

**T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı**

**RATLARDA OLUŞTURULAN DEPRESYONDA  
VENLAFAKSİN TEDAVİSİNİN HİPOKAMPÜS BEYİN  
KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Arif DEMİRDAŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. İbrahim EREN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi  
tarafından 1232-TU-06 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2006-İSPARTA**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgilerinden ve klinik tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ramazan ÖZCANKAYA 'ya,

5 yıl boyunca bana hem hocalık hem abilik yapan ayrıca uzmanlık tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgememiş olan Yrd. Doç. Dr. İbrahim EREN'e

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında laboratuarda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin VURAL'a

Klinikte ve laboratuarda beraber çalıştığımız Dr. İkbal İNANLI, Dr. Düzgün SİMŞEK, Dr. Vesile ALTINYAZAR, Dr Filiz ULUHAN, Dr. Mete ÇALIŞKAN, Dr Sevil ALTINKILIÇ, Dr. Kadir DEMİRCİ, Dr. Kadir KARAKUŞ, Dr. Onur AKTÜRK, Dr. Hilmi DEMİRİN, Dr. Alper ÖZORAK, Hem. Zeliha ALAV, Hem. Fazilet GURBET, Hem. Meltem AKTAŞ, Hem. Rahime KOCA, Hem. Şerife TOPRAK, Hem. Selma SÖNMEZ, Hem. Gülay DOĞAN Tıb. Sek. Nurcan UYSAL, Tıb. Sek. Aysun ÇELİK, Tıb. Sek. Saliha ÖZET Per. İbrahim ULUSOY'a

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim aile fertlerime,

Arif DEMİRDAŞ

TEŞEKKÜR EDERİM.

## **KABUL VE ONAY**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na**

**SÜLEYMAN Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 19/10/2006**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İbrahim Eren, Süleyman Demirel Üniversitesi**

**Üye: Prof. Dr. Ramazan Özcankaya, Süleyman Demirel Üniversitesi**

**Üye: Doç Dr. Süleyman Kutluhan, Süleyman Demirel Üniversitesi**

**Üye:Yrd. Doç. Dr. H. Rifat Koyuncuoğlu, Süleyman Demirel Ünivesitesi**

**Üye:Yrd. Doç Dr. Mehmet Şahin, Süleyman Demirel Üniversitesi**

**ONAY:Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri**

**tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
KABUL ve ONAY .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER .....	vii
TABLolar .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Depresyon .....	3
2.2. Etiyoloji .....	3
2.2.1. Psikososyal Etkenler .....	4
2.2.2. Biyolojik Nedenler .....	5
2.3. Nöroplastisite ve Depresyon .....	6
2.3.1. BDNF .....	7
2.3.2. Depresyon’da BDNF’nin Etkileri .....	9
2.3.3. Depresyonda BDNF Değişiklikleri .....	10
2.3.4. Postmortem Beyin ve İnsan Serumunda BDNF Düzeyleri .....	10
2.3.5. Hayvan Depresyon Modellerinde Hipokampal BDNF .....	11
2.3.6. Antidepresan Tedavinin BDNF Üzerine Etkisi .....	11
2.3.7. Hayvan Depresyon Modelleri .....	13
3. Materyal ve Metod .....	15
3.1. Materyal .....	15
3.1.1. Deney Hayvanları .....	15
3.2. Metod .....	15
3.2.1. Kronik Hafif Stres Modeli ve Sükroz Tercih Testi .....	15
3.2.2. Hipokampus Örneklerinin Homojenizasyonu ve BDNF Düzeyinin Hesaplanması .....	16
3.2.3. İstatiksel Analiz .....	17
4. BULGULAR .....	18
4.1. Ratların Ağırlık Takip Parametreleri .....	18
4.2. Ratların Sükroz Tercih Testi Sonuçları .....	20

4.3. Ratların Hipokampus BDNF Düzeyleri.....	22
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇ.....	35
ÖZET.....	36
SUMMARY.....	38
KAYNAKLAR.....	39

## SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptofan
ATP	: Adenozin Trifosfat
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BH4	: Tetrahidrobiopteridin
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
cAMP	: siklik Adenozinmonofosfat
cGMP	: siklik Guanizinmonofosfat
COMT	: Katekol-O-Metil Transferaz
CREB	: cAMP Cevap Elementi Bağlayıcı Protein
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
EKŞ	: Elektro Konvulzif Şok
ELISA	: Enzim Konjuge İmmunosorbant Yöntemi
FRL	: Flinder Dirençli Seri
FSL	: Flinder Hassas Seri
GABA	: Gaba Amino Bütirik Asit
GTP	: Guanozin Trifosfat
HPA	: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks
KHS	: Kronik Hafif Stres
LTP	: Uzun Dönemli Potansiyasyon
MAO	: Monoaminoksidaz
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MAPK	: Mitojen Aktivatör Protein Kinaz
MHPG	: Metoksi Hidroksi Fenil Glikol
MRI	: Magnetic Rezonans Image
mRNA	: Messenger Ribonükleik asit
NE	: Nöroepinefrin
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü

NMDA	: N- Metil D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NT-3	: Nörotrofin 3
NT-4	: Nörotrofin 4
SNRI	: Serotonin-Nöradrenalin Geri-alım İnhibitörü
SSRI	: Selektif Serotonin Geri-alım İnhibitörü
Trk	: Tirozinkinaz

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma boyunca günlük ağırlık ortalamaları.

**Şekil 2:** Araştırmaya alınan 3 grubun haftalık sükröz tercih testi sonuçları.



## **TABLÖLAR**

**Tablo 1:** Kronik hafif stres (KHS) modeli uygulama modeli.

**Tablo 2:** Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma boyunca günlük ağırlık ortalamaları

**Tablo 3:** Araştırmaya alınan 3 grubun haftalık sükroz tercih testi sonuçları

**Tablo 4:** Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma sonunda hipokampus BDNF düzeyleri.

## 1. GİRİŞ

Antidepresan ilaçlar 40 yıldan daha uzun süredir kullanılıyor olmalarına rağmen etki mekanizmaları hala çok az bilinmektedir. Şu anda antidepresanların temel biokimyasal etkilerini atipik intrasınaptik konsantrasyonlar olan serotonin ve noradrenalin kullanılarak gösterdiğine inanılmaktadır. Fakat son zamanlarda yapılan klinik ve prelinik çalışmalar major depresif hastaların yapısal plastisitesini ve hücresel esnekliğin azalmasıyla ilgili olabileceğini ve antidepresan tedavilerinin bu bozuklukları düzelterek işe yarayabileceğini göstermektedir (1,2,3).

Nörotrofin ailesinin üyesi olan BDNF (beyin kaynaklı büyüme faktörü) fosfatidilinositol-3-kinaz ve protein kinaz B aktivasyonu ile eşleşen yüksek affiniteli hücre yüzeyi reseptörünü (TrkB) aktive eder. Nörogenез, sinaptik plastisite ve hücre sürvisini teşvik etmek suretiyle BDNF beyin gelişimi ve plastisitesinde asıl rol oynar. Beyin korteksi ve hipokampusun gelişmesi süresince BDNF nöral kök hücrelerin nöronlara farklılaşmasını tetikler ve yeni nesil nöronların sürvisini teşvik eder (4,5). Sinapslardaki BDNF sinyali öğrenme ve hafızayla ilişkili sinaptik güçlenme işlemi olan uzun dönemli potansiyasyonu (LTP) geliştirir; BDNF'nın LTP üzerindeki etkisi açık şekilde CREB (cAMP cevap elementi bağlayıcı protein) tarafından yönetilir ve CREB ise LTP ve hafıza oluşumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler (6). BDNF gelişme süresince nöron ölümlerinin önlenmesinde de önemli rol oynar ve erişkin beyinde iskemi ve travma gibi stresli olaylar süresince hücre sürvisini destekler(7).

Depresyondaki BDNF seviyelerinin upregülasyonunu gösteren antidepresan çalışmalarının çoğunluğu antidepresan tedavisinin, stresin neden olduğu nörogenез down-regülasyonunu bloke ettiğini göstermektedir (8). SSRI (fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin), selektif NE geri alım inhibitörleri (desipramin) ve dual aminerjik etkili geri alım inhibitörleri (İmipramin, milnasipran) gibi farklı antidepresan sınıflarıyla yapılan antidepresan tedavisine cevaben de BDNF ekspresyonunda artış gösterilmiştir(9).

Nörotrofik faktörlerin depresyondaki rolünün belirlenmesi depresyonun etyolojisi ve patofizyolojisinin net olarak anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte antidepresan tedavi sadece nörotransmitterlerin salınması, geri alınması veya

reseptör sistemleri ile etkileşmesini modüle eden moleküllerle kısıtlı kalamayacağı için; bu etki düzeneklerini de kapsayacak şekilde yeni bir tedavi anlayışı ile psikotrop ilaç geliştirme stratejileri ile daha seçici etkiye sahip moleküllerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır (10). Biz bu araştırmada kronik hafif stres modeli ile depresyon oluşturduğumuz ratların hipokampuslerinde BDNF düzeyi ve venlafaksin tedavisinin BDNF üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyon

Tıp literatüründe depresyonu ilk tanımlayan Antik Yunan hekimi Hippokrates olmuştur. Hippokrates bu tabloyu kara safra fazlalığıyla açıkladığı için “melaine chole” olarak adlandırmıştır (11). Batı dillerine “melancholy” olarak geçen bu sözcük günümüzde depresyonun bir alt tipini tanımlamak için kullanılmaktadır. 1750'lerden itibaren İngilizce “depression” sözcüğü melankolinin eşanlamlısı olarak kullanılmaya başlamıştır. Latince “de primere” (=aşağıya bastırmak) sözcüğünden köken alan Fransızca “depression” sözcüğü İngilizceye de aynı biçimiyle geçmiştir (11). Türkçeye “çöküntü” olarak tercüme edilebilecek olan sözcük bu dillerde birçok olguyu tanımlamakta kullanılmıştır (11).

Duygudurum bozuklukları sık gözlenen, tekrarlayıcı ve özür durumu yaratan zihinsel hastalıklar arasında yer almaktadır. Majör depresif bozukluk (MDB) yaşamın herhangi bir noktasında popülasyonun yaklaşık % 17'sini etkileyen ciddi bir rahatsızlık olup esaslı sosyal ve ekonomik neticelerle sonuçlanmaktadır (12).

Major depresif bozukluk yaşam boyu yaygınlığı %15 kadar olan ve hatta kadınlarda %25 kadar yüksek olabilen olan yaygın bir bozukluktur (13). Kabaca toplumda 10 kişiden birinde izlenmekte olup her 4 kadından birisi ve 8-10 erkekten birisi yaşam boyunca en az bir kez depresif epizod geçirmektedir (14).

### 2.2. Etiyoloji

İnsanlık tarihi kadar eski olan depresif bozukluğun etiyojisini açıklamaya yönelik görüşler Hippocrates'a (M.Ö. 460–357) kadar gider. O dönemde “kara safra” ya bağlanan depresyonla ilgili çalışmalar günümüzde özellikle moleküler biyoloji ve beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde oldukça yol katetmiştir. Ancak depresyon etiyojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun nedenleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının olması ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir (15).

### 2.2.1. Psikososyal Etkenler

Duygudurum bozukluklarının ilk ataklarında sonraki ataklara göre atak öncesinde daha sık oranda zorlayıcı yaşam olaylarının görülmesi daha sonradan doğrulanmış olan eski bir klinik gözlemdir. Bu bağlantı hem majör depresif bozukluk hemde bipolar I bozukluğu olan hastalar için bildirilmektedir. İlk atağa eşlik eden zorlanmanın beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklerle sonuçlandığı şeklindeki bir kuram bu gözlemi açıklamak için önerilmiştir (16)

Depresyon, klasik psikoanalitik kurama göre bir sevgi nesnesinin kaybı sözkonusudur. Kaybedilen kişi introjekte (içe-atım) edilir, yani sevilen kişinin tasarımı benliğin içinde saklanır. Ancak bu kişiye duyulan sevginin yanında bilinçdışı nefret, öfke gibi olumsuz duygular da vardır. Bu duygular nedeniyle (yasdan farklı olarak) kişi suçluluk hisseder, benlik saygısında düşme olur.(17)

Melaine Kleine, depresyonun etyolojisinde nesne ilişkileri üzerinde ilk duran analisttir. Normal olarak bebek zaman zaman nefret ettiği annesinin (engelleyen, 'kötü' nesne) ve sevdiği annesinin (ödüllendiren 'iyi' nesne) bir ve aynı kişi ('bütün' nesne) olduğunu öğrenir. Ancak çocuk bu iki 'parça nesne'yi (iyi ve kötü) bütünleştiremezse, yaşamın daha sonraki evrelerinde depresyon geliştirmeye yatkın olur (18).

Tek uçlu (unipolar) depresyon nöbetleri geçirenlerde bazı ortak kişilik özellikleri tanımlanmışsa da özgül bir kişilik yapısının varlığı henüz tartışmalı bir konudur. Klasik yayınlarda en sık tanımlanan kişilik özellikleri şunlardır; aşırı sorumluluk duyma eğilimi, bağımlılık, özseverlilik (narsisizm) titizlik güvensizlik kolayca suçlama eğilimi olan kişilerdir (19)

Bilişsel modele göre, kognisyon ve otomatik düşünceler duygusal ve davranışsal özelliği etkiler. Bireyin kendini ve dünyayı algılayışı davranışlarını yönlendirir. Depresyonun temel özelliği, çarpıtılmış olarak şartlanmış düşünme biçimidir (20).

Martin Seligmanın öğrenilmiş çaresizlik kuramına göre, çocukluktan itibaren çaresizliğin üstesinden gelme çabalarının işe yaramadığını fark etmiş kişilerin, olumsuzluklarla karşılaştıklarında "nasıl olsa başa çıkamam" düşüncesiyle kendilerini bırakmaları depresyonun temel nedeni olarak görülmektedir (17).

## 2.2.2. Biyolojik Nedenler

Depresyonun biyolojik oluşumunu ortaya çıkarmayı amaçlayan çalışmaların üzerinde en fazla yoğunlaştığı nörotransmitter serotonindir. Bazı çalışmalarda depresyondaki hastalarda BOS 5- HIAA düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (21). Bunun dışında paraklorofenilalanin (akut triptofan depleksyonu yaratarak santral 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açan bir triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların depresyon oluşturabilmesi depresyondaki serotonin hipofonksiyonu için bir güçlü kanıt olarak ortaya sunulmuştur. Çünkü depresif hastalarda plazma triptofan/nötral aminoasit oranının azalması, santral sinir sistemine giren triptofan miktarı ile serotonin sentezinin azaldığını göstermektedir (22). Bütün bu verilere karşılık depresyonda “serotonerjik hiperfonksiyon” bulunduğu da öne sürülmektedir. Bu varsayım, 5-HT'nin kimyasal taşınmasında artış olduğunu ve bu artışın muhtemelen postsinaptik 5-HT alıcılarının aşırı duyarlılığı sonucu ortaya çıktığını ileri sürmektedir (23).

Depresyonda noradrenerjik sisteme yönelik bazı çalışmalar depresyonlu hastaların idrar ve beyin omirilik sıvısı (BOS) metoksi hidroksi fenil glikol (MHPG) konsantrasyonlarının düşük olduğunu göstermektedir (24). Hem klinik hem de deneysel çalışmalar depresyonda noradrenalin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazla ilgili bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar 11. kromozom üzerinde tirozin hidroksilaz enzimini kodlayan gen ile affektif bozukluğun varlığı arasında güçlü bir genetik bağlantının olduğuna dikkati çeker. Ayrıca major depresif bozukluğu olan hastaların düşük COMT enzim aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır (25). Noradrenalin salımını düzenleyen presinaptik  $\alpha_2$  reseptörlerinin depresyonda önemli bir fonksiyonu olduğunu düşünülmektedir.  $\alpha_2$  reseptör yoğunluğunun depresif hastalarda azalmış olabileceği düşünülmektedir. Bu da depresif hastalarda noradrenalin salımının azaldığını gösterir (26).

Depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Depresyonda görülen psikomotor yavaşlamanın dopamin eksikliğiyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, parkinson gibi dopaminin azaldığı bir hastalıkta depresyon olasılığının yüksek olması, depresyonda dopaminin rolü olduğunun kanıtı olarak kabul edilmektedir. Tirozin, amfetamin gibi dopamini artıran ilaçlar depresif belirtileri

düzeltilir. Rezerpin gibi dopamin düzeyini azaltan ilaçlar ise depresif belirtiler ortaya çıkmasına neden olur (17). Ancak tüm bu verilere rağmen depresyonda dopaminin henüz rolü bilinmemektedir. Antidepresan etkinin doğrudan dopamine bağlı olmaktan çok, dopaminerjik sistemle serotenerjik ve noradrenerjik sistem arasındaki etkileşimden kaynaklanan dolaylı bir etki olduğu düşünülmektedir (27)

Duygudurum bozukluklarında yükselmiş plazma glutamat seviyeleri bildirilmesine rağmen aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada ilaç almayan depresyonlu hastalar ve kontroller arasında fark bulamamışlardır (28,29). Depresyonlu hastalarda kontrollere göre yükselmiş plazma ve platelet glutamat düzeyleri bulunmuş (30) olup yapılan başka bir çalışmada ise depresyonlu hastaların plazma ve platelet düzeylerinde ve cinsiyet eşleşmeli normal kontrollere göre farklılık bulamamışlardır

Plazma GABA seviyesi, duygudurum bozukluğu olan bazı hastalarda düşük bulunmuştur. Ancak bu bulguya depresif hastalarda olduğu gibi manik epizodlarda da rastlanmıştır. Ayrıca düşük GABA düzeyi depresyon düzeldikten sonra da devam ettiği için bu özelliğin mizaç bozukluklarında ancak sınırlı bir değeri olabileceği öne sürülmüştür (15).

NO'in depresyon dahil pek çok nöropatolojik olayda rolü olduğu bildirilmektedir. Depresyonlu hastalarda hipotalamik paraventriküler NOS ekspresyonunun azaldığı, bunun da aşırı CRH (Kortikotropin salgılatıcı hormon) salgılanmasına yol açtığı öne sürülmüştür. CRH fazlalığının depresif hastalarda özellikle semptomların gelişimi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir.

### **2.3. Nöroplastisite ve Depresyon**

Nöroplastisite, beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturduğu farklı çevresel uyaranlara bağlı olarak sinapsların yapısal özellikler ve işlevlerinde oluşan değişikliklerdir. Bu değişiklikler öğrenme gibi önemli santral fonksiyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı gibi, stres altında oluşarak başta depresyon olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilir ve hastalıkların iyileşmesinde önemli bir role sahiptir. Nöroplastisite ile dendritlerde dallanmanın artması ve boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni nöron oluşumu ve var olan nöronların hayatta kalma ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması

sağlanabilir. Nörogenezi yeni nöron oluşumu olarak da tanımlanabilir ve en çok hipokampusta ve koku merkezinde gözlenmektedir. Özellikle hipokampus ile ilgili yapılan çalışmalarda, her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampus hacminde ve nörogeneziste artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampus hacminde ve hipokampus nöronların nörogenezisinde azalmaya neden olur (31,32).

### **2.3.1. BDNF**

Beyindeki nörotrofinlerin en bol bulunanı beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'dür. BDNF sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin idamesi için önemli bir moleküldür (33). Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir. (34,35) Beyinde en fazla BDNF eksprese edilen bölge olan hipokampusta yapılan çalışmalarda, BDNF'nin nöron fonksiyonundaki rolünü gösteren çok fazla bulgu açığa çıkarılmıştır. Hipokampal kesitlere BDNF uygulanmasını takip eden dakikalar içerisinde spontan pre-sinaptik ateşleme oranı ile post-sinaptik akımların sıklığı ve amplitüdü önemli şekilde artar (36). Ek olarak, hipokampal kesitlere geçici olarak BDNF uygulanması uzun süreli potensiyasyonun (LTP) indüksiyonunu kolaylaştırır (37). CA3-CA1 sinapsında sinaptik gerilimi dramatik ve devamlı şekilde artırır ve CA3 sahasında hipereksitabilite yaratır (38).

BDNF'nin fonksiyonel karakteristiklerinden biri nöronları koruması ve nöron survisidir (39). BDNF kendi tirozin kinaz reseptörüne bağlanır ve Ras/MAPK ve fosfotidil inozitol-3 kinaz/Akt yolak reaksiyonlarını kapsayan bir dizi büyüme ve surviyi tetikleyen hücre içi sinyal yolaklarını aktive etme kapasitesindedir (40). Nörotrofik faktörler iki farklı reseptör üzerinden etkilerini gösterirler. Bunlar yüksek bağlanma gösterdikleri tirozinkinaz (Trk) reseptörleri ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. BDNF ve NT-4/5, Trk B reseptörüne NT-3, Trk C reseptörüne bağlanmaktadır (41). Trk'nın ekstrasellüler kısmında nörotrofin için ligand-bağlayıcı bölge, sitoplazmik kısmında ise bir protein tirozin kinaz bulunur. Nörotrofin Trk reseptörüne bağlandığında protein kinaz aktive olur ve Grb, Sos gibi birleşecek proteinleri yakınına çeker, bunu küçük bir G proteini olan Ras'ın aktivasyonu izler. Aktive olmuş Ras bir seri proteinin fosforilasyonunu başlatır. Raf adlı bir protein kinazı aktive eder, bu da başka bir protein kinaz olan MAP (Mitojen Aktivatör Protein)



kinaz kinazı aktive eder. MAP kinaz kinaz da MAP kinaz adlı başka bir protein kinazı aktive eder. Bu da pek çok substrat proteinlerini fosforile etmek suretiyle, cAMP'ye (siklik adenozin trifosfat) bağımlı protein kinaz gibi, çok sayıda fizyolojik etkiler gösterir. Bu reseptörlerin uyarılmasının, yetişkinlerde nöral devrelerin yeniden modellenmesiyle gerçekleşen sinaptik plastisitede rolleri vardır (42,43). BDNF ayrıca nörotoksik hasarların yarattığı oksidatif stresi baskılama fonksiyonu gösteren diğer sinir sistemini koruyan proteinlerin transkripsiyonunu da faaliyete geçirir. (44).

BDNF sinaptik protein sentezinin regülasyonunda yer alır ve sekretuar mekanizmaların up-regülasyonu yoluyla nörotransmitter salınımını düzenler. BDNF, kültürde serebellar granül hücrelerine uygulandığında trkB-bağımlı, hızlı sinaptofizinin up-regülasyonunu indükler; sinaptofizinin sinir uçlarında bulunan sinaptik veziküllerin integral membran proteinidir (45). BDNF, embriyonik ratlardan alınan kültüre edilmiş kortikal nöronlara uygulandığında, hem ekzositozu kapsayan çeşitli vezikülle ilişkili protein seviyelerini hem de yoğun çekirdekli veziküllerin sayısını artırmaktadır (46). BDNF sinaptik veziküllerin sinir sonları içerisindeki sekestrasyondan salınımı için zorunludur (47). Söz konusu BDNF faaliyetleri nöron fonksiyonunun stabil, uzun vadeli şekilde geliştirilmesine yol açar.

BDNF memelilerde çeşitli türlerde kök hücre farklılaşması ve survisini düzenler (48). Bu olasılık, rat beyindeki BDNF infüzyonu (49) veya aşırı ekspresyonunun (50), birden çok beyin sahasında nörogenezin artmasına yol açtığı gerçeğiyle desteklenmektedir. Hipokampal dentat girus içerisinde BDNF ekspresyonunu artıran riluzol bileşiğinin aynı zamanda aynı beyin sahasında BDNF'ye bağımlı şekilde nöral kök hücre proliferasyonunu uyardığını ortaya çıkarmıştır (51).

Nöron survisi kritik şekilde nöron aktivitesine, nöronun kendisini çevreleyen hücrelerle sinaptik bağa ve daha da önemlisi nörotrofik desteğe bağımlıdır. Nöronların nörotrofik destekten yoksun kalmaları apoptozu tetikler (52,53). Nörotrofinler fosfoinositol 3-kinaz/Akt ve Ras/MAPK yolları üzerinden nöron apoptozu düzenlerler (40). Güncel çalışmalar BDNF'nin nöronlarda apoptozu engelledikleri mekanizmayı ortaya çıkarmışlardır. Ras/MAPK yolak reaksiyonları yoluyla CREB'in aktive edilmesi rsk'ler adı verilen CREB kinazlar veya ribozomal S6 kinazlar tarafından yönetilir. Aktiflenen rsk pro-apoptotik BAD'nin fosforilasyonunu arttırmak suretiyle

bu proteini inaktive eder (52).Rsk aynı zamanda Ser<sup>133</sup>'teki CREB fosforilasyonunu artırır ve antiapoptotik protein BCL-2 nin ekspresyonunu artırarak nöron koruması sağlar. Diğer taraftan CREB fosforilasyonunun engellenmesi apoptozu tetikler (52). BDNF'nin survi rolünün yanı sıra aktiviteye bağlı şekilde hem pre hem de postsinaptik şekilde faaliyet göstermesi ve sinaptik aktivite için zorunlu olması da önemlidir (54,55).

Nöron aktivitesi bu nörotrofinin sentezi, salınımı ile nöronlar arası transferini güçlendirir (55). Daha sonra, BDNF salınımı hücre içi sinyal yolları, impuls akışı ve nöronlardaki sinaptik aktivitedeki hızlı değişiklikleri tetikler. Bu değişiklikler uzun vadeli nöron plastisitesinin temelidir (52). Hipokampüste BDNF ekspresyonundaki uzun vadeli antidepresan uygulamasının tetiklediği artış BDNF'nin bu bölgede pre veya postsinaptik sahalardaki etkileri nedeniyle nöronların sinaptik fonksiyonunun idamesinde önemli olabileceğini göstermektedir (56). Strese cevaben BDNF seviyelerini azalması sinaptik fonksiyon kaybına yol açabilir (56). Tüm bulgular bir arada ele alındığında yukarıdaki çalışmalar hücre survisini yöneten ve nöron depolarizasyonuna aracılık eden hücre içi yollarında önemli miktarda karşılıklı geçiş bulunduğu işaret etmektedirler (56).

### **2.3.2. Depresyon'da BDNF'nin Etkileri**

İki hayvan depresyon modelinde de orta beyne BDNF infüzyonu antidepresan benzeri etki göstermiştir. (57). Bu tip sonuçlar BDNF ekspresyonu up-regülasyonunun antidepresan tedavisine verilen klinik cevapta önemli olabileceği ihtimalini desteklemektedir. Hipokampus dentat girus içine yapılan tek doz bilateral BDNF infüzyonunun hem öğrenilmiş çaresizlik hem de zorla yüzme testi paradigmaları üzerinde antidepresan etki yarattığı saptanmıştır. Bu etkilerin tek bir BDNF infüzyonundan 3 gün sonrası gibi erken dönemde gözlemlendiği ve bu etkilerin en az 10 gün süreyle devam ettiği de gözlenmiştir (58). Ayrıca geniş spektrumlu tirozin kinaz inhibitörü olan K252a veya selektif hücre dışı sinyal düzenleyici protein kinaz inhibitörü olan U0126'nın infüze edilmesi BDNF'nin etkilerini bloke etmiş olup TrkB / mitojenin aktive ettiği protein (MAP) kinaz reaksiyonunun antidepresanların terapötik etkilerinde rol oynadıklarını düşündürmektedir (58).

### **2.3.3. Depresyonda BDNF Değişiklikleri**

Depresif hastaların beyin ve serumunda paralel BDNF değişikliklerinin meydana geldiğine ilişkin hipotez kurulmuştur (59). BDNF kan-beyin bariyerini geçtiği için serum BDNF seviyeleri beyin BDNF seviyelerini yansıtabilir. Depresif hastalarda serum BDNF seviyeleri ile veriler oldukça sınırlıdır. Kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığında major depresif bozukluk hastalarındaki düşük BDNF seviyelerine ve depresyon şiddeti ile serum BDNF seviyeleri arasındaki negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir (60). Tedavi edilen ve ilaç almayan major depresif bozukluk hastalarının serum BDNF seviyelerini karşılaştırıldığında ve ilaç almayan grupta serum BDNF seviyesinin tedavi edilen grup ve kontrol grubuna nazaran düşük olduğunu tespit edilmiştir. Karege ve arkadaşları, kontrol bireyleriyle, major depresif bozukluk hastaları karşılaştırıldıklarında düşük serum BDNF seviyesi saptamışlardır. (61) Diğer bir çalışmada, antidepresan tedavisinin serum BDNF seviyeleri üzerindeki etkisi Gönül ve arkadaşları (2003) tarafından çalışılmıştır (62). Majör depresif bozukluk hastalarında sürdürülen 8 haftalık antidepresan tedavisinin sağlıklı bireylere kıyasla serum BDNF seviyelerini belirgin şekilde artırdığını ve depresyon şiddetinin serum BDNF seviyesi ile negatif ilişki gösterdiğini de bildirilmiştir.(62)

### **2.3.4. Postmortem Beyin ve İnsan Serumunda BDNF Düzeyleri**

Depresyonlu hastalardaki postmortem çalışmalar prefrontal ve orbitofrontal korteksteki nöral boyut ve glial sayı azalmasını, kortikal kalınlıktaki ve bazal ganglion hacmindeki azalmayı göstermektedir Hipotalamustaki hücre sayısında artabilir ki bu bozuklukların belirgin nörovejetatif semptomlarıyla ilişkili olabilir. (3,63).

Glia kaybı hem orbital ve medial prefrontal korteksin hem de anterior singulatın birçok alt bölümlerini (subgenual, pregenual) etkileyen bir bulgudur (64). Glial anormallikler duygudurum bozukluklarında görülür ve glial dansitedeki azalma duygudurum bozuklukları için belirgindir (65). Depresyonlu hastalardaki postmortem çalışmalarda bildirilen glial ve nöronal patolojilerinin depresyon patogenezi ile ilişkili olup olmadığı net bilinmese bile glial hücreler birçok fonksiyonu destekler ve nöral iletimde aktif olarak rol oynarlar.

### **2.3.5. Hayvan Depresyon Modellerinde Hipokampal BDNF**

Değişik depresyon modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda beyin ve hipokampus BDNF düzeyleri araştırılmıştır. Hipokampus limbik yapılardan biridir ve duygudurum bozukluklarında rolü olduğu bilinmektedir. Hipokampal döngü, öğrenme, bellek ve hipotalamo-hipofiz-adrenal eksenin düzenlenmesinde de görev alır. Hipotalamo-hipofiz-adrenal eksen depresyon da bozulan sistemlerden biridir. BDNF salınımının düzenlenmesinde steroid hormonların rolü olduğu gösterilmiştir. Depresyonda hipokampal atrofinin olduğunu gösterilmesi, hipokampal BDNF çalışmaları yapılmasına neden olmuştur. Hareket kısıtlaması modeli ile yapılan dört çalışmada (66, 67, 68, 69) ve sosyal kısıtlama yapılan iki hayvan çalışmasında (70,71), hipokampus BDNF düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Yine restrain testiyle oluşturulan depresyon modeliyle yapılan iki çalışma mevcut olup, birisinde hipokampus BDNF düzeylerinin azalmış olduğu (72), diğerinde değişmediği (73) gözlenmiştir. Altar ve ark (2003) ratlarda elektroşokun frontal korteks ve hipokampusta BDNF düzeylerini arttırdığını, tranilsiprominin sadece BDNF düzeylerini frontal kortekste arttırdığı, fluoksetin, desmetilimipramin ve tranilsiprominin hipokampus BDNF lerini etkilemediğini bildirmiştir. (74) Altieri ve ark. kronik ve akut fluoksetin tedavisinin hipokampus BDNF mRNA ekspresyonunu etkilemediğini göstermişlerdir.(75) Rebeca ve ark. paroksetinin hipokampus BDNF mRNA ekspresyonunu artırarak sinaptik plastisiteyi etkilediğini ancak desipraminin etkilemediğini bildirmiştir (76). Bu farklı sonucun nedeni tam anlaşılammış olmakla birlikte, BDNF ölçüm zamanı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. KHS ile ilgili oluşturulan depresyonda BDNF düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamıştır. Bununla birlikte stres çalışmalarında, stresin beyin ve hipokampus BDNF düzeylerini azalttığı bildirilmektedir (77). Stresin ve stresli yaşam olaylarının depresyon gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir.

### **2.3.6. Antidepresan Tedavinin BDNF Üzerine Etkisi**

Antidepresan etkisiyle ilişkili BDNF hipotezi, çeşitli antidepresan ilaçların kronik uygulama sonrası rat hipokampusunda mRNA kodlayan BDNF ve reseptörü TrkB üretimini arttırdığı gözleminde kaynaklanmaktadır (78). Bu ilaçlar içerisinde, bir trisiklik antidepresan olan desmetilimipramin, bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olan tranilsipromin ve selektif serotonin geri alım inhibitörü olan sertraline

bulunmaktadır. Altar ve ark. ratlarda elektroşokun frontal korteks ve hipokampüsta BDNF düzeylerini arttırdığını, tranilsiprominin sadece BDNF düzeylerini frontal kortekste arttırdığı, fluoksetin, desmetilimipramin ve tranilsiprominin hipokampüs BDNF lerini etkilemediğini bildirmiştir (74). Tamamı depresyon tedavisinde etkili olan fosfodiesteraz inhibitörü (78,79), elektrokonvülfif şok (EKŞ) (80) veya kronik egzersizle (81) yapılan tedaviden sonra da BDNF mRNA ve/veya proteini ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Belirli bir noktada birleşen bu verilere bağlı olarak, BDNF indüksiyonunun bu tedaviler tarafından oluşturulan antidepresan etkilere aracılık edebileceği yönünde hipotez kurulmuştur. Bu hipoteze sağlanan ilave bir destek de merkezi sinir sistemine doğrudan rekombinant BDNF infüze edilmesinin ratlarda, hem zorla yüzme testi hem de “öğrenilmiş çaresizlik” modellerinde antidepresan benzeri etkiler oluşturmasından gelmiştir (82).

Antidepresan tedavisi BDNF ekspresyonunu up-regule eder. Çeşitli çalışmalar BDNF'nin antidepresan tedavi mekanizmasında merkezi rolü olduğu olduğuna destek sağlamaktadır. Birincisi, farklı antidepresan sınıflarının kronik şekilde uygulanması özellikle hipokampüs olmak üzere çeşitli limbik sahalardaki BDNF ekspresyonunu artırır (44,58,83). Bununla birlikte, bu bulgular evrensel olarak geçerli değildir. İkincisi, hiçbir zaman antidepresan tedavisi uygulanmamış depresif hastalar, normal kontrollerden ve antidepresan tedavisi alan depresif hastalardan belirgin şekilde düşük serum BDNF seviyelerine sahiplerdir (60). Üçüncüsü, rat hipokampüsüne veya orta beyine direkt BDNF uygulanmasının zorunlu yüzme ve öğrenilmiş çaresizlik paradigmasını kapsayan davranışsal depresyon modellerinde antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (57,84). Bu bulgular BDNF ekspresyonundaki artışın antidepresan tedaviden kaynaklandığını ve BDNF'nin antidepresan cevap yaratmak yeteneğinin de bulunduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda, BDNF'nin hem NE hem de 5-HT sistemleri için güçlü bir nörotrofik faktör olduğu bildirilmiştir (85).

Venlafaksin, majör depresyonda yüksek iyileşme oranlarına sahip çift etkili bir antidepresandır (86). Venlafaksin uygulamasının rat hipokampüsündeki serum BDNF seviyelerini etkilemediği ileri sürülmesine rağmen (78), kronik venlafaksin tedavisinin majör depresif bozukluk hastalarındaki serum BDNF düzeylerini belirgin şekilde artırdığı ve kontrol bireylerinin düzeyine yükselttiği gösterilmiştir (87).

Antidepresanların hücre mekanizmalarıyla ilgili açıklama sağlayan diğer bir yapısal adaptasyon bu ilaçların erişkin beyindeki yeni nöron oluşum oranı üzerindeki etkisini içermektedir ve uzun vadeli antidepresan etkiye aracılık edebilir (88). Güncel çalışmalar farklı sınıflardaki antidepresanların kronik şekilde uygulanmasının hipokampüste yeni oluşan nöron sayısını arttırdığını göstermektedir (89). Bu artış antidepresan olmayan psikotropik ilaçlarla yapılan kronik tedaviye verilen cevapta görülmemiş olup bu etkinin antidepresanlara özgü olduğunu işaret etmektedir (89). Bu veriler nörogenezin antidepresan tedavisinin hipokampal granül hücre çoğalması ile stresin tetiklediği azalmayı geri döndürdüğü mekanizma olabileceğini desteklemektedir (89). Czeh ve ark, kronik tianeptin tedavisinin hipokampal nörogenezde stresin tetiklediği azalmayı geriye döndürdüğünü göstererek bu hipotezi desteklemektedir.(90)

### **2.3.7. Hayvan Depresyon Modelleri**

Günümüze kadar oldukça fazla miktarda hayvan depresyon modeli geliştirilmiştir. Bu modeller içerisinde “depresif davranışın”, genetik seçim, gelişme veya erişkinlik devresindeki çevresel stres faktörlerine veya farmakolojik tedavilere bağlı olduğu modeller yer almaktadır.

Genetik depresyon modelleri içerisinde Fawn-Hood (FH) ratı bulunur; FH ratları zorunlu yüzme testinde doğuştan yüksek seviyede immobilité sergileyen rat türüdür(91). Wistar Kyoto ratları çeşitli standart davranış testlerinde depresyon benzeri davranışlar sergileyen ve strese karşı yüksek tepki vermekle karakterize olan ratlardır(92).

Zorunlu yüzme testi ilk defa Porsolt 1977 tarafından tanımlanmıştır. Yöntemin esası deney hayvanının boyunu geçen 18 cm çapında ve 40 cm yüksekliğinde 15 cm’lik kısmı su ile dolu bir silindirde yüzmeye bırakılmasıdır. Denek su dolu ortamda yüzmek zorundadır ve tutunup bu ortamdan kurtulabileceği bir yol yoktur. Denek belli bir süre bu ortamda yüzerek içinde bulunduğu ortamdan kurtulma ile ilgili derin bir ümitsizlik içine girer ve sıçan yüzme gayretini bırakarak hareketsiz bir şekilde (immobilizasyon) su yüzeyinde kalır. Bu hareketsiz kalma anı ‘umutsuzluk’ (despair) olarak isimlendirilir. Despair’e giriş ve despair’de kalış süreleri hesaplanır (93).

Depresyon modeli olarak olarak Flinders-hassas serideki (FSL) ratlar ve bunların kontrolleri olan Flinders-dirençli seri (FRL) kullanmışlardır. Bu rat serisi, köken olarak aşırı aktif kolinerjik sistemin depresyon benzeri davranışla beraber olduğu gerçeğine bağlı olarak geliştirilmişlerdir (94).

Kronik hafif stres modeli ilk olarak Willner tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır. (95). Kronik stres ortamı oluşturmak için denekleri sürekli aydınlatılmış ortamda tutmak, ikamet ettikleri kafeste yattıkları ortamı sürekli nemli veya ıslak bırakmak, ortamda rahatsız edici sürekli bir ses oluşturma, kafeste yaşadığı partnerlerinin değiştirilmesi ve kafesin pozisyonunun denekleri rahatsız edecek şekilde sık sık değiştirilmesi gibi uygulamalar birkaç hafta süre ile uygulanır. Başlangıçta ve her hafta düzenli şükroz tüketimleri ölçülür. Ratlarda şükroz tüketim testiyle değerlendirilen anhedoni etiyolojik güvenilirliğe sahip bir depresyon modeli olarak önerilmiştir (96). Bu sürenin sonunda sıçanlarda duyarlılığın azaldığı saptanmıştır. (93). Kronik hafif stres modeli psikotrop ilaçların etkinliğini değerlendirmek amacıyla bir çok çalışmada kullanılmıştır (97,98).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Deneysel Hayvanları

Bu çalışmada ağırlıkları  $200 \pm 15$  gram olan 8 haftalık Wistars Albino cinsi 30 adet erkek rat kullanıldı. Deneysel sürecine başlamadan önce ratların 1 hafta süreyle çevreye uyum göstermelerine müsaade edildi. Hayvanlar, yataklı bireysel plastik kafeslerde tutuldular. Aksi bildirilmedikçe, ratlar deneysel boyunca standart rat besini ve musluk suyuna ulaşabildiler. Sükrozun tadına uyum sağlamalarına müsaade etmek için deneysel prosedüründen önceki hafta boyunca sükroza (%1) serbest şekilde ulaşabildiler. Kafes sıcaklığı  $22 \pm 2$  °C'de tutuldu. Aksi bildirilmedikçe, sabah 06:00'de ışıkların açılması kaydıyla 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü sürdürüldü.

Ratlar I.grup (KHS ile birlikte venlafaksin  $n=10$ ), II .grup (KHS ile birlikte plasebo  $n=10$ ), III. grup (kontrol grubu, plasebo  $n=10$ ) olmak üzere toplam 3 gruba ayrılarak, özel olarak hazırlanmış yataklı kafeslere her kafese bir rat olacak şekilde yerleştirildi. Gruplar arasında homojen dağılım sağlandı.

#### 3.2. Metod

##### 3.2.1. Kronik Hafif Stres Modeli ve Sükroz Tercih Testi

Ratlarda depresyon modeli olarak "Kronik Hafif Stres" (KHS) kullanılmıştır. Kronik hafif stres (KHS) prosedürünün hayvanlarda antidepresan etki başlangıcını çalışmak için uygun model olduğu düşünülmüştür (99). Kronik hafif stres ile sıçanlarda oluşturulan depresyon modeli yüksek geçerliliğe sahiptir (100). Ratlara ortama alışabilmeleri ve sükrozu tatmaları için ilk hafta istedikleri kadar yem, su ve %1'lik sükroz solüsyonu verildi. Teste başlamadan önce ratlara sükroz tercih testi uygulandı. Sükroz tercih testi anhedoni kavramını tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır (101). Özellikle, anhedoni sükroz tercih testinde kontrol grubu ve başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında sükroz alımında ve sükroz tercihinde azalma olarak tanımlanır. Sükroz tercih testinde; ratlar 20 saat aç ve susuz bırakıldıktan sonra 1 saat içerisindeki su ve sükroz tüketimine bakıldı. (Test öncesinde içi su ve sükroz dolu şişenin ağırlığı hesaplanarak) Çıkan sonuçlar bazal değerler olarak kaydedildi. Sükroz tercih testi 4



hafta boyunca her çarşamba günü saat 12:00 de yapıldı ve sonuçlar not edildi. Daha sonra KHS uygulamasına geçildi. KHS ile ilgili prosedürler aşağıda tablo 1 olarak sunulmuştur. Bu test süreci 4 hafta boyunca tekrarlandı. KHS boyunca ratlara, SNRI grubu antidepresan olan venlafaksin oral olarak 20mg/kg verildi. Kontrol grubuna aynı miktarda serum fizyolojik oral olarak verildi.

**Tablo 1:** Kronik hafif stres (KHS) modeli uygulama modeli

	Pazar	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi
Sudan mahrum bırakma	16:00 →	08:00					
Boş şişe konması		08:00-09:00					
Sürekli aydınlatma	16:00 →	08:00			17:00 →	10:00	
Kafese eğitim uygulama		11:00-17:00					
Kafeslerini ayırma	→ → →	08:00		18:00 →	14:00	10:00	→ → →
Yataklarının ıslatılması(300cc)					17:00 →	10:00	
90 DB gürültü						10:00-13:00	
Yanıp sönen ışık uygulaması	11:00-16:00			13:00-15:00			

Deneyin sonunda bütün deney hayvanlarına % 10'luk ketamin ve %2'lik ksilazin anestezisi altında dekapite edilerek deney sonlandırıldı. Sakrifiye edildikten sonra beyin dokusu çıkarılarak ELİZA yöntemiyle hipokampus BDNF düzeylerine bakıldı.

### 3.2.2. Hipokampus Örneklerinin Homojenizasyonu ve BDNF Düzeyinin Hesaplanması

Hipokampus dokuları ve serum numuneleri alınır alınmaz seri olarak tartılarak -80°C derin dondurucuya kaldırılmıştır. Kesimden 1 hafta sonra ChemiKine TM Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Sandwich ELISA Kit prosedürüne uyularak 2% bovine serum albumin (BSA), 1M NaCl, 4mM EDTA.Na<sub>2</sub>, 2% Triton X-100, 0.1% sodium azide ve proteaz inhibitörlerinden (Sigma) 5 µg/mL aprotinin, 0.5 µg/mL antipain, 157 µg/mL benzamidine, 0.1 µg/mL pepstatin A ve 17 µg/mL phenylmethylsulphonyl fluoride içeren 100mM Tris/HCl (pH 7) tamponu hazırlanmıştır. Numuneler çözüldükten sonra hipokampus dokuları Tris/HCl tamponuyla 10 kat dilue edilerek Ultra-Turrax T25 homojenizörüyle 9500 rpm'de soğuk homojenize edilmiş ve 14.000xg'de 30 dk santrifüj edilerek homojenatları alınmıştır. Hipokampus

homojenatları ve serum numuneleri kit prosedürüne uyularak (sample diluent ile 2 kat dilue edildikten sonra) sırasıyla 20 kat ve 2 kat dilusyonlu haliyle çalışılmıştır. Prosedürdeki yıkamalar “El<sub>x</sub>50 automatic strip washer” (Bio-Tek Instruments, Inc.), absorban okumaları ise “Microwell System-Reader 530” (Organon Teknika) cihazları ile otomatik olarak yapılmıştır.

### **3.2.3. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS 13.0 for Windows” paket programı kullanılarak yapıldı. Genel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal -Wallis varyans analiziyle değerlendirildi. Grupların ikişerli karşılaştırması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Grupların kilo ve sükröz tercih testlerinin başlangıca göre değişimini değrlendirmede Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. P değerinin 0.05’den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. BDNF düzeylerinin ikişerli karşılaştırmasında Mann-Whitney U testinde anlamlılık olarak 3 grup olduğu için  $0.05/3=0.0167$  değeri alındı.

## 4. BULGULAR

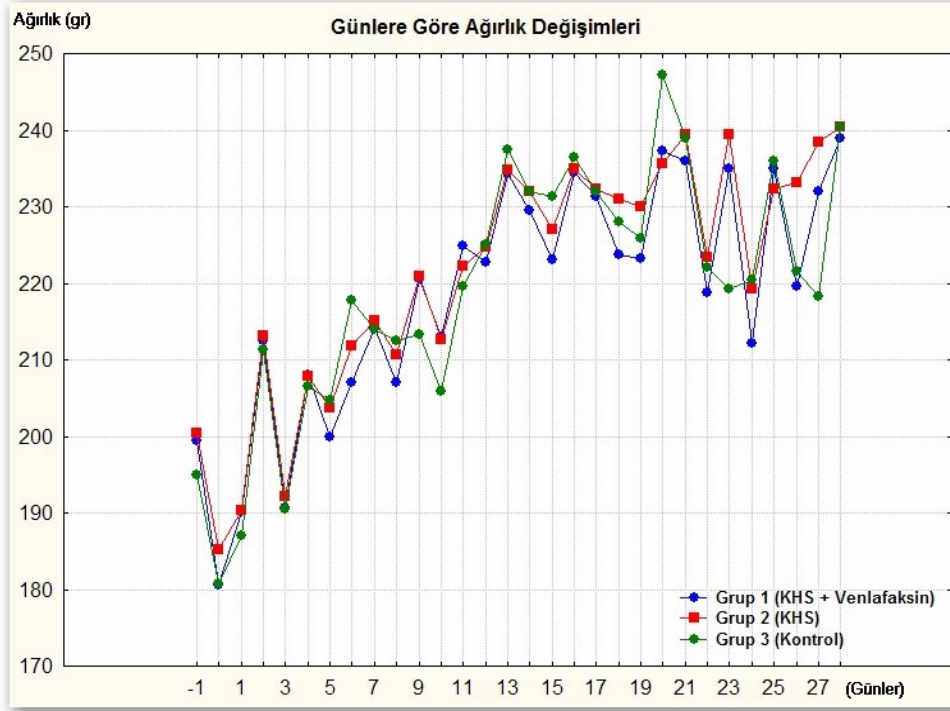
### 4.1. Ratların Ağırlık Takip Parametreleri

Deneye alınan üç grubun deneye başlanmadan önce ve deney boyunca yapılan kilo ölçüm sonuçları tablo 2’de görülmektedir. Ratların deney başlamadan önce, 1 haftalık alışma dönemi sonunda yapılan ağırlıkları grup I için  $199.40 \pm 21.25$  grup II için  $200.40 \pm 12.20$  ve grup III için  $194.90 \pm 15.48$  idi. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $\chi^2=0.357$ ,  $p=0.836$ ) Her 3 grupta da ratların deney boyunca ağırlıkları ölçüldü. Ratların kiloları KHS de yeme içme kısıtlamasının olduğu günlerde belirgin bir düşme göstermesine rağmen genel olarak bir artış içindeydi. Deneyin sonunda grup I’in ortalama ağırlığı,  $239.00 \pm 15.39$  grup II  $240.44 \pm 28.77$  grup III,  $240.50 \pm 20.80$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $\chi^2=0.578$ ,  $p=0.749$ ). Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma boyunca günlük ağırlık değişimleri tablo 2’de toplu olarak görülmektedir.

**Tablo 2:** Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma boyunca günlük ağırlık ortalamaları

	<b>Grup I (Venlafaksin+KHS)</b>	<b>Grup II (KHS)</b>	<b>Grup III (Kontrol)</b>
	<b>Ortalama±SS(gr)</b>	<b>Ortalama±SS(gr)</b>	<b>Ortalama±SS(gr)</b>
-1. Gün	199.40±21.25	200.40±12.20	194.90±15.48
0. Gün	180.60±21.67	185.20±12.52	180.80±15.12
1. Gün	190.10±22.44	190.30±16.72	187.10±14.11
2. Gün	212.50±21.40	213.20±17.42	211.40±17.18
3. Gün	190.70±21.08	192.10±16.51	190.50±15.20
4. Gün	208.00±23.00	207.80±19.62	206.60±18.14
5. Gün	200.00±20.65	203.70±15.97	204.70±15.87
6. Gün	217.10±21.94	211.90±20.77	217.80±17.72
7. Gün	214.10±22.61	215.20±18.70	213.90±19.14
8. Gün	207.00±20.40	210.70±16.54	212.50±20.34
9. Gün	220.60±22.78	220.90±19.38	213.30±22.72
10. Gün	213.00±19.65	212.70±18.57	205.80±21.60
11. Gün	224.90±21.08	222.33±23.60	219.60±25.08
12. Gün	222.70±19.29	224.88±22.67	225.00±25.80
13. Gün	234.30±22.21	234.88±23.63	237.44±17.58
14. Gün	229.50±19.29	232.00±23.87	232.00±16.42
15. Gün	223.10±18.30	227.11±22.28	231.33±17.48
16. Gün	234.50±20.00	235.00±23.63	236.55±18.61
17. Gün	231.30±20.31	232.33±23.90	232.00±16.64
18. Gün	223.80±15.50	231.00±23.82	228.11±15.70
19. Gün	223.20±16.52	230.00±23.98	225.88±15.30
20. Gün	237.30±20.25	235.77±25.10	247.22±16.85
21. Gün	235.90±18.87	239.44±27.23	239.00±17.34
22. Gün	218.80±17.22	223.44±24.59	222.55±16.40
23. Gün	235.00±17.60	239.44±29.10	219.33±16.94
24. Gün	212.10±17.15	219.22±25.74	220.55±16.47
25. Gün	234.90±17.77	232.44±24.26	236.00±16.34
26. Gün	219.66±14.22	233.12±22.39	221.52±16.60
27. Gün	232.00±16.60	238.42±24.10	218.32±16.84
28. Gün	239.00±15.39	240.44±28.77	240.50±20.80
Başlangıca göre kilo değişimi(%)	20.59±9.52	19.98±10.94	25.02±3.16 <sup>a</sup>

a kilo değişimleri arasında anlamlı fark yok



**Şekil 1.** Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma boyunca günlük ağırlık ortalamaları

#### 4.2. Ratların Sükroz Tercih Testi Sonuçları

Deneye başlamadan önce ve deney boyunca yapılan Sükroz tercih testi sonuçları tablo 3’de görülmektedir. Deney başlamadan önce yapılan sükroz tercih testi sonuçları grup I’de  $30.00 \pm 21.02$  ml/kg, grup II’de  $34.23 \pm 13.14$ , grup III de  $32.31 \pm 12.64$  idi. Gruplar arasında deney öncesi sükroz tercih testi açısından fark yoktu ( $\chi^2=0.776$ ,  $p=0.678$ ). Deneyin I. haftasında yapılan sükroz tercih testi sonuçları grup I’de,  $33.44 \pm 14.64$  grup II’de,  $27.56 \pm 16.45$  ve grup III’de  $26.07 \pm 10.79$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $\chi^2=1.332$ ,  $p=0.514$ ). Deneyin II. haftasında yapılan sükroz tercih testi sonuçları, grup I’de,  $32.20 \pm 12.20$  grup II’de,  $30.46 \pm 11,63$  ve grup III’de  $29.68 \pm 13.51$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $\chi^2=0.282$ ,  $p=0.869$ ). Deneyin III. haftasında yapılan sükroz tercih testi sonuçları, grup I’de,  $23.61 \pm 11.09$  grup II’de,  $22.93 \pm 11.21$  grup III’de  $27.42 \pm 12.79$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $\chi^2=0.530$ ,  $p=0.767$ ). Deneyin IV. haftasında yapılan sükroz tercih testi sonuçları grup I’de,  $25.37 \pm 9.95$ , grup II’de,  $21.87 \pm 12.80$  ve grup III’de  $33.70 \pm 11.79$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $\chi^2=3.476$ ,  $p=0.176$ ). Grupların kendi içerisinde başlangıca göre sükroz tercih testlerindeki değişime bakıldığında grup I de deney boyunca 1 ,2 ,3 ,4

haftalarda başlangıca göre anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $z=-0.357$ ,  $p=0.721$ ;  $z=-0.357$ ,  $p=0.721$ ;  $z=-0.765$ ,  $p=0.444$ ;  $z=-0.663$ ,  $p=0.508$ ). Grup II'de sükröz tercih testinde 3. haftada başlayan 4 haftada da devam eden fark vardı sırasıyla ( $z=-2.310$ ,  $p=0.021$ ;  $z=-2.19$ ,  $p=0.028$ ), 1 ve 2 haftalarda başlangıca göre fark yoktu (sırasıyla  $z=-1.48$ ,  $p=0.139$ ;  $z=-1.244$ ,  $p=0.214$ ). Grup III'de sükröz tercih testinde deney boyunca 1,2,3,4 haftalarda başlangıca göre anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $z=-1.599$ ,  $p=0.110$ ;  $z=-1.125$ ,  $p=0.260$ ;  $z=-0.770$ ,  $p=0.441$ ;  $z=-0.296$ ,  $p=0.767$ ). Araştırmaya alınan 3 grubun haftalık sükröz tercih testi sonuçları tablo 3'de toplu olarak görülmektedir.

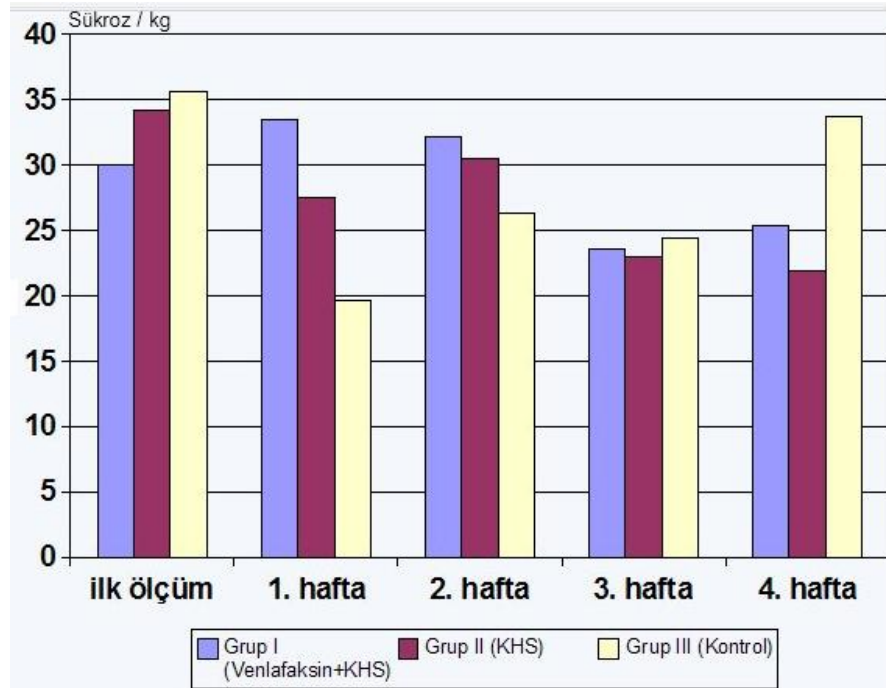
**Tablo 3:** Araştırmaya alınan 3 grubun haftalık sükröz tercih testi sonuçları

	<b>Grup I (Venlafaksin+KHS)</b>	<b>Grup II (KHS)</b>	<b>Grup III (Kontrol)</b>
	<b>Ortalama±SS(ml/kg)</b>	<b>Ortalama±SS(ml/kg)</b>	<b>Ortalama±SS(ml/kg)</b>
Bazal	30.00±21.02	34.23±13.14 <sup>b</sup>	32.31±12.64 <sup>a</sup>
1. Hafta	33.44±14.64 <sup>b</sup>	27.56±16.45 <sup>b</sup>	26.07±10.79 <sup>a,b</sup>
2. Hafta	32.20±12.20 <sup>b</sup>	30.46±11.63 <sup>b</sup>	29.68±13.51 <sup>a,b</sup>
3. Hafta	23.61±11.09 <sup>b</sup>	22.93±11.21 <sup>c</sup>	27.42±12.79 <sup>a,b</sup>
4. Hafta	25.37±9.95 <sup>b</sup>	21.87±12.80 <sup>c</sup>	33.70±11.79 <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Gruplar arasında anlamlı fark yok.  $P>0.05$

<sup>b</sup> Başlangıca göre anlamlı fark yok.  $P>0.05$

<sup>c</sup> başlangıca göre anlamlı derecede azalmış  $p<0.05$



**Şekil 2.** Araştırmaya alınan 3 grubun haftalık sükröz tercih testi sonuçları

### 4.3. Ratların Hipokampus BDNF Düzeyleri

Deney başladıktan dört hafta sonra elde edilen hipokampus dokularında BDNF düzeyleri tablo 4’de görülmektedir. Grup I’de  $5.84 \pm 0.89$  grup II’de  $4.88 \pm 0.40$ . grup III’de  $5.75 \pm 0.61$  bulunmuştur. Grup I ve Grup II düzeyleri arasında fark olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığı sınırdadır. ( $z = -2.368$ ,  $p = 0.018$ ) Grup I ve grup III BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $z = -0.163$ ,  $p = 0.873$ ) Ancak grup II grup III’ten anlamlı olarak düşük bulundu. ( $z = -2.782$ ,  $p = 0.004$ ). Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma sonunda hipokampus BDNF düzeyleri tablo 4’te toplu olarak görülmektedir.

**Tablo 4.** Araştırmaya alınan 3 grubun çalışma sonunda hipokampus BDNF düzeyleri.

	Grup I (Venlafaksin+KHS)	Grup II (KHS)	Grup III (Kontrol)
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS
<b>BDNF (ng/mL)</b>	$5.84 \pm 0.89^{a,b}$	$4.88 \pm 0.40^c$	$5.75 \pm 0.61$

<sup>a</sup> grup I ve II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın  $p = 0.018$

<sup>b</sup> Grup I ve III arasında anlamlı fark yok.  $p = 0.873$

<sup>c</sup> Grup II ve III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı  $p = 0.004$

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda kronik hafif stres modelinin ratlarda depresyon oluşturulmasında etkili olduğu sükroz tercih testi ile gösterildi. Bu modelin daha önce yapılan çalışmalarda da depresyon oluşturulmasında etkili olduğu gösterilmiştir (102–103). Birçok çalışmada kronik hafif stres modeli kullanılarak ratlarda depresyon araştırması yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da kronik hafif stres altında olan ve plasebo alan rat grubunda sükroz tercih testi sonuçları anlamlı olarak düşük bulundu. Kronik hafif stresle birlikte venlafaksin alan grupta sükroz tercih testinde başlangıca göre anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda da beklendiği üzere sükroz tercih testinde farklılık oluşmadı. Sükroz tercih testi deneysel olarak anhedoninin karşılığı olarak kabul edilmektedir. Venlafaksin klinikte ve deneysel olarak etkili bir antidepresan olduğu gösterilmiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (104). Rat hipokampus BDNF düzeylerinin ölçülmesi sonucunda, depresyon olan grubun BDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu bulgu BDNF'nin depresyon patofizyolojisinde rol oynadığını desteklemektedir.

Değişik depresyon modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda beyin ve hipokampus BDNF düzeyleri araştırılmıştır. Hareket kısıtlaması modeli ile yapılan dört çalışmada (66,67,68,69) ve sosyal kısıtlama yapılan iki çalışmada (70,71), hipokampus BDNF düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Yine restrain testiyle oluşturulan depresyon modeliyle yapılan iki çalışma mevcut olup, birisinde hipokampus BDNF düzeylerinin azalmış olduğu (72), diğerinde değişmediği (73) bulunmuştur. Bu farklı sonucun nedeni tam anlaşılammış olmakla birlikte, BDNF ölçüm zamanı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Daha önce yapılan diğer çalışmalarda; Roceri ve arkadaşları ratlarda anneden erken ayırma (Maternal deprivation) yöntemiyle yaptıkları depresyon modelinde hipokampal BDNF düzeylerinin azaldığını ortaya koymuşlardır (105). Angelucci ve arkadaşları depresyon modeli olarak genetik olarak depresyona yatkın olarak kabul edilen flinders-hassas serideki (FSL) ratlar ve bunlara kontrol grubu olarak alınan flinders-dirençli seri (FRL) kullanmışlardır. Bu çalışmada gruplar arasında hipokampal BDNF düzeylerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (106). Literatürde kronik



hafif stres modeli kullanılarak oluşturulan depresyon modelinde hipokampal BDNF düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Hipokampus limbik yapılardan biridir ve duygudurum bozukluklarında rolü olduğu bilinmektedir. BDNF sinaptik protein sentezinin regülasyonunda yer alır ve sekretuar mekanizmaların up-regülasyonu yoluyla nörotransmitter salınımını düzenler. BDNF sinaptik veziküllerin sinir sonları içerisindeki sekestrasyondan salınımı için de zorunludur (47). Söz konusu BDNF faaliyetleri nöron fonksiyonunun stabil, uzun vadeli şekilde geliştirilmesine yol açar (107). Ratlara BDNF'nin dışardan verilmesi antidepresan etki göstermektedir (57,84,108). Depresyonda hipokampal atrofünün olduğunu gösterilmesi, hipokampal BDNF çalışmaları yapılmasına neden olmuştur.

Daha önceden BDNF'nin kan – beyin bariyerini geçtiği (59), beyin ve serumdaki BDNF seviyelerinin ratlarda görülen matürasyon ve yaşlanma sürecinde benzer değişikliklere uğruyor oldukları (61) bildirilmiş olup serum BDNF seviyelerinin beyindeki BDNF düzeylerini yansıtabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığında major depresif bozukluk hastalarında düşük BDNF seviyeleri bildirilmiştir (60,61). Ülkemizde yapılan iki tane çalışmada depresif hastalarda serum BDNF düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük bulunmuştur (62,87).

Çalışmamızda venlafaksin alan grupta hipokampal BDNF düzeyleri kontrol grubu ile benzer, depresyonu olan gruptan ise istatistiksel anlamlılığı sınırda olmak üzere yüksekti. Bu bulgu venlafaksinin depresyonda oluşan BDNF azalmasını engellediğini göstermektedir. Venlafaksin ile daha önce yapılan çalışmalarda, insanlarda depresyonu venlafaksin ile tedavi edilen depresyonu olan hastalarda tedavi edilmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Düşük BDNF seviyelerinin majör depresif bozukluk patofizyolojisinde önemli rol oynuyor olabileceği ve antidepresanların depresif hastalarda dolaylı yoldan olsa bile BDNF seviyelerini arttırabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda SSRI'lar, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri gibi değişik sınıf antidepresan ajanın depresif hastalarda serum BDNF düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Gönül ve ark antidepresan tedavisinin serum BDNF seviyeleri üzerindeki etkisini çalışmıştır (62). Bu çalışmada majör depresif bozukluk hastalarında

sürdürülen 8 haftalık antidepresan tedavisinin sağlıklı bireylere kıyasla serum BDNF seviyelerini belirgin şekilde artırdığını bulunmuştur. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada venlafaksin tedavisinin depresif hastalarda düşük olan serum BDNF düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (87). Yine nöroplastisite teorisi bağlamında uzun süreli ve tekrarlayıcı depresyonlarda hipokampus atrofisi geliştiği ve antidepresanlarla tedavi edilen depresyonlarda hipokampus atrofisinin geri döndüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak venlafaksin ile bu konuda yapılmış bir çalışma mevcut değildir.

Değişik antidepresan ilaçların ve EKŞ'un ratlarda strese bağlı BDNF azalmasını düzelttikleri gösterilmiştir (58,74). Venlafaksin uygulamasının rat hipokampusunda BDNF seviyelerinin artırdığı bildirilmiştir (44,47,67). Bununla birlikte bir çalışmada venlafaksin tedavisinin BDNF seviyesini etkilemediği bildirilmiştir (78). Xu ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışma kronik restrain testi uygulayarak depresyon modeli geliştirdikleri ratlarda oluşan BDNF düşüklüğünü venlafaksin engellediğini göstermiştir. İlk çalışmada venlafaksin BDNF düzeylerini ve hipokampal hücre proliferasyonunda azalmayı engellediği gösterilmiştir (72). İkinci çalışmada ise venlafaksin doza bağlı olarak BDNF düzeyleri ve hücre proliferasyonundaki azalmayı engellediği gösterilmiştir (109). Bu çalışmada venlafaksin 5 mg/kg'da BDNF düzeyleri üzerine etkili olmazken 10mg/kg dozunda BDNF düzeylerinin azalmasını engellemiştir. Bizim çalışmamızda günde 20 mg/kg dozunda venlafaksin kullandık. 20 mg/kg gün dozunda da benzer etkiler ortaya çıktı. Bizim çalışmamızda Xu ve ark. çalışmasını desteklemektedir. Biz çalışmamızda kronik hafif stres modeli kullanarak depresyon modeli oluşturduk.

Antidepresanlarla BDNF ekspresyonunun upregüle olması, daha sonraki çalışmalarda da teyit edilmiştir; ancak bazı çalışmalarda NSRI antidepresanların BDNF seviyelerine hiçbir etkisi olmadığı da bildirilmiştir (110). Ölüm sonrasında yapılan çalışmalar ölüm anında antidepresanla tedavi edilen hastaların hipokampuslarında yüksek BDNF seviyelerinin olduğunu göstermektedir (111). Venlafaksin BDNF'yi depresyon olan grupta kontrol grubu ile benzer olarak etkilediği şeklindeki bulgumuz, antidepresan tedavinin sadece semptomatik olmadığı, depresyonun yolaçtığı ya da depresyona neden olan beyin yapılarındaki patolojiler üzerine olumlu katkılara neden olan değişiklikler yaptığını desteklemektedir.

BDNF salınımı hücre içi yolları, impuls akışını ve nöronlardaki sinaptik aktivitedeki hızlı değişiklikleri tetikler. Bu değişiklikler uzun vadeli nöron plastisitesinin temelinde yer alırlar (54,112).

Hipokampusta BDNF ekspresyonundaki uzun vadeli antidepresan uygulamasının tetiklediği artış BDNF'nin bu bölgede pre veya postsinaptik sahalardaki etkiler yoluyla nöronların sinaptik fonksiyonunun devam ettirilmesinde önemli olabileceğini ileri sürmektedir (56). Depresyonda BDNF seviyelerini azalması sinaptik fonksiyon kaybına yol açabilir (56). Bu nörotrofinin aktiviteye bağımlı salınımı (112) , nöron aktivitesinin depresyonda azalabileceği ve BDNF salınımının bu nedenle azalabileceği olasılığını da düşündürmektedir. Bu hipotezi destekleyen fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları depresyon hastalarının limbik ve prefrontal korteksinde glukoz metabolizması ve kan akışında azalma göstermişlerdir (113). Nöron aktivitesi ve plastisitesi, nöron survisi için zorunludur ve nöral plastisitenin temelinde adaptif mekanizmaların yetersizliği depresyon patofizyolojisine katkıda bulunabilir(56).

Antidepresan yanıtın oluşmasında bir mekanizmada, nöral plastisite, sinaptik fonksiyon ve hücre survisinde zorunlu olan hedef genleri düzenlemektir (54). Bu türdeki genlerden biride BDNF'yi düzenleyen genlerdir. Stres ve kortikosteron BDNF ekspresyonunu baskın şekilde etkilediği bilinmektedir (66,114). Dahası, uzun süreli antidepresan tedavisi hipokampüste stresin tetiklediği BDNF downregülasyonunu bloke eder (67). Bununla birlikte bir çalışma da, stres etkisiyle BDNF düzeylerinde meydana gelen azalmanın imiprain ve hypericum ile yapılan kronik tedavi ile geri döndürülemediğini bildirilmiştir (115). Hayvan depresyon modellerinde gözlenen antidepresan tedavinin BDNF ekspresyon artışına neden olduğu bulgusuna destek anlamında, postmortem çalışmalarda ilaç tedavisi almayan ve alan bireylerle karşılaştırıldığında ölüm anında antidepresan ilaç tedavisi alan bireylerin, hipokampal bölgelerde BDNF düzeylerinin arttığını bildirmiştir(111).

Ratların beynine doğrudan BDNF infüze edilmesi kemirgenlerde öğrenilmiş çaresizlik ve zorunlu yüzme davranışsal depresyon modellerinde antidepresan etkinliğe sahiptir (57). Güncel bir çalışmada, antidepresan tedavi ile birleştirilen fizik aktivite zorunlu yüzme testinde BDNF mRNA ekspresyonunu olduğu kadar performansını da arttırmıştır (58). Bu veriler BDNF'nin antidepresan cevapla ilişkili olduğuna işaret

etmektedir ve BDNF uyarılmasının spesifik antidepresan ilaç tedavisi geliştirmedeki anahtar stratejiyi temsil ettiğini göstermektedir.

Deprese hastalarda BDNF seviyesi değişikliklerinin altında yatan mekanizmaları araştırmak g olmasına rağmen klinik verilere bağlı olarak bazı çıkarımlar yapılabilmifitir. Depresyon sıklıkla yüksek adrenal glukokortikoid seviyeleriyle ilişkilidir ve adrenal-glukokortikoidler kemirgenlerde BDNF seviyelerini azaltırlar. (66) cAMP cevap elementi bağlayıcı proteinini (CREB), siklik adenosin monofosfat ve  $Ca^{+2}$ 'nin uyardığı yollar tarafından BDNF gen transkripsiyonu faal hale getirilirler (116). Depresif veya intihar eden hastaların beyinlerinde CREB seviyeleri azalmıştır ve bu bulgu BDNF'nin downregüle olmasına katkıda bulunuyor olabilir(117).

Araştırmacılar 5-HT<sub>2</sub> reseptör agonisti uygulamasının hipokampüste hızlı ve net bir şekilde BDNF ekspresyonunun azaldığını bulmuştur (68). Bu etki bir 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonisti ile bloke edilebilir. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri granül hücre tabakasında GABA-erjik internöronlar üzerinde bulunur ve bu reseptörlerin aktivasyonu, GABA'nın yönettiği inhibitör postsinaptik potansiyelleri arttırır. Düşük nöron aktivitesi BDNF ekspresyonunun azalmasından sorumlu olabilir ve BDNF ekspresyonu aktiviteye bağımlıdır. Bu durum 5-HT<sub>2</sub> reseptör aktivasyonunun depresyonun etkilerine neden olabileceğine ilişkin hipoteze yol açar. Bu hipotez 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti uygulamasının tamamen olmasa bile BDNF ekspresyonu azalmasını kısmen önlediğini gösteren çalışmalar tarafından desteklenmektedir (68).

Depresyonun BDNF zerine etkilerinde sitokinlerin rolü olması da diğer bir ihtimaldir. Örneğin, stresin interlökin-1Beta (IL-1  $\beta$ ) seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir. IL-1  $\beta$  glutamat salınımı kadar  $Ca^{+2}$  akışını da azaltır (118);  $Ca^{+2}$  akışındaki azalma dentat girusta BDNF'nin aktiviteye bağımlı ekspresyonunda bir azalmaya yol açabilir (108). BDNF ekspresyonu azalmasının bu sitokin tarafından yönetiliyor olması muhtemeldir.

Antidepresan tedavisine cevaben BDNF ekspresyonundaki artış SSRI (fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin) selektif NE geri alım inhibitörleri (desipramin) ve dual etkili monoaminerjik geri alım inhibitörleri gibi farklı antidepresan sınıflardan ilaçlarla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (119,9). BDNF'nin upregüle olmasının

antidepresanların etkinliği ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için davranışsal çalışmalar yürütülmüştür. Orta beyine yapılan kronik (1 hafta süreyle) BDNF infüzyonunun 5-HT nroiletisini arttırdığı ve öğrenilmiş çaresizlik ve zorunlu yüzme testi depresyon modellerinde antidepresan etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Antidepresan tedavisi ile BDNF seviyelerinin upregüle ettiğini hipokampüs içine tek doz BDNF infüzyonunun öğrenilmiş çaresizlik ve zorunlu yüzme testinde antidepresan etkiler gösterdiği de bildirilmiştir (84). BDNF infüzyonunun antidepresan etkileri uzun sürelidir (tek tedaviden sonra 10 güne kadar uzar) ve tekrarlı sistemik kimyasal antidepresan uygulaması kadar etkindir. Bu alışmalar BDNF'nin antidepresan cevap üretmek için yeterli olduğunu göstermektedir (108).

Antidepresan tedavi ile nörotrofik faktörlerin uyarılması hücresel morfoloji ve/veya nöroenezin düzenlenmesi ile sonuçlanır. Kronik antidepresan tedavisinin erişkin kemirgenlerin hipokampsndeki nroenezi arttırdığını bulmuştur (120,121). EKş, SSRI ve NSRI'yı kapsayan farklı antidepresan tedavilerinin kronik uygulaması hipokampüsteki nroenezi arttırmaktadır. Nroenez artışı antidepresanların ortak etkisi olarak görülmektedir. Antidepresanlar nöron proliferasyon oranı ile nöronların yaşam süresini arttırmaktadır. Ayrıca, antidepresan tedaviler stresin neden olduğu nöroenezin azalmasını engellerler (108).

Yapılan bir çalışma erişkin nöroenezin antidepresan cevaba katkıda bulunduğuna ve antidepresan ilaç tedavisi için zorunlu olduğuna ilişkin veriler elde etmiştir(122). Bu sonuçlar, antidepresanın düzenlediği nöroenezin 5-HT<sub>1A</sub>'dan yoksun mutant farelerde engellendiğini ve antidepresanlara verilen davranışsal yanıtın da oluşmadığını göstermektedir. Ek olarak, hayvanlar seçici şekilde hipokampüsteki nroenezi bozan odaklanmış radyasyona maruz kaldıklarında (ancak subventriküler bölge etkilenmemiştir) antidepresan tedaviye verilen davranışsal cevaplar engellenmiştir. Bu sonuçlar nöroenezin antidepresan tedavisinin etkilerinde kritik rol oynadığına ilişkin ikna edici kanıt sağlamaktadır (108).

Erişkin nöroenezin devamı ve nöron proliferasyonunu düzenleyen nörotransmitterler, nörotrofik faktörler ve hücre içi yolaklarının açıklığa kavuşturulması yoğun bir araştırma alanıdır. 5-HT nöro-iletisindeki artışın, SSRI antidepresanların etkileriyle uyumlu şekilde erişkin nroenezini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, 5-HT<sub>1A</sub>

reseptörünün mutasyonu SSRI tedavisinin nöroenez üzerindeki etkilerini durdurmaktadır (122).

Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklarda 5-HT sisteminin rolü nedeniyle BDNF'nin 5-HT nöronları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar BDNF'nin ya intakt 5-HT nöronlarının ya da nörotoksin lezyonu bulunan nöronların dallanması üzerinde belirgin etkiye sahip olduğunu göstermektedir (123). BDNF infüzyonlarının uygulanması ya serebral kortekste ya da hipokampüsteki infüzyon sahasında yer alan 5-HT aksonlarında hiperinnervasyon ile sonuçlanır. Bu bulgu BDNF'nin 5-HT nöronlarının plastisitesinde önemli bir rol oynadığını ve stresle antidepresan tedavisine cevaben 5-HT nöro-iletisinin düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. SSRI antidepresanlarının BDNF'yi arttırdığını gösteren bulgularla birlikte bu sonuçlar 5-HT sistemi ile BDNF düzenlenmesi arasında olumlu yönde karşılıklı bir etkileşimin bulunduğunu düşündürmektedir (108).

Moleküler ve biyokimyasal seviyelerde meydana gelen adaptasyonların yanı sıra kronik antidepresan uygulaması nöronlardaki morfolojik değişiklikleri yaratır ve bu değişiklikler ilaçların beyindeki ısrarcı yapısal plastiteye aracılık etme yollarını açıklayabilir. Watanabe ve arkadaşları kronik tianeptin uygulamasının (serotonin salınımını arttıran bir antidepresan) hipokampal CA3 piramidal nöronlarında stresini tetiklediği dendritik yeniden yapılanmasını bloke ettiğini göstermiştir; bu sonuçlar serotonerjik sistemin dendritik yeniden yapılanmasında rol oynadığı fikrini gündeme getirmiştir. Bununla birlikte, bu düşünceden farklı olarak kronik fluoksetin ile fluvoksamin tedavisi (serotonin geri alınımını engelleyen antidepresanlar) dendritik yeniden yapılanma üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir (124). Ama akut fluvoksamin tedavisinin hipokampüste CA1 piramidal nöronlar ile granül hücrelerinde total dendritik omurilik dansitesini arttırdığı gözlenmiştir (125). Antidepresanların dendritik yeniden yapılanma ve sinaptik fonksiyon üzerindeki kesin etkisini belirlemek için detaylı bir çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Güncel kanıtlar farklı sınıflardaki antidepresanların kronik şekilde uygulanmasının hipokampüste yeni oluşan nöron sayısını arttırdığını göstermektedir. Bu artış antidepresan olmayan psikotropik ilaçlarla yapılan kronik tedaviye verilen cevapta görülmemiş olup bu etkinin yüksek spesifite değeri ile antidepresanlara özgü olduğunu işaret etmektedir (89). Bu veriler nöroenezin antidepresan tedavisinin hipokampal granül hücre çoğalmasındaki stresin tetiklediği

azalmayı geri döndürdüğü mekanizma olabileceğini düşünmektedir (89). Czeh ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmanın sonuçları kronik tianeptin tedavisinin hipokampal nörogenezde stresin tetiklediği azalmayı geriye döndürdüğünü göstermek suretiyle bu hipotezi destekler(90).

BDNF gen mutasyonlarının, ruhsal bozukluklara katkıda bulunuyor olması ihtimali araştırılmaktadır. Val66met polimorfizmi özellikle ilgi çekicidir. BDNF val66met polimorfizmi bipolar bozukluk için potansiyel risk lokusu olarak tanımlanmıştır. Bunun ve diğer BDNF polimorfizmlerinin depresyon ve diğer ruhsal bozukluklardaki rolünü kapsamlı şekilde araştırarak ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (108).

Çalışmamızda elde ettiğimiz depresyonlu ratlarda BDNF düzey düşüklüğü depresyon etyolojisinde son yıllarda öne sürülen nöroplastisite teorisine destek sağlamaktadır. Depresyonla ilgili ilk araştırmalar nörotransmitter konsantrasyonları ile reseptör seviyelerindeki değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Nörotransmitter teorisi depresyon ve ilişkili ruhsal bozuklukların beynin limbik bölgelerinde bu monoaminlerden birinin ya da her ikisinin yetmezliğinden kaynaklandığını ve başarılı bir tedavinin sinaptik 5-HT ve/veya NE seviyelerinin arttırılmasıyla sağlanabileceğini ifade etmiştir. Bununla birlikte, bu modelle ilgili çeşitli problemler bulunmaktadır (126). Bu çalışmaların sonuçları antidepresanların terapötik etkisinin kronik uygulamayı gerektirdiğini ancak serotonin ve nörepinefrin gerilim inhibisyonunun kısa sürede meydana geldiğinin gösterilmesi bulgusu ile çelişmektedir. Zaman içerisinde monoamin teorisinin yanı sıra çeşitli çalışmalar depresyon etyolojisinde nöroplastisite ve nörodejenerasyonu düzenleyen hücre içi yollara ilişkin temel bir rolden bahsetmişlerdir (9). Depresyonla ilgili yeni yaklaşımlar hücre survisi ve plastisitesinde yer alan anahtar sinyal yollarının düzenlenmesi üzerine odaklanmaktadır. Stres, depresyon ve antidepresan etkiyle bağlantılı kanıtlar, depresyonun nöronların uygun adaptasyon ve/veya sinaptik bağlantı yapma yeteneklerindeki bozulmadan kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler (33). Bu adaptif plastisite modeline bağlı olarak araştırmalar, kronik antidepresan uygulamasının neden olduğu kritik değişiklikleri tanımlamak için moleküler ve hücre adaptasyon üzerine odaklanmıştır(1,127).

İlişkili çalışmalar depresyon ve diğer ruhsal bozuklukları tetikleyen veya ağırlaştırılan stresin neden olduğu değişiklikleri tanımlamak üzerine odaklanmıştır. Çeşitli hücre içi yolları ve hedef genler tanımlanmıştır; ancak nörotrofik faktör hipotezi önemli miktarda ilgi ve dikkat çekmiştir (122,128). Bu hipotez de stres, nöronal atrofi ve nörogenezdeki azalmaya bağlı olarak kalıcı depresyon meydana gelir ve antidepresanlar hücre içi yolları uyarmak suretiyle CREB proteini upregülasyonuna ve özellikle BDNF olmak üzere nörotrafik faktörlerin ekspresyonundaki artışa yol açarlar (9).

Yapılan çalışmalarda nörotrofik faktör ekspresyonunun downregüle olması deprese hastalarda yapısal değişikliklerin bulunuyor olabileceğini ileri sürmektedir ve bu hipotez beyin görüntüleme çalışmalarında ele alınmıştır. Bu değişiklikler depresyonda gözlenen affektif ve bilişsel bozuklukta ifade edilen limbik (hipokampus, bazal ganglia ve amigdala) ve kortikal beyin bölgelerinde gözlenirler (3). Depresyonlu hastalarla yapılan postmortem çalışmalar orbitofrontal kortekste nöron boyutunda azalma, prefrontal ile orbitofrontal kortekste glia sayısı ve boyutunda azalma ve depresif hastalarda kortikal kalınlık ile bazal ganglia hacminde azalmayı işaret ederler (3,77,129). Klinik çalışmalar depresyon hastalarında hipokampus boyutu ve işlevini azaldığını göstermiştir. Beyin görüntüleme çalışmaları depresyon hastalarında hipokampus hacminin azaldığını bildirmişlerdir (128,130,131). Görüntüleme çalışmaları da limbik ve kortikal yapılarda serebral kan akışı ile glukoz metabolizmasında bozukluklara işaret ederler (113). Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları depresif hastalarda prefrontal kortikal, ventral striatal ve hipokampal hacmin azaldığını göstermektedir (128, 130). Bu klinik çalışmalardan ön plana çıkan sonuç hücre kaybı ve hacim azalmasının depresif bozukluklarla ilişkili olduğudur.

Beyin yapılarındaki hacmi azalması çeşitli etkilerden kaynaklanabilir; nöron veya glia sayılarındaki azalma, hücre boyutundaki azalma ve/veya nöron uzantılarının şişmesi buna neden olabilir. Bu konuyu ele almak için deprese hastaların ölüm sonrası analizleri yürütülmüştür. Bu çalışmalar pre-frontal ve singulat korteks (63,132) ve amigdalada (133) nöron boyutunda ve glia sayılarında azalmalar olduğunu göstermiştir ve bu bulgu beyin görüntüleme çalışmalarında gözlenen bu yapılardaki atrofisiyi açıklayabilir. Hipokampusla ilgili bilgiler daha da azdır. Hipokampusun CA2 sektöründeki piramidal olmayan hücre sayısında azalma olduğunu bildiren bir çalışma



bulunmaktadır (134) Depresyonda oluşan atrofinin altında yatan gerçek nedenler tanımlanamamıştır; ancak tekrarlı kortikosteron uygulamasına verilen cevapta da benzer etkiler gözlenmiştir Glukokortikoidlerin doğrudan piramidal hücreler üzerinde faaliyet gösterdiği veya CA3 piramidal nöronlarını tekrarlı şekilde etkileyen diğer nöronlar üzerindeki etkileri yoluyla atrofinin oluşup oluşmadığı netlik kazanmamıştır. İlâveten, glutamat NMDA reseptörlerinin blokajı stresin CA3 piramidal hücre atrofisi üzerindeki etkilerini durdurur (135). Çeşitli klinik çalışmalarda depresyonlu hastaların glukokortikoid hipersekresyonuna sahip oldukları (136, 137) veya hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks hiperaktivitesi gösterdiklerine işaret etmektedir (138). Hipokampüs hacmindeki azalma Cushing hastalarında da bildirilmiş olup glukokortikoid seviyelerindeki artışın hacim azalmasına neden olduğu işaret etmektedir. Cushing hastalarında glukokortikoid seviyelerinin normale dönmesiyle bu etkinin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (139).

Araştırmaların büyük bölümü hipokampüs üzerinde odaklanır çünkü bu beyin bölgesi stresin tetiklediği yapısal bozukluklara karşı özellikle hassastır (136, 138). Hipokampüsteki stresin tetiklediği değişiklikler depresyonun affektif semptomlarını açıklayamamasına rağmen bu beyin bölgesi ile depresyonla ilişkili diğer bölgelerde gözlenen yapısal bozukluklara bakışımıza hücresel bir temel sağlayacaktır. Erişkin kemirgenlerde, kronik stres ve glukokortikoid uygulaması hipokampal CA3 piramidal nöronların apikal dendritlerinin farklı yeniden yapılanması ile sonuçlanır (140). Bu durum apikal dendritlerin sayısı ve uzunluğundaki azalma olarak kendini gösterir (141). Dendritik yeniden yapılanma değişikliklerinin yanı sıra stres ve stres hormonları bilinmeyen bir mekanizma yoluyla erişkin hipokampüsünün dentat girus granül hücre tabakasındaki süregelen hücre durumu ve hücre çoğalması oranını azaltır (142). Yukarıdaki kanıtlar dendritik yeniden yapılanma, azalan nörogenez ve azalan hücre survisinin stres süresince meydana geldiğini ve depresif hastaların beyinlerinde gözlenen bozuklukların hücresel ölüme neden olabileceklerine işaret etmektedir (90).

Antidepresanlar yapısal bozukluklara karşı gelecek hücresel mekanizmaları uyarmak suretiyle uzun vadeli terapötik etkilere aracılık edebilirler. Czeh ve arkadaşlarının (90) elde ettikleri sonuçlar bu hipotezi destekler. Bu çalışma kronik tianeptin tedavisinin metabolit konsantrasyonlarındaki değişiklikleri, nörogenezdeki azalma ve hipokampüs hacmindeki azama gibi stresin tetiklediği bozuklukları geriye

döndürebileceğini göstermektedir (90). Depresyon hastalarında gözlenen hacim azalmasının iyileşme sürecindeki hastalarda geri dönüp dönmediğini belirleyecek çalışmalar yürütülmektedir. Hipokampus yanında prefrontal kortekste yapılan çalışmalar nöron atrofisi ve ölümünün depresyon ve duygudurum bozukluklarında tutulduğu düşünülen diğer beynin bölgelerinde de meydana geldiğini göstermektedir(143). Beyin görüntüleme çalışmaları prefrontal korteksin kan akışı ve hacminde azalma göstermiştir (144). Dahası, iki güncel çalışma depresyonlu hastalarda prefrontal korteksin hücre sayısının azaldığını bildirmektedir. Bu çalışmaların birincisi majör depresif bozukluk hastalarının subgenü prefrontal korteksinde glia sayısında (ancak nöron sayısında herhangi bir değişiklik bulunmamıştır) azalma bildirmiştir (63). İkinci bir çalışma prefrontal ve rostral orbitofrontal kortekste nöron ve glia sayısı ile nöron boyutunda azalma bildirmiştir (129). Bu bulgular nöron atrofisi ve survisinin prefrontal kortekse atfedilebilecek depresif duygudurum ve çalışma belleğinin etkilenmesi gibi depresyonun belirli semptomlarına katkıda bulunabileceğini desteklemektedir.

Diğer çalışmalar bu hipokampus hacmindeki azalmanın doğrudan hastalık süresiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (145). Bu bulgu hipokampus hacmindeki azalmanın depresyonun nedeni olmayıp sonucu olma ihtimaline de yol açmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın ilk evresinde hipokampus hacminde değişikliklerin meydana gelmesi ve ruhsal değişikliklere katkıda bulunması da muhtemeldir. Antidepresan tedavisinin deprese hastalardan hipokampus atrofisini geri döndürdüğüne ilişkin bildiriler de bulunmaktadır (146,147).

Depresif bozukluğa sahip bireylerde hipokampüste gözlenen patolojik bozuklukların altında yatan farklı hücresel mekanizmalar ileri sürülmüştür. Sapolsky ve arkadaşları stres ve glukokortikoid artışının glutamat eksitotoksitesisi, bozulan kalsiyum homeostazı ve glukoz transportunun inhibisyonu ile oksijen radikali üretiminde artışla sonuçlandığı bir mekanizma önermişlerdir (136).

Oksidatif stres ve kalsiyum homeostazındaki bozukluğu kapsayan hasarlardan sonraki hipokampal nöron ölümü klasik olarak nöronların şişmesi, hücre membran bütünlüğünün bozulması ve hücre içeriğinin hücre dışı boşluğa salınması yoluyla nöronların öldüğü nekrotik süreç olarak düşünülmüştür (136). Son on yılda yapılan

araştırmalar erişkin beyindeki n6ronların apopitoz adı verilen diğer bir s6re7 yoluyla da 6ld6klerini g6stermiştir. Apopitoz aşırı miktardaki h6crelerin beyinden uzaklaştırıldığı gelişme s6recine ilişkin normal bir fizyolojik s6re7tir. Bununla birlikte erişkin beyinde bu s6re7 akut ve kronik n6rodejeneratif hastalıklarda g6zlenen h6cre 6l6m6nde 6nemli bir rol oynar (Nekrozun aksine apopitoz programlıdır ve h6cre i7erisinde pro-apopitotik (BAX, BAD) ve antiapopitotik (BCL-2 ve BCL-XL) proteinlerinin seviyeleri tarafından kritik şekilde kontrol edilir (40). Depresyonda apopitozin meydana gelebileceğine ilişkin bazı kanıtlar bulunmaktadır. Postmortem 7alışmalar 6zelikle enterorinal korteks, subikulum, dentat girus ve CA1 ve CA4 hipokampal alt sahalarında olmak 6zere limbik yapılarda hipokampal apopitoz g6sterilmiştir ancak bu b6lgelerde hi7bir esaslı h6cre kaybı bulunmamıştır (148).

Apopitoz 6l6m anına devam eden h6cre 6l6m6n6n bir 6l76s6 olduğundan yaşam boyunca meydana gelen yapısal bozuklukların belirteci olmayabilir.

## 6. SONUÇ

Kronik hafif stres modeli uygulayarak oluşturduğumuz depresyon modelinde venlafaksin verilerek yaptığımız çalışmada şu sonuçları bulduk:

Her 3 grupta da ratların deney boyunca ağırlıkları KHS'de yeme içme kısıtlamasının olduğu günlerde belirgin bir düşme göstermesine rağmen genel olarak bir artış içindeydi. Deneyin sonunda gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Deneye başlamadan önce ve deney boyunca yapılan sükröz tercih testinde gruplar arasında deney öncesi sükröz tercih testi arasında fark yoktu. KHS ile birlikte venlafaksin uygulanan grupta deney boyunca 1,2,3,4 haftalarda başlangıca göre anlamlı fark bulunmadı. KHS uygulanan grupta 1ve 2 haftalarda başlangıca göre fark yoktu fakat sükröz tercih testinde 3. haftada başlayan 4 haftada da devam eden farklılık gözlemlendi.

Deney başladıktan dört hafta sonra elde edilen hipokampus dokularında BDNF düzeylerine bakıldı. KHS ile birlikte venlafaksin alan grup ve KHS uygulanan grup arasında fark olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığı sınırdadır. KHS ile birlikte venlafaksin alan grup ve kontrol grubu BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak KHS kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Bu çalışmada elde edilen veriler depresyonda nöral plastisitede önemli rolü olan BDNF düzeylerinin düşük olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmalar depresyonla ilişkili nörotrofik hipotezin geçerliliğini ileri yönde test etmek için önemlidir. Nörotrofik faktörlerin yukarı yönde düzenlenmesi depresyondan kaynaklanan atrofi ve hücre kaybını durdurabilir ve tersine döndürebilir ve böylece antidepresan tedavinin etkilerine katkıda bulunabilir.

## ÖZET

Antidepresan ilaçlar 40 yıldan daha uzun süredir kullanılıyor olmalarına rağmen etki mekanizmaları hala çok az biliniyor. Şu anda antidepresanların temel biyokimyasal etkilerini serotonin ve noradrenalinin intrasınaptik konsantrasyonlarını etkileyerek gösterdiğine inanılmaktadır. Son zamanlarda depresyon hastalarında hipokampus başta olmak üzere beyin yapılarında görülen yapısal anormallikler ve bu anormalliklerin tedavi ile düzelmesi major depresif bozukluğun yapısal plastisitede ve hücresel esneklikte azalmayla ilgili olabileceğini ve antidepresan tedavilerinin bu bozuklukları düzelterek işe yarayabileceğini göstermektedir. BDNF nörogenezi artırır, nöron ölümlerinin önlenmesinde önemli rol oynar ve erişkin beyninde iskemi ve travma gibi stresli olaylar süresince nöronların yaşamlarının devam etmesine katkıda bulunur. Biz bu çalışmada kronik hafif stres modeli ile depresyon oluşturduğumuz ratların hipokampuslarında BDNF düzeyi ve venlafaksin tedavisinin BDNF üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada ağırlıkları  $200 \pm 15$  gram olan 8 haftalık Wistars Albino cinsi 30 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar 1. grup KHS ile birlikte venlafaksin(20 mg/kg) (n=10), 2. grup KHS ile birlikte plasebo (n=10), 3. grup plasebo (n=10) almak üzere toplam 3 gruba ayrıldı.

Ratlarda depresyon modeli olarak 4 hafta süreyle “Kronik Hafif Stres”(KHS) modeli kullanıldı. Kronik hafif stres (KHS) prosedürünün hayvanlarda antidepresan etki başlangıcını çalışmak için uygun model olduğu düşünülmüştür Sükroz tercih testi KHS modeli başlamadan önce ve daha sonra haftada bir kez uygulandı ve ratların ağırlıkları günlük olarak takip edildi. 4 haftalık süre sonunda hipokampus dokusu çıkarılarak ELİZA yöntemiyle hipokampus BDNF düzeylerine bakıldı. Hastalardan elde edilen verilerin grup içi ve gruplararası karşılaştırılmalarında SPSS istatistik programı(13. Versiyon) kullanıldı.

Rat hipokampus BDNF düzeylerinin ölçülmesi sonucunda, depresyon olan grubun BDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Çalışmamızda venlafaksin alan grupta hipokampal BDNF düzeyleri kontrol grubu ile benzer, depresyon olan gruptan istatistiksel anlamlılığı sınırda olmak üzere yüksekti.

Bu bulgular nöral plastisitede önemli rolü olan BDNF'nin depresyon patofizyolojisinde rol oynadığını, venlafaksinin depresyonda oluşan BDNF azalmasını engellediğini göstermektedir. Bu çalışmalar depresyonla ilişkili nörotrofik hipotezin geçerliliğini ileri yönde test etmek için önemlidir. Nörotrofik faktörlerin artırılması depresyondan kaynaklanan atrofi ve hücre kaybını durdurabilir ve tersine döndürebilir ve böylece antidepresan tedavinin etkilerine katkıda bulunabilir. Aynı zamanda depresyon tedavisinin, depresyonun uzun süreli komplikasyonlarını önlediği görüşüne de destek sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Depresyon, BDNF, venlafaksin, hipokampus, nöroplasti

## SUMMARY

Although antidepressive agents have been used for over 40 years, little is known about the effect mechanism. It is now believed that antidepressant drugs exhibit their biochemical effects through some atypical intrasynaptic mediators like serotonin and noradrenaline. Recently, structural abnormalities observed in hippocampus and other brain regions of the patients with depression and their recovery with treatment suggest that major depressive disorder can be associated with structural plasticity and decreased flexibility of neuronal cells and antidepressive treatment can be effective in correcting these disorders. BDNF increases neurogenesis, plays an important role in preventing neuron loss and contribute to the vitality of neuron cells during ischemia or trauma in adult brain. In this study, we aimed to investigate the BDNF level and effect of venlafaxine treatment of BDNF in hippocampus of rats with chronic stress-induced depression. 30 eight-weeks old male rats weighing  $200 \pm 15$  grams were included in this study. The rats were separated into three groups as follows: Chronic mild stress plus venlafaxin (20 mg/kg) (n=10), Chronic mild stress plus placebo (n=10) and placebo (n=10) groups. "Chronic Mild Stress (CMS)" model was used as a depression model in rats for 4 weeks. It has been considered that CMS procedure is a suitable model to investigate the initial period of antidepressive effect in animals. Sucrose preference test was performed before and after CMS model application once a week and rat weights were measured daily. At the end of the 4 weeks' period, hippocampus tissues were extracted and BDNF levels were measured via using ELISA assay. In statistical analysis of the established data between and in groups, SPSS for Windows v.13.0 software was used. The mean hippocampal BDNF level was significantly lower in depressive group, when compared with the controls. Whereas in venlafaxin given group, the hippocampal BDNF levels were similar to that of the controls and slightly higher than the depressive group. These evidence suggest that BDNF, which has an important role in neural plasticity, involves in the pathogenesis of depression and also venlafaxin prevents BDNF decrement occurred during depression. These studies are important to test further the validity of neurotrophic hypothesis related with depression. Increment of neurotrophic factors can stop and reverse the atrophy and cell loss caused by depression and therefore, can contribute to the effectiveness of antidepressive treatment. This condition also support the fact that antidepressive treatment avoids the long-term complications of depression.

**Keywords:** Depression, BDNF, venlafaxin, hippocampus, neuroplasty

## KAYNAKLAR

1. Manji HK, Duman R. Impairment of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorder: implication for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol. Bull.* 2001; 35, 5–49.
2. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 578–593.
3. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.* 2001; 7
4. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem.* 2002 ;82(6):1367-75.
5. Cheng A, Wang S, Cai J, Rao MS, Mattson MP. Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev Biol.* 2003 ;15;258(2):319-33.
6. Ernfors, P. and Bramham, C.R. The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP. *Trends Neurosci.* 2003; 26, 171–173.
7. Larsson E, Nanobashvili A, Kokaia Z, Lindvall O. Evidence for neuroprotective effects of endogenous brain-derived neurotrophic factor after global forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999 ;19(11):1220–8.
8. Malberg J, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2003; 38, 1562–1571.
9. Popoli M , Gennarelli M , Racagni G. Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants. *Bipolar Disord.* 2002; 4, 166– 182.
10. Uzbay T. Nöroplastite ve depresyon. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara 2005.
11. Jadhav S. The cultural construction of Western depression. *Anthropological Approaches to Psychological Medicine*, V Skultans, J Cox (Ed), London, Jessica Kingsley Publishers Ltd, 2000 s.41–65.
12. Hirschfeld JRM, Weissman MM. Risk factors for major depression and bipolar disorder, in: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology—The Fifth Generation of Progress*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, pp. 1017– 1025.
13. Sadock BJ, Kaplan HI.(Çeviri Editörü, Abay E). Kaplan Sadock, Klinik Psikiyatri. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2004.
14. Işık E, Depreyon ve bipolar bozukluklar. Mart, 2003.
15. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatri dünyası* 1998; 1: 21–25.
16. Işık E. Duygulanım Bozuklukları /Depresyon ve mani. İstanbul, 1991.
17. Coşar B. Depresyon. *Cep Tıp. Bilimsel Tıp Yayınevi.* Ankara 2005.
18. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri temel kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Cilt 1, 1997, Ankara.
19. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. baskı Ankara, 2004.



20. Aşkın R. Depresyon El Kitabı. Atlas Kitapevi Konya, 1994.
21. Nathan KI, Schatzberg AF. Mood disorders, Review of Psychiatry. JM Oldham, MB Riba (Ed), 13. Cilt, Washington, American Psychiatric Press, 1994; s.171–186.
22. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. Neuropsychopharmacology, 1999; 21: 99–105.
23. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonergic Düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; Ek 4: 11–18.
24. Brunelb N, Racagni G. Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors. Human Psychopharmacol 1998; 13: 513–519.
25. Richards JG, Saura J, Luque JM, Cesura AM, Gottowik J, Malherbe P, Borroni E, Gray J. Monoamine oxidases: from brain maps to physiology and transgenics to Pathophysiology. J. Neural Transm Suppl. 1998; 52: 173–87. Review.
26. Önder E. Depresyon ve noradrenerjik sistem. 3P Dergisi, 2002; 10 (ek.1): 5–10.
27. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. Arch Gen Psychiatry. 1996, Feb; 53 (2): 117–28.
28. Altamura C, Maes M, Dai J ve ark. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. Eur Neuropsychopharmacol, 1995; 5 (Suppl): 71–75.
29. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A ve ark. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. Am J Psychiatry, 1993; 150: 175–178.
30. Mauri MC, Ferrara A, Boscati L, Bravin S, Zamberlan F, Alecci M, Invernizzi G. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. Neuropsychobiology. 1998; 37 (3): 124–9.
31. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2000; 2. Baskı, Cambridge University Press, Cambridge.
32. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T ve ark. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci USA, 2001; 98: 12796–12801.
33. D'Sa . Duman, R.S., Antidepressants and neuroplasticity. Bipolar Disord. 2002; 4, 183–194.
34. Ernfors P, Ibanez CF, Ebendal T, Olson L, Persson H. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990; 87(14): 5454–8.
35. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. EMBO J. 1990 Aug; 9(8): 2459–64.
36. Levine ES, Dreyfus CF, Black IB, Plummer MR. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92: 8074–7.

37. Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* 1996; 381: 706–9.
38. Scharfman HE. Hyperexcitability in combined entorhinal/ hippocampal slices of adult rat after exposure to brain-derived neurotrophic factor. *J Neurophysiol*, 1997; 78: 1082–95.
39. Nottebohm F. Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neurosci*, 2002; 22: 624–8.
40. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 2000; 407: 802–9.
41. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol*. 1995 Oct;5(5):579–87.
42. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR *Fundamental Neuroscience*. California: Academic Press, 1999.
43. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM *Principles of Neural Science*, 4th Edition. USA: McGraw-Hill, 2000.
44. Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 53–62.
45. Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induces a rapid upregulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett*, 1997; 227: 177–80.
46. Takei N, Sasaoka K, Inoue K, Takahashi M, Endo Y, Hatanaka H. Brain-derived neurotrophic factor increases the stimulation-evoked release of glutamate and the levels of exocytosis-associated proteins in cultured cortical neurons from embryonic rats. *J Neurochem* 1997; 68: 370–5.
47. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci* 2001; 21: 4249–58.
48. Goldman SA. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J. Neurobiol* 1998; 36: 267–86.
49. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266–70.
50. Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci* 2001; 21: 6718–31.
51. Katoh-Semba R, Asano T, Ueda H, Morishita R, Takeuchi IK, Inaguma Y, et al. Riluzole enhances expression of brain-derived neurotrophic factor with consequent proliferation of granule precursor cells in the rat hippocampus. *FASEB J.*, 2002; 16: 1328–30.
52. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and – independent mechanisms. *Science*, 1999; 286: 1358–1362.
53. Riccio A, Ahn S, Davenport CM, Blendy JA, Ginty DD. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science*, 1999; 286: 2358–2361.

54. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2001; 2: 24–32.
55. Kohara K, Kitamura A, Morishima M, Tsumoto T. Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. *Science*, 2001; 291: 2419–2423.
56. Shaywitz A, Greenberg M. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem*, 1999; 68: 821–861.
57. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56, 1997; 131–137.
58. Russo-Neustadt T, Ramirez R., Kessler JP. Physical activity –antidepressant treatment combinations: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav. Brain Res.* 120, 2001; 87– 95.
59. Pan W, Banks WA., Fasold MB., Blunth J, Kasten AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, 1998; 37, 1553–1561.
60. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C ve ark. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry*, 2003; 54, 70–75.
61. Karege, F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Psychiatry Res.*, 2002; 109, 143– 148.
62. Gonul, AS, Akdeniz, F. Taneli, F, Donat,O, Eker, C, Vahip, S. The effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur. neuropsychopharmacol.* 2003; 13 (Suppl. 4), 203.
63. Ongur, D, Drevets, WC., Price, JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci.U. S. A.*, 1998; 95, 13290– 13295.
64. Rajkowska, G. Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? *Prog. Brain Res.*, 2000a; 126, 397–412.
65. Rajkowska, G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol. Psychiatry*, 2000b; 48,766– 777.
66. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress alters the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*, 1995; 15: 1768 –1777.
67. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 1995; 15: 7539–47.
68. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GA, Duman RS. 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J. Neurosci*, 1997; 17:2785–2795.
69. Ueyama T, Kawai Y, Nemoto K, Sekimoto M, Tone S, Senba E. Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain. *Neurosci Res*, 1997; s. 28: 103–110.
70. Barrientos R, Springer DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW ve ark.. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation induced by social isolation is

- blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience*, 2003; 121: 847–853.
71. Pizarro J, Lumley LA, Medina W, Robinson CL, Shah JD, Mark B, et al. Acute social defeat reduces neurotrophin expression in brain cortical and subcortical areas in mice. *Brain Res*, 2004; 1025: 10–20.
  72. Xu Y-L, Reinscheid RK, Hitron-Resendiz S, Clark SD, Wang Z, Lin SH ve ark. Neuropeptide S: A neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron*, 2004; 43: 487–497.
  73. Kuroda Y, McEwen BS. Effect of chronic restraint stress and tianeptine on growth factors, growth-associated protein-43 and microtubule-associated protein 2 mRNA expression in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998; 59: 35–39.
  74. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry*, 2003; 54: 703–70.
  75. Altieri M, Marini F, Arban R, Vitulli G, Jansson BO. Expression analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA isoforms after chronic and acute antidepressant treatment. *Brain Res*. 2004 ;1000(1-2):148-55.
  76. Martinez-Turrillas R, Del Rio J, Frechilla D. Sequential changes in BDNF mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment. *Neuropharmacology*. 2005 ;49(8):1178–88. Epub 2005 Sep 6.
  77. Russo-Neustadt AA, Chen MJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des*. 2005;11(12):1495–510.
  78. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*, 1996; 16: 2365–72.
  79. Fujimaki K, Morinobu S, Duman RS. Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induced of BDNF mRNA in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 2000; 22: 42–51.
  80. Smith MA, Zhang LX, Lyons WE, Mamounas LA. Anterograde transport of endogenous brain-derived neurotrophic factor in hippocampal mossy fibers. *Nuroreport*, 1997; 8: 1829–34.
  81. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res*, 1996; 726: 49–56.
  82. Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem Pharmacol*. 2006 ;71(9):1273-88.
  83. Coppell AL, Pei Q, Zetterstrom TS. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 2003; 44: 903–10.
  84. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251–61.

85. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci*, 1995; 15: 7929–39.
86. Rudolph, R.L., Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr. Scand*, 2002; 415 (Suppl.), 24– 30.
87. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29, 261–265.
88. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2001; 25: 836–844.
89. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci*, 2000; 20: 9104–9110.
90. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T ve ark. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 12796–12801.
91. Rezvani AH, Parsian A, Overstreet DH. The Fawn-Hooded (FH/ Wjd) rat: a genetic animal model of comorbid depression and alcoholism. *Psychiatr Genet*, 2002; 12: 1–16.
92. Solberg LC, Olson SL, Turek FW, Redei E. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001; 281: R786–R794.
93. Uzbay İT. *Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*. Çizgi Tıp Yayınevi. Ankara, 2004.
94. Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry*, 2005; 10, 345–352.
95. Willner P. Animal models of depression: an overview. *Pharmacol Ther.* 1990;45(3):425–55.
96. Guillin O, Griffon N, Diaz J, Le Foll B, Bezard E, Gross C et al. Brain-derived neurotrophic factor and the plasticity of the mesolimbic dopamine pathway. *Int Rev Neurobiol*, 2004; 59: 425–444.
97. Orsetti M, Colella L, Dellarole A, Canonico PL, Ferri S, Ghi P. Effects of chronic administration of olanzapine, amitriptyline, haloperidol or sodium valproate in naive and anhedonic rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006 ;9(4):427–36.
98. Sanchez C, Gruca P, Papp MR-citalopram counteracts the antidepressant-like effect of escitalopram in a rat chronic mild stress model. *Behav Pharmacol.* 2003 Sep;14(5–6):465–70.
99. Willner, P., Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10 years review and evaluation. *Psycho-pharmacology*, 1997, 134, 319–329.
100. Van Kampen M, Kramer M, Hiemke C, Flugge G, Fuchs E. The chronic psychosocial stress paradigm in male tree shrews: Evaluation of a novel animal model for depressive disorders. *Stress*, 2002; 5:37–46.
101. Grippo AJ, Moffitt JA, Johnson AK. Cardiovascular alterations and autonomic imbalance in an experimental model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002; 282: R1333– 41.

102. Angela J. Grippo, Joseph Francis, Terry G. Beltz, Robert B. Felder, Alan Kim Johnson. Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia *Physiology & Behavior* 84, 2005; 697–706.
103. Maurice W. Gittos, Mariusz Papp Antidepressant-like action of AGN 2979, a tryptophan hydroxylase activation inhibitor, in a chronic mild stress model of depression in rats. *European Neuropsychopharmacology* 11, 2001; 351–357.
104. N. Dilbaz, A. R. Özen, M. Ay, H. Güz, S. Karademir, Venlafaksin'in Major Depresyonda Etkinlik ve Emniyeti; Ümitsizlik, İntihar Düşüncesi ve Anksiyete Üzerine Etkisi: Bir Açık Çalışma *Bull Clin Psychopharmacol*, 1999; 9: 197–202.
105. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenberg BA, Riva MA. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Mol Psychiatry*, 2002; 7 (6): 609–616.
106. Angelucci F, Aloe L, Vasquez P, Patricia J, Mathe AA. Mapping the in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression. *Neuroreport*, 2000 ;11(6): 1369-1373.
107. Tartaglia N, Du J, Tyler WJ, Neale E, Pozzo-Miller L, Lu B. Protein synthesis-dependent and -independent regulation of hippocampal synapses by brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem*, 2001; 276: 37585–93.
108. Duman, R.S., Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromol. Med*, 2004; 5, 11 –25.
109. Xu H, Chen Z, He J, Haimanot S, Li X, Dyck L, Li XM. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus, 2006; 16 (6): 551–9.
110. Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology*. 2003;45 (4): 553–63.
111. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001; 50 (4): 260–5.
112. Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science*, 1994; 263: 1618–1623.
113. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 2000; 126: 413–431.
114. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. Chronic stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Letts*, 1999; 267: 81–84.
115. Butterweck V, Winterhoff H, Herkenham M. St John's wort, hypericin, and imipramine: a comparative analysis of mRNA levels in brain areas involved in HPA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats. *Mol Psychiatry*, 2001; 6: 547–564.
116. Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME. Ca<sup>2+</sup> influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron*, 1998; 20: 709 –726.

117. Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*, 1998; 352: 1754–1755.
118. Murray CA, McGahon B, McBennett S, Lynch MA. Interleukin-1 beta inhibits glutamate release in hippocampus of young, but not aged, rats. *Neurobiol Aging*. 1997; 18 (3): 343–8.
119. Duman R.S, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa, CM. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48, 732–739.
120. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000 ; 47 (12): 1043–9.
121. Manev H, Uz T, Smalheiser NR, Manev R. Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2001 ; 411 (1–2): 67–70.
122. Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R., Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effect of antidepressants. *Science*, 2003; 301, 805–809.
123. Mamounas LA, Altar CA, Blue ME, Kaplan DR, Tessarollo L, Lyons WE. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *J Neurosci*. 2000 ; 20 (2): 771–82.
124. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol*, 1992; 222: 157–162.
125. Norrholm SD, Ouimet CC. Chronic fluoxetine administration to juvenile rats prevents age-associated dendritic spine proliferation in hippocampus. *Brain Res*, 2000; 883: 205–215.
126. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 ; 54 (7): 597–606.
127. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002 ; 34 (1): 13–25.
128. Sheline YI, Wany P, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 3908–3913.
129. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 1999; 45: 1085–1098.
130. Bremner J, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller H, Charney DS. Smaller hippocampal volume in major depression. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 115–117.
131. Sapolsky RM. Glucocorticoids and atrophy of the human hippocampus. *Science*, 1996; 273: 749–750.
132. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*, 2002 ; 12 (4): 386–94.
133. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2002 ; 52 (5): 404–12.

134. Benes FM, Todtenkopf MS, Kostoulakos P. GluR5, 6, 7 subunit immunoreactivity on apical pyramidal cell dendrites in hippocampus of schizophrenics and manic depressives. *Hippocampus*, 2001; 11 (5): 482–91.
135. McEwen, B. Stress and hippocampal plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999; 5, 205–216.
136. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57: 925–935.
137. Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann NY Acad Sci*, 1995; 771: 716–729.
138. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 1999; 160: 1–12.
139. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, 1998; 1: 69–73.
140. Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci*, 1996; 16: 3534–3540.
141. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry*, 2000; 48: 721–731.
142. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LAM, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci*, 1997; 17: 2492–2498.
143. Duman RS, Malberg J, and Thome J. Neural Plasticity to Stress and Antidepressants *Biol Psychiatry*, 1999; 46: 1181–1191.
144. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997; 386: 824–827.
145. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2003 ; 100(3): 1387-92. Epub 2003 Jan 24.
146. Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2003 ; 54 (7): 693-702.
147. Sheline, YI., Gado, MH., Kraemer, HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160, 1516– 1518.
148. Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol*, 2001; 158: 453–468.