yüzdürme	Kafes eğimlendirme	Kuyruk sıkıştırma	Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
6. Hafta	Talaş ıslatma	Soğuk suda yüzdürme	Gece/gündüz döngüsünün tersine çevrilmesi	Kafes eğimlendirme	Kafesler arası eş değiştirme		Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
7. Hafta	Fiziksel kısıtlama	Talaş ıslatma	Sıcak suda yüzdürme	Soğuk suda yüzdürme	Kafes eğimlendirme	Kuyruk sıkıştırma	Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması

Tablo 4.3. (Devam) Haftalara göre KÖHS prosedürü

8. Hafta	Kuyruk sıkıştırma	Sıcak suda yüzdürme	Gece/ gündüz döngüsünün tersine çevrilmesi	Fiziksel kısıtlama	Kafesler arası eş değiştirme		Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
9. Hafta	Fiziksel kısıtlama	Talaş ıslatma	Kuyruk sıkıştırma	Soğuk suda yüzdürme	Kafes eğilendirme (24 s)	Sıcak suda yüzdürme	Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
10. Hafta	Soğuk suda yüzdürme	Gece/ gündüz döngüsünün tersine çevrilmesi	Kafesler arası eş değiştirme		Fiziksel kısıtlama	Kafes eğilendirme	Yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması
*STT							

*STT: Sükroz Tercihi Testi

KÖHS protokolünde yer alan stresörlerin bazıları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. KÖHS modelinde uygulanan bazı stresörler. A: kafes eğimlendirme, B: sıcak/soğuk suda yüzdürme, C: fiziksel kısıtlama, D: kuyruk sıkıştırma, E: talaş ıslatma, F: eş değişikliği

4.9. Deney Grupları ve İlaç Tedavisi

COX enzim inhibitörü aktiviteleri belirlenen **1a** ve **1b** kodlu test maddelerinin antidepresan-benzeri etkinlik potansiyelleri MZYT ile araştırılmıştır. Test maddeleri sağlıklı sıçanlara 10 ve 50 mg.kg⁻¹ dozlarda (per oral, *p.o.*) uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan fluoksetin’in dozu ise 20 mg.kg⁻¹ (*p.o.*) olarak belirlenmiştir (Zhang vd., 2012). Kontrol çözeltisi olarak serum fizyolojik solüsyonu kullanılmıştır.

Test maddeleri, fluoksetin ve kontrol çözeltisi MZY deneylerinden 24, 5 ve 1 saat önce uygulanmış (Castagné vd., 2010) ve ölçümler son uygulamadan 60 dk. sonra yapılmıştır. Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

Kontrol grubu	: Serum fizyolojik solüsyonu uygulanan grup
Fluoksetin grubu	: 20 mg.kg ⁻¹ dozda fluoksetin uygulanan grup
1a (10 mg.kg ⁻¹) grubu	: 10 mg.kg ⁻¹ dozda 1a kodlu test maddesi uygulanan grup
1a (50 mg.kg ⁻¹) grubu	: 50 mg.kg ⁻¹ dozda 1a kodlu test maddesi uygulanan grup
1b (10 mg.kg ⁻¹) grubu	: 10 mg.kg ⁻¹ dozda 1b kodlu test maddesi uygulanan grup
1b (50 mg.kg ⁻¹) grubu	: 50 mg.kg ⁻¹ dozda 1b kodlu test maddesi uygulanan grup

Çalışmanın bir sonraki basamağında **1a** ve **1b** kodlu test maddelerinin antidepresan etkinlikleri deneysel depresyon modeli ile araştırılmıştır. Bu amaçla kontrol grubu dışında kalan tüm gruplarda kronik hafif stres modeli oluşturulmuştur. 10 haftalık KÖHS protokolünün 6. haftasında depresyon-benzeri davranışların geliştiği tespit edilen hayvanlar randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır. KÖHS modelinin son 4 haftası boyunca stresörler uygulanmaya devam ederken test maddeleri ve referans ilaç uygulamaları sürdürülmüştür (Li vd., 2016; Wang vd., 2016). Test maddeleri 50 mg.kg⁻¹ dozda, referans ilaç fluoksetin ise 20 mg.kg⁻¹ (Zavvari ve Nahavandi, 2020) dozda oral yolla uygulanmıştır. Kontrol gruplarına ise tedavili grupların çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik solüsyonu aynı süre boyunca oral yolla uygulanmıştır. Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

Kontrol grubu	: Herhangi bir stresöre maruz bırakılmayan, 28 gün süre boyunca serum fizyolojik uygulanan grup
KÖHS grubu	: Deney süresince çeşitli stresörlere maruz bırakılan, 28 gün süre boyunca serum fizyolojik uygulanan grup
KÖHS+Flu grubu	: KÖHS depresyon modeli oluşturulan ve 28 gün süre boyunca 20 mg.kg ⁻¹ dozunda fluoksetin (<i>p.o.</i>) uygulanan grup
KÖHS+ 1a grubu	: KÖHS depresyon modeli oluşturulan ve 28 gün süre boyunca 50 mg.kg ⁻¹ dozunda 1a (<i>p.o.</i>) kodlu bileşik uygulanan grup
KÖHS+ 1b grubu	: KÖHS depresyon modeli oluşturulan ve 28 gün süre boyunca 50 mg.kg ⁻¹ dozunda 1b (<i>p.o.</i>) kodlu bileşik uygulanan grup

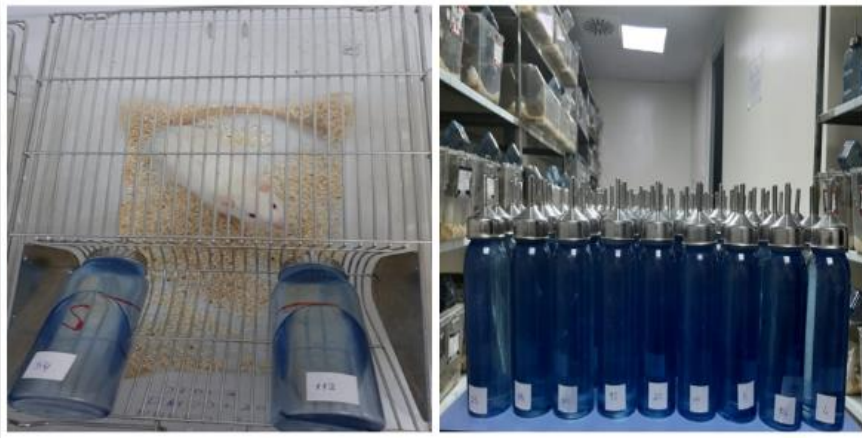
10 haftalık KÖHS protokolünün sonunda davranış testleri gerçekleştirilmiştir. Davranış testlerini takiben ELISA testleri için kan örnekleri alınmıştır.

4.10. Davranış Parametrelerinin Değerlendirilmesi

4.10.1. Sükroz tercihi testi

Sıçanlarda anhedoni davranışı STT ile değerlendirilmiştir (Li vd., 2013). STT için sıçanlar sessiz bir ortama alınmış ve 72 saat boyunca yiyecek ve suya erişimleri olmaksızın %1'lik sükroz çözeltisine (a/h) alışmaları sağlanmıştır. Adaptasyon sürecinden sonra 23 saat yiyecek ve su yoksunluğunu takiben; sıçanlar tek tek kafeslere yerleştirilmiş ve 1 saat boyunca birinde su ve diğerinde %1 sükroz çözeltisi içeren iki şişeye erişimlerine izin verilmiştir (Sahin Ozkartal vd., 2019). Sıçanların sükroz tercihi (ST) oranları aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (Liu ve Liu, 2017b):

$$ST (\%) = [\text{sükroz tüketimi (g)} / (\text{sükroz tüketimi (g)} + \text{su tüketimi (g)})] \times 100$$



Şekil 4.3. Sükroz tercih testi

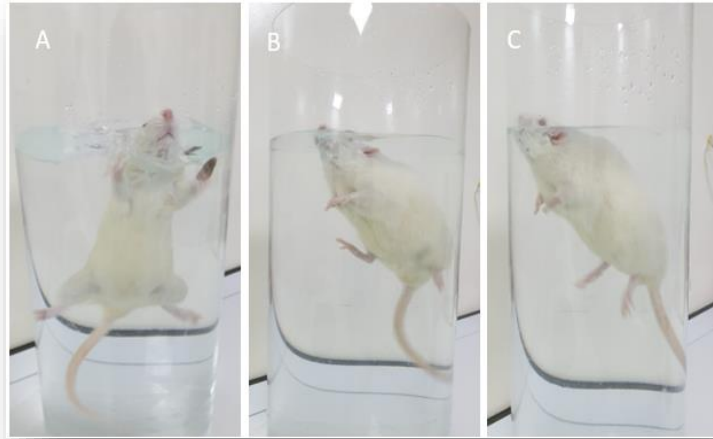
STT ilk olarak, KÖHS prosedürüne başlamadan önce doğal anhedonik hayvanları tespit etmek amacıyla uygulanmıştır. Bazal sükroz tercihi %60'tan düşük olan sıçanlar doğal anhedonik olarak kabul edilmiş ve çalışmadan elenmiştir. Daha sonra, kalan sıçanlar deney gruplarına rastgele dağıtılmış ve KÖHS protokolüne başlanmıştır (Sahin

Ozkartal vd., 2019). STT sıçanlara KÖHS prosedürüne başlamadan önce ve deney protokolünün sonunda uygulanmıştır (Liu ve Liu, 2017b).

4.10.2 Modifiye Zorlu yüzme testi

Antidepresan aktivite MZYT ile değerlendirilmiştir (Porsolt vd.,1977; Cryan vd., 2002; Consoni vd., 2006).

MZYT için 60 cm yüksekliğinde ve 25 cm çapında şeffaf silindir kap, 30 cm yüksekliğine kadar su (24-25 °C) ile doldurulmuştur. Böylece sıçanların pençeleri veya kuyrukları ile düzeneğin kenarlarına ya da tabanına dokunarak destek almaları engellenmiştir. Testten önce sıçanlar 15 dakika deney yapılacak düzeneğe yüzdürülerek alıştırma (training) yapılmıştır. 24 saat sonra sıçanlar tekrar su dolu düzeneğe bırakılmış; 5 dakika boyunca hayvanların immobilité, yüzme ve tırmanma süreleri kronometre ile kaydedilmiştir. Sıçanların yalnızca başlarını suyun üzerinde tutacak biçimdeki hafif hareketleri “immobilité”; düzeneğin içerisinde sağa ya da sola dairesel ilerleme hareketleri “yüzme” ve düzeneğin kenarından kendilerini yukarı çekmeye çalışma davranışları ise “tırmanma” olarak değerlendirilmiştir. Deney süresinin sonunda hayvanlar hızla sudan çıkartılarak kurulanmış ve kafeslerine alınmıştır.



Şekil 4.4. Zorlu yüzme testi düzeneği. A: tırmanma, B: yüzme, C: immobilité

4.10.3. Püskürtme testi

Püskürtme testi kendi kafesinde bulunan her bir sıçanın sırtına, kırmızı ışık (15 W) altında, %10'luk süktroz çözeltisi püskürtülerek gerçekleştirilmiştir (Hu vd., 2017; Steckert vd., 2017).

Süktroz çözeltisi hayvanın kürkünü kirletir ve bakım / tımarlanma (grooming, yüz ve gövdeyi yalayarak temizlemeye çalışma) davranışını indükler. Süktroz çözeltisi uygulandıktan sonra tımarlama için harcanan süre, özbakım ve motivasyon davranışının göstergesi olarak, 5 dakika boyunca kaydedilmiştir. Tımarlama için harcanan zaman aşağıdaki formül kullanılarak % olarak ifade edilmiştir.

$$\text{Tımarlanma süresi (\%)} = (\text{Tımarlama süresi} / 5 \text{ dakika}) * 100$$

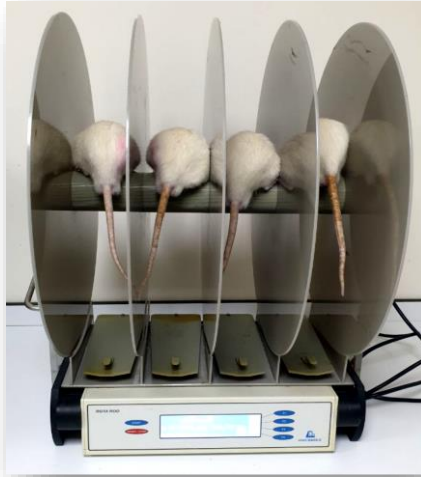


Şekil 4.5. Püskürtme testi

4.11. Motor Aktivitenin Değerlendirilmesi

4.11.1. Rota-rod testi

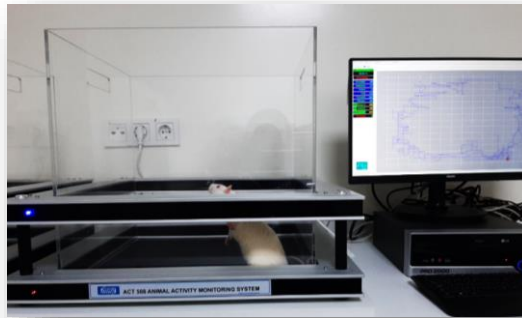
Deney gruplarındaki hayvanların motor koordinasyon parametrelerindeki olası değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla Rota-rod cihazı (Ugo Basile, 47700, Varese, Italya) kullanılmıştır. Hayvanlara, uygulamalardan önce üç gün süre ile alıştırma (training) yapılmıştır. Test günü sabit hıza ayarlanan cihazda sıçanların dönen milin üzerinden düşme süreleri kaydedilmiştir (Spolidório vd., 2007).



Şekil 4.6. Rota-rod cihazı

4.11.2. Aktivitemetre testi

Sıçanların motor aktivitenin değerlendirilmesinde, 42x42x35 cm ebatlarında şeffaf pleksiglas odası bulunan aktivitemetre cihazı (Şekil 4.7) (MAY Commat, Ankara, Türkiye) kullanılmıştır. Deney hayvanlarının hareketleri, cihazın karşılıklı kenarlarında yer alan parçalar aracılığıyla üretilen infrared ışın demetlerini kesintiye uğratmakta ve bu kesintiler bilgisayarlı yazılım sistemi tarafından algılanıp otomatik olarak kaydedilmektedir. Motor aktivitenin değerlendirilmesi kapsamında, toplam aktivite sayısı, ambulator aktivite sayısı ve yürüme mesafeleri değerlendirilmiştir. Motor aktivite testleri sıçanların test odasına alışması için 1 saatlik sürenin sonunda 10 dakika boyunca gerçekleştirilmiştir (Karson vd., 2013).



Şekil 4.7. Aktivitemetre cihazı

4.12. Vücut Ağırlığı Takibi

Sıçanların vücut ağırlıkları 10 haftalık KÖHS prosedürünün bitiminde ölçülmüştür.

4.13. ELISA için Kan Örneklerinin Hazırlanması

10 haftalık KÖHS protokolü ve davranış deneylerinden sonra, sıçanlara anestezi (ketamin 80 mg/kg–ksilazin 20 mg.kg⁻¹) (Wadhwa vd., 2018) uygulanmış ve sol ventriküllerinden kan örnekleri toplanmıştır. Kan örnekleri, hormon seviyelerindeki dalgalanmaları önlemek için 11.00 ile 13.00 saatleri arasında alınmıştır. Bir tüpte toplanan tam kan, buz üzerinde soğutulmuş ve ardından +4 °C’de santrifüjlenmiştir. Elde edilen serum kullanılabilecek kadar -80 °C’de saklanmıştır. ACTH, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α serum düzeyleri belirlenmiştir.

4.14. Adrenal Ağırlığın Ölçümü

Adrenal bez hem HPA eksenin hem de sempatoadrenomedullar sistemin bir parçası olup strese duyarlı önemli bir organdır. Kronik strese maruz kalmanın genellikle adrenal ağırlığı artırdığı bildirilmiştir. Anestezi altında kan örneklerinin alınmasını takiben adrenal bezler hızla çıkarılıp temizlenmiş ve tartılmıştır. Adrenal ağırlığın vücut ağırlığına oranı hesaplanmıştır (Ulrich-Lai vd., 2006).

4.16. İstatistiksel Analiz

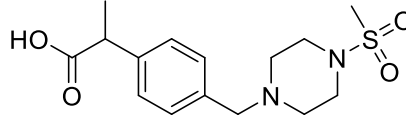
İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 8.4.3. (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) paket programı kullanılmıştır. Deneylerden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey’s HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.

Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 8.4.3. programından yararlanılmıştır. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiş; sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verilmiştir.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-(4-((4-(Metilsülfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1a)



Şekil 5.1. 1a kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

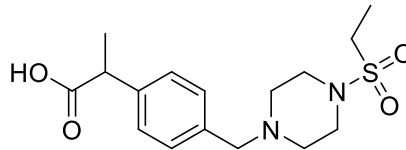
Şekil 5.1’de kimyasal yapısı yer alan **1a** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %75.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.24 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 2.41-2.44 (4H, m, piperazin), 2.85 (3H, m, -CH₃), 3.07-3.09 (4H, m, piperazin), 3.28-3.30 (1H, m, -CH-), 3.44 (2H, s, -CH₂-), 7.12 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disüstitübenzen), 7.24 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disüstitübenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 20.60, 33.93, 45.92, 48.88, 52.19, 61.90, 127.83, 128.60, 134.82, 144.94, 178.21.

APCI-MS: 326.1

5.1.2. 2-(4-((4-(Etilsülfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1b)



Şekil 5.2. 1b kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

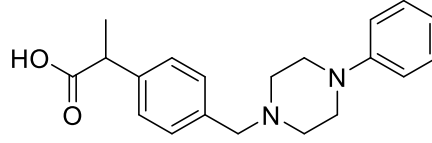
Şekil 5.2’de kimyasal yapısı yer alan **1b** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %79.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.17-1.22 (3H, m, -CH₃), 1.32-1.36 (3H, m, -CH₃), 2.38-2.44 (4H, m, piperazin), 3.09 (4H, y, piperazin), 3.32 (2H, s, -CH₂-), 3.45 (2H, q, $J=6.9$ Hz, -CH₂-), 3.65-3.67 (1H, m, -CH-), 7.25-7.31 (4H, m, 1,4-disüstitübenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 7.93, 15.57, 18.94, 19.00, 44.81, 65.37, 71.79, 127.73, 128.08, 137.64, 140.78, 175.80.

APCI-MS: 339.5

5.1.3. 2-(4-((4-Fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1c)



Şekil 5.3. 1c kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

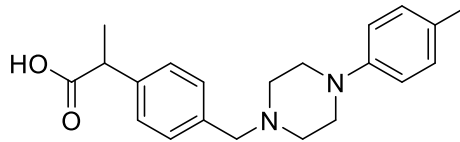
Şekil 5.3’de kimyasal yapısı yer alan **1c** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %81.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.37 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 3.11-3.22 (4H, m, piperazin), 3.35-3.42 (1H, m, -CH-), 3.70-3.80 (4H, m, piperazin), 4.34 (2H, s, -CH₂-), 6.84 (1H, t, $J=7.3$ Hz, monosüstitübenzen), 6.96 (2H, d, $J=7.9$ Hz, monosüstitübenzen), 7.25 (2H, t, $J=7.9$ Hz, monosüstitübenzen), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disüstitübenzen), 7.63 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disüstitübenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18.90, 44.88, 45.64, 50.60, 58.50, 116.39, 120.38, 128.31, 128.55, 129.14, 132.14, 143.03, 150.02, 175.55.

APCI-MS: 323.4

5.1.4. 2-(4-((4-(p-Tolil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1d)



Şekil 5.4. 1d kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

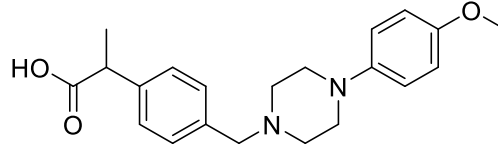
Şekil 5.4’te kimyasal yapısı yer alan **1d** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %80.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.37 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 2.13 (3H, s, -CH₃), 3.10 (2H, y, piperazin), 3.37-3.47 (4H, m, piperazin), 3.73 (1H, q, $J=7.0$ Hz, -CH-), 4.18 (2H, y, piperazin), 4.30 (2H, s, -CH₂-), 7.07 (2H, d, $J=9.4$ Hz, 1,4-disüstitübenzen), 7.36 (2H, d, $J=7.9$ Hz, 1,4-disüstitübenzen), 7.57 (2H, d, $J=7.1$ Hz, 1,4-disüstitübenzen), 8.10 (2H, d, $J=9.4$ Hz, 1,4-disüstitübenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18.90, 18.91, 44.88, 45.64, 50.60, 58.49, 116.38, 120.37, 128.30, 128.55, 129.59, 132.14, 143.03, 150.02, 175.55.

APCI-MS: 337.5

5.1.5. 2-(4-((4-(4-Metoksifenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (**1e**)



Şekil 5.5. **1e** kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

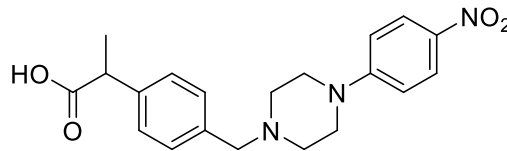
Şekil 5.5'te kimyasal yapısı yer alan **1e** molekülü yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim: %77.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.37 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 3.09-3.16 (2H, m, piperazin), 3.33-3.49 (6H, m, piperazin), 3.74 (1H, q, $J=7.0$ Hz, -CH-), 4.14 (3H, s, -OCH₃), 4.34 (2H, s, -CH₂-), 7.08 (2H, d, $J=9.5$ Hz, 1,4-disübstüiebenzen), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disübstüiebenzen), 7.59 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disübstüiebenzen), 8.11 (2H, d, $J=9.4$ Hz, 1,4-disübstüiebenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18.89, 44.02, 44.88, 50.33, 58.51, 58.79, 113.86, 126.16, 126.17, 128.89, 131.89, 138.32, 142.92, 154.26, 175.56.

APCI-MS: 355.5

5.1.6. 2-(4-((4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (**1f**)



Şekil 5.6. **1f** kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

Şekil 5.6'da kimyasal yapısı yer alan **1f** molekülü yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim: %83.

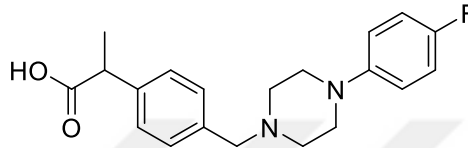
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.37 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 3.10-3.45 (8H, m, piperazin), 3.73 (1H, q, $J=7.0$ Hz, -CH-), 4.30 (2H, s, -CH₂-), 7.07 (2H, d, $J=9.4$ Hz, 1,4-

disübstitüebenzen), 7.36 (2H, d, $J=7.9$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.56-7.58 (2H, m, 1,4-disübstitüebenzen), 8.10 (2H, d, $J=9.4$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18.89, 43.92, 44.87, 50.17, 58.53, 113.95, 126.17, 128.35, 128.43, 132.07, 138.43, 143.08, 154.16, 175.54.

APCI-MS: 368.5

5.1.7. 2-(4-((4-(4-Florofenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1g)



Şekil 5.7. 1g kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

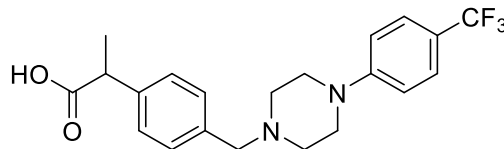
Şekil 5.7’de kimyasal yapısı yer alan **1g** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %74.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.37 (3H, d, $J=7.1$ Hz, $-\text{CH}_3$), 3.10-3.17 (2H, m, piperazin), 3.27-3.32 (4H, m, piperazin), 3.74 (1H, q, $J=7.1$ Hz, $-\text{CH}-$), 3.96-4.01 (2H, m, piperazin), 4.34 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.11 (2H, d, $J=8.7$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.60 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18.89, 44.55, 44.88, 50.23, 58.53, 115.33, 126.83, 126.88, 128.33, 128.48, 132.09, 143.06, 152.37, 175.54.

APCI-MS: 341.5

5.1.8. 2-(4-((4-(4-(Triflorometil)fenil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1h)



Şekil 5.8. 1h kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

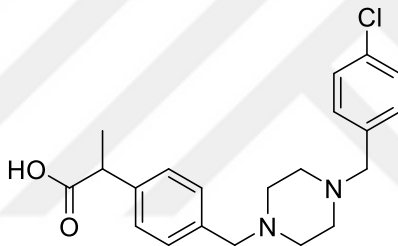
Şekil 5.8’de kimyasal yapısı yer alan **1h** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %79.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.37 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 3.10-3.31 (6H, m, piperazin), 3.74 (1H, q, $J=7.1$ Hz, -CH-), 3.96-4.01 (2H, m, piperazin), 4.34 (2H, s, -CH₂-), 7.11 (2H, d, $J=8.7$ Hz, 1,4-disübstütüebenzen), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz, 1,4-disübstütüebenzen), 7.55-7.61 (4H, m, 1,4-disübstütüebenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18.89, 44.55, 44.88, 50.23, 58.53, 115.33, 119.48 (q, $J=31.6$ Hz), 126.83, 126.88, 128.33, 128.48, 132.09, 143.06, 152.37, 175.54.

APCI-MS: 391.5

5.1.9. 2-((4-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)fenil)propionik asit (**1i**)



Şekil 5.9. **1i** kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

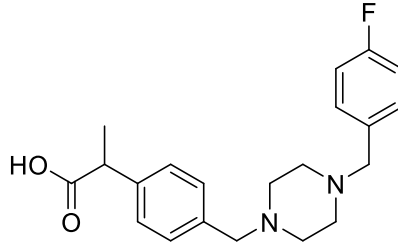
Şekil 5.9’da kimyasal yapısı yer alan **1i** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %75.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.35 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 3.42-3.47 (8H, m, piperazin), 3.71 (1H, q, $J=7.0$ Hz, -CH-), 4.28-4.40 (4H, m, -CH₂-), 7.35 (2H, d, $J=7.9$ Hz, 1,4-disübstütüebenzen), 7.49-7.58 (6H, m, 1,4-disübstütüebenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18.91, 44.84, 48.37, 58.69, 58.88, 128.29, 128.30, 129.18, 129.19, 130.21, 131.98, 133.61, 142.95, 175.52.

APCI-MS: 371.5

5.1.10. 2-(4-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)fenil)propiyonik asit (1j)



Şekil 5.10. 1j kodlu bileşiğin kimyasal yapısı

Şekil 5.10’da kimyasal yapısı yer alan **1j** molekülü yöntem A’ya göre sentezlenmiştir. Verim: %81.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.35 (3H, d, $J=7.1$ Hz, -CH₃), 3.42-3.47 (8H, m, piperazin), 3.71 (1H, q, $J=7.0$ Hz, -CH-), 4.28-4.40 (4H, m, -CH₂-), 7.35 (2H, d, $J=7.9$ Hz, 1,4-disübstüiebenzen), 7.50 (2H, d, $J=7.9$ Hz, 1,4-disübstüiebenzen), 7.55-7.58 (4H, m, 1,4-disübstüiebenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 18.91, 44.84, 48.37, 58.69, 58.88, 128.29, 128.30, 129.18, 129.19, 131.98, 133.61, 142.95, 160.77, 175.52.

APCI-MS: 355.5

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Tez çalışmaları kapsamında sentezi gerçekleştirilen orijinal bileşiklerin (**1a-1j**) yapıları ¹HNMR, ¹³CNMR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin molekül şekilleri ve spektral veriler **EK 2-EK 31**’de sunulmuştur.

5.2.1. NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

5.2.1.1. ¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Hedef bileşiklerin yapısında ortak olarak bulunan propiyonik asit kısmı incelendiğinde burada bulunan metil protonlarının 1.17-1.37 ppm değerleri arasında 3 protonluk dublet şeklinde geldiği görülmektedir. Metilen protonları ise 3.28-3.74 ppm değerleri arasında 1 protonluk kuartet şeklinde gözlenmiştir.

Fenil halkası 1,4-disübstitüe halde iken AA’BB’ spin sistemine uyar. Fenil halkasına bağlı olan sübstitüent veya sübstitüentlerin elektron verici ve elektron çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların 7.27 ppm de singlet olarak

verdikleri pikin değeri ve şeklinde değışiklikler aromatik halkaya bağı proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri artar. Aromatik halkaya bağı olan proton etrafında bulunan yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri azalır. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağılandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının perdelenmesi de azalır ve buna bağı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değeri aşağı alana doğru kayar (Erdik, 1993; Oren ve Shai, 1998). Sentezlenen bileşiklerde 1,4-disübstitüe fenil halkasına ait protonların pikleri 7.11-8.10 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

5.2.1.2. ¹³C-NMR spektrumlarının değeriendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar ¹³C-NMR spektrumlarında genel olarak beklenildiği gibi pikler vermiştir. Bileşiklere ait spektrumlarda hepsinde ortak olarak bulunan amid karboksilik aside ait karbonil grubu 175.52-178.21 ppm aralığında pik vermiştir. Bunun dışında kalan alifatik karbonlar 7.93-71.79 ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 113.86-178.21 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

5.2.3. Kütle spektrumlarının değeriendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, kimyasal iyonizasyon yöntemi kullanılarak pozitif ve negatif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Molekül iyonu ve kaydedilen molekül bölünmeleri +1 yük taşıdıklarından m/e değeri moleköl ağırlığı değeri ile uyumluluk gösterir (Jayakumar vd., 2012). Bu nedenle spektrumlarda hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleköl iyon pikleri; M+1 pikleri) gözlenmesi beklenir. Negatif modda ise spektrumda bir eksik sayısal değere sahip piklerin (M-1 pikleri) gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklendiği şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M-1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

5.3. In vitro COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibisyon Çalışmalarının Değeriendirilmesi

Sentezi tamamlanan ve COX enzimleri üzerinde inhibitör potansiyelleri araştırılan bileşiklerin biyolojik aktivite sonuçları **Tablo 5.1-5.3**'te verilmiştir. Ön tarama niteliğinde tüm test bileşiklerinin 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarındaki çözeltilerinin

kullanıldığı birinci aşama enzim aktivite deney sonuçları **Tablo 5.1**'de görülmektedir. Sonuçlar incelendiğinde 10^{-3} M konsantrasyonunda COX-1 enzimine göre **1i** kodlu bileşik dışında elde edilen tüm türevlerin %50'nin üzerinde inhibisyon oranları gösterdiği görülmektedir. 10^{-4} M konsantrasyonda ise **1a** ve **1b** numaralı bileşiklerin %50 inhibisyon oranını geçtiği tespit edilmiştir.

Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	COX-1 % İnhibisyon		COX-2 % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-3} M	10^{-4} M
1a	94.342 ± 1.451	87.190 ± 1.088	98.227 ± 1.511	89.393 ± 1.039
1b	95.225 ± 1.114	84.742 ± 1.085	98.544 ± 1.312	90.362 ± 1.005
1c	58.537 ± 0.988	39.024 ± 0.851	61.109 ± 1.102	41.317 ± 0.821
1d	68.183 ± 0.889	48.041 ± 0.876	71.130 ± 1.004	45.889 ± 0.877
1e	60.256 ± 0.921	42.857 ± 0.981	65.795 ± 1.516	44.475 ± 0.936
1f	65.460 ± 0.704	43.824 ± 0.861	56.040 ± 0.974	49.145 ± 0.990
1g	59.174 ± 0.974	41.769 ± 0.802	66.845 ± 1.248	43.468 ± 0.908
1h	61.212 ± 0.994	45.948 ± 0.814	63.506 ± 1.050	46.479 ± 0.806
1i	47.451 ± 0.875	33.281 ± 0.862	50.950 ± 0.974	46.710 ± 0.725
1j	50.205 ± 1.025	37.608 ± 0.897	57.574 ± 0.885	43.945 ± 0.688
İbuprofen	97.283 ± 1.258	84.985 ± 1.349	97.385 ± 1.048	82.214 ± 1.558
Nimesulid	96.344 ± 1.459	85.416 ± 1.508	98.338 ± 1.248	90.296 ± 1.361

COX-2 enzimi üzerinde elde edilen bulgular değerlendirildiğinde ise; 10^{-3} M konsantrasyonda tüm bileşiklerin kayda değer inhibisyon oranları gösterdiği belirlenmiştir. 10^{-4} M konsantrasyonda ise COX-1 enzim aktivite sonuçlarıyla benzer bir durumda sadece **1a** ve **1b** numaralı bileşiklerin %50'nin üzerinde inhibisyon oranına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden ikinci aşama COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon deneyleri için bu bileşikler seçilmiştir (**Tablo 5.1**).

Tablo 5.2 ve **5.3**'te seçilen bileşiklerin ikinci aşama enzim aktivite deneylerinde elde edilen inhibisyon oranları ve sırasıyla COX-1 ve COX-2 enzimlerine göre hesaplanan IC_{50} değerleri görülmektedir. COX-1 enzimi üzerinde en etkili türev

2.072±0.101 μM IC_{50} değeri ile bileşik **1a** olarak tespit edilmiştir. Bileşik **1b**'nin IC_{50} değeri ise 3.021±0.145 μM olarak hesaplanmıştır. Referans bileşikler olarak kullanılan ibuprofen ve nimesulid moleküllerinin COX-1 için IC_{50} değerleri sırasıyla 2.704±0.128 μM ve 5.542±0.238 μM şeklinde hesaplanmıştır. Bu değerler bileşik **1a** ve **1b**'ninki ile kıyaslandığında söz konusu bileşiklerin ibuprofene oldukça yakın bir inhibisyon profiline sahip olduğu görülmektedir. Nimesulid molekülü ile karşılaştırıldığında ise bileşik **1a** ve **1b**'nin yaklaşık 2 kat daha güçlü COX-1 enzim inhibitör aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir (**Tablo 5.2**).

Tablo 5.2. Bileşik **1a**, **1b** ve referans bileşikler ibuprofen ve nimesulidin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

Bileşik	COX-1 % İnhibisyon							IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
1a	94.342 ±1.451	87.190 ±1.088	78.487 ±1.224	45.227 ±0.958	27.324 ±0.748	21.222 ±0.656	19.581 ±0.589	2.072 ±0.101
1b	95.225 ±1.114	84.742 ±1.085	71.661 ±1.007	46.024 ±0.845	27.218 ±0.687	21.684 ±0.587	20.443 ±0.639	3.021 ±0.145
İbuprofen	97.283 ±1.258	84.985 ±1.349	78.955 ±1.159	42.652 ±0.908	30.196 ±0.712	23.546 ±0.702	21.765 ±0.562	2.704 ±0.128
Nimesulid	96.344 ±1.459	85.416 ±1.508	67.940 ±1.102	40.286 ±0.814	30.553 ±0.632	21.979 ±0.588	17.497 ±0.611	5.542 ±0.238

COX-2 enzimi üzerinde en etkili türev 1.870±0.088 μM IC_{50} değeri ile bileşik **1a** olarak tespit edilmiştir. **1b** kodlu bileşiğin ise 2.929±0.135 μM IC_{50} değeri ile inhibisyon profili gösterdiği bulunmuştur. Referans bileşikler olarak kullanılan ibuprofen ve nimesulid moleküllerinin COX-2 için IC_{50} değerleri sırasıyla 3.658±0.174 μM ve 1.702±0.079 μM şeklinde hesaplanmıştır. Bu değerler bileşik **1a** ve **1b**'ninki ile kıyaslandığında söz konusu bileşiklerin ibuprofenden daha güçlü, nimesulid ile kıyaslanabilir COX-2 enzim inhibisyonu profili sergilediği belirlenmiştir (**Tablo 5.3**).

Tablo 5.3. Bileşik **1a**, **1b** ve referans bileşikler ibuprofen ve nimesulidin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

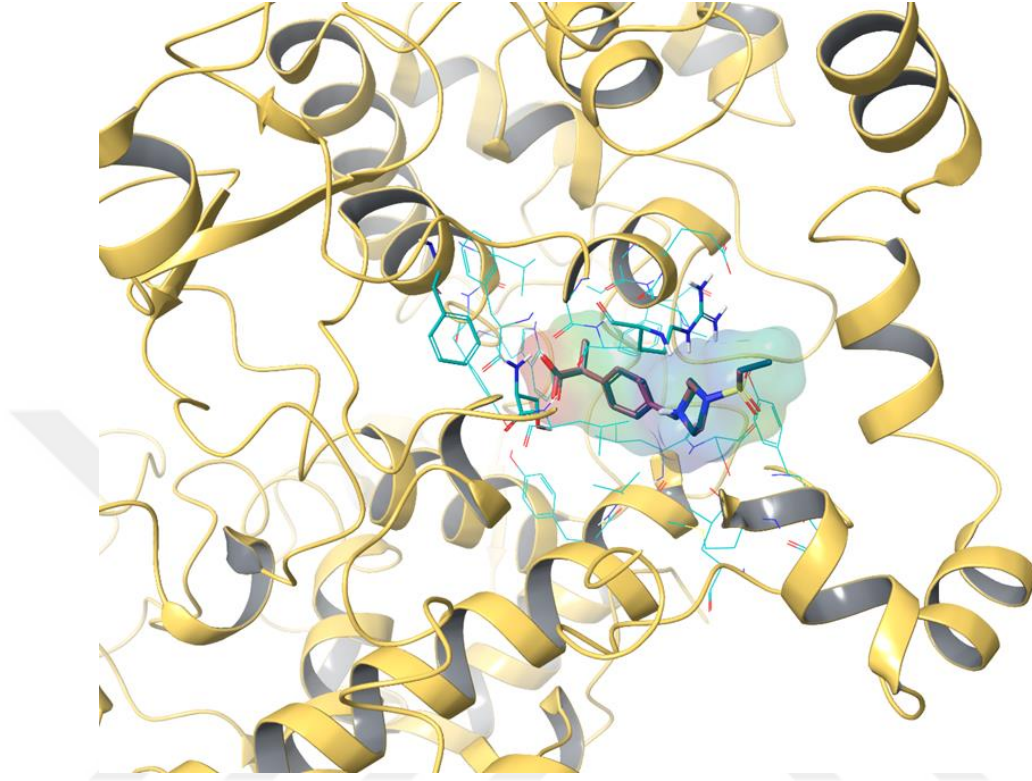
Bileşik	COX-2 % İnhibisyon							IC_{50} (μ m)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
1a	98.227 ± 1.511	89.393 ± 1.039	84.252 ± 1.021	48.419 ± 0.969	32.283 ± 0.717	25.751 ± 0.511	20.668 ± 0.510	1.870 ± 0.088
1b	98.544 ± 1.312	90.362 ± 1.005	73.623 ± 1.318	45.885 ± 0.847	27.392 ± 0.689	21.482 ± 0.579	15.798 ± 0.621	2.929 ± 0.135
İbuprofen	97.385 ± 1.048	82.214 ± 1.558	72.655 ± 1.249	42.396 ± 0.746	28.330 ± 0.521	20.474 ± 0.618	18.074 ± 0.529	3.658 ± 0.174
Nimesulid	98.338 ± 1.248	90.296 ± 1.361	86.237 ± 1.037	46.748 ± 0.813	28.659 ± 0.689	20.516 ± 0.521	17.565 ± 0.677	1.702 ± 0.079

5.4. COX-1 ve COX-2 Enzimi Üzerine Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

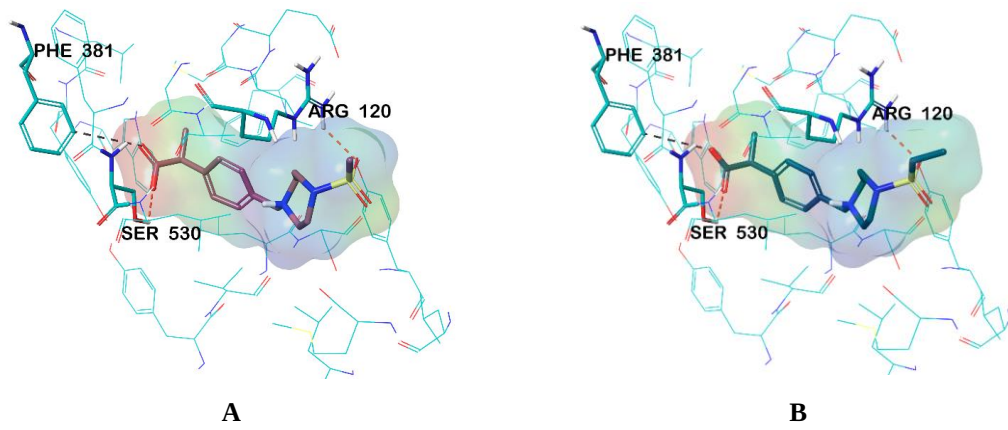
Tez kapsamında sentezi tamamlanan, COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerinde etkili olduğu tespit edilen **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin ilgili enzimlerin aktif bölgesine yerleşme durumlarını ve etkileşim profillerini incelemek amacıyla moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla COX-1 ve COX-2 enzimleri kristal yapıları olarak, güncel literatür bilgileri dikkate alınarak içerisinde ligand olarak sırasıyla ibuprofen ve selekoksib bulunan ve iyi bir çözünürlüğe sahip olan sırasıyla PDB: 1EQG (Selinsky vd., 2001) ve PDB Kodu: 3LN1 (Wang vd., 2010a) kristal yapıları tercih edilmiştir. Çalışmalarda Glide 7.1 (Schrödinger, 2016b) programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir.

Şekil 5.11 ve **5.12**'de **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin COX-1 enzimi üzerinde yapılan moleküler docking çalışmaları neticesinde elde edilen pozlar verilmiştir. Bu pozlar incelendiğinde söz konusu bileşiklerin üst üste çıkışarak benzer pozisyonda enzim aktif bölgesinde yerleştikleri ve aynı etkileşimleri gösterdikleri görülmektedir. İki bileşiğin kimyasal yapıları incelendiğinde **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerinde sırasıyla metil sülfonil ve etil sülfonil gruplarının bulunduğu görülmektedir. İlk ortak etkileşim bu sülfonil grubunun oksijeni ile Arg120'nin amino grubu arasında tespit edilmiştir. Diğer iki etkileşim ise kimyasal yapının diğer ucunda bulunan karboksilik asit grubu üzerinden belirlenmiştir. Karboksilik asidin hidroksili ile Ser530'un hidroksili arasında bir H bağı

oluşumu görülmektedir. Ayrıca karboksilik asidin karbonilinin Phe381'in fenil halkası ile bir aromatik-H bağı kurduğu tespit edilmiştir.

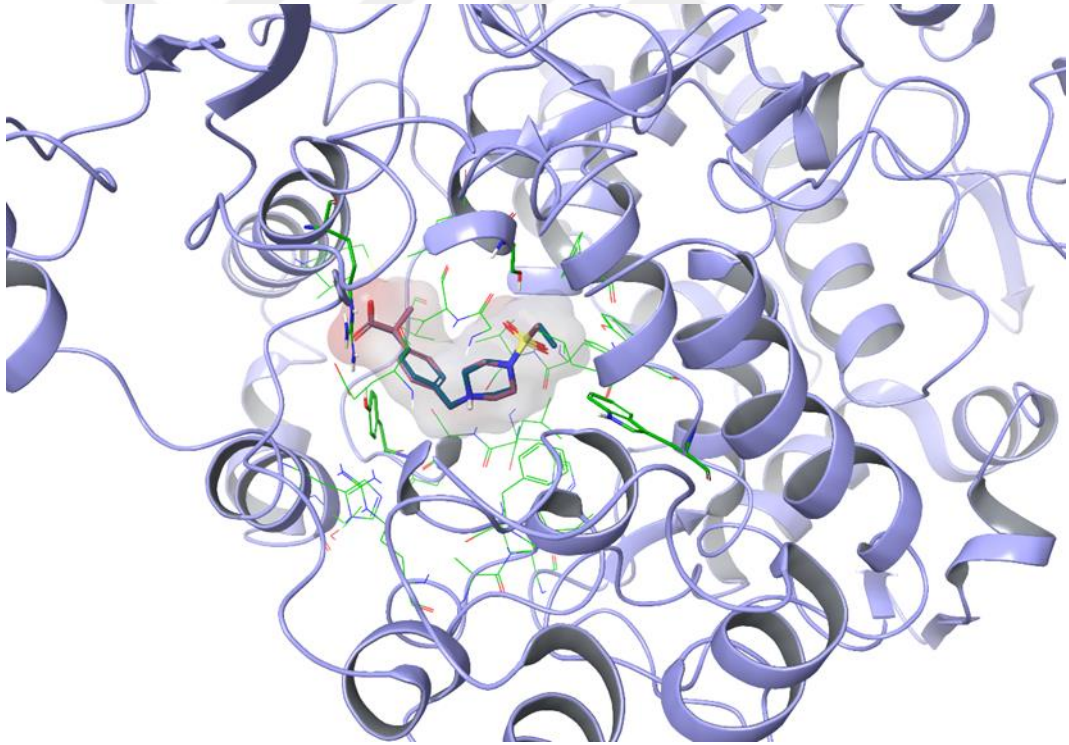


Şekil 5.11. Bileşik **1a** ve **1b**'nin üst üste çakışık olarak COX-1 enzim aktif bölgesine yerleşiminin üç boyutlu görünümü

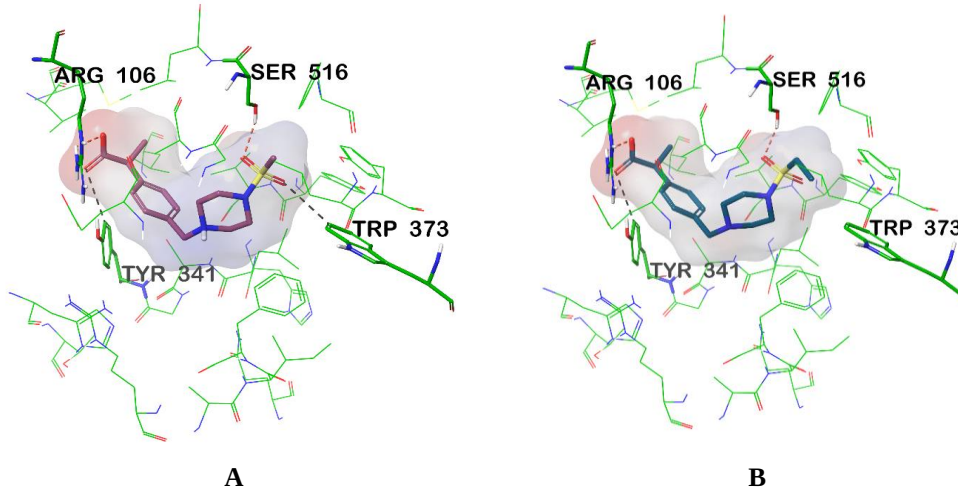


Şekil 5.12. Bileşik **1a** (A-bordo renkli ligand) ve **1b**'nin (B-mavi renkli ligand) COX-1 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü.

Şekil 5.13 ve **5.14**'te **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin COX-2 enzimi üzerinde yapılan moleküler docking çalışmaları neticesinde elde edilen pozlar verilmiştir. Bu pozlar incelendiğinde söz konusu bileşiklerin üst üste çakışarak benzer pozisyonda enzim aktif bölgesinde yerleştikleri ve aynı etkileşimleri gösterdikleri görülmektedir. İki bileşiğin kimyasal yapısında bulunan metil sülfonil ve etil sülfonil grupları üzerinden ortak iki etkileşim görülmektedir. Sülfonil grubunun oksijenlerinden biri Ser516'nın hidroksili ile bir H bağı kurarken; diğer oksijen atomu Trp373'ün fenil halkası ile bir aromatik-H bağı oluşturmaktadır. Diğer ortak iki etkileşim ise kimyasal yapının diğer ucunda bulunan karboksilik asit grubu üzerinden belirlenmiştir. Karboksilik asidin hidroksili ile Arg106'nın amino grubu arasında bir H bağı oluşumu görülmektedir. Ayrıca karboksilik asidin karbonilinin Tyr341'in fenil halkası ile bir aromatik-H bağı kurduğu tespit edilmiştir.



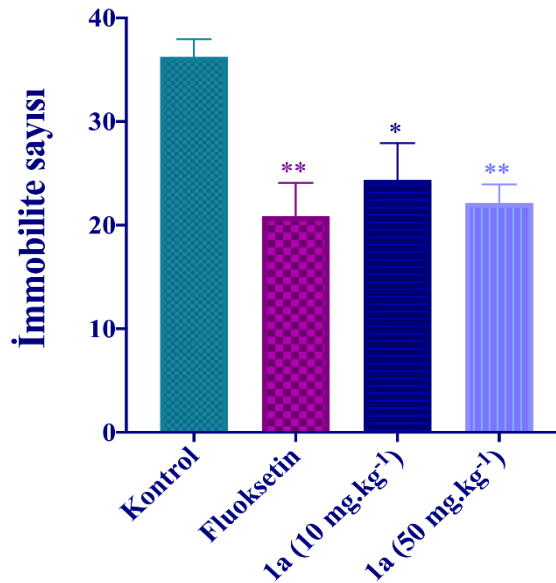
Şekil 5.13. Bileşik **1a** ve **1b**'nin üst üste çakışık olarak COX-2 enzim aktif bölgesine yerleşiminin üç boyutlu görünümü



Şekil 5.14. Bileşik **1a** (A-bordo renkli ligand) ve **1b**'nin (B-mavi renkli ligand) COX-2 enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü

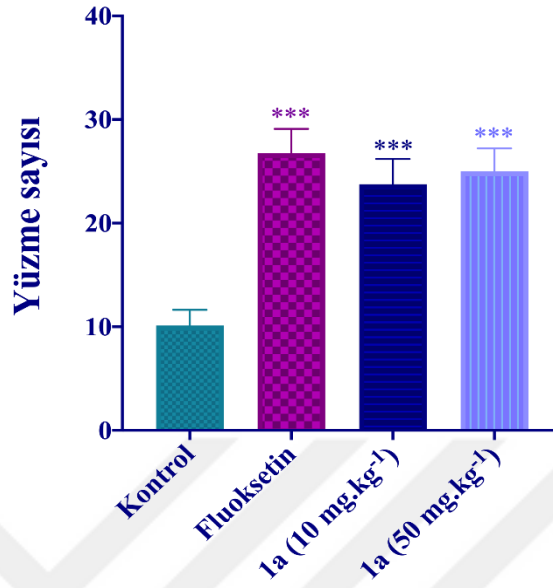
5.5. İn vivo Deneylere İlişkin Bulgular

Deneyssel depresyon modeli oluşturulmadan önce, bu tez çalışması kapsamında sentezlenen ve COX enzim inhibitörü aktiviteleri belirlenen **1a** ve **1b** kodlu maddelerinin antidepresan-benzeri etkinlik potansiyelleri MZYT ile taranmıştır. **1a** kodlu maddenin sıçanların MZYT'deki immobilité sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.15**'de gösterilmiştir [F (3,28)=6.85; p<0.01].



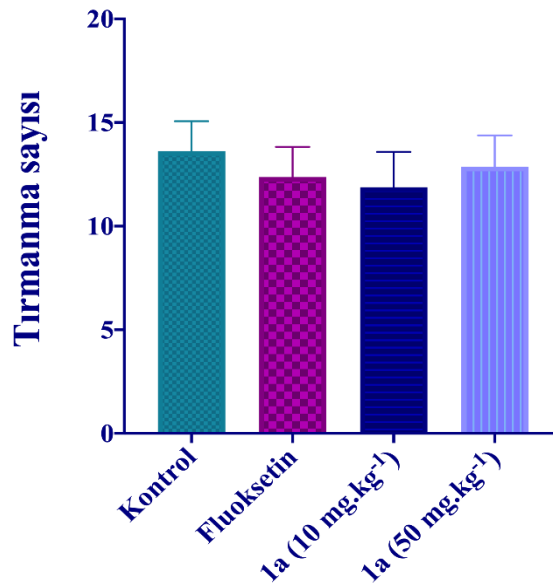
Şekil 5.15. Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg⁻¹) ve **1a** kodlu madde (10 ve 50 mg.kg⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen immobilité sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *p<0.05, **p<0.01. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

1a kodlu maddenin sıçanların MZYT'deki yüzme sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.16**'da gösterilmiştir [$F(3,28) = 12.44$; $p < 0.001$].



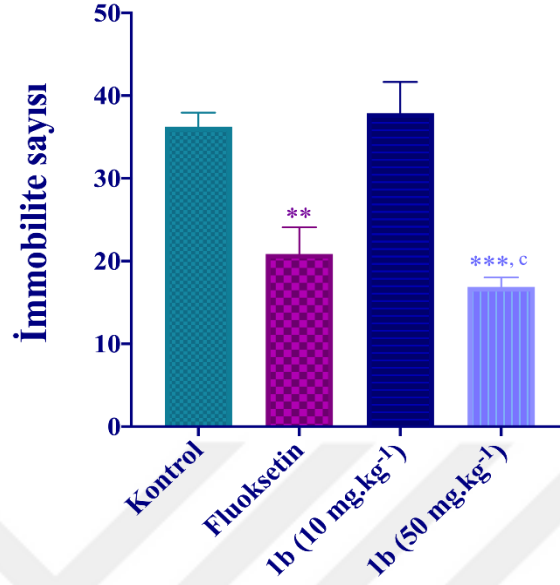
Şekil 5.16. Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg^{-1}) ve **1a** kodlu madde (10 ve 50 mg.kg^{-1}) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen yüzme sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

1a kodlu maddenin sıçanların MZYT'deki tırmanma sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.17**'de gösterilmiştir. [$F(3,28) = 0.44$; $p > 0.05$].



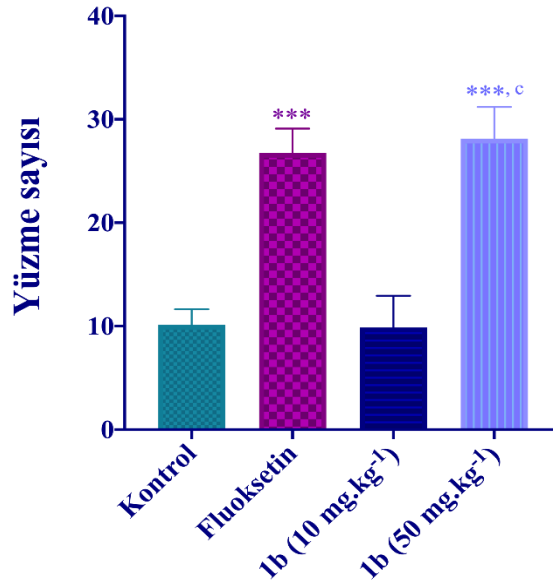
Şekil 5.17. Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg^{-1}) ve **1a** kodlu madde (10 ve 50 mg.kg^{-1}) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen tırmanma sayıları. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

1b kodlu maddenin sıçanların MZYT'deki immobilité sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.18**'de gösterilmiştir [F (3,28)=15.83; p<0.001].



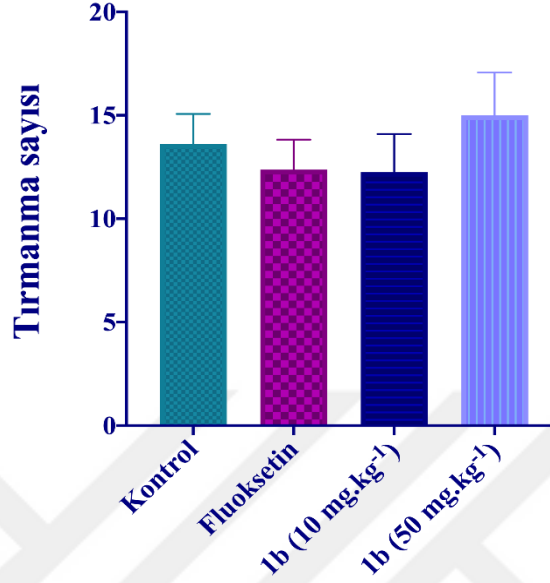
Şekil 5.18. Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg⁻¹) ve **1b** kodlu madde (10 ve 50 mg.kg⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen immobilité sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık **p<0.01, ***p<0.001. 10 mg.kg⁻¹ grubuna karşı anlamlı farklılık ^cp<0.001. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

1b kodlu maddenin sıçanların MZYT'deki yüzme sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.19**'da gösterilmiştir [F (3,28)=15.31; p<0.001].



Şekil 5.19. Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg⁻¹) ve **1b** kodlu madde (10 ve 50 mg.kg⁻¹) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen yüzme sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ***p<0.001. 10 mg.kg⁻¹ grubuna karşı anlamlı farklılık ^cp<0.001. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

1b kodlu maddenin sıçanların MZYT'deki tırmanma sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.20**'de gösterilmiştir [$F(3,28) = 0.56$; $p < 0.001$].



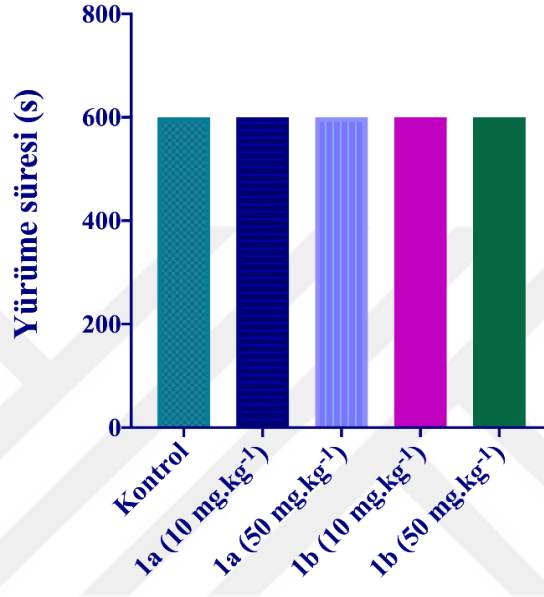
Şekil 5.20. Kontrol, fluoksetin (20 mg.kg^{-1}) ve **1b** kodlu madde (10 ve 50 mg.kg^{-1}) uygulanan sıçanların MZYT'de ölçülen tırmanma sayıları. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

MZYT testlerinden elde edilen veriler, hem **1a** (10 ve 50 mg.kg^{-1}) hem de **1b** (50 mg.kg^{-1}) kodlu maddelerin sıçanların immobilité sayılarını anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Bu bileşikler söz konusu dozlarda hayvanların yüzme sayılarını ise artırmıştır. Bu bulgular test edilen bileşiklerin antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir (Porsolt vd., 1977; Guadarrama-Cruz vd., 2008; Chaviaras vd., 2010; Can vd., 2018; Hanania vd., 2020). Diğer yandan, ne **1a** ne de **1b** kodlu maddeler MZYT testlerinde kaydedilen tırmanma sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Test maddelerinin MZYT testlerinde sıçanların tırmanma davranışını etkilemezken, yüzme sayılarını artırmış olması bu maddelerin antidepresan-benzeri etkinliklerine katekolaminerjik sistemden ziyade serotonerjik sistemin aracılık ettiğine işaret etmektedir (Detke vd., 1995; Cryan vd., 2005; Gigliucci vd., 2010). Yine de bu bulgunun, santral serotonerjik sistemin etkinliğini değerlendirmeye yarayan çeşitli deneysel yöntemler ile desteklenmesi gerekmektedir.

Diğer yandan davranış deneylerinin deney hayvanlarının motor performanslarından etkilendiği, motor aktivitedeki olası bir değişikliğin davranış deneylerinin verilerinin yanlış yorumlanmasına neden olabildiği bilinmektedir (Wesołowska vd., 2007;

Kaplancikli vd., 2010; Diniz vd., 2019). Bu nedenle bu çalışmada ortaya koyulan antidepresan-benzeri etkinliğin spesifik olduğunu doğrulamak üzere Rota-rod testleri yapılmıştır.

Kontrol solüsyonu, **1a** ve **1b** kodlu maddelerin uygulandığı sıçanların Rota-rod testlerinde dönen milin üzerinde yürüme süreleri **Şekil 5.21**'de gösterilmiştir.



Şekil 5.21. Kontrol solüsyonu, **1a** ve **1b** kodlu maddelerin (10 ve 50 mg.kg⁻¹) uygulandığı sıçanların Rota-rod testlerinde dönen milin üzerinde yürüme süreleri. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

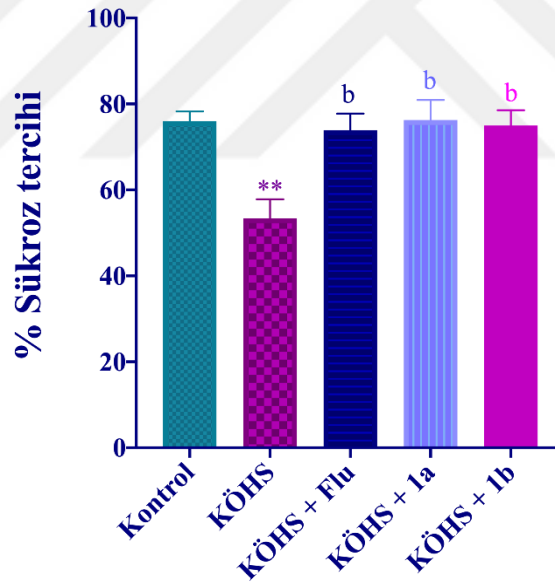
Rota-rod testlerinden elde edilen bulgular, test maddelerinin sıçanların motor aktivitelerinde herhangi bir değişime neden olmadığını göstermiştir.

Çalışma kapsamında **1a** ve **1b** kodlu maddelerinin COX enzim inhibitörü aktiviteleri belirlendikten ve antidepresan-benzeri etkinlikleri de geçerlilik ve güvenilirliği yüksek bir test olan MZYT ile ortaya koyulduktan sonra; antidepresan etkinliğin varlığının deneysel depresyon modeli üzerinde araştırılması basamağına geçilmiştir.

Bu çalışmada deneysel depresyon modeli oluşturmak üzere sıçanlara kronik olarak hafif stresörler uygulanmıştır. 1987 yılında Paul Willner tarafından geliştirilen KÖHS paradigması, depresyonun neden olduğu davranış değişikliklerini taklit eden ve kronik ilaç tedavilerinin etkilerini araştırmak için sıklıkla kullanılan bir deneysel depresyon modelidir (Willner vd., 1987; Su vd., 2014; Hu vd., 2017). KÖHS protokolü boyunca

farklı stres faktörlerinin rastgele, tahmin edilemez sırayla uygulanması, insanların sosyal yaşamında karşılaştığı, kontrol edilemeyen stresli olayları simüle etmektedir (Jiang vd., 2021; Li vd., 2022). En yaygın kullanılan model olan KÖHS modeli yüksek görünüş, yapısal ve öngörüsöl geçerlilik profiline sahip hayvan depresyon modeli olarak kabul edilmektedir (Czéh vd., 2016; Aricioglu vd., 2019; He vd., 2020).

KÖHS modelinin başarıyla oluştuğunu göstermek ve **1a** ve **1b** kodlu maddelerin depresyonlu hayvanlardaki etkilerini değerlendirmek üzere, tedavisi süresinin bitiminde deney gruplarına STT yapılmıştır. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların STT için hesaplanan % sükröz tercihi değerleri **Şekil 5.22**'de gösterilmiştir [F (4,35)=6.52; p<0.001]. Her iki test maddesi de 50 mg.kg⁻¹ dozda etkili bulunduğundan, KÖHS modeli oluşturulan hayvanlar bileşiklerin bu dozları ile tedavi edilmiştir.

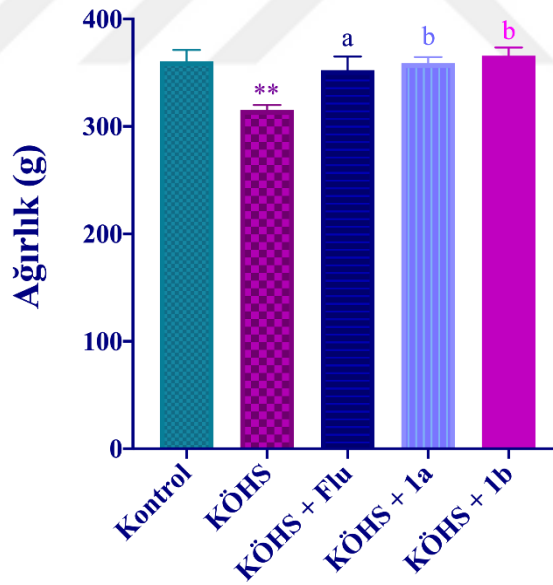


Şekil 5.22. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların sukroz tercihi testleri için hesaplanan % sükröz tercihi değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık **p<0.01. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^bp<0.01. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=8.

Deney hayvanlarında tatlı bir çözeltiye karşı ani, koşulsuz davranışsal tepki, hedonik kapasitenin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (Hoffman, 2016). KÖHS modelinde sükröz alımındaki/tercihindeki azalma, ödüllere yanıt vermedeki azalmaya benzer şekilde, depresif bozuklukların kritik bir karakteristiği olan anhedoniye simüle

etmektedir (APA, 2000; Hu vd., 2017). Deney hayvanlarında anhedoni gelişimi en iyi STT ile tespit edilebilmektedir (Willner, 2005; Bosch vd., 2022). Anhedoninin antidepresan ilaçların kronik uygulanmasıyla düzelebildiği bilinmektedir (Willner vd., 1992). Bu tez kapsamında yapılan STT’den elde edilen veriler, stres uygulanan sıçanların sükröz tercihlerinin, sağlıklı sıçanlara göre anlamlı ölçüde azaldığını ortaya koymuştur ($p<0.01$). Dolayısıyla, bu çalışmada KÖHS protokolünün başarı ile gerçekleştiği ve stres uygulanan sıçanlarda depresyon geliştiği söylenebilir. Diğer yandan, hem **1a** hem de **1b** kodlu maddeler sıçanların azalmış sükröz tercihlerini, fluoksetin ile kıyaslanabilir ölçüde artırarak, dikkate değer antidepresan etkinlik göstermişlerdir.

KÖHS uygulanan hayvanlarda vücut ağırlığındaki azalmanın depresyon gelişiminin temel indikatörlerinden biridir (Matthews vd., 1995; Willner vd., 1996). Bu nedenle, bu tez kapsamında uygulanan tedavilerin depresyonlu hayvanların vücut ağırlıkları üzerine etkilerini değerlendirmek üzere, tedavi süresinin bitiminde deney gruplarındaki hayvanların vücut ağırlıkları ölçülmüştür (**Şekil 5.23.**) [$F(4,35)=5.41$; $p<0.01$].

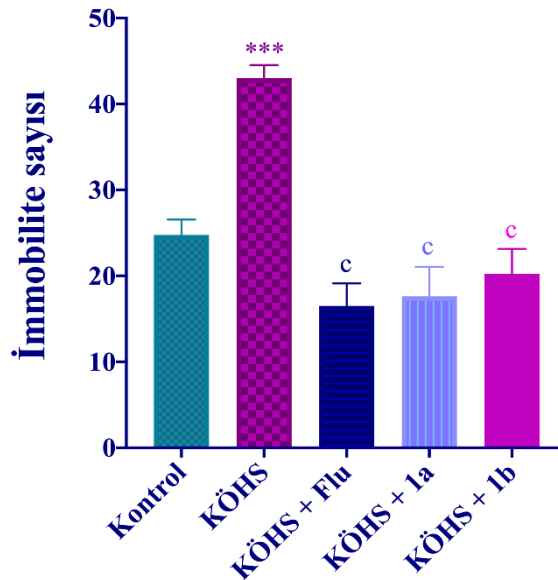


Şekil 5.23. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların vücut ağırlıkları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^a $p<0.05$, ^b $p<0.01$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Vücut ağırlığı ölçümlerinden elde edilen veriler, stres uygulanan sıçanların vücut ağırlıklarının, sağlıklı sıçanlara göre anlamlı ölçüde azaldığını ortaya koymuştur

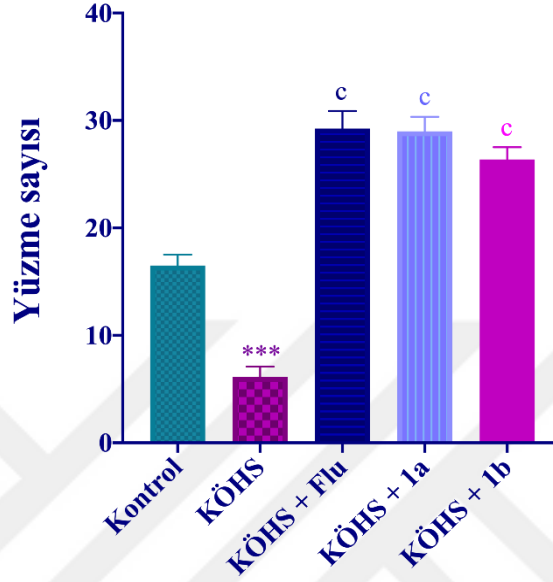
($p<0.01$). Bu bulgu KÖHS protokolü uygulanan hayvanlarda vücut ağırlığının azaldığına işaret eden önceki literatür bilgileri ile uyumludur (Xu vd., 2006; Wang vd., 2010b; Tong vd., 2019; Wang vd., 2020a; Aydın vd., 2021; Li vd., 2021). Bununla birlikte, hem **1a** hem de **1b** kodlu maddeler depresyonlu sıçanların azalmış vücut ağırlıklarını, fluoksetin ile kıyaslanabilir ölçüde artırmışlardır.

Stres tepkisinin birden çok faktör tarafından etkilendiği açıktır. Bu nedenle antidepresan etkinliğin araştırıldığı çalışmalarda, geçerliliği olan bir depresif hayvan modelinden söz edebilmek için, depresyon benzeri fenotipleri değerlendirmek üzere hayvanların sükroz tercihleri, tımarlanma davranışları, lokomotor aktiviteleri ve yüzme testindeki pasif ve aktif davranışları gibi çeşitli parametrelerin değerlendirilmesi yoluna gidilmektedir (Hu vd., 2017). Bu nedenle, bu çalışmada, **1a** ve **1b** kodlu test maddelerinin depresyonlu hayvanlardaki antidepresan etkinliğini ortaya koyan verileri desteklemek üzere, tedavisi süresinin bitiminde MZYT yapılmıştır. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların MZYT’de ölçülen immobilité sayıları Şekil 5.24’de [F (4,35)=18.11; $p<0.001$]; yüzme sayıları Şekil 5.25’de [F (4,35)=65.32; $p<0.001$] ve tırmanma sayıları da Şekil 5.26’da [F (4,35)=2.36; $p>0.05$] gösterilmiştir.

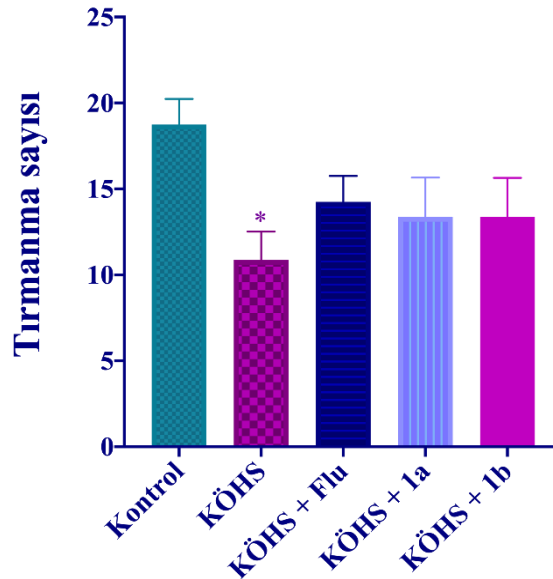


Şekil 5.24. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların MZYT’de ölçülen immobilité sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^c $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

MZYT'den elde edilen veriler, stres uygulanan sıçanların immobilité sayılarının sağlıklı sıçanlara göre anlamlı ölçüde arttığını ortaya koymuştur ($p<0.001$). Hem **1a** ($p<0.001$) hem de **1b** ($p<0.001$) kodlu maddeler sıçanların artmış immobilité sayılarını anlamlı ölçüde azaltmıştır.



Şekil 5.25. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların MZYT'de ölçülen yüzme sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^c $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.



Şekil 5.26. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların MZYT'de ölçülen tırmanma sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p<0.05$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

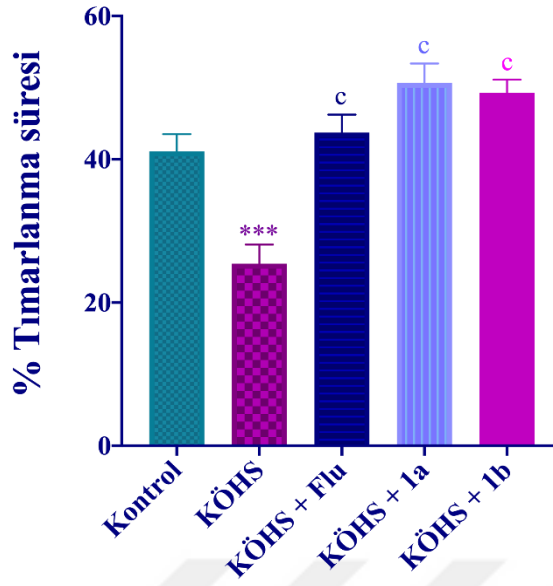
MZYT'den elde edilen veriler, stres uygulanan sıçanların yüzme sayılarının sağlıklı sıçanlara göre anlamlı ölçüde azaldığını ortaya koymuştur ($p<0.001$). Hem **1a** hem de **1b** kodlu maddeler sıçanların azalmış olan yüzme sayılarını anlamlı ölçüde artırmıştır ($p<0.001$).

MZYT'den elde edilen veriler, stres uygulanan sıçanların tırmanma sayılarını sağlıklı sıçanlara göre anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur ($p<0.05$). Ancak ne fluoksetin ne de test maddelerinin uygulanması sıçanların azalmış olan tırmanma sayılarında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

KÖHS uygulanan sıçanların immobilité, yüzme ve tırmanma davranışlarının sayılarında görülen tüm bu değişimler daha önceki literatür bilgileri ile uyumludur (Cai vd., 2015; Hassan vd., 2020; Li vd., 2020b).

1a ve **1b** kodlu maddelerin stres modeli oluşturulmuş sıçanların artan immobilité sayılarını azaltıp, azalan yüzme sayılarını artırmış olması, bu maddelerin daha önce antidepresan-benzeri etkinliğin tarandığı testlerdeki farmakolojik etkilerini doğrular özelliktedir. Test maddelerinin her ikisi de deneysel depresyon modeli oluşturulmuş sıçanların öğrenilmiş çaresizlik davranışlarında referans ilaç fluoksetin ile kıyaslanabilir ölçüde düzelmeye neden olmuştur. Diğer yandan, söz konusu maddelerin stresli hayvanlarda azalmış olan tırmanma sürelerinde herhangi bir düzelmeye neden olmadığı belirlenmiştir (**Şekil 5.26**). Bunun en olası nedeninin, sağlıklı hayvanlarda daha önce yapılan MFST testlerinin de işaret ettiği üzere, test maddelerinin antidepresan etkilerini katekolaminerjik değil serotonerjik sistem üzerinden gösteriyor olması olduğu ileri sürülebilir. Nitekim referans ilaç olarak kullanılan ve bir SSGİ olan fluoksetin de KÖHS uygulanan hayvanların azalan yüzme sayılarını artırdığı halde, azalan tırmanma sayılarını düzeltmemiştir.

Bu tez çalışması kapsamında, test maddelerinin antidepresan etkinliğini araştırmak üzere yapılan diğer bir test de püskürtme testidir. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), fluoksetin (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların püskürtme testinde için hesaplanan % tımarlanma süresi değerleri **Şekil 5.27**'de [$F(4,35)=16.93$; $p<0.001$] gösterilmiştir.

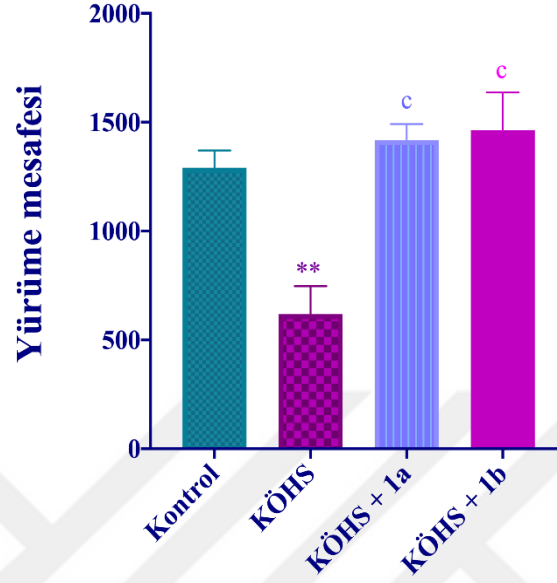


Şekil 5.27. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), (KÖHS+Fluoksetin, 20 mg.kg⁻¹), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların püskürtme testi için hesaplanan % tımarlanma süresi değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$, KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^c $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

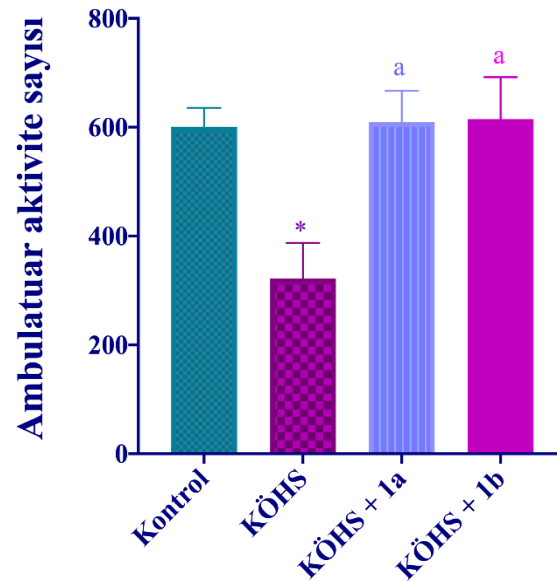
Depresyonun temel semptomlarından olan ilgisizlik, anhedoni ve öz bakım düşüklüğü deney hayvanlarında püskürtme testi ile değerlendirilebilmektedir (Hu vd., 2017; Vanisree vd., 2021). Püskürtme testinde hayvanın kürküne püskürtülen süktroz solüsyonu hayvanın tüylerin kirlenmesine neden olur ve tımarlanma davranışını tetikler. Solüsyon püskürtüldükten sonra, hayvanın tımarlanma için harcadığı zaman, öz bakım ve motivasyonel davranış için parametre olarak kabul edilir (Isingrini vd., 2010; Mutlu vd., 2012; Ortmann vd., 2016). Bu çalışmada 10 hafta KÖHS uygulanan sıçanların yüzde tımarlanma sürelerinin azalmış olması bu hayvanlarda depresif davranışların geliştiğine (Yalcin vd., 2005; Hu vd., 2017; Szewczyk vd., 2019); **1a** ve **1b** kodlu maddelerin uygulanmasının söz konusu azalmayı geri çevirmiş olması da bu maddelerin antidepresan etkinliğine işaret etmiştir.

Deneyssel stres modellerinde değerlendirilen diğer bir parametre de stresin deney hayvanlarının motor performansları üzerindeki etkisidir (Katz vd., 1981; Pani vd., 2000; Chen vd., 2021). Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların aktivitemetre cihazı ile ölçülen yürüme mesafeleri, ambulator aktivite sayıları ve total aktivite sayıları sırasıyla **Şekil**

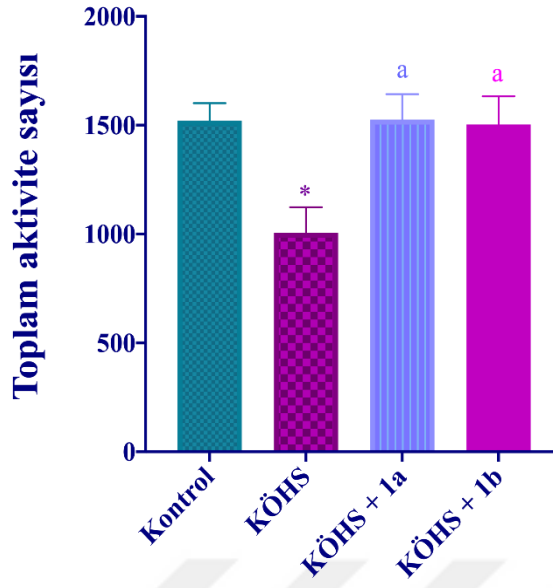
5.28 [F (3,28)=10.61; $p<0.001$], Şekil 5.29 [F (3,28)=5.54; $p<0.01$] ve Şekil 5.30 [F (3,28)=5.19; $p<0.01$]’da gösterilmiştir.



Şekil 5.28. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların aktivitemetre cihazı ile ölçülen yürüme mesafeleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$, KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^c $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.



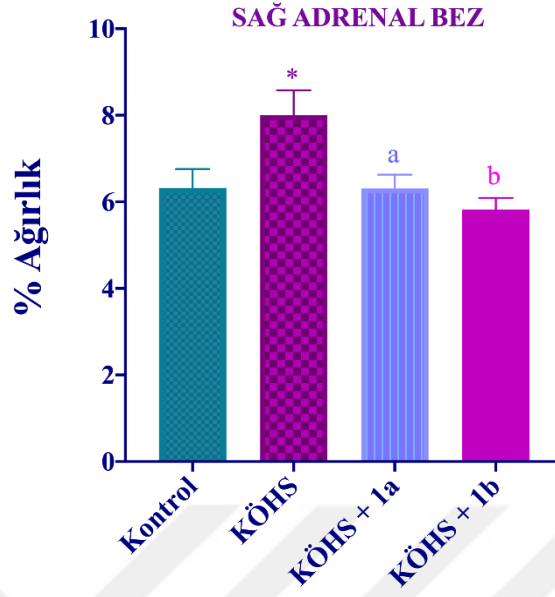
Şekil 5.29. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların aktivitemetre cihazı ile ölçülen ambulatuvar aktivite sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p<0.05$, KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^a $p<0.05$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.



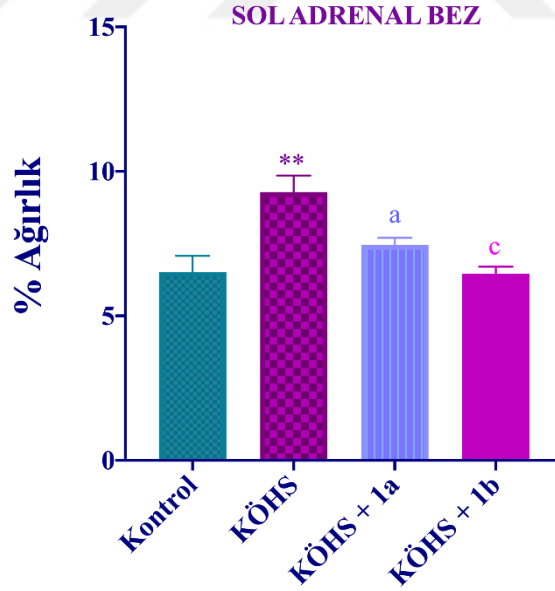
Şekil 5.30. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların aktivitemetre cihazı ile ölçülen total aktivite sayıları. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p<0.05$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^a $p<0.05$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n=8$.

Aktivitemetre çalışmalarından elde edilen veriler, 10 haftalık KÖHS maruziyetinin, kontrol grubuna kıyasla sıçanların yürüme mesafelerini ($p<0.01$), ambulatuvar aktivite sayılarını ($p<0.05$) ve total aktivite sayılarını ($p<0.05$), sağlıklı sıçanlara göre anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. KÖHS uygulanan sıçanların motor aktivlerinde görülen söz konusu değişiklikler önceki literatür bilgileri ile uyumludur (Wang vd., 2018; Feng vd., 2019; Tong vd., 2019; Zhang vd., 2021). Diğer yandan, KÖHS'e maruz kalan sıçanlara **1a** ve **1b** kodlu test maddelerinin uygulamasının, bu hayvanların azalan motor performanslarını kaydadeğer ölçüde iyileştirdiği görülmüştür. Aktivitemetre testlerinden elde edilen bu bulgular da test maddelerinin antidepresan etkinliğini destekler niteliktedir.

Adrenal bez, hem hipotalamik-hipofiz adrenal ekseninin hem de sempatoadrenomedüler sistemin bir parçası olan, strese duyarlı bir organdır. Kronik strese maruz kalmanın adrenal bezin ağırlığını değiştirebildiği bilinmektedir (Ulrich-Lai vd., 2006). Bu nedenle *in vivo* deneylerin bitiminde deney gruplarındaki sıçanların adrenal bezleri disekte edilerek tartılmıştır. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, vücut ağırlıklarına göre hesaplanan sağ ve sol adrenal bez yüzde ağırlık değerleri sırasıyla **Şekil 5.31**. [F (3,20)=5.22; $p<0.01$] ve **Şekil 5.32**. [F (3,20)=9.11; $p<0.001$]’de gösterilmiştir.



Şekil 5.31. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, vücut ağırlıklarına göre hesaplanan sağ adrenal bez yüzde ağırlık değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p < 0.05$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n = 6$.

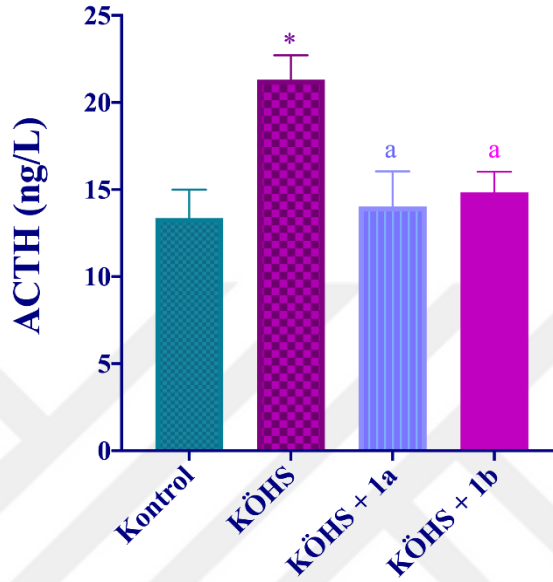


Şekil 5.32. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, vücut ağırlıklarına göre hesaplanan sol adrenal bez yüzde ağırlık değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p < 0.01$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^a $p < 0.05$; ^c $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, $n = 6$.

HPA eksen ve sempatoadrenomedullar eksen, stres sırasında homeostazın korunmasından sorumlu birincil sistemlerdir. Vücutta oluşan stres tepkileri akut stres sırasında hayatta kalmak için zorunlu olmakla birlikte, sık ya da uzun süreli stres maruziyeti, stres ile ilgili fizyolojik sistemlerin işlevsel özelliklerinin değiştirebilmektedir. Örneğin kronik stres maruziyetinin beyin çeşitli bölgelerinde CRH ve vazopressin ekspresyonlarını artırırken, glukokortikoid ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Makino vd., 1995; Paskitti vd., 2000). Benzer değişikliklerin depresyon ve anksiyete gibi stresle ilişkili bazı psikiyatrik bozukluk türlerinde de meydana geldiği görülmüştür (Barden, 2004; De Souza, 1995; Holsboer, 2000; Kasckow vd., 2001). Diğer yandan kronik stresin HPA ekseninin periferik tarafını da etkilediği bilinmektedir. Bu periferik komponentlerden biri de adrenal bezdir. Stres durumunda HPA eksenini aktive olarak hipotalamustan CRF salınımı uyarmaktadır. CRF salınımı ise ön hipofizden ACTH salınımını, ACTH salınımı da adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımını uyarmaktadır (Wang vd., 2017b). Glukokortikoidlerin artan periferik ve santral seviyeleri, hipokampusta yer alan glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla algılanarak, CRH salınımını azaltmak üzere hipotalamusa sinyal gönderilir (De Kloet vd., 1998). Kronik strese maruz kalan sıçanlarda ve depresyon hastalarında HPA ekseninin negatif feed-back mekanizması yoluyla inhibisyonunda bozulma bildirilmiştir (Tafet ve Bernardini, 2003; Xu vd., 2006; Franco vd., 2016). Bu durum devam eden glukokortikoid salınımına bağlı olarak adrenal hipertrofi ve hiperplazi ile sonuçlanmaktadır (Stokes, 1995; Wang vd., 2017b). Kronik stres hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda strese maruz kalmanın adrenal ağırlığı artırdığı gösterilmiştir (Ulrich-Lai vd., 2006; Xu vd., 2006; Garcia vd., 2009). Nitekim bu tez çalışmasında uygulanan 10 haftalık stres protokolü de sıçanların hem sol hem de sağ adrenal bez ağırlık yüzdelerinde sağlıklı hayvanlara göre anlamlı bir artışa neden olmuştur. Diğer yandan, 4 hafta süre ile **1a** ve **1b** kodlu test maddelerinin uygulandığı stresli hayvanların adrenal bez ağırlıklarında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Bu bulgular, test maddelerinin hayvanlardaki stres yanıtını baskılamadaki etkinliğine işaret eden fizyolojik bir kanıt olarak değerlendirilebilir.

Depresyonun etiyopatolojisine ilişkin hipotezlerden biri olan endokrin hipotezi, depresyonlu hastalarda HPA ekseninin hiperaktivasyonu esasına dayandırılır (Anacker vd., 2011). Stres koşullarına maruz kalındığında, HPA ekseninin hiperfonksiyonu nedeniyle CRH, ACTH ve glukokortikoidlerin seviyelerinin arttığı bilinmektedir (Belvederi Murri vd., 2014; Lange vd., 2013; O'Keane vd., 2012). Bu nedenle bu

çalışmada deney gruplarındaki sıçanların kanları alınarak serum ACHT değerleri ölçülmüştür. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, serum ACHT değerleri **Şekil 5.33**'de gösterilmiştir [F (3,20)=5.33; p<0.01].



Şekil 5.33. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum ACHT değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *p<0.05. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^ap<0.05. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=6.

Serum ACTH düzeylerine ilişkin verilerin istatistiksel analizi KÖHS modeli oluşturulmuş sıçanların serum ACTH seviyelerinin sağlıklı sıçanlara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte **1a** ve **1b** kodlu test maddeleri ile 4 hafta süre ile tedavi edilen stresli hayvanların serum ACTH seviyeleri kontrol hayvanlarından farklı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, test maddeleri ile yapılan tedavinin, sıçanların ACTH salınımında kronik stres ile indüklenen artışı kontrol altına alabildiğine işaret etmekte ve adrenal bez ağırlık yüzdelerindeki değişimlere ilişkin bulgularımız ile de örtüşmektedir.

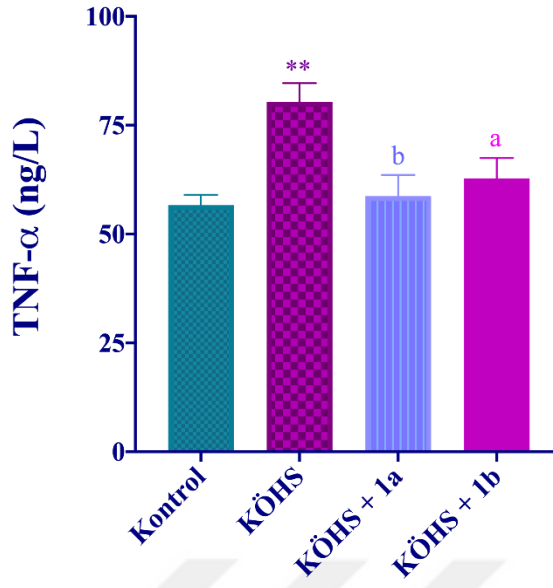
Yapılan çalışmalar, nöropsikiyatrik hastalıklar ile bağışıklık sisteminin aktivitesi arasında yadsınamaz bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Dantzer vd., 2008). Nitekim SSS'nin immün aracılı hastalıkları ve interferonlar gibi bağışıklık sistemini etkileyen hastalık modifiye edici tedavilerin varlığı immun sistemin psikiyatrik bozukluklardaki

rolünü ortaya koymaktadır (Gold ve Irwin, 2009; Felger vd., 2016). Araştırmalar, depresyonlu deneklerin, bir dizi başka immünolojik değişikliklerle birlikte yüksek inflamatuvar aktive seviyelerine sahip olduğunu ortaya koymuştur (Zorrilla vd., 2001; Köhler vd., 2017).

Sitokinler inflamatuvar yanıtlarda önemli rollere sahip moleküllerdir. İnflamasyon, enfeksiyon ve/veya immünolojik değişikliklerin meydana geldiği durumlarda sitokinler aktive olarak hasarlı dokuların onarımı ve homeostazın sağlanmasında görev alırlar (Kim vd., 2016). Sitokinler (özellikle TNF- α ve IL-1 β) periferik olarak uyarıldığında, i) sirkumventriküler organlardan geçerek, ii) aktif taşıma sistemleri veya pasif difüzyon yoluyla, iii) monositler, makrofajlar, T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin KBB'den geçişi, iv. periferik vagal sinir afferentleri ile projeksiyon gibi çeşitli mekanizmalarla beyne ulaşabilmektedirler (Dantzer vd., 2008; Sahin ve Aricioglu, 2013). Periferik sitokin sinyallerinin, beyne eriştiğinde santral inflamatuvar yanıtların güçlendirilmesinde aracı olan hücre tiplerini aktive edebildiği gösterilmiştir (Miller vd., 2009). Bu hücrelerden mikrogliya hücreleri fizyolojik koşullar altında dinlenme durumundayken, proinflamatuvar sitokin sinyallerinin alınmasıyla aktif fenotiplere dönüşerek proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açarlar. Kronik psikososyal stresin hem periferde hem de beyinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi yüksek proinflamatuvar sitokin seviyelerine yol açarak, depresyona zemin hazırlayan kronik nöroinflamasyon tablosunun gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (Miller vd., 2009; Kim vd., 2016; Cai vd., 2020).

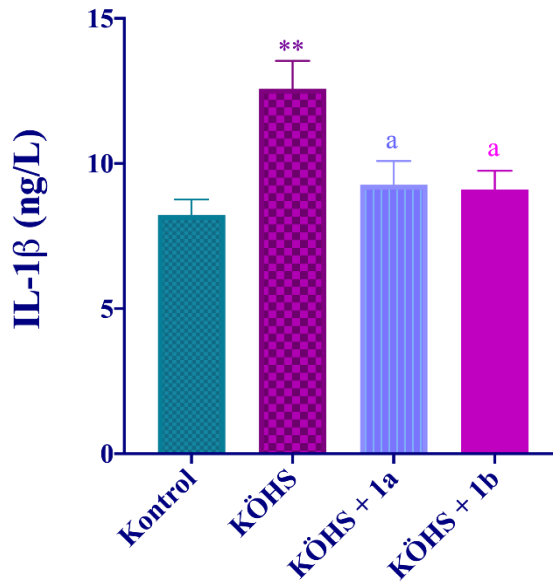
Etkinliği araştırılan test maddelerin kimyasal yapılarının NSAİ bir ilaç olan ibuprofene benzemesi, COX enzimi ile yeterli ve yüksek etkileşimli bağlantılara sahip olmaları ve COX enzimini etkin şekilde inhibe etmeleri nedeniyle, bu çalışmada ortaya koyulan antidepresan etkinliklerinin inflamatuvar süreçleri baskılamaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Majör depresyon hastalarında dolaşımdaki IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin; bunların çözünür reseptörlerinin ve CRP'nin seviyelerinde artış olduğu (Maes vd., 1992, Maes, 1999, Sluzewska, 1999; Dowlati vd., 2010; Howren vd., 2009; Felger ve Lotrich, 2013) bilgisinden hareketle deney gruplarındaki hayvanların serumlarında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri ölçülmüştür.

Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+1a, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+1b, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, serum TNF- α değerleri **Şekil 5.34**'de gösterilmiştir [F (3,20)=6.71; p<0.01].



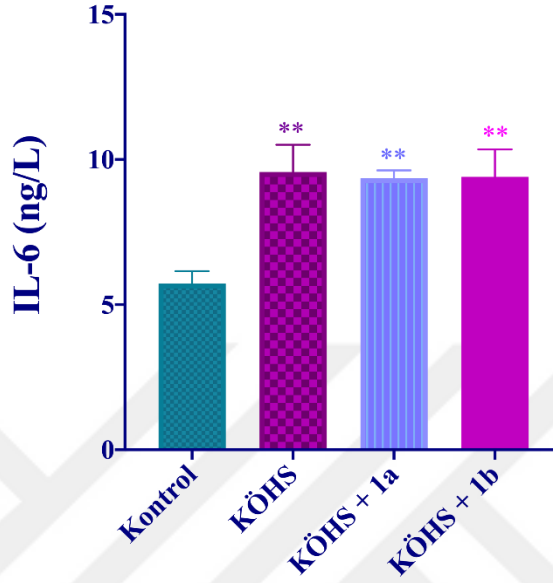
Şekil 5.34. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum TNF-α değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^a $p<0.05$, ^b $p<0.01$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=6.

Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, serum IL-1β değerleri **Şekil 5.35**'de gösterilmiştir [F (3,20)=6.34; $p<0.01$].



Şekil 5.35. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum IL-1β değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. KÖHS grubuna göre anlamlı farklılık ^a $p<0.05$. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=6.

Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların, serum IL-6 değerleri **Şekil 5.36**'da gösterilmiştir [F (3,20)=6.83; p<0.01].



Şekil 5.36. Sağlıklı (kontrol), stresli (KÖHS), **1a** (KÖHS+**1a**, 50 mg.kg⁻¹) ve **1b** (KÖHS+**1b**, 50 mg.kg⁻¹) tedavisi alan stresli sıçanların serum IL-6 değerleri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık **p<0.01. Tek yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD, n=6.

Bu çalışmada deney gruplarındaki hayvanların serumlarında pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin değişimine ilişkin olarak elde edilen bulgular, oluşturulan KÖHS modelinin söz konusu sitokinlerin seviyelerinde, beklendiği üzere (Manikowska vd., 2014; Liu vd., 2015; Wang vd., 2020b), kayda değer bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan **1a** ve **1b** kodlu maddeler ile 4 hafta süre ile yapılan tedavinin ardından, stresli sıçanların serumlarında TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu bulguların ışığında, **1a** ve **1b** kodlu maddelerin KÖHS modeli oluşturulmuş sıçanlardaki antidepresan etkisini, en azından kısmen, TNF- α ve IL-1 β aracılıklı inflamatuvar süreçler üzerindeki olası antiinflamatuvar etkinliği ile gerçekleştirdiği ileri sürebilir.

Beyne ulaşan sitokin sinyallerinin, başta serotonin olmak üzere monoaminlerin sentezini, salınımını ve geri alımını etkilediği bilinmektedir (Miller vd., 2009). IDO yoluyla proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili stres kaynaklı depresyonda önemli bir yolak olarak kabul edilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler, mikrogliya, astrosit ve nöronlarda

bulunan bir enzim olan IDO'nun aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu enzim serotonin öncü maddesi triptofanı, nörotoksik substratlar olan kinürenine ve kinolinik asite katabolize eder. IDO aktivasyonunu takiben beyinde, depresyon etiyolojisinde kritik öneme sahip olan serotoninin sentezinin azaldığı gösterilmiştir (Zunszain vd., 2013; Han ve Yu, 2014; Galecki veTalarowska, 2018). Çalışmamızda KÖHS protokolünü takiben artan proinflamatuvar sitokinlerin IDO enzimini indüklemesi muhtemel bir sonuçtur. **1a** ve **1b** bileşikleri ile tedavinin ise TNF- α ve IL-1 β seviyelerini kontrol seviyelerine döndürmüş olması ve serotonerjik aktiviteye işaret eden hayvanların yüzme sayısını artırması bu varsayımımızı güçlendirmektedir.



SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, analjezik ve antiinflamatuvar etkili bir ilaç olan ibuprofene yapıca benzeyen 10 adet orijinal bileşik (**1a-1j**) literatüre kazandırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile doğrulanmıştır. Bu türevlerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı inhibisyon potansiyelleri incelenmiştir. Türevlerden sadece **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin 10^{-4} M konsantrasyonlarda her iki enzim için de %50'nin üzerinde inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle ikinci aşama COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon deneyleri için bu bileşikler seçilmiştir. İkinci aşama enzim aktivite deneylerinde COX-1 ve COX-2 enzimi üzerinde en etkili türev **1a** olarak tespit edilmiştir. COX-1 enzimi için **1a** ve **1b** bileşiklerinin referans bileşik olarak kullanılan ibuprofene oldukça yakın bir inhibisyon profiline sahip olduğu belirlenmiştir. Diğer referans bileşik nimesulid ile karşılaştırıldığında ise bileşik **1a** ve **1b**'in nimesulidden yaklaşık 2 kat daha güçlü COX-1 enzim inhibitör aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir. COX-2 enzim inhibisyonu çalışmalarında ise **1a** ve **1b** bileşiklerinin, ibuprofenden daha güçlü, nimesulid ile kıyaslanabilir COX-2 enzim inhibisyonu profili sergilediği görülmüştür. *In vitro* enzim inhibisyonu çalışmalarında etkili olduğu olduğu tespit edilen **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerinin aktif bölgesine yerleşme durumları ve etkileşim profilleri moleküler modelleme çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Docking çalışmaları sonucunda **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin her iki enzimin de aktif bölgesine benzer pozisyonda bağlandıkları ve aynı etkileşimleri gösterdikleri görülmüştür. Sentezlenen iki türevin COX-1 ve COX-2 enzimi inhibisyonu aktivite potansiyelleri docking çalışmalarıyla da desteklenmiştir.

Depresyon dünya çapında yüksek prevalansa sahip, ciddi şekilde engelleyici bir halk sağlığı sorunudur (Kupfer vd., 2012). Monoamin hipotezi depresyonun patofizyolojisini açıklamak için kullanılan en yaygın hipotez olarak kabul edilmektedir (Boku vd., 2018). Bununla birlikte, depresyonun biyolojik temeli ve antidepresan etkinliğin kesin mekanizması belirsizliğini korumaktadır (Liu vd., 2009). Günümüzde depresyon için mevcut tedaviler arasında TSA'lar, MAOI'ler, SSGİ'ler, SNGİ'ler, çeşitli atipik antidepresanlar ve EKT bulunmaktadır. Bu tedaviler etkili olmasına rağmen önemli sayıda hasta tedaviye yanıt vermemekte veya uzun süreli remisyon sağlanamamaktadır (Holtzheimer ve Nemeroff, 2006). Ayrıca klinikte kullanılan mevcut antidepresanların etkilerinin geç başlaması, yan etkileri ve hastaların uyunç problemi yaşaması gibi bazı

dezavantajları da bulunmaktadır (Berton ve Nestler, 2006; Gonçalves vd., 2012). Bu nedenle yeni antidepresan ilaçların keşfi büyük önem taşımaktadır. Hayvan modelleri, depresyonun etyopatogenezinin anlaşılmasında ve tedavisi için yeni ajanların geliştirilmesinde önemli bir yere sahiptir (Wang vd., 2017b; Becker vd., 2021).

Literatüre yeni atidepresan etkili ajanlar kazandırmak amacıyla tasarlanan bu tez çalışmasına **1a** ve **1b** kodlu maddelerin (10 ve 50 mg.kg⁻¹) antidepresan-benzeri etkinlik potansiyellerinin sağlıklı hayvanlar üzerinde taranması ile başlanmıştır. MZYT testleri 50 mg.kg⁻¹ dozda hem **1a** hem de **1b** kodlu bileşiklerin sıçanların immobilitate sayılarını anlamlı ölçüde azalttığını, yüzme sayılarını ise artırdığını ortaya koymuştur. Bu bulgular test edilen bileşiklerin antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir. **1a** bileşiği hem 10 hem 50 mg.kg⁻¹ dozda etkiliyken, **1b** sadece 50 mg.kg⁻¹ dozda etkili bulunmuştur (Porsolt vd., 1977; Consoni vd., 2006; Hanania vd., 2020). Test maddelerinin MZYT’de sıçanların tırmanma davranışını etkilemezken, yüzme sayılarını artırmış olması maddelerin antidepresan-benzeri etkinliklerine serotonerjik sistemin aracılık ettiğini dşndrmştir (Detke vd., 1995; Cryan vd., 2005). Deney hayvanlarının motor performanslarını değerlendirmek amacıyla yapılan Rota-rod testlerinde ise test maddelerinin sıçanların motor aktivitelerinde herhangi bir değişime neden olmadığı grlmştir. Elde edilen bulgular **1a** ve **1b** bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışmasının ikinci basamağında, **1a** ve **1b** bileşiklerinin olası antidepresan etkileri sıçanlarda oluşturulan KHS depresyon modeli ile araştırılmıştır. KHS modeli en kapsamlı geçerlilik profiline sahip, gerçeğe en yakın depresyon modellerinden biridir (Willner, 2005; Czh vd., 2016). Çalışmamızda 10 haftalık KHS prosedürünün sonunda hayvanların davranışları STT, MZYT ve püskürtme testleri ile değerlendirilmiştir. KHS prosedürünün son 4 haftası boyunca deney hayvanlarına uygulanan **1a**, **1b** ve fluoksetin tedavilerinin sıçanlarda stresin neden olduğu depresyon benzeri etkileri tersine çevirdiği belirlenmiştir. STT’de **1a** ve **1b** kodlu maddeler stres uygulanan sıçanların azalmış sükroz tercihlerini, fluoksetin ile kıyaslanabilir ölçüde artırdığı grlmştir. MZYT’de **1a** ve **1b** maddelerinin hayvanların tırmanma sayılarını değiştirmeden yüzme sayılarını fluoksetin ile kıyaslanabilir ölçüde artırması, test maddelerinin antidepresan etkilerini serotonerjik sistem üzerinden gösterdiklerini dşndrmştir (Detke vd., 1995; Cryan vd., 2005). KHS’e maruz bırakılan sıçanların azalmış yüzde tımarlanma sürelerini, **1a** ve **1b** maddelerinin uygulanmasının geri çevirmiş olması yine maddelerin antidepresan

etkinliğine işaret etmiştir. Tedavi süresinin sonunda hem **1a** hem de **1b** kodlu bileşiklerin depresyonlu sıçanların azalmış vücut ağırlıklarını, fluoksetin ile kıyaslanabilir ölçüde artırdıkları belirlenmiştir. Ayrıca **1a** ve **1b** kodlu test maddelerinin, stres uygulanan hayvanların azalan motor aktivitelerini kaydadeğer ölçüde iyileştirdiği görülmüştür.

Araşidonik asitten PG'lerin sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan COX enzimi, SSS'de yaygın olarak eksprese edilmektedir (Kawasaki vd., 1993; Kubera vd, 2011). Proinflamatuvar mikrogial aktivasyona aracılık eden COX-1 enziminin inhibe edilerek inflamasyonun azaltılması, depresyonun tedavisinde önemli olabilir (Baune, 2017). Genellikle indüklenebilir bir enzim olan COX-2'nin çeşitli stresörlerin uygulanması sonrasında up-regüle olduğu bildirilmiştir (O'Banion, 1999). Nitekim COX-2 inhibitörü bir ilaç olan selekoksibin depresif semptomları azalttığı gösterilmiştir (Köhler vd., 2014). Çalışmamızda *in vitro* enzim ihhibisyonu ve moleküler modelleme çalışmaları test maddelerinin COX enziminin her iki izoformunu da etkin biçimde inhibe ettiklerine işaret etmiştir. Dolayısıyla **1a** ve **1b** kodlu bileşiklerin antidepresan etkilerine COX inhibitörü aktivitelerinin aracılık ettiği ileri sürülebilir. Bu düşüncüyü doğrulamak üzere söz konusu bileşiklerin, özellikle limbik sistem bölgelerinde COX-1 ve COX-2 enzim inhibitörü aktivitelerinin ve PGE₂ seviyesi üzerine etkilerinin daha ileri çalışmalarla incelenmesi yararlı olacaktır.

Bağıışıklık hücreleri arasındaki kimyasal haberciler olan sitokinlerin, inflamasyona ve immün yanıtı aracılık etmede çok önemli rol oynadıkları bilinmektedir (You vd., 2011). İnflamasyon ve sitokin düzeylerinin bir depresif bozukluğun nedeni ve/veya sonucu olup olmadığı tam olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte kronik inflamasyonun periferik dolaşıma artan seviyelerde sitokin salınımına yol açtığı ve bu sitokinlerin SSS'ye çeşitli yollardan ulaşarak nörotransmitter sistemleri, nöroendokrin fonksiyonları ve sinaptik plastisiteyi etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle sitokinlerin periferik seviyelerinin hastalık durumu ile ilişkilendirilebileceği ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (Miller vd., 2009; Brás vd., 2019). Sitokinler biyolojik tepkilerine göre, pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar olarak sınıflandırılmaktadır. Beyinde sitokin kaynaklı pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengenin bozulması depresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (You vd., 2011). Bu çalışmada davranış deneylerinin ardından sıçanlardan elde edilen serumda ACTH ve proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri ELISA yöntemiyle incelenmiştir. Kronik hafif stresin ACTH, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinde anlamlı artışa neden

olduğu tespit edilmiştir. Test bileşikleri ile 4 haftalık tedavinin ACTH, TNF- α ve IL-1 β 'nın stres ile artan düzeylerini anlamlı düzeyde azalttığı ancak IL-6 seviyesini değiştirmediği tespit edilmiştir. Bu bağlamda **1a** ve **1b** kodlu maddelerin antidepresan etkilerinin TNF- α ve IL-1 β aracılıklı inflamatuvar süreçlerin baskılanması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Diğer yandan, test maddelerinin diğer pro-inflamatuvar sitokinler olan INF- γ , IL-17 ile anti-inflamatuvar faktörler olan IL-4, IL-10 ve TGF- β 'nın serum seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması da test maddelerinin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır (Zhang vd., 2019a).

BOS'taki sitokin konsantrasyonlarının beyindeki sitokin sinyallerini, serum veya plazmadaki sitokin seviyelerinden daha iyi yansıttığı varsayılsa da BOS'ta sitokin konsantrasyonlarının ölçüldüğü çok az sayıda çalışma mevcuttur (Himmerich vd., 2019). Depresif hastaların BOS sitokin konsantrasyonlarının ölçüldüğü bazı çalışmalarda, BOS sitokin seviyeleri ile depresyon şiddeti arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir (Levine vd., 1999; Lindqvist vd., 2009, Martinez vd., 2012; Kern vd., 2014). Bu nedenle test maddesi uygulanmış olan hayvanlarda söz konusu sitokinlerin BOS seviyelerinin takibi de yararlı olacaktır.

Depresyon hastalarının ve depresyon-benzeri davranış sergileyen hayvanların beyinde yüksek düzeyde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α tespit edildiğini bildiren çalışmalar, nöroinflamasyonun depresyon gelişiminde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Yükselmiş proinflamatuvar sitokinler HPA eksenini aktive edebilir, oksidatif stresi tetikleyebilir ve nörotransmisyonu ve plastisiteyi etkileyebilir; bunların tümü depresyonun altında yatan potansiyel mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (Young vd., 2014; Gold, 2015; Gałeczki ve Talarowska, 2018; Cai vd., 2020). Kronik stres tarafından indüklenen TLR4'ün aktivasyonunun, NF- κ B ve NOD-benzeri reseptör proteini (NLRP) 3'ün aktivasyonlarına yol açabileceği gösterilmiştir. NLRP3, IL-1 β 'nın bölünmesi ve maturasyonu için önemli bir aracıdır. Ayrıca IL-1 β kendi ekspresyonunu ve IL-6 ve TNF- α 'nın üretimini indüklemektedir (Li vd., 2016; Cai vd., 2020). Klasik antidepresan bir ilaç olan fluoksetinin terapötik etkisine, KÖHS protokolüne maruz bırakılan sıçanların prefrontal korteksinde NF- κ B ve NLRP3 aktivasyonunu inhibe ederek nöroinflamasyonu azaltmasının katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Pan vd., 2014). Bu nedenle test bileşiklerinin nöroinflamasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla beyin ilişkili alanlarında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonlarının ve NF- κ B ve NLRP3 inflamazomu aktivasyonlarının değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Birçok çalışmada serotonin sentezinde triptofanın biyoyararlanımını azaltan bir enzim olan IDO enziminin, proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklendiği bildirilmiştir. Bu enzimin aktivasyonunun MDB'ye yol açan nörotoksik metabolitlerinin birikmesine ve santral serotonin sentezinin azalmasına yol açtığı raporlanmıştır (Thomas vd., 2017; Martín-Hernández). Bu nedenle, çalışmamızda KÖHS protokolünü takiben tespit ettiğimiz proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerindeki artışın, IDO enzimini indükleyerek, serotonin seviyesini azalttığı ve depresyon semptomlarına yol açtığı düşünülebilir. Test bileşikleriyle tedavinin, eş zamanlı olarak TNF- α ve IL-1 β seviyelerini kontrol seviyelerine döndürürken hayvanların yüzme davranışlarının sayısını artırması, test bileşiklerinin antidepresan etkisinde serotonin kinürenin yolağının katkısını desteklemektedir. Bu yüzden **1a** ve **1b** bileşiklerinin, serotonin başta olmak üzere santral monoamin seviyelerinde neden oldukları değişimin analitik yöntemlerle incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca test bileşiklerinin antidepresan etkisine kinürenin yolağının inhibisyonunun katılımını incelemek için, farmakolojik ajanlarla indüklenen depresyon modellerinde IDO antagonisti 1-metiltriptofan gibi ajanlarla mekanizmayı aydınlatmaya yönelik çalışmalar yapılması yararlı olacaktır (O'Connor vd., 2009; Ramírez vd., 2018).

Diğer yandan test maddelerinin antidepresan etkilerinin antiinflamatuvar etkinlik potansiyelleri ile ilişkisini aydınlatmak üzere, bu bileşiklerin stres ve depresyon gelişimiyle ilişkili olduğu bilinen (Manev vd., 2007; Akiyama vd., 2022) 5-LOX ve 12-LOX enzimleri üzerine olası etkilerinin araştırılması da yararlı olacaktır.

Depresyonun patofizyolojisi üzerine gerçekleştirilen deneysel çalışmalar genellikle nöronal değişikliklere odaklanmaktadır. Nörogliya terimi ise sinir sisteminin homeostatik ve savunma ile ilgili, SSS'deki tüm destekleyici nöronal olmayan hücreleri tanımlamaktadır. Günümüzde depresyonun gelişiminde nöroinflamatuvar bir ortama zemin hazırlayan non-nöronal hücrelerin de katıldığı iyi bilinmektedir (Eldomiaty vd., 2020). Glial hücreler beyin dokusunun büyük bir bölümünü oluşturur ve nöronları destekleyerek beyin homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Astrositler, mikroglia ve oligodendrositler temel glial hücre türleridir. Astrositler nöronlara metabolik ve trofik destek sağlayan en fazla bulunan glial hücrelerdir (Pekny ve Pekna, 2014; Afridi ve Suk, 2021). Mikroglialar ise esas olarak beyin parankimini koruyan, nöronal proliferasyon, yaralanma ve onarım için kritik olan düzenleyici süreçlerde yer alan, beyinde yerleşik makrofajlardır. Mikrogliaların beyin gelişimi sırasında vaskülarizasyon, sinaptogenez ve miyelinasyon gibi süreçleri etkilediği bilinmektedir

(Harry ve Kraft, 2012). SSS'nin immün hücreleri olan mikroglia ve astrositlerin, depresyondaki inflamatuvar değişikliklerin potansiyel aracıları olduğu gösterilmiştir. Çeşitli stres uyaranlarına maruz kalan hayvanlarda stresin, hipokampal nöronları proinflamatuvar uyaranlara karşı hassaslaştırdığı ve buna mikroglia ve astrosit aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunun eşlik ettiği gösterilmiştir. İnflamatuvar uyaranlara yanıt olarak mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunun, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Bu sitokinler depresyonun patofizyolojisinde rol oynayan, hipokampustaki nörotransmitterleri ve beyindeki nöronal apoptozu etkilemekte; mikroglia, astrosit ve inflamatuvar süreçlerin aktivasyonunu tetiklemektedir (M ller, 2014; Maeng ve Hong, 2019; Zhang vd., 2019b; Afridi ve Suk, 2021).

Major depresyon hastalarının frontal kortikal beyin bölgelerinde ve hipokampusunda glial hücre yoğunluğunda ve glial hücre sayısında değişiklik olduğu belirlenmiştir (Cotter vd., 2001; Rajkowska, 2003; Rajkowska and Miguel-Hidalgo, 2007). Glial fibriler asidik protein (GFAP), SSS'de olgun ve reaktif astrosit hücreleri tarafından g    bir şekilde eksprese edilen hücre iskeleti ara filamentlerinin temel bileşenidir. GFAP ekspresyonu, astrositlerin immünohistokimyasal olarak tanımlanması için prototipik bir marker haline gelmiştir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Rajkowska ve Stockmeier, 2013). Klinik ve prelinik çalışmalarda, depresyonda astrositlerde atrofiyle karakterize tutarlı astroglial anomaliler gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda ve kronik stres modellerinde prefrontal kortekte ve hipokampusta GFAP mRNA ve protein ekspresyonunun ve GFAP immünoreaktif astrositlerin yoğunluğunun azaldığı raporlanmıştır (Banarş vd., 2010; Peng vd., 2020; Rajkowska ve Stockmeier, 2013; Cobb vd., 2016). S100 kalsiyum bağlayıcı protein ailesi, kalsiyuma bağlı sinyal iletiminde hücresel tepkileri modüle eder. S100B, SSS'de esas olarak astrositler ve oligodendrositler tarafından üretilen, nöronlar ve glia üzerinde çoklu otokrin ve parakrin etkileri olan bir peptittir. Postmortem örneklerde ve K HS modeliyle yapılan çalışmalarda depresyonda hipokampusta S100B düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Ye vd., 2011; Gos vd., 2013; Wang vd., 2016) SSS'de inflamatuvar sitokinlerinin primer kaynağı, aktive edilmiş mikroglia hücreleridir (Frank vd., 2007). Mikroglia aktivasyonunu değerlendirmek için mikroglia markeri iyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molek l 1 (Iba-1) ve CD11b yaygın olarak kullanılmaktadır. Kronik stres ve depresyonda Iba-1 ve CD11b ekspresyonunun arttığı raporlanmıştır (Yue vd., 2018; Rossetti vd., 2016; Peng

vd., 2020; Chen vd., 2022). Bu nedenle test bileşiklerinin sıçanların serumunda ve ilişkili beyin dokularında, astroglia ve mikrogliya aktivasyonunu üzerine etkilerinin, PCR ve Western-blot gibi gen ve protein analiz yöntemleri ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi yararlı olacaktır.

Antidepresanların terapötik etkileriyle (3-4 hafta) yaklaşık olarak aynı zamanda ortaya çıkan artmış hipokampal nörojenез, nörotrofik faktörleri, özellikle BDNF’i, depresyon tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirmiştir (Autry ve Monteggia, 2012). Beyindeki nöronal plastisitenin düzenlenmesinde ve nörojenезde rolü olduğu bilinen nörotrofik faktörlerin stres ve depresyon durumlarında azaldığı bildirilmiştir (Masi ve Brovedani, 2011; Thompson Ray vd., 2011; Otsuki vd., 2012; Kishi vd., 2018). Çalışmanın bundan sonraki adımında, test maddelerinin antidepresan etkinliğinde BDNF, NGF, GDNF, IGF-1, NT-3, VEGF gibi nörotrofik faktörlerin rolü ve stresin bu nörotrofik faktörler üzerine etkisi araştırılabilir.

Kimyasal bileşiklerin biyolojik etkileri ile fizikokimyasal özelliklerinin yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bir bileşiğin yüksek farmakolojik aktiviteye sahip olması bu bileşiğin ilaç adayı olabilmesi için yeterli değildir (Tatar ve Aktar, 2021). Etkili ve güvenli ilaçlar, moleküler hedefe karşı yüksek potens, afinite ve seçiciliğin yanı sıra yeterli absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) olmak üzere ideal bir farmakokinetik profil ve tolere edilebilir toksisite sergilemelidir (Ferreira ve Andricopulo, 2019). Bu nedenle test maddelerin farmakokinetik özelliklerinin ve toksisite profilinin de aydınlatılması gerekmektedir.

Kronik stresin gastrik lezyonlara yol açtığı raporlanmıştır (Pare, 1964; Izgüt-Uysal vd., 2007; Zhu vd., 2014; Zheng vd., 2021). Test maddelerinin kimyasal yapılarının ibuprofene benzerliği nedeniyle gastrointestinal sistem üzerine olası yan etkilerinin detaylı biçimde araştırılması yararlı olacaktır. Çoklu plasebo kontrollü çalışmalardan ve meta-analiz çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ’lerin gastrointestinal komplikasyonlara ek olarak, kardiyovasküler, hepatik, renal, serebral ve pulmoner komplikasyonlara yol açabileceğini göstermektedir (Bessone, 2010; Rahman ve Malcoun, 2014; Salvo vd., 2014; Nissen vd., 2016; Li vd., 2019; Bindu vd., 2020). Bileşikler NSAİİ’lerin bahsedilen yan etkileri açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında COX-1 ve COX-2 enzimi inhibisyonu aktivitesi *in vitro* ve moleküler modelleme çalışmalarıyla gösterilen **1a** ve **1b** bileşiklerinin, KÖHS modeli ile depresyon oluşturulmuş sıçanlarda antidepresan etki gösterdikleri saptanmıştır.

Test bileşikleri ile 4 haftalık tedavinin ACTH, TNF- α ve IL-1 β 'nın stres ile artan seviyelerini anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilmiştir. **1a** ve **1b** kodlu maddelerin TNF- α ve IL-1 β aracılıklı inflamatuvar süreçler üzerinden antidepresan etki göstermesi muhtemeldir. Bu prelinik çalışmada elde edilen bulgular söz konusu bileşiklerin antidepresan etkilerini ortaya koymuş olsa da, bu maddelerin depresyon hastalarındaki etkililiğinin ve güvenilirliğinin klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Eğer klinik çalışmalarda da olumlu sonuçlar alınırsa benzer kimyasal yapıya sahip yeni moleküllerin sentez ve yapı-aktivite çalışmaları yapılarak yeni antidepresan ajanların geliştirilmesi sağlanabilir.



KAYNAKÇA

- Adams, S. M., Miller, K. E., Zylstra, R. G. (2008). Pharmacologic management of adult depression. *Am. Fam. Physician*, 77 (6), 785–792.,
- Afridi, R. and Suk, K. (2021). Neuroinflammatory Basis of Depression: Learning From Experimental Models. *Front. Cell Neurosci.*, 15, 691067.
- Ak, Ö. and Gençer, S. (2013). İnfeksiyon hastalıklarında antipiretik kullanımı. *İç Hastalıkları Dergisi*, 20, 1-11.
- Akdemir, A., Örsel, S. and Karaoğlu, A. (2002). Depresyon etiyolojisinde nöropeptidler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (4), 24-29.
- Akiyama, S., Nagai, H., Oike, S., Horikawa, I., Shinohara, M., Lu, Y., Futamura, T., Shinohara, R., Kitaoka, S., Furuyashiki, T. (2022). Chronic social defeat stress increases the amounts of 12-lipoxygenase lipid metabolites in the nucleus accumbens of stress-resilient mice. *Sci. Rep.*, 12 (1), 11385.
- Alamo, C., García-García, P., Lopez-Muñoz, F., Zaragozá, C. (2019). Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Engl Ed)*, 12 (3), 170–186.
- Albayrak, E.Ö. and Ceylan, M.E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam*, 17 (1), 27-33.
- Albert, P.R. (2015). Why is depression more prevalent in women?. *J. Psychiatry. Neurosci.*, 40 (4), 219–221.
- Alvarez, D.N., Wiegert, O., Joëls, M., Krugers, H.J. (2002). Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation. *Neuroscience*, 115 (4), 1119–1126.
- Alvano, S.A. and Zieher, L.M. (2020). An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Pers. Med. Psychiatry.*, 19, 100042.
- American Psychiatric Association (American Psychiatric Association, APA). (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th). Washington: American Psychiatric Association Publishing.
- American Psychiatric Association (APA), Task Force on DSM-IV. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, (4th, text revision ed.), Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing.

- Anacker, C., Zunszain, P.A., Carvalho, L.A., Pariante, C.M. (2011). The Glucocorticoid Receptor: Pivot of Depression and of Antidepressant Treatment? *Psychoneuroendocrinology*, 36, 415–425.
- Andrade, C. (2019). Anti-inflammatory treatments for depression: perspectives on how to read a metaanalysis critically. *J. Clin. Psychiatry.*, 80 (3), pii: 19f12907.
- Aricioglu, F., Ozkartal, C.S., Bastaskin, T., Tüzün, E., Kandemir, C., Sirvanci, S., Kucukali, C.I., Utkan, T. (2019). Antidepressant-like Effects Induced by Chronic Blockade of the Purinergic 2X7 Receptor through Inhibition of Non-like Receptor Protein 1 Inflammasome in Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression in Rats. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 17 (2), 261–272.
- Armstrong, C. (2011). APA releases guidelines on treatment of patients with major depressive disorder. *Am. Fam. Physician*, 83 (10), 1219.
- Asirvatham, S., Dhokchawle, B.V. and Tauro, S.J. (2019). Quantitative structure activity relationships studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review. *Arab. J. Chem.*, 12 (8), 3948-3962.
- Autry, A.E. and Monteggia, L.M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.*, 64 (2), 238–258.
- Aydin, S., Yazici, Z.G., Kilic, C., Ercelen Ozozturk, B., Kilic, F.S. (2021). An overview of the behavioral, neurobiological and morphological effects of topiramate in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Eur. J. Pharmacol.*, 912, 174578.
- Baghai, T.C., Möller, H.J. and Rupprecht, R. (2006). Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression. *Curr. Pharm. Des.*, 12 (4), 503–515.
- Banasr, M., Chowdhury, G.M., Terwilliger, R., Newton, S.S., Duman, R.S., Behar, K.L., Sanacora, G. (2010). Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol. Psychiatry.*, 15 (5), 501–511.
- Bao, A.M., Ruhé, H.G., Gao, S.F., Swaab, D.F. (2012). Neurotransmitters and neuropeptides in depression. *Handbook of clinical neurology*, 106, 107–136.
- Barden, N. (2004). Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. *J. Psychiatry Neurosci.*, 29, 185–193.

- Baune, B.T. (2017). Are Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs Clinically Suitable for the Treatment of Symptoms in Depression-Associated Inflammation?. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 31, 303–319.
- Becker, M., Pinhasov, A. and Ornoy, A. (2021). Animal Models of Depression: What Can They Teach Us about the Human Disease?. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11 (1), 123.
- Belujon, P. and Grace, A.A. (2017). Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 20 (12), 1036–1046.
- Belvederi Murri, M., Pariante, C., Mondelli, V., Masotti, M., Atti, A. R., Mellacqua, Z., Antonioli, M., Ghio, L., Menchetti, M., Zanetidou, S., Innamorati, M., Amore, M. (2014). HPA axis and Aging in Depression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 41, 46–62.
- Berton, O. and Nestler, E.J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7 (2), 137–151.
- Bessone, F. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?. *World J. Gastroenterol.*, 16 (45), 5651–5661.
- Bhatt, S., Devadoss, T., Manjula, S.N. ve Rajangam, J. (2021). 5-HT₃ receptor antagonism a potential therapeutic approach for the treatment of depression and other disorders. *Curr. Neuropsychopharmacol.*, 19 (9), 1545–1559.
- Bindu, S., Mazumder, S. and Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem. Pharmacol.*, 180, 114147.
- Block, S.G. and Nemeroff, C.B. (2014). Emerging antidepressants to treat major depressive disorder. *Asian J. Psychiatr.*, 12, 7–16.
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H. and Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 72 (1), 3–12.
- Borsini, A. and Zunszain, P.A. (2016). Advances in Stem Cells Biology: New Approaches to Understand Depression. In: Pfaff, D. ve Christen, Y. (Editörler), *Stem Cells in Neuroendocrinology* içinde (s. 123-133). Cham (CH): Springer.

- Bosch, K., Sbrini, G., Burattini, I., Nieuwenhuis, D., Calabrese, F., Schubert, D., Henckens, M., Homberg, J.R. (2022). Repeated testing modulates chronic unpredictable mild stress effects in male rats. *Behav. Brain Res.*, 432, 113960.
- Boztaş, M.H. and Arısoy, Ö. (2010). Tıbbi hastalıklarda depresyon: tanısal sorunlar. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 2 (3), 318-332.
- Bradley, A.J. and Lenox-Smith, A.J. (2013). Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J. Psychopharmacol.*, 27 (8), 740–758.
- Brás, J.P., Pinto, S., Almeida, M.I., Prata, J., von Doellinger, O., Coelho, R., Barbosa, M.A., Santos, S.G. (2019). Peripheral Biomarkers of Inflammation in Depression: Evidence from Animal Models and Clinical Studies. *Methods Mol. Biol.*, 2011, 467–492.
- Brunello, N., Mendlewicz, J., Kasper, S., Leonard, B., Montgomery, S., Nelson, J., Paykel, E., Versiani, M. ve Racagni, G. (2002). The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 12 (5), 461–475.
- Bylund, D.B. and Bylund, K.C. (2014). Norepinephrine. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 614–616.
- Cai, L., Mu, Y. R., Liu, M. M., Tang, W. J., Li, R. (2020). Antidepressant-like effects of penta-acetyl geniposide in chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model: Involvement of inhibiting neuroinflammation in prefrontal cortex and regulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int. Immunopharmacol.*, 80, 106182.
- Cai, L., Li, R., Tang, W. J., Meng, G., Hu, X.Y., Wu, T.N. (2015). Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 25 (8), 1332–1341.
- Can, N.Ö., Can, Ö.D., Osmaniye, D., Demir Özkay, Ü. (2018). Synthesis of some novel thiadiazole derivative compounds and screening their antidepressant-like activities. *Molecules*, 23, 716.
- Carvalho, A.F., Sharma, M.S., Brunoni, A.R., Vieta, E. ve Fava, G.A. (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation

- Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother. Psychosom.*, 85 (5), 270–288.
- Castagné, V., Moser, P., Roux, S., Porsolt, R. D. (2010). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Pharmacol.*, Chapter 5.
- Castrén, E., Võikar, V., Rantamäki, T. (2007). Role of neurotrophic factors in depression. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 7 (1), 18–21.
- Cerqueira, J.J., Pêgo, J.M., Taipa, R., Bessa, J.M., Almeida, O.F., Sousa, N. (2005). Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *J. Neurosci.*, 25 (34), 7792–7800.
- Chand, S.P. and Arif, H. (2021). Depression. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Chaviaras, S., Mak, P., Ralph, D., Krishnan, L., Broadbear, J.H. (2010). Assessing the antidepressant-like effects of carbetocin, an oxytocin agonist, using a modification of the forced swimming test. *Psychopharmacology*, 210 (1), 35–43.
- Chen, C., Ma, H. and Fu, Z. (2021). Antidepressant-like Effect of 3-n-Butylphthalide in Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress: Modulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor Level and mTOR Activation in Cortex. *Neurochem. Res.*, 46 (11), 3075–3084.
- Chen, G., Højer, A.M., Areberg, J., Nomikos, G. (2018). Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin. Pharmacokinet.*, 57 (6), 673–686.
- Chen, L., Jiang, H., Bao, T., Wang, Y., Meng, H., Sun, Y., Liu, P., Quan, S., Li, W., Qi, S., Ren, X. (2022). Acupuncture Ameliorates Depressive Behaviors by Modulating the Expression of Hippocampal Iba-1 and HMGB1 in Rats Exposed to Chronic Restraint Stress. *Front. Psychiatry.*, 13, 903004.
- Chmielewska, N., Szyndler, J., Maciejak, P., Płaźnik, A. (2019). Epigenetic mechanisms of stress and depression. Mechanizmy epigenetyczne stresu i depresji. *Psychiatr. Pol.*, 53 (6), 1413–1428.
- Chu, A. and Wadhwa, R. (2022). Selective serotonin reuptake inhibitors. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Cobb, J.A., O'Neill, K., Milner, J., Mahajan, G.J., Lawrence, T.J., May, W.L., Miguel-Hidalgo, J., Rajkowska, G., Stockmeier, C.A. (2016). Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder. *Neuroscience*, 316, 209–220.

- Consoni, F.T., Vital, M.A. and Andreatini, R. (2006). Dual monoamine modulation for the antidepressant-like effect of lamotrigine in the modified forced swimming test. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16 (6), 451–458.
- Corrigan, A. and Pickering, G. (2019). Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des. Devel. Ther.*, 13, 3051–3067.
- Cotter, D., Mackay, D., Landau, S., Kerwin, R., Everall, I. (2001). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch. Gen Psychiatry.*, 58 (6), 545–553.
- Cryan, J.F., Markou, A. and Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol. Sci.*, 23 (5), 238–245.
- Cryan, J.F., Valentino, R.J. and Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29 (4-5), 547–569.
- Culpepper L. (2013). Reducing the Burden of Difficult-to-Treat Major Depressive Disorder: Revisiting Monoamine Oxidase Inhibitor Therapy. *Prim. Care Companion CNS. Disord.*, 15 (5), PCC.13r01515.
- Cuomo, A., Ballerini, A., Bruni, A.C., Decina, P., Di Sciascio, G., Fiorentini, A., Scaglione, F., Vampini, C. Fagiolini, A. (2019). Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv. Psichiatr.*, 54 (4), 137–149.
- Czeh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 64, 293–310.
- Dailly, E., Chenu, F., Renard, C.E., Bourin, M. (2004). Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 18 (6), 601–607.
- Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. Kelley, K.W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9 (1), 46–56.
- Davison, K. (2006). Historical aspects of mood disorders. *Psychiatry*, 5 (4), 115-118.
- Day, R.O., Graham, G.G. and Williams, K. (2016) Propionic Acid Derivative Drugs (Profens). In: Parnham M.J. (Editor), Compendium of Inflammatory Diseases içinde (s. 1106-1110). Basel: Springer.

- De Berardis, D., Fornaro, M., Serroni, N., Campanella, D., Rapini, G., Olivieri, L., Srinivasan, V., Iasevoli, F., Tomasetti, C., De Bartolomeis, A., Valchera, A., Perna, G., Mazza, M., Di Nicola, M., Martinotti, G., Di Giannantonio, M. (2015). Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (1), 1111–1130.
- De Berardis, D., Marini, S., Fornaro, M., Srinivasan, V., Iasevoli, F., Tomasetti, C., Valchera, A., Perna, G., Quera-Salva, M.A., Martinotti, G. ve di Giannantonio, M. (2013). The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int. J. Mol. Sci.*, 14 (6), 12458–12483.
- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr. Rev.*, 19 (3), 269–301.
- De Souza, E.B. (1995). Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 20, 789–819.
- Dean, J. and Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J. Psychiatr.*, 27, 101–111.
- de Bartolomeis, A., Fagiolini, A. and Maina, G. (2016). Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore [Vortioxetine in the treatment of major depression]. *Riv Psichiatr.*, 51(6), 215–230.
- DeFilippis, M. and Wagner, K.D. Management of Treatment-Resistant Depression in Children and Adolescents. *Pediatr. Drugs*, 16, 353–361 (2014).
- Del Río, J. and Frechilla, D. (2005). Glutamate and depression. Schmidt, W.J., Reith, M.E.A. (Editörler), *Dopamine and glutamate in psychiatric disorders* içinde (s. 215-234). Totowa: Humana Press.
- Delgado, P.L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry*, 61 Suppl 6, 7–11.
- Detke, M.J., Rickels, M. and Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, 121 (1), 66–72.
- Dhall, H., Sikka, P., Kumar, A. and Mishra, A.K. (2016). Recent Advancements and Biological Activities of Aryl Propionic Acid Derivatives:(A Review). *Orient. J. Chem.*, 32 (4), 1831.

- Dhir, A., Naidu, P.S. and Kulkarni, S.K. (2005). Effect of naproxen, a non-selective cyclo-oxygenase inhibitor, on pentylentetrazol-induced kindling in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 32 (7), 574-84.
- Dilbaz, N. and Çavus, S.Y. (2010). Depresyon tedavisinde yetersiz yanıt durumunda güçlendirme tedavileri. *Psichiatri. Clin. Psychopharmacol.*, 20, S4.
- Diniz, T.C., de Oliveira Júnior, R.G., Miranda Bezerra Medeiros, M.A., Gama E Silva, M., de Andrade Teles, R. , Dos Passos Menezes, P., de Sousa, B., Abrahão Frank, L., de Souza Araújo, A. A., Russo Serafini, M., Stanisçuaski Guterres, S., Pereira Nunes, C.E., Salvador, M.J., da Silva Almeida, J. (2019). Anticonvulsant, sedative, anxiolytic and antidepressant activities of the essential oil of *Annona verpetorum* in mice: Involvement of GABAergic and serotonergic systems. *Biomed. Pharmacother.*, 111, 1074–1087.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K. ve Lanctôt, K.L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry.*, 67 (5), 446–457.
- Duman, R., Sanacora, G. and Krystal, J.H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*, 102 (1), 75–90.
- Dunlop, B.W. and Nemeroff, C. B. (2007). The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 64 (3), 327.
- Edinoff, A.N., Akuly, H.A., Hanna, T.A., Ochoa, C.O., Patti, S.J., Ghaffar, Y.A., Kaye, A.D., Viswanath, O., Urits, I., Boyer, A.G., Cornett, E.M. Kaye, A.M. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol. Int.*, 13 (3), 387–401.
- Eldomiaty, M.A., Makarenko, O., Hassan, Z.A., Almasry, S.M., Petrov, P., Elnaggar, A.M. (2020). Contribution of glia cells specifically astrocytes in the pathology of depression: immunohistochemical study in different brain areas. *Folia Morphol. (Warsz)*, 79 (3), 419–428.
- Elias, E., Zhang, A.Y. and Manners, M.T. (2022). Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Depression. *Life (Basel)*, 12 (2), 196.
- Erdik, E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Ankara: Fersa Matbaacılık San.Tic. Ltd. Şti.

- Eyding, D., Lelgemann, M., Grouven, U., Härter, M., Kromp, M., Kaiser, T., Kerekes, M. F., Gerken, M., Wieseler, B. (2010). Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c4737.
- Fagiolini, A., Comandini, A., Catena Dell'Osso, M., Kasper, S. (2012). Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*, 26 (12), 1033–1049.
- Fasipe, O.J. (2019). The emergence of new antidepressants for clinical use: Agomelatine paradox versus other novel agents. *IBRO reports*, 6, 95–110.
- Felger, J.C. and Lotrich, F.E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199–229.
- Felger, J.C., Haroon, E., Woolwine, B.J., Raison, C.L., Miller, A.H. (2016). Interferon-alpha induced inflammation is associated with reduced glucocorticoid negative feedback sensitivity and depression in patients with hepatitis C virus. *Physiol. Behav.* 166, 14–21.
- Feng, X., Zhao, Y., Yang, T., Song, M., Wang, C., Yao, Y., Fan, H. (2019). Glucocorticoid-Driven NLRP3 Inflammasome Activation in Hippocampal Microglia Mediates Chronic Stress-Induced Depressive-Like Behaviors. *Front. Mol. Neurosci.*, 12, 210.
- Ferreira, L. and Andricopulo, A.D. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discov. Today.*, 24 (5), 1157–1165.
- Frampton, J.E. (2016). Vortioxetine: A Review in Cognitive Dysfunction in Depression. *Drugs*, 76 (17), 1675–1682.
- Franco, A.J., Chen, C., Scullen, T., Zsombok, A., Salahudeen, A.A., Di, S., Herman, J.P., Tasker, J.G. (2016). Sensitization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in a Male Rat Chronic Stress Model. *Endocrinology.*, 157 (6), 2346–2355.
- Frank, M.G., Baratta, M.V., Sprunger, D.B., Watkins, L.R., Maier, S.F. (2007). Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav. Immun.*, 21 (1), 47–59.
- Gałecki, P. and Talarowska, M. (2018). Inflammatory theory of depression. Teoria zapalna depresji – najważniejsze fakty. *Psychiatr. Pol.*, 52 (3), 437–447.

- Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M.A., Ascherio, A. (2011). Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 76 (10), 863-9
- Garcia, L.S., Comim, CM., Valvassori, S.S., Réus, G.Z., Stertz, L., Kapczinski, F., Gavioli, E.C., Quevedo, J. (2009). Ketamine treatment reverses behavioral and physiological alterations induced by chronic mild stress in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 33 (3), 450–455.
- Gasparini, L., Ongini, E. and Wenk G. (2004). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: old and new mechanisms of action. *J. Neurochem.*, 91 (3), 521-36.
- Gautam, S., Jain, A., Gautam, M., Vahia, V.N. and Grover, S. (2017). Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J. Psychiatry.*, 59 (Suppl 1), S34–S50.
- Gigliucci, V., Buckley, K.N., Nunan, J., O'Shea, K., Harkin, A. (2010). A role for serotonin in the antidepressant activity of NG-Nitro-L-arginine, in the rat forced swimming test. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 94 (4), 524–533.
- Głombik, K., Stachowicz, A., Olszanecki, R., Ślusarczyk, J., Trojan, E., Lasoń, W., Kubera, M., Budziszewska, B., Spedding, M. Basta-Kaim, A. (2016). The effect of chronic tianeptine administration on the brain mitochondria: direct links with an animal model of depression. *Mol. Neurobiol.*, 53, 7351–7362.
- Gold P.W. (2015). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol. Psychiatry.*, 20 (1), 32–47.
- Gold, S.M. and Irwin, M.R. (2009). Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunol Allergy Clin. North Am.*, 29, 309–20.
- Goldberg, J.S., Bell, C.E. Jr., and Pollard, D.A. (2014). Revisiting the monoamine hypothesis of depression: a new perspective. *Perspect. Medicin. Chem.*, 6, 1–8.
- Gonçalves, A.E., Bürger, C., Amoah, S.K., Tolardo, R., Biavatti, M.W., de Souza, M.M. (2012). The antidepressant-like effect of Hedyosmum brasiliense and its sesquiterpene lactone, podoandin in mice: evidence for the involvement of adrenergic, dopaminergic and serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.*, 674 (2-3), 307-314.

- Gonda, X., Sharma, S R. and Tarazi, F.I. (2019). Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert. Opin. Drug Discov.*, 14 (1), 81–89.
- Gos, T., Schroeter, M. L., Lessel, W., Bernstein, H. G., Dobrowolny, H., Schiltz, K., Bogerts, B., Steiner, J. (2013). S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: a postmortem study. *J. Psychiatr. Res.*, 47(11), 1694–1699.
- Guadarrama-Cruz, G., Alarcon-Aguilar, F.J., Lezama-Velasco, R., Vazquez-Palacios, G., Bonilla-Jaime, H. (2008). Antidepressant-like effects of *Tagetes lucida* Cav. in the forced swimming test. *J. Ethnopharmacol.*, 120 (2), 277–281.
- Gupta, A., Sharma, P.K., Garg, V.K., Singh, A.K., Mondal, S.C. (2013). Role of serotonin in seasonal affective disorder. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 17 (1), 49–55.
- Gümrü, S. and Aricioglu, F. (2012). Neurotrophic factors and depression: Pathophysiology and beyond. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 2 (2), 53.
- Haller, E., Geier, M. and Finley, P. (2014). Antidepressants, Pharmacology of. Daroff, R. B., ve Aminoff, M. *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)* içinde, (s. 219-223). ABD: Academic press.
- Han, Q.Q. and Yu, J. (2014). Inflammation: a mechanism of depression?. *Neurosci. Bull.*, 30 (3), 515–523.
- Hanania, T., Manfredi, P., Inturrisi, C., Vitolo, O.V. (2020). The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist d-methadone acutely improves depressive-like behavior in the forced swim test performance of rats. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 28 (2), 196–201.
- Harry, G.J. and Kraft, A.D. (2012). Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology*, 33 (2), 191–206.
- Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World psychiatry.*, 9(3), 155–161.
- Hassan, M.M., Gad, A.M., Menze, E.T., Badary, O.A., El-Naga, R.N. (2020). Protective effects of morin against depressive-like behavior prompted by chronic unpredictable mild stress in rats: Possible role of inflammasome-related pathways. *Biochem. Pharmacol.*, 180, 114140.

- Hautzinger M. (2008). Psychotherapie der Depression [Psychotherapy of depression]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 51 (4), 422–429.
- He, L. W., Zeng, L., Tian, N., Li, Y., He, T., Tan, D. M., Zhang, Q., Tan, Y. (2020). Optimization of food deprivation and sucrose preference test in SD rat model undergoing chronic unpredictable mild stress. *Animal Model Exp. Med.*, 3(1), 69–78.
- Helvacı Çelik, F. and Hocaoglu, Ç. (2016). “Major depresif bozukluk” tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *J. Contemp. Med.*, 6 (1), 51-66.
- Hensler, J.G. (2012). Serotonin. Brady, S.T. (Editörler) *Basic neurochemistry principles of molecular, cellular, and medical neurobiology içinde* (s. 300-322). Waltham: Academic Press.
- Hillhouse, T.M. and Porter, J.H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 23 (1), 1–21.
- Himmerich, H., Patsalos, O., Lichtblau, N., Ibrahim, M., Dalton, B. (2019). Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. *Front. Psychiatry.*, 10, 30.
- Hoffman, K.L. (2016). What can animal models tell us about depressive disorders. *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals; Woodhead Publishing: Cambridge, UK.*
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477–501.
- Horwitz, A.V., Wakefield, J.C. and Lorenzo-Luaces, L. (2017). History of depression. DeRubeis, R.J. ve D.R., Strunk (Editörler), *The Oxford handbook of mood disorders içinde* (s. 11–23). New York: Oxford University Press
- Howard, P., Twycross, R., Shuster, J., Mihalyo, M., Wilcock, A. (2012). Antidepressant drugs. *J. Pain Symptom Manage.*, 44 (5), 763–783.
- Howren, M.B., Lamkin, D.M. and Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.*, 71, 171–186.
- Hu, C., Luo, Y., Wang, H., Kuang, S., Liang, G., Yang, Y., Mai, S., Yang, J. (2017). Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *PloS One*, 12(9), e0185129.

- Huecker, M.R., Smiley, A. and Saadabadi, A. (2021). Bupropion. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Iqbal, S.Z. and Mathew, S.J. (2020). Ketamine for depression clinical issues. *Adv. Pharmacol.*, 89, 131–162.
- Ironside, M., Moser, A.D., Holsen, L.M., Zuo, C. S., Du, F., Perlo, S., Richards, C.E., Duda, J. M., Chen, X., Nickerson, L.D., Null, K.E., Nascimento, N., Crowley, D.J., Misra, M., Goldstein, J.M., Pizzagalli, D.A. (2021). Reductions in rostral anterior cingulate GABA are associated with stress circuitry in females with major depression: a multimodal imaging investigation. *Neuropsychopharmacology*, 46 (12), 2188–2196.
- Isingrini, E., Camus, V., Le Guisquet, A.M., Pingaud, M., Devers, S., Belzung, C. (2010). Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. *PLoS One*, 5 (4), e10404.
- Izgüt-Uysal, V.N., Bülbül, M., Tan, R., Derin, N., Ustünel, I., Ağar, A., Yargıçoğlu, P. (2007). Effect of chronic stress and L-carnitine on rat stomach. *J. Physiol. Sci.*, 57 (3), 187–192.
- Jayakumar, S., Haridass, S. and Krishnamurthy, V. (2012). Anticancer activity of Punica Granatum Rind extracts against human lung cancer cell line. *Asian J. Pharm. Clin.*, 5 (2), 204-210.
- Jelen, L.A. and Stone, J.M. (2021). Ketamine for depression. *Int. Rev. Psychiatry.*, 33 (3), 207–228.
- Jenkins, T.A., Nguyen, J.C., Polglaze, K.E., Bertrand, P.P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8 (1), 56.
- Jesulola, E., Micalos, P. and Baguley, I.J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?. *Behav. Brain Res.*, 341, 79–90.
- Jiang, N., Wang, H., Huang, H., Lv, J., Zeng, G., Wang, Q., Bao, Y., Chen, Y., Liu, X. (2021). The Antidepressant-Like Effects of Shen Yuan in a Chronic Unpredictable Mild Stress Rat Model. *Front. Psychiatry.*, 12, 622204.

- Kadriu, B., Musazzi, L., Henter, I.D., Graves, M., Popoli, M. ve Zarate, C.A., Jr (2019). Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 22 (2), 119–135.
- Kaplancikli, Z.A., Ozdemir, A., Turan-Zitouni, G., Altintop, M. D., Can, O.D. (2010). New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (9), 4383–4387.
- Karson, A., Demirtaş, T., Bayramgürler, D., Balci, F., Utkan, T. (2013). Chronic administration of infliximab (TNF- α inhibitor) decreases depression and anxiety-like behaviour in rat model of chronic mild stress. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 112 (5), 335–340.
- Kasckow, J.W., Baker, D., Geraciotti, T.D. Jr. (2001). Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*, 22, 845–851,
- Katz, R.J., Roth, K.A. and Carroll, B.J. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 5 (2), 247–251.
- Kawasaki, M., Yoshihara, Y., Yamaji, M., Watanabe, Y. (1993). Expression of prostaglandin endoperoxide synthase in rat brain. *Brain research. Brain Res Mol Brain Res.*, 19 (1-2), 39–46.
- Keks, N.A., Hope, J., Keogh, S., Copolov, D.L. (2018). Milnacipran: serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor approved for fibromyalgia may be a useful antidepressant. *Australas. Psychiatry.*, 26 (5), 537–540.
- Kendall, K., Van Assche, E., Andlauer, T., Choi, K., Luykx, J., Schulte, E. ve Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychol. Med.*, 51 (13), 2217-2230.
- Kendell, S.F., Krystal, J.H. and Sanacora, G. (2005). GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert. Opin. Ther. Targets.*, 9 (1), 153–168.
- Kern, S., Skoog, I., Börjesson-Hanson, A., Blennow, K., Zetterberg, H., Ostling, S., Kern, J., Gudmundsson, P., Marlow, T., Rosengren, L., Waern, M. (2014). Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample. *Brain Behav. Immun.*, 41, 55–58.
- Khalid, M.M. and Waseem, M. (2021). Tricyclic Antidepressant Toxicity In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

- Khouzam H.R. (2017). A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad. Med.*, 129 (1), 140–148.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Derry, H.M. and Fagundes, C.P. (2015). Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am. J. Psychiatry*, 172 (11), 1075-91.
- Kim, Y.K., Na, K.S., Myint, A.M., Leonard, B.E. (2016). The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 64, 277–284.
- Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T., Iwata, N. (2018). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front. Psychiatry.*, 8, 308.
- Kok, R.M. and Reynolds, C.F., 3rd (2017). Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*, 317 (20), 2114–2122.
- Kotan, V.O., Eker, S.S., Sivrioglu, E.Y., Akkaya, C. (2009). Depresyon ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) Reseptör İlişkisi/N-Methyl D-Aspartic Acid (NMDA) Receptors and Depression. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1 (1), 36.
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S. S. and Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1 (1), 36-44.
- Köhler, C.A., Freitas, T.H., Maes, M., de Andrade, N.Q., Liu, C.S., Fernandes, B.S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C.L., Miller, B.J., Lanctôt, K.L., Carvalho, A.F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.*, 135 (5), 373–387.
- Köhler, O., Benros, M. E., Nordentoft, M., Farkouh, ME., Iyengar, R.L., Mors, O., Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*, 71 (12), 1381-1391.
- Kubera, M., Obuchowicz, E., Goehler, L., Brzeszcz, J., Maes, M. (2011). In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.*, 35(3), 744–759.
- Kulkarni, S.K. and Dhir, A. (2009). Current investigational drugs for major depression. *Expert. Opin. Investig. Drugs.*, 18 (6), 767–788.

- Kupfer, D.J., Frank, E. and Phillips, M.L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet (London, England)*, 379 (9820), 1045–1055.
- Kuritzky, L. and Samraj, G.P. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J. Pain. Res.*, 5, 579–590.
- Lambat, Z., Conrad, N., Anoopkumar-Dukie, S., Walker, R.B., Daya, S. (2000). An investigation into the neuroprotective properties of ibuprofen. *Metab. Brain Dis.*, 15 (4), 249-56.
- Lange, C., Zschucke, E., Ising, M., Uhr, M., Bermpohl, F., Adli, M. (2013). Evidence for a normal HPA axis Response to Psychosocial Stress in Patients Remitted from Depression. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2729–2736.
- Leggio, G.M., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., Drago, F. (2013). Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur. J. Pharmacol.*, 719 (1-3), 25–33.
- Leonard, B.E. (2007). Inflammation, depression and dementia: are they connected?. *Neurochem. Res.*, 32 (10), 1749–1756.
- Leonard, B.E. (2018). Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*, 30 (1), 1-16.
- Lépine, J.P. and Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 7 (1), 3-7.
- Levine, J., Barak, Y., Chengappa, K.N., Rapoport, A., Rebey, M., Barak, V. (1999). Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*, 40, 171–176.
- Li, G., Yang, J., Wang, X., Zhou, C., Zheng, X., Lin, W. (2020b). Effects of EGCG on depression-related behavior and serotonin concentration in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Food Funct.*, 11 (10), 8780–8787.
- Li, K.L., Lee, A.Y. and Abuzeid, W.M. (2019). Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Med. Sci (Basel)*., 7 (3), 45.
- Li, M., Yao, X., Sun, L., Zhao, L., Xu, W., Zhao, H., Zhao, F., Zou, X., Cheng, Z., Li, B., Yang, W., Cui, R. (2020a). Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism. *Front Psychol.*, 11, 80.

- Li, Q., Li, L., Niu, X., Tang, C., Wang, H., Gao, J., Hu, J. (2021). Probiotics alleviate depressive behavior in chronic unpredictable mild stress rat models by remodeling intestinal flora. *Neuroreport*, 32 (8), 686–693.
- Li, R., Wang, X., Qin, T., Qu, R., Ma, S. (2016). Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1 β production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain. *Behav. Brain Res.*, 296, 318–325.
- Li, Y., Wang, M.L., Zhang, B., Fan, X.X., Tang, Q., Yu, X., Li, L.N., Fan, A.R., Chang, H.S., Zhang, L.Z. (2022). Antidepressant-Like Effect and Mechanism of Ginsenoside Rd on Rodent Models of Depression. *Drug Des. Devel. Ther.*, 16, 843–861.
- Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P., Erhardt, S., Samuelsson, M., Minthon, L., Hansson, O., Bjorkqvist, M., Traskman-Bendz, L., Brundin, L. (2009). Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol. Psychiatry*, 66, 287–292.
- Liu, C., Wang, J., Xu, S., An, S., Tang, S., He, J., Liu, Y., Lee, R. J., Wang, D. (2017). *Paecilomyces tenuipes* extract prevents depression-like behaviors in chronic unpredictable mild stress-induced rat model via modulation of neurotransmitters. *Mol. Med. Rep.*, 16 (2), 2172–2178.
- Liu, C.S., Adibfar, A., Herrmann, N., Gallagher, D., Lanctôt, K.L. (2017a). Evidence for Inflammation-Associated Depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 31, 3-30.
- Liu X and Liu C. (2017b). Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive behavior: Involving the inhibition of NLRP3 inflammasome activation in rat prefrontal cortex, *Int. Immunopharmacol.* 48, 30-34.
- Liu, F., Wu, J., Gong, Y., Wang, P., Zhu, L., Tong, L., Chen, X., Ling, Y., Huang, C. (2017c). Harmine produces antidepressant-like effects via restoration of astrocytic functions. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 79 (Pt B), 258-267.
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J. Psychiatr. Res.*, 126, 134-140.
- Liu, Q., Li, B., Zhu, H.Y., Wang, Y.Q., Yu, J., Wu, G.C. (2009). Clomipramine treatment reversed the glial pathology in a chronic unpredictable stress-induced rat model of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 19 (11), 796-805.

- Liu, Y., Zhao, J. and Guo, W. (2018). Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Front. Psychol.*, 9, 2201.
- Liu, Y.N., Peng, Y.L., -Liu, L., Wu, T.Y., Zhang, Y., Lian, Y.J., Yang, Y.Y., Kelley, K. W., Jiang, C.L., Wang, Y.X. (2015). TNF α mediates stress-induced depression by upregulating indoleamine 2,3-dioxygenase in a mouse model of unpredictable chronic mild stress. *Eur. Cytokine Netw.*, 26 (1), 15–25.
- Lotfaliany, M., Bowe, S. J., Kowal, P., Orellana, L., Berk, M. ve Mohebbi, M. (2018). Depression and chronic diseases: Co-occurrence and communality of risk factors. *J. Affect. Disord.*, 241, 461–468.
- Lowes, D.C., Chamberlin, L.A., Kretsge, L.N., Holt, E.S., Abbas, A.I., Park, A.J., Yusufova, L., Bretton, Z.H., Firdous, A., Enikolopov, A.G., Gordon, J.A., Harris, A.Z. (2021). Ventral tegmental area GABA neurons mediate stress-induced blunted reward-seeking in mice. *Nat. Commun.*, 12(1), 3539.
- Luscher, B. and Fuchs, T. (2015). GABAergic control of depression-related brain states. *Adv. Pharmacol.*, 73, 97–144.
- Luscher, B., Shen, Q. and Sahir, N. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol. Psychiatry.*, 16 (4), 383–406.
- MacIsaac, S.E., Carvalho, A.F., Cha, D.S., Mansur, R.B., McIntyre, R.S. (2014). The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 15 (2), 259–274.
- Maeng, S.H. and Hong, H. (2019). Inflammation as the Potential Basis in Depression. *Int. Neurol J.*, 23 (Suppl 2), S63–S71.
- Maes, M. (1999). Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 461, 25–46.
- Maes, M., Lambrechts, J., Bosmans, E., Jacobs, J., Suy, E., Vandervorst, C., de Jonckheere, C., Minner, B., Raus, J. (1992). Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol. Med.*, 22, 45–53
- Makino, S., Smith, M.A. and Gold, P.W. (1995). Increased expression of corticotropin-releasing hormone and vasopressin messenger ribonucleic acid (mRNA) in the hypothalamic paraventricular nucleus during repeated stress: association with

- reduction in glucocorticoid receptor mRNA levels. *Endocrinology*, 136, 3299–3309.
- Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S.J. Duffy, R.A. (2017). The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front. Psychiatry.*, 8, 42.
- Malhi, G.S. and Mann, J.J. (2018). Depression. *Lancet*, 392 (10161), 2299–2312.
- Manev, R., Mrazovac, D. and Manev, H. (2007). Possible role for interactions between 5-lipoxygenase (5-LOX) and AMPA GluR1 receptors in depression and in antidepressant therapy. *Med. Hypotheses*, 69 (5), 1076–1079.
- Manikowska, K., Mikołajczyk, M., Mikołajczak, P. Ł., Bobkiewicz-Kozłowska, T. (2014). The influence of mianserin on TNF- α , IL-6 and IL-10 serum levels in rats under chronic mild stress. *Pharmacol. Rep.*, 66 (1), 22–27.
- Martinez, J.M., Garakani, A., Yehuda, R., Gorman, J.M. (2012). Proinflammatory and “resiliency” proteins in the CSF of patients with major depression. *Depress Anxiety.*, 29, 32–38.
- Martín-Hernández, D., Tendilla-Beltrán, H., Madrigal, J., García-Bueno, B., Leza, J.C., Caso, J.R. (2019). Chronic Mild Stress Alters Kynurenine Pathways Changing the Glutamate Neurotransmission in Frontal Cortex of Rats. *Mol. Neurobiol.*, 56 (1), 490–501.
- Masi, G. and Brovedani, P. (2011). The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*, 25 (11), 913–931.
- Matthews, K., Forbes, N. and Reid, I.C. (1995). Sucrose consumption as an hedonic measure following chronic unpredictable mild stress. *Physiol. Behav.*, 57 (2), 241–8.
- Matthews, P., Horder, J. and Pearce, M. (2018). Selective noradrenaline reuptake inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1 (1), CD010219.
- Mayer, S.E., Lopez-Duran, N.L., Sen, S., Abelson, J.L. (2018). Chronic stress, hair cortisol and depression: A prospective and longitudinal study of medical internship. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 57–65.
- McCarter T. (2008). Depression Overview. *Am. Health. Drug Benefits*, 1 (3), 44–51.

- Meldrum, B.S. (2000). Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr.*, 130(4S Suppl), 1007S–15S.
- Mello, A.F., Mello, M.F., Carpenter, L.L., Price, L. H. (2003). Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Braz. J. Psychiatry*, 25 (4), 231–238.
- Mendonca, L.S., Nobrega, C., Tavino, S., Brinkhaus, M., Matos, C., Tome, S., Moreira, R., Henriques, D., Kaspar, B.K., Pereira de Almeida, L. (2019). Ibuprofen enhances synaptic function and neural progenitors proliferation markers and improves neuropathology and motor coordination in Machado-Joseph disease models. *Hum. Mol. Genet.*, 28 (22), 3691-3703.
- Mesripour, A., Shahnooshi, S. and Hajhashemi, V. (2019). Celecoxib, ibuprofen, and indomethacin alleviate depression-like behavior induced by interferon-alfa in mice. *J. Complement. Integr. Med.*, 17 (1).
- Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M., Herbet, M. (2021). HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci.*, 11 (10), 1298.
- Miladinovic, T., Nashed, M.G. and Singh, G. (2015). Overview of Glutamatergic Dysregulation in Central Pathologies. *Biomolecules*, 5 (4), 3112–3141.
- Miller, A.H., Maletic, V. and Raison, C.L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of 129ajör depression. *Biol. Psychiatry*, 65 (9), 732-741.
- Miller, A.H. and Raison, C.L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.*, 16 (1), 22–34.
- Millón, C., Flores-Burgess, A., Narváez, M., Borroto-Escuela, D. O., Gago, B., Santín, L., Castilla-Ortega, E., Narváez, J. Á., Fuxe, K., Díaz-Cabiale, Z. (2017). The neuropeptides Galanin and Galanin (1-15) in depression-like behaviours. *Neuropeptides*, 64, 39–45.
- Moraczewski, J. And Aedma, K.K. (2021). Tricyclic Antidepressants. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Morasco, B.J., Rifai, M.A., Loftis, J.M., Indest, D.W., Moles, J.K. ve Hauser, P. (2007). A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J. Affect. Disord.*, 103 (1-3), 83–90.

- Moriguchi, S., Takamiya, A., Noda, Y., Horita, N., Wada, M., Tsugawa, S., Plitman, E., Sano, Y., Tarumi, R., ElSalhy, M., Katayama, N., Ogyu, K., Miyazaki, T., Kishimoto, T., Graff-Guerrero, A., Meyer, J. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Mimura, M., Nakajima, S. (2019). Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol. Psychiatry*, 24 (7), 952–964.
- Motichand, S. and Ram, D. (2020). Conceptual issues in mood disorder: An update. *Ind. Psychiatry J.*, 29 (1), 22–28.
- Mutlu, O., Gumuslu, E., Ulak, G., Celikyurt, I.K., Kokturk, S., Kır, H.M., Akar, F., Erden, F. (2012). Effects of fluoxetine, tianeptine and olanzapine on unpredictable chronic mild stress-induced depression-like behavior in mice. *Life Sci.*, 91 (25-26), 1252–1262.
- Müller, N. (2014). Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation*, 21 (2-3), 123–130.
- National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH). (2010). Depression: The treatment and management of depression in adults (updated edition) (NICE clinical guidelines, no. 90.) Leicester (UK): British Psychological Society.
- National Institute of Mental Health, 2021, Depression <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression> (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- Nestler, E.J. (2014). Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA psychiatry*, 71 (4), 454–456.
- Nestler, E.J. and Carlezon, W.A., Jr. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol. Psychiatry*, 59 (12), 1151–1159.
- Nissen, S.E., Yeomans, N.D., Solomon, D.H., Lüscher, T.F., Libby, P., Husni, M.E., Graham, D.Y., Borer, J.S., Wisniewski, L.M., Wolski, K.E., Wang, Q., Menon, V., Ruschitzka, F., Gaffney, M., Beckerman, B., Berger, M.F., Bao, W., Lincoff, A.M., Precision Trial Investigators (2016). Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 375 (26), 2519–2529.
- Norden, D.M., McCarthy, D.O., Bicer, S., Devine, R.D., Reiser, P.J., Godbout, J.P., Wold, L.E. (2015). Ibuprofen ameliorates fatigue- and depressive-like behavior in tumor-bearing mice. *Life Sci.*, 143, 65-70.

- O’Keane, V., Frodl, T. And Dinan, T.G. (2012). A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in hpa axis organization. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 1589–1599.
- O’Banion, M.K. (1999). Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 13 (1), 45–82.
- O’Connor, J.C., Lawson, M.A., André, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., Kelley, K. W., Dantzer, R. (2009). Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol. Psychiatry.*, 14 (5), 511–522.
- Oren, Z. and Shai, Y. (1998). Mode of action of linear amphipathic alpha-helical antimicrobial peptides. *Biopolymers*, 47(6), 451–463.
- Ortmann, C.F., Réus, G.Z. and Ignácio Z.M. (2016). Enriched flavonoid fraction from cecropia pachystachya trécul leaves exerts antidepressant-like behavior and protects brain against oxidative stress in rats subjected to chronic mild stress. *Neurotox. Res.*, 29 (4), 469-83.
- Otsuki, K., Uchida, S., Hobara, T., Yamagata, H., Watanabe, Y. (2012). *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* , 32 (4), 181–186.
- Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D.C., Schatzberg, A.F. (2016). Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2, 16065.
- Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 17-24.
- Özdemir, O. And Özdemir, P.G. (2016). Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 8 (4), 394-405.
- Özder, A. and Kayalı, Y. (2018). Depresyon (Çökkünlük). *Türkiye Klinikleri J. Fam. Med-Special Topics*, 9 (3), 173-178.
- Özkartal C. And Arıcıoğlu F. (2017). Experimental Models of Depression: An Overview to Validity and Reliability Criteria. *Türkiye Klinikleri J Lab Anim.*, 1 (2), 95-104.
- Pan, Y., Chen, X.Y., Zhang, Q.Y., Kong, L.D. (2014). Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain Behav. Immun.*, 41, 90–100.
- Pani, L., Porcella, A. and Gessa, G.L. (2000). The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol. Psychiatry.*, 5 (1), 14–21.

- Pare W.P. (1964). The effect of chronic environmental stress on stomach ulceration, adrenal function, and consummatory behavior in the rat. *J. Psychol.*, 57, 143–151.
- Paskitti, M.E., McCreary, B.J. and Herman, J.P. (2000). Stress regulation of adrenocorticosteroid receptor gene transcription and mRNA expression in rat hippocampus: time-course analysis. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 80, 142–152.
- Patten, S.B. (2006). Psychiatric side effects of interferon treatment. *Curr. Drug. Saf.*, 1 (2), 143–150.
- Pekny, M. and Pekna, M. (2014). Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol. Rev.*, 94(4), 1077–1098.
- Peng, Z., Zhang, C., Yan, L., Zhang, Y., Yang, Z., Wang, J., Song, C. (2020). EPA is more effective than dha to improve depression-like behavior, glia cell dysfunction and hippocampal apoptosis signaling in a chronic stress-induced rat model of depression. *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (5), 1769.
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A. and Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res.*, 377 (1), 107–113.
- Porsolt, R. D., Le Pichon, M. and Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730–732.
- Power, C., Reene, E. and Lawlor, B.A. (2017). Depression in Late Life. Etiology, Presentation, and Management. *Mental Health and Illness of the Elderly Mental Health and Illness Worldwide*, Singapur: Springer, 187-218.
- Prévot, T. and Sibille, E. (2021). Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders. *Molecular psychiatry*, 26 (1), 151-167.
- Protti, M., Mandrioli, R., Marasca, C., Cavalli, A., Serretti, A., Mercolini, L. (2020). New-generation, non-SSRI antidepressants: Drug-drug interactions and therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRI, MASSAs, NDRI, and others. *Med. Res. Rev.*, 40 (5), 1794-1832.
- Rafeyan, R., Papakostas, G.I., Jackson, W.C., Trivedi, M.H. (2020). Inadequate Response to Treatment in Major Depressive Disorder: Augmentation and Adjunctive Strategies. *J. Clin. Psychiatry*, 81 (3), OT19037BR3.
- Rahman, S. and Malcoun, A. (2014). Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys. *Prim. Care*, 41 (4), 803–821.

- Rajkowska, G. (2003). Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist.*, 9 (4), 273–284.
- Rajkowska, G. and Stockmeier, C.A. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr. Drug Targets*, 14 (11), 1225–1236
- Ramírez, L.A., Pérez-Padilla, E.A., García-Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M., Pineda, J.C. (2018). A new theory of depression based on the serotonin/kynurenine relationship and the hypothalamicpituitary- adrenal axis. *Biomedica*, 38 (3), 437–450.
- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Abdeen, A., Ibrahim, S.F., Mani, V., Iqbal, M.S., Bhatia, S., Abdel Daim, M.M., Bungau, S. (2022). Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 114, 110478.
- Read, J.R., Sharpe, L., Modini, M., Dear, B.F. (2017). Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.*, 221, 36–46.
- Reiche, E.M., Nunes, S.O. and Morimoto, H.K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.*, 5 (10), 617–625.
- Release, S. (2016). 2: LigPrep, version 3.8 (2016) Schrödinger. LLC, New York, NY,
- Ribeiro, Â., Ribeiro, J.P. and von Doellinger, O. (2018). Depression and psychodynamic psychotherapy. *Braz. J. Psychiatry.*, 40 (1), 105–109.
- Rossetti, A.C., Papp, M., Gruca, P., Paladini, M. S., Racagni, G., Riva, M.A., Molteni, R. (2016). Stress-induced anhedonia is associated with the activation of the inflammatory system in the rat brain: Restorative effect of pharmacological intervention. *Pharmacol. Res.*, 103, 1–12.
- Rubio-Casillas, A. and Fernandez-Guasti, A. (2016). The dose makes the poison: from glutamate-mediated neurogenesis to neuronal atrophy and depression. *Rev. Neurosci.*, 27 (6), 599-622.
- Sahin, C. and Aricioglu, F. (2013). Future directions of cytokine hypothesis in depression: ‘NLRP3 inflamazomu’. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 23 (3), 280-288.
- Sahin Ozkartal, C., Tuzun, E., Kucukali, C. I., Ulusoy, C., Giris, M., Aricioglu, F. (2019). Antidepressant-like effects of agmatine and NOS inhibitors in chronic

- unpredictable mild stress model of depression in rats: The involvement of NLRP inflammasomes. *Brain Res.*, 1725, 146438.
- Sahin, C., Dursun, S., Cetin, M., Aricioglu, F. (2016). The neuroinflammation perspective of depression: reuniting the outstanding mechanisms of the pathophysiology. *Klinik Psikofarmakol Bülteni.* 26 (2), 196–206.
- Saleh, L.A., Hamza, M., El Gayar, N.H., Abd El-Samad, A.A., Nasr, E.A., Masoud, S.I. (2014). Ibuprofen suppresses depressive like behavior induced by BCG inoculation in mice: role of nitric oxide and prostaglandin. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 125, 29-39.
- Salik, I. and Marwaha, R. (2022). Electroconvulsive Therapy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Salvo, F., Antoniazzi, S., Duong, M., Molimard, M., Bazin, F., Fourrier-Réglat, A., Pariente, A., Moore, N. (2014). Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 13 (5), 573–585.
- Sanches, M., Quevedo, J. and Soares, J.C. (2021). New agents and perspectives in the pharmacological treatment of major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 106, 110157.
- Sanchez, C., Asin, K.E. and Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol. Ther.*, 145, 43-57.
- Sarawagi, A., Soni, N.D. and Patel, A.B. (2021). Glutamate and GABA Homeostasis and Neurometabolism in Major Depressive Disorder. *Front. Psychiatry*, 12, 637863.
- Sarkar, S. and Schaefer, M. (2014). Antidepressant pretreatment for the prevention of interferon alfa-associated depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatics*, 55 (3), 221–234.
- Sassarini, D.J. (2016). Depression in midlife women. *Maturitas*, 94, 149–154.
- Saveanu, R.V. and Nemeroff, C.B. (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin. North Am.*, 35 (1), 51–71.
- Schrödinger, L. (2016a). New York, NY, USA, 2012. LigPrep. version, 3
- Schrödinger, L. (2016b). Glide, version 7.1. Schrödinger, LLC: New York, NY, USA,

- Selinsky, B.S., Gupta, K., Sharkey, C.T., Loll, P.J. (2001). Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations. *Biochemistry*, 40 (17), 5172-5180.
- Seo, M.K., Lee, J.G. and Park, S.W. (2019). Effects of escitalopram and ibuprofen on a depression-like phenotype induced by chronic stress in rats. *Neurosci. Lett.*, 696, 168-173.
- Shadrina, M., Bondarenko, E.A. and Slominsky, P.A. (2018). Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front. Psychiatry.*, 9, 334.
- Shelton, R.C. (2019). Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 250, 145–180.
- Shulman, K.I., Herrmann, N. and Walker, S.E. (2013). Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression. *CNS Drugs*, 27, 789–797.
- Sluzewska, A. (1999). Indicators of immune activation in depressed patients. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 461, 59–73.
- Smeraldi, E. and Delmonte, D. (2013). Agomelatine in depression. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 12 (6), 873–880.
- Sofroniew, M.V. and Vinters, H.V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.*, 119 (1), 7–35.
- Soleimani, L., Lapidus, K.A. and Iosifescu, D.V. (2011). Diagnosis and treatment of major depressive disorder. *Neurol. Clin.*, 29 (1), 177–ix.
- Spolidório, P.C., Echeverry, M.B., Iyomasa, M., Guimarães, F.S. Del Bel, E.A. (2007). Anxiolytic effects induced by inhibition of the nitric oxide-cGMP pathway in the rat dorsal hippocampus. *Psychopharmacology*, 195 (2), 183–192.
- Steckert, A. V., Domingui, D., Michels, M., Abelaira, H. M., Tomaz, D. B., Sonai, B., de Moura, A. B., Matos, D., da Silva, J. B. I., Réus, G. Z., Barichello, T., Quevedo, J., Dal-Pizzol, F. (2017). The impact of chronic mild stress on long-term depressive behavior in rats which have survived sepsis. *J. Psychiatr. Res.*, 94, 47–53.
- Stokes P.E. (1995). The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 5 Suppl, 77–82.
- Su, G.Y., Yang, J.Y., Wang, F., Ma, J., Zhang, K., Dong, Y.X., Song, S.J., Lu, X.M., Wu, C.F. (2014). Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *J. Ethnopharmacol.*, 152 (1), 217–226.

- Sub Laban, T. and Saadabadi, A. (2020). Monoamine oxidase inhibitors (MAOI). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Suchting, R., Tirumalajaru, V., Gareeb, R., Bockmann, T., de Dios, C., Aickareth, J., Pinjari, O., Soares, J.C., Cowen, P.J., Selvaraj, S. (2021). Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *J. Affect. Disord.*, 282, 1153–1160.
- Suneson, K., Lindahl, J., Chamli Hårsmar, S., Söderberg, G., Lindqvist, D. (2021). Inflammatory depression mechanisms and non-pharmacological interventions. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (4), 1640.
- Świątkiewicz, M., Zaremba, M., Joniec, I., Członkowski, A., Kurkowska-Jastrzębska, I. (2013). Potential neuroprotective effect of ibuprofen, insights from the mice model of Parkinson's disease. *Pharmacol. Rep.*, 65 (5), 1227-36.
- Szewczyk, B., Pochwat, B., Muszyńska, B., Opoka, W., Krakowska, A., Rafało-Ulińska, A., Friedland, K., Nowak, G. (2019). Antidepressant-like activity of hyperforin and changes in BDNF and zinc levels in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Behav. Brain Res.*, 372, 112045.
- Tafet, G.E. and Bernardini, R. (2003). Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.*, 27, 893–903.
- Tafseer, S., Gupta, R., Ahmad, R., Jain, S., Bhatia, M.S., Gupta, L.K. (2021). Bupropion monotherapy alters neurotrophic and inflammatory markers in patients of major depressive disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 200, 173073.
- Tamam, L. and Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (4), 11-18.
- Thanacoody, H.K. and Thomas, S.H. (2005). Tricyclic antidepressant poisoning : cardiovascular toxicity. *Toxicol. Rev.*, 24(3), 205–214.
- Tatar, G. and Aktar, B.S.K. (2021). Kalkon Türevli Bileşiklerin Covid-19 Tedavisine Yönelik SARS-CoV-2 Main Protease Enzimine Karşı Bağlanma Mekanizmasının Moleküler Kenetlenme Yöntemi ile Aydınlatılması. *Int. J. Adv. Eng. Pure Sci.*, 33 (4), 660-669
- tebrp, Türk Eczacıları Birliği Uygulaması, Farmasötik bakım asistanı ve ilaç veri tabanı, 2020, Ankara.
- Thom, R.P., Palumbo, M.L., Thompson, C., McDougale, C.J., Ravichandran, C.T. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Depression in Adults

- with Down Syndrome: A Preliminary Retrospective Chart Review Study. *Brain Sci.*, 11 (9), 1216.
- Thomas, G.G. and Lena, E. (2010). Chronic stress and the hpa axis: clinical assessment and therapeutic considerations. *A review of natural and nutraceutical therapies for clinical practice*, 9.
- Thomas, J., Khanam, R. and Vohora, D. (2017). Activation of indoleamine 2, 3-dioxygenase pathway by olanzapine augments antidepressant effects of venlafaxine in mice. *Psychiatry Res.*, 258, 444–448.
- Thompson Ray, M., Weickert, C.S., Wyatt, E., Webster, M.J. (2011). Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *J. Psychiatry Neurosci.*, 36 (3), 195–203.
- Tong, J., Zhou, Z., Qi, W., Jiang, S., Yang, B., Zhong, Z., Jia, Y., Li, X., Xiong, L., Nie, L. (2019). Antidepressant effect of helicid in chronic unpredictable mild stress model in rats. *Int. Immunopharmacol.*, 67, 13–21.
- Treadway, M.T., Cooper, J.A. and Miller, A.H. (2019). Can't or Won't? Immunometabolic Constraints on Dopaminergic Drive. *Trends Cogn. Sci.*, 23 (5), 435–448.
- Tunnicliff, G. and Malatynska, E. (2003). Central GABAergic systems and depressive illness. *Neurochem. Res.*, 28 (6), 965–976.
- Tural, Ü. and Önder, E. (2002). Glutamaterjik sistem, N-metil-D-aspartik asit reseptörleri ve depresyon. *Klinik Psikiyatri, Ek*, 4, 30-34.
- Uğuz, Ş. and Yurdağül, E. (2002). Noradrenerjik sistem ve depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (4), 19-23.
- Ulrich-Lai, Y.M., Figueiredo, H.F., Ostrander, M.M., Choi, D.C., Engeland, W.C., Herman, J.P. (2006). Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 291 (5), E965–E973.
- Uzbay T. (2004). Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 4, 3-11
- Uzbay T.I. (2008). Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 32 (4), 915–924.
- Ünal, B., Ergör, G., Horasan G., Kalaça S., Sözman K. (2013). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. T.C Sağlık Bakanlığı: Ankara.

- van Bodegom, M., Homberg, J.R. and Henckens, M. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Front. Cell Neurosci.*, 11, 87.
- Vane, J.R. and Botting, R.M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm. Res.*, 47 Suppl 2, S78–S87.
- Vanisree, A.J. and Thamizhoviya, G. (2021). Enriched Environment Minimizes Anxiety/Depressive-Like Behavior in Rats Exposed to Immobilization Stress and Augments Hippocampal Neurogenesis (In Vitro). *Mol. Neurosci.*, 71 (10), 2071–2084.
- Voinov, B., Richie, W.D. and Bailey, R.K. (2013). Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. *Prim. Care Companion CNS Disord.*, 15 (2), PCC.12r01468.
- Wadhwa, M., Chauhan, G., Roy, K., Sahu, S., Deep, S., Jain, V., Kishore, K., Ray, K., Thakur, L., Panjwani, U. (2018). Caffeine and modafinil ameliorate the neuroinflammation and anxious behavior in rats during sleep deprivation by inhibiting the microglia activation. *Front. Cell Neurosci.*, 12 (49) 1-16.
- Wagstaff, A.J., Ormrod, D. and Spencer, C.M. (2001). Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*, 15 (3), 231–259.
- Wang, C.H., Gu, J.Y., Zhang, X.L., Dong, J., Yang, J., Zhang, Y.L., Ning, Q.F., Shan, X.W., Li, Y. (2016). Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model. *Behav. Brain Funct.*, 12 (1), 34.
- Wang, H., Xiao, L., Wang, H., Wang, G. (2020a). Involvement of chronic unpredictable mild stress-induced hippocampal LRP1 up-regulation in microtubule instability and depressive-like behavior in a depressive-like adult male rat model. *Physiol. Behav.*, 215, 112749.
- Wang, J, Tan, L., Wang, H.F., Tan, C.C., Meng, X.F., Wang, C., Tang, S.W., Yu, J.T. (2015). Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 44 (2), 385-96.
- Wang, J., Wu, X., Lai, W., Long, E., Zhang, X.L.W., Zhu, Y., Chen, C., Zhong, X., Liu, Z., Wang, D., Lin, H. (2017). Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 7 (8), 1-14.

- Wang, J.L., Limburg, D., Graneto, M.J., Springer, J., Hamper, J.R., Liao, S., Pawlitz, J.L., Kurumbail, R.G., Maziasz, T., Talley, J.J., Kiefer, J.R., Carter, J. (2010a) The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: the second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (23), 7159-7163.
- Wang, M., Dong, W., Wang, R., Xu, X., Wu, Y., Sun, G., Sun, X. (2020b). *Gastrodiae Rhizoma* Water Extract Ameliorates Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Hyperactivity and Inflammation Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress in Rats. *Biomed. Res. Int.*, 2020, 8374614.
- Wang, Q., Timberlake, M.A. 2nd., Prall, K., Dwivedi, Y. (2017a). The recent progress in animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 77, 99–109.
- Wang, S.S., Yan, X.B., Hofman, M.A., Swaab, D.F., Zhou, J.N. (2010b). Increased expression level of corticotropin-releasing hormone in the amygdala and in the hypothalamus in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neurosci Bull.*, 26 (4), 297–303.
- Wang, W., Shi, W., Qian, H., Deng, X., Wang, T., Li, W. (2017b). Stellate ganglion block attenuates chronic stress induced depression in rats. *PloS One*, 12 (8), e0183995.
- Wang, Y.L., Han, Q.Q., Gong, W.Q., Pan, D.H., Wang, L.Z., Hu, W., Yang, M., Li, B., Yu, J., Liu, Q. (2018). Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J. Neuroinflammation*, 15 (1), 21.
- Werner, F.M. and Coveñas, R. (2010). Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in major depression: a review. *Int. J. Neurosci.*, 120 (7), 455–470.
- Wesołowska, A. and Nikiforuk, A. (2007). Effects of the brain-penetrant and selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-399885 in animal models of anxiety and depression. *Neuropharmacology*, 52 (5), 1274–1283.
- Willner P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52 (2), 90–110.
- Willner, P., Moreau, J.L., Nielsen, C.K., Papp, M., Sluzewska, A. (1996). Decreased hedonic responsiveness following chronic mild stress is not secondary to loss of body weight. *Physiol Behav.*, 60 (1), 129-34.

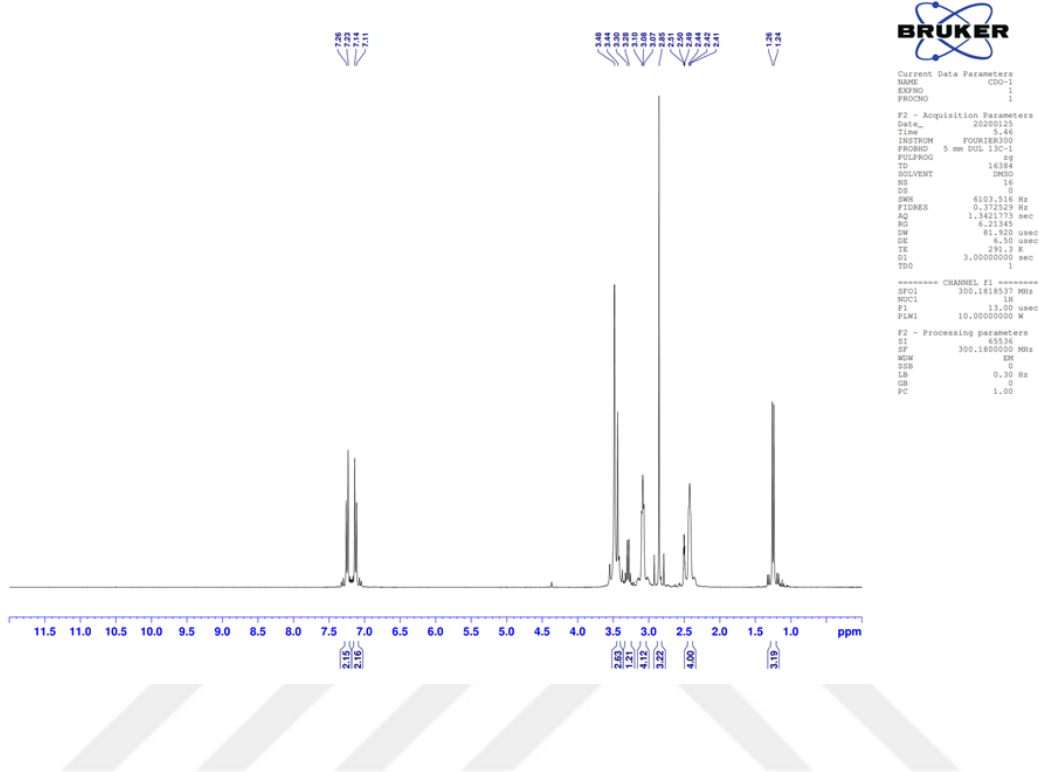
- Willner, P., Muscat, R. and Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 16 (4), 525–534.
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., ve Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*., 93(3), 358–364.
- World Health Organisation (DSÖ) (2016). MhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings, Version 2.0 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549790> (Erişim tarihi: 14.11.2021).
- Xiao, N. and Le, Q.T. (2016). Neurotrophic Factors and Their Potential Applications in Tissue Regeneration. *Arch. Immunol. Ther. Exp (Warsz)*., 64 (2), 89–99.
- Xu, Y., Ku, B., Tie, L., Yao, H., Jiang, W., Ma, X., Li, X. (2006). Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Res.*, 1122 (1), 56–64.
- Xuev, S. and Ickowicz, A. (2021). Serotonin Syndrome in Children and Adolescents Exposed to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - A Review of Literature. *J. Can. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*., 30 (3), 156–164.
- Yalcin, I., Aksu, F. and Belzung, C. (2005). Effects of desipramine and tramadol in a chronic mild stress model in mice are altered by yohimbine but not by pindolol. *Eur. J. Pharmacol.*, 514 (2-3), 165–174.
- Yarla, N.S., Pathuri, G., Gali, H., Terzyan, S., Panneerselvam, J., Chandrakesan, P., Scotti, M.T., Houchen, C., Madka, V. Rao, C.V. (2020). Discovery and Development of a Novel mPGES-1/5-LOX Dual Inhibitor LFA-9 for Prevention and Treatment of Chronic Inflammatory Diseases. *J. Inflamm. Res.*, 13, 1261–1278.
- Ye, Y., Wang, G., Wang, H., Wang, X. (2011). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) infusion restored astrocytic plasticity in the hippocampus of a rat model of depression. *Neurosci. Lett.*, 503 (1), 15–19.
- Ye, Z., Kappelmann, N., Moser, S., Davey Smith, G., Burgess, S., Jones, P.B., Khandaker, G.M. (2021). Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. *EClinicalMedicine*, 38, 100992.

- Yetkin, S. and Özgen, F. (2007). Depression Within Historical Perspective. *Turkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, 3 (47), 1-5.
- You, Z., Luo, C., Zhang, W., Chen, Y., He, J., Zhao, Q., Zuo, R., Wu, Y. (2011). Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression. *Behav. Brain Res.*, 225 (1), 135–141.
- Young, J.J., Bruno, D. and Pomara, N. (2014). A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J. Affect Disord.*, 169, 15–20.
- Yue, N., Li, B., Yang, L., Han, Q.Q., Huang, H.J., Wang, Y.L., Wang, J., Yu, R., Wu, G.C., Liu, Q., Yu, J. (2018). Electro-Acupuncture Alleviates Chronic Unpredictable Stress-Induced Depressive- and Anxiety-Like Behavior and Hippocampal Neuroinflammation in Rat Model of Depression. *Front. Mol. Neurosci.*, 11, 149.
- Zaminelli, T., Gradowski, R.W., Bassani, T.B., Barbiero, J.K., Santiago, R.M., Maria-Ferreira, D., Baggio, C.H., Vital, M.A. (2014). Antidepressant and antioxidative effect of Ibuprofen in the rotenone model of Parkinson's disease. *Neurotox. Res.*, 26 (4), 351–362.
- Zavvari, F. and Nahavandi, A. (2020). Fluoxetine increases hippocampal neural survival by improving axonal transport in stress-induced model of depression male rats. *Physiol. Behav.* 227, 113140.
- Zhang, C., Zhang, Y.P., Li, Y.Y., Liu, B.P., Wang, H.Y., Li, K.W., Zhao, S., Song, C. (2019a). Minocycline ameliorates depressive behaviors and neuro-immune dysfunction induced by chronic unpredictable mild stress in the rat. *Behav. Brain Res.*, 356, 348–357.
- Zhang, J.C., Yao, W. and Hashimoto, K. (2016). Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr. Neuropharmacol.*, 14 (7), 721-31.
- Zhang, Y.X., Zhang, X.T., Li, H.J., Zhou, T.F., Zhou, A.C., Zhong, Z.L., Liu, Y.H., Yuan, L.L., Zhu, H.Y., Luan, D., Tong, J.C. (2021). Antidepressant-like effects of helicid on a chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model: Inhibiting the IKK/I κ B α /NF- κ B pathway through NCALD to reduce inflammation. *Int. Immunopharmacol.*, 93, 107165.

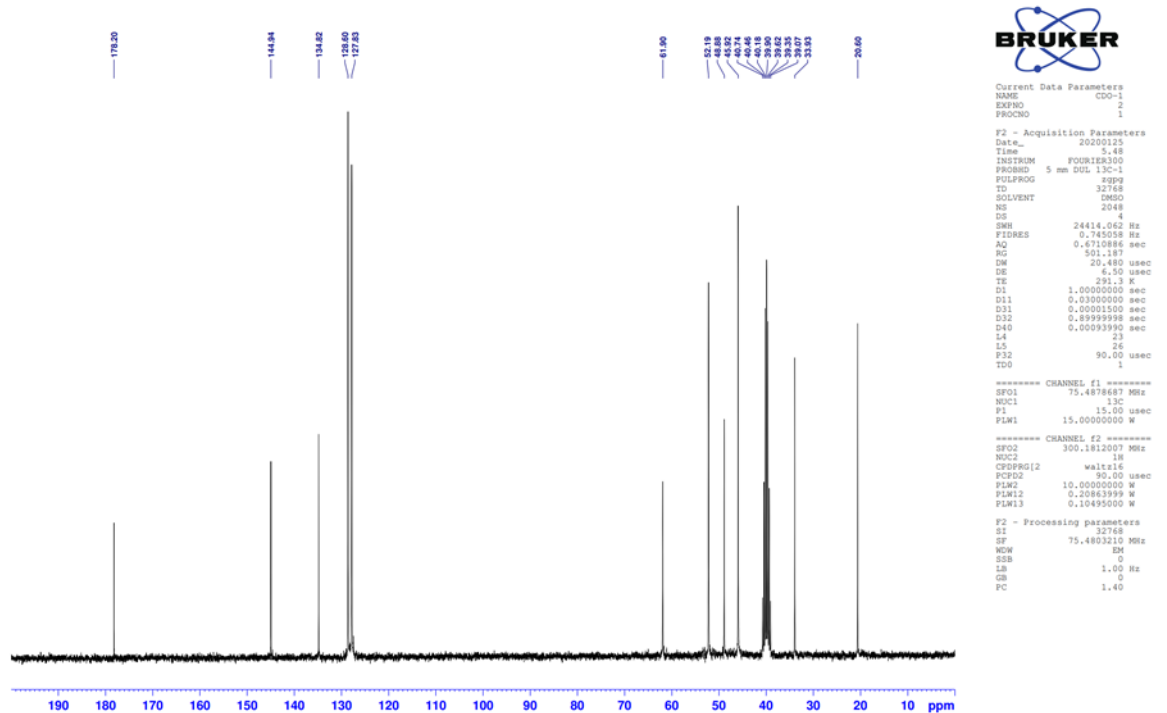
- Zhang, Z.X., Li, E., Yan, J. P., Fu, W., Shen, P., Tian, S.W., You, Y. (2019b). Apelin attenuates depressive-like behavior and neuroinflammation in rats co-treated with chronic stress and lipopolysaccharide. *Neuropeptides*, 77, 101959.
- Zhang, Y. J., Huang, W., Huang, X., Wang, Y., Wang, Z., Wang, C., Zhong, B. W., Sheng, C. X., Wang, B., Zhang, S. F., Su, N. X., Liu, Z. Q., Zhou, H. H., Ren, P. (2012). Fructus Aurantii induced antidepressant effect via its monoaminergic mechanism and prokinetic action in rat. *Phytomedicine*, 19 (12), 1101–1107.
- Zheng, J., Cai, W., Lu, X., He, W., Li, D., Zhong, H., Yang, L., Li, S., Li, H., Rafee, S., Zhao, Z., Wang, Q., Pan, H. (2021). Chronic stress accelerates the process of gastric precancerous lesions in rats. *J. Cancer*, 12 (14), 4121–4133.
- Zhu, D., Tong, Q., Liu, W., Tian, M., Xie, W., Ji, L., Shi, J. (2014). Angiotensin (1-7) protects against stress-induced gastric lesions in rats. *Biochem. Pharmacol.*, 87 (3), 467–476.
- Zorrilla, E.P., Luborsky, L., McKay, J.R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., McCorkle, R., Seligman, D.A. ve Schmidt, K. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav. Immun.*, 15 (3), 199–226.
- Zunszain, P.A., Hepgul, N. and Pariante, C.M. (2013). Inflammation and depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 14, 135–151.
- http-1:** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (Erişim tarihi: 13.11.2021)
- http-2:** <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssris-information> Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Information (Erişim tarihi: 21.04.2022).

EKLER

EK-2. Bileşik 1a'ya ait ^1H -NMR spektrumu

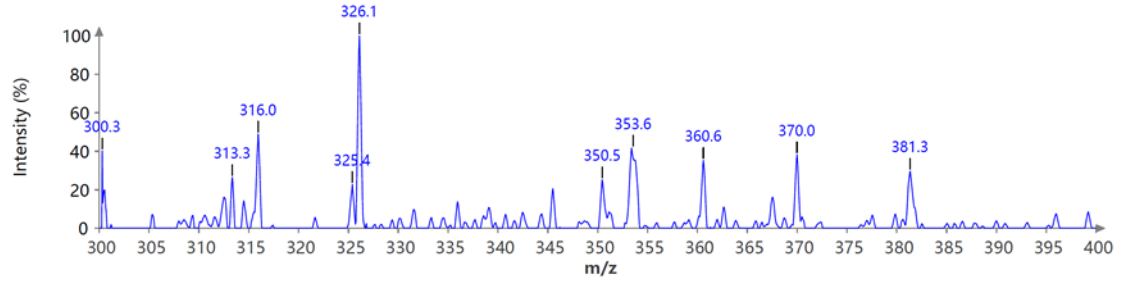


EK-3. Bileşik 1a'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu

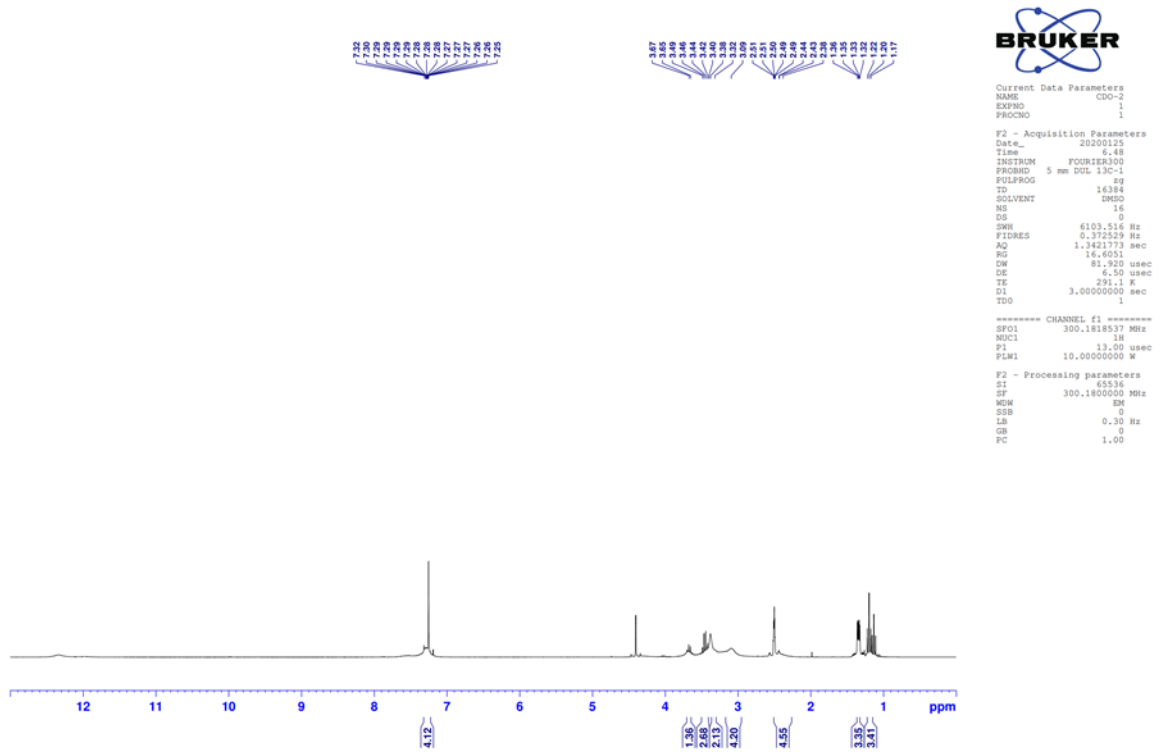


EK-4. Bileşik 1a'ya ait Kütle spektrumu

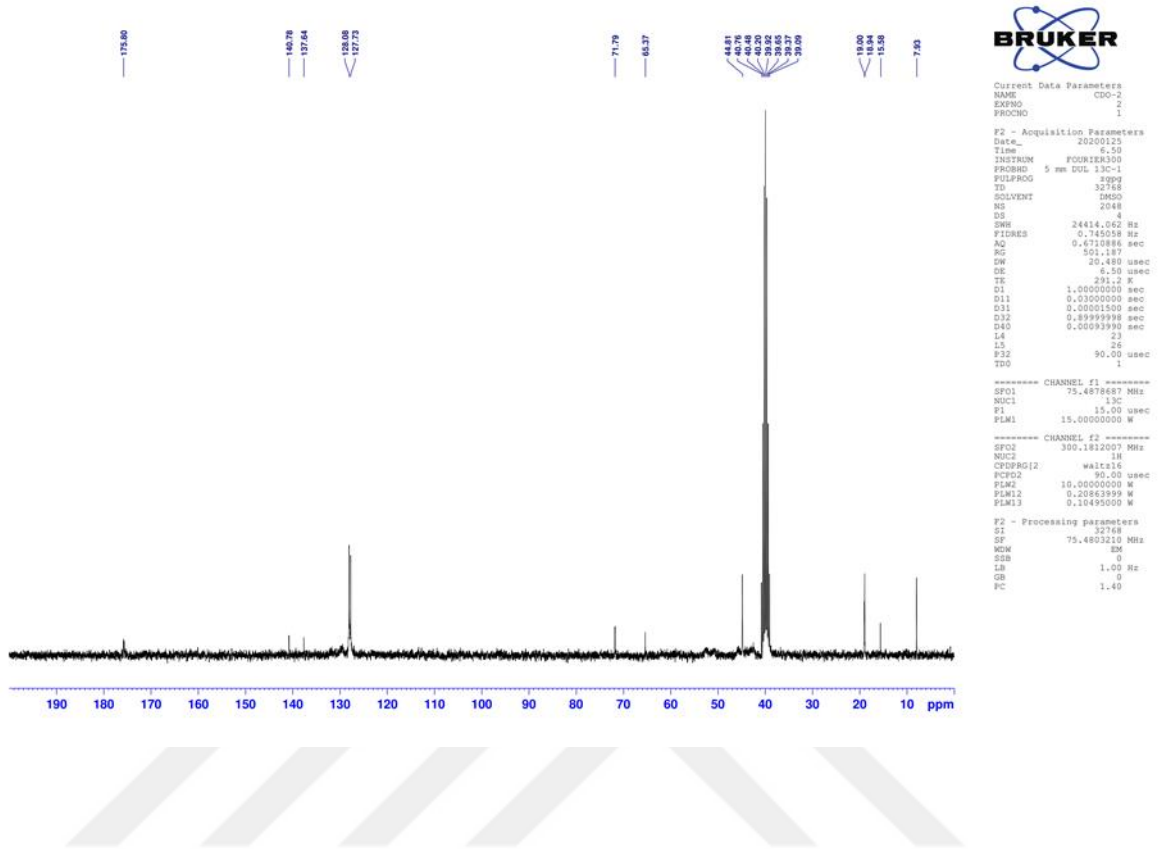
Spectrum RT 0.76 - 0.78 (2 scans) - Background Subtracted 0.03 - 0.64
cdo-1_Scan2_is2;
APCI - Max: 8E5



EK-5. Bileşik 1b'ye ait ¹H-NMR spektrumu

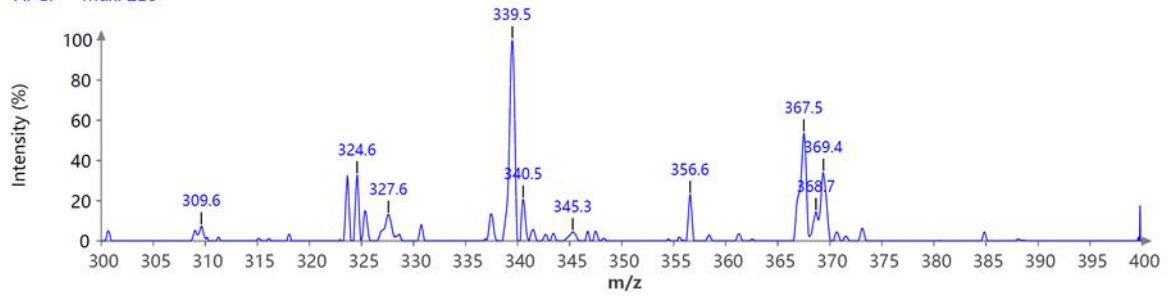


EK-6. Bileşik 1b'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

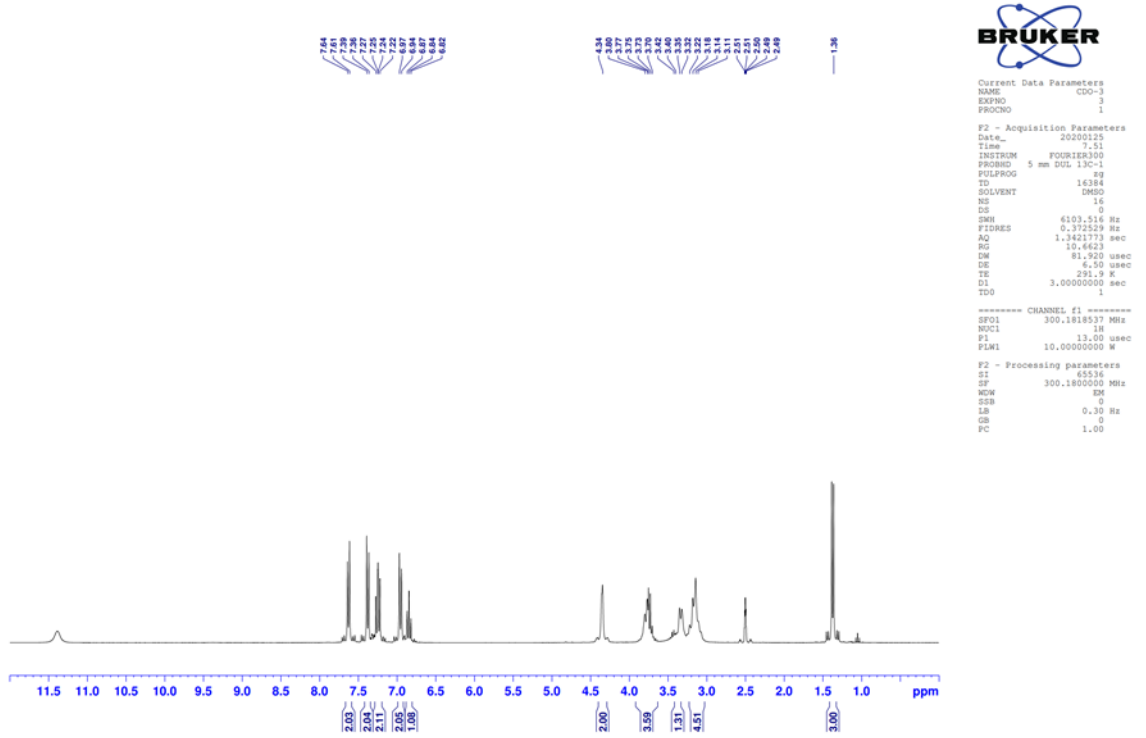


EK-7. Bileşik 1b'ye ait Kütle spektrumu

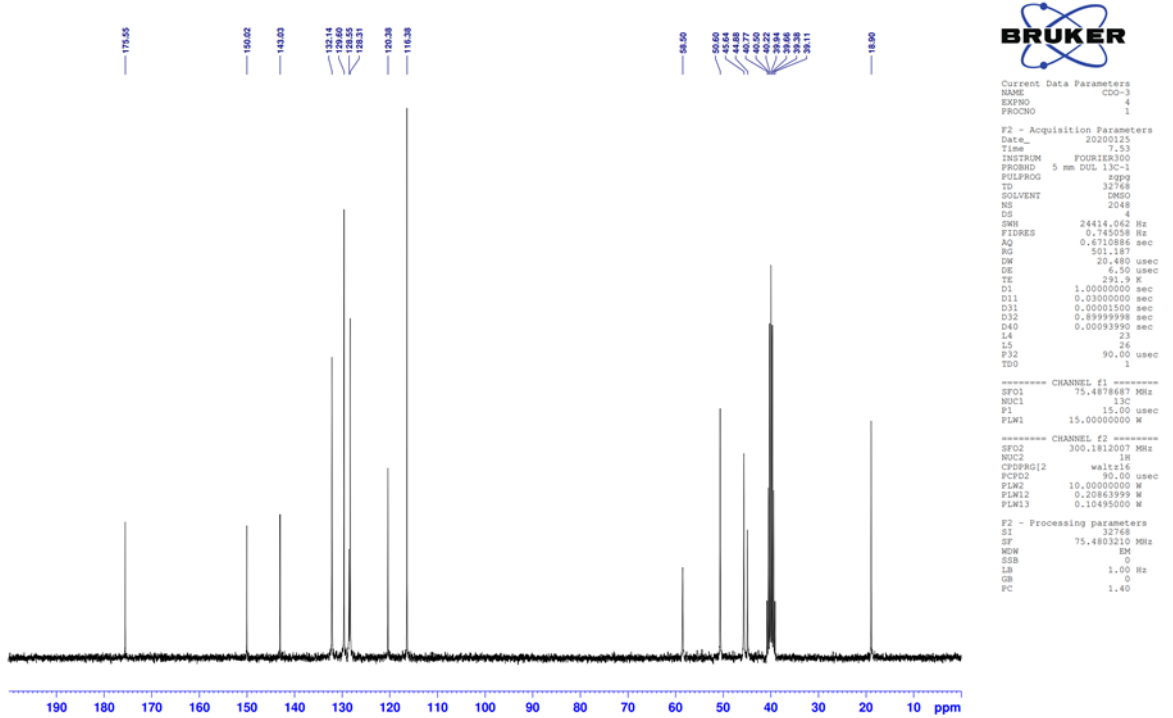
Spectrum RT 0.83 - 0.85 (2 scans) - Background Subtracted 0.08 - 0.39
 cdo-2_Scan2_is2;
 APCI - Max: 2E6



EK-8. Bileşik 1c'ye ait ^1H -NMR spektrumu

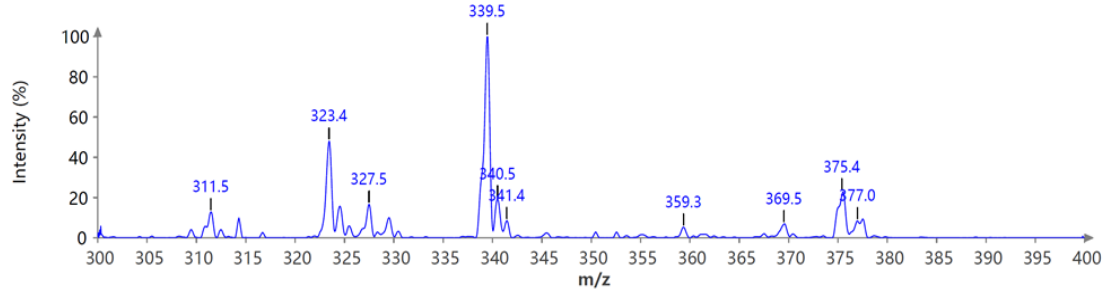


EK-9. Bileşik 1c'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

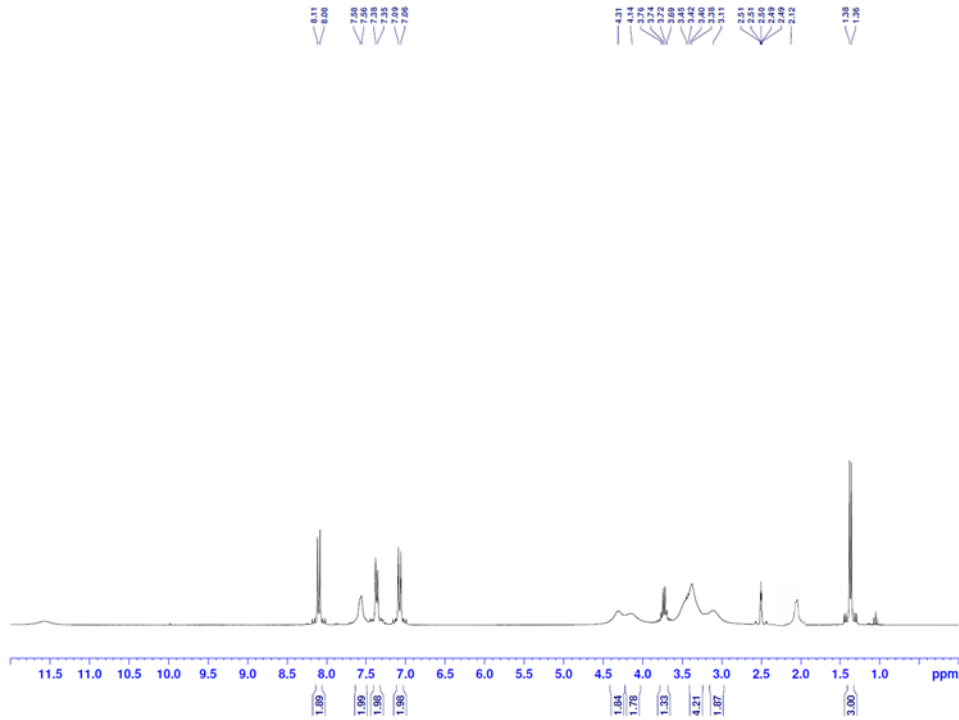


EK-10. Bileşik 1c'ye ait Kütle spektrumu

Spectrum RT 0.67 - 0.69 (2 scans) - Background Subtracted 0.15 - 0.38
cdo-3_Scan2_is2;
APCI - Max: 2.1E7



EK-11. Bileşik 1d'ye ait ¹H-NMR spektrumu



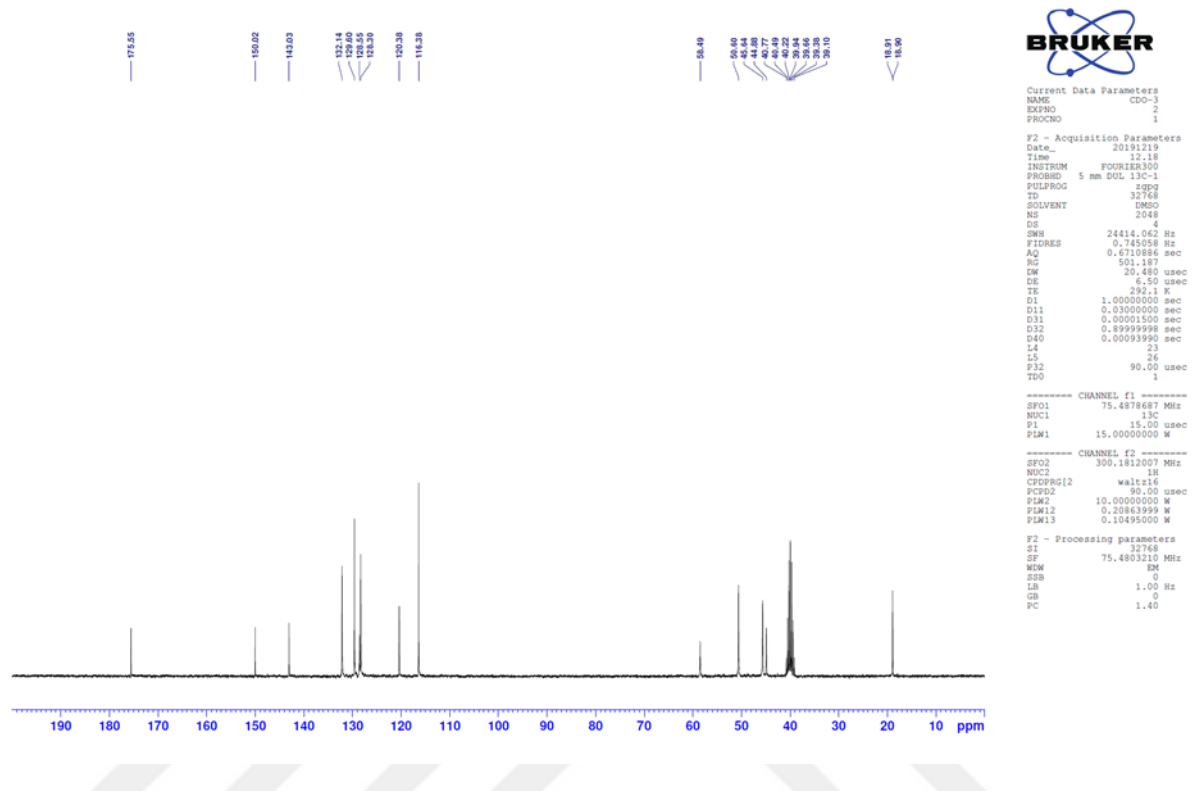
Current Data Parameters
NAME CDO-4
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200125
Time 10:54
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 12.9551
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 293.4 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

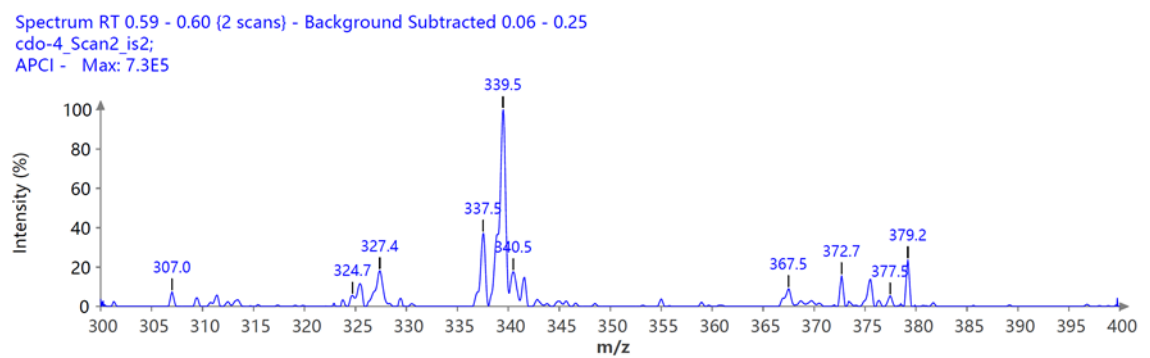
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLM1 10.00000000 M

F2 - Processing parameters
S1 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

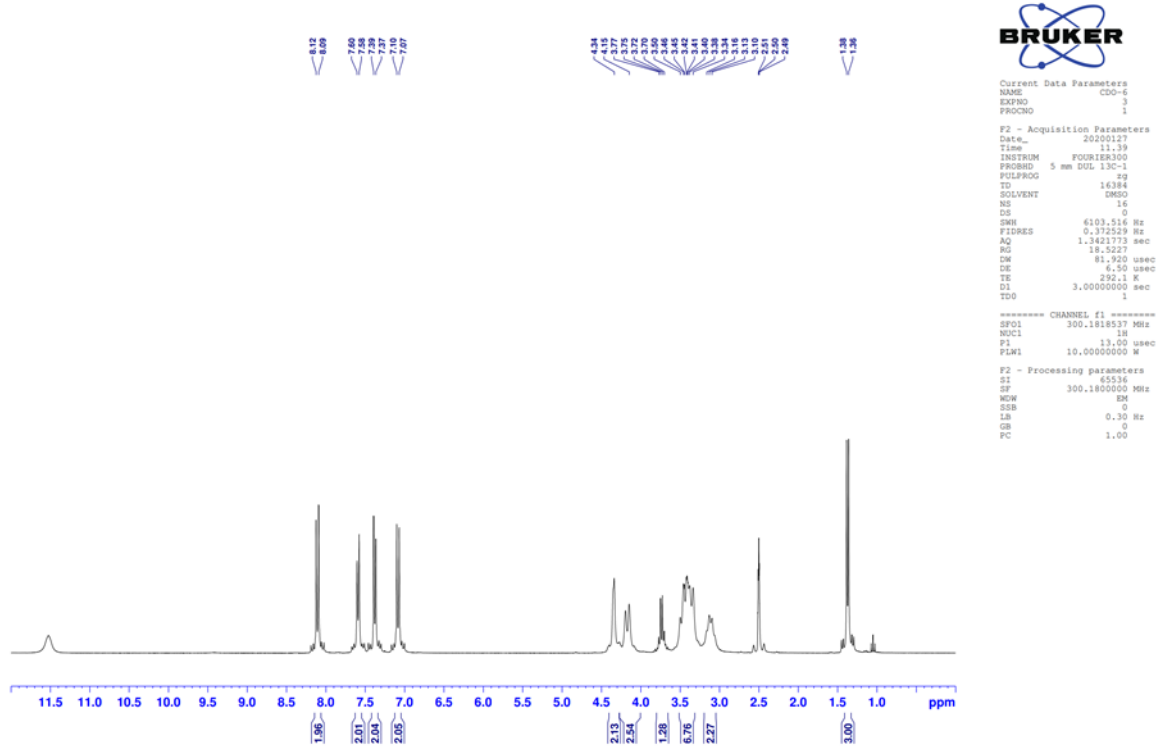
EK-12. Bileşik **1d**'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



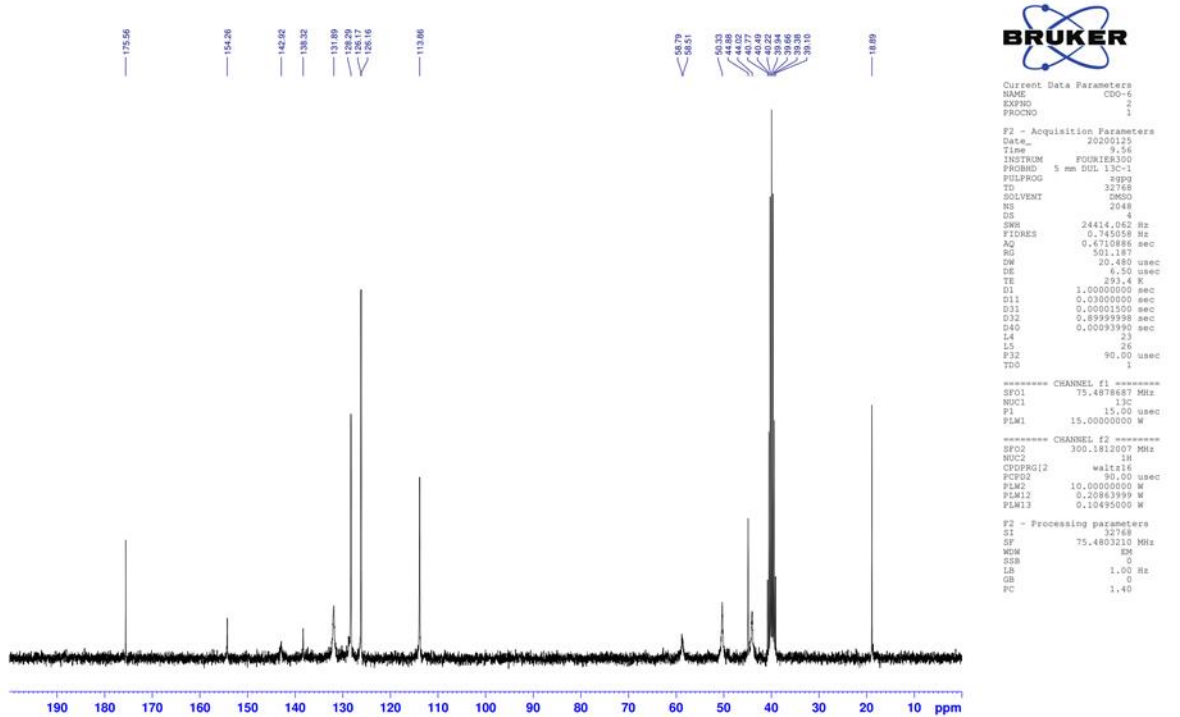
EK-13. Bileşik **1d**'ye ait Kütle spektrumu



EK-14. Bileşik 1e'ye ait ^1H -NMR spektrumu

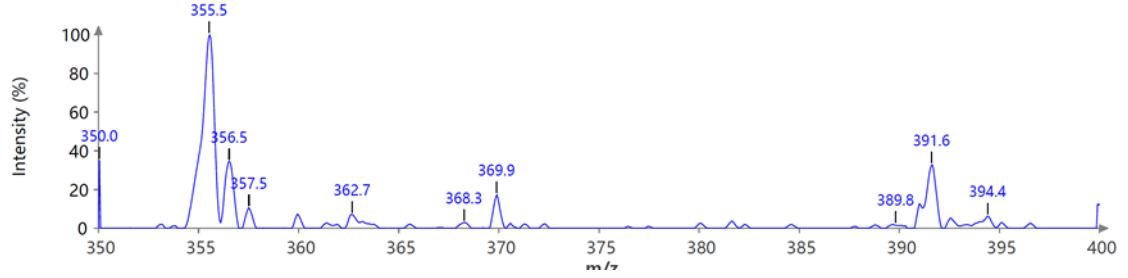


EK-15. Bileşik 1e'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

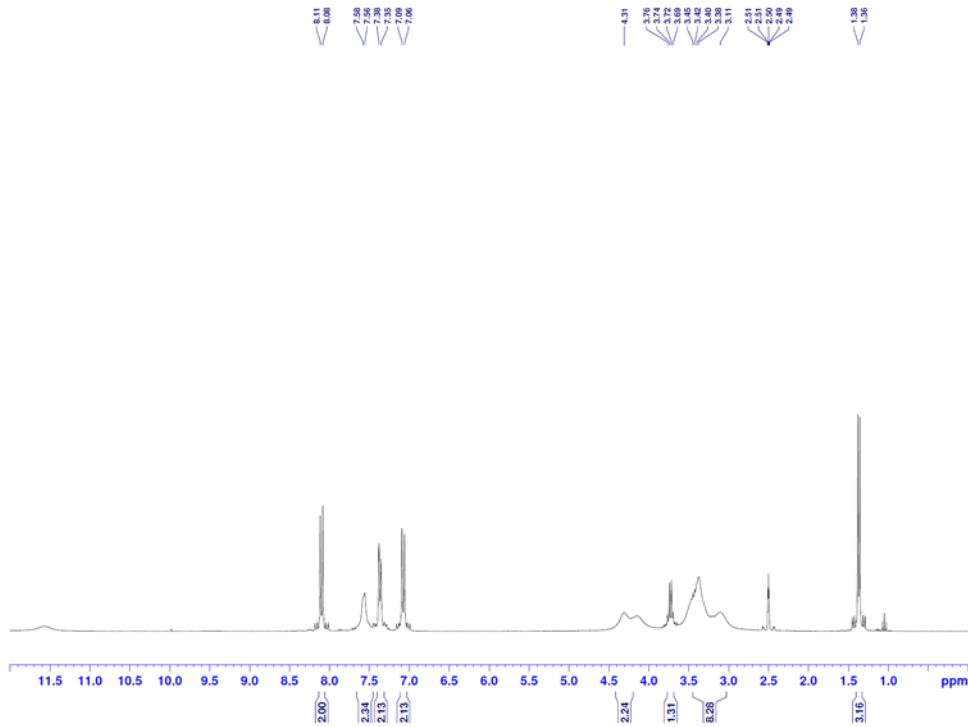


EK-16. Bileşik 1e'ye ait Kütle spektrumu

Spectrum RT 0.27 (1 scans) - Background Subtracted 0.17 - 0.25
cdo-5_Scan2_is2;
APCI - Max: 3.7E6



EK-17. Bileşik 1f'ye ait ¹H-NMR spektrumu



BRUKER

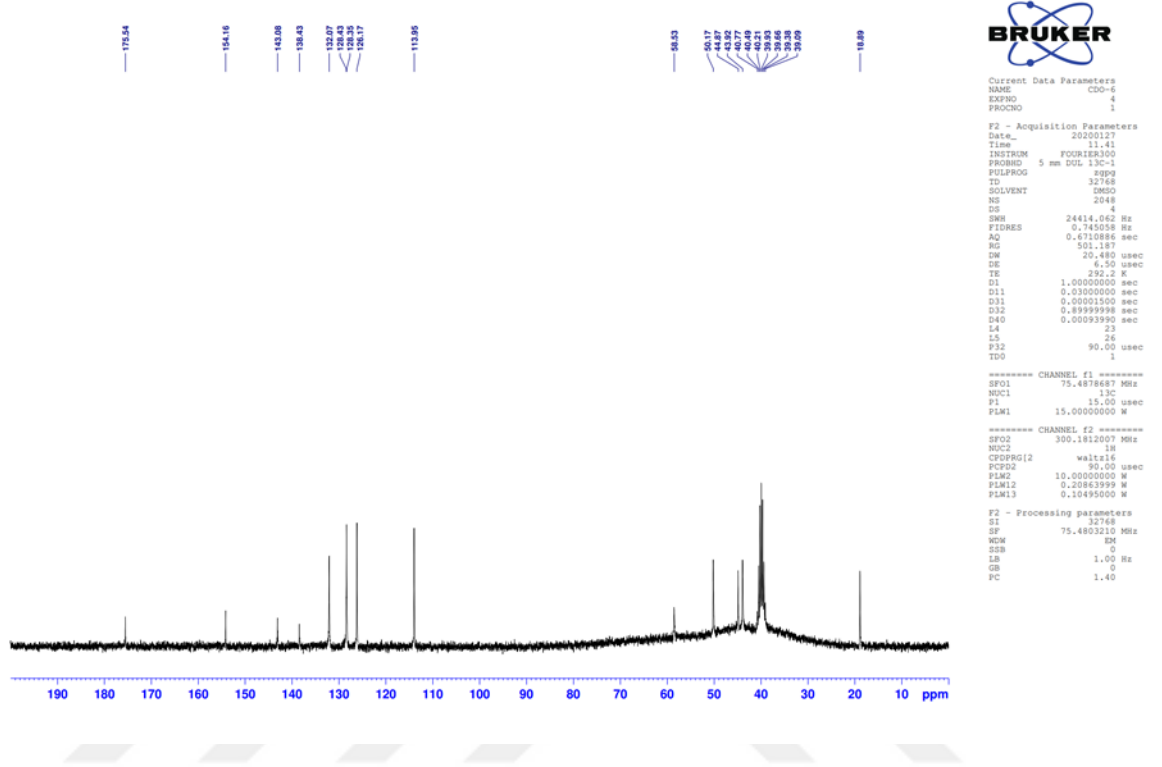
Current Data Parameters
NAME CDO-6
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200125
Time 9.54
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm QNP 130-1
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 12.9551
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 293.4 K
D1 3.00000000 sec
TDO 1

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 13.00 usec
PL1 10.00000000 W

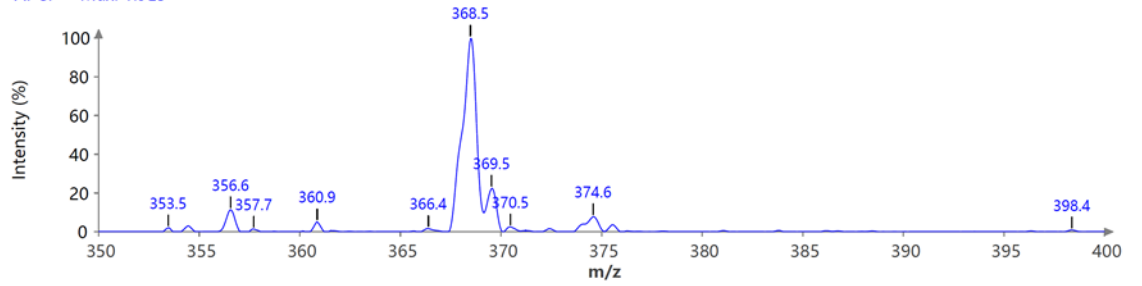
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

EK-18. Bileşik 1f'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

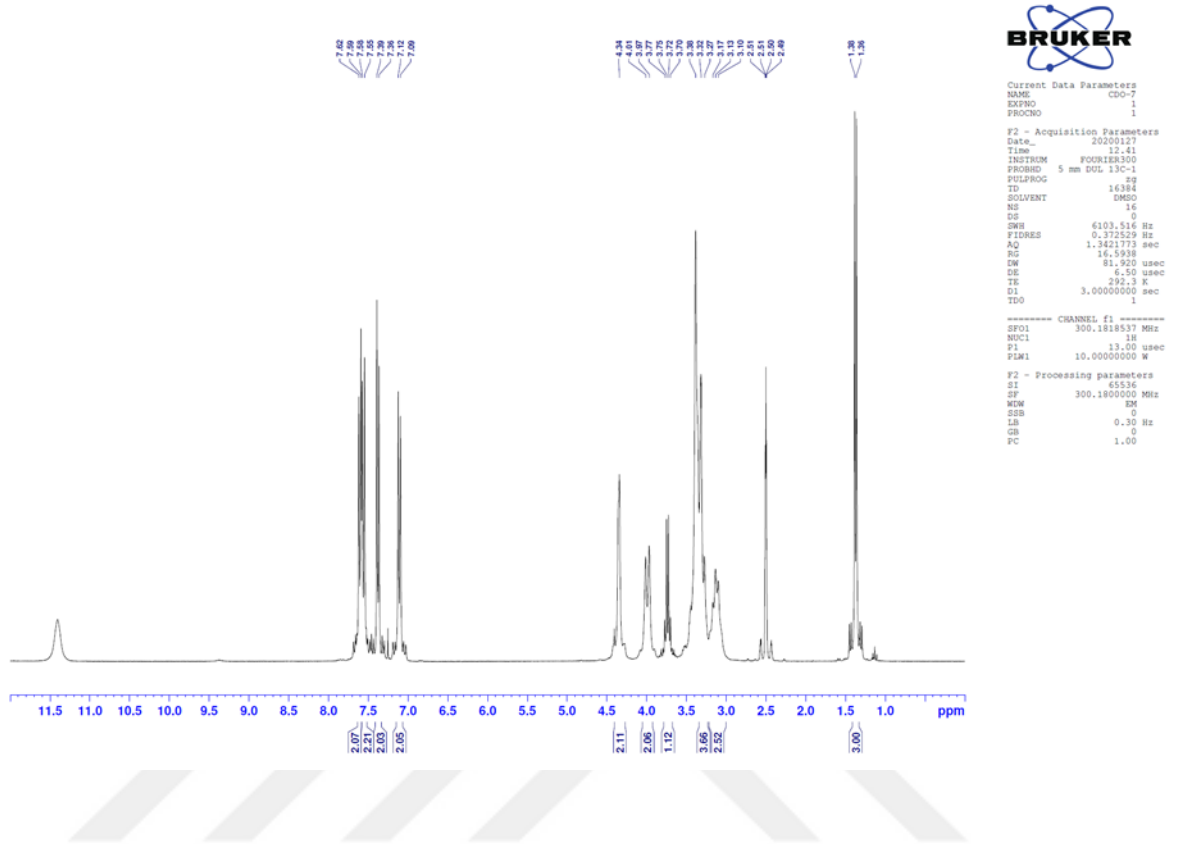


EK-19. Bileşik 1f'ye ait Kütle spektrumu

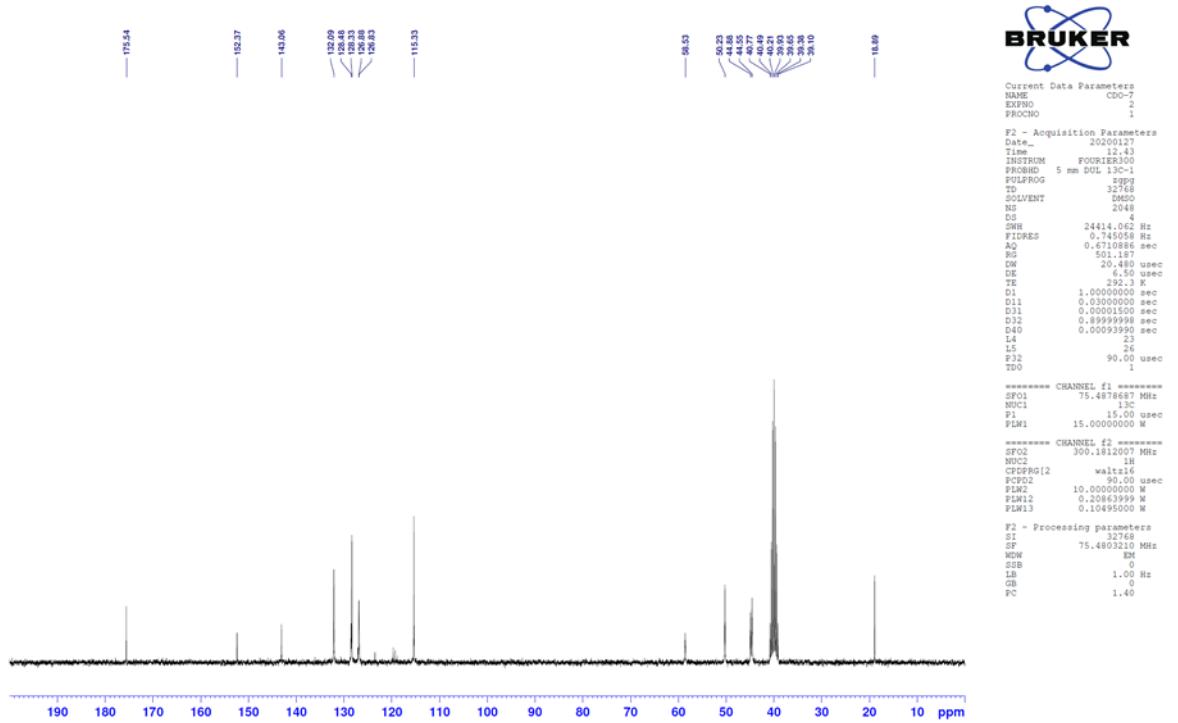
Spectrum RT 0.24 - 0.25 (2 scans) - Background Subtracted 0.13 - 0.24
 cdo-6-3_Scan2_is2;
 APCI - Max: 1.9E5



EK-20. Bileşik 1g'ye ait ^1H -NMR spektrumu

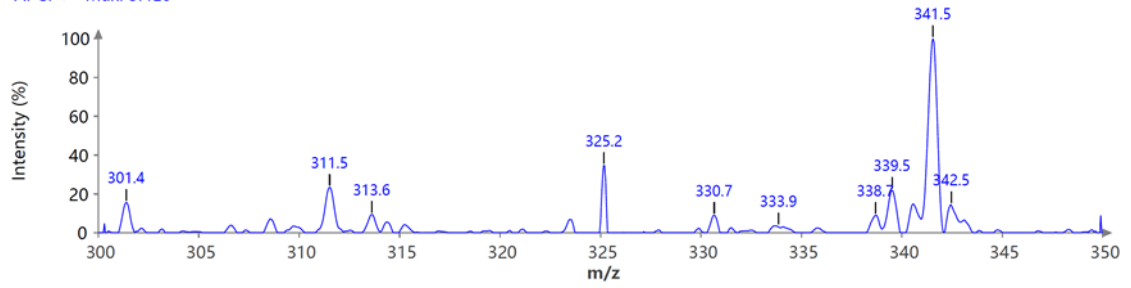


EK-21. Bileşik 1g'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

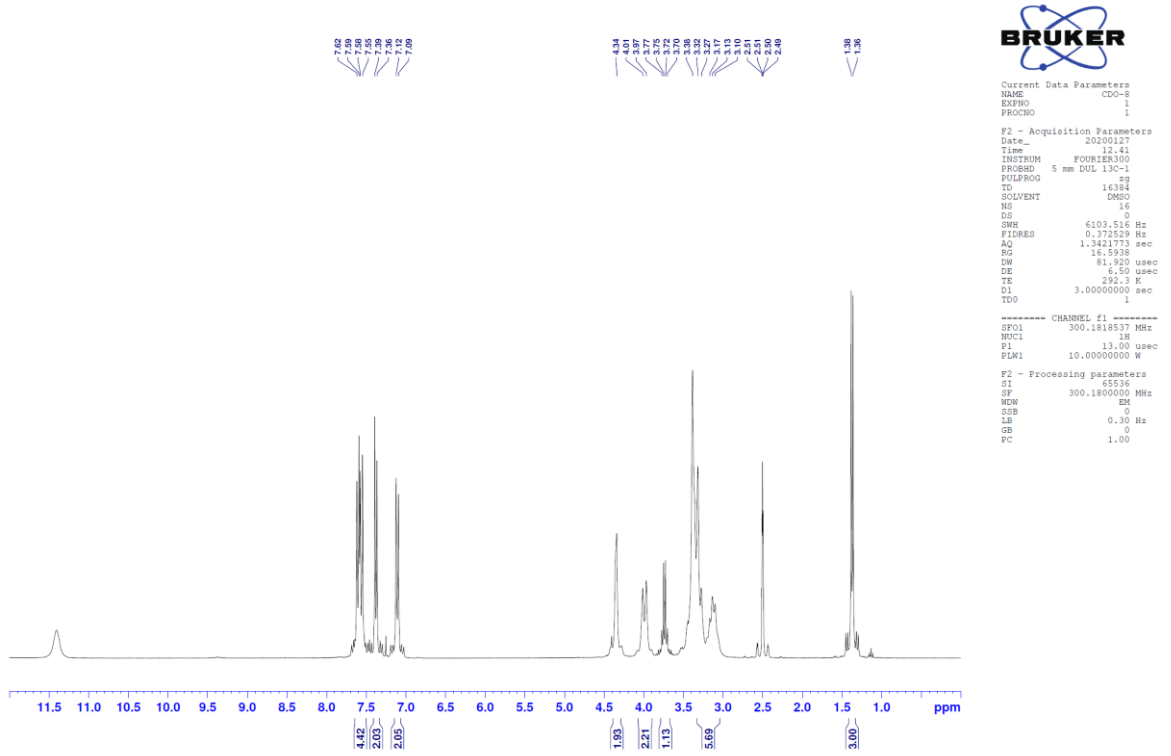


EK-22. Bileşik 1g'ye ait Kütle spektrumu

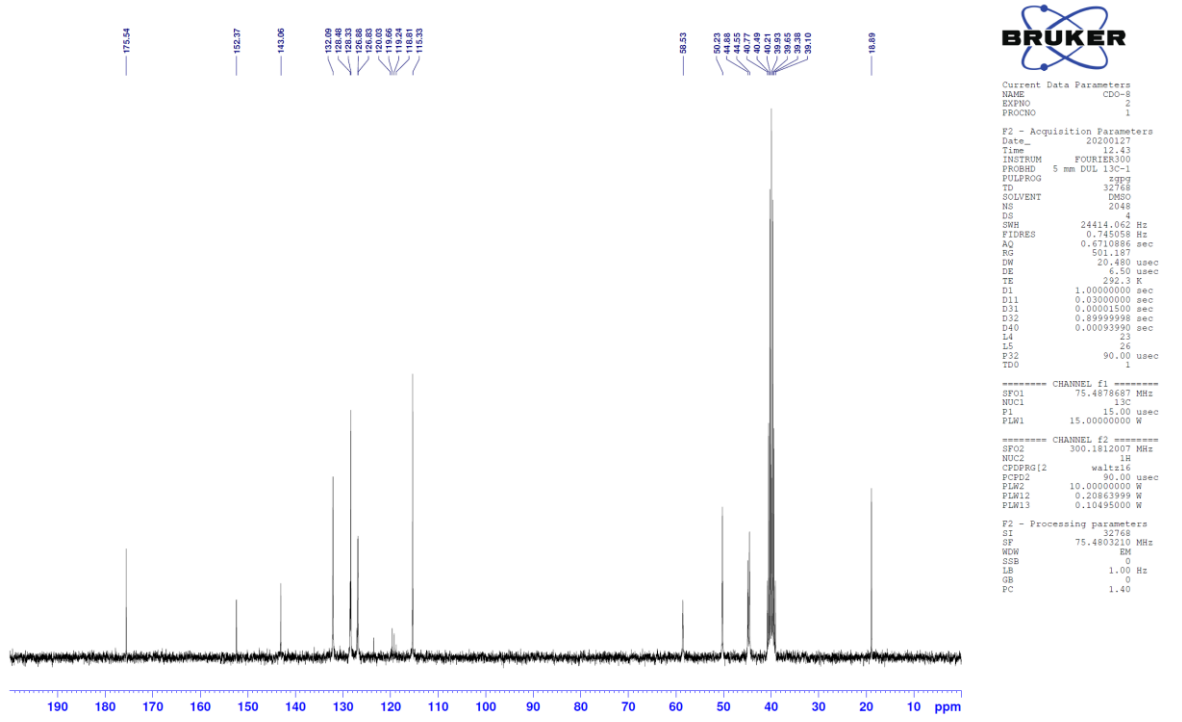
Spectrum RT 0.54 - 0.56 (2 scans) - Background Subtracted 0.11 - 0.28
cdo-7_Scan1_is1;
APCI + Max: 3.4E6



EK-23. Bileşik 1h'ye ait ^1H -NMR spektrumu

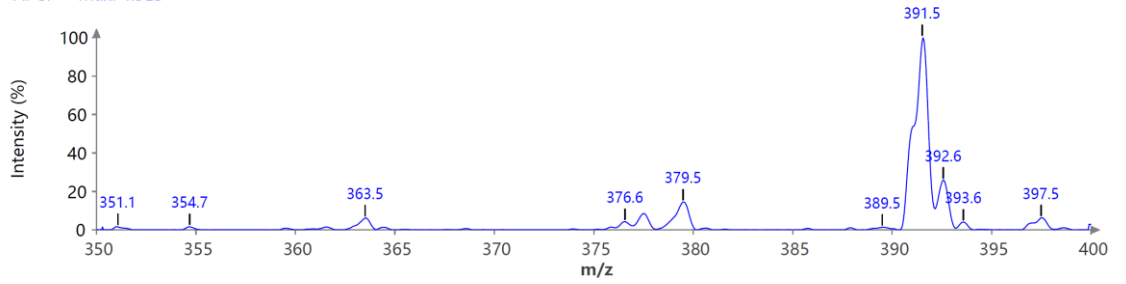


EK-24. Bileşik 1h'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

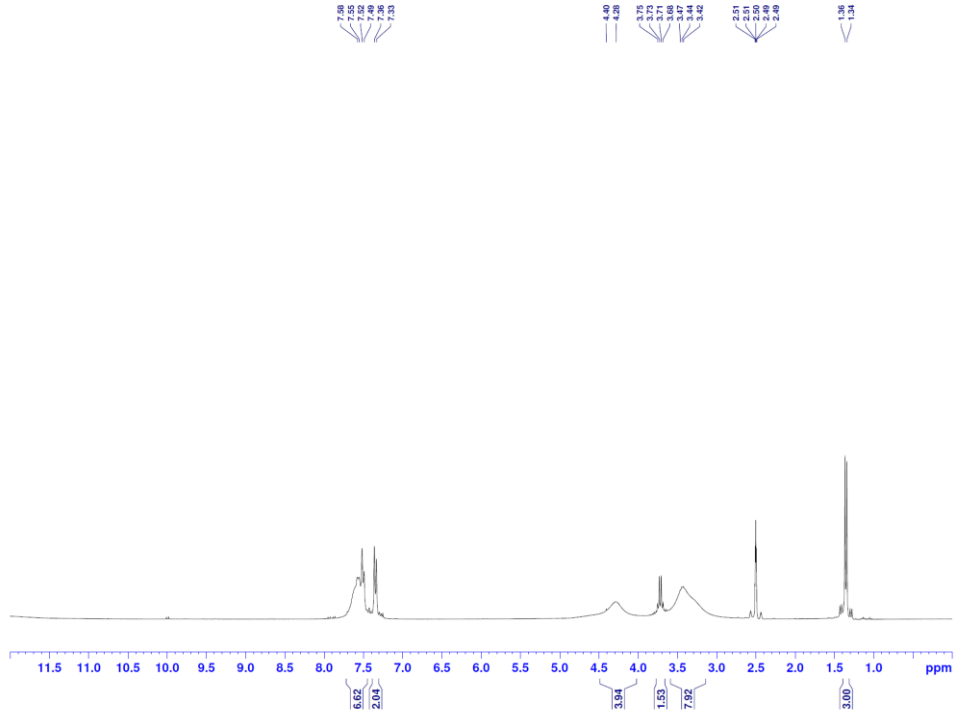


EK-25. Bileşik 1h'ye ait Kütle spektrumu

Spectrum RT 0.46 - 0.48 (2 scans) - Background Subtracted 0.15 - 0.43
cdo-8_Scan2_is2;
APCI - Max: 4.5E5



EK-26. Bileşik 1i'ye ait ^1H -NMR spektrumu



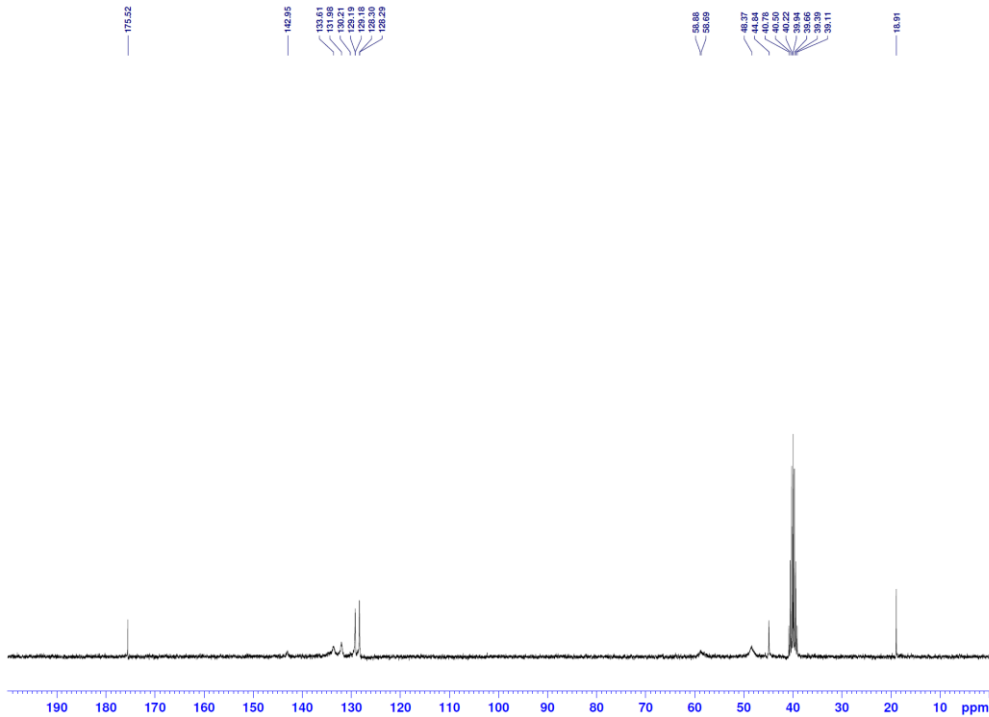
Current Data Parameters
NAME CD0-9
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200127
Time 13.43
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 14
DS 0
SWH 6103.616 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 171.4771
CW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 292.6 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

EK-27. Bileşik 1i'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME CD0-9
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200127
Time 13.45
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 292.5 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D13 0.00001500 sec
D32 0.89999999 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
F32 90.00 usec
TD0 1

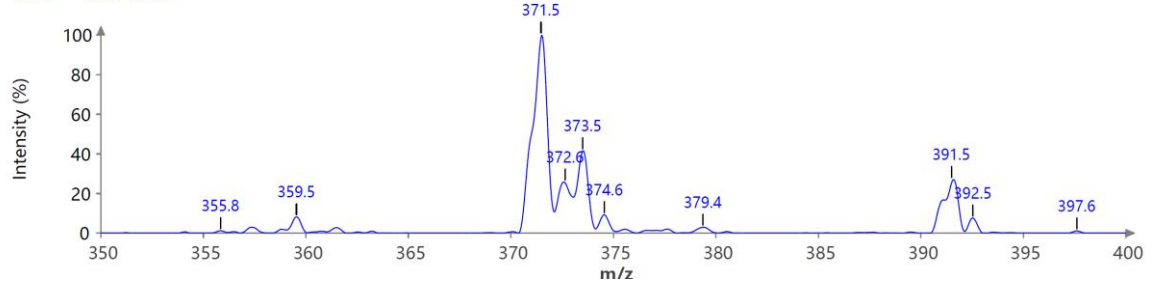
===== CHANNEL f1 =====
SF01 75.4878487 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

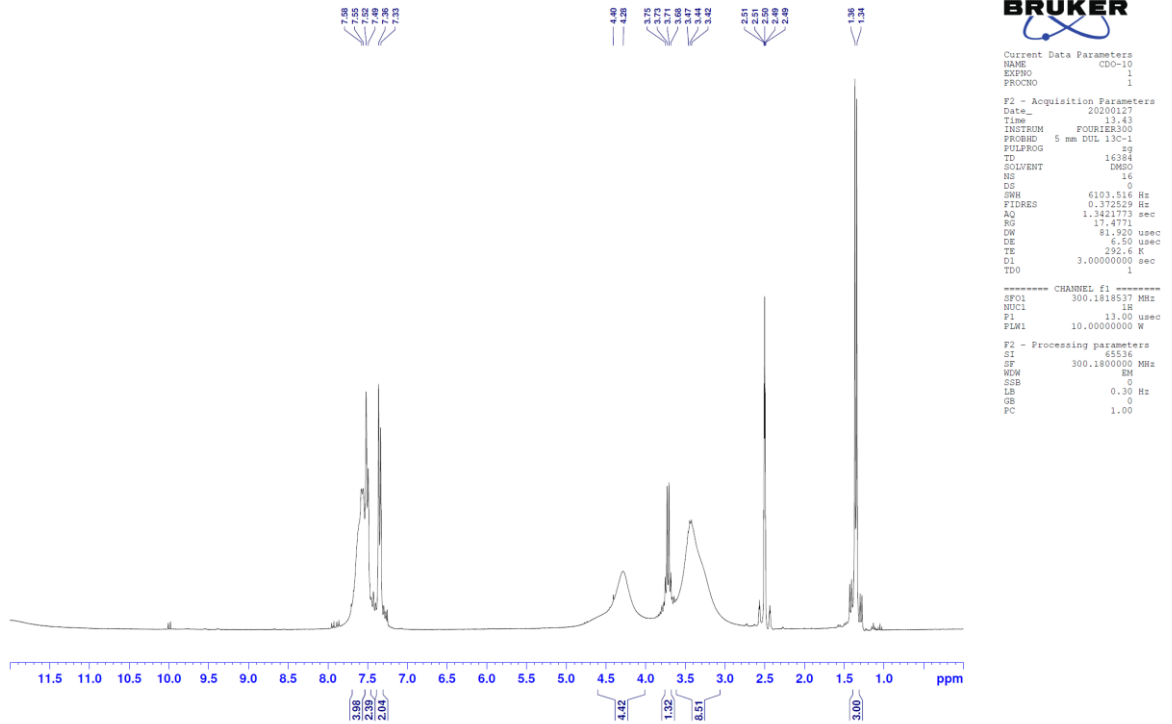
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

EK-28. Bileşik 1i'ye ait Kütle spektrumu

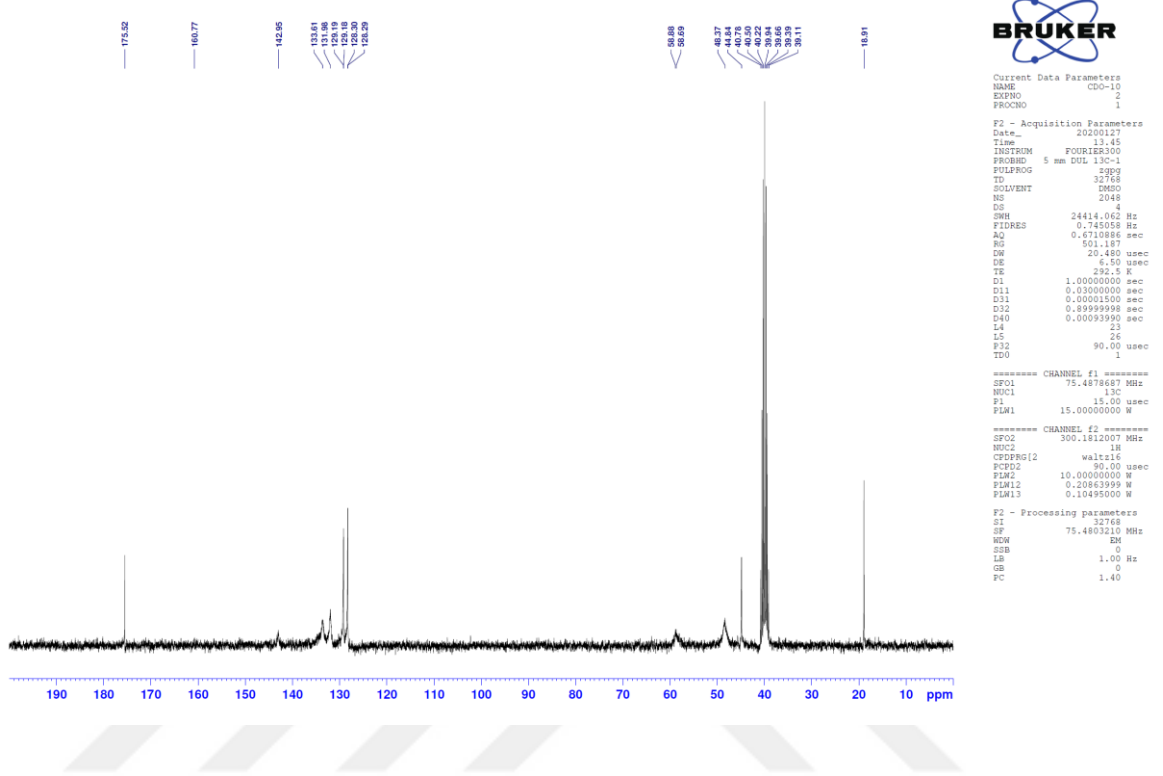
Spectrum RT 0.36 - 0.38 [2 scans] - Background Subtracted 0.08 - 0.25
cdo-9_Scan2_is2;
APCI - Max: 1.1E5



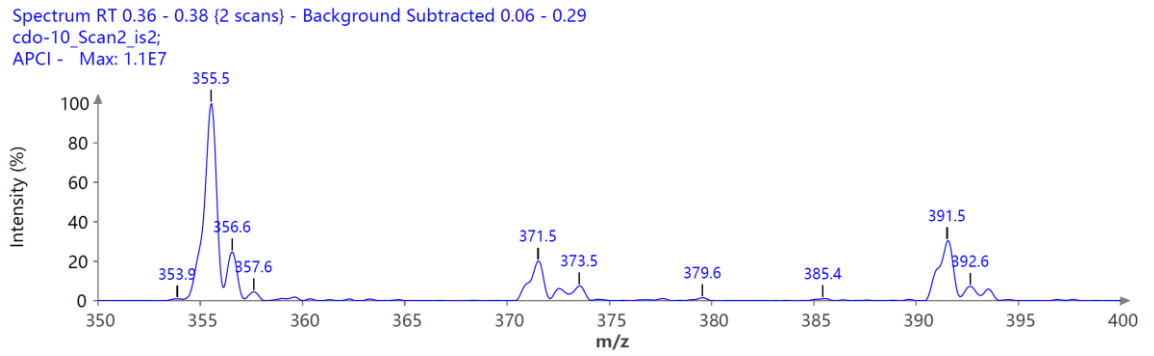
EK-29. Bileşik 1j'ye ait ^1H -NMR spektrumu



EK-30. Bileşik 1j'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK-31. Bileşik 1j'ye ait Kütle spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ümmühan KANDEMİR

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Öğretim Görevlisi, 2023
- Doktora, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD, Eskişehir, Türkiye 2017-Devam ediyor
- Lisans, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Trabzon, Türkiye 2011-2016
- Ön Lisans, Anadolu Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi, Sağlık Kurumları İşletmeciliği PR., Eskişehir, Türkiye 2014-2016
- Mesul müdür, Alliance Healthcare Ecza Deposu A.Ş., Trabzon, Türkiye 2016-2017

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleleri:

1. Turan Yücel, N., Kandemir, Ü., Üçel, U.İ., Demir Özkay, Ü., Can, Ö.D. (2023). Catecholaminergic and Cholinergic Systems Mediate Beneficial Effect of Vortioxetine on Diabetes-Induced Neuropathic Pain. *Biomedicines*, 11(4), 1137.
2. Turan Yücel, N., Evren, A.E., Kandemir, Ü., Can, Ö.D. (2022). Antidepressant-like effect of tofisopam in mice: A behavioural, molecular docking and MD simulation study. *J. Psychopharmacol.*, 36(7), 819–835.
3. Yücel, N.T., Kandemir, Ü., Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Özkay, Ü.D. Reboksetin'in Diyabetik Sıçanlarda Bozulmuş Davranış Parametreleri Üzerindeki Yararlı Etkileri. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 47(1), 5-5.

4. Kaya, C., Turan Yücel, N., Kandemir, U., Osmaniye, D., Can, Ö., Demir Özkay, Ü. (2022). Synthesis and Antidepressant-like Activities of Some Piperidine Derivatives: Involvements of Monoaminergic and Opioidergic Systems. *Acta Pol. Pharm.*, 79(4).
5. Yücel, N.T., Osmaniye, D., Kandemir, Ü., Evren, A.E., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. (2021). Synthesis and antinociceptive effect of some thiazole-piperazine derivatives: involvement of opioidergic system in the activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(11), 3350.
6. Turan Yücel, N., Kandemir, Ü., Demir Özkay, Ü., Can, Ö.D. (2021). 5-HT_{1A} serotonergic, α -adrenergic and opioidergic receptors mediate the analgesic efficacy of vortioxetine in mice. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(11), 3242
7. Avcı, A., Taşci, H., Kandemir, Ü., Can, Ö.D., Gökhan-Kelekçi, N., Tozkoparan, B. (2020). Synthesis, characterization, and in vivo pharmacological evaluation of novel mannich bases derived from 1,2,4-triazole containing a naproxen moiety. *Bioor. Chem.*, 100, 103892.
8. Renda, G., Özel, A., Barut, B., Korkmaz, B., Şoral, M., Kandemir, Ü., Liptaj, T. (2017). Bioassay guided isolation of active compounds from *Alchemilla barbatiflora* Juz. *Rec. Nat. Prod.*, 12(1).

Burslar:

- TÜBİTAK 2211A Genel Yurt İçi Doktora Bursu, 2023
- YÖK 100/2000 Doktora Bursu, 2017-2021

Ödüller:

- Anadolu Üniversitesi, Doktora mezuniyeti derecesi, 2023
- Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 2011-2016 Dönem İkinciliği, Haziran 2016

Sertifikalar:

- Eczacılık Alanında Patent Süreci, Anadolu Üniversitesi, 2019
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, 2018