



**SIÇANLARDA *GENTIANA OLIVIERI* BİTKİSİNİN
ANTİDEPRESAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ahmet BERK

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İsmet YILMAZ
Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU**

Doktora Tezi – 2017

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA *GENTIANA OLIVIERI* BİTKİSİNİN ANTİDEPRESAN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ahmet BERK

İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi

Farmakoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Tezi

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. İsmet YILMAZ

Ortak Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU


Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
2015/36 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA
2017


KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Farmakoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Ahmet BERK**'in "**Sıçanlarda Gentiana olivieri Bitkisinin Antidepresan Etkisinin Araştırılması**" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

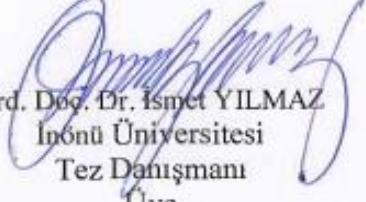
Tez Savunma Tarihi: 04/12/2017


Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU
Yakındoğu Üniversitesi
Ortak Tez Danışmanı
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Engin ŞAHNA
Fırat Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Göknur AKTAY
İnönü Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR
İnönü Üniversitesi
Üye


Yrd. Doç. Dr. İsmet YILMAZ
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../2017 tarih ve 2017/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Duygudurum Bozukluklarının Sınıflandırılması	4
2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi.....	5
2.3. Depresyonun Etiyolojisi	6
2.4. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları.....	10
2.5. Antidepresan İlaçların Depresyon Dışındaki Kullanımları	12
2.6. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması	12
2.6.1. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	13
2.6.2. Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri.....	14
2.6.3. Trisiklik Antidepresanlar	16
2.6.4. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri	16
2.6.5. 5-HT ₂ Reseptör Antagonistleri	17
2.6.6. Diğer Antidepresan İlaçlar.....	17
2.7. Antidepresanların Yan Etki ve Advers Etkileri	18
2.7.1. Kardiyovasküler Yan Etkiler	18
2.7.2. Gastrointestinal Yan Etkiler.....	20
2.7.3. Kanama Riski.....	20
2.7.4. Cinsel Disfonksiyonlar	20
2.7.5. Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Yan Etkiler	21
2.7.6. Metabolik Bozukluklar	21
2.7.7. İntihar Eğilimi ve Yüksek Dozda İlaç Kullanımı	22
2.7.8. Uyku Bozuklukları.....	22
2.7.9. Duygudurum Bozuklukları	22
2.7.10. Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri ve Hiponatremi	23
2.7.11. Hiperprolaktinemi	23

2.7.12. Terleme	23
2.7.13. Oftalmik Yan Etkiler	24
2.7.14. Osteoporoz ve Kemik Çatlakları.....	24
2.7.15. Hepatotoksisite.....	24
2.7.16. Malignite Riski	25
2.7.17. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları.....	25
2.7.18. Çekilme Semptomları ve Yoksunluk Sendromu	25
2.7.19. Gebelikte Antidepresan İlaç Kullanımı Riskleri.....	25
2.8. Depresyon Çalışmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri.....	26
2.8.1. Zorunlu Yüzme Testi	26
2.8.2. Açık Alan Testi.....	28
2.8.3. Kronik Stres Modeli.....	28
2.8.4. Kuyruktan Asma Testi	28
2.8.5. Rezerpinle Oluşturulan Depresyon Modeli	29
2.8.6. Apomorfinle Oluşturulan Depresyon Modeli	29
2.8.7. 5-Hidroksitriptofana (5-HTP) Bağlı Davranış Değişikliği	29
2.8.8. Saldırgan Hayvan veya Hayvanı Çağrıştıran Materyalin Kullanıldığı Modeller .	29
2.8.9. Olfakter Bulbektomi	30
2.8.10. Sosyal Etkileşim Testi	30
2.8.11. Transgenik Hayvan Modelleri	30
2.9. Depresyon Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkilerle Yapılan Çalışmalar	30
2.9.1. Sarı Kantaron (<i>Hypericum Perforatum</i>)	31
2.9.2. Safran (<i>Crocus sativus</i>).....	31
2.9.3. Lavanta Çiçeği (<i>Lavandula angustifolia</i>)	32
2.9.4. <i>Gentiana kochiana</i> ve <i>Gentiana lutea</i> (sarı centiyan)	32
2.9.5. Zerdeçal (<i>Curcuma longa</i>).....	33
2.9.6. <i>Ginseng</i> Türleri	33
2.9.7. Üzerlik (<i>Peganum harmala</i>)	34
2.9.8. Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Yapılan Bazı Çalışmalar.....	34
2.10. <i>G. Olivieri</i> Bitkisi Hakkında Bilgiler.....	38
2.10.1. Bitkinin Genel Özellikleri.....	38
2.10.2. <i>G. olivieri</i> 'nin Ülkemizdeki Yayılışı	38
2.10.3. <i>G. olivieri</i> 'nin Kullanım Alanları	38

2.10.4. <i>G. olivieri</i> ile Yapılan Aktivite Çalışmaları.....	39
2.10.5. <i>G. olivieri</i> ile İlgili Fitokimyasal Çalışmalar	39
3. MATERYAL VE METOT	41
3.1. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	41
3.2. Protein Miktarı Tayini	42
3.3. Stok ve Standart Protein Çözeltilerinin Hazırlanması	42
3.4. Eliza Ölçüm Yöntemi	44
3.5. Ratların Temini	45
3.6. Deney Grupları	45
3.7. Deneyde Kullanılan Bitki Materyali.....	47
3.8. Deneyde Kullanılan Bitkinin Kalitatif Analizi	47
3.8.1. Genel Alkaloid Tayin Yöntemi.....	47
3.8.2. Flavon Türevi Heterozitlerin Tayin Yöntemi	47
3.8.3. Flavonoid Tayin Yöntemi	47
3.8.4. Antosiyan Türevi Heterozitlerin Tayin Yöntemi.....	48
3.8.5. Tanen Tayin Yöntemi	48
3.8.6. Kumarin Tayin Yöntemi	48
3.8.7. İndirgeyici Şeker Tayin Yöntemi	48
3.9. Bitkisel Preparatların Hazırlanması	49
3.10. Hayvanların Sakrifikasyonu, Kan, Beyin ve Karaciğer Dokularının Alınması.....	49
3.11. Dokuların Ölçüme Hazır Hale Getirilmesi	51
3.12. Tampon Çözelti Hazırlanışı	51
3.13. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Zorunlu Yüzme Testi	52
4.2. Açık Alan Testi.....	55
4.3. Kronik Stres Modeli ve Sükroz Tüketim Testi	56
4.4. Kronik Stres Modeli ve Hayvanların Canlı Ağırlık Değişimi	58
4.5. Beyin Dokusu MAO-A Düzeyi	59
4.6. Beyin Dokusu Serotonin Düzeyi	61
4.7. Beyin Dokusu Noradrenalin Düzeyi.....	62
4.8. Beyin Dokusu Dopamin Düzeyi	63
4.9. Beyin Dokusu TBARS Düzeyi.....	64

4.10. Beyin Dokusu GSH Düzeyi.....	65
4.11. Beyin Dokusu SOD Düzeyi.....	66
4.12. Karaciğer Dokusu TBARS Düzeyi.....	67
4.13. Karaciğer Dokusu GSH Düzeyi.....	68
4.14. Karaciğer Dokusu SOD Düzeyi.....	69
4.15. Serum Kortikosteron Düzeyi	70
4.16. Bitkinin Kalitatif Analizi	70
5.TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	88
KAYNAKLAR	90
EKLER.....	104
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	104
EK- 2. ETİK KURUL ONAYI.....	105

TEŞEKKÜR

Akademik eğitim hayatımın başından bu yana göstermiş olduğu desteği ve emekleri için başta danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr İsmet YILMAZ'a; ortak tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU'na; Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Göknur AKTAY'a teşekkürlerimi sunarım. Bitki numunelerinin teşhisi, analizi ve herbaryumda muhafazası konularında katkı sağlayan sayın Doç. Dr. Turan ARABACI ve Uzman İsmet GÜRHAN'a; biyokimyasal ölçümler için bizden hiçbir desteği esirgemeyen sayın Prof. Dr. Burhan ATEŞ ve öğrencisi Merve KARAASLAN'a, sayın Ebru KUYUMCU SAVAN'a, sayın Mustafa Bahadır KAYMAZ'a; istatistiksel değerlendirme aşamasındaki katkıları için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ'a teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalar sırasında hazırladıkları çalışma ortamı için İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi personeline, projeye sağlamış oldukları destek dolayısıyla İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine, son olarak benim her zaman yanımda olan, yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve aileme teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Sıçanlarda *Gentiana Olivieri* Bitkisinin Antidepresan Etkisinin Araştırılması

Amaç: Depresyon tedavisinde kullanılan çok sayıdaki sentetik ilaçla istenilen terapötik etki elde edilememekte iştah, cinsel işlev ve uyku bozuklukları, hepato/kardiyotoksisite gibi birçok istenmeyen etki gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle tıbbi bitkiler gibi daha az yan etki göstermesi beklenen antidepresanların araştırılmasına ihtiyaç hasıl olmuştur. Ülkemizde, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde “Afat” adıyla bilinen *G.olivieri* bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımları halk arasında tonik, iştah açıcı ve depresyonun da dahil olduğu çeşitli mental bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bağlamda *Gentiana olivieri* Griseb. (Gentianaceae) bitkisinin etanollü ekstresinin farklı dozlarda tek başına ve imipraminle birlikte kullanımının antidepresan etkisi ve toksisite değerlendirmesi çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

Materyal ve Metot: Bitki ekstralarının zorunlu yüzme testi için oral yolla (200, 500 ve 1000 mg/kg/gün) 7 gün ve kronik stres modeli için 3 hafta boyunca uygulandığı çalışmamızda pozitif kontrol olarak 10 mg/kg/gün imipramin kullanılmıştır. Deney sonunda sakrifiye edilen hayvanların beyin dokusundaki serotonin, noradrenalin, dopamin ve MAO-A; beyin ve karaciğer dokularındaki TBARS, SOD ve GSH ile plazma kortikosteron düzeyleri ve canlı ağırlık değişimi incelenmiştir.

Bulgular: *G. olivieri* bitkisinin etanollü ekstresinin farklı dozlarda tek başına ve imipraminle kombine halde kullanılmasının zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresini azalttığını, kronik stresle sıçanların azalan sükröz tüketim miktarı ve artan serum kortikosteron seviyesini düzelttiğini göstermiştir. Beyin dokusunda serotonin ve noradrenalin düzeyi artmış, MAO-A düzeyi azalmış ve antioksidan parametrelerde iyileşme belirlenmiştir. İmipramin kronik stresle bozulan antioksidan parametrelerde düzelmeye sağlayamazken, bitki ekstresi tek başına ve imipraminle birlikte kullanıldığında bu parametrelerde iyileşme gözlemlenmiştir. Hayvanların canlı ağırlıkları ve lokomotor aktiviteleri açısından tedavi grupları arası anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç: *G. olivieri*'nin antidepresan etkisini beyindeki monoaminerjik sistem bozuklukluğunu düzelterek, antioksidan mekanizmaları ve HPA eksenini olumlu etkileyerek gösterebileceği; *G. olivieri*'nin imipraminle birlikte kullanılmasının karaciğerle ilişkili yan etkilerde azalma sağlayabileceği, *G. olivieri*'nin antidepresan etki mekanizmasının kesin olarak belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, *Gentiana olivieri*, Sıçan.

ABSTRACT

Investigation of Antidepressant Effect of *Gentiana olivieri* in Rats

Aim: Many synthetic antidepressant drugs used in depression treatment show low response rates and even produce adverse side-effects such as hepato/cardiotoxicity, appetite, sexual dysfunction, and sleep disorder, in depressed patients. Therefore, it is desirable to seek antidepressants in medicinal plants; such materials are expected to show fewer side-effects. In this context, we investigated the antidepressant effect of *Gentiana olivieri* Griseb. (Gentianaceae). Flowering herbs of *G. olivieri* known with a local name in Turkish as “Afat”, is traditionally been used in south-east Anatolia as bitter tonic, stomachic and to combat some mental disorders including depression in the different regions of Turkey. The aim of this study is to investigate the antidepressant effects of *G. olivieri* ethanol extract in different doses and the possibility of synergistic interactions with imipramine in combinations of different doses and to evaluate the toxicity.

Material and Method: The herbal extracts administered orally (1000, 500 and 200 mg/kg/day) alone and in combination of imipramine (10 mg /kg) for 7 days in the forced swim test, and for 3 weeks during the chronic stress model; imipramine at 10 mg/kg/day given orally as a positive control. Animals decapitated at the end of the study and TBARS, SOD, GSH levels in brain and liver tissues; serotonin, noradrenaline, dopamine and MAO-A levels in brain tissue were examined. Also changes in total body weight and serum corticosterone levels were evaluated.

Results: The results showed that oral administration of the imipramine, *G. olivieri* ethanol extract in different doses alone or in combination of imipramine significantly reduced the duration of immobility in forced swim test; produced beneficial effects on the stressed rats by effectively improving chronic stress induced low sucrose consumption and reducing serum corticosterone levels. Increased brain serotonin, noradrenaline and reduced MAO-A levels, improvement in antioxidant parameters were also observed in brain tissue. Imipramine did not improved the antioxidant parameters induced by chronic stress in liver tissue, however improvement in antioxidant parameters are shown when the herbal extract administered alone or in combination of imipramine. There was no significant difference in body weight and locomotor activity among the treatment groups.

Conclusion: These results suggest that the antidepressant property of *G. olivieri* might be attributed to its attenuating abnormalities in monoaminergic system functions in brain, improvement antioxidant levels, and HPA axis, although underlying mechanism still remains to be further elucidated. The combination use of *G. olivieri* with antidepressant drugs such as imipramine may reduce the side effects related to liver.

Keywords: Antidepressant, *Gentiana olivieri*, Rat.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adreno kortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
BAI	: Beck anksiyete ölçeği
BDI	: Beck depresyon ölçeği
BNDF	: Beyin kökenli nörotrofik faktör
CGI	: Klinik global izlem ölçeği
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CYP450	: Sitokrom P 450
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
FDA	: Food and Drug Administration
FST	: Forced swim test
GHQ	: Genel sağlık anketi
GI	: Gastrointestinal
HDSR	: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği
GSH	: Glutasyon
HPA	: Hipotalamo-pitüiter-adrenal
MAO	: Monoamin oksidaz
MDA	: Malonildialdehit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NSAI	: Non-steroidal antiienflamatuvar

NO	: Nitrik oksit
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
RNA	: Ribonükleik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif substant
TPG	: Total peony glikozidleri
TSA	: Trisiklik antidepresanlar
ZYT	: Zorunlu yüzme testi
5-HTP	: 5-Hidroksitriptofana

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Porsolt ve arkadaşlarının ZYT düzeneği	27
Şekil 3.1. Beyin dokusu protein tayini için kullanılan standard eğrisi	43
Şekil 3.3. Gaziantep İli Oğuzeli ilçesinden toplanan <i>G. olivieri</i> bitkisinin herbaryum örneği.....	50
Şekil 4.1. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT hareketsizlik süreleri	52
Şekil 4.2. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT yüzme süreleri	53
Şekil 4.3. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT tırmanma süreleri	54
Şekil 4.4. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası açık alan testi çizgi geçme sayıları.....	55
Şekil 4.5. Kronik stres modelinde farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası sükröz solüsyonu tüketim miktarının zamana göre değişimi	56
Şekil 4.6. Kronik stres modelinde farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası sükröz solüsyonu tüketim miktarının zamana göre değişimi	57
Şekil 4.7. Kronik stres modelinde farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası hayvanların zamana göre canlı ağırlık değişimi	58
Şekil 4.8. Kronik stres modelinde farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası hayvanların zamana göre canlı ağırlık değişimi	59
Şekil 4.9. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu MAO-A düzeyleri.....	60
Şekil 4.10. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu serotonin düzeyleri	61
Şekil 4.11. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu noradrenalin düzeyleri	62
Şekil 4.12. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu dopamin düzeyleri	63
Şekil 4.13. Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu TBARS düzeyleri	64

Şekil 4.14. Farkı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu GSH düzeyleri	65
Şekil 4.15. Farkı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu SOD düzeyleri	66
Şekil 4.16. Farkı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu TBARS düzeyleri	67
Şekil 4.17. Farkı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu GSH düzeyleri	68
Şekil 4.18. Farkı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu SOD düzeyleri	69
Şekil 4.19. Farkı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası serum kortikosteron düzeyleri.....	70



TABLolar DİZİNİ

Tablo No		Sayfa No
Tablo 2.1.	DSM-V'e göre duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması	5
Tablo 2.2.	Antidepresan ilaçların sınıflandırılması	13
Tablo 2.3.	Bazı antidepresan ilaçların farmakokinetik özellikleri	15
Tablo 2.4.	Antidepresan ilaçların istenmeyen bazı etkileri	19
Tablo 3.1.	Sığır serum albumin seri standart çözelti derişimleri ve hazırlanması	42
Tablo 3.2.	Eliza ölçümünde kullanılacak standartların hazırlanması	44
Tablo 3.3.	Eliza ölçümünde kuyucuklara eklenen solüsyonlar	45
Tablo 4.1.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT hareketsizlik süreleri	52
Tablo 4.2.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT yüzme süreleri	53
Tablo 4.3.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT tırmanma süreleri	54
Tablo 4.4.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası açık alan testi çizgi geçme sayıları	55
Tablo 4.5.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası açık alan testi arka ekstremiteler üzerinde yükselme sayıları	56
Tablo 4.6.	Kronik stres modelinde farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası sükröz solüsyonu tüketim miktarları	57
Tablo 4.7.	Kronik stres modelinde farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası hayvanların zamana göre canlı ağırlık değişim tablosu	59
Tablo 4.8.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu MAO-A düzeyleri	60
Tablo 4.9.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu serotonin düzeyleri	61
Tablo 4.10.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu noradrenalin düzeyleri	62
Tablo 4.11.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu dopamin düzeyleri	63
Tablo 4.12.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu TBARS düzeyleri	64

Tablo 4.13.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu GSH düzeyleri	65
Tablo 4.14.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu SOD düzeyleri	66
Tablo 4.15.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu TBARS düzeyleri.....	67
Tablo 4.16.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu GSH düzeyleri	68
Tablo 4.17.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu SOD düzeyleri	69
Tablo 4.18.	Farklı dozlarda <i>G. olivieri</i> bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası serum kortikosteron düzeyleri.....	70
Tablo 4.19.	<i>G. olivieri</i> bitkisinin kalitatif analizi.....	71

1. GİRİŞ

Depresyon; üzüntü, çaresizlik, kendini değersiz hissetme, bedensel işlevlerde bozulma, (uyku, iştah, cinsel ilgi gibi) yaşama isteğinin azalması, intihar eğilimi gibi semptomlarla kendisini gösteren psikiyatrik bir hastalıktır (1). Gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık % 15'ini yaşam süresi boyunca, % 5'ini ise son bir yılda etkileyen depresyon birey ve toplum açısından her geçen gün daha büyük sorun haline gelmeye devam etmekte olup Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılında depresyonun kardiyovasküler hastalıklardan sonra insan hayatını olumsuz etkileyen ikinci hastalık olacağını tahmin etmektedir (2, 3).

Depresyonun etiyojisi tam olarak açıklanamasa da yapılan çalışmalar sonucunda bu konuda çeşitli varsayımlar ileri sürülmüştür. Üzerinde en çok durulan varsayımlardan biri olan biyojenik amin varsayımına göre nörotransmitter sistemindeki bozulmaya bağlı olarak serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi biyojenik aminlerin beyindeki düzeylerinin azalması depresyona neden olabilmektedir (4). Depresyon tedavisinde kullanılan birçok antidepresan ilaçlar etkilerini bu nörotransmitterlerin beyindeki düzeyini arttırmak suretiyle gösterirler (5). Monoamin oksidaz (MAO) enzimi serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi pek çok nörotransmitterin metabolize edilmesinden sorumlu olduğu için etkilerini bu enzim üzerinden gösteren MAO inhibitörleri depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (6).

Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenin hiperaktivitesi major depresyonlu hastalarda sık görülen bir durum olup serum kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve kortizon düzeyinde artışla kendisini gösterir (7). Rodentlerde ise serum kortikosteron seviyesinin artması HPA ekseninin hiperaktivitesini göstermektedir (8). Antidepresanlarla tedavi HPA eksenindeki hiperaktiviteyi azaltmakta, dahası antidepresan araştırmalarda bu mekanizmayı hedef alan çalışmalar yapılmaktadır (9).

Depresyon-oksidatif stres ilişkisi konusundaki çalışmalar ile depresyonlu hastalarda oksidatif stresin arttığı plazma antioksidan havuzunun azalması ve artan lipid peroksidasyonu gösterilmiştir (10). Ayrıca yapılan prelinik çalışmalarla antioksidanların antidepresan aktivite gösterebileceği rapor edilmiş olup C vitamini, rosmarinik asit ve kafeik asit gibi güçlü antioksidan özelliği olan maddelerin yaygın olarak kullanılan fluoksetin ve imipramin gibi ilaçlara benzer antidepresan aktiviteyi

daha az yan etkiyle gösterebileceği ileri sürülmüştür (11-13). Dhingra ve arkadaşları hayvanlarda kronik stres modelinin oksidatif stresi arttırdığını göstermiş ve güçlü antioksidan aktivite gösteren beta-karotenin 100 mg/kg dozda uygulandığında 15 mg/kg imipramine benzer antidepresan etki gösterdiğini ispatlamıştır (14).

Klinikte antidepresanların gösterdikleri yan etkilerden dolayı hasta uyuncunun azalması depresyon tedavisinin başarısız olmasındaki en önemli nedenlerden birisidir (5, 15). Yeni geliştirilen sentetik antidepresanlarda yan etkiler açısından ciddi ilerleme sağlanamamıştır; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) son yıllarda onayladığı antidepresanlardan vilazodon, levomilnasipran ve vortiksetinin önceki sentetik antidepresanlara benzer yan etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (16-18). Yan etkilerinden dolayı hastaların ilacı tolere edememesi veya kullanmayı reddetmesi, tedaviyi yarıda kesmesi, tedaviye yeterli cevap alınmaması, hastanın sosyal ve kültürel nedenlerden dolayı antidepresan ilaç almak istememesi, sentetik antidepresanların meydana getirdiği ekonomik yük depresyon tedavisinde sık karşılaşılan sorunlardandır (19). Tüm bunlar yan etkileri daha az olan tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin önemini artırmaktadır. Bu nedenle antidepresan araştırmalarında daha az yan etki göstermesi beklenen tıbbi bitkilerin araştırılmasına ihtiyaç hasıl olmuştur. Tıbbi bitkilerin antidepresan etkilerinin araştırıldığı başarılı çalışmalar yapılmıştır: *Hypericum perforatum* (sarı kantaron), *Crocus sativus* (safran), *Panax ginseng* (ginseng), *Passiflora incarnata* (çarkıfelek), *Peganum harmala* (üzerlik), *Lavandula angustifolia* (İngiliz lavantası), *Humulus lupulus* (şerbetçiotu) ve *Valeriana officinalis* (kediotu) bunlardan bazılarıdır (20-27). Depresyon tedavisinde kullanım için araştırılan tıbbi bitkiler tedavi amaçlı kullanılabilirdiği gibi mevcut tedavinin etkisini arttırmak için adjuvan olarak veya sentetik bir ilacın yan etkilerini azaltmak amacıyla da kullanılabilir. Lavanta tentürünün imipraminin antidepresan etkisini arttırması, sıçanlarda *Ginkgo biloba* ekstresinin venlafaksin yol açtığı beyin hasarını azalttığı gösterilmesi ve *Passiflora incarnata* bitki ekstresinin *Hypericum perforatum* tedavisine eklenmesinin antidepresan etkinliği arttırması bu duruma örnek gösterilebilir (25, 28, 29).

Güneydoğu Anadolu Bölgesinde “Afat” olarak bilinen *Gentiana olivieri* bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımları halk arasında kan şekeri düzenleyici, hepatoprotektif, sakinleştirici, yara iyileştirici, antianemik, iştah açıcı, ateş düşürücü olarak ve depresyonun da dahil olduğu pek çok mental bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır (30, 31). Ayrıca bitkinin Özbekistan’da soğuk algınlığı ve mide

hastalıkların tedavisinin yanı sıra yara iyileştirici olarak da kullanıldığı rapor edilmiştir (32, 33).

Yaptığımız literatür taramasında *G. olivieri*'nin antidepresan etkisine ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda *G. olivieri* bitkisinin farklı dozlarda antidepresan etkisini incelemek, bu etkiyi imipraminle karşılaştırmak ve ayrıca imipraminin antidepresan etkisine farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresi ilavesiyle meydana gelen değişimi incelemek ve bunun tek başına imipramin veya *G. olivieri* bitkisi ekstresi kullanımıyla karşılaştırmak amaçlanmış olup sonuçların depresyon tedavisi hususunda bilim dünyasına katkı yapacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Duygudurum Bozukluklarının Sınıflandırılması

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (İngilizce: *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) veya Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) zihinsel hastalıklar için tanı ölçütü olup Amerikan Psikiyatri Birliği (*American Psychiatric Association*) tarafından yayımlanır. Duygudurum bozukluklarının başlıca iki türü vardır; bunlardan ilki olan major depresyon çok sık karşılaşılan psikiyatrik bir hastalık olup diğeri ise daha az görülen bipolar bozukluklardır. Amerikan Psikiyatri Birliğinin duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması için çalışmaları uzun yıllara dayanmaktadır. Bu çalışmaların en son hali olan DSM-V sınıflandırılması tablo 2.1’de gösterilmiştir (34).

Duygudurum bozukluklarının en yaygın görülen şekli olan major depresyon en az iki hafta süren tek veya tekrarlayan epizodlar halinde aşağıdaki semptomlarla ortaya çıkar:

- Yaşamdan ve olağan etkinliklerden zevk alamama ve ilgisizlik,
- Çaresizlik ve ümitsizlik hissetme, kendini değersiz bulma, yadırgama ve gereksiz yere suçluluk hissetme,
- Unutkanlık, kararsız ruh hali, yaptığı işe konsantre olamama,
- Psikomotor ajitasyon, duyguları yoğun yaşayamama, gözü-yaşlılık ve psikomotor retardasyon,
- Uykuya dalamama, sık uyanma veya erken uyanma şeklinde görülen uyku bozuklukları,
- İştahın genellikle azalması, nadiren artması,
- Yorgunluk, kendini güçsüz hissetme veya enerjisinin kaybolduğunu hissetme,
- İntihar düşüncesinin oluşması (35).

Mani ve hipomani epizodları ile ortaya çıkan bipolar bozukluklar major depresyona göre 10 kat daha az görülür. Major depresyon tedavisinde antidepresanlar kullanılırken bipolar bozukluklarda lityum, bipolar bozukluğun mani ve hipomani epizodlarında nöroleptikler kullanılır.

Tablo 2.1. DSM-V'e göre duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması

1. Depresif bozukluklar	2. Bipolar bozukluklar
<ul style="list-style-type: none">• Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu• Majör depresyon• Distimik bozukluk• Premenstrüel disforik bozukluk• Madde/İlaçla indüklenen depresif bozukluk• Diğer sağlık durumlarına bağlı depresyon• Tanımlanmış diğer depresif bozukluk• Tanımlanmamış diğer depresif bozukluk	<ul style="list-style-type: none">• Bipolar I bozukluk• Bipolar II bozukluk• Siklotimik bozukluk• Madde/İlaçla indüklenen bipolar ve ilişkili bozukluk• Diğer sağlık durumlarına bağlı bipolar bozukluk• Tanımlanmış diğer bipolar bozukluk• Tanımlanmamış diğer bipolar bozukluk

DSM IV sınıflandırmasında; maninin eşlik ettiği durum bipolar I bozukluk, hipomaninin eşlik ettiği durum bipolar II bozukluk ve her ikisinin birbirini takip ettiği durum ise karma bipolar bozukluk olarak adlandırılmıştır. Maninin hafif şekli hipomani olarak adlandırılır. Manik bozuklukların belirtileri şunlardır:

- Aşırı keyif ve enerji, aşırı neşe, öfori
- Bir fikirden diğerine atlama, çok konuşma, yüksek sesle konuşma, birçok şeyi birden yapma, düzensiz ve dengesiz hareketler,
- Özgüvenin aşırı şekilde artması, kendini büyük görme, her şeyi yapabileceğini zannetme,
- Uyku ihtiyacının azalması; genellikle erken saatlerde ve aşırı enerji ile kalkma, bazen uzun süre uyumama (35).

2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi

Sık görülen psikiyatrik bozukluk olan depresyon her yaşta ortaya çıkabilir ve yapılan çalışmalar bu hastalığın yaşam boyu görülme sıklığının % 1,5-19 arasında

değiştirdiğini göstermiştir (36). Cinsiyete göre görülme sıklığı ciddi farklılık gösteren depresyon erkeklerde % 5-12 oranında görülürken, kadınlarda bu oran % 10-25 civarındadır (37). Depresyonun işsizlerde, boşanmış, dul veya ayrı yaşayan kişilerde yaygınlığı daha yüksek bulunmuştur (38). Dünyanın değişik ülkelerinde farklı oranlarda görülen depresyon yaygınlığı Güney Kore'de % 3,6, Çin'de % 1,7-2,5, Etiyopya'da % 2,2 olarak bulunmuş ve eğitim düzeyi düşük bireylerde görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir (39-41). Yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklar antidepresan ilaç kullanımını da etkilemektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada bayan hastalara daha sık essitalopram, sertralin ve amitriptilin reçete edilirken erkek hastalara fluoksetin, 65 yaş üstü hastalara sertralin, diyabetik hastalara essitalopram, kardiyak hastalık gösterenlere ise sertralinin daha çok reçete edildiği belirlenmiştir (42).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) depresyon prevalansının % 5, yaşam boyu görülme prevalansının %17 olduğu bildirilmiştir (43). ABD'de DSM-IV tanı ölçütlerinin kullanıldığı bir çalışmada major depresyonun bir aylık yaygınlığı % 5,2 olarak bulunmuş olup bunun kadınlarda erkeklere oranla yüksek olduğu bildirilmiştir. Orta yaşla birlikte artış gösteren depresyonun obeziteyle ilişkili olduğu belirtilmiş, ancak obezitenin mi depresyona neden olduğu, depresyonun mu obezite riskini arttırdığı tartışma konusu olmuştur. Ayrıca, bazı çalışmaların aksine depresyonun gelir düzeyi veya evlilik durumuyla da bir ilişkisi bulunamamıştır (44). Ülkemizde yapılan bir çalışmada depresif nöbet yaygınlığı ortalama % 4 bulunurken, bu oranının erkeklerde % 2,3 kadınlarda % 5,4 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada en sık rastlanan duygudurum bozukluğunun major depresyon olduğu ve yaygınlığının şehir merkezlerinde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (45).

2.3. Depresyonun Etiyolojisi

Depresyonun etiyolojisi ve fizyopatolojisini aydınlatmak için birçok varsayım ileri sürülmüşse de, bu varsayımların hiçbiri tek başına depresyonu açıklayamamaktadır. Bireyin yatkınlığı, genetik ve çevresel faktörler, nörofizyolojik ve nörokimyasal etkenlerin depresyonun gelişimine sebep olabileceği üzerinde durulmaktadır (46).

Depresyon etiyolojisini açıklamak için ileri sürülen ve üzerinde en çok durulan hipotezlerden biri biyojenik amin varsayımı olup hipotezin kökeni çok eskilere dayanır. 1950'li yıllarda tüberküloz tedavisi sırasında MAO inhibisyonunun keşfedilmesi ve 1960'lı yıllarda yeni antihistaminik ilaçlar geliştirilmeye çalışılırken imipraminin fark

edilip bunların etki mekanizmalarının incelenmesi ile hipotezin temelleri atılmıştır. Biyojenik amin hipotezine göre beyindeki nörotransmitter sistemindeki bozulmaya bağlı olarak dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi biyojenik aminlerin azalmasının depresyona neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bu nörotransmitterlerin önemi ve depresyondaki rolü aşağıda özetlenmiştir (4).

Serotonin: Serotonerjik yollar beyinde raphe sisteminde yoğunlaşmış olup hormonal düzenleme, kan basıncını ve uyku düzenlenmesi, normal davranışların sürdürülmesi, depresyon, anksiyete ve ağrı iletiminde rol oynar. Antidepresan ilaçların birçoğu etkisini nörotransmitter mekanizmaları üzerinden gösterirken serotoninin bu nörotransmitterler arasında major rolü oynadığı ileri sürülmektedir. Eksikliği depresyona zemin hazırlayan serotoninin fonksiyonlarını şöyle sıralayabiliriz: 5-HT_{1A} reseptörü aracılığıyla anksiyolitik etki, 5-HT_{1C} reseptörü aracılığıyla şizofreninin negatif semptomları üzerine etkiler, 5-HT_{1D} reseptörleri ile migren patogenezi üzerine etkiler, 5-HT₂ reseptörleri ile dopaminerjik aktivite ve hareketlerin kontrolü, 5-HT_{2A} reseptörleri ile obsesif kompulsif davranışlar üzerine etkiler, 5-HT₃ reseptörleriyle solunum, bulantı ve kusma merkezine olan etkiler ve 5-HT₄ reseptörleri aracılığıyla gastrointestinal motilite üzerindeki etkiler şeklinde sıralanabilir. 5-HT_{2A} reseptörleri aynı zamanda intihar davranışı ile ilişkili olup intihar girişiminde bulunan bazı hastaların BOS'larında serotoninin metabolitinin düşük oranda bulunması bu nörotransmitterin depresyon ve intihar eğilimindeki rolünü ortaya koymaktadır (47-49).

Noradrenalin: Merkezi sinir sistemindeki (MSS) noradrenerjik nöronlar lokus coeruleus bölgesinde, reseptörler ise hipokampusta yoğunlaşmıştır. Bu reseptörlerden α_1 reseptörler uyanıklık durumu, α_2 presinaptik reseptörler sedasyondan sorumlu olup β_1 ve β_2 reseptörleri aktivatör özelliği gösterir. MSS'nin aktivasyonu uyanıklık, dikkat kesilme, anksiyete ve tremor oluştururken noradrenalin eksikliğiyle bu etkinliğinin azalması depresyonun gelişiminde rol oynar (50). Lokus coeruleus bölgesinden frontal kortekse giden uyarılar noradrenalinin duygudurum üzerindeki etkilerine aracılık ederken prefrontal kortekse giden uyarılar motivasyon, dikkat ve dürtüden; limbik kortekse giden uyarılar ise enerji, yorgunluk gibi psikomotor aktivitelerden sorumludur (51, 52). Noradrenalin eksikliği depresyonun yanı sıra unutkanlık, konsantrasyon eksikliği, halsizlik semptomlarını beraberinde getirir, ayrıca Alzheimer ve şizofreni hastalıklarına eşlik eder. Noradrenerjik sistemi etkileyen ilaçlar depresyon tedavisinde

kullanılmakta ve yapılan çalışmalar α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörlerin bu bileşiklerin antidepresan etkilerine aracılık edebileceğini ileri sürmektedir (53-56).

Dopamin: Substantia nigra ve bazal ganglionlara uzanan dopamin yolağı ekstraprimidal sistem üzerinde etkiliyken, mezolimbik yolak haz alma, öfori, halüsinasyon ve delüzyon gibi psikotik durumlar üzerinde etki gösterir, ayrıca prolaktin salınımı benzer şekilde dopaminerjik yolaklarla kontrol edilir (4). Dopamin seviyesinin aşırı artması psikoz ve maniye eğilimi arttırırken azalması depresif belirtilere yol açar (4, 57). D₂ reseptör agonistlerinin antidepresan etki gösterebileceği klinik çalışmalarla da gösterilmiştir (58).

Biyojenik amin varsayımını destekleyen ve desteklemeyen birçok veri mevcuttur. Bu varsayımı destekleyen bazı bulgular şunlardır: İnsanlarda yüksek dozda rezepin kullanımı sinapslardaki nörotransmitterleri boşaltır ve bunların salınımını azaltır. Bu durum insanlarda ve deney hayvanlarında depresyona yol açarken antidepresan ilaçların kullanımı rezepine bağlı depresyonu önler. Nöradrenerjik veya serotonerjik sistemlerin zayıfladığı birçok depresif hastada gözlenmiş olup, bu hastalardan noradrenalin tipi hastalar imipramin gibi noradrenalin geri alımını güçlü şekilde inhibe eden ilaçlara iyi cevap verirken; serotonin tipi hastalar amitriptilin gibi serotonin geri alımı üzerine güçlü etkisi olan antidepresanlara iyi cevap verirler (35).

Biyojenik amin varsayımına göre hala açıklanamayan pek çok durum mevcuttur; zira bazı antidepresanlar nörotransmitter düzeyinde değişiklik yapmaksızın etki gösterebilmektedir. Glutamat antagonistleri, melatonin agonistleri ve glukokortikoide spesifik ilaçlar bunlara örnek gösterilebilir (43).

Başka bir varsayıma göre; bazı depresif hastalarda beyindeki serotonerjik aktivite azalmamış, aksine artmıştır. Bu hipoteze göre ilaçla tedavinin ilk 2-3 haftası içinde serotonerjik sinapslarda fazla miktarda serotonin birikmesine bağlı olarak reseptörlerde duyarsızlaşma meydana gelmekte ve sonuç olarak serotonerjik aktivitenin azalmasıyla depresif durum normale dönmektedir. Antidepresan ilaçların tedavinin ilk haftalarında yeterli etkiyi gösterememesi ve yaklaşık 4 hafta süreyle düzenli kullanımlarından sonra etkinliğinin ortaya çıkması bu varsayımla örtüşmektedir (35).

Biyojenik amin varsayımının depresyonu açıklamada yetersiz kalışı depresyon etiyojisiyle ilgili farklı yolakların araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Bu yolaklardan

biri de nörotrofik faktörlerdir. Depresif hastalarda beyin kökenli nörotrofik faktörün (BNDF) düşük düzeyde görülmesi BNDF'nin depresyonda rol oynadığını düşündürmüştür. Beyin hücreleri üzerinde koruyucu etki gösteren BNDF'nin ekspresyonu kronik stresle birlikte azalır ve nöronların atrofiye olmasına neden olur. Bu durum depresyonun etiolojisinde önemli bir yer tutar ve depresyon tedavisi için son yıllarda bu yolak üzerinden etki gösteren çalışmalar yapılmaktadır. BNDF'nin serum glukokortikoid düzeyi ile ilişki olduğu bilinmekte olup hipokampusda yoğun olan glukokortikoid reseptörleri kronik strese bağlı olarak artan kortizon hormonu ile uzun süre uyarıldığında BNDF ekspresyonu azalır ve hipokampusta atrofi meydana gelir. Bazı depresif hastalarda görülen bu durumun depresyonun patolojisinde rol oynadığı sanılmaktadır (43, 59).

Ruhsal durumun tek bir nöromedyatör sisteminden ziyade birçok nöromedyatör sistemi arasındaki dengenin etkisiyle kontrol edildiğini ileri süren görüşler de mevcuttur. İmipramin antidepresan etkisini daha çok nöradrenerjik sistem üzerinden gösterirken, p-klorfenilalanin verilmesi sonucu beyindeki serotonin düzeyinin düşmesiyle imipraminin etkisi kaybolur. Bu durum imipraminin etki yapabilmesi için nöradrenerjik sistemin yanında serotonerjik sistemin de etki gösterebilmesi gerektiğini gösterir. Aynı zamanda kolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin verilmesinin depresif durumu kötüleştirmediği depresyonda kolinerjik dengenin etkisini göstermekte, dopamin agonisti piribedilin depresif belirtileri düzeltmesi dopaminerjik sistemin katkısını göstermektedir. Bu bulgular depresyonda birçok nöromedyatör sistem dengesinin rol oynadığının kanıtıdır. Fizostigmin uygulamasına bağlı olarak artan kolinerjik aktivite depresif durumu kötüleştirirken manik bozukluklar için bunun yararlı olabileceği görülmüştür. Bu durum kolinerjik ve adrenerjik sistemin denge halinde olduğunu; kolinerjik etkinliğin artmasının depresyona, adrenerjik etkinliğin artmasının maniye yol açabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca mani durumunda dopaminerjik etkinliğin artmış olduğu gözlenirken dopamin ve noradrenalin sentezini azaltan α -metil-p-tirozinin mani belirtilerini tersine çevirmesi, buna karşın dopamin hidroksilazı bloke ederek sadece noradrenalin sentezini azaltan fusarik asidin mani belirtilerini düzeltmemesi dopaminerjik sistemin manideki önemini gösterir. Bu bulgular dopamin reseptör blokerleri olan nöroleptiklerin mani tedavisinde kullanılması gerektiği sonucunu ortaya koyar (35).

Depresyonlu hastalardaki önemli bir bulgu da hastaların HPA eksenindeki bozulmalardır. Bozulan sistemin hiperaktivitesi artmış CRH ve serum kortizon seviyesiyle kendisini göstermesi major depresif hastaların çoğunda görülen bir durum olup HPA eksenini ile depresyon ilişkisinin önemli bir göstergesidir (7).

Başka bir varsayıma göre depresyona nöromedyatörlerdeki artma ve azalmadan ziyade nöronların düzensiz uyarılması neden olmaktadır. Düzensiz uyarılma serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki impuls oluşumunda bozukluğa yol açarken antidepresan ilaçların düzenli kullanılmasıyla bu patolojik durum düzeltilmektedir (35).

Tiroid hormonu salınımının bozulması depresyonda sık görülen bir patoloji olup hastaların % 25'ini etkilemektedir. Hipotiroidizmin depresif semptomlarla neden olduğu ve bu semptomların tiroid hormonu verilmesiyle düzeldiği bilinmektedir. Ayrıca antidepresanların tiroid hormonuyla birlikte kullanılmasının bu ilaçların terapötik etkilerini arttırdığı bildirilmektedir. Hormonal bozuklukların depresyonla ilişkisi sadece tiroid hormonuyla sınırlı değildir; östrojen eksikliği menopoz sonrası kadınlarda depresyon riskini arttırmakta, benzer şekilde hipogonadizimli erkeklerde testosteron eksikliği depresif belirtilere yol açmakta ve hormon replasmanı depresif semptomlarda iyileşme göstermektedir (43).

D vitamininin depresyonun patofizyolojisinde etkili olduğu ileri sürülmüş ve bu vitaminin eksikliğinin depresyon gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir (60). Depresyonlu hastalarda ayrıca selenyum (Se), çinko (Zn), folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyinin genel popülasyondan düşük bulunması depresyonun bunlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (61, 62).

2.4. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları

Antidepresanların birçoğu etkilerini MSS'de serotonerjik veya noradrenerjik sinapslardaki nöromedyatörlerin geri alımını inhibe etmek suretiyle gösterirler. Bu inhibisyonla sinaptik aralıktaki nörotransmitter düzeyi artar ve nörotransmitterlerin metabolizması yavaşlar. Antidepresanlar bu etkilerini ilk dozla birlikte gösterirken depresif belirtilerin neden birkaç haftalık tedaviden sonra düzeldiği tartışma konusudur. Ayrıca mianserin gibi antidepresan ilaçlar nöromedyatörlerin geri alımını inhibe etmeksizin etki gösterirken amfetamin ve kokain gibi güçlü geri alım inhibisyonu yapan ilaçlar belirgin antidepresan etki göstermezler (35, 63).

Antidepresan ilaçlarla tedavi süresi boyunca MSS’de birtakım adaptif değişimler meydana gelir. Bu değişimler şöyle özetlenebilir;

Uzun süreli tedaviyle birlikte postsinaptik 5-HT₂ reseptör duyarlılığı azalırken serotonerjik aktivitenin arttığı gözlenmiştir; paradoks gibi görünen bu aktivite artışında presinaptik 5-HT_{1A} tipi otoreseptörlerin duyarlılığının daha fazla azalmasının etkili olduğu ileri sürülmektedir (35). Antidepresan aktivitenin önemli bir göstergesi de beta reseptör yoğunluğunun azalması ve buna bağlı olarak noradrenerjik nöronlarda cAMP oluşumunun azalmasıdır. Depresyonla birlikte artan beta reseptör yoğunluğu uyku bozukluklarına yol açarak depresyonun fizyopatolojisinde rol oynarken antidepresan ilaçların düzenli kullanım ile bu durumun normale döndüğü düşünülmektedir (35). Beta reseptörlerinin aksine α -adrenerjik reseptör duyarlılığındaki artma antidepresan etkinin iyi bir göstergesi olurken deneysel modellerde bu reseptörlerin duyarlılık kazanmasının hayvanların keyif davranışını dopaminerjik yollarla arttırdığı tespit edilmiştir. Etkisini α_2 reseptörleri aracılığıyla gösteren klonidinin etkinliğinin depresif hastalarda azalması depresif hastalarda α -adrenerjik reseptör duyarlılığının bozulduğunun bir göstergesidir (35).

MSS’de bazı peptit yapılı bileşiklerin depresyon patolojisine katkı sağladığına dair bulgular da mevcut olup, bu peptit yapılı bileşiklerden P maddesi ve CRF üzerinde çalışmalar yoğunlaşmakta ve NK₁-CRF reseptör antagonistleri depresyon tedavisinde denenmektedir (64).

Yapılan çalışmalar antidepresan uygulamasının dopaminerjik aktiviteyi arttırdığını göstermiştir. İlaç uygulaması presinaptik dopaminerjik reseptör duyarlılığını azaltırken postsinaptik reseptör duyarlılığını artırır ve sonuç olarak artan dopaminerjik aktivite antidepresan etkiye katkı sağlamaktadır (35, 63).

Depresyon patogenezinde rolü daha önce belirtilen BDNF’nin depresyonla birlikte azaldığı bilindiğinden bu nörotrofik faktörün ekspresyonunu arttıran ilaçların depresyon tedavisinde kullanılabilmesi düşünülmüştür. Deneysel modellerle BDNF’nin antidepresan etkisinde glia ve nöronlardaki tirozin kinaz B reseptör aktivasyonu ile nöroprotektif etki göstermesinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. BDNF eksikliğinin özellikle beyindeki hipokampus, medial frontal korteks ve anterior singulat nöronlarda atforiye neden olduğu belirtilmiştir. Medial frontal korteks hafıza, öğrenme ve duygulanım kontrolünde rol oynarken; hipokampus HPA ekseninin kontrolünde;

anterior singulat duygusal uyarım, dikkat davranışlarının kontrolünde rol oynar. Hayvan modellerinde elektrokonvülsif tedavinin hipokampusda BNDF düzeyini artırarak nörogenezi stimule ettiği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda bu durumu destekleyen sonuçlar alınmıştır; bazı hastalarda antidepresan ilaçlarla tedavinin serebrospinal sıvıdaki BNDF düzeyini ve serum tirozin kinaz B reseptör aktivitesini artırarak hipokampusun hacimsel büyümesine neden olduğu belirlenmiştir. Tüm bunların aksine sosyal stresin kullanıldığı bazı hayvan modellerinde BNDF'nin lateral ventriküler enjeksiyonunun depresif davranışları arttırdığı tespit edilmiş, BNDF'nin beklenmeyen bu etkisinde polimorfizmin etkili olduğu, polimorfizme bağlı olarak farklı etkiler meydana gelebileceği de ileri sürülmektedir (43, 59, 65).

2.5. Antidepresan İlaçların Depresyon Dışındaki Kullanımları

Antidepresanların temel kullanım alanı major depresyon olsa da depresyon dışı birçok endikasyonda kullanımları da onaylanmıştır. FDA birçok antidepresan ilacın anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluklar ve post travmatik stres bozukluklarında kullanımını onaylamıştır. Bununla birlikte antidepresanlar nöropatik ağrı, fibromiyalji, menopoz, üriner inkontinans ve sigara bırakma tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (43). Antidepresanların farklı endikasyonlarda kullanılabilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir; SSRI grubu antidepresan olan sitalopramın öğrenme yeteneği üzerindeki pozitif etkileri gösterilmiş, 2 haftalık tedavinin beyinin ödül ve öğrenme isteği üzerinde etkili bölgeleri olan ventromedial prefrontal ve anterior singulat korteksteki sinyalleri arttırdığı tespit edilmiştir (66).

2.6. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar kimyasal yapıları ve farmakolojik etki mekanizmalarına göre farklı gruplara ayrılırlar, bu ilaçlar tablo 2.2'de gösterilmiştir:

Tablo 2.2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

- Fluoksetin
- Sertralin
- Fluvoksamin
- Paroksetin
- Sitalopram
- Essitalopram

Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

- Venlafaksin
- Desvenlafaksin
- Duloksetin

Trisiklik antidepresanlar (TSA)

- Amitriptilin
- Klomipramin
- Desipramin
- Doksepin
- İmipramin
- Nortriptilin
- Protriptilin

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

- Moklobemid
- Klorjilin
- Selejilin

5-HT₂ reseptör antagonistleri

- Trazodon
- Nefazodon

Diğer antidepresanlar

- Mirtazapin
 - Amineptin
 - Tianeptin
 - Agomelatin
 - Vilazodon,
 - Levomilnasipran
 - Nortioksetin
-

2.6.1. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar serotonin taşıyıcısına spesifik olarak yüksek afinite göstererek serotonin geri alımını güçlü biçimde inhibe etmesiyle diğer ilaçlardan ayrılır. Serotonin

geri alım inhibisyonunun dopamin ve noradrenalin gibi diğer nörotransmitterleri çok az veya hiç etkilemeksizin gerçekleşmesi bu ilaçların dikkat çeken özelliğidir. SSRI'lar 1988 yılında fluoksetinin ABD'de kullanılmaya başlanmasıyla ortaya çıkmış ve kısa sürede en çok reçete edilen ilaç sınıflarından biri haline gelmiştir. Kolinerjik, α adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere etkisi sınırlı, böylelikle bunlara bağlı yan etkileri az, daha güvenli molekülleri geliştirme çabaları fluoksetinin bulunmasında etkili olmuştur. Fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin, sitalopram ve essitalopram bu grup ilaçlar arasında yer almaktadır. Fluoksetin, sertralin ve sitalopramın izomerleri reseptör karışım halinde bulunurken essitalopram S-enansiyomeri halindedir, paroksetin ve fluvoksamin ise optikçe aktif değildir. Antidepresanlar ilaçlar arasında bu grubun popüler olmasında kolay tolare edilebilmeleri, kullanım kolaylığı, yüksek dozda diğer gruplara kıyasla güvenli oluşu, geniş spektrum göstermeleri gibi özellikleri önemli rol oynar. Depresyon tedavisi dışında bu ilaç grubu obsesif-kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, sosyal fobi, panik bozukluklar ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılır (43).

Paroksetin ve fluoksetin CYP2D6 izoenziminin güçlü inhibitörü olduğundan ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Fluvoksamin CYP3A4 inhibitörü iken sertralin, sitalopram ve essitalopram CYP450 izoenzimlerini minimal düzeyde etkiler. Fluoksetin aktif metaboliti olan norfluoksetine dönüşerek SSRI grubu ilaçlar arasında en uzun etkiyi gösterir. Diğer antidepresanların bazı farmakokinetik özellikleri tablo 2.3'te gösterilmiştir (43).

2.6.2. Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

Bu grup ilaçlardan venlafaksin, desvenlafaksin ve duloksetin serotonin ve noradrenalin geri alımını seçici olarak inhibe eder. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu TSA grubu ilaçlarla bu ilaç grubunun ortak özelliğidir, ancak SNRI grubu ilaçlar adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörleri çok az etkileyerek antidepresan etki göstermesi bakımından TSA grubundan ayrılır. Bu nedenle bu reseptörlerle ilişkili yan etkiler SNRI grubunda daha az görülür. Bu grup ilaçlar SSRI ile tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, özellikle depresyona eşlik eden kronik ağrıların olduğu durumlarda tercih edilir. Serotoninin yanı sıra noradrenalin geri alım inhibisyonu kas ağrısı, nöropatik ağrı, diyabetik periferik nöropati gibi ağrıların kontrolünde avantaj sağladığından TSA ve SNRI grubu ilaçlar bu semptomların tedavisinde kullanılabilir (67).

Tablo 2.3. Bazı antidepresan ilaçların farmakokinetik özellikleri

İlacın Adı	Biyoyararlımım (%)	t_{1/2β} (saat)	Aktif Metabolitler t_{1/2β} (saat)	Plazma Proteinlerine Bağlanma (%)
Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)				
• Fluoksetin	70	48-72	180	95
• Sertralin	45	22-27	62-104	98
• Fluvoksamin	90	14-18	14-16	80
• Paroksetin	50	20-23		94
• Sitalopram	80	33-38		80
• Essitalopram	80	27-32		80
Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)				
• Venlafaksin	45	8-11	9-13	27
• Duloksetin	50	12-15		90
Trisiklik Antidepresanlar				
• Amitriptilin	45	31-46	20-92	90
• Klomipramin	50	19-37	54-77	97
• İmipramin	40	9-24	14-62	84
Monoamin oksidaz inhibitörleri				
• Selejilin	4	8-10	9-11	99
5-HT₂ reseptör antagonistleri				
• Trazodon	95	3-6		96
• Nefazodon	20	2-4		99
Diğer antidepresanlar				
• Mirtazapin	50	20-40	20-40	85

Venlafaksin serotonin geri alımını güçlü şekilde inhibe ederken, noradrenalin geri alımını orta düzeyde ve dopamin geri alımını zayıf düzeyde inhibe eder. CYP2D6 izoenziminin substratı olan venlafaksin CYP450 izoenzimlerini minimal düzeyde etkiler. Desvenlafaksin venlafaksinin aktif metaboliti olup benzer etkilere sahiptir, her iki molekülün ortalama yarı ömrü 11 saattir. Duloksetin tüm dozlarda serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eder. Metabolizasyonu büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşen duloksetinin hepatik disfonksiyonlu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

Yarı ömrü 12 saat civarında olan duloksetinin metabolitleri idrarla atıldığından ileri derecede böbrek yetmezliğinde kullanılması önerilmez (67).

2.6.3. Trisiklik Antidepresanlar

Serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki gösteren TSA ilaçlar aynı zamanda antikolinergik ve sedatif etkiler meydana getirebilir. 1980 ve 1990'lı yıllarda kullanımı popüler olan ilaç grubu yerini yan etki profili daha az SSRI ve SNRI ilaçlara büyük ölçüde bıraksa da günümüzde halen bazı özelliklerinden dolayı klinikte kullanılmaktadır. Amitriptilin, kloripramin, desipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin, protriptilin TSA ilaçlardır. Kloripramin ve amitriptilin gibi ilaçların analjezik etki göstermesi ve morfinin analjezik etkisini arttırması klinikte avantaj sağlamaktadır. İki haftalık düzenli kullanımlarından sonra oluşan antidepresan etkinin reseptör mekanizmalarında meydana gelen adaptif değişime bağlı olduğu düşünülmektedir. Alkol ve sedatif ilaçların etkisini potansiyalize edebileceğinden hastalar bu konuda uyarılmalı, ayrıca guanetidin ve benzeri ilaçların sinapslara etkilerinden dolayı birlikte kullanıldıklarında TSA ilaçların antidepresan etkilerinin kaybolabileceği unutulmamalıdır. MAO inhibitörü ilaçlarla tedavi gerektiğinde ilaç etkileşimlerini önlemek için TSA ilaçlar bırakıldıktan sonra en az iki hafta ara verilmeli, şayet kullanılan ilaç klomipramin ve imipramin ise bu süre üç hafta olmalıdır (43).

Oral yolla iyi emilen bu gruptaki ilaçlar uzun yarılanma ömrüne sahip olduklarından günde tek doz alınması yeterlidir. İlaç etkileşimleri genellikle CYP450 izoenzimlerince metabolize edilmesinden kaynaklanıp, bu izoenzimlerden CYP2D6 önemli yer tutar. Bu nedenle aynı izoenzimi etkileyen fluoksetin gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında serum seviyesi ciddi artış gösterir, ayrıca bu izoenzimin genetik polimorfizmi ilaç metabolizasyonunu önemli ölçüde değiştirir. (43).

2.6.4. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Mitokondriyal enzim olan MAO farklı izoenzimler halinde başta nöron uçları, karaciğer, bağırsaklar ve akciğerler olmak üzere vücudun değişik bölgelerinde lokalize olmuştur. Bu enzim sinaptik veziküllerden sitoplazmaya sızan nöromedyatörleri oksidatif deaminasyonla metabolize eder, metabolizasyona uğramayan nöromedyatörler membranı aşarak sinaptik boşluğa ulaşabilirler. Bu nedenle MAO inhibitörleri sinaptik aralıktaki serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nöromedyatörlerin seviyesini

arttırlar ve bu mekanizmayla antidepresan etki gösterirler. Antidepresan aktiviteden hangi nöromedyatörün seviyesinin artmasının sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte serotonin ve noradrenalinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İki veya daha fazla MAO enzimi olduğu düşünülmekte ve bunlardan MAO-A ve MAO-B ön plana çıkmaktadır. Serotonin ve noradrenalin metabolizasyonunda MAO-A'nın, feniletilamin ve benzilamin gibi aromatik aminlerin için MAO-B'nin, dopamin ve tiraminin metabolizasyonunda her ikisinin rol oynadığı sanılmaktadır. Moklobemid ve klorjilin seçici olarak MAO-A'yı, selejilin ise seçici olarak MAO-B'yi inhibe eder. Tiramin ve feniletilamin gibi maddeler bağırsaktan emildikten sonra dolaşıma geçmeden önce önemli ölçüde MAO enzimi tarafından metabolize edilir. MAO inhibitörü ilaçlar tiramince zengin besinlerle birlikte alındığında bu mekanizma bozulduğu için tiramin toksisitesi meydana gelebilir. Peynir reaksiyonu olarak da bilinen bu durum hipertansif krizle birlikte ölüme neden olabilecek kadar tehlikelidir. Seçici MAO-A ve MAO-B inhibitörlerinde tiramin toksisitesi görülme olasılığı düşük iken seçici olmayan MAO inhibitörleri her iki enzimi de inhibe ettiğinden tiramin toksisitesi açısından oldukça risklidir (35).

2.6.5. 5-HT₂ Reseptör Antagonistleri

Trazodon ve nefazodon etkilerini 5-HT₂ reseptörleri aracılığıyla gösterdiği düşünülen antidepresanlardır. Kimyasal yapıları benzerlik gösteren her iki ilaçtan trazodon klinikte sıkça kullanılır. Bağımlılık ve tolerans gelişimi olmaksızın sedatif etki göstermesi trazodonun güvenli bir hipnotik olarak kullanımına imkan tanır. Her iki ilaç da anksiyete bozukluklarında kullanılabilir, ancak hepatotoksik etkisi bilinen nefazodonun kullanımı trazodon kadar yaygın değildir (43).

2.6.6. Diğer Antidepresan İlaçlar

Mirtazapin cinsel yan etkileri nadir görülen bir antidepresan olması bakımından klinikte tercih edilir. Başka bir antidepresan olan bupropionun nikotinik reseptörleri etkilediği düşünülmekte ve sigara bırakma tedavilerinde tercih edilmektedir (43). Amineptin, tianeptin gibi antidepresanlar, risperidon, olanzapin, aripiprazol gibi nöroleptikler, verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri depresyon tedavisinde yararlı bulunmuştur. Bipolar bozukluğun özellikle manik belirtilerini düzelterken lityum (Li) aynı zamanda depresif belirtileri de düzeltir, bu nedenle literatürde “duygudurum dengeleyici” olarak da tanımlanır. Depresyonun tekrarlamaması için lityumun proflaktik

kullanımı da yarar sağlar. Antiepileptik olarak kullanılan valproik asit, lamotrijin ve karbamazepinin de antidepresan etkisi gösterilmiştir (35).

Agomelatin etkisini melatonerjik reseptörler aracılığıyla gösteren yeni bir antidepresan ilaçtır. Spesifik olarak MT₁/MT₂ reseptörlerine bağlanan agomelatin aynı zamanda 5-HT_{2C} reseptör antagonisti olarak etkisini gösterir. Bu ilacın en önemli avantajları cinsel yan etkilerinin az olması ve sirkadiyen ritmi düzenleyerek uyku bozukluklarında yararlı etkiler göstermesidir. Antidepresan ilaçların çoğu cinsel yan etkilere ve uyku bozukluklarına yol açtığı için bir alternatif olarak etkinliği ve güvenilirliği prelinik ve klinik çalışmalarla kanıtlanmış olan agomelatin tercih edilmektedir (68).

Vilazodon, levomilnasipran ve vortioksetin son yıllarda FDA'nın onayladığı depresyon tedavisinde kullanılan yeni ilaçlardır. 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olan vilazodonun antidepresan etkisinde serotonin geri alım inhibitörü özelliği göstermesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Vortioksetin serotoninin hem agonisti hem de antagonisti gibi davranmaktadır, Levomilnasipran ise etkisini nörotransmitterlerin özellikle serotonin geri alım inhibisyonu yoluyla göstermektedir (16-18).

2.7. Antidepresanların Yan Etki ve Advers Etkileri

Depresyon tedavisinde karşılaşılan en önemli problemlerden biri ilacın yan etkilerinden dolayı hastanın ilaç kullanımını bırakmasıdır. Tedavinin başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri olan bu durum ciddi boyutlara ulaşmış olup yapılan çalışmalar hastaların yaklaşık % 43'ünün advers etkiler nedeniyle ilaç kullanımını bıraktığını veya ilacı düzensiz kullandığını göstermiştir (69). Bu durum depresyon tedavisinde kullanılacak yeni ilaç geliştirme çabalarını hızlandırmış olup FDA son yıllarda üç yeni antidepresan olan vilazodon, levomilnasipran ve vortioksetinin kullanımını onaylamıştır (16-18). Daha az yan etkiyle antidepresan aktivite göstermesi beklenen ilaç geliştirme çalışmaları devam etmekte olup antidepresan tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açan yan etkiler tablo 2.4'te özetlenmiştir.

2.7.1. Kardiyovasküler Yan Etkiler

Ortostatik hipotansiyon antidepresan ilaç kullanımına bağlı sık görülen bir yan etkidir. Özellikle TSA grubu ilaçların α_1 adrenerjik reseptör aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan bu etki SSRI ve SNRI grubu ilaçlarda da görülür. SSRI grubu ilaçlar

arasından paroksetinde ortostatik hipotansiyon sık görülmekte olup bu etkinin ilacın antikolinergic özelliğinden kaynaklandığı ileri sürülmekte (70, 71), duloksetin gibi SNRI grubu ilaçların kan basıncını yükseltebileceği düşünülmektedir (72). SSRI grubu ilaç kullanımına bağlı QT süresinin uzaması klinikte sık karşılaşılan bir durumdur (73).

TSA'ların klinikte kullanımının ciddi kardiyovasküler yan etkilere yol açmasından sonra yeni geliştirilen SSRI grubu gibi ilaçlarla bu yan etkiler önemli ölçüde azaltılmıştır. Her ne kadar daha az antikolinergic etkiyle daha güvenli yan etki profiline sahip olsalar da bu grup ilaçların kalp ritminde değişiklik yapma gibi kardiyovasküler yan etkileri rapor edilmiştir. Levomilnasipran gibi yeni antidepresanların kardiyovasküler yan etkileri ile ilgili az sayıda veri mevcut olup noradrenergik etkilerine bağlı olarak kalp ritmini arttırabileceği düşünülmektedir (16, 74).

Tablo 2.4. Antidepresan ilaçların istenmeyen bazı yan etkileri

-
- Kardiyovasküler yan etkiler: Ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon, QT süresinin uzaması, ritim bozuklukları.
 - Gastrointestinal yan etkiler: Karın ağrısı, mide bulantısı, GI kanama, kusma, ishal.
 - Cinsel disfonksiyonlar
 - MSS üzerindeki yan etkiler: Nöbet eşiğinin düşmesi, ekstraprimidal yan etkiler, baş ağrısı, inme, serotonin sendromu.
 - Metabolik bozukluklar: Kilo artışı, diyabet
 - Kanama riski
 - İntihar eğilimi ve yüksek dozda ilaç kullanımı
 - Uyku bozuklukları
 - Duygudurum bozuklukları
 - Genitoüriner sistem üzerine etkileri ve hiponatremi
 - Hiperprolaktinemi
 - Terleme
 - Oftalmik yan etkiler
 - Osteoporoz ve kemik çatlakları
 - Hepatotoksisite
 - Malignite riski
 - Aşırı duyarlılık reaksiyonları
 - Çekilme semptomları ve yoksunluk sendromu
 - Gebelikte kullanım riskleri
-

2.7.2. Gastrointestinal Yan Etkiler

Antidepresan ilaçların daha çok mide bulantısı ve kusma şeklinde kendisini gösteren gastrointestinal (GI) yan etkilerine aracılık eden major faktörün serotonin olduğu ve bu etkilerde santral 5-HT₃ resptörlerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (75). Karın ağrısı, ishal ve GI kanamalar antidepresanların diğer GI yan etkileri olup SSRI ilaçlar arasında en fazla GI yan etkiyi fluvoksamin, en az yan etkiyi ise essitalopram göstermektedir (76). Başka bir çalışma venlafaksin ve duloksetin ve SSRI'lere göre daha fazla bulantı ve kusmaya neden olduğunu, sertralinin bu yan etkiler açısından dahi iyi bir seçenek olabileceğini göstermiştir (77). Non-steroidal antienflamatuvar (NSAI) ilaçların kullanımı GI kanama riskini arttıran en önemli nedenlerdendir (76). FDA'nın son yıllarda onayladığı vilazodon, levomilnasipran ve vortiooksetin gibi ilaçların GI etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup bu ilaçların da diğer antidepresanlara benzer şekilde bulantı ve kusma şeklinde sık görülen yan etkileri rapor edilmiştir (16-18).

2.7.3. Kanama Riski

Serotonerjik sistem üzerinde etkili tüm antidepresanlar kanama eğilimini çeşitli mekanizmalarla arttırmaları. Bu mekanizmalardan serotonin geri alım inhibisyonunun trombosit düzeyini azaltıcı etkisi ön plana çıkmakta olup, bu yan etkinin görüldüğü SSRI grubu ilaçlardan sertralin, paroksetin ve fluoksetin en fazla kanama eğilimini arttıran ilaçlardır. Çoklu ilaç kullanımı durumunda kanama riski artmaktadır; özellikle NSAI ilaçların SSRI grubu antidepresanlarla birlikte kullanıldığında GI kanama eğilimi artış göstermektedir (76, 78).

2.7.4. Cinsel Disfonksiyonlar

Major depresyon tanısı konulan hastalarda cinsel disfonksiyonların prevalansı normal popülasyona oranla oldukça yüksektir. Major depresif hastaların %25-75'inde libido azalması rapor edilmiş olup bununla birlikte cinsel disfonksiyonlar antidepresan ilaçların yan etkisi olarak da karşımıza çıkmaktadır. SSRI grubu ilaçlarla tedavi gören hastalarda bu yan etkilerin prevalansı %50-70 civarında olup benzer yan etkiler SNRI grubu ilaçlarda da görülmektedir. Etkisini dopamin veya noradrenalin üzerinden gösteren ilaçlarda bu oran daha düşük bulunmuştur. Depresyon tedavisinde ciddi engel oluşturan bu sorunun çözümü için hastalar yan etkileri açısından izlenmeli ve

gerektiğinde bupropion, agomelatin, mirtazapin gibi daha az cinsel yan etki gösteren ilaçlar alternatif olarak düşünölmelidir (79-81).

2.7.5. Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Yan Etkiler

Antidepresan ilaçlar nöbet eşiğini düşürdükleri için epilepsi hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (82). Bununla birlikte antidepresanlardan özellikle serotonerjik sistem üzerinden etkisini gösteren ilaçların ekstraprimidal yan etkilere yol açtığı bilinmekte olup, bu yan etkilere artan serotonin düzeyinin dopaminerjik sistemi etkilemesinin aracılık ettiği ileri sürölmektedir (83).

Yüksek serotonin düzeyinin yol açtığı, yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşabilen sorunlardan biri de serotonin sendromudur. Daha çok SSRI grubu ilaçların MAO inhibitörleri ile kombine kullanımında meydana gelen serotonin sendromunu önlemek için ilaç seçiminde dikkatli olunmalıdır (84). Baş ağrısı birçok antidepresanın yan etkisi olarak karşımıza çıkmakta olup SSRI grubu ilaçların inme riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (85, 86).

2.7.6. Metabolik Bozukluklar

Kilo artışı birçok antidepresan ilacın ortak yan etkisi olup etki mekanizmasının multifaktöriyel olduğu düşünölmektedir. Hastanın iştahındaki değişimler, bazı antidepresanların sedatif etkisine bağlı vücudun kalori harcamasının azalması, bazı spesifik histaminerjik ve serotonerjik nöroreseptörlerin etkisi, yiyecek tercihindeki değişiklikler, birçok antidepresanların yan etkisi olan ağız kuruluğuna bağlı yiyecek ve içecek tüketiminin artması kilo artışına zemin hazırlayan faktörlerdir. SSRI ilaçlar içerisinde paroksetin en çok kilo artışına yol açarken bu etkinin sık göröldüğü bir diğer ilaç olan mirtazapinle tedavinin başlarında kilo artışı daha yaygındır. Kilo artışı antidepresanların yan etkileri arasındadır, ancak depresyonun da kilo artışına yol açabileceği unutulmamalıdır (87, 88). Öte yandan bazı antidepresanların kilo kaybına yol açtığı bilinmekte olup yapıcı sibutramine benzeyen venlafaksinle tedavi görenlerde kilo kaybı meydana geldiği, benzer sonuçların bupropionla yapılan çalışmada da elde edildiği raporlanmıştır (89, 90). Antidepresan ilaçların ayrıca serum lipid parametrelerini değiştirebileceği ve diyabet riskini arttırabileceği de ileri sürölmektedir (91, 92).

2.7.7. İntihar Eğilimi ve Yüksek Dozda İlaç Kullanımı

İntihar eğilimi özellikle antidepresan ilaç kullanan çocuk ve ergenlik çağındaki hastalarda ciddi sorun haline geldiğinden FDA 2014 yılından itibaren bu hasta grupları için ilaçların üzerinde siyah kutucukla uyarı yazılması yoluna gitmiştir (93). İntihar eğiliminin çocuk ve ergenlik çağındaki hastalar için sorun olduğu bilinmekte olup erişkinler için bu durum tartışmalıdır (94). İntihar düşüncesi duygudurum bozukluklarında sık görülmekte ve yapılan bir araştırmaya göre obsesif kompulsif bozukluk görülen bireylerin % 12'sinin intihar düşüncesine sahip olduğu raporlanmaktadır (95). Antidepresanların intihar eğilimi ile ilişkili olması yüksek dozda bu ilaçları kullanarak intihar girişiminde bulunulması tehlikesini beraberinde getirdiğinden ilaçların yüksek dozda kullanımının güvenli olup olmadığının sorgulanması durumu hâsıl olmuştur. Yapılan bir çalışmada yüksek dozda alınmaları durumunda fatalite oranı en yüksek antidepresan ilaç grubunun TSA'lar olduğu, bunu sırasıyla venlafaksin ve mirtazapinin izlediği, en güvenli ilaç grubunun ise SSRI'ler olduğu bildirilmekte, SSRI'lar arasında en yüksek oranın ise sitalopramda olduğu rapor edilmektedir (96).

2.7.8. Uyku Bozuklukları

Yapılan çalışmalar venlafaksin ve SSRI grubu antidepresanların uykunun REM süresini uzattığını ve uyku süresi boyunca toplam REM fazını kısalttığını ortaya koymuştur. Tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkan ve genellikle 8 haftalık tedaviden sonra normal sınırlarına dönen bu durumun sinaptik aralıkta artan serotonin seviyesiyle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Mirtazapinin de uykunun REM süresini arttırdığı bilindiğinden mirtazapin ve trazodon major depresif hastaların uyku bozukluğunda faydalı bulunmuştur (97). SSRI ve SNRI grubu antidepresanlarla tedaviye başlayan hastalarda huzursuzluk ve kâbus görme şikâyetleri rapor edilmiştir (98).

2.7.9. Duygudurum Bozuklukları

Antidepresan tedavinin özellikle ilk üç haftasında hastaları rahatsız eden çeşitli duygudurum bozukluklarının ortaya çıktığı, bunların: ajitasyon, panik atak bozuklukları, sinirlilik, huzursuzluk, uyku hali, anksiyete, duyarlılık ve saldırganlık olduğu rapor edilmektedir (99).

2.7.10. Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri ve Hiponatremi

Başta SSRI ve SNRI grubu ilaçlar olmak üzere birçok antidepresan idrar retansiyonuna neden olmaktadır. Bu ilaçların serotonin düzeyini arttırarak santral sempatik sistemi aktive etmesi ve parasempatik sistemi inhibe etmesinin santral miktürisyon yollarını etkilemesinin idrar retansiyonuna neden olabileceği düşünülmekte olup ayrıca antidepresanların α_1 adenoreseptörler aracılığıyla da bu etkiyi gösteriyor olabileceği sanılmaktadır (100, 101). Antidepresanların antidiüretik hormon (ADH) salınımını etkileyerek veya ADH duyarlılığını değiştirerek hiponatremiye neden olabileceği ileri sürülmüştür. Hiponatremi, SSRI grubu antidepresan kullanan hastalarda daha sık görülüp diüretik kullanımı bu yan etkinin görülme riskini arttırmakta ise de mirtazapin, TSA ve SNRI grubunda bu yan etki daha az görüldüğünden bunlar hiponatremi durumunda tercih edilebilir (102).

2.7.11. Hiperprolaktinemi

Hipofiz bezinde üretilen ve emzirme döneminde salgılanarak süt üretiminde rol oynayan, yumurtlama ve âdetin durması gibi birçok etkisi olan prolaktin hormonunun salgılanmasını dopaminerjik yollar kontrol eder. Bu yollar 5-HT_{1c} ve 5-HT₂ reseptörleri aracılığıyla dolaylı olarak serotoninden etkilendiği için hiperprolaktinemi antidepresanların yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Bu durumda düzenli olarak prolaktin seviyesinin ölçülmesine gerek yoktur, ancak semptomatik bulgular mevcutsa serum prolaktin düzeyi ölçülür ve gerekiyorsa antidepresan ilaç değiştirilir. Mirtazapin kullanılacak alternatif bir seçenektir veya başka bir SSRI grubu ilaca geçiş yapmak hormon seviyesini normale döndürebilir (103, 104).

2.7.12. Terleme

Terleme vücut sıcaklığının fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmasını sağlayan bir mekanizmadır, ancak birçok antidepresan ilacın yan etkisi olarak ortaya çıkan aşırı terleme hastaları huzursuz ve sosyal açıdan rahatsız etmektedir. TSA grubu ilaçların muskarinik reseptörlere olan etkisiyle meydana gelen aşırı terleme bu grup ilaçları kullanan hastaların % 14'ünü etkilemektedir. Yeni nesil antidepresan ilaçlardan bupropion ve venlafaksin benzer şekilde aşırı terlemeye yol açarken bu yan etkinin fluvoksamin ve trazodonda daha az görüldüğü bildirilmektedir (105, 106).

2.7.13. Oftalmik Yan Etkiler

SSRI grubu antidepresanlarla yapılan çalışmalar bu grup ilaçların intraoküler basıncı arttırarak dar açılı glokomun ortaya çıkmasına sebep olduğunu göstermiştir (107). Benzer yan etkiler venlafaksin ve bupropionda da görülmüş olup oftalmik yan etkiler bunlarla sınırlı değildir; yeni nesil antidepresanlardan fluvoksamin, paroksetin ve venlafaksin katarakt riskini arttırdığına dair bulgular da raporlanmaktadır (108-110).

2.7.14. Osteoporoz ve Kemik Çatlakları

Antidepresan ilaçlarla tedavi gören hastalarda osteoporoz, kemikte çatlama ve kırılma riskinin arttığı ortaya konulmuş, bu duruma HPA aksında bozulmaya bağlı artan kortizon düzeyinin neden olduğu ileri sürülmektedir. Depresif hastalarda görülen bu vakalara antidepresan ilaç kullanımının mı yol açtığı yoksa depresyonun mu sebep olduğu ya da her ikisinin ortak etkisiyle mi meydana geldiği de tam olarak aydınlatılamamıştır (111).

2.7.15. Hepatotoksisite

Antidepresanların kronik kullanımına bağlı olarak karşılaşılan sorunlardan biri de karaciğer toksisitesidir. SSRI ve SNRI grubuyla tedavi gören hastaların % 0,5-1'inde gelişen bu durum nefazodon, agomelatin ve bupropion kullanan hastalarda daha yüksek oranda görülmekte, sitalopram ve essitalopramın karaciğer toksisitesi açısından güvenli antidepresanlar olduğu düşünülmektedir. Karaciğer toksisitesi ilaca başladıktan altı ay sonra gelişebildiği gibi bazen günler içerisinde de ortaya çıkabilir, bazen de yaşamı tehdit edebilecek boyutlara ulaşabilir; nitekim agomelatin, venlafaksin, duloksetin ve nefazodon kullanımına bağlı karaciğer naklini gerektiren toksisite vakaları mevcuttur. ALT düzeyinin normal değerlerinin üç katına çıkması klinik olarak ilaç kullanımına bağlı karaciğer toksisitesinin önemli bir göstergesidir. Hepatotoksisite gelişmesine bağlı olarak hastalarda bitkinlik ve iştah kaybı gözlenir. Gelişen hepatotoksisite doza bağımlı olup yüksek dozda ilaç kullanımında risk daha da artar. Bununla birlikte çoklu ilaç kullanımında CYP450'nin aynı izoenzimiyle metabolizasyon söz konusu ise birden fazla antidepresan kullanımı hepatotoksisite riskini arttıran bir diğer faktördür (112, 113).

2.7.16. Malignite Riski

Bazı prelinik çalışmalar antidepresan ilaçların fibrokarsinoma, melanoma ve meme kanseri oluşumunu hızlandırabileceğini ileri sürmüş, bazı deneysel çalışmalar tam tersi sonuçlar göstererek bu ilaçların tümör modelleri üzerindeki koruyucu etkisini ortaya koymuştur. Hâsılı, antidepresanların kanser riski üzerindeki etkileri tartışmalı olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (114-116).

2.7.17. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Antidepresan ilaçlardan özellikle SSRI grubunun cilt reaksiyonlarına yol açabileceği, bu advers etki gelişme riskinin güneş ışığına maruziyetle daha da artabileceği bildirilmekte olup, uzun süreli SSRI kullanımı cilt, sa ve tırnaklarda hiperpigmentasyona yol açabilir, ayrıca mirtazapin kullananlarda kızarıklık, akne, dermatit ve saç dökülmesi gibi şikâyetler bildirilmektedir (117).

2.7.18. Çekilme Semptomları ve Yoksunluk Sendromu

Depresyon tedavisinde karşılaşılan problemlerden biri de tedavi sonunda ilacın bırakılmasıyla meydana gelen çekilme ve yoksunluk belirtileridir. Bunlar: tremor, taşikardi, grip benzeri semptomlar, çok benzeri hisler, parestezi, miyalji, nevralji, tinnitus, ataksi, vertigo, cinsel disfonksiyonlar, uyku bozuklukları, bulantı, kusma, ishal, anksiyete ve çeşitli ruhsal bozukluklar şeklinde sıralanmaktadır. Bu belirtilerin azaltılması veya önlenmesi için dozun kademeli olarak azaltılarak ilacın bırakılması yarar sağlayabilir (118, 119).

2.7.19. Gebelikte Antidepresan İlaç Kullanımı Riskleri

Depresif hastalıklara yakalanma riski gebelikle birlikte artış göstermekte olup gebelerin % 10-15'inin hamilelik sürecinde depresyona maruz kaldığı bilinmektedir. Depresyon riskinin gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerde en yüksek düzeyde olup depresif hastaların yaklaşık yarısında bu durum gebeliğin sonuna kadar devam etmektedir (120). Preeklampsi, erken doğum, anormal kanamalar ve düşükler gebeliğin komplikasyonları ile ilişkili olduğundan, depresyonun tedavisi gebelik sürecinde çok önemlidir (121). İlaç tedavisi gebelik sürecinde dikkat edilmesi gereken bir durumdur, çünkü bu süreçte birçok antidepresan kullanımının zararlı etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. SSRI grubu antidepresanların gebelikte pulmoner hipertansiyona yol

açabileceği, paroksetinin kongenital kardiyak defektlerle ilişkili olduğu, SNRI grubu antidepresanların doğum sonrası kanama riskini arttırabileceği, venlafaksinin gebelik sürecinde hipertansiyona yol açabileceği bildirilmiştir (122-125).

Gebelikte antidepresan ilaç kullanımına hekimin ilaçtan beklenen yarar ve meydana gelebilecek zararı değerlendirmesi ile karar verilir. Depresyonun derecesi ve altında yatan sebep değerlendirilir ve genellikle ilaç kullanan stabil hastalar paroksetin gibi ciddi riskleri olan bir ilaç kullanmıyorsa mevcut ilaç tedavisine devam etmesi önerilir. Hasta hiç ilaç kullanmıyor ve tedaviye yeni başlayacaksa sertralin veya sitalopram gibi bir ilaçla tedaviye başlanması tavsiye edilir (126).

2.8. Depresyon Çalışmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri

Daha önce değindiğimiz depresyon tedavisinin önemi ve bu tedavideki zorluklar göz önüne alındığında kullanılacak yeni ilaçların geliştirilmesinin ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Bu bakımdan prelinik çalışmalarla antidepresan etki gösterme potansiyeline sahip bileşiklerin güvenilir, kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren ve ekonomik olan depresyon modelleriyle test edilmesi son derece önemlidir. Antidepresan çalışmalarda kullanılan önemli hayvan modelleri kısaca şu şekilde özetlenebilir:

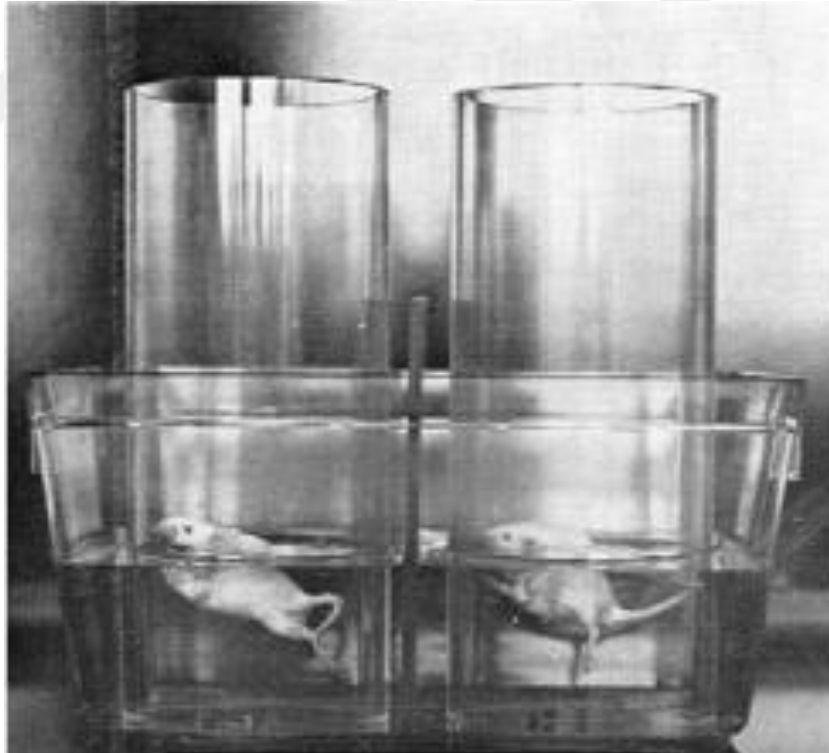
2.8.1. Zorunlu Yüzme Testi

Porsolt ve arkadaşlarının geliştirdiği bu model antidepresan aktivite araştırmalarında en sık kullanılan yöntem olup sıçan ve farelere uygulanabilmektedir. Hayvanlar içerisinde su bulunan silindirik bir tanka bırakılarak yüzmeye zorlanır. Hayvanlar kaçamayacağı bu strese karşı mücadele ederler, bir süre sonra hareketsiz kalarak çabalamayı bırakırlar. Bu durum “davranışsal umutsuzluk” olarak yorumlanırken antidepresanların deney düzeneğinin stresine karşı mücadele etme davranışını arttırdığı bilinmektedir. Antidepresan aktivite gösteren maddelerin zorunlu yüzme testindeki (ZYT) hareketsiz kalma süresini azalttığı, yüzme ve tırmanma gibi mücadele davranışlarını arttırdığı rapor edilmektedir (127).

Pleksiglas maddeden yapılmış 45 cm yüksekliğindeki silindirin 30 cm’lik kısmı 25°C su ile doldurulur. İçi su dolu silindir tank hayvanların kaçamayacağı kadar yüksek, ayaklarının zemine temas etmeyeceği kadar derin olmalıdır. Genellikle ilki 15 ikincisi 5 dakika süren iki test uygulanır. İlk testte hayvanların suya alışması sağlanırken ikinci testte yüzme, tırmanma ve hareketsiz kalma gibi davranışları kaydedilir ve

değerlendirilir. Bazı çalışmalarda ilk teste göre hareketsizlik süresinin değişimi yorumlanır. Her testin sonrasında silindirik tankın içerisindeki su boşaltılır ve tankın temizlenerek tekrar suyla doldurulmasıyla hayvanların birbirinden etkilenmesi önlenir, test sonrası sudan çıkarılan hayvanlar kurulanır (128, 129).

ZYT'de elde edilen verilerin uygulanan maddenin antidepresan aktivitesinin yanı sıra antidepresan etki mekanizması hakkında ipucu verebileceği ileri sürülmüştür. Noradrenerjik aktivitedeki artışın hayvanlarda tırmanma davranışını arttırdığı, serotonerjik aktivite artışının ise yüzmeye davranışının artmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (130). Testin farklı etki mekanizmasına sahip antidepresanlara sıçanlar ve fareler üzerinde başarıyla uygulanabilmesi önemli bir avantajken amfetamin gibi psikostimülanların lokomotor aktivite artışına yol açarak yanlış pozitif sonuçlar vermesi ikinci bir testin yapılması ihtiyacını doğurmuştur. Genellikle açık alan testiyle ZYT'deki sonuçların lokomotor aktiviteden kaynaklanıp kaynaklanmadığı test edilir.



Şekil 2.1. Porsolt ve arkadaşlarının ZYT düzeneği

2.8.2. Açık Alan Testi

Açık alan testleri daha çok hayvanların lokomotor aktivitelerini değerlendirmek için anksiyolitik aktivite araştırmalarında kullanılan testler olup aynı zamanda antidepresan araştırmalarında ZYT sonuçlarının değerlendirilmesinde de kullanılır. Amfetamin gibi psikostimulanların lokomotor aktivite artışına bağlı olarak ZYT’de yanıtıcı sonuçlar verdiği bilindiğinden bu testle birlikte sonuçların değerlendirilmesi tercih edilmiştir. Genellikle hayvanlar zemini çizgilerle bölmelere ayrılmış yuvarlak veya dörtgen şeklindeki açık alana bırakılarak davranışları izlenir. Bazı modellerde aydınlık ve karanlık iki bölmeden oluşan deney düzeneğinde hayvanın hangi bölmeyi daha çok tercih ettiği, o bölgede geçirdiği süre gibi faktörler incelenir. Çoğunlukta karanlık ortamda yapılan ve deney düzeneğinin üzerindeki tek noktadan aydınlatmanın yapıldığı çalışmalarda hayvanların çizgi geçme sayısı ve vertikal hareketlerindeki artış lokomotor aktivite artışına yorumlanırken arka ekstremiteleri üzerindeki yükselme sayısı araştırma davranışına yorumlanır. Testin sonunda deney düzeneği temizlenerek sonraki hayvanın etkilenmesini önlemek gerekir (131, 132).

2.8.3. Kronik Stres Modeli

Hayvanlar değişik zamanlarda farklı stresörlere maruz bırakılır. Bu stresörlere; hayvanın kafesinde yalnız bırakılması, yiyecek ve suya erişimin kısıtlanması, kafeslerin eğimli biçimde bırakılması, kafes zeminin ıslak bırakılması, gece-gündüz döngüsünün değiştirilmesi, hayvanların gürültüye maruz bırakılması örnek olarak gösterilebilir. Hayvanların sükrözlu su tüketim miktarı ölçü olarak kabul edilip stresle birlikte meydana gelen sükrözlu su tüketimindeki azalmayı antidepresanların tersine çevirmesi beklenir. Ayrıca strese maruz kalan hayvanlarda ağırlık kaybı meydana gelmesi de olasıdır. Bu bakımdan hayvanların canlı ağırlık takibi ve sükrözlu su tüketim miktarının ölçülmesi yapılan çalışmalarda değerlendirilmektedir (133). Sürekli strese maruz kalan hayvanların bir süre sonra strese uyum sağlması çalışmalarda sorun oluşturmuş, ancak farklı stresörlerin düzenli olmayan sırayla uygulanmasıyla bu sorun aşılmıştır (134).

2.8.4. Kuyruktan Asma Testi

Kuyruğundan asılan hayvanlar bir süre mücadele ettikten sonra hareketsiz kalırlar. ZYT’ye benzer şekilde hareketsizlik davranışsal umutsuzluk olarak yorumlanırken antidepresanların hareketsizlik süresini azaltması beklenir. Antidepresan

araştırmalarında sıkça kullanılan bu model fareler için güvenle uygulanabilir, ancak sıçanların kuyruklarının kopma riski bulunduğundan tercih edilmez. ZYT'ye benzer sonuçlar veren bu yöntemin önemli bir avantajı da uygulama kolaylığıdır. Hayvanlarda ZYT'deki gibi hipotermi meydana gelmediğinden test sonunda kafesine bırakılan hayvanlar normal aktivitelerini devam ederler (130).

2.8.5. Rezerpinle Oluşturulan Depresyon Modeli

Rezerpin ve türevi ilaçlar presinaptik nöronlardaki monoamin depolarının boşalmasına yol açarak depresyon benzeri etki oluştururlar. Bu model hayvanlarda hipotermi ve pitozis şeklinde kendisini gösterirken, antidepresanların önceden uygulanmasının rezerpinin yol açtığı pitozis ve hipotermiyi önlemesi beklenir (135).

2.8.6. Apomorfinle Oluşturulan Depresyon Modeli

Bu model bir dopamin agonisti olan apomorfinin yüksek dozda uygulanmasıyla ortaya çıkan hipoterminin antidepresanlarla geriye çevrilmesi esasına dayanır. Antidepresanların noradrenalin seviyesini arttırarak hipotermiyi engellediği düşünölmektedir (129).

2.8.7. 5-Hidroksitriptofana (5-HTP) Bağlı Davranış Değışikliğı

Fare ve sıçanlarda sıkça kullanılan bu yöntemin esası 5-HTP uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan depresyon benzeri etkilerin antidepresanlarla geriye çevrilmesine dayanır. 5-HTP uygulanması hayvanlarda kafa seğıirme davranışına neden olur, bu yöntem etkisini serotonerjik yolaklar üzerinden gösterdiği için farklı mekanizmalara sahip antidepresanların değeriendirilmesinde yöntemin uygulanabilirliği tartışılmaktadır (129, 135).

2.8.8. Saldırgan Hayvan veya Saldırgan Hayvanı Çağrıştıran Materyalin Kullanıldığı Modeller

Bu modellerde stres oluşturmak için fare veya sıçanlar kedi gibi saldırgan bir hayvana veya onu çağrıştıracak kedi tüyü gibi materyale maruz bırakılır. Bu modelde saldırgan hayvan kullanılacaksa saldırganla deney hayvanı arasında ayırıcı bir bölme konur ve deney hayvanının saldırganla doğrudan maruz kalması önlenir. Bu model anksiyolitik etki ve depresyon araştırmalarında kullanılır (136).

2.8.9. Olfakter Bulbektomi

Hayvanların koku almadan sorumlu olduğu bilinen olfakter bulbuslarının alınması depresyon benzeri etki meydana getirir. Bu etki kendisini özellikle açık alan testinde artan hareketlilikle gösterir ve bu modelde antidepresan tedavilerin bu etkiyi tersine çevirmesi beklenir (137).

2.8.10. Sosyal Etkileşim Testi

Hayvanlar buldukları sosyal ortamdan izole edilir veya çok daha fazla hayvanı içeren sosyal ortamda yaşamaya bırakılır. Kalabalık gruplarda baskın olmayan karakterler depresif anksiyete davranışlar sergilemeye başlar. Bu model depresyon çalışmalarından çok anksiyete çalışmalarında kullanılır (138).

2.8.11. Transgenik Hayvan Modelleri

Depresyonun etki mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülen proteinlerin hedef alınmasını sağlayacak genetik müdahalelerle farklı transgenik hayvanların üretimi sağlanmış ve bu çalışmalar devam etmektedir. Bu şekilde üretilen farklı hayvan soylarının antidepresan araştırmalarında kullanımı mümkün hale gelmiştir (139).

2.9. Depresyon Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkilerle Yapılan Çalışmalar

Depresyon tedavisinde kullanılan mevcut sentetik antidepresanlarla istenen terapötik etki elde edilememekte; antikolinergik, kardiyotoksik ve cinsel işlev bozuklukları gibi pek çok istenmeyen etki gözlemlenebilmektedir (140). Yan etkilerinden dolayı hastaların ilacı tolere edememesi veya kullanmayı reddetmesi, tedaviyi yarıda kesmesi, tedaviye yeterli cevap alınamaması, hastanın sosyal ve kültürel nedenlerden dolayı antidepresan ilaç almak istememesi, sentetik antidepresanların meydana getirdiği ekonomik yük depresyon tedavisinde karşılaşılan diğer sorunlardandır (19). Tüm bunlar yan etkileri daha az olan tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin önemini arttırmaktadır. Bu bağlamda depresyon tedavisinde daha az yan etki göstermesi beklenen tıbbi bitkilerin etkin ve doğru biçimde kullanılması için yapılacak bilimsel çalışmalar önem arz etmektedir. Depresyon tedavisinde kullanılan bazı tıbbi bitkiler ve bu bitkilerle yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

2.9.1. Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum*)

Sarı Kantaron adıyla anılan *Hypericum Perforatum* (St John's Wort) ülkemizde ve tüm dünyada depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkinliği ile ilgili birçok çalışmanın yapıldığı bitki çeşitli ülkelerde ruhsat almış ve klinikte 600-900 mg/gün dozda depresyon tedavisinde etkili bulunmuştur (141). Hafif ve orta düzeydeki depresyonun tedavisinde başarılı biçimde kullanılması bu bitkiyi sentetik antidepresanlara iyi bir alternatif yapmaktadır (142). Major depresyon tedavisinde hafif depresyondaki kadar etkili bulunmasa da bazı çalışmalar orta ve ağır düzey depresyon tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (143). Bitkideki antidepresan aktiviteden sorumlu ana bileşiğin hiperisin olduğu ve bitkinin sentetik antidepresanlara (SSRI ve MAO inhibitörleri) benzer bir mekanizma ile etkisini gösterdiği bulunmuştur (144). Sentetik antidepresanlara göre daha iyi tolere edilebildiği ve daha az yan etkiye sahip olduğu düşünülmeyle birlikte bitkiyle ilgili dermatolojik ve gastrointestinal advers etkiler bildirilmiş olup ayrıca serotonin sendromuna neden olabileceği rapor edilmiştir (145). *Hypericum* türlerinden Azor adalarına endemik olan *Hypericum foliosum* ile yapılan çalışmada da bitkinin antidepresan etkisi hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir (146). Öte yandan hayvan modelleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada *Passiflora incarnata* ekstresinin *H. perforatum* tedavisine eklenmesinin antidepresan etkinliği arttırdığı ve bu sinerjistik etkinin sarı kantaronun daha düşük dozlarda kullanılmasına imkân sağladığı belirlenmiştir (23).

2.9.2. Safran (*Crocus sativus*)

Crocus sativus (safran) bitkisinin aktif bileşeni krosini içeren tabletlerin kullanıldığı klinik çalışma ile bitkinin major depresyon olgularındaki adjuvan etkisi değerlendirilmiştir. İki hasta grubundan ilki sadece SSRI grubu bir ilaçla tedavi edilirken (fluoksetin 20 mg/gün, sertralin 50 mg/gün veya sitalopram 20 mg/gün) diğer grup buna ek olarak 30 mg/gün krosin almış, 4 haftalık tedavi sonunda krosin grubunun Beck anksiyete ölçeği (BAI), Beck depresyon ölçeği (BDI) ve genel sağlık anketi (GHQ) skorları açısından diğer gruptan daha iyi olduğu gözlenmiş ve krosinin major depresyon tedavisinde adjuvan olarak etkili olabileceği raporlanmıştır (147).

Perkütan koroner girişim sonucu hafif ve orta düzeyde depresyon semptomları gösteren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada fluoksetin (40mg/gün) ve safran kapsülünün (30 mg/kg) antidepresan etkinlikleri 6 haftalık tedavi ile karşılaştırılmış;

Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HDSR) ile yapılan değerlendirmede; HDSR skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadığından safran tedavisinin fluoksetin kadar etkili olabileceği kanaatine varılmıştır (148).

2.9.3. Lavanta Çiçeği (*Lavandula angustifolia*)

Lavandula angustifolia bitkisi antispazmodik, sedatif ve analjezik özelliklere sahip olup özellikle stres kaynaklı baş ağrılarında kullanılmaktadır (149). Üç farklı hasta grubuna yapılan klinik çalışmada 4 hafta süresince sırasıyla lavanta tentürü (1:5 oranında %50 alkol içerisinde), imipramin ve bunların kombine tedavisi uygulanmıştır. HDSR ölçeği en az 18 olan hastalarda yapılan çalışmada imipramin 100 mg/gün dozunda, lavanta tentürü 60 damla/gün dozunda verilmiş; hafif depresyon tedavisinde imipraminin lavanta tentüründen etkili olduğu, kombine tedavinin ise her iki gruptan daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. İmipramin alan grupta ağız kuruluğu ve idrar retansiyonu gibi antikolinerjik yan etkiler fazla görülürken; lavanta tentürü ile tedavi olan grupta baş ağrısı daha fazla görülmüş, kombine tedavinin daha başarılı bulunması *L. angustifolia* bitkisinin adjuvan olarak depresyon tedavisinde faydalı olabileceğini doğrular niteliktedir (25).

2.9.4. *Gentiana kochiana* ve *Gentiana lutea* (sarı centiyan)

G. kochiana, diğer *Gentiana* türlerinin dünya genelinde kullanımına benzer şekilde İtalya'nın Toskana bölgesinde iştah açıcı ve hazımsızlığa karşı kullanılmaktadır (150). Bu bitkinin zengin ksantin içeriği sayesinde antidepresan etki gösterebileceğini düşünen Tomic ve arkadaşları bitkinin toprak üstü kısımlarının dietileter ekstresini in-vitro ortamda ve deneysel depresyon modellerinde incelemişlerdir (151). Ksantinlerin depresyon dâhil birçok farmakolojik aktivite gösterdiği bilindiğinden (152) çalışmada dietileter ekstresi kullanılarak ksantinler elde edilmiş, sıvı kromatografisiyle yapılan inceleme iki farklı ksantin aglikonunun (*gentiakochoianin* ve *gentacaulein*) varlığına işaret etmiştir. 20 mg/kg dozunda dietil eter ekstresinin farelerde 10 mg/kg imipramine benzer etkiler gösterdiği, ZYT'de hareketsizlik süresini kısalttığı, açık alan testinde lokomotor aktiviteyi azalttığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar bitkinin antidepresan etkisinin yanında sedatif etkinlik gösterebileceğini ortaya koymuştur. İn-vitro çalışmalarda ekstrenin dopamin ve serotonin geri alımını inhibe edici etkisi bulunamamış, ancak rat mikrozomal MAO-A'yı güçlü biçimde, MAO-B'yi orta düzeyde inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu durum ekstrenin farmakolojik etkisini MAO

enzimleri aracılığıyla gösterdiğini düşündürse de kesin etki mekanizmasının belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği söylenebilir (151).

Başka bir *Gentiana* türü olan *G. lutea*'nın (sarı centiyan) içerdiği ksantonlardan gentisin ve izogentisin aracılığıyla MAO-A ve MAO-B inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir (153, 154). Ülkemizde başta *G. olivieri* olmak üzere birçok *Gentiana* türü yaygın dağılım göstermektedir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde "Afat" adıyla bilinen *G. olivieri* bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımları halk arasında tonik, iştah açıcı ve depresyonun da dâhil çeşitli mental bozuklukların tedavisinde halk ilacı olarak kullanılmaktadır (30, 31). Bununla birlikte ülkemizde yetişen *Gentiana olivieri*'nin antidepresan etkisinin araştırıldığı bir bilimsel rapora rastlanmamıştır.

2.9.5. Zerdeçal (*Curcuma longa*)

Yu-Cheng ve arkadaşları *Curcuma longa*'dan elde ettikleri curcuminin antidepresan etkisini ratlarda oluşturulan kronik stres modelinde incelemişler ve curcuminin kronik stresin yol açtığı sükröz tüketimindeki azalmayı tersine çevirdiğini ve serum kortikosteron düzeyini azalttığını, curcuminin antidepresan etkisinin muhtemel mekanizmasının depresyon patojenezinde önemli bir yolak olan adenilat siklaz-siklik adenozin monofosfat aracılığıyla meydana getirdiğini ileri sürmüşlerdir (155).

2.9.6. Ginseng Türleri

Ginseng türlerinde bulunan ginsenoidler ve sekonder metabolitleri üzerinde yapılan bir çalışmada antidepresan etki gösteren Rb3 ginsenoidinin deglikolize metabolitleri olan C-K ve Rg3 deneysel hayvan modellerinde antidepresan aktivite göstermiştir. Bu metabolitlerden C-K, Rb3'e benzer etkinlik gösterirken Rg3'ün etkinliği daha yüksek bulunmuştur. Rb3, C-K ve Rg3 beyindeki noradrenalin seviyesini yükseltirken dopamin ve serotonin düzeyini etkilememiştir. Ayrıca Rg3 tedavisinin stresle artan plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteron düzeylerini düşürdüğü kaydedilmiştir. Bu veriler ginsenoidlerin antidepresan etkisini MSS'deki nörotransmitterler ve HPA aksı üzerinden gösterdiğini düşündürmüştür (156). Benzer bir çalışmada *Panax ginseng*'den elde edilen total saponinlerin antidepresan etki gösterdiği bildirilmektedir (22).

2.9.7. Üzerlik (*Peganum harmala*)

Sassoui ve arkadaşları *Peganum harmala* tohum ekstresini gaz kromatografisi-kütle spektrofotometresi ile analiz ederek içeriğindeki ana bileşenlerin harmalin, harmin, tetrahidroharmin gibi indol alkaloidlerinden oluştuğunu bulmuşlar, tohum ekstresinin ratlara oral uygulandığında ZYT'deki immobilitate zamanını azalttığı ve serum ACTH düzeyini düşürdüğünü belirlemişlerdir (24).

2.9.8. Halk İlacı Olarak Kullanılan Antidepresan Etkili Bitkiler Üzerinde Yapılan Bazı Çalışmalar

Altın Kök (*Rhodiola rosea*) bitkisi İsveç, Norveç, İzlanda ve Rusya başta olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinde geleneksel olarak farklı tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Bitki genellikle çalışma performansının artırılması, uzun yaşam, yorgunluk ve halsizliğe karşı dayanıklılığın sağlanması, cinsel gücün artırılması, hastalıklara karşı direnç sağlanması gibi özellikleriyle halk arasında kullanılmaktadır. Fenilpropanoidleri içerdiği bilinen bu bitki aynı zamanda adaptojen olarak sınıflandırılmakta ve fiziksel-mental strese karşı da kullanılmaktadır (157). İn-vitro çalışmalar bitkinin MAO-A ve MAO-B enzimini inhibe ettiğini göstermiştir (158). Son yıllarda yapılan klinik çalışmada bitki ekstresinin antidepresan aktivitesi etkinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmiş ve sertralinle karşılaştırılmıştır. HDSR, BDI ve klinik global izlem ölçeği (CGI) skorlarının değerlendirildiği çalışmada bitki ekstresinin antidepresan etkinliği sertralinden daha düşük bulunurken, advers etkiler açısından sertralinden daha iyi olduğu görülmüş ve bitki ekstresinin hastalarca daha kolay tolere edildiği kaydedilmiştir (159).

Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Kore'de geleneksel olarak "Hwa-Byung" hastalığına (Hwa-Byung Kore kültürüne özgü bir hastalık olup depresyona benzer semptomlar göstermektedir) karşı kullanılan, Chaihu-Shugan-San (CSS) olarak bilinen bitki karışımının antidepresan etkisini deneysel hayvan modellerinde incelemişlerdir (160, 161). Bu hastalığa karşı halk arasında kullanılan bitkisel karışım olan CSS'nin içeriği ve yapılan çalışmada kullanılan miktarları şu şekildedir:

- Aurantii nobilis Pericarpium 8.0 g
- Rhizoma Cnidii 6.0 g
- Rhizoma Cyperi 6.0 g

- Radix Paeoniae 6.0 g
- Poncirus trifoliata Rafinesque 6.0 g
- Radix Glycyrrhizae 2.0 g
- Radix Bupleuri 8.0g

Çalışmada bitkisel karışım ve bileşenlerinin etkisi kronik stres modeli ve ZYT ile araştırılmış ve bu etkiler referans olarak kullanılan imipraminle karşılaştırılmıştır. CSS, Radix Bupleuri ve imipraminin ZYT ve kronik stres modelinde antidepresan aktivite gösterdiği, Rhizoma Cyperi'nin ZYT'de antidepresan aktivite gösterirken kronik stres modelinde aynı etkiyi göstermediği, sonuç olarak CSS ve bazı bileşenleri deneysel hayvan modellerinde imipraminle karşılaştırılabilir antidepresan aktivite gösterdiği rapor edilmektedir (160).

Magnolia bark ve Ginger rhizoma geleneksel Çin tıbbında depresyonun da dâhil olduğu bazı mental bozuklukların tedavisi amacıyla hazırlanan birçok bitkisel karışımın bileşiminde yer almaktadır. Li-Tao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *Mangolia bark*'tan elde edilen honokiol –magnolol karışımı (HMM) ve polisakkaritler (PMB); Ginger rhizoma'dan elde edilen polisakkaritleri (PGR) ve esansiyel yağı (OGR); ayrıca muhtemel sinerjizme karşı bunların bileşiminin antidepresan etkisini hayvan modelleri üzerinde incelemişlerdir. Bu çalışmada ZYT, kuyruktan asma testi gibi davranışsal testlerin ardından farelerin prefrontal korteks, hipokampus ve striatum dokularındaki serotonin ve noradrenalin düzeyi ölçülmüştür. Sonuç olarak HMM'nin bu karışımdaki antidepresan aktiviteden sorumlu ana bileşen olduğu tespit edilmiş, tek başına etkisiz bulunan ORG'nin adjuvan fraksiyon olduğu belirlenmiştir. Davranışsal testlerde ortaya çıkan sonuçların yanı sıra serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki anormalliklerin düzelmesi gibi bulgular HMM ve OGR'nin sinerjistik etki gösterdiğini ortaya koymuş ve geleneksel tıptaki kombine kullanımın rasyonel bir yaklaşım olduğunu doğrulamıştır (162).

Depresyon, insomnia ve anksiyeteye karşı geleneksel Çin tıbbında kullanılan Suanzaorenhehuan formulasyonu (SHF) dört farklı bitkinin karışımından (Semen Ziziphi spinosae, Cortex Albiziae, Radix Paeoniae Alba ve Semen Platycladi; 24:14:6:10 oranında) oluşur (163). Jingshu ve arkadaşları SHF ekstresinin fareler üzerindeki etkisini ZYT, kuyruktan asma testi ve kronik stres modelleriyle incelemişlerdir. Bir haftalık bitki ekstresi tedavisi (50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda)

kuyruktan asma testindeki hareketsizlik süresini anlamlı düzeyde azaltmış, aynı dozlarda iki haftalık tedavi ZYT'deki hareketsizlik süresini de anlamlı düzeyde azaltmıştır. 21 gün süren kronik stres modelinde de etkili bulunan bitki ekstresi 200 mg/kg dozunda uygulandığında hipokampusdaki serotonin düzeyini, hipokampus ve frontal korteksteki noradrenalin düzeyini arttırmıştır. Bitki ekstresinin MAO inhibisyonu yaparak ve serotonerjik-noradrenerjik sisteme olan etkisiyle antidepresan aktivite gösterdiği düşünülse de etki mekanizmasının kesin olarak belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (164).

Zuojin Pill (ZJP) geleneksel Çin tıbbında kullanılan bir dekoksasyon olup formülasyonu *Coptis chinensis* rizomları ve kurutulmuş *Evodia rutaecarpa* meyvelerinin 6:1 oranında karışımından oluşur. Qiang-Song ve arkadaşları bitkisel formülasyonun etanolik ekstrenin farklı dozlarını farelerde kuyruktan asma ve ZYT ile incelemiş ve etkileri fluoksetinle karşılaştırmışlardır. Etanolik ekstre her iki testte de dozdan bağımsız olarak fluoksetine benzer etkiler göstermiştir. Bitkisel ekstrenin ayrıca 5-Hidroksitriptofana bağlı davranış değişikliği testinde seğirme davranışını arttırdığı, rezerpinle indüklenen pitozis ve hipotermiyi antagonize ettiği, hipokampus dokusundaki noradrenalin ve serotonin, bunun yanında striatum dokusundaki noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeyini de arttırdığı da rapor edilmektedir. Bu bulgular bitkisel ekstrenin antidepresan aktivitesini MSS'deki monoaminerjik nörotransmitter sistemi etkileyerek gösteriyor olabileceğini düşündürmüştür (165).

Ginseng türlerinin antidepresan etkisine daha önce değinmiştik. Geleneksel Çin tıbbında MSS hastalıklarında sıkça kullanılan bir diğer *Ginseng* türü olan *Panax notoginseng* antidepresan etkinlik açısından hayvan modellerinde oluşturulan ZYT ve kuyruktan asma testleriyle değerlendirilmiştir. Her iki testte de etkili bulunan bitkinin ginsenoid içeriği sayesinde etkisini MSS'de serotonin, noradrenalin ve dopamin düzeylerini arttırarak gösterdiği düşünülmüştür (166).

Polygala tenuifolia bitkisinin kurutulmuş kökü olan Radix Polygalae geleneksel Çin tıbbında birçok mental bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. Liu ve arkadaşları bitki kökünün etanollü estresini fraksiyonlarına ayırarak antidepresan etkinlik açısından fareler üzerinde kuyruktan asma testi ve ZYT ile değerlendirmişlerdir. Oligosakkarid esterleri açısından zengin olan bitki fraksiyonu 200 mg/kg dozda davranış testlerinde antidepresan etki, aynı fraksiyon insan nöroblastoma hücreleri üzerinde de nöroprotektif

etki göstermiştir. Bu etkiden sorumlu bileşiklerin 3,6-di-o-sinapoilsükroz ve tenuifolisid A olabileceği ileri sürülmüştür (167).

Brezilya'da yapılan bir çalışmada halk arasında çeşitli hastalıklarda yaygın biçimde kullanılan *Eugenia* türlerinin antidepresan etkisi araştırılmıştır. *Eugenia brasiliensis*, *Eugenia catharinae* ve *Eugenia umbelliflora* türlerinde antidepresan etki bulunurken *Eugenia beaurepaireana* ve *Eugenia uniflora*'da bulunamamıştır. Bu türler arasında özellikle *E. brasiliensis*'in etkili olduğu, bu etkiyi serotonerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik reseptörler aracılığıyla gösterdiği ileri sürülmüştür (168).

Lafoensia pacari Brezilya'da halk arasında birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olup bitkinin etanolik ekstresinin antidepresan etkisi deneysel hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir (169). Bir başka çalışmada bu ekstre (7:3 etanol-su) fraksiyonlarına ayrılarak antidepresan etki mekanizması araştırılmış; kloroform, etilasetat, su ve n-butanol fraksiyonlarından kloroformun en etkili fraksiyon olduğu tespit edilmiştir. Bitkinin muhtemel antidepresan etki mekanizmasının MAO enzim aktivitesini etkilemeksizin katekolaminerjik sistemi etkilemesi ve hipokampal BDNF seviyesini arttırmasının etken olabileceği düşünülmüştür (170). *Valeriana officinalis* (kedi otu) kök ekstraktının ZYT'de anksiyolitik ve antidepresan etkisi de gösterilmiştir (27).

Lin-Feng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Çin'de yetişen *Dactylicapnos scandens* bitkisinden bir alkaloid olan protopini izole ederek in vitro ortamda bu alkaloidin serotonin ve noradrenalin taşıyıcısını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Aynı alkaloidin 5-Hidroksitriptofana bağlı davranış değişikliği testi ve kuyruktan asma testinde doza bağımlı olarak antidepresan etki göstermesi (5, 10 ve 20 mg/kg) anılan alkaloidin bu alanda kullanılabileceğini göstermiştir (171).

Qing-Qiu ve arkadaşları *Paeonia lactiflora* bitki kökünden elde edilen total peony glikozidlerinin (TGP) kronik stres modelinde incelendiği bir çalışma yapmışlardır. Beyin dokusundaki MAO-A ve MAO-B aktivitesi, antioksidan parametreler (GSH, MDA) ve davranışsal yanıtlar bu çalışmada değerlendirilmiştir. TGB tedavisi kronik stresle indüklenen depresyon belirtilerini hafifletmiş, biyokimyasal parametrelerde anlamlı düzelmeler sağlamıştır. Sonuçlar TGB'nin MAO inhibisyonu yaparak ve oksidatif stresi azaltarak antidepresan etki gösterebileceğini ortaya koymuştur (172).

Echium amoenum, *Albizia julibrissin* ve *Crataegus* türler için de antidepresan aktivite bulunmuştur (173-175). Son yıllarda yapılan çalışmalar *Monodora tenuifolia*, *Gardenia jasminoides*, *Centella asiatica*, *Lactuca sativa* ve *Chlorella vulgaris* bitkilerinin depresyon tedavisi için umut vaat ettiğini ortaya koymuştur (176-180).

2.10. *G. Olivieri* Bitkisi Hakkında Bilgiler

2.10.1. Bitkinin Genel Özellikleri

Çok yıllık otsu bir bitki olan *Gentiana olivieri* 350-2300m yükseklikte, killi, kireçli, marnlı topraklarda ve nemli otlaklarda yetişmektedir olup Nisan-Temmuz ayları arasında çiçeklenir. Çiçekli ve dik 10-40 cm gövdeye sahip olup tüyle kaplı rizoma sahiptir. Rozet yaprakları obtus, subakut veya oblanseolat olup yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Ayrıca gövdeyi bir kılıf gibi saran lanseolat ve perfoliat yaprakları mevcuttur. Beş parçalı terminal çiçeklere sahip bitkinin kaliksi 12-15 mm olup yarısına kadar bölünmüştür. Mavi renkli korollanın iç kısmı beyazımsı olup üçte birlik kısmı bölünmüştür. Birincil loblar ikincil lobların iki katı büyüklüğündedir. Kısa saplı olan bitkinin meyve kapsülü stilusa doğru inceler (181).

2.10.2. *G. olivieri*'nin Ülkemizdeki Yayılışı

Bitkinin ülkemizdeki yayılışı şu şekildedir:

Çankırı: Ilgaz Dağları, Tokat: Almus-Niksar arası, Kars: Sarıkamış-Karakurt arası, Sarıçam Ormanları, Kelkit Deresi mevki, Sivas: Hafik-Zara arası, Erzurum: Erzurum-Aşkale arası, Bitlis: Pelli, Gaziantep, Şanlıurfa: Şanlıurfa'nın 5 km batısı, Siirt: Siirt-Eruh arası, Şırnak: Cizre, Hakkari: Sat Dağları ve Yüksekova (181).

2.10.3. *G. olivieri*'nin Kullanım Alanları

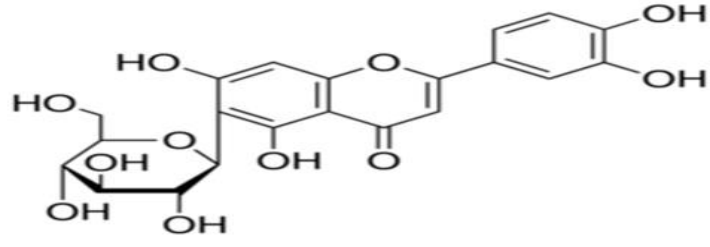
Güneydoğu Anadolu Bölgesinde "Afat" olarak bilinen bitkinin çiçekli toprak üstü kısımları halk arasında kan şekeri düzenleyici, hepatoprotektif, sakinleştirici, yara iyileştirici, antianemik, iştah açıcı, ateş düşürücü ve depresyonun da dâhil olduğu pek çok mental bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (30-32). Ayrıca bitkinin Özbekistan'da soğuk algınlığı ve midevi hastalıkların tedavisi ile yara iyileştirici olarak kullanıldığı da rapor edilmiştir (33).

2.10.4. *G. olivieri* ile Yapılan Aktivite Çalışmaları

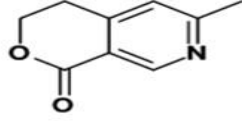
Bu bitki ile ilgili az sayıda biyoaktivite çalışması yapılmış olup bunların birçoğu da ülkemizde yapılmıştır: *G. olivieri* bitki estresi ratlara uygulandığında, içeriğindeki bir flavonoit olan izoorientinin hipoglisemik ve antihiperlipidemik aktivite gösterdiği, ratlarda benzer uygulamayla karbon tetraklorürle indüklenen karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif etki gösterdiği bildirilmektedir (31, 182). Satnam Singh ve arkadaşları *G. olivieri* ekstresinin fareler üzerindeki immünostimulan etki gösterdiğini, ekstrenin butanol fraksiyonunun 200 mg/kg dozunda en yüksek aktivite gösterdiği ortaya koymuştur (183). Mansoor ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada bitkinin içerdiği alkaloidlere bağlı olarak antihipertansif etki gösterdiğini belirtmişken, Aslan ve arkadaşları bitkinin farelerde maksimal elektroşokla indüklenen epilepsi modelinde antikonvülzan etki gösterdiğini belirlemişlerdir (184, 185).

2.10.5. *G. olivieri* ile İlgili Fitokimyasal Çalışmalar

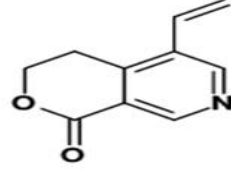
Aslan ve arkadaşları yaptıkları kantitatif analizle etanolik bitki estresinde flavonoidler, tanenler, iridoitler, terpenler, kumarinler ve indirgenmiş şekerlerin varlığını göstermişlerdir (184). Mansoor ve arkadaşları etanolik ekstreyle yaptıkları başka bir çalışmada bitkiden izole edilen alkaloidlerden gentianinin major alkaloid, gentianidin ise minor alkaloid olduğunu ileri sürmüşlerdir (185). Bir başka çalışmada bitkideki flavon C-heterozitler ekstre edilmiş ve bunların içerisinde bulunan orientin-2"-O-glikozit, izoorientin-4'-O-glikozit, izoorientin-7-O-glikozit ve izoorientin yapıları gösterilmiştir (186). Takeda ve arkadaşları ise *G. olivieri*'nin içerisindeki sekoiridoit glikozitleri izole ederek yapısını ortaya çıkarmışlardır (32).



1



2



3

Şekil 2.2. *G. olivieri* 'nin içeriğinde bulunan bazı bileşikler
1-izoorientin, 2-gentianidin, 3-gentianin

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Homojenizatör: IKA-Werke T25

Santrifüj cihazı: Hettich Universal 320 model soğutmalı mikrosantrifüj

Sonifikatör: Sonics VCX130

Spektrofotometre: BioTek Eon Eliza Mikroplate spektrofotometre

Hassas terazi: OHAUS NV-210

Etüv: NÜVE FN-120

Vortex cihazı: NÜVE NM-110

TBARS eliza kiti: Rat TBARS Elisa Kit (LZ biotech)

SOD eliza kiti: Rat SOD Elisa Kit (LZ biotech)

GSH eliza kiti: Rat GSH Elisa Kit (LZ biotech)

MAO-A eliza kiti: Rat MAO-A Elisa Kit (LZ biotech)

Serotonin eliza kiti: Rat SE Elisa Kit (LZ biotech)

Noradrenalin eliza kiti: Rat NE Elisa Kit (LZ biotech)

Dopamin eliza kiti: Rat DA Elisa Kit (LZ biotech)

Kortikosteron eliza kiti: Rat CORT Elisa Kit (LZ biotech)

Plastik deney tüpleri: (Sigma)

Otomatik pipet uçları: (ACCUMAX)

İmipramin: İmipramin hidroklorür (Sigma-Aldrich)

Tween80: Tween® 80 (Sigma-Aldrich)

Sığır albumini: Albumin fraction V (Merck)

Bradford reaktifi: Bradford Reagent (Sigma-Aldrich)

Fehling reaktifi: Fehling's reagent (Sigma-Aldrich)

Hidroklorik asit: HCl (Merck)

Kurşun asetat: $Pb(C_2H_3O_2)_2$ (Sigma-Aldrich)

Sodyum hidroksit: NaOH (J.T. Baker)

Demir (III) klorür: $FeCl_3$ (Sigma-Aldrich)

3.2. Protein Miktarı Tayini

Çalışma süresince beyin ve karaciğer dokuları için tüm protein tayinleri Bradford (1976) yöntemine göre yapıldı (187). Bu yöntemde bir organik boyar madde içeren reaktif çözeltisinin proteinleri renklendirme özelliğinden yararlanır, kullanılan reaktif, negatif yüklü proteindeki pozitif yüklü gruplara bağlanan bir boyadır. Proteinlere bağlanan boya mavi renk oluşturur, iki dakika içinde oluşan renk uzun süre stabil kalır. Bradford yöntemi ile protein tayini için aşağıdaki işlemler uygulanır.

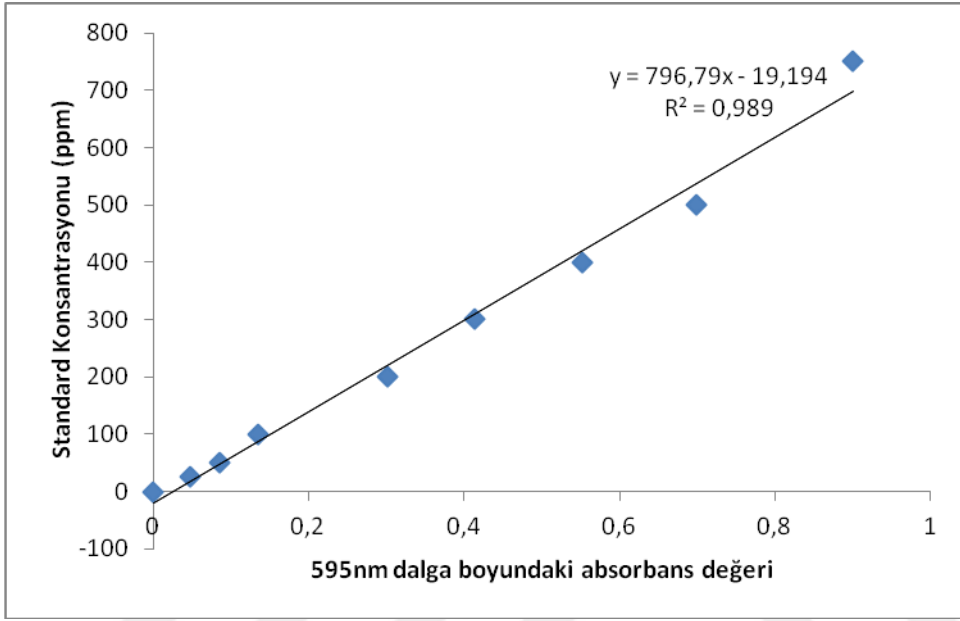
3.3. Stok ve Standart Protein Çözeltilerinin Hazırlanması

1000 µg sığır serum albümini, 1000 µL saf su ile çözünerek 1000 ppm'lik stok standart çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltiden tablo 3.1'deki çizelgeye göre bir seri standart çözelti hazırlandı.

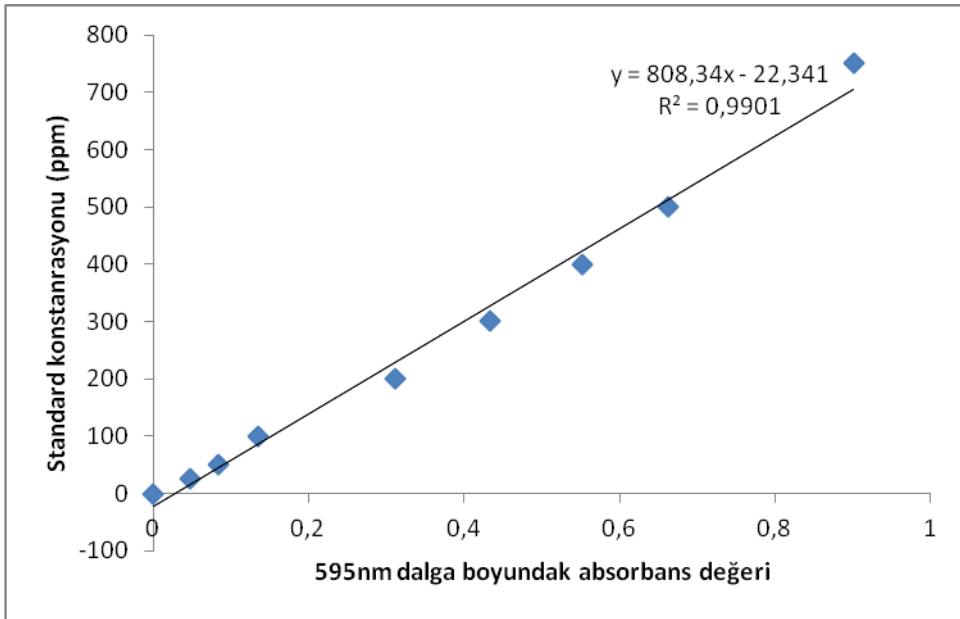
Tablo 3.1. Sığır serum albumin seri standart çözelti derişimleri ve hazırlanması

Standart çözelti derişimi (ppm)	Stok sığır albumin çözeltisi (µL)	Saf su ile tamamlandığı hacim (µL)
25	25	1000
50	50	1000
100	100	1000
200	200	1000
300	300	1000
400	400	1000
500	500	1000
750	750	1000

Yukarıda hazırlanan standart çözeltilerinden 25 µL alınarak üzerlerine 200 µL Bradford çözeltisi ilave edilerek 595 nm'deki absorbans değerleri BioTek Eon Eliza Mikroplate spektrofotometre cihazında okundu, deney üç kez tekrarlanarak sonuçlar belirlendi, elde edilen verilerle çizilen serum albumin standard eğrisi şekil 3.1 ve şekil 3.2'deki gibidir.



Şekil 3.1. Beyin dokusu protein tayini için kullanılan standard eğrisi



Şekil 3.2. Karaciğer dokusu protein tayini için kullanılan standard eğrisi

3.4. Eliza Ölçüm Yöntemi

Çalışmada kullandığımız eliza kitlerinin protokoluna uyularak sandwich eliza tekniğiyle yapıldı. Antijen-antikor kompleksinin oluşması esasına dayalı bu yöntem bilinmeyen örneklerin içindeki antijen miktarının belirlenmesinde kullanılır. 96 kuyucuktan oluşan mikrolitre kabına antijen içeren örnek, streptavidin-HRP ve biotinle işaretlenmiş antikor ilave edilmesinin ardından inkübasyona bırakılır, mikrolitre kabında antijen-antikor kompleksi oluşur ve katı fazda immobil duruma geçer. Bağlı olmayan proteinler ve enzimler yıkama işlemiyle ortamdan uzaklaştırılır, renklendirme işlemi için reaktifler (Kromojen A ve B) eklenir ardından tekrar inkübasyona bırakılır. Oluşan mavi renk asidik olan durdurma solüsyonunun ilave edilmesiyle sarıya dönüşür ve 450 nm dalga boyunda absorbanslar okunur. Körden çıkarılan absorbans değerleri kullanılan standartların konsantrasyonları ile doğrusal grafik meydana getirir. Standartlar tablo 3.2'deki gibi hazırlanır:

Tablo 3.2. Eliza ölçümünde kullanılacak standartların hazırlanması

Standart No:5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Standart Dilüent
Standart No:4	120 µl Standart No:5 + 120 µl Standart Dilüent
Standart No:3	120 µl Standart No:4 + 120 µl Standart Dilüent
Standart No:2	120 µl Standart No:3 + 120 µl Standart Dilüent
Standart No:1	120 µl Standart No:2 + 120 µl Standart Dilüent

Bu şekilde her biri öncekinin 2 katı derişime sahip 5 standart elde edilir. 96 kuyucuktan oluşan mikrolitre kabına standartlar ve örnekler aşağıdaki tablo 3.3'te belirtildiği gibi eklenir. 450 nm dalga boyunda okunan değerler ve konsantrasyonlar grafiğe dönüştürülür, bu grafiğin denkleminde örneklerin konsantrasyonu hesaplanır.

Tablo 3.3. Eliza ölçümünde kuyucuklara eklenen solüsyonlar

	Örnek	Antikor	Standart	Streptavidin - HRP	Reaktif A ve B	Durdurma Solüsyonu
Kör Bölmesi	-	-	-		50 µl	50 µl
Standart Bölmeleri	-	-	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
Örnek Bölmeleri	40 µl	10 µl		50 µl	50 µl	50 µl

3.5. Ratların Temini

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edilen 72 adet *Sprague-Dawley* türü erkek sıçan kullanıldı. Çalışma süresince İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu esaslarına uyuldu (Etik kurul protokol no: 2015/A-44). 250-300 gram canlı ağırlıkdaki erkek sıçanlar deneyin yapılacağı güne kadar standart barınma kafeslerinde tutuldu. Hayvanların içme sularının günlük değiştirilmesi, yemlerinin verilmesi ve standart kafes temizliği gibi rutin bakım hizmetleri İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi personelleri tarafından yapıldı. Sıçanlar 12'şer saatlik karanlık/aydınlık ışıklandırmasına sahip odalarda, uygun nem (% 51-53) ve havalandırma ortamında 24-27 C° oda sıcaklığında barındırıldılar. Dişi sıçanlardaki hormonal değişimlerin deney sonuçlarını etkilememesi amacıyla çalışmada erkek sıçan kullanılması tercih edildi. Her kafeste 4 adet sıçan barındırıldı ve sıçanlar 9 gruba (n=8) ayrıldı, her gruptaki sıçan sayıları benzer çalışmalar dikkate alınarak ve istatistiksel anlamlılığın sağlanması amacıyla tasarlandı.

3.6. Deney Grupları

72 adet *Sprague-Dawley* türü erkek sıçan (n=8), 9 gruba ayrıldı ve her gruba aşağıdaki uygulama günlük yapıldı. Çalışmamızın ilk haftasında sıçanlara açık alan testi ve zorunlu yüzme testi uygulandı, daha sonra 3 hafta süren kronik stres prosedürü uygulandı, sonrasında biyokimyasal parametrelerin ölçümü için tüm sıçanlar deneyin sonunda sakrifiye edildi. Çalışma grupları ve ilaç/ekstre uygulamaları aşağıdaki gibidir:

1. Grup: Kontrol Grubu (K); Bu grup kronik strese maruz bırakılmadı, ZYT ve her hangi bir tedavi uygulanmadı; strese maruz kalan sıçanlardan etkilenmemeleri için başka bir odada rutin yaşamına devam eden hayvanlara sadece gavajla günlük sıvağ (içeriği imipramin ve *G. olivieri* ekstesi çözücüsü ile aynı) verildi.
2. Grup: Stres Grubu (S); Bu gruba her hangi bir tedavi uygulanmadı, kronik strese maruz bırakılan sıçanlara gavajla günlük sıvağ (içeriği imipramin ve *G. olivieri* ekstesi çözücüsü ile aynı) verildi.
3. Grup: İmipramin Grubu (İM); Referans olarak kabul edilen bu grup kronik strese maruz bırakıldı, tedavi olarak gavajla 10 mg/kg/gün dozunda imipramin verildi.
4. Grup: 1000 mg/kg *G. olivieri* Grubu (G1000); Bu grup kronik strese maruz bırakıldı, tedavi olarak gavajla 1000 mg/kg/gün dozunda *G. olivieri* ekstesi verildi.
5. Grup: 500 mg/kg *G. olivieri* Grubu (G500); Bu grup kronik strese maruz bırakıldı, tedavi olarak gavajla 500 mg/kg/gün dozunda *G. olivieri* ekstesi verildi.
6. Grup: 200 mg/kg *G. olivieri* Grubu (G200); Bu grup kronik strese maruz bırakıldı, tedavi olarak gavajla 200 mg/kg/gün dozunda *G. olivieri* ekstesi verildi.
7. Grup: 1000 mg/kg *G. olivieri* +İmipramin Grubu (İM+G1000); Bu grup kronik strese maruz bırakıldı, tedavi olarak gavajla 1000 mg/kg/gün dozunda *G. olivieri* ekstesi +10 mg/kg/gün dozunda imipramin verildi.
8. Grup: 500 mg/kg *G. olivieri* +İmipramin Grubu (İM+G500); Bu grup kronik strese maruz bırakıldı, tedavi olarak gavajla 500 mg/kg/gün dozunda *G. olivieri* ekstesi + 10 mg/kg/gün dozunda imipramin verildi.
9. Grup: 200 mg/kg *G. olivieri* +İmipramin Grubu (İM+G200); Bu grup kronik strese maruz bırakıldı, tedavi olarak gavajla 200 mg/kg/gün dozunda *G. olivieri* ekstesi + 10 mg/kg/gün dozunda imipramin verildi.

3.7. Deneyde Kullanılan Bitki Materyali

Çalışmamızda *G. olivieri* bitkisinin uygun koşullarda kurutulmuş çiçekli toprak üstü kısımları kullanıldı. Bitkinin çiçeklenme zamanı dikkate alınarak bitki numuneleri 2016 yılının Mayıs ayında Gaziantep İli Oğuzeli İlçesinde tarafımızdan toplandı, gölgede kurutulan bitki numuneleri Doç.Dr. Turan ARABACI tarafından teşhis edilip kullanılacağı ana kadar uygun koşullarda İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda muhafaza edildi. Bütün bitki örneğinin 1 adedi İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda muhafaza edilmektedir (Şekil 3.3.).

3.8. Deneyde Kullanılan Bitkinin Kalitatif Analizi

Kullandığımız *G. olivieri* bitkisinin kalitatif analiz yöntemleri aşağıda özetlenmiştir (188).

3.8.1. Genel Alkaloid Tayin Yöntemi

0,5 g bitki numunesi 10 ml % 6 H₂SO₄ taşıyan % 70'lik etanol ile kaynatılır ve soğutulur. Ardından elde edilen etanollü kısım iki tüpe 1'er ml alınarak Dragendorff ve Mayer belirteçleri ile muamele edilir. Bu işlemin ardından çökelti oluşursa etanollü çözeltiliye ekstre kadar % 25'lik Na₂CO₃ çözeltisi eklenerek kloroform ile tüketilir. Asetik asitli çözeltilide Dragendorff, Mayer ve Bouchardat belirteçleri ile alkaloid varlığı tespit edilir.

3.8.2. Flavon Türevi Heterozitlerin Tayin Yöntemi

Toz edilmiş numuneden % 50'lik 10 ml etanol ile hazırlanan % 2'lik dekoksilyondan 3 ml alınır ve;

- 1-2 damla % 5'lik demir (III) klorür sulu çözeltisi ilavesiyle yeşil, mavi-siyah renge,
- 1-2 damla % 10'luk NaOH çözeltisi ilavesiyle koyu sarı renge,
- 1-2 damla bazik kurşun asetat çözeltisi ilavesiyle sarı oranj renge dönüşür.

3.8.3. Flavonoid Tayin Yöntemi

0,2 g bitki numunesi 5 ml % 50'lik etanol ile 5 dakika kaynatılır ve süzülür. Elde edilen süzüntüye 0,5 ml derişik HCl ve bir miktar Mg veya Zn eklenir. Hidrojen gazı

çıkışı ile uygun derişimde flavononda mor, flavonolde kırmızı, flavonda turuncu renk meydana gelir (Siyanidin Reaksiyonu).

3.8.4. Antosiyan Türevi Heterozitlerin Tayin Yöntemi

2 g numune 10 ml % 50'lik etanol ile su banyosunda bekletilir, süzme işleminin ardından süzöntü 5'e ayrılır.

1. 1 ml süzöntüye seyreltik HCl ilavesiyle kırmızı renk oluşur.
2. 1 ml süzöntüye NaOH çözeltisi ilavesiyle oluşan renk belirlenir.
3. 1 ml süzöntüye aynı miktarda amil alkol ilave edilerek çalkalanır ve amil alkol tabakası renksiz kalır.
4. 1 ml süzöntüye aynı miktarda derişik HCl ilave edilip kaynatılır. Soğutulduktan sonra amil alkolle çalkalanır ve amil alkol tabakası renkleri.
5. 1 ml süzöntüye kurşun asetat çözeltisi ilave edilmesiyle yeşil renk meydana gelir.

3.8.5. Tanen Tayin Yöntemi

Bitki numunesinden 10 ml % 5'lik dekoksiyon hazırlanır. Hazırlanan dekoksiyonun her 1ml'si;

- Aynı miktarda % 5'lik demir (III) klorür sulu çözeltisi ile muamele edildiğinde kondanse tanenler yeşil, hidroliz olabilen tanenler mavi-siyah renge dönüşür.
- Aynı miktarda % 1'lik tuzlu jelatin çözeltisi ilave edildiğinde krem rengi çökelek meydana gelir.
- Aynı miktarda STIASNY (formol + HCl) belirteci ilave edilmesiyle su banyosunda ısıtılan çözeltide parçacıklar halinde çökelek oluşur.

3.8.6. Kumarin Tayin Yöntemi

1 g numune üzerine 20 ml % 50 etanol ilave edilir ve su banyosunda tüketildir, süzöldükten sonra kapsüle alınan süzöntü kuruyuncaya kadar yoğunlaştırılır. 1 N NaOH ilave edilmesiyle kumarin halkası kumarinik aside dönerek sarı renk oluşturur.

Kumarinik asit, yapısındaki fenolik hidroksilden ötürü UV 366 nm'de yeşil-mavi floresans meydana getirir.

3.8.7. İndirgeyici Şeker Tayin Yöntemi

2 ml sulu bitki ekstresi bir deney tüpüne alındı ve üzerine aynı miktarda Fehling-A ve Fehling-B çözeltileri ilave edildi, ısıtma sonucu oluşan kırmızı renkli Cu_2O çökeleği indirgeyici şeker varlığının göstergesi olarak değerlendirildi.

3.9. Bitkisel Preparatların Hazırlanması

Kurutulup toz haline getirilmiş drog oda sıcaklığında % 80'lik etanol içerisinde (30 g bitki/ 100 ml çözelti oranında) 3,5 saat boyuca sürekli karıştırılarak maserasyona tabi tutuldu. Rotavapor ile düşük basınç altında etanol buharlaştırılıp ekstre elde edildi, verimi arttırmak için ekstraksiyon tekrarlanarak ekstreler birleştirildi. (Verim = % 41,2)

Bitki estreleri deneyden hemen önce hazırlanıp 5 gün boyunca buzdolabında (2-8 °C) muhafaza edildi, bu süre içerisinde kullanılmayan numuneler atılarak yeni ekstreler hazırlandı. Bitki ekstreleri ve imipramin % 10 Tween 80 karışımında çözündürülüp 1ml hacimlerle uygun dozda gavajla uygulamaya hazır hale getirildi.

3.10. Hayvanların Sakrifikasyonu, Kan, Beyin ve Karaciğer Dokularının Alınması

Deney sonunda hayvanlara 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin i.p. uygulanarak anestezisi altında makasla karnı açılan sıçanların kalbinden alınan kan (sakrifikasyon) örnekleri jelli tüplere alınarak soğutmalı santrifüjle 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Daha sonra karaciğer dokuları, kafataslarının açılmasıyla beyin dokusu alındı. Bu dokular zaman kaybetmeksizin alüminyum folyoya sarılıp kilitli buzdolabı poşetleriyle önce $-20^{\circ}C$, daha sonra $-80^{\circ}C$ dolabına kaldırılarak ölçümlerin yapılacağı ana kadar muhafaza edildi.



Şekil 3.3. Gaziantep İli Oğuzeli ilçesinden toplanan *G. olivieri* bitkisinin herbarium örneği

3.11. Dokuların Ölçüme Hazır Hale Getirilmesi

Beyin ve karaciğer dokuları -80°C dolabından çıkarılmadan önce enzim, hormon gibi hassas moleküllerin yapısının bozulmasını önlemek amacıyla buzlu suyla çalışma ortamı hazırlandı ve bütün işlemler bu ortamda gerçekleştirildi. Hasas terazide tartımla yaklaşık 100 mg kadar beyin ve karaciğer dokusu alınarak plastik tüplere konuldu, üzerine 1 ml fosfat tamponu eklendikten sonra homojenizatörle homojenize edildi, ardından sonifikasyon işlemi uygulandı, santrifüj sonrası elde edilen süpernatantlar ependorf tüplerine alınarak biyokimyasal parametrelerin ölçümünde kullanıldı.

3.12. Tampon Çözelti Hazırlanışı

Fosfat tampon hazırlamak için 800 ml distile su içerisinde 8 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44g Na₂HPO₄ ve 0.24g of KH₂PO₄ çözüldü. HCl yardımıyla pH 7,4'e ayarlandı ve distile su ilavesiyle toplam hacim 1 L'ye tamamlandı, otoklavda sterilize edilen tampon kullanıma hazır hale geldi.

3.13. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Graph Pad Instat Version 3.10 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata (\pm SEM) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Farkın anlamlı bulunduğu gruptaki çoklu karşılaştırmalar Tukey-Kramer testi ile yapıldı. Testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin normal dağılım göstermediği parametrelerin istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve bu veriler; ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak tablolandırıldı.

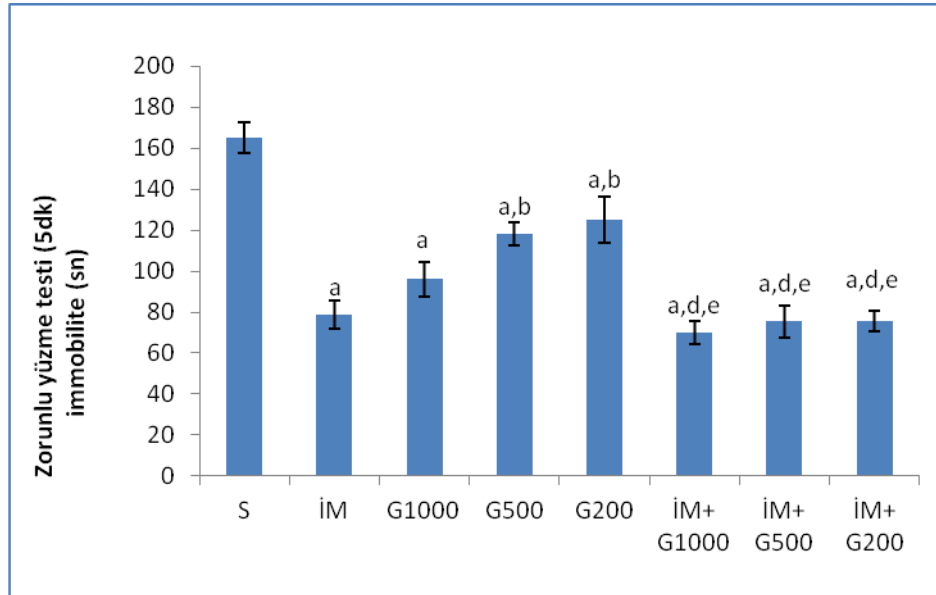
4. BULGULAR

4.1. Zorunlu Yüzme Testi

Tablo 4.1. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT hareketsizlik süreleri

Gruplar	Hareketsizlik Süresi (sn) ± SEM
S	165,25 ± 7,396
İM	78,75 ± 7,035
G1000	96 ± 8,403
G500	118,375 ± 5,669
G200	125,375 ± 11,287
İM+ G1000	70 ± 5,561
İM+ G500	75,375 ± 7,91
İM+ G200	75,625 ± 5,196

ZYT’de hareketsizlik süresi ortalaması en yüksek S grubunda (165,25 sn), en düşük İM+ G1000 grubunda (70 sn) bulunmuştur.



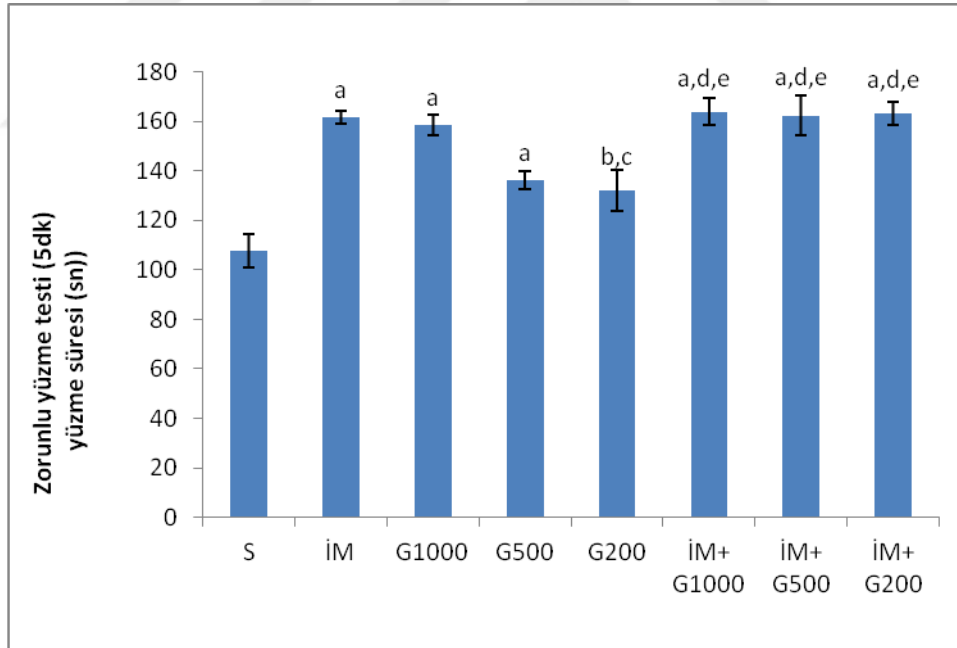
Şekil 4.1. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT hareketsizlik süreleri

^ap<0,05, S grubuna göre; ^bp <0,05, 1000 İM grubuna göre; ^dp<0,05, G500 grubuna göre; ^ep <0,05, G200 grubuna göre anlamlı değişim. S: tedavi almayan grup; İM: imipramin, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi ile tedavi alan gruplar.

Tablo 4.2. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT yüzme süreleri

Gruplar	Yüzme Süresi (sn)	± SEM
S	107,75	6,747
İM	161,625	2,584
G1000	158,625	4,071
G500	136,375	3,659
G200	132,125	8,251
İM+ G1000	163,75	5,486
İM+ G500	162,25	8,134
İM+ G200	163,125	4,573

ZYT’de yüzme süresi ortalaması en yüksek İM+ G1000 grubunda (163,75 sn), en düşük S grubunda (107,75 sn) bulunmuştur.



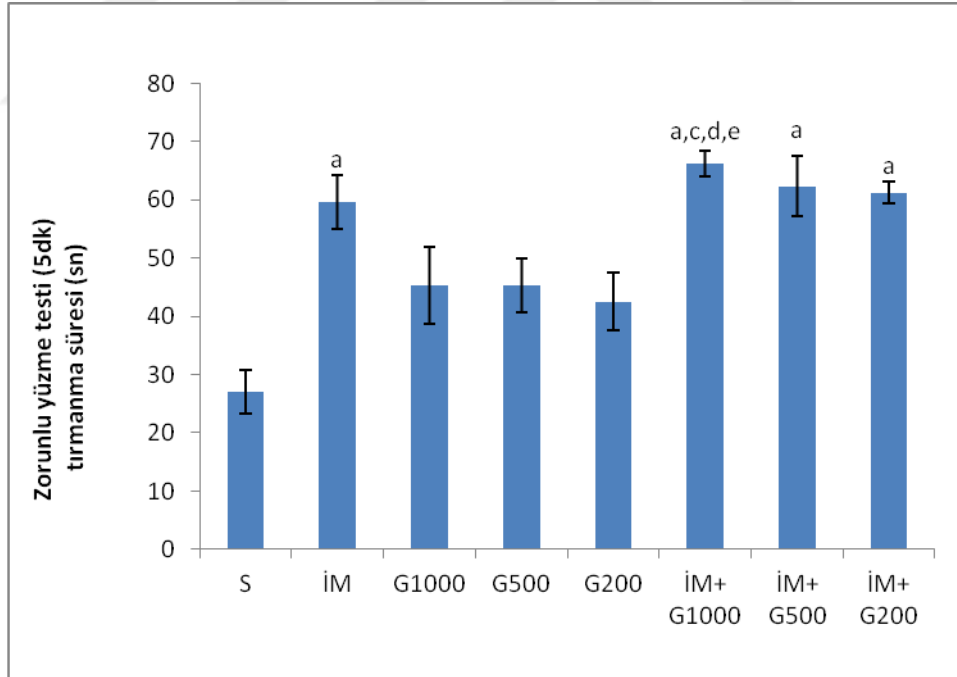
Şekil 4.2. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT yüzme süreleri

^ap<0,05, S grubuna göre; ^bp<0,05, 1000 İM grubuna göre; ^cp<0,05, G1000 grubuna göre; ^dp<0,05, G500 grubuna göre; ^ep<0,05, G200 grubuna göre anlamlı değişim. S: tedavi almayan grup; İM: imipramin, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi ile tedavi alan gruplar.

Tablo 4.3 Farkı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT tırmanma süreleri

Gruplar	Tırmanma Süresi (sn)	± SEM
S	27	3,737
İM	59,625	4,656
G1000	45,375	6,59
G500	45,25	4,609
G200	42,5	4,996
İM+ G1000	66,25	2,289
İM+ G500	62,375	5,234
İM+ G200	61,25	1,849

ZYT’de tırmanma süresi ortalaması en yüksek İM+ G1000 grubunda (66,25 sn), en düşük S grubunda (27 sn) bulunmuştur.



Şekil 4.3. Farkı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası ZYT tırmanma süreleri

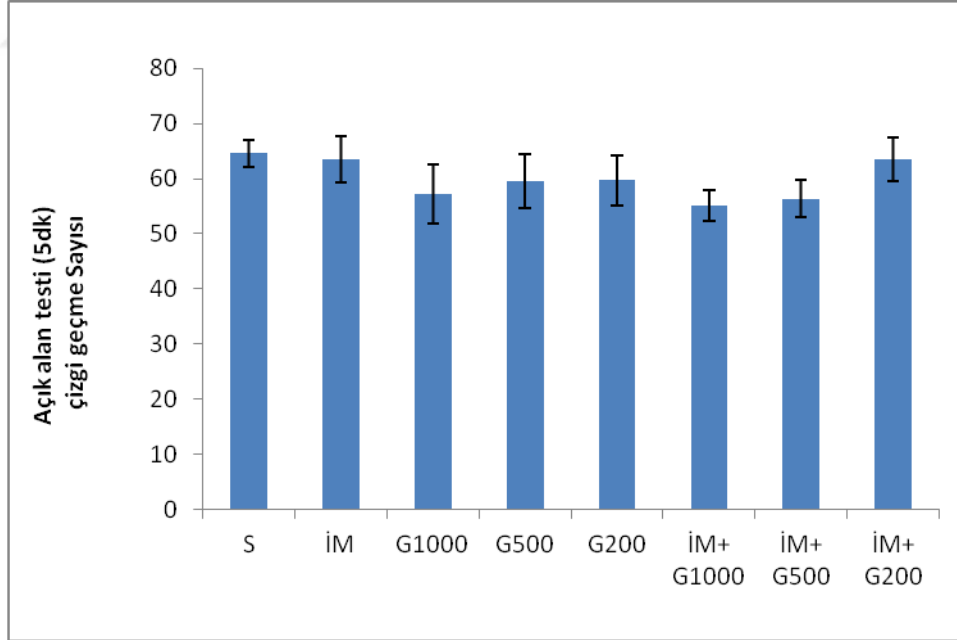
^ap<0,05, S grubuna göre; ^cp<0,05, G1000 grubuna göre; ^dp<0,05, G500 grubuna göre; ^ep<0,05, G200 grubuna göre anlamlı değişim. S: tedavi almayan grup; İM: imipramin, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi ile tedavi alan gruplar.

4.2. Açık Alan Testi

Tablo 4.4. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası açık alan testi çizgi geçme sayıları

Gruplar	Çizgi Geçme Sayısı	± SEM
S	64,625	2,456
İM	63,5	4,084
G1000	57,25	5,287
G500	59,625	4,899
G200	59,75	4,519
İM+ G1000	55,125	2,735
İM+ G500	56,375	3,438
İM+ G200	63,5	3,973

Açık alan testinde çizgi geçme sayısı ortalaması en yüksek S grubunda (64,625), en düşük İM+ G1000 grubunda (55,125) bulunmuştur. Gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil 4.4. Farklı dozlarda bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası açık alan testi çizgi geçme sayıları

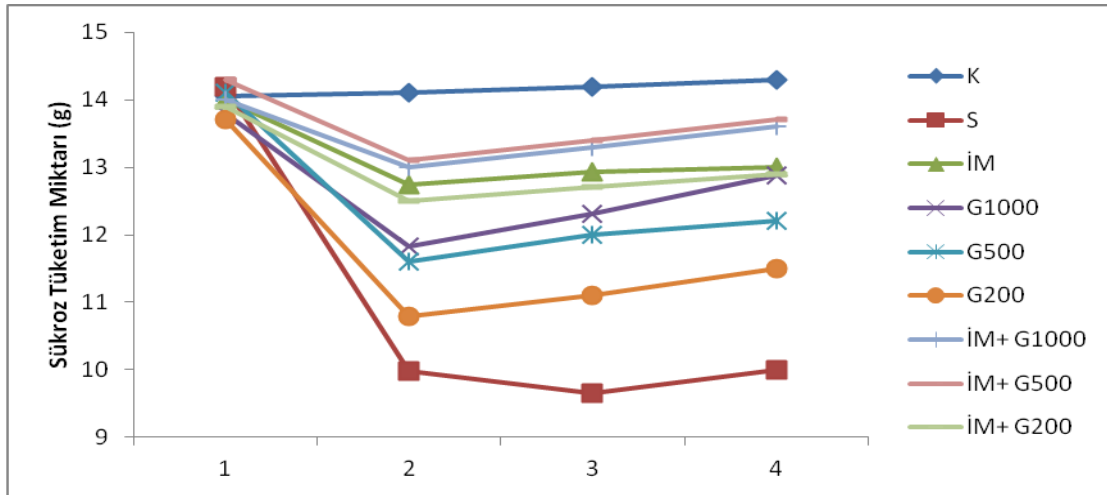
S: tedavi almayan grup; İM: imipramin, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi ile tedavi alan gruplar.

Tablo 4.5. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası açık alan testi arka ekstremiteler üzerinde yükselme sayıları

Gruplar	Arka Ekstremiteler Üzerinde Yükselme Sayısı	Minimum	Maksimum
S	18,5	13	28
İM	18	13	32
G1000	23	10	35
G500	20	12	30
G200	19	12	28
İM+ G1000	19,5	14	31
İM+ G500	19	12	26
İM+ G200	22,5	12	30

Açık alan testinde arka ekstremiteler üzerinde yükselme sayı ortalaması en yüksek G1000 grubunda (23), en düşük İM grubunda (18) bulunmuştur. Gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır.

4.3. Kronik Stres Modeli ve Sükroz Tüketim Testi



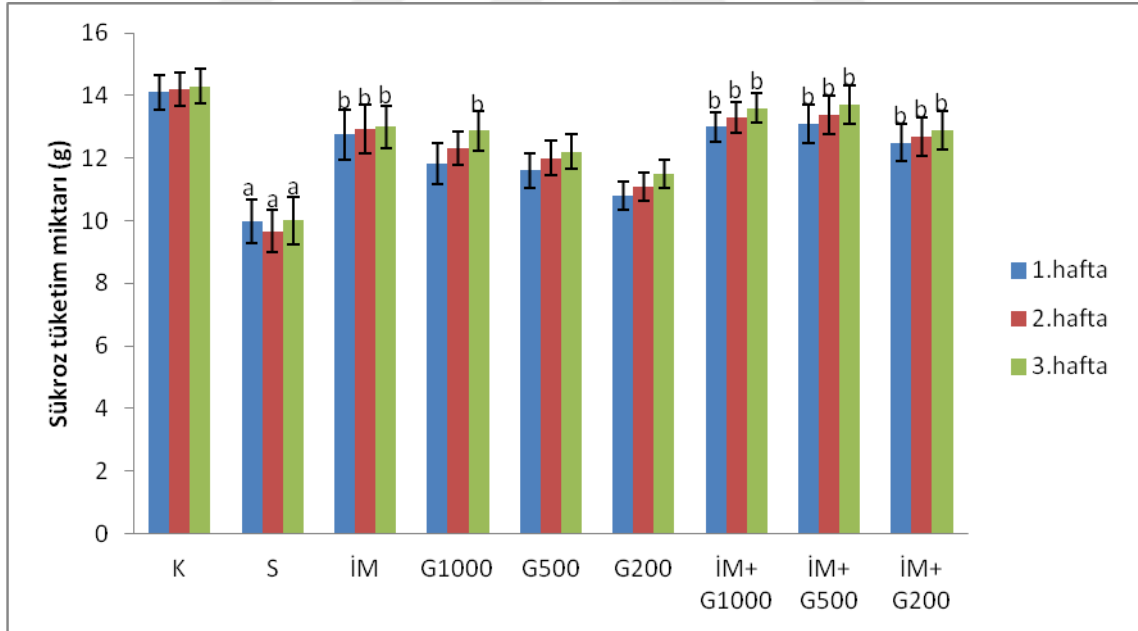
Şekil 4.5. Kronik stres modelinde farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası sükroz solüsyonu tüketim miktarının zamana göre değişimi

K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

Tablo 4.6. Kronik stres modelinde farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası sükröz solüsyonu tüketim miktarının zamana göre değişimi

Gruplar	Sükröz Solüsyonu Tüketim Miktarları (g)					
	1.Hafta	± SEM	2.Hafta	± SEM	3.Hafta	± SEM
K	14,1	0,5385	14,2	0,5385	14,3	0,5385
S	9,975	0,6917	9,6625	0,6732	10	0,745
İM	12,75	0,8128	12,925	0,7919	13	0,6814
G1000	11,825	0,6584	12,3125	0,5208	12,875	0,6391
G500	11,6	0,5542	12	0,5542	12,2	0,5542
G200	10,8	0,448	11,1	0,448	11,5	0,448
İM+ G1000	13	0,4743	13,3	0,4743	13,6	0,4743
İM+ G500	13,1	0,6156	13,4	0,6156	13,7	0,6156
İM+ G200	12,5	0,6124	12,7	0,6124	12,9	0,6124

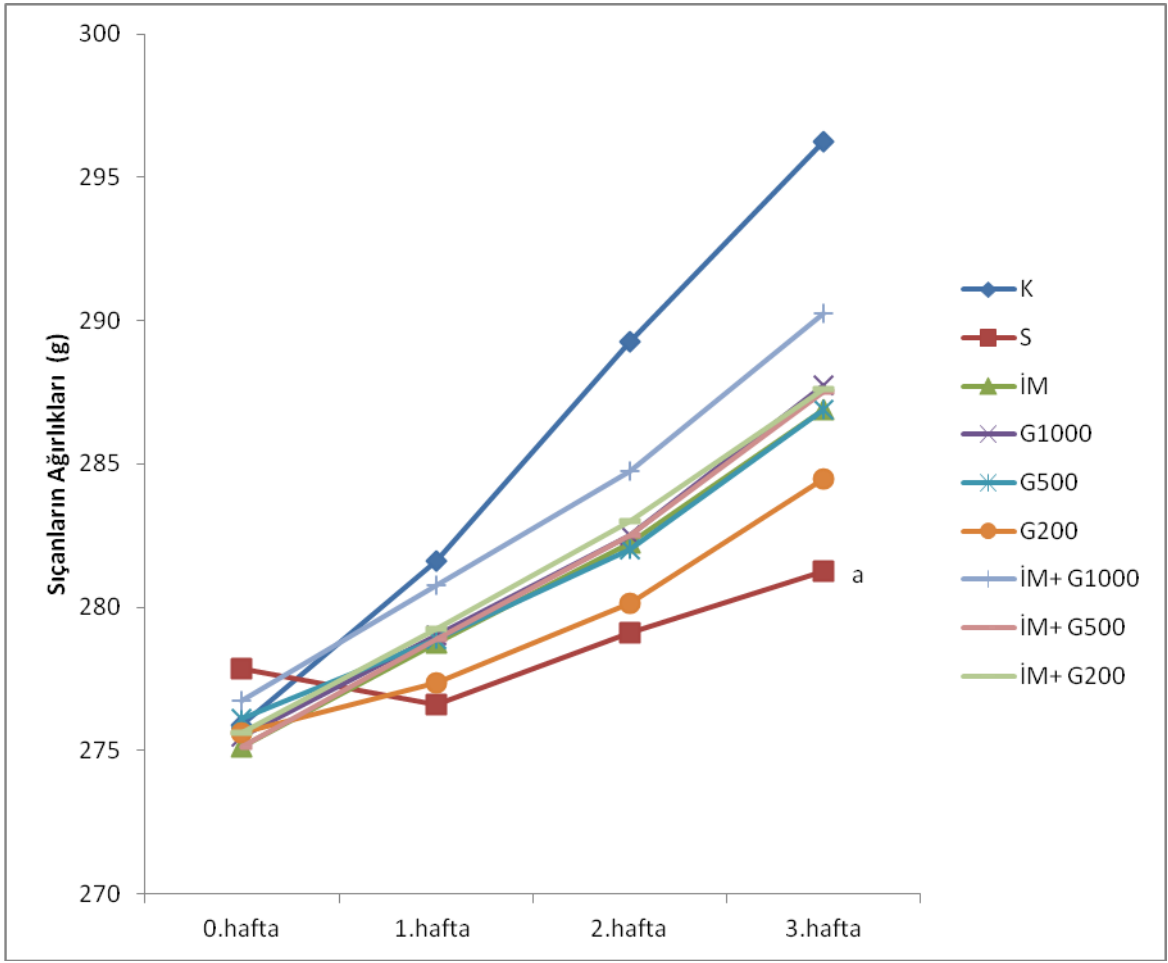
Sükröz tüketim ortalaması en yüksek K grubunda (1. hafta 14,1 g, 2. hafta 14,2 g, 3. hafta 14,3 g), en düşük S grubunda (1. hafta 9,975 g, 2. hafta 9,6625 g, 3. hafta 10 g) bulunmuştur.



Şekil 4.6. Kronik stres modelinde farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası sükröz solüsyonu tüketim miktarının zamana göre değişimi

^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.4. Kronik Stres Modeli ve Hayvanların Canlı Ağırlık Değişimi



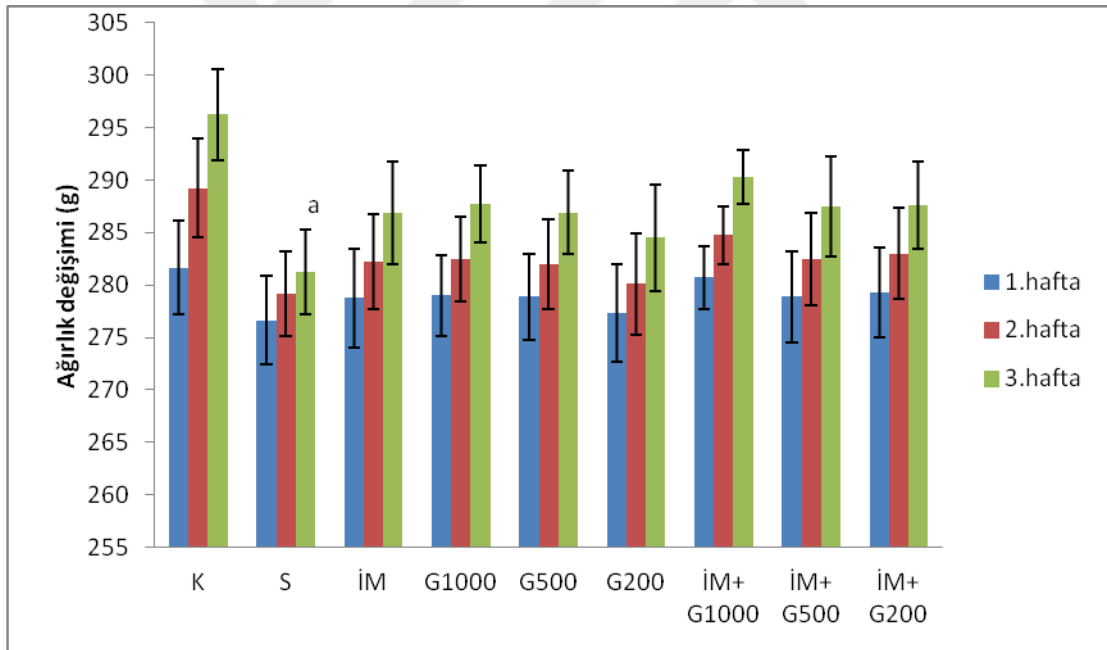
Şekil 4.7. Kronik stres modelinde farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası hayvanların zamana göre canlı ağırlık değişimi

^ap<0,05, K grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

Tablo 4.7. Kronik stres modelinde farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası hayvanların zamana göre canlı ağırlık değişim tablosu

Gruplar	Hayvanların Canlı Ağırlık Değişimleri (g)					
	1.Hafta	± SEM	2.Hafta	± SEM	3.Hafta	± SEM
K	281,625	4,464	289,25	4,694	296,25	4,346
S	276,625	4,221	279,125	4,029	281,25	4,039
İM	278,75	4,705	282,25	4,499	286,875	4,853
G1000	279	3,854	282,5	4,013	287,75	3,683
G500	278,875	4,103	282	4,285	286,875	3,971
G200	277,375	4,656	280,125	4,846	284,5	5,057
İM+ G1000	280,75	2,993	284,75	2,737	290,25	2,569
İM+ G500	278,875	4,373	282,5	4,416	287,5	4,728
İM+ G200	279,25	4,288	283	4,309	287,625	4,162

Grupların canlı ağırlık ortalaması artışı en yüksek K grubunda en düşük S grubunda bulunmuştur.



Şekil 4.8. Kronik stres modelinde farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası hayvanların zamana göre canlı ağırlık değişimi

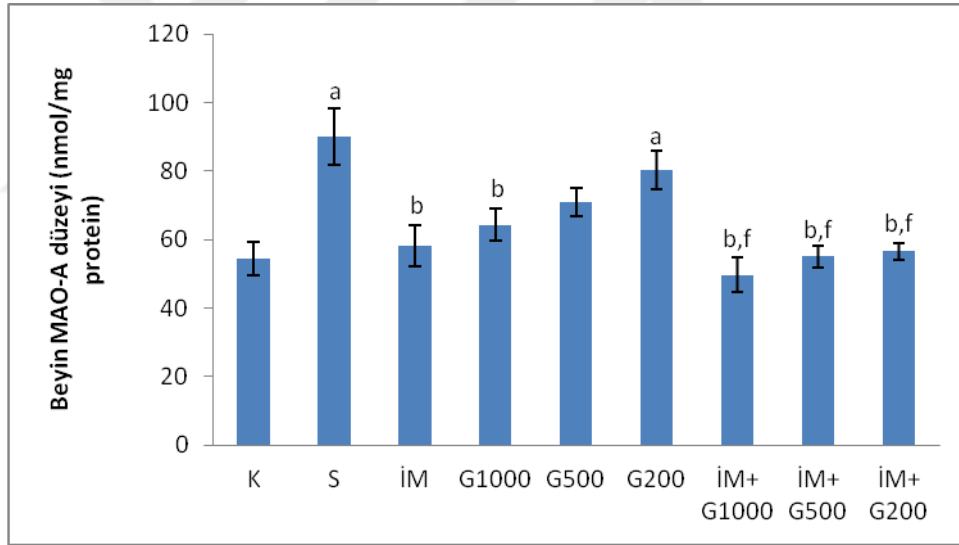
^ap<0,05, K grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.5. Beyin Dokusu MAO-A Düzeyi

Tablo 4.8. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu MAO-A düzeyleri

Gruplar	MAO-A Düzeyi (nmol/mg protein)	±SEM
K	54,41647	4,738
S	90,09797	8,319
İM	58,08866	5,977
G1000	64,34817	4,823
G500	70,74894	4,12
G200	80,39512	5,618
İM+ G1000	49,68696	4,996
İM+ G500	54,9997	3,308
İM+ G200	56,61486	2,425

Beyin dokusu MAO-A düzeyi en yüksek S grubunda (90,098 nmol/mg), en düşük İM+G1000 grubunda (49,68696 nmol/mg) bulunmuştur.



Şekil 4.9. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu MAO-A düzeyleri

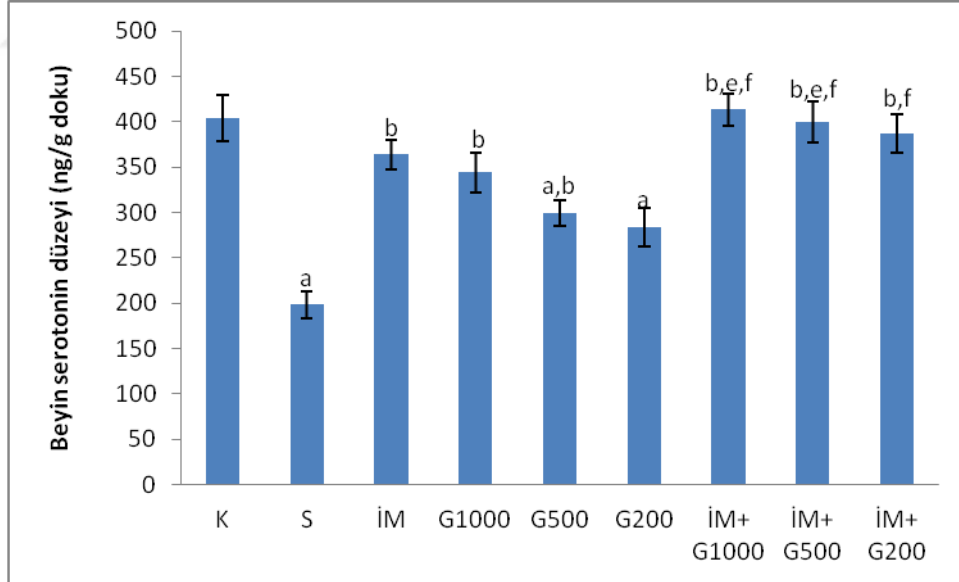
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre; ^fp <0,05, G200 grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.6. Beyin Dokusu Serotonin Düzeyi

Tablo 4.9. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu serotonin düzeyleri

Gruplar	Serotonin Düzeyi (ng/g doku)	± SEM
K	403,9616	26,092
S	198,4743	14,675
İM	363,9655	16,634
G1000	344,212	22,283
G500	299,2543	14,547
G200	283,7554	21,401
İM+ G1000	413,3302	17,782
İM+ G500	399,8906	22,128
İM+ G200	387,4448	21,25

Beyin dokusu serotonin düzeyi en yüksek İM+G1000 grubunda (413,330 ng/g doku), en düşük S grubunda (198,4743 ng/g doku) bulunmuştur.



Şekil 4.10. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu serotonin düzeyleri

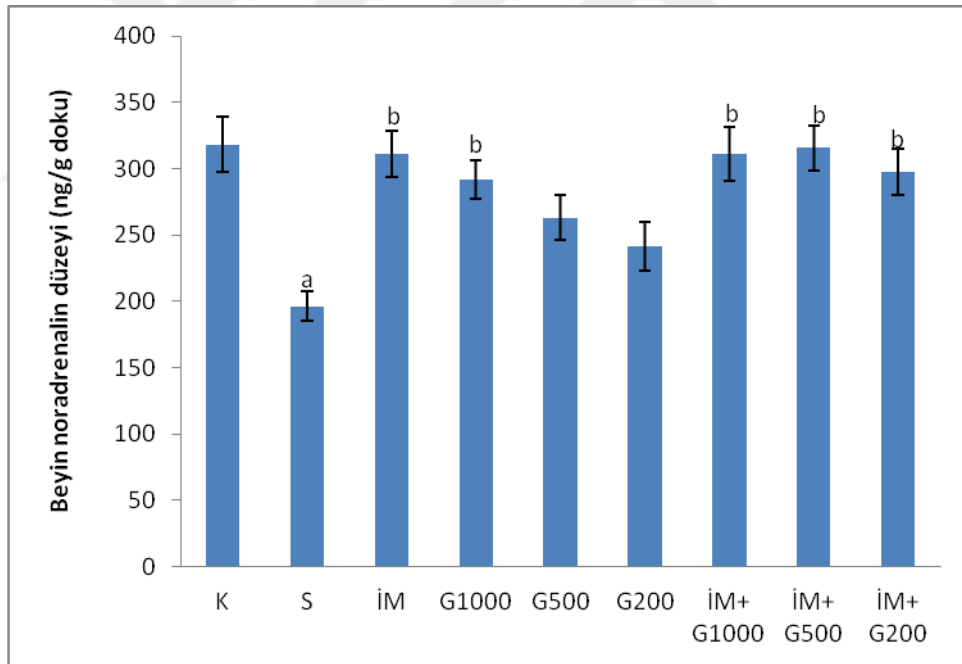
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre; ^cp<0,05, G500 grubuna göre; ^fp<0,05, G200 grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.7. Beyin Dokusu Noradrenalin Düzeyi

Tablo 4.10. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu noradrenalin düzeyleri

Gruplar	Noradrenalin Düzeyi (ng/g doku)	± SEM
K	318,2058	20,748
S	196,2805	11,284
İM	311,1258	17,853
G1000	291,6423	14,749
G500	263,0377	17,254
G200	241,2636	18,665
İM+ G1000	311,3172	20,166
İM+ G500	315,6231	16,979
İM+ G200	297,5402	17,451

Beyin dokusu noradrenalin düzeyi en yüksek İM+G500 grubunda (315,623 ng/g doku), en düşük S grubunda (196,28 ng/g doku) bulunmuştur.



Şekil 4.11. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu noradrenalin düzeyleri

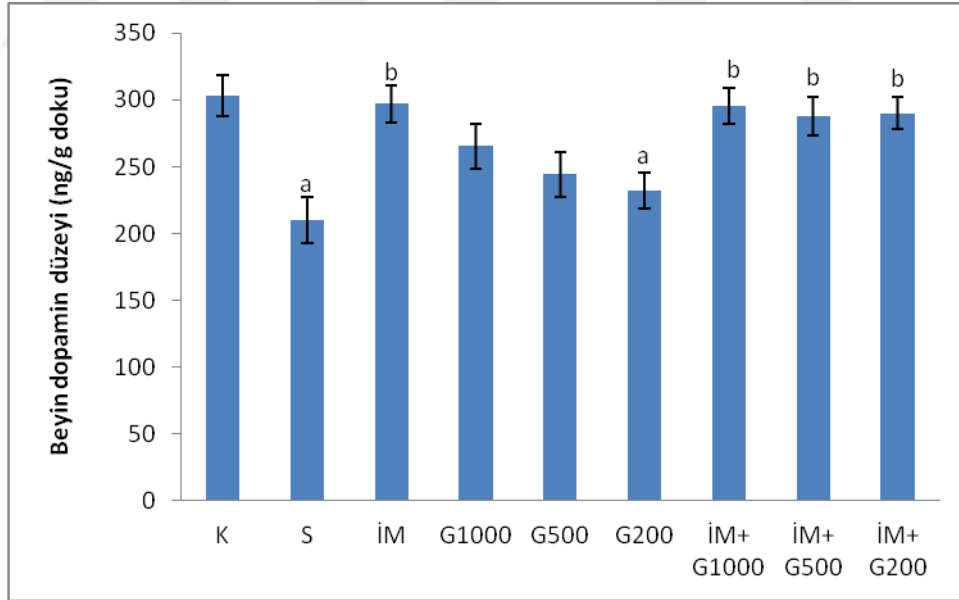
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.8. Beyin Dopamin Düzeyi

Tablo 4.11. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu dopamin düzeyleri

Gruplar	Dopamin Düzeyi (ng/g doku)	± SEM
K	302,9177	15,605
S	210,0029	17,63
İM	296,9762	14,174
G1000	265,3901	16,748
G500	244,3221	16,665
G200	232,2626	13,53
İM+ G1000	295,5024	13,747
İM+ G500	287,7485	14,792
İM+ G200	290,0916	12,39

Beyin dokusu dopamin düzeyi en yüksek K grubunda (302,918 ng/g doku), en düşük S grubunda (210,003 ng/g doku) bulunmuştur.



Şekil 4.12. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu dopamin düzeyleri

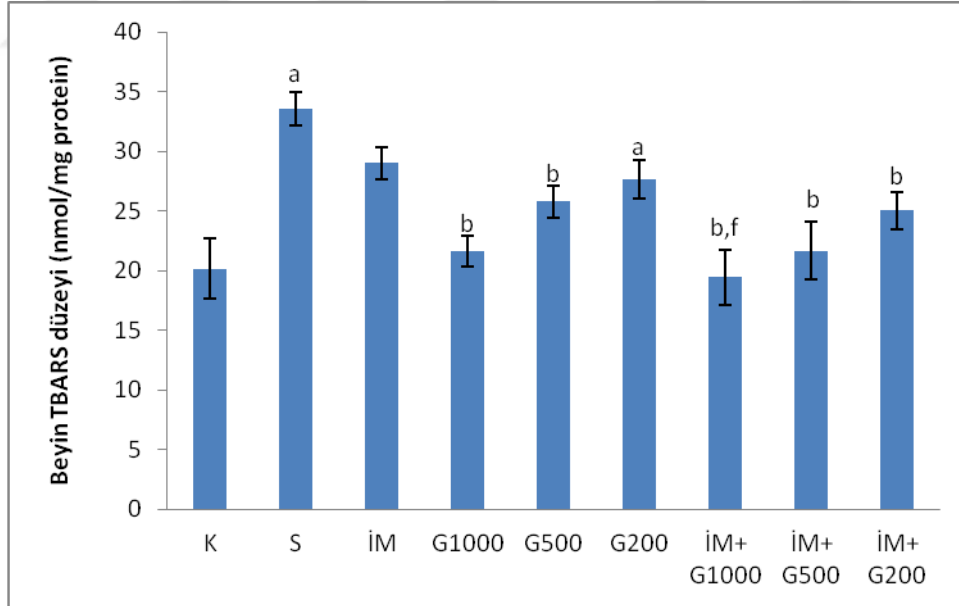
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.9. Beyin Dokusu TBARS Düzeyi

Tablo 4.12. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu TBARS düzeyleri

Gruplar	TBARS Düzeyi (nmol/mg protein) ± SEM
K	20,16889 ± 2,541
S	33,56307 ± 1,392
İM	29,02075 ± 1,329
G1000	21,63354 ± 1,252
G500	25,79894 ± 1,344
G200	27,64861 ± 1,641
İM+ G1000	19,42821 ± 2,335
İM+ G500	21,64677 ± 2,404
İM+ G200	25,01655 ± 1,541

Beyin dokusu TBARS düzeyi en yüksek S grubunda (33,563 nmol/mg protein), en düşük İM+G1000 grubunda (19,428 nmol/mg protein) bulunmuştur.



Şekil 4.13. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu TBARS düzeyleri

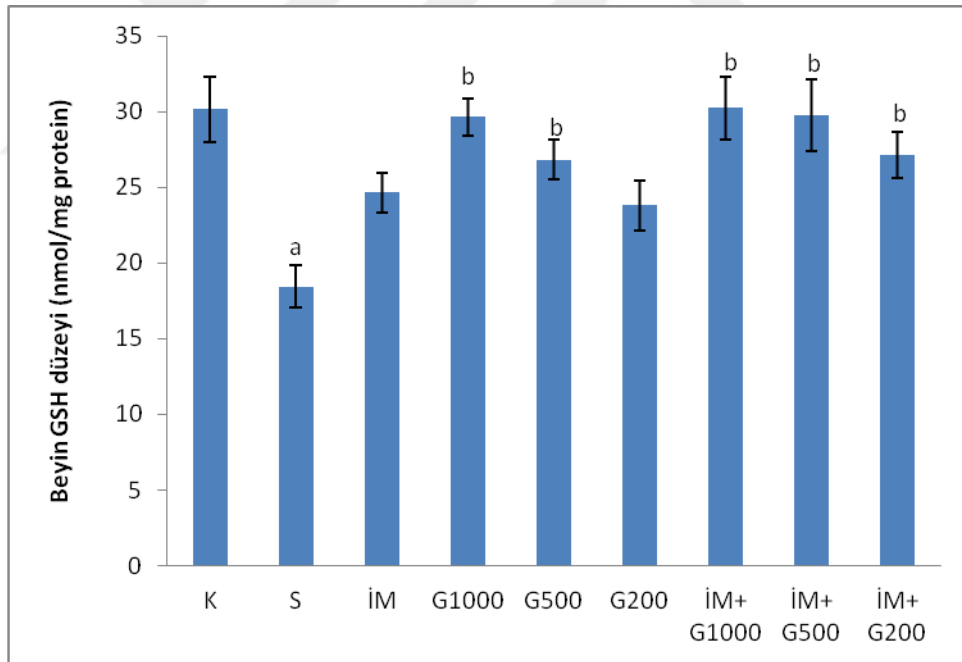
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre; ^fp <0,05, G200 grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.10. Beyin Dokusu GSH Düzeyi

Tablo 4.13. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu GSH düzeyleri

Gruplar	GSH Düzeyi (nmol/mg protein) ± SEM
K	30,16462 ± 2,145
S	18,43609 ± 1,392
İM	24,64528 ± 1,329
G1000	29,644 ± 1,252
G500	26,82989 ± 1,344
G200	23,80736 ± 1,641
İM+ G1000	30,2486 ± 2,089
İM+ G500	29,75962 ± 2,404
İM+ G200	27,16108 ± 1,541

Beyin dokusu GSH düzeyi en yüksek İM+G1000 grubunda (30,248 nmol/mg protein), en düşük S grubunda (18,436 nmol/mg protein) bulunmuştur.



Şekil 4.14. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu GSH düzeyleri

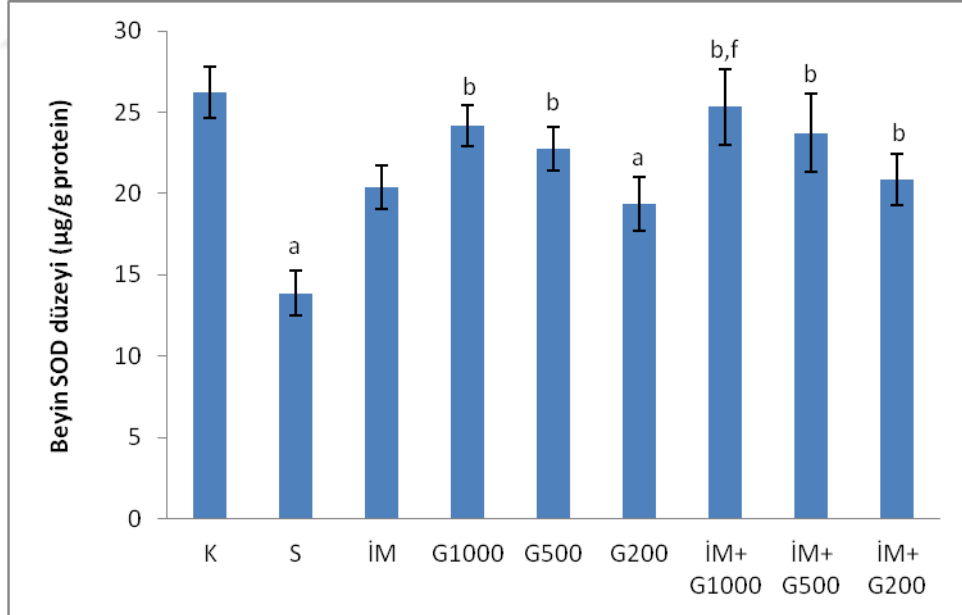
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.11. Beyin SOD Düzeyi

Tablo 4.14. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu SOD düzeyleri

Gruplar	SOD Düzeyi ($\mu\text{g/g}$ protein)	\pm SEM
K	26,2159	1,595
S	13,85718	1,392
İM	20,36472	1,329
G1000	24,15523	1,252
G500	22,76021	1,344
G200	19,35169	1,641
İM+ G1000	25,32615	2,335
İM+ G500	23,70652	2,404
İM+ G200	20,8628	1,541

Beyin dokusu SOD düzeyi en yüksek İM+G1000 grubunda (25,326 $\mu\text{g/g}$ protein), en düşük S grubunda (13,85718 $\mu\text{g/g}$ protein) bulunmuştur.



Şekil 4.15. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası beyin dokusu SOD düzeyleri

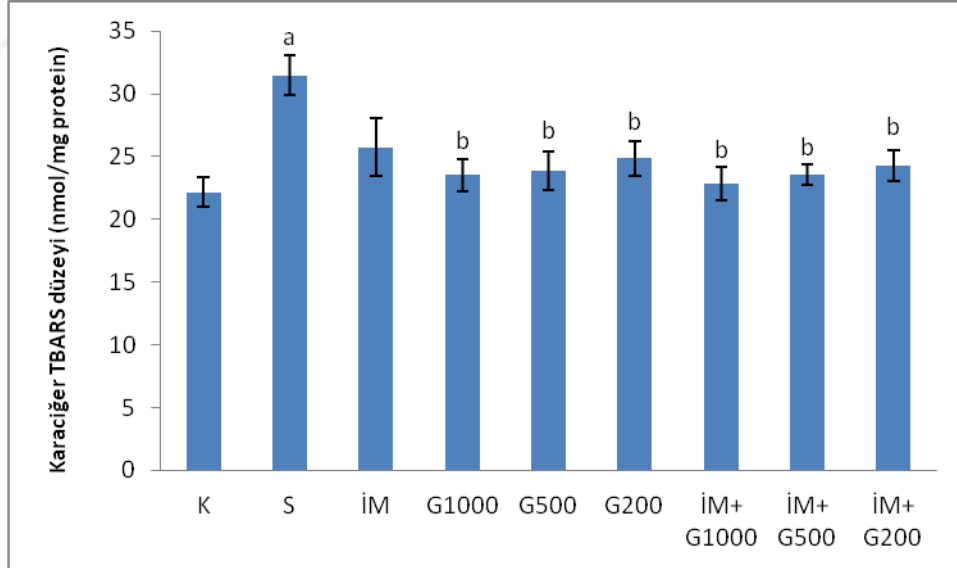
^a $p < 0,05$, K grubuna göre; ^b $p < 0,05$, S grubuna göre; ^f $p < 0,05$, G200 grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.12. Karaciğer Dokusu TBARS Düzeyi

Tablo 4.15. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu TBARS düzeyleri

Gruplar	TBARS Düzeyi (nmol/mg protein)	± SEM
K	22,16759	1,192
S	31,47089	1,573
İM	25,72181	2,299
G1000	23,53306	1,299
G500	23,85052	1,513
G200	24,85357	1,358
İM+ G1000	22,84639	1,289
İM+ G500	23,57464	0,7935
İM+ G200	24,2822	1,214

Karaciğer dokusu TBARS düzeyi en yüksek S grubunda (31,471 nmol/mg protein), en düşük K grubunda (22,168 nmol/mg protein) bulunmuştur.



Şekil 4.16. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu TBARS düzeyleri

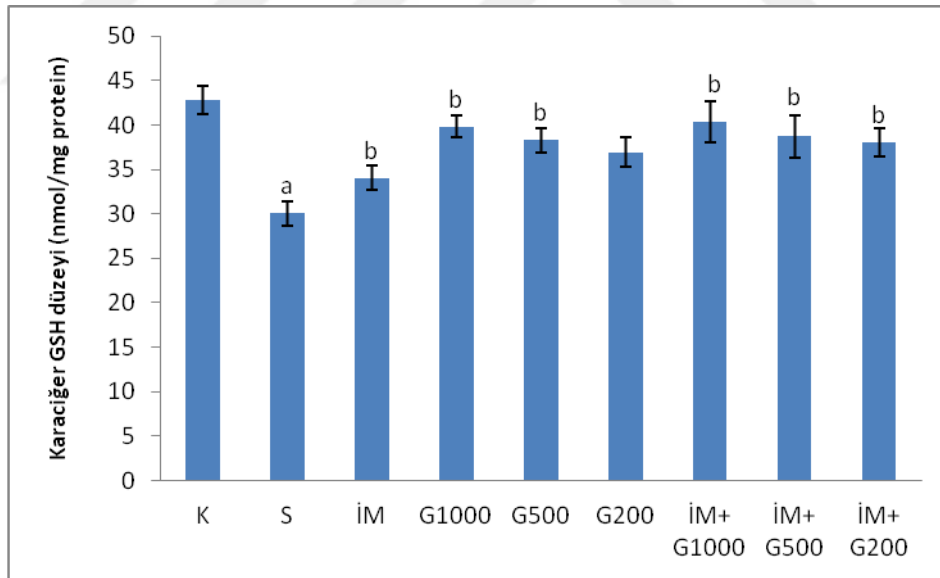
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.13. Karaciğer Dokusu GSH Düzeyi

Tablo 4.16. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu GSH düzeyleri

Gruplar	GSH Düzeyi (nmol/mg protein)	± SEM
K	42,81133	1,54
S	30,05998	1,392
İM	34,0525	1,329
G1000	39,80144	1,252
G500	38,28651	1,344
G200	36,93123	1,641
İM+ G1000	40,34785	2,335
İM+ G500	38,73196	2,404
İM+ G200	38,05887	1,541

Karaciğer dokusu GSH düzeyi en yüksek K grubunda (42,811 nmol/mg protein), en düşük S grubunda (30,060 nmol/mg protein) bulunmuştur.



Şekil 4.17. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu GSH düzeyleri

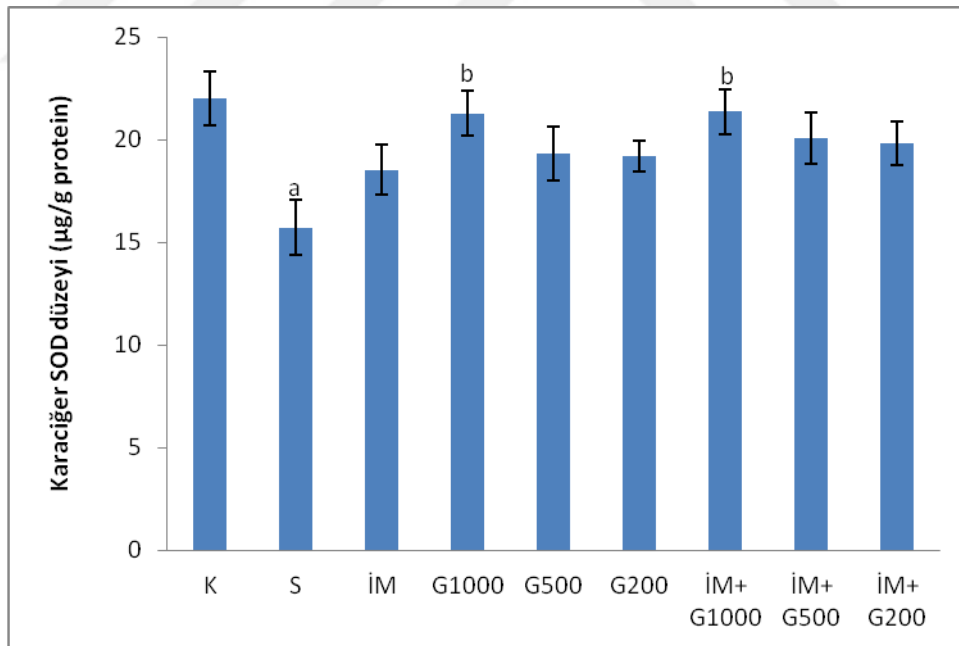
^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.14. Karaciğer Dokusu SOD Düzeyi

Tablo 4.17. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu SOD düzeyleri

Gruplar	SOD Düzeyi ($\mu\text{g/g}$ protein)	\pm SEM
K	22,01124	1,326
S	15,71196	1,342
İM	18,54197	1,228
G1000	21,28908	1,09
G500	19,31622	1,315
G200	19,19786	0,7325
İM+ G1000	21,36144	1,11
İM+ G500	20,07824	1,241
İM+ G200	19,83931	1,074

Karaciğer dokusu SOD düzeyi en yüksek K grubunda (22,011 $\mu\text{g/g}$ protein), en düşük S grubunda (15,712 $\mu\text{g/g}$ protein) bulunmuştur.



Şekil 4.18. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası karaciğer dokusu SOD düzeyleri

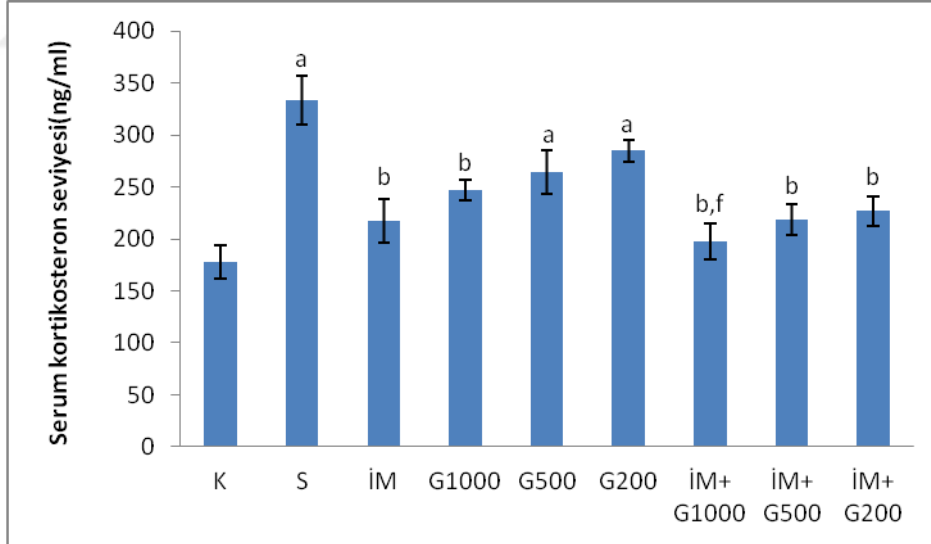
^a $p < 0,05$, K grubuna göre; ^b $p < 0,05$, S grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.15. Serum Kortikosteron Düzeyi

Tablo 4.18. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası serum kortikosteron düzeyi

Gruplar	Kortikosteron Düzeyi (ng/ml)	± SEM
K	177,7835	16,172
S	332,9256	23,503
İM	217,1794	21,457
G1000	247,0054	10,239
G500	263,9337	20,854
G200	284,7077	11,016
İM+ G1000	197,4178	16,908
İM+ G500	218,8622	14,74
İM+ G200	226,6376	14,078

Serum kortikosteron düzeyi en yüksek S grubunda (332,926 ng/ml), en düşük K grubunda (177,784 ng/ml) bulunmuştur.



Şekil 4.19. Farklı dozlarda *G. olivieri* bitki ekstresinin tek başına ve imipraminle birlikte kullanılması sonrası serum kortikosteron düzeyi

^ap<0,05, K grubuna göre; ^bp<0,05, S grubuna göre; ^cp<0,05, G500 grubuna göre; ^fp<0,05, G200 grubuna göre anlamlı değişim. K: kontrol, S: stres, İM: imipramin+stres, G1000: 1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, G500: 500 mg/kg bitki ekstresi+stres, G200: 200 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G1000: imipramin+1000 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G500: imipramin+500 mg/kg bitki ekstresi+stres, İM+G200: imipramin+200 mg/kg bitki ekstresi+stres grubu.

4.16. Bitkinin Kalitatif analizi

G. olivieri bitkisi ile yapılan kalitatif incelemenin sonuçları tablo 4.19’da özetlenmiştir.

Tablo 4.19. *G. olivieri* bitkisinin kalitatif analizi

Yapılan Kalitatif Analizler	Sonuçlar
Genel alkaloid tayini	Dragendorff reaktifi ile alkaloid tespit edilemedi.
Flavon türevi heterozitlerin tayini	%5’lik demir (III) klorür, %10’luk sodyum hidroksit ve bazik kurşun asetat ilavesiyle oluşan mavi-siyah, koyu sarı ve sarı oranj renkler ile flavon türevi heterozitlerin varlığı tespit edildi.
Flavonoid tayini	Siyanidin reaksiyonu ile oluşan turuncu renk ile flavon yapısındaki flavonoidler tespit edildi.
Antosiyan türevi heterozitlerin tayini	Kurşun asetat ilavesiyle yeşil renk oluşumu gözlenmedi ve antosiyan türevi heterozitler tespit edilemedi.
Tanen tayini	%5’lik demir (III) klorür ilavesiyle tanen varlığı tespit edildi.
Kumarin tayini	UV 366 nm’de yeşil-mavi floresans ile kumarinler tespit edildi.
İndirgeyici şeker tayini	Fehling-A ve Fehling-B çözeltileri eklenerek ısıtıldığında oluşan kırmızı renkli çökelek ile indirgeyici şekerler tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada *Gentiana olivieri*'nin antidepresan etkisi hayvan modelleri üzerinde araştırılmış olup çalışmamızda; ZYT, Açık Alan Testi ve Kronik Stres Hayvan Modelleri kullanılmıştır. Ayrıca deney sonunda sakrifiye edilen hayvanların beyin dokusundaki serotonin, dopamin, noradrenalin ve MAO-A; beyin ve karaciğer dokularındaki TBARS, SOD, GSH ile plazma kortikosteron düzeylerinin yanı sıra canlı ağırlıkdaki değişim de incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar bitkinin antidepresan aktivite gösterme potansiyeline sahip olduğunu ve imipraminle birlikte kullanıldığında yan etkileri azaltabileceğini göstermiştir.

Gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık % 15'ini yaşam süresi boyunca, % 5'ini ise son son bir yılda etkileyen depresyon birey ve toplum açısından her geçen gün daha büyük sorun haline gelmeye devam etmektedir (35). Depresyon tedavisinde kullanılan sentetik antidepresan ilaçların kardiyotoksisite, cinsel disfonksiyonlar, uyku ve iştah bozuklukları, intihar eğilimi gibi birçok istenmeyen etkileri göstermesi ve kimi zaman istenilen terapötik etkiyi göstermemesi depresyon tedavisinde daha az yan etki göstermesi beklenen tıbbi bitkilerin kullanılması düşüncesini beraberinde getirmiştir (172, 189). Depresyon konusunda bitkilerle yapılan çalışmalar incelendiğinde tıbbi bitkilerin içeriğindeki polifenoller (flavonoidler, lignanlar, fenolik asitler, kumarinler), saponinler, sapogeninler, alkaloidler, terpenler, terpenoidler, aminler ve karbonhidratlar aracılığıyla antidepresan aktivite gösterdiği görülmektedir (190). Aslan ve arkadaşları yaptıkları kantitatif analizle *G.olivieri* etanolik bitki estresinde flavonoidler, terpenler, kumarinler ve indirgeyici şekerlerin varlığını göstermişlerdir (184). Yaptığımız kalitatif analizde de flavon yapıları flavonoidler, indirgeyici şekerler, kumarinlerin ve tanenlerin varlığı belirlenmiştir. Etanolik ekstreye yapılan başka bir çalışmada gentianin ve gentianidin alkaloidlerinin yapısı ortaya konulmuştur (185). *G. olivieri*'nin sahip olduğu bu fitokimyasal içerik bize bitkinin antidepresan aktivite gösterebileceğini düşündürmüştür. Bitkinin halk ilacı olarak depresyonun da dahil olduğu mental bozuklukların tedavisinde kullanılması bu hipotezimizi güçlendirmiştir (30-32). Başka bir *Gentiana* türü olan *G. kochiana*'nın da hayvan modelleri üzerinde antidepresan etki gösterdiği, diğer bir *Gentiana* türü olan *G. lutea*'nın (sarı centiyan) MAO-A ve MAO-B inhibisyonu yaptığı bildirilmektedir (151, 153, 154). Bitkinin halk arasında kullanılması içeriğindeki aktif madde veya maddelerin antidepresan etkiden sorumlu olabileceğini düşündürmüştür, bununla beraber antidepresan aktiviteden sorumlu etkili maddeler

bilinmediğinden geniş çaplı bitki fraksiyonları verebilecek bir ekstraksiyon yöntemi olan etanol ekstresi kullanmanın bu maddeleri yakalama şansını arttıracığını düşündürmektedir. Etanolik bitki ekstresiyle yapılan başka çalışmalarda da antidepresan aktivite ZYT'deki azalan hareketsizlik süresiyle gösterilmiştir (165). Etanol ile ekstraksiyon halk arasında kullanılan bir yöntem değildir, ancak bu ekstraksiyonla flavonoidler, alkaloidler, kumarinler, fenolik asitler, tanenler, glikozidler gibi zengin fraksiyonlara ulaşmak mümkündür. Bilindiği gibi bitkisel droglarda terapötik aktiviteden sorumlu bir bileşik olabileceği gibi, çoğu zaman da terapötik etkinlik birden fazla maddenin müşterek etkisiyle meydana gelir ve bu maddelerin her biri tek başına etkisizdir. Terapötik aktivitenin bulunması durumunda ilerleyen çalışmalarda etanol etilasetat ekstraksiyonu gibi bizi daha dar fraksiyonlara götürecek yöntemler kullanılarak etkili madde veya maddelere ulaşmayı sağlayacak yöntemler kullanılabilir, ancak başlangıç aşamasında mümkün olduğunca fazla fraksiyona ulaşmamızı sağlayacak etanol ekstraksiyonun çalışmamızda kullanılması tercih edilmiştir. Bu açıdan *G. olivieri*'nin gösterdiği antidepresan aktivite yukarıda belirtilen birden fazla etkili maddenin müşterek etkisiyle meydana gelmiş olabilir.

Antidepresan araştırmalarında en sık kullanılan hayvan modeli olan ZYT kolay uygulanabilir olması hızlı ve görece güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilmekte olup ZYT'deki hareketsizlik süresinin insanlardaki depresyonu temsil ettiği ve antidepresanların bu süreyi kısalttığı ileri sürülmüştür (191, 192). Çalışmamızda da bu nedenlerle tercih ettiğimiz ZYT'de uygulanan tedaviler kontrol grubuna göre diğer tüm grupların hareketsizlik sürelerini kısaltmıştır (İM: $p < 0,001$, G1000: $p < 0,001$, G500: $p < 0,01$, G200: $p < 0,01$, İM+G1000: $p < 0,001$, İM+G500: $p < 0,001$, İM+G200: $p < 0,001$). Bununla beraber kontrol grubuna göre G200 grubu hariç diğer tüm grupların ZYT'de yüzme sürelerinin artış gösterdiği (İM: $p < 0,001$, G1000: $p < 0,001$, G500: $p < 0,05$, İM+G1000: $p < 0,001$, İM+G500: $p < 0,001$, İM+G200: $p < 0,001$); tek başına bitki ekstresi kullanılan grup hariç diğer tedavi gruplarının tırmanma sürelerinin arttığı görülmektedir (İM: $p < 0,001$, İM+G1000: $p < 0,001$, İM+G500: $p < 0,001$, İM+G200: $p < 0,001$). ZYT'de elde edilen verilerin uygulanan maddenin antidepresan aktivitesinin yanı sıra antidepresan etki mekanizması hakkında ipucu verebileceği; noradrenerjik aktivitedeki artışın hayvanlarda tırmanma davranışını arttırdığı, serotonerjik aktivite artışının ise yüzme davranışının artmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (130). TSA grubu antidepresan olan imipramin serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olduğundan

beklendiği gibi hem yüzme hem de tırmanma davranışını arttırmıştır. Bitki ekstresinin kullanıldığı gruplarda daha çok yüzme davranışının artması bitkinin serotonin üzerindeki etkisinin daha güçlü olabileceğini düşündürmektedir. Antidepresan aktivite gösteren maddelerin ZYT'deki hareketsiz kalma süresini azalttığı, yüzme ve tırmanma gibi mücadele davranışlarını arttırdığı bilinmektedir (127). Referans olarak kullandığımız imipramin diğer çalışmalarda olduğu gibi ZYT'deki hareketsizlik süresini kısaltmıştır (23, 146). Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer biçimde referans olarak kullandığımız imipramin 10 mg/kg dozda ZYT'de antidepresan etkisini göstermiştir (193). İmipraminin hareketsizlik süresini azaltma üzerindeki etkisi bitki ekstresinden daha etkili bulunmuştur; imipramin 500 ve 200 mg/kg dozlardaki bitki ekstresine göre anlamlı fark göstermektedir ($p < 0,05$ ve $p < 0,01$). *G. olivieri*'nin ZYT ile değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır ancak, Tomic ve arkadaşlarının başka bir *Gentiana* türü olan *G. kochiana* ile yaptıkları çalışmada; bitkinin ZYT'deki hareketsizlik süresini imipramine benzer şekilde azalttığını rapor etmişlerdir (151). Çalışmamızda *G. olivieri* 200 mg/kg'dan yüksek kullanıldığı tüm dozlarda ZYT'deki yüzme süresini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttırmıştır. Kullandığımız bitki ekstresinin bu etkisinin doza bağımlı olduğu görülse de farklı bitki ekstrelerinin hareketsizlik sürelerine etkileri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bitkinin farklı dozlarda imipraminle kombine kullanıldığı gruplar sadece imipramin kullanıldığı gruba göre veya birbirlerine göre hareketsizlik, tırmanma ve yüzme süresi açısından anlamlı değişim göstermemiştir. Bu sonuçlar antidepresan aktivite açısından *G. olivieri* ile imipraminin sinerjizma göstermediğini aynı zamanda imipraminin bitkiyle birlikte kullanılması durumunda antidepresan aktivitede azalmaya da yol açmayacağını göstermektedir.

Açık alan testleri daha çok hayvanların lokomotor aktivitelerini değerlendirmek için anksiyolitik aktivite araştırmalarında kullanılan testler olup aynı zamanda antidepresan araştırmalarında ZYT sonuçlarının değerlendirilmesinde de kullanılır. Amfetamin gibi psikostimulanların lokomotor aktivite artışına bağlı olarak ZYT'de yanıtıcı sonuçlar verdiği bilindiğinden bu testle birlikte sonuçların değerlendirilmesi tercih edilmiştir (131, 132). İmipraminin genellikle lokomotor aktivitede ciddi değişikliğe neden olmadığı, Dhingra ve arkadaşları 15mg/kg dozda kronik imipramin uygulamasının lokomotor aktivitede değişikliğe yol açmadığını göstermiş olup başka bir çalışmada 10 mg/kg dozda imipraminin lokomotor aktivitede değişikliğe yol açmadığı

bildirilmektedir (14, 194). Bununla birlikte imipraminin lokomotor aktivitede azalmaya yol açtığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (195). Çalışmamızda diğer birçok çalışmada olduğu gibi imipramin lokomotor aktivitede değişikliğe yol açmamıştır. Locomotor aktivite açısından grupların hiçbiri diğerine göre anlamlı değişim göstermemiş, hayvan grupları arasında çizgi geçme ve arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu veriler bize ZYT'deki sonuçların lokomotor aktivite değişiminden kaynaklanmadığını ve antidepresan aktivitenin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik stres modeli insanların günlük yaşamada maruz kaldığı stresi taklit eden bir deneysel hayvan modeli olması yönüyle önemli olup depresyon araştırmalarında özellikle kronik tedavilerin değerlendirilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır (133). Çalışmamızda kronik stres modeli sükröz tüketim miktarını, beyindeki serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterleri, MAO-A düzeyini, serum kortikosteron düzeyini ve antioksidan parametreleri değiştirerek depresif belirtiler meydana getirmiştir. Bu da kullandığımız depresyon modelinin başarılı olduğunun kanıtı olup kronik stres başka çalışmalarda da benzer bulgular ortaya koymuştur (156, 196). Çalışmamızda kronik stres modelinin hayvanların sükröz tüketim miktarını ilk haftadan çalışmanın sonuna kadar düşürdüğü K ve S grupları arasındaki anlamlı değişimden ($p<0,001$) anlaşılmaktadır. İmipramin tek başına ve kombine kullanıldığı tüm gruplarda kronik stresle azalan sükröz tüketimini arttırmış ve normal seviye yakın düzeye çekmiştir (İM: $p<0,05$, İM+G1000: $p<0,01$, İM+G500: $p<0,01$, İM+G200: $p<0,05$). İmipraminin kullanıldığı grupların S grubundan anlamlı fark göstermesi, ancak K grubuyla anlamlı fark göstermemesi bunun kanıtıdır. Başka çalışmalarda da imipraminin kronik stresle azalan sükröz tüketimini arttırdığı bildirilmektedir (196). Bitki ekstresi 1000 mg/kg dozda üçüncü haftada imipramine benzer etki meydana getirmiş olup bu durum bitkinin antidepresan etkisinin sentetik antidepresan olan imipramine göre daha geç başlayabileceğini düşündürmektedir. Sadece yüksek dozda görülen bu etkinin diğer dozlarda görülmemesi, yani S grubuna göre anlamlı farkın belirlenmesi etkinin doza bağımlı olabileceğini göstermektedir. G1000 ve G500 grupları K grubuna göre anlamlı fark göstermezken, G200 grubunun K grubuna göre anlamlı düşük bulunması da bu bilgiyi desteklemektedir. İmipraminin kombine kullanıldığı grupların tek başına kullanıldığı gruba göre anlamlı fark göstermemesi kombine

kullanımın antidepresan aktivite açısından olumlu veya olumsuz bir etki meydana getirmeyeceğini düşündürmektedir.

Hayvanların canlı ağırlık değişimleri incelendiğinde; verilerin sükröz tüketim miktarları ile paralellik gösterdiği göze çarpmakta, kronik stresten beklenen etkileri hayvanların ağırlık değişiminde gösterdiği gözlenmiş, S grubunun ağırlık ortalaması üç haftanın sonunda K grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak grupların aldıkları tedavilerin canlı ağırlıklarında meydana getirdiği değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hayvan modellerinde uygulanan antidepresan tedavilerin ağırlık üzerindeki etkileri her zaman anlamlı bulunmayabilir, başka çalışmalarda da benzer sonuçlar mevcuttur (155).

Depresyonla yakın ilişkili HPA aksı hiperaktivitesi memelilerde artan kortizol hormonuyla, rodentlerde ise kortikosteron ile kendisini gösterir (8, 197). Birçok antidepresan hiperaktivitesi artan HPA aksını normale çevirir ve bu durum antidepresan aktivitenin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (198, 199). Çalışmamızda serum kortikosteron düzeyi incelendiğinde K grubunun S grubundan anlamlı oranda düşük bulunması ($p < 0,001$) kronik stresin beklendiği gibi HPA aksında hiperaktiviteye yol açarak serum kortikosteron düzeyini arttırdığını göstermektedir. *G. olivieri* 1000 mg/kg dozda tek başına ($p < 0,05$) ve imipraminle birlikte verildiği grupların tamamında kronik stresle serum kortikosteron düzeyini anlamlı oranda azaltmış olup (İM+G1000: $p < 0,001$, İM+G500: $p < 0,001$, İM+G200: $p < 0,01$) aynı şekilde imipramin diğer çalışmalarda olduğu gibi kronik stresle artan serum kortikosteron düzeyini azaltmıştır (194). İmipraminin bu etkisi bitki ekstresinden daha yüksek bulunmuştur, ancak bu etki bitki ekstresine göre anlamlı fark göstermemiştir. Ayrıca serum kortikosteron düzeyi açısından İM grubu ile K grubu arasında anlamlı fark bulunmaması imipraminin kronik stresle artan serum kortikosteron düzeyini K grubu gibi normale indirdiğini göstermektedir. Ayrıca imipraminin bitkiyle birlikte kullanıldığı gruplardaki serum kortikosteron düzeyinin tek başına kullanıldığı gruba göre anlamlı fark göstermemesi bu parametre açısından kombine kullanımın olumlu veya olumsuz etki yapmayacağını düşündürmektedir. Bitkisel kaynaklı bileşiklerden ginsenoidler ve beta karoten gibi maddelerle yapılan çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde HPA aksının hiperaktivitesine bağlı olarak artan serum kortikosteron düzeyini anlamlı oranda azaltmıştır (14, 156).

MAO enzimi antidepresan araştırmalarının önemli parametrelerinden biri olup çalışmalar genel olarak selektif MAO-A inhibitörlerinin ve nonselektif MAO inhibitörlerinin depresyon, anksiyete ve panik bozukluklarda etkili biçimde kullanılabileceğini göstermiştir (6). Biyojenik amin hipotezine göre serotonin, dopamin, noradrenalin gibi monoaminlerin yanı sıra MAO aktivasyonu depresyonun patogenezinde rol oynamaktadır (200). Çalışmamızda beyin MAO-A düzeyi incelendiğinde S grubunun MAO-A düzeyinin K grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması ($p<0,001$) kronik stresin bu enzim seviyesini arttırdığını göstermektedir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MAO aktivitesi kronik stresle birlikte artış göstermiş, Suanzaorenhehuan formülasyonu ve fluoksetin ile kronik stresin yol açtığı bu artış tersine çevrilebilmiştir (164). İmipramin ve beta karoten tedavisi de benzer sonuçlar vermiştir (14). Qing-Qiu ve arkadaşları *Paeonia lactiflora* bitki kökünden elde edilen total peony glikozidlerinin kronik stresle artan MAO-A ve MAO-B düzeyini azalttığını göstermiştir (201). Çalışmamızda *G. olivieri* 1000 mg/kg dozda tek başına ($p<0,05$) ve imipraminle birlikte verildiği grupların tamamında (İM+G1000: $p<0,001$, İM+G500: $p<0,001$, İM+G200: $p<0,001$) kronik stresle artan MAO-A düzeyini anlamlı oranda azaltmış, ayrıca beyin MAO-A düzeyi açısından İM grubu ile K grubu arasında anlamlı fark bulunamaması imipraminin kronik strese bağlı artan MAO-A enzim düzeyini K grubu gibi normal düzeye çektiğini göstermiştir. Ayrıca imipraminin bitkiyle birlikte kullanıldığı gruplardaki beyin MAO-A düzeyinin tek başına kullanıldığı gruba göre anlamlı fark göstermemesi bu parametre açısından kombine kullanımın pozitif veya negatif etki yapmayacağını düşündürmektedir.

Depresyon fizyopatolojisinde MSS'deki nörotransmitterlerin kilit rol oynadığı bilinmekte ve bu nörotransmitterlerden serotonin, noradrenalin ve dopaminin düzeyindeki azalmanın depresyonla yakın ilişkisi olduğu savunulmaktadır (202). Antidepresan ilaçların birçoğu etkisini nörotransmitter mekanizmaları üzerinden gösterirken serotoninin bu nörotransmitterler arasında major rolü oynadığı ileri sürülmektedir (49). İntihar girişiminde bulunan bazı hastaların BOS'larında serotoninin metabolitinin (5-Hidroksi indol asetik asit) düşük oranda bulunması bu nörotransmitterin depresyondaki rolünü ortaya koymaktadır (47, 48). Beyinde serotonin düzeyinin azalması ile depresyon arasında güçlü ilişki olduğu ileri sürülmekte ve antidepresan ilaçların yanı sıra birçok bitkisel ekstre antidepresan etkisini serotonerjik yollar üzerinden göstermektedir (203, 204). Çalışmamızda beyin serotonin düzeyi

incelendiğinde S grubunun K grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olması ($p<0,001$) kronik stresin depresyon patogenezinde önemli rol oynayan bir nörotransmitter olan serotonin düzeyini beyinde azalttığını göstermektedir. Bitki stresinin 200 mg/kg hariç tüm dozlarda tek başına ve imipraminle birlikte verildiği grupların tamamında beyin serotonin düzeyini S grubuna göre anlamlı derecede arttırması bitkinin kronik stresle azalan beyin serotonin düzeyini arttırdığını göstermektedir (G1000: $p<0,001$, G500: $p<0,05$, İM+G1000: $p<0,001$, İM+G500: $p<0,001$, İM+G200: $p<0,001$). Bitkinin serotonin düzeyini doza bağımlı olarak arttığı görülse de farkı dozlardaki bitki ekstresinin kullanıldığı gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca İM+G1000, İM+G500 ve İM+G200 gruplarında beyin serotonin düzeyinin İM grubuna göre anlamlı farklılık göstermemesi bitkinin sentetik antidepresanla birlikte kullanılmasının bu parametre açısından ciddi farklılık oluşturmayabileceğini göstermektedir. İM grubunun beyin serotonin düzeyinin S grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunması ($p<0,001$) imipraminin kronik stresle azalan beyin serotonin düzeyini beklendiği gibi arttırdığını göstermektedir. K grubunun beyin serotonin düzeyinin İM, G1000, İM+G1000, İM+G500 ve İM+G200 gruplarına göre anlamlı fark göstermemesi bu grupların aldıkları tedavilerin kronik stresin meydana getirdiği serotonin düzeyindeki azalmayı normal düzeye yakın seviyeye getirebileceğini göstermektedir.

Noradrenerjik sistemin depresyon patolojisinde rol oynadığı ve MSS'deki noradrenalin seviyesinin depresyonlu hastalarda düşük bulunduğu bilinmektedir (205). Noradrenerjik sistemi etkileyen bileşikler, SNRI ve MAO inhibitörü ilaçlar depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (206). Preklinik çalışmalar α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörlerin bu bileşiklerin antidepresan etkilerine aracılık edebileceğini göstermiştir (53, 54). Çalışmamızda beyin noradrenalin düzeyi incelendiğinde S grubunun K grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olması ($p<0,001$) kronik stresin depresyon patogenezinde önemli rol oynayan bir diğer nörotransmitter olan noradrenalin düzeyini beyinde azalttığını göstermektedir. Bitki ekstresinin 1000 mg/kg dozda tek başına ($p<0,001$) ve imipraminle birlikte verildiği grupların tamamında (İM+G1000: $p<0,001$, İM+G500: $p<0,001$, İM+G200: $p<0,01$) beyin noradrenalin düzeyini S grubuna göre anlamlı derecede arttırması bitkinin kronik stresle azalan beyin noradrenalin düzeyini çeşitli dozlarda arttırabileceğini göstermektedir. Bitkinin noradrenalin düzeyini doza bağımlı olarak arttığı görülse de farkı dozlardaki bitki ekstresinin kullanıldığı gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak G1000 grubu S grubundan anlamlı fark gösterirken

G200 ve G500 grubunun göstermemesi etkinin doz bağımlı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca İM+G1000, İM+G500 ve İM+G200 gruplarında beyin noradrenalin düzeyinin İM grubuna göre anlamlı farklılık göstermemesi bitkinin sentetik antidepresanla birlikte kullanılmasının bu parametre açısından ciddi farklılık oluşturmayabileceğini göstermektedir. İM grubunun beyin noradrenalin düzeyinin S grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunması ($p<0,001$) imipraminin kronik stresle azalan beyin noradrenalin düzeyini beklendiği gibi arttırdığını göstermektedir.

Dopaminerjik sistemin depresyon fizyopatolojisinde rol oynadığını gösteren bir dizi çalışma mevcuttur (207). Her ne kadar antidepresan ilaçların etkilerini serotonerjik ve noradrenarjik sistemler üzerinden gösterdiği ileri sürülse de bazı çalışmalar dopaminerjik yolların depresyon patolojisinde rol oynadığını ve depresyonda MSS'deki dopamin düzeyinin azaldığını göstermiştir (208). D₂ reseptör agonistlerinin antidepresan etki gösterebileceği klinikte gösterilmiştir (58). Dopamin seviyesinin aşırı artması psikoz ve maniye eğilimi artırırken azalması ise depresif belirtilere yol açmaktadır (4, 57). Çalışmamızda beyin dopamin düzeyi incelendiğinde S grubunun K grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olması ($p<0,01$) kronik stresin depresyon patogenezinde rol oynayan dopamin düzeyini beyinde azalttığını göstermektedir. Bitki ekstresinin tek başına kullanıldığı gruplarda dopamin seviyesinin S grubunda arttığı görülse de bu artışın anlamlı bulunmaması *G. olivieri*'nin dopaminerjik sistem üzerinde etkisinin sınırlı olabileceğini göstermekte olup, ayrıca İM+G1000, İM+G500 ve İM+G200 gruplarında beyin dopamin düzeyinin İM grubuna göre anlamlı farklılık göstermemesi bitkinin sentetik antidepresanla birlikte kullanılmasının bu parametre açısından ciddi farklılık oluşturmayabileceğini teyit eder. İM grubunun beyin dopamin düzeyinin S grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunması ($p<0,01$) imipraminin kronik stresle azalan beyin dopamin seviyesini yükselttiğini göstermektedir. K grubunun beyin dopamin düzeyinin İM, İM+G1000, İM+G500 ve İM+G200 gruplarına göre anlamlı fark göstermemesi bu grupların aldıkları tedavilerin kronik stresin meydana getirdiği dopamin düzeyindeki azalmayı normale yakın seviyeye getirebileceğini göstermektedir.

Bu veriler *G. olivieri*'nin, depresyon fizyopatolojisinde rol oynayan iki önemli nörotransmitter olan serotonin ve noradrenalin düzeyini beyinde arttırıcı yönde etki ederek antidepresan etki göstermesine aracılık etmiş olabileceğini düşündürmüştür. *C. longa* (zerdeçal), *Magnoliae officinalis*, *Zingiber officinale* (zencefil) gibi birçok tıbbi

bitkinin antidepresan etkisine de bu mekanizmaların aracılık ettiği düşünülmektedir (155, 162).

Depresyon-oksidatif stres ilişkisini birçok çalışma ortaya koymuş; depresyonlu hastalarda oksidatif stresin arttığı plazma antioksidan havuzunun azalması ve artan lipid peroksidasyonu ile gösterilmiştir (10). Ayrıca prelinik çalışmalar antioksidanların antidepresan aktivite gösterebileceğini ortaya koymuş, C vitamini, rosmarinik asit ve kafeik asit gibi antioksidan özelliği güçlü olan maddelerin yaygın olarak kullanılan fluoksetin ve imipramin gibi ilaçlara benzer antidepresan aktiviteyi daha az yan etkiyle gösterebileceği belirtilmiştir (11-13). Dhingra ve arkadaşları hayvanlarda kronik stres modelinin plazma nitrit seviyesini ve beyin MDA seviyesini arttırdığını, beyin GSH seviyesini azalttığını göstermiş ve güçlü antioksidan aktivite gösteren beta-karotenin bu özelliği sayesinde 100 mg/kg dozda uygulandığında 15 mg/kg imipramine benzer antidepresan etki gösterdiğini ispatlamıştır (14). Başka bir çalışmada kronik stres modelinin farelerde lipid peroksidasyonunu arttırdığı, GSH düzeyini ve endojen antioksidan enzim düzeyini azalttığı gösterilerek depresyonun oksidatif hasarla ilişkisi ortaya koyulmuş ve sesamolün antioksidan etkisi sayesinde bu parametreleri düzelterek antidepresan etki gösterdiği rapor edilmiştir (209).

Oksidatif stresin başta DNA hasarı olmak üzere telomer kısalması, endotelial disfonksiyonlar gibi bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Bipolar bozukluk gösteren hastaların kan hücrelerindeki DNA hasarının hastalık semptomlarıyla korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (210). SOD, MDA, CAT ve nitrik oksit gibi antioksidan parametrelerin oksidatif stresle bozulduğu depresyonlu hastalarda gösterilmiş olup antioksidanların depresyonun semptomları üzerindeki olumlu etkileri bazı klinik çalışmalarla da gösterilmiştir. N-asetil sisteinin bipolar bozukluk gösteren hastaların depresif semptomlarını düzelttiği belirtilmiştir (211, 212). Antioksidanlarla sentetik antidepresanların birlikte kullanıldığında terapötik etkilerin artabileceğini ve yan etkilerini azalabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. *Ginkgo biloba* ekstresinin venlafaksinin yol açtığı beyin hasarını azalttığının sıçan modellerinde gösterilmesi, obsesif kompulsif bozukluk gösteren hastaların tedavisinde N-asetil sisteinin fluvoksaminin terapötik etkisini arttırması bu çalışmalara örnek olarak gösterilebilir (28, 213). Antioksidanların hangi mekanizmayla antidepresan aktivite gösterdiği tam olarak bilinmese de sinaptik boşluktaki serotonin ve noradrenalin düzeyini sentetik antidepresanlara benzer biçimde yükseltmelerinin bu etkilerinde rol

oyunabileceği düşünülmektedir (11). Çalışmamızda kullandığımız bitkinin antioksidan aktivite gösterdiği bilinmekte olup *G. olivieri*'nin antioksidan etkisi ratlarda karbon tetraklorürle indüklenen karaciğer hasarına karşı gösterilmiş ve bu etkide bir flavonoid olan izoorientin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (182). Bu açıdan bakıldığında *G. olivieri*'nin antioksidan etkisi antidepresan aktiviteye katkı sağlamış olabilir.

Beyin dokusu vücuttaki tüm oksijenin yaklaşık % 20'sini tükettiği için oluşan reaktif oksijen türlerinden (ROS) bu doku önemli ölçüde etkilenmektedir (214). ROS'un neden olduğu artan lipid peroksidasyonunun önemli göstergelerinden biri TBARS düzeyidir. Depresyon semptomlarının oksidatif stresle artan lipid peroksidasyonu ile kendisini gösterdiği çalışmalarla belgelendirilmiş olup, (10, 215) otopside beyinde özellikle anterior singulat bölgesinde lipid peroksidasyonunun arttığını raporlamaktadır (216). Beyin hücrelerinin en önemli serbest radikal yakalayıcı mekanizmalarından biri olan GSH seviyesi depresyon ve çeşitli nörolojik bozukluk gösteren hastaların beyin dokularında düşük bulunmuştur (217, 218). Depresif hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan limbik sistem, frontal korteks ve hipokampus oksidatif strese karşı oldukça duyarlı olup ROS'den olumsuz etkilenmektedir (219). Başta hipokampal primidal nöronlar olmak üzere birçok nöronal bölgeden sentezlenen SOD süperoksitlerin selüler metabolizasyonunda rol oynadığı için kilit öneme sahip enzimdir (220). Strese maruz kalan hayvanlarda beyin SOD düzeyinin düşük bulunduğu ve antidepresanların kronik uygulanmasının bu durumu düzelttiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (221, 222). Başka bir çalışmada kronik stresin farelerde SOD, CAT ve GSH düzeyini azalttığı ve Shudihuang ile yapılan antioksidan tedavinin bu parametreleri düzelterek antidepresan etki gösterdiği belirtilmiştir (223). Çalışmamızda beyin dokusu incelendiğinde S grubunun TBARS düzeyinin K grubuna göre anlamlı düzeyde arttırdığı ($p<0,01$) görülmektedir. Bu durum kronik stresin beklendiği gibi lipid peroksidasyonunu arttırdığının işaretidir. *G. olivieri* 200 mg/kg hariç tüm dozlarda tek başına ve imipraminle birlikte verildiği grupların tamamında kronik stresle artan TBARS düzeyini anlamlı oranda azaltmıştır (G1000: $p<0,001$, G500: $p<0,05$, İM+G1000: $p<0,001$, İM+G500: $p<0,001$, İM+G200: $p<0,05$). İM grubunda beyin TBARS düzeyinin S grubuna göre anlamlı fark göstermemesi imipramin kronik stresle artan lipid peroksidasyonunu önleyemediğini göstermektedir, ancak bitki ekstresiyle birlikte kullanıldığında S grubuna göre anlamlı azalma göstermesi bitkinin sentetik

antidepresanla birlikte kullanılmasının oksidatif hasara karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

S grubunun beyin GSH düzeyinin K grubuna göre anlamlı düzeyde azalması ($p<0,001$) kronik stresin antioksidan havuzunu azaltıcı yönde etki yaptığını göstermektedir. Bitki ekstresinin 200 mg/kg hariç tüm dozlarda tek başına ve imipraminle birlikte verildiği tüm gruplardaki GSH düzeyinin S grubundan anlamlı derecede yüksek bulunması (G1000: $p<0,001$, G500: $p<0,05$, İM+G1000: $p<0,001$, İM+G500: $p<0,001$, İM+G200: $p<0,05$) bitkinin antioksidan özelliği sayesinde kronik stresin yol açtığı antioksidan havuzu boşaltıcı etkiyi önlediğini göstermiştir. Ayrıca İM+G1000, İM+G500 ve İM+G200 gruplarında beyin GSH düzeyinin K grubuna göre anlamlı artış gösterirken İM grubuna göre anlamlı artış göstermemesi bitkinin sentetik antidepresanla birlikte kullanılmasının oksidatif hasara karşı koruyucu etkiyi yaptığını ve kombine kullanımın avantaj sağladığını göstermektedir.

S grubunun beyin SOD düzeyinin K grubuna göre anlamlı düzeyde azalması ($p<0,01$) kronik stresin antioksidan enzimlerin de azalmasına yol açtığını göstermektedir. Bitki estresinin 200 mg/kg hariç tüm dozlarda tek başına veya imipraminle birlikte verildiği tüm gruplarda beyin SOD düzeyini S grubuna göre anlamlı derecede yükseltmesi (G1000: $p<0,001$, G500: $p<0,05$, İM+G1000: $p<0,001$, İM+G500: $p<0,001$, İM+G200: $p<0,05$) bitkinin kronik stresin yol açtığı SOD düzeyindeki azalmayı tersine çevirdiğini göstermektedir. Ayrıca İM ve G200 grupları beyin SOD düzeylerinin K grubuna göre anlamlı fark göstermezken birlikte kullanıldığında SOD düzeyini anlamlı arttırmaları dikkat çekici olup kombine kullanımın avantajını ortaya koymaktadır. İM grubunun beyin SOD düzeyinin S grubuna göre anlamlı fark göstermemesi imipraminin beyinde stresle azalan antioksidan enzimleri arttırmadığını göstermektedir. Kumar ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer biçimde kronik stres modelinin hayvanlarda oksidatif stresi arttırdığını ve sesamol ile yapılan antioksidan tedaviyle bunun tersine döndüğünü rapor etmişlerdir (209).

Kronik stres modeliyle yapılan başka bir çalışmada benzer sonuçlar elde edildiği ve referans olarak kullanılan imipraminin bizim çalışmamızda olduğu gibi beyin GSH düzeyini arttırdığı, beyin MDA ve plazma nitrit düzeyini azalttığı görülmüştür. Krass ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hayvan modelleri üzerinde 15 mg/kg dozda

imipraminin depresyonla artan nitrit/nitrat düzeyini azalttığını göstermişlerdir (224). Peng ve arkadaşları lipopolisakkaritle indüklenen hipokamapal hücrelerin apoptozisinin imipraminin nöroprotektif etkisi sayesinde önlenebildiğini göstermişlerdir (225). Bu verilerin aksine imipramin 20 mg/kg dozda lipopolisakkaritle indüklenen oksidatif strese karşı kullanıldığında beyin GSH düzeyini azaltmış, beyin MDA ve plazma nitrik oksit düzeyini arttırmış, ancak 10 mg/kg dozunda kullanıldığında ise bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe yol açmamıştır (226). Çelişki gibi görünen bu durum çeşitli nedenlerden kaynaklanmış olabilir. Şöyle ki 20 mg/kg gibi yüksek dozlarda imipraminin kullanılması oksidatif hasara yol açmış olabilir. Ayrıca imipraminin akut ve kronik etkileri farklı olabilmektedir: İnsan monosit U-937 hücrelerinde yapılan çalışmalar imipraminin antioksidan enzimlerle ilişkili mRNA sentezini kısa süreli uygulamayla azaltırken, uzun süreli uygulamayla arttırdığını göstermiştir (227). Sonuç olarak imipraminin beyindeki antioksidan parametreler üzerindeki etkisi tartışmalı olup çalışmamızda belirgin antioksidan etki göstermediği tespit edilmiştir.

Depresyonun oksidatif stresi sadece beyinde değil karaciğerde de arttırdığı hayvan modelleri ile gösterilmiştir (228). Antidepresanların karaciğerdeki etkilerini hayvan modellerinde inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcut olup çalışmalar daha çok beyin dokusunda yoğunlaşmıştır. Antidepresanların kronik kullanımında hepatotoksisite sorunuyla karşılaşılması karaciğer üzerinde yapılan çalışmaları önemli kılmaktadır (112, 113). Karaciğer dokusunda yapılan bazı çalışmalar antidepresan ilaçların antioksidan etki gösterebileceğini ortaya koymuştur: Fluoksetin gibi antidepresan ilaçların depresyonun yol açtığı karaciğerdeki oksidatif strese karşı koruyucu etki yaptığı belirlenmiştir (228). İmipramin ise karaciğerde oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu arttırmış SOD düzeyini değiştirmemiştir (229).

Karaciğer dokusu incelendiğinde S grubunun TBARS düzeyi K grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması ($p < 0,001$) kronik stresin lipid peroksidasyonunu arttırdığının göstergesidir. *G. olivieri* tüm dozlarda tek başına ve imipraminle birlikte verildiği grupların tamamında kronik stresle artan TBARS düzeyini anlamlı oranda azaltmıştır (G1000: $p < 0,01$, G500: $p < 0,05$, G200: $p < 0,05$, İM+G1000: $p < 0,01$, İM+G500: $p < 0,001$, İM+G200: $p < 0,05$). Ayrıca karaciğer TBARS düzeyi açısından İM grubu ile S grubuna arasında anlamlı fark bulunamaması imipramin kronik strese bağlı lipid peroksidasyonunu karaciğerde önleyemediğini göstermektedir. Bununla birlikte

imipraminin bitkiyle birlikte kullanıldığı gruplarda karaciğer TBARS düzeyinin S grubuna göre anlamlı azalma göstermesi dikkat çekici olup bitkinin sentetik antidepressanla birlikte kullanılmasının oksidatif hasara karşı hepatoprotektif olabileceğini göstermektedir.

S grubunun karaciğer GSH düzeyinin K grubuna göre anlamlı düzeyde azalması ($p<0,01$) kronik stresin antioksidan savunma mekanizmalarını azalttığını göstermektedir. Bitki estresinin 200 mg/kg hariç tüm dozlarda ve imipraminle birlikte kullanıldığı tüm gruplardaki karaciğer GSH düzeyinin S grubundan anlamlı derecede arttırması (G1000: $p<0,001$, G500: $p<0,05$, İM+G1000: $p<0,001$, İM+G500: $p<0,001$, İM+G200: $p<0,05$) bitkinin kronik stresle azalan antioksidan mekanizmaları kuvvetlendirebileceğini göstermektedir. İM grubunun karaciğer GSH düzeyinin S grubuna göre anlamlı fark göstermemesi imipraminin kronik stresle azalan GSH düzeyini normal seviyeye çeviremediğini göstermektedir. Bununla birlikte imipramin bitki ekstresiyle birlikte kullanıldığında karaciğer GSH düzeyi S grubuna göre anlamlı artış göstermiş ve K grubuna yakın bir seviyeye çıkmıştır. Bu durum ilaçla birlikte bitki ekstresi verilmesinin oksidatif hasara karşı koruyucu etki yaptığının başka bir kanıtıdır.

S grubunun karaciğer SOD düzeyinin K grubuna göre anlamlı düzeyde azalması ($p<0,01$) kronik stresin karaciğer dokusunda da antioksidan enzimlerin azalmasına yol açtığını göstermektedir. Bitki estresinin 1000 mg/kg dozda tek başına veya imipraminle birlikte verildiği grupta karaciğer SOD düzeyini S grubuna göre anlamlı derecede arttırması (G1000: $p<0,001$, İM+G1000: $p<0,001$) bitkinin kronik stresin yol açtığı karaciğer SOD enzimi düzeyindeki azalmayı tersine çevirebileceğini göstermektedir. Bitkinin farklı dozlarda kullanıldığı gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması karaciğer dokusunda bu parametre açısından etkinin dozdan bağımsız olabileceğini de göstermektedir. Ayrıca tek başına imipraminin kullanıldığı grubun karaciğer SOD düzeyi S grubuna göre anlamlı fark göstermezken bitkiyle birlikte kullanıldığı grubun S grubuna göre anlamlı farklılık göstermesi imipraminin kronik stresle azalan SOD düzeyini arttırmada yetersiz kaldığını, kombine kullanımın ise bu parametre açısından olumlu etkiler meydana getirebileceğinin kanıtıdır.

1957'den beri kullanılan dibenzadiazepin türevi trisiklik antidepressan olan imipramin günümüzde hala yılda 1 milyonun üzerinde reçetelenme sayısına sahip olup erişkinlerin yanı sıra çocuklarda enürezis nokturna tedavisinde de kullanılmakta ve uzun

sürelî tedavilerde hastaların % 20'sinde karaciğer disfonksiyonları görülmektedir (112, 230). Özellikle uzun süreli imipramin kullanımında meydana gelen hepatotoksisite çalışmamızın yaklaşık bir ay sürmesi nedeniyle belirgin şekilde görülmemiş olabilir, ancak bitki ekstresinin karaciğer üzerindeki koruyucu etkileri önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da görülmektedir (182). Karaciğer üzerindeki tüm bu oksidatif stres parametreleri ile ilgili veriler *G. olivieri*'nin imipraminle birlikte kullanılmasının tek başına imipramin kullanılmasına göre daha yararlı olabileceğini ve imipramine bağlı hepatotoksisiteyi önleyebileceğini göstermektedir.

Depresyon modellerinde kullanılan hayvanın cinsiyeti ve türü modelin güvenilirliği açısından önemlidir. Dişi hayvanların hormonal değişimlerinin antidepresan aktiviteyi etkileyerek hatalı sonuçlar verme ihtimalinden dolayı çalışmamızda erkek hayvanlar kullanılmıştır. *Sprague-Dawley* türünün antidepresanlara cevap verme açısından *Wistar-Kyoto* gibi türlerden daha duyarlı olması, ayrıca bu türün depresyon modellerinde yanıltıcı sonuçlar verme ihtimalinin düşük olması nedeniyle çalışmamızda kullanılması tercih edilmiştir (192, 231, 232).

Çalışmamızda kullandığımız ZYT bir haftalık tedaviden sonra yapılarak uyguladığımız tedavilerin akut etkileri incelenmiş; kronik stres modeli ise üç hafta sürmüş ve tedavilerin kronik etkileri değerlendirilmiştir. *G. olivieri*, imipramin ve bunların birlikte kullanılması hem akut hem kronik tedaviyle antidepresan etki göstermiştir.

Antidepresan ilaçların hasta uyuncu açısından genellikle oral yolla alınması tercih edildiğinden çalışmamızda bu uygulama yolu tercih edilmiştir. Değişik uygulama yolları biyoyararlanım ve metabolizasyonu etkileyerek farklı sonuçlar verebilir. Bitkilerle yapılan çalışmalarda en çok karşılaşılan sorunlardan biri de standardizasyon problemidir. Bitkinin yetiştiği coğrafi konum, toplandığı mevsim, yetiştiği toprağın özellikleri, çalışmada kullanılan kısmı (çiçek, yaprak, kök vs.), kurutma tekniği, nem, hava sıcaklığı gibi pek çok faktör bitkinin farmakolojik etkisinden sorumlu aktif madde veya maddelerin kompozisyonunda farklılıklar meydana getirebilmektedir. Bu açıdan çalışmamız farmakolojik etki araştırılması, doz-etki ilişkisi, kombine kullanım ve toksisite araştırılması ile sınırlıdır. Antidepresan etki potansiyeline sahip bu bitkinin etkili bileşiklerinin izole edilmesi, standardizasyonu sonrası yapılacak çalışmalar *G. olivieri*'nin etkisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Yapılan çalışmalar depresyonlu hastaların yaklaşık % 30'unun monoterapiye cevap vermediğini gösterdiğinden kombine tedavi stratejileri önem kazanmıştır (233). Özellikle tedaviye dirençli depresyonda ön plana çıkan kombine tedavi stratejileri ile daha az yan etkiyle terapötik etkinin artırılması ve ilacın çekilme semptomlarının azaltılması hedeflenmektedir (234). Ancak serotonin sendromu gibi ciddi riskler kombine ilaç kullanımının önündeki en büyük engellerdendir (84). Bununla birlikte sentetik ilaç ve bitkinin birlikte kullanıldığı bazı çalışmalar da mevcuttur: *Ginkgo biloba* ekstresinin venlafaksinin yol açtığı beyin hasarını azalttığının sıçan modellerinde gösterilmesi buna örnek gösterilebilir (28). Yapılan klinik çalışma lavanta tentürünün imipraminin antidepresan etkisini arttırdığını ve birlikte kullanıldığında tedavinin olumlu etkilerinin daha kısa sürede ortaya çıktığını, antikolinerjik yan etkilerin azaldığını ancak baş ağrısı şikayetlerinin arttığını göstermiştir (25). Başka bir klinik çalışmada *Crocus sativus* (safran) stigmalarından elde edilen krosin kapsülü fluoksetin, sertralin veya sitalopramla tedavi gören major depresif hastalara 4 hafta boyunca verilmiş ve krosinin her üç antidepresanın terapötik etkisini arttırdığı BDI, GHQ ve BAI değerlendirmeleri ile gösterilmiştir (147). Çalışmamızda *G. olivieri*'nin imipraminle birlikte kullanılmasının ZYT, sürkoz tüketim testi, beyin MAO-A ve nörotransmitter düzeylerine etkileri incelendiğinde antidepresan aktivite açısından bir sinerjizma meydana gelmediğini görmekteyiz, ancak karaciğer ve beyindeki oksidatif stres parametreleri bitkinin antioksidan etkisiyle imipraminin yan etki ve toksik etkilerini önleyebileceğini göstermektedir. Kronik stresle karaciğerde bozulan oksidatif stres parametreleri bitki eksresiyle normale dönerken imipramin böyle bir etki yapmamış, ancak bitkiyle birlikte kullanıldığında bu parametreler normale dönmüştür.

Depresyon konusunda tıbbi bitkilerle yapılan çok sayıda in vitro, prelinik ve klinik çalışmalar mevcuttur. İn-vitro çalışmalar her ne kadar bitkinin farmakolojik etkisi hakkında fikir verse de in-vivo ortamda gerçekleşen metabolizasyon ve farmakokinetik parametrelerin etkisi göz ara edilmemeli, in-vitro çalışmalar in-vivo bulgularla desteklenmelidir. Birçok bitki için in vitro çalışmalar ve deneysel hayvan modelleriyle gösterilen antidepresan aktivite mevcutken bunların klinik kullanımlarına dair veri bulunmamaktadır. Bitkisel kaynaklı ilaçların etkili ve güvenli kullanılabilmesi için bu alanda yapılan klinik çalışmalara bakıldığında ise elde edilen verilerin yetersiz kaldığı görülmektedir. Konuya bu açıdan yaklaşırken sarı kantaronu (*H. Perfaratum*) diğer bitkilerden farklı tutmak gerektiği kanaatindeyiz; zira bu bitki ile yapılan çalışmalar

bitkisel ilacın kullanım dozu, endikasyonlar, yan etkiler ve etkileşimler gibi konularda önemli veriler sunmaktadır (143). Bununla birlikte genel anlamda tıbbi bitkilerin depresyon tedavisinde kullanılabilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca tıbbi bitkilerin birer ilaç gibi değerlendirilip; besin etkileşimleri, ilaç etkileşimleri, hastalıklarla etkileşimleri, advers etkiler ve toksisite açısından incelenmesinin klinikte güvenli biçimde kullanılabilmesi için önemli olduğu kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu çalışmada halk ilacı olarak kullanılan *G. olivieri*'nin antidepresan etkisi incelenmiş ve bitkinin halk ilacı olarak kullanımının bilimsel verilerle örtüştüğü sonucuna varılmıştır.

Bitki ekstresinin ZYT'de hareketsizlik süresini azaltması ve yüzme sürelerini arttırması *G. olivieri*'nin akut kullanımının antidepresan etki potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Kronik stres modelinde hayvanların azalan sükröz tüketiminin bitki ekstresi uygulanmasıyla artış göstermesi *G. olivieri*'nin kronik kullanımının da antidepresan etki meydana getirebileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuçlar *G. olivieri*'nin antidepresan etkisinin doza bağımlı olabileceğini göstermekte olup, bitkinin muhtemel antidepresan etki mekanizmasının beyindeki serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin düzeyini arttırmak, MAO düzeyini azaltmak ve HPA eksenini modüle etmek olabileceği kanıtlanmıştır.

Biyokimyasal parametrelerden beyin ve karaciğer dokularındaki TBARS, SOD ve GSH düzeyleri *G. olivieri*'nin kronik stresin beyin ve karaciğer dokularında meydana getirdiği oksidatif hasarı önleyebileceğini göstermektedir. Bitki ekstresinin kullanıldığı tüm gruplarda toksik etkiye veya olumsuz bir duruma rastlanmaması ile *G. olivieri* etanolik ekstresinin 1000 mg/kg/gün doza kadar güvenle kullanılabilirliğini sonucuna varılmıştır.

Elde edilen veriler *G. olivieri*'nin imipraminle birlikte kullanılması durumunda antidepresan etki açısından sinerjizma veya olumsuz bir etkiyi muhtemelen göstermeyeceğini, ancak imipraminin tek başına kullanılmasına kıyasla karaciğer dokusunda oksidatif stresi azaltarak, başta hepatotoksite olmak üzere karaciğerle ilgili istemeyen etkileri önleyebileceğini ve diğer hepatotoksik ilaçlarla tedavide hepatoprotektif etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Bitkinin yetiştiği coğrafi konum, toplandığı mevsim, yetiştiği toprağın özellikleri, kullanılan kısım, kurutma tekniği, nem, hava sıcaklığı gibi pek çok faktör çalışma sonuçlarını etkileyebileceği için farmakolojik etkiden sorumlu etkili madde veya maddelerin izolasyonu ve standardize edilmesi önem arz etmektedir. *G. olivieri*'nin depresyon tedavisinde kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bununla birlikte hala üzerinde çalışma yapılmamış, aydınlatılmamış halk ilaçları bulunmaktadır. Bitkinin halk ilacı olarak kullanılıyor olmasını bir ön bilgi olarak kabul edip bilimsel çalışmaları bu alana yöneltmek hem halk ilaçlarının aydınlatılması, hem de bunların modern tıbbın kullanımına sunulması açısından önemlidir. Etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanan tıbbi bitkilerin standardize edilerek uygun farmasötik formülasyonlar halinde kullanıma sunulmasının depresyon tedavisi konusunda bilim dünyasına ve insanlığa önemli kazanımlar sağlayacağı kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. *NeuroRx* 2005, 2: 590-611.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997, 349: 1498-504.
3. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011, 9: 90.
4. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. 2th ed. Cambridge University Press, 2000: 154-197, 373-80.
5. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, Paykel E, Versiani M, Racagni G. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002, 12: 461-75.
6. Stahl SM, Felker A. Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectr* 2008, 13: 855-70.
7. Vrshek-Schallhorn S, Doane LD, Mineka S, Zinbarg RE, Craske MG, Adam EK. The cortisol awakening response predicts major depression: predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychol Med* 2013, 43: 483-93.
8. Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians* 1999, 111: 22-34.
9. Maric NP, Adzic M. Pharmacological modulation of HPA axis in depression new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatr Danub* 2013, 25: 299-305.
10. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, Christophe A. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 2000, 58: 241-6.
11. Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants-Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid Med Cell Longev* 2010, 3: 228-37.
12. Takeda H, Tsuji M, Inazu M, Egashira T, Matsumiya T. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. *Eur J Pharmacol* 2002, 449: 261-7.
13. Zafir A, Ara A, Banu N. In vivo antioxidant status: a putative target of antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33: 220-8.
14. Dhingra D, Bansal Y. Antidepressant-like activity of beta-carotene in unstressed and chronic unpredictable mild stressed mice. *J Func Foods* 2014, 7: 425-34.
15. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003, 326: 1014.
16. Zhang XF, Wu L, Wan DJ, Liu RZ, Dong Z, Chen M, Yu SY. Evaluation of the efficacy and safety of vilazodone for treating major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015, 11: 1957-65.

17. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015, 4: 21.
18. Asnis GM, Henderson MA. Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015, 11: 125-35.
19. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults. *Adv. Data* 2004, 343: 1–19.
20. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs* 2003, 17: 539-62.
21. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr* 2007, 157: 315-9.
22. Dang H, Chen Y, Liu X, Wang Q, Wang L, Jia W, Wang Y. Antidepressant effects of ginseng total saponins in the forced swimming test and chronic mild stress models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33: 1417-24.
23. Fiebich B, Knörle R, Weiss G, McGregor G. In vitro and in vivo evidence of synergy between Hypericum and Passiflora in antidepressant pharmacological models. *Planta Med* 2010, 76: 664.
24. Sassoui D, Seridi R, Azin K, Usai M. Evaluation of phytochemical constituents by GC-MS and antidepressant activity of Peganum harmala L. seeds extract. *Asian Pac J Trop Dis* 2015, 5: 971-4.
25. Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moin M, Khani M, Jamshidi AH, Baghalian K, Taghizadeh M. Comparison of Lavandula angustifolia Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27: 123-7.
26. Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of Humulus lupulus L. *J Ethnopharmacol* 2008, 116: 383-96.
27. Doğan YH, Doğan S, Demirgören S. Valeriana officinalis kök ekstraktının antidepresan etkisinin zorlu yüzme testi ile değerlendirilmesi. *Türk Aile Hek Derg* 2009, 13: 148-52.
28. Qin XS, Jin KH, Ding BK, Xie SF, Ma H. Effects of extract of Ginkgo biloba with venlafaxine on brain injury in a rat model of depression. *Chin Med J (Engl)* 2005, 118: 391-7.
29. Fiebich BL, Knörle R, Appel K, Kammler T, Weiss G. Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): in vitro and in vivo evidence of synergy between Hypericum and Passiflora in antidepressant pharmacological models. *Fitoterapia* 2011, 82: 474-80.
30. Baytop T. Türkiyede Bitkiler ile Tedavi. *İstanbul Üniversitesi Yayınları* 1984, 3255: 194-5.
31. Sezik E, Aslan M, Yesilada E, Ito S. Hypoglycaemic activity of Gentiana olivieri and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques. *Life Sci* 2005, 76: 1223-38.
32. Takeda Y, Masuda T, Honda G, Takaishi Y, Ito M, AA. O, OK. K, Otsuka H. Secoiridoid Glycosides from Gentiana olivieri. *Chem. Pharm. Bull* 1999, 47: 1338-40.
33. Honda G. A Report on Traditional Medicine of Turkish People (1997, 1998). *Kyoto University* 1999: 43,53,74.

34. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC, American Psychiatric Publication, 2013.
35. Kayaalp O. *Akılci tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 13. Baskı. Ankara, Ertem basım, 2012: 801-825.
36. Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, Cyr PL, Bockstedt L, Goss TF, Howland RH. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clin Ther* 2013, 35: 512-522.
37. Klose M, Jacobi F. Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors? *Arch Womens Ment Health* 2004, 7: 133-48.
38. Ohayon MM, Priest RG, Guilleminault C, Caulet M. The prevalence of depressive disorders in the United Kingdom. *Biol Psychiatry* 1999, 45: 300-7.
39. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernert S, de Girolamo G, Morosini P, Polidori G, Kikkawa T, Kawakami N, Ono Y, Takeshima T, Uda H, Karam EG, Fayyad JA, Karam AN, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, de Graaf R, Ormel J, Gureje O, Shen Y, Huang Y, Zhang M, Alonso J, Haro JM, Vilagut G, Bromet EJ, Gluzman S, Webb C, Kessler RC, Merikangas KR, Anthony JC, Von Korff MR, Wang PS, Brugha TS, Aguilar-Gaxiola S, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Zaslavsky AM, Ustun TB, Chatterji S, Consortium WHOWMHS. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004, 291: 2581-90.
40. Ohayon MM, Hong SC. Prevalence of major depressive disorder in the general population of South Korea. *J Psychiatr Res* 2006, 40: 30-6.
41. Fekadu A, Alem A, Medhin G, Shibre T, Cleare A, Prince M, Kebede D. Utility of the concept of minor depressive disorder: evidence from a large rural community sample in a developing country setting. *J Affect Disord* 2007, 104: 111-8.
42. Grover S, Avasthi A, Sinha V, Lakdawala B, Bathla M, Sethi S, Mathur DM, Kathuria P, Shah S, Baalashubramanian DS, Agarwal V, Deka K. Indian psychiatric society multicentric study: Correlates of prescription patterns of psychotropics in India. *Indian J Psychiatry* 2016, 58: 417-24.
43. Katzung B, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. San Francisco, The McGraw-Hill Companies, 2009: 652-88.
44. Ohayon MM. Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *J Psychiatr Res* 2007, 41: 207-13.
45. Kaya B, Kaya M. 1960'lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi, tarihsel bir bakış. *Klinik Psikiyatri* 2007, 10: 3-10.
46. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000, 48: 732-9.
47. Yüksel N. *Psikofarmakoloji*. 2. Baskı. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: 50-67, 170-89.
48. Schatzberg A. *The American psychiatric press textbook of psychopharmacology*. 2th ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 1998: 171-97.
49. Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2007, 12: 522-43.
50. Lam R, Mok H. *Depression*. 1th ed. New York, Oxford University Press, 2008: 21-32.
51. Akiskal H. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7. Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1611-52.

52. Rihmer Z, Angst J. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 447-59.
53. Masuda Y, Ohnuma S, Sugiyama T. Alpha 2-adrenoceptor activity induces the antidepressant-like glycolipid in mouse forced swimming. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001, 23: 19-21.
54. Danysz W, Kostowski W, Kozak W, Hauptmann M. On the role of noradrenergic neurotransmission in the action of desipramine and amitriptyline in animal models of depression. *Pol J Pharmacol Pharm* 1986, 38: 285-98.
55. Wise M, Rundell J. *Clinical manual of psychosomatic medicine: a guide to consultation-liaison psychiatry*. 1th ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 2005: 67-84.
56. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 2000: 429-485.
57. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. 1th ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 1998: 171-94.
58. Waehrens J, Gerlach J. Bromocriptine and imipramine in endogenous depression. A double-blind controlled trial in out-patients. *J Affect Disord* 1981, 3: 193-202.
59. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* 2014, 19: 791-800.
60. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013, 202: 100-7.
61. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* 2001, 63: 221-4.
62. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997, 154: 426-8.
63. Blier P. Neurobiology of depression and mechanism of action of depression treatments. *J Clin Psychiatry* 2016, 77: 319.
64. Dale E, Bang-Andersen B, Sanchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol* 2015, 95: 81-97.
65. Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009, 164: 300-30.
66. Scholl J, Kolling N, Nelissen N, Browning M, Rushworth MF, Harmer CJ. Beyond negative valence: 2-week administration of a serotonergic antidepressant enhances both reward and effort learning signals. *PLoS Biol* 2017, 15: e2000756.
67. Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. *Lippincott's illustrated reviews. Pharmacology*. 5th ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 151-60.
68. Srinivasan V, de Berardis D, Fornaro M, Lopez-Muñoz F, Zakaria R, Yaacob MJ, Othman Z. Melatonergic Antidepressant Agomelatine and Its Efficacy in Depressive Disorders. İçinde: López-Muñoz F, Srinivasan V, de Berardis D, Álamo C, Kato TA (editörler). *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*, New Delhi, Springer India, 2016: 219-28.
69. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, Rowland CR, Williamson TE, Schwab JR, Hurt SW. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002, 36: 578-84.

70. Darowski A, Chambers SA, Chambers DJ. Antidepressants and falls in the elderly. *Drugs Aging* 2009, 26: 381-94.
71. Rodriguez de la Torre B, Dreher J, Malevany I, Bagli M, Kolbinger M, Omran H, Luderitz B, Rao ML. Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. *Ther Drug Monit* 2001, 23: 435-40.
72. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005, 25: 132-40.
73. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother* 2013, 47: 1330-41.
74. Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, Kecskemeti V. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? *Curr Med Chem* 1999, 6: 469-80.
75. Janssen P, Vos R, Tack J. The influence of citalopram on interdigestive gastrointestinal motility in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 32: 289-95.
76. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf* 1999, 20: 277-87.
77. Gartlehner G, Hansen RA, Reichenpfader U, Kaminski A, Kien C, Strobelberger M, Van Noord M, Thieda P, Thaler K, Gaynes B. İçinde: *Drug Class Review: Second-Generation Antidepressants: Final Update 5 Report*, Portland (OR) 2011.
78. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010, 71: 1565-75.
79. Williams K, Reynolds MF. Sexual dysfunction in major depression. *CNS Spectr* 2006, 11: 19-23.
80. Bella AJ, Shamloul R. Psychotropics and sexual dysfunction. *Cent European J Urol* 2014, 66: 466-71.
81. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, Van Noord M, Lux L, Gaynes BN. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf* 2014, 37: 19-31.
82. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* 2008, 23: 15-26.
83. Hawthorne JM, Caley CF. Extrapyramidal Reactions Associated with Serotonergic Antidepressants. *Ann Pharmacother* 2015, 49: 1136-52.
84. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012, 24: 310-8.
85. Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu DV, Alpert JE, Papakostas GI. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006, 67: 1754-9.
86. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther* 2012, 34: 113-23.
87. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010, 71: 1259-72.
88. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003, 37: 193-220.

89. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR, 2nd, Logue EJ, Drezner MK, Krishnan KR. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001, 9: 544-51.
90. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999, 60: 22-8.
91. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf* 2006, 5: 523-37.
92. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013, 29: 273-84.
93. Stone MB. The FDA warning on antidepressants and suicidality--why the controversy? *N Engl J Med* 2014, 371: 1668-71.
94. Braun C, Bschor T, Franklin J, Baethge C. Suicides and Suicide Attempts during Long-Term Treatment with Antidepressants: A Meta-Analysis of 29 Placebo-Controlled Studies Including 6,934 Patients with Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom* 2016, 85: 171-9.
95. Storch EA, Kay B, Wu MS, Nadeau JM, Riemann B. Suicidal and death ideation among adults with obsessive-compulsive disorder presenting for intensive intervention. *Ann Clin Psychiatry* 2017, 29: 46-53.
96. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Cooper J, Waters K, Gunnell D, Kapur N. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry* 2010, 196: 354-8.
97. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005, 65: 927-47.
98. Tribl GG, Wetter TC, Schredl M. Dreaming under antidepressants: a systematic review on evidence in depressive patients and healthy volunteers. *Sleep Med Rev* 2013, 17: 133-42.
99. Harada T, Sakamoto K, Ishigooka J. Incidence and predictors of activation syndrome induced by antidepressants. *Depress Anxiety* 2008, 25: 1014-1019.
100. Thor KB. Serotonin and norepinephrine involvement in efferent pathways to the urethral rhabdosphincter: implications for treating stress urinary incontinence. *Urology* 2003, 62: 3-9.
101. Votolato NA, Stern S, Caputo RM. Serotonergic antidepressants and urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000, 11: 386-8.
102. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014, 55: 536-547.
103. Rittenhouse PA, Levy AD, Li Q, Bethea CL, Van de Kar LD. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1c/2} receptors. *Endocrinology* 1993, 133: 661-7.
104. Mondal S, Saha I, Das S, Ganguly A, Das D, Tripathi SK. A new logical insight and putative mechanism behind fluoxetine-induced amenorrhea, hyperprolactinemia and galactorrhea in a case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013, 3: 322-334.
105. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998, 159: 1245-52.

106. Marcy TR, Britton ML. Antidepressant-induced sweating. *Ann Pharmacother* 2005, 39: 748-52.
107. Costagliola C, Parmeggiani F, Sebastiani A. SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. *CNS Drugs* 2004, 18: 475-84.
108. Etminan M, Mikelberg FS, Brophy JM. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of cataracts: a nested case-control study. *Ophthalmology* 2010, 117: 1251-5.
109. Ng B, Sanbrook GM, Malouf AJ, Agarwal SA. Venlafaxine and bilateral acute angle closure glaucoma. *Med J Aust* 2002, 176: 241.
110. Symes RJ, Etminan M, Mikelberg FS. Risk of angle-closure glaucoma with bupropion and topiramate. *JAMA Ophthalmol* 2015, 133: 1187-9.
111. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009, 20: 367-73.
112. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014, 171: 404-15.
113. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2013, 58: 388-96.
114. Brandes LJ, Arron RJ, Bogdanovic RP, Tong J, Zaborniak CL, Hogg GR, Warrington RC, Fang W, LaBella FS. Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses. *Cancer Res* 1992, 52: 3796-800.
115. Gil-Ad I, Zolokov A, Lomnitski L, Taler M, Bar M, Luria D, Ram E, Weizman A. Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer-xenografted mice. *Int J Oncol* 2008, 33: 277-86.
116. Abdul M, Logothetis CJ, Hoosein NM. Growth-inhibitory effects of serotonin uptake inhibitors on human prostate carcinoma cell lines. *J Urol* 1995, 154: 247-50.
117. Mitkov MV, Trowbridge RM, Lockshin BN, Caplan JP. Dermatologic side effects of psychotropic medications. *Psychosomatics* 2014, 55: 1-20.
118. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015, 5: 357-68.
119. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom* 2015, 84: 72-81.
120. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004, 103: 698-709.
121. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Radford K, Martinovic J, Ross LE. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013, 74: 321-41.
122. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Ross LE. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry* 2013, 74: 293-308.

123. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Ross LE. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014, 348: 6932.
124. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, Valdimarsdottir UA, Zoega H, Artama M, Gissler M, Malm H, Norgaard M. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015, 350: 1798.
125. Bellantuono C, Vargas M, Mandarelli G, Nardi B, Martini MG. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2015, 30: 143-151.
126. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, Linde VJ, Knudsen HE, Skaarup L, Videbech P, Danish Psychiatric S, Danish Society of O, Gynecology, Danish Paediatric S, Danish Society of Clinical P. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2015: 1-28.
127. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978, 47: 379-391.
128. Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol* 1997, 8: 523-532.
129. O'Neil MF, Moore NA. Animal models of depression: are there any? *Hum Psychopharmacol* 2003, 18: 39-254.
130. Castagne V, Moser P, Roux S, Porsolt RD. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci* 2011, Chapter 8: Unit 8 10A.
131. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 2003, 463: 3-33.
132. Belzung C. *Handbook of Molecular Genetic Techniques for Brain and Behavior Research: Techniques in the Behavioral and Neural Sciences*. 1th ed. Amsterdam, Elsevier, 1999: 739-49.
133. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, 134: 319-29.
134. Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G. Central serotonergic responses and behavioural adaptation to repeated immobilisation: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur J Pharmacol* 1985, 119: 143-52.
135. Willner P. Animal models of depression: an overview. *Pharmacol Ther* 1990, 45: 425-55.
136. Mazor A, Matar MA, Kaplan Z, Kozlovsky N, Zohar J, Cohen H. Gender-related qualitative differences in baseline and post-stress anxiety responses are not reflected in the incidence of criterion-based PTSD-like behaviour patterns. *World J Biol Psychiatry* 2009, 10: 856-69.
137. Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther* 1997, 74: 299-316.

138. Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol Behav*,2001, 73: 261-71.
139. Cryan JF, Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry* 2004, 9: 326-57.
140. Thachil AF, Mohan R, Bhugra D. The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. *J Affect Disord* 2007, 97: 23-35.
141. Kasper S, Schulz V. [St. Johns wort extract as plant antidepressant]. *Praxis (Bern 1994)* 2000, 89: 2169-2177.
142. Poldinger W. [History of St. Johns wort]. *Praxis (Bern 1994)* 2000, 89: 2102-9.
143. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000448.
144. Bennett DA, Jr., Phun L, Polk JF, Voglino SA, Zlotnik V, Raffa RB. Neuropharmacology of St. John's Wort (*Hypericum*). *Ann Pharmacother* 1998, 32: 1201-8.
145. Knuppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2004, 65: 1470-9.
146. Ramalhetea N, Machadob A, Serranob R, Gomesb ET, Mota-Filipeb H, Silvab O. Comparative study on the in vivo antidepressant activities of the Portuguese *Hypericum foliosum*, *Hypericum androsaemum* and *Hypericum perforatum* medicinal plants. *Industrial Crops and Products* 2016, 82: 29-36.
147. Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Sajadi Tabassi SA, Mohajeri SA. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *J Affect Disord* 2015, 174: 51-6.
148. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi SH, Kassaian SE, Noorbala Tafti AA, Gougol A, Yekehtaz H, Forghani S, Mahmoodian M, Saroukhani S, Arjmandi-Beglar A, Akhondzadeh S. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. *J Affect Disord* 2014, 155: 216-22.
149. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A. *The Complete Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. 1th ed. Boston, Integrative Medicine Communications, 1998: 159– 60.
150. Baragatti B, Calderone V, Testai L, Martinotti E, Chericoni S, Morelli I. Vasodilator activity of crude methanolic extract of *Gentiana kokiana* Perr. et Song. (*Gentianaceae*). *J Ethnopharmacol* 2002, 79: 369-72.
151. Tomic M, Tovilovic G, Butorovic B, Krstic D, Jankovic T, Aljancic I, Menkovic N. Neuropharmacological evaluation of diethylether extract and xanthones of *Gentiana kochiana*. *Pharmacol Biochem Behav* 2005, 81: 535-42.
152. Peres V, Nagem TJ, de Oliveira FF. Tetraoxygenated naturally occurring xanthones. *Phytochemistry* 2000, 55: 683-710.
153. Citova I, Ganzera M, Stuppner H, Solich P. Determination of gentisin, isogentisin, and amarogentin in *Gentiana lutea* L. by capillary electrophoresis. *J Sep Sci* 2008, 31: 195-200.
154. Haraguchi H, Tanaka Y, Kabbash A, Fujioka T, Ishizu T, Yagi A. Monoamine oxidase inhibitors from *Gentiana lutea*. *Phytochemistry* 2004, 65: 2255-2260.
155. Li YC, Wang FM, Pan Y, Qiang LQ, Cheng G, Zhang WY, Kong LD. Antidepressant-like effects of curcumin on serotonergic receptor-coupled AC-

- cAMP pathway in chronic unpredictable mild stress of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33: 435-49.
156. Zhang H, Li Z, Zhou Z, Yang H, Zhong Z, Lou C. Antidepressant-like effects of ginsenosides: A comparison of ginsenoside Rb3 and its four deglycosylated derivatives, Rg3, Rh2, compound K, and 20(S)-protopanaxadiol in mice models of despair. *Pharmacol Biochem Behav* 2016, 140: 17-26.
 157. Sandberg F, Bohlin L. *Vaxbaserade Lakemedel (Remedies based on herbs)* 1th ed. Stockholm, Sweden, Halsokostradets farlag AB, 1993: 131.
 158. van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *J Ethnopharmacol* 2009, 122: 397-401.
 159. Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, Amsterdam JD. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2015, 22: 394-9.
 160. Kim SH, Han J, Seog DH, Chung JY, Kim N, Hong Park Y, Lee SK. Antidepressant effect of Chaihu-Shugan-San extract and its constituents in rat models of depression. *Life Sci* 2005, 76: 1297-306.
 161. Park YJ, Kim HS, Kang HC, Kim JW. A survey of Hwa-Byung in middle-age Korean women. *J Transcult Nurs* 2001, 12: 115-122.
 162. Yi LT, Xu Q, Li YC, Yang L, Kong LD. Antidepressant-like synergism of extracts from magnolia bark and ginger rhizome alone and in combination in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33: 616-24.
 163. Han H, Ma Y, Eun JS, Li R, Hong JT, Lee MK, Oh KW. Anxiolytic-like effects of sanjoinine A isolated from *Zizyphi Spinosi Semen*: possible involvement of GABAergic transmission. *Pharmacol Biochem Behav* 2009, 92: 206-13.
 164. Liu J, Qiao W, Yang Y, Ren L, Sun Y, Wang S. Antidepressant-like effect of the ethanolic extract from Suanzaorenhehuan Formula in mice models of depression. *J Ethnopharmacol* 2012, 141: 257-64.
 165. Wang QS, Ding SL, Mao HP, Cui YL, Qi XJ. Antidepressant-like effect of ethanolic extract from Zuojin Pill, containing two herbal drugs of *Rhizoma Coptidis* and *Fructus Evodiae*, is explained by modulating the monoaminergic neurotransmitter system in mice. *J Ethnopharmacol* 2013, 148: 603-9.
 166. Yang Y, Wei S, Xiu-shi Y, Mei-jing Z, Li-li W, Pei-you Q, WU Li ZX-r, Li-jun W, Jin-yan L, Zhi-hua Z, Gui-xing R. Antidepressant Effects of Ginsenosides from *Panax notoginseng* *J Int Agriculture* 2012, 11: 483-8.
 167. Liu P, Hu Y, Guo DH, Wang DX, Tu HH, Ma L, Xie TT, Kong LY. Potential antidepressant properties of *Radix Polygalae* (Yuan Zhi). *Phytomedicine* 2010, 17: 794-9.
 168. Colla AR, Machado DG, Bettio LE, Colla G, Magina MD, Brighente IM, Rodrigues AL. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) in the tail suspension test in mice. *J Ethnopharmacol* 2012, 143: 720-31.
 169. Galdino PM, Nascimento MV, Sampaio BL, Ferreira RN, Paula JR, Costa EA. Antidepressant-like effect of *Lafoensia pacari* A. St.-Hil. ethanolic extract and fractions in mice. *J Ethnopharmacol* 2009, 124: 581-5.
 170. Galdino PM, Carvalho AA, Florentino IF, Martins JL, Gazola AC, de Paula JR, de Paula JA, Torres LM, Costa EA, de Lima TC. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like properties of *Lafoensia pacari* A. St. Hil. *J Ethnopharmacol* 2015, 170: 218-25.

171. Xu LF, Chu WJ, Qing XY, Li S, Wang XS, Qing GW, Fei J, Guo LH. Protopine inhibits serotonin transporter and noradrenaline transporter and has the antidepressant-like effect in mice models. *Neuropharmacology* 2006, 50: 934-40.
172. Mao QQ, Ip SP, Ko KM, Tsai SH, Xian YF, Che CT. Effects of peony glycosides on mice exposed to chronic unpredictable stress: further evidence for antidepressant-like activity. *J Ethnopharmacol* 2009, 124: 316-20.
173. Rabbani M, Sajjadi SE, Vaseghi G, Jafarian A. Anxiolytic effects of *Echium amoenum* on the elevated plus-maze model of anxiety in mice. *Fitoterapia* 2004, 75: 457-64.
174. Kim JH, Kim SY, Lee SY, Jang CG. Antidepressant-like effects of *Albizia julibrissin* in mice: involvement of the 5-HT_{1A} receptor system. *Pharmacol Biochem Behav* 2007, 87: 41-7.
175. Díaz-Véliz G. Antidepressant effect of hydroalcoholic extract from *Crataegus* spp. in Sprague Dawley rats using an animal stress model based on movement restriction). *Rev Farmacol Chile* 2015, 8: 19-25.
176. Ekeanyanwu RC, Njoku OU. Flavonoid-rich fraction of the *Monodora tenuifolia* seed extract attenuates behavioural alterations and oxidative damage in forced-swim stressed rats. *Chin J Nat Med* 2015, 13: 183-91.
177. Zhang H, Xue W, Wu R, Gong T, Tao W, Zhou X, Jiang J, Zhang Y, Zhang N, Cui Y, Chen C, Chen G. Rapid Antidepressant Activity of Ethanol Extract of *Gardenia jasminoides* Ellis Is Associated with Upregulation of BDNF Expression in the Hippocampus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015, 2015: 761238.
178. Ceremuga TE, Valdivieso D, Kenner C, Lucia A, Lathrop K, Stailey O, Bailey H, Criss J, Linton J, Fried J, Taylor A, Padron G, Johnson AD. Evaluation of the anxiolytic and antidepressant effects of asiatic acid, a compound from *Gotu kola* or *Centella asiatica*, in the male Sprague Dawley rat. *AANA J* 2015, 83: 91-8.
179. Ismail H, Mirza B. Evaluation of analgesic, anti-inflammatory, anti-depressant and anti-coagulant properties of *Lactuca sativa* (CV. Grand Rapids) plant tissues and cell suspension in rats. *BMC Complement Altern Med* 2015, 15: 199.
180. Panahi Y, Badeli R, Karami GR, Badeli Z, Sahebkar A. A randomized controlled trial of 6-week *Chlorella vulgaris* supplementation in patients with major depressive disorder. *Complement Ther Med* 2015, 23: 598-602.
181. Davis PH. *Flora of Turkey and East Eagean Islands*. 6th ed. Edinburgh, Edinburg University Press, 1978: 311.
182. Orhan DD, Aslan M, Aktay G, Ergun E, Yesilada E, Ergun F. Evaluation of hepatoprotective effect of *Gentiana olivieri* herbs on subacute administration and isolation of active principle. *Life Sci* 2003, 72: 2273-83.
183. Singh S, C PSY, Noolvi MN. Immunomodulatory activity of butanol fraction of *Gentiana olivieri* Griseb. on Balb/C mice. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012, 2: 433-7.
184. Aslan M, Orhan DD, Orhan N. Effect of *Gentiana olivieri* on experimental epilepsy models. *Pharmacogn Mag* 2011, 7: 344-9.
185. Mansoor A, Zaidi MI, Hyder M, Rasheed R. Antihypertensive Effect of *Gentiana olivieri*. *J Med Sci* 2004, 4: 176-8.
186. Ersöz T, Çalis D. C-Glucosylflavones from *Gentiana olivieri*. *Journal of Faculty of Pharmacy, Hacettepe University* 1991, 11: 29-36.
187. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976, 72: 248-54.

188. Sakar M, Taner M. Fitokimyasal Analizler. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları* 1991, 67.
189. Park SW, Kim YK, Lee JG, Kim SH, Kim JM, Yoon JS, Park YK, Lee YK, Kim YH. Antidepressant-like effects of the traditional Chinese medicine kami-shoyosan in rats. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007, 61: 401-6.
190. Bahramsoltani R, Farzaei MH, Farahani MS, Rahimi R. Phytochemical constituents as future antidepressants: a comprehensive review. *Reviews in the Neurosciences* 2015, 26: 699-719.
191. Renard CE, Dailly E, David DJ, Hascoet M, Bourin M. Monoamine metabolism changes following the mouse forced swimming test but not the tail suspension test. *Fundam Clin Pharmacol* 2003, 17: 449-55.
192. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci* 2002, 23: 238-45.
193. El Zahaf NA, Elhwuegi AS. The effect of GABA mimetics on the duration of immobility in the forced swim test in albino mice. *Libyan J Med* 2014, 9: 23480.
194. Habib M, Shaker S, El-Gayar N, Aboul-Fotouh S. The effects of antidepressants "fluoxetine and imipramine" on vascular abnormalities and Toll like receptor-4 expression in diabetic and non-diabetic rats exposed to chronic stress. *PLoS One* 2015, 10: e0120559.
195. Zagrodzka J, Kubiak P, Jurkowski T, Fonberg E. The effect of imipramine on predatory behavior and locomotor activity in cats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1987, 47: 123-35.
196. Wainwright SR, Workman JL, Tehrani A, Hamson DK, Chow C, Lieblich SE, Galea LA. Testosterone has antidepressant-like efficacy and facilitates imipramine-induced neuroplasticity in male rats exposed to chronic unpredictable stress. *Horm Behav* 2016, 79: 58-69.
197. Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, 48: 693-9.
198. Mello AF, Jurueña MF, Pariante CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL, Del Porto JA. [Depression and stress: is there an endophenotype?]. *Rev Bras Psiquiatr* 2007, 29: 13-8.
199. Tyrka AR, Mello AF, Mello MF, Gagne GG, Grover KE, Anderson GM, Price LH, Carpenter LL. Temperament and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31: 1036-45.
200. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59: 5-14.
201. Mao QQ, Ip SP, Ko KM, Tsai SH, Che CT. Peony glycosides produce antidepressant-like action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33: 1211-6.
202. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004, 28: 435-51.
203. Capra JC, Cunha MP, Machado DG, Zomkowski AD, Mendes BG, Santos AR, Pizzolatti MG, Rodrigues AL. Antidepressant-like effect of scopoletin, a coumarin isolated from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in mice: evidence for the involvement of monoaminergic systems. *Eur J Pharmacol* 2010, 643: 232-8.
204. Dhingra D, Kumar V. Evidences for the involvement of monoaminergic and GABAergic systems in antidepressant-like activity of garlic extract in mice. *Indian J Pharmacol* 2008, 40: 175-9.

205. Frazer A. Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61: 25-30.
206. Paez-Pereda M. New drug targets in the signaling pathways activated by antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005, 29: 1010-6.
207. Nemeroff CB. Fostering foster care outcomes: quality of intervention matters in overcoming early adversity. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65: 623-4.
208. D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 2000, 405: 365-73.
209. Kumar B, Kuhad A, Chopra K. Neuropsychopharmacological effect of sesamol in unpredictable chronic mild stress model of depression: behavioral and biochemical evidences. *Psychopharmacology (Berl)* 2011, 214: 819-28.
210. Andrezza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Goncalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2007, 153: 27-32.
211. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Bush AI. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008, 64: 468-75.
212. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004, 19: 89-95.
213. Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasyluk S, Malison RT, Sanacora G, Krystal JH, Coric V. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006, 184: 254-6.
214. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol* 2006, 141: 312-2.
215. Tsuboi H, Tatsumi A, Yamamoto K, Kobayashi F, Shimoi K, Kinane N. Possible connections among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants. *J Affect Disord* 2006, 91: 63-70.
216. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009, 11: 523-9.
217. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004, 134: 489-92.
218. Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC, Shao L, Yatham LN, Young LT. Prefrontal cortex glutathione S-transferase levels in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011, 14: 1069-74.
219. Che Y, Wang JF, Shao L, Young T. Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocampus of patients with major mental illness. *J Psychiatry Neurosci* 2010, 35: 296-302.
220. Peluffo H, Acarin L, Faiz M, Castellano B, Gonzalez B. Cu/Zn superoxide dismutase expression in the postnatal rat brain following an excitotoxic injury. *J Neuroinflammation* 2005, 2: 12.
221. Liu S, Zhou Q, Chen C. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in earthworm *Eisenia fetida* exposed to 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethyl-cyclopenta-gamma-2-benzopyran. *Environ Toxicol* 2012, 27: 472-9.

222. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, Reus VI, Rosser R, Burke HM, Kupferman E, Compagnone M, Nelson JC, Blackburn EH. Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress--preliminary findings. *PLoS One* 2011, 6: e17837.
223. Zhang D, Wen XS, Wang XY, Shi M, Zhao Y. Antidepressant effect of Shudihuang on mice exposed to unpredictable chronic mild stress. *J Ethnopharmacol* 2009, 123: 55-60.
224. Krass M, Wegener G, Vasar E, Volke V. The antidepressant action of imipramine and venlafaxine involves suppression of nitric oxide synthesis. *Behav Brain Res* 2011, 218: 57-63.
225. Peng CH, Chiou SH, Chen SJ, Chou YC, Ku HH, Cheng CK, Yen CJ, Tsai TH, Chang YL, Kao CL. Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008, 18: 128-40.
226. Abdel-Salam OME, Morsy SMY, Sleem AA. The effect of different antidepressant drugs on oxidative stress after lipopolysaccharide administration in mice. *EXCLI J* 2011, 10: 290-302.
227. Schmidt AJ, Heiser P, Hemmeter UM, Krieg JC, Vedder H. Effects of antidepressants on mRNA levels of antioxidant enzymes in human monocytic U-937 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32: 1567-73.
228. Zafir A, Banu N. Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to Curcuma longa in restraint-stressed rats. *Eur J Pharmacol* 2007, 572: 23-31.
229. Duda W, Curzytek K, Kubera M, Iciek M, Kowalczyk-Pachel D, Bilska-Wilkosz A, Lorenc-Koci E, Leskiewicz M, Basta-Kaim A, Budziszewska B, Regulska M, Slusarczyk J, Gruca P, Papp M, Maes M, Lason W, Antkiewicz-Michaluk L. The Effect of Chronic Mild Stress and Imipramine on the Markers of Oxidative Stress and Antioxidant System in Rat Liver. *Neurotox Res* 2016, 30: 173-84.
230. Moskovitz R, DeVane CL, Harris R, Stewart RB. Toxic hepatitis and single daily dosage imipramine therapy. *J Clin Psychiatry* 1982, 43: 165-6.
231. Lahmame A, del Arco C, Pazos A, Yritia M, Armario A. Are Wistar-Kyoto rats a genetic animal model of depression resistant to antidepressants? *Eur J Pharmacol* 1997, 337: 115-23.
232. Lopez-Rubalcava C, Lucki I. Strain differences in the behavioral effects of antidepressant drugs in the rat forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 2000, 22: 191-9.
233. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008, 63: 699-704.
234. Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002, 63: 685-93.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

12.07.1986 tarihinde Malatya’da doğdu, İlk ve orta öğrenimini aynı şehirde tamamladıktan sonra Sivas Fen Lisesinden mezun oldu. 2007 yılında başladığı İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 2012 yılında mezun oldu. Aynı yıl İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında Doktora öğrenimine başladı ve aynı zamanda Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesinde eczacı olarak çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır, iyi derecede İngilizce bilmektedir.



EK- 2. ETİK KURUL ONAYI



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 04-05-2015
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2015/A-44
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Sprague-Dawley
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 70 Adet
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 10-12 ay 190-230 gr (±40)

Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. İsmet YILMAZ'ın yürütücüsü olduğu "Sıçanlarda *Gentiana olivieri*'nin Antidepresan Etkisinin Araştırılması. İsimli 2015/A- 44 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ Başkan	 Katılımcı Prof. Dr. Nigar VARDI Üye	 Doç. Dr. Yılmaz ÇİĞREMLİŞ Üye
 Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye	 Yrd.Doç.Dr. Mehmet KARATAŞ Üye	 Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye
 Katılımcı Salih AVCI Sivil Üye	 Katılımcı Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU Sivil Üye	



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : B.30.2.İNÜ.0.20.05.05/

Konu : 2015/A-44 nolu çalışma

MALATYA

23 / 10 / 2015

Sayın: Yrd. Doç. Dr. İsmet YILMAZ
Eczacılık Fakültesi

2015/A-44 protokol nolu “Sıçanlarda *Gentiana olivieri*'nin Antidepresan Etkisinin Araştırılması.” isimli çalışmanın deneysel dizayn kısmında bir değişiklik yapılmış olup;7 grup (n=10),70 sıçan şeklindeki eski gruplandırma, 9 grup(n=8),72sıçan şeklinde yeniden dizayn edilmiştir.Aynı sayı ve numara ile söz konusu değişiklik Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı tarafınca uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. M. Arif ALADAĞ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 60161673-01/

Konu : 2015/A-44 nolu çalışma


MALATYA

15 / 06 / 2016

Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD
Yrd. Doç. Dr. İsmet Yılmaz

2015/A-44 protokol nolu "Sıçanlarda Gentiana Olivieri Bitkisinin Antidepresan Etkisinin Araştırılması" isimli çalışmanın isminin "Sıçanlarda Gentiana Olivieri Bitkisinin Antidepresan Etkisinin Araştırılması" olarak değiştirilmesi ve deneysel dizayn kısmında yapılan değişiklik; uygulama yolu olarak önceden belirlenen intraperitoneal (i.p.) yol yerine oral yolla (gavaj) ilaç uygulanması Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafınca uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.


Doç. Dr. M. Arif ALADAĞ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı