



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİNE MARUZ BIRAKILAN
SIÇANLARDA VORTİOKSETİN, FLUOKSETİN VE
RESVERATROL TEDAVİLERİNİN ANKSİYETE, MOTOR
AKTİVİTE VE ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Hemşire Barış ÇELİK
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIP PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gökhan OTO

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİNE MARUZ BIRAKILAN
SIÇANLARDA VORTİOKSETİN, FLUOKSETİN VE
RESVERATROL TEDAVİLERİNİN ANKSİYETE, MOTOR
AKTİVİTE VE ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Hemşire Barış ÇELİK
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIP PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gökhan OTO

VAN-2019

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı tarafından VAN YYÜ-BAP / TYL-2018-7118 nolu proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Farmakoloji Anabilim Dalında Hemşire Barış ÇELİK tarafından hazırlanan “*Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortiksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/06/2019

Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Kevser EROL
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Jüri Üyesi

Doç.Dr. Gökhan OTO
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha Dede
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortioksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Barış ÇELİK

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım bu çalışmam Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Yüksek lisans eğitimim sürecinde çalışmalarım beni destekleyen, her türlü bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, hoşgörü ve saygınlığı ile örnek aldığım Danışman Hocam Sayın Doç. Dr. Gökhan OTO'ya, eğitimim boyunca destek ve yardımlarını sunan ve yetişmemde büyük emeği bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR'e, istatistiksel analizlerde yardımcı olan Prof. Dr. Suat EKİN'e, grafiklerimin çizilmesinde gerekli program desteği sunan ve yardımcı olan Doç. Dr. Berna OTO'ya, tez aşamasında desteğini her zaman yanımda gördüğüm Öğretim Görevlisi Sevgi YÜKSEK'e, Öğretim Görevlisi Hasan UYAR'a ve değerli arkadaşım Bilgisayar Mühendisi Mehmet AYTİMUR'a, çalışmamın deney uygulama aşamasında bana yardımcı olan Araştırma Görevlisi Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU ve Laborant Emel KESKİN'e maddi destekleri ile çalışmayı mümkün kılan Van YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığına, desteklerini her zaman hissettiğim ve bu günlere gelmemi sağlayan kıymetli aileme, yüksek lisans süreci boyunca yeri geldiğinde ihmal ettiğim ve bana katlanıp moral veren eşim Beyan ÇELİK'e ve biricik kızım canım Zeynep Ronya'ma en içten dileklerimle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çelik B. Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortiooksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Van YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Bu çalışma, kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortiooksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme üzerine etkilerini araştırmak için tasarlandı. Çalışmada 200 ± 20 g ağırlığında 72 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 8 adet olacak şekilde 9 gruba ayrıldı. Grup 1: kontrol grubu, (strese maruz kalmadı) Grup 2: DMSO-çözücü grubu, strese maruz kalmadı. Grup 3: stres grubu, kronik immobilizasyon stresine maruz kaldı. Grup 4: Vortiooksetin + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce 10 mg / kg / gün dozunda vortiooksetin verildi. Grup 5: Fluoksetin + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce 10 mg / kg / gün dozunda fluoksetin verildi. Grup 6: Resveratrol + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce 100 mg / kg / gün dozunda resveratrol verildi. Grup 7: Vortiooksetin (10 mg / kg / gün) + Resveratrol (100 mg / kg / gün) + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce vortiooksetin ve resveratrol verildi. Grup 8: Fluoksetin (10 mg / kg / gün) + Resveratrol (100 mg / kg / gün) + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce fluoksetin ve resveratrol verildi. Grup 9: Vortiooksetin (10 mg / kg / gün) + Fluoksetin (10 mg / kg / gün) + Resveratrol (100 mg / kg / gün) + stres grubu, sıçanlara stres uygulamasından 30 dakika önce vortiooksetin, fluoksetin ve resveratrol verildi. Kronik immobilizasyon stresi uygulaması için hayvanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika sabitleyici kafese konuldu. Yükseltilmiş artı-labirent (EPM) testinde açık kollarda harcanan zaman ve açık kollardaki girişlerin sayısı, normal kontrol grubuna göre stres kontrol grubunda anlamlı derecede düşüktü. Bu değerler tedavi gruplarında arttı. Morris water maze testinde kronik immobilizasyon stresi, platformu bulmak için gecikmeyi önemli ölçüde azalttı. Bu değerler tedavi gruplarında arttı. Rota rod testi sonuçlarının gerek grup içi, gerek gruplararası karşılaştırmalarında fark bulunamadı. Bu çalışmanın sonuçları; vortiooksetin + fluoksetin + resveratrol kombinasyonunun, bu ilaçların yalnız uygulanmalarına göre daha iyi anksiyolitik etkiler gösterebileceğini; vortiooksetin veya fluoksetine bağlı gelişebilecek öğrenme - bellek kayıplarının tedavi protokolüne resveratrol ilavesi ile engellenebileceğini göstermektedir. Önümüzdeki çalışmalarda sonuçlarımızın moleküler temellerinin aydınlatılması hedeflenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Fluoksetin, İmmobilizasyon stresi, Resveratrol, Sıçan, Vortiooksetin,

ABSTRACT

Celik B, The comparison of the effects of vortioxetine, fluoxetine and resveratrol treatments on anxiety, motor activity and learning functions in rats exposed to chronic immobilization stress, Van YU Health Sciences Institute, Department of Pharmacology, Master of Science Thesis, Van, 2019.

This study was designed to investigate the effects of vortioxetine, fluoxetine and resveratrol on anxiety, motor activity and learning in rats exposed to chronic immobilization stress. Seventy two Wistar male rats average weight of 200 ± 20 g were used in this study. The animals were divided into 9 groups of 8 rats each group. Group 1: control group, was not exposed to stress. Group 2: DMSO-solvent group, was not exposed to stress. Group 3: stress group, was exposed to chronic immobilization stress. Group 4: Vortioxetine + stress group, rats were given 10 mg/kg /day vortioxetine 30 minutes before the stress application. Group 5: Fluoxetine + stress group, rats were given 10 mg/kg /day fluoxetine 30 minutes before the stress application. Group 6: Resveratrol + stress group, rats were given 100 mg/kg /day resveratrol 30 minutes before the stress application. Group 7: Vortioxetine (10 mg/kg/day) + Resveratrol (100 mg/kg/gün) + stress group, rats were given vortioxetine and resveratrol 30 minutes before the stress application. Group 8: Fluoxetine (10 mg/kg/day) + Resveratrol (100 mg/kg/gün) + stress group, rats were given fluoxetine and resveratrol 30 minutes before the stress application. Group 9: Vortioxetine (10 mg/kg/day) + Fluoxetine (10 mg/kg/day) + Resveratrol (100 mg/kg/gün) + stress group, rats were given vortioxetine, fluoxetine and resveratrol 30 minutes before the stress application. For chronic immobilization stress application animals were put in restrainer 60 minute in day during 30 days. In elevated plus maze, time spent in open arms and number of entries in open arms were significantly low in stress control group when compared to normal control group. These values increased in treatment groups. In Morris water maze, chronic immobilization stress significantly reduced latency to find the platform. These values increased in treatment groups. There was no difference between the route rod test results in both group and between groups. The results of this study; that vortioxetine + fluoxetine + resveratrol combination may have better anxiolytic effects compared to their administration alone; this study shows that vortioxetine or fluoxetine induced learning - memory loss can be prevented by adding resveratrol to treatment protocol. In the following studies, it is aimed to clarify the molecular basis of our results.

Keywords: Fluoxetine, Immobilization stress, Rat, Resveratrol, Vortioxetine

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	III
ETİK BEYAN	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR	XI
ŞEKİLLER	XII
TABLolar	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Stres	4
2.1.1. Stres kavramı	4
2.1.2. Stresin patofizyolojisi	6
2.1.3. Stres ile başa çıkma stratejileri	7
2.1.4. Stresin neden olduğu semptomlar	8
2.1.5. Stresin hafıza-bellek sistemi üzerine etkileri	11
2.1.6. Stresin motor aktivite üzerine etkileri	12
2.2. Stres Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	13
2.2.1. Fluoksetin	14
2.2.2. Vortiksetin	17
2.3. Stresten Korunma Yolları	21
2.4. Stresten Korunmada Antioksidan Tedavi Yaklaşımları	23
2.4.1. Resveratrol	24
2.5. Deneysel Stres Modelleri	27
2.5.1. Anneden ayırma (Anne yoksunluğu)	27
2.5.2. Kalabalık ortamda barındırma	27
2.5.3. İzolasyon	28
2.5.4. Ayak tabanından elektroşok uygulaması	28
2.5.5. Formalin enjeksiyonu	28

2.5.6. Serum fizyolojik enjeksiyonu	29
2.5.7. İnsülin enjeksiyonu	29
2.5.8. Suyu daldırma	29
2.5.9. Termal stres	29
2.5.10. İmmobilizasyon (Hareketsizlik)	30
2.6. Sıçanlarda Bilişsel ve Lokomotor Yetilerin Değerlendirilme Testleri ...	31
2.6.1. Deney hayvanlarında oluşturulan anksiyete testi	32
2.6.2. Anksiyete testi (yükseltilmiş artı labirent)	32
2.6.3. Rotarod (motor aktivite) testi	33
2.6.4. Morris su tankı (Morris water maze) testi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Gereç	36
3.1.1. Deney hayvanları	36
3.1.2. Kullanılan kimyasallar	36
3.1.3. Kullanılan cihazlar ve malzemeler	36
3.2. Yöntem	37
3.2.1. Çalışma yeri ve şartları	37
3.2.2. Deney gruplarının oluşturulması ve deneyin yapılması	37
3.2.3. Kronik immobilizasyon anksiyete modeli	39
3.2.4. Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated plus maze)	39
3.2.5. Motor aktivite testi (Rotarod testi)	40
3.2.6. Morris su tankı testi (Morris water maze)	40
3.3. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Anksiyete Değerlendirilmesi	42
4.2. Motor Aktivite Değerlendirilmesi	46
4.3. Öğrenme ve Hafıza Performansları	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	74
EKLER	75
EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi ...	75

EK 2. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi	76
EK 3. Tez Orjinallik Raporu	77



SİMGELER VE KISALTMALAR

AChE	: Asetilkolinesteraz enzimi
ACTH	: Adrenokortikotrofik hormon
AD	: Anabilim dalı
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
°C	: Santigrat derece
cm	: Santimetre
CRF	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
DMSO	: Dimetil sülfoksit
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GABA	: Gamma-amino bütirik asit
HPA	: Hipotalamo-hipofizo-adrenal aksı
IU	: Uluslararası ünite
kg	: Kilogram
LS	: Lokus seruleus
MAO	: Monoamin oksidaz inhibitörleri
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NE	: Norepinefrin
P-gp	: P- glikoprotein
POMC	: Proopiomelanokortin
PSS	: Parasempatik sinir sistemi
SERT	: Serotonin taşıyıcısı
SNRI	: Serotonin/Noradrenalin geri alım inhibitörleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SSGİ	: Serotonin geri alım inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin reuptake inhibitör
SSS	: Santral sinir sistemi
TSA	: Trisiklik antidepresanlar
Vd	: Ortalama dağılım hacmi
µM	: Mikrometre

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Stres durumunda Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) Aks.....	7
Şekil 2.	Fluoksetinin kimyasal yapısı	14
Şekil 3.	Vortioksetinin kimyasal yapısı	17
Şekil 4.	Resveratrolün kimyasal yapısı	25
Şekil 5.	Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated plus maze) düzeneği	33
Şekil 6.	Rota rod testi düzeneği	34
Şekil 7.	Morris su tankı düzeneği	35
Şekil 8.	İmmobilizasyon stres oluşturmak için kullanılan ekipman	39
Şekil 9.	Açık alanda geçirilen süre (sn)	43
Şekil 10.	Açık alana girme sayısı.....	45
Şekil 11.	Motor aktivite değerlendirilmesi (Dönen çubukta kalma süresi (sn))....	47
Şekil 12.	0. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)	48
Şekil 13.	30. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)	51
Şekil 14.	Platformlu alanda geçirilen süre (sn)	54

TABLÖLAR

Tablo 1.	Açık alanda geçirilen süre (sn)	42
Tablo 2.	Açık alana girme sayısı.....	44
Tablo 3.	Motor aktivite değerlendirilmesi (Dönen çubukta kalma süresi)	46
Tablo 4.	0. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)	47
Tablo 5.	30. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)	49
Tablo 6.	Platformlu alanda geçirilen süre (sn).....	52



1. GİRİŞ

Stres sözcüğü Latince’de *sıkıştırmak* anlamına gelen *stringere* teriminden türetilmiş olup (Selye, 1956); “*organizmanın doğal düzenleme kapasitesini aşan çevresel talepler*” olarak da tarif edilebilmektedir (Koolhaas ve ark., 2011). Daha kapsamlı bir ifade ile açıklanacak olursa, stres; sosyal, psikolojik ve fiziksel unsurların etkisi sonucunda insanların ruhsal durumlarında meydana gelen sıkıntı halinin hastalık şeklinde beden fonksiyonlarına yansımaları durumu diye tanımlanabilmektedir (Braastad ve ark., 1998). Strese bağlı zararlı etkiler sonucunda özellikle beynin hipokampus bölümünde bulunan glukokortikoidlerin neden olduğu fonksiyonel hasarlara bağlı olarak canlıda; kronik yorgunluk, depresyon ve bellek bozukluklarına sebep olmaktadır (Weber ve ark., 2005).

Emosyon ya da diğer bir ifade ile duygu, uyarıcı bir etkene karşılık bedendeki iç ortamın değişmesi ve buna davranışsal bir yanıtın oluşması diye tanımlanmaktadır. Korku, öfke ve şaşkınlık gibi emosyonlar ani bir şekilde ortaya çıkıp, hızlı başlayıp ve yine hızlı bir biçimde son bulurken; depresyon gibi emosyonel durumlar ise yavaş başlayıp, uzun sürer ve bitme aşaması yavaş bir şekilde son bulur (Davidson ve ark., 2000).

İnsan bedenindeki tüm sistemleri etkileyebilen stres, bireysel farklılıklara veya stresi oluşturan unsurlara bağlı olarak hastalıklara zemin hazırlayabilmekte ya da mevcut hastalıkların şiddetini değiştirebilmektedir. Yaygın otonom ve merkezi etkilerinin yanında stres, aynı zamanda bir takım emosyonel ve bilişsel işlevleri de bozmaktadır. Bu işlevlerin en çok etkilenenlerinden biri, hipokampusa bağımlı bir öğrenme biçimi olan mekansal bellektir (Watanebe ve ark., 1992). Stres yaratan durumlarda, anksiyete bozukluklarında ve depresyonda hipokampus ve prefrontal korteksin işlevlerinin azalarak belleğin zayıfladığı, amigdalanın işlevlerinin ise artarak korku ve agresyonun arttığı gözlenmiştir (Diamond ve Cambell, 2004; Levin, 2004; McEwen ve Chattarji, 2004). Bu sebeplerle günlük yaşam koşullarında yoğun stresten kaçınmak ve stresin neden olabileceği zararlı etkileri ortadan kaldırmaya çalışmak önemli görülmektedir.

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde temel standart olan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile bilinen birçok ilaç grubunun (serotonin-noradrenalin

gerialım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri) etkili olduğu bildirilmiştir (Hoffman ve Mathew, 2008). Günümüzde kullanılmakta olan hemen tüm antidepresan ilaçlar monoaminerjik iletiyi düzenleyerek işlev göstermektedir. Monoamin temelli tedavide ana sorunlar istenen etkinlik seviyesine ulaşamaması (suboptimal etki), tedaviye verilen cevabın geç başlama süresi ya da kalıntı bilişsel bozukluklar gibi alanlarda gözlenmektedir. Monoamin temelli tedavinin temel unsurlarından birisi olan Fluoksetin güçlü bir SSRI olup, komorbid anksiyete ve depresyon (Tollefson ve ark., 1994) ile anksiyeteli major depresyon tedavisinde (Schatzberg, 1995) etkinliği kanıtlanmıştır. Fluoksetinin akut ve kronik kullanımında anksiyete üzerinde değişik etkileri bildirilmektedir. Tedavinin erken dönemlerinde anksiyojenik etkiler gösterirken (Nutt, 1990); kronik kullanımının anksiyolitik etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Carli ve ark., 1989; Bagdy ve ark., 2001; Belzung ve ark., 2001).

Glutamaterjik etkili bir ajan olan ketaminin deneysel kullanımında gözlenen ortalama 4 saat gibi hızlı başlangıçlı ve bir hafta kadar sürebilen uzamış antidepresan etkisinin gözlenmesi sonucunda, glutamat bağımlı düzenekler üzerinden de yeni antidepresan moleküllerin geliştirilmesi olasılığı gündeme gelmiştir. Bu amaçla son yıllarda geliştirilmiş yeni bir molekül olan Vortioksetin araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Işık, 2015). Vortioksetin 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT₃ ve 5HT₇ reseptörleri üzerinden antidepresan etkinlik göstermektedir. Bu reseptörler üzerinden glutamaterjik iletiyi güçlendirdiği ve böylelikle antidepresan ve bilişsel işlevler üzerine iyileştirici etkiler gösterdiği düşünülmektedir (Pehrson ve Sanchez, 2013).

Deneysel hayvan çalışmaları sonuçlarına göre immobilizasyon stresi, uyarılmış ekzersiz, uyku yoksunluğu gibi stresli ortamlarda toksik oksijen metabolitlerin üretiminde artış olduğunu göstermiş olup (Kumar ve ark., 2009); antioksidan tedavinin bu durumlarda koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar resveratrolün organizmada antioksidan yapısı ile yararlı etkiler gösterdiği ve bazı metabolik kaynaklı hastalıklardan korunma ve onların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (Frojdo ve ark., 2008). Resveratrolün sıçanlarda stresle indüklenen depresif benzeri semptomları hafiflettiği gösterilmiş olup (Acerson ve ark., 2013; Ge ve ark., 2013; Liu ve ark., 2014; Wang ve ark., 2013); daha yüksek dozlarda, farelerde

hipokampusta ve kortekste biyojenik aminlerde artışa neden olabileceği bildirilmektedir (Xu ve ark., 2010).

Bu çalışmada, kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda fluoksetin ve vortiksetinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme fonksiyonları üzerine etkilerini karşılaştırmanın yanısıra; bu maddelerin resveratrol ile kombinasyonunun sözkonusu fonksiyonlarda olumlu bir değişime neden olup olmadığının belirlenmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stres

2.1.1. Stres kavramı

Stres kelimesi, özellikle son yıllarda teknolojinin hızla gelişmesi ile beraber insanların teknolojik aletlere bağımlı hale gelmesinden dolayı yaşantımızda sıkça kullanılan kelimeler arasında yer edinmiştir. Psikopatoloji ve psikomatik hastalıkların nedeni olarak öngörülen stres; psikoloji, tıp, fizyoloji ve sosyoloji gibi bilim dallarının araştırma konuları arasında yer almaktadır.

Stres teriminin tanımına baktığımızda her bilim adamı farklı bir şekilde tanımlamıştır. Stres sözcüğü 17.yüzyılın başlarından beri sıkıntı, dert, gibi anlamlarla toplumda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraki yüzyıllarda çoğunlukla kaygı, baskı, zorluk gibi telaffuz edilmiş ve bireyin ruhsal yapısıyla alakalı bireyin dış etkenlerle biyolojik ve psikolojik olarak bozulması şeklinde tanımlanmıştır. (Güçlü, 2001). Stres modellerinden olan “Savaş-Kaç Modeli”de Cannon tarafından 1930’lu yıllarında geliştirilmiştir. Cannon, dış çevreye tepki olarak bedensel işlevleri en üst düzeyde dengede tutmak için organizmanın içsel çevreyi düzenlenme sürecini “homeostasis” olarak tanımlamıştır. Oluşan dış çevredeki değişikliklere rağmen organizma, iç çevresindeki düzeni korumak ve sürdürmek zorundadır. Organizmanın içsel çevresini bozacak bir durum ile karşılaştığında otonom sinir sistemi ve endokrin sistem uyarılır ve oluşan tepkiye karşılık fizyolojik ya da davranışsal tepkileri harekete geçirir (Gencer, 2014).

Aldwin (2007), stresi bireyin içsel durumu, dış etkenler, kişi ve çevre arasındaki reaksiyonlar sonucu gelişen olaylar şeklinde stres için üç temel taş olarak tanımlar. Böylece stres, hem organizmanın içsel yaşantısından, hem dışsal yaşantısından, hem de çevre ile etkileşiminden kaynaklanabildiğini belirtmiştir. Dougall ve Baum’a (2012), göre de stres, stres kaynaklarını değiştirerek stresli durumu manipüle etmeye ya da stresin etkilerini düzenlemeye yönelik biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal değişimlerin eşlik ettiği olumsuz duygusal bir deneyim olarak tanımlamıştır. Tıpta kullanılan stres kavramı

ise ilk olarak 19.yüzyılda fizyolog Bernard tarafından kullanılmış ve “organizmanın dengesini bozan uyaranlar” olarak tanımlanmıştır (Yerlikaya, 2009).

Stresle ilgili birey üzerindeki kötü etkilerini kanıtlayan verilerin yayınlanmasından ve bu konu üzerinde tartışılmaya başlandıktan sonra yapılan ilk klinik gözlemlerde stresin beyin ve davranışlar üzerine istenmeyen etkileri olduğu; bu durumun stres ve psikiyatrik kaynaklı hastalıklar arasındaki ilişkilerin temelini oluşturabileceği vurgulanmaktadır (Selye, 1976). Devam eden stresin gastrik mukoza hasarına ve böbreklerde hipertrofiye neden olabileceği de ilk klinik gözlemlerde ifade edilmektedir (Selye, 1976).

Stres ile ilgili yapılan deneysel çalışmalar neticesinde; farelerin doğasına ters bir etmenin akut olarak uygulama yapılması sonucu “genel adaptasyon sendromu” olarak isimlendirilen kanıtlar ortaya koyulmuştur. Bu aşamalar sırasıyla alarm aşaması, direnme aşaması ve tükenme aşamasıdır. Bu aşamalar, yoğun fizyolojik, hormonal ve motor tepkimelerle bütünleşerek farklı davranışlara sebebiyet vermektedir (Gencer, 2014). Strese cevapta birinci etabı ilk 24 saat oluşturur ve alarm aşaması adını alır. Bu aşamada vücut stresle ilk karşılaşmanın spesifik yanıtlarını gösterir. Vücutumuz bu aşamada savaş ya da kaç tepkisi vermektedir. Bu geri dönüşler endokrin organların hacimsel özelliklerindeki ani düşüş, gastrointestinal kaynaklı erozyonlar, adrenokortikal lipid ve kromafin maddelerin kaybı ile lakrimasyon ve salivasyon gibi kimi otonom bulgulardır (Koob, 1991).

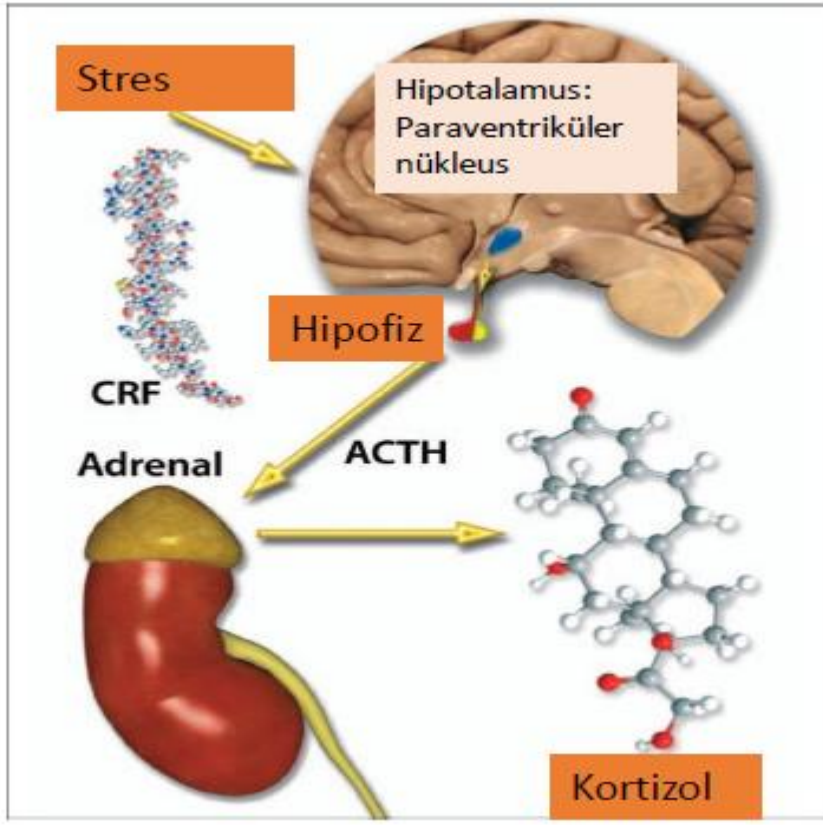
Stres etkeni ile karşılaşma sürekli hale gelirse alarm verme tepkileri yok olur, adrenallerin büyüdüğu, gonadların atrofiye olduğu, vücut gelişiminin durduğu adaptasyon enerjisi yardımı ile vücutun direncinin arttığı ikinci aşama olan direnme evresine geçilir. Bu evrede adaptasyon enerjisi stres hormonları olarak da bilinen adrenal bezden kortizol ve adrenal salgısının artması ile sağlanmaktadır. Hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) aksı aktif olup, vücut bu evrede kronik stresle başa çıkmaya çalışmaktadır (Yurdakos, 2001). Stres koşullarının sürdürülmesi durumunda, nihai tükenme evresi diye kabul görülen üçüncü aşama ortaya çıkar. Adaptasyon enerjisinin düşüş gösterdiği bu evrede ilk evredeki alarm durumları tekrar ortaya çıkmakta ve böylece psikiyatrik hastalıklar veya ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Sonuç olarak birey organizması kronik

stresle baş edemeyecek duruma gelmekte ve anksiyete süreci başlamaktadır (Koob, 1991;Yurdakos, 2001).

2.1.2. Stresin patofizyolojisi

Kronik stres sonucunda stres duyarlılığı artmaktadır. Beyin nöronlarının yaşamlarını sürdürmelerini sağlayan hedef gen olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) işlevi bastırılmakta, monoamin hipotezinde de belirtildiği üzere serotonin düzeyi azalmakta, noradrenalin ve dopamin düzeyleri ani olarak yükselip daha sonra düşme eğilimine geçmektedir. BDNF işlevindeki azalma sonrası prefrontal korteks ve hipokampusta atrofi ve hücre ölümüne sebebiyet vermektedir. Bunun sonucunda oluşan nöron hasarı antidepresan tedavi ile düzenlenen monoaminler aracılığıyla geri döndürebilmektedir. Apoptoziye uğrayan bölgede nörogenez uyarılabilmektedir (Stahl, 2015). Beynin amigdala ve hipokampus bölgeleri normal şartlarda HPA uyarımını baskılamaktadır. Fakat kronik stres sonucunda bu bölgelerde meydana gelen atrofi HPA ekseninin aşırı etkinliğine ve geribildirim mekanizmasının duyarsızlaşmasına sebep olmaktadır. Bunun yanında stres sonucunda artan glukokortikoidlerin nöron atrofisini destekleyebildiği yönünde çalışmalar mevcuttur (Elgh ve ark., 2006; Zunszain ve ark., 2011).

Normal stres sırasında beynin hipotalamus kısmı aktive olur, kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) salınımı artar, böylece hipofizin adrenal bezden glukokortikoid salınımı artıracak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını arttırmaktadır. Glukokortikoid salınımı geri bildirim mekanizmasını uyarıp CRF salınımı durdurarak strese verilen yanıtın durdurulmasına sebebiyet vermekte ve bu şekilde stres ile baş edilebilmektedir. Fakat kronik stres sonucunda artan glukokortikoid hipokampusta atrofiye sebebiyet verip, HPA geri bildirim mekanizmasını bozarak HPA sisteminin aşırı etkinleşmesine neden olup psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasına sebebiyet verebilmektedir (Lupien ve ark., 2009; Stahl, 2015).



Şekil 1. Stres durumunda Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) Aks (Viamontes ve Nemeroff, 2009).

2.1.3. Stres ile başa çıkma stratejileri

İnsan çalışmalarında in vivo ve in vitro kanıtlar, bilişsel bozuklukların ve hastalıkların ortaya çıkmasında, nöroendokrin değişikliklerin ve stresin ne kadar etkili olabileceğini göstermektedir (Mcewen, 2000). Organizmanın strese karşı hızlı bir şekilde endokrin yanıt verebilmesi önemlidir. Hipotalamus, endokrin ve otonomik sinir sistemi cevaplarını koordine etmektedir. Nöroendokrin cevapta CRF ve otonomik sinir sisteminin sempatik kısmını regüle eden lokus seruleus (LS) – norepinefrin (NE) yolağı önem arz etmektedir. CRF, merkezi sinir sisteminde (MSS) bir nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Hipotalamustan salgılanan CRF strese karşı adaptif fizyolojik ve davranışsal cevabı harekete geçirmektedir. Arterior pitüiter hormonlar CRF'nin kontrolü altındadır ancak çevresel sinyaller, uyku ritmi gibi suprahipotalamik uyarılardan da etkilenmektedirler (Porth, 1998). CRF etkisiyle pitüiter bezden salgılanan ACTH adrenallerden glukokortikoid salıverilmesine neden olmaktadır ve böylece bu hormon da beyne geri dönerek stres cevabının oluşmasında etkili rol oynamaktadır.

Adrenalektomi sonrası kişi stres altında gerekli kardiyovasküler sistem stabilitesini ve kan şekeri seviyesini koruyamamaktadır. Ayrıca uygunsuz veya artmış HPA aktivitesi organizmanın sağlığı için bir tehdit teşkil etmektedir. Kronik stres durumunda CRF, kortizol ve katekolaminlerin düzeyleri değişmekte ve uzun süre salgılanma sonucunda da ciddi sendromlara neden olabilmektedir (Charmandari ve ark., 2005). İn vivo yapılan birçok davranışsal çalışma, CRF sisteminin anksiyete, depresyon, madde bağımlılığı gibi rahatsızlıklarla direkt ilişkili olduğunu göstermektedir (Grigoriadis, 2005).

Artmış glukokortikoid kaynaklı unsurlara uzun süre maruz kalmak, anabolizmanın baskılanmasına, insüline azalmış hassasiyet, kas zayıflığına ve steroide bağlı olarak oluşan diyabetes mellitusa, hipertansiyona, hiperlipidemiye, hiperkolesterolemiye, arteriyel hastalıklara, büyüme ve doku yenilenmesinin bozulmasına, nöronal hasar ve bilişsel fonksiyonların hasar görmesine neden olmaktadır. Bu nedenle vücudun hasar görmemesi için strese karşı belirlenen sürede yanıt verilmeli ve stres ortadan kalktığında da verilen yanıt hızlı bir şekilde devreden çıkmalıdır (Mcewen ve Wingfield, 2010).

Stres sisteminde otonomik bileşen, çok farklı vücut işlevlerini kontrol ederek vücutta oluşacak hızlı yanıtlardan sorumlu olmaktadır. Kalp, mide-bağırsak, solunum, boşaltım ve endokrin sistem; santral sinir sistemi (SSS), parasempatik sinir sistemi (PSS) veya her iki sistemle beraber düzenlenmektedir. PSS, SSS'nin işlevlerini kendi aktivitesindeki azalma ile güçlendirirken, artış ile frenlemektedir (Chrousos, 2002; Chrousos, 2009).

2.1.4. Stresin neden olduğu semptomlar

2.1.4.1. Depresyon

Depresyon, kişinin yaşama isteğinin ve zevkinin kaybolduğu, kendisini hüznü bir şekilde, geleceğe yönelik karamsar, geçmişe yönelik pişmanlık duygusu, suçluluk duygu ve düşüncelerin taşındığı, uyku, cinsel istek, iştah vb. fizyolojik belirtilerin çok sıkı bir şekilde eşlik ettiği bir hastalık olarak tanımlanabilmektedir. Depresyonun klinik görüntüsü, hastalar arasında ve bazen de aynı hastada bile farklı ataklar şeklinde kendisini

göstermekte olup (Goodwin ve ark., 2005); çocukluktan yaşlılık sürecine kadar her yaş grubunda karşımıza çıkabilmektedir.

Zaman içinde Hipokrat (M.Ö.400) mani ve hüznü “beynin maddesel hastalıkları” olarak tanımlamıştır. Melankoli (diğer adı ile “kara safra”) kavramı ayrıca; “iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk” hali diye nitelendirilmektedir (Akiskal, 2005). Duygudurum bozuklukları üzerine biyolojik nedenler ilk olarak 5. yüzyılın başlarında tanımlanmıştır (Cryan ve Slattery, 2007). İbn-i Sina, ortaçağın en iyi bilim adamlarından olup ruhsal çökkünlük hakkındaki kitaplarında birçok olgu örneği vermiştir (Akiskal, 2005).

Populasyonun %12-17’sinde stresle ilişkili olarak depresyon görülmektedir (Kessler ve ark., 1994) ve depresyonlu hastalarda bilişsel disfonksiyona oldukça sık rastlanmaktadır (Mineka ve ark., 1998). Dünya Sağlık Örgütü depresyon sözcüğünü fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik problemlere neden olan hastalıklar arasında dördüncü sıraya yerleştirmektedir. Yine Dünya Sağlık Örgütüne göre, 2020 ‘de depresyonun, stres ve kalp – damar sistemi ile ilişkili komplikasyonlar sebebi ile ölüme sebep olan hastalıkların arasında ikinci sırada olmasını öngörmektedir. Türkiye’de yapılan epidemiyolojik incelemelerin sonuçlarına göre halk arasında klinik düzeyde depresyon yaygınlığı %10 civarındadır ve hastaların aşağı yukarı üçte birinde depresyon kronikleşmiştir. Dünya genelinde ise insan nüfusunun yaklaşık %21’lik bir düzeyi depresyondan etkilenmektedir (Kotan ve ark., 2009; Möller ve ark., 2012).

Depresyon tedavisi için tedavide aktif olarak kullanılan ilaçlar bulunmasına rağmen, henüz depresyonun altında yatan sebep tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Günümüzde mevcut veriler depresyonun kalıtsal olduğu ve bilhassa erken yaşta görülen ve tekrarlayan tiplerinde ailesel riskin yüksek olduğu eğilimindedir (Levinson, 2006). Fakat şimdiye kadar net olarak anormal spesifik bir gen ve nörotransmitter hasarı tespit edilememiştir (Mann, 2005).

Depresyonun etiyopatogenezi tam anlamıyla aydınlatılmamışsa da bu konu ile alakalı çeşitli hipotezler mevcuttur. En iyi bilinen hipotez de biyojenik amin hipotezidir (Kalia, 2005). Bu hipotezin kaynağı olan Fries; rezerpinin, yüksek tansiyon tedavisinde kullanımı sırasında depresyona neden olduğunu bildirmekte; bu rapora dayanarak, beyin

monoaminleri ile depresyon arasında ilişki olabileceğini öne sürmektedir (Kalia, 2005). Bu görüş doğrultusunda noradrenalin, serotonin ve dopamine odaklanma olmasına rağmen en önemli nörotransmitterlerin serotonin ve noradrenalin olduğu; dopamin eksikliğinin ise depresyon oluşumundaki katkısının sınırlı olabileceği ileri sürülmektedir (Kalia, 2005).

2.1.4.2. Anksiyete

Anksiyete, nedeni belli olmayan bir korku ve endişe duygusu olarak tanımlanabilmektedir. Bu oluşan duygulara ilaveten vücutta bir takım duyumsal tepkiler de oluşabilmektedir. Kalp çarpıntısı, baş ağrısı, midede boşluk duygusu, göğüste sıkışma hissi gibi duyular bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Anksiyete durumuna maruz kalan kişi, bu durumun sürekli kötü birşey olacaktı gibi ve nedeni belirsiz bir endişe içerisinde olmaktadır. Korku ise dışarıdan gelmesi muhtemel, kaynağı belli ve gerçekleşebilecek bir tehlike esnasında ruhsal ve bedensel olarak verilen tepki diye tanımlanabilmektedir (Işık, 1993; Demiralp, 2010). Anksiyete bozukluklarının ortak özellikleri, bulunduğumuz zamanda veya gelecekte olacak olaylar hakkında hissedilen süregelen kaygı, kaçınma gibi davranışsal, olumsuz benlik değerlendirmeleri gibi bilişsel, artan kalp atışı, titreme ve kasların gerginleşmesi gibi fizyolojik tepkiler olarak yansımaktadır (Wilmshurst, 2005).

Anksiyete bozukluğunun prevalansının yaşam süresince %4,1 - %6,6 arasında olduğu; anksiyete hastalarından doktora başvuranların sayısının diğer hastalıklardan iki kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Tükel ve Aklın, 2006; Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011). Anksiyetenin başlama yaşının ortalama olarak 20 yaş civarında seyrettiği; şiddetinde ise artmaların veya azalmaların olduğu kronik bir seyir izlediği bildirilmektedir (Nutt ve ark., 1998; Tükel ve Aklın, 2006). Yapılan araştırmalar kadınlarda anksiyete oranının erkeklerden daha yüksek seyrettiği (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011); bunun en sık nedenleri arasında ise gebelik ve doğum gösterilmektedir. Özellikle hamilelikte, gebeliğin üçüncü trimesterinde anne adaylarında anksiyetenin geliştiği ve giderek arttığı bildirilmektedir (Kuğu ve Akyüz, 2001; Taşkın, 2011).

Hem duygusal bileşenler hem de altta yatan nöro-devre açısından, stres ve anksiyete arasında önemli bir örtüşme vardır, ancak stres hem önleyici (endişeli) hem de proaktif tepkileri kapsamaktadır. Sonuç olarak, stres reaksiyonu ile ilgili olan nöroendokrin kaskadının yokluğunda bile korku ve endişe yaşanabilmektedir (Miller ve O’Callaghan, 2002). Yoğun stres altında olmak ve bu yoğun stres zamanla akut stres ve ya kronik strese yol açtığına kişide ciddi bir yorgunluk, ruhsal çöküntü, duygusal bitkinlik ve motivasyon eksikliği gibi sorunlar baş göstermektedir. Ayrıca bu durum kişiyi uykusuzluk problemlerine, takıntılı düşüncelere ve daha birçok olumsuz şartlara sevk edebilmektedir. Bunun sonucunda stresin bir ürünü olan anksiyete ortaya çıkabilmektedir.

2.1.5. Stresin hafıza-bellek sistemi üzerine etkileri

Günümüzde sık karşılaşılan unsurlardan görülen stres, depresyon ve anksiyeteye yol açmanın dışında öğrenme ve bellek fonksiyonlarını da olumsuz yönde etkilemektedir (Fossati ve ark., 1999; Alaei ve ark., 2005). Akut ve kronik stres beynin farklı bölümlerindeki birbirinden farklı fonksiyonlarını etkilemektedir. Akut stres, öğrenmeyi potansiyalize eder, üstelik hafif ve geçici stres, öğrenme ve belleği artırabilir (Shors ve ark., 1989; Luine ve ark., 1996). Ancak; kronik ve şiddetli stresin hipokampus bağımlı bellek üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda; kronik strese maruz kalmanın hipokampus bağımlı hafıza üzerine negatif etkisinden ziyade, sıçanlarda amigdala kaynaklı korku öğrenme fonksiyonunu arttırdığı tespit edilirken; birçok çalışma stresin, zihinsel ve fiziksel kaynakları azaltan negatif bir yanı olmasının yanında öğrenme ve hafıza üzerine de negatif etkileri olduğunu göstermektedir (De Quervain ve ark., 2000; Joels ve ark., 2006). Yine farklı çalışmalarda stresin beyin üzerindeki etkileri stresin düzeyine bağlı olarak açıklanmaktadır. Ağır veya uzun süreli strese maruz kalmanın zararlı etkileri olduğu, kısa ya da orta süreli stresin ise nöral işlevi artırarak olumlu etkiler gösterebileceği bildirilmektedir. Nitekim, sıçanlarda hafıza işlevi üzerine yapılan davranış çalışmalarında ılımlı stresin hafıza işlevini güçlendirdiği, ağır stresin ise hafızayı zayıflattığı bulgulanmıştır (Kirby ve ark., 2013).

Stresin hafıza ve bellek üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu belirten görüşler ile birlikte bazı makalelerde bunun aksi de savunulmaktadır. Örneğin; Morris (1984), makalesinde; “Strese maruz bırakmak, duygusal deneyimleri uyandırarak belleği

arttırabilir.” hipotezini savunmuştur. Antidepresanlar ile yapılan tedaviyle stresin öğrenme ve bellek üzerindeki istenmeyen etkileri düzeltilebilmektedir (Kennedy ve ark., 2001; Goldapple ve ark., 2004).

Stresin niteliği, ortaya çıktığı zaman, devam etme süreci veya maruz kalınan stresler arası süre, farklı stres etmenlerinin aynı anda yaşanması gibi değişkenler stres sonuçlarını değiştiren unsurlardır ve organizmada bulunan gelişme aşamasına göre stresin yansımaları farklıdır. Bundan dolayı stres ile karşı karşıya kalan bireyin yaşı, bulunduğu ortam, stres ile baş edebilme kapasitesi; bireyde ortaya çıkacak cevabı ve öğrenmeyi farklı etkileyecektir. Literatürde anneden ayırma stresinin yeni doğan canlılarda büyüme ve farklılaşma sürecini etkileyerek erişkin süreçte bilişsel işlevleri etkilediği, erişkin süreçten sonra yaşlılarından uzaklaştırılan ve tek tek birbirinden ayrı bağımsız kafeslere konulan sıçanlarda da öğrenme yeteneğinin ayrılma süresi ile alakalı olarak bozulduğu vurgulanmaktadır (Yıldırım ve ark., 1998; Conrad ve ark., 1999). Frisone ve arkadaşlarının (2002), erişkin sıçanlar üzerinde yaptıkları sosyal izolasyon stres testlerinde öğrenme fonksiyonlarında artış gözlemlendiği bildirilmektedir.

Stresin; öğrenme, bellek ve antidepresanlarla ilişkisini yorumlamak için farklı yollarla, stres ortamları oluşturulmaktadır; sosyal ayırma, kuyruk sıkıştırma, ıslaklığa maruziyet veya zorunlu yüzdürme testi deneysel stres modellerine örnek olarak gösterilebilir. Farklı stres modeli deneylerinin kemirgen hipokampus bölümündeki nörojeniz safhasını düşürdüğü, depresyondaki gibi gelişim bozukluğuna sebebiyet verdiği, hipokampal piramidal hücrelerin uç dendritlerinde çekilme oluşturduğu belirtilmektedir (Stockmeier ve ark., 2004; Vyas ve ark., 2006). Örneğin yapılan bir deneysel çalışmada; soğuk stresiyle karşı karşıya bırakılan sıçanlara 14 günlük essitalopram tedavisinin uygulanması ile öğrenme bozukluğunun tedavi edilebildiği gösterilmiştir (Bhagya ve ark., 2011).

2.1.6. Stresin motor aktivite üzerine etkileri

Tüm memeli türlerinde strese maruz kalma durumunda savunma davranışları çevresel tehlikelere tepki olarak ortaya çıkmaktadır (Blanchard ve Blanchard, 1989). Dolayısıyla, etolojik bir uyarana maruz kalmak, korku ve kaygı ile ilgili duygusal durumlara benzeyen savunma tepkileri uyandırmaktadır (Hendrie ve ark., 1996).

Sıçanlarda strese maruz kalmak; mücadele, donma davranışı, risk değerlendirmesi ve otonomik aktivasyon gibi spesifik davranışları ortaya çıkarmaktadır. Bu tepkilere lokomotor aktivitedeki davranışlarda bir azalma durumu eşlik etmektedir (McGregor ve ark., 2002; Apfelbach ve ark., 2005).

Yapılan deneysel çalışmalarda, stres ve kaygının, öğrenmenin erken dönemlerinde motor performansa zarar verdiği, ancak sonraki aşamalarda ise motor performansı geliştirdiği bildirilmektedir (Masters, 1992; Hardy ve ark., 1996; Vine ve ark., 2013).

2.2. Stres Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

A) Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI)

- Fluvoksamin
- Fluoksetin
- Sitalapram
- Sertralin
- Paroksetin
- Essitalapram

B) Serotonin/Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri (SNRI)

- Venlafaksin
- Milnasipran
- Duloksetin

C) Atipik Antidepresanlar

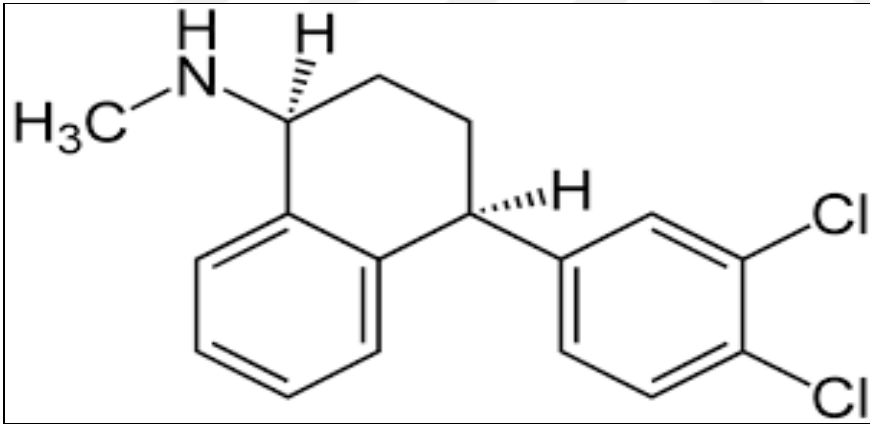
- Mirtazapin
- Nefazodon
- Trazodon
- Bupropion

D) Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

- Protriptilin
- Amitriptilin
- Nortriptilin
- Amoksapin

- Doksepin
- İmipramin
- Desipramin
- Maprotilin
- Trimipramin
- Klomipramin
- E) Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAO)
- Tranilsipromin
- Fenelzin
- F) Mani Tedavisinde Kullanılan İlaçlar
- Karbamazepin
- Valproik Asit
- Lityum Tuzları (Howland ve Mycek, 2006)

2.2.1. Fluoksetin



Şekil 2. Fluoksetinin kimyasal yapısı (Stahl, 2012)

Bisiklik bir antidepresan olan fluoksetin SSRI grubu ilaçlardan olup, serotoninin nöronal yeniden alımının güçlü ve seçici inhibisyonu yoluyla serotonerjik nörotransmisyonu arttırmaktadır (Stokes ve Holtz, 1997; Masand ve Gupta, 1999). Fluoksetin, serotonin taşıyıcısı (SERT) bloke ederek, presinaptik terminallerde 5-HT'nin tekrar alımını inhibe etmekte ve böylece sinaptik 5-HT'nin mevcudiyetini arttırmaktadır (Alex ve Pehek, 2007).

2.2.1.1. Fluoksetinin farmakokinetiği

Fluoksetin oral olarak alınır ve alındıktan sonra gastrointestinal sistemden yüksek oranda emilir. Karaciğerde trisiklik antidepresanları, nöroleptik ilaçları ve bazı antiaritmik ve de beta bloker ilaçları metabolize eden sitokrom p-450 izoenzim sisteminin güçlü bir inhibitörüdür (Mycek ve ark., 1998). En yüksek plazma konsantrasyonlarına genellikle 6-8 saat içerisinde ulaşılmaktadır. Fluoksetin plazma proteinlerine %95 oranda bağlanmakta ve sürekli dağılım göstermektedir. Birkaç haftalık devam eden tedaviden sonra kararlı durum kan konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Uzun süreli sağaltımdaki kararlı durum plazma konsantrasyonları 4 ya da 5 haftalık sağaltımdaki konsantrasyonlara yakın düzeylerde dir. Fluoksetin'in yarılanma ömrü 53 saattir.

Karaciğerde norfluoksetin metabolitine dönüşmektedir. Norfluoksetin de fluoksetin gibi antidepresan özelliğe sahiptir. Fluoksetin, CYP2D6 enzimini güçlü, CYP3A4 enziminin ise zayıf bir inhibitörüdür (FDA, 2011). Fluoksetinin 4- 6 günlük eliminasyon yarılanma ömrü ne karşılık norfluoksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 4-16 gündür. Bundan dolayı tedavi sonlandırıldıktan sonra da 5-6 hafta etkinin devamı sağlanır ve daha sonra sabit kalır. Fluoksetinin atılımının yaklaşık olarak % 60'lık bölümü böbreklerde gerçekleşmektedir (Kayaalp, 2000).

2.2.1.2. Fluoksetinin farmakodinamik etkileri

Fluoksetin serotonin geri alımını seçici olarak inhibe eden antidepresan bir ilaçtır. Fluoksetinin antidepresan ve anksiyolitik etkisini onaylayan birçok çalışma bulunmaktadır (David ve ark., 2009). Fluoksetin güçlü bir SSRI olup, komorbid anksiyete ve depresyon (Tollefson ve ark., 1994) ile anksiyeteli major depresyon tedavisinde (Schatzberg, 1995) etkinliği kanıtlanmıştır. Ayrıca obsesif kompulsif bozukluk, sinirsel anoreksiya, bulimia, panik bozukluklar, geriatri, obezite, alkolizm ve kokainin deintoksasyonu gibi durumlarda kullanılmaktadır (Hussiena ve ark., 2011). Fluoksetin ayrıca 5HT_{2C} antagonisti etki göstererek, serotonin etkisinin bloke edilmesi, noradrenalin ve dopamin salınımının artırılmasında görev yapmaktadır. Fluoksetin bu özelliği ile terapötik etkisinin yanında tolere edilme profiline de katkı sağlamaktadır. 5HT_{2C} antagonizması sonucu ilk dozdan itibaren enerji verici, yorgunluğu azaltıcı, dikkat ve odaklanmayı sağlayıcı gibi etkiler yapıldığı bildirilmektedir (Stahl, 2015).

Fluoksetinin sitokrom P-450 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşimleri bulunmaktadır. Trisiklik antidepresanlar ile birlikte kullanıldıklarında plazma düzeyi anlamlı olarak yükselir. Triptofan ile birlikte kullanımında ajitasyon, huzursuzluk, gastrointestinal belirtiler görülebilir. Bazı hastalarda fluoksetin ile birlikte kullanıldığında diazepamın klerensinin anlamlı düzeyde uzadığı bildirilmektedir (Anonim, 2017).

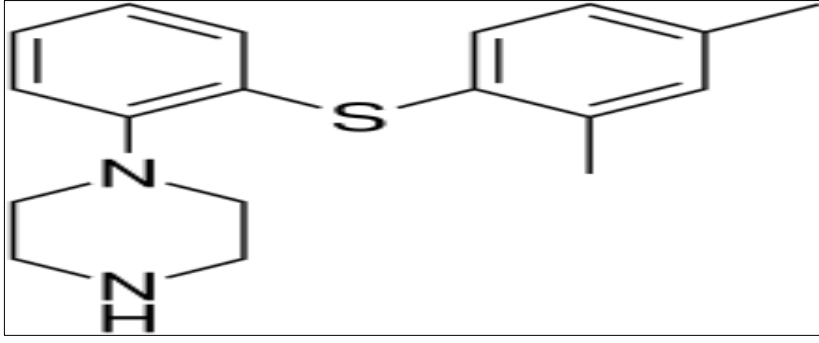
2.2.1.3. Fluoksetinin yan etkileri

Fluoksetinin en çok görülen yan etkileri; sinirlilik hali, uykusuzluk, baş dönmesi, bulantı, yorgunluk, ağızda tat değişikliği, iştahsızlık, görme bozukluğu ve libido azalması gibi etkilerdir. Fluoksetinin yan etkileri olmasına rağmen yan etki profilinin güvenli olduğu bildirilmektedir (Bottlender ve ark., 1998). Fluoksetin ile yapılan çalışmalarda ataksi, distoni, akatizi, koordinasyon bozukluğu, ense sertliği ve diğer parkinsonizm belirtileri ile beraber nadiren de nöbetler, fotofobi, nöropati, myoklonus, hipoestezi ve akut beyin sendromu görüldüğü bildirilmektedir (Hariri ve Ceylan, 2003).

Fluoksetinin, trisiklik antidepresanlarda görülen; antikolinergik etkiler, ortostatik hipotansiyon, kilo alma gibi yan etkileri yoktur. Psikiyatrist olmayan ve antidepresan ilaç reçete eden doktorların çoğu tarafından Fluoksetin, trisiklik antidepresanlara nazaran daha fazla tercih edilmektedir. Bunun sonucu olarak Fluoksetin Amerika'da en sık reçete edilen antidepresan ilaç haline gelmiştir (Mycek ve ark., 1998).

Fluoksetin, diğer grup ilaçlara göre daha az kardiyovasküler yan etkiler oluşturmaktadır. Ritim bozukluğunun yanında en çok bildirilen etki postural hipotansiyonu da kapsayan hipotansiyondur ve fluoksetinle görülme oranı % 29.3'tür (Thase, 1998). Bununla birlikte, gebelerde 3. trimesterde fluoksetin kullanımı sonucu infantta pulmoner hipertansiyon geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Chambers ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda fluoksetin kullanım sonucu bazı hastalarda saç dökülmesi görülmüştür. İlaça ara verildiğinde ise saç dökülmesinin durdurulduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, 1995-2004 yılları arasında SSRI grubu ilaç kullanımı sonucu 27 alopesi olgusu rapor edilmiş olup, fluoksetin ile tetiklenen alopesi vakası sayısının da 3 olduğu bildirilmektedir (Hedenmalm ve ark., 2006).

2.2.2. Vortioksetin



Şekil 3. Vortioksetinin kimyasal yapısı (Brintellix, 2013).

Depresif bozukluklu bireylerin % 20 gibi bir oranında tedaviye rağmen tam iyileşmenin elde edilemediği, tekrarlayan epizodlar gözleendiği ve kronikleşme izlendiği bildirilmiştir. Tekrarlama, erken yaşta başlama ve kötü psikososyal sonuç ile depresyonda tedavi edilemeyen bilişsel belirtiler arasında bağlantı olduğu öne sürülmektedir. Günümüzde kullanılmakta olan hemen hemen tüm antidepresan ilaçlar monoaminerjik iletiyi düzenleyerek işlev göstermektedir. Monoamin temelli tedavide ana sorunlar istenen etkinlik seviyesine ulaşılamaması (suboptimal etki), tedaviye verilen cevabın geç başlama süresi ya da devam eden bilişsel bozukluklar gibi alanlarda gözlenmektedir. Glutamaterjik iletinin düzenlenmesinin bilişsel belirtiler üzerine olan iyileştirici etkisi de bilinmektedir. Araştırmacılar bir ya da daha fazla glutamat düzenleyici serotonerjik düzeneklere sahip bir molekül ile bir serotonin taşıyıcı (SERT) inhibitörünü birleştirerek yeni depresyon tedavileri geliştirme olanaklarını ele almışlardır. Multimodal aktivite olarak adlandırılan bu yeni düzenek ile depresyon ve depresyondaki bilişsel bozuklukların tedavisi amaçlanmaktadır. Bu amaçla son yıllarda geliştirilmiş yeni bir molekül olan Vortioksetin araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Işık, 2015).

Vortioksetin hem antidepresan hem de anksiyolitik etki sergilediğinden dolayı depresif ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkili olabilmektedir. Bu yüzden vortioksetinin antidepresan olarak hastalık tedavisinde kullanılabileceği ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Bang-andersen ve ark., 2011; Sanchez ve ark., 2015). Kimyasal formülü 1- [2- (2,4- Dimetilfenilsülfanil) -fenil] –piperazindir (Wesolowska ve ark., 2007). Kimyasal formülü içerisinde yer alan aktif olmayan bileşenler mannitol, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil selüloz, sodyum nişasta glikolat, magnezyum stearat ve hipromelloz, titanyum dioksit, polietilen glikol 400, demir

oksit kırmızı ve demir oksit sarısından oluşan film kaplamayı içermektedir (Brintellix, 2013).

2.2.2.1. Vortioksetinin farmakokinetik özellikleri

Vortioksetin oral yolla absorpsiyondan sonra yavaş ancak iyi bir şekilde absorbe edilir ve pik plazma düzeyine 7 - 11 saatte ulaşılır (Brintellix, 2013; Lundbeck, 2013). 5, 10 veya 20 mg/gün çoklu dozlarda, ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) değerlerinin 9 - 33 ng/ml aralığında olduğu ve bu değere 7- 11 saatlik uygulama sonrasında ulaşıldığı bildirilmektedir (Chen ve ark., 2013). Ortalama dağılım hacmi (V_d) 2,6 L olup, yoğun ekstravasküler dağılım göstermektedir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (%98-%99) ve bu bağlanma vortioksetinin plazma konsantrasyonlarından bağımsızdır. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 2 haftada ulaşılır. Plazma proteinlerine bağlanmada insanlar ve hayvanlarda hiçbir farklılık olmadığı bildirilmektedir (Brintellix, 2013; Lundbeck, 2013).

Vortioksetin, öncelikli olarak CYP2D6 ve az bir oranda da CYP3A4/5 ve CYP2C9 ile katalizlenen oksidasyon, daha sonraki süreçte de glukuronik asit konjugasyonu vasıtasıyla karaciğerde metabolize edilmektedir (Uldam ve ark., 2011; Hvenegaard ve ark., 2012). Vortioksetinin CYP izoenzimlerinden CYP1A2, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C19, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 veya CYP3A4/5'i inhibe edici veya indükleyici etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Brintellix, 2013). Vortioksetin zayıf bir permeabilite - glikoprotein (P-gp) substratı ve inhibitörüdür. Oral klerensi 33 L/saat ve ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 66 saattir. İnaktif vortioksetin metabolitlerinin yaklaşık 1/3'ü feçesle, 2/3'ü ise idrarla atılmaktadır. Vortioksetinin farmakokinetiği hayvanlar ve insanlar üzerinde çalışılmıştır (Brintellix, 2009; Brintellix, 2013). Vortioksetinin oral biyoyararlanımı sıçanlarda yaklaşık %10, köpeklerde %48, insanlarda ise biyoyararlanımın intravenöz ve oral uygulamalar sonucu aynı olduğu ve yapılan çalışmalarda %75'e kadar çıktığı (Bang-andersen ve ark., 2011; Areberg ve ark., 2012; Brintellix, 2013); ayrıca gıda alımı ile de farmakokinetiğin değişmediği bildirilmektedir (Areberg ve ark., 2012; Brintellix, 2013; Gernock -jones, 2014).

2.2.2.2. Vortioksetinin farmakodinamik etkileri

Vortioksetin 5HT_{1D}, 5HT₃ ve 5HT₇ reseptörlerine antagonistik, 5HT_{1B} reseptörüne kısmi agonistik ve 5HT_{1A} reseptörüne de agonistik etki gösteren, bununla birlikte serotonin taşıyıcısı (SERT) inhibisyonu da yapan multimodal bir antidepresan moleküldür. Multimodal isimlendirilmesi, SSRI ya da SNRI'lar gibi yalnızca geri alım işlevi yerine (unimodal işlev), 5HT reseptör aktivite modülasyonu ve SERT inhibisyonu gibi çoklu etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. Bu özelliği ile Fluoksetinden ayrılmaktadır (Işık, 2015; Sanchez ve ark., 2015). Vortioksetin, majör depresif bozuklukla ilişkili beyin yapılarında serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve histaminerjik ileti yanı sıra glutamat nöroiletimini de artırmaktadır. Bu çoklu etkinin nöronal aktiviteyi kontrol eden serotonin aracılı negatif feed-back düzenekleri ile olan etkileşim ile meydana geldiği düşünülmektedir (Işık, 2015). Ayrıca vortioksetinin majör depresif bozuklukları olan hastaların tedavisinde etkili bir antidepresan olarak kullanılabilmesi ve bilişsel işlevlerin gelişmesinde de etkili bir rol üstlendiği bildirilmektedir (Kucma ve ark., 2017).

Vortioksetin etkisinin serotonerjik reseptörler üzerindeki klinik etkileri bilinmemektedir. Fakat, bazı potansiyel yararlı klinik etkiler bu reseptörlere atfedilmiştir. Örneğin, 5-HT_{1A} reseptörleri için agonizm, klinik yanıtı hızlandırabilir. Somatodendritik 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu, rafe çekirdeklerinde serotonin nöronlarının ve serotonin salınımının inhibisyonuna yol açar ve serotonin profili ile antidepresanların geciktirilmiş etkisine neden olabilir. (Blier ve Ward, 2003). 5-HT_{1A} reseptör agonistinin kullanımı, antidepresan aktiviteyle ilişkili post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerini aktive ederek, hızlı bir somatodendritik reseptör duyarsızlaşmasına ve serotonin salınımının disinhibisyonuna yol açar (Celada ve ark., 2013). Sırayla, 5-HT₇ reseptörüne karşı antagonizma, serotoninin geri alımını inhibe ederek, ilacın antidepresan etkisini artırabilir (Bonaventure ve ark., 2007). Vortioksetin'in 5-HT_{1B} ve 5-HT_{3A} reseptörleri üzerindeki etkisine özellikle önem verilmektedir. Bir hayvan modelinde, SERT'in yanı sıra 5-HT_{1B} reseptörünün inhibisyonunun, prefrontal kortekste serotonin konsantrasyonunu arttırdığı bulunmuş, oysa 5-HT_{1B} reseptör agonistleri rafe çekirdeğinde serotonerjik nöronların uyarılma oranını arttırmaktadır (Mork ve ark., 2012). Diğer serotonin reseptörlerinin (G proteiniyle kenetli) aksine, 5-HT_{3A} reseptörü, sodyum, potasyum ve kalsiyum için geçirgen bir iyon kanalıdır. Bu reseptöre bağlanan serotonin, kanalın açılmasına ve sonuç olarak hücrenin depolarizasyonuna yol açar. Klinik öncesi çalışmalar ve hayvan

modelleri, ondansetronun (5-HT_{3A} reseptör antagonisti) seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerinin anksiyolitik ve antidepresan aktivitelerini güçlendirebileceğini göstermektedir (Ramamoorthy ve ark., 2008).

2.2.2.3. Vortioksetinin yan etkileri

Vortioksetinde en çok görülen yan etkiler; bulantı, kusma, ishal ve ağız kuruluğudur (Meeker ve ark., 2015; Pae ve ark., 2015). Yapılan araştırmalarda (Meeker ve ark., 2015) vortioksetin kullanımına bağlı gelişen bulantının doza bağlı oluşabileceği üzerinde durulmaktadır. Bununla beraber, 5-HT₃ reseptörlerine karşı vortioksetin antagonizmasının, SERT'in eşzamanlı inhibisyonunun ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonunun emetik etkilerini dengeleyebileceği hipotezini ortaya koyarken (Kohler ve ark., 2016) bu varsayımın klinik geçerliliği şüpheli görülmektedir. Yaygın olmayan yan etkiler ise dış gıcırdatma, kızarma, gece terlemeleri gibi belirtilerdir.

Vortioksetin kullanan hastalar arasında, mani/ hipomani belirtilerinin raporları % 0.1'den az bulunmuştur. Bununla beraber, bu ilaç, kişisel veya aile öyküsünde bipolar bozukluk, mani veya hipomani olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Vortioksetin alan bir hastada hiponatremi görülebileceği ve bu durumda ilacın hemen kesilmesi gerektiği bildirilmektedir (Brintellix, 2013). Vortioksetin ile diğer antidepresanlar karşılaştırıldığında, tedavi sonrası görülen cinsel isteksizlik vortioksetin kullanan hastalarda daha düşük görülmektedir. Bunun nedeni ise tam olarak bilinmemekte ve araştırılmaya devam edilmektedir (FDA, 2013).

2.2.2.4. Vortioksetinin ilaç etkileşimleri

Vortioksetine yönelik yapılan çoklu ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarına ait sonuçlar göstermektedir ki; vortioksetin, diazepam ve alkol gibi merkezi sinir sistemi aktif ajanlarının farmakodinamiğini büyük ölçüde etkilememektedir. Daha spesifik olarak, vortioksetinin, çeşitli bilişsel alanlar için bilgisayarlı nöropsikolojik testlerle ölçüldüğünde alkolün zihinsel ve motor bozukluklarını etkilemediğini göstermektedir. Yine hipnosedatif ilaç grubunda olan diazepam-vortioksetin etkileşim çalışmasında, vortioksetin uygulamasının bilişsel alanları değerlendirmek için kullanılan

nöropsikolojik testler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2016). Diğer serotonerjik antidepresan tedavilerinde olduğu gibi Vortiooksetin de, özellikle diğer serotonerjik (triptanlar, trisiklik antidepresanlar, fentanil, lityum, tramadol, triptofan, buspiron ve St. John's Wort) ve serotonin metabolizmasını bozan ilaçlarla (özellikle monoamin oksidaz inhibitörleri) birlikte kullanıldığında serotonin sendromuna neden olabileceği bildirilmektedir (Frank, 2008).

2.3. Stresten Korunma Yolları

Stres etkenleri, bireyin zorlandığı iç ya da dış, akut ya da kronik etkiler veya olaylar olarak tanımlanmaktadır. Kişi, stresör bir durum ile karşılaştığında farklı yanıt mekanizmaları ile adaptasyon sürecini başlatmaktadır. Bu mekanizmaların en önemlilerinden birisi strese özgül olmayan psikofizyolojik yanıtlardır (Hamilton depresyon ölçeğinde puanın yükselmesi, kandaki epinefrin düzeyinin artması gibi). Memeliler, bir tehlike durumunda bedenlerini yoğun fiziksel aktivite için ayarlayan savaş ya da kaç diye isimlendirebilecek bir dizi fizyolojik refleks geliştirmişlerdir (Harburg ve ark., 1973). Epinefrin, norepinefrin ve kortikosteroid düzeylerindeki değişikliklere bağlı gelişen uyarı karşısında kalp kasının kasılma kapasitesi, kalp atım hızı ve kan basıncında artış yanında arterlerin tonusunda da değişiklikler oluşmakta ve bu durumlar iskelet kaslarına kan akışının artmasına neden olmaktadır. Stres durumunda artan hareketlilik için gereken enerjinin sağlanmasında kana salınan lipid ve trigliseridler kullanılmaktadır. Yine stres ortamında salınan norepinefrin trombosit agregasyonunu arttırmakta ve yaralanmalara karşı bedeni hazırlıklı hale getirmektedir. Uzamış stres bedende kalıcı hasarlara neden olabileceğinden dolayı kişinin sağlığı tehdit altına girmektedir. Örneğin norepinefrin, epinefrin ve kortizol kardiyovasküler hastalıklarda da etkin rol oynamaktadır. Kalp atım hızında fizyolojik artış yatkın bireyler de patolojik aritmilere, arter tonusundaki değişimler koroner arter spazmına, pozitif inotropik etkiler tansiyon yükselmelerine ve kalıcı hipertansiyona, artmış lipidler hiperlipidemiye yol açabilmektedir (Vaillant ve ark., 1988). Dolayısı ile stres ile baş edebilmek, ruhsal ve bedensel sağlığımızı koruyabilmenin ön koşuludur.

Stresör durum ile karşılaştığında verilen cevabın bir kısmı da bireyin santral sinir sisteminin stresör durumu nasıl algılayıp başa çıkması olayıdır (hezeyanların oluşması gibi). Emosyonel çatışma ve bunaltı durumundan kurtulmak için birey, bilinç dışı ruhsal

süreçlere başvurmaktadır. Travmatik bir olay karşısında sosyal ortamdan destek arama, neler olabileceğini öngörme, bilgi toplama, ne yapacağını planlama ve uyum sağlamaya yönelik bilinç dışı mekanizmaları -ki bunlara savunma düzenekleri diye adlandırılır- kullanmaya yönelmektedir. Birey savunma sistemlerini kullanıp hem dış hem de iç gerçekliği algılayarak dürtülerini ve arzularını bastırmakta, savunmaları yetersiz kaldığında ise “stres altında olduğunu” hissetmektedir (Beck, 2001).

Stres ile başa çıkmak için, strese verilen yanıtları bilmek önemli bir durumdur. Strese karşı kognitif, efektif, davranışsal ve bedensel tepkiler oluşmaktadır. Efektif tepkilerin arasında huzursuzluk, üzüntü, öfke, kaygı, gerginlik, ümitsizlik ve ağlama; kognitif tepkiler olarak yoğunlaşma güçlüğü, bellek sorunları, kararsızlık, obsesyonlar ve fobiler ortaya çıkmaktadır. Davranışsal tepkiler arasında saldırganlık, kaçınma, aşırı yeme, alkol-madde tüketimi, bedensel sorunlarla aşırı uğraş bulunmaktadır. Bedensel tepkiler ise sözü edilen fizyolojik tepkilere paralel olarak oluşan çarpıntı, sırt-göğüs ağrısı, tansiyon artışı, baş ağrıları, kas gerginliği, uyuşma ve karıncalanmalar, titreme, terleme, sık idrar yapma, nefes darlığı, baş dönmesi, bayılma, tik gibi tepkilerden oluşmaktadır. Bu nedenle, stresle başa çıkmada, stresin duygu, davranış, düşünce ve bedensel bileşenlerinin hedeflenmesi gerekmektedir. Ruhsal gerginliğin artmasıyla beraber, bedensel tepkiler de artmakta, bedensel tepkilere bağlı olarak ruhsal gerginliğin daha da artmasıyla bir kısır döngü içerisine girildiği görülmektedir (Wells-Federman ve ark., 2001).

Stresle başa çıkmak için öncelikli olarak bireye zararlı tepkilerin tespit edilmesi ve bu tepkilerin bireyde nelere sebebiyet vereceğinin farkında olunması gerekmektedir. Stresle başa çıkma yöntemleri, bireyin bu zararlı tepkilerini değiştirebilmesini sağlayacak ve bireyde özgül beceriler kazandırarak stresi azaltmayı hedeflemektedir (Gaab ve ark., 2003).

2.4. Stresten Korunmada Antioksidan Tedavi Yaklaşımları

Organizmada reaktif oksijen türlerinin negatif etkilerine karşı efektif koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Organizmadaki bu mekanizmalardan bazıları serbest radikal oluşumunu engellerken, bazıları ise oluşmuş olan serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemektedir. Bu görevleri yerine getiren maddelerin tamamı antioksidan maddeler

olarak adlandırılır. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasında denge korunmadığı zaman hücre hasarı ve de hücre ölümüyle sonuçlanan birçok patolojik durum ortaya çıkmaktadır (Altınışik, 2012). Antioksidan olarak adlandırılan maddeler, oluşmuş olan serbest radikalleri toplayıp kararlı hale getirmek için zincir kırıcı etkileriyle, serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurarak, baskılayıcı etkileriyle reaksiyon hızını azaltarak, onarıcı etkileriyle biyolojik moleküllerdeki hasarı onararak, organizmadaki antioksidan enzimlerle beraber enzimatik olmayan antioksidanların sentezini artırarak etki göstermektedirler (Dündar ve Aslan, 2000).

Stres ile yakından ilişkili hormonlar, strese bağlı olarak oksijen radikallerinin oluşumunu indükleyen formlara dönüşmektedirler. Bu dönüşümde vücuttaki oksidan/antioksidan dengesinin sekteye uğramasına, antioksidan mekanizmaların yok olmasına ve sonuç olarak hücreye ve dokuya zarar veren radikal etkinliğinin artmasına bağlı olarak hücre zedelenmesi ve de hücre ölümüne neden olmaktadır. Böylece stresten kaynaklanan oksidan/antioksidan mekanizması ve aşırı fizyolojik durumun korunması için çeşitli antioksidan maddeler kullanılmaktadır.

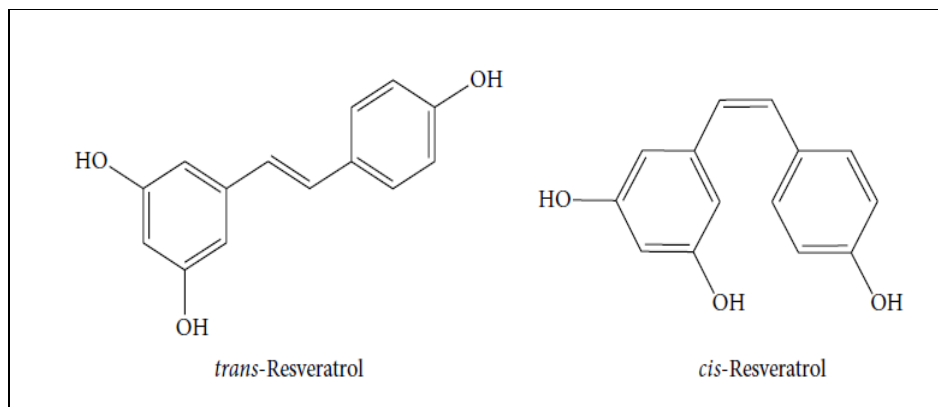
Antioksidan maddeler, endojen ve eksojen maddeler olarak ikiye ayrılır. Endojen antioksidanlar; enzim yapısında olanlar ve enzim yapısında olmayanlar olarak ayrılmaktadır. Enzim yapısında olanlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimler iken; enzim yapısında olmayan antioksidanlara ise glutatyon, albümin, hemoglobin, melatonin, ürik asit, bilirübin, koenzim Q10 gibi farklı yapılar örnek olarak gösterilmektedir. Eksojen kaynaklı antioksidanlar sınıfında; vitamin E, vitamin C, β -karoten, folik asit veya resveratrol sayılabilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1990).

Stres tedavisinde antioksidan madde içeren bitkiler önem arz etmektedir. Antioksidan tedaviler birçok hastalıklarda kullanıldığı gibi anksiyete tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu bitkiler; kava kava (*Piper methysticum*), kedi otu (*Valeriana officinalis*), passiflora (*Passiflora incarnata*), şerbetçi out (hops), Oğul out (*Melissa officinalis*, lemon balm) ve Alman papatyası (*German chamomile*) bunlardan bir kaçıdır. Örneğin kava kava bitkisi etken maddde olarak kavapiron ya da kavalakton içermektedir. Yapılan çalışmalarda bu etken maddelerin, beyinde GABA (Gamma-aminobütirik asit)

bağlayan bölgeyi etkilediği bildirilmektedir (Lehman ve ark., 1997; Volz ve Kieser, 1997).

2.4.1. Resveratrol

Polifenol antioksidan olan resveratrol kimyasalı en fazla siyah üzüm çekirdeğinin kabuk kısmında bulunur. Siyah üzüm meyvesinin aşırı sıcak veya soğuk ortam şartlarına, kanser yapıcı unsurlara ya da mantar enfeksiyonlarına karşı oluşturduğu bir maddedir. Fitoaleksin; bitkilerin herhangi bir dış stres veya patojenik (fungal) atak sonucu ürettikleri antibiyotiktir (Langcake ve Pryce, 1977; Gerogiannaki-Christopoulou ve ark., 2006). Resveratrol, glikozit ve polimerleri içeren bir moleküler ailesinin esas ögesi olup başlıca üzüm olmak üzere, yer fıstığı, ahududu, erik, dut, böğürtlen gibi sebze ve meyvelerde ve kırmızı şarapta yüksek oranda bulunmaktadır (Fremont, 2000; Dogan, 2005). Patojen saldırısı, iklim değişiklikleri, ağır metaller, ozon, hava kirliliği ve abiyotik stres faktörleri resveratrol sentezini arttırmaktadır (Ather ve ark., 2007). Resveratrolün keşfi ve ilk çalışmaları 1976'da Langcake ve Pryce araştırmacıları aracılığıyla asma yaprağında (*Vitis Vinifera*) keşfedilmiştir (Soleas ve ark., 1997; Pervaiz, 2003). Daha sonraki çalışmalarda Japonya'da 'Kojo-kon' olarak bilinen tıbbi bitkinin (*Polygonum Cuspidatum*) köklerinde resveratrol bol miktarda bulunmuştur (Pervaiz, 2003). Resveratrol şarapta ise ilk kez 1992' de Sieman ve Creasy tarafından keşfedilmiştir (Soleas ve ark., 1997).



Şekil 4. Resveratrolün kimyasal yapısı (Karabulut, 2008).

2.4.1.1. Resveratrolün etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar resveratrolün organizmada antioksidan özelliği ile yararlı etkiler gösterdiği ve bazı metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (Frojdo ve ark., 2008). Yapılan çalışmalar resveratrolün strese direncini artırdığını ve mayadan omurgalılara birçok organizmanın yaşam süresini uzatarak kanser, kardiyovasküler hastalıklar için vazodilatör (Bertelli ve ark., 1996; Fremont, 2000; Hung ve ark., 2000), antihiperlipidemik, antiinflamatuvar, antiagregan, antioksidan (Frankel ve ark., 1993; Wang ve ark., 2000; Olas ve ark., 2002; Bode ve Dong, 2004) etkileri olduğunu göstermektedir. Resveratrolün sıçanlarda stresle indüklenen depresif benzeri semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (Acerson ve ark., 2013; Ge ve ark., 2013; Ogle ve ark., 2013) ve daha yüksek dozlarda, farelerde hipokampusta ve kortekste biyojenik aminlerde artışa neden olduğu görülmüştür (Xu ve ark., 2010).

Resveratrolün yaşam ömrünü artırıcı etkisini saptamaya yönelik yapılan çalışmalara göre, resveratrolün alınan düzeyine bağlı olarak, resveratrolün; meyve sineklerinde, mayalarda, iplik kurtlarında, bazı balık türlerinde ve şişman farelerde yaşam süresini sırasıyla; %29, %70, %50, %31 ve %24'e varan oranlarda artırdığı görülmüştür (Baur ve ark., 2006; Howitz ve ark., 2003). Resveratrol, aynı zamanda trombositlerin lipopolisakkarit ve trombin ikazıyla oluşan serbest radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerini de azaltmaktadır (Huang ve ark., 2001). İskemi öncesinde uzun dönem ve kısa dönem uygulanan resveratrolün hemodinamik yönünden kalbi koruyucu etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada (İkizler ve ark., 2003); antioksidan özelliğe sahip resveratrolün oksidatif stresi önleyerek iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu etkiler oluşturduğu, iskemi öncesi uygulanan resveratrol ile oluşan etkinin daha da çok belirgin bir şekilde ortaya çıktığı bildirilmektedir.

2.4.1.2. Resveratrolün farmakokinetiği

Resveratrol düşük biyoyararlanıma sahip olup, sağlıklı bireylerce alındığında plazmadaki maksimum pik aralığına 30-60 dk arasında ulaştığı (Walle ve ark., 2004) başka bir çalışmada ise oral olarak verilen resveratrolün 10 dk da plazmada en yüksek seviyeye ulaştığı ve 60 dk da, konsantrasyonunun 1/10 oranına kadar azaldığı (De Lorgeril ve ark., 2002; Atochin ve ark., 2007) bildirilmiştir. Sıçan çalışmasında uygulanan

resveratrol plazmada ve böbrekte 60 dk da, karaciğerde 30 dk da, kalpte 120 dk da en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır (Bertelli ve ark., 1996).

Resveratrolün suda çözünürlüğü düşüktür. Bundan dolayı konjugatlarına dönüşmektedir. Hidrofilik konjugatlar, resveratrolün kana geçişini, vücutta dağılımını ve vücuttan atılımını sağlamaktadır. Ve de plazmada yüksek konsantrasyonda kalmasını sağlamaktadır. Resveratrol, karaciğer hücrelerine pasif ve taşıyıcı olmak üzere iki aşamalı olarak girmektedir. Taşıyıcı olarak lipoproteinlere ve albümine bağlanmaktadır. Nitekim, 5 µM resveratrol inkübasyonu ile yapılan deneylerde, 24 saat sonra proteinlere bağlandığı ve albuminle etkileştiği spektrofotometrik analizlerle de bildirilmiştir (Jannin ve ark., 2004).

Sistemik dolaşıma giren resveratrolün karaciğer mikrozomlarında %80 oranında konjugasyona uğradığı ve bunun da büyük çoğunluğunun glukuronik konjugatı olduğu bildirilmektedir (Andlauer ark., 1999; Aumont ve ark., 2001).). Büyük oranda idrar yolu ile atılan resveratrolün emilimi ve dokulara taşınması çok çabuk olmaktadır (Bertelli ve ark., 1996). Resveratrolün karaciğer, böbrek; kalp ve midede biriktiği, metabolitlerinin de etkili olduğu ve diğer aktif polifenolik bileşikler ile sinerjik etkiye sahip olduğu (Goldberg ve ark., 2003; Bradamante ve ark., 2004; Meng ve ark., 2004; Baur ve Sinclair, 2006) bildirilmiştir. İnsanlar üzerinde yaptığı çalışma sonucunda resveratrolün yüksek oranda emildiğini, hızlı ve etkin bir biçimde metabolize olduğunu bildirilmektedir (Walle ve ark., 2004).

2.5. Deneysel Stres Modelleri

Hayvanlarda deneysel stres modeli; akut ve kronik stres modeli olarak 2 ye ayrılmaktadır (Gencer, 2014). Zorunlu yüzdürme, kuyruktan asma, öğrenilmiş çaresizlik modeli, yükseltilmiş artı labirenti testi ve sıcaklık stresi testi gibi uygulamalar, akut deneysel stres modeli oluşturmak için kullanılabilir (Çamçı, 2016). Sosyal yenilgi, kronik kısıtlanma ve kronik değişken stres modeli gibi uygulamalar ile deneysel kronik stres modelleri oluşturulabilir. Kronik stresi ile akut stres kıyasladığımızda, kronik stresin olumsuz etkilerinin insan sağlığı üzerinde daha fazla olduğu yapılan farklı uygulamalarda gösterilmektedir (Selye, 1956; Endo ve Shiraki, 2000).

2.5.1. Anneden ayırma (Anne yoksunluğu)

Anneden ayırma psikososyal stres modellerindedir. Yaşamın erken evrelerinde karşılaşılan anneden ayırma stres modeli deney hayvanlarında 1-21. günler arasında olmak üzere her gün 3 saat boyunca ya da emzirme dönemi sırasında anneden bir kez 24 saat boyunca ayırma şeklinde uygulanmaktadır. Anne yoksunluğu modelinin avantajları ergenlik ve erişkin evrelerde, etkilerinin gözlemlenebilmesi, bu dönemdeki davranış ile nörobiyolojik belirtilerinin gözlemlenebilmesidir. Sıçanlarda doğumdan sonraki 4-14. günlerde HPA eksen etkinliği tipik olarak en az seviyededir. Bu evre, 'strese düşük yanıt dönemi' diye isimlendirilir. Bu evrede, uygumanın farklı zamanlarda yapılması yani uygulamanın öncesinde ya da sonrasında yapılması birbirinden farklı stres yanıtlarının oluşması söz konusu olabilmektedir (Nakamura ve ark., 2011).

2.5.2. Kalabalık ortamda barındırma

Kalabalık ortamda barındırma modeli psikososyal stres sınıfına girmektedir. Bu modelde kemirgenler cinsiyet farkı göstermektedir. Stres yanıtı erkeklere oranla dişilerde daha yavaş bir şekilde geliştiği, stres yanıtı dişilerde daha yavaş seviyelerde olduğu, yapılan uygulamalarda dişilerin kalabalık ortamlara daha kısa bir sürede uyum sağladığı belirtilmektedir (Brown ve ark., 1995). Sosyolojik çalışmalarda da belirtildiği üzere insanlar ile hayvanların birbirine benzer sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (Baum ve ark., 1976).

2.5.3. İzolasyon

İzolasyon sosyal stres oluşturmak amacıyla uygulanan modellerdendir. Bu modelde deney hayvanı diğer deney hayvanlarıyla aynı koşullarda olmak üzere farklı bir odada barındırılmakta ve böylelikle amaç diğer hayvanlarla sosyal iletişimin koparılmasıdır (Fritzsche ve ark., 2000; Palanza ve ark., 2001). Bu modelde deney hayvanı psikolojik olarak etkilenmektedir. İnsanlar arasında çevreden etkilenme kişiden kişiye ve cinsiyete göre değişebilmekte iken diğer canlıların tepkileri türler ve cinsler arasında değişiklik gösterebilmektedir. (Palanza ve ark., 2001).

2.5.4. Ayak tabanından elektroşok uygulaması

Deney hayvanlarından uygulanan bu model, hayvanın yerleştirildiği yere ayak tabanına farklı protokollerde ve farklı voltajlarda elektrik iletimi olan bir metal ızgara üzerinden elektroşok uygulama şeklindedir. Bu model daha çok fare ve sıçanlarda uygulanmaktadır. Deney hayvanının bırakıldığı düzenerden hareket edemeyeceği bir şekilde sabit tutulup dışarıdan gözlemlenecek şekilde olmalı ve ortamın deney hayvanının kendi ortamı gibi hissedeceği şekilde tasarlanmalıdır. (Marchlewska-Koj ve ark., 1994; Anderson ve ark., 1996). Hayvanlarda değişik sürelerde uygulanan elektroşokun stres mekanizmasını aktive ederek plazma ACTH ve kortikosteron seviyelerini arttırdığı, deneklerin vücut ağırlığında azalmanın tespit edildiği (Anderson ve ark., 1996) ve motor aktivitede değişikliklere sebebiyet verildiği belirtilmektedir (Endo ve Shiraki, 2000).

2.5.5. Formalin enjeksiyonu

Genel olarak %1'lik veya %4'lük formalin çözeltilerinin derialtına uygulamasıyla oluşan stres modellerindedir. Derialtına formalin uygulanması ciddi bir şekilde ağrıya ve doku hasarına sebebiyet vermektedir. % 4'lük formalin kortikosteron seviyelerini immobilizasyon stresi kadar artırırken, %1'lik formalin daha düşük seviyelerde kortikosteron artışına sebebiyet vermektedir. Uygulamalarının ikisi de ACTH düzeylerini arttırmaktadır. Hipotalamusta yapılan ölçümlerde paraventriküler çekirdekte norepinefrin seviyelerinin normale kıyasla arttığı da belirtilmektedir (Pacak ve ark., 1995).

2.5.6. Serum fizyolojik enjeksiyonu

Deney hayvanlarında kontrol grubuna uygulanan bu model fizyolojik bir ağrıya neden olup hayvanda stres mekanizmasını aktive edebilmektedir. Çalışmalarda kontrol grubunda uygulanan enjeksiyondan dolayı plazmada artmış kortikosteron düzeyi saptanmıştır (Raap ve ark., 2000).

2.5.7. İnsülin enjeksiyonu

Hipoglisemi modeli oluşturmak amacıyla damar içine artan dozlarda insülin uygulamasının (0,1, 1 ve 3 IU/kg), deney hayvanının plazmasında kortikosteron düzeylerinde doza bağlı bir artışa sebebiyet verdiği bildirilmektedir (Pacak ve ark., 1995).

2.5.8. Suya Daldırma

Denekler hafif anestezi altında tahta bir levhaya sabitlendirilir. Anestezi etkisi geçtikten sonra deneklerin başları yukarıda ksifoid çıkıntıya kadar su içinde kalabilecekleri bir halde su dolu bir düzenek içerisine yerleştirilir. Bu şekilde denekler 6 saat tutulurlar (Guo ve ark., 2012). Böylelikle oluşturulan stres modeli, stres kaynaklı gastrik ülser modeli oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır (Tanahashi ve ark., 2016).

2.5.9. Termal Stres

Termal stres soğuk veya sıcak şeklinde uygulamaktadır.

Deney hayvanının soğuk ortamda kafeste tutulması ya da soğuk suda yüzdürülmesi ile oluşturulan bu stres modelinde, bu modele hayvanlar teker teker maruz bırakıldığı gibi hayvanlar bir araya getirilerek de uygulanabilir. Bu deney modelinde uygulama farklılıkları ile stres etkisi değişkendir. +40 C'de kafeste hayvanı tek bırakma ya da soğuk su ortamında yüzdürme, deneklerin bir arada bulunmalarına göre daha iyi bir stres geliştirme yöntemidir (Young, 1981; Stepanov ve ark., 1991). Yapılan bir çalışmada, fare olarak BALB/c türlerinde bir kere +40 C'de kafes ortamında 4 saat süresince uygulanan akut soğuk stresin; kan kortikosteron, adrenalinn ve noradrenalin seviyesini kontrole oranla anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (Sesti-Costa ve ark., 2010). Erişkin sıçanların kısa süreli (5 dakika) soğuk suda yüzmeye zorlandıkları akut stres ve bu modelin ardışık 4 gün, günde 2 kere uygulanması ile oluşturulan kronik stres modellerinde CRF ekstrapotalamik kaynağı olan ovaryumda immünoreaktif CRF düzeylerinin arttığı bulunmuştur (Stepanov ve ark., 1991; Nappi ve ark., 1996).

Soğuk stresin yanısıra sıcak stresi de fiziksel stres modelleri arasında yer almaktadır. Bu modelde hayvanlar özellikle sıcak ortamda (30 °C üstü) tutulmakta veya bu deneyler yaz aylarında yapılmaktadır. Bir stres ajanı olarak sıcaklık, farklı yolları kullanarak proopiomelanokortin (POMC) ile onun türevlerini (CRF ve ACTH-adrenalsteroid ekseni) etkiler (Moberg ve ark., 2000). Dış ortam sıcaklığındaki artışın yanısıra vücut sıcaklığındaki artış da strese neden olmaktadır. Vücut sıcaklığındaki artış, özellikle eskiden beri patojenik uyaranlara karşı bir sağaltım yöntemi olarak kullanılmaktadır (Mackowiak, 1998).

2.5.10. İmmobilizasyon (Hareketsizlik)

İmmobilizasyon diye adlandırılan hareketsizlik yöntemi, tek başına uygulanabildiği gibi diğer stres modelleriyle birlikte uygulanabilen fiziksel ve sosyal bir stres modelidir. Uygulama biçimi açısından kolay olduğu ve stres sistemini hızla aktive ettiği için en sık uygulanan stres modellerinden biridir (Bowman ve ark., 2001; Hatanaka ve ark., 2001). Bu modelde deney hayvanı, rahatlıkla hareket edemeyeceği ve su ile besinin sınırlı tutulacağı belli bir süre restrainer ismiyle adlandırılan kısıtlayıcı denilen alette tutulmalıdır. Deney sırasında deney hayvanının gereksinimi kadar havayı alabilmesi için sabitleyici üzerinde deliklerin bulunması önemlidir.

Bowman ve ark. (2001), farklı protokoller uygulayarak oluşturdukları çalışmalarda, 21 veya 28 gün boyunca 6 saat hareketsizlik stresine maruz bırakılan sıçanlarda; birinci, yedinci, ondördüncü ve yirmibirinci günlerde ölçülen plazma kortikosteron düzeyini, kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Plazmadaki yükselen kortikosteron düzeyi, stres protokolü bitimini takiben 15 gün sonra normal seviyesine dönmüştür. Pacak ve ark. (1995), sıçanlarda farklı stres modelleri uygulayarak yaptıkları çalışmada, hareketsizlik stresi modelinin hipotalamusta yapılan ölçümlerde paraventriküler çekirdekte NE düzeylerini, plazmada yapılan ölçümlerde de ACTH ve kortikosteron düzeylerini en çok arttıran stres modeli olduğunu bulmuşlardır.

2.6. Sıçanlarda Bilişsel ve Lokomotor Yetilerin Değerlendirilme Testleri

Davranışsal araştırmalar genellikle deney hayvanının öğrenme yeteneği, strese verdiği cevaplar ve psikomotor aktivitelerdeki değişikliklerle alakalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde hayvanın kendisi çok önemli bir yere sahiptir. Çünkü deneylerde hayvanın yaşı, cinsiyeti, beden ağırlığı ve kardeş sayıları gibi özellikleri deney sonuçları üzerinde son derece etkilidir.

Sıçanlar sosyal hayvanlardır ve gruplar halinde yaşamlarını sürdürebilirler. Sosyal davranışlar da ses, koku ve duruş gibi iletişimi artıran sebeplerdir. Erkek sıçanlar dişi sıçanlara göre daha saldırgan olmaktadır. Sıçanlara sağlanan ortam onların davranışları üzerinde etki göstermektedir. Aynı cinsten ve yaşta sıçanlar bir arada tutulmaya elverişlidirler. Sıçanları tek tek veya büyük gruplar halinde kafeslere konulması onları

daha saldırgan, anormal davranışlara ve fizyolojik özelliklerinde bazı değişimlere neden olabilmektedir (Poyraz, 2000).

Davranış çalışmalarında sıçanların cinsiyetlerine göre farklı davranışlar sergilediği tespit edilmektedir (Voyer ve ark., 1995). Bilhassa öğrenmenin değerlendirildiği testlerde erkek cinsiyetin daha elverişli olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (Jonasson, 2005). Bu durumun hayvanlardaki hormonal farklılık ve hipokampus gelişimindeki farktan kaynaklandığı tahmin edilmekte ve bu nedenle yapılan bir çok davranış çalışmalarında erkek sıçan tercih edilmektedir (Paganelli ve ark., 2004).

Davranış deneylerinde, sıçanların nöromotor gelişiminin tamamlandığı 80-85. günlerden sonra deneye tabi tutulması uygun görülmektedir (Pereira ve ark., 2007). Çalışmaya başlamadan birkaç gün önce hayvanları çalışma yapılacak alana getirilip ortama alıştırılması sağlanmalıdır. Çalışmanın başından sonuna kadar aynı kişinin çalışmayı yürütmesi ve aynı kıyafetleri giymesi sağlanmalıdır. Aksi takdirde farklı kişilerin çalışmayı yürütmesi, hayvanların farklı davranışlar sergilemesine vesile olacaktır. Sonuç olarak elde edilen verilerde yanlış sonuçların çıkması söz konusu olacaktır. Sıçanların bilişsel ve lokomotor yetilerinin değerlendirilmesinde kullanılan birçok davranış testleri mevcuttur. Bu testler ile sıçanlarda anksiyete, otonom fonksiyonlar, öğrenme, hafıza ve lokomotor aktivite gibi birçok yetinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir (Büyükdereli, 2008).

2.6.1. Deney hayvanlarında oluşturulan anksiyete testi

Farklı durumların neden olduğu içten ya da dıştan sezilen tehlikeye karşı duyulan endişe, tedirginlik ve korku duyusuna anksiyete denir. Anksiyetede nedeni çoğu zaman bilinmeyen ve daima var olan bir endişe hali vardır. Anksiyete duygusu; yaralanma, hastalık ve ölümden kaçış reaksiyonudur. Anksiyete modelleri, anksiyete ve panik davranışların altında yatan etki mekanizmalarını araştırmada olduğu kadar, yeni ilaçların anksiyolitik ve antipanik etkilerinin araştırılmasında da kullanılmaktadır. Literatürde çok çeşitli hayvan anksiyete modeli mevcuttur (Küçük, 2001; Ohl, 2003). Ancak deney hayvanlarında yapılan anksiyete tam olarak insanlardaki anksiyeteyi karşıladığını söylenemez. Her şeye rağmen deney hayvanlarında yapılan anksiyete çalışmaları hayvanların farklı çevre koşulları ile insanlardaki anksiyeteye benzeyen değişiklikler

meydana getirebilmekte ve de ilaçların anksiyolitik/anksiyojenik etkileri bu deneysel modellerle incelenebilmektedir (Kayaalp, 2000).

Sıçanlar bilemedikleri bir alanı araştırırken ortamın aydınlık ve ya karanlık olması onların araştırma davranışlarını etkilemektedir. Sıçanlar karanlık ortamda rahat bir şekilde hareket edebilirken parlak ışıklı ortamlardan ise uzak durmayı tercih etmektedirler. Deneysel sıçanın, ortamın karanlık alanlarında hareket etmesi ve aydınlık alanlarda hareketten sakınması anksiyetenin göstergesi olarak değerlendirilirken, karanlık bölmede kalıp aydınlık bölmeye ilk geçiş süresindeki uzama anksiyetede artışı göstermektedir (Belzung ve ark., 1987). Anksiyete çalışmalarında kullanılmak amacıyla, deney hayvanlarında anksiyete oluşturmak veya oluşturulmuş anksiyete üzerinde çeşitli ilaçların önleyici ya da tedavi edici etkilerini araştırmak amacıyla çeşitli testler geliştirilmiştir (Küçük, 2001; Ohl, 2003).

2.6.2. Anksiyete testi (yükseltilmiş artı labirent)

Yükseltilmiş artı labirent (Elevated plus maze) koşulsuz anksiyeteyi değerlendirmek amacıyla en yaygın kullanılan testlerdendir. Bu test, emosyonel aktiviteyi deneyerek ilaçların veya diğer maddelerin davranışsal, fizyolojik ve farmakolojik etkilerini araştırmak için kullanılmaktadır. Farklı ebatlarda hazırlanarak fare ve sıçanlar için kullanılabilen bu düzenek yerden belirli bir yükseklikte, iki açık ve iki kapalı kolu olan, artı şeklinde bir deney düzeneğinden meydana gelmektedir (Walf ve Frye, 2007).

Testin ana prensibi; yüksekliğin, ışığın ve açık alanın anksiyeteyi arttırdığı esasına dayanmaktadır (Bourin ve ark., 2007). Rodentler doğuştan açık alandan ve yükseklikten korktukları için fare ya da rat labirentin merkezine bırakıldığında genellikle kapalı kolda kalıp açık kola çıkmaktan kaçınırlıdır. Anksiyeteyi değerlendirmek için labirentin merkezine konulan hayvanın açık kollara giriş sayısının toplam kollara giriş sayısına oranı ve açık kolda kalış süresinin toplam deney süresine oranı kullanılmaktadır (Walf ve Frye, 2007). Anksiyolitik ajanların bu iki süreyi artırdığı, anksiyojenik ajanların ise azalttığı bildirilmektedir. Yükseltilmiş artı labirent düzeneğinin Y-maze ve O-maze gibi çeşitleri de mevcuttur (Küçük ve Gölgeci, 2003; Walf ve Frye, 2007).



Şekil 5. Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated plus maze) düzeniği

2.6.3. Rotarod (motor aktivite) testi

Motor koordinasyon ölçümleri için en çok tercih edilen testlerin başında rotarod performans ölçümleri gelmektedir. Rotarod testi; performansı, direnme gücünü, denge ve koordineli hareketleri değerlendirmede kullanılmaktadır (Kaur ve Ling, 2008).



Şekil 6. Rotarod (motor aktivite) testi

Bu testin ana prensibi; sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesidir. Test düzeniği 4 veya daha fazla 38 bölmeyle birbirinden ayrılmış olup, en az 5 cm çapında bir çubuk ve bu çubuğun hızını ayarlayan elektrikle çalışan bir motor sistemi ve çubuğun altına yerleştirilmiş olan bir ızgara sisteminden oluşmaktadır. Her bir disk için ayrı bir dijital sayaç bulunmaktadır. Sıçan cihazın altındaki ızgaranın üstüne düştüğü andan itibaren dijital sayaç otomatik olarak

durmaktadır. Test süresi boyunca deneklerin dönen çubuk üzerinde kalış süresi, cihazın otomatik sayacı ve saniye hassasiyetiyle kaydedilmektedir (Uzbyay ve ark., 2004).

2.6.4. Morris su tankı (morris water maze) testi

Morris su tankı testi, fare ve sıçanlarda hipokampüse bağlı uzamsal öğrenme ve hafıza pekiştirme çalışmalarını değerlendirilmek için tasarlanmış ve bu alanda çok fazla çalışma yapılmaktadır. Bu test 1982 yılında Richard Morris tarafından tasarlanmış olup, günümüzde bilgisayar destekli video kamera sistemi ile uzamsal öğrenme testlerinde en çok kullanılan testlerdendir.

Tankın içindeki su toksik olmayan gıda boyası ile opaklaştırılıp çalışma başlatılır. Su dolu geniş dairesel tankın içerisine yerleştirilmiş bir platformdan dizayn edilen düzeneğin boyutları kullanılan hayvana göre değişmektedir. Fareler için 100-130 cm çapında tank ve 5-10 cm çapında platform tercih edilirken, sıçanlar için ise kullanılan tankın çapı 150-180 cm ve platform çapı 10 cm olarak kullanılmaktadır (Terry, 2009). Su derinliği, deney süresince platformdaki su yüzeyinin 2 cm altında kalacak şekilde ayarlanmalıdır. Hayvanlarda stres oluşmaması için gereken su sıcaklığı 26 ± 2 °C olarak ayarlanmalıdır (Morris ve ark., 1982; Tuzcu ve Baydaş, 2006). Su tankı hayali olarak dört eşit parçaya bölünür ve bu parçalardan herhangi birisinin ortasına gelecek şekilde platform yerleştirilmelidir. Opaklaştırılmış ve seviyenin 2 cm altındaki suda platformun yerini öğrenmek, kavramsal “ilişkili-fikir yürüterek” kognitif stratejiyi kullanmayı gerektirmektedir. Morris su tankı, deneğin çevreyi tanıyabilmesini sağlayacak şekilde çok sayıda renkli kartonlar, geometrik şekiller gibi görsel ipuçlarının bulunduğu bir odada kurulmalıdır. Araştırmacının ve bekletilen diğer deneklerin arkasında saklanabilecekleri siyah bir perde tercih edilmelidir. Bütün deneklere aynı uygulayıcı tarafından deneme yapılmalıdır (Terry, 2009; Uysal ve ark., 2010). Deneklerin yüzme performansları tepedeki kamera sistemi ile takip edilerek, hayvanların platformu bulma süreleri, aldıkları yol ve platformun olduğu alanda geçirdikleri süre uzamsal öğrenme ölçüsü olarak kullanılabilir (Terry, 2009).



Şekil 7. Morris su tankı düzeneği

Bu çalışmada, kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda fluoksetin ve vortiksetinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme fonksiyonları üzerine etkilerini karşılaştırmanın yanısıra; bu maddeler ile birlikte uygulanan antioksidan etkili resveratrol ile kombinasyonunun sözkonusu fonksiyonlarda olumlu bir değişime neden olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney hayvanları

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Tıp Fakültesi Farmakoloji AD laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından; 29.03.2018 tarih ve 03 sayılı karar gereğince çalışma izni; 30.05.2019 tarih ve 2019/5 sayılı karar ile kesin sonuç onayı alınmıştır. Bu çalışmanın hayvan materyali 200-220 gram canlı ağırlığa sahip 72 adet Wistar albino ırkı erkek ratlardan oluşturuldu. Ratlar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde; 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ' deki odalarda, standart pelet yem ile beslenip, yem ve su alımı serbest bırakılarak, standart kafeslerde barındırıldı.

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

Ketamin hidroklorür.....Ketalar (Pfizer)

Ksilazin hidroklorür.....Rompun (Bayer)

Fluoksetin hidroklorür.....Prozac (Lilly)

Vortioksetin hidrobromür.....Brintellix (Lundbeck)

Resveratrol.....Sigma, R5010

Dimetilsülfoksit (DMSO).....Sigma, D2650

Siyah renk gıda boyası (nontoksik).....KRK Gıda

3.1.3. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

Morris su tankı.....Commat

Yükseltmiş artı labirent düzeneği.....Commat

Videolu takip sistemi (Noldus-Ethovision System).....	Commat
Hassas terazi.....	Precisa (XB220A)
Vorteks.....	VELP (Elektromag M16)
Rotarod cihazı.....	Ugo Basile
Restrainer aleti.....	Commat

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma yeri ve şartları

Bu çalışmada sıçanlara kimyasal maddelerin uygulanması, günlük ilaç uygulanması ve su tüketimi takibi, sıçanlardaki ağırlık değişimi gibi rutin çalışmalar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. Yükseltmiş artı labirenti, rotarod cihazı testi ve Morris su tankı testleri, gerekli donanım ve kayıt sisteminin bulunduğu Van YYÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmanın sonunda oluşan tıbbi atıklar sorumlu personel tarafından diğer atıklardan ayrı olarak ve bekletilmeden özel kırmızı renkli tıbbi atık poşetlerine konularak ve poşetlerin ağzı sıkı bir şekilde kapatılarak Van YYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Atık konteynirine bırakıldı.

3.2.2. Deney gruplarının oluşturulması ve deneyin yapılması

Bu çalışma toplam 30 gün sürdürüldü. Çalışmada toplam 9 grup oluşturuldu.

- 1- Kontrol grubu (n=8):** Sıçanlara herhangi bir girişim ve madde uygulaması yapılmadı,
- 2. Resveratrol ve Vortioksetin çözücüsü DMSO (Westrich ve ark., 2015), (n=8):** Sıçanlara 30 gün boyunca resveratrolü çözme oranında (%10) uygulandı,
- 3- DMSO + kronik immobilizasyon grubu (n=8):** Sıçanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce oral yoldan DMSO (%10) uygulandı,

4. Vortioksetin grubu (n=8): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce vortioksetin günde 10 mg/kg (Westrich ve ark., 2015) oral yolla uygulandı,

5- Fluoksetin grubu (n=8): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce fluoksetin günde 10 mg/kg (Aydın ve ark., 2011) oral yolla uygulandı,

6- Resveratrol (n=8): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce resveratrol günde 100 mg/kg (Roy ve ark., 2011) oral yolla uygulandı,

7. Vortioksetin + Resveratrol grubu (n=8): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce vortioksetin günde 10 mg/kg ve resveratrol günde 100 mg/kg oral yolla uygulandı,

8- Fluoksetin grubu + Resveratrol grubu (n=8): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce fluoksetin günde 10 mg/kg ve resveratrol günde 100 mg/kg oral yolla uygulandı,

9. Vortioksetin + Fluoksetin + Resveratrol grubu (n=8): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 60 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce vortioksetin günde 10 mg/kg, fluoksetin günde 10 mg/kg ve resveratrol günde 100 mg/kg oral yolla uygulandı.

Çalışmanın başlangıcı ile 15. ve 30. günlerinde sıçanlara anksiyete testleri (yükseltilmiş artı labirent testi) ve motor aktivite testleri (rota rod); çalışmanın başlangıç ve sonunda ise öğrenme testleri (Morris su tankı testi) uygulandı (Morris su tankı test süresi 5 gün sürdüğü ve çalışma prosedürüne uymadığı için çalışmanın 15. gününde sözkonusu test yapılmadı).

3.2.3. Kronik immobilizasyon anksiyete modeli

Çalışmada 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. gruplardaki ratlara anksiyete oluşturmak amacıyla kronik immobilizasyon stresi uygulandı. Kronik immobilizasyon stresi, ratların içinde hareket etmelerine olanak vermeyecek boyutlarda olan özel rat immobilize kafesinde her gün 60 dakika tutularak, toplamda 30 gün uygulandı.

Wistar albino cinsi erkek sıçanlarda hareket kısıtlaması sağlamak ve immobilizasyon stresi oluşturmak için kullanılan restrainer isimli alet polietilen malzemeden yapılmış olup rutin uygulamalarda hayvan sabitlemek amacı ile kullanılmaktadır.



Şekil 8: İmmobilizasyon stres oluşturmak için kullanılan ekipman

3.2.4. Yükseltilmiş artı labirent testi (elevated plus maze)

Yükseltilmiş artı labirent testi Van YYÜ Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, deneyin ilk gününde kimyasal maddelerin uygulanmaları henüz yapılmadan önce başlandı. Daha sonra deneyin 15. ve 30.günlerinde testler tekrar edildi. Deneye başlamadan bir kaç saat önce sıçanlar deneyin yapılacağı alana getirildi ve anksiyeteyi minimuma indirmek için sessiz bir ortam ayarlanarak deneye başlandı.

Sıçanlara Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated Plus Maze) uygulandı. Test için iki açık, iki kapalı kol (genişliği 12 cm, uzunluğu 50 cm) ve bunların kesiştiği merkez bölgeden oluşan, yerden yüksekliği 50 cm olan düzenek kullanıldı. Her denek açık kola bakacak şekilde düzeneğin merkezine bırakılarak 5 dakika süresince Noldus Ethno Vision

Tracking System kameralı sisteminde takip edildi. Denemeler arasında düzenek temizlenip dezenfekte edildi. Deneyden sonra her hayvanın düzeneğin açık kollarda kalma zamanları ve açık kollara giriş sayıları istatistiksel olarak analiz edildi.

3.2.5. Motor aktivite testi (rotarod testi)

Rotarod testin esası sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesidir. Çalışmanın ilk aşamasında ratlar 6 rpm hızda cihaz üzerinde düşmeden 3 dk kalacak şekilde eğitildi. 16 rpm disk hızında her hayvana 60 saniyelik 3 deneme yaptırıldı. Bu şekilde total skor üç denemenin toplamı olarak gösterildi (maksimum değer 180 sn). Ratların cihaz üzerine düşmeden kaldıkları süre (saniye) rotarod performansı olarak kabul edildi.

3.2.6. Morris su tankı testi (Morris water maze)

Van YYÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan Morris su tankının çapı 150 cm, platformun çapı 10 cm, su derinliği ise 45 cm'dir. Literatüre göre bu ebatlar sıçan için uygundur (Terry, 2009). Su sıcaklığı termostat yardımıyla 26 ± 2 °C olarak ayarlandı. Deney boyunca gizli platform için temin edilen gıda boyası ile opaklaştırılmış su yüzeyinin 2 cm altında tutuldu.

Bu çalışma Tuzcu ve Baydaş'ın (2006), Morris su tankı deney protokolüne uyarlandı. İlk gün sıçanlar, ortama alışmak için platformsuz Morris su tankında 2 dakika serbest yüzdürüldü. Teste başlamadan önce uzamsal öğrenmede önemli olan, tankın dışında, sıçanın görüş alanında olacak şekilde geometrik şekiller içeren birbirine zıt renkli kartonlar asıldı. Kameralı sisteme bağlı bilgisayar programında su tankı 4 eşit çeyreğe bölündü. Deney boyunca platformun aynı çeyrekte kalmasına dikkat edildi. Sonraki 4 gün boyunca, her sıçana arka arkaya gelen günde dört yüzdürme yaptırılarak platformu bulma süreleri (reaksiyon zamanı) ve platformlu çeyrek alanda geçirdikleri süreler Noldus EthoVision Tracking System cihazında takip edildi.

Her yüzdürmenin maksimum zamanı 90 s olarak belirlendi (Kuhad ve ark., 2008). Denekler, belirlenen süre içinde gizli platformu bulamadıkları zaman araştırmacı tarafından gizli platformu bulmaları sağlandı. Bu durumda reaksiyon zamanı 90 s olarak hesaplandı. Öğrenme ve test fazı sırasında sıçanların çevre ipuçlarını tanımları için gizli

platformda kalma süresi 30 saniye olarak ayarlandı. Ezbere öğrenmeyi önlemek için deney sırasında hayvanlar su içine rastgele seçilen 4 noktadan bırakıldı. Bu 4 başlama noktası her hayvan için aynı olacak şekilde ve aynı sıra ile yapıldı (Morris ve ark., 1982).

Testin beşinci gününde her sıçan 1 dakikalık platformsuz havuzda yüzdürülerek hafıza pekiştirme testi uygulandı. Yüzde olarak ifade edilen sıçanların platformun olduğu çeyrekte geçirdikleri süre hafızanın sağlamaştırma ölçüsü olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama \pm ortalamanın standart sapması ($X \pm SD$) olarak gösterildi. Parametre değerlerinin ortalamaları arasındaki istatistiksel anlamlılık OneWay Analysis of Variance kullanılarak veya Kruskal-Wallis gerçekleştirildi. Karşılaştırmalarda $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin analizleri SPSS (version 22.0 for Windows, SPSS Inc.) istatistik yazılımı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Anksiyete Değerlendirilmesi

Tablo 1. Açık alanda geçirilen süre (sn)

Gruplar	0. gün Ort + Std sapma	15. gün Ort + Std sapma	30. gün Ort + Std sapma
Kontrol grubu	33,99±25,59 C	40,23±3,51 ^{a,a1,a2,a3}	56,56 ±10,28 ^{a,a1,a2,a3,a4,b} C
DMSO	29,63±12,94	17,7±6,52 ^{a,c,a4,a5,a6,a7,a8}	26,40±7,01 ^{a,a5,a6,a7}
DMSO+Stres	30,86±13,43 A,B	2,37±2,26 ^{a1,c,a9,a10,a11,a12,a13,a14} A,C	14,19±5,03 ^{a1,a8,a9,b1,a10,a11} B,C
Vor+Stres	36,31±19,19	45,81±8,68 ^{a4,a9,c1,a15,a16}	33,55±5,81 ^{a2,a8,a12,a13,a14}
Flu+Stres	31,33±19,29 C	48,87±7,82 ^{a5,a10,b,a17,a18} C,B	23,25±5,63 ^{a3,a15,a16,a17} B
Res+Stres	26,14±12,01 A	30,73±5,24 ^{a11,c1,b,c2,a19,a20} A1	52,87±8,12 ^{a5,a9,a12,a15,a18,a19} A,A1
Vor+Res+Stres	37,58±20,55	45,77±10,47 ^{a6,a12,c2,a21,a22}	30,74±6,54 ^{a4,b1,a18,a20,a21}
Flu+Res+Stres	45,89±22,37 B	72,25±10,71 ^{a2,a7,a13,a15,a17,a19,a21} B	58,45±8,33 ^{a6,a10,a13,a16,a20,c}
Vor+Flu+Res+ Stres	34,46±15,22 A,A1	68,1±10,49 ^{a3,a8,a14,a16,a18,a20,a22} A	72,72±10,12 ^{b,a7,a11,a14,a17,a19,a21,c} A1

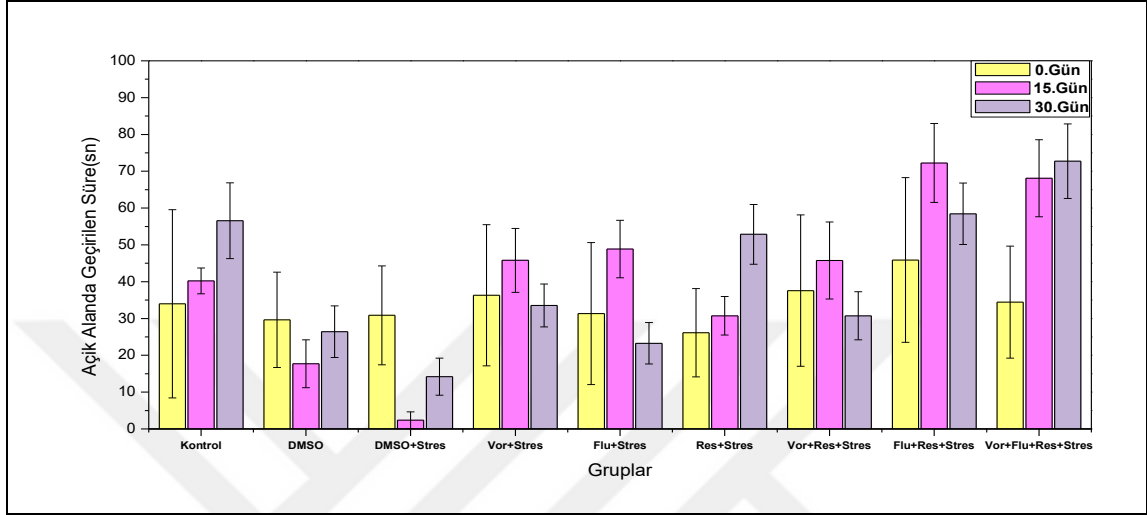
A: p<0.001, **B:** p<0.01, **C:** p<0.05 (Grup içi değerlendirme sonuçları: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

a: p<0.001, **b:** p<0.01, **c:** p<0.05 (Gruplararası değerlendirme: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

Gruplar arası karşılaştırmalar

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık alanda geçirilen süre bakımından 0. gün gruplararası karşılaştırmalarında kontrol grubu ve sadece stres modeli uygulanan gruba göre diğer gruplarda istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı (p>0,05). 15. günde yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda açık alanda geçirilen süre bakımından kontrol grubuna göre DMSO ve sadece stres uygulanan gruplarda anlamlı düzeyde (p<0.001) azalma görülürken; Flu+Res+Stres ve Vor+Flu+Res+Stres uygulanan gruplarda ise anlamlı artış (p<0.001) olduğu belirlendi. Sadece stres modeli oluşturulan gruba göre ise tüm tedavi gruplarında açık alanda geçirilen süre bakımından anlamlı artış (p<0.001) olduğu belirlendi. 30. günde yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda açık alanda geçirilen süre bakımından kontrol grubuna göre DMSO, sadece Stres, Vor+Stres, Flu+Stres, Vor+Res+Stres uygulanan gruplarda anlamlı azalma (p<0.001) görülürken; Vor+Flu+Res+Stres grubunda ise p<0.01 düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi.

Sadece stres modeli uygulanan gruba göre açık alanda geçirilen süre bakımından yapılan karşılaştırmalarda Vor+Stres, Res+Stres, Flu+Res+Stres, Vor+Flu+Res+Stres uygulanan gruplarda $p<0.001$ düzeyinde; Vor+Res+Stres uygulanan gruba göre ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi (Tablo 1, Şekil 9).



Şekil 9. Açık alanda geçirilen süre (sn)

Grup içi karşılaştırmalar

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık alanda geçirilen süre bakımından yapılan grup içi karşılaştırmalarda kontrol grubunda 0. gün ile 30. gün arasında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir artış olduğu belirlendi. DMSO, Vor+Stres ve Vor+Res+Stres modeli uygulanan gruplarda açık alanda geçirilen süre bakımından yapılan grup içi karşılaştırmalarda günler arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$). Sadece stres modeli oluşturulan grupta 0. gün ile 15. gün karşılaştırmalarında $p<0.001$ düzeyinde, 0. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olurken; 15. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir artış olduğu belirlendi. Flu+Stres tedavi grubunda açık alanda geçirilen süre bakımından 0. gün ile 15. gün karşılaştırmalarında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir artış görülürken; 15. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Res+Stres tedavi grubunda açık alanda geçirilen süre bakımından 0. gün ile 30. gün ve 15. gün ile 30. gün arasında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi. Flu+Res+Stres tedavi grubunda açık alanda geçirilen süre bakımından sadece 0. gün ile 15. gün karşılaştırmalarında $p<0.01$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi.

Vor+Flu+Res+Stres tedavi grubunda 0. gün ile 15. gün ve 0. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi (Tablo 1, Şekil 9).

Tablo 2. Açık alana girme sayısı

Gruplar	0. gün Ort + Std sapma	15. gün Ort + Std sapma	30. gün Ort + Std sapma
Kontrol grubu	3,43±2,3 ^c	2,29±0,49 ^{a,a1,b}	2,86±0,69 ^{c,a,b,a1,c1,b1}
DMSO	2,86±1,35 ^{c1} A,C	0,43±0,53 ^{a,a2,a3,a4,b1} A	1,57±0,53 ^{c,b2} C
DMSO+Stres	4,86±3,98 B,B1	0±0 ^{a1,b2,a5,b3,a6,a7,a8} B	0,71±0,49 ^{a,a2,a3} B1
Vor+Stres	6,57±3,78 B,A	1,57±0,53 ^{b2,c,a9} B	1,29±0,49 ^{b,a4,c2} A
Flu+Stres	4,43±3,6 C	2,71±0,76 ^{a2,a5,c1}	1±0,58 ^{a1,a5,b3} C
Res+Stres	5,75±4,5 C,C1	1,5±0,76 ^{b3,c1,b4,a10} C	1,75±0,71 ^{c1,c3} C1
Vor+Res+Stres	5,71±3,99 B	2,86±0,9 ^{a3,a6,c,b4}	1,43±0,53 ^{b1,a6,c4} B
Flu+Res+Stres	9,38±5,1 B,B1	3,63±0,74 ^{b,a4,a7,a9,a10,a11} B	3±0,76 ^{b2,a2,a4,a5,c3,a6} B1
Vor+Flu+Res+Stres	10,86±5,46 ^{c,c1} A,A1	2±0,82 ^{b1,a8,a11} A	2,57±0,98 ^{a3,c2,b3,c4} A1

A: $p<0.001$, **B:** $p<0.01$, **C:** $p<0.05$ (Grup içi değerlendirme sonuçları: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

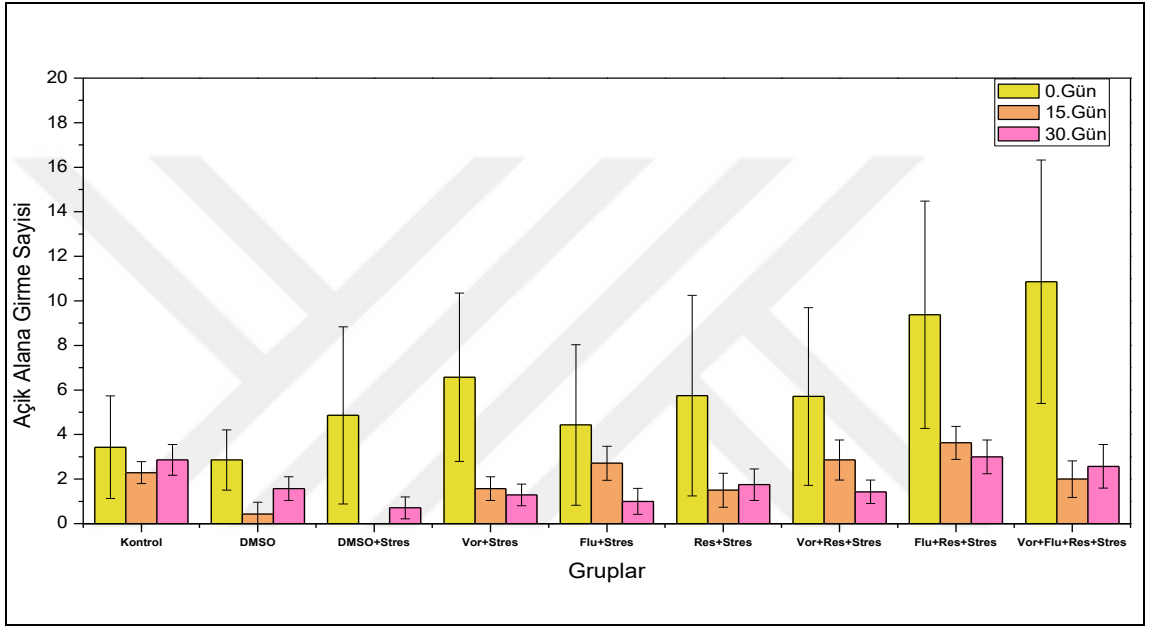
a: $p<0.001$, **b:** $p<0.01$, **c:** $p<0.05$ (Gruplararası değerlendirme: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

Gruplar arası karşılaştırmalar

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık alana giriş sayısı bakımından 0. gün yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda açık alana giriş sayısı bakımından kontrol grubuna göre sadece Vor+Flu+Res+Stres uygulanan grupta $p<0.05$ düzeyinde anlamlı artışın olduğu belirlendi. Sadece stres modeli uygulanan gruba göre ise diğer gruplarda istatistiksel açısından bir farkın olmadığı ($p>0,05$) belirlendi.

15. gün uygulamalarında açık alana giriş sayısı bakımından gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre DMSO ve sadece stres uygulanan gruplarda $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu görülürken; Flu+Res+Stres uygulanan gruba göre ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi. Sadece stres modeli oluşturulan gruba göre Flu+Stres, Vor+Res+Stres, Flu+Res+Stres, Vor+Flu+Res+Stres uygulanan gruplarda $p<0.001$ düzeyinde; Vor+Stres ve Res+Stres gruplarında ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi.

30. gün uygulamalarında açık alana giriş sayısı bakımından gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre DMSO ve Res+Stres uygulanan gruplarda $p<0.05$ düzeyinde, Vor+Stres ve Vor+Res+Stres uygulanan gruplarda $p<0.01$ düzeyinde; sadece stres modeli oluşturulan grup ve Flu+Stres uygulanan gruplarda ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Sadece stres modeli oluşturulan gruba göre Flu+Res+Stres ve Vor+Flu+Res+Stres uygulanan gruplarda $p<0.001$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi (Tablo 2, Şekil 10).



Şekil 10. Açık alana girme sayısı

Grup içi karşılaştırmalar

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık alana giriş sayısı bakımından yapılan grup içi karşılaştırmalarda kontrol grubunda açık alana giriş sayısı bakımından günler arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$). DMSO grubunda 0. gün ile 15. gün karşılaştırmalarında $p<0.001$ düzeyinde; 0. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu belirlendi. Sadece stres modeli oluşturulan grupta 0. gün ile 15. gün ve 0. gün ile 30. gün arasında $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Vor+Stres tedavi grubunda açık alana giriş sayısı bakımından 0. gün ile 15. gün karşılaştırmalarında $p<0.01$ düzeyinde; 0. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Flu+Stres tedavi grubunda açık alana giriş sayısı bakımından sadece 0. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında $p<0.05$

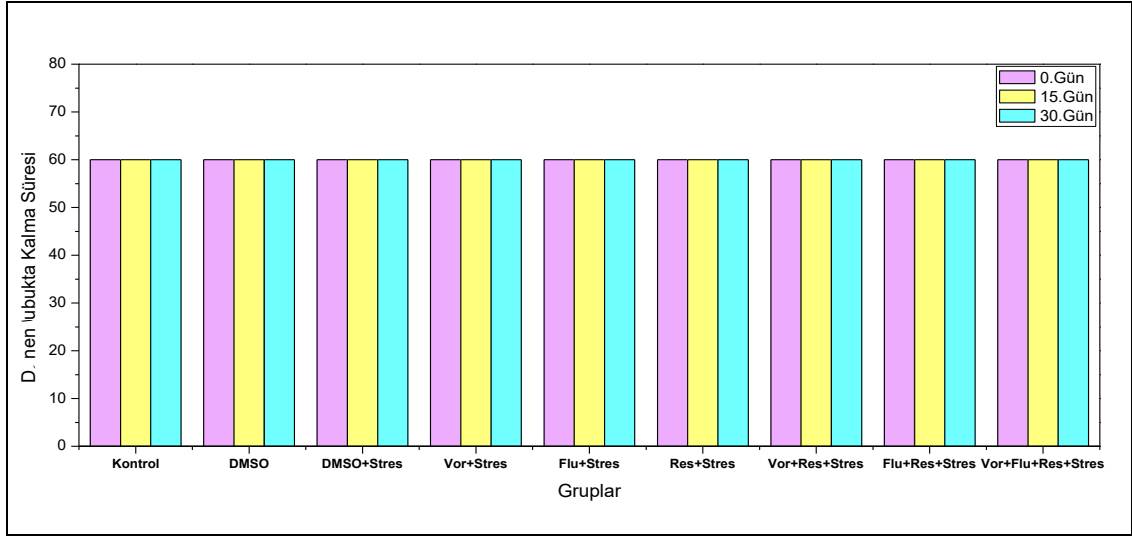
düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Res+Stres tedavi grubunda açık alana giriş sayısı bakımından 0. gün ile 15. gün ve 0. gün ile 30. gün arasında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Vor+Res+Stres tedavi grubunda açık alana giriş sayısı bakımından sadece 0. gün ile 30. gün karşılaştırmalarında $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Flu+Res+Stres tedavi grubunda açık alana giriş sayısı bakımından 0. gün ile 15. gün ve 0. gün ile 30. gün arasında $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Vor+Flu+Res+Stres tedavi grubunda açık alana giriş sayısı bakımından 0. gün ile 15. gün ve 0. gün ile 30. gün arasında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi (Tablo 2, Şekil 10).

4.2. Motor Aktivite Değerlendirilmesi

Tablo 3. Motor aktivite değerlendirilmesi (Dönen çubukta kalma süresi (sn))

Gruplar	0. gün Ort + Std sapma	15. gün Ort + Std sapma	30. gün Ort + Std sapma
Kontrol grubu	60±0	60±0	60±0
DMSO	60±0	60±0	60±0
DMSO+Stres	60±0	60±0	60±0
Vor+Stres	60±0	60±0	60±0
Flu+Stres	60±0	60±0	60±0
Res+Stres	60±0	60±0	60±0
Vor+Res+Stres	60±0	60±0	60±0
Flu+Res+Stres	60±0	60±0	60±0
Vor+Flu+Res+Stres	60±0	60±0	60±0

Bu çalışmada motor aktivite performansını göstermek amacı ile yapılan rotarod testi sonuçlarının gerek grup içi, gerek gruplararası karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 3, Şekil 11).



Şekil 11. Motor aktivite değerlendirilmesi (Dönen çubukta kalma süresi (sn))

4.3. Öğrenme ve Hafıza Performansları

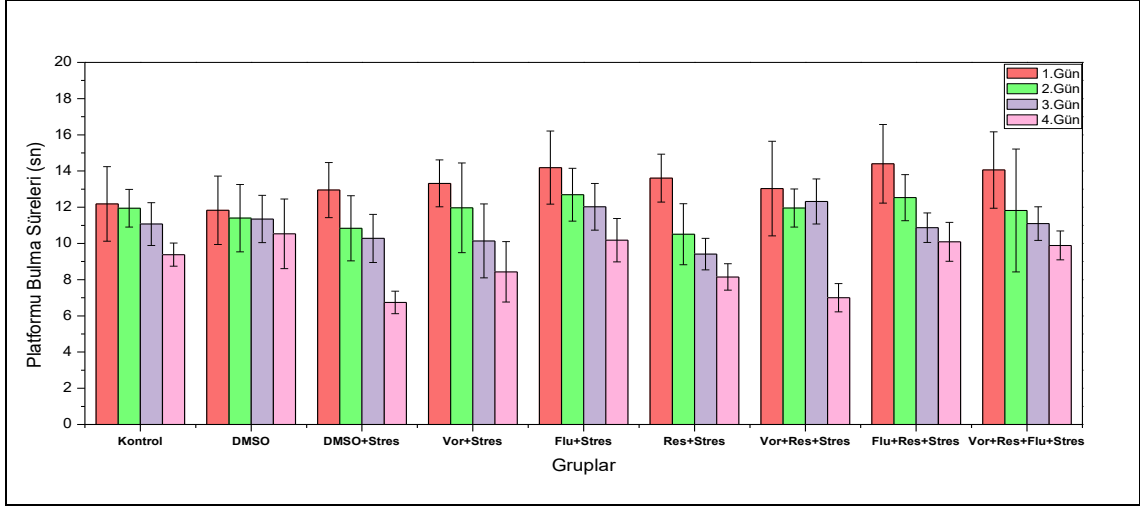
Bu çalışmada, Morris su tankı testi sıçanlara 0. ve 30. günlerde 4 gün süresinde uygulandı. Bu test ile kronik immobilizasyon stresinin öğrenme üzerine olan etkileri incelenerek; vortiooksetin, fluoksetin veya resveratrol tedavileri ile saklı platformu bulma sürelerindeki gruplararası değişiklikler saniye cinsinden değerlendirildi.

Tablo 4. 0. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)

Gruplar	1. gün Ort + Std sapma	2. gün Ort + Std sapma	3. gün Ort + Std sapma	4.Gün Ort+std sapma
Kontrol grubu	12,18±2,06 B	11,95±1,04 B1	11,07±1,18	9,38±0,64 B,B1
DMSO	11,83±1,89	11,4±1,86	11,35±1,31	10,53±1,92
DMSO+Stres	12,95±1,52 C,B,A	10,84±1,8 C,A1	10,28±1,33 B,A2	6,74±0,62 A,A1,A2
Vor+Stres	13,32±1,3 C,A	11,97±2,48 C1	10,14±2,04 C	8,43±1,67 A,C1
Flu+Stres	14,19±2,02 A	12,69±1,46 C	12,02±1,29	10,18±1,2 A,C
Res+Stres	13,61±1,32 A,A1,A2	10,51±1,69 A,B	9,41±0,87 A1	8,15±0,73 A2,B
Vor+Res+Stres	13,03±2,61 A	11,96±1,05 A1	12,32±1,24 A2	7±0,78 A,A1,A2
Flu+Res+Stres	14,4±2,17 A,A1	12,53±1,27 B	10,87±0,81 A	10,09±1,07 A1,B
Vor+Flu+Res+Stres	14,06±2,11 C,B	11,82±3,39	11,10±0,93 C	9,89±0,8 B

A: p<0.001, B: p<0.01, C: p<0.05 (Grup içi değerlendirme sonuçları: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

a: p<0.001, b: p<0.01, c: p<0.05 (Gruplararası değerlendirme: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)



Şekil 12. 0. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)

Tablo 4’te görüldüğü gibi tüm gruptaki sıçanların platformu bulmaları için geçen sürenin deney günlerine göre grup içi karşılaştırmaları yapıldığında, tüm grupta birinci günden dördüncü güne doğru anlamlı azalmaların olduğu gözlemlendi. 0. gün denemeleri madde uygulanmadan yapıldığı için gruplararası karşılaştırmalar da yapılmadı.

0.günde yapılan Morris su tankı denemelerinde platformu bulma süresi bakımından yapılan grup içi karşılaştırmalarda kontrol grubunda 1. gün ile 4. gün arasında ve 2. gün ile 4. gün arasında $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

DMSO grubunda grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sadece stres modeli uygulanan grupta 1. gün ile 2. gün karşılaştırmalarında $p<0.05$ düzeyinde, 1. gün ile 3. gün karşılaştırmalarında $p<0.01$ düzeyinde ve 1. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. 2.gün ile 4. gün karşılaştırmalarında ve 3. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

Vor+Stres grubunda 1. gün ile 3. gün karşılaştırmalarında ve 2. gün ile 4. gün karşılaştırmalarda $p<0.05$ düzeyinde; 1. gün ile 4. gün arasında ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

Flu+Stres grubunda 1. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında $p<0.001$ düzeyinde, 2. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.05$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

Res+Stres grubunda 1.gün ile 2. gün, 1. gün ile 3. gün ve 1. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında $p<0.001$ düzeyinde; 2. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

Vor+Res+Stres grubunda 1. gün ile 4. gün, 2. gün ile 4. gün ve 3. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

Flu+Res+Stres grubunda 1. gün ile 3. gün ve 1. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında $p<0.001$ düzeyinde; 2. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

Vor+Flu+Res+Stres grubunda 1. gün ile 3. gün karşılaştırmalarında $p<0.05$ düzeyinde, 1. gün ile 4. gün karşılaştırmalarında ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi (Tablo 4, Şekil 12).

Tablo 5. 30. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)

Gruplar	1. gün Ort + Std sapma	2. gün Ort + Std sapma	3. gün Ort + Std sapma	4.Gün Ort+std sapma
Kontrol grubu	7,16±1,55 ^{c,a} C,A	6,96±1 ^a A1	5,58±0,54 ^c C,C1	3,75±0,78 ^b A,A1,C1
DMSO	8,67±1,49 ^{a1} A	7,89±0,81 ^b A1	7,17±0,6 ^{c,a,a1} A2	4,16±1,24 ^{b1} A,A1,A2
DMSO+ Stres	6,16±0,53 ^{b,b1,a2} C,A	5,88±0,67 ^{b,b1,b2,a1} A1	5,12±0,85 ^a C,A2	2,27±0,37 ^{b1,c,a,b2,a1} A,A1,A2
Vor+Stres	7,09±0,73 ^{c1,c2,a3} A,A1	6,75±0,7 ^{a2} B,A2	5,01±0,65 ^{a1,c1} A,B,C	3,85±0,89 ^{c,b3} A1,A2,C
Flu+Stres	10,01±1,29 ^{b,c1,c3,c4} B,A,A1	7,96±0,84 ^{b1} B,C,B1	6,49±0,66 ^{c1} A,C	5,67±1 ^{b,a,b3,a2,a3} A1,B1
Res+Stres	6,8±1,14 ^{c3,b2,a4} A	6,53±1 ^{a3} A1	5,88±0,8 A2	3,43±0,64 ^{a2,b4} A,A1,A2
Vor+Res+ Stres	10,01±2,79 ^{c,b1,c2,b2,b3} A,A1	8,07±1,09 ^{b2} A2	6,03±0,92 A	4,29±0,79 ^{b2} A1,A2
Flu+Res+ Stres	13,22±2,3 ^{a,a1,a2,a3,c4,a4,b3,a5} A,A1,A2	9,5±1,49 ^{a,a1,a2,a3,b3} A,A3,A4	5,91±1,35 A1,A3	5,15±0,65 ^{a1,b4,c1} A2,A4
Vor+Flu+ Res+Stres	8,27±1,44 ^{a5} B,A	7,39±0,41 ^{b3} A1	5,77±0,41 B,B1	3,28±1,4 ^{a3,c1} A,A1,B1

A: $p<0.001$, **B:** $p<0.01$, **C:** $p<0.05$ (Grup içi değerlendirme sonuçları: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

a: $p<0.001$, **b:** $p<0.01$, **c:** $p<0.05$ (Gruplararası değerlendirme: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

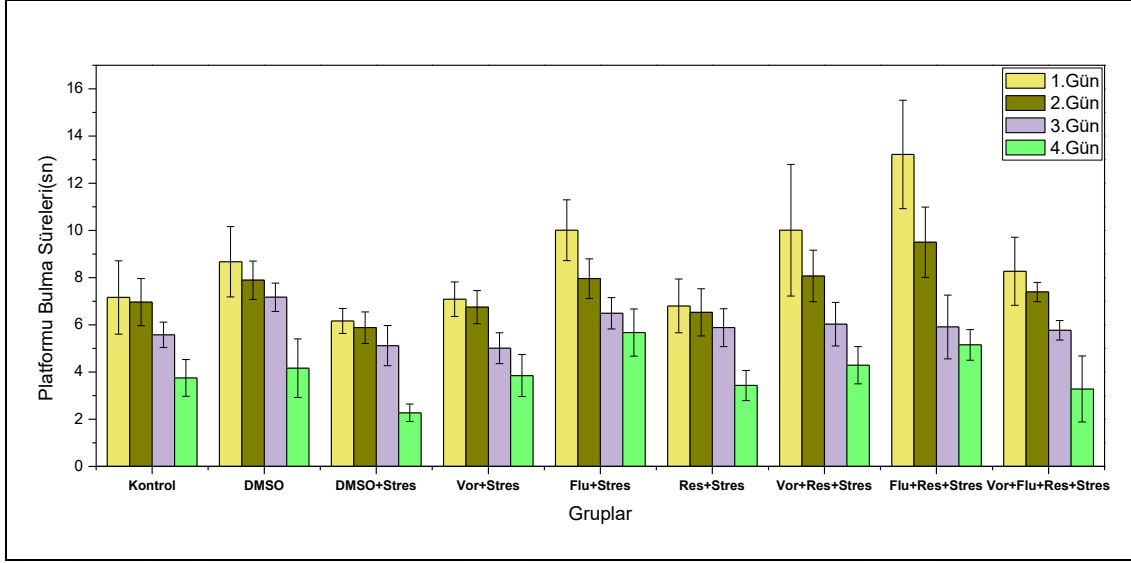
Gruplar arası karşılaştırmalar

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin 1. gününde platformu bulma süresi bakımından yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre Vor+Res+Stres uygulanan grupta $p<0.05$ düzeyinde; Flu+Res+Stres uygulanan grupta ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi. Sadece stres grubuna göre Flu+Stres ve Vor+Res+Stres uygulanan gruplarda $p<0.01$ düzeyinde; Flu+Res+Stres uygulanan grupta ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı bir artış olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin 2. gününde platformu bulma süresi bakımından yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre sadece Flu+Res+Stres uygulanan grupta $p<0.001$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi. Sadece stres modeli uygulanan gruba göre ise Flu+Stres ve Vor+Res+Stres uygulanan gruplarda $p<0.01$ düzeyinde; Flu+Res+Stres uygulanan grupta ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin 3. gününde platformu bulma süresi bakımından yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre sadece DMSO grubunda $p<0.05$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi. Sadece stres modeli uygulanan gruba göre ise tedavi gruplarında platformu bulma süresi bakımından istatistiksel bir fark olmadığı ($p>0,05$) saptandı.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin 4. gününde platformu bulma süresi bakımından yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre sadece Flu+Stres uygulanan grupta $p<0.01$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi. Sadece stres modeli uygulanan gruba göre Vor+Stres uygulanan grupta $p<0.05$ düzeyinde; Flu+Stres, Flu+Res+Stres uygulanan gruplara göre $p<0.001$ düzeyinde ve Vor+Res+Stres uygulanan gruba göre ise $p<0.01$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi (Tablo 5, Şekil 13).



Şekil 13. 30. gün denemelerinde sıçanların platformu bulma süreleri (sn)

Grup içi karşılaştırmalar

30. günden itibaren 4 gün boyunca yapılan Morris su tankı denemelerinde Tablo 5'te görüldüğü gibi tüm gruplardaki sıçanların platformu bulmaları için geçen sürenin deney günlerine göre grup içi karşılaştırmaları yapıldığında, tüm gruplarda birinci günden dördüncü güne doğru anlamlı azalmaların olduğu gözlemlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında kontrol grubunda 1. gün ile 3. günler arasında ve 3.gün ile 4.gün $p<0.05$ düzeyinde; 1. gün ile 4. günler arasında ve 2. gün ile 4. günler arasında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma gösterdi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında DMSO grubunda 1. gün ile 4. gün, 2. gün ile 4. gün ve 3. gün ile 4. günler arasında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında sadece stres modeli oluşturulan grupta 1.gün ile 3. günler arasında $p<0.05$ düzeyinde; 1. gün ile 4. gün, 2. gün ile 4. gün ve 3. gün ile 4. günler arasında ise $p<0.001$ düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında Vor+Stres grubunda 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 4. gün ve 2. gün ile 4. günler arasında

p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. 2. gün ile 3. günler arasında p<0.01 düzeyinde ve 3. gün ile 4. günler arasında ise p<0.05 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında Flu+Stres grubunda 1. gün ile 2. gün ve 2. gün ile 4. günler arasında p<0.01 düzeyinde; 1. gün ile 3. gün ve 1. gün ile 4. günler arasında p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma gösterdi. 2. gün ile 3. günler arasında ise p<0.05 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında Res+Stres grubunda 1. gün ile 4. gün, 2. gün ile 4. gün ve 3. gün ile 4. günler arasında p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında Vor+Res+Stres grubunda 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 4. gün ve 2. gün ile 4. günler arasında p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında Flu+Res+Stres grubunda 1. gün ile 2. gün, 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 4. gün, 2. gün ile 3. gün ve 2. gün ile 4. günler arasında p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinin grup içi karşılaştırmalarında Vor + Flu + Res + Stres grubunda 1. gün ile 3. gün ve 3. gün ile 4. günler arasında p<0.01; 1. gün ile 4. gün ve 2. gün ile 4. günler arasında ise p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi (Tablo 5, Şekil 13).

Tablo 6. Platformlu alanda geçirilen süre (sn)

Gruplar	0. gün Ort + Std sapma	30. gün Ort + Std sapma
Kontrol grubu	17,96±2,78 ^{c,b} B	27,7±3,19 ^{a,c,b} B
DMSO	17,06±4,27 ^{c1} A	28,79±2,08 ^{a1,c1} A
DMSO+Stres	21,1±2,39 ^{c2,a,a1} A	36,31±3,44 ^{a,a1,a2,c2,c3} A

Tablo 6'nın devamı arka sayfadadır.

Tablo 6 (devamı). Platformlu alanda geçirilen süre (sn)

Gruplar	0. gün Ort + Std sapma	30. gün Ort + Std sapma
Vor+Stres	15,19±2,69 ^{c2,c3} A	32,94±2,63 ^c A
Flu+Stres	12,7±3,18 ^{c,a,b1,a2,c4} A	29,44±2,35 ^{a2} A
Res+Stres	19,76±1,81 ^{b1,a3} A	31,93±2,26 A
Vor+Res+Stres	21,04±3,63 ^{c3,a2,a4} A	33,5±2,08 ^{b,c1} A
Flu+Res+Stres	11,57±2,97 ^{b,c1,a1,a3,a4,b2} A	31,15±2,94 ^{c2} A
Vor+Flu+Res+Stres	18,32±3,11 ^{c4,b2} B	30,2±3,75 ^{c3} B

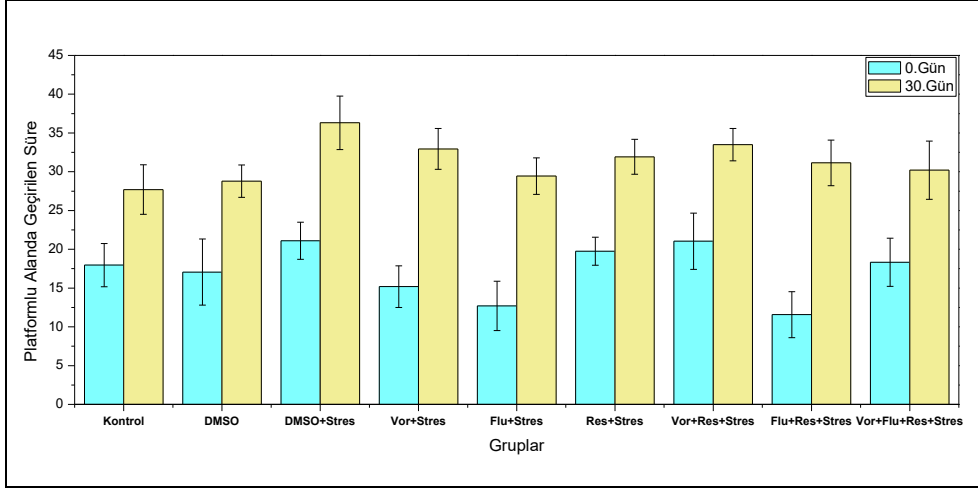
A: p<0.001, **B:** p<0.01, **C:** p<0.05 (Grup içi değerlendirme sonuçları: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

a: p<0.001, **b:** p<0.01, **c:** p<0.05 (Gruplararası değerlendirme: aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

Gruplar arası karşılaştırmalar

0. günde yapılan Morris su tankı denemelerinde, platformlu alanda geçirilen süre bakımından yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre Flu+Stres uygulanan grupta p<0.05 düzeyinde; Flu+Res+Stres uygulanan grupta ise p<0.01 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi. Sadece stres modeli uygulanan gruba göre ise Vor+Stres uygulanan grupta p<0.05 düzeyinde; Flu+Stres ve Flu+Res+Stres uygulanan gruplarda ise p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

30. günde yapılan Morris su tankı denemelerinde, platformlu alanda geçirilen süre bakımından yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuna göre sadece stres modeli uygulanan grupta p<0.001 düzeyinde, Vor+Stres uygulanan grupta p<0.05 ve Vor+Res+Stres uygulanan grupta ise p<0.01 düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi. Sadece stres modeli uygulanan gruba göre ise Flu+Res+Stres ve Vor+Flu+Res+Stres uygulanan gruplarda p<0.05 düzeyinde, Flu+Stres grubunda ise p<0.001 düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi (Tablo 6, Şekil 14).



Şekil 14. Platformlu alanda geçirilen süre (sn)

Grup içi karşılaştırmalar

Morris su tankı denemelerinde, platformlu alanda geçirilen süre bakımından 0 ve 30. günlerde yapılan grup içi karşılaştırmalarda kontrol grubu ve Vor+Flu+Res+Stres uygulanan gruplarda $p < 0.01$ düzeyinde, diğer tüm gruplarda ise $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı artış olduğu belirlendi (Tablo 6, Şekil 14).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Stres, fiziksel, psikolojik veya çevresel uyarımlar yolu ile oluşabilen psikolojik homeostazisi etkileyebilecek bir faktördür. Organizmanın nörodavranışsal yapısını bozarak başta anksiyete bozuklukları olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığa neden olabilmektedir (Masood ve ark., 2002). Yaygın otonom ve merkezi etkilerinin yanında stres, aynı zamanda bir takım emosyonel ve bilişsel işlevleri de bozmaktadır. Bu işlevlerin en çok etkilenenlerinden biri, hipokampusa bağımlı bir öğrenme biçimi olan mekansal bellek iken motor aktivite de en çok etkilenen fonksiyonlardan biridir (Watanebe ve ark., 1992).

Sıçanlarda da, insanlarda olduğu gibi değişik stres koşullarına verilen yanıtlarda bireysel farklılıklar bulunmaktadır. Bu hayvanlarda stres yanıtlarındaki farklılıklar temel alınarak insanlardaki bazı psikopatolojileri taklit eden hayvan modelleri geliştirilmekte ve bunların geçerlilikleri sınanmaktadır (Kabbaj ve ark., 2004; Shumake ve ark., 2005).

Bu çalışmada kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda fluoksetin ve vortiksetinin stres ve strese işaret eden davranış değerlendirmeleri olarak yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen zaman ve açık kola giriş sayısı; motor aktivite ve öğrenme fonksiyonları üzerine etkileri karşılaştırılarak; bu maddelerin resveratrol ile kombinasyonunun söz konusu fonksiyonlarda etkileri incelendi.

Deneysel stres modeli olarak deneklerin hareketlerinin kısıtlanması (immobilizasyon) ile oluşturulan stresin deneklerde anksiyete benzeri etki, depresif davranış, lokomotor aktivite değişiklikleri, ağrı düzeyinde ve beden ağırlığında değişiklikler oluşturduğu; bunların yanı sıra strese yanıt olarak nörokimyasal ve hormonal değişimler oluşturduğu bilinmektedir. Yükseltilmiş artı labirent testi, deney hayvanlarının strese yanıtlarının değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerden birisidir. Oluşturulan immobilizasyon stresinin yükseltilmiş artı labirent testinde açık alanda geçirilen süreyi azalttığı bildirilmektedir (Dhir, 2006; Şahin, 2007).

Kronik stres, sıçanlarda hipokampusun CA3 piramidal nöronlarının apikal dentritlerinde yapısal değişikliklere neden olmaktadır (Watanabe ve ark., 1992; Magarios ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada, sıçanlara 21 gün boyunca günde 6 saat

immobilizasyon stresi uygulanmasının, hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal nöronlarda dendritik atrofiye yol açtığı ve bu bölgedeki nöronların uzamalarını ve dallanmalarını engelleyerek stresi artırdığı gözlemlendiği bildirilmektedir (Luine ve ark., 1994). Kronik strese maruz kalmanın nöron dejenerasyonuna yol açtığı farklı çalışmalarda da sunulmaktadır (Elgh ve ark., 2006; Zunszain ve ark., 2011; Stahl, 2015).

Guilloux ve arkadaşları (2013), vortiooksetinin tekrarlanan dozları uygulandıkça fluoksetine göre daha iyi anksiyolitik etkiler oluşturabileceğini, bu etkinin serotoninin geri alımının engellenmesinden çok; hücre proliferasyonunu artırması, nöronal hücrenin yaşam ömrünü uzatması gibi etkenleri içeren artmış nörogenezden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamaktadır.

Bu çalışmada Şahin (2007) ve Dhir'in (2006) sonuçlarına benzer şekilde immobilizasyon stresi sıçanlarda açık alanda geçirilen süreyi azalttı. Yükseltilmiş artı labirent testinde açık alanda geçirilen süre bakımından 15. ve 30. gün analiz sonuçları gösterdi ki vortiooksetin ve fluoksetin yalnız veya kombinasyon halinde kullanıldığında açık alanda geçirilen süreyi artırmakta, yani anksiyolitik etki göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgular; 15 günlük tedavi sürecinin sonrasında fluoksetinin, 30 günlük tedavi sürecinin sonrasında ise vortiooksetinin daha güçlü anksiyolitik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Her iki ilaç ile birlikte tedavi protokolüne antioksidan etkili resveratrolün eklenmesinin açık alanda geçirilen süreyi anlamlı şekilde artırdığı, dolayısı ile daha güçlü anksiyolitik etki oluştuğu belirlendi. Sonuçlarımız 30 gün boyunca uygulanan immobilizasyon stresinin 15 güne göre daha fazla nöron harabiyetine neden olabileceğini; vortiooksetinin fluoksetine göre daha etkili olmasının sebebinin de bu süreçte gelişmiş olması muhtemel olan nöron harabiyetinde vortiooksetinin nörogenez mekanizmasını aktif hale getirerek nöron rejenerasyonunda fluoksetine göre daha etkili bir rol üstlendiğini düşündürmektedir.

Stresle yakından ilişkili olan hormonlar, strese bağlı olarak oksijen radikallerinin oluşumunu indükleyen formlara dönüşürler. Bu da oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasına, antioksidan mekanizmaların tükenmesine ve sonuçta sitotoksik radikal etkinliğinin artmasına bağlı olarak hücre zedelenmesine ve ölümüne yol açmaktadır. Stresin neden olduğu olumsuz etkilere karşı fizyolojik durumun ve oksidan/antioksidan dengenin korunması için çeşitli antioksidan maddeler kullanılmaktadır (Halliwell, 1990).

Stresin; serbest radikal oluşumuna ve oksidasyona bağlı çeşitli doku hasarlarına neden olduğunun ortaya konulduğu Baraboi (1989), tarafından yapılan bir çalışmada; hareketsizlik stresinin kortikosteron, serotonin, katekolamin gibi stres üzerinde rol oynayan hormonların sentezlenmesini artırdığı; bunun sonucunda da çeşitli organlarda lipid peroksidasyonunu indükleyerek doku hasarı meydana getirdiği bildirilmektedir.

Kronik strese bağlı durumlarda toksik oksijen metabolitlerin üretimi artmakta olup; antioksidan tedavinin bu durumlarda koruyucu olabileceği (Kumar ve ark., 2009); resveratrolün de anksiyolitik özelliği ile (Acerson ve ark., 2013; Ge ve ark., 2013; Wang ve ark., 2013; Liu ve ark., 2014) önemli anksiyolitik ajanlardan olduğu literatür bilgisi olarak sunulmuş idi. Bu çalışmada tedavi protokolüne ilave edilen resveratrol ile anksiyolitik etkide görülen artışın, oksidatif strese bağlı gelişmiş olması muhtemel nöron hasarında resveratrolün antioksidan etkisinin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Serotonerjik sistem, 5-HT reseptörleri vasıtası ile kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynamaktadır. Multimodal antidepresan ilaç olarak geliştirilen Vortioksetin 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptör antagonisti, 5-HT_{1B} reseptörünün kısmi agonisti, 5-HT_{1A} reseptörünün agonisti ve 5-HT taşıyıcı (5-HTT) inhibitörü özelliklere sahiptir. (Mork ve ark., 2013; Guilloux ve ark., 2013). Klinik öncesi çalışmalar, 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptörü antagonist aktivite yanı sıra 5-HT_{1A} reseptörü agonist aktivitesinin hafıza dahil olmak üzere bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla vortioksetin, belleği potansiyel olarak güçlü kılmaktadır (Mork ve ark., 2013). Fluoksetin ise selektif serotonin geri alım inhibitörü grubu bir antidepresandır. Orta derecede kognitif yetmezliği olan hastalarda hafıza eksikliğini düzelttiği, kemirgenler üzerinde yapılan araştırmalarda ise hipokampusta yeni nöron oluşumunu ve nöronların yaşam sürelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bütün bu faktörlerin belleğin konsolidasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (Laura ve ark., 2011). Rocher ve arkadaşları (2004), çalışmalarında kronik SSRI uygulamasının strese bağlı hipokampal değişikliklere neden olarak nöron oluşumunu ve nöronların yaşam süresini olumsuz yönde etkilediğini gösterirken; Çamci (2016) ise kronik immobilizasyon stres modelinde, fluoksetinin antidepresan, anksiyolitik ve antioksidan etkiler gösterdiğini bildirmektedir.

Bu çalışmada öğrenme ve bellek testinin yapıldığı Morris su tankı testi sonuçlarına göre yapılan ardışık 4 günlük analiz sonuçları göstermektedir ki gizli

platformu bulma süresi tüm gruplarda kısaldı. Sonuçlarımıza göre, kronik immobilizasyon stresi sıçanlarda gerek öğrenme yetisini, gerek bellek gelişimini önemli düzeyde artırmaktadır. Kapoor ve arkadaşları (2000), fareler üzerinde yaptıkları çalışmada akut immobilizasyon stresinin asetilkolinesteraz enzim (AChE) aktivitesinde azalmaya neden olduğunu; buna bağlı olarak da artan asetilkolin düzeylerinin kognitif fonksiyonları güçlendirdiğini; kronik maruziyette ise AChE enzim düzeyinin normalleştiği, dolayısıyla kognitif fonksiyonların etkilenmediğini bildirmektedir. Bizim çalışmamızda kronik immobilizasyon stresi oluşturulan sıçanlarda kognitif fonksiyonların güçlendiği görülmektedir ve sonuçlarımız Kapoor ve arkadaşlarının yorumları ile çelişmektedir. Vortioksetin ve fluoksetin tedavisi gizli platformu bulma süresini artırırken; platformsuz alanda geçirilen süreyi de azalttı. Özellikle fluoksetin tedavisi vortioksetine göre gizli platformu bulma süresini daha fazla artırırken; platformsuz alanda geçirilen süreyi de daha fazla azalttı. Sonuçlarımız; Mork ve arkadaşları (2013), Guilloux ve arkadaşları (2013) ve Rocher ve arkadaşları (2004) ile uyumluluk gösterirken; Laura ve arkadaşlarının (2011) sonuçları ile çelişmektedir. Vortioksetin + fluoksetin + resveratrol kombinasyon tedavisi ise öğrenme fonksiyonlarındaki kaybı önledi. Sonuçlarımız göstermektedir ki; vortioksetinin, fluoksetine göre öğrenme - bellek fonksiyonlarındaki olumsuz etkileri daha azdır. Ayrıca; sonuçlarımız, vortioksetin veya fluoksetine bağlı gelişebilecek öğrenme - bellek kayıplarının tedavi protokolüne resveratrol ilavesi ile engellenebileceğini göstermektedir.

Vortioksetinin sıçan modellerinde ve major depresif bozukluğu olan hastalarda bilişsel performansı arttırdığı gösterilmiştir. Vortioksetin sıçan medyal prefrontal kortekste mikrodializ çalışmalarında, asetilkolin ve histamin hücre dışı seviyelerini arttırdığı, sıçan davranış modellerinde içeriksel ve epizodik bellekte iyileşmeler yaptığı gösterilmiştir (Smagin ve ark., 2016). Betry ve arkadaşları (2015) da vortioksetinin kısmen 5-HT₃ reseptör antagonizması yoluyla hızlı hipokampal hücre çoğalması ve kısa süreli epizodik hafızayı arttırdığı dolayısıyla insan bilişsel süreçleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini bildirmektedir. Laura ve ark. (2011) ise çalışmalarında, sağlıklı deney hayvanlarında fluoksetinin nörogenez ve bilişsel fonksiyonlar üzerine kısmen olumlu etkisinin olduğunu; bilginin belleğe depolanmasında ise etkisinin olmadığını bildirmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki; vortioksetin, fluoksetine göre öğrenme - bellek fonksiyonlarında daha olumlu etkilere sahiptir. Vortioksetinin

fluoksetine göre üstünlüğünün serotonin dışında asetilkolin ve histamin gibi birçok farklı nörotransmitter yollarını etkilemesi, yani multimodal etki profiline sahip olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Rotarod testi; performansı, direnme gücünü, denge ve koordineli hareketleri değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. (Ferrante ve ark., 2002; Kurt ve ark, 2002). Bu çalışmada motor aktiviteyi gözlemlemek amacı ile yapılan rotarod testi sonuçlarının gerek grup içi, gerek gruplararası karşılaştırmalarında fark bulunamadı. Bu sonuçlar kronik strese maruz kalmanın motor aktivite üzerine olumsuz etkilerinin olmadığını; ayrıca tedavi ajanlarının da motor aktiviteyi olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular göstermektedir ki; vortiksetin veya fluoksetin tedavisine antioksidan etkili resveratrol ilavesi ile anksiyetenin azaldığı, öğrenme – bellek işlevlerinin ise arttığı belirlendi. Bu sonuçlar immobilizasyon stresinin moleküler temellerinde oksidatif stresin etkili olabileceğini, ilaç tedavisinin yanında antioksidan bir destek tedavisinin olumlu etkileri olabileceğini, bu anlamda da resveratrolün alternatif bir ajan olarak tercih edilebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; vortiksetin + fluoksetin + resveratrol kombinasyonunun, bu ilaçların yalnız uygulanmalarına göre daha iyi anksiyolitik etkiler gösterebileceğini; vortiksetin veya fluoksetine bağlı gelişebilecek öğrenme - bellek kayıplarının tedavi protokolüne resveratrol ilavesi ile engellenebileceğini göstermektedir. Önümüzdeki çalışmalarda sonuçlarımızın moleküler temellerinin aydınlatılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- Acerson MJ, Fabick KM, Wong Y, Blake C, Lephart ED, Andrus MB. A new synthesis of 4'-resveratrol esters and evaluation of the potential for anti-depressant activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23:2941-2944.
- Akiskal HS. Mood disorders: Historical introduction and conceptual overview. *Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry.* 2005;8:1559-1575.
- Alaei AH, Matheson K. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neurosci Biobehav Revs.* 2005;29:525-46.
- Aldwin CM. Stress, coping, and development: An integrative perspective. New York: Guilford Press. 2007;56:876-890.
- Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther.* 2007;113(2):296-320.
- Altınışık M. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. [İnternet]. 18.04.2012 [Erişim tarihi 15 Nisan 2019]. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf>.
- Anderson SM, Saviolakis GA, Bauman RA, Chu KY, Ghosh S, Kant GJ. Effects of Chronic Stress on Food Acquisition, Plasma Hormones, And The Estrous Cycle of Female Rats *Physiol Behav.* 1996;60(1):325-9.
- Andlauer W, Kolb J, Siebert K and Fürst P. Assessment of resveratrol bioavailability in the perfused small intestine of the rat. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;26(2),47-55.
- Anonim [İnternet]. 18.04.2012 [Erişim tarihi 15 Nisan 2019]. <http://www.geocities.ws/cocukhayat/ssri.html>.
- Apfelbach R, Blanchard CD, Blanchard RJ, Hayes RA, McGregor IS. The effects of predator odors in mammalian prey species: a review of field and laboratory studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29:1123-44.
- Areberg J, Sogaard B, Hojer AM. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111:198-205.
- Ather M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl.* 2007;45:456-567.
- Atochin DN, Wang A, Liu VW, Critchlow JD, Dantas APV, Looft-Wilson R and Moskowitz MA. The phosphorylation state of eNOS modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo. *J Clin Invest.* 2007;117(7): 1961.
- Aumont V, Krisa S, Battaglia E, Netter P, Richard T, Merillon JM, Magdalou J and Sabolovic N. Regioselective and stereospecific glucuronidation of trans-and cis-resveratrol in human. *Arch Biochem Biophys.* 2001;393(2):281-289.
- Aydın L, İlhan Ş, Tekindal A, Gündoğan Ü. Stresli ve stressiz sıçanlarda fluoksetin hidroklorür kullanımının öğrenme ve bellek üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi.* 2011;21:137-43.

- Bagdy G, Graf M, Anheuer ZE, Modos Ea, Kantor S. Anxietylike effects induced by acute fluoxetine, sertraline, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT_{2C} receptor antagonists SB-242084 but not the 5-HT_{1A} receptor antagonists WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4:399-408.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem*. 2011;54:3206–21.
- Baraboi V. The role of lipid peroxidation in the mechanism of stress. *Fiziol Zh*. 1989;35(5):85-97.
- Baum A, Komar S. Differential Responses To Anticipated Crowding: Psychological Effects Of Social And Spatial Density. *J Pers Soc Psychol*. 1976;34:526-536.
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(6):493-506.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006; 337-342.
- Beck JS. Bilişsel Terapi: Temel İlkeler ve Ötesi. Türk Psikologlar Derneği Yayınları. Ankara. 2001:15-28.
- Belzung C, Misslin R, Vogel E. Anxiogenic effects of methyl-carboline-carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;28(1):29-33.
- Belzung C, Le Guisquet Am, Barreau S, Calatayud F. An investigation of the mechanisms responsible for acute fluoxetine induced anxiogenic-like effects in mice. *Behav Pharmacol*. 2001;12:151-62.
- Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Bertelli A and Tillement JP. Plasma, urine and tissue levels of trans and cis-resveratrol (3, 4, 5-trihydroxystilbene) after short-term or prolonged administration of red wine to rats. *Int J Tissue React*. 1996;18:67-71.
- Betry C, Etievant A, Pehrsonb A, Sanchez C, Haddjeri N. Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015; (58):38–46.
- Bhagya V, Srikumar BN, Raju TR, Rao BS. Chronic escitalopram treatment restores spatial learning, monoamine levels, and hippocampal long-term potentiation in an animal model of depression. *Psychopharmacol*. 2011;214:477-94.
- Blanchard RJ, Blanchard DC. Attack and defense in rodents as ethoexperimental models for the study of emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1989;13:S3-14.
- Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53:193–203.
- Bode AM and Dong Z. Targeting signal transduction pathways by chemopreventive agents. *Mutation Research*. 2004;2:33-51.
- Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L, Shelton J, Lord B, Galici R, et al. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321:690–8.

- Bottlender R, Dobmeier P, Moller HJ. The effect of selective serotonin-reuptake inhibitors in blood coagulation. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1998;66:32-35.
- Bourin M, Petit-Demoulière B, Dhonnchadha BN, Hascöet M. Animal models of anxiety in mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;6:567-574.
- Bowman RE, Zrull MC, Luine VN. Chronic Restraint Stress Enhances Radial Arm Maze Performance In Female Rats. *Brain Res.* 2001;904(2): 279-89.
- Braastad BO, Osadchuk LV, Lund G, Bakken M. Effects of prenatal handling stress on adrenal weight and function and behaviour in novel situations in blue fox cubs. *Appl Anim Behav Sci.* 1998;5:157-169.
- Bradamante S, Barenghi L and Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004;22(3):169-188.
- Brintellix TM. IDdb author IDDB MEETING REPORT Medicinal Chemistry – Fourth Anglo-Swedish Symposium (Part I). 2009. Lund, Sweden.
- Brintellix, [Internet] vortioxetine hydrobromide tablets US prescribing information. 2013. [Erişim tarihi 15 Nisan 2019] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.
- Brown KJ, Grunberg NE. Effects of Housing on Male and Female Rats: Crowding Stresses Male But Calm Females. *Physiol Behav.* 1995;8(6):1085-9.
- Büyükdereli Z. Hipoksik İskemik Beyin Hasarı Oluşturulmuş Yenidoğan Sıçanlarda Trombosit Uyarıcı Faktör Antagonisti Uygulamasının Bilişsel ve Motor Yetiler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Mersin. 2008.
- Carli M, Prontera C, Samanin R. Effect of 5-HT1A agonists on stress-induced deficit in the open-field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic activity. *Neuropharmacol.* 1989;28:471-476.
- Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs.* 2013;27:703–16.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ. Selective Serotonin-Reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006;354:579-587.
- Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP. Endocrinology of Stress Response. *Ann Rev Physiol.* 2005;67:259-84.
- Chen G, Lee R, Hojer AM, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig.* 2013;33:727–36.
- Chen G, Nomikos GG, Affinito J, Jacobson W, Zhao Z, Wang S. Single-dose pharmacokinetics of vortioxetine in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment. *ASCPT.* 2016;56:567-746.
- Chrousos GP. Organization and Integration of the Endocrine System. 2002;1-14.
- Chrousos GP. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009;5:374–381.

- Conrad CD, Magarinos AM, Le Doux JE, McEwen BS. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci.* 1999;113:902–13.
- Cryan JF, Slattery DA. Animal models of mood disorders: Recent developments. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(1):1-7.
- Çamçi Mİ. Farelerde oluşturulan immobilizasyon stres modelinde melatonin-fluoksetin kombinasyonunun etkilerinin araştırılması. Dicle Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi. 2016.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron.* 2009;62(4):479-93.
- Davidson RJ, Jackson, DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin.* 2000;126:890-909.
- De Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F and De Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox. *Cardiovasc Res.* 2002;54(3):503-515.
- Demiralp C. Periodontal tedavi hakkında detaylı bilgilendirmenin dental anksiyete üzerine etkisi. Doktora tezi. Ankara, Gazi. 2010.
- De Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci.* 2000;3:313–4.
- Dhir A, Padi SS, Naidu PS, Kulkarni SK. Protective effect of naproxen (non-selective COX-inhibitor) or rofecoxib (selective COX-2 inhibitor) on immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006;535(1-3):192-8.
- Diamond DM, Cambell A. Preclinical research on stres, memory and the brain in 84 the development of pharmacotherapy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14:491-495.
- Dogan AE. Türk saraplarındaki resveratol miktarının hplc ile tayin edilmesi, Gazi Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara. 2005.
- Dougall AL, Baum A. Stress, health, and illness. *Handbook of health psycholog.* 2012;2:53-78.
- Dündar Y, Aslan R. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları. 2000;6:122-145.
- Elgh E, Lindqvist Astot A, Fagerlund M, Eriksson S, Olsson T, Nasman B. Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2006;59(2):155-61.
- Endo Y, Shiraki K. Behavior and Body Temperature in Rats Following Chronic Foot Shock or Psychological Stress Exposure. *Physiol Behav.* 2000;71(3-4):263-8.
- FDA, [İnternet]. 2011. [Erişim tarihi 15 Nisan 2019].<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>.

- FDA, [İnternet]. 2013. Brintillex prescribing information (highlights). [Erişim tarihi 15 Nisan 2019]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.
- Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, Beal MF. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci*. 2002;22(5):1592-9.
- Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999;89:171-87.
- Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician*. 2008;54(7):988-92.
- Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *The Lancet*. 1993;341:8852,1103-1104.
- Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sciences*. 2000;8:663-673.
- Frisone DF, Frye CA, Zimmerberg B. Social isolation stress during the third week of life has age-dependent effects on spatial learning in rats. *Behav Brain Res*. 2002;128:153-160.
- Fritzsche P, Riek M, Gattermann R. Effects Of Social Stress On Behavior And Corpus Luteum In Female Golden Hamsters (*Mesocricetus Auratus*). *Physiol Behav*. 2000;68(5):625-30.
- Frojdo S, Durand C, Pirola L. Metabolic effects of resveratrol in mammals-a link between improved insulin action and aging. *Curr Aging Sci*. 2008;3:145-151.
- Gaab J, Blattler N, Menzi T, Pabst B, Stoyer S, Ehlert U. Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(6):767-79.
- Garnock-Jones KP. Vortioxetine a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014;28:855-74.
- Ge JF, Peng L, Cheng JQ, Pan CX, Tang J, Chen FH, Li J. Antidepressant-like effect of resveratrol: involvement of antioxidant effect and peripheral regulation on HPA axis. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;114-115.
- Gencer YG. Stresin ratlarda bazı karaciğer enzimleri üzerine etkilerinin araştırılması: Yüzüncü Yıl Üniversitesi;2014;3-8.
- Gerogiannaki-Christopoulou M, Athanasopoulos P, Kyriakidis N, Gerogiannaki, IA, Spanos M. trans-Resveratrol in wines from the major Greek red and white grape varieties. *Food Control*. 2006;17(9):700-706.
- Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S. Modulation of cortico- limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:34-41.
- Goldberg DM, Yan J and Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem*. 2003;36(1):79-87.

- Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU. Epidemiology of Mood Disorders. Textbook of Mood Disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing. 2005;33-54.
- Grigoriadis DE. The Corticotropin-Releasing Factor Receptor: A Novel Target For The Treatment Of Depression And Anxiety-Related Disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2005;9:651-684.
- Guilloux JP, Mendez-David I, Pehrson A, Guiard BP, Reperant C, Orvoen S, Gardier AM, Hen R, Ebert B, Miller S, Sanchez C, David DJ. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology*. 2013;73:147-59.
- Guo S, Gao Q, Jiao Q, Hao W, Gao X, Cao JM. Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP-6. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3145-55.
- Güçlü, N. Stres yönetimi, G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2001;21(1):91-109.
- Halliwell B, Gutteridge J. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990;283:223-226.
- Harburg E, Erfurt JC, Haunstein LS. Socio-ecological stress, suppressed hostility, skin colour, and black-white male blood pressure: Detroit. *Psychosom Med*. 1973;35:276-296.
- Hardy L, Mullen R, Jones G. Stres altındaki motor hareketlerin bilgisi ve bilinçli kontrolü. *İngiliz Psikoloji Dergisi*. 1996;87:621-636.
- Hariri AG, Ceylan ME. Depresyonda ilaç tedavisi özgül serotonin geri alım engelleycileri. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*. 2003;7:339-345.
- Hedenmalm K, Sundström A, Spigset O. Alopecia associated with treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:719-725.
- Hendrie CA, Weiss SM, Eilam D. Exploration and predation models of anxiety: evidence from laboratory and wild species. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;54:13-20.
- Hoffman EJ, Mathew SJ. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt Sinai J Med* 2008;75:248-62.
- Howland DR, Mycek J.M. Lippicott's Illustrated Review: Farmakoloji. Nobel Tıp Kitapevleri. 2006;978-975:420-714-9.
- Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425:191-196.
- Huang SS, Tsai MC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sciences*. 2001;69 (9):1057-65.
- Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res*. 2000;47:549-555.
- Hussien EM, Abdel-Gawada FM, Issa YM. Ion-selective electrodes for determination of fluoxetine in capsules and in biological fluids, *Biochem Eng J*. 2011;53: 210–215.

- Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, Jorgensen M, Puschl A, Dalgaard L. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. *Drug Metab Dispos.* 2012;40:1357–65.
- Işık E. Zorlanan insan. İstanbul: Altın Kitaplar Basımevi.1993.
- Işık E. Vortioxetin: Depresyon ve Depresyonda Bilişsel Bozukluklarının Tedavisinde Yeni Bir Umut. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji.* 2015;5(2):1-8.
- İkizler M, Dernek S, Erkasap N, Kaygısız Z, Sevin B, Kural T. İzole Rat Kalplerine Uygulanan Reperfüzyon Hasarında Resveratrol'un Hemodinamik Etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 2003;11:91-95.
- Jannin B, Menzel M, Berlot JP, Delmas D, Lançon A, Latruffe N. Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: plasmatic protein binding and cell uptake. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(6):1113-1118.
- Joels M, Pu Z, Wiegert O. Learning under stress: how does it work? *Trends in Cog Sci.* 2006;10:152-8.
- Jonasson Z. Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;28:811-825.
- Kabbaj M, Evans S, Watson SJ, Akil H. The search for the neurobiological basis of vulnerability to drug abuse, using microarrays to investigate the role of stress and individual differences. *Neuropharmacology.* 2004;47:111-122.
- Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 2005;54:24-7.
- Kapoor S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. 2000;157(4):514-20.
- Karabulut AB. Resveratrol ve Etkileri, Yüksek Lisans Tezi.Tıbbi Biyokimya AD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, MALATYA, 2008.
- Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. Derleme. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.* 2011;45- 2.
- Kaur C, Ling E. A. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5(1),71-81.
- Kayaalp SO. Tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık. 2000.
- Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psyc.* 2001;158:899–905.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM III-R psychiatric disorders in the United States: results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:8–19.
- Kirby ED, Muroy SE, Sun WG, Covarrubias D, Leong MJ, Barchas LA. Acute stress enhances adult rat hippocampal neurogenesis and activation of newborn neurons via secreted astrocytic FGF2. *Elife.* 2013;2:e00362.

- Koob GF. Behavioral responses to stress: Focus on corticotropinreleasing factor. *Neurobiology and Neuroendocrinology*. 1991;255–271.
- Kohler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, Adli M. The serotonergic system in the neurobiology of depression: relevance for novel antidepressants. *J Psychopharmacol*. 2016;30:13–22.
- Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flügge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, Richter-Levin G, Sgoifo A, Steimer T, Stiedl O, van Dijk G, Wöhr M, Fuchs E. Stress Revisited: A Critical Evaluation Of The Stress Concept. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1291-1301.
- Kotan ZA, Sarandöl SS, Eker CA. Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2009;1:22-35.
- Kucmaa MS, Trzewika PP, Misztaka P, Jaeschkec RR, Sendek K, Styczen K, Datka W, Koperny M. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacol Rep*. 2017;69:595–60.
- Kuşu N, Akyüz G. Gebelikte ruhsal durum. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;23(1):61–64.
- Kuhad A, Sethia R, Chopra K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sci*. 2008;83:128-134.
- Kumar A, Goyal R, Prakash A. Possible GABAergic mechanism in the protective effect of allopregnenolone against immobilization stress. *Eur J Pharmacol*. 2009;602:343-7.
- Kurt M, Çelik S, Kesim Y. Motor eşgüdümde dopaminerjik sistemin rolü. *O.M.Y. Tıp Dergisi*. 2002;9(1):15-24.
- Küçük A. Depresyon ve Anksiyete Modeli Oluşturulan Deney Hayvanlarında Yaş ve Cinsiyetin Davranış Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri. 2001.
- Küçük A, Gölgeci A, Effect of aging on emotional learning and memory in male mice used as animal model of anxiety. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2003;25:118-121.
- Langcake P, Pryce RJ. The production of resveratrol and the viniferins by grapevines in response to ultraviolet irradiation. *Phytochemistry*. 1977;16(8):1193-1196.
- Laura L, Maha EB, Jariya U, Rachel M, Carla S, Geoffrey B. Fluoxetine reverses the memory impairment and reduction in proliferation and survival of hippocampal cells caused by methotrexate chemotherapy. *Psychopharmacol*. 2011;215:105–15.
- Lehman E, Kinzler E, Friedemann J. Efficacy of special kava extract in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin-a double blind placebo-controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine*. 1997;3:113-119.
- Levin GR. The amygdala, the hippocampus and emotional modulation of memory. *The Neuroscientist*. 2004;1:31-39.
- Levinson DF. The genetics of depression: Review *Biol Psychiat*. 2006;60:84-92.
- Liu Z, Huang Y, Hu W, Huang S, Wang Q, Han J, Zhang YQ. DAcsl, the Drosophila Ortholog of Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 3 and 4, Inhibits Synapse

- Growth by Attenuating Bone Morphogenetic Protein Signaling via Endocytic Recycling. *J Neurosci*. 2014;34(8):2785-2796.
- Luine V, Villegas M, Martinez C, McEwen BS. Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res*. 1994;629:167–170.
- Luine V, Martinez C, Villegas M, Maria A, Bruce M, Ewen S. Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. 1996;93:85-97.
- Lundbeck. Takeda and Lundbeck announce FDA approval of Brintellix™ (vortioxetine) for treatment of adults with major depressive disorder. [Internet]. 2013. [Erişim tarihi 15 Nisan 2019]. <http://investor.lundbeck.com/releasedetail.cfm?releaseid=794050>.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):434-45.
- Mackowiak PA. Concepts Of Fever. Evaluates The History Of Fever In Medicine And The Many Benefits Conferred By The Process Defined As Fever. *Arch Intern Med*. 1998;158:17-1870.
- Magarios AM, Jose M, Verdugo G, McEwen BS. Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Neurobiology*. 1997;94:14002-14008.
- Mann JJ. Drug therapy. The medical management of depression. *New Engl J Med*. 2005;353:1819-34.
- Marchlewska-Koj A, Pochron E, Galewicz-Sojecka A, Galas J. Suppression Of Estrus In Female Mice By The Presence Of Conspecifics Or By FootShock. *Physiol Behav*. 1994;55(2):317-21.
- Masand PS, Gupta S. Selective serotonin - reuptake inhibitors: an update. *Harv Rev Psychiatry*. 1999;7(2):69-84.
- Masood A, Banejee B, Vijayan VK et al. Modulation of stress-induced neurobehavioral changes by nitric oxide in rats. *Eur J Pharmacol*. 2002;458:135-9.
- Masters RSW. Bilgi, sapkınlık ve know-how - açık ve örtük bilgilerin baskı altında karmaşık bir motor becerinin parçalanmasındaki rolü. *İngiliz Psikoloji Dergisi*. 1992;83:343–358.
- McEwen BS. The neurobiology of stress. From serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 2000;886:171-89.
- McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implication: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:497-502.
- McEwen BS, Wingfield JC. What is in a name? Integrating Homeostasis, Allostasis and Stress. *Horm Behav*. 2010; 57(2):105-11.
- Mc Gregor IS, Schrama L, Ambermoon P, Dielenberg RA. Not all ‘predator odours’ are equal: cat odour but not 2,4,5 trimethylthiazoline (TMT; fox odour) elicits specific defensive behaviours in rats. *Behav Brain Res*. 2002;129:1-16.
- Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2015;4:21.

- Meng X, Maliakal P, Lu H, Lee MJ and Yang CS). Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. *J Agric Food Chem.* 2004;52(4):935-942.
- Miller DB, O'Callaghan JP. Nöroendokrin strese cevap yönleri. *Metab Clin Exp.* 2002; 51:5–10.
- Mineka S, Watson D, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Ann Rev Psychol.* 1998;49:377–412.
- Moberg GP, Mench JA. Basic Principles And Implications For Animal Welfare. *The Biology Of Animal Stress.* CABI Publishing. 2000;19:65-74.
- Mork A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;340:666–75.
- Mork A, Montezinho LP, Miller S, Murphy CT, Plath N, Li Y, Gulinello M, Sanchez C. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;105:41–50.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982;297:681-683.
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* 1984;11:47-60.
- Möller HJ, Bitter J, Bobes K, Fountoulakis C, Höschl S. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry.* 2012;27:114-128.
- Mycek MJ, Harvey RA, Campe PC. Lippincott's illustrated reviews serisinden. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 1998.
- Nakamura T, Walker AK, Sominsky L, Allen T, Rosengren S, Hodgson DM. Maternal Separation In Early Life Impairs Tumor Immunity In Adulthood In The F344 Rat. *Stress.* 2011;14(3):335-343.
- Nappi RE, Petraglia F, Guo AL, Criscuolo M, Trentini GP, Genazzani AR. Estrous Cycle-And Acute Stress-Related Changes Of Rat Ovarian Immunoreactive Corticotropin-Releasing Factor. *Gynecol Endocrinol.* 1996;10(2):75-82.
- Nutt D. Management of patient with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin. Psychiat.* 1990;51:13-17.
- Nutt D, Argyropoulos S, Forshall S. Diagnosis, treatment and its relationship to other anxiety disorders: Generalized anxiety disorder. 1998;59:45-50.
- Ogle WO RB, Speisman BK. Ormerod Potential of treating age-related depression and cognitive decline with nutraceutical approaches: a mini-review. *Gerontology.* 2013;59: 23-31.
- Ohl F. Testing for anxiety. *Clin Neurosci Res.* 2003;3:233-238.
- Olas B, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J and Zielinski T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thromb Res.* 2002;107,3:141-145.

- Pacak K, Palkovits M, Kvetnansky R., Yadid G, Kopin IJ, Goldstein DS. Effects Of Various Stressors On In Vivo Norepinephrine Release In The Hypothalamic Paraventricular Nucleus And On The Pituitary-Adrenocortical Axis. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;29(771):115-30.
- Pae CU, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015;40:174–86.
- Paganelli RA, Benetolli A, Lima KC, Cestari-Junior LA, Favero Filho LA, Milani HA. Novel Version of The 8-Arm Radial Maz. Effects of cerebral ischemia on learning and memory. *J Neurosci Methods.* 2004;132:9-18.
- Palanza P, Gioiosa L, Parmigiani S. Social Stress In Mice: Gender Differences And Effects Of Estrous Cycle And Social Dominance. *Physiol Behav.* 2001;73(3):411-20.
- Pereria LO, Arteni NS, Peterson RC, Padilha da Rocha A, Achaval M, Netto CA. Effects of daily environmental enrichment on memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in the rat. *Neurobiol Learn Mem.* 2007;87:101-8.
- Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J.* 2003; 17(14):1975-85.
- Porth CM. *Pathophysiology: Concepts of Altered Health.* Chapter 53: Stress and Adaptation. 5. Edition, USA: Lippincott Raven Publishers, 1998;1233-1242.
- Poyraz Ö. *Laboratuar Hayvanları Bilimi.* Ankara, Kardelen Matbacılık. 2000.
- Raap DK, Morin B, Medici CN, Smith RF. Adolescent Cocaine and Injection Stress Effects on the Estrous Cycle. *Physiol Behav.* 2000;70(5):417-24.
- Ramamoorthy R, Radhakrishnan M, Borah M. Antidepressant-like effects of serotonin type-3 antagonist, ondansetron: an investigation in behaviour- based rodent models. *Behav Pharm.* 2008;19:29–40.
- Rocher C, Spedding M, Munoz C, Jay TM. Acute stress induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: Effects of antidepressants. *Cereb Cortex.* 2004; 14:224–9.
- Roy S. A multiple network learning approach to capture system-wide condition-specific responses. 2011;27(13):1832-8.
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43–57.
- Schatzberg AF. Fluoxetine in the treatment of comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry Monogr.* 1995;3:2-12.
- Selye H. *The Stress Of Life,* New York: Mcgraw-Hill. 1956;67:89-99.
- Selye H. *Stress in Health and Disease.* Butterworth. 1976;90:78-86.
- Sesti-Costa R, Baccan GC, Chedraoui-Silva S, Mantovani B. Effects Of Acute Cold Stress On Phagocytosis Of Apoptotic Cells: The Role Of Corticosterone. *Neuroimmunomodulation.* 2010;17(2):79-87.
- Shors TJ, Seib TB, Levine S, Thompson RF. Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science.* 1989;14:224-226.

- Shumake J, Barrett D, Gonzalez-Lima F. Behavioral characteristics of rats predisposed to learned helplessness. Reduced reward sensitivity, increased novelty seeking, and persistent fear memories. *Behav Brain Res.* 2005;164:222-230.
- Smagin GN, Song D, Budac DP, Waller JA, Li Y, Pehrson AL, Sanchez C. Histamine may contribute to vortioxetine's procognitive effects; possibly through an orexigenic mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;68:25–30.
- Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal.* 1997;11(5):287-313.
- Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar-Antidepresanlar. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık. 2012;56:89-90.
- Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi: İstanbul Tıp Kitabevi. 2015;268-98.
- Stepanov MG, Savchenko ON, Proşmina FI, Altukhov VV. Hormonal Regulation of Reproductive Function in Rats in Response to Cold Stress in a Context of Chronic Toluene Poisoning. *Probl Endokrinol.* 1991;37(3):59-61.
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psych.* 2004;56:640–50.
- Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues. *Clin Ther.* 1997;19(5):1135-250.
- Şahin E, Gümüşlü S. Immobilization stress in rat tissues: Alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007;144:342–347.
- Tanahashi N, Takagi K, Amagasu N, Wang G, Mizuno K, Kawanoguchi J et al. Effect of acupuncture stimulation on rats with depression induced by water-immersion stress. *Neurosci Lett.* 2016;618:99-103.
- Taşkın L. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık. 2011;56:76-87.
- Terry AV. Spatial Navigation (Water Maze) Tasks. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience.* 2009;13:153-166.
- Thase ME. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:55-65.
- Tollefson GD, Holman S, Sayler ME, Potvin JH. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiat.* 1994;55:50-59.
- Tuzcu M, Baydaş G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006;537:106-110.
- Tükel R, Aklın T. Anksiyete bozuklukları. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2006;46-56.
- Uldam HK, Juhl M, Pedersen H, Dalgaard L. Biosynthesis and identification of an N-oxide/N-glucuronide metabolite and first synthesis of an N-O-glucuronide metabolite of Lu AA21004. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:2264–74.

- Uysal N, Dayı A, Özbal S, Çetin F, Aksu İ, Yalaz G, Tuygan K, Gönenç AS. Development of spatial memory during adolescent period in rats. *J Neurol Sci.* 2010;25:407-413.
- Uzbay IT, Kayir H, Çelik T, Beyazyürek M. Effects of fluoxetine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *J Psychiatr Res.* 2004;38(4):445-450.
- Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc.* 2007;2:322-328.
- Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE and Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(12):1377-1382.
- Wang YN, Xiao KQ, Liu JL, Dallner G, Guan ZZ. Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver. *Toxicology.* 2000;146:161-169.
- Wang Z, Hang S, Purdy AE, Watnick P. Mutations in the IMD Pathway and Mustard Counter Vibrio cholerae Suppression of Intestinal Stem Cell Division in Drosophila. 2013;4(3):45-56.
- Watanebe Y, Gould E, Daniels DC. Tianeptine attenuates stress induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 1992;222:157-62.
- Weber DL, Clark CR, Mc-Farlane AC, Moores KA, Morris P, Egan GF. Abnormal frontal and parietal activity during working memory updating in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 2005;140:27-44.
- Wells-Federman CL, Stuart-Shor E, Webster A. Cognitive therapy: applications for health promotion, disease prevention, and disease management. *Nurs Clin North Am.* 2001;36(1):93-114.
- Wesolowska A, Tatarczynska E, Nikiforuk A, Chojnacka-Wojcik E. Farelerde zorlayıcı yüzme testinde selektif bir 5-HT₇ alıcı antagonisti tarafından anti-depresanların immobilité etkisinin arttırılması. *Eur J Pharmacol.* 2007;555(1):43-47.
- Westrich L, Nasser Haddjeri, Ouria Dkhissi-Benyahya, Connie Sanchez. Involvement of 5-HT₇ receptors in vortioxetine's modulation of circadian rhythms and episodic memory in rodents. *Neuropharmacology.* 2015;89:382-390.
- Wilmshurst L. Anxiety disorders. In *Essential of Child Psychopathology.* 2005; 81-104.
- Xu YZ, Wang W, You X, Zhang SL, Barish PA. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: Involvement of serotonin and noradrenaline system *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20:405-413.
- Vaillant GE. Defense Mechanisms. *The New Harvard Guide to Psychiatry*. Ed: Nicholi AM. Harvard University Press. London. 1988;200-208.
- Viamontes GI, Nemeroff CB. Brain-Body interactions, the physiological impact of mental processes - the neurobiology of the stress response. *Psychiat Ann.* 2009; 39(12):975-84.
- Vine SJ, Freeman P, Moore LJ, Chandra-Ramanan R, Wilson MR. Stresi bir meydan okuma olarak değerlendirmek, üstün dikkat kontrolü ve motor beceri performansı ile ilişkilendirilir: Biyopsikososyal meydan okuma ve tehdit modelinin tahminlerini test etme. *Deneysel Psikoloji Dergisi.* 2013;19:185-194.

Volz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders-a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30:1-5.

Voyer D, Voyer S, Bryden MP. Magnitude of sex differences in spatial abilities, a metaanalysis and consideration of critical variables. *Psychol Bull*. 1995;117:250-70.

Vyas A, Jadhav S, Chattarji S. Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala. *Neurosci*. 2006;143:387-93.

Yerlikaya EE. Üniversite Öğrencilerinin Mizah Tarzları İle Algılanan Stres, Kaygı ve Depresyon Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Basılmamış Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Adana. 2009.

Young BA. Cold Stress As It Affects Animal Production. *J Anim Sci*. 1981;52(1):154-63.

Yurdakos E. Lecture notes on neuropsychology. Nobel Tıp kitapçevleri. İstanbul. 2001.

Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuro-Psychoph*. 2011;35(3):722-9.

ÖZGEÇMİŞ

Barış ÇELİK, 1990 yılında Diyarbakır/Kulp'ta doğdu. İlköğretim ve orta öğrenimini Diyarbakır/Silvan'da tamamladı. Diyarbakır Nevzat Ayaz Anadolu lisesinde 2008 yılında mezun oldu. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümünden 2013 yılında mezun oldu. Ağustos 2013'te Van/Erciş Devlet Hastanesi'nde göreve başladı. 2016 yılında Van YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında (Tıp Programı) Yüksek Lisans eğitimine başladı. Evli olup 1 çocuk sahibidir. Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesinde görevine devam etmektedir.




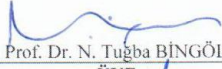

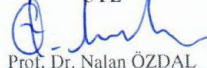



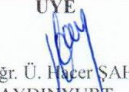

EKLER

EK 1. VAN YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortiooksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması
Araştırmanın Yürütücüsü	Doç. Dr. Gökhan OTO
Yardımcı Araştırmacılar	Yük. Lis. Öğr. Barış ÇELİK
Kurumu	Tıp Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 72 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı
Başvuru Tarihi	30.01.2018

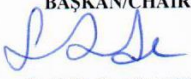
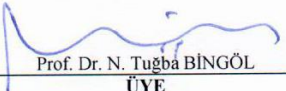
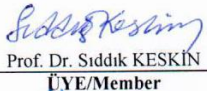
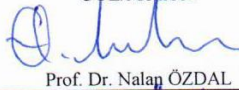

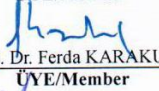
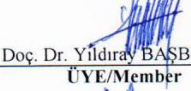
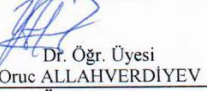


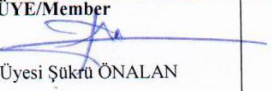
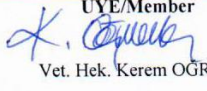
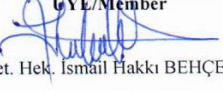
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/03	Tarih:29.03.2018
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Doç. Dr. Gökhan OTO sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen yüksek lisans projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgili başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği /oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

	BAŞKAN/CHAİR  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE  Prof. Dr. Siddık KESKİN	ÜYE Prof. Dr. Suphi DENİZ
ÜYE  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	ÜYE  Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	ÜYE  Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN
ÜYE  Dr. Öğr. Ü. Ferda KARAKUŞ	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Oruc ALLAHVERDİYEV	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Canser Yılmaz DEMİR
ÜYE  Dr. Öğr. Ü. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	ÜYE  Dr. Öğr. Ü. Şükri ÖNALAN	ÜYE Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
ÜYE Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

EK 2. VAN YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

	VAN YÜHADYEK VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ	
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE	

Araştırmanın Adı	Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortiooksetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması	
<i>Research Title</i>	The comparison of the effects of vortioxetine, fluoxetine and resveratrol treatments on anxiety, motor activity and learning functions in rats exposed to chronic immobilization stress	
Araştırmacı(lar)	Yürütücü / Chief investigator : Doç.Dr. Gökhan OTO	
<i>Investigator(s)</i>	Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Barış ÇELİK	
Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date:	09.04.2018	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:	28.05.2019	
Proje Süresi / Total Time of Project:	12 Ay/12 Months	
Proje No / Project Number:	2018 / 03	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):	Van YYÜ BAP Koordinatörlüğü	
Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:	Tez Projesi, Yüksek Lisans 6485,40 (TL)	
Karar:	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30/05/2019 tarih ve 2019/05 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.	
Decision:	Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 30/05/2019 (decision number 2019/05)	
	BAŞKAN/CHAIR	
	 Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE/Member	ÜYE/Member	ÜYE/Member
 Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	 Prof. Dr. Sıddık KESKİN	 Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
ÜYE	ÜYE/Member	ÜYE/Member
 Prof. Dr. Atilla DÜRMÜŞ	 Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	 Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE/Member	ÜYE/Member	ÜYE/Member
 Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEY	 Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR	 Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT
ÜYE/Member	ÜYE/Member	ÜYE/Member
 Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN	 Vet. Hek. Kerem OĞRAK	 Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
ÜYE/Member		
Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

EK 3. Tez Orjinallik Raporu

	T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih: 12/06/2019

Tez Başlığı / Konusu: Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda vortioxetin, fluoksetin ve resveratrol tedavilerinin anksiyete, motor aktivite ve öğrenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması

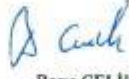
Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 78 sayfalık kısmına ilişkin, 12/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNİTİN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezim benzerlik oranı % 17 (On yedi) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.


Barış ÇELİK

Öğrencinin Adı Soyadı	Barış ÇELİK
Anabilim Dalı	: Farmakoloji (Tıp programı)
Öğrenci No	169302007
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç.Dr. Gökhan ÖTÖ	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Hacı Şahin AYDINYURT