



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARELERDE OLUŞTURULAN DENEYSEL
DEPRESYON MODELİNDE
EPİGALLOKATEŞİN-GALLAT'IN
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Arslan SAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU

TRABZON – 2019

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Arslan Say'ın hazırladığı "Farelerde Oluşturulan Deneysel Depresyon Modelinde Epigallokateşin Gallat'ın Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU

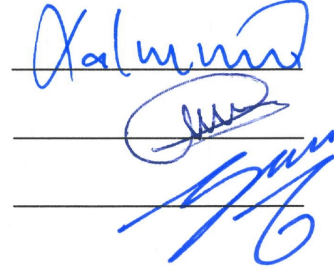


Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU

Prof. Dr. Mine KADIOĞLU DUMAN

Prof. Dr. S. Sırrı BİLGE



Tarih: 30/04/2019

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / /2019 tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ersan KALAY

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



17.05.2019

Arslan SAY

İTHAF

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili eşime ve oğullarıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen sayın danışmanım, değerli hocam ve yol göstericim KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD Başkanı Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU'ya gösterdiği destek, sabır ve anlayış için teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım süresince destek ve ilgilerini eksik etmeyen KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD öğretim üyeleri, sayın hocalarım Prof. Dr. Ersin YARIŞ'a, Prof. Dr. Murat KESİM'e, Prof. Dr. Mine KADIOĞLU DUMAN'a, yüksek lisansta zorluklarla beraber mücadele ettiğimiz Doç. Dr. Arif AYAR'a (Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin SHMYO), desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Betül ÇETİN'e (Amasya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi), moral kaynaklarım, böyle güzel bir aileye sahip olduğum için ne kadar şanslı olduğumu hissettiren sevgili Eşime, oğullarım Berkay, Ahmet, Ömer ve beni hayatta hiç yalnız bırakmayan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Arslan SAY

Trabzon, 2019

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ONAY	
BEYAN	
İTHAF	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	x
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Depresyonun Tanımı	6
4.2. Depresyonun Etiyopatogenezi	7
4.2.1. Genetik Görüşler	8
4.2.2. Biyolojik Görüşler	8
4.2.3. Nöroplastisite	10
4.3. Depresyonun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	10
4.3.1. Venlafaksin	11
4.3.2. Moklobemid	12
4.3.3. Paroksetin	13
4.3.4. Epigallokateşin Gallat	14
4.4. Deneysel Depresyon Modeli	15
5. GEREÇ ve YÖNTEM	17
5.1. Araştırmanın Etik Yönü	17
5.2. Deney Hayvanları	17
5.3. Çevre Koşulları	17
5.4. Deney Grupları	18
5.5. Zorlu Yüzme Testinin Yapılışı ve Skorlama	18
5.6. Deneyde Kullanılan İlaçlar	19

5.7. Deney Protokolü	19
5.8. İstatistiksel Analiz	21
6. BULGULAR	22
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	27
8. KAYNAKLAR	32
9. ETİK KURUL ONAYI	44
10. ÖZGEÇMİŞ	46

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Depresyon araştırmalarında yaygın kullanımı olan hayvan modellerinin genel özellikleri	16
Tablo 2. Deney grupları ve gruplara uygulanan işlemler	18
Tablo 3. Deney gruplarının deney başlangıcı ve deney sonu ağırlıkları ortalamaları	22
Tablo 4. Farelerin hareketsiz ve hareketli kalma süreleri ortalamaları	23
Tablo 5. Uygulama sonrası kortikosteron düzeyleri ortalamaları	25
Tablo 6. Uygulama sonrası IL-6 düzeyleri	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Depresyonun nörobiyolojisi	10
Şekil 2. Venlafaksin'in kimyasal yapısı	11
Şekil 3. Moklobemid'in kimyasal yapısı	13
Şekil 4. Paroksetin'in kimyasal yapısı	14
Şekil 5. Epigallokateşin gallat'ın kimyasal yapısı	15
Şekil 6. Standart Kafes	17
Şekil 7. Test Düzeneği ve Videomonitorizasyon	19
Şekil 8. Zorlu yüzme testindeki tırmanma yüzme ve hareketsiz kalma davranışları	20
Şekil 9. Tüm gruptaki farelerin uygulama öncesi ve uygulama sonrası ağırlık ortalamaları	23
Şekil 10. Gruplara göre farelerin hareketsiz kalma sürelerine ilişkin veriler	24
Şekil 11. Gruplara göre farelerin hareketli olma sürelerine ilişkin veriler	25
Şekil 12. Deney öncesi ve sonrası ortalama kortikosteron düzeyleri	26
Şekil 13. Deney öncesi ve sonrası ortalama IL-6 düzeyleri	26

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

BDNF	Beyin türevli nörotrofik faktör
SSS	Santral sinir sistemi
CRH	Kortikotropin salıverici hormon
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
EGCG	Epigallokateşin gallat
HPA	Hipotalamik-hipofiz adrenal eksen
DSM-III-DIS	Diagnostic Interview Schedule
ECA	Epidemiologic Catchment Area
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
SLC6A4	Serotonin taşıyıcı reseptör
TH	Tirozin kinaz
TPH 1	Triptofan hidroksilaz 1
COMT	Katekol-o- metiltransferaz
EKT	Elektrokonvulsif tedavi
SSRI	Serotonin geri alım inhibitörü
MAOI	Monoaminooksidaz inhibitörü
OKB	Obsessif Kompulsif Bozukluk
5-HT	Serotonin
EGC	Epigallokateşin
EC	Epikateşin
ECG	Epikateşin gallat
CORT	Kortikosteron
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
IL 6	İnterlökin 6
5-HT	Serotonin
MSS	Merkezi Sinir Sistemi

Simgeler**pg/ml**

Piktogram/mililitre

rpm

Dakikada devir sayısı

mg/kg

Miligram/kilogram

w/w

Ağırlıkca yüzde

Formüller**C₂₂H₁₈O₁₁**

Epigallokateşin

1. ÖZET

Farelerde Oluşturulan Deneysel Depresyon Modelinde Epigallokateşin-Gallat'ın Etkilerinin İncelenmesi

Depresyon yaygın bir hastalık olup, prevansı %5 civarındadır. Depresyon patofizyolojisinde monoamin eksikliği, kortizol yüksekliği, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) eksikliği, glutamat artışı ve inflamasyonun rolü olduğu bildirilmektedir. Bugüne kadar kullanılan ilaçların büyük bir kısmı monoamin eksikliğini gidermek yoluyla antidepresif etkilerini göstermektedir. Depresyonun patofizyolojisinde rolü olduğu ileri sürülen kortizol artışı ve inflamatuvar faktörlerle ilgili henüz etkili bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Epigallokateşin gallat (EGCG), yeşil çayda bulunan flavonoid türevi bir maddedir. Antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Aynı zamanda anksiyolitik etkiye de sahiptir. Bu çalışmada EGCG'in antiinflamatuvar mekanizmalar üzerinden potansiyel antidepresif etkisini araştırmayı planladık.

Bu amaçla çalışmada 7 gruba (n=10) ayrılmış farelerde "Porsolt'un zorlu yüzme testi" uygulanarak EGCG'in etkisini, klasik antidepresan ilaçların (paroksetin, venlafaksin, moklobemid) antidepresif etkileri ile karşılaştırdık. Ayrıca etkili EGCG dozunda (100mg/kg) farelerde tedavi öncesi ve sonrası kortikosteron (insanda kortizol) ve IL-6 düzeylerine bakıldı.

Klasik antidepresanlarla karşılaştırıldığında EGCG'in 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozu anlamlı etki göstermezken, 100 mg/kg dozunun anlamlı düzeyde antidepresif etkili olduğu görülmüştür. Kortikosteron düzeyleri bakımından kontrol ve EGCG 100 mg/kg grupları karşılaştırıldığında (sırasıyla 9387.7 pg/ml ve 6147.0 pg/ml) EGCG 100 grubunda kortikosteron düzeylerinin anlamlı ($p<0.05$) olarak düştüğü gözlemlenmiştir. Benzer şekilde IL-6 düzeyleri bakımından kontrol ve EGCG 100 grupları karşılaştırıldığında (sırasıyla 159.0 pg/ml ve 128.3 pg/ml) EGCG 100 mg/kg grubunda IL-6 düzeyinin anlamlı ($p<0.05$) olarak düştüğü görülmüştür.

Sonuç olarak Porsolt'un zorlu yüzme testinde EGCG'in, kortikosteron ve IL-6 düzeylerindeki düşürücü etkisi bir antidepresan etki olarak yorumlanabilir. Bu potansiyel antidepresan etkiye antiinflamatuvar mekanizmaların aracılık ettiği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: CORT, Epigallokateşin gallat (EGCG), Depresyon, IL-6, Zorunlu Yüzme Testi

2. SUMMARY

Examination of The Effects of Epigallocatechin Gallate in Experimental Depression Model of Mice

Depression is a common disease with a prevalence of around 5%. Monoamine deficiency, cortisol elevation, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) deficiency, glutamate increase, and inflammation have been reported to have roles in the pathophysiology of depression. Most of the drugs used so far have antidepressant effects by eliminating monoamine deficiency. There is no yet effective treatment protocol for cortisol increase and inflammatory factors suggested to play a role in the pathophysiology of depression. Epigallocatechin gallate (EGCG) is a flavonoid derived substance found in green tea. It has been reported in various studies to have anti-inflammatory and antioxidant activity. It also has an anxiolytic effect. In this study, we planned to investigate the potential anti-depressive effect of EGCG on anti-inflammatory mechanisms.

For this purpose, we compared the effect of EGCG with the anti-depressive effects of classical antidepressant drugs (paroxetine, venlafaxin, moclobemide) by applying "Porsolt's forced swim test" in 7 groups (n =10) of mice. In addition, cortisol and IL-6 levels were measured before and after treatment in mice at effective EGCG dose (100 mg/kg).

Compared to classical antidepressants, EGCG showed no significant effect of 25 mg/kg and 50 mg/kg, whereas the 100 mg/kg dose showed a significant anti-depressive effect. Comparison of control and EGCG 100 mg/kg groups (9387.7 pg/ml and 6147.0 pg/ml, respectively) in terms of corticosterone levels showed that corticosterone levels in the EGCG 100 group significantly decreased ($p<0.05$). Similarly, IL-6 levels in the EGCG 100 mg /kg group significantly decreased ($p<0.05$) when the control and EGCG 100 groups (159.0 pg/ml and 128.3 pg/ml, respectively) were compared in terms of IL-6 levels.

In conclusion, decreasing effect of EGCG on corticosterone and IL-6 levels in Porsolt's forced swim test can be interpreted as an antidepressant effect. This potential antidepressant effect may be mediated by anti-inflammatory mechanisms.

Key Words: CORT, Depression, Epigallocatechin-gallate (EGCG), Forced Swimming Test, IL-6

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Major depresyon dünya genelinde bireylerin %17-20'sini etkileyen yaygın psikiyatrik bir hastalıktır. Yaklaşık olarak her yıl bir milyon kişide intihara sebep olduğu tahmin edilmektedir (1). Bu durum toplum üzerine önemli bir sorumluluk yüklemektedir. Dünya Sağlık Örgütü küresel hastalık yükü verilerine göre, 2030 yılında depresyonun uzun süreli malûliyetin ikinci önde gelen nedeni olacağı öngörülmektedir (2). Depresyon tedavisinde uzun yıllardan beri antidepresan ilaçlar kullanılmakla birlikte, bu ilaçların çoğu hastaları tam olarak iyileştirmede başarılı olamamaktadır. Depresyonlu hastaların ancak %33'ü başlangıçtaki antidepresan tedaviye yanıt vermekte, ancak bu da birçok ciddi yan etkiyi beraberinde getirmektedir (3). Son yıllarda antidepresan ilaç araştırmalarında geleneksel bitkisel ürünlere odaklanılmıştır. Doğal ürünlerin (özellikle bitki polifenoller) sağlıklı yaşamın sürdürülmesi ve hastalıkların tedavisi için tamamlayıcı olarak kullanılmasına giderek ilgi artmaktadır (4, 5). Biyolojik olarak aktif olan polifenoller nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarda hücre büyümesi ve proliferasyonunun düzenlenmesi, enzimatik aktivite ve hücresel sinyal kaskatlarını etkilemektedir (6, 7).

Yeşil çay (*Camellia sinensis*) Türkiye ve dünyada en popüler içeceklerden biridir. Literatürde gelişmelerle artan kanıtlar, yeşil çayın antistres, antikanser ve antioksidan gibi sağlıkla ilgili çok sayıda faydası olduğuna işaret etmektedir. Yeşil çaydaki polifenoller (kateşinler gubu şeklinde adlandırılır) taze kurutulmuş yaprağın %30'unu içermektedir. Bunlar yeşil çayın faydalı etkilerine katkıda bulunan en önemli maddelerdir (8). Yeşil çay aktif polifenol olarak esasen epigallokateşin-3-gallat (EGCG), epigallokateşin (EGC), epikateşin 3- gallat (ECG) ve epikateşin içermektedir.

Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda yüksek miktarlarda yeşil çay tüketen yaşlı Japonlarda depresif semptomların prevalansının azaldığı gözlemlenmiştir (9). Diğer taraftan stresin depresif bozukluklardan sorumlu en önemli faktörlerden biri olduğu da çok iyi bilinmektedir. Strese verilen cevapda, önce hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salıverilmesi uyarılır, takiben adrenal bezden steroidlerin (insanda kortizol, rodentlerde kortikosteron) salıverilmesi yoluyla hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksta hiperaktiviteye neden olur (10, 11). Strese maruziyet veya depresyon erişkin hipokampüste nöronal atrofiyi indükler ve bu olay

depresyon patolojisinde görülen moleküler değişikliklere katkıda bulunur (12, 13). Depresyonlu bireylerde hipokampal hacim azalması, hipotalamik-hipofiz adrenal ekseninin (HPA) bozulması gibi faktörler rol oynamaktadır (14).

Öte yandan nörotrofik faktörler içerisinde depresyonla doğrudan ilişkisi olduğu öne sürülen beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) dir. Hipokampus ve prefrontal korteks gibi yapılarda BDNF'ün azalması ve glutamat miktarının artması sırasıyla nöroenezisin azalmasına ve eksitotoksitenin artmasına yol açarak depresyona sebep olmaktadır (15). Ayrıca depresyonlu hastalarda periferik kanda ve santral sinir sisteminde (SSS) artmış olan sitokinler duygudurum ile ilgili yapılardan nöroendokrin fonksiyonları ve nöroplastisiteyi etkileyerek depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir. İnflamasyona bağlı gelişen oksidatif stres glutamat aktivitesinde artışa yol açarak eksitotoksititeye ve glial hücre kaybına neden olur. Diğer taraftan sitokinler kortikotropin salıverici hormon (CRH)'u stimüle eder. Buna bağlı olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol salınımı artar (16). Dolayısı ile BDNF eksikliğinde olduğu gibi oksidatif streste kortizol ve sitokin düzeylerini artırarak prefrontal korteks ve hipokampusta glutamat eksitotoksitesine bağlı nöronal dejenerasyon oluşmaktadır (17).

Bu bulgulara dayanarak mevcut çalışmada, yeşil çay içerisinde bulunan en önemli polifenollerden epigallokateşin-3-gallat'ın antidepresan benzeri etkilerini farelerde "zorunlu yüzme testi" depresyon modeli üzerinde araştırılmasını planladık. Bununla birlikte kortikosteron ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerine bakarak epigallokateşin-3-gallat'ın potansiyel etki mekanizmasını incelemeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Depresyonun Tanımı

Sağlıklı insanlar istenmeyen ya da problemli durumlar olduğunda; karamsarlık, sıkıntı, üzüntü ve keder gibi hissi tepkiler verirler. Bu hislerin tümüne depresif duygular adı verilir. Depresif duygular yaşamın doğal yapısının içerisinde yer alır ve çoğu durumda kendiliğinden kaybolurlar. Majör depresyon, beyni etkileyen önemli bir hastalıktır. Beyindeki belirli bölgelerde meydana gelen kimyasal dengesizliğin hastalığın başlangıcından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bir hastalık teşhisi konması için şikayetlerin en az iki hafta devam etmesi ve hastaların mesleki-sosyal yaşantılarını önemli ölçüde etkilemesi gerekir. Bu durumda patolojik bir duygudurum bozukluğu olarak tanımlanabilir. Duygudurum, içten gelen, kişinin ve dünyanın algısını değiştiren etkili ve sürekli duygusal bir deneyimdir. Duygudurum normal, yüksek veya depresif olabilir. Depresyon, duygudurumun çökkün hali olarak görülür ve mutsuzluk, insanların üzüntü gibi olumsuz gelişmelere yönelik olağan tepkilerinin bir parçasıdır. Mutsuzluk ve hüznün, depresyondaki duygulanımın beklenenden uzun sürmesi halinde, koşulların zorluğuna orantısız ise veya bir kişinin kontrolü dışındaysa depresif duyguduruma ait bir semptom olabilir. Çeşitli fiziksel hastalıklarda ve farklı psikiyatrik sendromlar sırasında çökkün ruh hali meydana gelebilir (18). Beck, depresyonun psikolojik yapısını açıklamak için zihinsel üçlü (cognitive triad) özgül kavramını ileri sürmüştür (19). Zihinsel üçlü kavramında hasta, gelecek yaşamı ve özel durumu ile ilgili deneyimlerini öngören üç ana zihinsel biçimden oluşur. Bunların birinci kısmı, kişinin kendisi hakkında negatif görünümüdür. Kişi kendini hatalı, eksik, hastalıklı ya da mahrum bir kişi olarak görür. Tüm tatsız tecrübelerini kendi psikolojik, ahlaki ya da fiziki yanılsamalarına isnat etmeyi düşünür. Kişi bu hataları kaynaklı beğenilmeyen ve değer verilmeyen bir kişilik olduğuna inanır. Bu yüzden kendisini fazlaca eleştirme eğilimindedir (19). Ogun bir kişilik yapısına ulaşmak için gerekli niteliklerin kendisinde bulunmadığına inanır. Zihinsel üçlünün ikinci bölümü depresyondaki hastanın deneyimlerini negatif olarak düşünme isteğinden oluşur. Hasta yaşadığı çevreyi kendi üstüne çok fazla istekler olan ve/veya hayat gayesine ulaşmak için başa çıkamayacağı sorunların olduğu bir durumda görür. Çevresindeki tüm ortamla bağlantılarını, bu bağlantılar malubiyeti veya eksikliği hatırlatıyormuş gibi yanlış tabir eder. Hastanın çevreyi nasıl olumsuz bir şekilde yapılandırdığı gözlenirse, bu olumsuz

yanlış yorumlamaları görmek mümkün olur. Bu olumsuz yorumların alternatif yorumları da vardır. Eğer depresif kişi daha az olumsuz alternatif açıklamalar konusunda ikna edilebilirse, daha önce yapmış olduğu olumsuz yorumlamaların yanlış olduğunun farkına varabilir. Bilişsel üçlünün üçüncü kısmı geleceğe dair negatif görüşlerden ibarettir. Depresyona maruz kalan kişi, yaşadığı zorlukların ya da problemlerin ebediyen devam edeceğini düşünür. Sıkıntıların, yaşamsal engellerin ve eksikliklerin sürekli olacağını veya yakın gelecekte spesifik bir vazife üstlendiğini düşündüğü zaman, bu vazifeyi başaramayacağını düşünür (19). Bunun karşılığında üzüntü veya boşluk hissi, çevreye karşı ilgisizlik, aşırı yemek yeme veya tam tersi durumlar, uykusuzluk veya çok uyku uyumak, kişinin kendini yorgun hissetmesi, umutsuz, asabiyet, endişeli ve/veya suçlu hissetmek, ağrılar, baş ağrıları, kas tutulmaları veya gastrointestinal sistem bozuklukları ile ölüm veya kendini öldürme fikri gibi psikolojik ve fiziksel semptomlar ortaya çıkar.

Tüm ciddiyetine rağmen depresyon ciddi olarak teşhis ve tedavi edilemeyebilir. Bu da hasta ve yakınları için ciddi sonuçlar ortaya çıkarır. Depresyonun kalp hastalıkları, felç ve şeker hastalığı gibi diğer patolojik olguların belirmesinde etkili olduğu ve çoğu süregelen hastalıkların gidişini ağırlaştırdığı görülmüştür. Bütün sebepler kaynaklı, kişilerin depresyonu diğer basit hastalıklardan ayrı tutması, erkenden teşhis edilerek tedavi edilmesi özellikle önem taşımaktadır (18).

4.2. Depresyonun Etiyopatogenezi

Bugün bilhassa moleküler biyoloji ve beyin görüntüleme metodlarındaki ilerlemeler sonucu bir hayli gelişim göstermiştir. Asırlardır araştırılan depresyonla ilgili kaynaklar çoğaldıkça, etiyolojisi ile ilgili birtakım fikirler ortaya atılmış, birçok çalışmalar ortaya konulmuştur. Hastalık ile ilgili araştırmalar 20. yy'ın ikinci bölümünde ileri derecede artmıştır. Hedeflenen depresyonun patogenezinin açıklığa kavuşturulması sonucu, klinik bulgularla bağlantılandırılması ve depresyonun tedavisi için yeni fırsatlar sağlamıştır (20). Bugün depresyonun etiyolojisi henüz bütünüyle ortaya çıkarılamamış olsada, meydana gelme sebepleri psikososyal, genetik ve biyolojik etkenlerle bağdaştırılmaktadır. Depresyonun bugün bilinen biyolojik ve genetik temelleri aydınlatılmadan önce etiyolojisi yalnızca psikolojik kuramlarla açıklanmaya çalışılmıştır (21).

Depresyonun meydana gelme nedenlerini iki ana başlık altında toplamak mümkündür; genetik görüşler ve biyolojik görüşler (21).

4.2.1. Genetik Görüşler

Görülme sıklığına ait yapılan çalışmalar depresyonun %33 genetik kökenli olduğunu göstermektedir. Depresif bozuklukların genetik geçişine ait kanıtlar aile, evlatlık ve ikiz çalışmalarının sonuçlarından elde edilmektedir. Lyons ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada majör depresyonun belirtilerinin gelişiminde çeşitli kalıtsal faktörlerin de rol aldığı, hafif hastalarda çevresel faktörlerin etkili olduğu görülürken, şiddetli depresyon vakalarında kalıtsal riskin öneminin arttığını göstermiştir (22). Depresyon gelişiminde cinsiyet farklılığı genetik aktarımda da etkilidir. Bu durumun kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Erkeklerde ve kadınlarda majör depresyon riskinde değişik etkilere sahip genlerin varlığı gösterilmiştir (23, 24). Genetik faktörler depresyonda oldukça önemli bulunurken, geçişin nasıl olduğu açıklanamamıştır. X'e bağlı otozomal baskın bir geçiş yolu bir hipotezle açıklansa bile, bu hipotezi doğru bulmayan pekçok yayın vardır. Depresyonun genetik olarak taşınmasında, olası gen çalışmaları ise yoğunlukla serotonin taşıyıcı (SLC6A4), 5-HT2A reseptörü (5HTR2A), tirozin hidroksilaz (TH), triptofan hidroksilaz 1 (TPH1), katekol-O-metiltransferaz (COMT) gibi protein ve enzimleri belirleyen genlerdeki işlevsel farklılıklara yoğunlaşmaktadır (25).

4.2.2. Biyolojik Görüşler

Depresyonun biyolojik etiyolojisi ile ilgili ilk teori 1970'lerde geliştirilen "monoamin hipotezi" dir. Bu hipotez depresyonun üç monoamin nörotransmitterinin (noradrenalin, dopamin ve serotonin) yetersizliğinden kaynaklandığını göstermektedir (26). Monoamin hipotezi, bu üç biyojenik aminin bir veya daha fazlasındaki eksikliğin ve dolayısıyla bunların işlevlerinin azaltılması veya bu reseptörlerin sayısındaki ve duyarlılığındaki artışın depresyonun etyopatogenezini oluşturduğu fikrini savunmaktadır (27, 28). Nörotransmitterleri tüketen belirli ilaçlar, bu kavramın kanıtı olarak da bilinirler ve depresyona neden olabilirler. Hipotez sırasında depresyonun tedavisinde kullanılan antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri), bu nörotransmitterleri güçlendiren farmakolojik etkilere sahiptir. Bu nedenle, tasarlanan monoamin nörotransmitterlerinin "normal" miktarı belki de

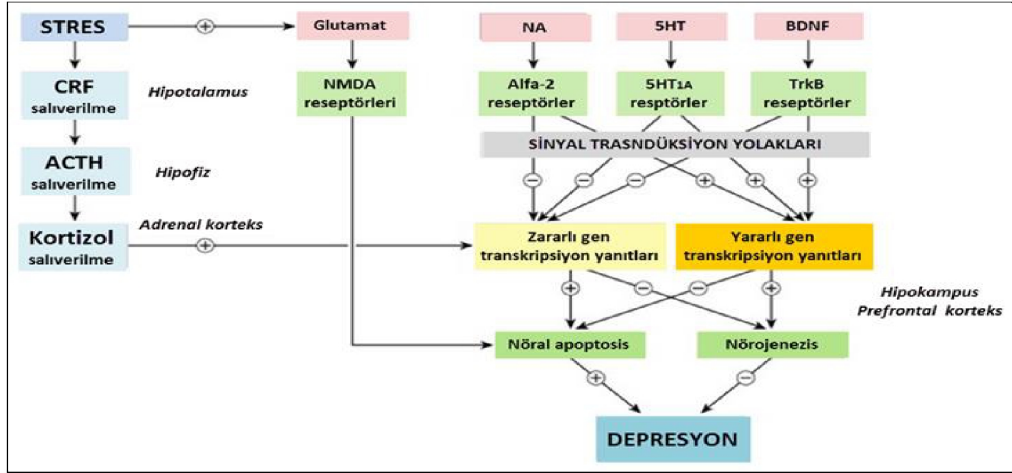
bilinmeyen bir hastalık süreci, stres veya ilaçlarla tüketilir ve depresyon semptomlarına yol açar. Bu hipotezden pek çok yeni görüş geliştirilmiştir. Bu görüşlerden birinde, birden fazla hücre içi sinyal entegrasyonu vurgulanmaktadır. Hücre içi sinyal iletimi ve gen ekspresyonundaki anormalliklerin depresyon fizyolojisinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir.

İkinci hipotez ise beyinde duygudurum ile ilgili yapılardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle ilgilidir. Yaygın olarak ele alınan bu biyolojik konu hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenidir. Majör depresyonda, HPA ekseninde çeşitli değişiklikler saptanmıştır. HPA eksen fonksiyonlarını incelemek için kullanılan deksametazon supresyon testi, endokrin değişiklikleri ortaya çıkarmak için klinik psikiyatride en çok çalışılan biyolojik testtir (29). Depresyonlu bireylerde hipokampal hacim azalması, hipotalamik-hipofiz adrenal ekseninin (HPA) bozulması gibi faktörler rol oynamaktadır.

Üçüncü hipotez ise nörotrofin hipotezidir. Nörotrofik faktörler içerisinde depresyonla doğrudan ilişkisi olduğu öne sürülen BDNF'dir. Hipokampus ve prefrontal korteks gibi yapılarda BDNF'ün azalması ve glutamat miktarının artması sırasıyla nöroenezisin azalmasına ve eksitotoksitenin artmasına yol açarak depresyona sebep olmaktadır (30).

En son ileri sürülen hipotezlerden biri de inflamatuvar ve oksidatif stres hipotezidir. Bu hipoteze göre depresyonlu hastalarda periferik kanda ve SSS'de artmış olan sitokinlerin, duygudurum ile ilgili yapılardan nöroendokrin fonksiyonları ve nöroplastiteyi etkileyerek depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir.

İnflamasyona bağlı gelişen oksidatif stres glutamat aktivitesinde artışa yol açarak eksitotoksiteye ve glial hücre kaybına neden olur. Diğer taraftan sitokinler kortikotropin salıverici hormon (CRH)'u stimüle eder. Buna bağlı olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol salınımı artar (16, 31). Dolayısı ile BDNF eksikliğinde olduğu gibi oksidatif streste kortizol ve sitokin düzeylerini artırarak prefrontal korteks ve hipokampusta glutamat eksitotoksitesine bağlı nöronal dejenerasyona yol açar (32), (Şekil 1).



Şekil 1. Depresyonun nörobiyolojisi (Rank & Dale's Pharmacology, 2011)

4.2.3. Nöroplastisite

Nöroplastisite terimi, beyindeki nöronlara ve bu nöronlar tarafından üretilen farklı çevresel uyarılara bağlı olarak, sinapsların yapısal özelliklerinde ve işlevlerinde meydana gelen değişiklikler anlamına gelir. Bu değişiklikler, öğrenme gibi önemli merkezi fonksiyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır, stres altında ortaya çıkabilir ve başta depresyon olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açabilirler. Nöroplastisite ile, dendritlerdeki dallanmayı ve uzunlamasına yöndeki uzamayı, yeni sinapsların oluşumunu, mevcut sinapsların aktivitesinin değişmesini, yeni nöronların oluşumunu ve mevcut nöronların hayatta kalmasını ve stres altındaki bozunmaya direnci artırmak mümkündür (33, 34).

Nöroenez yeni nöronların oluşumudur. Nöroenez en sık hipokampus ve koku merkezinde meydana gelmektedir. Özellikle hipokampus ile ilgili yapılan araştırmalarda her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampus hacminde ve nörojenezinde bir artış görülmüştür. Sürekli stres durumunda, hipokampus hacminde ve hipokampus nöronlarının nörojenezinde bir azalma olduğu tespit edilmiştir (35).

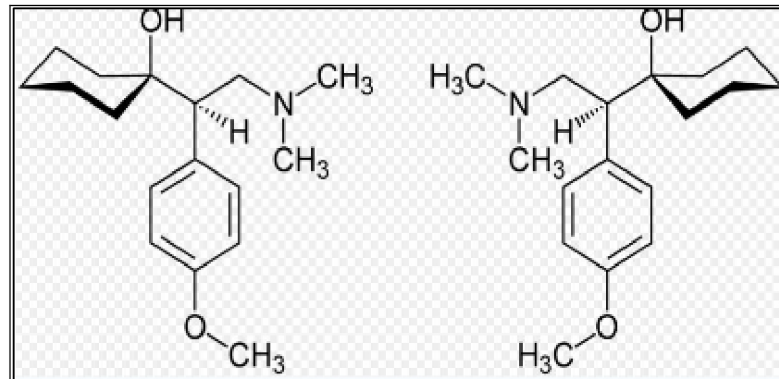
4.3. Depresyonun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Depresyon beden patolojisi için bir cevap oluşturmamaktadır ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Depresyon semptomları kişinin yaşam biçimini kati bir şekilde değiştiriyorsa kesinlikle tedavi edilmelidir. Depresyon etyopatogenezinde yer alan

monoamin hipotezi, psikofarmakolojik tedavilerin başlangıç noktasını oluşturmaktadır. Tüm antidepresan ilaçları tedavide kullanılan reseptörler ve enzim düzeyindeki akut farmakolojik etkisi monoamin hipotezinde üç monoamin (dopamin, serotonin, norepinefrin) modülasyonunu sağlamayı amaçlar. Tüm aktif antidepresanlar monoaminlerin bir veya daha fazlasının sinaptik etkisini artırır. Monoamin taşınımının bu farmakolojik etkisi depresyonun monoamin yoksunluğunun bir formu olduğu ve etkili antidepresanların bu şekilde depresyonu azaltmaya yardımcı olduğu monoamin hipotezi ile tutarlıdır. Antidepresan kullanımı ile bazı beyin bölgelerinde monoamin seviyeleri kolayca yükselir (36). Depresyon tedavisinde; antidepresan ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz engelleyicileri, selektif serotonin geri alım engelleyicileri, serotonin norepinefrin geri alım engelleyicileri, norepinefrin ve dopamin geri alım engelleyicileri, seçici norepinefrin geri alım engelleyicileri, serotonin ve norepinefrin disinhibitörleri olan $\alpha 2$ antagonistler, serotonin antagonistleri/ geri alım engelleyicileri, melatonin agonistleri), trimonoaminerjik modulatorler (östrojen, L-metilfolat, S-adenozin-metionin, trioid hormonu, lityum) ayrıca psikoterapi ve somatik tedaviler (elektrokonvulsif tedaviler, yineleyici transkranyal manyetik uyarım, derin beyin uyarımı, vagal sinir uyarımı, ışık tedavisi, uyku yoksunluğu tedavisi) ile bunların kombinasyonu olan ilaç ve psikoterapi birlikte uygulanabilmektedir (37).

4.3.1. Venlafaksin

Venlafaksin, feniletilamin yapısıyla 1981 yılında “Wyeth-Ayerst Araştırma” tarafından keşfedildiğinde etki düzeninin öteki antidepresanlardan ayrı, farklı, daha etkin ve bu grup içerisinde bulunan yegâne antidepresan ilacı idi (Şekil 2).



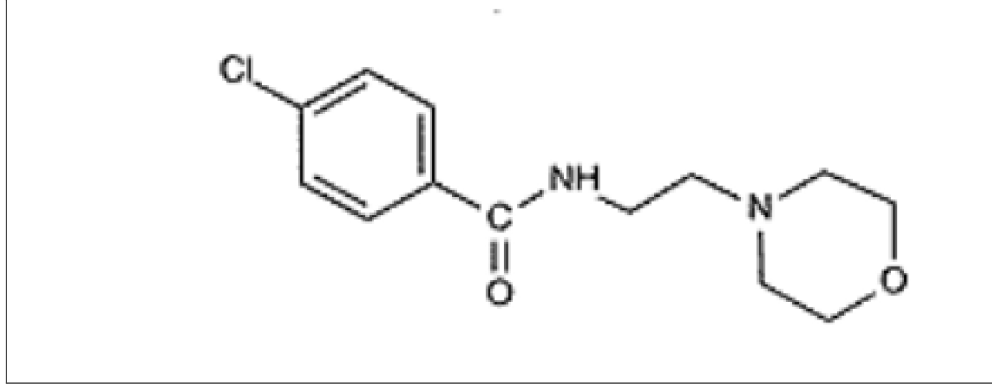
Şekil 2. Venlafaksin'in kimyasal yapısı

Aynı zamanda, etkinin daha kısa bir süre içinde ortaya çıkması ve şiddetli depresyonlu melankolik hastalarda özellikle aktif olması, bir başka özelliği olarak ortaya çıkmaktaydı. Venlafaksin, yakın bir sürede süratle yayılan serotonin geri alım engelleyici (SSRI)'leri diye adlandırılan ilaçlardan daha değişik serotonin geri alım engelleyici tesirinden başka, noradrenalin ve bir miktarda dopamin geri alım engelleyici tesirinin de olması sebebiyle "serotonin-noradrenalin geri alım engelleyicileri" olarak adlandırılan ilaç grubu içerisinde sınıflandırılan bir antidepresandır (Şekil 2). Venlafaksin gastrointestinal kanaldan emilir ve yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Karaciğer ve böbreklerden itrah edilir. Karaciğerde sitokrom P450 I1D6 enzimi ile metabolize olsa da bu enzimi diğer antidepresanlar (örneğin fluoksetin veya paroksetin vb.) kadar tesir etmediğinden, bu yoldan metabolize olan başka ilaçlarla geçimliliği de oldukça azdır. Budan dolayı diğerlerinden daha güvenilir bir ilaçtır (38). Etkin olan tek metaboliti 0-desmetilvenlafaksin'in tesiri venlafaksin ile benzerlik gösterir, ancak yarı ömrü daha fazladır (11 saat). Gerek venlafaksin gerekse başlıca aktif metaboliti olan 0-desmetilvenlafaksin, serotonin ve noradrenalin geri alımını güçlü bir biçimde inhibe eder ve dopamine daha az etki eder (38, 39).

4.3.2. Moklobemid

Depresyon tedavisinde etkili olduğu anlaşılan ilk ilaçlar geri dönüşümlü monoaminooksidaz engelleyicileri (MAOI) olduğu halde, bu ilaçların trisiklik antidepresanlardan daha zayıf etkili oldukları ileri sürülmüştür. Bu zayıf etkinlik ve tiramin içeren gıdalarla etkileşim sonucu görülen hipertansiyon krizleri nedeniyle MAOI kullanımı atipik depresyon tedavisi ile sınırlı kalmıştır. Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda elde edilen veriler MAOI ilaçlarının, tedaviye dirençli depresyonlar (örneğin trisiklik antidepresanlara cevap vermeyenler), atipik depresyonlar (hipokondriak, histrionik özellikleri olan alt grup), fobiler, panik bozukluğu ve anksiyete durumlarında çok etkili olduklarını göstermektedir (40). Moklobemid (p-kloro-N- [2-morfolino] etil benamid) ilk olarak 1972'de İsviçre'nin Basel kentinde sentezlenmiştir (Şekil 3). Bu kombinasyon antihiperlipidemik madde olarak geliştirilmesine karşın etkinlik göstermemiş ve SSS'de MAO enzim inhibisyonu etkileri tespit edilerek tedaviye katılmıştır (41). Moklobemid etkili ve iyi dayanılabilen bir geri dönüşümlü, selektif monoamin oksidaz A engelleyicisi antidepresandır. Karaciğerden

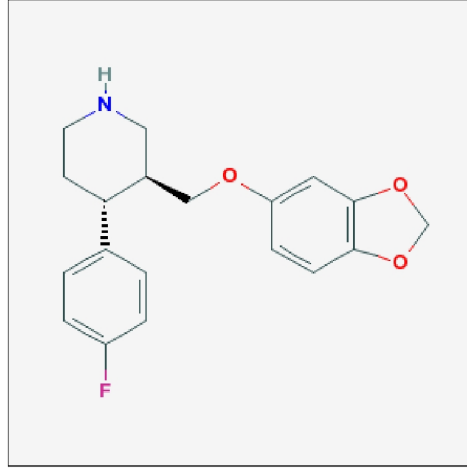
oksidatif biyotransformasyon ile atılır ve belli bir kısım ilaçlarla etkilenme ortaya çıkarır. (42, 43).



Şekil 3. Moklobemid'in kimyasal yapısı

4.3.3. Paroksetin

Paroksetin, kuvvetli ve seçici bir 5-hidroksitriptamin serotonin (5-HT) geri alım inhibitörüdür. Depresyon, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve panik bozuklukların tedavi edilmesindeki etkinin beyin hücrelerindeki 5-HT geri alımında yürüttüğü özellikli engelleme ile alakalı bulunduğu sanılmaktadır. Paroksetinin trisiklik, tetrasiklik ve kullanılan öteki antidepresanlarla kimyasal bir benzerliği bulunmamaktadır. Paroksetinin muskarinik kolinerjik reseptörlere ilgisi oldukça azdır. Ortaya çıkan seçici etki ile in vitro araştırmalar trisiklik antidepresanlardan değişik şekilde paroksetinin alfa 1, alfa 2, beta-adrenoseptör, dopamin, 5-HT₁, 5-HT₂ ve histamin (H₁) reseptörlerine ilgisinin de yetersiz olduğu görülmüştür (44). Bu in vitro araştırmalarda post-sinaptik reseptörlerde etkileşimde bulunmaması, in vivo araştırmalarda ise MSS depresan ve hipotansif etkilerinin olmadığı kanıtlanmıştır. Paroksetin psikomotor yetenekleri değiştirmez, alkolün depresan tesirini yükseltmez (44). Şekil 4'de paroksetinin kimyasal yapısı görülmektedir.



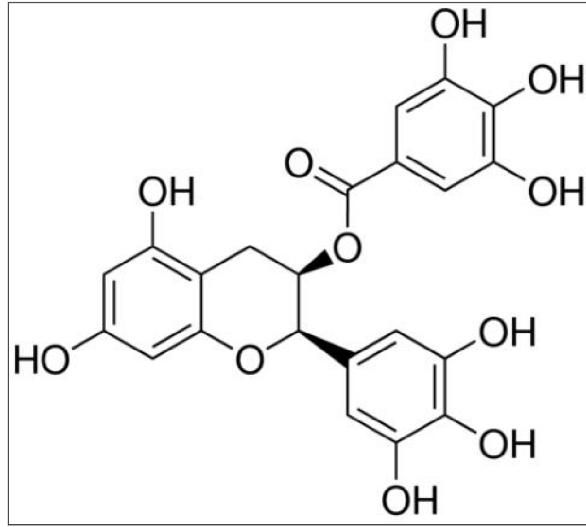
Şekil 4. Paroksetin'in kimyasal yapısı

Paroksetin oral kullanımda oldukça iyi bir emilim gösterir ve birinci akış metabolizmasına girer. Birinci akış metabolizmasından dolayı sistemik dolaşımda paroksetin dozu gastrointestinal yolda emilen dozdan daha azdır. Fazla miktardaki tek dozlar ve çoklu doz miktarı ile vücudun etkilendiği ilaç miktarı arttıkça birinci akış tesiri cüzi miktarda doyar ve plazma klerensi azalır. Paroksetinin en önemli metabolitleri süratle itrah edilen polar ve konjüge oksidasyon ve metilasyon metabolitleridir. Bu metabolitlerin farmakolojik etkileri bulunmadığından, paroksetinin tedavi edici tesirlerine katıldıkları düşünülemez. Metabolizma paroksetinin nöronal 5-HT geri emilimi sistemindeki selektif tesirini değiştirmez. İlaç miktarının %2'sinden azı değişikliğe uğramadan, %64'ü ise metabolitler halinde idrar yoluyla itrah edilir. Dozun %36'sı muhtemelen safra ile feçes ile itrah edilirki bu miktarın değişikliğe uğramamış paroksetin bölümü toplam ilaç miktarının %1'inden az miktardadır. Böylelikle paroksetinin aşağı yukarı tamamına yakını metabolizma ile itrah edilir. Metabolik itrah iki evrelidir; ilkinde birinci akış metabolizmasından geçer ve daha sonra paroksetinin sistemik itrahı ile denetlenir. Eliminasyon yarı ömrü farklılık göstermesine rağmen genellikle bir gün dür (44).

4.3.4. Epigallokateşin Gallat

Polifenoller, fenolik asitler ve flavonoidler olarak iki küme ile tarif edilir. Flavanoller ve flavonoller, çayın bileşiminde bulunan flavanoloidlerin başlıcalarıdır. Yeşil çay bilhassa kateşinler ve kateşin çeşitlerini barındıran flavonoidleri yüksek

miktarda barındırır (kuru ağırlık olarak %30). Epigallokateşin gallat (EGCG), epigallokateşin (EGC), epikateşin (EC) ve epikateşin gallat (ECG) yeşil çayın içerdiği esas çeşitleridir (45). *Camellia sinensis* yapraklarından elde edilen yeşil çayda bulunan EGCG, epigallokateşin ve gallik asitin esteridir. Kateşinler polifenol grubundan en çok çayda olmak üzere şarap, meyve ve çikolatada bulunan flavonollerdir. Epigallokateşin gallat $C_{22}H_{18}O_{11}$ kimyasal yapısında olan bir esterdir (Şekil 5).



Şekil 5. Epigallokateşin gallat'ın kimyasal yapısı

Yeşil çay yaprakları yaklaşık %10-30 (w/w) polifenol ve %2-4 (w/w) kafein içerir. Yeşil çay yapraklarında bulunan kateşinlerin (toplam polifenollerin %48-55'i) içerisinde EGCG baskındır. EGCG dopamin reseptörlerinde tekrarlanan morfin uygulamasından sonra lokomotor duyarlılığı inhibe eder. Aynı zamanda EGCG anti-dopaminerjik aktiviteye sahiptir (46). Kateşinler yeşil çay yapraklarındaki kuru ağırlığın %30'unu oluşturarak çayın yararlı ana biyoaktif bileşenlerini oluşturur. Kateşinlerle ilgili yapılan araştırmalarda doğal antioksidan aktiviteleri nedeniyle antistres, antikanser, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu ileri sürülmüştür (47, 48).

4.4. Deneysel Depresyon Modeli

Depresyon nörobiyolojisi ve antidepresan aksiyon mekanizmaları alanlarında çok sayıda çalışma yapılmış ancak insan nöronal süreçleri ile ilgili çalışma teknikleri

sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan klinik öncesi araştırmalar hem depresyonda nöronal işleyişin farklı yönleri hakkındaki bilgimizi artırmış hem de antidepresan tedavinin geliştirilmesi için yeni hedefler sağlamıştır (49). Bu amaçla hayvanlarda, depresyon ve antidepresan etkileri ortaya çıkarmak için birtakım modeller geliştirilmiştir. Fakat insanda görülen semptomların tamamen aynılarının deney hayvanlarında oluşturulabildiği bir deneysel model bulunmamaktadır (50).

Depresyon modellerinde deney hayvanında şiddetli depresif semptomların biri veya birkaçına neden olabilecek stres yaratıcı işlemler (elektrik şoku uygulama, hareketlerinin kısıtlanması, suya daldırma) uygulanır. Sosyal izolasyon ile depresif yanıtlar oluşturulabilir. Limbik sistemde lezyon oluşturarak depresyon ile ilişkili belirtiler ortaya çıkartılabilir (51). Bu çalışmada suya daldırma olarak tanımlanan zorunlu yüzme testi kullanılmıştır. Başar ve Ertuğrul (2005) depresyon araştırmalarında yaygın kullanımı olan hayvan modellerini genel özellikleri yönünden karşılaştırmış ve zorunlu yüzme testinin diğerlerine göre daha güvenilir ve geçerliliği olduğunu belirtmişlerdir (52). Tablo 1’de depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modellerinin yaygınlığı ve genel özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 1. Depresyon araştırmalarında yaygın kullanımı olan hayvan modellerinin genel özellikleri (Başar ve Ertuğrul’dan, 52).

Hayvan Modeli	Güvenirliği	Öngörücü geçerliği	Yapısal geçerliği	Uygulama kolaylığı
Rezerpin etkisi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Apomorfine bağlı hipotermi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Zorlu yüzme testi	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek
Kuyruktan asma testi	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek
Öğrenilmiş çaresizlik	Orta	Yüksek	Orta	Orta
Olfaktör bulbektomi	Yüksek	Yüksek	Düşük	Orta

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 08.02.2017 tarih ve 53488718-162 sayılı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

5.2. Deney Hayvanları

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Cerrahi Araştırmalar Merkezi Laboratuvarında üretilen 2-5 aylık Swiss Albino türü 25-39 g ağırlığında toplam 70 adet erkek/dişi fare kullanılmıştır.

5.3. Çevre Koşulları

Fareler standart laboratuvar koşullarında 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta, 22 ± 2 °C sabit ısıda, %45-%55 nem oranında ve aynı ortamda tutulmuş, su ve yemleri *ad libitum* olarak sunulmuştur. Deney sırasında temastan doğacak huzursuzluğu en aza indirmek için fareler deney başlangıcına kadar el temasına alıştırmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Standart Kafes

5.4. Deney Grupları

Deney hayvanları yedi gün boyunca ortama alıştırdıldıktan sonra rastgele yedi gruba ayrılmıştır. Tablo 2’de deney grupları ve bu gruplara uygulanan işlemler görülmektedir.

Tablo 2. Deney Grupları ve Gruplara Uygulanan İşlemler

Grup adı (n=10)	Verilen ilaç	Doz ve veriliş yolu	Verildiği süre
Grup 1 (Kontrol)	Salin	Oral Gavaj	15 gün
Grup 2	EGCG	25 mg/kg- Oral Gavaj	15 gün
Grup 3	EGCG	50 mg/kg- Oral Gavaj	15 gün
Grup 4	EGCG	100 mg/kg- Oral Gavaj	15 gün
Grup 5	Venlafaksin	25 mg/kg- Oral Gavaj	15 gün
Grup 6	Moklobemid	100 mg/kg- Oral Gavaj	15 gün
Grup 7	Paroksetin	4 mg/kg- Oral Gavaj	15 gün

5.5. Zorlu Yüzme Testinin Yapılışı ve Skorlama

Son dozdan bir gün önce, 40 cm yükseklikte 25 cm çapında 30 cm yüksekliğinde ve içinde 23-25 °C musluk suyu bulunan tanka tek olarak konulmuş, 15 dakika suda zaman geçirmeleri sağlanmıştır. Fareler tanktan alındıktan sonra kurularak üstünde ısı lambası bulunan kafeslerine koyulmuştur. Her bir fare suya konulmadan önce tanktaki su değiştirilmiştir. Bu alıştırmadan 24 saat ve son doz uygulandıktan 30 dakika sonra 6 dakikalık zorlu yüzme testi yapılmış ve farelerin suya temasının 2. dakikasını takip eden 4 dakikalık (240 saniye) süre yüksek çözünürlüklü kamera ile kaydedilmiştir (Sony HDR-CX116E full HD). Sudan çıkarılan fare kurulanıp kafesine koyulmuştur. Tarif edilen yöntem tüm hayvanlara aynı şekilde uygulanmıştır (47, 48). Ardından kamera kayıtları üzerinden yüzme ve hareketsiz kalma süreleri tarafsız bir gözlemci tarafından 5 saniyelik bölümler ile skorlama (yüzme ve hareketsizlik) yapılarak hesaplanmıştır. Hareketsiz kalma, sadece kafasını suyun üzerinde tutmak için hareketsiz yüzdüğü, çabalamanın ve kaçış davranışlarının olmadığı durum, hareketli kalma ise dalma, tırmanma ve yüzme hareketleri ile belirgin durum olarak tanımlanmıştır. Farelerin başını suyun üzerinde tutabilmek için yaptıkları çok küçük hareketler ve suyun üzerinde hareketsiz duruşları hareketsizlik olarak sonuca eklenmiştir. Yüzme, hayvanın kafasını suyun üstünde tutmak için gerekenden daha fazlasını yaptığı, su tankını boydan boya geçtiği, yatay olarak yüzdüğü aktif hareket olarak tanımlanmıştır (53-57). Şekil 7’de test düzeneği ve videomonitorizasyon görülmektedir.



Şekil 7. Test Düzenegi ve videomonitorizasyon

5.6. Deneyde Kullanılan İlaçlar

Çalışmamızda Epigallokateşin Gallat (E4143 SIGMA- ALDRICH, Saint Luis, Missouri, USA) 25mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg olarak distile su içerisinde çözündürülerek hazırlanmıştır. Kullanılmadığı zamanlarda 2-8⁰ C de saklanmıştır. Venlafaksin, distile su içerisinde eritilmiş ve 25 mg/kg dozunda oral yolla uygulanmıştır (58). Moklobemid, 100 mg/kg dozda olacak şekilde distile su ile eritilmiş ve oral olarak uygulanmıştır (59). Paroksetin distile su ile eritilerek 4 mg/kg dozda olacak şekilde oral uygulanmıştır (60, 61). Oral ilaç verilmesi için 1 ml/kg hacimde oral gavaj metodu ile ve hergün saat 9.00-12.00 saatleri arasında uygulanmıştır.

5.7. Deney Protokolü

Swiss Albino türünde toplam 70 adet erkek/dişi fare, denemeden önce araştırmacıya ve araştırma ortamına alıştırdıktan sonra yedi gruba rastgele atanmış farelerin başlangıç ağırlıkları ölçülmüş, ardından ilacın uygun dozları hesaplanmıştır. Deneylere başlamadan önce oral EGCG (100mg/kg) dozunda verilen üç dişi ve üç erkek fare rota rod testine (MAY RR9701 Animal Rotarod) tabi tutularak EGCG'nin lokomotor aktivite etkisi değerlendirildi. Daha sonra ilaçlar 14 gün oral gavaj ile uygulanmıştır. Son dozdan bir gün önce, farelerin alışması için 15 dakika boyunca

yüzmesine izin verilmiş, sonra fareler kurularak üzerinde ısı lambası olan kafeslerine konulmuştur. Farelerin ağırlıkları, son doz uygulamasından bir saat sonra ölçülmüş ve altı dakikalık yüzme testi gerçekleştirilmiştir. Tüm uygulamalar video kamera ile kaydedildikten ve deney tamamladıktan sonra, yüzme ve hareketsiz kalma zamanı, kayıtların 2. ve 6. dakikaları arasında gruplara kör olan bir araştırmacı tarafından beş saniyelik aralıklarla hesaplanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Zorlu yüzme testindeki tırmanma, yüzme ve hareketsiz kalma davranışları

Deney sonunda kontrol grubu ve EGCG 100 grubu fareler hızla kesildikten sonra gövde kanı (yaklaşık 1-1.5 ml) buzda ısısı düşürülmüş, heparinize edilmiş santrifüj tüplerine konulmuş ve serum ayırmak için santrifüj edilmiştir (4 °C de 3000 rpm/10 dakika). Sonra serum kortikosteron ve IL-6 düzeyleri için iki ayrı yeni tüpe bölünerek alınmıştır. Serum numuneleri analize kadar -80 °C de muhafaza edilmiştir. Deneydeki

tüm örnekler, analizler arası varyasyonu önlemek için aynı testte ölçülmüştür. Kortikosteron düzeyleri enzim immunoassay kitlerindeki talimatlara (CORT, ml001959, IL-6, ml002293, MLBIO, China) göre ölçülmüştür. Günlük hormon ritminin fare hormonu seviyeleri üzerindeki potansiyel etkisini dışlamak için, kan örnekleri aynı saat 4:00-5:00 arasında toplanmıştır.

5.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda bulunan sonuçlar istatistiksel analiz paket programı olan SPSS 20 de değerlendirilmiştir. Parametrelerin dağılımları incelenirken Kolmogorov Smirnov Testi kullanılmıştır. Sonuçlar açıklanırken istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak 0.05 değeri alınmış, anlamlılık seviyesinin $p < 0.05$ olduğu durumlarda parametrelerin normal dağılım göstermediği, anlamlılık seviyesinin $p > 0.05$ olduğu durumlarda ise parametrelerin normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir.

Gruplar arasındaki bağılıklar araştırılırken parametrelerin normal dağılım göstermemesi halinde Kruskal Wallis-H Testlerinden faydalanılmıştır. Sonuçlar incelenirken istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak 0.05 değeri alınmış, ayrıca $p < 0.05$ olduğu durumlarda parametrenin farklılık gösterdiği, $p > 0.05$ düzeyinde ise farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir.

6. BULGULAR

EGCG'nin yapılan Rota Rod testinde lokomotor aktivite üzerine herhangi bir olumsuz etkisi gözlemlenmedi.

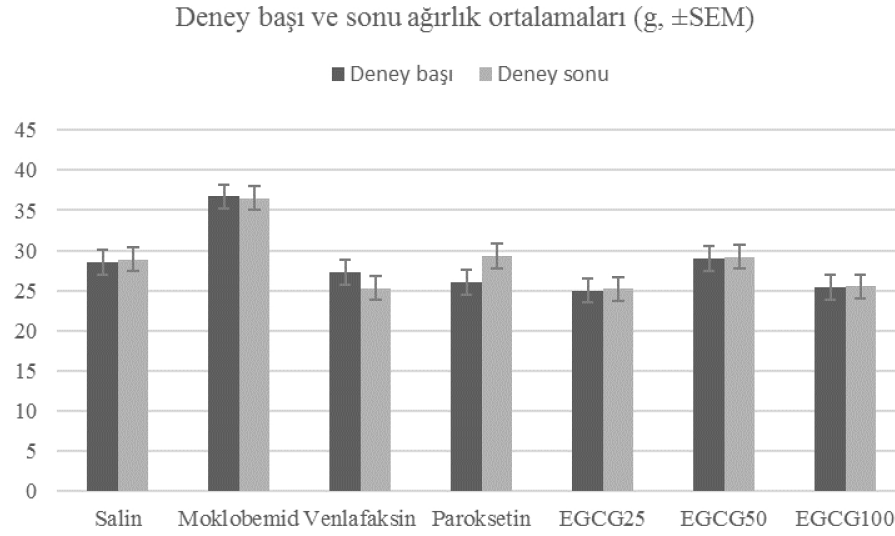
İlaç verilmeden önce farelerin ağırlığı ile deney sonundaki ağırlıkları (g) karşılaştırıldı. Deney esnasında venlafaksin, paroksetin, EGCG 25 grubu ve EGCG 100 gruplarından toplamda sekiz fare akciğerlerine ilaç kaçması sonucu asfiksi nedeniyle öldü. Bu fareler deney sonuçlarından çıkartılmıştır.

Farelerin uygulama öncesi ve uygulama sonrası ağırlıklarına ilişkin tanımlayıcı bilgilerinin incelendiği tabloda uygulama öncesi ve uygulama sonrası ağırlık ortalamaları arasında farklılık bulunmazken, minimum ağırlık değerleri arasında farklılık bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Deney gruplarının deney başlangıcı ve deney sonu ağırlıkları ortalamaları

Gruplar	Ortalama Ağırlık (g, $\pm$ SEM)	
	Deney Başı	Deney Sonu
Salin	28.5 $\pm$ 1.71	28.9 $\pm$ 1.85
Moklobemid	36.7 $\pm$ 3.59	36.5 $\pm$ 3.37
Venlafaksin	27.3 $\pm$ 10.22	25.3 $\pm$ 12.25
Paroksetin	26 $\pm$ 17.78	29.3 $\pm$ 15.62
EGCG25	25 $\pm$ 13.45	25.2 $\pm$ 13.6
EGCG50	29 $\pm$ 2.78	29.2 $\pm$ 2.48
EGCG100	25.4 $\pm$ 13.88	25.5 $\pm$ 13.9

Tüm gruplardaki farelerin uygulama öncesi ve uygulama sonrası ağırlık ortalamalarını gösteren grafikte (Şekil 9), farelerin uygulama öncesi ağırlıklarının ortalamaları, uygulama sonrası ağırlık ortalamaları ile karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 9. Tüm gruplardaki farelerin uygulama öncesi ve uygulama sonrası ağırlık ortalamaları

Deney öncesi bütün gruplardaki hayvanların ağırlıkları arasında fark yoktu. İlaç uygulanmasından önce ve sonra grupların ortalama ağırlık değerleri Tablo 3'deki gibidir. Gruplara göre farelerin uygulama öncesi ve sonrası ağırlıklarının farklılığına ilişkin test sonuçları incelendiğinde farelerin uygulama öncesi ve sonrası ağırlıklarında da herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4. Farelerin hareketsiz kalma süreleri ortalamaları

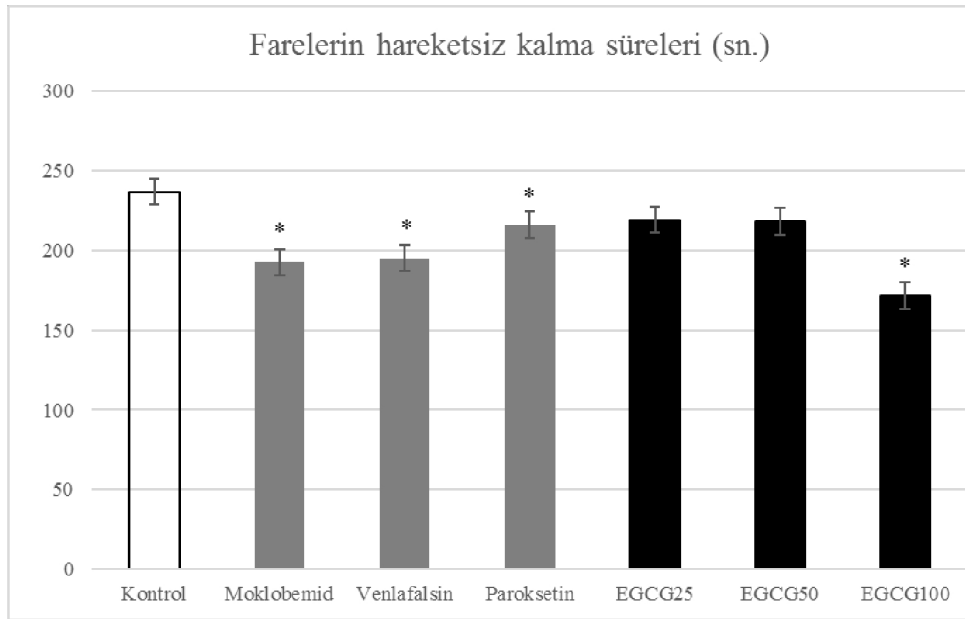
Farelerin hareketsiz kalma süreleri (s)	
Kontrol	236.80 $\pm$ 2.201
Moklobemid	192.60 $\pm$ 42.138
Venlafaksin	195.10 $\pm$ 73.49
Paroksetin	216.25 $\pm$ 5.726
EGCG 25	219.3 $\pm$ 15.44
EGCG 50	218.20 $\pm$ 5.07
EGCG 100	171.60 $\pm$ 90.53

Gruplardaki farelerin hareketsiz kalma sürelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Gruplar, hareketsiz kalma süreleri açısından karşılaştırıldığında bütün gruplar kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Moklobemid grubu ile venlafaksin grubu

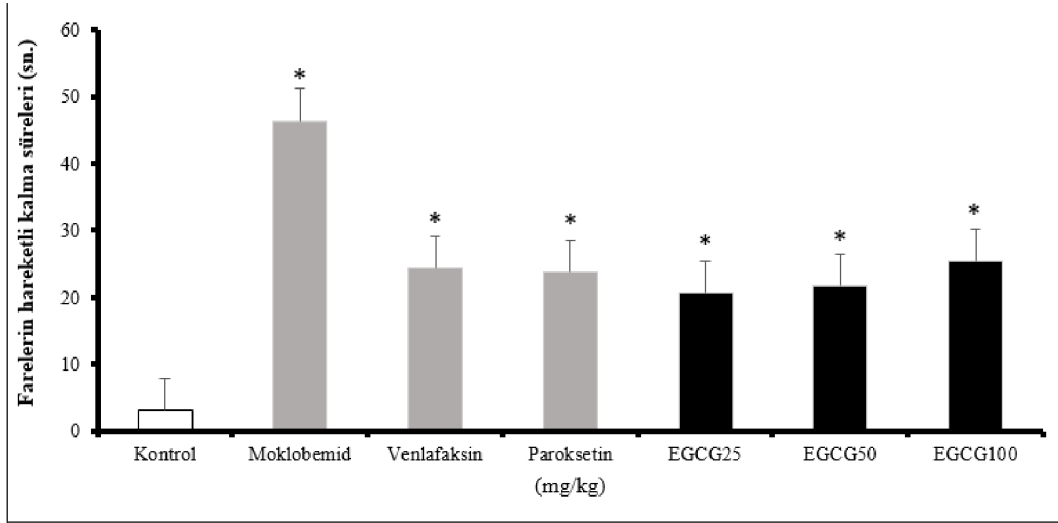
arasında hareketsiz kalma süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Benzer bir sonuç da EGCG 25 grubu ile EGCG 50 grubu arasındaki hareketsiz kalma süreleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak EGCG 100 grubunda hareketsizlik süreleri arasında anlamlı derecede farklılık belirlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca EGCG 50 grubunda da hareketlilik ve hareketsizlik süreleri arasında anlamlı derecede farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yapılan analizde diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık elde edilememiştir.

Şekil 10’da gruplara göre farelerin hareketsiz kalma sürelerinin ortalama değerleri gösterilmektedir. Görüldüğü üzere farelerin en çok kontrol (salin) grubundayken hareketsiz kaldığı, en az ise Moklobemid uygulamasında hareketsiz kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 10. Gruplara göre farelerin hareketsiz kalma sürelerine ilişkin veriler (* kontrole göre $p<0.05$, veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur).

Gruplara göre farelerin hareketli olma sürelerinin ortalama değerlerinin dağılımının incelendiği şekilde (Şekil 11), ortalama sonuçlarına göre farelerin en çok moklobemid uygulamasında hareketli kaldığı, en az ise kontrol (salin) uygulamasında hareketli kaldığı tespit edilmiştir.

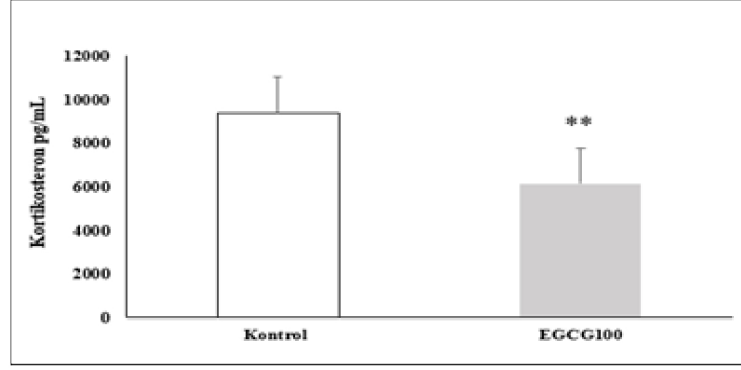


Şekil 11. Gruplara göre farelerin hareketli olma sürelerine ilişkin veriler (*kontrolle göre $p < 0.05$, veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur).

Serum kortikosteron seviyeleri 15. günün sonunda zorlu yüzme testi uygulanan kontrol grubunda yükseldiği bulundu. EGCG 100mg/kg/gün uygulanan farelerde ise kortikosteron düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü gösterildi. Deney sonrası ortalama kortikosteron düzeyleri Şekil 12’de gösterilmektedir.

Tablo 5. Uygulama Sonrası Kortikosteron Düzeyleri Ortalamaları

	Deney sonrası Kontrol Grubu Kortikosteron Düzeyleri (pg/mL)	Deney Sonrası EGCG 100 Grubu Kortikosteron Düzeyleri (pg/mL)
Ortalama	9 387.75 $\pm$ 160.44	6 147.06 $\pm$ 232.78

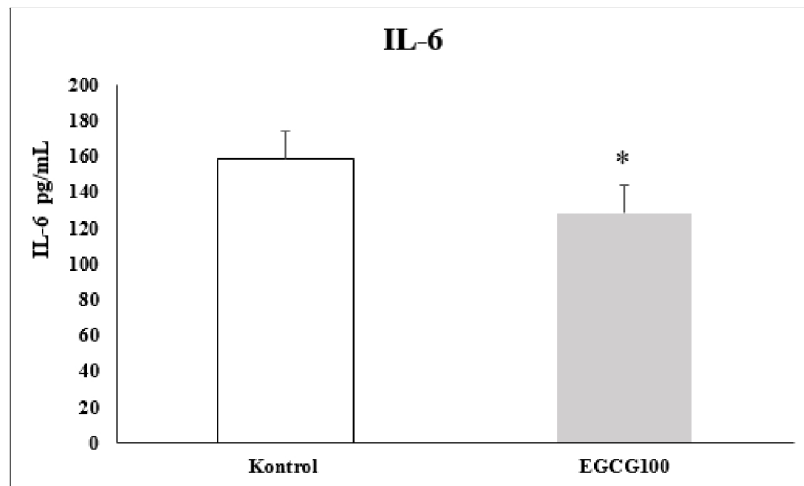


Şekil 12. Deney öncesi ve sonrası ortalama kortikosteron düzeyleri (** kontrole göre $p<0.05$, veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur).

Farelerde deney sonu ölçülen IL-6 değerleri, kontrol grubunda normal değerlere göre yükseldiği bulundu. EGCG 100 mg/kg/gün uygulanan farelerde ise IL-6 düzeylerinin kontrole göre anlamlı derecede düştüğü gösterildi.

Tablo 6. Uygulama sonrası IL-6 düzeyleri

	Kontrol Grubu Deney Sonu IL-6 Düzeyi (pg/ml)	EGCG 100 Grubu Deney Sonu IL-6 Düzeyi (pg/ml)
Ortalama	158.98 $\pm$ 11.35	128.33 $\pm$ 11.44



Şekil 13. Deney öncesi ve sonrası ortalama IL-6 düzeyleri (*kontrole göre $p<0.05$, veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yeni bileşiklerin olası antidepresan etkilerini farelerde değerlendirmek için Porsolt testi olarak da bilinen “zorunlu yüzme testi” geçerliliği kabul edilen bir modeldir (56, 57). Bu çalışmada farklı üç dozda 15 gün süreyle oral verilen EGCG’in potansiyel antidepresan etkisi farelerde Porsolt testi uygulanarak araştırılmıştır.

Deneye alınan farelerin ağırlıkları hem kontrol (salin) grubunda hem de diğer gruplarda uygulama öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bir çalışmada EGCG uygulanan stres altındaki farelerin vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre azalmadığı gözlemlenmiştir (58). Sachdeva ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları başka bir çalışmada 30 gün boyunca oral gavaj ile EGCG verilen farelerde kronik yorgunluk ve stres uygulanmış kontrol grubuna göre ağırlık kaybına uğramadıklarını aksine kilo aldıkları gözlemlenmiştir (59). Farelerde dekstran sülfat (DSS) ile indüklenmiş kolit modelinde EGCG’nin ağırlık kaybına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (60). Oz ve arkadaşları benzer bir çalışmada farelerde DDS ile indüklenmiş kolit modelinde yüksek doz EGCG ile tedavi edilen hayvanlarda kilo kaybı olduğunu, orta ve düşük doz EGCG’in vücut ağırlığı üzerine bir etkisinin olmadığını gözlemişlerdir (61). Bizim çalışmamızda EGCG kullanıldığı doz ve sürede kilo alımına veya kaybına yol açmadığı gözlemlenmiştir ve sonuçların literatürdeki çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmada elde edilen en önemli bulgulardan biri EGCG uygulanan gruplar farklı etki mekanizmalarına sahip mevcut antidepresan ilaçlarla karşılaştırıldığında, bu ilaçlara eşit derecede ve kontrolle kıyaslandığında anlamlı düzeyde antidepresan benzeri etki göstermiş olmasıdır. EGCG’nin, antidepresif etkinin bir göstergesi olan farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısalttığı, başka bir deyişle hareketli olma sürelerini artırdığı gözlemlenmiştir. Birkaç *in vitro* çalışmada yeşil çayın depresyon benzeri davranışlar üzerine faydalı etkisi olacağı dikkati çekmektedir. Mazzio ve ark. yeşil çay polifenollerinin glial hücre hatlarına eksojen uygulanmasının monoamino oksidaz (MAO) enzimini anlamlı olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (62). Benzer şekilde, Bandaruk ve ark. fare beyin mitokondrilerinde MAO-A aktivitesinin çay kateşinlerinin uygulanması ile inhibe olduğunu göstermişlerdir (63). Bu çalışmalar yeşil çay polifenollerinin en azından hücresel düzeyde depresyon patolojisini etkileyeceği izlenimini vermektedir. Ayrıca, yeşil çay ve bileşenlerinin antidepresan aktivitesi birkaç

hayvan modelinde de rapor edilmiştir. Signal ve ark.'nın farelerde lipopolisakkarid ile indüklenen depresyon modelinde yeşil çayın etkilerini incelendiği çalışmada yeşil çay ekstratlarının depresyon patolojisinde önemli rol oynayan siklooksijenaz enzimini inhibe ettiğini göstermişlerdir (64). Başka bir çalışmada, Zhu ve ark. farelerde yeşil çay ekstratı uygulanmasının zorunlu yüzme ve kuyruk asma testlerinde immobilité zamanını azalttığını göstermişler (65). Yine benzer bir çalışmada, Liu ve ark. (2013) çay polifenollerinin farelerde kronik strese bağlı depresyon benzeri durumları düzelttiğini gözlemlemişler (66). Araştırmacılar polifenollerle elde edilen bu bulguları antidepresan benzeri etki olarak yorumlamışlardır. Bu etkilerin mekanizmasını da polifenollerin antioksidan özelliklerine ve beyinde nörotransmitterler üzerinde oluşturdukları değişikliklere bağlamışlardır. Yankelevitch ve ark. (2015), tarafından yapılan bir çalışmada, EGCG'in zorlu yüzme testinde farelerin hareketlilik sürelerini anlamlı düzeyde uzattığını gözlemlemişlerdir (67). Başka bir çalışmada da EGCG'in ve çay polifenollerinin zorlu yüzme testinde farelerin hareketli kalma sürelerini uzattığı belirlenmiştir (68). Bizim çalışmamızda EGCG kullanıldığı dozlarda zorunlu yüzme testinde hareketli kalma süresini uzatarak antidepresif benzeri etki göstermiştir. Bu bulgunun literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmekte ve antidepresif etki olarak yorumlanmaktadır.

Bu çalışmanın ikinci önemli bulgusu, EGCG (100 mg/kg) ile tedavi edilen farelerde plazma kortikosteron ve interleukin-6 (IL-6) düzeylerinin düşmesidir. Depresif bozukluklardan sorumlu en önemli faktörlerden birisinin de stres olduğu çok iyi bilinmektedir. Strese yanıtta önce hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salıverilmesi uyarılır, takiben adrenal bezden steroidlerin (insanda kortizol, rodentlerde kortikosteron) salıverilmesi yoluyla hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) ekseninde hiperaktivite oluşur (69,70). Strese maruziyet erişkin hipokampüste nöronal atrofiyi indükler ve bu durum depresyon patolojisinde görülen moleküler değişikliklere katkıda bulunur (71,72). Depresyonlu bireylerde hastalığın gelişmesinde hipokampal hacim azalması, HPA ekseninin bozulması gibi faktörler rol oynamaktadır. Artmış kortizol ve glutamat düzeyleri hipokampus ve prefrontal kortekste nörodejenerasyona yol açmakta ve bu da depresyon ve benzeri psikiyatrik bozukluklarla sonuçlanmaktadır (Şekil 1). Birçok çalışmada flavonoidlerin nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (73, 75). Yeşil çayda

bulunan ve oral kullanıldığında kan beyin bariyerini geçen en etkili flavonoid EGCG'dir. (73, 76, 77).

Sharma ve ark. (2017) sıçanlarda EGCG'nin immünmodülatör etkisi yanı sıra HPA eksen hiperaktivitesini azalttığı ve antidepresan benzeri etkiler gösterdiğini tespit etmişlerdir (78). C57Bl/6 farelerde yapılan invitro çalışmalarda EGCG'nin dentate gyrusta erişkin hücreleri etkilemeksizin öncül sinir hücrelerde proliferasyon yol açtığı ve yaşam sürelerini uzattığı gösterilmiştir (79, 80). Yüksek dozda (182 veya 250 mg/kg) oral yolla uyguladıkları EGCG'nin erkek farelerde erişkinde nörogenezisi etkilemediğini göstermişlerdir (81, 82). Araştırmacılar bu etkiyi ilacın verilış yolu ve stabilitesi ile ilişkilendirmişlerdir. Ortiz-López ve ark. (2016) Balb/C farelerde yaptıkları benzer çalışmada düşük doz EGCG (0.625-10 mg/kg)'nin nöron öncülleri üzerine doğrudan etkisiyle hipokampüste nörogenezise katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (83). Bhattacharya ve ark. EGCG'nin, yeni nöronların hem proliferasyonunu hem de yaşamasını artırmak suretiyle dentate gyrusta (hipokampusün bir parçası) nörogenezisi artırdığını rapor etmişlerdir (1 ng). Majör depresif hastalar ile sağlıklı insanlar karşılaştırıldığında plazma kortizol düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (84). Deneysel depresyon modeli uygulanmış farelerde serum kortikosteron düzeylerinin yükseldiği kanıtlanmıştır (85, 87). Lee ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada kortikosteron yüklenerek kronik depresyon belirtileri oluşturulmuş farelerde kateşinlerin kortikosteron seviyesini düşürdüğünü göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada yeşil çay polifenollerinin zorlu yüzme testine maruz kalan farelerde serum kortikosteron seviyelerini düşürdüğü görülmektedir (88). Bir başka çalışmada ise tekrarlanan kortikosteron enjeksiyonlarından sonra uygulanan zorlu yüzme testi sonucuna göre EGCG'nin kortikosteron artışını önlediği sonucu bulunmuştur. Çalışmada yüksek kortikosteron düzeyli farelerin zorlu yüzme testi sonucu stres kaynaklı çaresizliğinin EGCG ile azaldığı ve plazma kortikosteron miktarında azalma görüldüğü bildirilmiştir (89). Ratka ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptıkları çalışmada yeşil çay polifenollerinin antidepresan benzeri etki ile serum glikokortikoid düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (90). Bizim çalışmamızda depresyona giren farelerde artmış kortikosteron düzeyleri EGCG ile anlamlı olarak düşürülmüştür. Preklinik ve klinik çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde EGCG plazma kortikosteron düzeyini düşürerek antidepresif etkiye katkı yapabilir.

Kortikosterona benzer şekilde depresyon oluşturulan farelerdeki artmış IL-6 düzeyleri, EGCG ile tedavi edilenlerde azalmıştır (Şekil 19). Deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, inflamatuvar sitokinlerin (ki bunlardan biri interlökin-6 dır) depresyon ve psikoz patogenezeine katkısını işaret etmektedir. Serotonin transporter düzeyleri ve dolayısıyla serotonin geri alınımı normal olan farelerde IL-6 injeksiyonu depresyon benzeri davranışlara yol açmıştır (91, 92). Diğer taraftan strese maruz bırakılan farelerde monoklonal antikora dolaşımdaki IL-6'nın inhibisyonu depresyon benzeri davranışlar önlenmiştir (93). Sağlıklı gönüllülerde inflamasyonla indüklenen mood bozukluğu, subgenuat cingulat aktivitesi ile ilişkili değişiklikler ve mezolimbik bağlantırlık dolaşımdaki interlökin düzeyleri tarafından sağlanır (94). Ağır depresyonlu hastalarda IL-6 ve diğer inflamatuvar markerlerin konsantrasyonları kontrollere göre yüksek bulunmuştur (95-98). IL-6 düzeyleri iyileşmeden sonra normale dönme eğilimi gösterirken, tedaviye dirençli hastalarda artmaya devam etmektedir (6, 99, 100). IL-6 reseptör antikoları ile tedavi edilenlerde depresyon semptomları iyileşmektedir (101).

Prospektif kohortlara dayalı epidemiyolojik çalışmalar yüksek IL-6 düzeylerinin depresyonun zihinsel semptomları ve arkasından depresyonun ağırlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (102-104). Bizim sonuçlarımızda depresyon geliştirilen farelerde artmış IL-6 düzeyleri EGCG ile düşmeye meyilli olduğu görülmektedir. Bu bulgu bize EGCG'nin IL-6 aracılı bir antidepresif etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

EGCG'in depresyon üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada özetle aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- EGCG yüzme testinde farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısaltarak antidepresan benzeri bir etki ortaya koymuştur.
- Depresyona bağlı plazma kortikosteron düzeyleri yükselmiş farelerde EGCG plazma kortikosteron seviyelerini azaltmıştır. Bu sonuç EGCG'in potansiyel antidepresif etkisine katkı sağlayabilir.
- EGCG, farelerde depresyona bağlı olarak artan plazma IL-6 düzeylerini düşürmüştür. IL-6 düzeylerinin EGCG tarafından düşürülmesi EGCG'in potansiyel antidepresif etkisi ile bağdaşmaktadır.

Sonuç olarak klinik bilgiler henüz ikna edici olmasa da EGCG’ın nöroplastisite ve diğ r santral etkileri aracılığıyla depresyon üzerinde yararlı etkileri olabileceğ  düşün lebilir. Ancak bu alanda daha geniş kapsamlı preklinik ve klinik araştırmalara gereksinim vardır. EGCG gibi biyoaktif fitokimyasallar gelecekte tek başına veya diğ r ilaçlarla kombine edilerek psikososyal hastalıklar ve depresyonun tedavisinde kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Wang, PS (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *The Journal of the American Medical Association* 289(23): 3095-3105.
2. Friedman ES, Anderson IM (2014). Classification, causes, and epidemiology. In *Handbook of Depression*. Second edition. Springer Healthcare, Tarporley; 1-12
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Shores-Wilson K (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry* 163(1): 28-40.
4. Mancuso C, Bates TE, Butterfield DA, Calafato S, Cornelius C, Lorenzo AD, Calabrese V (2007). Natural antioxidants in Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16(12): 1921-1931.
5. Stevenson DE, Hurst RD (2007). Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more? *Cellular and Molecular Life Sciences* 64(22): 2900-2916.
6. Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ (2010). Oxidative stress and Alzheimer's disease: dietary polyphenols as potential therapeutic agents. *Expert Review of Neurotherapeutics* 10(5): 729-745.
7. Pandey KB, Rizvi SI (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2(5): 270-278.
8. McKay DL, Blumberg JB (2002). The role of tea in human health: an update. *Journal of the American College of Nutrition* 21(1): 1-13.
9. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, Ebihara S, Guo H, Nakaya N, et al. (2009). Green tea consumption is associated with depressive symptoms in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition* 90:1615–22
10. Mazzio EA, Harris N, Soliman KF (1998). Food constituents attenuate monoamine oxidase activity and peroxide levels in C6 astrocyte cells. *Planta Medica* 64(07): 603-606.

11. Watanabe Y, Gould E, McEwen BS (1992). Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research* 588(2): 341-345.
12. Sapolsky RM (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry* 57(10): 925-935.
13. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93(9): 3908-3913.
14. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Rajkowska G (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry* 56(9): 640-650.
15. Tadayonnejad R, Ajilore O (2014). Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 27(1): 5-12.
16. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *Journal of Neuroscience* 15(3): 1768-1777.
17. Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry* 65(9): 732-741.
18. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Eftal Hastanesi Tıp Bülteni* 45: 65-74.
19. Arkar H (1992). Beck'in depresyon modeli ve bilişsel terapisi. *Düşünen Adam Dergisi* 5: 37, 40.
20. Balcıoğlu İ (1999). Depresyonun etyopatogenezi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 19-28.
21. Yemez, B, Alptekin K (1998). Depresyon etiyolojisi. *Psikiyatri Dünyası* 1: 21-25.

22. Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, Tsuang MT (1998). A registry-based twin study of depression in men. *Archives of General Psychiatry* 55(5): 468-472.
23. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry* 163(1): 109-114.
24. Kendler KS, Prescott CA (1999). A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Archives of General Psychiatry* 56(1): 39-44.
25. Levinson DF (2006). The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry* 60(2): 84-92.
26. Belmaker RH, Agam G (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine* 358(1): 55-68.
27. Coppen A (1967). The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry* 113(504): 1237-1264.
28. Schildkraut JJ (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* 122(5): 509-522.
29. Rothschild AJ (1993). The dexamethasone suppression test in psychiatric disorders. *Psychiatric Annals* 23(12): 662-670.
30. Tadayonnejad R, Ajilore O (2014). Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 27(1): 5-12.
31. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *Journal of Neuroscience* 15(3): 1768-1777.
32. Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry* 65(9): 732-741.
33. Stahl SM (2012). Nöronların yapısı ve işlevleri (E. Ulupınar, Trans.). İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul; 146-147

34. Stahl SM (2012). Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar (Uzbay İT, Trans. 3 ed.). İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizm.Tic. Ltd. Şti, İstanbul; 220-238
35. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Fuchs E (2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(22): 12796-12801.
36. Stahl SM (2012). Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar-Duygudurumu Bozuklukları (UZBAY İT, Trans. 3 ed.). İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizm. Tic. Ltd. Şti, İstanbul; 292-293
37. Öztürk O, Uluşahin A (2008). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti, Ankara; 211-212
38. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg EB (1986). Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochemical Pharmacology* 35(24): 4493-4497.
39. Mendlewicz J (1995). Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *International Clinical Psychopharmacology* 10: 5-14.
40. Laux G, Beckmann H, Classen W, Becker T (1989). Moclobemide and maprotiline in the treatment of inpatients with major depressive disorder. *Journal of Neural Transmission Supplementum* 28: 45-52.
41. Haefely W, Burkard WP, Cesura AM (1993). Pharmacology of moclobemide. *Clin Neuropharmacol* 16(Suppl 2): 8-18
42. Müller DJ, Schulze T G, Macciardi F, Ohlraun S, Gross MM, Scherk H, Maier W (2002). Moclobemide response in depressed patients: association study with a functional polymorphism in the monoamine oxidase A promoter. *Pharmacopsychiatry* 35(04): 157-158.
43. Tolksdorf W, Prag H, Vorwold M, Amberger M (1992). The action of flumazenil in combination with fentanyl on spontaneous respiration. *Der Anaesthesist* 41(7): 391-395.

44. İlaç Prospektüsü. Available from:
<http://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/paxil-20-mg-28-tablet> (Erişim tarihi 22.08.2018)
45. Şahin H, Özdemir F (2006). Yeşil Çayın Sağlık Üzerine Etkisi. Türkiye 9. Gıda Kongresi 24-26 Mayıs 2006, 219-222.
46. Park KS, Oh JH, Yoo HS, Lee YM, Lee MK, Hong JT, Oh KW (2010). Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) reverses caffeine-induced anxiogenic-like effects. *Neuroscience Letters* 481(2): 131-134.
47. Higdon JV, Frei B (2003). Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 43(1): 89-143
48. Yang CS, Lambert JD, Sang S (2009). Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols. *Archives of Toxicology* 83(1): 11-21.
49. O'Neil MF, Moore NA (2003). Animal models of depression: are there any? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 18(4): 239-254.
50. Uzbay İT (2004). Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Birinci Basım. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara; 197-198
51. McKinney WT, Jr Bunney WE Jr. (1969). Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry* 21(2): 240-248.
52. Başar K, Ertuğrul A (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 8: 123-134.
53. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of Visualized Experiments: JoVE* (97).
54. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD (2012). The mouse forced swim test. *Journal of Visualized Experiments: JoVE* (59).
55. Cryan JF, Markou A, Lucki I (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci* 23(5): 238-245. DOI: S0165-6147(02)02017-5

56. Porsolt RD, Le Pichon M, & Jalfre M (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266(5604): 730-732.
57. Gibney SM, Fagan EM, Waldron AM, O'Byrne J, Connor TJ, Harkin A (2014). Inhibition of stress-induced hepatic tryptophan 2,3-dioxygenase exhibits antidepressant activity in an animal model of depressive behaviour. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 17(6): 917-928.
58. Raposo D, Morgado C, Pereira-Terra P, Tavares I (2015). Nociceptive spinal cord neurons of laminae I–III exhibit oxidative stress damage during diabetic neuropathy which is prevented by early antioxidant treatment with epigallocatechin-gallate (EGCG). *Brain Research Bulletin* 110: 68-75.
59. Sachdeva AK, Kuhad A, Chopra K (2011). Epigallocatechin gallate ameliorates behavioral and biochemical deficits in rat model of load-induced chronic fatigue syndrome. *Brain Research Bulletin* 86(3-4): 165-172.
60. Brückner M, Westphal S, Domschke W, Kucharzik T, Lügering A (2012). Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate shows therapeutic antioxidative effects in a murine model of colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 6(2): 226-235.
61. Oz HS, Chen T, de Villiers WJ (2013). Green tea polyphenols and sulfasalazine have parallel anti-inflammatory properties in colitis models. *Frontiers in Immunology* 4: 132.
62. Mazzio EA, Harris N, Soliman KF (1998). Food constituents attenuate monoamine oxidase activity and peroxide levels in C6 astrocyte cells. *Planta Medica* 64(07): 603-606.
63. Bandaruk Y, Mukai R, Kawamura T, Nemoto H, Terao J (2012). Evaluation of the inhibitory effects of quercetin-related flavonoids and tea catechins on the monoamine oxidase-A reaction in mouse brain mitochondria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60(41): 10270-10277.
64. Singal A, Tirkey N, Chopra K (2004). Reversal of LPS-induced immobility in mice by green tea polyphenols: possible COX-2 mechanism. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 18(9): 723-728.

65. Zhu WL, Shi HS, Wei YM, Wang SJ, Sun CY, Ding ZB, Lu L (2012). Green tea polyphenols produce antidepressant-like effects in adult mice. *Pharmacological Research* 65(1): 74-80.
66. Liu Y, Jia G, Gou L, Sun L, Fu X, Lan N, Yin X (2013). Antidepressant-like effects of tea polyphenols on mouse model of chronic unpredictable mild stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 104: 27-32
67. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of Visualized Experiments: JoVE* (97).
68. Doron R, Lotan D, Einat N, Yaffe R, Winer A, Marom I, Rehavi M (2014). A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases BDNF levels in the brain of stressed mice. *Life Sciences* 94(2): 151-157.
69. Singh R, Ahmed S, Islam N, Goldberg VM, Haqqi TM (2002). Epigallocatechin-3-gallate inhibits interleukin-1 β -induced expression of nitric oxide synthase and production of nitric oxide in human chondrocytes: Suppression of nuclear factor κ B activation by degradation of the inhibitor of nuclear factor κ B. *Arthritis & Rheumatism* 46(8): 2079-2086.
70. Chen YK, Cheung C, Reuhl KR, Liu AB, Lee MJ, Lu YP, Yang CS (2011). Effects of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. *Journal of agricultural and food chemistry* 59(21): 11862-11871.
71. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, Lyons TJ (2010). Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *Journal of the American College of Nutrition* 29(1): 31-40.
72. Brown AL, Lane J, Holyoak C, Nicol B, Mayes AE, Dadd T (2011). Health effects of green tea catechins in overweight and obese men: a randomised controlled cross-over trial. *British Journal of Nutrition* 106(12): 1880-1889.
73. Mandel SA, Avramovich-Tirosh Y, Reznichenko L, Zheng H, Weinreb O, Amit T, Youdim MB (2005) Multifunctional activities of green tea catechins in

neuroprotection. Modulation of cell survival genes, iron-dependent oxidative stress and PKC signaling pathway. *Neurosignals* 14:46–60.

74. Pu F, Mishima K, Irie K, Motohashi K, Tanaka Y, Orito K, Egawa T, Kitamura Y, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M (2007). Neuroprotective effects of quercetin and rutin on spatial memory impairment in an 8-arm radial maze task and neuronal death induced by repeated cerebral ischemia in rats. *Journal of Pharmacological Sciences* 104:329–334
75. An L, Zhang YZ, Yu NJ, Liu XM, Zhao N, Yuan L, Chen HX, Li YF (2008). The total flavonoids extracted from Xiaobuxin-Tang up-regulate the decreased hippocampal neurogenesis and neurotrophic molecules expression in chronically stressed rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32:1484–1490.
76. Suganuma M, Okabe S, Oniyama M, Tada Y, Ito H, Fujiki H (1998). Wide distribution of [3H] (–)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue. *Carcinogenesis* 19:1771–1776.
77. Rezai-Zadeh K, Arendash GW, Hou H, Fernandez F, Jensen M, Runfeldt M, Shytle RD, Tan J (2008). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Research* 1214:177–187.
78. Sharma R, Sharma A, Kumari A, Kulurkar PM, Raj R, Gulati A, Padwad YS (2017). Consumption of green tea epigallocatechin-3-gallate enhances systemic immune response, antioxidative capacity and HPA axis functions in aged male swiss albino mice. *Biogerontology* 18(3): 367-382.
79. Yoo KY, Choi JH, Hwang IK, Lee CH, Lee SO, Han SM, Shin HC, Kang IJ, Won MH (2010). (–)-Epigallocatechin-3-gallate increases cell proliferation and neuroblasts in the subgranular zone of the dentate gyrus in adult mice *Phytotherapy Research* 24(7): 1065-1070.
80. Wang Y, Li M, Xu X, Song M, Tao H, Bai Y (2012). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) promotes neural progenitor cell proliferation

and sonic hedgehog pathway activation during adult hippocampal neurogenesis. *Molecular Nutrition & Food Research* 56(8): 1292-1303.

81. Gibbons TE, Pence BD, Petr G, Ossyra JM, Mach HC, Bhattacharya TK, Rhodes JS (2014). Voluntary wheel running, but not a diet containing (-)-epigallocatechin-3-gallate and β -alanine, improves learning, memory and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Behavioural Brain Research* 272: 131-140.
82. Bhattacharya TK, Pence BD, Ossyra JM, Gibbons TE, Perez S, McCusker RH, Rhodes JS (2015). Exercise but not (-)-epigallocatechin-3-gallate or β -alanine enhances physical fitness, brain plasticity, and behavioral performance in mice. *Physiology & Behavior* 145: 29-37.
83. Ortiz-López L, Márquez-Valadez B, Gómez-Sánchez A, Silva-Lucero MDC, Torres-Pérez M, Téllez-Ballesteros RI, Ramírez-Rodríguez GB (2016). Green tea compound epigallo-catechin-3-gallate (EGCG) increases neuronal survival in adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *Neuroscience* 322: 208-220.
84. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier IN (2007). Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 90(1): 258-265.
85. Drapeau E, Montaron MF, Aguerre S, Abrous DN (2007). Learning-induced survival of new neurons depends on the cognitive status of aged rats. *Journal of Neuroscience* 27(22): 6037-6044.
86. Uzbay T (2005). Nöroplastisite ve Depresyon. Birinci Baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, İstanbul; 19-21
87. Lee B, Sur B, Kwon S, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm DH (2013). Chronic administration of catechin decreases depression and anxiety-like behaviors in a rat model using chronic corticosterone injections. *Biomolecules & Therapeutics* 21(4): 313.
88. Yi LT, Mu RH, Dong SQ, Wang SS, Li CF, Geng D, Liu Q (2018). miR-124 antagonizes the antidepressant-like effects of standardized gypenosides in mice. *Journal of Psychopharmacology* 32(4): 458-468.

89. Özbek S (2015). IL-6 İnhibitörleri: Tosilizumab. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics* 8(3): 47-50.
90. Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet R (1989). On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 50(2): 117-123.
91. Kong E, Sucic S, Monje FJ, Reisinger SN, Savalli G, Diao W, Freissmuth M (2015). STAT3 controls IL6-dependent regulation of serotonin transporter function and depression-like behavior. *Scientific Reports* 5: 9009.
92. Rizzo SS, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ, Brandon NJ (2012). Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Translational Psychiatry* 2(12): e199.
93. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, Rebusi N, Heshmati M, Aleyasin H, Warren BL, Lebonte B, Horn S, Lapidus KA, Stelzhammer V, Wong EH, Bahn S, Krishnan V, Bolanos-Guzman CA, Murrough JW, Merad M, Russo SJ (2014). Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(45): 16136-16141.
94. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD (2009). Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biological Psychiatry* 66(5): 407-414.
95. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry* 67(5): 446-457.
96. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry* 21(12): 1696.
97. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and

- C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 49: 206-215.
98. Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 71(2): 171-186.
 99. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry* 21(12): 1696.
 100. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H (1997). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9(11): 853-858.
 101. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG (2007). Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research* 41(3-4): 326-331.
 102. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM (2016). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry* 23(2): 335.
 103. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, Ferrie JE (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine* 39(3): 413-423.
 104. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *The Journal of the American Medical Association Psychiatry* 71(10): 1121-1128.

9. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

Sayı : 53488718 - /62
Konu: Onay Belgesi

08/02/2017

Sayın, Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU
Tıbbi Farmakoloji ABD. Öğretim Üyesi.

“Farelerde Oluşturulan Deneysel Depresyon Modelinde Epigallocatechin-Gallate ‘ın Etkilerinin İncelenmesi” başlık ve 2017/3 protokol numaralı tez çalışma önerisi Kurulumuzca incelenmiş olup; bilimsel ve etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ahmet AYAR
Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 61080 /Trabzon
	TELEFON	0462- 3775853—0462-3775403
	FAKS, E- posta	0462- 3252270 – etikhd@ktu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ETİK KURUL DOSYA NO:	2017 / 3
	ÇALIŞMANIN ADI	“Farelerde Oluşturulan Deneysel Depresyon Modelinde Epigallotheicin-Gallate “ın Etkilerinin İncelenmesi”
	SORUMLU ARAŞTIRMACI	ÜNVANI/ADI/SOYADI Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU
	UZMANLIK ALANI	Tıbbi Farmakoloji ABD.
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, ÜNVANI/ADI/SOYADI	Öğr.Ecz.Arslan SAY, Doç.Dr.Mine KADIOĞLU DUMAN, Arş.Gör.İrem ÇAVUŞOĞLU
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ		TEZ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:3	Tarih: 07/02/2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak KTÜ Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'na incelenmiş; yapılan inceleme sonucunda araştırmanın KTÜ Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Yönergesi'ne uygun bulunarak onaylanmasına ve araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma İle İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ahmet AYAR Başkan	Fizyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ahmet ALVER Başkan Yrd.	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ali CANSU Üye	Pediyatri	KTÜ Tıp Fakültesi Pediyatri ABD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	KATILMADI
Prof. Dr. Engin YENİLMEZ Üye	Histoloji ve Embriyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Zerrin PULATHAN Üye	Kalp ve Damar Cerrahisi	KTÜ Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ABD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI Üye	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Rezzan ALİYAZICIOĞLU Üye	Temel Eczacılık Bilimleri Biyokimya	KTÜ Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri ABD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Nadir BAŞÇINAR Üye	Balıkçılık Teknolojisi	KTÜ Sürmene Deniz Bilimleri Fakültesi Balıkçılık Teknolojisi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Serdar TÜRKİYILMAZ Üye	Genel Cerrahi	KTÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Y.Doç.Dr.Emel ÇAKIR Üye	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	İZİNLI
Sait AL Üye	Veteriner Hekim	KTÜ Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm.Dr.Nuran AYDIN Üye	Nöroloji	Fatih Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümü	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	KATILMADI
Ecz.Nuran EYÜPOĞLU Üye	Eczacı		K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	KATILMADI

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : SAY Arslan
Uyruğu : TC
Doğum tarihi ve yeri : 09.05.1962/Erbaa
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (358) 218 75 40
Faks : 0 (358) 240 00 26
E-Posta : arslan.say@amasya.edu.tr
Yazışma adresi : Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu
Şerefeddin SHMYO İpekköy
Yerleşkesi AMASYA/Merkez

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	1983
Lise	İstanbul Kabataş Erkek Lisesi	1978

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1.	Say Eczanesi	Serbest 1989-2007
2.	Amasya Üniversitesi	Sabuncuoğlu Şerefeddin SHMYO Öğretim Görevlisi 2015- halen

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Eczacılık

YAYINLAR/BİLDİRİLER

Projelerde Yaptığı Görevler:

Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet Çalıştayı, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, 15/06/2016- 15/12/2016 (ULUSAL)

European Union Ministry Erasmus + KA202 Vocational Training Strategic Partnership Project, “Use of Extraglottic and Glottic Alternative Airways Methods in Alternative Airway Management” Project No: 2017-1-TR01-KA202-046653 Yürütücü: Metin ORBAY, Araştırmacı: Arslan SAY, Aslı AYDOĞAN, 01/09/2017- halen (ULUSLARARASI)

Öğrencilerin Mesleki ve İletişim Becerilerinin Geliştirilmesi Eğitimi Çalıştayı, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: İNCEDAL SONKAYA ZEHRA, Araştırmacı: SAY ARSLAN, Yürütücü: AYAR

ARİF, Araştırmacı: ÇAKIR DEMET, Araştırmacı: SÜMER MÜZEYYEN, Araştırmacı: SİLDİR EMİNE, 01/08/2017- 05/12/2017 (ULUSAL)

Doğuştan Anomalilere Neden Olan Önlenebilir Etkenlerle Mücadele, Diğer kamu kuruluşları (Yükseköğretim Kurumları hariç), Eğitimci, 01/01/2014- 30/06/2014 (ULUSAL)

Üç Farklı Siyanobakteri Toksininin İnsan Lenfosit Kültürü Üzerine Sitotoksik ve Genotoksik Etkilerinin Belirlenmesi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: AYAR ARİF, Araştırmacı: UYSAL HANDAN, Araştırmacı: SAY ARSLAN, Araştırmacı: ALTUN ÇOLAK DENİZ, 15/06/2016 - 05/12/2017 (ULUSAL)

Yaşlı Jimnastiği Okulu Çalıştayı, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, , 15/09/2015 - 22/03/2016 (ULUSAL)

Öğrencilerin Mesleki ve İletişim Becerilerinin Geliştirilmesi Çalıştayı, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: SAY ARSLAN, Araştırmacı: ÇAKIR DEMET, Yürütücü: AYAR ARİF, Araştırmacı: SÜMER MÜZEYYEN, Araştırmacı: SİLDİR EMİNE, Araştırmacı: COŞKUN GÖKHAN, Araştırmacı: KALE KICIR AYŞE, Araştırmacı: AYDOĞAN ASLI, Araştırmacı: İNCEDAL SONKAYA ZEHRA, Araştırmacı: GÖK GÜLHAN, Araştırmacı: KARPUZ DEMİR NURDAN, 20/10/2017 - 05/12/2017 (ULUSAL)

Kavramsal Tartışma Boyutunda Doğal ve Normal Doğum Çalıştayı, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, 10/03/2015 - 10/08/2015 (ULUSAL)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, ÇAKIR DEMET (2016). Connection Between Smoking Status With Anger Anger Style the Health Services Vocational School of Students. International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering (ICCESEN 2016), 619-619. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:2930282)

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, ÇAKIR DEMET (2016). Interaction Between Grapefruit Juice and Drugs. International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering (ICCESEN 2016), 612-612. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:2930271)

AYAR ARİF, SAY ARSLAN, UYSAL HANDAN (2016). An in vitro investigation of the antigenotoxic effects of White tea Camellia sinensis L against cyclophosphamide induced DNA damage in human peripheral lymphocytes. International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering (ICCESEN 2016), 623-623. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:2930288)

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, ÇAKIR DEMET (2016). The Evaluation of 112 Emergency Ambulance Services Uses in Amasya. International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering (ICCESEN 2016), 611-611. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:2930266)

ÇAKIR DEMET, AYAR ARİF, SAY ARSLAN (2016). EVALUATION OF THE KNOWLEDGE ON RATIONAL DRUG USE OF PREGNANT OVER 18 YEARS OF AGE WHOSE APPLIED TO HOSPITAL. International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering (ICCESEN 2016), 615-615. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:2930385)

SÜMER MÜZEYYEN, SİLDİR EMİNE, AYAR ARİF, SAY ARSLAN (2016). Örgün Eğitim ve Uzaktan Eğitim Öğrencilerinin Okulları İle İlgili Görüşlerinin Farklı Değişkenler Açısından Karşılaştırılması Amasya İli Örneği. International Symposium on Post-Secondary Vocational Education (ISVET2016), 1(1), 445-453. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:2930321)

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, ÇAKIR DEMET (2016). Amasya Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik ve Ebelik Bölümü Öğrencilerinin Farmakoloji Dersi Kapsamında Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi ve Becerilerinin Hasta Güvenliği Açısından Değerlendirilmesi. International Symposium on Post-Secondary Vocational Education (ISVET2016), 1(1), 345-352. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:2930310)

SAY ARSLAN, ÇAKIR DEMET, AYAR ARİF, SİLDİR EMİNE (2017). Amasya University Health Services Vocational School Students'xx Opinions About Smart Phone Usage and The Relationship Between Internet Addiction. ICCESEN 2017 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3718372)

AYAR ARİF, SAY ARSLAN, ALTUN ÇOLAK DENİZ, UYSAL HANDAN (2017). Investigation of the Genotoxic Activity of Cyanobacterial Toxin Beta-N-Methyl-Amino-L-Alanine (BMAA) in Human Lymphocyte Cells by Micronucleus Assay. 4th INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTATIONAL AND EXPERIMENTAL SCIENCE AND ENGINEERING (ICCESEN-2017) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3647319)

SAY ARSLAN, ÇAKIR DEMET, AYAR ARİF, SİLDİR EMİNE (2017). Amasya University Health Services Vocational School Students Opinions About Smart Phone Usage and Relationship Between Internet Addiction. 4th INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTATIONAL AND EXPERIMENTAL SCIENCE AND ENGINEERING (ICCESEN-2017) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3647314)

SAY ARSLAN, ÇAKIR DEMET, AYAR ARİF, SİLDİR EMİNE, ÖNER NERGİZ (2017). Drug Use Intensity and The Effects of Demographic Factors among Amasya University Students. ICCESEN 2017 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3718557)

SAY ARSLAN, ÇAKIR DEMET, AYAR ARİF, SİLDİR EMİNE, ÖNER NERGİZ (2017). Drug Use Intensity and the effects of Demographic Factors Among Amasya University Students. 4th INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTATIONAL AND EXPERIMENTAL SCIENCE AND ENGINEERING (ICCESSEN-2017) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3647308)

ÇAKIR DEMET, SAY ARSLAN, TEKELİ TAŞKÖMÜR AYSUN, ALPARSLAN ÖZGÜR (2017). 15-49 Yaş arası kadınların infertilite ve infertil kadınlara bakış açısının eğlendirilmesi. EBKO 2017 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3791277)

ÇAKIR DEMET, SAY ARSLAN, TEKELİ TAŞKÖMÜR AYSUN, ALPARSLAN ÖZGÜR (2017). Sezaryen İle Doğum Yapacak Gebelerde Ameliyat Öncesi Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi. 3.Uluslararası 4.Ulusal Ebelik Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3801815)

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, SİLDİR EMİNE, ÇAKIR DEMET (2017). Exposure to Violence and Factors Related to Violence in Amasya Province Health Workers. IV. INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CONGRESS OF EURASIA (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3647301)

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, SİLDİR EMİNE, ÇAKIR DEMET (2017). Medication Errors of Nursing Students at Amasya University, Health High School. IV. INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CONGRESS OF EURASIA (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3647292)

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, SİLDİR EMİNE, ÇAKIR DEMET (2017). Assessment of the Information of the Rational Drug Administrations to Elderly Care Program Students within the Scope of Patien. IV. INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CONGRESS OF EURASIA (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3647298)

AYAR ARİF, SAY ARSLAN, ALTUN ÇOLAK DENİZ, UYSAL HANDAN (2017). Determination of Genotoxic Effects of Two Different Cyanobacterial Toxin on Human Lymphocytes Cells by Micronucleus Test T. IV. INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CONGRESS OF EURASIA (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3647286)

ÇAKIR DEMET, SAY ARSLAN (2017). BİR SAĞLIK YÜKSEKOKULUNDAKİ Y KUŞAĞI ÖĞRENCİLERİNİN HEMŞİRELİK MESLEĞİNE YÖNELİK İMAJININ DEĞERLENDİRİLMESİ. ÖHDER I. ULUSLARARASI IV. ULUSALBİREYSEL GELİŞİM GÜNLERİ KONGRESİ (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3538844)

ÇAKIR DEMET, SAY ARSLAN, Günay Melike (2017). Bir Sağlık Yüksekokulundaki Y Kuşağı Öğrencilerinin Hemşirelik Mesleğine Yönelik İmajının Değerlendirilmesi. 1. Uluslararası Bireysel Gelişim Günleri Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3718593)

Yayınlar:

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, ÇAKIR DEMET (2017). Connection Between Smoking Statuses and Anger-Anger Style of the Health Services Vocational School Students. Acta Physica Polonica A, 132(3), 783-785., Doi: 10.12693/APhysPolA.132.783 (Yayın No: 3629688)

SAY ARSLAN, AYAR ARİF, ÇAKIR DEMET (2017). Interaction Between Grapefruit Juice and Drugs. Acta Physica Polonica A, 132(3-II), 1030-1031., Doi: 10.12693/APhysPolA.132.1030 (Yayın No: 3629670)

SAY, A., AYAR, A., SİLDİR, E., & ÇAKIR, D. (2018). Amasya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Öğrencilerinin İlaç Uygulama Hataları. Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 6(2), 481-490.

ÖDÜLLER/ TEŞVİKLER/ BURSLAR

1.

2.

HOBİLER

Çalışmak

Bilimkurgu