

**ALİ ASIM IŞIK**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DIYARBAKIR-2019**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**FARELERDE KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİ İLE OLUŞTURULAN  
DEPRESYON MODELİNDE TROLOKSUN ANTİDEPRESAN ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ecz. Ali Asım IŞIK**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Meral ERDİNÇ**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR 2019**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**FARELERDE KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİ İLE OLUŞTURULAN  
DEPRESYON MODELİNDE TROLOKSUN ANTİDEPRESAN ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ecz. Ali Asım IŞIK**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Meral ERDİNÇ**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR 2019**



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ONAY**

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ali Asım IŞIK'ın hazırladığı "Farelerde Kronik İmmobilizasyon Stresi ile Oluşturulan Depresyon Modelinde Troloksun Antidepresan Özelliklerinin Araştırılması" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2019

Danışman Prof.Dr. Meral ERDİNÇ \_\_\_\_\_

**Jüri Üyeleri**

İmza

Jüri Başkanı	.....	_____
Üye	.....	_____
Üye	.....	_____
Üye	.....	_____
Üye	.....	_____

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../2019 tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN  
Dicle Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../2019

Ecz. Ali Asım IŞIK

## TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini, bilgisini ve ilgisini esirgemeyen danışman Hocam Prof. Dr. Meral ERDİNÇ' e,

Tez çalışmama sağladıkları katkı ve destekten dolayı Doç. Dr. Hasan AKKOÇ ve Doç. Dr. İlker KELLE' ye,

Çalışmam esnasındaki katkılarından ve deneysel süreçteki yardımlarından dolayı Dr. Ecz. Emre UYAR' a

Yüksek lisans eğitimimi de kapsayan tüm yaşamımda ilgisini, sevgisini ve desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ecz. Ali Asım IŞIK

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

KAPAK	
İÇKAPAK	
ONAY SAYFASI	
BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLOLAR DİZİNİ .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VIII
1.ÖZET.....	1
1.1.TÜRKÇE ÖZET .....	1
1.2.ABSTRACT.....	3
2.GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
3.GENEL BİLGİLER .....	7
3.1.PSİKOFARMAKOLOJİDE ÖNEMLİ NÖROTRANSMİTTERLER:.....	7
3.1.1. Aminoasit Yapılı Nörotransmitterler.....	7
3.1.1.1. Glutamat:.....	7
3.1.1.2. GABA: .....	7
3.1.1.3. Glisin:.....	8
3.1.2. Düzenleyici Nörotransmitterler .....	8
3.1.2.1. Asetilkolin:.....	8
3.1.2.2. Katekolaminler:.....	9
3.1.2.2.1. Dopaminin İşlevleri: .....	10
3.1.2.2.2. Noradrenalinin İşlevleri: .....	10
3.1.2.3. Serotonin (5-HT):.....	10
3.2.DEPRESYON .....	11
3.2.1. Depresyonun Tanımı .....	11
3.2.2. Depresyonun Tanısı.....	11
3.2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri .....	12
3.2.4. Antidepresan İlaçlar .....	13
3.2.4.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA) .....	13
3.2.4.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI).....	13
3.2.4.3. Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri .....	14
3.2.4.4.Serotonin/Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI).....	14

3.2.4.5.Monoaminoksidaz (MAO) Enzimi İnhibitörleri .....	14
3.2.4.6.Diğer Antidepresan İlaçlar .....	15
3.3.STRES .....	15
3.3.1.Stresin Tanımı .....	15
3.3.2.Stres Etkenleri .....	17
3.3.3.Stresin Patofizyolojisi.....	17
3.3.4. Deneysel Stres Modelleri.....	18
3.3.4.1. Akut Stres Modelleri:.....	18
3.3.4.2.Kronik Stres Modelleri:.....	19
3.3.4.3. Hareketlerin Kısıtlanması (İmmobilizasyon) Modeli: .....	19
3.3.5. Stresin Beyindeki Etkileri.....	19
3.3.5.1.Stresin Hipokampusta Gözlenen Etkileri.....	20
3.3.5.2.Uzatılmış Stresin Prefrontal Kortekste Gözlenen Etkileri .....	20
3.3.5.3.Stresin Amigdalada Gözlenen Etkileri.....	20
3.3.5.4. Stresin Ventral Striatumda Gözlenen Etkileri.....	21
3.4.ANTİOKSİDANLAR.....	21
3.4.1.Endojen Antioksidanlar .....	21
3.4.1.1.Enzimatik Antioksidanlar .....	21
3.4.1.2.Nonenzimatik Antioksidanlar .....	22
3.4.2.Ekzojen Antioksidanlar .....	22
3.4.2.1.Vitamin Ekzojen Antioksidanlar.....	22
3.4.2.1.1.E Vitamini.....	22
3.4.2.2.İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar .....	24
3.4.2.2.1.Troloks (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilchroman-2-karboksilik asid) .....	24
4.GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
4.1. GEREÇ .....	27
4.1.1. Kullanılan Araç ve Cihazlar .....	27
4.1.2. Kullanılan Deney Hayvanları:.....	27
4.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	27
4.2. YÖNTEM .....	28
4.2.1. Farmakolojik Testler: .....	28
4.2.1.1.Zorunlu Yüzme Testi .....	29
4.2.1.2.Kuyruktan Asma Testi .....	29
4.2.1.3.Açık Alan Testi .....	29
4.2.2. Biyokimyasal Testler.....	30



4.2.2.1. MDA Miktar Tayini: .....	30
4.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri .....	30
5. BULGULAR .....	31
5.1. Zorunlu Yüzme Testi Bulguları .....	31
5.2. Kuyruktan Asma Testi (TST) Bulguları .....	32
5.3. Açık Alan Testi Bulguları .....	33
5.4. MDA Bulguları .....	35
6.TARTIŞMA .....	37
7. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	40
8. KAYNAKLAR .....	41
9.ÖZGEÇMİŞ .....	51
10.TEZ İNTİHAL FORMU .....	52
11.ORJİNALLİK RAPORU .....	53
12.ETİK KURUL KARARI.....	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil.1.</b> Genel Adaptasyon Sendromu Aşamalarının Şematik Görünümü .....	16
<b>Şekil.2.</b> Stres durumunda hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks mekanizması .....	17
<b>Şekil.3.</b> E vitamininin stereoizomerleri.....	22
<b>Şekil.4.</b> Troloks ve $\alpha$ -tokoferolün kimyasal yapısı.....	24
<b>Şekil.5.</b> Zorunlu yüzme testi verileri.....	31
<b>Şekil.6.</b> Kuyruktan asma testi verileri.....	32
<b>Şekil.7.</b> Açık alan testinde santral alana geçiş sayıları.....	33
<b>Şekil.8.</b> Açık alan testinde santral alanda geçirilen süreler.....	34
<b>Şekil.9.</b> Açık alan testinde kat edilen mesafeler.....	35
<b>Şekil.10.</b> Açık alan testinde hayvan hızları.....	35
<b>Şekil.11.</b> MDA düzeyleri.....	36

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo.1.</b> DSM-V' e göre majör depresyon tanısı .....	12
<b>Tablo.2.</b> Majör depresyonda risk faktörleri .....	12
<b>Tablo.3.</b> Zorunlu yüzme testi verileri .....	31
<b>Tablo.4.</b> Kuyruktan asma verileri .....	32
<b>Tablo.5.</b> Açık alan test verileri (merkeze giriş sayısı ve merkezde geçirilen süre)...33	33
<b>Tablo.6.</b> Açık alan testi verileri (Hız ve Kat Edilen Mesafe) .....	34
<b>Tablo.7.</b> MDA düzeyleri .....	36

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>5-HT</b>	: 5-hidroksi triptamin/serotonin
<b>5-HİAA</b>	: 5-hidroksiindolasetik asit
<b>ACTH</b>	:adrenokortikotrofik hormon
<b>BDNF</b>	:Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>CAT</b>	: katalaz
<b>CRF</b>	:kortikotropin salgılatıcı faktör
<b>DAT</b>	:dopamin transportörü
<b>DOMA</b>	: 3,4-hidroksimandelik asit
<b>DOPAC</b>	: hidroksifenilasetik asit
<b>DOPG</b>	: 3,4-hidroksifenilglükol
<b>FNMT</b>	:feniletanolamin N-metil transferaz
<b>GABA-T</b>	:GABA transaminaz
<b>GPx</b>	: glutatyon peroksidaz
<b>GR</b>	: glutatyon redüktaz
<b>HPA</b>	:hipotalamo-pituiter-adrenal
<b>HVA</b>	: homovanilik asit
<b>IM</b>	:immobilizasyon
<b>i.p.</b>	: intraperitoneal
<b>KOMT</b>	: katekol-o-metil transferaz
<b>L-DOPA</b>	:3,4-hidroksi-L-fenilalanin
<b>LDL</b>	: düşük dansiteli lipoprotein
<b>MAO</b>	:monoaminooksidaz
<b>MDA</b>	: malondialdehit
<b>MHPG</b>	: 3-metoksi4-hidroksifenilglükol

<b>MSS</b>	: merkezi sinir sistemi
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>RNOS</b>	: reaktif azotoksit türler
<b>ROS</b>	: reaktif oksijen türleri
<b>SERT</b>	: serotonin transporter
<b>SOD</b>	: süperoksit dismutaz
<b>SSRI</b>	:selektif serotonin re-uptake inhibitörü
<b>VMA</b>	: vanilimandelikasit



## 1.ÖZET

### 1.1.TÜRKÇE ÖZET

**Farelerde kronik immobilizasyon stresi ile oluşturulan depresyon modelinde troloksun antidepresan özelliklerinin araştırılması.**

**Öğrencinin Adı ve Soyadı** :Ali Asım IŞIK  
**Danışmanı** :Prof. Dr. Meral ERDİNÇ  
**Anabilim Dalı** :Tıbbi Farmakoloji

**Amaç:** Depresyon dünya genelinde önemli sağlık sorunlarından biridir ve görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak depresyonda kullanılan ilaçların tedavi başarısı istenen düzeyde değildir ve ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bu durum yeni antidepresan ilaçların araştırılmasını önemli hale getirmektedir. Çalışmamızda troloksun antidepresan özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Deneysel olarak farelerde oluşturulan immobilizasyon stres modelinde, stresin indüklediği yolaklar üzerine troloksun tedavi edici etkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu amaçla kullanılan deney hayvanları; kontrol grubu (21 gün boyunca günde bir defa ip. salin verildi), İM grubu (21 gün boyunca ip. salin verildi ve günde altı saat immobilizasyon düzeneğine konuldu), Troloks grubu (21 gün boyunca 20mg/kg ip troloks verildi) ve İM+Troloks grubu (21 gün boyunca 20mg/kg ip troloks verildi ve günde altı saat immobilizasyon düzeneğine konuldu) olmak üzere dört gruba ayrıldı. 21 günün sonunda davranış testleri ile depresyon seviyeleri ve biyokimyasal analizler ile oksidasyon seviyeleri incelendi.

**Bulgular:** Davranış testlerinden elde edilen sonuçlar, immobilizasyon uygulamaları ile depresyonun indüklendiğini ve troloks uygulamaları ile, artmış olan depresif durumun iyileştiğini göstermektedir. Biyokimyasal analizlerden elde edilen veriler, immobilizasyon ile malodialdehit seviyelerinde gözlemlenen artışın, trolox uygulamaları ile azaldığını göstermektedir.

**Sonuç:** İmmobilizasyon ile başarılı bir stres modeli oluşturulabildiği ve troloks uygulamaları ile, gözlemlenen bozuklukların tedavi edilebileceği anlaşılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** depresyon, antidepresanlar, antioksidanlar, anksiyete, troloks



## 1.2.ABSTRACT

**Investigations of antidepressant efficacy of TROLOX in depression model with immobilization stress in mice.**

**Student's Surname and Name:** IŞIK, Ali Asım

**Adviser of Thesis** : ERDİNÇ, Meral Professor Doctor

**Department** : Pharmacology

**Aim:** Depression is one of the major health problem in the world and its incidence is increasing day by day. Clasic antidepressants are not effective enough to treat depression and they have harmful side effects. Therefore, discocery of new antidepressants is very important for public health. The aim of this study was to investigate to antidepressant efficacy of trolox. In our study, therapeutical effects of trolox on pathways induced by stress in rats have been researched with the immobilization stress model designed for the experiment.

**Material and methods:** With this aim, mice have been put into 4 groups; 1st group: control group (1 ml of sterile saline intraperitoneal (i.p.) once a day for 21 days), 2nd group: immobilization stress group (IM) (1 ml of sterile saline (i.p.) once a day for 21 days), 3rd group: Trolox (20 mg/kg (i.p.) once a day for 21 days), 4th group: IM + Trolox (20 mg/kg (i.p.) once a day for 21 days). After 21 days, depression levels were examined by behavioral tests and oxidation levels were examined by biochemical analyses.

**Results:** The results of the behavioral tests showed that; depression was induced by immobilization model and trolox treatment improves depression. Data from biochemical analyzes showed that; the increase in malondialdehyde levels by immobilization, decreases with trolox treatment.



**Conclusion:** It was understood that; a successful stress model can be established by immobilization model, and the observed disorders can be treated with trolox applications.

**Keywords:** depression, antidepressants, antioxidants, anxiety, trolox



## 2.GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon ve diğer duygudurum bozukluklarının görülme sıklığının sürekli olarak arttığı ve bu hastalıkların dünya nüfusuna ekonomik maliyetlerinin oldukça fazla olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılında yayınladığı raporda 300 milyondan fazla insanın depresyon ile mücadele ettiği belirtilmiştir. Depresyon tedavi zorluğunun yanı sıra nüksetme oranının fazla olması nedeniyle de büyük bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Depresyon tedavisinde; farmakolojik tedavi yaklaşımlarının yanı sıra psikososyal destek yaklaşımının da önemli olduğu rapor edilmiştir (1, 2).

Trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin(5-HT) geri alım inhibitörleri (SSRI) ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri depresyon tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. Ancak depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi başarısı istenen düzeyde değildir. Bunun başlıca nedenleri arasında; tedaviye yanıt vermeyen hastaların olması, ilaçla tedavide yanıtın geç alınması, ilaca bağlı istenmeyen etkilerin fazla olması sayılabilir. Bu gerekçelerden dolayı günümüzde antidepresan ilaçlarla ilgili yapılan çalışmalar ve yeni antidepresanların bulunması önem arz etmektedir (3, 4).

Stres, hastalık sebepleri arasında en ön sırada olan bir etkidir ve kısaca vücut dengensini ve homeostazını bozan değişiklikler olarak tanımlanabilir (5). Kronik stresin depresyon, anksiyete gibi hastalıklara neden olduğu, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6). Depresyon ve stres ile organizmada meydana gelen değişikliklerin oksidatif/nitrozatif stres ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (7, 8) Yine oluşturulan deneysel stres modellerinde stresin beyinde nitrit seviyesini ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı, katalaz aktivitesini ve glutasyonu azalttığı gösterilmiştir (5).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda; anksiyete ve depresyon gibi hastalıklarda vücuttaki antioksidan savunmanın azaldığı ve dışarıdan antioksidan alımının depresyonu iyileştirdiğine yönelik çalışmalar rapor edilmiştir (7, 9, 10). E vitamininin suda eriyen bir türevi olan troloksun güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar

özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu antioksidan özelliklerinden dolayı potansiyel antidepresan aktiviteleri olabileceği düşünölmektedir (11).

Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan immobilizasyon stres modelinde farelerde stresin indüklediği yolaklar üzerine, troloks'un antidepresan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



### 3.GENEL BİLGİLER

#### 3.1.PSİKOFARMAKOLOJİDE ÖNEMLİ NÖROTRANSMİTTERLER:

##### 3.1.1. Aminoasit Yapılı Nörotransmitterler

###### 3.1.1.1. Glutamat:

Glutamat merkezi sinir sistemindeki temel uyarıcı nörotransmitterdir ve motor koordinasyon, duyuşsal bilgi, emosyonlar, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel faaliyetleri düzenler. Glutamat iki noktada sentezlenir. Birincisi; glial hücrelerde glutaminaz enziminin katalizörlüğünde glutamin öncü maddesinden sentezlenir. İkinci olarak ise nöron uçlarından krebs döngüsüyle  $\alpha$ -oksoglutaratın transaminasyonundan sentezlenir. Glutamat glutamaterjik nöronların sinaptik veziküllerinde, oksidatif stresi azaltan glutatyonun içinde, nöral ve glial tüm hücrelerde yer almaktadır. Glutamatın veziküle geçişi adenosin trifosfat (ATP), magnezyum ve glutamat taşıyıcıları aracılığıyla olmaktadır. Glutamatın salınımı ekzositoz ile nöron ucundan gerçekleşmektedir. Glutamatın salgılandıktan sonra hücre içine geri alınması (re-uptake) ise yüksek afiniteli sodyum bağımlı glutamat taşıyıcıları vasıtasıyla olmaktadır (3, 12).

Beyin dokusunda yer alan glutamat nöronları var olan uzantıları aracılığıyla sinirsel iletileri uzak noktalara iletebilmektedir. Glutamat reseptörleri daha yoğunlukla hipokampus ve neokorteks gibi bölümlerde yer almaktadır. Glutamat öğrenme ve bellek işlevlerinin sürdürülmesinde önemli rollere sahiptir (12, 13).

###### 3.1.1.2. GABA:

GABA beyinde oluşturduğu hiperpolarizasyon aracılığıyla diğer nörotransmitterlerin salınımını azaltarak inhibitör görev alan bir nörotransmitterdir. Epilepsi, alkolizm, huntington hastalığı, madde bağımlılığı ve uyku bozukluğu gibi hastalıkların nedeni GABA'nın beyinde yaygın olarak bulunması olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır. GABA'nın vücutta oluşturduğu metabolik yolak şu şekilde özetlenebilir; Glikoz veya piruvattan meydana gelen  $\alpha$ -ketoglutarat GABA transaminaz (GABA-T) enzimi ile glutamata, glutamat ise glutamik asit dekarboksilaz enzimi ile GABA'ya dönüştürülür. Beyin nöronlarında yer alan veziküllerde

depolanan GABA sinaptik aralığa salgılanır. Salgılanan bu GABA'lar ya sinaptik aralıktan geri alınarak (re-uptake) veziküller içine depolanır veya glial hücrelerce alınarak GABA-T enzimi aracılığıyla süksiniksemialdehit ve glutamik aside dönüştürülerek sinir hücrelerine geri verilmektedir. GABA daha çok merkezi sinir sisteminde (MSS) striatum, korteks, talamus ve hipotalamus gibi bölümlerde yer almaktadır. Organizmanın uykuda olduğu zamanlarda miktarında artma, anksiyeteli hastalarda ise miktarında azalma meydana gelmektedir (3, 12).

### **3.1.1.3. Glisin:**

Glisin; spinal kord ve beyin sapın içerisinde düşük miktardaki sinir hücresinde bulunan aminoasit yapıdaki bir nörotransmitterdir. GABA'ya benzer şekilde inhibitör bir nörotransmitterdir. Glisinin MSS'deki esas işlevinin N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin işlevlerinin düzenlenmesi olduğu sanılmaktadır (12).

## **3.1.2. Düzenleyici Nörotransmitterler**

### **3.1.2.1. Asetilkolin:**

Asetilkolin periferik sinir sisteminin temel nörotransmitterlerinden biridir ve sinir sisteminde oldukça yoğun miktarlarda bulunur. Asetilkolin sentezi presinaptik nöron ucunda asetilkolin transferaz enziminin katalizör olarak görev aldığı bir reaksiyon ile asetil ve kolinin birleştirilmesi ile gerçekleşir. Nöron uçlarından sinaps boşluğuna salındıktan sonra bu boşlukta asetilkolin esterase enziminin katalizlediği bir reaksiyonla asetil ve koline parçalanır ve meydana gelen kolin tekrar nöron hücrelerine alınarak asetilkolin üretimi için tekrardan kullanılmaktadır (3, 12).

Yapılan bilimsel çalışmalarda asetilkoline benzer yönde etki gösteren veya asetilkolini taklit eden ilaçların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir. Depresyon ve benzer hastalıklarda asetilkolin/dopamin oranının asetilkolin yönünde arttığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bunun yanında bazı bilimsel çalışmalarda asetilkolinin uykunun düzenlenmesinde de rol aldığı ileri sürülmektedir (3).

### 3.1.2.2. Katekolaminler:

Katekolamin yapıdaki nörotransmitterler; adrenalin, noradrenalin ve dopamindir. Katekolaminlerin biyosentezi tirozinden hareketle aynı yolak içinde gerçekleşmektedir. Başlangıç molekülü olan tirozin, oksijen radikali ve tirozin hidroksilaz enzimi aracılığıyla 3,4-hidroksi-L-fenilalanin (L-DOPA)'ya dönüşür. Bu reaksiyon katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır ve kofaktör olarak biopterin görev alır. L-DOPA' dan DOPA dekarboksilaz enzimi ile dopamin sentezlenmektedir. Nöron hücrelerinde bulunan dopamin veziküller içinde depolanmaktadır. Nöron ucundaki depolarizasyon ile sinaptik boşluğa geçer, bu aralıktaki dopaminin bir bölümü dopamin taşıyıcıları (DAT) vasıtasıyla tekrar presinaptik uca alınıp vezikülde depolanır. Sinaps boşluğundaki dopaminin bir kısmı da adrenerjik nöron hücreleri ve kromafin hücrelerine alınarak veziküller içine geçer. Veziküllerdeki dopamin dopamin- $\beta$ -hidroksilaz enziminin katalizör olarak görev aldığı bir reaksiyonla noradrenaline dönüştürülür. Bu reaksiyonun kofaktörü ise askorbik asittir. Veziküllerde bulunan noradrenalin sitoplazmaya salınır ve feniletanolamin N-metil transferaz (FNMT) enzimi aracılığıyla adrenaline dönüştürüp tekrar vezikül içine alınır. Bu basamağın kofaktörü S-adenozilmetiyonindir.

Katekolaminlerin eliminasyonu nöron uçlarından geri alım (re-uptake), veziküllerle geri alım, ektranöronal (nöron dışı hücrelerden) geri alım veya enzimatik yıkılma yollarından biri ile gerçekleşmektedir. Katekolaminlerin biyotransformasyonundan sorumlu iki enzim monoaminoksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferazdır (KOMT). Dopaminin MAO ile tepkimesin sonucu hidroksifenilasetikasit (DOPAC) oluşur. Oluşan DOPAC' ın KOMT ile yıkımı neticesinde ise dopaminin ana metaboliti olan homovanilik asit (HVA) meydana gelmektedir. Noradrenalinin atılımında; MAO enzimi ile reaksiyon sonucunda 3,4-hidroksimandelikasit (DOMA) veya 3,4-hidroksifenilglükol (DOPG) meydana gelir. Bu metabolitler de daha sonra KOMT ile tepkimeye girerek vanililmandelikasit (VMA) veya 3-metoksi-4hidroksifenilglükole (MHPG) dönüşürler. Adrenalinin metabolizması da noradrenaline benzer şekilde gerçekleşir ve VMA, MHPG metabolitleri oluşur (3, 12).

### **3.1.2.2.1. Dopaminin İşlevleri:**

Dopaminin işlevleri; motor işlevlerin kontrolü, ödüllendirme sistemi, bilişsel işlevlerin kontrolü, prolaktin salgılanmasının kontrolü şeklinde sıralanabilir. Dopaminin, şizofreni patofizyolojisinde etkili olduğu ve dopaminin aşırı etkinliği durumunda psikoz benzeri olumsuzlukların meydana gelebileceği gösterilmiştir. Ayrıca dopamin adrenerjik alfa ve beta reseptörlerini aktive ederek, sempatik sinirlerden noradrenalin salınımını arttırmakta ve buna bağlı olarak periferik sinir sisteminde semptomimetik etki göstermektedir (3, 12, 14).

### **3.1.2.2.2. Noradrenalinin İşlevleri:**

Noradrenalinin; duygudurumunun düzenlenmesi, dikkat ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesi, hareketlerin düzenlenmesi ve periferik sinir sistemi ile ilişkili olarak kan basıncının, kalp hızının, boşaltımın düzenlenmesi gibi etkileri bulunmaktadır (12). Bunun dışında majör depresyonda noradrenalin etkinliğinin azaldığına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (15).

### **3.1.2.3. Serotonin (5-HT):**

Serotonin sentezinde başlangıç molekülü triptofan aminoasididir. Triptofan triptofan hidroksilaz enzimi katalizörlüğünde 5-hidroksitriptofana, 5-hidroksitriptofan ise aromatik-L-aminoasit-dekarboksilaz enzimi aracılığıyla 5-hidroksi triptamine (5-HT) dönüştürülerek nöronlarda bulunan veziküllerde depolanmaktadır. Serotonin etkinliğinin sonlanması sinaptik aralıkta bulunan serotoninin, serotonin pompası, serotonin transporter (SERT) aracılığıyla hücre içine alınması (re-uptake) veya MAO-A enzimi aracılığıyla yıkılarak 5-hidroksiindolasetik aside (5-HIAA) dönüştürülmesi ve bu şekilde etkinliğinin ortadan kalkması şeklinde olmaktadır (3, 12).

Serotoninin duygu durum düzenlenmesi, hareketlerin düzenlenmesi uyku-uyanıklık ritminin ayarlanması gibi işlevleri mevcuttur. Ayrıca depresyon, anksiyete, panik gibi hastalıkların patofizyolojisinde etkili olduğu bilinmektedir (3, 12). Bunların yanında serotoninin öğrenme ve bellek fonksiyonlarını arttırdığına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (16).

## **3.2.DEPRESYON**

### **3.2.1. Depresyonun Tanımı**

Depresyon; on dört günden fazla süren tek bir basamak veya tekrar eden basamaklar halinde meydana gelen ruhsal hastalıktır (1, 2). Depresyon, bireyin derin bir üzüntü içinde hissettiği, yaşama istek ve zevkinin ortadan katlığı, pişmanlık, suçluluk duygusu ve gelecek ile ilgili belirsizlikleri barındıran bir hastalıktır. Depresyonda intihar eğilimi artar ve bu durum bazen hastalarda ölümlerle sonuçlanabilen durumlara yol açabilir (17).

Depresyonun; çaresizlik, umutsuz hissetme, zevk ve ilgi kaybı, suçlu ve değersiz hissetme, bilişsel fonksiyonlarda zayıflık, duygusal tepkisizlik, ajitasyon, iştahsızlık, uyku bozuklukları, gözü yaşlılık, yorgunluk ve enerjide azalma gibi başlıca belirtileri bulunmaktadır (3).

Depresif hastalıklar Amerika Psikiyatri Derneği tarafından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (18).

1. Majör depresif bozukluklar
2. Kronik depresif bozukluklar (Distimi)
3. Premenstrual disforik bozukluk
4. Madde kaynaklı depresif bozukluklar
5. Başka hastalık veya tıbbi durumdan kaynaklı depresif bozukluklar
6. Yıkıcı duygudurum bozuklukları
7. Sınıflandırma dışı depresif bozukluklar (Diğer depresif bozukluklar)

### **3.2.2. Depresyonun Tanısı**

Depresyon tanısı konulmasında çeşitli sıkıntılar yaşanmakta ve diğer duygudurumu hastalıkları ile karıştırılmaktadır. Bu durumun başlıca nedenleri arasında; beyindeki değişimlerin anlaşılmasındaki zorluklar, diagnostik yöntemlerle elde edilen verilerin hastalığı açıklayamaması, deneysel hayvan sistemleri ile yapılan çalışmalarda beyinsel devrelerdeki verilerin yorumlanmasında yetersizlikler yaşanması, diğer duygudurum hastalıkları ile benzer belirtiler görülmesi ve genellikle diğer hastalıklarla beraber seyretmesi gibi durumlar sayılabilir (19).



Depresif bozukluklar arasında en sık karşılaşılan majör depresif bozukluk için, *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı* 'nda (Amerika Psikiyatri Derneği tarafından yayımlanan) aşağıda yer alan tanı kriterleri belirlenmiştir (18).

**Tablo.1.** DSM-V'e göre majör depresyon tanısı (18).

<b>Majör depresyon tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerin beş veya daha fazlasının (içlerinden en az biri 1. veya 2. maddelerden olmak şartıyla) en az 2 hafta boyunca devam etmesi gerekmektedir. Başka bir tıbbi durum ile ilişkili olmamalıdır.</b>
1. Hemen her gün, günün çoğunda devam eden depresif duygudurum (üzgün, boş, umutsuz hissiyat)
2. Hemen her gün, günün çoğunda devam eden tüm aktivitelere karşı ilgide belirgin azalma ya da alınan zevkte azalma
3. Hemen her gün, iştahın artmış ya da azalmış olması, kilo kaybı (ayda yaklaşık ağırlığın %5 ten fazla oranında)
4. Hemen her gün, uykusuzluk veya aşırı uyku durumu olması
5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon veya retardasyon olması
6. Hemen her gün, yorgunluk veya enerji kaybının olması
7. Hemen her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duygusu hissetme
8. Hemen her gün, düşünme ya da konsantrasyon yeteneklerinde azalma veya kararsızlık olması
9. Tekrarlayan ölüm, intihar düşüncesi ya da intihar girişiminin olması

### 3.2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

**Tablo.2.** Majör depresyonda risk faktörleri (20)

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>Açıklamalar</b>
Cinsiyet	Kadın/erkek= 2/1
Yaş	Genç yaşlarda daha yüksek
İrk ve etnik köken	Anlamlı bir fark bulunmuyor
Sosyoekonomik durum	Düşük sosyoekonomik durumda kronikleşme daha yüksek, işsizlerde risk üç kat fazla
Medeni durum	Boşanmış veya eşi ölmüş olanlarda daha fazla Evlilerde daha az risk
Aile öyküsü	Birinci derece akrabalarda MDB varsa risk iki-üç kat artıyor
Çocukluk yaşantısı	Küçük yaşta ana-baba kaybı riski artırıyor
Stresli yaşam olayları	Riski artırıyor
Gebelik ve postpartum dönem	Riski artırıyor

Depresyon günümüzde üç yüz milyondan fazla insanı etkilemektedir. Depresyonun gün geçtikçe arttığı ve ilerleyen yıllarda dünya çapında en çok görülen hastalıklar arasında ikinci sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (2, 21).

Depresyonun meydana gelmesinde; genetik faktörler, cinsiyet, yaş, obezite, yaşanan sağlık sorunları, sosyoekonomik durum, medeni durum, madde kullanımı (sigara vb), travma geçirilmesi gibi faktörlerin etkili olduğu ve bu faktörlerin tedaviye cevap verme durumunda da farklılıklara yol açtığı rapor edilmiştir (22).

### **3.2.4. Antidepresan İlaçlar**

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunun serotonerjik ve/veya noradrenerjik aşırımı arttırdığı ya da nörotransmitter metabolizmasını azalttıkları bilinmektedir. Antidepresan ilaçlar sinaptik aralıkta nörotransmitter salıverilmesinde, reseptör duyarlılığında ve reseptörden gelen iletinin nöron içinde transdüklenmesinde değişikliklere neden olurlar. Bu değişikliklerin antidepresan etkiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (3).

#### **3.2.4.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA)**

Amitriptilin, maprotilin, opipramol, klomipramin, imipramin, doksepin trisiklik antidepresanlar grubunda yer alan başlıca ilaçlardır. Trisiklik antidepresanlar, depresyon tedavisinde ilk kullanılan ilaç grubudur. Presinaptik nöronlardaki taşıyıcı gruplara bağlanarak serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Dopamin geri alımı üzerine etki göstermedikleri bilinmektedir. Lipofilik özellikli ilaçlardır ve bu özellikleri sayesinde dağılım hacimleri yüksektir (23). Sedatif, antikolinerjik ve kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdırlar. MAO inhibitörleri ile kullanımları kontrendikedir (3).

#### **3.2.4.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)**

Fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram SSRI grubunda yer alan başlıca ilaçlardır. SSRI'ler presinaptik nöronlarda yer alan serotin taşıyıcılarını inhibe ederek serotoninin hücre içine geçişini selektif olarak inhibe ederler. Bu selektif inhibisyon

nedeniyle SSRI'ler, TSA'lara kıyasla daha düşük yan etki gösterirler ve klinikte yaygın olarak tercih edilirler. Yine de bulantı, kusma, ishal, kilo alımı, cinsel yan etkiler, tremor, sedasyon, intihar eğiliminde artma ve saldırganlıkta artma gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır. SSRI'ler sitokrom P-450 enzimini inhibe ederler. Bu nedenle bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların kan düzeylerini arttırırlar (24, 3).

#### **3.2.4.3. Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri**

Reboksetin bu grupta yer alan ilaçlardan biridir. Bu gruptaki ilaçlar selektif olarak noradrenalin alımını inhibe ederek etki gösterirler (25).

#### **3.2.4.4. Serotonin/Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)**

Milnasipran, venlafaksin, duloksetin bu grupta yer alan başlıca ilaçlardır. SNRI'ler sinaptik aralıkta hem noradrenalin hem de serotonin geri alımını bloke ederek antidepresan etkinlik gösterirler. Bu gruptaki ilaçlar da yoksunluk sendromu oluşturduğu için azaltılarak kesilmeleri gerekmektedir (26).

#### **3.2.4.5. Monoaminoksidaz (MAO) Enzimi İnhibitörleri**

İproniazid, fenelzin, tranilsipromin, izokarboksazid, deprenil, maklobemid, breferomin bu grupta yer alan ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar monoaminoksidaz A ve monoaminoksidaz B enzimlerini irreversible inhibe ederler. MAO-A serotonin ve noradrenalin selektif olarak parçalarken, MAO-B dopamin, benzilamin ve feniletilamini parçalamaktadır.

Bu gruptaki ilaçlar tiramin içeren besinlerle etkileşerek hipertansif krize yol açabilirler. Diğer gruptaki antidepresanlarla kullanılması da tavsiye edilmemektedir.

Bazı MAO inhibitörleri, selektif olarak MAO-A'yı inhibe ederler. Diğer MAO inhibitörleri ise nonselektif olarak hem MAO-A'yı hem de MAO-B'yi inhibe ederler.

MAO inhibitörlerinin santral sinir sisteminde yüksek düzeyde eksitasyondan dolayı tremor, uykusuzluk, yorgunluk ve ajitasyona neden oldukları rapor edilmiştir (3).

### **3.2.4.6.Diğer Antidepresan İlaçlar**

Amineptin, tianeptin, agomelatin ve ketamin depresyon tedavisinde kullanılan ve yukarıdaki sınıflandırmaya dahil olmayan başlıca ilaçlardır (3, 27).

Agomelatin, melatonin türevi bir bileşiktir. Melatonin reseptörleri olan MT1 ve MT2 reseptör agonisti, serotonin reseptörü 5HT-2C'nin antagonistidir. Serotonin, dopamin ve noradrenalin geri alımı üzerinde etki göstermemektedir. Aglomelatinin, antidepresan etkisinin yanı sıra uyku düzenlenmesinde de etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (3, 28, 29).

Ketamin, kuvvetli analjezik ve hafif narkotik özellikleri olan disosiyatif anestezi bir ilaçtır. Subanestezi dozlarında antidepresan etki sergilediği gösterilmiştir. Bu etkilerini; beyinde NMDA, nikotinik, kolinerjik ve muskarinik reseptörlerle etkileşerek göstermektedirler. NMDA reseptörlerine bağlanarak enzimin çalışmasını nonkompetitif olarak antagonize eder. Ayrıca ketaminin dopamin salınımını arttırdığı, nikotinik reseptörleri inhibe ettiği gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri; taşikardidir (30).

## **3.3.STRES**

### **3.3.1.Stresin Tanımı**

Stres; canlının değişen çevre şartlarına adaptasyonunu bozan, rahatsız edici uyaran olarak tanımlanmaktadır (12). Stresin zararlı etkilerine bağlı olarak canlıda; depresyon, bellek bozukluğu ve kronik yorgunluk gözlenmektedir (31).

Genel adaptasyon sendromu olarak nitelenen stres, üç aşamada incelenmektedir. Bu aşamalar; alarm, direnme ve tükenme aşamasıdır. Yukarıda bahsedilen aşamalar yoğun fizyolojik, hormonal ve motor reaksiyonlarla birleşerek çeşitli davranışlara neden olmaktadır (32).

#### **1. Alarm aşaması:**

Canlı organizmanın dış uyaranı stres olarak algıladığı, sempatik sinir sisteminin etkin hale gelerek ani adrenal sekresyonunu gerçekleştirip kalp atımını hızlandırdığı, kan basıncını yükselttiği, solunumu hızlandırdığı bedenin savaş ya da kaç tepkisi gösterdiği, glukokortikoid sekresyon artışı olan aşamadır. Stres kaynağının

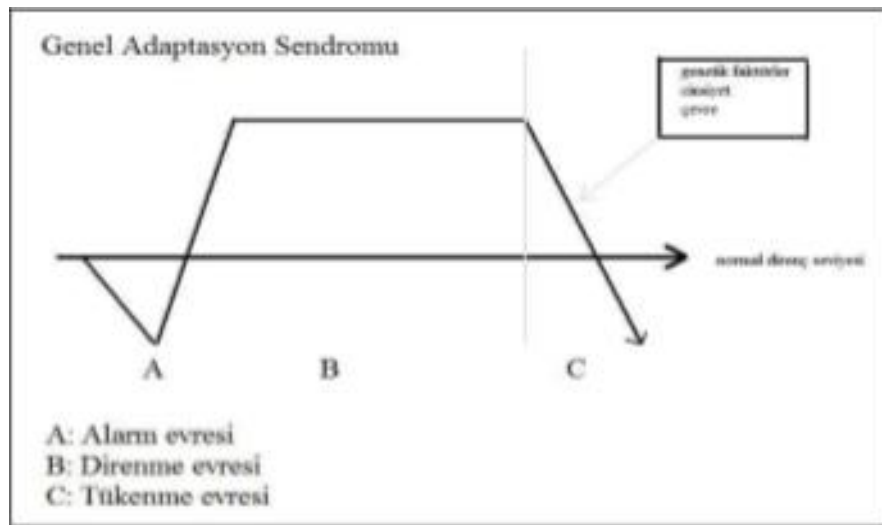
ve yoğunluğunun artması ile organizma strese duyarsızlaşmaya başlayarak davranışsal anomalilerin ilk belirtileri ortaya çıkmaktadır. Organizmanın homeostatik değişimleri şok durumunu; şok durumunda stres hormonlarının salınması ise karşı şok durumu meydana getirmektedir (32).

## 2. Direnme aşaması:

Organizmanın strese karşı duyarsızlaşmasını engelleyebilmek için direncini normalin üstüne çıkararak normal durumuna dönmeye çalıştığı aşamadır. Canlı stresle başa çıkabilirse kaybettiği enerjiyi ve oluşan hasarı gidermeye çalışır, parasempatik sistem aktivasyonu gerçekleşir. Organizma uyum mekanizmaları geliştirerek devamlı strese maruziyete rağmen alarm tepkilerinin yavaşlamasına neden olmaktadır (32).

## 3. Tükenme aşaması:

Strese karşı adaptasyon gerçekleştiren organizma artan stres kaynakları ve yoğunluğunu karşılayamamakta, direnç gösterememektedir. Stres kaynaklarıyla başa çıkılamaması veya uyum sağlanamaması durumunda, fiziksel ve davranışsal bozulmalar yaşanmakta ve tükenme aşamasına geçilmektedir. Tükenme aşamasında organizma mevcut stres kaynağı ve diğer stres kaynaklarına karşı daha müdafasızdır. Ancak strese direnç canlılar arasında farklılık göstermekte ve bazen tükenme aşamasında da yeni stres kaynaklarına karşı alarm tepkileri gelişebilmektedir (32).



Şekil.1. Genel adaptasyon sendromu aşamalarının şematik görünümü (33).

Yukarıda belirtilen Genel Adaptasyon Sendromunun en önemli özelliklerinden biri, birden fazla stres etkeni tarafından oluşturulan bu fonksiyonel değişikliklerin, uygulanan stres uyarılarının özelliklerinden (yapısal ve genel özellikler) bağımsız olmasıdır. Bundan dolayı stres nonspesifik bir cevap olarak tanımlanmış ve bu cevapların ortaya çıkmasını sağlayan tüm uyarılara stresör denilmiştir (34).

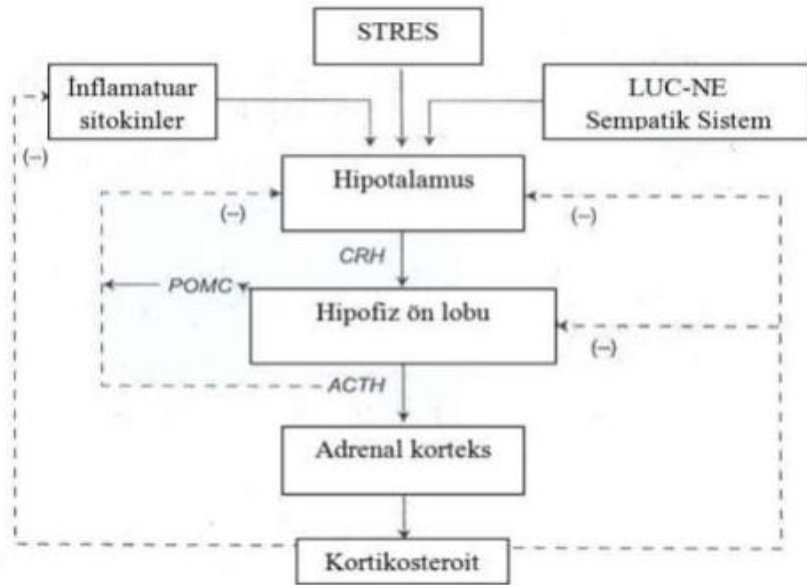
### 3.3.2. Stres Etkenleri

**1. Fiziksel stresörler:** Travma, gürültülü ortam, yoğun fiziksel egzersiz, nem, sıcaklık, ortam kirliliği, gıda kısıtlaması, cerrahi girişimler, hareketsiz kalma gibi durumlardan kaynaklanan stres vericiler olarak bilinmektedirler.

**2. Sosyal stresörler:** Yabancı bir kültürel çevrede yaşama zorunluluğu, alışılan sosyal ortamdan uzaklaşma, savaş, yoksulluk, işsizlik gibi durumlardan kaynaklanan stresler olarak bilinmektedirler.

**3. Psikolojik stresörler:** Fiziksel ve sosyal faktörler nedeniyle veya kendiliğinden ortaya çıkan, genellikle tekrar eden düş kırıklığı, izolasyon gibi durumların sebep olduğu stresler olarak tanımlanabilmektedirler (32).

### 3.3.3. Stresin Patofizyolojisi



Şekil.2. Stres durumunda hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks mekanizması (35)

Kronik stres sonucu organizmada stres hassasiyeti artarak, beyin nöronlarının hayatlarını sürdürmelerini sağlayan hedef gen olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) fonksiyonu bastırılmakta, monoamin hipotezine göre de serotonin düzeyi azalmakta, noradrenalin ve dopamin düzeyi ani olarak yükselip daha sonra düşmektedir. BDNF fonksiyonundaki azalma prefrontal korteks ve hipokampusta atrofi ve hücre ölümüne neden olabilmektedir. Organizmada oluşan nöron hasarı antidepressan tedavi ile düzenlenen monoaminler vasıtasıyla geri döndürülebilmektedir. Apoptozise uğrayan nöron hücrelerinde nörogeniz uyarılabilmektedir (36).

Beynin amigdala ve hipokampus kısmı normal şartlar altında hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) uyarımı baskılar. Ancak kronik stres altında bu kısımlarda oluşan atrofi HPA ekseninin aşırı aktivitesine ve geri bildirim mekanizmasının duyarsızlaşmasına sebep olmaktadır (37, 38).

Normal (kronik olmayan) stres altında hipotalamus aktifleşir ve kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) salınımı artar. CRF'deki artış hipofizinin adrenal bezden glukokortikoid salınımını arttıracak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını arttırır. Glukokortikoid salınımı feed-back mekanizmasını uyarıp CRF salınımını durdurarak stresöre verilen cevabın durdurulmasına neden olmakta ve böylelikle stresle baş edilebilmektedir. Ancak kronik stres durumunda artan glukokortikoid hipokampusta atrofiye neden olup, HPA feed-back mekanizmasını bozarak HPA sisteminin aşırı etkinleşmesine sebep olur ve psikiyatrik rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (36, 39).

### **3.3.4. Deneysel Stres Modelleri**

Deneysel stres modelleri akut ve kronik stres modelleri olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır (32).

#### **3.3.4.1. Akut Stres Modelleri:**

Zorunlu yüzdürme testi, kuyruktan asma testi, yükseltilmiş t labirenti testi, sıcaklık stresi testi gibi testler akut deneysel stres oluşturmak için kullanılan modellerdir (32).

#### **3.3.4.2.Kronik Stres Modelleri:**

Sosyal yenilgi modeli, kronik kısıtlama modeli, kronik değişken stres modeli ile oluşturulmuş testler kullanılabilir (32).

#### **3.3.4.3. Hareketlerin Kısıtlanması (İmmobilizasyon) Modeli:**

İmmobilizasyon stres modelinde deney hayvanları akut ve kronik uygulamaya bağlı olarak belirli gün ve saatlerde hareketsiz bırakılırlar. Bu hareketsiz bırakılma sonucunda hayvanlarda gelişen nöropsikiyatrik bozukluklar ve oksidatif stres ile karakterize olan bir modeldir (40).

Deney hayvanlarında zayıf stres meydana getirmek için ise aşağıda yer alan yöntemler birkaç hafta süre ile uygulanabilmektedir (12).

1. Hayvanları sürekli aydınlık bir ortamda tutmak
2. Hayvanların kafeste yattıkları ortamı sürekli nemli veya ıslak bırakmak
3. Ortamda rahatsız edici ve sürekli bir ses oluşturmak
4. Hayvanların kafeste sürekli yaşadıkları eşlerin değiştirilmesi
5. Kafesin bulunduğu pozisyonunun hayvanlara rahatsızlık verecek şekilde sık sık değiştirilmesi
6. Soğuk veya sıcak uygulanması

#### **3.3.5. Stresin Beyindeki Etkileri**

Hipokampus, serebral korteks, amigdala, singular gyrus, talamus ve striatum gibi önemli nörolojik alanları kapsayan limbik sistem, stres, depresyon gibi duygudurum bozukluklarında önemli role sahiptir (41).

Őiddetli olmayan ve kısa süreli stres olgularında bellek ve bilişsel fonksiyonlarda olumlu etkiler olduğu gözlenirken, őiddetli ve kronik stres olgularında bu fonksiyonlarda tersine azalma olduğu yapılan bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir (42).



### **3.3.5.1.Stresin Hipokampusta Gözlenen Etkileri**

Hipokampus duygusal regülasyonda önemli role sahip nörolojik alanlardan biridir (12). Bilimsel çalışmalarda oluşturulan deneysel depresyon modellerinde deney hayvanlarının hipokampusunda nörogenezin azaldığı görülmüştür. Strese maruziyet ile birlikte kortikotropin salıverici faktör (CRF) ve ACTH hormonu düzeyinde artış olduğu, bu artışa bağlı olarak hipokampusta baskılanma gerçekleştiği, hücre çoğalmasında azalış ve atrofik değişikliklere sebep olduğu görülmüştür (43).

Eker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada genetik olarak daha küçük hipokampusa sahip kişilerde depresyon görülme ihtimalinin diğer bireylere göre arttığı belirtilmiştir (44). Depresif hastalarda yapılan MR (manyetik rezonans) görüntülemelerinde hipokampuslarının küçüldüğü tespit edilmiş ve küçülme miktarının hastalık şiddeti, başlama yaşı, tedavi uyuncu gibi faktörlerle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (45, 46).

### **3.3.5.2.Uzatılmış Stresin Prefrontal Kortekste Gözlenen Etkileri**

Depresif kişilerde prefrontal korteks ve glia hücrelerinin sayısında ve yoğunluğunda azalma olduğu bildirilmiştir (47). Kronik stresin prefrontal kortekste etkileri nedeniyle deney hayvanlarında dikkati başka yerlere yönlendirebilme yeteneği artan kortikosteroid etkinliğine de bağlı olarak, bozulmaktadır (48). Beyindeki glia hücrelerinin glutamat yapımı, yıkımı ve nöron metabolizmasına yardım etme gibi çeşitli işlevleri bulunmaktadır (49). Strese bağlı olarak ve depresif bozukluklarda glia hücrelerindeki değişiklikler ve prefrontal kortekste meydana gelen atrofinin hipofrontaliteye neden olduğu ileri sürülmektedir (50).

### **3.3.5.3.Stresin Amigdalada Gözlenen Etkileri**

Uzun süreli stres uygulamalarının amigdala hacminde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Bu değişim hastalığın evresine ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir (51).

Stres, amigdala bölgesinde bulunan sinir hücrelerinin sinaptik nörogenezini ve işlevini artırır ve nöronların aktifleşmesine neden olur. Bu aktifleşen hücrelerde anksiyete, korku ve duyguların denetlendiği yollar bulunmaktadır. Deney

hayvanlarına uygulanan stres; amigdalanın nöronlarında dendrik uzama, dallanma ve sinaptik bağlantıların artışına sebebiyet vermektedir (52).

#### **3.3.5.4. Stresin Ventral Striatumda Gözlenen Etkileri**

Stres ve depresif hastalıklar striatumda aktifleşmeye neden olmaktadır. Bu aktifleşme sonucu organizmanın homeostazisini sağlayan faaliyetler ve strese bağlı öğrenmeye katkıda bulunacak faaliyetler artmaktadır (53).

### **3.4.ANTİOKSİDANLAR**

Antioksidan terimi popüler ve bilimsel literatürde açıkça tanımlanmamıştır. Ancak genel anlamda antioksidanlar doğrudan veya dolaylı yollarla reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve/veya reaktif azotoksit türlerinin (RNOS) biyomoleküllere (DNA, proteinler, lipitler) verdiği zararı en aza indirmek üzere işlev gösteren doğal veya sentetik maddelerdir (54). Antioksidanlar vücutta oluşan serbest radikalleri temizleyerek hücre hasarını önlerler. Bu şekilde savunma sistemini güçlendirerek hastalık görülme ihtimalini azaltırlar (55). Antioksidanlar vücutta bulunan serbest radikallerle çok hızlı reaksiyona girerek otooksidasyon veya peroksidasyonun ilerlemesini önlerler (56, 57).

Antioksidanlar, endojen antioksidanlar ve ekzojen antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar (58, 59).

#### **3.4.1.Endojen Antioksidanlar**

Endojen antioksidanlar da enzimatik antioksidanlar ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar (57, 58, 60).

##### **3.4.1.1.Enzimatik Antioksidanlar**

Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) katalaz (CAT) ve glutatyon reduktaz (GR) başlıca enzimatik antioksidanlardır. Organizmanın savunma sisteminin parçalarıdır (57, 59-61).

### 3.4.1.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Organizmada yer alan enzim olmayan antioksidanlardır. Melatonin, glutatyon, billurubin, ürik asit, koenzim Q10, selenyum,  $\alpha$ -lipolik asit, transferin ve seruloplazmin enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sayılabilir (57, 59-63).

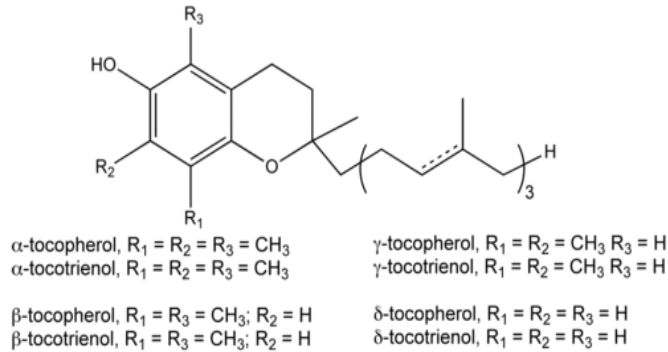
### 3.4.2. Ekzojen Antioksidanlar

Ekzojen kaynaklı antioksidanlar, vücutta bulunmayan ve dışarıdan takviye olarak alınan antioksidanlardır. Vitamin ekzojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

#### 3.4.2.1. Vitamin Ekzojen Antioksidanlar

$\beta$ -karoten (A vitamini), askorbik asit (C vitamini),  $\alpha$ -Tokoferol (E vitamini) ve folik asit (B9 vitamini) vitamin antioksidanlardır (54, 56, 58).

##### 3.4.2.1.1. E Vitamini



Şekil.3.E vitamininin stereoizomerleri

E vitamini antioksidan kapasitesi yüksek olan lipitte çözünebilen bir vitamindir. E vitamininin sekiz adet stereoizomeri vardır. Bunlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokoferol ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokotrienoldür. En biyoaktif formu  $\alpha$ -tokoferoldür. Bu formun en önemli görevi organizmayı lipid peroksidasyonuna karşı korumaktır. E vitamini prostat kanseri, göğüs kanseri, kolon kanseri, katarakt, iskemi, bazı kardiyak ve nörolojik bozukluklara karşı koruyucu olarak görev almaktadır (57). E vitamininin hücre zarında

meydana getirdiği antioksidan etkiyi hücre içerisinde genellikle GPx üstlenmektedir (64). GPx ile E vitamini koordineli olarak birbirlerinin etkilerini tamamlarlar. E vitamini peroksit oluşumunu önler, GPx ise oluşan peroksitleri ortadan kaldırmaktadır (65).

E vitaminin tüm stereoizomerleri bağırsaktan emilir ve şilomikronlar içinde kan dolaşımı ile vücuda dağılır. Bu vitaminler şilomikronlar halinde karaciğere ulaşır. Karaciğerde  $\alpha$ - tokoferol,  $\alpha$ - tokoferol transfer proteini aracılığıyla LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) içine taşınır.  $\alpha$ - tokoferol dışındaki tüm izomerler karaciğer tarafından alınarak safra ve idrar yoluyla atılırlar (66).  $\alpha$ - tokotrienol yüksek miktarlarda normal hücre tepkimelerini de değiştirdiği için, yüksek yapılı canlılarda sadece  $\alpha$ - tokoferol kullanılır (67).

E vitamini badem, yer fıstığı, kanola, zeytin, mısır, hurma yağı, soya fasulyesi, diyetsel yağlar, meyve ve sebzelerde bulunur (68).

İnsanlarda E vitamini eksikliğinin (plazma  $\alpha$ - tokoferol düzeyinin  $5\mu\text{g} / \text{ml}$ 'nin altına düşmesi) kronik malabsorbsiyon,  $\alpha$ - tokoferol transfer proteinlerinde mutasyonlar ve düşük doğum ağırlıklı erken doğumlara neden olduğu bildirilmiştir (69). Ciddi veya kronik E vitamini eksikliği, periferik nörodejeneratif hastalıklara, miyopatilere ve enfeksiyonlara karşı savunmanın azalmasına neden olmaktadır (70). Yine yapılan bazı bilimsel çalışmalar E vitamini eksikliğinin anemiye neden olduğu ve anemi tedavisinde E vitamininin faydalı olduğu rapor edilmiştir (71, 72).

E vitamini beyinde oldukça önemli bir role sahiptir. E vitamini eksikliği beyinde nöronların dejenerasyonuna neden olur. Yine E vitamini eksikliği bilişsel ve motor fonksiyonların gerilemesine neden olur. E vitamininin Alzheimer hastalığı oluşturulan hayvan modellerinde faydalı etkiler meydana getirdiğini gösterilmiştir (73).

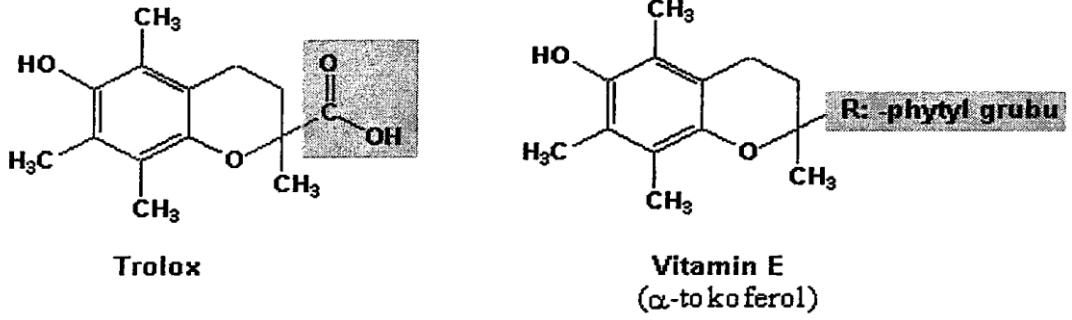
E vitaminin şeker hastalığına karşı koruyucu etkinliğinin olduğuna ve şeker hastalarında E vitamininin miktarında azalma olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Yine yapılan bazı çalışmalarda E vitamininin obeziteye karşı koruyucu etkinliğinin olduğu ve obezlerde vitamin miktarının azaldığına yönelik iddialar mevcuttur. Ayrıca daha derin araştırmalara muhtaç olmakla birlikte tokoferol ve tokotrienlerin endojen trans yağ oluşumunu azalttığına yönelik çalışmalar da mevcuttur (68).

Günümüzde yapılan bazı bilimsel çalışmalarda, E vitamininin Parkinson hastalığında koruyucu ve iyileştirici etkisi olduğu rapor edilmiştir (74).

### 3.4.2.2.İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri, troloks, rekombinant süperoksit dismutaz, sitokinler, barbitüratlar vb antioksidan etkinlik gösteren ilaç gruplarıdır (58, 59).

#### 3.4.2.2.1.Troloks (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilchroman-2-karboksilik asid)



Şekil.4.Troloks ve α-tokoferolün kimyasal yapısı

Troloks suda çözünebilen sentetik E vitamini türevidir. Yapısal olarak α-tokoferol'den farkı phytyl(-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>) grubunun çıkarılarak yerine karboksil grubunun gelmesidir. Bu değişim troloksa hidrofilik özellik kazandırarak suda çözünürlüğünün artmasını sağlamıştır. Kimyasal yapısı “chroman karboksilik asit” grubunda yer almaktadır. Oral toksik dozu ratlarda 4300 mg/kg, farelerde 1630 mg/kg'dır. İntraperitoneal toksik dozu ise ratlarda 1800 mg/kg, farelerde 1700 mg/kg'dır.

Troloks, E vitaminine benzer şekilde antioksidan etki gösterir ve organizmada bulunan serbest oksijen radikallerini süpürür. “Trolox Equivalent Antioxidant Capacity” yöntemi en fazla kullanılan testlerdendir ve moleküllerin antioksidan kapasitesini ölçmek için kullanılır. Bu yöntemde troloks pozitif kontrol maddesi olarak kullanılmaktadır. Troloks lipid peroksidasyonunu ve sitotoksisiteyi önler. Troloks'un oksijen radikallerini süpürücü etkisi ve tepkimeye girme hızı diğer antioksidanlara göre yüksektir (75, 76).

Troloksun fenoksi radikalleri ve değişik biyolojik indirgeyicilerle gerçekleştirdiği tepkimeler incelendiğinde  $\alpha$ -tokoferol ile benzer etkilere sahip olduğu ve aynı amaca hizmet ettiği görülmüştür (77). Troloksun chromonal yapısı antioksidan aktiviteden, karboksil grubu ise hidrofilik özelliğinden sorumlu bölgelerdir.  $\alpha$ -tokoferol yağda zndğ için membran iç kısmında ve lipoproteinlerde birikir. Troloks ise hidrofilik yapısından dolayı, hızla hücre içine alınır ve su bulunan hücre içi komponentlerinde birikir. Hücre sitoplazmasında serbest radikallere karşı koruyucu etki gösterir. Hücreyi oksidatif hasara karşı korur. DNA hasarını önleyerek DNA'yı oksidatif strese karşı korur (78).

Troloksun kardiyak iskemi oluşturulmuş reperfüzyon modelinde E vitaminine göre daha güçlü etki gösterdiği rapor edilmiştir (79). Başka bir çalışmada; hepatik iskemi oluşturulmuş reperfüzyon modelinde, troloksun oksidatif stresi ve lipit peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (80).

Troloks, hücre geçirgenliğinin artması nedeniyle  $\alpha$ -tokoferole göre avantajlara sahiptir. Çeşitli hücre tipleri üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Renal proksimal tübüler epitel hücrelerinde sisplatin kaynaklı apoptozu önler, insan lenfoblast hücrelerinde singlet oksijen kaynaklı DNA hasarını inhibe eder ve fotodinamik tedavi sırasında insan kırmızı kan hücrelerini korur. Dahası, troloks seçici olarak miyelom ve meme kanseri hücreleri de dahil olmak üzere birçok kanser hücresinde arsenik kaynaklı apoptozu arttırmaktadır. Ayrıca troloksun, amiloid p-peptid ve hidrojen peroksitin aracılık ettiği nörotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde; troloks, iskemi kaynaklı hepatik ilaç metabolize edici işlev bozukluğunu geliştirmekte ve arsenik-trioksitin anti-lenfoma etkilerini arttırmaktadır (81).

*Wada ve arkadaşları* tarafından yapılan çalışmada Trolox'un kan beyin bariyerini geçtiği ve beyindeki antioksidan etkileri arttırdığı gösterilmiştir (82).

*Sung ve arkadaşları* tarafından yapılan bir çalışmada, troloksun akciğer ve rahim ağzı kanseri hücrelerinde metastazın baskılanmasına yol açtığı ve kanseri geriletteği gösterilmektedir. Troloks, malign akciğer ve rahim ağzı kanserlerinin istila ve metastazını önlemede klinik kullanım için potansiyel bir ajan olarak görülmektedir (83).

Yine yapılan çeşitli bilimsel araştırmalarda troloksun; trombositlerin oksidatif hemolizini azaltarak membranoprotektif özellik gösterdiği (84), iskemi reperfüzyon hasrı modeli oluşturulmuş farelerde nöroprotektif rol oynadığı (85), donezepil ile kombinasyonunun Alzheimer hastalığında nöroprotektif etkiyi arttırdığı ve öğrenme, bellek fonksiyonlarını iyileştirdiğı (86), dondurulmuş sperm ve yumurta hücrelerinin kalitesi üzerinde olumlu etkiler oluşturduğı (87) rapor edilmiştir.



## 4.GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. GEREÇ

#### 4.1.1. Kullanılan Araç ve Cihazlar

Zorunlu Yüzme Testi/Forced swimming test (MAY FSTM-M)

Kuyruktan Asma Testi/Tail Suspension Test (MAY TSTM)

Açık Alan Testi/Open field test (MAY OP-M)

İmmobilizasyon Düzeneği

Hassas terazi (Sartorius BP 1215)

Santrifüj cihazı (Janetzki T5)

Cerrahi gereç seti

Bilgisayar

Ethovision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) bilgisayar programı

#### 4.1.2. Kullanılan Deney Hayvanları:

Yürütülen çalışmada 34-44 gram aralığında 32 adet erkek BALB/c fare kullanıldı. Deney hayvanları Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM)' nden temin edilmiştir. Çalışma boyunca 'Hayvan Haklarının Korunması' hakkındaki esaslara uyulmuştur. Bu çalışmayı yürütmek için Dicle Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK)'ndan onay alınmıştır.

#### 4.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Troloks (Sigma-Aldrich)

Salin (%0,9 NaCl çözeltisi )

Eter (Sigma-Aldrich)



## 4.2. YÖNTEM

Yürüttüğümüz çalışma 7-9 hayvandan oluşan dört grupta gerçekleşmiştir.

**1. Kontrol Grubu:** Deney hayvanlarına 21 gün boyunca her gün bir defa i.p. steril salin (08:30-09:00 arası her 10 gram ağırlığa 0,1 ml hacim olacak şekilde) enjeksiyonu yapıldı (n=7-9).

**2. İmmobilizasyon Grubu:** Deney hayvanlarına 21 gün boyunca her gün bir defa i.p. steril salin (08:30-09:00 arası her 10 gram ağırlığa 0,1 ml hacim olacak şekilde) enjeksiyonu yapıldı. Hayvanlar 21 gün boyunca günde 6 saat (09:00-15:00 arası) immobilizasyon düzeneğinde tutuldu (n=7-9).

**3. Troloks Grubu:** Deney hayvanlarına 21 gün boyunca her gün bir defa 20 mg/kg i.p. troloks (08:30-09:00 arası her 10 gram ağırlığa 0,1 ml hacim olacak şekilde) enjeksiyonu yapıldı (n=7-9).

**4. İmmobilizasyon+Troloks Grubu:** Deney hayvanlarına 21 gün boyunca her gün bir defa 20 mg/kg i.p. troloks (08:30-09:00 arası her 10 gram ağırlığa 0,1 ml hacim olacak şekilde) enjeksiyonu yapıldı. Hayvanlar 21 gün boyunca günde 6 saat (09:00-15:00 arası) immobilizasyon düzeneğinde tutuldu (n=7-9).

### 4.2.1. Farmakolojik Testler:

Çalışmamızda immobilizasyon stresi; yaklaşık eşit olarak bölünmüş, bölmeleri ayarlanabilen, deneklerin hareketlerinin kısıtlandığı özel olarak tasarlanmış düzeneklere deney hayvanlarının yerleştirilmesi ile oluşturuldu. Hayvanlar 21 gün boyunca her gün günde 6 saat (09:00-15:00 arası) boyunca bu düzeneklerde tutuldu. İmmobilizasyon sırasında deney hayvanlarına yiyecek ve su verilmedi. Çalışmamızda kullanılan tüm gruplar 12 saat boyunca aydınlatılan ve 12 saat karanlık olan bir ortamda tutuldu. İmmobilizasyon dönemleri dışında çalışmamızda bulunan tüm deneklere herhangi bir yiyecek ve su kısıtlaması uygulanmadı. Çalışmanın 22. gününde davranış testleri uygulanmaya başlandı. Davranış testleri uygulandıktan

sonra denekler eter anestezisi altında dekapitasyon ile sakrifiye edildi. İzole edilen beyin dokuları – 80°C 'de muhafaza edildi.

#### **4.2.1.1.Zorunlu Yüzme Testi**

Zorunlu yüzme testinde, yarıçapı 15 cm ve yüksekliği 50 cm olan şeffaf silindir bir kabın 30 cm' lik kısmı su ile dolduruldu. Deney hayvanları su dolu kaplara bırakılarak, sudaki hareketleri kamera ile 6 dakika boyunca kaydedildi. Deney süresince deneklerde ek bir stres oluşturmamak için hayvanların bırakıldıkları suyun sıcaklığının 24-26°C arasında tutulmasına dikkat edildi. Alınan kamera kayıtlarının son 4 dakikası Ethovision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) programı kullanılarak analiz edildi.

#### **4.2.1.2.Kuyruktan Asma Testi**

Kuyruktan asma testi; araştırılan moleküllerin antidepresan etkilerini incelemek için kullanılan testlerden biridir. Çalışmamızda yer alan deney hayvanları kuyruklarının yaklaşık 1 cm ucundan bir flaster aracılığıyla test düzeneğine asılmıştır. Hayvanların yerden yüksekliği yaklaşık 30 cm olarak ayarlanmıştır. Çalışmada yer alan deney hayvanlarına ait video kayıtları tutulmuştur. Bu kayıtlar hayvanların kuyruklarından asılmalarını takiben 6 dakika boyunca gerçekleşmiştir. Tutulan bu kayıtlar Ethovision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) programı kullanılarak analiz edildi. Deney hayvanlarının asılı kaldığı süre boyunca hareketli ve hareketsiz kaldıkları süreler ölçülerek depresyon durumları analiz edilmeye çalışılmıştır.

#### **4.2.1.3.Açık Alan Testi**

Açık alan testi için siyah renkli, tabanı 40x40cm boyutlarında, yüksekliği 20 cm ve üstü açık kutu şeklinde bir düzenek kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları testin başında test düzeneğinin merkezine bırakılmış ve bırakıldıktan sonra 5 dakika boyunca video kaydı tutulmuştur. Tutulan kayıtlar Ethovision XT 11 (Noldus Inf. Tech. Netherlands) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu testte deney hayvanlarının, düzeneğin merkez bölgesinde ve kenarlarda geçirdikleri süreler,

deney süresince hızları ve kat ettikleri mesafeler değerlendirilerek lokomotor aktivite ve anksiyete değerlendirmesi yapılmıştır. Hayvanların değişimi sırasında test düzeneğinin temizliğine özen gösterilmiştir.

#### **4.2.2. Biyokimyasal Testler**

##### **4.2.2.1. MDA Miktar Tayini:**

Çalışmamızda yer alan deney hayvanları davranış testlerinin sonunda eter anestezisi altında dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Beynin frontal kısmındaki dokular izole edilerek  $-80^{\circ}\text{C}$  'de muhafaza edildi. İzole edilen dokular trikloroasetik asit içinde homojenize edildi ve santrifüj cihazında santrifüj edildi. 1 ml süpernatanta 1ml tiyobarbitürik asit eklenerek su banyosunda, ağzı kapatılmış tüplerde 10 dakika kaynatıldı. Elde edilen çözelti spektrofotometre cihazına konuldu. 532 nm de absorbanslar okundu.  $1.56 \times 10^5$  molar ekstinsiyon katsayısı kullanılarak MDA düzeyleri hesaplandı. Bulunan MDA düzeyleri başta ağırlıkları ölçülen beyin dokusu miktarlarına bölünerek gram başına MDA düzeyleri bulundu.

#### **4.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri**

Çalışmamızda elde edilen tüm veriler SPSS 16.0 (Chicago, Ill. Usa) programı kullanılarak analiz edildi. Elde edilen sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterilmiştir.  $p < 0.05$  değeri istatistik açısından anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

## 5. BULGULAR

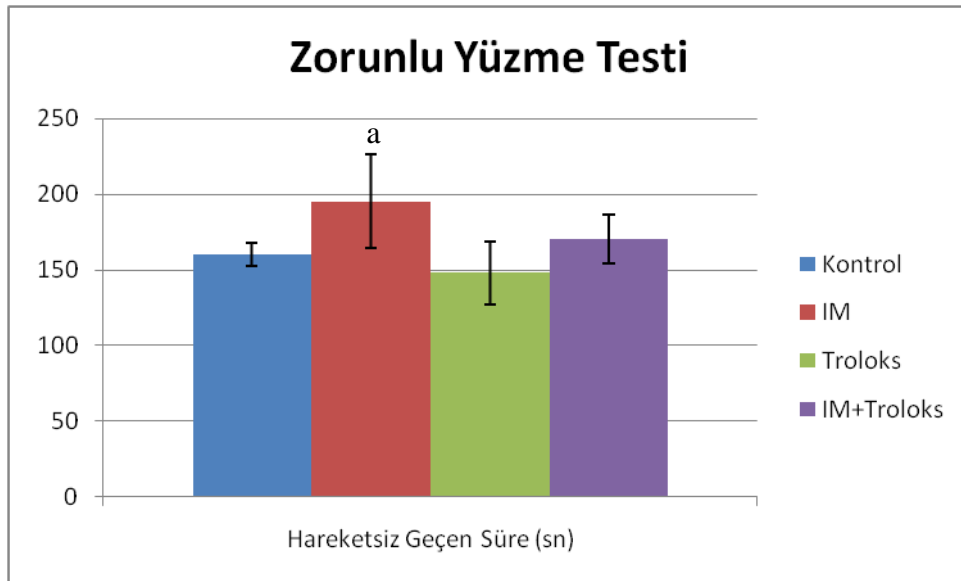
### 5.1. Zorunlu Yüzme Testi Bulguları

Zorunlu yüzme testi, deney hayvanlarında depresyon seviyelerini belirlemek için kullanılan testlerden biridir. Zorunlu yüzme testinden elde edilen bulgular Tablo.3 ve Şekil.5'te gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, immobilizasyon grubunda hareketsiz geçen sürenin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Troloks grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlenmemiştir. İM+Troloks grubunun hareketli geçirdikleri süreler analiz edildiğinde immobilizasyon grubuna göre anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir.

**Tablo.3.** Zorunlu yüzme testi verileri

Gruplar	Hareketsiz süre (sn)
Kontrol	160,4±7,82
İM	195,3 <sup>a</sup> ±31,1
Troloks	148,0±20,8
İM+Troloks	170,3±16,3

<sup>a</sup> $p<0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.  
Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi kullanılarak değerlendirildi.



**Şekil.5.** Zorunlu yüzme testi verileri

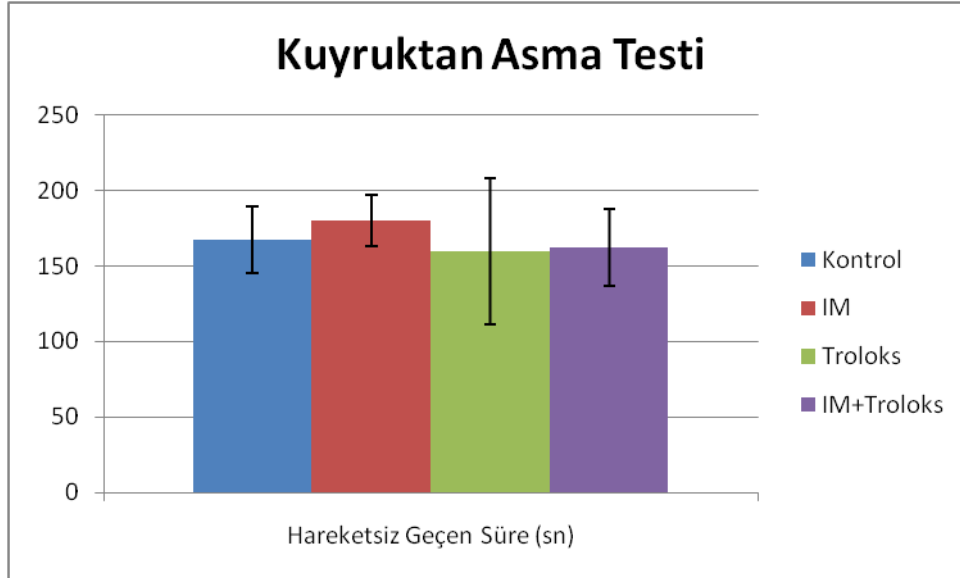
## 5.2. Kuyruktan Asma Testi (TST) Bulguları

Kuyruktan asma testi de zorunlu yüzme testi gibi depresyon seviyelerini ölçmek için kullanılan bir davranış testidir. Yaptığımız çalışmada bulunan veriler Tablo.4 ve Şekil.6'da gösterilmiştir. Kuyruktan asma testinden elde edilen verilerde hareketli ve hareketsiz geçirilen sürelerin zorunlu yüzme testinden elde edilen verilerle paralellik gösterdiği ve aynı yönlü değişimler olduğu gözlenmiştir. Ancak gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo.4.** Kuyruktan asma testi verileri

Gruplar	Hareketsiz geçen süre (sn)
Kontrol	167,1±21,9
İM	180,2±17,1
Troloks	160,0±48,4
İM+Troloks	162,2±25,8

Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi kullanılarak değerlendirildi.



**Şekil.6.** Kuyruktan asma testi verileri

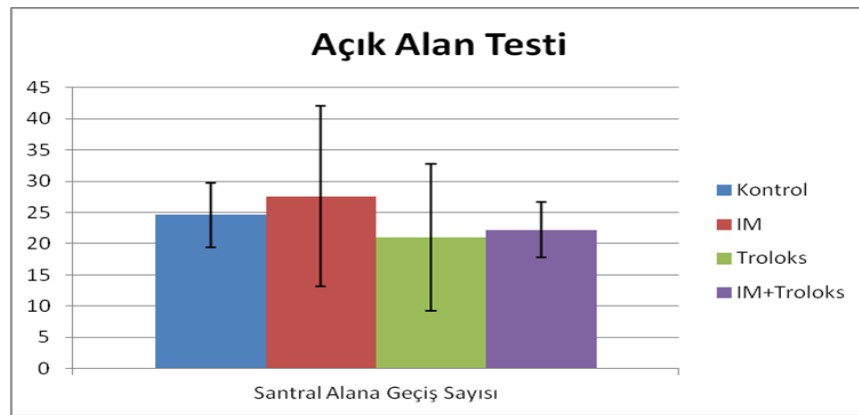
### 5.3. Açık Alan Testi Bulguları

Açık alan testi; hayvanlardaki lokomotor aktiviteyi ve anksiyete düzeylerini ölçmek için kullanılmıştır. Hayvanların merkezi alanda geçirdikleri süre ve santral alana giriş sayıları değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışmada santral alanda geçirilen süre ve geçiş sayılarına ait veriler Tablo.5, Şekil.7 ve Şekil.8'de gösterilmiştir. Santral alana giriş sayılarına ait verilere bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Santral alanda geçirilen süreler karşılaştırıldığında, immobilizasyon grubunun merkezde geçirdiği sürelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). Ancak İM+Troloks grubunun santral alanda geçirdiği sürede anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

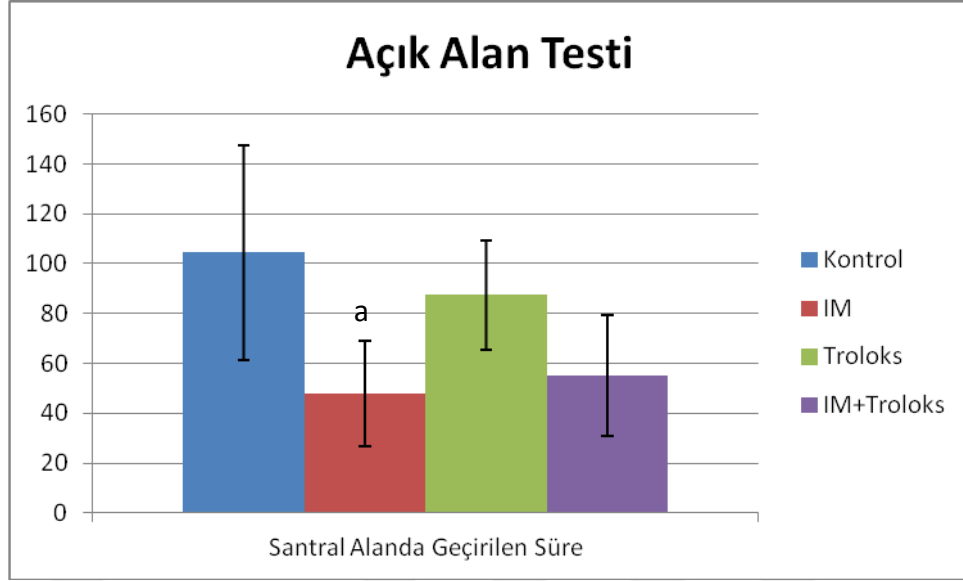
**Tablo.5.** Açık alan testi verileri (merkez giriş sayısı ve merkezde geçirilen süre)

Gruplar	Santral alana giriş sayısı	Santralde geçirilen süre (sn)
Kontrol	24,6±5,12	104,5±43,9
İM	27,6±14,4	47,9 <sup>a</sup> ±21,5
Troloks	21,0±11,7	87,4±22,4
İM+Troloks	22,2±4,38	55,1±24,8

<sup>a</sup> $p<0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.  
Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi kullanılarak değerlendirildi



**Şekil.7.** Açık alan testinde santral alana geçiş sayıları



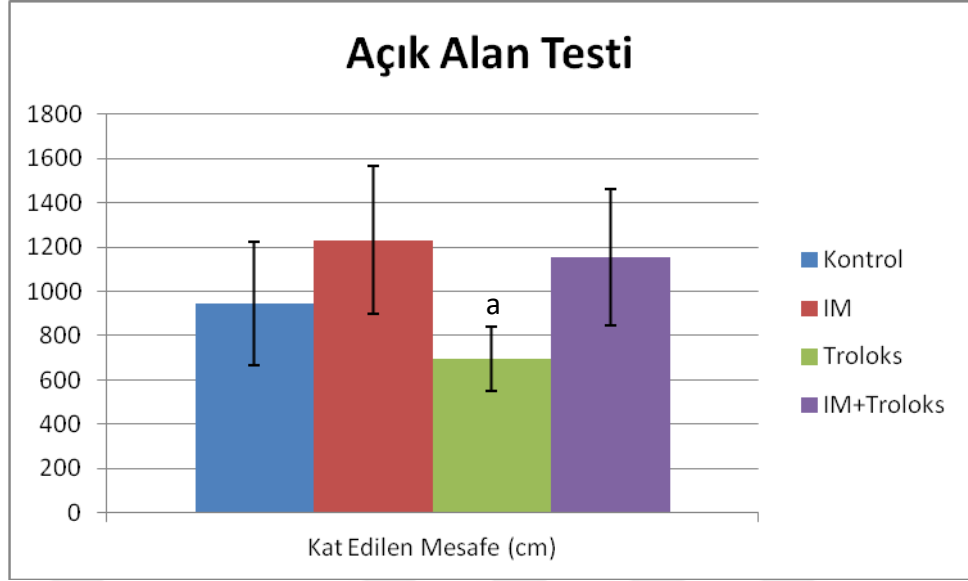
**Şekil.8.** Açık alan testinde santral alanda geçirilen süreler.

Açık alan testinde tutulan video kayıtlarından deney hayvanlarının ortalama hızları ve kat ettikleri mesafeler Ethovision-XT programı ile hesaplanmış, Tablo.6, Şekil.9 ve Şekil.10'da sunulmuştur. Yaptığımız çalışmada toplam kat edilen mesafeler ve hayvan hızları karşılaştırılmış ve immobilizasyon grubunun spontan lokomotor aktivitesi ve hızları kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). Ayrıca İM grubuna göre Troloks grubunun katettiği mesafeler ve hızları anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0.05$ ).

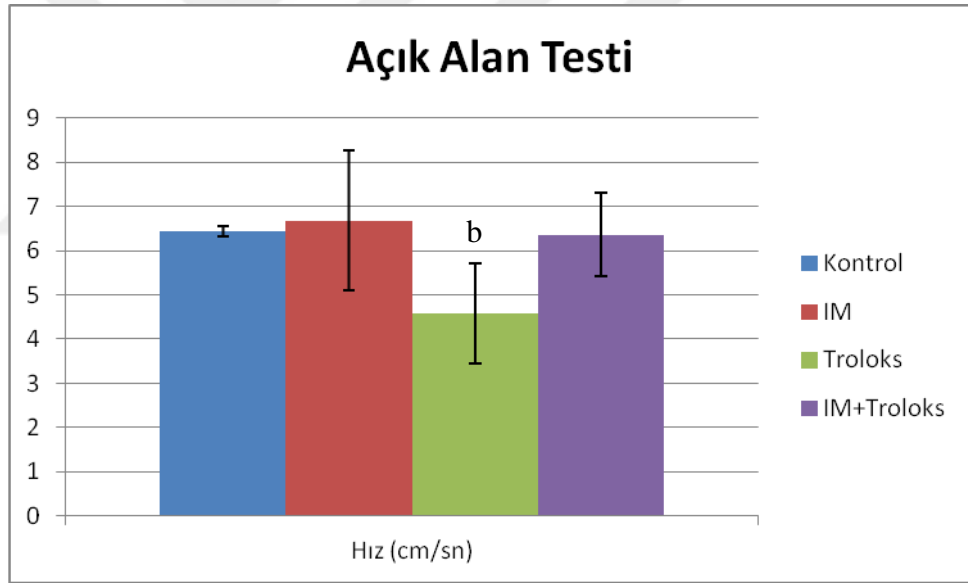
**Tablo.6.** Açık alan testi verileri (Hız ve Kat Edilen Mesafe)

Gruplar	Kat edilen mesafe(cm)	Hız (cm/sn)
Kontrol	946,4±279,0	6,43±0,13
İM	1232,0±335,0	6,68±1,59
Troloks	695,6 <sup>a</sup> ±144,3	4,58 <sup>b</sup> ±1,14
İM+Troloks	1155,0±309,5	6,01±0,95

<sup>a</sup>p ve <sup>b</sup>p<0.05 İM grubu ile karşılaştırıldığında.  
Sonnular tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi kullanılarak değerdendirildi



Şekil.9. Açık alan testinde kat edilen mesafeler



Şekil.10. Açık alan testinde hayvan hızları

#### 5.4. MDA Bulguları

Depresyonun temel göstergelerinden birisi de beyinde lipit peroksidasyonunun artmasıdır. Lipit peroksidasyonunun ana belirteci beyindeki malondialdehit seviyeleridir. Yaptığımız çalışma sonunda hayvan beynilerinin frontal kısmındaki dokular izole edilerek gram dokudaki MDA düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler Tablo.7 ve Şekil.11’de gösterilmiştir. İmmobilizasyon grubunun MDA düzeyi kontrol



grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Ayrıca İM+Troloks grubunun MDA düzeyinin İM grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

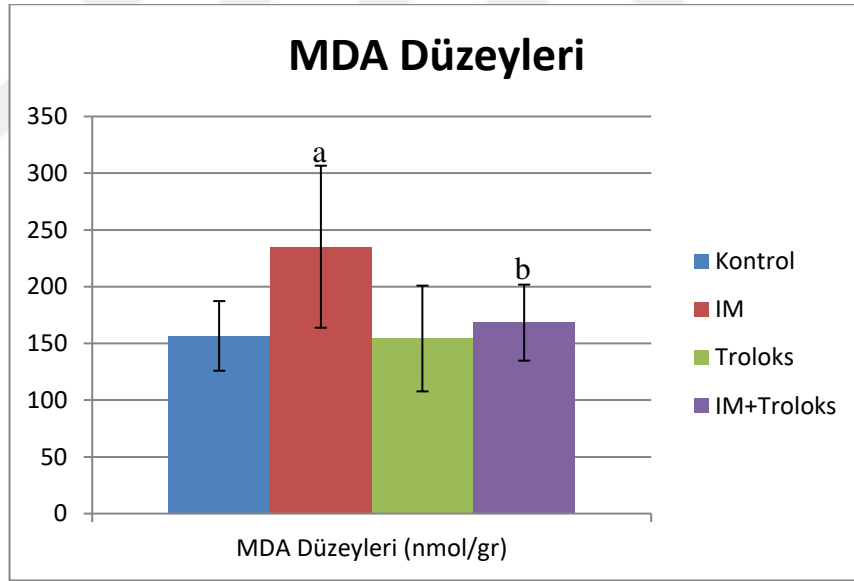
**Tablo.7.** MDA düzeyleri

Gruplar	MDA (nmol/gr doku)*
Kontrol	156,6±30,7
İM	235,2 <sup>a</sup> ±71,4
Troloks	154,3±46,6
İM+Troloks	168,3 <sup>b</sup> ±33,5

<sup>a</sup> $p < 0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> $p < 0.05$  İM grubu ile karşılaştırıldığında

Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi kullanılarak değerlendirildi.



**Şekil.11.** MDA düzeyleri

## 6.TARTIŞMA

Stres; pek çok hastalığa neden olduğu düşünölen, fiziksel, psikolojik ve biyokimyasal değişikliklere neden olan bir durumdur. Strese maruziyet sonucunda, zamanla dış faktörlere duyarsızlaşarak davranışsal bozukluklar oluşabildiği belirtilmektedir (12, 36). Oluşan bu davranış bozukluklarının deney hayvanlarında anksiyete ve depresyona benzer bir tablo meydana getirdiği gösterilmiştir. Deneysel stres modellerinde, deney hayvanlarında stres oluşturularak çeşitli tedavi yöntemlerinin bu alandaki etkinliği test edilmeye çalışılmaktadır. Deneysel stres oluşturmak için deney hayvanlarına elektrik şoku uygulama, hareket kısıtlaması, suya daldırma, sürekli aydınlık ortamda bırakma, gürültülü ortamda bırakma, sıcak veya soğuk ortama bırakma, eşlerin sürekli değişimi, kafeslerin sürekli nemli ve ıslak bırakılması, kafes pozisyonlarının sürekli değişimi gibi stresörler uygulanmaktadır (5, 40).

Yaptığımız çalışmada deney hayvanlarında stres oluşturmak için immobilizasyon düzeneği kullanılmıştır. Deney hayvanları, bölmeleri hayvan boyutuna göre ayarlanabilen bloklar içine yerleştirilmiş ve düzenekten çıkmalarını engelleyecek gerekli önlemler alınarak hareketlerinin kısıtlanması sağlanmıştır. Deney hayvanlarına uygulanan immobilizasyon stresi ile aksiyete, depresyon benzeri bir durum oluşturulması hedeflenmiştir. Stres altında bulunan canlılarda gerçekleştirilen biyokimyasal testlerde; lipit peroksidasyonun artmasına bağlı olarak MDA düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (6, 88).

Çalışmamızda, kronik immobilizasyon stresi oluşturmak için deney hayvanları 21 gün boyunca günde 6 saat (09:00-15:00) immobilizasyon düzeneğinde tutulmuşlardır. İmmobilizasyon süresi boyunca hayvanlara herhangi bir yiyecek veya su verilmemiştir (89).

Depresyon düzeyini ölçmek için kullanılan testlerden biri zorunlu yüzme testidir. Bu testte deney hayvanları suya bırakılır ve suda hareketsiz geçirdikleri süreler karşılaştırılarak depresyon düzeyi anlaşılmaya çalışılır. Hareketsiz geçen sürenin artması hayvanlarda depresyon seviyesinin arttığını gösterir. Yaptığımız çalışmada, zorunlu yüzme testi verileri incelendiğinde; İM grubunda yer alan hayvanların hareketsiz geçirdikleri sürenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı

gözlenmiştir. Deney hayvanlarının hareketsiz kaldığı sürede meydana gelen artış immobilizasyon grubunda başarılı bir şekilde depresyonun indüklendiğini göstermektedir. İM+Troloks grubunun hareketsiz kalma süresinin, İM grubuna göre azaldığı görülmüş ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha önce, E vitaminin biyoaktif formu olan  $\alpha$ -tokoferol ile gerçekleştirilmiş, antidepresan etkilerin araştırıldığı çalışmalarda, akut veya kronik stres modelleri uygulanan deney hayvanlarında  $\alpha$ -tokoferolün antidepresan etki potansiyelinin bulunduğu bildirilmiştir (90, 91).

Depresyon düzeylerinin ölçüldüğü bir diğer metod ise kuyruktan asma testidir. Bu testte kullandığımız deney hayvanları bir flaster aracılığıyla kuyruklarından asılmış ve hareketsiz geçirdikleri süreler kaydedilerek depresyon düzeyleri ölçülmüştür. Hareketsiz geçirilen sürelerin artması depresif duygu durumunun fazla olması şeklinde yorumlanmaktadır. Gerçekleştirdiğimiz kuyruktan asma testinde İM grubunun hareketsiz süreleri, kontrol grubuna kıyasla artış göstermiş, fakat bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Immobilizasyon uygulamaları ile artan hareketsiz kalma süreleri, trolox uygulamaları ile azalmış, fakat fark benzer şekilde anlamlı bulunamamıştır. Literatürde daha önce  $\alpha$ -tokoferol ile gerçekleştirilen çalışmalara bakıldığında;  $\alpha$ -tokoferolün kuyruktan asma testinde hareketsiz geçirilen süreleri azalttığı bildirilmiştir (12, 90, 92).

Açık alan testi, deney hayvanlarının lokomotor aktivitesini ve anksiyete düzeylerini belirlemek için kullanılan bir testtir. Açık alan testinde hayvanların merkezi alanda geçirdikleri süre ve merkezi alana giriş sayıları anksiyete düzeylerinin belirteci olarak kullanılmaktadır. Açık alan testi verileri incelendiğinde; İM grubundaki deneklerin kontrol grubuna göre santral alanda geçirdikleri sürelerin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, İM grubunda anksiyete oluştuğunu göstermektedir. Bulduğumuz bu sonuçların strese bağlı anksiyete oluştuğunu rapor eden diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür (93, 94). Immobilizasyon ile azalan merkezde geçirilen sürelerin, trolox uygulamaları ile artış gösterdiği görülmüş, fakat bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır. Bu veriler, troloksun kısmi anksiyolitik etkilerinin bulunduğunu göstermektedir. Merkeze giriş sayılarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. *Manosso ve arkadaşları* tarafından yapılan bir çalışmada,  $\alpha$ -tokoferolün açık alan testinde gruplar

arasında bir farklılık yaratmadığını bildirilmiştir (92). Bu da çalışmamızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Açık alan testinde deney hayvanlarının toplam kat etikleri mesafe ve hızları lokomotor aktivitelerini belirlemek için kullanılmaktadır. Yaptığımız çalışmada, deney gruplarına ait bu veriler incelendiğinde, İM grubunun spontan lokomotor aktivitesi ve hızının kontrol grubuna kıyasla azaldığı görülmüş ancak bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Troloks grubundaki hayvanların katettiği mesafeler ve hızlarının ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Literatür verileri incelendiğinde;  $\alpha$ -tokoferolün hız ve katedilen mesafede bir farklılık oluşturmadığı anlaşılmaktadır (92, 95, 96).

Depresyon ve anksiyete gibi patolojik durumların önemli göstergelerinden biri de lipit peroksidasyonudur. Stres durumunda lipit peroksidasyonun artmasına bağlı olarak da beyindeki malondialdehit düzeyleri de artış göstermektedir. Yaptığımız çalışmada, İM grubunda yer alan deney hayvanlarının beyin MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, immobilizasyon stresine maruz kalan hayvanlarda oksidatif stresin de paralel bir şekilde artış gösterdiğini ifade etmektedir. Bununla birlikte İM+Troloks grubunun MDA seviyelerinin İM grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bu veriler antioksidanların vücuttaki serbest oksijen radikallerini azalttıkları ve lipit peroksidasyonu düşürdüğü göz önünde bulundurulduğunda literatür ile uyumludur. Daha önce yapılmış bir çalışmada E vitamini ve türevlerinin lipit peroksidasyonunu azaltarak beyin MDA düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (97).

Sonuç olarak, immobilizasyon stresi uygulamaları ile, depresyon parametrelerinde bozulmalar ve lipit peroksidasyonunda artış gözlemlenmiş, Trolox uygulamaları ile, immobilizasyon sonucu meydana gelen değişikliklerin azaldığı ya da ortadan kalktığı anlaşılmıştır. Bu sonuçlar ve literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda; deney hayvanlarında hareket kısıtlaması ile başarılı bir stres modellenmesi gerçekleştirildiği gözlenmiş, Trolox uygulamalarının, immobilizasyon stresine karşı etkili olduğu anlaşılmıştır.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada immobilizasyon stresi ile oluşturulan depresyon modelinde, antioksidan etkisi bilinen troloksun antidepresan özellikleri araştırılmış ve immobilizasyon ile indüklenen depresyona karşı antioksidan ajanların tedavi edici etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, immobilizasyon ile artış gösteren oksidatif parametreler, trolox uygulamaları ile azalmış ve kontrol grubuna yakın değerlere ulaşmıştır.

Elde edilen bu bilgiler ışığında, antioksidanların ve vitaminlerin gelecekte depresyon tedavisinde alternatif olma potansiyeline sahip oldukları anlaşılmış ve bu alanda yapılacak ileri çalışmalar ile depresyon tedavisinde yeni tedavi protokollerinin ortaya çıkabileceği sonucuna varılmıştır.

## 8. KAYNAKLAR

1. DSÖ. (2012). Depression: A Global Crisis. World Mental Health Day. Availableonline:[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/wfmh\\_paper\\_depression\\_wmhd\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf) (accessed on 17 May 2019).
2. DSÖ. (2010). MhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings. Available online: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44406/1/9789241548069\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44406/1/9789241548069_eng.pdf) (accessed on 17 May 2019).
3. Kayaalp O. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012. 651-825.
4. Paschos KA, Veletza S ve Chatzaki E. Neuropeptide and sigma receptors as novel therapeutic targets for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2009;23, 755–772.
5. Sahin E, Gumuslu S. Immobilization stress in rat tissues: alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2007;144(4):342-7.
6. Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39(1):112-9.
7. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, Hayley AC, Pasco JA, Anderson G, Jacka FN, Maes M. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 45:46-62.
8. Talarowska M, Szemraj J, Berk M, Maes M, Gałecki P. Oxidant/antioxidant imbalance is an inherent feature of depression. *BMC Psychiatry*. 2015; 8;15:71.

9. Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS, Gautam S. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry*. 2012; 54(3):244-7.
10. Lobato KR, Cardoso CC, Binfaré RW, Budni J, Wagner CL, Brocardo PS, Souza LF, Brocardo C, Et S, Freitas AE, Dafré AL, Rodrigues AL.  $\alpha$ -Tocopherol administration produces an antidepressant-like effect in predictive animal models of depression. *Behav. Brain Res*. 2010; 209(2):249-59.
11. Raspor P, Plesnicar S, Gazdag Z, Pesti M, Miklavcic M, Lah B, Logar-Marinsek R, Poljsak B. Prevention of intracellular oxidation in yeast: the role of vitamin E analogue, Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylkroman-2-carboxyl acid). *Cell Biology International*. 2005;29:57-63.
12. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010;16-159.
13. Naie K, Manahan-Vaughan D. Regulation by metabotropic glutamate receptor 5 of LTP in the dentate gyrus of freely moving rats: relevance for learning and memory formation. *Cereb Cortex*. 2004;14(2):189-98.
14. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4-6):365-84.
15. Chandley MJ, Ordway GA. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In: Dwivedi Y, editor. *The Neurobiological Basis of Suicide*. *Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL)2012.
16. King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT(1A), 5-HT4 and 5-HT6 receptors in learning and memory. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(9):482-92.
17. Çevik A, Volkan VD. (1993). Depresyonun psikodinamik etiyolojisi. *Depresyon Monografileri Serisi*. 2, 109-22.
18. APA. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*. (5th Edition), Washington: American Psychiatric Association. 2013.

19. Özer S. Depresyonun Nörobiyolojisi. N. Yüksel (Ed.), Temel Psikofarmakoloji içinde. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2010; 317-332.
20. Boztaş M.H. ve Arısoy Ö. Tıbbi Hastalıklarda Depresyon: Tanısal Sorunlar. Psikiyatride güncel yaklaşımlar. 2010; 2(3), 318-332.
21. Buschman H, Diaz JL, Holenz J, Parraga A, Torrens A, Vela JM. Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application (1). Germany: Wiley. 2007.
22. Ohayon MM. Epidemiology of depression and its treatment in the general population. Journal of Psychiatric Research. 2007; 41, 207-213.
23. Ceylan M. ve Efe MS. Trisiklik ve Tetrasiklik Antidepresanlar. N. Yüksel (Ed.), Temel Psikofarmakoloji içinde. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2010; 603-613.
24. Benazzi F ve Akiskal HS. A downscaled practical measure of mood lability as a screening tool for bipolar II. Journal of Affective Disorders. 2005; 84(2-3), 225-232.
25. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. Klinik Psikiyatri. 2004; 4, 17-24.
26. Alkın, T. Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri. N. Yüksel (Ed.), Temel Psikofarmakoloji içinde. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2010; 616-630
27. Engin E, Treit D, Dickson CT. Anxiolytic and antidepressant like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. Neuroscience. 2009; 161(2):359-369.
28. Kasap M. ve Can ÖD. Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. Life Sciences. 2016; 163, 55-63.
29. Karamustafaoğlu O ve Baran E. Agomelatin ve etki mekanizması. J Mood Disord. 2012; 2(1), 6-13.
30. Saraçoğlu, A. Ketamin: Popüler bir keyif verici ilaç. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2005; 25:429-435.



31. Weber DL, Clark CR, Mc-Farlane AC, Moores KA, Morris P, Egan GF. Abnormal frontal and parietal activity during working memory updating in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Research*. 2005; 140, 27–44.
32. Gencer YG. Stresin ratlarda bazı karaciğer enzimleri üzerine etkilerinin araştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi*. 2014.
33. Yurdakos E. Lecture notes on neuropsychology. İstanbul: Nobel Tıp kitapçıları. 2001.
34. Duran, Ö. (2008). Akut immobilizasyon stresinin emosyonel ve uzaysal hafıza üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.
35. Pehlivan E, Dellal G. Memeli Çiftlik Hayvanlarında Stres, Fizyoloji ve Üretim İlişkileri. *Hayvansal Üretim*. 2014; 25-34.
36. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi: İstanbul Tıp Kitabevi. 2015; p 268-98.
37. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuro-Psychoph*. 2011; 35(3):722-9.
38. Elgh E, Lindqvist Astot A, Fagerlund M, Eriksson S, Olsson T, Nasman B. Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2006; 59(2):155-61.
39. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(6):434-45.
40. Dhir A, Padi SS, Naidu PS, Kulkarni SK. Protective effect of naproxen (non-selective COX-inhibitor) or rofecoxib (selective COX-2 inhibitor) on immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations in mice. *Eur J Pharmacol*. 2006; 535(1-3):192-8.
41. Price JL ve Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35, 192-216.
42. Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res*. 2003; 28(11):1735-42.
43. McEwen BS. Physiology and neurobiology stress and adaptation: central role of brain. *American Physiological Society*. 2007; 87, 873-904.

44. Eker ÇM ve Eker ÖD. Depresyon patofizyolojisinde hipokampusun rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2009; 1(1), 11-21.
45. Sheline YI. Depression and hippocampus: Cause or effect? *Biol. Psychiatry*. 2011; 70, 308-309.
46. MacQueen G, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*. 2008; 64, 880-883.
47. Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*. 2002; 125, 1428-1449.
48. Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR et al. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2006; 16(3):313-20.
49. Matute C, Domercq M, Sanchez-Gomez MV. Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance. *Glia*. 2006; 53(2):212-24.
50. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(1):88-109.
51. Lorenzetti V, Allen BN, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *J. Affect. Disord*. 2009; 117, 1-17.
52. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci*. 2012; 35(1):24-35.
53. Nikolova YS, Bogdan R, Brigidi BD, Hariri AR. Ventral striatum reactivity to reward and recent life stress interact to predict positive affect. *Biol Psychiatry*. 2012; 72(2):157-63.
54. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2009; 22: 5-13
55. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci*. 2012; 1(2): 6366.

56. Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi*. 1999; 2(2): 134-142.
57. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008; 4(2): 89-96
58. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2009; 2(2): 56-60.
59. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. *American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy*. Chapter 1: 1-37. 2011.
60. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2010; 3(1): 91-100.
61. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39: 44-84.
62. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002; 82(1): 47-95.
63. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004; 44(4): 275-295.
64. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*. 1999; 9(12): 32-39.
65. Aydın A, Sayal A, Işimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ayın Kitabı No:20. GATA Basımevi, Ankara; 2001*.
66. Singh U, Devaraj S, Jialal I: Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annual Review of Nutrition*. 2005; 25:151-174.
67. Zingg JM: Vitamin E: An overview of major research directions. *Molecular Aspects of Medicine*. 2007; 28:400-422.

68. Shahidi F, de Camargo AC. Yaygın ve gelişmekte olan diyet kaynaklarında tokoferoller ve tocotrienoller: Oluşumu, uygulamaları ve sağlık yararları. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1745.
69. Dror DK, Lindsay HA. Vitamin E deficiency in developing countries. *Food Nutr Bull.* 2011; 32(2):124–143.
70. Radhakrihnan AK, Mahalingam D, Selvaduray KR, Nesaretnam K. Supplementation with natural forms of vitamin E augments antigen-specific TH-1-type immune response to tetanus toxoid. *Biomed Res Int.* 2013; 782067.
71. Sun Y, Ma A, Li Y, Han X, Wang Q, Liang H. Vitamin E supplementation protects erythrocyte membranes from oxidative stress in healthy Chinese middle-aged and elderly people. *Nutr Res.* 2012; 32(5):328–334.
72. Gomez-Pomar E, Hatfield E, Garlitz K, Westgate PM, Bada HS. Vitamin E in preterm infant: A forgotten cause of hemolytic anemia. *Am J Perinatol.* 2018; 35(3):305–310.
73. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of Vitamin E in the Treatment of Alzheimer's Disease: Evidence from Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2017; 18/12.
74. Schirinzi T, Martella G, Imbriani P, Lazzaro GD, Franco D et al. Dietary Vitamin E as a Protective Factor for Parkinson's Disease: Clinical and Experimental Evidence. *Front Neurol.* 2019; 10: 148.
75. Guouha C, Robert M, Russel N, Lischner L, Ronald L, 1998, USDA-ARS, Jan Mayyer USDA Human Research Center on Aging at Tufts University, Boston, MA 02111 and Nutritional Science Department, University of Connecticut, Storrs, CT 06269.
76. Naguib YMA. A fluorometric method for measurement of peroxy radical scavenging activities of lipophilic antioxidants. *Phytochem Technologies.* 1998; 290-298.
77. Davies MJ., Forni LG., Wilson RL. Vitamin E analogue Trolox C E.s.r and pulseradiolysis of free-radical reactions. *Biochem. J.* 1988; 255:513-522.
78. Raspor P, Plesnicar S, Gazdag Z, Pesti M, Miklavcic M, Lah B, Logar-Marinsek R, Poljsak B. Prevention of intracellular oxidation in yeast: the role

- of vitamin E analogue, Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylkroman-2-carboxyl acid). *Cell Biology International*. 2005; 29:57-63.
79. Sagach VF., Scrosati M., Fielding J., Rossoni G., Galli C., Visioli F. The watersoluble vitamin E analogue trolox protects against ischemia/reperfusion damage in vitro and in vivo. A comparison with vitamin E .*Pharmacological research*.2002; 45:435-439.
80. Eum HA., Lee SM. Effects of Trolox on the activity and gene expression of cytochrome P450 in hepatic ischemia/reperfusion. *British Journal of Pharmacology*. 2004;142:35-42.
81. Lee JH, Kim HN, Yang D, et al. Trolox prevents osteoclastogenesis by suppressing RANKL expression and signaling. *J Biol Chem*. 2009; 284(20):13725–13734.
82. Wada M, Wada M, Ikeda R, et al. Quantitative and antioxidative behavior of Trolox in rats' blood and brain by HPLC-UV and SMFIA-CL methods. *Luminescence*. 2016; 31(2):414–418.
83. Sung HJ, Kim Y, Kang H et al. Inhibitory effect of Trolox on the migration and invasion of human lung and cervical cancer cells. *Int J Mol Med*. 2012; 29(2):245-51.
84. Tibir'kova EV, Kosolapov VA, Spasov AA. Antioxidant and membranoprotective properties of trolox. *Eksp Klin Farmakol*. 2009; 72(2):47-50.
85. Sarveazad A, Babahajian A, Yari A, Goudarzi F, Soleimani M, Nourani M. Neuroprotective Role of Trolox in Hippocampus after Ischemia Reperfusion Injury in Mouse. *Int J Vitam Nutr Res*. 2016; 86(3-4):228-234.
86. Cai P, Fang SQ, Yang XL, Wu JJ, Liu QH, Hong H, Wang XB, Kong LY. Rational Design and Multibiological Profiling of Novel Donepezil-Trolox Hybrids against Alzheimer's Disease with Cholinergic, Antioxidant, Neuroprotective and Cognition Enhancing Properties. *ACS Chem Neurosci*. 2017; 8(11):2496-2511.
87. Keshtgar S, Iravanpour F, Gharesi-Fard B, Kazerooni M. Combined Effect of Trolox and EDTA on Frozen-Thawed Sperm Quality. *Iran J Med Sci*. 2016; 41 (3): 230-7.

88. Kumar A, Kaur G, Rinwa P. Buspirone along with melatonin attenuates oxidative damage and anxiety-like behavior in a mouse model of immobilization stress. *Chin J Nat Med.* 2014; 12(8):582-9.
89. Madrigal JL, Caso JR, de Cristóbal J, Cárdenas A, Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P, Moro MA. Effect of subacute and chronic immobilisation stress on the outcome of permanent focal cerebral ischaemia in rats. *Brain Res.* 2003; 137-45.
90. Lobato KR, Cardoso CC, Binfaré RW, Budni J, Wagner CL, Brocardo PS, Souza LF, Brocardo C, Et S, Freitas AE, Dafré AL, Rodrigues AL.  $\alpha$ -Tocopherol administration produces an antidepressant-like effect in predictive animal models of depression. *Behav Brain Res.* 2010; 209(2):249-59.
91. Yargıçoğlu P, Yaraş N, Ağar A, Gümüşlü S, Bilmen S, Ozkaya G. The effect of vitamin E on stress-induced changes in visual evoked potentials (VEPs) in rats exposed to different experimental stress models. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003; 81(2):181-7.
92. Manosso LM, Neis VB, Moretti M, Daufenbach JF, Freitas AE, Colla AR, Rodrigues AL. Antidepressant-like effect of  $\alpha$ -tocopherol in a mouse model of depressive-like behavior induced by TNF- $\alpha$ . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 46:48-57.
93. Kennett GA, Dourish CT, Curzon G. Antidepressant-like action of 5-HT<sub>1A</sub> agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol.* 1987; 134(3):265-74.
94. Gray P, Solomon J, Dunphy M, Carr F, Hession M. Effects of lithium on open field behavior in "stressed" and "unstressed" rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1976;48(3):277-81.
95. Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav Brain Res.* 2005;156(1):105-14.
96. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology.* 2003; 463(1-3):3-33.

97. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of Vitamin E in the Treatment of Alzheimer's Disease: Evidence from Animal Models *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12): 2504.





**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



### 9.ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	ALİ ASIM	<b>Soyadı</b>	İŞİK
<b>Doğum Yeri</b>	LİCE	<b>Doğum Tarihi</b>	25.10.1986
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>Tel</b>	05354053225
<b>E-posta</b>	Aliasim21@gmail.com		

### EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Lisans</b>	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2011
<b>Lise</b>	ZİYA GÖKALP LİSESİ (YDA)	2005

### İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
ECZACI	SAĞLIK BAKANLIĞI	2013-
ECZACI	SERBEST ECZACI	2012-2013

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	58,75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	88,43847	82,12892	72,55761



## 10.TEZ İNTİHAL FORMU

	<b>DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TEZ İNTİHAL FORMU</b>
<b>ÖĞRENCİ BİLGİLERİ</b>	
<b>ADI VE SOYADI</b>	Ali Asım IŞIK
<b>ÖĞRENCİ NO</b>	16856001
<b>EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI</b>	2018-2019
<b>YARIYIL</b>	<input type="checkbox"/> Güz <input checked="" type="checkbox"/> Bahar
<b>ANABİLİM DALI</b>	Tıbbi Farmakoloji
<b>PROGRAM</b>	Yüksek Lisans
<b>TEZ KONUSU</b>	Farelerde Kronik İmmobilizasyon Stresi ile Oluşturulan Depresyon Modelinde Troloksun Antidepresan Özelliklerinin Araştırılması
<b>İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ</b>	
<b>RAPOR TÜRÜ</b>	Tez Savunma Sınavı Sonrası
<b>SAYFA SAYISI</b>	4
<b>BENZERLİK ORANI</b>	%9
<b>RAPORLAMA TARİHİ</b>	15/07/ 2019
<p>Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 53 sayfalık kısmına ilişkin, 15/07/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından <i>turnitin</i> adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 9 'dur.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <p><input type="checkbox"/> Kabul/Onay sayfaları hariç, <input checked="" type="checkbox"/> Kaynakça hariç <input type="checkbox"/> Alıntılar hariç/dâhil <input type="checkbox"/> Diğer</p> <p>Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini saygılarımla arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">Ali Asım IŞIK .../07/2019</p>	
<p style="text-align: center;">Prof. Dr. Meral ERDİNÇ <b>Tez Danışmanı</b> .../07/2019</p>	<p style="text-align: center;">Prof. Dr. Meral ERDİNÇ <b>Anabilim Dalı Başkanı</b> .../07/2019</p>

## 11.ORJİNALLİK RAPORU

### FARELERDE KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİ İLE OLUŞTURULAN DEPRESYON MODELİNDE TROLOKSUN ANTİDEPRESAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

#### ORJİNALLİK RAPORU

<b>%9</b> BENZERLİK ENDEKSİ	<b>%5</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%1</b> YAYINLAR	<b>%8</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------







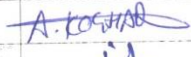


#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Dicle University</b> Öğrenci Ödevi	<b>%2</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Beykent Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>4</b>	<b>www.turkbiyofizik.com</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Izmir Katip Āelebi Āniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>acikerisim.dicle.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>acikerisim.deu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>

## 12.ETİK KURUL KARARI

T.C.DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ  
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(DÜHADEK)

### ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	31/01/2019	KARAR NO	3	TOPLANTI SAYISI	1
<b>KARAR</b> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi / Farmakoloji ABD Prof. Dr. Meral ERDİNÇ'in yürütücüsü olduğu, Yüksek Lisans öğrencisi, Alt Asım Işık, Uz. Ecz. Emre Uyar, Doç. Dr. İlker Kelle, Doç. Dr. Hasan Akkoç, Prof. Dr. Levent Erdinç'in yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Farelerde kronik immobilizasyon stresi ile oluşturulan depresyon modelinde trolox'un koruyucu etkinliğinin araştırılması" başlıklı ve 2019/03 protokol numaralı çalışma: Etik kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile desteklenmesine karar verilmiştir					
Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı	
	Fare	Erkek	32	3-4 hafta/40 gr	
Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile desteklenmesine karar verilmiştir					
<b>KATILIMCILARIN</b>					
ÜNYANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA		
Prof. Dr.	Beran YOKUŞ	(BAŞKAN)			
Doç. Dr.	Selçuk TUNİK	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Hasan AKKOÇ	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Ayşe MEŞE	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Ramazan DİMİREL	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Mehmet Erdem AKBALIK	(ÜYE)			
Doç. Dr.	Mehmet Hüseyin ALKAN	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Feray ALTAN	(ÜYE) RAPORTÖR			
Yrd. Doç. Dr.	Ulaş ALABALIK	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Ersin UYSAL	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Elif VARHAN ORAL	(ÜYE)			
Yrd. Doç. Dr.	Akın KOÇHAN	(ÜYE)			
Veteriner Hekim	İlyas ALAK	(ÜYE)			
Avukat	Abdullah YAVUZ	(ÜYE)			
Öğretmen	M. Yavuz KAHRAMAN	(ÜYE)			

KYK-FRM-367/00

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Sur /DİYARBAKIR  
E-posta: dusam@dicle.edu.tr; Sekreteryası: 0 412 248 8431 (3955) Vet.Helimi: 0 412 2488001-16 hat (4423)