

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARKLI PROTOKOLLER İLE UYGULANAN HORMON
REPLASMAN TEDAVİSİ VE TAMOKSİFENİN
OVARİEKTOMİLİ SIÇANLARDA KOĞNİTİF İŞLEVLER
VE DEPRESYONA ETKİSİ**

**Fizyoloji Anabilim Dalı Programı
Doktora Tezi**

Dr. Mustafa Coşan Terek

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Lütfiye Kanıt**

Ocak 2007

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(imza)

Başkan (Danışman) : Prof. Dr. Lütfiye Kanıt

Üye : Prof. Dr. Gönül Peker

Üye : Prof. Dr. Serdar Özşener

Üye : Doç. Dr. Uğur Saygılı

Üye : Prof. Dr. Şakire Pöğün

Doktora tezini kabul edildiği tarih :

Önsöz

Gonadal hormonların beyindeki etkileri yakın zamanda çok araştırılan bir konu haline gelmiştir. Postmenopozal dönemde hormon replasmanı endikasyonları azalmakla birlikte beyindeki olumlu etkileri ön plana çıkmaktadır. Tamoksifen meme kanseri olgularında adjuvan tedavide yaygın kullanımı olan ve klinik olarak beyin etkileri gösterilmiş olan bir ajandır. Farklı hormon replasmanı protokollerinin ve tamoksifenin kognitif işlevlere olan etkileri sıçan modelleri üzerinde çalışılmış ve öğrenme, bellek, depresif bulgular üzerine olan etkilerinin ortaya konması hedeflenmiştir. Sonuçlarımızın hormon replasmanı ve tamoksifen kullanımı açısından yeni çalışmalara yön vereceğini umuyorum.

Tez çalışmamda katkıları olan sayın Dr. Ayşegül Keser, Sayın Dr. Hakan Doğan'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Lütfiye Kanıt'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Temel bilimler alanındaki çalışmalarımı destekleyen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Onur Bilgin'e ve öğretim üyesi Prof. Dr. Serdar Özşener'e ayrıca teşekkür ederim.

İZMİR

Ocak 2007-01-16

Dr. Mustafa Coşan Terek

İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ	6
2	GENEL BİLGİLER	8
	2.1 Gonadal hormonların ve SERM'lerin beyin etkileri	8
	2.2 Depresyon kliniği ve patogenezi	11
	2.3 Gonadal hormonlar ve depresyon ilişkisi	19
3	GEREÇ VE YÖNTEM	23
	3.1 Deney hayvanları	23
	3.2 Deney grupları.....	23
	3.3 Deneyde kullanılan ilaçlar	24
	3.4 Morris su tankında spasyal öğrenme ve bellek testi	25
	3.5 Aktif sakınma deneyi.....	27
	3.6 Porsolt zorlu yüzme testi düzeneği.....	28
	3.7 Lokomotor aktivite deneyi.....	29
	3.8 İstatistiksel analiz	30
4	BULGULAR	31
	4.1 Morris su tankı deneyi	31
	4.1.1 Öğrenme deneyleri	31
	4.1.2 Bellek deneyleri.....	34
	4.2 Aktif sakınma deneyi	35
	4.3 Porsolt zorlu yüzme testi deneyi.....	37
	4.4 Lokomotor aktivite deneyi	40
5	TARTIŞMA.....	43
6	KAYNAKLAR.....	47

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Morris su tankı ve görüntü analiz sistemi	26
Şekil 2 : Aktif sakınma deneyinde sıçanın çubuğa tırmanmas (doğru yanıt)	28
Şekil 3 : Porsolt zorlu yüzme testi düzeneği.....	29
Şekil 4: Lokomotor aktivite deneyi düzeneği.....	30
Şekil 5 : Morris su tankı deneyinde platforma ulaşma süreleri.....	31
Şekil 6 : Morris su tankı deneyinde platforma ulaşmak için alınan yol gösterilmiştir.	32
Şekil 7: Morris su tankı deneyinde yüzme hızları (metre/saniye) gösterilmiştir.	33
Şekil 8: Morris su tankı deneyinde eski kadranda geçirilen zaman gösterilmiştir.....	34
Şekil 9: Morris su tankı deneyinde eski kadranda alınan yol gösterilmiştir.....	35
Şekil 10. : Aktif sakınma deneyi sonuçları	36
Şekil 11. : Porsolt zorlu yüzme deneyi donma süreleri sonuçları	37
Şekil 12. : Porsolt zorlu yüzme mücadele süreleri sonuçları	38
Şekil 13. : Porsolt zorlu yüzme deneyi yüzme süreleri sonuçları	39
Şekil 14. : Porsolt zorlu yüzme deneyi,1. gün 15 dakikalık donma ve mücadele süreleri sonuçları	40
Şekil 15 : Otuzuncu dakikada tekrarlayan hareketlerin sonuçları görülmektedir.	41
Şekil 16 : Lokomotor aktivite deneyindeki kafes geçişleri.....	42

1 GİRİŞ

Postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı birçok sistemi ilgilendiren yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Kimura tarafından yapılan öncü çalışmalarda 1995 yıllarından başlayarak klinik olarak östrojen replasman tedavisinin postmenopozal kadınlarda kognitif süreçleri desteklediği gösterilmeye başlanmıştır (Kimura 1995). Beyin işlevleri üzerine en fazla etkisi olan hormon östrojen'dir (Greene, Dixon et al. 2002). Östrojenin, beyinde bellek ve kognitif işlevlere önemli katkısı olan hipokampus bölgesinde, hem sistemik hem de para/otokrin yolla etkili olduğu (Prange-Kiel, Wehrenberg et al. 2003) ve bu bölgenin östrojen reseptörlerinden zengin olduğu gösterilmiştir (McEwen 2002). Deney hayvanlarında yapılan davranış çalışmalarında östrojenin bellek üzerine olan yararlı etkileri ortaya konmuştur (Markham, Pych et al. 2002; Pfaff, Vasudevan et al. 2000).

Yakın zamanda klasik bilgilerimizle çelişen şekilde, gerek hayvanlarda gerekse insanlarda nöronların çoğalabileceği kanıtlanmıştır. Nörogenez tüm dünyada yeni araştırılmaya çalışılan bir konudur. Antidepresan ilaçların (özellikle spesifik seratonin geri alım inhibitörlerinin) nörogenez ile ilişkisi çalışılmaktadır (Manev, Uz et al. 2001; Malberg, Eisch et al. 2000).

Nörogeneze fizyolojik etkili faktörler arasında en fazla dikkati çeken östrojen ve egzersizdir. Preklinik ve klinik veriler östrojenin duygudurum üzerine olumlu etkisi olduğunu ve postmenopozal depresyon etyolojisinde rol aldığını göstermektedir. Östrojen, 5-hidroksitriptamin-2A reseptör düzeylerini kognitif işlevler ve davranış ile ilişkisi olan beyin bölgelerinde arttırmaktadır (Fink, Summer et al. 1996). Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda östrojen, postmenopozal kadınlarda görülen depresyon tedavisinde etkili bulunmuştur (Archer 1999).

Östrojenin kognitif süreçlere ve depresyon üzerine olan etkilerinin incelenmesi beraberinde postmenopozal dönemde yaygın olarak kullanılan ve östrojen reseptörü üzerinden etkili olan değişik hormonal ilaçların etkilerinin araştırılmasını gündeme getirmektedir. Ayrıca östrojen reseptörü üzerinden olan nörogenezin araştırılması premenstrüel sendrom ve postmenopozal depresyon etyolojilerinin ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM, tamoksifen ve raloksifen) östrojen reseptörleri üzerinden etki etmekte ancak östrojenden farklı olarak etki ettikleri dokuya bağlı olarak östrojen agonisti ya da antagonisti olarak etki göstermektedirler (Mittlak, Cohen et al. 1999). Raloksifen ve tamoksifen kemikte östrojen agonisti, meme ve uterusda östrojen antagonisti gibi etki göstermektedir ve postmenopozal dönemde osteoporoz profilaksi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Eskiden ovulasyon indüksiyonu için kullanılan tamoksifen günümüzde meme kanserinde ve bazı beyin tümörlerinde rekürrensi önlemek amacıyla adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır.

SERM'lerin beyinde östrojen agonisti gibi etki gösterdiği düşünülmektedir (Cyr, Landry et al. 2000) ve postmenopozal kadınlarda yapılan klinik çalışmalarda kognitif işlevlere olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (Nickelsen, Lufkin et al. 2000; Jarkova, Martenyi et al. 2002).

Bu doktora tezinin amacı, farklı hormon replasman tedavilerinin ve selektif östrojen reseptör modülatörü olarak kullanılan tamoksifenin kognitif süreçler ve depresyon üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Gonadal hormonların ve SERM'lerin beyin etkileri

Raloksifen ve tamoksifen selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ailesinin benzotiofen grubuna dahil östrojen reseptör analoglarıdır (Yakin, Dünder et al. 1998). Raloksifen ve tamoksifen belirgin doku spesifik etki özelliği taşımaktadırlar. Lipid metabolizması ve iskelet sistemi üzerinde östrojen benzeri, meme ve endometrium üzerinde ise östrojen karşıtı etkiler göstermektedirler (Balfour, Goa et al. 1998). Her iki SERM'in biyolojik etkileri spesifik östrojen reseptörlerine bağlanmaları aracılığı ile gerçekleşmektedir (Howell 1997). Bu bağlanma neticesinde, farklı dokulardaki östrojene bağlı genlerde, farklı ekspresyon mekanizmaları harekete geçmektedir. Östrojen reseptörleri gen ekspresyonunu ligand, doku veya gen spesifik olmak üzere yönlendirebilir (Mc Gregor, Jordan et al. 1998). Günümüzde alfa ve beta olarak adlandırılan iki ayrı östrojen reseptörü olduğu bilinmektedir ve östrojenlerin veya SERM 'in farklı dokularda farklı reseptörleri etkileyerek etki gösterdikleri düşünülmektedir (Barkhem, Carlsson et al. 1998). Yine etki mekanizmasında östrojen reseptörlerinden bağımsız faktörlerin de rol oynadığı, örneğin raloksifenin TGF-beta 3 faktörünü kodlayan geni uyardığı ve diğer bazı sitokinlerin de yardımıyla osteoblastik aktiviteyi arttırdığı, osteoklastik aktiviteyi ise inhibe ettiği bilinmektedir (Yang, Bryant et al. 2001). Raloksifen bileşiğinde antiöstrojenik etkiden sorumlu esas bölge alkil-amino-etoksi yan zinciridir. Bu zincirde yer alan nitrojen, spesifik olarak östrojen reseptöründeki aspartat ile etkileşime girmekte ve antiöstrojenik etkinin sergilenmesini başlatmaktadır (Levenson, Jordan et al. 1998; Khadler, Lantz et al. 1995; Fournier, Haring et al. 1996; Evans, Bryant et al. 2000; Sato, Bryant et al. 1996; Bjarnason, Haarbo et al. 1997; Kauffman, Bensch et al. 1997).

Raloksifenin in vitro ortamda, insan meme kanseri hücrelerinde östrojen uyarımı ile oluşturulan proliferasyonu, tamoksifene oranla daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmektedir. Aynı şekilde raloksifen in vitro sıçanlarda kimyasal uyarı ile meme kanseri indüksiyonunu da engellemektedir ve tamoksifen de klinik olarak bu amaçla meme kanseri adjuvan tedavisinde kullanılmaktadır (Wakeling, Valcaccia et al. 1994; Wiznitzer, Benz et al. 1993; Baynes, Compston et al. 1998).

Anksiyete davranışı üzerine 17-beta östradiol'ün mekanizması tam bilinmeyen ve ağırlıklı olarak beta reseptörü üzerinden olan etkisi mevcuttur (Walf, Frye et al. 2005). Östradiol puberte sonrası ortaya çıkan nöropsikiyatrik bozukluklardaki cinsiyet farkı üzerine etkilidir. Östrojen reseptörünün beta izoformunun anksiyete ve depresif davranışta etkili olduğu gösterilmiştir. Hipokampus ve ventral tegmental alanın selektif kanule edildiği ovariectomili sıçanlarda yapılan çalışmada alfa ve beta reseptörleri için farklı afinitesi olan SERM'lerin etkileri incelenmiştir. Östrojen reseptörü beta'ya etkili SERM'ler ile anksiyete ve depresif davranışın azaldığı Porsolt zorlu yüzme testinde görülmüştür. Östrojenlerin anksiyete ve depresyon üzerine olan etkileri hipokampustaki beta reseptörleri ile ilişkili bulunmuştur (Walf, Frye et al. 2006).

Raloksifen ve tamoksifen ile ilgili klinik kullanım alanları arttıkça bu ajanların beyin işlevlerine olan etkilerinin de ayrıntılı incelenmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu konuda fonksiyonel manyetik rezonans ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Goekop ve ark tarafından (Goekoop, Duschek et al. 2005) yapılan çalışmada raloksifen (n=14) ve plasebo (n=14) alan deneklerde yüz kodlanmasına ilişkin hafıza testi 3 ay ara ile fonksiyonel manyetik rezonans kullanılarak yapılmıştır. Çalışma sonunda değişik kognitif işlevleri olan beyin alanlarında (bilateral parietal ve prefrontal alanlar, anterior singulat girus, inferior prefrontal, oksipital ve mediotemporal alanlar) raloksifen alan grupta daha fazla aktivasyon olduğu ve raloksifenin genel olarak kortikal uyarılmayı ('cortical arousal') arttırdığı ortaya konmuştur. Psikolojik

testler ile yapılan diğer bir klinik çalışmada (Natale, Albertazzi et al. 2001) hafıza ile ilgili testlerde raloksifen alan ve almayan gruplar arasında fark bulunmamış ve SERM'lerin hafıza üzerine olumsuz etkileri olmadığı bildirilmiştir.

Meme kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmalarda (Shilling, Jenkins et al. 2005; Jenkins, Shilling et al. 2004) tamoksifen ve anastrozol (aromataz inhibitörü) alan olgularda kontrol gruuba göre işletim belleği, dikkat ve görsel bellekte fark olmadığı ancak verbal hafızada ve işlem hızında azalma olduğu saptanmıştır.

Meme kanseri olgularında yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada (Land, Wickerham et al. 2006) CES-D (centers for epidemiologic studies-depression) depresyon skalası kullanılarak tamoksifen ve raloksifen ile ilişkili depresyon bulguları arasında fark görülmemiştir.

Postmenopozal kadınlarda yapılan hormon replasmanı çalışmalarında bazı kongitif işlevlere olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Resnick ve ark (Resnick, Maki et al. 2006) tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada demans bulguları olmayan 1416 postmenopozal kadın (>65 yaş)  yıl kombine östrojen-progesteron replasmanı almıştır. Olgulara her yıl kongitif işlevleri değerlendiren testler uygulanmıştır. Kombine strojen ve progesteron uygulamasının verbal bellek üzerine olumsuz etkisi olduğu ancak fiğural hafızayı olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Hormon replasmanı ile duygudurum değerlikleri ve depresyon yakınmaları arasında ilişki bulunmamıştır (Resnick, Coker et al. 2004).

Nörosteroidler (strojen, progesteron ve allopregnanolon) diğer dokulara ek olarak santral ve periferik sinir sisteminde de sentezlenmektedir. Bu maddeler duygudurum regülasyonu, hafıza, depresyon, anksiyete bozuklukları ve Alzheimer hastalığında rol almaktadır. Östrojen ve progesteronun kendi reseptörleri bulunurken allopregnanolon GABA-A reseptörü üzerinden etki etmektedir. Östrojen ve progesteron etkileri genomik, non-

genomik ve serotonin-GABA sistemleri üzerinden olmaktadır. Tek başına östrojen ya da östrojen ve antidepresif ilaç kombinasyonları serotonin sistemini etkileyerek duygudurum ve bellek üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır. Progesteronun bellek ve duygudurum üzerine negatif etkileri bulunmaktadır. Tek başına östrojen ya da östrojen –progesteron kombinasyonu beynin farklı bölgelerinde serotonin sistemini farklı şekilde etkilemektedir. Progesteron etkilerinin çoğu metaboliti olan allopregnanolon tarafından yapılmaktadır. Allopregnanolon GABA-A reseptör ekspresyon ve sensitivitesini değiştirerek üç boyutlu öğrenme üzerine etki etmektedir. İn vitro ve in vivo olarak allopregnanolon ile indükte edilmiş öğrenme defektinin 3beta-hidroksipregnan ile inhibe edilebileceği ve klor alımının değiştirilebileceği gösterilmiştir (Birzniece, Backstrom et al. 2006).

Preklinik çalışmalarda raloksifenin, santral sinir sisteminde östrojen agonisti gibi davrandığı (Cry, Landry et al. 2000), postmenopozal osteoporotik kadınlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda ise duygudurum veya kognitif fonksiyonlar üzerine negatif etkilerinin bulunmadığı (Nickelsen, Lufkin et al. 2000) gösterilmiştir. Sağlıklı postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan başka bir araştırmada, raloksifenin anksiyete-korku skorlarını 12 aylık sürede düşürdüğü ortaya konmuştur (Strickler, Stowall et al. 2000). Bu verilerden yola çıkarak, raloksifenin postmenopozal kadınlardaki duygudurum üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir. Yapılan başka bir klinik çalışmada, 7478 postmenopozal dönemdeki osteoporotik kadın, üç yıl boyunca raloksifen ve plasebo ile tedavi edilmiş ve raloksifen grubunda kognitif skorlar değişmemiştir (Yaffe, Kruger et al. 2001).

2.2 Depresyon kliniği ve patogenezi

Günümüzde depresyon, en sık görülen mental bozukluklar arasında yer almaktadır. Bu yüzden de üzerinde en çok tartışılan sorunlardan bir haline gelmiştir (Stoltz, Galassi et al. 1989). Depresyonun, kadınlarda görülme riski erkeklerden iki-üç kat daha fazladır (Bootezin, Acocella et al. 1972). Psikiyatrik hastalar arasında en yüksek intihar riski ve girişiminin, bu

bozuklukta olduğu ve ölümlle sonuçlanan intihar girişimlerinin en çok depresyonu olan hastalarda görüldüğü bilinmektedir (Uzunöz 1990).

Depresif bozuklukların bu kadar yaygın olması, araştırmacıları konu hakkında çok yönlü incelemelere yöneltmiştir. Yapılan bu araştırmalar sonunda ilgi çekici sonuçlar ortaya çıkmıştır. Depresyonun araştırma ve tedavisinde kullanılan en önemli psikolojik yaklaşım; Seligman tarafından oluşturulan ve daha sonra Seligman'ın çalışma grubu tarafından yeniden düzenlenen öğrenilmiş çaresizlik “learned helplessness” modelidir. Öğrenilmiş çaresizlik modeline göre; depresif belirtilerin ortaya çıkma nedeni, kişilerin geçmiş yaşantıları sırasında itici uyarıcıları kendi davranışlarıyla kontrol edemeyeceklerini öğrenmiş olmalarıdır. Öğrenilmiş çaresizlik kuramının atıfsal yönden yeniden düzenlenen modeline göre, depresif kişiler kötü olayların meydana gelişini açıklamada içsel, değişmez ve genel nedenlerin üzerinde dururlar. Diğer bir deyişle depresifler, kendi özelliklerinin (içsel atıflar) kötü sonuçlar doğurduğuna ve bu özelliklerin zaman içinde kalıcı olduğuna (değişmez atıflar) ve farklı durumlara genellenebildiğine (genel atıflar) inanırlar. Bu açıklama biçiminin depresif semptomlarla güçlü bir ilişki içinde olduğu ve daha önemlisi gelecekte meydana gelecek depresyon için bir risk faktörü oluşturduğuna inanılmaktadır (Peterson, Seligman et al. 1983).

Modelin hem orijinalinde hem de yeniden düzenlenmiş şeklinde kontrol edilemezliğin, sorunları üreten en önemli faktör olduğu kabul edilir. Kontrol inancı, insanların yaşantılarında meydana gelen olayları değiştirebileceklerine inanmalarıdır. Bu inanç için en fazla kullanılan formül, Rotter'ın tanımladığı denetim odağı (içsel-dışsal kontrol) kavramıdır. Buna göre içsel kontrollü kişiler, olumlu ya da olumsuz olayları kendi kişisel kontrolü altında ve kendi davranışının bir sonucu olarak algılar. Dışsal kontrollü kişiler, olumlu ya da olumsuz olayları, kendi davranışına bağlı olmaksızın, kişisel kontrolünün dışında algılar. Bazı araştırmacılar dışsal denetim odağı ile psikopatoloji arasında pozitif ilişki bulmuşlardır (Strickland 1989).

Başka bir grup araştırmacı ise düşük motivasyon ve depresyonun daha çok dışsal denetim algısına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir (Coster, Jaffe et al. 1991).

Seligman ve Overmier tarafından 1967 de tanımlanan, kontrol edilemeyen şokun yol açtığı stres kaynaklı depresyon hali olan öğrenilmiş çaresizlik ile Porsolt, Lepichon ve Jalfe'nin 1977 de geliştirdiği iki aşamadan oluşan zorlu yüzme testi birbiri ile örtüşmektedir. Zorlu yüzme testi, antidepresan ilaçların ve beyin kimyası değişikliklerin gözlenmesinde kullanılan bir hayvan depresyon modelidir. Klasik zorlu yüzme testinde sıçanlar birinci testte 15 dk., 24 saat sonra yapılan ikinci testte ise 5dk. süre ile kaçamayacakları bir silindir kap içinde yüzmeye zorlanır. Birinci yüzme testinde görülen hareketliliğin (baş sallama, dalma, yüzme gibi kaçma davranışlarının) ikinci yüzme testinde anlamlı olarak azaldığı görülür. Bu karakteristik hareketsiz kalma durumu, depresyonun belirtilerinden birini yansıtan davranışsal umutsuzluk olarak tanımlanır. Porsolt'a göre davranışsal umutsuzluğun ortaya çıkmasının nedeni sıçanın bulunduğu durumdan kaçamayacağını öğrenmesi ve kurtulmak için mücadeleyi bırakmasıdır.

Depresyon fizyopatolojisinde, serotonin reseptörlerin etkilenmesi ve antidepresan ilaçların etki mekanizmaları ile ilgili deneysel kanıtlar çeşitli biyokimyasal, elektrofizyolojik ve davranışsal yaklaşımlarla sağlanmıştır (Newman, Lerer et al. 1993). Hayvan çalışmaları 5-HT (serotonin) reseptörleri ile depresif davranış ilişkilerinin anlaşılmasında büyük ölçüde katkıda bulunmuştur (O'Neill, Conway et al. 2001). SSRI gibi çeşitli antidepresan ilaçlarla tedavi edilen erişkin sıçanlar, depresyon çalışmaları için kabul gören bir deneysel yaklaşım olan zorlu yüzme testinde davranışla ilgili değişiklikler sergilemişlerdir (Page, Dekte et al. 1999). SSRI'lar 5-HT'nin sinaptik düzeydeki etkinliğini artırarak veya kolaylaştırarak 5-HT'yi yükseltmektedirler (Sanchez, Hyettel et al. 1994). SSRI'ların kronik şekilde uygulanmasının beyinden köken alan nörotrofik faktörleri (BDNF) arttırdığı gösterilmiştir. BDNF'ler antidepresan tedavinin sıçan limbik sistem yapıları üzerinde, muhtemelen de en

fazla hipokampüsde bulunan en önemli hedef genlerinden birini teşkil etmektedir (Nibuya, Nestle et al. 1996). BDNF'ler bunlara ek olarak gelişim, sinapsların şekillendirilmesi üzerinde önemli etki göstermekte (Lipska, Khaing et al. 2001) ve santral sinir sisteminde serotonerjik nöronlar üzerinde trofik etkiler de sergilemektedir (Lyons, Mamouras et al. 1999).

Major Depresif Bozukluğun DSM IV'e Göre Tanı Ölçütleri

a- İki haftalık bir dönem sırasında daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmasıyla birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (yada daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (i) depresif duygudurum ya da (ii) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

1. Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örneğin kendisini üzgün yada boşlukta hisseder) ya da başkaların gözlemesi (örneğin ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum (çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir).
2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere).
3. Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı yada kilo alımının olması (örneğin ayda vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzerine) ya da hemen her gün iştahın azalmış yada artmış olması (çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması).
4. Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) olması.
5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon yada retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir).

6. Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.
7. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (sanrısallabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duygusu olarak değil).
8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir).
9. Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması.

b- Bu semptomlar karışık bir epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

c- Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

d- Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

e- Bu semptomlar yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitilmesinden sonra bu semptomlar iki aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

Depresyonun Klinik Belirtileri

- a- Depresif duygu durumun varlığı; hastanın kendisini, üzgün, kederli, hüznü, kasvetli, canı sıkın, mutsuz, acınacak halde, perişan, zavallı, dertli, çaresiz, boşluktaymış gibi, sinirli, düş kırıklığına uğramış, çökkün v.b. bir şekilde tanımlaması
- b- Hiçbir şeyden zevk alamama (anhedoni)
- c- Enerji kaybı, yorgunluk-bitkinlik, letarji, anerji.
- d- Konuşmada, düşüncelerde ve davranışlarda retardasyon.
- e- İştahda değişme; genellikle kilo kaybı olur.
- f- Uyku bozukluğu; genellikle insomnia (uykusuzluk) olur.
- g- Somatik yakınmalar.
- h- Ajitasyon (huzursuzluk olarak yaşanan artmış motor etkinlik)
- i- Cinsel ilgi ve etkinlikte azalma.
- j- İşe ya da yapılan diğer etkinliklere karşı ilgi kaybı.
- k- Değersizlik, kendini küçük görme, kendi kendini kınama, utanç yada suçluluk duyguları.
- l- ''Düşünmede yavaşlama'' ya da ''düşüncelerinin (zihninin) karmaşık olması'' yakınmalarıyla belirli düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma.
- m- Anksiyete.
- n- Benlik saygısında azalma.
- o- Çaresizlik duyguları.
- p- Karamsarlık ve umutsuzluk.

q- Ölüm düşünceler ya da intihar girişimleri (Köknel 1990; Tuğrul 1994; Köroğlu 1993).

Depresyonun farklı düzeylerde irdelenmesi

a- Sensorium

- i. Bilinç: Genelde herhangi bir bilinç bozukluğu belirtisi görülmez. İleri derecede ağır depresif stupordaki hastalarda bilinç sislenmesi görülebilir (Köroğlu 1993).
- ii. Yönelim: Kişinin yer ve zamana karşı yönelimleri yerindedir fakat ilgi gösterilmeyebilir (Köroğlu 1993).
- iii. Bellek: Unutkanlık, depresif hastaların tipik bir yakınmasıdır. Depresyonun, dikkatini ve düşüncelerini toplama ve belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma güçlüğü ile ilişkisi olduğu düşünülebilir (Köroğlu 1993).
- iv. Dikkat ve konsantrasyon: Düşüncelerini toparlayamama, dikkatini ve düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştıramama depresyonun en sık görülen belirtisidir. Hastalar, zihinlerinin berrak olmadığından, karmakarışık olduğundan, açık düşünemediklerinden yakınırlar. Konsantrasyon güçlüğü, işlerinde üretkenlik düzeyinde azalmadan, gazete okuyamama ya da televizyon izleyememeye dek değişik biçimde kendini gösterebilir (Işık 1991).

b- Algı

Depresyondaki hastalarda çeşitli algı bozuklukları görülebilir. İllüzyonlar, vücut görünümü algısındaki değişiklikler, depersonalizasyon, derealizasyon ve belirgin halüsinasyonlar olabilir. Halüsinasyonları olan hastaların psikotik düzeyde bir depresyonlarının olduğu söylenebilir. Bu halüsinasyonları genellikle işitseldir ve içerikleri çoğu kez hezeyanların aşağılayıcı niteliği ile uyumludur. Halüsinasyonlar,

daha çok yargılayıcı, suçlayan sesler biçimindedir. Görme ve koku halüsinasyonları da bulunabilir (Işık 1991).

c- Düşünce

- i. Düşünce süreci: Konuşmalar yavaşlamıştır, konuşma sanki büyük bir çabayı gerektiriyor gibidir, ses tonları alçalmıştır; sorunları tek bir sözcükle yanıt verme ve gecikmeli olarak yanıt verme eğilimi gösterirler. Hastaların yaklaşık %10'unda düşünce sürecinin durması (blok), ağır düşünce içeriği yoksulluğu, konuşma azlığı ve ağır çevresel konuşma ile belirli belirgin düşünce süreci bozukluğu semptomları görülebilir. Depresif stuporda hasta mutizm içinde olabilir. Ajitasyon semptomları gösteren depresif hastalar çok konuşkan olabilirlerse de bu hastalar daha çok hastalıkları, ölüm yada ''beklenen felaket'' gibi konularla ilgili olmak üzere sıkıntı veren konular çevresinde dolanıp dururlar (Köroğlu 1993; Işık 1991).
- ii. Düşünce içeriği: Depresyondaki kişiler kendileri ve dünya hakkında genelde olumsuz düşünceleri vardır. Depresyondaki kişiler tek bir yaşantıyı genelleyerek ("işten geldiğinde çocuklarım bana hiç ilgi göstermediler") bundan daha kapsamlı olumsuz sonuçlar çıkarırlar ("hiç kimse beni sevmiyor"). Kendileri, diğer insanlar ve gelecekleri hakkındaki olumsuz yargılarına ters düşen kanıtları görmezlikten gelirler ve düşünce biçimlerini doğruluyormuş gibi görülen ufak aksilikler üzerinde dururlar. Hiçbir şeyin değişmeyeceği inancıyla kötü bir durumu düzeltmek için herhangi bir girişimde bulunmazlar. Sonuç olarak bir şey değişmeyince de içinde buldukları durumun umutsuz olduğuyla ilgili düşünceleri pekişmiş olur. Düşünce içerikleri genellikle kayıp, pişmanlık, suçluluk, intihar, ölüm düşünceleri ile yüküldür. Sık karşılaşılan temalar, umutsuzluk; içinde bulunulan zamana ya da geleceğe ilişkin kavramsal düşünceler; kişisel yetersizlik, işe yaramazlık duyguları ya da kendi kendini aşırı yada uygunsuz bir biçimde eleştirme, kınama ya da suçlama, geçmişteki

''başarısızlıkları'' abartma; vücut görüntüsünü beğenmeme ve karar vermede güçlüktür (Işık 1991).

2.3 Gonadal hormonlar ve depresyon ilişkisi

Kognisyon aslında, insan bilişim olayının tamamını kapsayan bir ifadedir. Çok boyutludur ve dikkat, tanıma, hafıza, öğrenme, lisan, problem çözme, yüksek entelektüel fonksiyonlar ve psikomotor yetenekler gibi birçok fonksiyonu içermektedir. Bu fonksiyonların çoğu beyinin farklı bölgelerinde ve farklı mediatörler aracılığıyla yürütülmektedir. İnsan vücudundaki birçok hormon, beyinde çeşitli merkezlerde nörobiyolojik olarak aktiftir. Seks steroidleri de bu hormonlardandır. Örneğin östrojen hormonu, hipotalamus, amigdala ve hipokampüste östrojen-beta reseptörleri aracılığıyla nöroaktiftir (Shughrue, Merchenthaler et al. 2000).

Seks steroidleri kadın nörobiyolojisinde çok önemli rol oynamaktadırlar. Postmenopozal dönemde gonadal hormonların azalmasının duygudurum değişikliklerine, libido üzerine ve kognitif işlev bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir. Bu durum kadın hayatı için oldukça önemlidir. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, östrojen sadece santral sinir sisteminde vazomotor yakınmaların rezolüsyonuna neden olmakla kalmamakta, aynı zamanda depresyon, davranış değişiklikleri ve kognitif disfonksiyon gibi çeşitli psikososyal bozukluklar üzerine de etki etmektedir (Genazzani, Petraglia et al 1996; Alonso-Soleis, Abreu et al 1996). Beyin dokusunda seks steroidlerinin diğer hedef dokularda olduğu gibi hem genomik hem de non-genomik etkileri mevcuttur. Genomik etkiler, spesifik intraselüler reseptörlere bağlanarak nöronal gen transkripsiyonunu ve protein sentezinden ibarettir. Gonadal hormonlar birçok nöropeptidin ve nöroaktif transmitterin sentezinden ve metabolizmasından sorumludur (Speroff, Glass et al. 1995). Duygudurum değişiklikleri, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, başağrıları ve kognitif fonksiyonlardaki değişiklikler, limbik sistemdeki postmenopozal değişikliklerle ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda santral

serotoninerjik ve noradrenerjik aktivitelerdeki değişiklikler duygudurum bozukluklarını açıklayabilir (Genazzani, Petraglia et al 1996). Menopozal opioiderjik peptidlerin sentez ve sekresyonundaki regülasyon da, bu dönemdeki kadınların davranış ve duygudurum modifikasyonlarında role sahip olabilir (Linghtman, Jacobs et al. 1981; O'Donouhe, Dorse et al. 1982). Hormon replasman tedavisi, birçok hastada, bu nörotransmitterlerin seviyelerini restore ederek, duygudurum, psikolojik ve kognitif bozukluklar üzerine iyileştirici etkiye sahip olabilir (Ditkoff, Crary et al. 1991).

Bazı klinik çalışmalara göre, klimakterik dönemdeki kadınların önemli bir kısmında kognitif etkinliklerde azalma ortaya çıkmaktadır (Halbreich 1997). Bu kadınlarda östrojen uygulamalarının, hafıza ve reaksiyon zamanı gibi bilişsel fonksiyonlarda iyileşmeler ortaya konmuştur (Hackman, Galbraith et al. 1977; Fedor-Freybergh et al. 1977). Özellikle östrojen kullananlarda kullanmayanlara göre spasyal ve sözel hafızada daha iyi sonuçlar ortaya çıkarılmıştır (Duff, Hampson et al. 2000). Özetle söylemek gerekirse, 1980'lerden sonra östrojen ve kognisyonla ilgili pekçok randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Postmenopozal kadınlarda, östrojen tedavisinin kognitif işlevlerin sürdürülmesi konusunda önemli rolü olduğunu gösterir kanıtlar mevcuttur (Phillips, Sherwin et al. 1992). Bu konuda hala tam bir fikir birliği olmasa da ve bu tedavinin etkisiz olduğunu söyleyen yayınlar mevcutsa da (Duka, Tasker et al. 2000), şu ana kadar plasebo ile tedavi edilen hiçbir kadında, östrojen alan gruplara göre daha iyi sonuçlar elde edilememiştir. Sonuçta kognisyon, kompleks, çok boyutlu, beyinin farklı bölgelerinin karmaşık bağlantılarının birbiriyle interaksyonu neticesinde ortaya çıkan yüksek entellektüel fonksiyonlardır. Takdir edilir ki bu işlevlerin sürdürülmesi için çok sayıda nörohormonal stimuluslar mevcuttur. Genel olarak literatüre bakıldığında, östrojen hormonunun kognitif fonksiyonlara etkisi konusunda yapılan çalışmaların % 71'i, en az bir veya daha fazla nöropsikolojik testin anlamlı olarak östrojen kullananlarda daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (Zec, Trivendi et al. 2002).

Postmenopozal kadınlarda östrojenin, duygudurum ve davranış üzerine olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Depresyonda olmayan postmenopozal kadınların östrojene maruz kaldıklarında, daha iyi duygudurumlara sahip oldukları gösterilmiştir (Henderson 1997). Postmenopozal depresyondaki kadınlarda ise sonuçlar karışıktır. Önemli bir kısım araştırmacı östrojen kullanımıyla depresyon semptomlarında anlamlı iyileşmelerden bahsederken (Schneider, Brotherton et al. 1977), diğer bir kısmı ise östrojen tedavisinin böyle bir etkisinin olmadığından söz etmektedirler (Coope 1981) Östrojen, beyinin değişik bölgelerinde bir kısım nörotransmitterlerin lokal konsantrasyonlarını değiştirerek etki göstermektedir. Östrojen, hem hipotalamik hem de ekstrapotalamik bölgelerdeki noradrenerjik ve dopaminerjik sistemleri düzenleyerek, insanlarda ve hayvanlarda davranış biçimlerini kontrol etmektedir. Dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda, östrojen seviyelerinin yükselmesi, norepinefrin ve dopamin turn-over hızlarında artışa neden olmaktadır (A.M. Etgen, Karknias et al. 1994). Dişi sıçanlara ovariektomi uygulandığında noradrenalin düzeylerinde yükselme, dopamin seviyelerinde ise düşüş izlenmiştir (Etgen, Karknias et al. 1994). Bu hayvanlara ekzojen östrojen verildiğinde noradrenalin düzeyleri azalmış dopamin seviyeleri ise yükselmiştir. Östrojen aynı zamanda, serotonin ve onun metaboliti olan 5-HIAA düzeylerini de artırarak serotoninerjik agonist olarak davranmaktadır. Kadınlarda dolaşımdaki östrojen seviyeleri duygudurum ve davranışla pozitif olarak ilişkilidir (Studd, Smith et al. 1994). Seks hormonları aynı zamanda serotoninerjik sistemi de düzenlemektedir (Dickinson, Curzone et al. 1986). Ovariektomize sıçanlarda östrojen serotoninerjik sistem üzerine pozitif olarak etkilidir (Mendelson, McKittrick et al. 1993). Serotonin düzeylerini artırmaktadır ki bilindiği gibi bu sinyal iletici depresyon etyolojisinde çok önemli role sahiptir. Östrojen, opioidderjik sistem üzerine de yine olumlu etkiye sahiptir. Çalışmaların birçoğu, klimakterik dönemdeki depresif kadınların, konjuge östrojenlerle tedaviden fayda gördüklerinden söz etmektedir (Genazzani, Petraglia et al. 1989; Montgomery, Brincat et al.

1987). Bununla birlikte, östrojenlerin değişik dozlarının veya beraberinde progesteron kullanılıp kullanılmamasının bu etkinin ortaya çıkıp çıkmamasında önemli olduğunu belirten çalışmalar da vardır (Holst, Backstrom et al. 1989).

Pratik tecrübe ya da gözlem sonucu bir cevabın, az ya da çok kalıcı olabilen şekilde değiştirilmesine öğrenme adı verilir. Öğrenme deneylerinin temel amaçları, öğrenme ve hafızanın altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarmaktır. Bu amaç, farklı öğrenme düzeneklerinde çeşitli madde ve ilaçların etkisini göstermekten, öğrenmenin altında yatan hücresel hatta moleküler mekanizmaların ortaya çıkarılmasına kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Problem çözme tipi öğrenmede, deney hayvanlarının kompleks verileri değerlendirerek bir sonuca ulaşması beklenir. En sık uygulanan problem çözme deneyleri yer bulma deneyleri ortak adı altında da toplanabilir. Bu amaçla kullanılan deney düzenekleri çeşitli şekillerdeki labirentler ve Morris su tankıdır. Bu deneyler spasyal ve non-spasyal olarak iki bölümde incelenebilir. Non-spasyal olanlarda hayvan, üzeri kapalı bir labirente alınarak, ya görsel bir ip ucunu (bir çizgi) takip etmesi, ya da kendini çıkış noktası olarak sağa ya da sola dönerek hedef alana ulaşmayı öğrenir. Spasyal yer bulma deneylerinde ise hayvan, çevre ip uçlarını kullanarak hedef alana ulaşmayı öğrenir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 DeneY Hayvanları

DeneYlerde, erişkin (3-4 aylık) dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar, Ege Üniversitesi deneY hayvanları merkezinden alındıktan sonra, her bir kafeste 5 hayvan bulunacak şekilde yerleştirilip 20-22°C sabit oda sıcaklığında ve 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda tutulup sınırsız su ve yiyeceklerle beslenerek iki hafta laboratuara alışmaları sağlandı. Bilateral ovariektomi için sıçanlara pentotal ile intraperitoneal 30 mg/kg dozunda anestezi uygulandı. Lateral girişimle bilateral ooferektomi yapıldı. Bunun için her iki lateral batın duvarında ayrı insizyonlarla karın tabakaları geçilerek batına ulaşıldı. Overler, karın içi diğer organlardan ayırt edilerek penslerle tutularak kesilip bağlanıp çıkarıldılar. Daha sonra tabakalar, 2/0 krome katgut sütürlerle separe kapatıldı. Hayvanlara postoperatif bakım için 10 cc serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Cerrahi menopoz oluşması için girişim sonrası 21 gün beklendi. Hayvanlar davranış çalışmalarından önce 3 gün süre ile insan eliyle manipülasyona alıştırıldılar.

3.2 DeneY Grupları

- Tamoksifen grubu:
 - Aktif sakınma deneYi için : 10 kontrol, 10 tamoksifen enjeksiyonu
 - Morris su tankı öğrenme deneYleri : 10 kontrol, 10 tamoksifen enjeksiyonu
 - Porsolt zorlu yüZme testi için : 10 kontrol, 10 tamoksifen enjeksiyonu

- Farklı hormon protokolleri grupları :

-Kontrol (n=30)

-Ovariectomi + fıstık yağı (n=30)

-Ovariectomi + östrojen (n=30)

-Ovariectomi + östrojen-progesteron (n=30)

-Ovariectomi + östrojen-kesikli progesteron (2/2) (n=30)

Yukarıdaki gruplar üçe bölünerek aktif sakınma, Morris su tankı, Porsolt zorlu yüzme testi ve spontan lokomotor aktivite deneyleri uygulanmıştır.

3.3. Deneyde kullanılan ilaçlar

Tüm enjeksiyonlar hayvanlar davranış çalışmasına alınmadan 12 gün önce başlandı ve Porsolt zorlu yüzme testinde deneylerin birinci ve ikinci günü de devam edilerek 14 güne tamamlandı. Morris su tankı testinde ise deneyin yapıldığı yedi gün dahil toplam 19 gün boyunca enjeksiyonlar devam ettirildi. Aktif sakınma deneylerinde deney süresince enjeksiyonlara devam edildi. Progesteron, medroksiprogesteron 2.5 mg/kg dozda intraperitoneal olarak sabah 8:30–9:00 arası uygulandı. Sıçan menstrüel siklusu ortalama 4 gün olduğu için kesikli progesteron uygulaması yapılan sıçanlarda iki gün enjeksiyona ara verildi. Medroksiprogesteron için çözücü olarak fıstık yağı kullanıldı. Östrojen uygulamasında 17-beta östradiol 50 mg/kg fıstık yapında çözülerek intraperitoneal olarak uygulandı. Östrojen uygulaması akşam 16:00-17:00 arası yapıldı.

Tamoksifen 5 mg/kg dozda %10 DMSO içinde çözülerek intraperitoneal olarak uygulandı. Tamoksifen çalışma grubundaki kontrol sıçanlarına %10 DMSO enjeksiyonu yapıldı. Tamoksifen ve kontrol grubu uygulamalarında enjeksiyonlar sabah 8:30-9:00 arası yapıldı.

Aşağıdaki deneyler uygulanmıştır :

1. Morris su tankında spasyal öğrenme ve bellek testi: Altı gün gizli platformla öğrenmeyi takiben, yedinci gün platform yokken platformu doğru kadranda arama süreleri saptandı. Öğrenme sürecinde HVS Image sistemi ile yüzme hızı, katedilen yolun uzunluğu, platforma ulaşma süreleri, bellek testinde ise platformu arama süresi saptandı.
2. Aktif sakınma deneyi: 5 gün günde 15 deneme olarak uygulanmış. Zil sesini duyup hiç şok almadan tahta çubuğa tırmanmaları doğru yanıt olarak kaydedilmiştir.
3. Porsolt zorlu yüzme testi : İlk gün 15 dk., ikinci gün 6 dk. uygulandı, donma, yüzme, dalma ve mücadele süreleri saptandı
4. Lokomotor aktivite deneyi, Porsolt zorlu yüzme testinden bir gün önce ve bir gün sonra lokomotor aktivite kutularına yerleştirilen sıçanların, spontan lokomotor aktiviteleri kaydedilmiştir. Spontan lokomotor aktiviteler, kafes geçişleri ve tekrarlayan hareketler olarak 2 grup altında toplanmıştır.

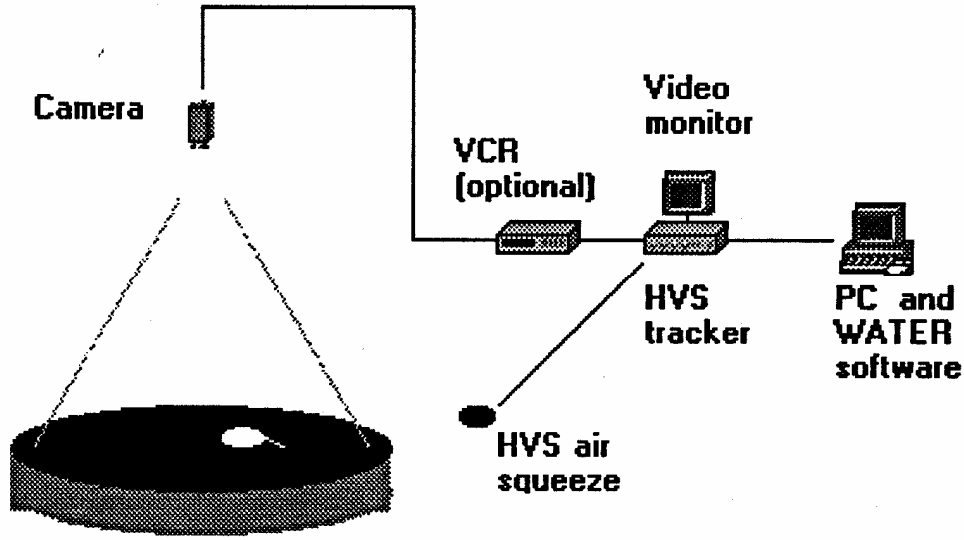
3.4 Morris su tankında spasyal öğrenme ve bellek testi :

Morris su tankı, 1981 yılında Morris tarafından geliştirilen sıçan ve diğer küçük kemiricilerde kullanılan spasyal bir yer öğrenme düzeneğidir. Bu düzeneğin diğer düzeneklere göre avantajları; yiyecek kısıtlaması gerekmemesi, koku izi oluşturmaması, sadece düzeneğin dışındaki ip uçları ile navigasyonel yer öğrenmeyi mümkün kılması ve hem öğrenmeyi hem de hatırlamayı test edebilmesidir.

Deney Düzeneği şunlardan oluşmaktadır:

- Geniş bir oda (duvarlar ve oda görsel ip uçları ile zenginleştirilmiş olmalı)
- Su tankı (boyutları 130 cm çapta ve 60 cm yüksekliğinde küçük bir havuz)

- Video kamera, kaydedici, görüntülü analiz sistemi bir video monitörü ve bilgisayar (deneyi kaydedip, görüntü analizlerini yapmak için)
- Havuzun içinde 45 cm su dolu olmalı ve su, ya süt tozu ya da non toksik bir boya ile bulanık hale getirilmeli, ısısı 20-25 derece arasında olmalı
- 12 cm çapında bir platform



Şekil 1: Morris su tankı ve görüntü analiz sistemi

Bu deney düzeneği kurularak öğrenme ve bellek testi için aşağıdaki protokol uygulanmıştır :

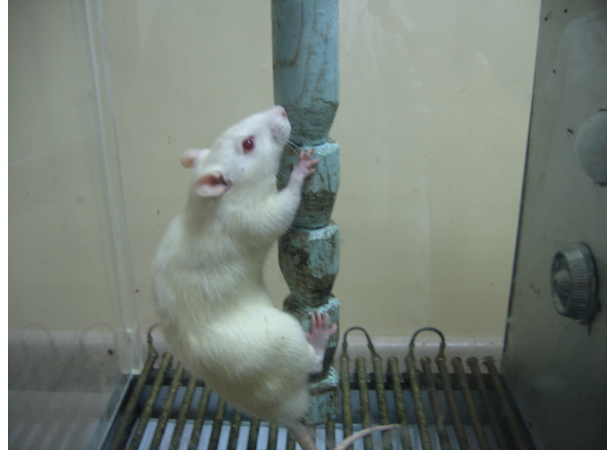
- İlk gün, görünür platform daha önce nasıl hazırlandığından söz edilen su tankına yerleştirilmiştir.
- İlk denemede hayvan önce, platformun üzerinde 15 sn beletildikten sonra su tankının üzerindeki dört işaretli yönün birinden suya salınmıştır.
- Platformu bulması için hayvana 30 sn süre verilmiş, eğer bulamamışsa bulmasına yardımcı olunmuş ve 15 sn platformda kalmasına izin verilmiştir. Daha sonra kurularak kafesine konulmuştur.

- Her denek için bu işlem tekrarlanmıştır. İkinci denemeden itibaren en baştaki 15 sn'lik platformda bekletme basamağı uygulanmamıştır. Bu şekilde diğer üç yönden de hayvanlar sırayla su tankına salınmışlardır.
- İkinci gün su tankına gizli platform yerleştirilmiş ve yine her hayvan için ilk günde olduğu gibi dört deneme yapılmıştır.
- Bu işlem ardışık günlerde hayvan öğrenene kadar sürdürülmüştür (5 gün).
- Son gün platform kaldırılmış ve her hayvana tek deneme yapılmıştır. Hayvan suda 60 sn bırakılmış ve daha önce platformun bulunduğu kadranda ne kadar süre geçirdiğine bakılmıştır.

Öğrenme sürecinde HVS Image sistemi ile yüzme hızı, katedilen yolun uzunluğu, platforma ulaşma süreleri, bellek testinde ise eskiden platformun bulunduğu kadranda geçirdiği süre, katedilen yol ve yüzme hızları saptanmış ve bilgisayara kaydedilmiştir.

3.5 Aktif sakınma deneyi

Deneylere sabah saat 09:00'da başlanarak ardışık beş gün ve günde 15 deneme olarak gerçekleştirilmiştir. Deney düzeneği ortamına alınan sıçanın alışması için 1 dakika beklendikten sonra, önce 3 sn ses uyarısı (78dB, 380Hz) ardından 5 saniye bekleme ve 3 saniye süreli 50 V ayak şoku uygulandı. Hayvanın sesi duyar duymaz, elektrik şoku almadan çubuğa tırmanması (şekil 1)doğru yanıt (öğrenme) olarak kabul edildi.



Şekil 2 : Aktif kaçınma deneyinde sıçanın çubuğa tırmanması (doğru yanıt)

3.6 Porsolt zorlu yüzme testi düzeneği

Porsolt, Lepichan ve Jalfee'nin 1977 de geliştirdiği iki aşamadan oluşan zorlu yüzme testi, antidepresan ilaçların etkinliğinin ve beyin kimyası değişikliklerinin gözlemlenmesinde kullanılan bir hayvan depresyon modelidir. Bu modelde hayvanlar, kaçamayacakları bir ortamda yüzme zorlanmaktadır.

Deney düzeneği, 50 cm yüksekliğinde, 30 cm çapındaki bir silindirdir. Su düzeyi hayvanların yere dayanarak durmalarına, kenarlara tutunarak ve sıçrayarak dışarı çıkmalarına izin vermeyecek bir şekilde ayarlanmıştır. Suyun sıcaklığı 25°C'de tutulmuş ve her hayvandan sonra su değiştirilmiştir.

Klasik zorlu yüzme testinde, sıçanlar, 1. gün 15 dakika, 2. gün 6 dakika zorlu yüzme testine tabi tutulmuşlardır. Deney hayvanları, zorlu yüzme testinden sonra bir havlu ile kurularak kafeslerine kaldırılmışlardır. Test boyunca bireysel davranışlar gözlenmiş, sonuçlar bilgisayar yardımıyla kaydedilmiştir. Her bir davranış parametresi 1, 5, 6, 10, 15 dakikaları için ayrı ayrı kaydedilmiştir (1. gün 1-15 dakika, 2. gün 1-6 dakika).

Ölçülen davranışsal parametreler :

Donma (hareketsiz kalma) süreleri, hayvanın nefes alması dışında hiçbir fiziksel aktivitede bulunmaması esas alınarak saniye cinsinden kaydedildi.

Yüzme süreleri, sıçanın deney düzeneğinde yüzerek geçirdiği süre saniye cinsinden (zamanı) kaydedildi.

Dalma süreleri, derinlik seviyesine bakılmadan, sıçanların tüm vücutları suyun altında bulunması esas alınmış ve sayı olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Mücadele davranışı; hayvanın deney düzeneğinden kurtulmak için gösterdiği aşırı çaba esas alınarak saniye cinsinden kaydedilmiştir.



Şekil 3: Porsolt zorlu yüzme testi düzeneği

3.7 Lokomotor aktivite deneyi

Lokomotor testler, fotoselli aktivite kutularında yapıldı. Aktivite kutuları 30 X30X30 boyutlarında olup şeffaf pleksiglastan yapılmışlardır. Her kenarda ikişer adet infrared ışık kaynağı bulunmaktadır. Işıklardaki kesilme Commat Aş. Tarafından geliştirilen bilgisayar programında sayılmaktadır. Farklı kenarlardaki ışık kaynaklarının kesilmesi, kafes geçişi; aynı taraftaki ışık kaynağının birden fazla kesilmesi tekrarlayan hareketler, olarak

kaydedilmiştir. Tekrarlayan hareketler, rearing, grooming, ekstremite hareketleri, küçük lokomotor hareketler gibi stereotipik hareketleri yansıtmaktadır. Locomotor aktivite kutuları sesiz bir odaya yerleştirilmiştir, olası sesleri maskelemek için sürekli aynı tonda bir ses verilmiştir.

Sıçanlar bu aktivite kutularına konulduktan sonra ilk ışığın kesilmesi ile zaman başlamakta ve 30 dakika boyunca hem kafes geçişleri hemde tekrarlayan hareketleri kaydedilmektedir.



Şekil 4: Locomotor aktivite deneyi düzeneği

3.8 İstatistiksel Analiz

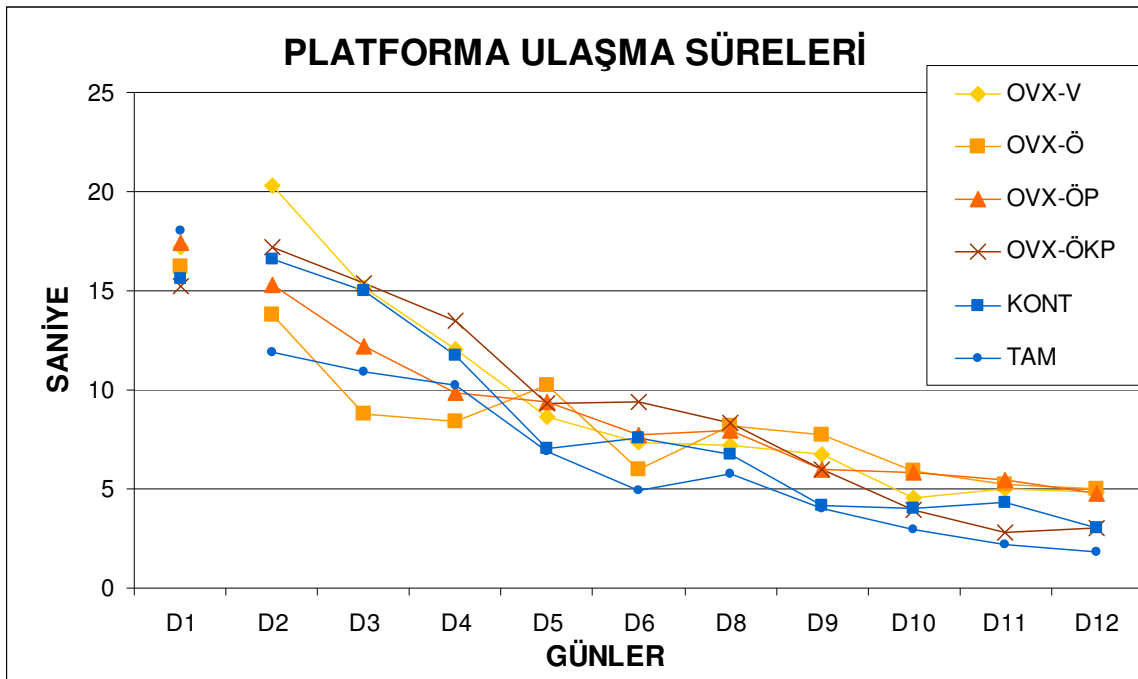
Veriler, SPSS paket programı kullanılarak, ardışık günler için uygulanan çok değişkenli ANOVA ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve gerekli görüldüğünde post hoc testler uygulanmıştır.

4 BULGULAR

4.1 Morris su tankı deneyi

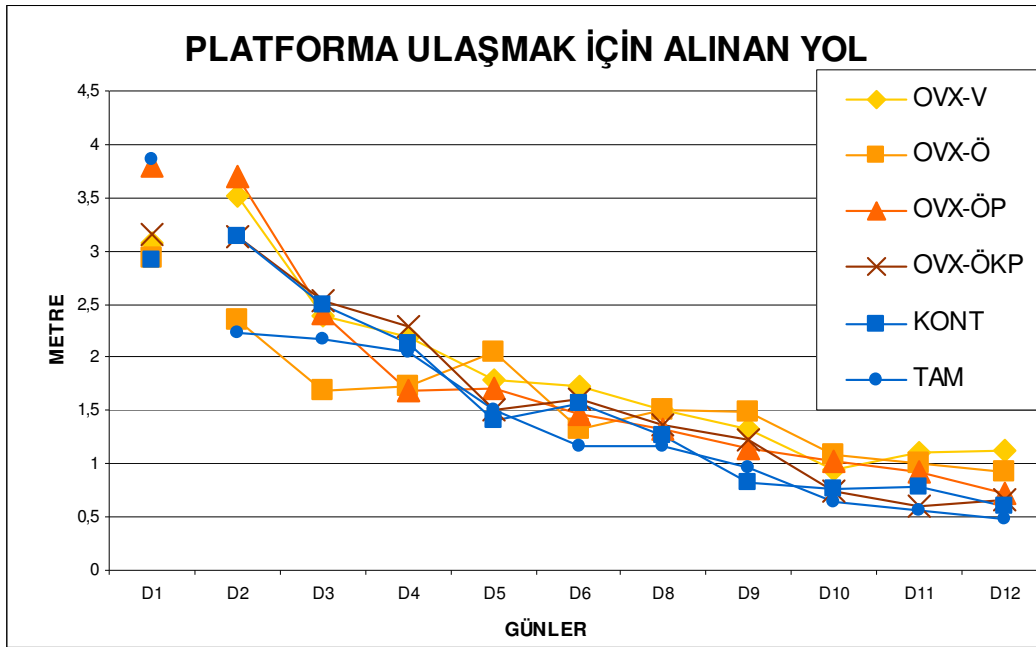
4.1.1 Öğrenme deneyleri

Morris su tankı deneylerinde, sıçanların hergün platforma ulaşma süreleri incelendiğinde; günlerle sürelerin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı ($F_{(6,54)} = 64,165$ $p < 0,001$), yani hayvanların gizli platformun yerini spasyal ip uçlarını kullanarak bulabildikleri görülmüştür. Öğrenmenin son günlerinde tamaoksifen kontrol ve kesikli progesteron alan gruplar çok daha iyi skorlar elde etmelerine rağmen aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$).



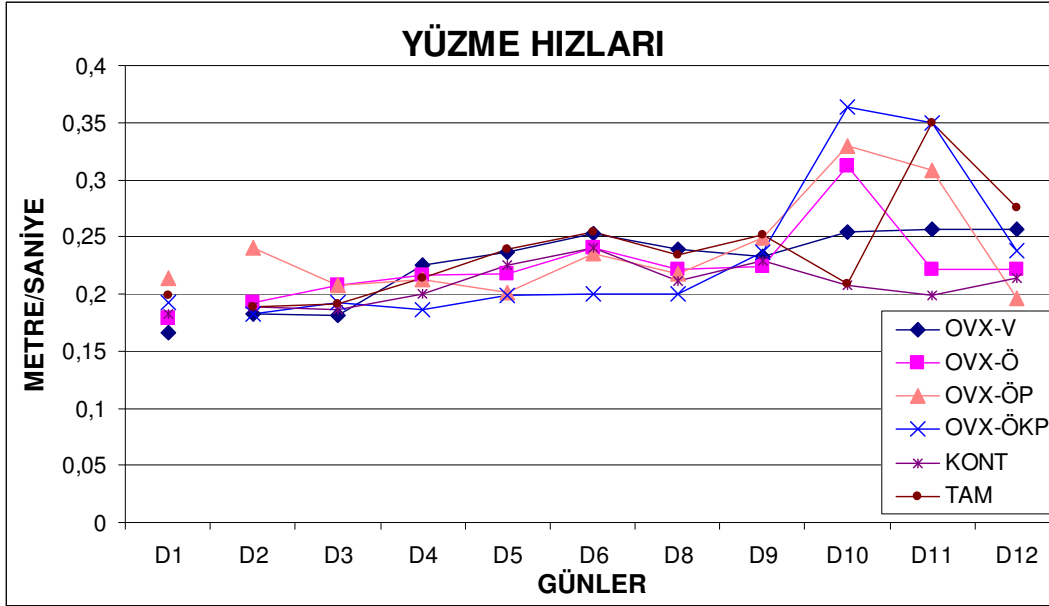
Şekil 5 : Morris su tankı deneyinde platforma ulaşma süreleri. OVX: Ovariektomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen ve kesikli progesteron, KONT: Tamoksifen kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

Sıçanların gizli platforma ulaşmak için aldıkları yol istatistiksel olarak incelendiğinde (şekil 6); platforma ulaşmak için alınan yolun günlerle istatistiksel anlamlı olarak kısaldığı ($F_{(6,54)} = 45$ $p < 0,001$), yani hayvanların farklı yerlerde aramalarının azalarak doğruca platforma doğru yüzmeye başladıkları görülmüştür. Platforma ulaşmak sürelerinde olduğu gibi burada da öğrenmenin son günlerinde tamaoksifen kontrol ve kesikli progesteron alan grupların çok daha iyi skorlar elde etmelerine rağmen aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 6 : Morris su tankı deneyinde platforma ulaşmak için alınan yol gösterilmiştir. OVX: Ovariectomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen ve kesikli progesteron, KONT: Tamoksifen kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

Yüzme hızları istatistiksel olarak incelendiğinde (şekil 7), çalışma günlerinin ilerlemesiyle yüzme hızlarının istatistiksel anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($F_{(6,54)} = 8,463$ $p < 0,001$).Günler ve gruplar arasında da istatistiksel anlamlı bir etkileşim olduğu ($F_{(6,54)} = 49,00$ $p < 0,001$) görülmüştür. Her günkü yüzme hızı skorlarına ayrı ayrı tek yönlü varyans analizi uygulandığında ise 2. ve 12. günde $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Günlerle gruplar arası etkileşimin nedeni ise 2 günde en hızlı yüzen östrojen-progesteron alan grubun son günlerde en yavaş yüzen grup haline dönmüş olmasındandır. Yoksa gruplar arası devamlı bir yüzme hızı değişikliği saptanamamıştır. Tüm bu etkileşim ve istatistiksel anlamlılıklara rağmen öğrenmeyi destekleyen sadece günlerle yüzme hızlarının artmasıdır.



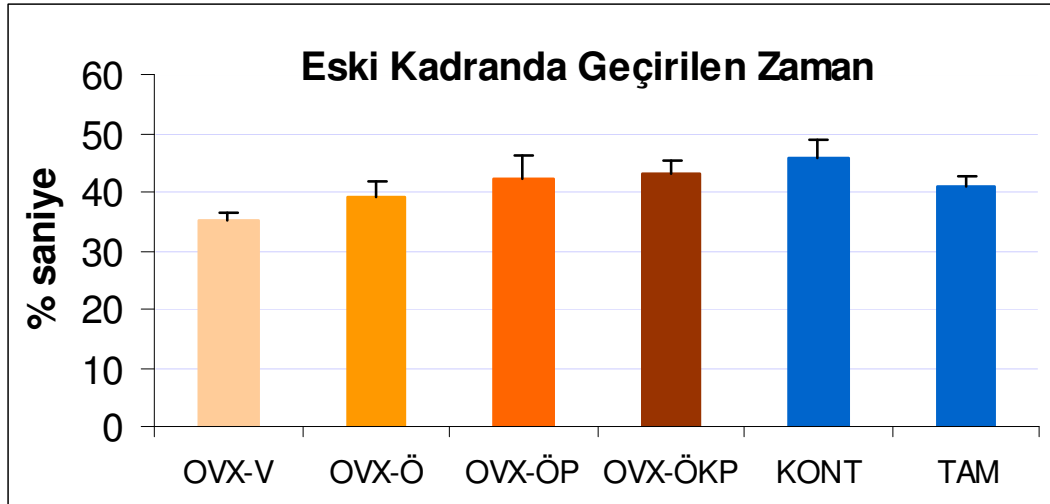
Şekil 7: Morris su tankı deneyinde yüzme hızları (metre/saniye) gösterilmiştir. OVX: Ovariectomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen ve kesikli progesteron, KONT: Tamoksifen kontrol grubu, TAM: tamoksifen

4.1.2 Bellek deneyleri

Öğrenme çalışmalarınının 13. gününde platform havuzdan çıkarılmış. Sıçanların platformun eskiden bulunduğu kadranda geçirdikleri zaman, bu kadranda aldıkları yolun toplam zaman ve süreye yüzdeleri istatistiksel olarak incelenmiştir.

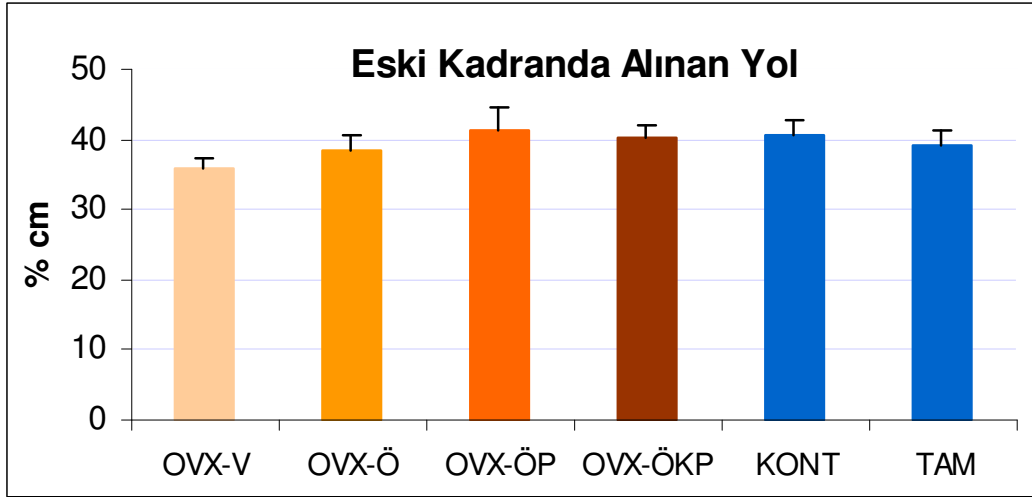
Eski kadranda geçirilen zamanın totale yüzdesi istatistiksel olarak incelendiğinde kontrol grubu en iyi östrojen replasmanı almayan ovariektomili grubun en kötü hatırlama skorunu elde etmesine rağmen gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Sonuçlar şekil 8’de görülebilmektedir.



Şekil 8: Morris su tankı deneyinde eski kadranda geçirilen zaman gösterilmiştir. OVX: Ovariektomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen ve kesikli progesteron, KONT: Tamoksifen kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

Eski kadranda alınan yolun toplam alınan yola yüzdesi incelendiğinde de en kötü sonucun hormon replasmanı almayan ovariektomili grupta olduğu görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır. Sonuçlar şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9: Morris su tankı deneyinde eski kadranda alınan yol gösterilmiştir. OVX: Ovariectomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen ve kesikli progesteron, KONT: Tamoksifen kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

4.2 Aktif sakınma deneyi

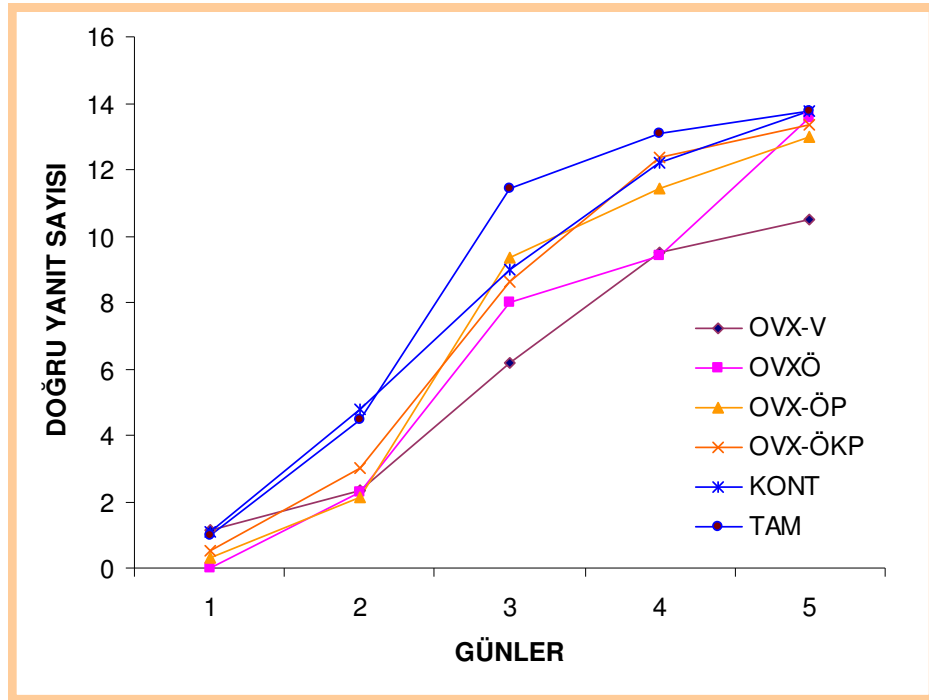
Aktif sakınma deneylerinde, her gün yapılan 15 denemeden doğru yanıt (sesi duyunca şoku almadan tahta çubuğa tırmanma) sayıları kaydedilmiş, 3 gün 3 ve altında doğru yanıtı sahip olan sıçanlar deneyden dışlanmış. Böylece her gruptan 10 hayvanla başlanan deneyler ovariectomi ve vehicle grubunda 6, ovariectomi ve östrojen grubunda 7, ovariectomi ve sürekli östrojen-progesteron grubunda 9, ovariectomi ve kesikli progesteron 8, kontrol 9, Tamoksifen 9 sıçanla tamamlanmıştır.

Doğru yanıt sayılarına tekrarlayan veriler için çok yönlü ANOVA uygulandığında günlerin ($F_{(5,42)} = 332,523$ $p < 0,001$); istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olduğu saptanmıştır. Yani doğru yanıt sayıları günlerle artmış sıçanlar aktif sakınma öğrenme deneylerinde başarılı olmuşlardır.

Yine aynı istatistiksel yöntemle incelendiğinde gruplar arasında da istatistiksel anlamlı bir fark ($F_{(5,42)} = 3,243$ $p < 0,01$) bulunduğu saptanmıştır. En iyi skorları

ovariektomisiz gruplar (tamoksifen ve kontrol) yaparken en kötü skorlar hormon replasmanı almayan ovariektomili grupta görülmüştür. Günler ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir etkileşim saptanamamıştır. Yani grupların skorlarının günlerle değişimi farklı olmasına rağmen aralarında ters yönde bir etki bulunduğu gözlenmemiştir. Post hoc Bonferroni testine göre, hormon replasmanı almayan ovariektomili grup tamoksifen grubundan $P=0,18$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur.

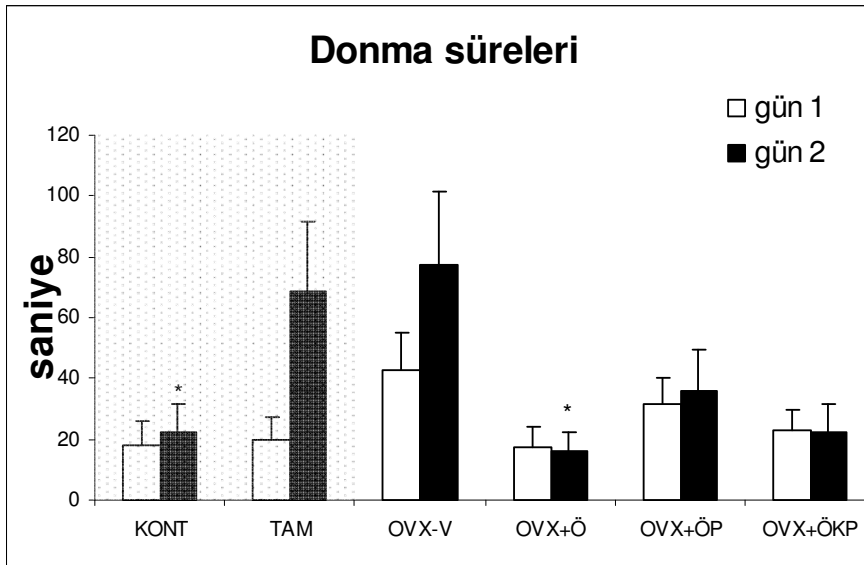
Her gün için elde edilen veriler tek yönlü varyans analizi ile incelendiğinde 3. ($p<0,05$) 4. ($p<0,01$) 5. ($p<0,001$) günlerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Şekil 10'dan da izleneceği üzere her zaman en kötü öğrenme skorları hormon replasmanı almayan ovariektomili grupta gözlenmiştir. .



Şekil 10. : Aktif sakınma deneyi sonuçları OVX: Ovariektomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen kesikli progesteron, KONT: Tamoksifen kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

4.3 Porsolt zorlu yüzme deneyi

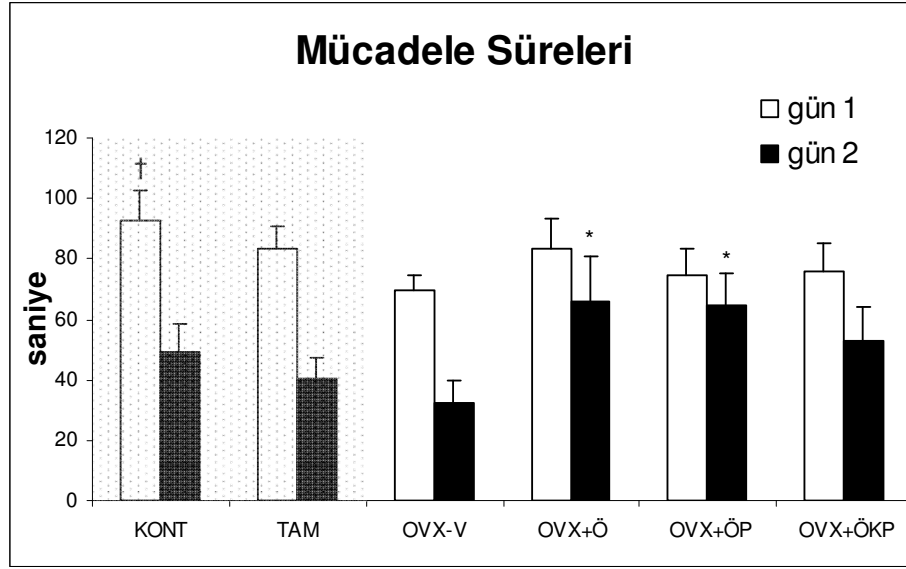
Sıçanlar ilk gün 15, 2. gün 5 dakika porsolt yüzme düzeneğinde deneye tabi tutuldular. Burada donma, yüzme ve mücadele süreleri yarı otomatik bir sistemle bilgisayara kaydedildi. Daha sonra ilk günün ilk 5 dakikası ve son günün sonuçları istatistiğe alındı. Ayrıca ilk gün 15 dakikalık süre boyunca yaptıkları davranışlarda kendi içinde incelenmiştir.



Şekil 11. : Porsolt zorlu yüzme deneyi donma süreleri sonuçları * 2. günde iOVX-V'den $p < 0,05$ düzeyinde farklılığı gösterir. OVX: Ovariectomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen kesikli progesteron, KONT: Naive kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

Donma süreleri bu test için en önemli parametrelerden biridir. Hayvanın davranışsal umutsuzluğunu diğer bir deyişle depresyon dercesini gösterir. Normal bir sıçanda 2. gün donma sürelerinde bir artış olması beklenen bir sonuçtur. Bizim çalışmamızın donma süreleri sonuçları şekil 11'de gösterilmiştir. Şekil incelendiğinde beklendiği gibi 2. günde

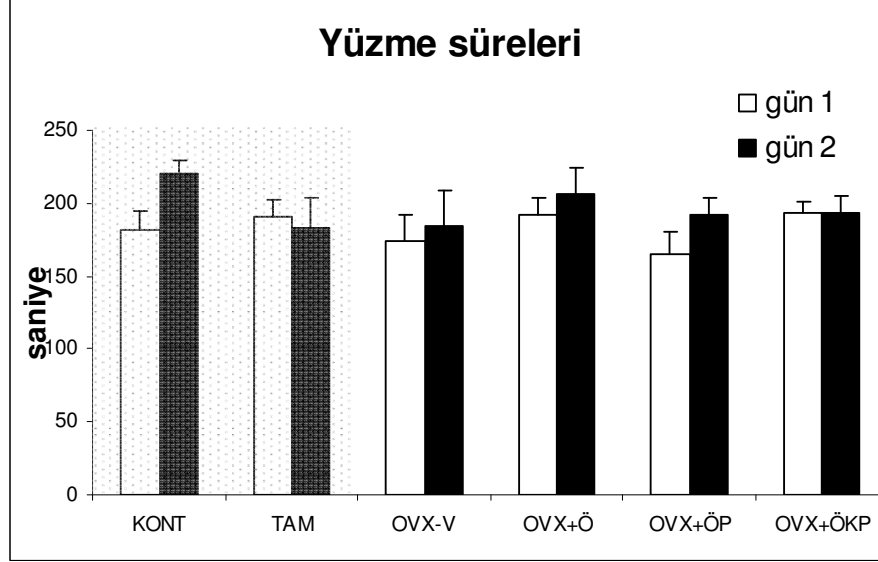
donma sürelerinde bir artış olduğu görülmektedir. Özellikle tamoksifen alan ve hormon replasmanı almayan ovariektomili sıçanlarda bu süreler daha uzundur. Yani bu gruplar daha depressif yanıtlar sergilemişlerdir. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark ($F_{(6,63)} = 3,207$ $p < 0,05$) olduğu görülmüştür. Yapılan post hoc Bonferroni testine göre kontrol (ovariektomisiz) ve östrojen replasmanı alan ovariektomili gruplar replasman tedavisi görmeyen ovariektomili sıçanlardan $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı farklı olarak bulunmuştur.



Şekil 12. : Porsolt zorlu yüzme mücadele süreleri sonuçları * 2. gündeki OVX-V'den $p < 0,05$ düzeyinde farklılığı, † 1. gündeki OVX-V'den $p < 0,05$ düzeyinde farklılığı gösterir. OVX: Ovariektomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen kesikli progesteron, KONT: Nive kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

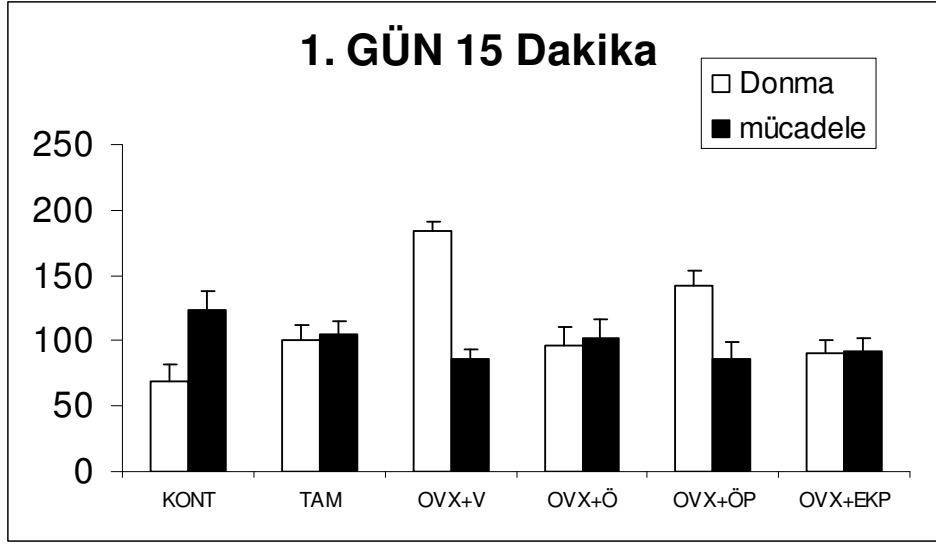
Mücadele süreleri, hayvanların deney düzeneğinden kaçmaya çabalamasını gösterir, bu sürelerin artışı depresyon karşıtı bir yanıt olarak kabul edilir. Bu yüzden 2. günde azalmaları beklenen bir yanıttır. Sonuçlar tekrarlayan veriler için çok yönlü varyans analizi

ile incelendiğinde günlerin ($F_{(6,63)} = 28,140$ $p < 0,001$) düzeyinde farklı olduğu görülmüştür (şekil 12). Gruplar arası farka baktığımızda 1. günde hormon replasmanı almayan ovariectomili gruptan sadece kontrol grubunun farklı olduğunu ($p < 0,05$) 2. günde yine aynı gruptan östrojen alan ve hem östrojen hemde progesteron alan grupların farklı olduğu ($p < 0,05$) görülmüştür.



Şekil 13. : Porsolt zorlu yüzme deneyi yüzme süreleri sonuçları OVX: Ovariectomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen kesikli progesteron, KONT: Nive kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

Yüzme süreleri istatistiksel olarak incelendiğinde sadece günlerin ($F_{(6,63)} = 5,487$ $p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu gruplar arası bir fark saptanamadığı görülmüştür. Tüm sıçanlarımız 2. günde daha fazla yüzerek zaman geçirmişlerdir (şekil 13).

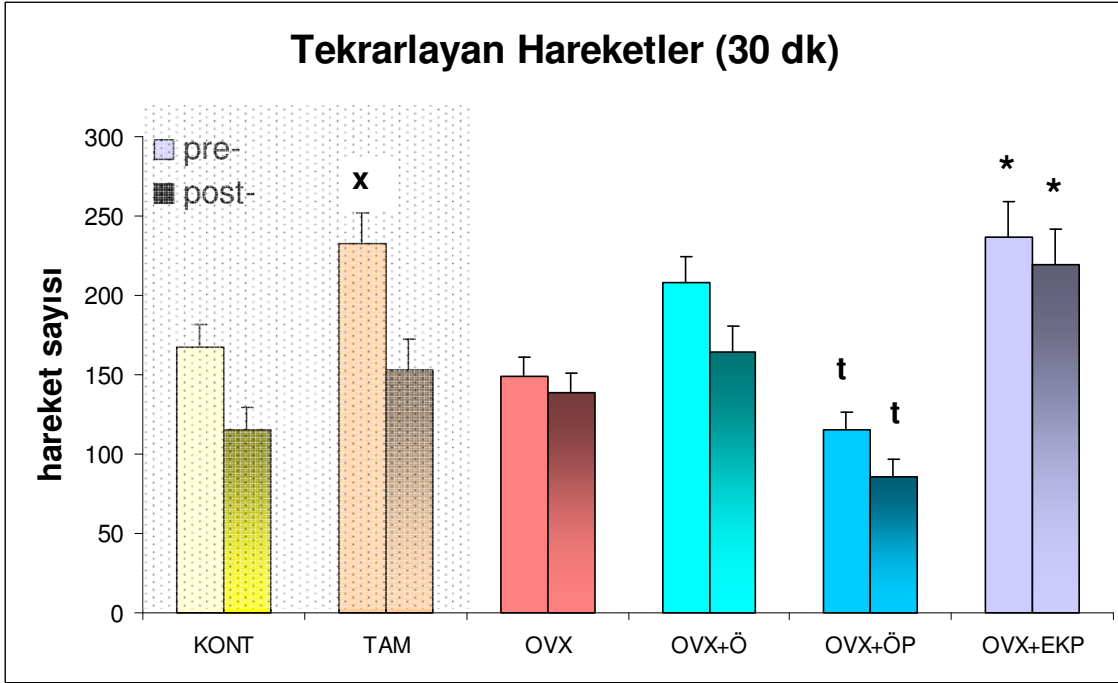


Şekil 14. : Porsolt zorlu yüzme deneyi, 1. gün 15 dakikalık donma ve mücadele süreleri sonuçları. OVX: Ovariectomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, ÖKP: Östrojen kesikli progesteron, KONT: Nive kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

İlk gün 15 dakikalık deney sonucu elde edilen donma, mücadele ve yüzme verileri tek yönlü varyan analizi ile incelendiğinde aralarında istatistiksel anlamlı gruplar arası bir fark saptanamamıştır. Şekil 14 incelendiğinde hormon replasmanı almayan ovariectomili grubun en uzun donma süresi göstermesine rağmen istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktur.

4.4 Lokomotor aktivite deneyi

Porsolt zorlu yüzme testi deneyinden bir gün önce ve bir gün sonra 2 kez lokomotor aktivite kutularına konan sıçanların 30 dakika boyunca spontan lokomotor aktiviteleri incelenmiştir. Aynı infra red ışığı birden fazla kesmesi tekrarlayan hareket (sterotipik davranış) kafesin farklı köşelerine yerleşmiş infra red ışıkları kesmeleri ise kafes geçişleri olarak kaydedilmiştir.



Şekil 15 : Otuzuncu dakikada tekrarlayan hareketlerin sonuçları görülmektedir. (x)

kontrol grubundan anlamlı farklı; (*) ovariektomili gruptan anlamlı farklı ve (t)

ovariktomi + sadece östrojen replasmanı yapılan gruptan anlamlı farklı grupları

belirtmektedir. Pre ve post olarak porsolt testi öncesi ve sonrası gösterilmiştir. OVX:

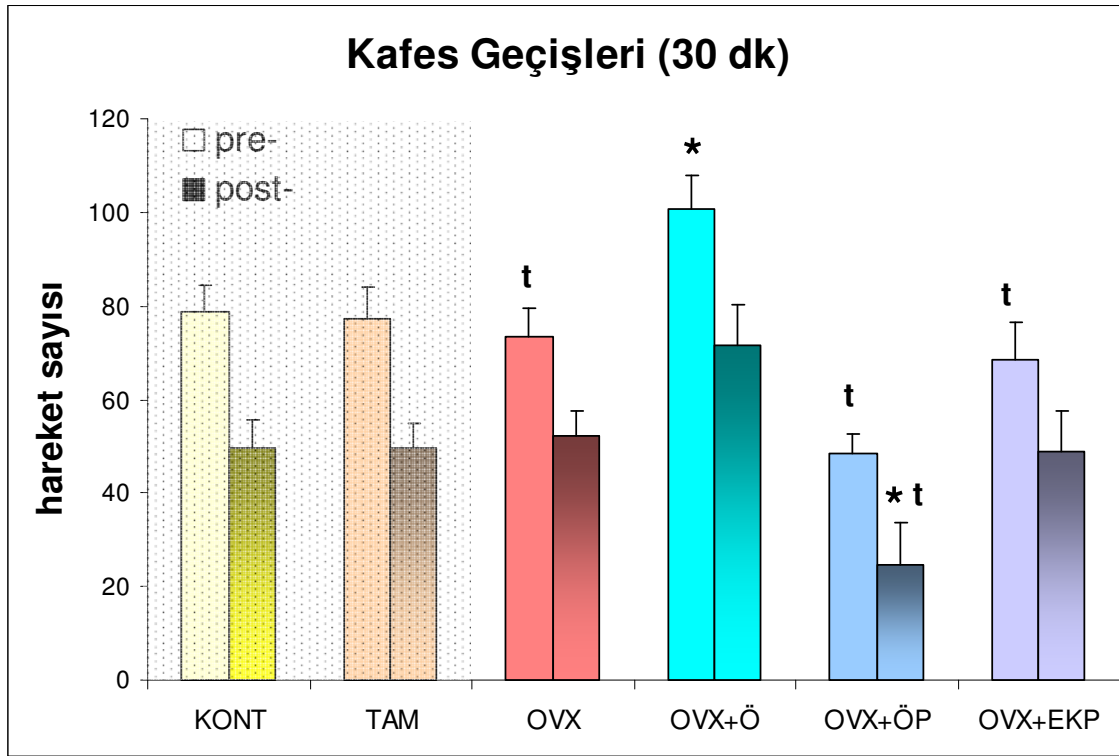
Ovariektomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, EKP: Östrojen ve kesikli

progesteron, KONT: Naive kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

Şekil15'te 30. dakikada tekrarlayan hareket sonuçları görülmektedir. Günler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($F_{(1,66)} = 8,83$ $p < 0,01$).yani hayvanlarımız 2. uygulama gününde daha az hareket etmişlerdir. Bu beklenen bir sonuçtur, kafesle ilgili meraklarının azalmasının ayrıca depresif duygu durumunda bir göstergesi olabilir

Gruplar arasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmıştır($F_{(1,66)} = 18,567$ $p < 0,001$).Tamoksifen alan grupta hareket sayısı kontrol grubundan anlamlı fazla bulunmuştur. Farklı hormon replasmanı alan gruplar içinde kesikli progesteron replasmanı

yapılan grupta hareketler anlamlı olarak fazla iken sürekli progesteron replasmanı yapılan grupta anlamlı olarak düşüktür (P<0.05).



Şekil 16 : Lokomotor aktivite deneyindeki kafes geçişleri. (*) ovariektomili gruptan anlamlı farklı ve (t) ovariektomi ve östrojen replasmanı grubundan anlamlı farklı grupları belirtmektedir. Pre ve post olarak porsolt testi öncesi ve sonrası gösterilmiştir. OVX: Ovariektomi, V: vehicle, Ö: östrojen, ÖP: östrojen-progesteron, EKP: Östrojen ve kesikli progesteron, KONT: Nive kontrol grubu, TAM: Tamoksifen

Şekil 16 'da lokomotor aktivite deneyindeki kafes geçişleri gösterilmiştir. Günler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($F_{(1,66)} = 31,116$ $p < 0,001$). Yani hayvanlarımız 2. uygulama gününde daha az hareket etmişlerdir. Bu beklenen bir sonuçtur, kafesle ilgili meraklarının azalmasının bir göstergesi olabileceği gibi porsolt yüzmeye testi sonucunda oluşan depressif duygu durumunda yansıtılabilir. Gruplara arasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($F_{(1,66)} = 17,868$ $p < 0,001$). Ovariektomi ve östrojen replasmanı grubuna göre kafes geçişleri hareket sayısı sürekli progesteron replasmanı yapılan gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

Tartışma

Son yıllarda yapılan ve ardı ardına yayınlanan geniş klinik çalışmaların sonucunda, hormon replasman tedavisinin klinik endikasyonları yeniden gözden geçirilmeye başlanmış ve sonuç olarak postmenopozal dönemde östrojen kullanımı oldukça kısıtlanmıştır. Artık her postmenopoz hastaya hormonal tedavi fikri terk edilmiştir. Bazı araştırmacılar, hormon replasman tedavisinin yeni kullanım endikasyonları üzerine yoğunlaşmış ve postmenopozal dönemde östrojen hormonu ile psikomotor durum arasındaki ilişkiye yönelmiştir. Gerçekten böyle bir ilişki var mıdır? Konuyla ilgili yapılan pekçok randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel araştırmalar mevcuttur. Bununla ilgili birkaç örnek vermek gerekirse, ortalama yaşı 77 olan postmenopozal bir grup kadına 12 farklı kognitif test uygulanmış ve uzun süreli östrojen tedavisi alan grupta sonuçlar, tedavi almayanlara göre daha olumlu ve istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (Barrett-Connor, Kritzer et al. 1993). Bir başka çalışmada ise, 65 yaşında, sağlıklı, iyi mental işlev gören, östrojen kullanan kadınların, aynı yaş grubunda ve tedavi almayanlara göre, kısa ve uzun dönem sözel bellek karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (Ampen, Sherwin et al. 1983). Östrojenin bu konuda etkisiz olduğunu söyleyen araştırmacılar da vardır. Konjuge östrojenlerle tedavi edilmiş postmenopozal kadınların plasebo ile karşılaştırılmalarında, sözel akıcılık, hafıza, psikomotor hız ve dikkat gibi kognitif fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik olmadığı ortaya konmuştur (Binder, Schechtman et al. 2001). Hastanın yaşı, kaç yıldır menopozda olduğu, eğitim seviyesi, sosyo-ekonomik durumu ve östrojene ek olarak progestagen kullanıp kullanmadığı gibi değişkenler sonuçların birbirinden farklı çıkmasına ve östrojenin etkinliği konusunda kesin bir yorum yapılamamasına neden olabilir. Kognisyon, birçok farklı değişkenin birbiriyle etkileşimi neticesinde bir ifadeye ulaşmaktadır. Tek başına bazı değişkenlerle bir yorum yapmak pek doğru olmayacaktır.

Östrojenin postmenopozal kadınlarda depresyon ve duygudurum üzerine etkileri konusunda da farklı yayınlar mevcuttur. Yazarların büyük bir kısmı östrojenin depresyon yakınmalarını anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerse de (Campbell, Whitehead et al. 1997), bir kısmı da böyle bir etkinin olmadığından söz etmektedirler (Thompson, Oswald et al. 1977). Araştırmalar sonunda östrojenin, beyin dokusunun farklı bölgelerinde, özellikle de hipokampus ve hipotalamus gibi duygudurumla ilişkili olduğu ispat edilmiş alanlarda, serotoninerjik, adrenerjik ve noradrenerjik modülasyonda rolü olduğu gösterilmiştir (Dickinson, Curzon et al. 1989). Depresyon etyolojisinde ve tedavisinde serotonin maddesinin etkinliği zaten bilinmektedir.

Çalışmamızda, bir selektif östrojen modülatörü olan ve meme kanseri olgularının adjuvan tedavisinde geniş bir klinik kullanımı olan tamoksifenin ve farklı protokoller ile uygulanan hormon replasman terapilerinin overleri alınmış ve cerrahi menopoza sokulmuş sıçanlarda depresyon ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri incelenmiştir.

Morris su tankı deneylerinde, sıçanların hergün platforma ulaşma süreleri incelediğinde; günlerle sürelerin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı, yani hayvanların gizli platformun yerini spasyal ipuçlarını kullanarak bulabildikleri görülmüştür. Öğrenmenin son günlerinde tamaoksifen kontrol ve kesikli progesteron alan gruplar çok daha iyi skorlar elde etmelerine rağmen aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır. Yüzme hızları incelendiğinde çalışma günlerinin ilerlemesiyle yüzme hızlarının anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Günler ve gruplar arasında da istatistiksel anlamlı bir etkileşim olduğu görülmüştür. Günlerle gruplar arası etkileşimin nedeni ise 2 günde en hızlı yüzen östrojen-progesteron alan grubun son günlerde en yavaş yüzen grup haline dönmüş olmasındandır. Yoksa gruplar arası devamlı bir yüzme hızı değişikliği saptanamamıştır. Tüm bu etkileşim ve istatistiksel anlamlılıklara rağmen öğrenmeyi destekleyen sadece günlerle yüzme hızlarının

artmasıdır. Eski kadranda geçirilen zaman incelendiğinde kontrol grubu en iyi östrojen replasmanı almayan ovariektomili grubun en kötü hatırlama skorunu elde etmesine rağmen gruplar arası anlamlı fark yoktur. Eski kadranda alınan yolun toplam alınan yola yüzdesi incelendiğinde de en kötü sonucun hormon replasmanı almayan ovariektomili grupta olduğu görülmüştür. Sonuç olarak diyebiliriz ki ovariektomi bellek deneylerinde bir performans azalması yapmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bir değişme değildir. Tamoksifen tedavisi de istatistiksel anlamlı bir artış ya da azalmaya neden olmamaktadır. Chen ve ark tarafından yapılan çalışmada Morris su tankı deneyinde, deneyden 30 dakika önce tamoksifen enjeksiyonu yapılan farelerde (1-10 mg/kg) spasyal öğrenmenin yeniden elde etme fazında bozulma olduğu gösterilmiştir (Chen, Wu et al, 2002). Ovariektomize dişi farelerde yapılan diğer bir çalışmada 17beta-östradiol'ün Morris su tankı deneyinde çalışma sonrasında spasyal öğrenmeyi konsolide etme etkisi incelenmiştir. Deney sonunda 1. günde farelerin tümü gizli platformu bulmayı başarırken; ikinci günde sadece eğitim sonrası östrojen enjeksiyonu (0.2 mg/kg östradiol) yapılan fareler platformun yerini bulmuşlardır ve bellek konsolidasyonunda östrojenin etkili olduğu gösterilmiştir (Gresack, Frick. 2006). Progesteron ve spasyal öğrenme ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır. Östrojen ve progesteron kombinasyonlarının bellek konsolidasyonuna etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada Morris su tankında yapılan 8 çalışma sonrası östrojen ile birlikte 10-20 mg/kg progesteron enjeksiyonu yapılarak bellek konsolidasyonu etkisi incelenmiştir. 10 mg/kg progesteron dozunun bellek konsolidasyonunu etkilemediği ancak 20 mg/kg doz ile farelerin platformu bulmalarında aksama olduğu görülmüştür (Harburger, Bennett. 2006).

Östrojen beyinde NMDA reseptör işlevlerini düzenlemektedir. Östrojen hipokampusta dendritik spine dansitesini ve sinaps sayısını arttırmaktadır ve bu durum NMDA antagonistleri ile bloke edilebilmektedir. 17beta östradiol enjeksiyonu sonrası NMDA reseptör ligand bağlanmasında artış hipokampus'un dentat girus, CA3 ve CA4 alanlarında

reseptör otoradiografisi ile gösterilmiştir. Aynı çalışmanın ovariektomili sıçanlarda yapılan Morris su tankı deneyinde ovariektominin bellekte azalmaya neden olduğu, östrojenin tek başına (progesteron ile kombine edilmeden) bellek işlevlerinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir. Düşük doz östrojen tedavisi yüksek doz östrojen tedavisine göre daha iyi öğrenmeye yol açmıştır (El-Bakri, Islam. 2004).

İkinci deney olan aktif sakınma deneylerinde, doğru yanıt sayıları değerlendirildiğinde günlerin istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olduğu saptanmıştır. Yani doğru yanıt sayıları günlerle artmış sıçanlar aktif sakınma öğrenme deneylerinde başarılı olmuşlardır. Aktif sakınma deneylerinde en iyi skorları ovariektomisiz gruplar (tamoksifen ve kontrol) yaparken en kötü skorlar hormon replasmanı almayan ovariektomili grupta görülmüştür.

Üçüncü deneyde Porsolt zorlu yüzme testi düzeneğini kullanıldı. Zorlu yüzme testi, antidepresan ilaçların ve beyin kimyası değişikliklerin gözlenmesinde kullanılan bir hayvan depresyon modelidir. Klasik zorlu yüzme testinde sıçanlar birinci testte 15 dakika, 24 saat sonra yapılan ikinci testte 5 dakika süre ile kaçamayacakları bir silindir kap içinde yüzmeye zorlanır. Birinci yüzme testinde görülen hareketliliğin (baş sallama, dalma, yüzme gibi kaçma davranışlarının) ikinci yüzme testinde anlamlı olarak azaldığı görülür. Bu karakteristik hareketsiz kalma durumu (donma), depresyonun belirtilerinden birini yansıtan davranışsal umutsuzluk olarak tanımlanır. Porsolt'a göre davranışsal umutsuzluğun ortaya çıkmasının nedeni sıçanın bulunduğu durumdan kaçamayacağını öğrenmesi ve kurtulmak için mücadeleyi bırakmasıdır.

Donma süreleri bu test için en önemli parametrelerden biridir. Hayvanın davranışsal umutsuzluğunu diğer bir deyişle depresyon dercesini gösterir. Normal bir sıçanda 2. gün donma sürelerinde bir artış olması beklenen bir sonuçtur. Özellikle tamoksifen alan ve hormon replasmanı almayan ovariektomili sıçanlarda bu süreler daha uzun bulunmuştur. Kontrol (ovariektomisiz) ve östrojen replasmanı alan ovariektomili gruplar replasman tedavisi

görmeyen ovariektomili sıçanlardan anlamlı farklı olarak bulunmuştur. Yani overleri bulunan hayvanlarda tamoksifen kullanımı duygu durumunda bozulmaya neden olurken, ovariektomili hayvanlarda da replasman tedavileri duygu durumunda bir iyileşmeye neden olmakta ama istatistiksel anlamlılık sadece östrojen alan grupta ortaya konabilmektedir.

Mücadele süreleri, hayvanların deney düzeneğinden kaçmaya çabalamasını gösterir, bu sürelerin artışı depresyon karşıtı bir yanıt olarak kabul edilir. Bu yüzdende 2. günde azalmaları beklenen bir yanıttır. Sonuçlar tekrarlayan veriler için değerlendirildiğinde tüm sıçanlarımız 2. günde çok daha az mücadele etmişler yani davranışsal umutsuzluk sergilemişlerdir. Gruplar arası farka baktığımızda 1. günde hormon replasmanı almayan ovariektomili gruptan sadece kontrol grubunun farklı olduğunu 2. günde yine aynı gruptan östrojen alan ve hem östrojen hemde progesteron alan grupların farklı olduğu görülmüştür. Yani hormon replasmanı davranışsal umutsuzluğu azaltmaktayken ovariektomisiz sıçanda tamoksifen uygulaması davranışsal umutsuzluğu artırmaktadır.

Ovariektomili sıçanlarda yapılan benzer bir çalışmada östrojen enjeksiyonun (5 mcg/kg) bizim çalışmamızla uyumlu olarak hem tek dozda hem de kronik tedavide Porsolt deneyinde immobilité davranışını azalttığı izlenmiştir. Aynı çalışmada östrojenin spasyal öğrenme üzerine etkili olmadığı görülmüştür (Nowakowska, Kus. 2005).

Yüzme süreleri istatistiksel olarak incelendiğinde sadece günlerin anlamlı olduğu ve gruplar arası bir fark saptanamadığı görülmüştür. Tüm sıçanlarımız ikinci günde daha fazla yüzerek zaman geçirmişlerdir. Kısalan mücadele süreleri yerini donma süresi ya da yüzme süresine bırakmıştır. Donma süresindeki artış, davranışsal umutsuzluğu gösterirken, yüzme süreleri artışı daha iyi bir ruh haline işaret etmektedir. Lokomotor aktivite deneyinde tamoksifen alan grupta hareket sayısı kontrol grubundan anlamlı fazla bulunmuştur. Farklı hormon replasmanı alan gruplar içinde kesikli progesteron replasmanı yapılan grupta

hareketler anlamlı olarak fazla iken sürekli progesteron replasmanı yapılan grupta anlamlı olarak düşüktür.

Sonuç olarak,

- Dişi sıçanda gonadal hormonlar spasyal öğrenmeyle ilişkili görülmemektedir.
- Aktif sakımda OVX sıçanların öğrenmeleri bozulurken HRT ya da östrojen reseptör antagonisti uygulanan grupların sonuçları benzer bulunmuştur.
- Overleri bulunan hayvanlarda tamoksifen kullanımı duygu durumunda bozulmaya neden olurken, ovariectomili hayvanlarda da replasman tedavileri duygu durumunda bir iyileşmeye neden olmakta ama istatistiksel anlamlılık sadece östrojen alan grupta ortaya konabilmektedir.
- Sürekli progesteron ve östrojen replasmanı ile lokomotor aktivitede azalma görülmüştür.
- Sürekli ve kesikli progesteron uygulamasına verilen lokomotor aktivite yanıtı farklıdır.

6 KAYNAKLAR

Alonso-Soleis R, Abreu P, et al. (1996) Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transynaptic view. Cell. Mol. Neurobio 3:357–382.

- Archer JSM. (1999) Relationship between estrogen, serotonin and depression. Menopause **6**:71-78.
- Balfour JA, Goa KL. (1998) Raloxifene. Drugs & Aging **12**(4):335-341.
- Barkhem T, Carlsson B, et al. (1998) Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. Mol Pharmacol **54**(1):105-112.
- Barrett-Connor E, Kritzer-Silverstein D. (1993) Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. JAMA **269**:2637-2641.
- Baynes KC, Compston JE. (1998) Selective estrogen receptor modulators: a new paradigm for HRT. Curr Opin Obstet Gynecol **10**(3):189-192.
- Binder EF, Schechtman KB, et al. (2001) Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. Maturitas **38**:137-146.
- Birzniece V, Backstrom T, et al. (2006) Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems Brain Res Rev **6**;51:212-239
- Bjarnason NH, Haarbo J, et al. (1997) Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbit. Circulation **96**:1964-1969.
- Bootzin RR., Acocella JR., et al. (1972) The Mood Disorders, Abnormal Psychology, 241-245.
- Campbell S, Whitehead M. (1977) Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. Clin Obstet Gynecol **4**:31-47.
- Coope J. (1981) Is estrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? J R Coll Gen Pract **31**:134-140.

- Coster WJ, Jaffe LE. (1991) Current Concepts of Children's Perceptions of Control. The American Journal of Occupational Therapy **1**:19-25.
- Chen D, Wu CF, et al. (2002) Tamoxifen and toremifene impair retrieval, but not acquisition, of spatial information processing in mice Pharmacol Biochem Behav **72**(1-2):417-421
- Cyr M, Landry M, et al. (2000) Modulation by estrogen –receptor directed drugs of 5-hydroxytryptamine-2A receptors in rat brain : Neuropsychopharmacology **23**:69-78.
- Dickinson SL, Curzon G. (1986) 5-Hydroxytryptamine-mediated behavior in male and female rats. Neuropharmacology **25**:771–776.
- Ditkoff EC, Crary WG. (1991) Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. Obstet. Gynecol. **78**:991–995.
- Duff SJ, Hampson EA. (2000) Beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. Horm. Behav **4**:262–276.
- Duka T, Tasker R, et al. (2000) The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. Psychopharmacology **149**:129–139.
- Evans GL, Bryant HU, et al. (1996) Raloxifene inhibits bone turnover and prevents further cancellous bone loss in adult ovariectomized rats with established osteopenia. Endocrinology **137**:4139-4144.
- E>I-Bakri NK, Islam A, et al. (2004) Effects of estrogen and progesterone treatment on rat hippocampal NMDA receptors: relationship to Morris water maze performance J Cell Mol Med **8**(4):537-544

- Etgen AM, Karknias GB. (1994) Estrogen regulation of noradrenergic signaling in the hypothalamus. Psychoneuroendocrinology **19**:603–610.
- Fink G, Sumner BE, et al. (1996) Estrogen control of central transmission : effect on mood, mental state and memory. Cell Mol Neurobiol **16**:325-344.
- Fedor-Freybergh P. (1977) The influence of oestrogen on well being and mental performance in climacteric and postmenopausal women. Acta Obste. Gynaecol Scand **64**:5–69.
- Fournier B, Haring S, et al. (1996) Stimulation of creatine kinase specific activity in human oteoblat and endometrial cells by estrogens and antiestrogens and its modulation by calciotropic hormones. J Endocrinol **150**:275-285.
- Genazzani AR, Petraglia F, et al. (1989) Norgestimate increases pituitary and hypothalamic concentrations of immunoreactive beta-endorphin. Contraception **5**:605–613.
- Genazzani AR, Petraglia F, et al. (1996) The brain: source and target for sex steroid hormones, The Parthenon Publishing Group.
- Goekoop R, Duschek EJ, et al. (2005) Raloxifene exposure enhances brain activation during memory performance in healthy elderly males; its possible relevance to behavior Neuroimage **25**:63-75
- Greene RA, Dixon W. (2002) The role of reproductive hormones in maintaining cognition. Obstet Gynecol Clin North Am **29**:437-453.
- Gresack JE, Frick KM. (2006) Post-training estrogen enhances spatial and object memory consolidation in female mice Pharmacol Biochem Behav **84**(1):112-119
- Hackman BW, Galbraith D. (1977) Six month study of oestrogen therapy with piperazine oestrone sulfate and its effect on memory. Curr. Med. Res. Opin **4**:21–27.

- Halbreich U. (1997) Role of estrogen in postmenopausal depression. Neurology 48 suppl 7 S16–S20.
- Harburger LL, Bennett JC, et al. (2006) Effects of estrogen and progesterone on spatial memory consolidation in aged females Neurobiol Aging **16**:1-10
- Holst J, Backstrom T, et al. (1989) Progestogen addition during oestrogen replacement therapy -affects on vasomotor symptoms and mood. Maturitas 11:13–20.
- Howell A. (1997) Antiestrogens: Future prospects. Oncology **11**:59-64.
- Işık E. (1991) Depresyon. İstanbul 20-173
- Jarkova NB, Martenyi F. (2002) Mood effect of raloxifene in postmenopausal women Maturitas 42:71-75.
- Henderson VW. (1997) Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's Disease. Am J Med 103:11S-18S.
- Jenkins V, Shilling V, et al. (2004) Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. Psychooncology **13**:61-66
- Knadler MP, Lantz RJ, et al. (1995) The disposition and metabolism of 14C-labeled raloxifene in human. Pharm Res **12**:372.
- Kampen DL, Sherwin BB. (1994) Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. Obstet Gynecol 83:979–983.
- Kauffman RF, Bensch WR, et al. (1997) Hypocholesterolemic activity of raloxifene (LY39481): pharmacological characterization of a selective estrogen receptor modulator. J Pharmacol Exp Ther 280:146-153.

- Kimura D. (1995) Estrogen replacement therapy may protect against intellectual decline in postmenopausal women. Horm Behav 29:312-321.
- Köknel, Ö. (1990) Depresif Hastalıklar. İstanbul.
- Köroğlu E: (1993) Depresif Durumların Kliniği. Depresyon Monografleri Serisi (1), Hekimler Yayın Birliği Ankara, 19-48.
- Linghtman SL, Jacobs HS, et al. (1981) Climateric flushing: clinical and endocrine response to infusion of naloxone. Br J Obstet Gynecol 88:919-924.
- Land SR, Wickerham DL, et al. (2006) Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP study of Tamoxifen and raloxifene (STAR) p-2 trial JAMA 295:2784-2786
- Levenson AS, Jordan VC. (1998) The key to antiestrogenic mechanism of raloxifene is aminoacid 351(aspartate) in the estrogen receptor. Cancer Res 58(9):1872-1875.
- Lipska B. R., Khaing WW, et al. (2001) BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. Eur J. Neurosci 14:135-140.
- Lyons W. E., Mamouras L. A., et al. (1999) Brain Drived Neurotrophic Factor-deficient Mice Develop Aggressiveness and Hyperphagia in Conjunction with Brain Serotonergic Abnormalities. Proc Natl Acad Sci USA 96:15239-15244.
- McEwen B. (2002) Estrogen actions throughout the brain. Recent Prog Horm Res 57:357-384.
- Markham JA, Pynch JC. (2002) Ovarian hormone replacement to aged ovariectomized female rats benefits acquisition of the morris water maze. Horm Behav 42:284-293.

- Manev R, Uz t, Manev H. (2001) Fluoxetine increases the content of neurotrophic protein S100beta in the rat hippocampus. Eur J Pharmacol **25**:420.
- Malberg JE, Eisch AJ, et al. (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J Neurosci **15**:9104-110.
- Mitlak BH, Cohen FJ. (1999) Selective estrogen receptor modulators : a look ahead Drugs **57**:653-663.
- Montgomery J.C., Brincat M., et al. (1987) Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorder in the climacteric, Lancet 297-99.
- Natale V, Albertazzi P, et al. (2004) Effects of raloxifene on mood, sleep, libido and cognitive function in postmenopausal women: a pilot study Maturitas **28**:59-63
- Newman ME, Lerer B. (1993) 5-HT1A receptor-mediated effects of antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **17**:1-19.
- Nickelsen T, Lufkin EG, et al. (1999) Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. Psychoendocrinology **24**:115-128.
- Nibuya M., Nestle E. J, et al. (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of CAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. J. Neuroscience **16**:2365-2372.
- Nowakowska E, Kus K. (2005) Antidepressant and memory affecting influence of estrogen and venlafaxine in ovariectomized rats. Arzneimittelforschung **55**(3):153-159
- O'Neill MF, Conway MW. (2001) Role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the mediation of behavior in the forced swim test in mice. Neuropsychopharmacology **24**:391-398

- Prange-Kiel J, Wehrenberg U. (2003) Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons. Hippocampus 13:226-234.
- Peterson C, Seligman MEP, et al. (1983) Attributions and Depressive Mood Shifts: A Case Study Using the Symptom Context Method. Journal of Abnormal Psychology 1:96-103.
- Page M.E., Dekte M.J., et al. (1999) Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. Psychopharmacology (Berl) 142:152-167.
- Pfaff DW, Vasudevan N. (2000) Estrogens, brain and behavior: Studies in fundamental neurobiology and observations related to women's health. J Steroid Biochem Mol Biol 30:365-373.
- Resnick SM, Maki PM, et al. (2006) Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect J Clin Endocrinol Metab 91:1802-1810
- Resnick SM, Coker LH, et al. (2004) The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline Clin Trials 1:440-450
- Sato M, Bryant HU, et al. (1996) Advantages of raloxifene over alendronate or estrogen on non-reproductive and reproductive tissues in the long term dosing of ovariectomized rats. J Pharmacol Exp Ther 279:298-305.
- Shilling V, Jenkins V, et al. (2003) The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 86:405-412
- Strickler R, Stowall DW, et al. (2000) Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: A placebo-controlled randomized trial. Obstet Gynecol 96:359-365.

- Strickland BR. (1989) Internal-External Control Expectancies. American Psychologist **1**: 1-12.
- Stoltz, R. F, Galassi, J.P. (1989) Internal Attributions and Types of Depression in college students: The Learned Helplessness Model Revisited. Journal of Counseling Psychology **3**: 316-321.
- Sanchez C., Hyttel J. (1994) Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of post-synaptic 5-HT_{1A} receptors. Eur J.Pharmacol 264:241-247.
- Shughrue PJ, Merchenthaler I. (2000) Estrogen is more than just in "sex hormones"; novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. Front Neuroendocrinol 21:95–101.
- Speroff L, Glass RH, et al. (1995) *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility* (5th edn ed.), Williams and Wilkins, Baltimore MA, USA
- Panay N, Sands RH, et al. (1996) Oestrogen and behavior. In: A.R. Genazzani, F. Petraglia and R.H. Purdy, Editors, The brain: source and target for sex steroid hormones, The Parthenon Publishing Group 257–276.
- O' Donouhe TL, Dorse DM et al (1982) The opiomelanotropinergic neuronal and endocrine system. Peptides 3 1982;383–395.
- Phillips SM, Sherwin BB. (1992) Effects on estrogen on memory function in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinology 1992;17:485–495.
- Schneider MA, Brotherton PL, et al. (1977) The effect of exogenous oestrogens on depression in menopausal women. Med J Aust 1977;2:162-163.

- Studd JWW, Smith RNJ. (1994) Estrogen and depression in women. Menopause 1994;1:33–37.
- Mendelson SD, McKittrick CR, et al. (1993) Autoradiographic analyses of the effects of estradiol benzoate on (3H)-paroxetine binding tün the cerebral cortex and dorsal hippocampus of gonadectomized male and female rats. Brain Res 1993;601:299–301.
- Thompson J, Oswald I. (1977) Effect of estrogen on the sleep, mood, and anxiety of postmenopausal women. BMJ 2:1317-1319.
- Mc Gregor JJ, Jordan VC. Basic guide to mechanisms of antiestrogen action. Pharmacol Rev 1998;50(2):151-196.
- Tuğrul, C. ve Sayılğan M. (2000) Depresyonla Başa Çıkma Yolları- Ankara 199;4-6.
- Uzunöz A. (1990) Depresif ve Depresif olmayan kişilerin çözümlü ve çözümsüz problemleri çözüme çabalarının incelenmesi. Psikoloji Dergisi **24**: 30-41.
- Wakeling AE, Valcaccia B, et al. (1994) Nonsteroidal anti-estrogens-receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. J Steroid Biochem **20**:111-120.
- Wiznitzer I, Benz C. (1993) Tamoxifene versus raloxifene for treatment of human breast and prostate cancer in vitro. Breast Cancer Res Treat 33:305.
- Walf AA, Frye CA. (2005) ERbeta-selective estrogen receptor modulators produce antianxiety behavior when administered systemically to ovariectomized rats Neuropsychopharmacology **30**:1598-609

- Walf AA, Frye CA. (2006) Administration of estrogen receptor beta-specific selective estrogen receptor modulators to the hippocampus decrease anxiety and depressive behavior of ovariectomized rats Pharmacol Biochem Behav **15**:1-10
- Yaffe K, Kruger K, et al. (2001) Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. N Engl J Med **344**:1207–1213.
- Yakin K, Dünder İ. (1998) Antiöstrojenler. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetri Dergisi **8**(3):143-149.
- Yang NN, Bryant HU, et al. (1996) Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor beta-3 gene expression in rat bone;a potential mechanism for estrogen or raloxifene mediated bone maintenance. Endocrinology **137**:2075-2084.
- Zec RF, Trivendi MA. (2002) The effects of estrogen replacement therapy on neuropsychological function in postmenopausal women with and without dementia: a critical and theoretical review. Neuropsychol Rev **12**:65–109.

**FARKLI PROTOKOLLER İLE UYGULANAN HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE
TAMOKSİFENİN OVARİEKTOMİLİ SIÇANLARDA KOGNİTİF İŞLEVLER
VE DEPRESYONA ETKİSİ**

**Fizyoloji Anabilim Dalı Programı
Doktora Tezi** Dr. Mustafa Coşan Terek

ÖZET

Amaç : Bu çalışmanın amacı selektif östrojen reseptör modülatörü olarak kullanılan tamoksifen ve farklı protokoller ile uygulanan hormon replasmanı protokollerinin kognitif süreçler ve depresyon üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntem : Cerrahi menopoz oluşturulmuş sıçanlara tamoksifen ve farklı hormon replasmanı protokolleri (progesteron ve östrojen kombinasyonları) verilerek ve uygun kontrol grupları kullanılarak kognitif işlevler ve depresif bulgular çalışılmıştır. Depresyon davranışını porsolt zorlu yüzme testi düzeneği kullanarak, kognitif fonksiyonları ise Morris water-maze su tankı düzeneğinde çalışılmış; ayrıca aktif sakınma ve lokomotor aktivite deneyleri uygulanmıştır.

Bulgular : Aktif sakınmada ovariektomili sıçanların öğrenmeleri bozulurken hormon replasmanı ya da tamoksifen uygulanan grupların sonuçları benzer bulunmuştur. Morris su tankı deneylerinde tamoksifen ve farklı hormon protokolleri uygulanan tüm gruplar benzer spasyal öğrenme performansı göstermişlerdir. Porsolt zorlu yüzme testinde tamoksifen ile depresif bulgularda anlamlı artış saptanırken östrojen replasmanı ile bu durumun düzeldiği izlenmiştir.

Sonuç: Dişi sıçanda, gonadal hormonlar, spasyal öğrenmeyle ilişkili görülmezken aktif sakınma öğrenmesi bu hormonların yokluğu ile bozulmaktadır. Tamoksifen sıçan depresyon modelinde depresif bulguları arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Östrojen, tamoksifen, kognitif işlevler

**THE EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY WITH DIFFERENT PROTOCOLS
AND TAMOXIFEN ON THE COGNITIVE FUNCTIONS AND DEPRESSION OF
OVARIECTOMIZED RATS**

phD Thesis

Mustafa Cosan Terek, MD

Abstract

Objective : The aim of the present study is to investigate the tamoxifen, an estrogen receptor modulating agent, and hormone replacement therapy with different protocols to determine their roles in cognitive processes and depression.

Methods : Tamoxifen and different protocols of hormone replacement therapies were administered to surgically ovariectomized rats. Properly assigned control groups are used and cognitive processes and depressive signs are studied on animal models. The experiments are carried out on Morris water maze and Porsolt forced swimming test. Active refraining test and locomotor activity tests are also performed.

Results : The learning of rats are impaired by ovariectomy and there is no difference between the tamoxifene and hormone replacement groups. Spatial learning showed no difference between the hormone replacement and tamoxifene groups. In the Porsolt forced swimming test there is an increased depressive signs with tamoxifen and this situation is reformed by the administration of estrogen.

Conclusion : In female rats, spatial learning seems not have any relationship with hormone replacement and tamoxifen. Active refraining is demolished by the absence of gonadal hormones. Tamoxifen administration increases the depressive signs in rat depression model.

Key words : estrogen, tamoxifen, cognitive functions