



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KANNABİNOİD VE
VENLAFAKSİNİN PREFRONTAL KORTEKS VE HİPOKAMPUSTA cAMP
YANIT ELEMANINA BAĞLANAN PROTEİN VE BEYİN KAYNAKLI
NÖROTROFİK FAKTÖR ÜZERİNE ETKİSİ**

**FİZYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DR. MANSUR TÜZÜN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NURAN DARIYERLİ**

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KANNABİNOİD VE
VENLAFAKSİNİN PREFRONTAL KORTEKS VE HİPOKAMPUSTA cAMP
YANIT ELEMANINA BAĞLANAN PROTEİN VE BEYİN KAYNAKLI
NÖROTROFİK FAKTÖR ÜZERİNE ETKİSİ**

**FİZYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DR. MANSUR TÜZÜN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NURAN DARIYERLİ**

İSTANBUL-2020

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim sırasında ve tez döneminde desteğini esirgemeyen, karşılaştığım sorunlara her zaman çözüm üreten ve beni destekleyen tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Nuran Darıyerli'ye,

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca Anabilim Dalı Başkanımız olarak sorunlarımıza anlayışla yaklaşan, dinleyen ve çözüm üreten sayın hocam Prof. Dr. Gülderen Şahin'e,

Fizyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini bizimle paylaşan, uzmanlık eğitimime katkıları olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. H. Oktay Seymen, Prof. Dr. Gönül Şimşek, Prof. Dr. Nermin Yelmen, Prof. Dr. Gökhan Metin ve Doç. Dr. Sibel Akyol'a

Tez çalışmam boyunca deneyimlerinden, bilgilerinden, görgülerinden yararlandığım ve karşılaştığım her sorun karşısında bana yardımcı olan sayın hocamların Dr. Öğr. Üyesi Birsen Elibol, Dr. Öğr. Üyesi M. Onur Yaman, Uzm. Dr. Mehmet Altan, Uzm. Dr. Osman Fuat Sönmez, Araş. Gör. Merve Beker ve değerli arkadaşım İzel Cemre Akşahin'e,

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım ve araştırmanın zorlu süreçlerinde bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım, Uzm. Dr. Aykut Oruç, Uzm. Dr. Hidayet Sıla Bozdoğan Polat, Dr. Cansu Erboy Demir, Dr. Hakan Çalış, Dr. Burhanettin Görgülü, Araş. Gör. Oğuzhan Ekici ve Dr. Gafur Rakıcı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, kürsü sekreterlerine, laboratuvar görevlilerine ve yardımcı personellere,

Araştırmamıza verdiği destekten dolayı İ.Ü.C. Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi'ne,

Eğitim hayatım boyunca fedakarlıklarda bulunan ve beni her zaman destekleyen anneme, babama ve değerli aile üyelerime,

Teşekkür ederim.

Dr. Mansur Tüzün
2020, İstanbul



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLO DİZİNİ.....	VIII
ETİK KURUL ONAYI.....	IX
TEZ FİNANSAL DESTEK.....	X
ÖZET.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.DEPRESYON TANIMI.....	4
2.2.DEPRESYON TARİHÇESİ.....	4
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.4.ETİYOLOJİ.....	5
2.4.1.BİYOLOJİK NEDENLER.....	5
2.4.2.NÖROPLASTİSİTE HİPOTEZİ.....	7
2.5.STRES VE HİPOKAMPUS.....	14
2.5.1. HİPOKAMPUS FONKSİYONLARI.....	14
2.5.2.STRES HİPOKAMPUS VE PREFRONTAL KORTEKS İLİŞKİSİ.....	15
2.6.MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUĞUN TANISI.....	16
2.7.MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	16
2.7.1.ANTİDEPRESAN İLAÇLAR.....	17
2.8.KANNABİNOİDLER.....	18
2.8.1. KANNABİS BİTKİSİ VE KANNABİNOİDLERİN TARİHÇESİ.....	18
2.8.2.KANNABİNOİDLERİN FARMAKOLOJİSİ.....	21
2.8.3.ENDOKANNABİNOİD SİSTEM.....	26
2.8.4.KANNABİNOİDLERİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİLERİ.....	27
2.9.DENEYSEL DEPRESYON MODELLERİ.....	31
2.9.1.REZERPİN ETKİSİ.....	32
2.9.2.APOMORFİNE BAĞLI HİPOTERMİ.....	32
2.9.3. 5-HİDROKSİTRİPTOFANA BAĞLI DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİKLERİ.....	33
2.9.4.ÖĞRENİLMİŞ ÇARESİZLİK.....	33
2.9.5.ZORUNLU YÜZME TESTİ.....	34
2.9.6.KUYRUKTAN ASMA TESTİ.....	35
2.9.7.OLFAKTER BULBEKTOMİ.....	35

2.9.8.KRONİK HAFİF STRES TESTLERİ	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1.ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	37
3.2.DENEY HAYVANLARI.....	37
3.3. ÇEVRE KOŞULLARI	37
3.4.DENEY GRUPLARI	37
3.5.ZORLU YÜZME TESTİNİN YAPILIŞI.....	38
3.6.YÜKSELTİLMİŞ ARTI LABİRENTİNİN YAPILIŞI	39
3.7.DENEYDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	40
3.8.DENEY PROTOKOLÜ	40
3.9.WESTERN BLOT YÖNTEMİ.....	41
3.9.1.PROTEİN İZOLASYONU.....	41
3.9.2.PROTEİN KONSANTRASYONU ÖLÇÜMÜ	42
3.9.3.JEL ELEKTROFOREZ.....	42
3.9.4.JELDEN MEMBRANA PROTEİN TRANSFERİ.....	43
3.9.5.ANTİKORLARLA İNKÜBASYON	43
3.9.6.GÖRÜNTÜLEME VE DEĞERLENDİRME.....	43
3.10.İSTATİKSEL ANALİZ	44
3.11.ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI	44
4.BULGULAR	45
4.1.Zorlu Yüzme Testi (ZYT) Bulguları.....	45
4.2.Yükseltilmiş Artı Labirent (YAL) Testi Bulguları	48
4.3.İlaç Tedavisinden Sonra Grupların Hipokampus ve Prefrontal Korteks pCREB/tCREB Düzeyleri	49
4.4.İlaç Tedavisinden Sonra Grupların Hipokampus Dokusunda Elde Edilen Supernatantlarda BDNF Düzeyleri.....	56
4.5.İlaç Tedavisinden Sonra Grupların Prefrontal Korteks Dokusundan Elde Edilen Supernatantlardaki BDNF Düzeyleri.....	58
5.TARTIŞMA	60
6.SONUÇ.....	74
7.KAYNAKLAR.....	75
8.ÖZGEÇMİŞ	93
9.İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	94

KISALTMALAR VE SİMGELER

CREB: cAMP Yanıt Elemanına Bağlanan Protein

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

HHA: Hipotamik Hipofizer Adrenal Eksen

MDB: Major Depresif Bozukluk

MDD: Major Depresif Disorder

BD: Bipolar Disorder

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

LTP: Uzun Dönemli Potansiyalizasyon

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörü

DSM: Tanı ve İstatistik El Kitabı

HVA: Homovalinik Asit

5-HT: Serotonin

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

NGF: Nöron Büyüme Faktörü

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PI3K: Fosfotidilinositol-3 Kinaz

DAG: Diaçil Gliserol

EKT: Elektrokonvulzif Tedavi

TRk B: Tirozin Kinaz B

PKA: Protein Kinaz A

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

DST: Deksamatozon Süpresyon Testi

DRN: Dorsal Rafe Nükleusu

SCN: Suprakiazmatik Nükleus

APAF1: Apoptozis Proteaz Aktive Edici Faktör-1

CB1/2: Kannabinoid Reseptörü 1/2
GPR: G proteini ile kenetli reseptör
SNRI: Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
TSA: Trisiklik Antidepresan
SSRI: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
5-HIAA: Hidroksiindol Asetik Asit
IUPHAR: International Union of Pharmacology
AEA: *N*-araşidonil etanolamin
2-AG: 2-Araşidonilgliserol
TRPV1/2: Geçici Reseptör Potansiyeli Vaniloid 1/2
PPAR: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör
FDA: Food and Drug Administration
ROS: Reactive Oxygen Species
CUS: Chronic Unpredictable Stress
HRP: Horseradish Peroksidaz
RLA: Roman High
RHA: Low Avoidance
DMSO: Dimethyl Sulfoxide
İP: İntra Peritonel
ZYT: Zorlu Yüzme Testi
YAL: Yükseltilmiş Artı Labirenti
pCREB: Fosforile CREB
tCREB: Toplam CREB
WKY: Wistar-Kyoto
UCMS: Unpredictable Chronic Mild Stress
PFC: Prefrontal Korteks
CMS: Chronic Mild Stress
CBD: Kannabidiol
WKY: Wistar-Kyoto
TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
CBD: Kannabidiol
PFC: Prefrontal Korteks
GR: Glukokortikoid Reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. CREB ve BDNF hücre içinde oluşum süreçleri	11
Şekil 2. CREB VE BDNF hücre içindeki mekanizmalarla oluşturduğu etkiler .	12
Şekil 3. Antidepresanların nörotransmitterler aracılığıyla oluşturduğu hücre içi sinyaller sonucu CREB ve BDNF oluşumu ve BDNF'in etkisi.	14
Şekil 4. Kannabinoid reseptör mekanizması.	23
Şekil 5. Endojen kannabinoidlerin sinaptik iletideki mekanizması.	29
Şekil 6. Standart kafesler ve barındırma koşulları.	37
Şekil 7. Test Düzenegi.	39
Şekil 8. Dekapitasyon ve Beyin açılması işlemleri	41
Şekil 9. Sıçan, beyin dokusunun tamamı ve hipokampus dokusu.	41
Şekil 10. Ön testten sonra hayvanların 5 dakika süreyle hareketsiz kalma süreleri (***) $p < 0,001$ kontrole göre).	45
Şekil 11. ZYT'den sonra herbir gruptaki hayvanların 5 dakikalık sürede hareketsiz kalma süreleri (***) $p < 0,001$ kontrole göre).	46
Şekil 12. İlaç tedavisinden sonra deney hayvanlarının hareketsiz kalma süreleri (** $p < 0,01$ kontrole göre, # $p < 0,05$ SF grubuna göre).	47
Şekil 13. YAL testi sırasında deney hayvanların kollarında geçirdiği süreler.	48
Şekil 14. YAL testinde deney hayvanlarının kolları giriş çıkış frekansı.	49
Şekil 15. İlaç tedavisinden sonra hipokampus ve prefrontal korteks pCREB/tCREB ekspresyonu.	50
Şekil 16. İlaç tedavisinden sonra grupların hipokampus pCREB/GAPDH oranları.	51
Şekil 17. İlaç tedavisinden sonra grupların prefrontal korteks pCREB/GAPDH oranı (** $p < 0,01$ kontrole göre).	52
Şekil 18. İlaç tedavisinden sonra grupların hipokampus tCREB/GAPDH oranı.	53
Şekil 19. İlaç tedavisinden sonra grupların prefrontal korteks tCREB/GAPDH oranları (** $p < 0,01$ kontrole göre, ### $p < 0,001$ SF grubuna göre, $\phi\phi\phi$ $p < 0,001$ win55 grubuna göre).	54
Şekil 20. İlaç tedavisinden sonra grupların hipokampus pCREB/tCREB oranları.	55
Şekil 21. İlaç tedavisinden sonra grupların prefrontal korteks pCREB/tCREB oranı (* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ kontrole göre, ### $p < 0,001$ SF grubuna göre, $\phi\phi\phi$ $p < 0,001$ win55 grubuna göre).	56
Şekil 22. İlaç tedavisinden sonra hipokampustaki BDNF ekspresyonu.	56
Şekil 23. İlaç tedavisinden sonra hipokampus dokusundan elde edilen supernatantlarda BDNF oranı (***) $p < 0,001$ kontrole göre, ### $p < 0,001$ SF grubuna göre, $\phi\phi\phi$ $p < 0,001$ Win55 grubuna göre).	58
Şekil 24. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteksteki BDNF/GAPDH ekspresyonu.	58
Şekil 25. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks BDNF düzeyleri (***) $p < 0,001$ kontrole göre, ### $p < 0,001$ SF grubuna göre, $\phi\phi\phi$ $p < 0,001$ Win55 grubuna göre).	59

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Kannabinoidlerin Sınıflandırılması.....	22
Tablo 2. CB1, CB2 Ligandları.....	25
Tablo 3. Deney Grupları.....	38
Tablo 4. 15 Dakikalık Ön Testten Sonra Grupların ZYT’de Hareketsiz Kalma Süreleri.....	45
Tablo 5. İlaç Tedavisine Başlamadan Akut Dönemde ZYT ile Belirlenen Herbir Grubun Hareketsiz Kalma Süreleri.....	46
Tablo 6. 21 Günlük İlaç Tedavisinden Sonra Grupların ZYT’de Hareketsiz Kalma Süreleri.....	47
Tablo 7. YAL Testinde Kollarda Geçirilen Süreler (sn) (Ortalama \pm SE).....	48
Tablo 8. Yükseltiş Artı Labirenti Testi Frekans Sonuçları (Ortalama \pm SE).....	49
Tablo 9. İlaç tedavisinden sonra hipokampus pCREB/GAPDH oranı (Ortalama \pmSE).....	50
Tablo 10. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks pCREB/GAPDH oranı (Ortalama \pm SE).....	51
Tablo 11. İlaç tedavisinden sonra hipokampus tCREB/GAPDH oranı (Ortalama \pmSE).....	52
Tablo 12. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks tCREB/GAPDH oranı (Ortalama \pmSE).....	53
Tablo 13. İlaç tedavisinden sonra hipokampus pCREB/tCREB oranı (Ortalama \pm SE).....	54
Tablo 14. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks pCREB/tCREB oranı (Ortalama \pm SE).....	55
Tablo 15. Hipokampus dokusunda elde edilen supernatantlarda BDNF oranı (Ortalama \pm SE).....	57
Tablo 16. İlaç tedavisinden sonra prefrontal kortekste BDNF/GAPDH oranı (Ortalama \pm SE).....	59

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2018/277

04.12.2018

KONU: Sn. Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ

Sayın, Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ

“Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Kannabinoid ve Venlafaksin, Prefrontal Korteks ve Hipokampusta BDNF ve CREB Üzerine Etkisi” başlıklı projenize ait başvurunuz 04.12.2018 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.


Doç. Dr. Fahri AKBAS
Etik Kurul Başkanı


Prof. Dr. Anıl BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye
KATILMADI


Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Ferihte BAHADORI
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye


Harun SARIKAMIS
Üye


Şerife GÖNCÜ
Üye


- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deneysel Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

25.09.219 tarihinde Anabilim Dalımız Akademik Kurulda tez başlığı görüşülerek değişikliği uygun bulunmuş olup, alınan Akademik Kurul kararı sonucu tez başlığı; “DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KANNABİNOİD VE VENLAFAKSİNİN PREFRONTAL KORTEKS VE HİPOKAMPUSTA cAMP YANIT ELEMANINA BAĞLANAN PROTEİN VE BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR ÜZERİNE ETKİSİ” şeklinde değiştirilmiştir.

TEZ FİNANSAL DESTEK

Bu araştırma İ.Ü.C. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından; Proje ID: 33575 ve Proje Kodu: TTU-2019-33575 sayısıyla desteklenmiştir.

ÖZET

DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KANNABİNOİD VE VENLAFAKSİNİN PREFRONTAL KORTEKS VE HİPOKAMPUSTA cAMP YANIT ELEMANINA BAĞLANAN PROTEİN VE BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mansur TÜZÜN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA CERRAHPAŞA TIP
FAKÜLTESİ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

mansurtuzun@hotmail.com

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ

Amaç: Major Depresif Bozukluk (MDB) en yaygın duygudurum bozukluğudur. Hastaların %30-%40'ı tedaviye direnç göstermektedir. Çalışmamızda, kannabinoid reseptör agonisti olan “win55,212-2” ile depresyon tedavisinde kullanılan venlafaksin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 32 adet yetişkin Long Evans erkek sıçan dört gruba ayrıldı (Kontrol, Sham, win55,212-2 ve venlafaksin grupları). Sham, win55,212-2 ve venlafaksin gruplarında depresyon gelişimi zorlu yüzme testi ile sağlandı. İlgili gruplara 0,5 ml/kg serum fizyolojik (sham), 0,5 mg/kg win55,212-2 ve 10 mg/kg venlafaksin intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanların anksiyete düzeyleri yükseltilmiş artı labirent testi ile değerlendirildi. Hipokampus ve prefrontal korteks dokularında western blot yöntemiyle CREB ve BDNF düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hipokampus örneklerinde BDNF düzeyleri SF grubu ve win55,212-2 grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Win55,212-2 grubundaki BDNF düzeyleri de SF grubu ve venlafaksin grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Prefrontal korteks örneklerindeki pCREB/GAPDH düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre, tüm gruplarda anlamlı olarak yüksek bulundu. pCREB/tCREB oranları değerlendirildiğinde SF grubu ve venlafaksin grubunun değerleri kontrol grubuna göre düşük, win55,212-2 grubu değerleri ise kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı. Win55,212-2 grubu ile SF grubu ve venlafaksin grubu karşılaştırıldığında ise win55,212-2 grubu değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi.

BDNF düzeyleri açısından bakıldığında, SF grubu ve venlafaksin grubu değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığı, ancak win55,212-2 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı bulundu. Win55,212-2 grubunda BDNF düzeyinin SF grubu ve venlafaksin grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda sonuç olarak win55,212-2'nin antidepresan özellik gösterdiği ve MDB tedavisinde alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: BDNF, CREB, Depresyon, Hipokampus, Win55,212-2.

ABSTRACT

THE EFFECT OF CANNABINOID AND VENLAFAXINE ON cAMP RESPONSE ELEMENT-BINDING PROTEIN AND BRAIN-DRIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN PREFRONTAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN RATS THAT ARE DEPRESSED

Mansur TUZUN M.D.

ISTANBUL UNIVERSITY-CERRAHPASA CERRAHPASA FACULTY OF
MEDICINE DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

mansurtuzun@hotmail.com

Supervisor: Prof. Dr. Nuran DARIYERLI

Aim: Major depressive disorder (MDD) is most common mood disorder. 30-40% of patients develop resistance to treatment. In the present study we aimed to examine the antidepressant effects of a cannabinoid receptor agonist namely win55,212-2 and antidepressant venlafaxine.

Material and Methods: 32 Long Evans rats were randomized into 4 groups (Control, Sham, win55,212-2 and venlafaxine groups). In Sham, win55,212-2 and venlafaxine groups depression development was provided by forced swimming test. 0.5 ml/kg of physiological saline (sham), 0.5 mg/kg win55,212-2 and 10mg/kg venlafaxine was administered to associated groups intraperitoneally. Anxiety levels of the rats were evaluated by elevated plus maze test. CREB and BDNF levels in hippocampus and PFC of the rats were evaluated by Western Blot Analyse.

Results: In the hippocampal samples, BDNF levels were significantly higher in SF and win55,212-2 groups when compared to control group. BDNF levels of win55,212-2 group was significantly higher than sham and venlafaxine groups.

When pCREB/GAPDH levels of PFC samples were evaluated it was significantly higher in all groups compared to control group. pCREB/tCREB levels were significantly lower in sham and venlafaxine groups and significantly higher in win55,212-2 group when compared to control group. pCREB/tCREB was significantly higher in win55,212-2 group when compared to sham and venlafaxine groups. This ratio was significantly higher win55,212-2 group when compared to SF and venlafaxine groups.

Whereas BDNF level was found to be significantly lower in SF and venlafaxine groups when compared to control group, there was no significant difference between win55,212-2 and control group. BDNF level was found to be significantly higher in win55,212-2 group when compared to SF and venlafaxine groups.

Conclusion: Depending on our results win55,212-2 may exert antidepressant effects and may be used in the treatment of depression.

Keywords: BDNF, CREB, Depression, Hippocampus, Win55,212-2.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon toplumda görülme sıklığı her geçen gün artan ve hastalarda relapsları olabilen bir duygudurum bozukluğudur. Yaygınlığının giderek artmasının yanı sıra kronik bir hastalık tablosuna dönüşme olasılığının bulunması, yarattığı duygudurum bozukluğu tablosu ve sonuçta da intihara eğilimin artması nedeniyle depresyona yönelik araştırmaların önemi artmaktadır [1]. En yaygın görülen psikiyatrik hastalıklardan birisi olan major depresif bozukluk (MDB) günümüzde önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. MDB değersizlik hissi, düşük benlik duygusu, anhedoni (zevk alamama), düşünce akışında bozulma, psikomotor aktivitede azalma, aşırılıklar, uyku düzeninde bozulma ve iştah düzensizliği gibi belirtilerle seyreden psikiyatrik bir hastalıktır. Depresyon tanısına ulaşmak için bu belirtilerin iki hafta süresince devam etmesi gerekir. MDB hastaların günlük yaşam kalitelerinin bozulmasına, iş verimliliğinin düşmesine, sosyal ilişkilerinin bozulmasına neden olabilir. Bu süreçlerin sonunda hastaların hastaneye yatışlarına neden olabildiği gibi devamında da intihar girişiminde bulunmalarına yol açacak kadar duygudurum bozukluklarına neden olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre depresif bozukluk 2017 yılında dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkilemiştir [2, 3]. Yaşam boyu gelişme olasılığı %15 ile %25 olan MDB, gelişmiş ülkelerde yeti yitimi nedenleri arasında birinci sırada yer alır [4]. DSÖ'ye göre MDB'nin 2020 yılında tüm dünyada, kardiyak hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci hastalık tablosu olacağı öngörülmektedir. İlaçla yapılan MDB tedavisi sırasında hastaların %50 ile %60'ı remisyon gösterirken hastaların %30 ile %40'ında farmakolojik tedaviye direnç olduğu gözlenmiştir [5, 6]. Tedaviye dirençli depresyon, hastaların uygun doz ve uygun sürede olacak şekilde farklı gruptan en az iki antidepresan ilacı kullanmasına rağmen remisyonun gelişmediği durumdur [7, 8]. Bu durum araştırmacıların yeni ilaç arayışlarına yönelmesine neden olmuştur. Günümüzde de tedaviye dirençli MDB'si olan hastalarda tedavi amacıyla yeni ilaç arayışları devam etmektedir.

Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda depresyonun patofizyolojisini açıklamak için önemli hipotezler ileri sürülmüştür [9]. Monoamin hipotezi ileri sürülen hipotezlerden en önemlilerinden biridir. Bu hipoteze göre, dopamin, serotonin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerin beyindeki eksikliği ve/veya düzensizliği

depresyon oluşumunda rol oynar [10]. Bu nedenle serotonin ve norepinefrin, depresyon patofizyolojisini ve antidepresan ilaçların etkililiğini araştırmak için üzerinde durulan en önemli nörotransmitterlerdir. Serotonin ve noradrenalin geri alınımını engelleyen bir ajan olan venlafaksin (SNRI) 1993 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almış ve depresyonun tedavisinde etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Depresyon oluşum hipotezlerinden bir diğeri de nörotrofin hipotezidir. Büyüme faktörü olarak bilinen nörotrofinler, nöroplastisitede ve nöronal ağların oluşumunda önemli role sahiptir [11]. Nöroplastisite, iç ve dış etkileyicilerin beyindeki nöronlarda oluşturdukları etkilerin ve bunların sinapslarının özelliklerinde ve işlevlerinde meydana getirdiği değişikliklerdir. Nörotrofinlerin depresyon patofizyolojinde rol aldığına dair kanıtlar bulunmaktadır [12]. Depresyon patofizyolojisinde CREB ve BDNF etkin bir şekilde rol alır. CREB ve BDNF proteinlerinde artış nöroplastisite gelişimini etkileyerek depresyon patofizyolojisinde rol alır [9]. Sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3), nörotrofin 4 (NT-4) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) en iyi tanımlanmış nörotrofik faktörlerdir. Bunlar merkezi sinir sistemi (MSS)'nde nöronların gelişmesi, yenilenmesi, nöron ölümünün programlanması ve gerçekleştirilmesinde nörotransmitter olarak etkin görev alır [13].

BDNF nöron gelişiminde, sinaptik plastisitede ve nöron canlılığının sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle nöral plastisite ve beyin gelişiminde de önemli derecede etkilidir. Beynin prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde nöral gelişme sürecinde, nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını etkiler ve yeni nesil nöronların hem oluşmasını hem de hayatta kalma süreçlerini destekler [14]. BDNF nöronlarda, uzun dönemli potansiyalizasyonu (LTP) geliştirerek, hafıza ve öğrenme ile ilgili sinapsları uyarır ve nöronların güçlenmesini sağlar. cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB), LTP ve hafıza oluşumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek BDNF'nin LTP üzerindeki etkisini yönetir. BDNF, iskemik durumlarda veya travmaya bağlı olarak gelişebilecek nöron ölümlerinin önlenmesinde önemli görev alır [15]. Nöroplastisite hipotezine göre, depresif bozukluklar prefrontal korteks ve hipokampusta volüm azalmasına, limbik sistemde de nöron ölümüne neden olur [15, 16].

Glial hücrelerde dejenerasyon nörotrofik mekanizmaların hasara uğraması, eksitator nörotransmitter ve glukokortikoid artışı sonucunda gelişebilir. Bu durum sekonder olarak nörogenezi etkileyerek MDB de nöron ölümünün ortaya çıkmasına

neden olabilir. Nörotrofin hipotezine göre BDNF, plastisiteyi düzenlemesi, nöron ölümünü engellemesi ve hücre sağ kalımını düzenleyen proteinlerin miktarını artırması nedeniyle önemlidir [16]. Depresif hayvan modellerinde beynin prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde BDNF seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir [17]. Depresyon belirtilerinin BDNF kullanılmasıyla geri döndürülmesini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir [17, 18, 19, 20]. MDB ve BDNF arasındaki ilişkiye değinen birçok çalışma bulunmaktadır. MDB bulunan hastalarda beynin prefrontal korteks ve hipokampus bölgesinde BDNF oranlarının düştüğü, tedaviyle de bu oranların artırıldığı gösterilmiştir [20]. Yapılan araştırmalarda BDNF'nin farklı etki mekanizmasına sahip antidepresanlar için "son ortak yol" olduğu düşünülmektedir [16, 20]. Araştırmacılar uzun süreli antidepresan kullanımının, prefrontal korteks ve hipokampusta nörogenezi artırdığını, bu etkide de plastisite ve hücre sağ kalımında rolü olan cAMP ve nörotrofini içeren mekanizmaların rol aldığını öne sürmüşlerdir [16, 20].

Bitkiler insanlık tarihi boyunca tıbbi olarak kullanılan birçok ilacın veya maddenin ana kaynağını oluşturmuştur. Kannabisten elde edilen doğal kannabinoidler de medikal anlamda birçok alanda kullanılmakta bunun yanı sıra çeşitli hastalıklarda yeni bir tedavi seçeneği olarak da araştırılmaktadır. Kannabinoidler santral sinir sisteminde kannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) aracılığıyla etki gösterir. Fitokannabinoidler (bitkisel kannabinoidler/kannabis bitkisinde bulunan doğal kannabinoidler), sentetik kannabinoidler ve endokannabinoidler adı da verilen endojen kannabinoidler (anandamid, 2-araşidonil gliserol, vb.) şeklinde bulunurlar. Birçok araştırmacı endokannabinoid sistemin CB1/2 reseptörlerinin uyarılmasıyla anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur [21, 22, 23, 24, 25]. Ancak hala kannabinoidlerin antidepresan etkisi tam olarak gösterilememiştir. Bu nedenle çalışmamızda, antidepresan özelliğinin olabileceğini düşündüğümüz kannabinoid "win55,212-2" ile depresyon tedavisinde kullanılan venlafaksini karşılaştırarak kannabinoidlerin antidepresan etkinliğinin var olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DEPRESYON TANIMI

Depresyon, dünya çapında insanlığı en çok etkileyen hastalıkların ilk sıralarında gelmektedir. Duygudurumda isteksizlik, ilgisizlik, çökkünlük, anhedoni, değersizlik, suçluluk, hareketlilikte azalma, pişmanlık, karamsarlık, uyku, iştah gibi duygulanım bozuklukları ile cinsel isteksizlik ve psikofizyolojik aktivitelerde bozulma ile ortaya çıkan depresif bir durumdur. Ülkemizde ve dünyada toplum sağlığı açısından önemli bir hastalıktır [26].

2.2.DEPRESYON TARİHÇESİ

Depresyonun ortaya çıkmasında, eski dönemlerde tanrısal ve doğa üstü güçlerin hastalığa neden olduğuna inanılmaktaydı. Depresyonun oluşumuna olan inanış Hipokrat (M.Ö. 460-357) ile birlikte değişmiş ve depresyon oluşumunda fizyolojik mekanizmaların bozulmuş olabileceği fikri ortaya konmuştur [27]. Hipokrat depresyonu tanımlamış ve melankoliden (melan=siyah, cholé=safra) kaynaklandığını düşünmüştür. İbni Sina (M.S. 980-1037) depresyonun oluşumu için farklı bir yaklaşım öne sürerek ruhun beynin aktivitesiyle oluşan bir töz olduğunu ve oluşan bozuklukların depresyonla sonuçlandığını ifade etmiştir. Daha sonraları İbni Sina'nın bu yaklaşımının, modern nörotransmitter varsayımlarının öncüsü olabileceği düşünülmüştür [28]. Thomas Willis'in (1621-1675) yeni yaklaşımıyla kimyasal mekanizma temelli fikirler etkin olmaya başlamıştır. Emil Kraepelin (1856-1926) ise hastalığı depresif duygulanım olarak değerlendirmiştir. Emil Kraepelin hastalığın oluşumunda temel bozukluğun zihinsel, fiziksel süreçlerde yavaşlama ve duygudurumda çökkünlük olduğunu düşünmüştür. 20. yüzyılın son dönemlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nde psikiyatrik hastalıklar ve bozukluklar tepki (reaction) olarak değerlendirilip kategorize edilmiştir. Ruhsal bozukluk ve hastalıkların ilk kez 1952'de yayınlanan Diagnostic and Statistical Manual-I (DSM-I) "Tanı ve İstatistik El Kitabı" nda sınıflandırılmıştır. 1968'de, Emil Kraepelin'in yaklaşımının etkili olduğu DSM-II yayımlanmıştır. 1980'de DSM-III ve 1987 yılında DSM-III-R yayımlanmıştır. Bu dönemde tanıdaki bulgulara dayanan sınıflandırmaya temel alınmıştır. 1994 yılında DSM-IV tanı ölçütleri geliştirilerek yayımlanmıştır. 2013 yılında yayımlanan "DSM-V tanı ölçütleri" ülkemizde kullanılmakta, ayrıca "ICD-10

(International Classification of Diseases) Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması” “Duygudurum Bozuklukları” sınıflandırmasında mani ve depresyon tiplerini tanımlamıştır.

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Majör depresyon tüm toplumlarda ve coğrafi bölgelerde rastlanan, kadınlarda yaklaşık olarak iki kat daha yüksek görülen ruhsal bozukluktur. Ortalama olarak 30-35 yaşlarında başlangıç gösterir. Yaş aldıkça görülme sıklığı azalır. Ayrıca erkeklerde daha sık görülen madde kullanım bozukluklarının depresif belirtileri maskeleyebileceği de öne sürülmüştür [12]. Majör depresyon bozukluk erkekler için yaşam boyu risk oranı %5-12, kadınlarda ise %10-%25 oranında tespit edilmiştir. MBD erişkinlerdeki prevalansı kadınlarda %5-9, erkeklerde ise %2-3 oranında tespit edilmiştir [29]. Majör depresyonun insidansı, birinci basamak başvurularında %10, ikinci basamak başvurularında ise %15 olduğu tespit edilmiştir [30, 31].

Goodwin ve ark. (2005) depresyon epidemiyolojisi ile ilgili yaptıkları çalışmalarında depresyonun son 30 yılda belirgin bir şekilde arttığını belirtmişlerdir [32].

2.4.ETİYOLOJİ

Depresyon etiyojisi ve patolojisi yoğun bir şekilde araştırılmasına rağmen, nedeni henüz kesin olarak ortaya çıkarılamamıştır. MDB birçok karmaşık faktörün (genetik, biyokimyasal, psikodinamik ve sosyokültürel) etkileşimine bağlı olarak gelişebilir. Psikososyal ve biyolojik etkenlerin de MDB etiyojisinde rol oynadığı düşünülmektedir [33].

2.4.1.BİYOLOJİK NEDENLER

2.4.1.1.MONOAMİN HİPOTEZİ

Depresyon, MSS’de noradrenalin, dopamin, serotonin gibi biyojenik aminlerin azalması sonucu gelişebilir. Bu nörotransmitterler özellikle depresyonu, biyolojik temelde açıklamaya yönelik monoamin hipotezinde merkezi rol oynar. 1950’li yıllarda trisiklik antidepresanlar (TSA)’ın ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)’nin psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmasıyla birlikte, “Monoamin Hipotezi” doğmuştur [34].

Serotonin duygudurum bozukluklarında davranışların inhibisyonu impulsivitenin azaltılması ile birlikte bellek, nöro-endokrin işlevler, libido, beden ısısı, uyku-uyanıklık, yeme isteği gibi fizyolojik olaylarda rol alır [35]. Serotonin üretilmesindeki ve sinapslardaki serotonerjik işlevlerde ortaya çıkan eksiklik ve limbik sistemde serotonin yetersizliği depresyon oluşumunda rol oynamaktadır [36]. Serotoninin temel parçalanma metaboliti 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) miktarının BOS'ta düşük düzeyde olması, depresyonda serotonin miktarının düştüğünü göstermektedir. Tedavide uygulanan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile başarılı sonuçlar elde edilmesi serotoninin depresyon patofizyolojisinde önemli hale getirmektedir. Serotonin reseptör ailesinin birçok üyesinin belirlenmesi ile depresyon tedavisine daha spesifik yaklaşımlar geliştirilmiştir [37, 38].

Noradrenerjik sistem bozukluğu, depresyon patofizyolojisinde tanımlanmıştır. Katekolamin sentezi lokus sereleusda noradrenerjik nöronlarının modülasyonunda rol oynar. Kortikotropin salgılayıcı hormon noradrenalin ve glutamat arasındaki ilişkileri noradrenerjik sistem bozukluğu açısından değerlendirilmiştir [39]. MDB'de noradrenalin düşüklüğü belirtilerde artışa neden olur. İlgi kaybı, konsantrasyon güçlüğü, enerji azalması, ümitsizlik, zevk alamama ve karamsarlık semptomları arasındadır. MDB ile noradrenalin projeksiyonları arasında negatif korelasyon olduğu bilinmektedir. MDB'li birçok hasta noradrenalin plazma konsantrasyonunda artış olduğu ve noradrenalin reseptörlerinde yükseklik tespit edilmiştir [39, 40].

MDB'li hastalarda, dopamin temel yıkım ürünü olan homovalinik asit (HVA) oranı BOS'ta önemli miktarda düşüklük gösterir. Tedavi edilmemiş hastalarda dopamin taşıyan bağlayıcı ligandın azalması ile kaudat ve putamende dopamin bağlayıcı potansiyelin artması, depresyonda dopamin eksikliği olarak tanımlanmaktadır [41]. Bu durum mezokortikolimbik yolağında dopaminerjik sinyal iletiminde azalmaya sebep olarak, beyin ödüllendirme devrelerinin etkinliğinin bozulmasına neden olur. Bazı depresyon alt tiplerinin oluşmasına sebep olur [42, 43]. Depresyonda stresin oluşmasıyla glukokortikoidlerin artması glutamat etkinliğinin artmasına sebep olur. Glutamat etkinliğinin artması NMDA reseptörlerini indükleyerek hücre içindeki kalsiyum oranını yükseltir. Bu durumda hipokampus nöronlarında dendrit atrofisine, sinapslarda harabiyet ve yapısal değişikliklere neden olur. Oluşan bu durum depresyon patofizyolojinde yer aldığı düşünülmektedir [44]. AMPA reseptörlerinin uyarılmasıyla BDNF oluşumu artmaktadır. Bu durumla ilişkili olarak AMPA reseptörlerinin depresyon oluşumuna neden olabileceği ve AMPA

reseptörlerinin uyarılmasını hedefleyen moleküllerin, depresyon tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir [45].

2.4.1.2.NÖROENDOKRİN SİSTEMİNİN ROLÜ

2.4.1.2.1.HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL (HHA) EKSEN İŞLEV BOZUKLUĞU

Depresyondaki hastaların yaklaşık %50'sinde plazma kortizol düzeyi artmış olarak saptanmıştır. HHA eksenin uyarılması streste oluşan ilk fizyolojik yanıttır. Hipokampusta bulunan fazla miktardaki glukokortikoid reseptörlerinden dolayı strese oldukça hassas bir bölgedir. Aynı zamanda hipokampus, HHA aktivitesinin düzenlenmesinde etkin görev alır. Depresyon ataklarındaki yüksek glukokortikoid seviyeleri, hipokampusta stresle uyarılan yapısal bozukluklara neden olur. Bu durumda HHA aksının faaliyetinin yükselmesine ve hipokampus nöronlarında atrofiye neden olur. Tehdit oluşturan bir uyarın olduğunda HHA aksı aktive olur ve adrenal bezden glukokortikoidlerin salgılanması ile sonuçlanan bir kaskadı başlatır. Bu aktivasyon çoğalma, metabolizma, inflamasyon ve bağışıklıkla birlikte hipokampusta plastisite ve nöronal apoptozü düzenler. Bu durum ayrıca ağrı, uyku ve bilişsel süreçlerinde etkilenmesine neden olur.

MDB'li hastaların BOS, plazma ve idrar kortizol miktarları kontrol hastalarına oranla yüksek düzeydedir. MDB'li hastaların BOS kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) miktarı fazladır, böbreküstü bezin kortikotropine duyarlılığı artar ve hipertrofiye neden olur [46].

Depresyon hastalarında HHA aktivitesi fazla olanlarda, psikoterapi ve plaseboya düşük oranda cevap alınır. MDB'de CRH ve kortizol hormonun salgılanmasındaki düşüklük ile depresyonun alt tiplerinden biri olan atipik depresyona neden olduğu düşünülmektedir [47]. Depresyon oluşumunda stres, özellikle uzun dönemde strese maruz kalmak, kortizol disregülasyonu ile birlikte serotonin taşıyıcı proteinlerinde gen düzeyinde değişiklikler yaparak patofizyolojide rol oynar [48].

2.4.2.NÖROPLASTİSİTE HİPOTEZİ

Plastisite kelimesi kaynaklara göre yunanca kökenli olup, "plaistikos" sözcüğünden türetilmiştir, şekil vermek, biçimlendirmek, anlamlarını taşır. Nöroplastisite, merkezi sinir sisteminin (MSS) dış ve iç uyarılara, nöronların ve

nöronların oluşturduğu sinapslardaki değişiklikler ve nöronların yapısal özelliklerinde gösterdiği uyum olarak tanımlanır [49].

1990'lı yılların son dönemlerinde depresyon nedeni olarak nöroplastisitedeki değişiklikler ile açıklanmış, "Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi" etiyolojide rol oynadığı savunulmuştur. Nöroplastisite hipotezi, sinapslara salgılanan nörotransmitter metabolizması, nörotransmitter miktarı ile sinapstan sonraki alanda reseptörlerle veya başka mekanizmalarla oluşturduğu etkilerden çok, MSS'deki yapısal değişikliklerle oluşmuş bu değişikliklerden dolayı beyin hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde oluşan remodeling olarak tanımlanmıştır. Oluşan yeni biçimlendirme nöroplastisitesinin sonucu olarak değerlendirilmektedir [50]. Nöroplastisite beyinde oluşan motor haritalar ile duyuşal değişim, duyuşlar ve ilişikili iletim yollarındaki değişiklikler ve beyin yarı kürelerinde işlevsel ve anatomik olarak benzer bölgelerin birbirlerinin görevlerini yerine getirebilme yeteneğinin gösterebilmesi olduğu öne sürülmüştür [51]. Çocukluk çağı ve ergenlik dönemlerinde beyinde, anatomik bölgeler ile bu bölgeler arasındaki bağlantılar gelişerek değiştii, karmaşıklaştii ve bu değişiklikler beyin nöroplastisitesi olarak değerlendirilmiştir [52]. Gelişim döneminde psikiyatrik bozukluklar ortaya çıkar, tedavi ve oluşmuş çevresel etkiler ile nöroplastisite gen ekspresyonunu ve protein sentezini etkileyerek beyinde değişikliklere neden olduğu öne sürülmüştür [53]. MSS iç ve dış uyaranlara uyum sağlayabilir. MSS gösterdiği bu uyum ile önemli merkezi fonksiyonları yürütebilir, yetersiz uyum oluştuğunda ise çeşitli hastalıklar gözlemlenebilir.

2.4.2.1. NÖROTROFİK PROTEİNLER

Nörotrofik proteinler, sinirlerin büyümesi ve sağ kalımı için önemli mediatörlerdir. Nöronların büyümesi için gerekli olan trofik desteği sağlayarak, böylece nöronların sağ kalım süresini uzatır, bunun sonucu olarak nöron ölümü üzerine inhibitörük etki oluşturur. Bu etkileri reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal yollarını etkileyerek oluşturur. Depresyon oluşumundaki nörotrofik hipotezi, BDNF başta olmak üzere nörotrofik proteinlerin miktarının düşmesi ile hipokampus volüm azalmasına neden olduğu öne sürülmüştür [54]. BDNF, sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofinler3-4-5 (NT-3, 4, 5), siliyar nörotrofik faktör (CNTF), glia kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü I-II (IGFI ve IGFI) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) sinir sisteminde bulunan bazı nörotrofik faktörlerdir. Çalışmalarda daha çok BDNF ve NGF nörotrofik

proteinleri ile çalışılmıştır. Nörotrofik proteinler, iki reseptör grubuna etki eder; düşük bağlanma oranı ile pan-nörotrofik reseptör p75, yüksek ilgi ile tirozin kinaz reseptörlerine (Trk) bağlanırlar. P75 ve Trk reseptörleri oluşturdukları yapı ile uyarının iletiminde görev alırlar. BDNF, NT-4 Trk B reseptörüne bağlanır; NGF, Trk A reseptörüne; NT-3, Trk C reseptörüne bağlanarak biyolojik yapılar oluşturur. Trk reseptörlerinin uyarılması ile nöron gelişimi ve hayatta kalımı sağlanır. P75 nörotrofik protein, nörotrofin faktörlerle benzer etkinlik gösterir. Trk reseptörlerinin uyarılması nöron canlılığının devamını sağlar. Reseptörlerin inhibe olması nöronun ölümüne neden olur. Monoaminin reseptörlerinin aktivasyonu sonucu inositol trifosfat cAMP, (IP3), diaçil gliserol (DAG) ve kalsiyum (Ca²⁺) reseptörlerini uyararak ikincil habercileri aktive ederek etki oluşturur. Bu etkiler “G proteini” reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşmaktadır. Reseptörlerin uyarılmasıyla oluşan ikinci haberciler protein kinaz-A ve protein kinaz-B, gibi ikinci haberci bağımlı kinazları aktifleyerek etki gösterir. Bu uyarıların sonucuyla reseptörler, hücre iskeleti proteinleri, iyon kanallarını ve transkripsiyon faktörleri aracılığıyla substrat proteinlerinin fosforilasyonu ile etkinlik gösterir. Bu durumun sonucu olarak nöron işlevlerinin kısa ve uzun dönemli regülasyonu sağlanır [55]. MDB patofizyolojisinde nörotransmitterlerin düzenlenmesinde oluşan patolojiler sonucu gelişir. G proteini, protein kinazlar, cAMP ve BDNF gibi ikincil habercilerde oluşan bu patolojiler gen ekspresyonunu ve nöral plastisiteyi etkileyerek depresyon oluşumuna neden olabilmektedir.

2.4.2.1.1. cAMP YANIT ELEMANINI BAĞLAYAN PROTEİN

CREB, 1980’li yılların son dönemlerinde Montminy ve Yamamoto (1987, 1988)’in yaptığı araştırmalar sonucunda bulunmuştur [56, 57]. 341 amino asitlik yapısıyla CREB proteini, 43.000 dalton molekül ağırlığına sahiptir. CREB proteini moleküler, C-terminal bölgesi (DNA-bağlayan ilk kısmı) ile N-terminal bölgesi (gen transkripsiyonunu kontrol eden bölge) olmak üzere iki yapısal bölgeye ayrılır [58]. CREB, cAMP’nin genetik transkripsiyondaki etkisini pozitif artıran bir proteindir. CREB proteini, transkripsiyon faktörü olarak rol oynar ve bazı proteinlerin genetik ifadesini artırır. CREB proteinin gen transkripsiyonunu artırmasının sonucu olarak nöron gelişim ve sağ kalımı için gereken nörotrofinleri ve diğer proteinleri artırarak nöroplastisiteye rol alır [53].

Nörotrofik proteinler belirtilen yollar: Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) döngüsü, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) döngüsü ve fosfolipaz C döngüsünü etkileyerek etkinlik gösterdiğine inanılmaktadır. MAPK aktivasyonu, proapoptotik olan **Bad** proteinin fosforilasyonunun uyarılması ile önemli bir antiapoptotik olan **Bcl-2** proteinin ekspresyonunun uyarılmasıyla nöron apoptozunu inhibe ederek etkinlik gösterir. Bu etkilerin oluşumunda CREB proteini önemli bir görev alır [59]. CREB proteinin yapımı, siklik AMP yolağını etkileyen beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar (Şekil 1) [60]. Siklik adenosin monofosfat (cAMP) yolağı, adenilat siklaz enzimi ile ATP'den cAMP oluşumuyla elde edilir. Siklik AMP hücre içi oluşturduğu etkileri, protein kinaz A üzerinden yapar. Protein kinaz A'ya bağlanan cAMP, katalitik olan alt birimlerine parçalanır, ayrılan alt birimler hedef bölgelerdeki proteinlerin serin aminoasitinin bulunduğu bölgeleri fosforile eder veya nöron hücrelerinde çekirdeğe giderler (Şekil 1). cAMP katalitik alt birimlere ayrıldıktan sonra, çekirdeğe göç eden birimler CREB (CRE bağlayıcı protein) aracılığı ile CRE'ye (cAMP yanıt elemanı) bağlı transkripsiyon faktörünü fosforile eder ve gen ifadenmesini etkileyerek nörotrofik faktörlerin oluşmasını sağlar (Şekil 1) [61].

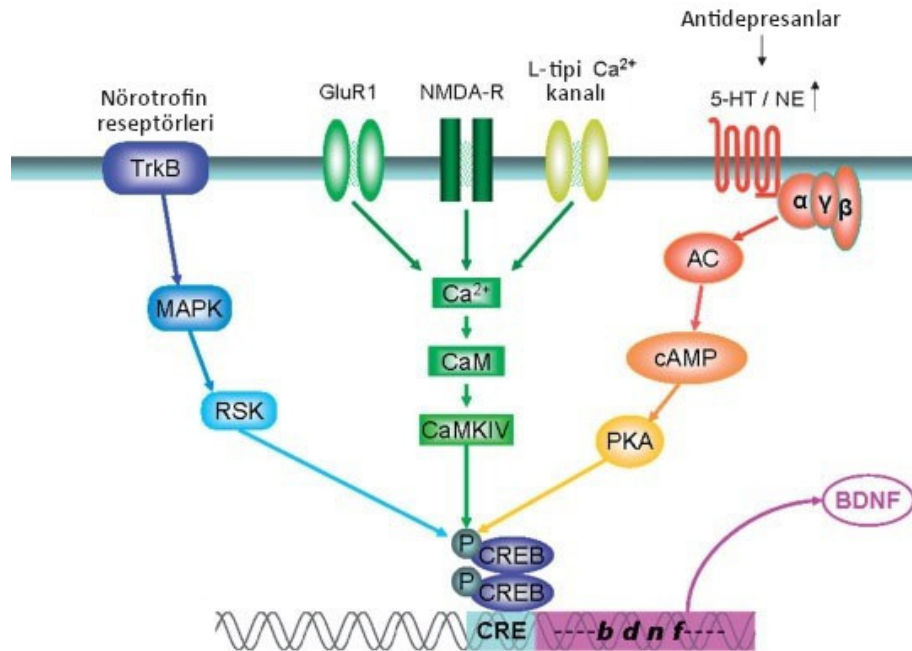
CREB proteini, nöronların farklılaşmasında, proliferasyonu ile hayatta kalımlarını etkileyen genlerin aktivitesini düzenleyen lösin zincir transkripsiyon faktörü olarak adlandırılır [62]. CREB proteini sadece cAMP-PKA yolağının fosforile edilmesiyle yapımı olmaz aynı zamanda, Ca^{+2} /kalmodulin bağlı protein kinaz ve nörotrofik faktörlerin uyarıldığı ras-MAPK yolağının aktive edilmesiyle de üretilir (Şekil 1). Uzun dönemli antidepresan kullanımı sonucu sinaplardaki miktarı artan serotonin ve noradrenalin G reseptörleri üzerinden cAMP oranını artırır ve daha sonrada protein kinaz-A'yı aktive ederek CREB protein miktarını artırır, bunun sonucu olarak nöron hücre çekirdeğinin fosforile edilmesi sağlanır. Noradrenalin ve serotonin miktarının artmasıyla Ca^{+2} bağımlı kinazlar yardımıyla CREB protein döngüsü aktif hale gelir (Şekil 2) [63].

CREB aktivitesinin artırılmasıyla TrkB ve BDNF'nin gen düzeyinde ekspresyonunu artırarak, nöron faaliyetlerinin sürdürülmesi ve sağ kalımı sağlanır. CREB proteini, BDNF ekspresyonunda görev alır bununla birlikte önemli bir antiapoptotik protein olan **Bcl-2** miktarını yükseltir. CREB miktarının artmasıyla, **Bcl-2** ekspresyonu artar ve bu durumun sonucu olarak hücreler apoptozdan korunur (Şekil 2) [64]. CREB proteinin etkinliğinde düşüş olduğunda, BDNF miktarının azaldığı öne sürülmüştür. Uzun süreli antidepresan tedavisiyle hipokampus ve

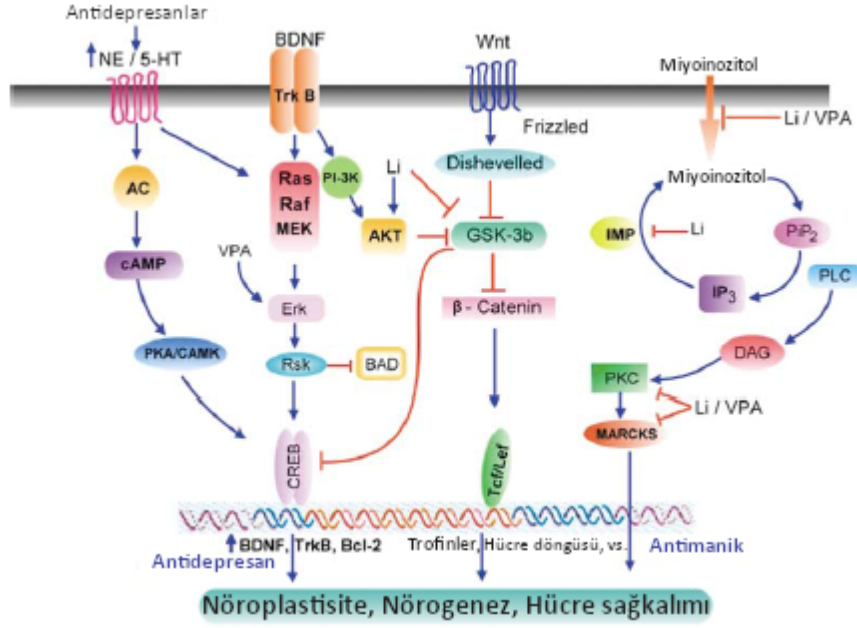
prefrontal bölgede CREB ve BDNF miktarı artmaktadır ve bu durum beyinin bu bölgelerini strese bağlı oluşan yüksek glukokortikoid seviyelerine karşı korur [65]. CREB ve BDNF'in upregülasyonu için geçen süreler eşittir ve bu iki nörotrofik protein hipokampusta aynı grup nöronlar üzerine etki etmektedir [36].

Yakın dönemde yapılan araştırmalar, MDB fizyopatolojisinin daha önceleri düşünüldüğü gibi basit kimyasal hipotezlerle açıklanamayacağını öne sürülmüştür. Buna rağmen açıklayıcılık açısından kimyasal hipotez hala geçerliliğini korumaktadır [66]. Bu durum değerlendirildiğinde nöroplastiside rol oynayan CREB-BDNF ve Trk-B protein ve reseptörlerin oluşturduğu hipotezler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır.

CREB proteini; nöronların yenilenmesinde, nörotrofik faktörlerin uyarılmasında, nörojenesis, sirkadiyen ritmin ayarlanmasında, hafıza ve öğrenme, nörodejenerasyon ve nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde ve kullanılan antidepresan ilaçların etki yolağı dahil olmak üzere, sinaptik aktiviteyi düzenleyen birçok mekanizmada rol alır. [58, 67]. CREB proteinin özellikle hafıza ve öğrenme üzerindeki kognitif etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışmalar prelinik araştırmalarla sınırlıdır. Çalışmalarda depresyonlu hastalarda, gözlemlenen kognitif bozuklukların CREB protein düzeyindeki düşümlere bağlı olduğu öne sürülmüştür [58].



Şekil 1. CREB ve BDNF hücre içinde oluşum süreçleri



Şekil 2. CREB VE BDNF hücre içindeki mekanizmalarla oluşturduğu etkiler

2.4.2.1.2. BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR

BDNF proteini nöronların sağ kalımında ve büyümesinde rol alan küçük dimerik bir moleküldür. Beynin tüm bölgelerinde bulunur ve çoğunlukla nöronlarda yapımı gerçekleşir. Hipokampus ve serebral kortekste diğer beyin bölgelerinden daha çok bulunur [68]. BDNF, Trk B reseptörlerine üzerinden MAPK/ERK döngüsünü uyararak etkinlik oluşturur (Şekil 3). BDNF aktivitesiyle artan CREB transkripsiyonu, *Bcl-2* sentezini artırır ve bunun sonucu olarak nöron sağ kalımını ve sinaptik plastisiteyi gerçekleştirir (Şekil 2). BDNF proteini yapımının gerçekleştiği gen bölgesi 11. kromozom p13 bölgesinde bulunur. BDNF düzeyleri glutamaterjik ve kolinerjik nörotransmitterlerle düzenlenir. BDNF proteini, noradrenalin ve serotonin nörotransmitterleri tarafından da yapımı artar [36].

Beynin gelişim çağında matürasyonunu tamamlamamış nöronların, farklılaşması ve büyümesi BDNF tarafından gerçekleştirilir [69]. Nöronun sağ kalımı için en önemli faktör nöronun uyarı alarak, sinaptik faaliyetlerinin sürdürmesidir. Nöronlar uyarı almadığı durumda sinaptik faaliyetleri gerçekleştiremez ve bunun sonucu olarak nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Uyarımı aktif olarak gerçekleştiren nöronlar BDNF yapımı ve nöron aktivitesinde artış gözlenmektedir [70]. BDNF hipokampus ve prefrontal korteks nöronları ile birlikte bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların sağ kalımlarında da etkin rol oynar [71].

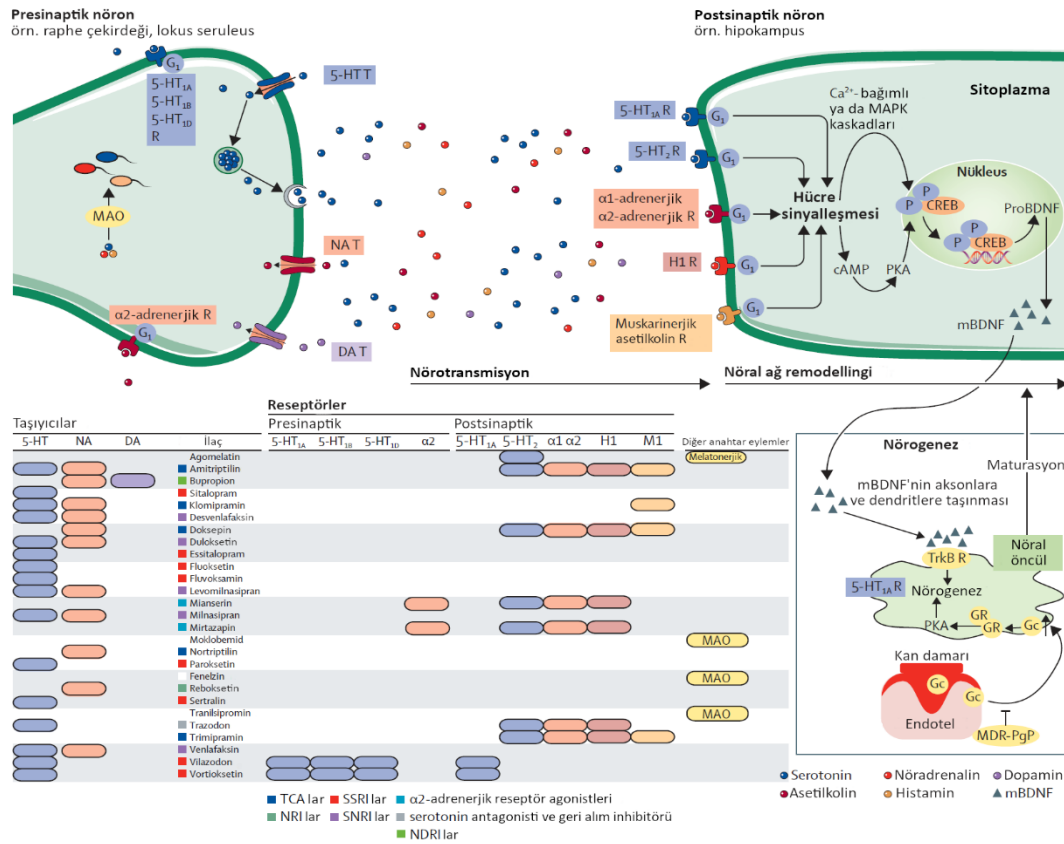
Uzun süreli antidepresan tedavisinin uygulanması nörotrofik hipoteze göre, sadece BDNF proteinin artırmakla kalmaz bununla birlikte diğer nörotrofik faktörlerinde artmasına neden olarak stresin nöroplastisite ve nörogenез üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri azaltır ve/veya ortadan kaldırır. [54, 72].

BDNF proteinini eksprese eden gen, antidepresan tedavisinin etkilerine aracılık ettiği için hedef gen olarak gösterilmektedir. BDNF sinyalinin bozulması sonucu depresyon geliştiği düşünülmekte, antidepresanların kullanılmasıyla prefrontal korteks ve hipokampusta BDNF yapımı ve reseptör sayının artırılmasıyla BDNF sinyal yolağının normal etkinliğine döndüğü düşünülmektedir [36]. BDNF yapımının artması sinaptik plastisite de önemli rol alır ve sinaptik plastisiteyi kolaylaştırır.

Uzun süreli stres depresyona neden olarak BDNF düzeyini düşürür. Stres ile birlikte hipokampustaki nörotrofinlerin ekspresyonunda düşüklük olur [73]. Antidepresanların tedavide kullanılması BDNF miktarını artırarak stresin neden olduğu nöronal hasarı engelleyebileceği ve geri döndürebileceği öne sürülmüştür. Antidepresan ilaçların uygulanması ile BDNF miktarlarında artma gerçekleşir, artan BDNF düzeyleri depresyondaki olumsuz etkilerin hafiflemesine ve klinik düzelmelerde rol alır (Şekil 3) [54]. Antidepresan ilaçların klinik etkinliğinin gözlemlenmesi için gereken süre BDNF mRNA miktarlarının artması için gereken süreyle paralellik gösterir [74]. BDNF *val66met* gen polimorfizmi MDB ile ilişkilidir ve depresyonda gözlemlenen klinik semptomların ortaya çıkmasında bu gen polimorfizminin rol alabileceği öne sürülmüştür [75, 76]. Serotonin taşıyıcı gen ve BDNF'deki farklı gen varyantlarının olması depresyon ile ilişkili duygudurum bozuklukların ve intihar gibi depresif davranışların ortaya çıkmasında bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür [77].

Araştırmalar BDNF düzeyinin artması ile serotonerjik etkinliği artırabileceğini göstermektedir. Depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları ve serotonin kaynaklı iletimde, BDNF görev alarak nöron gelişmesinde ve nöron plastisitesinde etkinlik gösterir [78]. BDNF yaşam boyunca 5-HT nöronlarının gelişmesini, olgunlaşmasını, sağ kalımını sağlayarak, sinaptik aktivite ve sinaptik plastisitenin sürdürülmesinde etkin görev alan nörotrofik proteindir. Dorsal rafe çekirdeğinden salgılanan serotonin, 5-HT_{1A} ve post-sinaptik 5-HT reseptörlerini uyarır. Serotonin otoreseptörleri aktive edildiğinde, BDNF regülasyonunda düzensizliğe neden olur bunun sonucunda BDNF yapımında düşüş gerçekleşir [78, 79]. Dorsal rafe nükleusundan (DRN) salgılanan serotonin ile düzeyinde artış gözlemlenen BDNF,

antidepresan etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [80]. BDNF düzeyinin artmasıyla TrkB uyarılır, bunun sonucu olarak 5-HT_{1A} otoresptörlerinin sentezi inhibe olur ve böylece TPH transkripsiyonunda yükselme meydana gelir bu durumda cAMP ve PKA düzeyinde artışa neden olur. Protein Kinaz-A aktivasyonu ile CREB proteini fosforile olur bunun sonucu olarak gen düzeyinde BDNF ekspresyonu artar (Şekil 2) [78, 79]. MDB patofizyolojini açıklamak için yapılan hipotezlerden biri de nörotrofik faktör hipotezidir, bu hipoteze göre; postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu ile gelişen süreçler sonucunda CREB ve BDNF düzeyi artar, oluşan bu sinyal gen düzeyinde ifade edilerek depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynar [81].



Şekil 3. Antidepresanların nörotransmitterler aracılığıyla oluşturduğu hücre içi sinyaller sonucu CREB ve BDNF oluşumu ve BDNF'in etkisi.

2.5.STRES VE HİPOKAMPUS

2.5.1. HİPOKAMPUS FONKSİYONLARI

Hipokampus, bellek ve öğrenme ile ilgili fizyolojik durumların düzenlenmesinde önemli görevler alır. Hipokampus, orbitofrontal korteks, amigdala ve ön singulat korteksle birlikte deklaratif bellek ve emosyonel bellek oluşumunda rol

alır. Hipokampusu projekte olan kolinerjik nöronlar septumdan köken alır ve oluşan “septohipokampal yolak” kısa süreli bellek ve öğrenme gibi nöronal devrelerin düzenlenmesinde rol alır. Öğrenme ve uzun süreli belleğin oluşması için LTP gerçekleşmelidir. Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesinde hipokampusun neokorteksle oluşturduğu projeksiyonlarda önemli görevler alır. Uzun süreli belleğin oluşumu için gerekli olan nöronal uyarıların ve bu uyarıların sürdürülmesinde, sinaptik bağlantıların sağlanmasında hipokampus önemli rol alır. Dış uyarıların oluşturduğu etkilerin işlenmesinde ve bu uyarıların herhangi bir tehdit oluşturup oluşturmadığı, eğer tehlikeli bir uyarı değilse bu durumun değerlendirilmesi yine hipokampus tarafından gerçekleştirilir [82].

2.5.2.STRES HİPOKAMPUS VE PREFRONTAL KORTEKS İLİŞKİSİ

Hipokampus insanlarda stres yanıtını düzenleyen önemli bir beyin bölgesidir ve glukokortikoidler için ana geri bildirim bölümüdür. Aynı zamanda glukokortikoid ve glutamat reseptörleri açısından zengin bir bölge olması nedeniyle de artan glukokortikoidlerin ve glutamatın nörotoksik etkilerine oldukça duyarlıdır. Hayvanlarda stres yanıtının başlangıcında; prefrontal korteks ve ön beyin yapılarına glutamatın girişi ile amaca yönelik hareketlerin (hızlı karar verme süreçleri gibi yürütücü işlevler) devamı sağlanıyor. Aynı zamanda ventral striatum, amigdala ve prefrontal korteks gibi diğer önemli beyin alanlarında monoamin nörotransmitter düzeylerinde artış olur. Bu dönemde artan nörotransmitterler sayesinde glukokortikoidler LTP’yi güçlendirirler.

İkinci fazda ise hipokampus, stres yanıtının düzenlenmesindeki merkez bölge olan hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki nöroendokrin hücrelerin bulunduğu bölgeye projeksiyon yaparak HHA ekseninin yanıtını düzenler [83]. Birçok çalışmada, kronik stres ve uzamış glukokortikoid maruziyetinin hipokampusun fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü üzerinde yarattığı olumsuz sonuçlar değerlendirilmiştir. Aşırı glukokortikoid salınımı sonucunda, hipokampusun yapısal elemanlarında sürecin başlangıcından itibaren yıkıcı (nöronal atrofi gibi) etkiler görülmektedir.

Belirgin olarak CA3 bölgesinde ve daha az düzeyde CA1 piramidal hücrelerde ve dentat girus nöronlarında dendritik dallanmalarda geri çekilmeler saptanmıştır. Bu etkiler geri dönüşümlüdür. Sürecin ilerlemesiyle beraber hipokampusta küçülme gözlemlendiğine dair görüşler vardır. Stresin etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan metabolik

sonuçlar ile CA3 nöronlarında hücre ölümü gerekleŒebilir. CA3 bölgesindeki strese bağlı eksitotoksik hücre ölümünün apoptozis ile gerekleŒtiėi dŒnlmektedir [84]. Bu konu ile iliŒkili olarak yapılan bağlantı alıŒmalarında yeni tanımlanan apoptozis proteaz aktive edici faktör-1 (APAF1) geninin varlığının depresyon için predispoze edici faktörlerden olduğu dŒnlmektedir [85].

2.6.MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUğUN TANISI

Major depresif bozuklukta gözlemlenen belirtilerin önemli bir kısmı herkesin hayatta ara sıra deneyimleyebileceği semptomlardır. Bu semptomlardan depresyon tanısı koyabilmek için bu belirtilerin birlikte olması, ne kadar süredir var olduğu ve yoğunluğu önemlidir ve tanı koymak için bunların hepsi birlikte değerlendirilir. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan ve 2013 yayımlanan DSM-V tüm dünyada ve ülkemizde psikiyatrik hastalıkların tanısının konulmasında baŒvurulan temel kaynaktır.

2.7.MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİ YÖNTEMLERİ

MDB'nin fizyopatolojisinde rol alan "monoamin hipotezi" depresyonda psikofarmakolojik tedavinin temel kaynak noktasıdır. MDB tedavisinde uygulanan antidepresanların enzim ve reseptör düzeyinde oluŒturduėu etkiler  monoaminin (5HT, noradrenalin, dopamin) eksikliğini gidermeyi amaçlamaktadır. Antidepresanların temel hedeflediği nokta sinaptik aralıktaki bir veya daha fazla monoaminin miktarını artırmaktır. Antidepresan ilaçların uygulanmasıyla beynin belli bölgelerindeki sinaptik aralıktaki nörotransmitterlerin artmasıyla depresyonun oluŒturduėu olumsuz semptomların kaybolmasında etkin rol alırlar [86].

Depresyon Tedavisindeki Seçenekler

1.İlaç Tedavisi

Antidepresan İlaçlar

- Trisiklik antidepresanlar (TSA)
- Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
- Norepinefrin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri
- Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
- **Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri**

- Serotonin ve Norepinefrin Disinhibitörleri Olan α_2 Antagonistleri
- Seçici Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

2.Psikoterapi

3.Somatik tedaviler

- Elektrokonvülsif Tedavi (EKT)
- Uyku Yoksunluk Tedavisi

4.Kombine Tedavi: İlaç ve Psikoterapi

2.7.1.ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

2.7.1.1.SEÇİCİ SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

Bu grup ilaçların tümü farmakolojik etkinlik açısından ortak yolu kullanır. SSRI'ların temel etki mekanizması serotonin taşıyıcısının (SERT olarak adlandırılır) inhibisyonunu sağlayarak, serotonin sinaptik aralıktan nörona geri alımını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe ederek sinaptik aralıkta serotonin miktarını artırır ve antidepresan etkinlik gösterir. Serotonin beyinin tüm alanlarını eşit etkilemediğinden dolayı depresyonun tedavisinde tüm semptomlara aynı düzeyde etkinlik göstermez. SSRI'ların etki mekanizması aynı olmakla beraber, depresyon hastalarının tedaviye yanıt profilleri ve yan etki profilleri, farklı olduğundan SSRI'ın oluşturduğu etkiler farklılık gösterebilir. Depresyon hastalarındaki duygudurum değişikliklerine olumlu etki gösterebilmeleri için üç ile altı hafta kullanılması gerekmektedir. Yüksek dozlarda, kazara ya da isteyerek alınmasında dahi toksik etkileri sınırlıdır. SSRI'lar gelişmiş güvenlik ve tolerabilite özellikleri nedeni ile birinci basamakta depresyon tedavisinde sık uygulanan antidepresan ilaç grubudur.

2.7.1.2. SEROTONİN NORADRENALİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SNRI)

MDB tedavisinde kullanılan, ikinci nesil ilaç grubundadırlar. Venlafaksinin 1993 yılında FDA onayı alarak tedavide kullanılmasından sonra, tüm SNRI'ler MDB tedavisinde güvenle reçete edilerek kullanılmaya başlanmıştır. Akut dönem depresyon tedavisine SNRI'lere cevap düzeyi %55-70 (ortalama %65), remisyon düzeyi ise %40-50 oranlarında görülmektedir [86]. SNRI'ler düşük dozlarda serotoninin ve noradrenalin etkinlik gösterir, yüksek dozlarda uygulandığında ise serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonuna ek olarak dopamin geri alımında inhibe ederler.

SNRI'ler serotonin geri alım inhibisyonu etkisi noradrenalin geri alım inhibisyonuna göre daha fazla etkinlik gösterirler. MDB semptomlarına SSGİ'lere göre daha erken terapötik etkinlik gösterir ve ağırlı semptomlarla birlikte daha geniş olarak belirti spektrumunda etkinlik gösterir [87]. İntihar düşüncesini ve ümitsizlik eğilimlerini azaltma etkinliklerinin bulunması ilacın diğer üstün yönlerindedir [88]. SSRI'lara benzer güvenlik ve tolerabilite profilleri mevcuttur. [89]. 5HT_{1A}, alfa ve beta adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptör afinitesi göstermediği için SNRI'lerin yan etkileri azdır [90]. Başlıca yan etkiler baş ağrısı, sersemlik, bulantı-kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, iştahsızlık, sinirlilik, uykusuzluk, dermatit ve bulanık görme sayılabilir. Noradrenerjik etkisinden dolayı SSRI'lara kıyasla cinsel disfonksiyon etkileri azdır. SNRI ile ilgili en potansiyel sorun yaratan yan etki yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda kan basıncı yükselişinin görülmesidir. Bundan dolayı FDA hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmasını tavsiye etmektedir. Venlafaksin düşük dozlar da kullanılması durumunda yüksek dozlar kadar etki göstermesinde dolayı ilacın bu yan etkisine neden olacak kadar yüksek dozlara çıkılmasına ihtiyaç duyulmamaktadır [91].

2.8.KANNABİNOİDLER

2.8.1. KANNABİS BİTKİSİ VE KANNABİNOİDLERİN TARİHÇESİ

Kannabis bitkisi, Cannabaceae botanik familyasının bir üyesi olan ve daha çok ılıman ve tropikal bölgelerde yetişen bir bitkidir. Cannabis cinsi bitkinin birçok türü olmakla birlikte, en yaygın olarak bulunan üç tür; Cannabis sativa, Cannabis indica ve Cannabis ruderalis'tir. Cannabis bitkisinin taksonomik farklılıklarına ilişkin günümüzde farklı görüşler bulunmaktadır [92]. Bazı araştırmacılar, genetik varyasyonlara dayanarak, tek bir cinse (Cannabis) bağlı en az iki türün (Cannabis sativa ve Cannabis indica) olduğunu kabul ederler [93]. Diğer bir görüşe göre ise, Cannabis sativa tek bir türdür, diğerleri genetik farklılıkları olan alt-türlerdir [94]. Cannabis bitkisi içinde tanımlanmış veya izole edilmiş doğal bileşik sayısı sürekli artmaktadır. Çünkü her sene farklı araştırmalarla yeni doğal bileşikler bulunmaktadır. Cannabis bitkisi içindeki doğal bileşik sayısı 1980 yılında 423 olarak bildirilmiştir, günümüzde ise yaklaşık olarak 550 civarındadır [92, 95]. Bu bileşiklerin en az 104 tanesi kannabinoid etkinlik göstermektedir. Kannabinoid etkinlik gösteren bileşiklere fitokannabinoidler denir. Cannabis bitkisi içinde en ayrıntılı olarak incelenmiş ve

bitkinin ana psikoaktif komponenti olan bileşik K9-THC (tetrahidrokannabinol)'dir. Kannabidiol, kannabinoid reseptörlerini etkilememesi ve santral etkilerinin olmaması nedeniyle kannabinoidler arasında en önemli bileşik olarak kabul edilir [96]. Cannabis bitkileri içerdikleri K9-THC ve kannabidiol oranlarına göre K9-THC tip, hibrid tip ve kannabidiol kemotaksonomik tip olmak üzere 3 farklı tipe ayrılırlar [92, 97]. Ortalama olarak, Cannabis sativa daha yüksek oranda kannabidiol içerirken, Cannabis indica daha yüksek oranda K9-THC içerir. Fakat bitki türleri arasında bu oran açısından büyük farklılıklar görüldüğü bilinmelidir. Psikoaktif etkinlik de bitki içeriğindeki bu orana göre değişebilir [97]. Bazı bitkilerde ise yüksek oranda bir propil kannabinoid olan tetrahidrokannabivarin düzeyleri görülebilir; son senelerde önem kazananlardan olan bu bileşik tip 2 diyabet ve metabolik sendrom için denenmektedir [97, 98]. Bitki içeriğinin kannabinoid oranlarında değişkenlik göstermesinin dışında, bitki materyalinin pestisit rezidüsü veya fungal kontaminant içerme potansiyeli ve inhalasyonla içimdeki dozlama sorunlarından dolayı FDA'nın bitkisel kannabisi henüz onaylamamasının nedenleri arasındadır [99].

Taş Devri'nde dahi cannabis bitkisinin ekiminin yapıldığı, tıbbi kullanımının ise en az 4000 yıl öncesinden günümüze geldiği bildirilmektedir [100]. Çin tıbbının babası olarak bilinen Çin imparatoru Shen Nung tarafından M.Ö. 2700 yıllarında iyileştirici etkileri bildirilmiştir. Sonrasında yine Çin'de M.Ö. 2600 yıllarında sıtma, konstipasyon, ağrı ve dismenore tedavisinde kullanıldığı söylenmektedir; sonraki yüzyıllarda ise Asya, Güney Afrika ve Güney Amerika'da tıbbi amaçlar için kullanıldığı bilinmektedir [100, 101]. M.Ö. 1200'lü yıllarda Mısır'da glokom ve inflamasyon için kullanıldığı, M.Ö. 700 yıllarında Pers kaynaklarında en önemli bitkiler arasında gösterildiği, M.Ö. 200 yıllarında ise eski Yunan'da ödem ve inflamasyonu gidermek için kullanıldığı bilinmektedir. İkinci yüzyılda Yunanlı hekim Galen, hastalarına tedavi amaçlı medikal marihuana'yı reçete eder. Dokuzuncu yüzyıldan itibaren tıbbi amaçlarla cannabis kullanımı önce Arabistan, sonrasında da tüm Ortadoğu'ya yayılır. Ünlü gezgin Marko Polo'nun 13. yüzyıl sonlarında doğu seyahati dönüşü seyahatnamesinde bahsetmesiyle cannabis bitkisi Avrupa'nın dikkatini çeker. 18. yüzyılın sonunda Napolyon'un ordusu Mısır dönüşü Fransa'yı cannabis ile tanıştırır. Hindistan'da cannabis bitkisinin analjezik, anti-spazmodik, anti-emetik ve hipnotik etkinliklerini gözleyen İrlandalı Dr. O'Shaughnessy, 1840'lı yıllarda Birleşik Krallık'ta cannabis bitkisinin tıbbi kullanımının yayılmasına neden

olur; 1890’larda Kraliçe Victoria’nın menstrüel krampları için de kannabis kullanıldığı belirtilmektedir [102].

Kannabis bitkisi 1850-1942 yılları arasında ABD farmakopesinde yer almıştır. ABD’de kannabis kullanımı bu dönemlerde doruk noktaya ulaşırken, 1930’lardan itibaren ise düşüşe geçmiştir. 1930 sonrası kannabis veya kenevir ismi yerine daha ürkütücü olan marihuana adı kullanılmaya başlanmış, 1936’da Amerikan gençliğini kannabis kullanmaktan uzaklaştırmak için Reefer Madness adlı propaganda filmi yapılmıştır. ABD’de 1970 yılında çıkarılan Kontrollü Maddeler Yasası ile marihuana bulundurmamak, kullanmak, satmak, satın almak ve yetiştirmek yasaklanmıştır. Bu durum kannabis’in sadece kötüye kullanımını engellememiş, aynı zamanda araştırmalar için temin edilmesini ve klinikte kullanılmasını da sınırlandırmıştır. 1988 ve 1993 yıllarında CB1 ve CB2 reseptörlerinin bulunması ve sonrasında endokannabinoidler (anandamid, 2-araşidonil gliserol, vd.) ile endokannabinoidleri sentezleyen ve degrade eden enzimlerin bulunması kannabinoidlerle ilgili günümüzdeki bilgilere ulaşılmasını sağlamıştır [103]. Kanada, 2001 yılında medikal kannabis kullanım yasasını uygulamaya geçirmiş olup, bu konuda bir yasayı ilk çıkaran ülkeler arasındadır. Yakın zamanda, çok sayıda Avrupa ülkesinde de kannabis’in tıbbi olarak kullanılmasına ilişkin yasalar çıkarmıştır. Dronabinol ve nabilon, FDA onayı olan ve kanser kemoterapisine eşlik eden bulantı ve kusma için kullanılan sentetik kannabinoidlerdir. Dronabinol, aynı zamanda AIDS hastalarında kilo kaybına eşlik eden anoreksi için de kullanılmaktadır [104]. Nabixsimols ise 2,7 mg THC ve 2,5 mg kannabidiol içeren ve oromukozal sprey şeklinde multipl sklerozlu hastalarda nöropatik ağrı tedavisinde ve kanserli hastalarda ağrı tedavisinde kullanılan standardize kannabis ekstresidir; FDA onayı olmayıp daha çok Kanada ve çoğu Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır [99, 104]. Ülkemizde de 2006 yılından itibaren kırmızı reçeteye yazıldıktan sonra tıbbi olarak kullanmak amacıyla nabixsimols bulundurmamak ve ayrıca tedavi amacıyla yetiştirmek yasal hale gelmiştir. Kannabidiol ve türevleri de halen ABD’de “Kontrollü Maddeler Yasası”na göre Liste I’de yer almaktadır, buna karşın dronabinol Liste III nabilon ise Liste II’ye yükseltilmiştir [105].

2.8.2.KANNABİNOİDLERİN FARMAKOLOJİSİ

2.8.2.1. KANNABİNOİDLERİN SINIFLANDIRILMASI

Kannabinoidler, kannabinoid reseptörleri 1 ve 2 (CB1, CB2)'ye bağlanarak etkilerini ortaya çıkaran bir grup kimyasal bileşiktir. Fitokannabinoidler, sentetik kannabinoidler ve endokannabinoidler olmak üzere üç temel gruba ayrılırlar (Tablo 1).

2.8.2.2. FİTOKANNABİNOİDLER

Günümüzde fitokannabinoidler, 11 alt gruba ayrılmıştır (Tablo 1) [106].

2.8.2.3. SENTETİK KANNABİNOİDLER

Doğal kannabinoidlerin farmakolojik etkilerini araştırmak amacıyla sentetik kannabinoidlerin üretilmesi amaçlanmıştır. 1960'lı yıllarda fitokannabinoidlerin kimyasal yapılarının ve etkilerinin anlaşılmaya başlanmış, 1990'lardan itibaren kannabinoid reseptörlerinin klonlanması ile sentetik kannabinoidlerin üretilmesi artarak devam etmiştir. Sentetik kannabinoidler kimyasal yapıları oldukça benzerdir ve kannabinoidlerin psikoaktif etkilerinden sorumlu olan Δ 9-THC'nin etkilerini benzer etkiler oluştururlar. Günümüzde sentetik kannabinoidler kimyasal yapılarına göre adamantolindoller, aminoalkilindoller, benzolindoller, sikloheksilfenoller, dibenzopiranlar, indol karboksamidler naftolindoller, naftilmetilindoller, naftilmetilindenler, naftoilpiroller, fenilasetilindoller, kinolil ester indol, tetrametilsiklopropil keton indol olmak üzere 13 grupta sınıflandırılabilir [107] 1970'ler ve 80'lerde sikloheksilfenol (CP) grubu CP55, 940 ve HU-210 grubu sentetik kannabinoidler sentezlenmiştir (Tablo 1). 1990'larda John W. Huffman tarafından yapısal olarak Δ 9-THC'den oldukça farklı olan ancak kannabinoid benzeri etkileri oldukça güçlü olan JWH serisi sentetik kannabinoidler (JWH-018, JWH-015, JWH-073 vb.) tasarlanmıştır (Tablo 1) [108]. 2000'li yıllardan sonra ise Makriyannis AM serisi ve indol karboksamidleri geliştirerek üretmiştir.

Tablo 1. Kannabinoidlerin Sınıflandırılması.

Fitokannabinoidler	Sentetik kannabinoidler	Endokannabinoidler
Δ^9 -THC	Adamantolindoller (AB-001, AM-1248 vb.)	Anandamid
Δ^8 -THC	Aminoalkilindoller (WIN 55,212-2 vb.)	2-araşidonil gliserol
Kannabigerol (CBG)	Benzolindoller (AM-694, RSC-4 vb.)	Virodhamin
Kannabikromen (CBC)	Sikloheksilfenol (CP 55,940 vb.)	N-araşidonil-dopamin
Kannabidiol(CBD)	Dibenzopiran (HU-210 vb.)	Noladin ether
Kannabinodiol (CBND)	İndol karboksamidler (ADB-PINACA vb.)	Dihomogamalineoiletanolamid
Kannabielsoin(CBE)	Naftolindoller (JWH-015, JWH-018 vb.)	Sfingozin
Kannabisiklol(CBL)	Naftilmetilindoller (JWH-175 vb.)	Dokosatetraenoiletanolamid
Kannabinol(CBN)	Naftilmetilindenler (JWH-176 vb.)	N-araşidonil dopamin
Kannabitriol(CBT)	Naftoilpiroller (JWH -307 vb.)	Eikosapentaenoiletanolamid
Diğer kannabinoidler	Fenilasetilindoller (JWH -250 vb.)	Dokosaheksaenoiletanolamid
	Kinolil ester indol (PB-22)	N-oleil dopamin
	Tetrametilsiklopropil keton indol (UR-144 vb.)	Oleamid

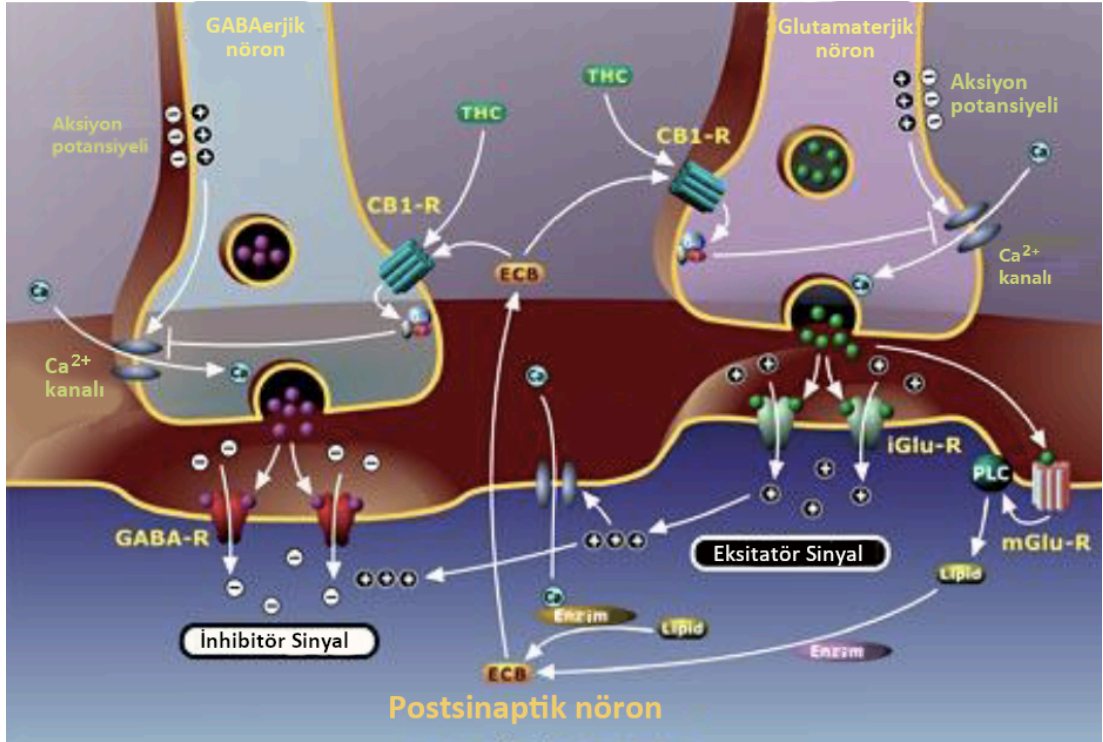
2.8.2.4. ENDOKANNABİNOİDLER

Kannabinoid reseptörlerinin tanımlanmasından sonra, bu reseptörlerin endojen ligandları ile ilgili çalışmalar başlamıştır. Endokannabinoid sistem, CB1 ve CB2 reseptörleri, reseptörlerin endojen ligandları ile bu moleküllerin sentez ve yıkımında rol olan enzimlerden oluşmaktadır. Endokannabinoidler, endokrin sistem, beyin ve immün sistem için modüle edici role sahiptir [109]. Günümüzde şimdiye kadar bulunan kannabinoid reseptörlerine bağlanan 10'dan fazla molekül tanımlanmış olmasına rağmen anandamid (araşidoniletanolamin, AEA), 2-araşidonil gliserol (2-AG), virodhamin, N-araşidonil-dopamin, noladin eter en çok bilinenler ve araştırmalarda kullanılan moleküllerdir.

2.8.2.5. KANNABİNOİD RESEPTÖRLERİ

Memelilerde iki tip kannabinoid reseptörü (CB1 ve CB2) eksprese olmaktadır [110]. İlk olarak 1990 yılında CP-55,940'ın sıçan prefrontal korteksinde yüksek afinite ile bağlanması ile CB1 reseptörü tanımlanmıştır [111]. Bu araştırmalardan üç yıl sonra 1993'de promiyelositik lösemik hücre dizisinde CB2 reseptörü tespit edilmiştir [112]. CB1/CB2 reseptörünün aminoasit dizilimleri %44 oranında benzerlik göstermektedir. Her iki reseptör de G proteini ile kenetli reseptörler ailesi sınıf A içinde yer almaktadır. Aminoasit dizilimindeki farklılıklara ilave olarak her iki reseptör, yerleşim gösterdikleri dokular ve reseptör duyarlılıkları açısından da bazı farklılıklar göstermektedir [112, 113]. Her iki reseptör de inhibitör G proteinleri olarak bilinen G0

ve Gi ile kenetlidir. CB1 reseptörü uyarıldığı zaman inhibe edici G proteinleri aktive olur ve bunun sonucunda adenil siklaz inhibiyonu, mitojenle aktive protein kinazların (MAPK) aktivasyonu, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının (L tipi ve T tipi Ca^{2+} kanalları) inhibisyonu ve potasyum kanallarının aktivasyonu meydana gelir (Şekil 4). CB1 reseptörü belirli şartlar altında GS ve GQ/11 ile de bağlanabilir. CB2 reseptörü uyarıldığında meydana gelen hücre içi sinyal mekanizmaları da oldukça benzerdir ancak CB2 reseptörünün iyon kanalları üzerindeki etkisi değişkendir [110, 114]. Daha önceki araştırmalarla CB1 reseptörlerinin sadece plazma membranında yerleştiği düşünülürken, günümüzde yapılan yeni çalışmalar ile CB1 reseptörünün nöronal mitokondri gibi hücre içi yapılarda da eksprese olduğunu göstermiştir [115]. CB1 reseptörleri santral sinir sisteminde daha çok bulunmaktadır ve serebellum, bazal ganglionlar, hipokampus, serebral korteks, hipotalamus, olfaktor sistem ile omurilikte yaygın olarak hücre membranında bulunmaktadır [116]. CB1 reseptörü, daha çok glutamaterjik, gabaerjik, noradrenerjik, kolinerjik ve diğer nörotransmitterleri içeren santral ve periferik sinir sonlanmalarında bulunur ve sinaptik geçişi düzenler (Şekil 4) [117]. Sinir sistemi dışında CB1 reseptörü insanda prostat, over, uterus, timus, tonsiller, hipofiz, adrenal bezler, iskelet kası, yağ dokusu, akciğer, kalp, mide, kalın barsak, karaciğer, pankreas, safra kanalları, kemik iliği, lökosit ve nötrofil gibi birçok farklı dokuda az da olsa eksprese olduğu gösterilmiştir [118]. CB1 reseptörü, periferik



Şekil 4. Kannabinoid reseptör mekanizması.

ve santral dağılımından da anlaşılacağı gibi anksiyete, stres, bağımlılık, öğrenme, bellek, yemek yeme, inflamasyon, ağrı gibi süreçlerin düzenlenmesinde rol almaktadır [114, 119].

İnsan promiyelositik lösemi hücre dizisinden üretilen ve tanımlanan CB2 reseptörünün splenik monosit/makrofajlarda da lokalize olduğu da gösterilmiştir [111]. CB2 reseptörü de, CB1 reseptörü gibi G proteini ile kenetli reseptörler ailesi içinde yer alır ve transmembranal olarak eksprese edilen tek bir polipeptid zincirinden oluşur. Yapılan çalışmalar CB2'nin kannabinoidlerin periferik etkilerinde rol aldığı göstermiştir. CB2 reseptörü, tüm hematopoetik hücreleri tarafından eksprese edilmesinin yanında, tonsiller, timus, adrenal bez, kalp, akciğer, prostat, uterus, pankreas, over, testis gibi birçok dokunun membranında da lokalizedir [118]. CB2 reseptörünün santral sinir sistemindeki dağılımı ile ilgili farklı çalışma sonuçları olmasına rağmen CB1 reseptörüne kıyasla çok az miktarda da olsa hipokampus, amigdala, korteks, striatum, retina, serebellum gibi bölgelerde de eksprese edildiği bilinmektedir. Kan hücrelerinde en çok B lenfositlerde bulunurken oran olarak daha sonra doğal katil hücrelerinde gözlemlenir. CB2 tipi reseptörlerin, inflamatuvar yanıtın oluşmasında, immün sistemin düzenlenmesinde, nöron ve nöron dışı hücrelerin diferansiyasyonu, hücre proliferasyonu ve göçü ile ilgili olduğu düşünülmektedir [120]. Geliştirilen sentetik kannabinoidlerin, endokannabinoidlerin ve doğal kannabinoidlerin CB1 ve CB2 reseptörlerine ilgileri ve ligandlarına bağlanma düzeyleri arasında farklılar gözlenmektedir (Tablo 2).

IUPHAR (International Union of Pharmacology) tarafından kannabinoid reseptörü olarak sadece CB1 ve CB2 tanımlanmış olmasına rağmen, bugün kannabinoidlerle ilişkili olarak G proteini ile kenetli farklı reseptörler ve G proteini ile kenetli reseptör (GPR) dışı reseptörlerin olduğu bilinmektedir [121]. GPR55 ve GPR18 bu reseptörler içinde en çok bilinen ve araştırmalarda daha fazla çalışma yapılanlardır. Bazı fitokannabinoidlerin ve sentetik kannabinoidlerin GPR55 ve GPR18'e afinite gösterdiği belirlenmiştir. Bu iki GPR reseptörünün aminoasit dizilimleri CB1 ve CB2 reseptörleri ile benzerlik oranının düşük olmasına rağmen; vucuttaki dağılım yerleri kannabinoid reseptörleriyle benzerlik göstermektedir. GPR55 beyinde yaygın olarak eksprese olurken; GPR18 özellikle lenfoid organlarda yaygın olarak dağılım göstermektedir [122]. Filogenetik olarak kannabinoid reseptörleri ile aynı ailede yer alan GPR3, GPR6 ve GPR12 daha çok beyin ve üreme sistemlerinde bulunur [123]. GPR reseptörlerinin ligandları tam olarak bilinmemekle

birlikte kannabidiol'ün GPR reseptörlerinin ligandı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 2) [124]. G proteini ile kenetli reseptör ailesi içinde yer alan adenosin reseptörü, muskarinik asetilkolin reseptörü M1 ve M4, serotonin reseptörleri 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}, mü ve delta tipi opioid reseptörlerinin de kannabinoidler tarafından uyarılabildiği bilinmektedir [125]. GPR'ler dışında, TRPV1, TPRV2, PPAR ve ligand kapılı iyon kanalları (sodyum, kalsiyum ve potasyum kanalları) gibi reseptörler de kannabinoidlerin oluşturduğu etkilere aracılık etmektedir. PPRA reseptörünün ise Δ9-THC ile aktive edilebildiğinin gösterilmesinin ardından farklı çalışmalarda WIN55,212-2 ve noladin eter'in PPRA geninin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir [126]. Bununla birlikte, çalışmalarda kannabinoidlerin N ve P/Q-tipi voltaj bağımlı Ca⁺² kanalları ile voltaj bağımlı K⁺ ve Na⁺ kanallarını inhibe edici etkinlik gösterebilmektedir. Bu reseptörler farklı hastalıkların tedavileri için yeni hedef moleküller gibi gözükmemektedir ve bu alanda devam etmekte olan oldukça fazla sayıda klinik araştırma mevcuttur. Kannabidiol'ün likit formu olan *Epidiolex* çocuklarda epilepsi tedavisi için FDA'de değerlendirmededir [127]. CB1 antagonistleri rimonabant, surinabant, taranabant, otenabant, ibipinabant, drinabant'ın özellikle metabolik sendromun tedavisinde kullanılmak amacıyla prelinik ve klinik araştırmalar devam etmektedir. Taranabant ve surinabant'ın nikotin bağımlılığı için Faz II çalışmaları tamamlanmış durumdadır. Rimonabant obezite tedavisi için klinik tedavilerde kullanılmış ancak daha sonra istenmeyen yan etkileri nedeniyle (psikiyatrik ve nörolojik olumsuz semptomlardan dolayı) kullanımdan kaldırılmıştır [128].

Tablo 2. CB1, CB2 Ligandları.

	Selektivite		
	CB1 selektif	CB2 selektif	Non-selektif
Agonist	ACEA (araşidonil 2 kloretllamid) O-1812 ACPA (araşidonilsiklopropilamid) AM411 Noladin eter R-(+)-methanandamid Oleamid	AM1241 JWH-133 GW405833c JWH-015 HU-308	HU-210 CP55940 WIN55212-2 (-)-Δ9-THC (-)-Δ8-THC Anandamid 2-Araşidonil gliserol
Antagonist	SR141716A (rimonabant) AM281 AM251 LY320135 Taranabant Surinabant, İbipinabant Otenabant, Drinabant Taranabant	SR144528 AM630	

2.8.2.6. KANNABİNOİDLERİN ETKİLERİ

Genel olarak kannabinoidlerin psikotropik etkilerinden CB1 reseptörü sorumluyken, CB2 reseptörü de immünomodülatör etkilerinden sorumludur. Kannabinoidlerin etkilerini CB1 ve CB2 reseptörleri ile oluştursalar da ligandı oldukları diğer reseptörlere bağlı etkileri de oluşturmaktadırlar. Kannabinoidlerin etkilerini araştırmak için yapılan in vivo çalışmaların sayısı son 30 yılda giderek yükselmektedir. Araştırmalarda sentetik kannabinoidler içinden daha çok WIN55,212-2, CP55,940 ve HU-210 kullanılmıştır [107]. Kannabinoidlerin akut olarak oral ya da parenteral yolla deney hayvanlarına uygulanması kannabinoid tetradı olarak da bilinen analjezi, katalepsi, hipotermi ve lokomotor aktivitede azalma gibi bulgularının olduğu duruma yol açmaktadır. Bu bulguların gözlemlene şiddeti doz bağımlı olarak değişkenlik gösterir. Doz artırıldıkça vücut ısısı ve motor aktivite azalırken, analjezi ve katalepsi artar. Yapılan prelinik hayvan çalışmalarında kannabinoidlerin antikanser, anti epileptik, antiinflamatuar, immünsüpresif, antiemetik etkileri de gösterilmiştir [129]. Gündüz ve ark. farelerde parsiyel siyatik sinir ligasyonu modelinde WIN-55,212-2'nin mekanik allodiniyi ve soğuk allodinisini doz bağımlı olarak azalttığını belirtmişlerdir [130]. Yapılan çalışmalarda deney hayvanlarında kannabinoid agonistlerine kronik olarak uygulamada kısa ve uzun dönem belleği bozduğu, pubertal dönemde kronik olarak uygulandığında ise erişkin dönemde sosyalleşmeyi bozduğu gösterilmiştir [107]. Araştırmalarda kannabinoidlerin doz bağımlı olarak deney hayvanlarında oluşturulan kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir [130]. Hem CB1 hem de CB2 reseptörler immün sistem hücrelerinde lokalize edilseler de CB2 reseptörleri daha yoğun olarak eksprese edilir. Δ9-THC ve kannabidiol'ün sitokin üretimi üzerine aktive edici (IL-4, IL-6, TNF vb.) ve baskılayıcı (IL-1, IL-2, IL10 vb.) etkileri gösterilmiştir [131]. İmmün sistem üzerindeki düzenleyici etkilerinden dolayı kannabinoidlerin otoimmün hastalıkların tedavisinde uygulanabileceği düşünülmüştür [131].

2.8.3.ENDOKANNABİNOİD SİSTEM

Endokannabinoidler çoklu doymamış yağ asitlerinin ester, eter veya amid türevleridir. 1992 yılında domuz beyinde anandamid (AEA)'in, 3 yıl sonra köpek ince barsağında 2-araşidonil gliserol (2-AG)'ün keşfedilmesinden sonra endokannabinoidler dönemi başlamıştır [111, 112]. Günümüzde 2-araşidonil gliseril eter (nolindin eter, 2-AGE), O-araşidonil etanolamin (virodhamin), dokozaheksaenoil

etanolamid (DHEA), dihomo- γ -linolenil etanolamid (dihomo- γ -LEA), dokozaetraenoil etanolamid (DTEA), N-oleoil dopamin (OLDA), eikozapentaenoil etanolamid (EPEA), N-araşidonil dopamin (NADA), Cis-9,10-oktadekanoamid (oleamid, ODA), ve sifingosin de endokannabinoidler ailesinin bir üyesidir [132].

Kannabinoid reseptörlerine bağlanmayan, etkilerini peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa (PPAR α), GPR119, GPR55 gibi reseptörler üzerinden oluşturan, kimyasal yapısı cannabinoidlere benzerlik gösteren lipid türevi maddeler de keşfedilmiş ve kannabinomimetikler olarak adlandırılmışlardır [133].

Endokannabinoidler depolanmazlar, uyarı geldiğinde presinaptik membranda araşidonik asitten sentez edilerek etkinlik gösterirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda anandamidin adipozomlar içerisinde depolandığı gösterilmiştir [134]. Endokannabinoidler dışardan alınan cannabinoidler gibi tüm sistemlerde yaygın bir etki oluşturmadıkları için etkileri daha spesifikdir.

2.8.3.1. ENDOKANNABİNOİDLERİN SENTEZİ

Endokannabinoid sistem anlaşıldıkça ve yeni endokannabinoidler bulunduğca endokannabinoid biyosentez yolları karmaşık hale gelmektedir. Endokannabinoidlerin sentezlenmesi için hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak sentezlenirler. Ancak bu hücre içi her kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesinin endokannabinoid sentezini oluşturacağı anlamına gelmez. AEA ve 2-AG sentezi en iyi anlaşılmış ve en çok çalışılmış endokannabinoidlerdir. AEA sentezindeki yollar açıl etanolaminlerin sentezi için bilgi verilebilirken 2-AG sentezi ise açıl gliserollerin sentez mekanizmasının anlaşılmasını sağlar.

2.8.4.KANNABİNOİDLERİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİLERİ

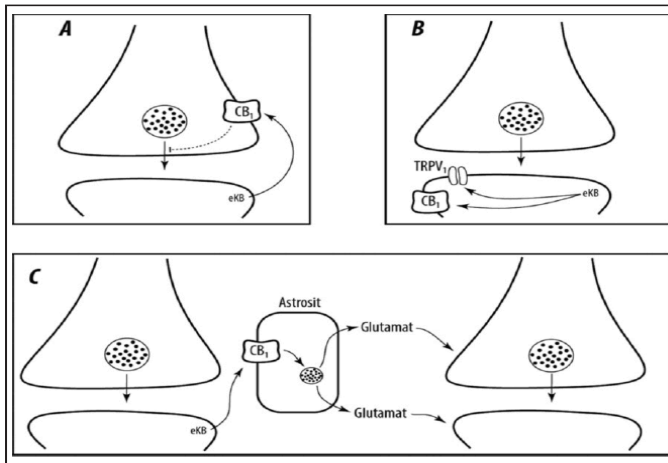
Endojen cannabinoid sistem beyinde önemli bir sinyal iletim sistemidir, yaygın bir dağılım gösterir ve oluşturduğu fizyolojik etkilerle önemli rollerde bulunurlar. Endokannabinoidler araşidonik asitten üretilirler ve presinaptik nöron aktivitesini düzenlemek için postsinaptik nöronlardan salınırlar. Endojen cannabinoidlerin psikoaktif etkilerinin oluşmasına presinaptik nöronlarda bulunan CB1 reseptörleri aracılık eder ve bu reseptörler büyük oranda sinir sisteminde lokalizedirler. CB1 reseptörleri yoğun olarak beyinin korteks, hipokampus, amigdala, bazal gangliyonlar,

serebellum ve beyin sapındaki emetik merkezinde eksprese edilir. Buna karşılık talamus, pons ve bulbus bölgelerinde CB1 reseptör ekspresyonu düşüktür [135]. Kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarını düzenlediği beyin sapındaki bölgelerde CB1 reseptör ekspresyonu düşüktür. Bu durum tetrahidrokannabinolün yüksek dozlarda alındığında neden öldürücü olmadığını açıklar [136]. Kaudal soliter nükleus, amigdalya ve hipotalamus vissero-sensoriyel bilgi gönderdiğinden ve ventromedial hipotalamik nükleus beslenme davranışının ve iştahın düzenlenmesinde rol oynadığından, bu çekirdeklerin uyarılmasıyla kannabinoidlerin antiemetik ve antianoreksik etkilerinin oluşmasının nedenini açıklamaktadır [137]. Sıçan ve insan hipokampusunda yapılan çalışmalarda CB1 reseptörlerinin büyük kısmının presinaptik terminallerde bulunduğu gösterilmiştir [137]. Striatumda yapılan elektron mikroskopi çalışmaları, CB1 reseptörlerinin daha yaygın dağılım gösterdiğini, postsinaptik nöronlarda yerleştiği ve hatta perivasküler astroglialarda mevcut olabileceği öne sürülmüştür [138]. CB1 reseptörleri periferik sinir sisteminde de yaygın bir şekilde membranlarda lokalizedirler; duyuşal sinir lifleri membranlarında ve otonom sinirlerinin membranlarında eksprese edilirler.

2.8.4.1. NÖROTRANSMİSYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Presinaptik yerleşimli CB1 reseptörler beyinde ve periferik sinir sisteminde inhibitör veya eksitator nörotransmitterlerin salgılanmasını engelleyebilir. Bundan dolayı beynin çeşitli bölgelerinde nörotransmisyonu etkileyerek oluşan etkilere aracılık eder. Sıçan globus pallidus'unda striatumdan gelen GABAerjik liflerden salgılanan GABA'nın geri alımının kannabinoid reseptör agonistleri WIN 55,212-2 ve N9-tetrahidrokannabinol tarafından inhibe edilmektedirler. Romero ve arkadaşları (1996) sıçanlarda striatonigral GABAerjik nöronlardan salgılanan GABA uptake'inin kannabinoid reseptörün uyarılmasıyla ile inhibe edildiğini öne sürmüşlerdir [139]. GABA'nın sinaptik aralıkta daha uzun süre kalması ve bunun sonucu olarak etkisinin daha uzun olmasının sonucu olarak da GABA tarafından inhibe edilen nöronlar üzerindeki inhibitör etki artmaktadır. CB1 reseptör agonistlerinin nükleus akkümbeşte dopamin salgılanmasını artırdığı bildirilmiştir [140]. Bu etki dopaminerjik nöronlar üzerinde inhibitör etkinlik oluşturan GABAerjik nöronları uyaran glutamaterjik nöronlardan glutamat salgılanmasının inhibisyonu, kannabinoid reseptörü aracılı olur [140]. Nükleus akkümbeşteki dopamin salgılanmasının kannabinoid reseptörlerinin uyarılmasıyla disinhibisyonu, prefrontal kortekste

asetilkolinin salgılanmasında artışa neden olabilir. Endojen kannabinoidlerin sinapslardaki temel etki mekanizmaları retrograd uyarılma ile gerçekleşmektedir. Postsinaptik nöron aktivitesi endojen kannabinoid oluşumuna neden olmakta, endojen kannabinoid presinaptik uçta lokalize CB₁ kannabinoid reseptörlerini uyararak nörotransmitter salgılanmasını inhibe etmektedir (Şekil 5 A). Ancak endojen kannabinoidlerin etki mekanizması sadece retrograd uyarı oluşturarak değildir. Endokannabinoidler postsinaptik nöron membranında lokalize CB₁ reseptörlerinin uyarılmasına neden olabilirler (Şekil 5 B); ayrıca astrosit membranında bulunan CB₁ reseptörlerini uyarmak suretiyle salgılanan nörondan uzaktaki nöronları dolaylı olarak hem presinaptik ve hemde postsinaptik olarak uyarabilir (Şekil 5 C) [141]. Endokannabinoidler, kannabinoid reseptörleri ile birlikte TRPV1 iyon kanallarını da uyarırlar. TRPV1 reseptörlerini uyaran anandamid'in postsinaptik uzun süreli depresyon (LTD) formuna aracılık edebileceği düşünülmektedir [141]. Bu etki nükleus akkümbeşte, stria terminalisin bed nükleusunda ve dentat granül hücrelerinde gösterilmiştir. Endokannabinoidler presinaptik CB₁ reseptörlerini uyararak sinaptik nörotransmisyonu direkt etkilemektedir. Bununla birlikte astrosit membranındaki CB₁ reseptörlerini uyararak glutamat salgılanmasına neden olur ve sinaptik nörotransmisyonu güçlendirir [141]. Endokannabinoidler, etkilerini kısa mesafeler içinde (<20 µm) gösterirken, astrositleri etkileyerek oluşturduğu etkiler daha uzak mesafelerdeki sinaptik nörotransmisyonu etkileyebilmektedir. Buna dayanarak, endokannabinoidler, uyarı oluşturdukları bölgeye yakın sinapslarda direkt inhibisyon oluşturarak kısa süreli bir uyarılma sağlar, ancak astrositleri uyararak, astrositlerden glutamat salgılanmasına sağlayarak görece daha uzaktaki sinapslarda dolaylı sinaptik potansiyalizasyona neden olan uzun süreli bir sinyale neden olurlar [141].



Şekil 5. Endojen kannabinoidlerin sinaptik iletideki mekanizması.

2.8.4.2. KANNABİNOİDLERİN DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ

Endokannabinoid sistem ile depresyon arasındaki ilişkiye gösteren araştırmalar giderek artmaktadır. Sıçanlarda ZYT’de CB1 reseptör agonisti HU210 ve anandamid-taşıyıcı inhibitörü AM404 konvansiyonel antidepresan verilmesi ile elde edilen etkilere benzer etkiler oluşturmuştur ve bu antidepresan etki CB1 reseptör antagonisti AM251 tarafından engellenmiştir [142]. CB1 reseptörünün uyarılması ile oluşan antidepresan etkinin frontal kortekste noradrenalin ve dopamin düzeylerinin ve lokus seruleustaki noradrenerjik nöronların uyarılmasının artırılmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [142]. Mikrodiyaliz çalışmalarında CB1 reseptör antagonisti uygulamalarında prefrontal kortekste serotonin, dopamin ve noradrenalin nörotransmisyonu artırdığı gösterilmiştir [142]. CB1 antagonistleri ile yapılan araştırmalarda, hayvan modellerinde antagonistlerin antidepresan etkiler oluşturabileceği öne sürülmüştür. Farelerde kuyruktan asma testi ve ZYT’de AM251 immobilitiyi anlamlı derecede azaltmış, CB1 reseptör agonisti CP55940 uygulamasında AM251’in kuyruktan asma testindeki etkileri geri çevirmiş ve CB1 reseptörü geni silinmiş farelerde AM251 ZYT’de etkisiz kalmıştır [142]. Sıçanlarda yapılan ZYT’de CB1 antagonisti SR141716A antidepresan etki göstermiştir. İnsanlarda CB1 antagonisti sigara bırakma tedavisinde kullanılan SR141716A (rimonabant)’nın depresyon eğilim oluşturduğu ve intihara teşebbüs sıklığını artırdığı bildirilmiştir. Rimonabant tedavide uygulanmasından sonra intihar düşüncesi ve intihar teşebbüs riskinde plaseboya kıyasla artış bildirilmiş ve ilaç kullanımdan kaldırılmıştır.

2.8.4.3. KANNABİNOİDLERİN ANKSİYETE ÜZERİNE ETKİSİ

Deney hayvanları ve insanlar ile yapılan çalışmalarda anksiyöz durumlarda endokannabinoid sistemin aktive olduğu öne sürülmüştür. Kannabis’in eğlence amaçlı alınmasının başlıca özelliği öfori oluşturmasıdır ve bu etkiye anksiyetede azalma ve sosyalleşmede artışın eşlik etmesidir. Ancak kannabis disforik reaksiyonlara, anksiyeteye, paranoya, panik ataklara ve psikoza da neden olabilmektedir. Kannabinoidlerin anksiyete üzerinde oluşturdukları zıt-yönlü bu etkilerinin nedeni, düşük dozlarda anksiyolitik, yüksek dozlarda anksiyojenik etki oluşturmasından dolayı olabilir [143]. Araştırmalarda düşük dozlarda verilen çeşitli kannabinoid reseptör agonistlerinin anksiyolitik-benzeri etkiler göstermişlerdir. Farklı kannabinoid

reseptör agonistlerinin orta-yüksek veya yüksek dozlarda anksiyojenik-benzeri etkiler oluşturduğu öne sürülmüştür [144]. CB1 kannabinoid reseptör antagonisti SR141716'nın vokalizasyon ve yükseltilmiş artı labirent testlerinde anksiyojenik etkiler göstermesi, CB1 kannabinoid reseptör geni silinmiş farelerin karanlık-aydınlık geçişi, yükseltilmiş artı labirent, sosyal etkileşim testleri gibi davranışsal testlerde anksiyojenik-benzeri davranışlar sergilemektedirlerdir bu bulgular endojen kannabinoidlerin anksiyolitik tonusun varlığına işaret etmektedir [144].

Anksiyöz durumlarda amigdala endokannabinoidlerin (özellikle anandamid) üretimini artırdığı ve amigdala'dan çıkan uyarıların düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür.

2.9.DENEYSSEL DEPRESYON MODELLERİ

Depresyon tedavisinde, ilk farmakolojik yaklaşımların başladığı 1950'lilerden beri büyük gelişmeler göstermiştir, ilaç yan etkileri düşürmek için araştırmalar yürütülmüştür. Tedaviye direnç gösteren önemli miktarda hasta grubunun olması, tedaviye yanıt almak için uzun sürelerin gerekmesi, bu alanda güçlü, yeni ve daha hızlı etki gösteren ilaç arayışı devam etmektedir [145]. Hayvanlarda yürütülen çalışmalarda hem depresyon nörobiyolojisi ile ilişkili bilgilerimiz artıyor, hem de yeni antidepresan geliştirmek için önemli ilerlemeler sağlanmaktadır. Hayvanlarda oluşturulan modellemeler, insanlardaki psikiyatrik patolojiler ile bire bir örtüşmez, insanlarda gözlemlenen duygudurum bozuklukları hayvanlarda benzer etkiler oluşturacak şekilde deney düzenekleri planlanır. İnsanda görülen belirtilerin tamamını oluşturabilecek, deney düzeneklerini hayvanlarında oluşturabilmek deneysel olarak mümkün değildir. Depresyonun etiolojisinde önemli rol alan "stres", kullanılarak hayvanlarda, depresyon belirtilerine benzerlik gösteren, çeşitli deney modelleri ile çalışmalar yürütülmektedir. Bir hayvan modelinin geçerliliğini değerlendirirken dikkate alınan içerik, modelin insanlardaki hastalıklarla ilgili sonuçlara ve hastalıklara benzer etkiler oluşturup oluşturmadığıdır, yani öngörücü geçerliğidir. Öngörücü geçerlikten, hayvan modelindeki sonuçların insandaki hastalıklara benzerliği, örneğin hayvanda ilaca etkisinin oluşması, insanda da etki oluşacağına işaret edeceği anlamını taşımaktadır. Psikiyatrik hastalıkların etiolojisi nadiren bilinir, dolayısıyla oluşturulan bu deneysel modellerdeki geçerlilik sıklıkla hipotez düzeyindedir. Depresyon etiolojisini

oluşturan durumlarda, stresin rolü, insanda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [146].

Bu nedenle depresyonla ilgili oluşturulan hayvan modellemelerinde, farklı şekillerde stres uygulanması yapılan hayvan modellemelerinde sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak patofizyolojisi ortaya konulmuş diğer birçok hastalığın aksine, depresyonu oluşturan patofizyolojik süreç net olarak belirlenebilmiş değildir. Dolayısıyla modellerin etiyolojik geçerliliğiyle oluşan ölçütler pratikte psikiyatrik hastalıklarla örtüşmesi mümkün olamayabilir. Modellerin tasarlanmasının amacı hastalığın etiyolojisinin anlaşılmasına çalışılması ve etiyolojiye ile ilgili hipotezin test edilmesi amaçlanmaktadır.

2.9.1.REZERPİN ETKİSİ

Presinaptik monoamin depolarını boşaltan tetrabenazin ve rezerpin gibi ilaçların oluşturduğu etkilerin antidepresanlarla geri çevrildiği ilk depresyon modellemelerindendir. Rezerpin ve benzer etkinlik gösteren ilaçlar kullanıldığında, katalepsi, hipotermi ve pitoz gibi belirtiler oluşur. TSA ve monamin oksidaz inhibitörlerinin uygulanmasıyla pitoz ve hipoterminin oluşmaması, bu ilaçlarla nöroleptiklerin etkinlikleri arasındaki farklar için tespit edilen ilk bulgulardır. Rezerpin ile oluşturulan modelin, yeni antidepresanları ayırdetme gücü etkin bir şekilde belirgin değildir. Rezerpinin oluşturduğu olumsuz etkilerin geri döndürülmesinde antidepresanların noradrenerjik uyarıcı etkinliklerinden dolayı olduğu düşünülmektedir [147].

2.9.2.APOMORFİNE BAĞLI HİPOTERMİ

Dopamin agonisti apomorfinin yüksek dozda hayvanlara uygulandığında oluşan hipotermi etkisi antidepresanlarla geri çevrildiği gösterilmiştir. Ancak apomorfinin oluşturduğu bu etki noradrenerjik nöron uçlarında dopamin reseptörleri aracılığıyla norepinefrin salınımını engileyerek oluşturduğu gösterilmiş, norepinefrin seviyesini artıran ilaçların kullanılması halinde ise bu etkinin geri çevirildiği gösterilmiştir [148]. Depresyonla benzer davranışlarla ilişkili herhangi bir benzerlik gösterilememiştir.

2.9.3. 5-HİDROKSİTRİPTOFANA BAĞLI DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİKLERİ

5-Hidroksitriptaminin metabolik öncülü 5-hidroksitriptofan (5-HTP)'dir. 5-HTP uygulanması deney hayvanlarında "davranışsal depresyon" olarak adlandırılan, ödül arama davranışını sergilemede azalmalara neden olmuştur. Başlangıçta sıçanlarda gösterilmişse de daha çok farelerde bu model uygulanmıştır. Oluşturulan bu baskılanma durumunun antidepresanlarca kırılabileceği savunulmuştur [148]. Ancak farklı mekanizmalara sahip antidepresanlarla yapılan modellemelerde bulgu desteklenemediği gibi, modelin sadece serotonerjik iletimi artıran farmakolojik moleküllerle in vivo olarak kullanılabilmesi vurgulanmıştır. Tespit edilen bu davranışsal değişikliklerin 5-HTP'nin sebep olabileceği genel sedasyonla ilgili olabileceği düşünülmektedir [147].

2.9.4.ÖĞRENİLMİŞ ÇARESİZLİK

Tekrarlayan ve sakınılamayacak bir şekilde sürekli şoka maruz kalan hayvanların, kaçabilecekleri koşullarda bu tepkiyi göstermemeleri depresyondaki öğrenilmiş çaresizlik olarak değerlendirilir (Maier 1984). MDB'de oluşturulan öğrenilmiş çaresizlik hipotezi, depresyonda kontrol edilemeyen dış etkilerin strese neden olarak öğrenilmiş yanıtı neden olduğu savunulmaktadır. Öğrenilmiş çaresizlikle ilgili oluşturulan protokoller davranış laboratuvarları arasında farklılar göstermektedir. Temel ilke, hayvana hoş gitmeyen bir uyarıcı vererek oluşan etkiye engel olamayacağı bir düzeneği oluşturmaktır. İki kısımdan oluşan düzeneğin, bir bölümünde hayvan hafif elektrik şoka maruz kalırken, diğer bölümde hayvan şoka maruz bırakılmaz. Uygulamanın diğer şekli de tek kısım içindeki hayvanın oluşturduğu tepki ile uygulanan şokun sona ereceği bir pedal yerleştirilmiştir. Şok öncesinde ışık ya da ses uyarıcısına maruz kalan hayvanlar kısa sürede oluşan bu etkiye alışır ve şoku engelleyecek davranışları gösterebilirler. Birkaç gün içinde tekrarlayan uygulamalarla hayvanlarda bu model geliştirilerek öğrenilmiş çaresizlik geliştirilir. Stresle oluşturulan etkinliklerin azalması dışında hayvanlar aktivitede düşme, yeme ve hedonik davranışlarda düşme, vücut ağırlığı kaybı gibi değişiklikler de görülebilir [147]. Kontrol edemedikleri şok uygulanan hayvanlar, depresyondakine benzer bulgular gözlemlenir, REM uyku süresinde değişiklikler, kilo kaybı, azalmış cinsel aktivite, artmış CRH (kortikotropin salgılayıcı hormon) ve kortikosteron seviyelerinde artış gibi nörovegetatif etkiler neden olabilmektedir.

2.9.5.ZORUNLU YÜZME TESTİ

Zorunlu yüzme testi, Porsolt'un, Morris su tankında (öğrenme ile ilgili kullanılan bir test), su tankı içinde bulunan platformunun yerini bulamayan hayvanların belli bir süreden sonra hareket etmedikleri gözlemlenmiş ve bu gözlemden hareketle geliştirdiği ve antidepresan tedavi için hayvanlara sıkça uygulanan bir testtir [149]. Sıçan veya fare, su doldurulmuş bir silindirik tanka konular, hayvanlar hareketsiz kalana kadar geçen süre ve bu süre içinde hayvanların ne kadar hareketsiz kaldığı ölçülerek ilaç etkinliği araştırılır. 24 saat sonra hayvanlar tekrar tanka yerleştirilir ve hareketsizliğin oluşmasında geçen sürenin daha da kısaldığı gözlemlenmiş (fare ve sıçanlar arasında oluşturulan bu model farklılar gösterir, farelerde hareketsizlik yapılan ilk uygulamadan sonra sabit bir şekilde ortaya çıkabilir). Hareketsizliğin oluşması, kaçmaya yönelik davranışın azalması veya ısrarın kaybolması “davranışsal umutsuzluk” olarak değerlendirilir. Zorunlu yüzme testi, öğrenilmiş çaresizliğin oluşturduğu durumla benzer olarak değerlendirilebilir. Hayvanlar kaçamayacağı bir strese maruz kalırlar ve yüzme, tırmanma çabalarının sona ermesinin gözlemlenmesi ile oluşturulan bir testtir. İki gün ardışık olarak yapılan test arasında antidepresan ilaç uygulanıp hayvanda oluşan etkinin gözlenmesine dayanır. Uygulamanın kolaylığı nedeniyle zorlu yüzme testi sık olarak kullanılmaktadır [150]. Zorunlu yüzme testinin geçerliliği farklı etki mekanizmasına sahip antidepresanlara yanıt vermesinden kaynaklanmakla birlikte [149], testin duyarlılığı ile ilgili ortaya çıkan sorunlar sonraki çalışmalarda gözlemlenmiştir. Zorlu yüzme testindeki sorun testin serotonin geri alım inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda etkin ve güvenilir sonuçların elde edilmemesidir [148]. Bu sorunlardan dolayı sıçanlarda uygulanan bu test değerlendirilmiştir. Su tankının klasik uygulamasında 15-18 cm olan su derinliği 30 cm olacak şekilde değiştirilmiştir. ZYT'deki ilk modellemelerde sadece hareketsizliğe kadar geçen süre ve hareketsizlik süresi incelenirken, tankta bulunan hayvanların davranışlarını oluşturan yüzme hareketi, tırmanma hareketini göstermediği durumlar hareketsizlik hali olarak değerlendirilmiştir [151]. Beş saniyelik aralıklarla baskın olan hareket tipi de değerlendirilmeye alınmıştır. Bu değişikliklerle SSRI ve SNRI'nın oluşturacağı etkinlikte güvenilirliği artırmış, antidepresanların birbirinden ayırdedici özelliklerin de gözlemlenebilir hale gelmiştir. Akut uygulamada etki oluşturmayan ilaçların kronik olarak uygulanması ile antidepresan etkinin oluşmasıyla modelin etkinliğine katkı sunulmuştur [151]. Test farelerde oluşturduğu yanıtta büyük değişkenlikler göstermesi

nedeniyle daha kısıtlı olarak kullanılmaktadır. Fareler başını suyun üzerinde tutarak oluşturdukları davranışla, kaçma davranışını ayırmakta zorluklar görülmektedir [152]. Testin yordayıcı geçerliği yüksek olmakla birlikte depresyon semptomları ile tek benzerliği, genel bir hareketsizlik durumunun oluşması değil de belli bir çabanın sürdürülmesi için gösterilen isteğin ortadan kalmasıdır [152].

2.9.6.KUYRUKTAN ASMA TESTİ

Hayvanlar; kuyruklarından havada asılı tutularak, hareketsiz kalana kadar geçen zamanın ölçüldüğü bir testtir. ZYT'deki gibi hayvanların davranışsal umutsuzluğu üzerine düzenlenmiş bir testtir. ZYT'de olduğu gibi antidepresanlarla kronik tedavi uygulandığında hareketsizlik süresi azalmaktadır [153]. Hem sıçan hem farede uygulanabilir, ancak sıçanlarda bu testin uygulanması önerilmemektedir. Testin uygulanması pratik olmakla birlikte zorunlu yüzme testine benzer negatif yönleri bulunmaktadır. Yapısal geçerlikle ilgili problemler olmasına rağmen, yordayıcı geçerliğinin yüksek olması ve kullanım pratikliği sağlamasından dolayı ilaç geliştirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [151].

2.9.7.OLFAKTER BULBEKTOMİ

Antidepresan ilaçların etkinlik başlangıcı açısından farklılıklarını değerlendirmek için, tek uygulamada değil, tedavinin devamlı olarak uygulandığı antidepresan etkinliğin değerlendirilebildiği modellerin geliştirilmesi amaçlanarak bu test geliştirilmiştir. Farelerin ve sıçanların olfaktor bulbusları iki taraflı alınır ve hayvanların depresyon benzeri davranış, nörokimyasal, nöroimmunolojik ve nöroendokrin değişikliklerin olduğu gözlenmiştir [148]. Klasik olarak değerlendirilen bu davranış modeli, açık alan testi uygulandığında artmış hareketliliğin gözlendiği bir testtir. Bu değişiklikler akut antidepresan ilaç uygulamasına cevap vermezken, kronik ilaç tedavisine yanıt vermektedir. Koku duyusu sıçanlar için temel duyulardandır. Koku duyusunun kaybının sebep olduğu duyusal yoksunluğun depresyona benzer davranış modellerine neden olabileceği savunulmuştur. Koku duyusunun kimyasal yollarla engellendiği başka bir çalışmada aynı davranışsal modaliteler elde edilememiştir [154]. Yapısal ve etiyolojik geçerliği çok eleştirilen modelin, öngörücü geçerliği ve güvenilirliği çok yüksek olan bir davranış testidir [148].

2.9.8.KRONİK HAFİF STRES TESTLERİ

Sıçanlar sürekli bir şekilde hafif stres faktörlerine maruz kalması üzerine tasarlanmış bir testtir. Sıçan kafeslerinin eğimlerinin değiştirilerek, kafeslerinin aralıklarla sarsılması, kafeslerinde bulunan altlıkların ıslatılması, gece/gündüz döngülerinin değiştirilmesi ve sosyal ortamlarının değiştirilerek izole edilmeleri gibi farklı stresörlere değişik dönemde maruz bırakılmalarıyla oluşturulan bir testtir. Aç bırakıldıktan sonra dönüşümlü olarak bu stresörlere maruz kalan sıçanların kafeslerine konulduktan sonra anksiyetelerindeki artışa paralel olarak yeme-içme ve hareketlilik gibi davranışlarında değişiklikler olup davranışlarında azalmalar gözlemlenmiştir [155].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Araştırmamız Bezmialem Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 04.12.2018 tarih 2018/277 sayılı etik kurul onayı alınarak yürütülmüştür.

3.2.DENEY HAYVANLARI

Çalışmada, kullanılan deney hayvanları, Bezmialem Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı (BEDEHAL) bünyesinde üretilmiş olup, 32 adet 280-320 gr ağırlığında 3 aylık erkek Long Evans ırkı sıçan kullanılmıştır (Şekil 6).

3.3. ÇEVRE KOŞULLARI

Deneyde kullanılan sıçanlar standardize edilmiş laboratuvarda 12 saat karanlıkta, 12 saat aydınlıkta 23-25 °C sabit sıcaklıkta, %45-%55 nem düzeyinde ve aynı laboratuvar koşullarında bulunduruldu. Su ve yemleri ad libitum olarak verildi. Deneyin uygulanmasında, temastan dolayı oluşacak huzursuzluğu engellemek amacıyla deneyden 1 hafta önce hayvanlar el temasına alıştıırılarak huzursuzluk en aza indirildi.



Şekil 6. Standart kafesler ve barındırma koşulları.

3.4.DENEY GRUPLARI

Araştırmamızda 280-320 gr ağırlıklarında toplam 32 sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney öncesinde 1 hafta boyunca ortam koşullarına alıştıırıldı. Tablo 3'te gösterildiği

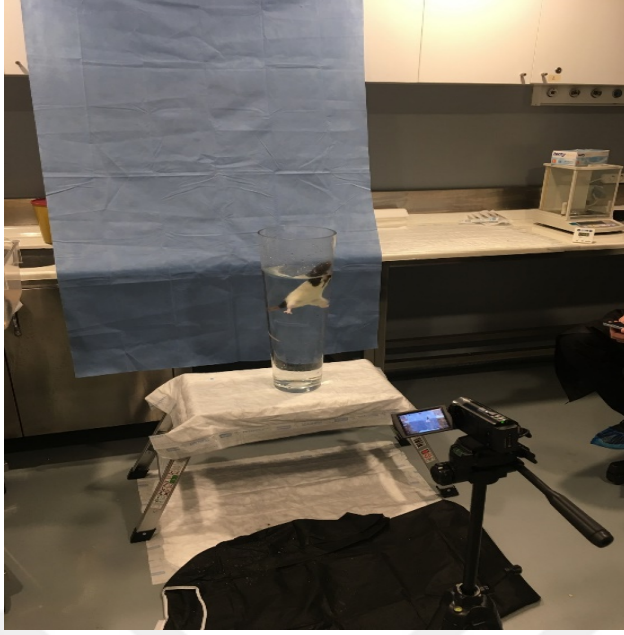
gibi 4 gruba ayrıldı. Deney hayvanları her kafeste 4 sıçan bulunmak koşuluyla toplam sekiz kafese yerleştirildi.

Tablo 3. Deney Grupları

Gruplar (n=8)	Uygulanan ilaç	Doz ve veriliş şekli	Uygulandığı süre
G1; Kontrol Grubu	Herhangi tedavi rejimi uygunlanmadı	Herhangi bir tedavi rejimi uygunlanmadı	21 gün gözlem yapıldı
G2; SF Grubu	Çözücü	0,5 ml/i.p.	21 gün
G3; Win55,212-2	Win55,212-2	0,5mg/kg/i.p.	21 gün
G4; Venlafaksin	Venlafaksin	10mg/kg/i.p.	21 gün

3.5.ZORLU YÜZME TESTİNİN YAPILIŞI

22 gün süren araştırmamızda, Zorlu yüzme testi (ZYT) deneyin 1. 2. ve 22. günü yapıldı. Sıçanlar deneyin 1. günü 60 cm yükseklikte 20 cm çapında, içinde 23°C su bulunan su tankına konuldu (Şekil 7). ZYT deney hayvanlarının bağımsız olarak tek başına 15 dakika su tankında zaman geçirmesi sağlanarak gerçekleştirildi. Her bir deney hayvanı su tankına konulmadan önce bir önceki test sırasında kullanılan su değiştirildi. Sıçanlar tanktan alındıktan sonra, belli bir süre ısıtıcı önünde bekletilerek kurumaları sağlandı ve sonra kafeslerine konuldu. 1. gün alıştırma amacıyla yaptığımız ön testten 24 saat sonra (2. gün) herbir deney hayvanına 5 dakikalık ZYT yapıldı. Sıçanların hareketleri suya bırakılmalarından itibaren 5 dakika boyunca, yüksek çözünürlüklü kamera ile kaydedildi. Sudan çıkarılan deney hayvanı ön testte uygulandığı gibi kurutulup kafeslerine konuldu. Deneyin 22. günü 5 dakikalık test uygulandıktan sonra deney sonlandırıldı. Daha sonra kamera kayıtları ile sıçanların yüzme, tırmanma ve hareketsiz kalma süreleri tespit edildi. Tırmanma hareketi, tankın duvarına karşı ön ve arka ayaklarıyla aktif çabalama davranışının göstermesi olarak değerlendirildi. Hareketsiz kalma, hayvanın kafasını suyun üzerinde tutmak için hareketsiz kalarak yüzdüğü, çabalamanın ve kaçış hareketlerinin olmadığı davranış (daima, tırmanma, yüzme) olarak değerlendirildi.



Şekil 7. Test Düzenegi.

3.6.YÜKSELTİLMİŞ ARTI LABİRENTİNİN YAPILIŞI

Yükseltilmiş artı labirent (YAL), kemirgenler için yaygın olarak kullanılan bir davranış testir. Farmakolojik ajanların ve steroid hormonlarının anti-anksiyete etkilerini değerlendirmek ve anksiyete ile ilgili davranışların altında yatan beyin bölgelerini ve mekanizmalarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Kullandığımız yükseltilmiş artı labirent mat siyah akrilik yüzeye sahip, bir levhadan yapılmıştır. Levha 50 cm yüksekliğinde, 50 cm uzunluğunda ve 10 cm genişliğinde dört koldan oluşmaktadır (iki kolu açık ve iki kolu kapalı).

Çalışmamızda YAL testi antidepresan tedaviye başlandıktan sonra, deneyin 19. gününde yapıldı. Deneye başlamadan önce deneyin yapılacağı labirent %70 etanolle temizlendi ve sıçanlar deneyin yapılacağı yere özenle taşındı. Sıçanlar kafesinden çıkarılıp, açık ve kapalı kolların birleştiği yerde, deneyi başlattığımız yerin, karşı tarafındaki açık kola bakacak şekilde yerleştirildi. Sıçanın, labirentin içinde izlediği yol, 5 dakika boyunca video ile izlendi. Video izleme sistemiyle, sıçanların, açık ve kapalı kollara giriş ve çıkış sayısı ve açık kol ile kapalı kolda harcadığı süre otomatik olarak kaydedildi. 5 dk'nın sonunda sıçanlar, özenle tekrar buldukları kafeslere konuldu [156].

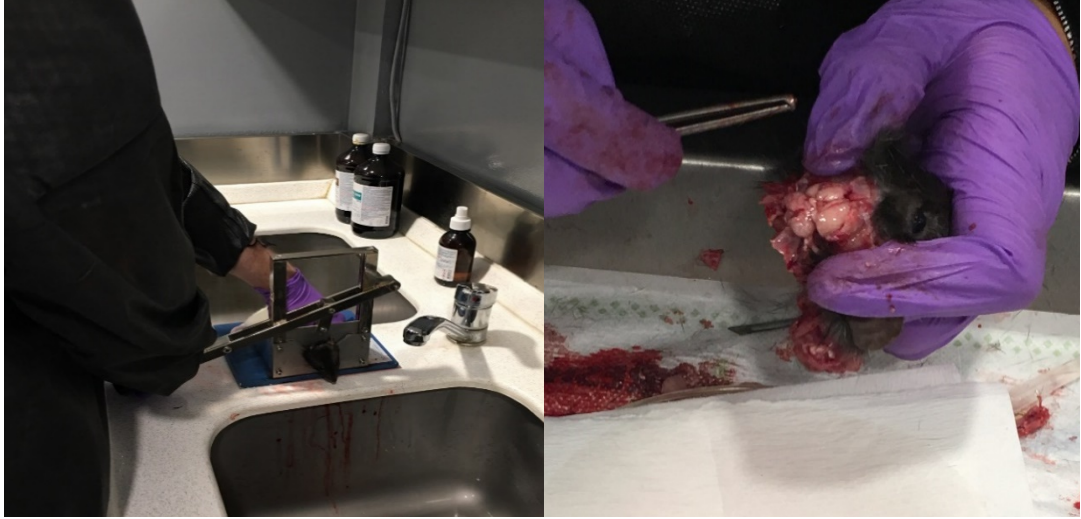
3.7.DENEYDE KULLANILAN İLAÇLAR

Çalışmamızda, hergün 1,5mg Win55,212-2 (Cayman Chemical, Michigan, USA), 5ml çözeltide (Hazırladığımız çözeltinin %78'si Serum Fizyolojik, %20'si DMSO, %1'i Etanol, %1'i Tween 20) çözdürüldü ve herbir hayvana 0,5mg/kg [157] dozunda intraperitonel (i.p.) verildi (grup 3).

30mg Venlafaksin (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA), 5ml serum fizyolojik içinde çözdürüldü ve her bir hayvana 10mg/kg [158] dozunda i.p. olarak verildi (grup 4).

3.8.DENEY PROTOKOLÜ

Sıçanlar deneye başlamadan önce tartılarak ağırlıkları tespit edildi ve uygulanacak ilaç dozu hesaplandı. Tüm hayvanlara ilaç uygulanmasından önce ZYT yapıldı. İlaçlar 21 gün boyunca i.p. olarak uygulandı. Deneyin 19. gününde hayvanlar 5 dakika yükseltilmiş artı labirenti testine maruz bırakıldı. Son dozdan sonra sıçanlara 5 dakika ZYT yapıldı. Yapılan tüm deneyler video kamera ile kaydedildi. Deney tamamlandıktan sonra kaydedilen kayıtlar incelenerek yüzme, tırmanma ve hareketsiz kalma süreleri saptandı. Deney bitiminde tüm hayvanlara ksilazin (10 mg/kg) ve ketamin (50 mg/kg) ile anestezi yapılarak ötenazi uygulandı. Daha sonra sıçanlar dekapite edildi (Şekil 8). Dekapitasyondan sonra hayvanların beyin dokusu açılarak hasasça zarar görmeden prefrontal korteks ve hipokampus dokusu alındı (Şekil 9). Çıkarılan dokular hızlıca kuru buz üzerinde donduruldu ve saklanmak üzere -80°C'ye kaldırıldı.



Şekil 8. Dekapitasyon ve Beyin açılması işlemleri.



Şekil 9. Sıçan, beyin dokusunun tamamı ve hipokampus dokusu.

3.9.WESTERN BLOT YÖNTEMİ

3.9.1.PROTEİN İZOLASYONU

Protein izolasyonu için, -80°C kuru buz üzerinde dondurulmuş olan kontrol ve deney gruplarından izole edilen dokular kullanıldı. Her grubun doku örnekleri bir araya getirilerek dokulardan protein izolasyonu yapıldı. Aynı grupların doku örnekleri havuzlandı ve proteaz ve fosfataz inhibitör kokteyli (Bullet Blender, Next Advance) içeren radioimmünopresipitaion tahlil lizis tamponu (RIPA; 89900, Thermo Fisher

Scientific, ABD) ile homojenize edildi. Daha sonra, süpernatant fazındaki proteinler buz üstünde tutularak, 14.000 rpm'de 15 dakikalık santrifüjlemeden sonra ekstre edildi.

3.9.2.PROTEİN KONSANTRASYONU ÖLÇÜMÜ

Protein konsantrasyonları BCA protein tahlil kiti (23227; Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak ölçüldü. Kısaca, çalışma çözeltisi, bakır sülfat reaktifi ile bikoninik (BCA) asit içeren tampon çözeltiyle karıştırılarak hazırlandı. Protein örnekleri, 96 kuyulu bir plaka içerisinde çalışma çözeltisi ile karıştırıldı ve 37°C'de 30 dakika süreyle inkübe edildi. Daha sonra, spektrofotometre (51119200; MultiskanTM go mikropilaka okuyucu, Thermo Fischer, ABD) ile 562 nm dalga boylarında kolorimetrik ölçüm yapıldı. Konsantrasyonları belirdikten sonra, yükleme tamponu (1610737, Laemli tampon, Biorad Life Sciences Research, ABD) ile karıştırılarak western blot için protein numuneleri hazırlandı.

3.9.3.JEL ELEKTROFOREZ

Protein konsantrasyonu belirlenen örneklerden (Kontrol, SF, Win55,212-2, Venlafaksin) her biri için 20 µg protein, 2.5 ml 4X laemmlı tampon solüsyonu (161-0747, Biorad Life Sciences Research, Amerika Birleşik Devletleri) ve kalanı ddH₂O olacak şekilde hazırlanan 10 µl protein karışımı 5 dk süresince 95°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında örnekler jel elektroforez yapılıncaya kadar +4°C buz üzerine alındı. 4'lü dikey jel elektroforez tankı (1658004, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) içerisine mini-Protean TGX Precast protein jeli (4569033, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) yerleştirildi. Dikey elektroforez için gerekli olan tampon çözeltisi (25 mM Tris, 192 mM glisin, %0.1 sodyum dodesil sülfat (SDS), pH 8.3) (1610732, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) eklendi. Proteinlerin jeldeki ve membrandaki yerlerini belirlemek için kullanılan protein işaretçisi (Precision Plus Protein-All blue standart, 163-0393, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) jel içerisine yüklendi. Sonrasında güç kaynağı (1645070, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) kullanılarak 1 saat 150 V'de çalıştırıldı proteinlerin ağırlıklarına göre ayrıştırılması sağlandı.

3.9.4.JELDEN MEMBRANA PROTEİN TRANSFERİ

Elektroforez sonunda jeldeki proteinleri PVDF (Poli-viniliden florür) membrana (162-0174, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) transfer edebilmek için transfer tampon solüsyonu (140-4272, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) hazırlandı. Transfer tampon solüsyonuna %100 etanol ilavesi yapıldı. PVDF membran ilk olarak aktive edilmek üzere metanol çerisinde 3 dakika inkübe edildi. Daha sonra membran ve filtre kâğıtları (162-0219, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika), hazırlanan transfer tampon solüsyonu içerisinde 3 dakika ıslatıldıktan sonra transfer sistemi (1704155, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) kullanılarak moleküler ağırlıklarına göre ayrılmış olan proteinlerin, jelden PVDF membrana aktarımı sağlandı.

3.9.5.ANTİKORLARLA İNKÜBASYON

PVDF membranlar 50 mM Tris tamponu (TBS-T) (%0.1 Tween içeren tamponlanmış Tris saline) ile hazırlanan %5 yağsız süt tozu (sc-2325, Santa Cruz Biotechnology) içerisinde oda ısısında 1 saat bloklandı. Daha sonra TBS-T ile yıkanan membranlar 1:1000 oranında seyreltilen poliklonal fosforlanmış Akt (9271; Cell Signaling), poliklonal fosforlanmış CREB (06-519; Millipore) ve poliklonal BDNF (sc-546; Santa Cruz Biotechnology), ile bir gece 4°C'de inkübe edildi. Ertesi gün membranlar TBS-T ile üç kez 5 dakika yıkandı. Sonra %5 yağsız süt tozu içerisinde 1:7000 oranında seyreltilerek hazırlanan Horseradish Peroksidaz (HRP) enzimi ile konjüge olan ikincil antikorlarla (anti-fare 7072; Cell Signaling veya anti-tavşan, 7074; Cell Signaling) 1 saat oda ısısında inkübasyonu sağlandı. TBS-T ile 3 kez 5 dakika yıkandıktan sonra görüntüleme işlemine geçildi.

3.9.6.GÖRÜNTÜLEME VE DEĞERLENDİRME

1 saat oda sıcaklığında inkübe edilen membranlar inkübasyon sonunda üç kere TBS-T ile yıkandıktan sonra 5 dakika Western görüntüleme solüsyonu (ECL, 1705060, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) ile inkübe edildi. Proteinlerin görüntülenmesi görüntüleme (Chemidoc MP 1708280, Biorad Life Sciences Research, Kaliforniya, Amerika) sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Western blot yöntemi ile elde edilen jel görüntüleri bilgisayar programı (Image J;

National Institute of Health, Bethesda, MD, Amerika), yardımıyla densitometrik olarak analiz edildi.

3.10.İSTATİKSEL ANALİZ

Normal dağılıma uygunluk gösteren üç ya da daha fazla grubun karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi uygulandı. Anlamlı çıkan sonuçlar için post hoc karşılaştırmalar Tukey LSD testi ile yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma uygunluk gösterenlerde ortalama (M) \pm standart error (SE) olarak verildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında $p<0.05$ anlamlılık seviyesi ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlandı.

3.11.ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmada deney sonuçlandırıldığında, plazma ve BOS'tan, serotonin ve serotonin yıkım metaboliti olan 5HİAA miktarının tespit edilmemiş olması araştırmanın sınırlılığdır. Ayrıca çalışmamızda farklı dozlarda win55,212-2 ilaç uygulanamamış olması, win55,212-2 ve venlafaksin birlikte aynı grupta uygulanmamış olması araştırmanın diğer bir sınırlılığdır.

4.BULGULAR

4.1.Zorlu Yüzme Testi (ZYT) Bulguları

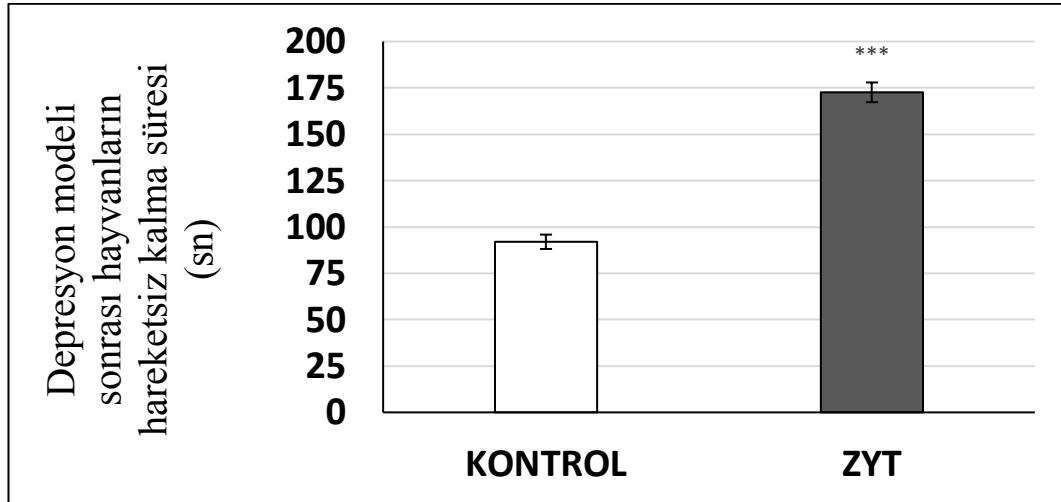
İlaç tedavisine başlamadan önce akut dönemde yapılan zorlu yüzme testi ile deneye dahil edilen bütün sıçanların hareketsiz kalma süresi ölçülerek depresyona girip girmediği saptandı.

15 dakikalık ön test yapılmayan kontrol grubu ile ön testten sonra 2. gün 5 dakika ZYT yapılan deney grupları karşılaştırıldığında, deney gruplarının hareketsiz kalma süresinin anlamlı olarak arttığı bulundu. Bu bulgu ZYT'nin depresyona neden olduğunu gösterdi (Tablo 4, Şekil 10).

Tablo 4. 15 Dakikalık Ön Testten Sonra Grupların ZYT'de Hareketsiz Kalma Süreleri

	HAREKETSİZ KALMA SÜRESİ (SN) (ORTALAMA \pm SE)	p
KONTROL	92 \pm 3,873	
ZYT	172,625 \pm 5,319	0,001 ^a

a: Kontrol grubuyla, diğer üç grubun sürelerinin toplamı karşılaştırılması



Şekil 10. Ön testten sonra hayvanların 5 dakika süreyle hareketsiz kalma süreleri (***) p<0,001 kontrole göre).

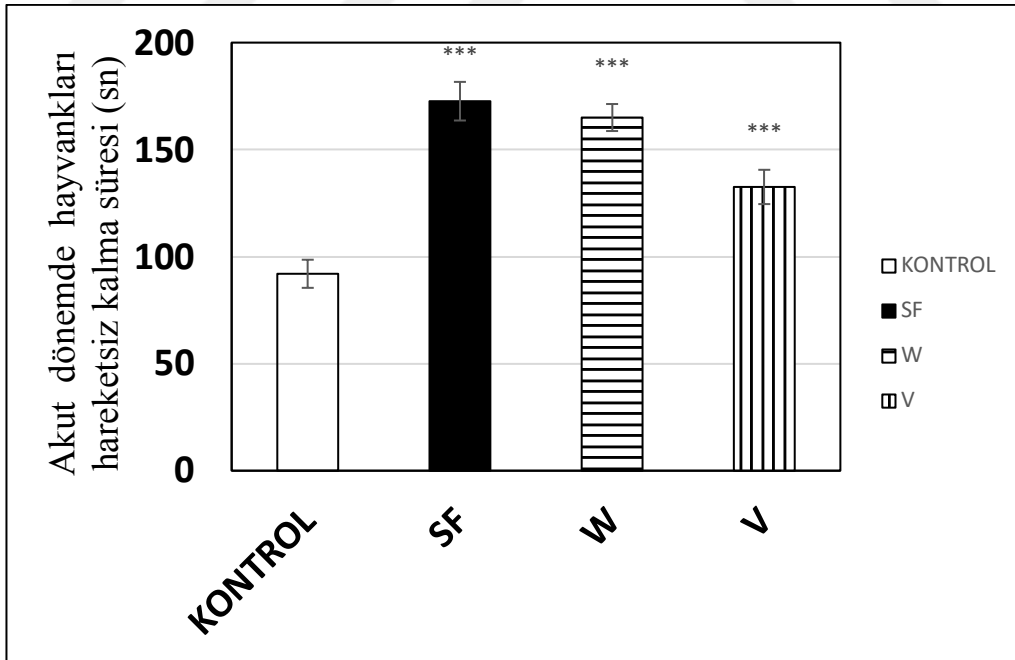
Tablo 5 ve Şekil 11'de kontrol grubu ile serum fizyolojik, win55,212-2 ve venlafaksin uyguladığımız grupların ayrı ayrı hareketsiz kalma süreleri görülmektedir.

Deney gruplarındaki hayvanlara (SF, win55 ve venlafaksin) ilaç tedavisine başlamadan önce yapılan ZYT sonucu; herbir grubun hareketsiz kalma sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu görüldü.

Tablo 5. İlaç Tedavisine Başlamadan Akut Dönemde ZYT ile Belirlenen Herbir Grubun Hareketsiz Kalma Süreleri

	HAREKETSİZ KALMA SÜRESİ(SN) (ORTALAMA±SE)	p
G1; KONTROL	92,00±6,57	
G2; SF	172,63±9,02	0,001 ^a
G3; WIN55	165,00±6,31	0,001 ^a
G4; VENLAFAKSİN	132,57±8,01	0,001 ^a

a: Kontrol grubu ile SF, win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması



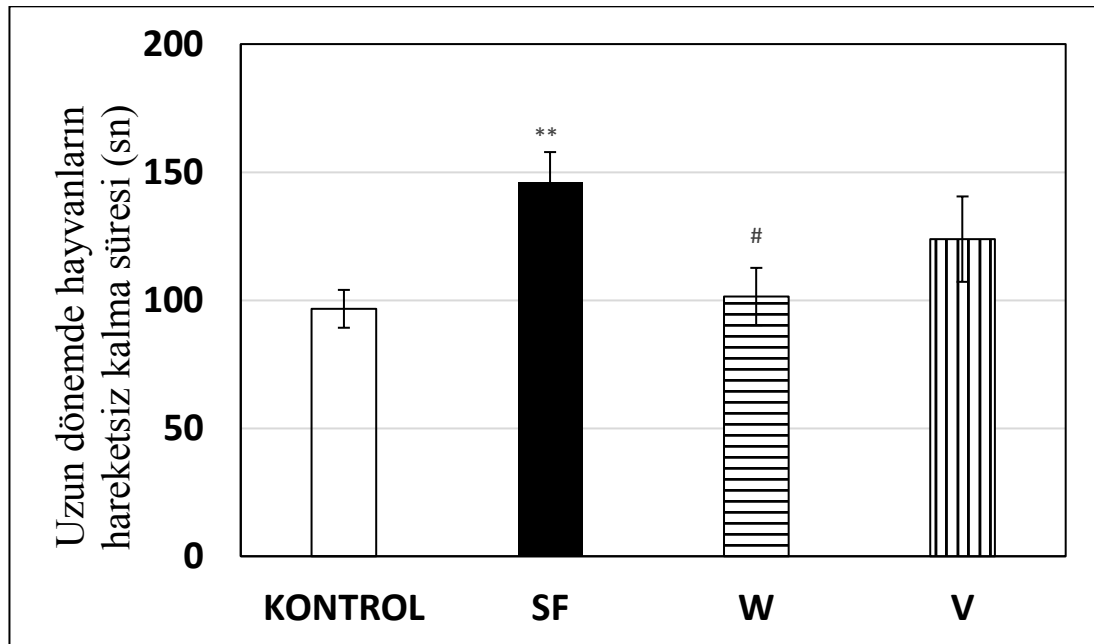
Şekil 11. ZYT'den sonra her bir gruptaki hayvanın 5 dakikalık sürede hareketsiz kalma süreleri (*) p<0,001 kontrole göre).**

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların hareketsiz kalma süreleri Tablo 6 ve Şekil 12’de verilmektedir. SF uyguladığımız gruptaki sıçanların hareketsiz kalma süreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunurken win55,212-2 ve venlafaksin uyguladığımız gruplardaki sıçanlarda hareketsiz kalma süreleri anlamlı olarak yüksek bulunmadı. SF grubu, win55 ve venlafaksin grubu ile karşılaştırıldığında, yalnızca win55,212-2 grubunun hareketsiz kalma süresinin anlamlı olarak kısaldığı gözlemlendi.

Tablo 6. 21 Günlük İlaç Tedavisinden Sonra Grupların ZYT’de Hareketsiz Kalma Süreleri

	HAREKETSİZ KALMA SÜRESİ (SN) (ORTALAMA ± SE)	p
G1; KONTROL	96,625±7,38	
G2; SF	145,875±11,95	0,004 ^a
G3; WIN55	101,428±11,18	0,011 ^b
G4; VENLAFAKSİN	123,833±16,674	

a: Kontrol grubu ile SF, b: SF grubu ile win55 karşılaştırılması



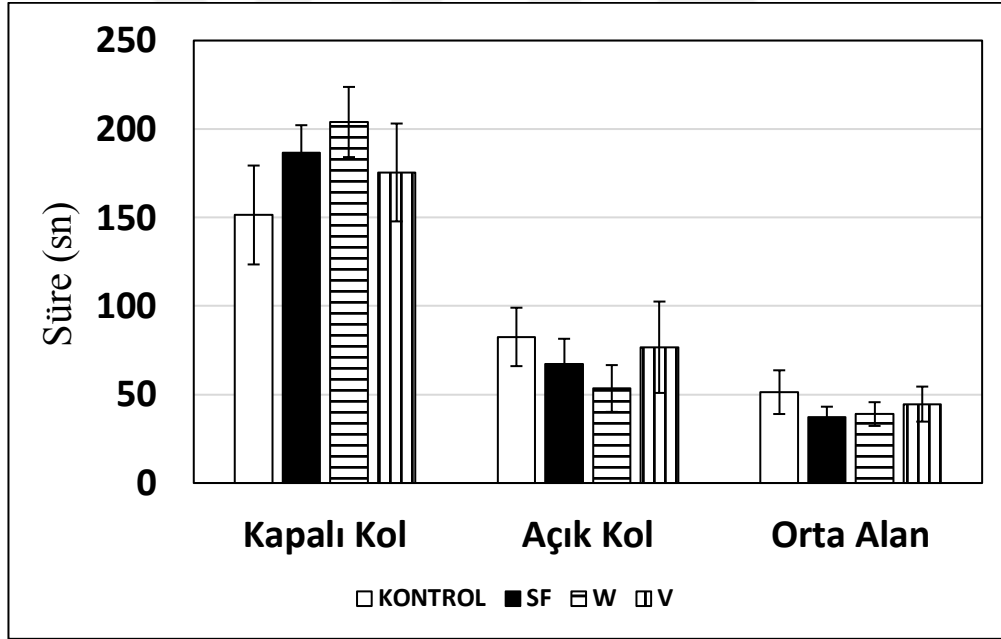
Şekil 12. İlaç tedavisinden sonra deney hayvanlarının hareketsiz kalma süreleri (p<0,01 kontrole göre, # p<0,05 SF grubuna göre).**

4.2.Yükseltilmiş Artı Labirent (YAL) Testi Bulguları

Tüm deney gruplarına uyguladığımız YAL testi sonucu elde ettiğimiz süreleri kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 7, Şekil 13)

Tablo 7. YAL Testinde Kollarda Geçirilen Süreler (sn) (Ortalama \pm SE)

	KAPALI KOL	AÇIK KOL	ORTA ALAN
G1; KONTROL	151,43 \pm 27,94	82,55 \pm 16,50	51,34 \pm 12,35
G2; SF	186,65 \pm 15,52	67,28 \pm 14,22	37,37 \pm 5,75
G3; WİN55	203,97 \pm 19,82	53,41 \pm 13,22	38,96 \pm 6,71
G4; VENLAFAKSİN	175,46 \pm 27,65	76,71 \pm 25,81	44,58 \pm 9,90

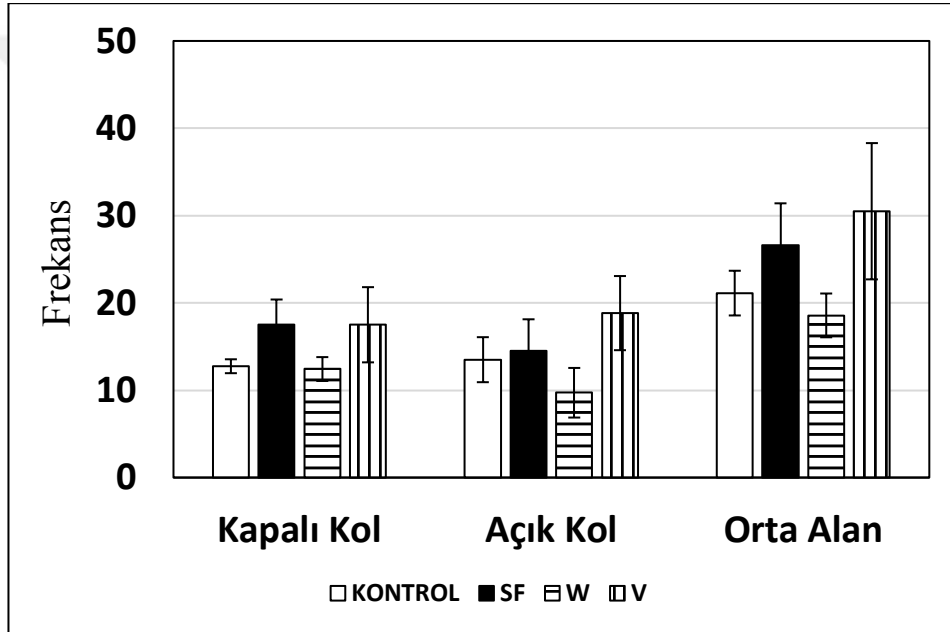


Şekil 13. YAL testi sırasında deney hayvanların kollarda geçirdiği süreler.

Tüm gruplarda YAL testi süresince frekans sonuçları (hayvanların her bir kola giriş çıkış sayısı) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 8, Şekil 14)

Tablo 8. Yükseltiş Artı Labirenti Testi Frekans Sonuçları (Ortalama \pm SE)

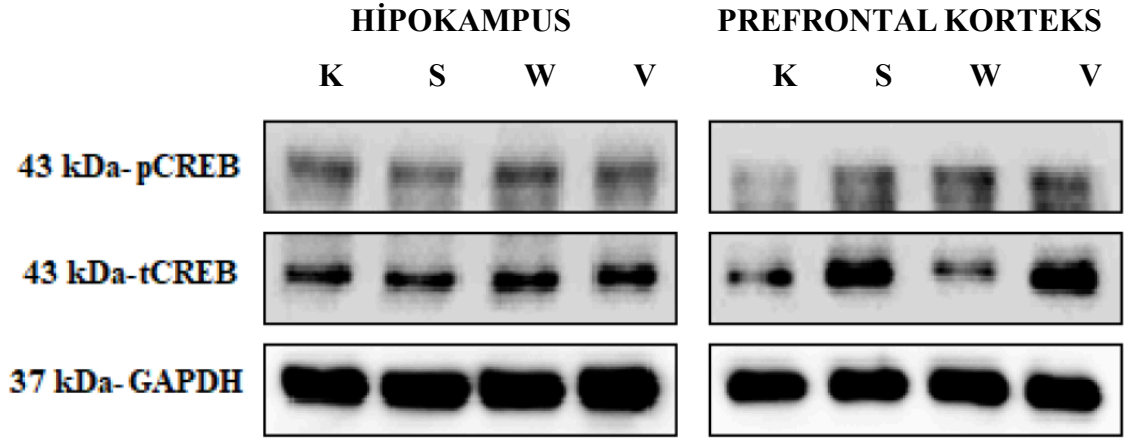
	KAPALI KOL	AÇIK KOL	ORTA ALAN
G1; KONTROL	12,75 \pm 0,80	13,50 \pm 2,58	21,13 \pm 2,56
G2; SF	17,50 \pm 2,89	14,50 \pm 3,63	26,63 \pm 4,78
G3; WIN55	12,43 \pm 1,37	9,71 \pm 2,84	18,57 \pm 2,51
G4; VENLAFAKSİN	17,50 \pm 4,31	18,83 \pm 4,25	30,50 \pm 7,80



Şekil 14. YAL testinde deney hayvanlarının kollara giriş çıkış frekansı.

4.3.İlaç Tedavisinden Sonra Grupların Hipokampus ve Prefrontal Korteks pCREB/tCREB Düzeyleri

Hipokampus ve prefrontal korteks pCREB/tCREB protein değerleri western blot yöntemi ile saptanmıştır. Şekil 15’de görüldüğü gibi soldan sağa doğru 1. kutucuk Kontrol grubunu, 2. Kutucuk SF grubunu, 3. kutucuk win55,212-2 grubunu ve 4. kutucuk venlafaksin grubunu temsil etmektedir.



Şekil 15. İlaç tedavisinden sonra hipokampus ve prefrontal korteks pCREB/tCREB ekspresyonu.

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların hipokampus bölgesindeki pCREB/GAPDH düzeyleri ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9, Şekil 16).

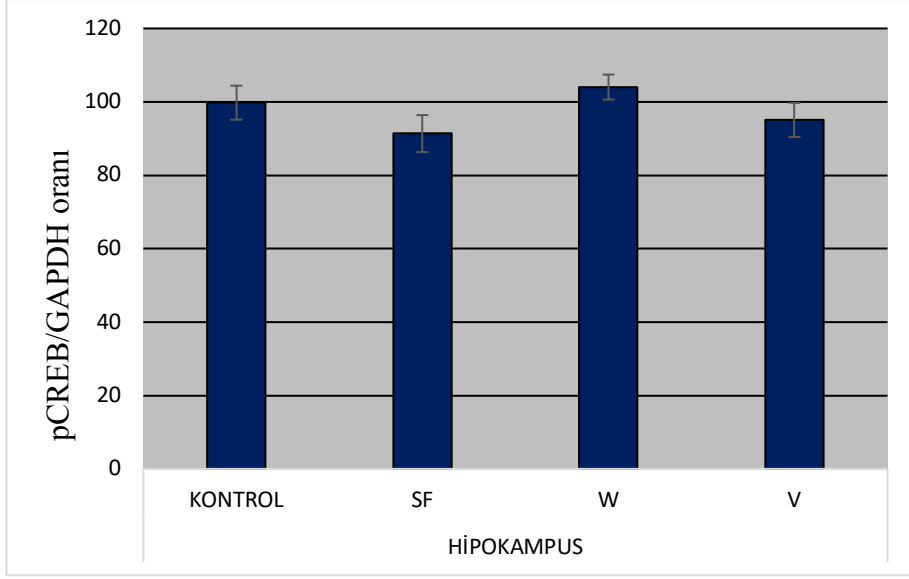
Tablo 9. İlaç tedavisinden sonra hipokampus pCREB/GAPDH oranı (Ortalama \pm SE)

	HİPOKAMPUS pCREB (ORTALAMA \pm SE)	p
G1; KONTROL	99,78 \pm 4,63	
G2; SF	91,35 \pm 5,04	0,194 ^a
G3; WIN55	104,02 \pm 3,41	0,553 ^a -0,076 ^b
G4; VENLAFAKSİN	95,07 \pm 4,66	0,435 ^a -0,576 ^b -0,188 ^c

a: Kontrol grubu ile SF, win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

b: SF grubu ile win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

c: Win55 grubu ile venlafaksin grubunun karşılaştırılması



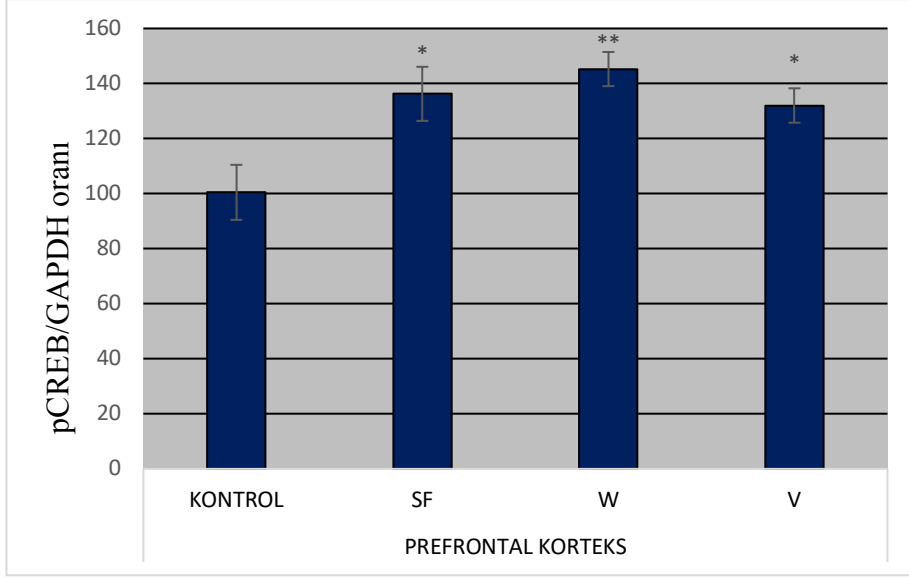
Şekil 16. İlaç tedavisinden sonra grupların hipokampus pCREB/GAPDH oranları.

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki pCREB/GAPDG düzeyleri ölçüldü. SF, win55 ve venlafaksin grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SF, win55 ve venlafaksin gruplarının prefrontal korteksindeki pCREB düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 10, Şekil 17).

Tablo 10. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks pCREB/GAPDH oranı (Ortalama ± SE)

	PREFRONTAL KORTEKS pCREB (ORTALAMA ± SE)	p
G1; KONTROL	100,46±10,00	
G2; SF	136,25±9,82	0,019 ^a
G3; WIN55	145,25±6,21	0,006 ^a
G4; VENLAFAKSİN	132,01±6,25	0,034 ^a

a: Kontrol grubu ile SF, win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması



Şekil 17. İlaç tedavisinden sonra grupların prefrontal korteks pCREB/GAPDH oranı (* p<0,05, ** p<0,01 kontrole göre).

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların hipokampus bölgesindeki tCREB/GAPDH oranları ölçüldü. Kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 11, Şekil 18).

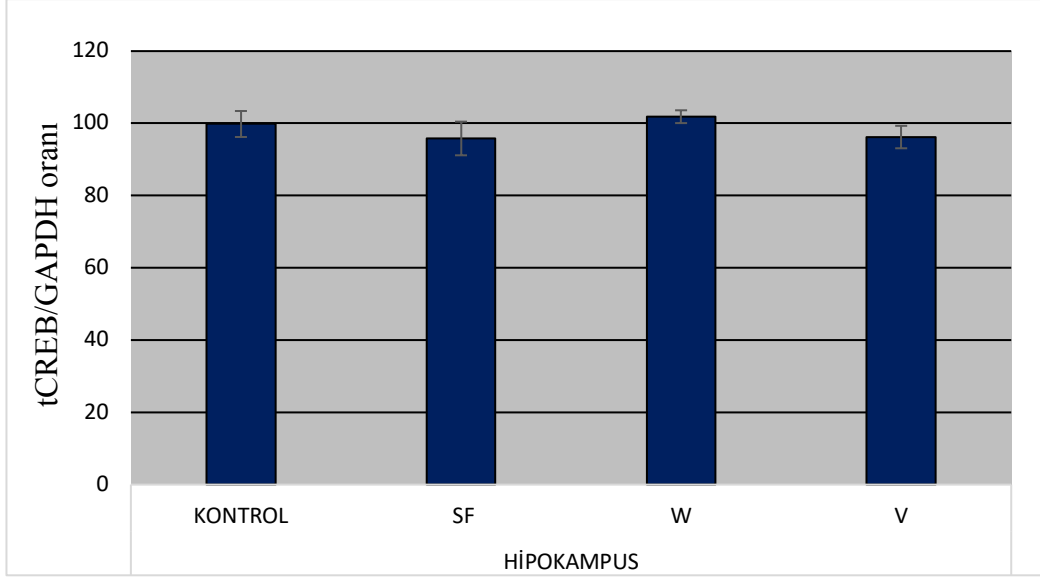
Tablo 11. İlaç tedavisinden sonra hipokampus tCREB/GAPDH oranı (Ortalama ±SE)

	HİPOKAMPUS tCREB/GAPDH (ORTALAMA ± SE)	p
G1; KONTROL	99,82±3,60	
G2; SF	95,82±4,66	0,449 ^a
G3; WIN55	101,85±1,77	0,761 ^a -0,299 ^b
G4; VENLAFAKSİN	96,21±3,11	0,495 ^a -0,938 ^b -0,333 ^c

a: Kontrol grubu ile SF, win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

b: SF grubu ile win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

c: Win55 grubu ile venlafaksin grubunun karşılaştırılması



Şekil 18. İlaç tedavisinden sonra grupların hipokampus tCREB/GAPDH oranı.

Deney gruplarına uygulanan 21 günlük ilaç tedavisinden sonra prefrontal korteks dokusundan elde edilen supernatantlardaki tCREB/GAPDH düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre, SF ve venlafaksin grubunda tCREB düzeylerinde anlamlı olarak artış gözlenirken, win55 grubundaki tCREB oranı kontrol grubuna göre düşük bulundu. Win55 grubu SF ve venlafaksin grubu ile karşılaştırıldığında ise tCREB/GAPDH oranı anlamlı olarak düştüğünü gözlemledik (Tablo 12, Şekil 19).

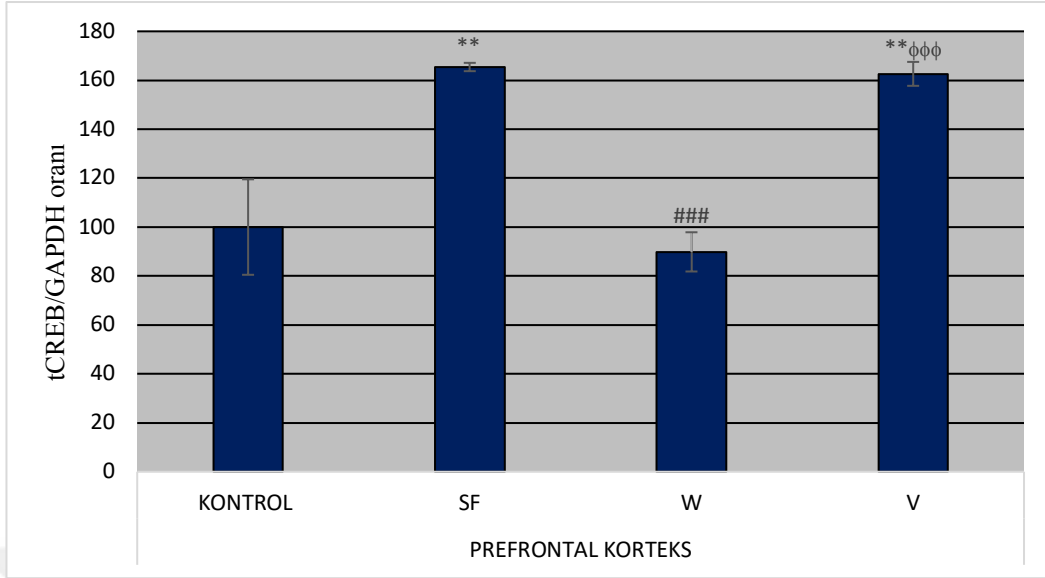
Tablo 12. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks tCREB/GAPDH oranı (Ortalama \pm SE)

	PREFRONTAL KORTEKS tCREB (ORTALAMA \pm SE)	p
G1; KONTROL	100,01 \pm 19,51	
G2; SF	165,42 \pm 1,70	0,003 ^a
G3; WIN55	89,86 \pm 8,01	0,001 ^b
G4; VENLAFAKSİN	162,62 \pm 4,89	0,004 ^a -0,001 ^c

a: Kontrol grubu ile SF ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

b: SF grubu ile win55 grubunun karşılaştırılması

c: Win55 grubu ile venlafaksin grubunun karşılaştırılması



Şekil 19. İlaç tedavisinden sonra grupların prefrontal korteks tCREB/GAPDH oranları (p<0,01 kontrole göre, ### p<0,001 SF grubuna göre, ### p<0,001 win55 grubuna göre).**

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların hipokampus bölgesindeki pCREB/tCREB düzeyleri ölçülmüştür. Deney sonucunda pCREB/tCREB oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 13, Şekil 20).

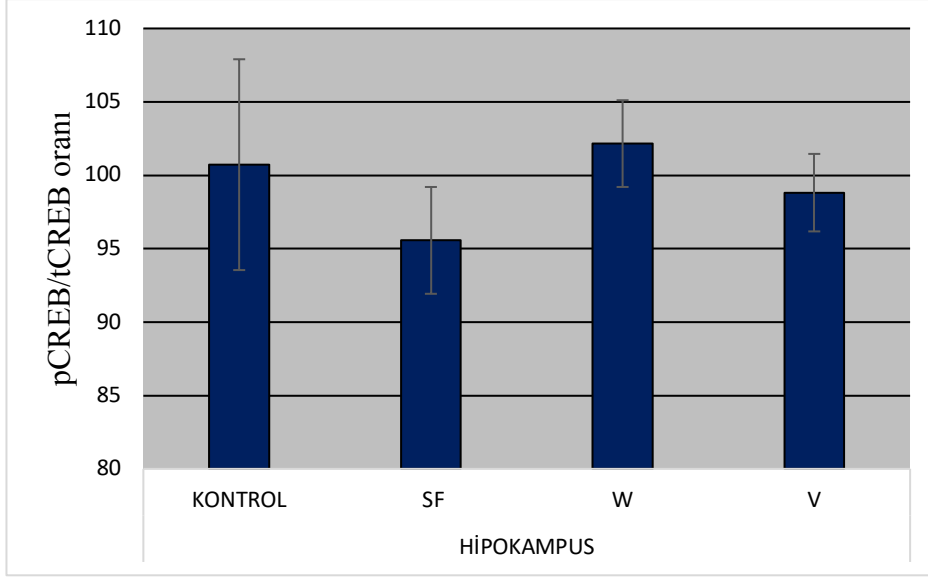
Tablo 13. İlaç tedavisinden sonra hipokampus pCREB/tCREB oranı (Ortalama ± SE)

	HİPOKAMPUS pCREB/tCREB (ORTALAMA ± SE)	p
G1; KONTROL	100,72±7,18	
G2; SF	95,56±3,64	0,440 ^a
G3; WIN55	102,16±2,95	0,827 ^a -0,329 ^b
G4; VENLAFAKSİN	98,82±2,64	0,771 ^a -0,622 ^b -0,613 ^c

a: Kontrol grubu ile SF, win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

b: SF grubu ile win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

c: Win55 grubu ile venlafaksin grubunun karşılaştırılması



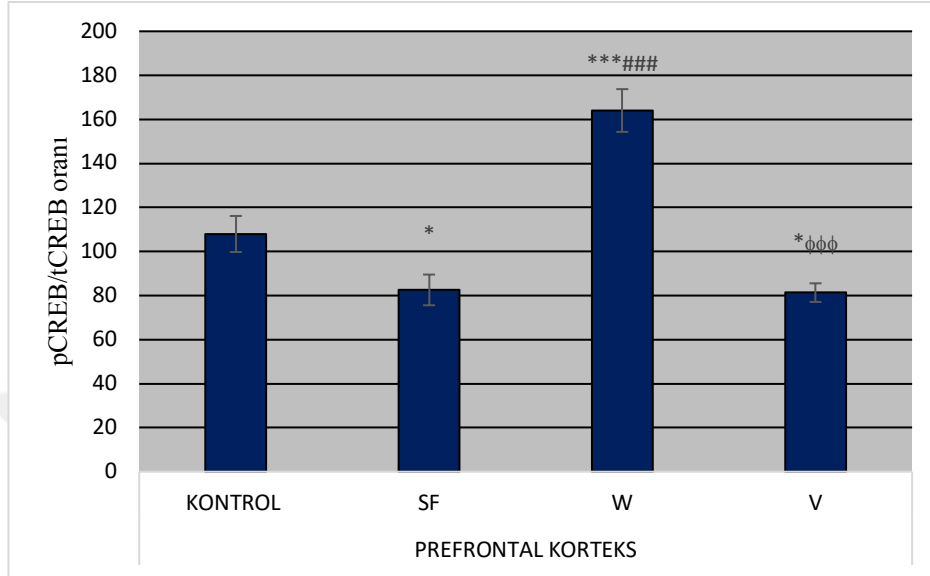
Şekil 20. İlaç tedavisinden sonra grupların hipokampus pCREB/tCREB oranları.

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki pCREB/tCREB oranları ölçülmüştür. Deney sonuçları değerlendirildiğinde pCREB/tCREB oranı kontrol grubu ile SF ve venlafaksin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalma gözlemledik, kontrol grubu ile win55 grubu karşılaştırıldığında win55 grubunda anlamlı olarak artışı gözlemledik. Win55 grubu ile SF ve venlafaksin grubu karşılaştırıldığında win55 grubunda anlamlı olarak pCREB/tCREB oranı yüksek olarak bulundu. SF grubu ile venlafaksin grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 14, Şekil 21).

Tablo 14. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks pCREB/tCREB oranı (Ortalama ± SE)

	PREFRONTAL KORTEKS pCREB/tCREB (ORTALAMALAR ± SE)	p
G1; KONTROL	107,95±8,19	
G2; SF	82,56±6,97	0,044 ^a
G3; WIN55	164,04±9,70	0,001 ^a -0,001 ^b
G4; VENLAFAKSİN	81,34±4,23	0,037 ^a -0,001 ^c

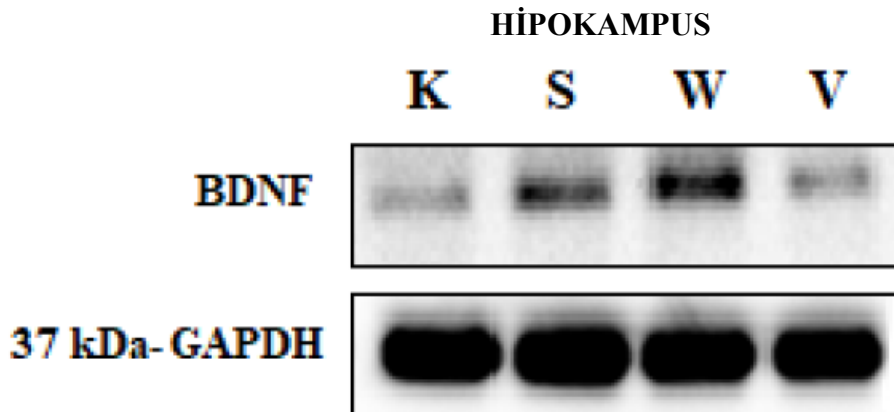
- a: Kontrol grubu ile SF, win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması
b: SF grubu ile win55 grubunun karşılaştırılması
c: Win55 grubu ile venlafaksin grubunun karşılaştırılması



Şekil 21. İlaç tedavisinden sonra grupların prefrontal korteks pCREB/tCREB oranı (* p<0,05, *** p<0,001 kontrole göre, ### p<0,001 SF grubuna göre, φφφ p<0,001 win55 grubuna göre).

4.4.İlaç Tedavisinden Sonra Grupların Hipokampus Dokusunda Elde Edilen Supernatantlarda BDNF Düzeyleri

Hipokampus dokusunda elde edilen supernatantlarda western blot yöntemi ile gözlenen BDNF ekspresyonu Şekil 22’de görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi soldan sağa doğru 1. kutucuk kontrol, 2. kutucuk SF, 3. kutucuk win55,212-2 ve 4. kutucuk venlafaksin grubunu temsil etmektedir.



Şekil 22. İlaç tedavisinden sonra hipokampustaki BDNF ekspresyonu.

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların hipokampus dokusundan elde edilen supernatantlarda ölçülen BDNF/GAPDH oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SF ve win55 grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Venlafaksin grubunda ise kontrol grubuna göre hafif bir artış olmasına karşın anlamlı bir fark bulunamadı. SF grubu ile win55 grubunu karşılaştırdığımızda win55 grubundaki BDNF oranının çok anlamlı olarak yükseldiği görüldü. SF grubundaki BDNF oranları venlafaksin grubundaki BDNF oranlarıyla karşılaştırıldığında venlafaksin grubundaki BDNF düzeyinin artmadığı görüldü. Win55 grubu ile venlafaksin grubu karşılaştırıldığında win55 grubunda BDNF oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 15, Şekil 23).

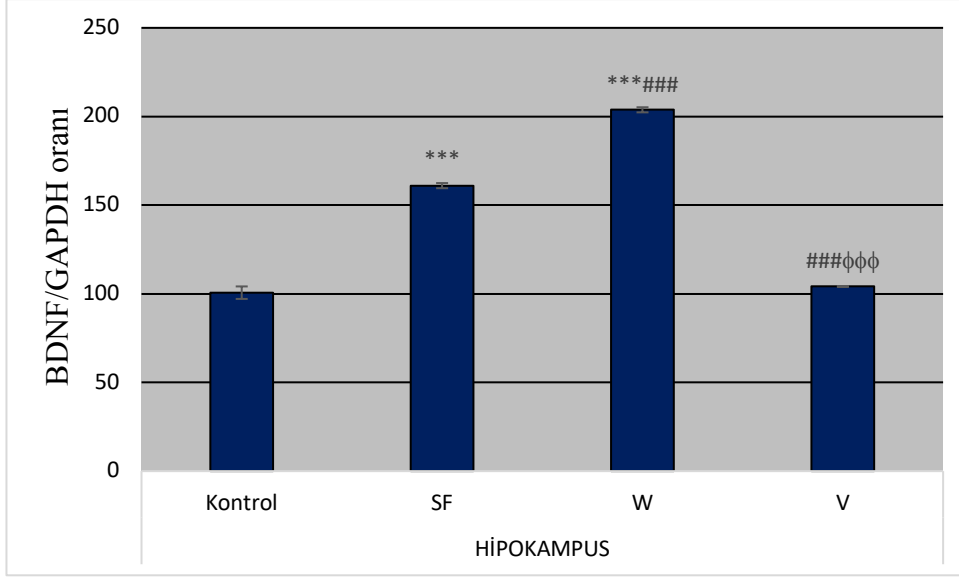
Tablo 15. Hipokampus dokusunda elde edilen supernatantlarda BDNF oranı (Ortalama \pm SE)

	BDNF (ORTALAMA \pm SE)	p
G1; KONTROL	100,64 \pm 5,06	
G2; SF	161,01 \pm 5,43	0,001 ^a
G3; WIN55	203,78 \pm 9,46	0,001 ^a -0,001 ^b
G4; VENLAFAKSİN	104,13 \pm 3,32	0,001 ^b -0,001 ^c

a: Kontrol grubu ile SF, win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

b: SF grubu ile win55 ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

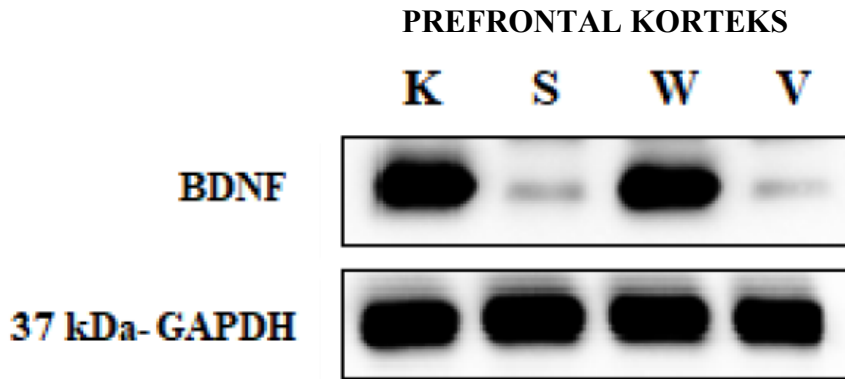
c: Win55 grubu ile venlafaksin grubunun karşılaştırılması



Şekil 23. İlaç tedavisinden sonra hipokampus dokusundan elde edilen supernatantlarda BDNF oranı (***) p<0,001 kontrole göre, ### p<0,001 SF grubuna göre, φφφ p<0,001 Win55 grubuna göre).

4.5.İlaç Tedavisinden Sonra Grupların Prefrontal Korteks Dokusundan Elde Edilen Supernatantlardaki BDNF Düzeyleri

Prefrontal Korteks BDNF protein değerleri western blot yöntemi ile saptanmıştır. Şekil 24'te görüldüğü gibi soldan sağa doğru 1. kutucuk kontrol, 2. kutucuk SF, 3. kutucuk win55,212-2 ve 4. kutucuk venlafaksin grubunu temsil etmektedir.



Şekil 24. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteksteki BDNF/GAPDH ekspresyonu.

21 günlük ilaç tedavisinden sonra hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki BDNF düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu ile SF ve venlafaksin grubu

karşılaştırıldığında prefrontal kortekste BDNF düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. SF grubu ile win55 grubu karşılaştırıldığında, prefrontal kortekte win55'in BDNF düzeyini anlamlı olarak artırdığı gözlemlendi. SF grubu ile venlafaksin grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. Win55 ile venlafaksin grubu karşılaştırıldığında venlafaksin grubuna göre win55 grubunda BDNF/GAPDH oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 16, Şekil 25).

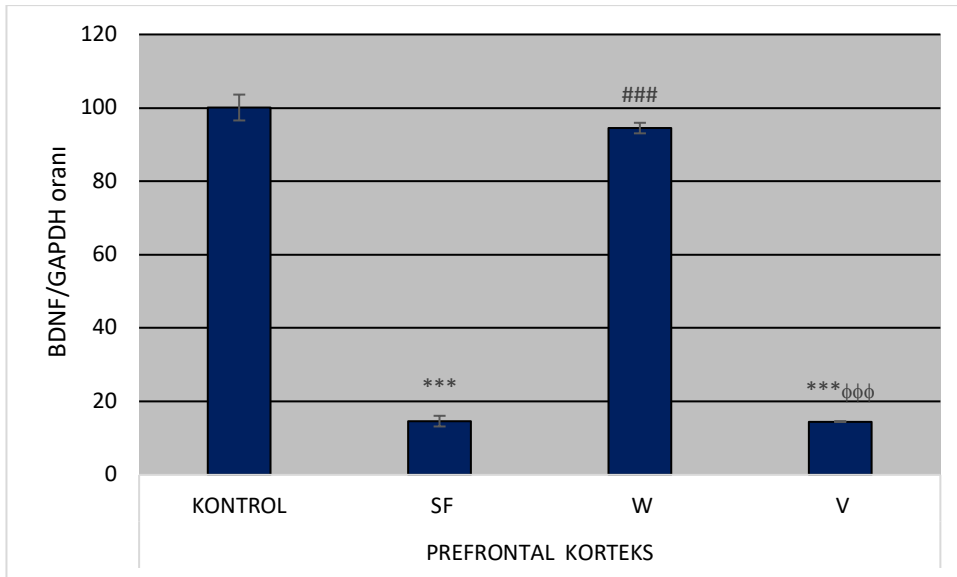
Tablo 16. İlaç tedavisinden sonra prefrontal kortekste BDNF/GAPDH oranı (Ortalama \pm SE)

	BDNF (ORTALAMA \pm SE)	p
G1; KONTROL	100,09 \pm 3,52	
G2; SF	14,64 \pm 1,45	0,001 ^a
G3; WIN55	94,49 \pm 1,44	0,001 ^b
G4; VENLAFAKSİN	14,52 \pm 0,08	0,001 ^a -0,001 ^c

a: Kontrol grubu ile SF ve venlafaksin grubunun karşılaştırılması

b: SF grubu ile win55 grubunun karşılaştırılması

c: win55 grubu ile venlafaksin grubunun karşılaştırılması



Şekil 25. İlaç tedavisinden sonra prefrontal korteks BDNF düzeyleri (*) p<0,001 kontrole göre, ### p<0,001 SF grubuna göre, φφφ p<0,001 Win55 grubuna göre).**

5.TARTIŞMA

Depresyon veya majör depresif bozukluk (MDB) duygudurum, bilişsel durum, motivasyon ve davranışları bozan olumsuz düşünce ve duyguların devam etmesi ile karakterizedir. MDB dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkileyen ve kronikleşen duygudurum bozukluğudur [4]. Depresyondaki hastaların yarısında, zaman içinde atakların sıklığı ve ciddiyeti artar. Bu durum tekrarlayan ataklara neden olur. Depresyon, intiharın önde gelen nedenlerinden biridir. Obezite, diyabet, inme, parkinson hastalığı, alzheimer, multipl skleroz gibi birçok hastalıkta da depresyon görülebilir.

Antidepresan ilaçlar, psikoterapiler ve çeşitli beyin stimülasyon teknikleri gibi birçok yöntem depresyonun tedavisinde kullanılmaktadır. MDB'si olan hastaların yarısından daha azında ilk tedavi ile tam remisyona meydana gelir [159]. Ancak hastalarının önemli bir kısmında farmakolojik tedaviye direnç gelişir. Bu durum daha önceden tedaviye cevap veren hastalar için de geçerlidir [160]. Özetle, bu geniş, heterojen sendromun biyolojik olarak tanımlanmış alt tiplerine özgü olarak tasarlanmış tedavilerin geliştirilmesi faydalı olacaktır. Bununla birlikte depresyonda "kişiyeye özel tedavi" yöntemlerinin geliştirilmesine de büyük bir ihtiyaç vardır [161].

Çalışmamızda ilaçların antidepresan etkisini araştırmak amacıyla depresyon oluşturduğumuz sıçanlarda bir kannabinoid olan win55,212-2 kullanılarak prefrontal korteks ve hipokampus dokularında CREB ve BDNF protein düzeyleri saptandı. Sonuçlar venlafaksin uygulanan grubun CREB ve BDNF ölçütleriyle karşılaştırıldı.

Depresyon benzeri davranışları izlemek için kullanılan ZYT hareketsizliğin, davranışsal çaresizliği gösterdiği varsayımına dayanır [162]. Dulawa SC. ve ark. [2004] bu testlerdeki hareketsizliğin, genelleştirilmiş bir hipoaktivite yerine çabalamayı sürdürmedeki yetersizlik veya isteksizliğin bir sonucu olarak geliştiğini belirtmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar özellikle çabalamaya gerektiren davranışların azalmasının psikomotor bozuklukların oluşumunda özel bir öneme sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır [163]. Roni Yankelevitch-Yahav ve ark. (2015) bu testteki aktif davranışların (yani mücadele etmek ve yüzmek) stresten kaçmak için gösterilen bir çaba olduğunu belirtmişlerdir. Bu sayede bir taraftan çabalamaya sonucu deney

hayvanlarında stres azalırken diğer taraftan pasif davranışla (yani hareketsizlik) olası bir kaçış için enerjilerini koruduklarını öne sürmüşlerdir [164]. Bunun yanı sıra hayvanın davranış seçiminin değişken olduğu ve bu seçimin birçok faktöre bağlı olduğunu da belirtmişlerdir (örneğin; enerji durumu, tedavi ve ön teste maruz bırakılma gibi) [164].

Overstreet DH. ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada SSRI'ların, kronik uygulamayı takiben gerçekleştirilen tek bir test oturumunda, sıçanlardaki hareketsizliğin azaldığını göstermişlerdir [165]. Cryan JF. ve ark. (2005) depresyon durumunda aktif hareketlerden pasif hareketlere geçişin hızlandığını, serotonerjik nörotransmisyonu artıran antidepresanların daha uzun yüzmeye sürelerine, katekolaminerjik nörotransmisyonu artıran antidepresanların ise daha uzun mücadele (çabalama) sürelerine neden olduğunu öne sürmüşlerdir [166]. Piras ve ark. (2010) özellikle, akut ve klinik olarak etkili antidepresan ilaçlarla yapılan kronik tedavinin, RLA (Roman High) sıçanlarında hareketsizliği azalttığını ve aktif davranışları (yani, tırmanma ve yüzmeye) artırdığını, ancak RHA (Low Avoidance) sıçanlarının performansını etkilemediğini göstermişlerdir [167]. Mezdari ve ark. (2011) 30 erkek Wistar sıçanı ZYT'ye tabi tutmuşlar, ön test ve sonrasındaki 5 dakikalık testte tırmanma süresinin anlamlı derecede kısaldığını ve hareketsiz kalma süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu göstermişlerdir [168]. Lori A. Brotto ve ark. (2000) Long Evans ırkı sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada dişi, erkek ve kontrol grubu (dişi-erkek olarak ayrı ayrı kontrol grubu) olarak ayırdıkları sıçanlara ZYT uygulayarak depresyon oluşturduktan sonra deney grubuna 15 gün süreyle oral yoldan melatonin vermişlerdir. Çalışma sonunda uyguladıkları ZYT'de erkek ve dişi gruplarda kontrol grubuna göre hareketsiz kalmaları açısından anlamlı bir fark tespit edememişler, erkek ve dişi gruplar arasında ise dişilerin anlamlı olarak daha az hareketsiz kaldıklarını bildirmişlerdir [169].

Literatürdeki verileri incelediğimizde sonuçlar çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir. Ön test uygulamadığımız kontrol grubu ile ön teste tabi tuttuğumuz grupların ZYT'de hareketsiz kalma süreleri kıyaslandığında, akut dönemde kontrol grubu dışındaki grupların hareketsiz kalma sürelerinin anlamlı şekilde daha uzun olduğunu tespit ettik. Bu bulgular sonucunda kontrol grubu dışındaki gruplarda depresyon benzeri davranışların geliştiğini söyleyebiliriz. Diğer

tarafından kronik (21 günlük ilaç tedavisinden sonra) win55,212-2 ve venlafaksin uygulaması yapılan grupların hareketsiz kalma sürelerinin anlamlı şekilde azalarak kontrol grubu seviyesine indiği görüldü. SF verdiğimiz grubun hareketsiz kalma sürelerini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise hareketsiz kalma süresinin hala anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgular ışığında SF uyguladığımız grupta hareketsiz kalma süresinin depresyonu gösterecek şekilde anlamlı olarak arttığını, win55,212-2 ve venlafaksin uyguladığımız gruplarda ise hareketsiz kalma sürelerinin kısaldığı, bu nedenle anlamlı bir antidepresan etkinin ortaya çıktığını söyleyebiliriz.

Alica A Walf ve Cheryl A Frye, (2007) YAL için belirledikleri protokolün sıçanların anksiyete davranışları için kullanılabilecek bir davranış analizi olduğunu belirtmişlerdir. [170]. M. Casarrubea ve ark. (2016) çalışmalarında 10 erkek wistar ve 10 erkek DA/Han sıçan kullandıkları çalışmalarında, iki sıçan grubunun anksiyete davranışları arasında DA/Han sıçanlarının, YAL ile yapılan gözlemlere dayanarak, Wistar sıçanlarına kıyasla daha yüksek bir kaygı düzeyi gösteren davranışsal profile sahip olduğunu tespit etmişlerdir [171]. P. J. van Zyl ve ark. (2016) çalışmalarında 51 Sprague-Dawley sıçan kullanmışlar ve stresin YAL testinin açık ve kapalı kollarında harcanan zaman üzerinde bir etkisi olmadığını göstermişlerdir [172]. Lapmanee S. ve ark. (2017) yaptığı çalışmada 64 wistar sıçan kullanmışlar ve sıçanları stressiz kontrol grubu ile 1, 4 veya 8 hafta boyunca baskılama stresine maruz bırakılan stresli sıçanlardan oluşan yaşla eşleştirilmiş 3 stresli gruba (n = 16 hayvan/grup) ayırmışlardır. YAL testinde 1, 4 ve 8 haftalık kısıtlama stresinin süreye bağlı olarak, açık kol girişinin azalmasına, kapalı kola toplam giriş çıkış sayısında değişiklik olmadan kapalı kolda geçirilen sürenin artmasına neden olduğunu göstermişlerdir [173]. Celio Estanislau ve ark. (2011) çalışmalarında 65 erkek wistar sıçan kullanmışlar. Grupların açık kollara giriş çıkış frekansı ve açık kollarda geçirdiği süreler bakımından ve grupların kapalı kolda geçirdiği zaman açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu saptamışlar. Ancak grupların kapalı kola giriş çıkış frekansı açısından anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir [174]. Gal Shoval ve ark. (2016) yaptığı çalışmada depresyona yatkınlıklarının daha fazla olduğu bilinen “depressive-like” 48 Wistar-Kyoto (WKY) sıçan ile 48 Wistar sıçanın davranışlarını YAL testinde kıyaslamışlardır. YAL testinin sonucunda WKY sıçanlarının açık kollarda daha kısa süre geçirdiklerini, oysa kapalı kollarda daha uzun süre kaldıklarını ve açık kollara daha az giriş yaptıklarını göstermişlerdir [175].

Literatürdeki bu veriler ışığında çalışmamızda YAL testindeki bulguları değerlendirdiğimizde; çalışmamızın tüm gruplardaki deney hayvanlarının kapalı kolda geçirdiği süreler, açık kolda ve orta alanda geçirdiği sürelerden daha fazla olmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır.

Deney hayvanlarını açık ve kapalı kollara giriş çıkış frekansı açısından değerlendirdiğimizde; orta alanda bulunma frekansının kapalı ve açık kola göre daha fazla olduğu izlenmiştir, ancak bu artış anlamlı bir fark oluşturmamıştır. YAL’de elde ettiğimiz bulgulara göre win55,212 ve venlafaksin anksiyolitik bir etki ortaya çıkarmadığı söylenebilir. Çalışmamızda venlafaksin uyguladığımız grupta (grup 4), win55 verdiğimiz gruba (grup 3) göre kapalı kolda geçirilen süre daha az ve açık kolda geçirilen süre daha fazla olmuştur ancak bu değişiklikler de anlamlı seviyelere ulaşmamıştır. Tüm sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde; çalışmamızda uyguladığımız venlafaksin dozunun anksiyolitik etkisinin win55,212-2 dozuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla olduğu söylenebilir.

MDB’nin fizyopatolojisinde ve antidepresanların etki mekanizmasında CREB proteinin rol oynadığı öne sürülmüştür. CREB proteini, çeşitli dokularda ekspres edilen ve çeşitli fonksiyonlara hizmet eden *lösin fermuar transkripsiyon faktörleri ailesine* ait bir nükleer proteindir. Strese maruz kalmaya yanıt olarak CREB’in hipokampal ekspresyonu azalırken [176], çeşitli antidepresanların kronik kullanımı beyindeki CREB ekspresyonunu artırır [177]. Antidepresanlar ve EKT hipokampus ve serebral korteks gibi farklı beyin bölgelerinde CREB düzeyini yükseltir. Ancak antidepresanların kronik olarak verilmesi sadece CREB ekspresyonunu değil aynı zamanda CREB aktivitesini ve CREB aracılı transkripsiyonu da etkiler. Kronik antidepresan tedavisi hücrel PKA aktivitesini ve çekirdekte PKA’nın translokasyonunu artırır [178]. Antidepresanların, daha sonra trofik etkilere yol açan hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlemek için CREB’i artırdığı da öne sürülmüştür, antidepresan etkiyle oluşturulan nörogenez ve nöronal plastisite etkinliği bunun sonucunda oluşmaktadır [178]. Fridolin Sulser (2002)’in yaptığı çalışmada çeşitli antidepresanların kronik olarak uygulanmasının ardından sıçan hipokampusunda CREB mRNA’sının ekspresyonunda artış gerçekleştiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada biyolojik olarak aktif nükleer pCREB’in kronik (3

haftalık tedavi) tedaviden sonra sıçanların prefrontal korteksinde down-regüle olduğu gösterilmiştir. Ancak noradrenerjik anti-depresan desipraminin akut uygulamasında bu etki ortaya çıkmamıştır [179]. Meyer TE. ve ark. (1993) toplam CREB miktarından daha çok CREB'in fosforilasyonunun nörotrofik gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde önemli olduğunu öne sürmüşlerdir [180]. Jakob M. Koch ve ark. (2003) antidepresanların farklı konsantrasyonlara ve tedavi sürelerine bağlı olarak pCREB-ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada kronik antidepresan ilaç tedavisinden sonra total CREB ekspresyonunda artış olmadığını belirtmişlerdir [181]. Ettore Tiraboschi ve ark. (2004) 4 grupta toplam 48 erkek Sprague–Dawley sıçanda yaptıkları araştırmada bir proserotonerjik (PST) antidepresan (fluoksetin) ve iki pronoradrenerjik (PNA) antidepresan (desipramin ve reboksetin) ile uyguladıkları kronik tedavinin, CREB'in ekspresyonunu ve fosforilasyonunu farklı şekilde etkilediğini göstermişlerdir. Desipraminin (DMI) ve reboksetinin (RBX) etkilerinin çoğunu PFC'de gösterdiğini belirtmişler ve toplam CREB miktarını artırdığını bulmuşlardır. Fluoksetinin ise pCREB'i seçici ve belirgin bir şekilde artırdığını saptamışlardır [182]. D. Laifenfeld ve ark. (2005) desipramin ve fluoksetinin, tedavi edilen hayvanların frontal korteksinde, CREB'nin aktif formu olan pCREB seviyelerinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir [183]. Ying Xu ve ark. (2006) erkek Sprague-Dawley sıçanlarda curcumin ve imipraminin kronik (21 gün) olarak uygulanmasının hipokampusta ve frontal kortekste pCREB/CREB oranını artırdığını ortaya koymuşlardır [184]. M. Sairanen ve ark. (2007) kronik imipramin tedavisi sonrasında hipokampus dentat girustaki pCREB pozitif hücrelerin sayısında artış olduğunu, medial prefrontal kortekste ise akut ve kronik imipramin tedavisinin pCREB pozitif hücrelerin sayısını artırdığını belirtmişlerdir [185].

Xiaoli Qi ve ark. (2008) fluoksetin ile yaptıkları çalışmada fluoksetinin ERK aktivitesinin artmasına neden olduğunu, bu artışa CREB fosforilasyonundaki artışın eşlik ettiğini bulmuşlardır. Kronik fluoksetin tedavisinin ERK yolunun aktivitesini artırarak CREB fosforilasyonunun artmasında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir [186].

Julie A. Blendy (2006) yaptığı çalışmada, kronik fluoksetinin prefrontal/frontal korteksteki CREB'in fosforilasyonunu selektif noradrenerjik bileşikler olan desipramin ve reboksetine göre daha fazla artırdığını göstermiştir. Aynı çalışmada

hipokampusta da antidepresan tedavinin CREB düzeyini artırdığını gözlemlemiştir [187]. Peter Gass ve Marco A. Riva (2007) antidepresan tedavinin CREB düzeyini artırdığını ve CREB düzeyinin artması ile hipokampus ve prefrontal kortekste nörojenezi artırarak olumlu sonuçlar oluşturduğunu belirtmişlerdir [188]. Lixia Guan ve arkadaşları (2013) juvenil prenatal stresin, sıçanların hipokampus ve frontal korteksinde CREB mRNA seviyelerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Ölüm sonrası çalışmalarda, azalmış CREB fonksiyonunun klinik depresyona neden olabileceği, CREB upregülasyonunun ise insanlarda antidepresan yanıtın önemli bir bileşeni olduğunu vurgulamışlardır [189]. Katarzyna Rafa-Zablocka ve ark. (2018) kronik fluoksetin uyguladıktan (21 gün) sonra hipokampusta ve PFC'de CREB mRNA ifadesinde, protein ifadesinde veya fosforilasyon seviyesinde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bu sonucun CREB'in belirli beyin yapılarında BDNF seviyesini yükseltmedeki rolünü dışlayacaklarını belirtmişlerdir [190]. S. Paul Rossby ve ark. (1999) venlafaksin ile yapılan tedavide, prefrontal kortekste total CREB ekspresyonunu etkilemeden pCREB'i belirgin şekilde azalttığını saptamışlardır [191].

Literatürdeki verileri değerlendirdiğimizde bazı çalışmalarda hipokampus ve PFC'de noradrenerjik antidepresanların CREB düzeyini düşürdüğü bildirilmişken bazı çalışmalarda ise hipokampus ve PFC'de pCREB ve CREB düzeylerini birbirinden bağımsız olarak artırdığını belirten çalışmaların olduğu dikkat çekmektedir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin hipokampus ve PFC'de pCREB ve CREB düzeyini artırdığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Araştırmamızda pCREB, tCREB ve pCREB/tCREB oranları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, her bir bulgunun anlamlılık düzeyinin farklı olduğu görülmüştür. pCREB ve pCREB/tCREB düzeyleri incelendiğinde ise antidepresan olarak kullanılan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde pCREB ve pCREB/tCREB düzeylerinin daha değerli olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız venlafaksin ve win55,212-2'in pCREB düzeylerini PFC'de kontrol grubunu göre anlamlı düzeyde artırmışken hipokampusta anlamlı bir fark oluşturmamıştır. pCREB/tCREB oranı açısından tüm gruplar arasında hipokampusta anlamlı bir fark bulunmazken sadece win55,212-2 verdiğimiz grubun PFC'sinde bu oran tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Venlafaksin

verdiğimiz grupta beklediğimiz antidepresan etki ortaya çıkmamıştır. Literatürü değerlendirdiğimizde “noradrenerjik antidepresan” ların venlafaksinle benzer sonuçlar ortaya çıkardığını bildiren yayınlar da mevcuttur [191]. Win55,212-2 verdiğimiz grupta pCREB ve pCREB/tCREB düzeylerinde ortaya çıkan değişiklikler antidepresanların oluşturduğu etkilerle paralellik göstermektedir ve bu durum araştırmanın diğer bulgularıyla örtüşmektedir.

BDNF ve CREB nöronal plastisitede rol oynayan önemli nörotrofik faktörlerdir. BDNF, çeşitli antidepresan tedavilerinin sonucu olarak hücre içi mekanizmaları tetikler; bu nedenle, depresyonda terapötik olarak iyileşme için önemli bir protein olarak kabul edilir ve stres kaynaklı nöronal hasara karşı da koruma sağlar [192]. Öğrenme ve hafıza modellerinde nöronal plastisiteyi düzenlediği bilinen bu nörotrofik faktörler MDB'nin ve BD'nin tedavisinde kullanılan ilaçların oluşturduğu etkilere aracılık eder [193]. Antidepresanların uygulanması, sadece kronik tedaviye yanıt olarak limbik yapılarda BDNF mRNA'sının ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca, zorunlu yüzmenin hipokampusun belirli bölgelerinde (CA1, CA3 ve dentat girus) BDNF mRNA'sını azalttığı, fiziksel aktivite ve antidepresandan oluşan bir tedavi kombinasyonunun hipokampal BDNF mRNA'sını bazal değerinin çok üstünde değerlere çıkardığı bildirilmiştir [194]. BDNF'nin artması hayvan modelinde yüzmeye sürelerini de artırmaktadır [194]. Çalışmamızda da venlafaksin ve win55,212-2 uygulanan deney hayvanlarının, ZYT yüzmeye sürelerinde benzer şekilde anlamlı bir artış görülmüştür. SF uyguladığımız grupta ise hareketsiz kalma sürelerinin diğer gruplara göre daha uzun olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, BDNF upregülasyonunun antidepresan tedaviye karşı oluşan klinik cevapta önemli derecede rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Shirayama ve ark. (2002), BDNF'nin hipokampusun dentat girusuna tek taraflı infüzyonunun öğrenilmiş çaresizlik ve ZYT değerlendirmelerinde antidepresan etkinlik oluşturduğunu saptamışlardır [19]. Duman ve Monteggia'nin çalışmalarında (2006) hipokampustaki düşük BDNF seviyelerinin depresyon patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını ve depresyonun nörotrofik hipotezine deneysel destek sağladığını öne sürmüşlerdir [195].

Calabrese ve ark. (2013) serotonin taşıyıcısının genetik olarak silinmesi sonucu sıçanların ventral hipokampusunda ve frontal korteksinde BDNF düzeyinde azalma olduğunu göstermişlerdir [196]. Adachi ve arkadaşları (2008) fare dentat girusunda BDNF kodlayan genin seçici bir şekilde silinmesi ile antidepresan etkinliğin azaldığını göstermişlerdir [197]. Baj ve ark. (2012), Kozisek ve ark. (2008), Musazzive ark. (2009) yaptıkları farklı araştırmalarda antidepresan tedavi sonucu hipokampus ve PFC’de posttranskripsiyonel mekanizmalar yoluyla BDNF düzeyinin hızlı bir şekilde yükseldiğini saptamışlar ve nöral plastisite yoluyla depresyonun negatif etkilerinin düzeldiğini göstermişlerdir [198, 199, 200]. Bergami, M. ve ark. (2008) yeni doğan sıçanların hipokampus nöronlarında inhibe edilen TrkB ekspresyonunun, sıçanlarda erişkin döneme geldiklerinde anksiyete benzeri davranışların arttığını gözlemlemişlerdir [201]. Sahay ve Hen (2007) antidepresanların, dentat girusdaki nörojenezi artırdığını ve bu etkinin, en azından bazı antidepresanların davranışsal etkileri için gerekli olduğunu bildirmişlerdir [202]. Wu ve Castrén (2009) nörojenizde artış olması için kronik antidepresan tedavinin gerektiği sonucuna ulaşmışlardır [203]. Sairanen M. ve ark. (2007) antidepresanların akson uzamasını ve dendritik filizlenmesinin yanı sıra plastisite ile ilgili proteinlerin ekspresyonunu da artırdığını göstermişlerdir [204]. Maya Vetencourt ve ark. (2008) fluoksetinin, hipokampusta olduğu gibi kortekste de BDNF ekspresyonunu artırdığını ve antidepresan tedavinin etkilerine, BDNF sinyalleşmesinin aracılık ettiğini ortaya koymuşlardır [205, 206]. Hagihara H. ve ark. (2013) kronik fluoksetin tedavisinin, hipokampusun dentat girusundaki ve korteksteki gelişimsel plastisiteyi desteklediğini bildirmişlerdir [207].

Ji-chun Zhang ve ark. (2016) tek doz BDNF infüzyonundan sonra, antidepresan etkinin üç gün kadar erken ortaya çıktığını gözlemlemiş ve bu etkinin en az 10 gün kadar sürdüğünü bulmuşlardır. Ek olarak, geniş spektrumlu Trk inhibitörü K252a’nın infüzyonunun bu antidepresan etkileri bloke ettiğini vurgulamışlardır. Bu tespitle BDNF-TrkB sinyalinin, antidepresanların terapötik etkisi için çok önemli olduğunu ortaya koymuşlardır [208]. Björkholm C. ve arkadaşları (2016) prelinik hayvan modellerinde, hipokampusa veya ventriküllere iki taraflı BDNF infüzyonunun, birkaç gün süren antidepresan benzeri etkilere neden olduğunu belirtmişlerdir [18]. Cristy Phillips (2017)’in prelinik çalışmalarında kronik stres ve depresyon benzeri semptomların, hipokampus ve frontal kortekste BDNF sentezinin azalması sonucu

ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada, antidepresanların kronik uygulanmasının, hipokampus ve serebral kortekste BDNF mRNA'sını artırdığı gösterilmiştir [209]. Peng S. ve ark. (2018) şiddetli stresin juvenil hayvanlarda BDNF ekspresyonunun azalmasına neden olduğunu ortaya koymuş ve bu hayvanların korteks ve hipokampusunda yetişkin dönemde nöronal atrofi ve dejenerasyon meydana geldiği sonucuna ulaşmışlardır [210].

Bu veriler ışığında çalışmamızda win55,212-2 ile hipokampusta ortaya çıkan BDNF artışı, win55,212-2'nin antidepresan etkinliğini destekler niteliktedir. Buna karşın venlafaksin uyguladığımız grupta BDNF düzeyinde anlamlı bir artış bulunmaması, dolayısıyla antidepresan etkinliğin görülmemesi uyguladığımız venlafaksin dozunun düşük kalmasından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde bizim çalışmamızda kullandığımız doz ile antidepresan etkinliğin oluştuğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi daha yüksek antidepresan etkinin ortaya çıktığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [211, 212].

Prefrontal kortekste BDNF düzeylerinin win55,212-2 uyguladığımız grupta SF grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması da win55,212-2'in antidepresan etkinliğini destekler niteliktedir. Venlafaksin uyguladığımız grubun prefrontal korteks ekstrelerinde ölçülen BDNF düzeyleri SF grubuyla karşılaştırıldığında, hipokampus ekstrelerinde olduğu gibi anlamlı bir fark görülmemiş olması yine uyguladığımız venlafaksin dozunun düşük kalması nedeniyle yeterince etkili olamamasından kaynaklanabilir. SF deney grubunda BDNF düzeyi depresyon ölçütleriyle uyumlu olarak düşük bulunmuştur.

J. D. Cooke ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada 3 hafta boyunca kronik olarak günde 10 mg/kg oral venlafaksin kullanmışlar ve bu süre sonunda prefrontal BDNF ekspresyonunu uyarabildiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında, BDNF stimülasyonunun venlafaksin tedavisinden sonra meydana geldiğini ve hipokampusta venlafaksin tarafından BDNF stimülasyonu için benzer fakat anlamlı olmayan bir eğilim olmasına rağmen, sadece frontal kortekste artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir [211]. Anna Czubak ve ark. (2009) erkek Wistar sıçanlarda 20 mg/kg'lık venlafaksin uygulandığında, kontrollere kıyasla hipokampustaki BDNF konsantrasyonlarında anlamlı bir artışın olduğunu bulmuşlardır [212]. Li J-J ve ark. (2011) yaptığı çalışmada

kronik düşük doz venlafaksin tedavisinin (28 gün) hipokampusta BDNF proteinini artırdığını ortaya koymuşlar ve çalışmalarında pCREB ve BDNF'deki değişikliklerin verilen venlafaksin dozu ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Benzer bir şekilde, önceki çalışmalarında da yüksek venlafaksin dozunun, normal sıçan hipokampusunun tüm alt bölgelerinde BDNF immün boyama yoğunluğunu azalttığını göstermişlerdir [213]. Düşük doz venlafaksin sonrası hipokampusta immüno-lekelenmeler pCREB ve BDNF'deki artış, yüksek dozdan sonra görülmemiştir [213]. Çalışmalarında pCREB ve BDNF'nin mRNA'sı ve proteininin, venlafaksin uygulamasını takiben hemen hemen aynı zamanda hipokampusta indüklendiğini belirtmişlerdir [213]. Calabrese F ve ark. (2011) venlafaksin, BDNF'i artırdığını, prefrontal kortekste, posttranskripsiyonel bir seviyede BDNF'yi etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir [214]. Lapmanee S ve ark. (2017) venlafaksin prefrontal korteks ve striatumda serotonin, dopamin ve norepinefrin düzeylerini, hipokampusta ise BDNF ekspresyonunu artırarak monoaminerjik nörotransmisyonu kalıcı olarak modüle ettiğini ortaya koymuşlardır [215]. Haiyun Xu ve ark. (2003) yaptığı çalışmada 5 mg/kg venlafaksin dozundan sonra hipokampal piramidal hücrelerde BDNF immün boyanmasında artış olduğu görüldüğünü, 10mg/kg venlafaksin dozu uygulandığında ise hipokampal nöronlarda BDNF immün boyamanın azaldığını göstermişlerdir [216]. Ancak Xiao Huang ve ark. (2014) yaptığı çalışmada 1 mg/100 g venlafaksin kullanmışlar ve hipokampal nöronlarda BDNF ekspresyonunu upregüle olduğunu göstermişlerdir [158].

Çalışmamızda literatürdeki verilerden farklı olarak venlafaksin ile antidepresan etki, ortaya çıkmamıştır. Bunun olası nedenleri; ilaç dozunun yetersiz kalması veya ilacın toplam uygulama süresinin yetersiz kalması olabilir. Venlafaksin ile antidepresan etkinin ortaya konulduğu çalışmalarda farklı sıçan ırklarının kullanılmış olması bu dozun çalışmada kullandığımız 10 mg/kg venlafaksin dozunun Long Evans ırkı sıçanlar için yetersiz kalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Francis Rodriguez Bambico ve ark. (2007) çalışmalarında CB1R'nin antidepresan ilaçların geliştirilmesinde önemli yeni bir hedef olduğu ile ilgili ortaya çıkan kavramı doğrulamaktadır. Her ne kadar kannabinoid türevi yeni ajanların bulunması zor olsa da tedavinin seçici antidepresan özelliklere sahip, kannabinoidlerin istenmeyen psikotropik etkilerini en aza indiren agonistlerin

geliştirilmesinde yattığı öne sürülmektedir [217]. Masako Isokawa (2009) kronik düşük dozlu R (+) - metanandamid uygulanmasıyla pCREB'nin uzun vadeli olarak artacağını, ayrıca pCREB'in oluşturduğu sürekli uyarımın işaret edilen nüks için hipokampusta hücrel bellek için moleküler bir substrat olabileceğini ve kannabinoid kullanma arzusuna neden olabileceğini belirtmiştir. Araştırmacı hipokampal nöronlarda CB1 reseptörünün aktivasyonundan kaynaklanan pCREB'in uyarılmasına dahil olan hücrel sinyalleme kaskadlarını tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu da belirtmiştir [218]. Regina A. Mangieri ve ark. yaptığı çalışmada (2007) endokannabinoid biyokimyasının anlaşılmasının, endokannabinoid sinyal moleküllerinin düzeylerinin farmakolojik manipülasyonunun davranışsal etkilerini incelemeyi mümkün kıldığını belirtmişlerdir. Özellikle, anandamid hidrolizinin sistemik blokajı yoluyla CB1 reseptör sinyalinin artırılması, depresyon semptomlarını tersine çevirmede etkili gibi görünmektedir. 2-AG degradasyonunun lokal inhibisyonu, bu molekülün stresle başa çıkma davranışının düzenlenmesi için de önemli olabilir [219]. Susana Mato ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada uzun süre fluoksetin kullanımının $G\alpha_{i2}$ protein Adinilil Siklaz aracılığıyla prefrontal kortekste CB1 reseptör upregülasyonu yanıtı oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu yanıtta 5-HT_{1A} reseptörlerini etkileyen 5-HT devrelerinin aktivasyonu aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir çünkü 5-HT_{1A} reseptörlerini bloke eden WAY100635'in kullanıldığında oluşan bu etkinin engellendiğini öne sürmüşlerdir. Bu sonuçlar, EC/5-HT etkileşimlerinin, bu monoaminin sinaptik aralıkta geri alımını engelleyen antidepresanların terapötik tepkileri için olası bir hedef noktası olabileceğini ortaya koymaktadır [220]. Jelle Kleijn ve ark. (2011) yaptığı çalışmada, CB-1 reseptörünün akut uyarılması ve bloke edilmesinin, sitalopramın mPFC'deki hücre dışı 5-HT seviyeleri üzerindeki etkisini modüle ettiğini göstermişlerdir. Bu gözlem klinik uygulamaya aktarıldığında kannabinoid kullanımının SSRI'nın anti-depresif etkisini azaltabileceğini düşündürmektedir. CB-1 aktivasyonunun ve SSRI etkinliğinin bu etkileşimi, depresyon hastalarının arasında kannabinoid kullanımının yaygın olması ile ilişkili olabilir [221]. Bu nedenle bu bulguların daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi büyük bir öneme sahiptir, çünkü bu bulguların klinik sonuçları önemli olabilir ve antidepresan tedavi için önemli sonuçlar doğurabilir [222].

Hila Abush ve ark. (2013) çalışmalarında kannabinoidlerin, kronik stresin bilişsel süreçler üzerindeki etkilerinin en azından bir kısmını önlemede yararlı etkileri

olduğunu bildirmişlerdir. Genel olarak, araştırmalarındaki bulgular sonucunda stres ve depresyon tedavisini geliştirilebilecek yeni yaklaşımlar arayışında, endokannabinoid sistemi hedefleyen stratejilerin geliştirilmesinin faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir [222]. Amir Segev ve ark. (2014) alışmalarında WIN 55,212-2'nin farklı stres faktörlerinin, fizyoloji ve davranış üzerinde görölen etkilerini önleyebileceğini belirtmişlerdir. WIN 55,212-2'nin bu önleyici etkilerine CB1 reseptörlerinin aracılık ettiğini ve bazı stres paradigmlarında bu etkiye amigdala ve hipokampustaki glukokortikoid reseptör (GR)'lerin aracılık edebileceğini öne sürmüşlerdir. Burada, kannabinoid reseptör aktivasyonunun motivasyon ve duygularla ilgili beyin devresinde, CMS maruziyetinin duygusal öğrenme ve LTP üzerinde oluşturduğu etkileri önlediğini göstermişlerdir. Kannabinoidlerin strese bağlı depresyona eşlik eden bilişsel eksikliklerin tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceğini vurgulamışlardır [223]. Gal Shoval ve ark. (2016) kannabidiol (CBD) ile yaptıkları çalışmada CBD'nin, anhedonia ve klinik depresyon için farmakolojik bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. alışmaları, Wistar-Kyoto (WKY) sıçanlara uygulanan depresyon modelini ilk kullanan ve iki farklı testte CBD'nin prohedonik etkisini bildiren ilk çalışmadır [224]. Anksiyete bozuklukları ve şizofreni üzerine yapılan önceki çalışmalarda CBD'nin insanlar tarafından son derece iyi tolere edildiği gösterildiğinden, yüksek dozlarda bile, gelecekteki psikofarmakoterapi için umut verici bir aday gibi görüldüğü vurgulanmıştır [224]. Arvin Haj-Mirzaian ve ark. (2017) CBR agonistinin (WIN55,212-22) "social condition" farelerinde 3 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarda antidepresan benzeri bir etki oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu, her iki CBR'nin de farelerde sosyal izolasyon stresi tarafından indüklenen depresyon benzeri davranışların gelişmesini sağlayan yolları etkilediğini öne sürmüşlerdir [225]. Franciele F. Scarante ve ark. (2017) alışmalarının sonucunda stres altında hipokampusu modüle etmek amacıyla eCB için yeni moleküler hedefler bulmanın terapötik yaklaşım açısından bir katkı sağlayabileceğini önermişlerdir. Ancak bu teklifin sınırlamaları olduğunu da belirtmişlerdir. Hem kannabinoidler hem de stres, veri yorumlamasını bir şekilde karmaşıklaştıran ve literatürde bildirilen çelişkili sonuçların bazılarının açıklanmasına yardımcı olabilecek an veya U şekli doz/yoğunluk tepkilerini indükler. Hafif/yoğun stres faktörlerinin, akut/tekrarlanan strese maruz kalma ve tedavilerin ve düşük/yüksek kannabinoid dozlarının davranışsal ve nöroplastik etkilerinin standart koşullarda izole edilmesi ve karşılaştırılmasının, strese bağlı eCB'lerin kesin rolünü açıklamak için gerekli olduğunu vurgulamışlardır

[226]. Or Burstein ve ark. (2018) çalışmalarında şiddetli strese maruz kaldıktan sonra akut olarak uygulanan CB1/2 reseptör agonisti WIN55,212-2'nin uzun süreli depresif ve TSSB benzeri semptomların gelişmesini engellediğini göstermişlerdir. Travmatik olayın ardından uygulanan kanabinoidlerin bellek konsolidasyonunu modüle ettiğini ve sonuç olarak uzun süreli semptomların gelişmesini engellediğini bildirmişlerdir. Birkaç depresyon benzeri semptomun beyin korku ve ödüllendirme devrelerindeki BDNF seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Elde ettikleri sonuçlarla, TSSB-MDB komorbiditesini önlemek ve tedavi etmek için eCB sistemini hedefleyen farmakolojik moleküllerin geliştirilmesinin faydalı olacağını önermişlerdir [157]. Susana Mato ve ark. (2018) depresyonun neden olduğu intiharların beyindeki CB1 reseptör sinyalleşmesinin, MDB patofizyolojisinde düzensiz endokannabinoid sinyalizasyonunun katılımı hakkında ek bilgiler sağladığını gözlemlemişler, Gai/z protein alt birimlerine değil, Gao'ya artırılmış bağlamayı içerdiğini göstermektedir. Ek olarak, bu çalışmada antidepresan ilaçların depresif deneklerin beyindeki endokannabinoid nörotransmisyonu modüle edebileceğine dair ilk kanıtları sunmaktadır. MDB'de upregüle edilmiş CB1 reseptör fonksiyonunun biyolojik önemini ortaya çıkarmak için ek araştırmalar gerekli olduğunu belirtmekle birlikte, mevcut bulgular beyin endokannabinoid sistemini hedeflemenin bu yıkıcı bozukluğun klinik yönetimi için yararlı bir strateji olabileceği fikrini güçlendirdiğini vurgulamışlardır [227]. Ewa Poleszak ve ark. (2018) araştırmalarında sentetik kannabinoidleri kullanmışlar (nabilon, deksabinol (HU-211), HU-210, HU-243, HU-308, CP-55940, levonantradol, **WIN-55,212-2**, **WIN 55,213**, aminoalkylindoller; JWH 015, JWH 133) ve kannabinoidler ilgili şu verilere ulaşmışlardır. Duygular için çok önemli olan diğer nörotransmisyonları modüle eden endokannabinoid sistem, antidepresan tedavisi alanında yeni fikirler ve seçenekler ortaya koymaktadır. Bu sinyali hedefleyen ajanlara verilen yanıtlar nispeten hızlıdır. Geleneksel antidepresanların klinik etki üretmek için en az 2-3 haftaya ihtiyacı olduğu göz önüne alındığında, böyle hızlı bir etki potansiyeli büyük bir avantaj sağlayacaktır. Bununla birlikte, kannabinoidlerin ikili (depresojenik ve antidepresan) aktivitesi ve CB reseptör ligandları için elde edilen sonuçlardaki tutarsızlık ile ilgili olarak, depresyondaki hastaların hangi grubunun CB1 ve/veya CB2 reseptörleri agonistlerine ve antagonistlerine dayanan tedaviden faydalanabileceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [228]. Brenda Sbarski ve Irit Akirav'ın (2019) yaptıkları çalışmada, CB1/2 reseptör agonisti WIN'e kronik şok öncesi maruziyetin, irkilme

yanıtı ve öğrenilmiş çaresizlik (travmaya maruz kalmadan önceki geri çekilme süresine bağlı olarak) gibi duygusal travma ile ilişkili bazı davranışları hafifletebileceğini, ancak toplam olumlu sonuçlar üzerinde pozitif etki oluşturmayabileceğini, travmanın diğer negatif davranışlar üzerindeki etkilerini artırabileceği belirtmişlerdir. Çalışmalarındaki veriler, birlikte ele alındığında, bulgular kannabinoid CB1/2 agonistine şok öncesi maruz kalmanın refah üzerinde zararlı etkileri olabileceğini ve kronik doğrudan CB1/2 reseptör aktivasyonunun eCB sistemini manüple etmek için uygun bir yol olmadığını vurgulamışlardır. eCB sistemini etkinleştirmenin farklı modlarının stresli bireylerde davranış üzerinde farklı (daha olumlu) bir sonuca sahip olabileceğini de belirtmişlerdir [229]. Amanda J. Sales ve ark. (2018) çalışmalarında CBD'nin PFC'de muhtemelen BDNF sinyalinin ve dendritik sinaps yoğunluğunu artırarak hızlı bir antidepresan etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, CBD'nin sinaptik etkinliğin uzun süreli olacak şekilde artmasını sağlayarak antidepresan etkilerin devamlılığına da aracılık edebileceğini vurgulamışlardır [230].

Çalışmamızda CB1/CB2'nin nonselektif endokannabinoid reseptör agonisti olan win55,212-2'nin antidepresan etkinliğini değerlendirdiğimizde; win55,212-2'yi uyguladığımız deney hayvanlarının, ZYT sonuçları, BDNF bulguları ve CREB bulguları literatürdeki verilerle uyumaktadır. Bu bulgular win55,212-2'nin antidepresan etkinliğinin olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda win55,212-2'yi farklı doz ve sürelerde kullanamamış olmamız çalışmamızın bir limitasyonu olarak söylenebilir. Buna rağmen çalışmamızın sonuçlarına dayanarak kannabinoidlerin depresyon tedavisi için umut vadettiğini, yeni prelinik ve klinik çalışmalarla pozitif sonuçlar verebileceğini de öne sürebiliriz. Tüm bu verilerin ışığında kannabinoidlerin duygudurum düzenleyici olarak araştırılmasına daha fazla önem verilmesi gerektiğini ve gelecekte depresyon tedavisinde önemli rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz antidepresan etkinlik ölçütlerine göre venlafaksin için beklediğimiz antidepresan etkinlik ortaya çıkmamıştır. Bu durum Long Evans ırkı sıçanlarda kullandığımız ilaç dozundan kaynaklanıyor olabilir.

Win55,212-2 uyguladığımız grupta elde ettiğimiz sonuçlarda prefrontal kortekste pCREB/tCREB, hipokampus ve prefrontal kortekste BDNF düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda prefrontal korteks pCREB düzeyleri de artmıştır. Bu bulgular win55,212-2'nin antidepresan etkinlik gösterebileceği yönündeki tezimizi desteklemektedir. Çalışmamızda uyguladığımız win55,212-2'nin farklı doz, farklı süre ve dirençli depresyon için farklı ilaç kombinasyonlarıyla uygulanmasının depresyon tedavisinin geliştirilmesinde faydalı olacağına inanmaktayız. Bu nedenle win55,212-2'nin antidepresan etkinliğinin daha güçlü bir şekilde belirtilebilmesi için yeni araştırmalarla desteklenmesi faydalı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

- 1) Goodwin, RD., Jacobi, F., Bittner, A., ve ark.,. Duygudurum Bozukluklarının Epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Eds: DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg, Çeviri Edit.rü T Oral, İstanbul, (The American Psychiatric Publishing) Sigma Publishing, s.33-54. 2007.
- 2) Murray, C.J., Lopez, A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global Burden of Disease Study. Lancet, 1997; 24, 349 [9064], 1498-1504.
- 3) World Health Organization (WHO) WHO reference number: WHO/MSD/MER/2017.2.2017. Depression and Other Common Mental Disorders.
- 4) Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch. Gen. Psychiatry, 2005 62 [6], 593-602.
- 5) Cipriani A., Furukawa T., Salanti G., Chaimani A., Atkinson LZ., Ogawa Y., at al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018; 391: 1357-66.
- 6) Rush A.J., Kraemer H.C., Sackeim H.A., Fava M., Trivedi M.H., Frank E., Report by the ACNP task force on response and remission in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology, 2006; 31 [9], 1841-1853.
- 7) Akil Huda, Joshua Gordon, Rene Hen, Jonathan Javitch, Helen Mayberg, Bruce McEwen, Michael J. Meaney, and Eric J. Nestler. Treatment Resistant Depression: A Multi-Scale, Systems Biology Approach. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jan; 84: 272-288.
- 8) Nierenberg, A.A., Amsterdam, J.D. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches J. Clin. Psychiatry, 1990 Jun-51, Suppl. 39- 47, discussion 8-50.
- 9) Duman, RS. Neurochemical Theories of Depression: Preclinical studies. In Neurobiology of Mental Illness Third Edition. Charney DS, Nestler EJ (eds) Oxford University press New York, 2009; 413-434.
- 10) Brown, S.L., Bleich, A., & van Praag, H.M. The monoamine hypothesis of depression: The case for serotonin. In S.L. Brown & H.M. van Praag (Eds.), The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders (pp. 91-128). New York: 1990.

- 11) Huang, E.J., Reichardt, L.F. Trk receptors: Roles in Neuronal Signal Transduction. *Annu. Rev. Biochem.*, 2003; 72, 609-642.
- 12) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock, Benjamin J, Sadock Virginia A. Pedro Ruiz, Wolters Kluwer 10th edition; 2017.
- 13) Carvey, P.M. Drug Action in the Central Nervous System. Oxford University Press, New York, 123-150, 1998.
- 14) Lee, J., Duan, W., Mattson, M.P. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates in part the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.* 2002; 82 [6], 1367-1375.
- 15) Ernfors, P., Brahnam, C.R. The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP. *Trends Neurosci.* 2003; 26 [4], 171-173.
- 16) Yulug, B., Ozan, E., Gonül, A.S., Kilic, E., Brain derived neurotrophic factor, stress and depression: a minireview. *Brain Res. Bull.*, 2009; 78 [6], 267-269.
- 17) Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012 Apr;64[2]:238-58.
- 18) Björkholm C, Monteggia LM. BDNF- a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016 Mar;102:72-9.
- 19) Shirayama, Y., Chen, A.C., Nakagawa, S., Russell, D.S., Duman, R.S., Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.*, 2002; 22 [8], 3251-3261.
- 20) Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis.* 2017 Jan;97(Pt B):119-126.
- 21) Huda Akil, Joshua Gordon, Rene Hen, Jonathan Javitch, Helen Mayberg, Bruce McEwen, Michael J. Meaney, ve Eric J. Nestler, Treatment Resistant Depression: A Multi-Scale, Systems Biology Approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jan; 84: 272-288.
- 22) Mangieri RA, Piomelli D. Enhancement of endocannabinoid signaling and the pharmacotherapy of depression. *Pharmacol Res.* 2007 Nov; 56[5]:360-6. Epub 2007 Sep 11.
- 23) Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, Szopa A, Wróbel A, Serefko A. Cannabinoids in depressive disorders. *Life Sci.* 2018 Nov 15;2013: 18-24.
- 24) de Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrión O, Crippa JA, Zuardi AW, Nardi AE, Silva AC. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sativa. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13[6]:953-60.

- 25) Hillard CJ, Liu QS. Endocannabinoid signaling in the etiology and treatment of major depressive illness. *Curr Pharm Des.* 2014; 20[23]:3795-811.
- 26) Küey, L. Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme Psikiyatri Dünyası, 1: 5-12. 1998.
- 27) Yetken, S., Özgen, F., Tarihsel Bakış İçinde Depresyon Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2007; 3 [47] :1-5.
- 28) Köknel, Ö. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. *Duygudurum Dizisi* 1:5-1. 2000.
- 29) Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. 4. Baskı, çeviren: Köroğlu, E., Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1994.
- 30) Blazer, D., *Mood Disorders: Epidemiology*. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th. Edition, Ed(s): Kaplan, H., Sadock, J., Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
- 31) Küey, L., Güle., C., *Depresyonun Epidemiyolojisi*. Depresyon Monografaları Serisi, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1993.
- 32) Goodwin R.D., Jacobi, F., Bittner, A., & Wittchen, H.U. *Epidemiology of Mood Disorders*. In D.J. Stein, D.J. Kupfer & A.F. Schatzberg (Eds.), *Textbook of Mood Disorders* (pp. 33-54]. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc 2005.
- 33) Köroğlu E. Güle. C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayınevi 2007.
- 34) Öztürk O. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Yenilenmiş*. 11. Baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık. 337-405. 2008.
- 35) Beck AT., Rush AJ., Shaw BF., Emery, G. *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Pres, New York, 28-36, 1979.
- 36) Işık E., *Biyolojik Psikiyatri*. 1. Baskı. Has Matbaacılık. İstanbul, 2012.
- 37) Pedro L., Delgado, MD., Francisco, A. *Duygudurum Bozukluklarının Nörokimyası İç: Stain DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, Editörler*. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. İstanbul: Sigma Publishing; 2007:101-116.
- 38) Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. 1. Baskı. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 258-333 2003.
- 39) Leonard BE. *The Role of Noradrenalin İn Depression. A Review*, *J Psychopharmacology*, 1997; 11[4]:39-47.

- 40) Delgado PL., Moreno FA. Role of Norepinephrine In Depression. J Clin Psychiatry, 2000; 61:5-12.
- 41) Meyer JH., McNelly HE., Sagrati S., ve ark. Elevated Putamen D2 receptor Binding Potential in Major Depression with Motor Retardasyon:an 11C Raclopride Positron Emission Study. Am J Psychiatry, 2006; 163 [9]: 1594-1602.
- 42) Markou A., Kosten TR., Koob GF. Neurobiological Similarities in Depression and Drug Dependence A Self-medication Hypothesis. Neuropsychopharmacology, 1998;18:135-174.
- 43) Soysal A.Ş., Uzbay İT. Beyin ödüllendirme Sistemi Major Depresyon Tedavisinde Yeni Bir Hedef Olabilir Mi? Yeni Symposium, 2006; 44: 3-11.
- 44) Sharpley CF. Pathways to depression; A review of the evidence. Libertas Article wiew, 2009; 6:213, 411.
- 45) Alt A., Nisenbaum ES., Bleakman D., ve ark., A role AMPA receptors in mood disorders. Biochem Pharmacol 2006; 28; 71 [9]: 1273-1278.
- 46) Seidman SN. The Neuroendocrinology of Mood Disorders: In Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (editors). The American Psychiatry Publishing Textbook of Mood Disorders, 2005; 117-130.
- 47) Antonijevic, IA., Depressive Disorders-Is it Time to Endorse Different Pathophysologies? Psychoneuroendocrinology 2006; 31:1-15.
- 48) Liston, BS., McEwwen, BJ., Casey, C., Psychosocial Stres Reversibly Disrupts Prefrontal Processing and Attentional Control. Proceeding of the National Academy of Science. 2009.
- 49) Kotan Z., Sarandöl E., Kırhan E., Özkaya G., Kırılı S. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Vascular Endothelial Growth Factor and Leptin Levels in Patients with a Diagnosis of Severe Major Depressive Disorder with Melancholic Features. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 2012; 2:65-74.
- 50) Fuchs E., Czeh B., Kole MHP., Michaelis T., Lucassen PL. Alterations of Neuroplasticity in Depression: The Hippocampus and Beyond. Eur Neuropsychopharmacol, 2004; 14: 481-90.
- 51) Doidge, N., The Brain That Changes Itself. Penguin Boks, London. 2007.
- 52) Casey BJ., Giedd JN., Thomas KM., Structural and Functional Brain Development and Its Relation to Cognitive Development. Biol Psychol, 2000; 54:241-257.
- 53) Lamprcht A., Ledoux J. Structural Plasticity and Memory. Nat Neurosci, 2004; 5: 45-54.

- 54) Duman RS., Monteggia LM. A Neurotropic Model for Stres-Related Mood Disorders. *Biol Psychiatry*, 2006; 59:1116-1127.
- 55) Gould TD., Gow ER., O'Donnel KC. ve ark. Targeting Signal Transduction Pathways in The Treatment of Mood Disorders: Recent Insight Into The Relevance of The WNT Pathway. *CNS Neurol Disor Drug Targets*, 2007; 6:193-204.
- 56) Montminy MR., Bilezikjian, LM. Binding of A Nuclear Protein to the cyclic-AMP Response Element of The Somatostatin Gene. *Nature*, 1987; 328 [6126]: 175-8.
- 57) Yamamoto KK., Gonzalez GA., Biggs WR., et al. Phosphorylation Induced Binding and Transcriptional Efficacy of Nuclear Factor CREB. *Nature*, 1988; 334 [6182]: 494-8.
- 58) Carlezon WJ., Duman RS., Nestler, EJ. The Many Faces of CREB. *Trends Neurosci*, 2005; 28 [8]: 436-45.
- 59) Mössner R., Mikova O., Koutsilieris E., Saoud M., Ehlig AC., Müller N., Fallgatter AJ., Riederer P. Consensus Paper of The WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. *World J Biol Psychiatry*, 2007; 3: 141-174.
- 60) Yamada S., Yamamoto M., Ozawa H., et al. Reduced Phosphorylation of cyclic-AMP Responsive Element Binding Protein in The Post-mortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder. *J Neural Trans*, 2003; 110: 671-680.
- 61) Kierszenbaum, AL. *Histology and Cell Biology an Introduction to Pathology*. Second edition. Canada: Elsevier, 2007; 85-104.
- 62) Cheng JC., Esparza S., Sandoval S., et al. Potential Role of CREB as a Prognostic Marker in Acute Myeloid Leukemia. *Future Oncology*, 2007; 3 [4]: 475-480.
- 63) Ghosh A., Greenberg ME., *Calcium Signalling in Neurons: Molecular Mechanism and Cellular Consequences*. *Science*, 1995; 268: 239-247.
- 64) Jean D., Harbison M., McConkey DJ. CREB and Its Associated Proteins Act as Survival Factors for Human Melanoma Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998; 273 [38], 18: 24884-24890.
- 65) Juhasz G., Dunham JS., McKie S., et al., The CREB1–BDNF–NTRK2 Pathway in Depression: Multiple Gene–cognition–environment Interactions. *Biol Psychiatry*, 2011; 69 [8]: 762-71.
- 66) Castren E. Is Mood Chemistry? *Nat Rev Neurosci*, 2005; 6 [3]: 241-6.

- 67) De Cesare D., Fimia GM., Sassone-Corsi, P. Signaling Routes to CREM and CREB: Plasticity in Transcriptional Activation. *Trends Biochem Sci* 1999; 24-285.
- 68) Hofer M., Pagliusu SR., Hohn A., Leibrock J., Barok YA. Regional Distribution of Brain Derived Neurotrophic Factor mRNA in The Adulth Mause Brain. *EMBO J* 1990; 9[8]: 2459-2464.
- 69) Russo-Neustadt AA., Chen MJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressant Activity. *Curr Pharm Des*, 2005; 11:1495-1510.
- 70) Yuan J., Yankner BA. Apoptosis in The Nervous System. *Nature* 2000; 407 [6805]: 802-809.
- 71) Schmidt HD., Duman RS. The Role of Neurotrophic Factors in Adult Hippocampal Neurogenesis, Antidepressant Treatments and Animal Models of Depressive-like Behavior. *Behavioural Pharmacology*, 2007; 18: 391-418.
- 72) Matthews VB., Astrom MB., Chan MH., Bruce CR., Krabbe KS., et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor is Produced by Skeletal Muscle Cells in Response to Contraction and Enhances Fat Oxidation Via Activation of AMP activated Protein Kinase. *Diabetologia*, 2009; 52[7]:1409-18.
- 73) Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R., Post RM. Stress and Glucocorticoids Affect the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 mRNAs in The Hippocampus. *J. Neurosci*, 1995; 15[3 Pt 1], 1768-1777.
- 74) Brunoni AR., Lopes M., Fregni F. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies on Major Depression and BDNF levels: Implications for The Role of Neuroplasticity in Depression. *Int Neuropsychopharmacol*, 2008; 11[8]:1169-80.
- 75) Licinio J., Dong C., Wong M.L. Novel Sequence Variations in The Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene and Association with Major Depression and Antidepressant Treatment Response. *Arch, Gen, Psychiatry*, 2009; 66 [5], 488-497.
- 76) Sarchiapone M., Carli V., Roy A., Iacoviello L., Cuomo C., et al. Association of Polymorphism (Val66Met) of Brainderived Neurotrophic Factor with Suiciden Attempts in Depressed Patients. *Neuropsychobiology*, 2008; 57[3], 139-145.
- 77) Neto FL., Borges G., Torres-Sanchez S., Mico JA., Berrocoso E. Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinic al Evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2011; 9 [4]: 530-52.
- 78) Martinowich K., Lu B. Interaction Between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacol*, 2008; 33[1]:73-83.

- 79) Galter D., Unsicker K. Brain-Derived Neurotrophic Factor and TrkB are Essential for cAMP-mediated Induction of The Serotonergic Neuronal Phenotype. *J Neurosci Res*, 2000; 61: 295-301.
- 80) Duncan LE., Hutchison KE., Carey G., Craighead WE. Variation in Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene is Associated with Symptoms of Depression. *J Affect Disord*, 2009; 115: 215-219.
- 81) Angelucci F., Brenè S., Mathé AA. BDNF in Schizophrenia, Depression and Corresponding Animal Models. *Mol Psychiatry*, 2005;10 [4]: 345-52.
- 82) Henry D., ed. *The Human Hippocampus. Third ed. Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI* 2005, Springer. 5-49.
- 83) Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biological psychiatry*. 2002; 51[10]: p. 775-87.
- 84) Czeh B., et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001; 98[22]: p. 12796-801.
- 85) Harlan J., et al. Variants in Apaf-1 segregating with major depression promote apoptosome function. *Molecular psychiatry*. 2006; 11[1]: p. 76-85.
- 86) Stahl, S.M. *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar-Antidepresanlar*. İstanbul: İstanbul Sağlık ve Yayıncılık Hizm. Tic. Ltd. Şti; 2012.
- 87) Zajecka JM, Albano D. SNRIs in the management of acute major depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 [17]: 11-17.
- 88) Brent D. A., Perper J. A., Moritz G., Allman C., Friend A. M. Y., et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1993; 32[3], 521-529.
- 89) Bauer M, Monz BU, Angel L et al. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 66-73.
- 90) Cunningham LA, Borison RL, Carman JS. A Comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 99-106.
- 91) Mendels J, Johnson R, Mattes J A, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 169.

- 92) The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC) 2017.
- 93) Hillig KW. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). *Genet Resour Crop Ev.* 2005; 52(2):161-80.
- 94) Small E. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *Bot Rev* 2015; 81(3):189-294.
- 95) ElSohly M, Gul W. Constituents of CannabisSativa. In: Pertwee R, editor. *Handbook of Cannabis*. New York: Oxford University Press; 2014. p. 3-22.
- 96) Thomas A., Baillie GL., Phillips AM., Razdan RK., Ross RA., Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Brit J Pharmacol* 2007;150(5):613-23.
- 97) Hillig KW., Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot* 2004;91(6):966-75.
- 98) McPartland JM., Duncan M., Di Marzo V., Pertwee RG. Are cannabidiol and Delta (9)-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Brit J Pharmacol* 2015;172(3):737-53.
- 99) Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Annals of Medicine* 2016; 48(3):128-41.
- 100) Mechoulam R. The pharmacohistory of cannabis sativa. In: Mechoulam R, editor. *Cannabinoids as Therapeutic Agents*. Boca Raton: CRC Press; 1986. p. 1-19.
- 101) Grinspoon L., Bakalar JB. Cannabis as a medicine. In: Grinspoon L, Bakalar JB, eds. *Marijuana: The Forbidden Medicine*. New Haven: Yale University Press; 1993. p. 67-81.
- 102) O'Shaughnessy WB. On the cannabis indica or Indian hemp. *Pharmacol J.* 1843; 2:594.
- 103) Ulugol A., Kötüye kullanılan ilaçlar. In: Ulugol A, Karadag CH, Dokmeci D, Gunduz O, Topuz RD, editörler. *Farmakoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 129-32.
- 104) Wright S., Guy G. Licensed cannabis-based medicines: Benefits and risks. In: Pertwee R, editor. *Handbook of Cannabis*. New York: Oxford University Press; 2014. p. 373-92.
- 105) Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under US law. *Epilepsy Behav* 2017; 70:288-91.

- 106) AAAGul MEaW. Constituents of Cannabis Sativa In: Pertwee RG, editor. Handbook of Cannabis. UK: Oxford University Pres; 2014. p. 3-23.
- 107) Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. Drug and alcohol dependence 2014; 144:12-41.
- 108) Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1994; 4[4]:563-6.
- 109) Komorowski J, Stepien H. The role of the endocannabinoid system in the regulation of endocrine function and in the control of energy balance in humans. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online) 2007; 61:99-105.
- 110) Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev 2002; 54[2]:161-202.
- 111) Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 1990; 346 (6284):561-4.
- 112) Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 1993; 365(6441):61-5.
- 113) Howlett AC. The cannabinoid receptors. Prostaglandins & other lipid mediators 2002; 68-69:619-31.
- 114) Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. Journal of neuroendocrinology 2008; 20 Suppl 1:10-4.
- 115) Benard G, Massa F, Puente N, Lourenco J, Bellocchio L, Soria-Gomez E, et al. Mitochondrial CB(1) receptors regulate neuronal energy metabolism. Nature neuroscience 2012; 15[4]:558-64.
- 116) Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. In: Pertwee RG, editor. Cannabinoids. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 299-325.
- 117) B S. Effects of phytocannabinoids on neurotransmission in the central and peripheral nervous systems. In: Pertwee RG, editor. Handbook of Cannabis. UK: Oxford University Press. 2014; p. 157-73.
- 118) Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacology & therapeutics. 1997; 74[2]:129-80.
- 119) Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid

- synthesis and contributes to diet-induced obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2005; 115[5]:1298-305.
- 120) Fernandez-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolon RM, Ramos JA, Guzman M. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28[1]:39-45.
 - 121) Morales P, Reggio PH. An Update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017; 2[1]:265-73.
 - 122) Balenga NA, Henstridge CM, Kargl J, Waldhoer M. Pharmacology, signaling and physiological relevance of the G protein-coupled receptor 55. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)*. 2011; 62:251-77.
 - 123) Fredriksson R, Schioth HB. The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Molecular pharmacology*. 2005; 67[5]:1414-25.
 - 124) Laun AS, Song ZH. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017; 490[1]:17-21.
 - 125) Kathmann M, Flau K, Redmer A, Trankle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2006; 372[5]:354-61.
 - 126) O'Sullivan SE, Tarling EJ, Bennett AJ, Kendall DA, Randall MD. Novel time-dependent vascular actions of Delta9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005; 337[3]:824-31.
 - 127) Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vazquez PA. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Current rheumatology reports*. 2017; 19[11]:67.
 - 128) Vemuri VK, Makriyannis A. Medicinal chemistry of cannabinoids. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2015; 97[6]:553-8.
 - 129) Tai S, Fantegrossi WE. Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Current addiction reports*. 2014; 1[2]:129-36.
 - 130) Todurga ZG, Gunduz O, Karadag CH, Ulugol A. Descending serotonergic and noradrenergic systems do not regulate the antipruritic effects of cannabinoids. *Acta neuropsychiatrica*. 2016; 28[6]:321-6.
 - 131) Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *Journal of neuroimmunology*. 2005; 166[1-2]:3-18.
 - 132) Cheer JF, Cadogan AK, Marsden CA, Fone KC, Kendall DA. Modification of 5-HT2 receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology*. 1999; 38[4]:533-41.

- 133) Bradshaw HB, Walker JM. The expanding field of cannabimimetic and related lipid mediators. *Br J Pharmacol.* 2005; 144[4]:459-65.
- 134) Oddi S, Fezza F, Pasquariello N, De Simone C, Rapino C, Dainese E, et al. Evidence for the intracellular accumulation of anandamide in adiposomes. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65[5]:840-50.
- 135) Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87[5]:1932-6.
- 136) Herkenham M. Cannabinoid receptor localization in brain: relationship to motor and reward systems. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 654:19-32.
- 137) Katona I, Sperlagh B, Magloczky Z, Santha E, Kofalvi A, Czirjak S, et al. GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. *Neuroscience.* 2000;100[4]:797-804.
- 138) Rodriguez JJ, Mackie K, Pickel VM. Ultrastructural localization of the CB1 cannabinoid receptor in mu-opioid receptor patches of the rat Caudate putamen nucleus. *J Neurosci* 2001; 21[3]:823-33.
- 139) Maneuf YP, Crossman AR, Brotchie JM. Modulation of GABAergic transmission in the globus pallidus by the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Synapse* 1996; 22[4]:382-5.
- 140) Cheer JF, Marsden CA, Kendall DA, Mason R. Lack of response suppression follows repeated ventral tegmental cannabinoid administration: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience* 2000; 99[4]:661-7.
- 141) Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes. *Neuron* 2010; 68[1]:113-26.
- 142) Hill MN, Gorzalka BB. Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15[6]:593-9.
- 143) Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 81[2]:331-42.
- 144) Uriguen L, Perez-Rial S, Ledent C, Palomo T, Manzanares J. Impaired action of anxiolytic drugs in mice deficient in cannabinoid CB1 receptors. *Neuropharmacology.* 2004; 46[7]:966-73.
- 145) 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: 326-357.
- 146) Cooper B. Nature, nurture and mental disorder: old concepts in the new millennium. *Br J Psychiatry, Suppl.* 2001; 40: 91-101.

- 147) Willner P. Animal models of depression: an overview. *Pharmac Ther*, 1990; 45:425-455.
- 148) O'Neill MF, Moore NA. Animal models of depression: are there any? *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2003; 18: 239-254.
- 149) Porsolt RD, Bertin A, Blavet N et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*. 1978; 47: 379-391.
- 150) Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*. 2002; 23:238-245.
- 151) Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol*. 1997; 8: 523-532.
- 152) Willner P. Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci*. 1991 12:131-136.
- 153) Borsini F, Meli A. Is the forced test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*. 1988; 94:147-160.
- 154) Steru L, Chermat R, Thierry B et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*. 1985; 85: 367-370.
- 155) Mar A, Spreekmeester E, Rochford J. Antidepressants preferentially enhance habituation to novelty in the olfactory bulbectomized rat. *Psychopharmacology*. 2000; 150:52-60.
- 156) Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2007; 2[2]:322-8.
- 157) Burstein O., Shoshan N., Doron R., Akirav I. Cannabinoids prevent depressive-like symptoms and alterations in BDNF expression in a rat model of PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jun 8; 84(Pt A):129-139.
- 158) Xiao Huang, Yue-Shi Mao, Chao Li, Hao Wang, Jian-Lin Ji. Venlafaxine inhibits apoptosis of hippocampal neurons by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in a rat depression model. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7[8]: 4577-4586.
- 159) Rush AJ. STAR*D: what have we learned? *Am J Psychiatry*. 2007; 164:201-204.
- 160) Thase M, Schwartz TL. Choosing medications for treatment-resistant depression based on mechanism of action. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76:720-727.
- 161) Drysdale AT., Grosenick L., Downar J., Dunlop K., Mansouri F., Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017; 23[1]:28-38.

- 162) Cryan JF., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature reviews. Drug discovery.* 2005; 4:775-790.
- 163) Dulawa SC., Holick KA., Gundersen B., Hen R. Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29:1321-1330.
- 164) Roni Yankelevitch-Yahav, Motty Franko, Avraham Huly, and Ravid Doron. The Forced Swim Test as a Model of Depressive-like Behavior. *J Vis Exp.* 2015; [97]: 52587.
- 165) Overstreet DH, Keeney A, Hogg S. Antidepressant effects of citalopram and CRF receptor antagonist CP-154,526 in a rat model of depression. *European Journal of Pharmacology.* 2004; 492:195-201.
- 166) Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2005; 29:547-569.
- 167) Piras G., Giorgi O., & Corda MG. Effects of antidepressants on the performance in the forced swim test of two psychogenetically selected lines of rats that differ in coping strategies to aversive conditions. *Psychopharmacology (Berl.).* 2010; 211, 403-414.
- 168) Mezadri TJ., Batista G.M., Portes A.C., Marino-Neto J., Lino-de-Oliveira C. Repeated rat-forced swim test: Reducing the number of animals to evaluate gradual effects of antidepressants. *Journal of Neuroscience Methods.* 2011; 195 200-205.
- 169) Brotto LA., Barr AM., Gorzalka BB. Sex differences in forced-swim and open-field test behaviours after chronic administration of melatonin. *European Journal of Pharmacology.* 2000; 402 87-93.
- 170) Alicia A Wolf and Cheryl A Frye. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc.* 2007; 2[2]: 322-328.
- 171) Casarrubea M., Faulisi F., Caternicchia F., Santangelo A., Giovanni G. Di, Benigno A., et al. Temporal patterns of rat behaviour in the central platform of the elevated plus maze. Comparative analysis between male subjects of strains with different basal levels of emotionality. *J Neurosci Methods.* 2016; Aug 1; 268:155-62.
- 172) van Zyl PJ., Dimatelis JJ., Russell VA. Behavioural and biochemical changes in maternally separated Sprague–Dawley rats exposed to restraint stress. *Metab Brain Dis.* 2016 Feb; 31[1]:121-33.
- 173) Lapmanee S, Charoenphandhu J, Teerapornpantakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Agomelatine, venlafaxine, and running exercise

effectively prevent anxiety- and depression-like behaviors and memory impairment in restraint stressed rats. *PLoS One*. 2017 Nov 3;12[11]: e0187671.

- 174) Estanislau C., Ramos AC., Ferraresi PD., Costa NF., Carvalho HMCP., Batistela S. Individual differences in the elevated plus-maze and the forced swim test. *Behavioural Processes*. 2011; 86 46-51.
- 175) Shoval G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, Weller A. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. *Neuropsychobiology*. 2016;73[2]:123-9.
- 176) Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, Genaro AM, Frasch AC. Regulation of Hippocampal Gene Expression is Conserved in Two Species Subjected to Different Stressors and Antidepressant Treatments. *Biol. Psych*. 2006; 59:244-251.
- 177) Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J. Neurosci*. 1996; 16:2365-2372.
- 178) Nestler EJ, Terwilliger RZ, Duman RS. Chronic antidepressant administration alters the subcellular distribution of cyclic AMP-dependent protein kinase in rat frontal cortex. *J. Neurochem*. 1989; 53:1644-1647.
- 179) Sulser F. The role of CREB and other transcription factors in the pharmacotherapy and etiology of depression. *Ann Med*. 2002; 34[5]:348-56.
- 180) Meyer TE, Waeber G, Lin J, Beckmann W, Habener JF. The promoter of the gene encoding 3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) response element binding protein contains cAMP response elements: Evidence for positive autoregulation of gene transcription. *Endocrinology*. 1993; 132:770-780.
- 181) Koch JM., Kell S., Aldenhof JB. Differential effects of fluoxetine and imipramine on the phosphorylation of the transcription factor CREB and cell-viability. *Journal of Psychiatric Research*. 37 2003; 53–59.
- 182) Tiraboschi E., Tardito D., Kasahara J., Moraschi S., Pruneri P., Gennarelli M., et al. Selective Phosphorylation of Nuclear CREB by Fluoxetine is Linked to Activation of CaM Kinase IV and MAP Kinase Cascades. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Oct;29[10]:1831-40.
- 183) Laifenfeld D., Karry R., Grauer E., Klein E., et Ben-Shachar D. Antidepressants and prolonged stress in rats modulate CAM-L1, laminin, and pCREB, implicated in neuronal plasticity. *Neurobiology of Disease*. 20 2005; 432-441.
- 184) Xu Y., Ku B., Tie L., Yao H., Jiang W., Ma X., et al. Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Res*. 2006 Nov 29;1122[1]:56-64. Epub 2006 Oct 3.

- 185) Sairanen M., O'leary OF., Knuutila JE. and Castrén E. Chronic Antidepressant Treatment Selectively Increases Expression Of Plasticity-Related Proteins In The Hippocampus And Medial Prefrontal Cortex Of The Rat. *Neuroscience*. 2007 Jan 5; 144[1]:368-74. Epub 2006 Oct 13.
- 186) Qi X., Lin W., Li J., Li H., Wang W., Wang D., et al. Fluoxetine increases the activity of the ERK-CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress. *Neurobiology of Disease*. 31, 2008; 278-285.
- 187) Blendy JA. The Role of CREB in Depression and Antidepressant Treatment. *Biol Psychiatry*. 2006 Jun 15; 59[12]:1144-50.
- 188) Gass P. ve Riva MA. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays*. 2007 Oct; 29[10]:957-61.
- 189) Guan L., Jia N., Zhao X., Zhang X., Tang G., Yang L., et al. The involvement of ERK/CREB/Bcl-2 in depression-like behavior in prenatally stressed offspring rats. *Brain Res Bull*. 2013 Oct; 99:1-8.
- 190) Katarzyna Rafa-Zabłocka, Grzegorz Kreiner, Monika Bagińska ve Irena Nalepa. Selective Depletion of CREB in Serotonergic Neurons Affects the Upregulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor Evoked by Chronic Fluoxetine Treatment. *Front Neurosci*. 2018; 12: 637.
- 191) Rossby SP., Manier DH., Liang S., Nalepa I. ve Sulser F. Pharmacological actions of the antidepressant venlafaxine beyond aminergic receptors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1999; 2, 1-8.
- 192) Coyle JT., Duman DS. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*. 38 2003; 157-160.
- 193) Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol. Psychiatry* 7 2002; S29-S34.
- 194) Russo-Neustadt A., Ha T., Ramirez R., Kessler JP. Physical activity – antidepressant treatment combinations: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav. Brain Res*. 120 2001; 87-95.
- 195) Duman RS., Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*. 2006; 59 1116-1127.
- 196) Calabrese F., Guidotti G., Middelmann A., Racagni G., Homberg J. ve Riva MA. Lack of serotonin transporter alters BDNF expression in the rat brain during early postnatal development. *Molecular Neurobiology*. 2013; 48, 244-256.
- 197) Adachi M., Barrot M., Autry AE., Theobald D., and Monteggia LM. Selective loss of BDNF in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biological Psychiatry*. 2008; 63, 642-649.

- 198) Baj G., D'Alessandro V., Musazzi L., Mallei A., Sartori CR., Sciancalepore M., Tongiorgi E. Physical exercise and antidepressants enhance BDNF targeting in hippocampal CA3 dendrites: Further evidence of a spatial code for BDNF splice variant. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37, 1600-1611.
- 199) Kozisek, ME., Middlemas D., and Bylund DB. The differential regulation of BDNF and TrkB levels in juvenile rats after four days of escitalopram and desipramine treatment. *Neuropharmacology*. 2008; 54, 251-257.
- 200) Musazzi L., Cattaneo A., Tardito D., Barbon A., Gennarelli M., Barlati S. Early raise of BDNF in hippocampus suggests induction of posttranscriptional mechanisms by antidepressants. *BMC Neuroscience*. 2009; 10, 48.
- 201) Bergami M., Rimondini R., Santi S., Blum R., Gotz M., and Canossa M. Deletion of *trkb* in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105, 15570-15575.
- 202) Sahay A., and Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*. 2007; 10, 1110-1115.
- 203) Wu X., and Castrén E. Co-treatment with diazepam prevents the effects of fluoxetine on the proliferation and survival of hippocampal dentate granule cells. *Biol Psychiatry*. 2009; 66, 5-8.
- 204) Sairanen M., O'Leary OF., Knuutila JE., and Castrén E. Chronic antidepressant treatment selectively increases expression of plasticity-related proteins in the hippocampus and medial prefrontal cortex of the rat. *Neuroscience*. 2007; 144, 368-374.
- 205) Vetencourt M., Sale JF., Viegi A., Baroncelli A., De Pasquale L., O'Leary R., et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 2008; 320, 385-388.
- 206) Maya-Vetencourt JF., Tiraboschi E., Greco D., Restani L., Cerri C., Auvinen P., et al. Experience-dependent expression of *npas4* regulates plasticity in adult visual cortex. *J Physiol*. 2012; 590, 4777-4787.
- 207) Hagihara H., Takao K., Walton NM., Matsumoto M., and Miyakawa T. Immature dentate gyrus: An endophenotype of neuropsychiatric disorders. *Neural Plast*. 2013; 318596.
- 208) Ji-chun Zhang, Wei Yao ve Kenji Hashimoto. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr Neuropharmacol*. 2016 Oct; 14[7]: 721-731.
- 209) Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast*. 2017; 2017: 7260130.

- 210) Peng S., Li W., Lv L., Zhang Z., Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med.* 2018 Oct;26[143]:127-136.
- 211) Cooke JD., Grover LM. ve Spangler PR. Venlafaxine Treatment Stimulates Expression Of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein In Frontal Cortex And Inhibits Long-Term Potentiation In Hippocampus. *Neuroscience.* 162 2009; 1411-1419.
- 212) Czubak A., Nowakowska E., Kus K., Burda K., Metelska J., Baer-Dubowska W., et al. Influences of chronic venlafaxine, olanzapine and nicotine on the hippocampal and cortical concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Rep.* 2009 Nov-Dec;61[6]:1017-23.
- 213) Li J-J., Yuan Y-G., Hou G., Zhang X-R. Dose-related effects of venlafaxine on pCREB and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus of the rat by chronic unpredictable stress. *Acta Neuropsychiatrica.* 2011; 23: 20-30.
- 214) Calabrese F., Molteni R., Gabriel C., Mocaer E., Racagni G., Riva MA. Modulation of neuroplastic molecules in selected brain regions after chronic administration of the novel antidepressant agomelatine. *Psychopharmacology Berl.* 2011 May;215[2]:267-75.
- 215) Lapmanee S., Charoenphandhu J., Teerapornpantakit J., Krishnamra N., Charoenphandhu N. Agomelatine, venlafaxine, and running exercise effectively prevent anxiety- and depression-like behaviors and memory impairment in restraint stressed rats. *PLoS One.* 2017 Nov 3;12[11]; e0187671.
- 216) Xu H., Richardson JS. ve Li XM. Dose-Related Effects of Chronic Antidepressants on Neuroprotective Proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28, 53-62.
- 217) Francis Rodriguez Bambico, Noam Katz, Guy Debonnel ve Gabriella Gobbi. Cannabinoids Elicit Antidepressant-Like Behavior and Activate Serotonergic Neurons through the Medial Prefrontal Cortex. *J Neurosci.* 2007 Oct 24; 27[43]: 11700-11711.
- 218) Isokawa M. Time-dependent induction of CREB phosphorylation in the hippocampus by the endogenous cannabinoid. *Neurosci Lett.* Author manuscript; available in PMC 2010 Jun 19.
- 219) Mangieri RA.ve Piomelli D. Enhancement of endocannabinoid signaling and the pharmacotherapy of depression. *Pharmacol Res.* Author manuscript; available in PMC 2008 Nov 1.
- 220) Mato S, Vidal R., Castro E., Díaz A., Pazos A., ve Valdiza'n EM. Long-Term Fluoxetine Treatment Modulates Cannabinoid Type 1 Receptor-Mediated Inhibition of Adenylyl Cyclase in the Rat Prefrontal Cortex through 5-

Hydroxytryptamine_{1A} Receptor-Dependent Mechanisms. *Mol Pharmacol.* 2010 Mar; 77[3]:424-34.

- 221) Kleijn J., Cremers TIFH., Hofland CM., Westerink BHC. CB-1 receptors modulate the effect of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram on extracellular serotonin levels in the rat prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 2011 Jul; 70[3]:334-7.
- 222) Abush H. ve Akirav I. Cannabinoids Ameliorate Impairments Induced by Chronic Stress to Synaptic Plasticity and Short-Term Memory. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Jul; 38[8]: 1521-1534.
- 223) Segev A., Rubin AS., Abush H., Richter-Levin G. ve Akirav I. Cannabinoid Receptor Activation Prevents the Effects of Chronic Mild Stress on Emotional Learning and LTP in a Rat Model of Depression. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Mar; 39[4]: 919-933.
- 224) Shoval G., Shbiro L., Hershkovitz L., Hazut N., Zalsman G., Mechoulam R., Weller A. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. *Neuropsychobiology.* 2016; 73:123-129.
- 225) Haj-Mirzaian A., Amini-Khoei H., Haj-Mirzaian A., Amiri S., Ghesmati M., Zahir M., et al. Activation of cannabinoid receptors elicits antidepressant-like effects in a mouse model of social isolation stress. *Brain Res Bull.* 2017 Apr; 130:200-210.
- 226) Scarante FF., Vila-Verde C., Detoni VL., Ferreira-Junior NC., Guimarães FS., ve Campos AC. Cannabinoid Modulation of the Stressed Hippocampus. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10: 411.
- 227) Mato S., Pilar-Cuéllar F., Valdizán EM., González-Maeso J., Rodríguez-Puertas R., Meana J., et al. Selective up-regulation of cannabinoid CB₁ receptor coupling to G_o-proteins in suicide victims with mood disorders. *Biochem Pharmacol.* 2018 Nov; 157: 258-265.
- 228) Poleszak E., Wośko S., Sławińska K., Szopa A., Wróbel A., Serefko A. Cannabinoids in depressive disorders. *Life Sci.* 2018 Nov 15; 213:18-24.
- 229) Sbarski B., Akirav I. Chronic exposure to cannabinoids before an emotional trauma may have negative effects on emotional function. *Mol Neurobiol.* 2019 Feb; 56[2]:1070-1081.
- 230) Sales AJ., Fogaça MV., Sartim AG., Pereira VS., Wegener G., Guimarães FS., Joca SRL. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018 Aug; 28[8]:955-969.

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mansur TÜZÜN

Doğum Tarihi: 10.01.1988

Doğum Yeri: Kozluk/Batman

Adres: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Fizyoloji Anabilim Dalı 34098 Fatih/İstanbul

E-mail: mansurtuzun@hotmail.com

Eğitim Durumu		Yıl
Uzmanlık Eğitimi	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı	2016-2020
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi	2007-2013
Lise	Batman Fen Lisesi	2002-2006

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Görev Zamanı
Uzm. Öğr. Dr.	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı	2016-2020
Pratisyen Hekim	Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi/Şırnak	2015

9.İNTİHAL TARAMA RAPORU



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TEZ BENZERLİK RAPORU BAŞVURU VE UYGUNLUK FORMU



ÖĞRENCİNİN

Numarası : DR170251
Adı Soyadı : Mansur TÜZÜN
Anabilim Dalı : Fizyoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı/Programı :
Öğretim Yılı/Dönemi : 2020

Tez Adı	: DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KANNABİNOİD VE VENLAFAKSİNİN PREFRONTAL KORTEKS VE HİPOKAMPUSTA cAMP YANIT ELEMANINA BAĞLANAN PROTEİN VE BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR ÜZERİNE ETKİSİ
Programda Taranan Sayfa Sayısı	: 110
Tezin İntihal Yönünden Taranma Tarihi	: 27.02.2020
Taranan Tezin Benzerlik Yüzdesi (%)	: 7
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Benzerlik Ölçütü (%)	: 20
Uygunluk	:
Tezin Taratılma Gerekçesi	:

Danışmanımın gözetiminde tamamladığım Uzmanlık/Doktora tezimin benzerlik ön değerlendirmesi ile ilgili yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu ve tezimle ilgili her türlü oluşabilecek hukuki sonuca razı olduğumu bilgilerinize arz ederim.

Tarih : 27.02.2020

Dr. Mansur TÜZÜN
Öğrenci İmzası

Danışmanı olduğum yukarıda bilgileri bulunan Uzmanlık/Doktora öğrencisine ait tezin benzerlik ön değerlendirme talebinin ve elde edilen TURNITIN intihal tarama sonucunun bilgim dahilinde alındığını bilgilerinize arz ederim.

Tarih : 27.02.2020

Danışman İmza

Taramayı Yapan İmza

DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KANNABİNOİD VE VENLAFKSİNİN PREFRONTAL KORTEKS VE HİPOKAMPUSTA cAMP YANIT ELEMANINA BAĞLANAN PROTEİN VE BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR ÜZERİNE ETKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

%7	%3	%1	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%2
2	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.tfd.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1