



T.C

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ZEATİN İZOMERLERİNİN ERKEK SIÇANLARDA
ANTİDEPRESAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Deniz OĞUR

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ

İSTANBUL - 2018

T.C
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ZEATİN İZOMERLERİNİN ERKEK SIÇANLARDA
ANTİDEPRESAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Deniz OĞUR

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ

İSTANBUL - 2018


EK 1. Tez Onay Formu

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

Anabilim Dalı : Nörobilim
Program : Yüksek Lisans
Öğrenci No : 164202004
Öğrenci Adı Soyadı : Deniz Oğur

“Zeatin İzomerlerinin Erkek Sıçanlarda Anti Depresan Etkisinin İncelenmesi” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 24.07.2018 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Dr. Öğr. Üyesi Emel SERDAROĞLU KAŞIKÇI
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

Üye : Doç. Dr. Korkut ULUCAN
(Marmara Üniversitesi)

İmza 

ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Nilgün SARP
Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, erkek sıçanlarda oluşturulan depresyon-benzeri modellerde sitokininler sınıfına dahil ve adenin türevi olan zeatin hormonunun etkisinin incelenmesidir. Adenin ve türevleri A2A reseptörleri üzerinden hayvanlarda doza bağlı olarak depresan ya da antidepresan etki göstermektedir. A2A reseptörlerinin çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilgisi olduğu bilinmektedir. Buna rağmen zeatinin depresyon ve anksiyete üzerine etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Adenozin A2A reseptörleri beyinde dopaminerjik D2 ile glutamerjik NMDA reseptörleriyle sistemik etkileşim halindedir. Bu da, A2A reseptörlerini duygudurumu oluşumu ve düzenlenmesinde önemli bir faktör haline getirmektedir. Adenin ve türevleri hayvanlarda depresan aktiviteyi oluşturduğu bilinmesine rağmen, yapılan çalışmalarda doza bağlı olarak antidepresan etkiye sebep olduğu da bulunmuştur. Zeatinin şimdiye kadar kanser baskılayıcı, anti-oksidan ve bağışıklık sistemini uyarıcı etkileriyle bilinmesine rağmen psikiyatrik hastalıklardaki rolü üzerine literatürde çok az çalışma vardır. Depresyonun dopaminerjik sistemle ve A2A reseptörleri ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, zeatinin bu sistemler üzerinde etkili olacağı düşünülebilir. Literatürde benzer bir çalışma bulunmadığı için, ilk aşamada antidepresan- veya depresan-benzeri etki yaratan için etkin dozun belirlenmesi gereklidir. Çalışmamız literatürde bu alanda bir ilktir ve bundan sonra yapılacak çalışmalar için de öncü olabilecektir.

Çalışmamızda üç farklı doz (kontrol, zeatin 2.5 mg/kg, zeatin 10 mg/kg) kullanılmıştır. Bununla beraber çalışmamızda kafein 2 mg/kg kullanılarak A2A reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği literatürde gösterilmiş olan etkisi ölçülmüş ve zeatinin farklı dozlarıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda 12-16 haftalık 31 erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Çalışmamızın deneysel kısmı depresyon- benzeri model olarak Zorunlu Yüzme Testin' de (ZYT) indüklenen öğrenilmiş çaresizlik modeli için 15 dk.'lık habitüasyonu ile başlamıştır. Habitüasyondan 24 saat sonra gruplara enjeksiyon yapılmış ve enjeksiyondan 30 dk. sonra 5 dk süren ZYT sokulmuştur. 1 hafta sonra ZYT testi gerçekleşmiş olan

gruplara tekrar enjeksiyon yapılmış ve 30 dk. sonra uygulanan kimyasalların motor aktivitedeki etkisini göstermek açısından ve ZYT’de sonuçlandırmış olduğumuz antidepresan etkinin teste has olup olmadığını tespit etmemiz için Açık alan testine sokulmuş ve lokomotor aktiviteleri ölçülmüştür. Gruplar arasındaki farklı olan tek uygulama deneklere uygulanan enjeksiyon dozudur.

Çalışmamızda erkek sıçanların zorunlu yüzme testi ve lokomotor aktivite sonuçları değerlendirilmiştir. ZYT’de donma davranışında, kafein gruplarına göre zeatin 2.5 mg/kg’da artış görülmüş olup; zeatin 10 mg/kg’da 2.5 mg/kg’a kıyasla düşüş saptanmıştır. Kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tırmanma hareketinde ise, zeatin 10 mg/kg’da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ve dozlar arasında bakıldığında zeatin 2.5 mg/kg grubuna göre zeatin 10 mg/kg’da olumlu yönde anlamlı farklılık bulunmuştur. Locomotor aktivitede ilk 5 dk Maksimum Hareket Mesafesi ve 5-10 dk. arasındaki Maksimum Hareket Mesafesi üzerinde zeatin 2.5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarının hem kontrol grubuna göre hem de kendi aralarında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.

Önerilen çalışmanın sonucu olarak son yıllarda dünya çapında çok sayıda insanı etkileyen depresyonun psikopatolojisinde zeatin fitohormonunun farklı antidepresan etkisine bakılmıştır.

Anahtar Kelimeler: adenozin A2A reseptörleri; depresyon; antidepresanlar; zorunlu yüzme testi

ABSTRACT

The aim of this project is the evaluation the effect of adenine derivative zeatin hormone that belongs to cytokinins class of phytohormones in depression-like behaviours induced male rats. Adenine and its derivatives exert depressant or antidepressant-like effects on animals via A2A receptors in dose dependent manner. A2A receptors are known to be associated with a variety of psychiatric disorders. However, there is a gap in the literature in terms of research the relation between zeatin and depression or anxiety.

Adenosine A2A receptors are systemically interacting with dopaminergic D2 and glutamatergic NMDA receptors in brain. This makes A2A receptors an important factor in the formation and regulation of mood. Although adenine and its derivatives are known to induce depressant activity in animals; previously conducted studies showed that they can create antidepressant-like effect depending on dose. Although zeatin is known to be effective as anticancer, anti-oxidant and immune system stimulant; there is limited number of study about role of zeatin in psychiatric disorders so far. Considering the relationship of depression with the dopaminergic system and with A2A receptors, zeatin may be thought to be effective on these systems. Since there is no similar study in the literature, it is necessary to determine effective dose range for antidepressant- or depressant-like effects in the first step. Our study the first in the literature and will also be a pioneer for future studies.

Three different doses (control, zeatin 2.5 mg / kg, zeatin 10 mg / kg) were used in our study. The effect of caffeine shown in the literature on A2A receptors using caffeine 2 mg / kg was measured and compared with different doses of zeatin.

In our study, 31 male Wistar Albino rats of 12-16 weeks were used. The experimental part of the study started with a 15-min habituation for the model of learned helplessness induced by the Compulsory Swimming Test (ZYT) as a depression-like model. Groups were injected 24 h after habituation and on the 30th minute of injection, 5-minute ZYT was performed. After 1 week, groups that had undergone ZYT test were injected again and open field test was applied and measured the locomotive activities to show the effect of applied chemicals on motor activity and to determine whether the

antidepressant effect we concluded in ZYT is specific to the test. The only difference among groups is the injection dose applied to the subjects.

In our study, forced swimming test and locomotor activity results of male rats were evaluated. Freezing behavior in ZYT was increased with zeatin 2.5 mg / kg according to caffeine groups; zeatin decreased at 10 mg / kg compared to 2.5 mg / kg. There was no statistically significant difference between the control and beaten groups. In the climbing activity, a statistically significant increase in zeatin 10 mg / kg was observed when compared to the control group, and there was a significant difference between the doses of zeatin 10 mg/ kg and zeatin 10 mg/ kg compared to the zeatin 2.5 mg/ kg group. Maximum Movement Distance in Locomotor activity in first 5 min. and Maximum Movement Distance in 5-10 min. were significantly different between zeatin 2.5 mg / kg and 10 mg / kg groups and between the control groups and zeatin groups.

As a result of the study, the antidepressant like effect of the zeatin phytohormone will be examined in the psychopathology of depression which affects a large number of people worldwide in recent years.

Keywords: adenosine A2A receptors; depression; anti-depressants; forced swim test

TEŞEKKÜR

Üsküdar Üniversitesinde, laboratuvarlarda araştırmalara olanak sağlayan ve bu ortamı bize sunan, her zaman bilimin arkasında olduğu gibi bizim de arkamızda olan Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat TARHAN'a.

Bu süreçte benim yanımda olan hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ'e.

Lisans eğitimim boyunca kendimi geliştirmem ve daha çok öğrenmem için bana her daim destek olan ve tez dönemimde engin bilgisinden bolca istifade ettiğim, Sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin EBADİ'ye

Manevi desteklerini bana her daim hissettiren ve yanımda olan, laboratuvar çalışmamda her başım sıkıştığında bana yardımcı olan Sayın Vet. Hek. Burcu ÇEVRELİ ve Öğr. Yard. Ayşe Özçetin ŞENÖZ'e

Tezimin yazımında bana yardımcı olan Nörobilim Uzmanı değerli meslektaşım Sayın Tayfun GÖZLER'e

Manevi olarak her daim yanımda olan, her başım sıkıştığında beni motive eden ve bana yardımcı olan, hayatımın acı tatlı her anında varlıklarını yanımda hissettiğim dostlarım Ortodonti uzmanı ve öğretim üyesi Sayın Dr. Dt. Gülay GÖK ve Ecz. Tuğçe ARSLAN'a

Tezimin yazım süresince başından sonuna kadar her daim beni motive eden meslektaşım Psikolog ve Nörobilim uzmanı Sayın Hamza Kulaksız'a

Bana olan olan inancıyla beni her daim motive eden, her zaman yanımda hissettiğim nişanlım Sayın Av. Alperen YİĞİT'e

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, eğitim hayatımda beni maddi ve manevi her anlamda sonuna kadar destekleyen, desteklerini hep yanımda hissettiği ve bu süreçte benimle birlikte ortak duyguları paylaşan; haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım aileme'e

Teşekkür ederim.

E.2 BEYAN FORMU

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, bu süreçte hiçbir etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

01.07.2018

Deniz OĞUR

İÇİNDEKİLER

EK 1. TEZ ONAY SAYFASI

TÜRKÇE ÖZET.....i

ABSTRACT.....iii

TEŞEKKÜR.....v

E 2. BEYAN FORMU.....vi

İÇİNDEKİLERvii

ŞEKİLLER DİZİNİ.....x

TABLolar DİZİNİ.....xii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....xv

1.GİRİŞ.....1

2.LİTERATÜR ÖZETİ.....1

2.1. PURİNERJİK SİSTEM VE DEPRESYON.....1

2.2. ZEATİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....4

**2.3. ZEATİNİN HAYVANLAR ÜZERİNDEKİ ETKİ MEKANİZMASI İLE İLGİLİ
ÇALIŞMALAR.....6**

2.4. ZEATİN VE PURİNERJİK SİSTEM İLİŞKİSİ7

3. ÖZGÜN DEĞERLER.....8

4.YÖNTEM.....9

4.1. DENEY GRUPLARI.....9

4.2.DENEY PLANI.....10

4.3.KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....11

4.4.KULLANILAN GEREÇLER.....	11
4.5.ZORUNLU YÜZME TESTİ.....	12
4.6.LOKOMOTOR AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ.....	13
4.7. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	14
5. BULGULAR.....	15
5.1. ZORUNLU YÜZME TESTİ ÖLÇÜMLERİNDE NORMAL DAĞILIM KONTROLÜ.....	15
5.2. ZEATİN VE KAFEİNİN ZORUNLU YÜZME TESTİ ÜZERİNE ETKİSİ.....	16
5.2.1. DONMA HAREKETİ.....	16
5.2.2. TIRMANMA HAREKETİ.....	18
5.2.3. YÜZME HAREKETİ.....	21
5.2.4. DALMA HAREKETİ.....	22
5.2.5 BAŞ SALLAMA HAREKETİ.....	24
5.3. LOKOMOTOR AKTİVİTE ÖLÇÜMÜNDE NORMAL DAĞILIM KONTROLÜ.....	26
5.4. ZEATİN VE KAFEİNİN LOKOMOTOR AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ ÜZERİNE ETKİSİ.....	32
5.4.1. ZEATİN VE KAFEİNİN LOKOMOTOR AKTİVİTE (0-5 dk) ÖLÇÜMÜNE BAĞLI ANALİZLER.....	32
5.4.1.1.TOPLAM HAREKET MESAFESİ.....	32
5.4.1.2. MAKSİMUM HAREKET MESAFESİ.....	33
5.4.1.3. HAREKETSİZLİK SÜRESİ.....	35
5.4.1.4. HAREKETLİLİK.....	37
5.4.1.5. YER DEĞİŞTİRME	39

5.4.2. ZEATİN VE KAFEİNİN LOKOMOTOR AKTİVİTE (5-10 dk) ÖLÇÜMÜNE BAĞLI ANALİZLER.....	41
5.4.2.1. TOPLAM HAREKET MESAFESİ.....	41
5.4.2.2. MAKSİMUM HAREKET MESAFESİ.....	42
5.4.2.3. HAREKETSİZLİK SÜRESİ.....	44
5.4.2.4. HAREKETLİLİK.....	46
5.4.2.5. YER DEĞİŞTİRME	47
5.4.3. ZEATİNİN VE KAFEİNİN LOKOMOTOR AKTİVİTE (10-15 dk) ÖLÇÜMÜNE BAĞLI ANALİZLER.....	48
5.4.3.1. TOPLAM HAREKET MESAFESİ.....	48
5.4.3.2. MAKSİMUM HAREKET MESAFESİ.....	49
5.4.3.3. HAREKETSİZLİK SÜRESİ.....	51
5.4.3.4. HAREKETLİLİK.....	52
5.4.3.5. YER DEĞİŞTİRME.....	53
6. TARTIŞMA.....	55
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
8. ETİK KURUL ONAYI.....	59
9.KAYNAKLAR	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kafeinin A2A reseptörleri ile ilişkisi.

Şekil 2: Adenin, tZr, tZ, cZ ve kafeinin moleküler yapısı.

Şekil 3: Trans-zeatin ribozid, trans-zeatin, cis-zeatin ve dehidrozeatin arasındaki dönüşümler.

Şekil 4: Deney yöntem şeması.

Şekil 5: Zorunlu yüzme testinde donma davranışının gruplar arasındaki dağılımı.

Şekil 6: Zorunlu yüzme testinde tırmanma davranışının gruplar arasındaki dağılımı.

Şekil 7: Zorunlu yüzme testinde yüzme davranışının gruplar arasındaki dağılımı.

Şekil 8: Zorunlu yüzme testinde dalma davranışının gruplar arasındaki dağılımı.

Şekil 9: Zorunlu yüzme testinde baş sallama hareketinin gruplar arasındaki dağılımı.

Şekil 10: 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 11: 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde maksimum hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 12: 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketsizlik süresinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 13: 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketlilik süresinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 14: 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde yer değiştirme mesafesinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 15: 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 16: 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde maksimum hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 17: 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareketsizlik süresi gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 18: 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketlilik süresinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 19: 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde yer değiştirmenin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 20: 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 21: 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde maksimum hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 22: 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketsizlik süresinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 23: 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketlilik süresinin gruplar arasındaki değişimi.

Şekil 24: 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde yer değiştirmenin gruplar arasındaki değişimi.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Araştırma süresince Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde kullanılan araç ve gereçleri ile kullanım amaçları.

Tablo 2: Zorunlu yüzme testi ölçünlerinde normal dağılım kontrolü. ZYT parametrelerinde gruplar içerisinde normal dağılım görülüp görülmediği Shapiro-Wilks Testi ile incelenmiştir.

Tablo 3: Donma Hareketi Sıra Ortalama Puanlarına Göre Kruskall Wallis-H testi analiz sonucu.

Tablo 4: Donma hareketi Post Hoc Analizi Sonuçları.

Tablo 5: Tırmanma Hareketi Sıra Ortalama Puanlarına Göre Kruskall Wallis-H testi sonucu.

Tablo 6: Tırmanma hareketinde Post Hoc Analizi Sonuçları.

Tablo 7: Yüzme hareketinde gruplar arası karşılaştırma istatistiksel sonuçları.

Tablo 8: Yüzme hareketinin gruplararası ve grup içi tek yönlü varyans analiz sonuçları.

Tablo 9: Dalma hareketinin gruplararası ve grup içi tek yönlü varyans analiz sonuçları.

Tablo 10: Dalma hareketinin hareketinde gruplar arası karşılaştırma istatistiksel sonuçları.

Tablo 11: Dalma hareketinde Post Hoc Analizi Sonuçları.

Tablo 12: Baş Sallama hareketinin gruplararası ve grup içi tek yönlü varyans analiz sonuçları.

Tablo 13: Baş sallama hareketi gruplar arası karşılaştırma istatistiksel sonuçları.

Tablo 14: Baş salama hareketinde Post Hoc Analizi Sonuçları.

Tablo 15: Lokomotor aktivite ölçümlerinde kontrol grubu normal dağılım kontrolü.

Tablo 16: Lokomotor aktivite ölçümlerinde kafein 2 mg/kg grubu normal dağılım kontrolü.

Tablo 17: Lokomotor aktivite ölçümlerinde zeatin 2.5 mg/kg grubu normal dağılım kontrolü.

Tablo 18: Lokomotor aktivite ölçümlerinde zeatin 10 mg/kg grubu normal dağılım kontrolü.

Tablo 19: Toplam hareket mesafesi'ne (0-5 dk) bağlı gruplara ilişkin istatistikleri.

Tablo 20: Toplam Hareket Mesafesi (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA bulguları.

Tablo 21: Maksimum hareket mesafesi'nin (0-5 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskal Wallis- H testi.

Tablo 22: Maksimum hareket mesafesi (0-5 dk) post-hoc analiz sonuçları.

Tablo 23: Hareketsizliğe (0-5 dk) bağlı gruplara ilişkin istatistikleri.

Tablo 24: Hareketsizliğin (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA bulguları.

Tablo 25: Hareketlilik (0-5 dk) bağlı gruplara ilişkin istatistikleri.

Tablo 26: Hareketliliğin (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA bulguları.

Tablo 27: Hareketlilik (0-5 dk) post-hoc analiz sonuçları.

Tablo 28: Yer değiştirme(0-5 dk) ile gruplara ilişkin istatistikleri.

Tablo 29: Yer değiştirme'nin (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

Tablo 30: Toplam hareket mesafesi'nin (5-10 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskal Wallis-H testi.

Tablo 31: Maksimum hareket mesafesi'nin (5-10 dk) gruplara ilişkin istatistikler.

Tablo 32: Maksimum hareket mesafesi'nin (5-10 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

Tablo 33: Maksimum hareket mesafesi (5-10 dk) Post Hoc analiz sonuçları.

Tablo 34: Hareketsizliğin (5-10 dk) gruplara ilişkin istatistikler.

Tablo 35: Hareketsizliğin (5-10 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

Tablo 36: Hareketlilik (5-10 dk) gruplara ilişkin istatistikler.

Tablo 37: Hareketliliğin (5-10 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

Tablo 38: Yer değiştirme'nin (5-10 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskall Wallis- H testi.

Tablo 39: Toplam hareket mesafesi (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikler.

Tablo 40: Toplam hareket mesafesi'nin (10-15 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyan analizi ANOVA.

Tablo 41: Maksimum hareket mesafesi'nin (10-15 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskall Wallis- H testi.

Tablo 42: Hareketsizlik (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikler.

Tablo 43: Hareketsizliğin (10-15 dk) **gruplara** ilişkin tek yönlü varyan analizi ANOVA.

Tablo 44: Hareketlilik (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikler. Tablo 44. Hareketlilik (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikler.

Tablo 45: Hareketlilik (10-15 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyan analizi ANOVA.

Tablo 46: Yer değiştirme'nin (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikleri.

Tablo 47: Yer değiştirme'nin (10-15 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin difosfat
ABA	: Absisik asit
AMP	: Adenozin monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
cZ	: Cis-zeatin
GA3	: Gibberellic asit
IAA	: İndüklenen asitik asit
NaCl	: Sodyum Klörür
tRNA	: Translasyon RNA
tZr	: tz-ribozidin
tZ	: trans-zeatin
UV	: UltraViolet
ZYT	: Zorunlu yüzme testi

1. GİRİŞ

Depresyon, günümüzde en çok görülen psikiyatrik hastalıkların başında gelmektedir. 2015 yılına kadar olan çalışmaların verileri incelendiğinde, Amerika'daki 18 yaş ve üstü 16.1 milyon yetişkin bireyin son bir yılda minimum bir depresif dönem yaşadığı görülmüştür. Bu veriler bütün Amerika'daki yetişkin bireylerin nüfusun %6.7'sini temsil etmektedir (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2015). Bu durumu Türkiye'de değerlendirdiğimizde ise 15 yaş ve üzeri yani ergen ve yetişkin bireylerin (nüfusun %11'inin) depresif dönem geçirdiği kaydedilmiştir. Buna ek olarak, depresif dönem geçiren kadınların sayısı (%14,5) erkeklerin sayısının (%7.4) iki katı olarak bulunmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Dolayısıyla, depresyon tedavisi bilimsel literatürde son yıllarda önemi gittikçe artan bir odak noktası haline gelmiştir. Depresyon tedavisinde kullanımdaki antidepresan özellikteki ilaçların çoğunun ciddi yan etkiler doğurduğu bilinmektedir. Düşük yan etkili veya yan etkisiz bir antidepresanın geliştirilmesi bu nedenle önem arz etmektedir. Bu hedefe yönelik olarak, çalışmamızda bir bitki sitokinini olan zeatinin depresyon üzerine etkileri incelenmiştir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. PURİNERJİK SİSTEM VE DEPRESYON

Purinerjik sistem hücreye dışı ATP, ADP ve adenosin nükleozidin kaynağı olan bir sinyal mekanizmasıdır. Purinoreseptörler kendi içlerinde P1 ve P2 reseptörleri olarak ikiye ayrılır. P1 reseptörlerine bağlanan ligand adenosin iken, ATP, ADP ve tüm pirimidinler (timin, sitozin, urasil) P2 türündeki reseptörlere bağlanır. P1 sınıfındaki reseptörlerden biri olan adenosin A2A reseptörünün rolü şimdiye kadar şizofreni dahil olmak üzere pek çok psikiyatrik hastalıkta incelenmiştir (Akhondzadeh S. vd.; 2000). Ağırlıklı olarak limbik sistem içerisindeki bölgelerde (putamen, kaudat, nukleus akumbens) ve olfaktör bulbus ile tuberkulum olfaktorunda bulunan A2A reseptörlerinin bu fonksiyonu dopaminerjik D2 reseptörüyle olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır (Ferre vd., 1991; Kudlacek vd., 2003). Buna ek olarak A2A reseptörleri glutamerjik NMDA reseptör hipofonksiyonu glutamat nöronları üzerindeki inhibisyonun azalmasına ve aşırı glutamat salınımına yol açmaktadır. (Lopes vd., 2002; Marchi vd., 2002;

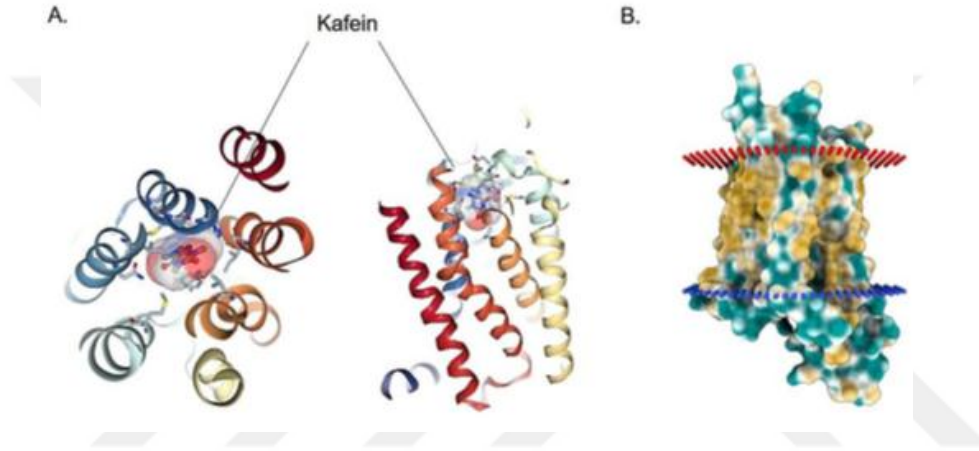
Ciruela vd., 2006). Böylece duygudurumu oluşumu ve düzenlenmesinde önemli nörotransmitterler olan dopamin ve glutamat arasında anahtar görevi görerek, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde önemli bir hedef haline gelmektedir. tZr'nin adenozin A2A reseptör agonisti olduğu gösterilmiştir (Lee vd.,2012).

Depresyon ve adenozin A2A reseptörleri arasındaki ilişki ilk olarak adenozin ve analoglarının farelerde depresif semptomlar göstererek, Kuyruk Süspansiyon Testi (KST) ve Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)'nde hareketsizliğe neden olmasıyla bulunmuştur (Minor vd., 1994; Woodson vd., 1998; Hunter vd., 2003). Klasik antidepresanların, adenozinle indüklenmiş hareketsizliği azalttığı gözlemlenmiştir (Kulkarni ve Mehta, 1985). Buna ek olarak, adenozin A2A reseptörü antagonistlerinin ZYT ve KST'de antidepresan aktivite gösterdiği bulunmuştur (Yacoubi vd., 2001). Tüm bu çalışmalar dikkate alınarak, adenozinin doza bağlı olarak depresan veya antidepresan aktiviteye sahip olabileceği sonucu çıkarılabilir (Kaster vd., 2004). Depresyonun dopaminerjik sistemle olan ilişkisi, A2A reseptörlerinin bu sisteme olan etkisi ve trans-zeatin ribozidin bir adenozin A2A reseptörü agonisti olduğu göz önüne alındığında zeatin formlarının doğrudan veya dolaylı olarak depresyonla ilişkili yollar üzerinde bir etkisi olması beklenebilir.

Kafein, günümüzde dünya çapında en çok tüketilen psikostimülanlardan biridir. Birincil olarak adenozin A1 ve A2A reseptörlerine karşı antagonist özelliği sebebiyle adenozinin etkisini engellediği ve nöronlardaki aktiviteyi artırdığı bilinmektedir (Mazzotti vd., 2011; Chen vd., 2013). A2A reseptörleri antagonistleri dopaminerjik D2 reseptörleri üzerinde etkili iken, A1 reseptörleri antagonistleri dopaminerjik D1 reseptörleriyle ilişkidir. Bu durum dopamin, glutamat ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin salınımında rol oynar (Fredholm vd., 1999; Ferre, 2008). İndüklenmiş stres modeli kullanıldığında, kafeinin A2A reseptörleri üzerinden aktivite göstererek hipokampal bölgedeki serotonin düzeylerini düşürdüğü (Yamato vd., 2002) ve hipokampustaki etki devrelerinde serotoninin etkinliğini azalttığı göstermiştir (McEwen vd., 1997,2002). Kafeinin A2A ve A1 reseptörleri üzerinden gösterdiği antagonizm doza bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Fredholm vd., 2016; Soliman vd., 2016). Kafeinin düşük dozları A2A reseptörü üzerinden etki gösterirken, yüksek dozlarının yarattığı etkinin oluşmasında A2A reseptörleri dışındaki reseptörlerin de rol aldığı gösterilmiştir (Fredholm vd., 2016). Şekil 4'te kafeinin A2A reseptörleri ile ilişkisi

(Şekil A) ve A2A reseptörlerinin kafein bağlandığındaki moleküler yapısı gösterilmiştir (Şekil B).

Şekil 1. Kafeinin A2A reseptörleri ile ilişkisi. Kafeinin A2A reseptörlerine bağlanma mekanizması A'da gösterilmiştir. Sarmal yapılar reseptörü meydana getiren alt bölümleri göstermektedir. Kafeinin antagonizminden kaynaklanan A2A reseptörleri blokajı B'de gösterilmiştir. Şekiller, Protein Data Bank'tan alınmıştır.



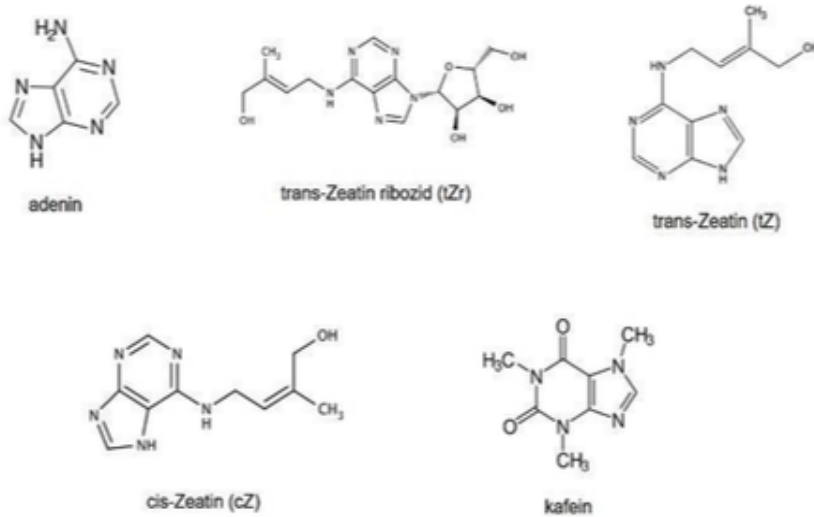
A1 ve A2A antagonisti olan kafenin doza bağlı olarak duygudurum üzerine etkide bulunuyor olması (Maremmani I., Perugi G. vd.; 2011), zeatinin farklı formlarında duygudurum ile ilişkilendirme ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Literatürde, zeatinin depresyon üzerindeki rolünü inceleyen çalışmalara, zeatin izomerlerinin ve trans-zeatin ribozidin hayvan hücreindeki metabolizması ve etken yollarıyla ilgili bilgiye rastlanmamaktadır.

2.2.ZEATİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Zeatin [2-methyl-4-(1H-purine-6-ylamino)-2-buten-1-ol] ilk olarak keşfi Zea cinsi mısırdaki bulunan sitokinin sınıfına dahil olan bir fitohormondur. Sitokininler temelde büyüme, gelişim ve farklılaşma, kloroplast oluşumu, hücre döngüsünün kontrolü, yaşlanmanın gecikmesi, tohum çimlenmesini uyarıcı, tomurcuk oluşumu gibi biyolojik süreçlerde önemli rol oynayan bitki hormonlarıdır (Havlicek vd., 1997; Mok ve Mok, 2001; Kudo vd., 2010; Kudo vd., 2012).

Doğal sitokininler adenin türevleridir (Mok ve Mok, 2001). Bir sitokinin olan zeatin doğada birçok farklı formlarda bulunur (Şekil 1). Bunlar cis-zeatin (cZ), trans-zeatin (tZ) ve dehidrozeatin olarak temel gruplara ayrılabilir (Kudo vd., 2012). Genel olarak tZ ve cZ karşılaştırıldığında, tZ'nin biyolojik olarak etkin form olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, cZ'nin fizyolojik önemini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır (Gajdosova vd., 2011).

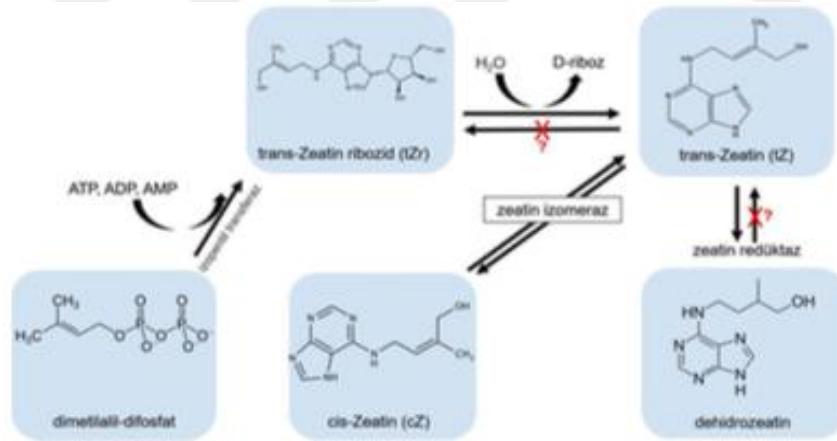
Şekil 2. Adenin, tZr, tZ, cZ ve kafeinin moleküler yapısı. Şekilde adenin, trans-zeatin ribozid, trans-zeatin, cis-zeatin ve kafeinin moleküler yapıları gösterilmiştir .



tZ'nin de dahil olduğu izoprenoid grubunun bitkilerdeki biyosentezinde adozin fosfat-izopentenil transferaz enzimi aracılığıyla oluşturulan tZ-ribozid (tZr) formu zeatinin

hücre içindeki yollarında ilk aşamayı oluşturmaktadır (Kakimoto, 2001). Daha sonra tZr aktif serbest baz formu olan tZ'ye dönüştürülmektedir (Kurakawa vd., 2007). cZ biyosentez yolağı ise henüz tam olarak ortaya konmamıştır, fakat *Arabidopsis thaliana*'da gösterilen önemli bir basamak tRNA degradasyonu sırasında prekürsör maddelerin salınımının rol oynadığını belirtir (Miyawaki vd., 2006). İnaktivasyon için sitokinin oksidaz ile degradasyon (Bartrina vd., 2011) veya glukosiltransferaz ile konjugasyon (Mok ve Mok, 2001) ve ribozid formu geri dönüş (Allen vd., 2002) gösterilebilir. cZ- cZr ve tZ-tZr arasındaki dönüşümler için bir mekanizma Bassil vd.'nin (1993) çalışmasında önerilmiştir. Zeatin izomerleri arasındaki dönüşümler Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 3. Trans-zeatin ribozid, trans-zeatin, cis-zeatin ve dehidrozeatin arasındaki dönüşümler. Trans-zeatin ribozidin sentezi, dimetilalil-difosfatın izopentil transferaz enzimi aracılığıyla ATP, ADP ve AMP moleküllerinin anabolizması sonucu meydana gelmektedir. tZr molekülü H₂O'nun D-riboza dönüşmesiyle trans-zeatin formunu kazanır. Trans-zeatin ve cis-zeatin molekülleri zeatin izomeraz enzimi aracılığıyla gerçekleşen çift yönlü bir dönüşüm denkleminde yer alırlar. Son olarak tZ, zeatin redüktaz aracılığıyla dehidrozeatin oluşturur.



2.3. ZEATİNİN HAYVANLAR ÜZERİNDEKİ ETKİ MEKANİZMASIYLA İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Memeli hayvanların serumunda sitokinlere bağlanan proteinlerin var olması, hayvan hücrelerinde bitkisel hormonların etki gösterebileceği fikrini desteklemektedir. (Jayabaskaran vd., 1981).

Zeatinin farklı formlarının hayvan hücreleri ya da bütün organizma üzerinde etkilerinin araştırıldığı çalışmalar genellikle kanser terapileri ve yaşlanma üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunların önemli bir kısmında, kök hücre veya kanser özellikli hücre kültürlerinde zeatinin etkisini incelemiştir (Heo vd., 2002; Rattan ve Sodagam, 2005; Dolezal vd., 2006; Yang vd., 2009; Voller vd., 2010; Casati vd., 2011).

Trans-zeatinin ayrıca insan derisi keratinositleri üzerinde UV ışığı kaynaklı aquaporin-3 ekspresyon azalmasını daha da şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Ji vd., 2010).

Bununla birlikte, zeatinin farklı formlarının nörodejenerasyon, hafıza ve Alzheimer Hastalığı için kullanım olanaklarıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma da bulunmaktadır. Zeatinin beta-amiloid toksisitesi ve skopolaminle tetiklenen kognitif bozukluklardaki rolü üzerine Güney Kore'de farelerle yapılan iki önemli *in vivo* çalışma bulunmaktadır (Kim vd., 2008; Choi vd., 2009). Bu çalışmalardan ilkinde skopolaminle tetiklenen hafıza bozukluklarında zeatinin besin takviyesi olarak kullanılması hafıza sorunlarında iyileşme görülmesini sağlamıştır (Kim vd., 2008). Diğer çalışmada ise zeatinin hücre koruyucu etki göstererek beta-amiloid kaynaklı nörotoksiteyi önlediği gösterilmiştir (Choi vd., 2009).

2.4. ZEATİN VE PURİNERJİK SİSTEM İLİŞKİSİ

Literatürde zeatinin purinerjik sistem, özellikle de A2A reseptörleriyle olan ilişkisini inceleyen iki önemli çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Lee vd., (2012)'nin Huntington hastalığında zeatin ribozidin nörokoruyucu etkisini ortaya çıkardığı öncü nitelikte bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonucuna göre zeatin ribozid ve diğer A2A reseptörü agonistleri, serum yoksunluğundan kaynaklanan hücre ölümünde koruyucu etki göstermiştir. Bu etkinin, çeşitli A2A reseptörleri antagonistleri ve protein kinaz A inhibitörleri tarafından bloke edildiği bulunmuştur. Bununla birlikte proteazom inhibitörlerinin zeatin ribozid ve protein kinaz A aktivatörleri tarafından gerçekleştirilen mutant Htt birikiminin bastırılmasını bloke ettiği bulunmuş, böylece hücredeki A2A / protein kinaz A ve proteazom arasındaki yollar doğrulanmıştır.

İkinci çalışmada ise, Lappas (2015) zeatin ribozidin memeli hayvanlarda A2A reseptörleri üzerinden bağışıklık sistemine etki ettiğini göstermiştir. Buna göre, zeatin ribozid A2A reseptörleri üzerinden T lenfositlerinin aktivitesini modüle etmektedir. Buna ek olarak, bir A2A reseptörü antagonistiyle (ZM241385) kombine edilmiş modelde, zeatin ribozidin A2A reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği aktivitenin engellendiği bulunmuştur.

Zeatinin etki mekanizmalarının detaylı bir şekilde araştırılması, depresyonda kullanım potansiyelinin de açığa çıkartılmasını sağlayabilir. Bu kapsamda, önerilen çalışmada zeatinin farklı dozlarının erkek sıçanlarda oluşturulan depresyon-benzeri davranış modelindeki etkileri araştırılarak, zeatinin antidepresan olarak kullanım potansiyeline yönelik literatürdeki ilk adımlar atılmıştır.

Tezimizin temel hedefi zeatinin antidepresan benzeri etki sağlaması için gereken doz aralığının bulunmasıdır.

3. ÖZGÜN DEĞERLER

Zeatinin kanser baskılayıcı, anti-oksidan, yaşlanmayı geciktirici ve bağışıklık sistemi uyarıcı etkileriyle bilinen adenin türevi bir bitki hormonu olmasına ek olarak, yapılan çalışmalarda purinerjik sistemde adenozin A2A reseptörü agonisti olduğu da gösterilmiştir. A2A reseptörleri dopaminerjik ve glutamerjik sistemle doğrudan veya dolaylı olarak ilişkilidir, bu durum A2A reseptörlerinin psikiyatrik hastalıklar kapsamında çalışmasına sebep olmuştur. Diğer yandan, adenin ve türevlerinin A2A reseptörleri üzerinden canlıda doza bağlı olarak depresif veya antidepresif davranışlara sebep olduğu bilinmektedir. Zeatinin, adenozin A2A reseptörleri agonisti olması ve hayvan hücresinde efektif olarak kabul edilen tZr formunun bulunmasına rağmen, zeatin ve depresyon ilişkisi üzerine literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Buna göre önerilen çalışmada;

- Zeatinin sıçanlarda oluşturulan depresyon modeli üzerine olan etkisi ilk kez araştırılmıştır.
- Zeatinin farklı dozları uygulanarak doza bağlı olan etki incelenmiş, depresan veya antidepresan benzeri etki için gerekli doz aralıkları araştırılmıştır. Çalışmamız bundan sonraki araştırmalar için öncü niteliğinde olacaktır.

4. YÖNTEM

4.1. Deney Grupları

Çalışmada 12-16 haftalık 31 erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar ad libitum olarak beslenmiş, 12 saat karanlık–aydınlık periyoda göre (07.00-19.00) standart laboratuvar koşullarında (sıcaklık 22 +/- 2°C , nem %60 +/- 5) bakılmıştır. Deneyler aynı standartta, aydınlık periyotta yapılmıştır. Çalışma, Üsküdar Üniversitesi bünyesindeki NPFUAM'da (Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi) yürütülmüş, sıçanlar ise NPFUAM'a bağlı olan ÜSKÜDAB'dan (Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi) temin edilmiştir.

Çalışmamız üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek 2018-17 sayı ile 01.06.2018 tarihinde onaylanmıştır.

Deney grupları arasındaki farklı olan tek uygulama deneklere uygulanmış olan enjeksiyonun içeriğidir. Bu grupların hepsinde aynı deney prosedürü uygulanmıştır.

1.Kontrol grubu (n=10): Bu gruptaki hayvanlara serum fizyolojik ve %6 DMSO intraperitoneal enjeksiyonla verilmiştir.

2. Zeatin (2,5 mg/kg; n=8) grubu: Bu gruptaki hayvanlara serum fizyolojik ve %6 DMSO'da çözülmüş 2,5 mg/kg zeatin intraperitoneal enjeksiyonla verilmiştir.

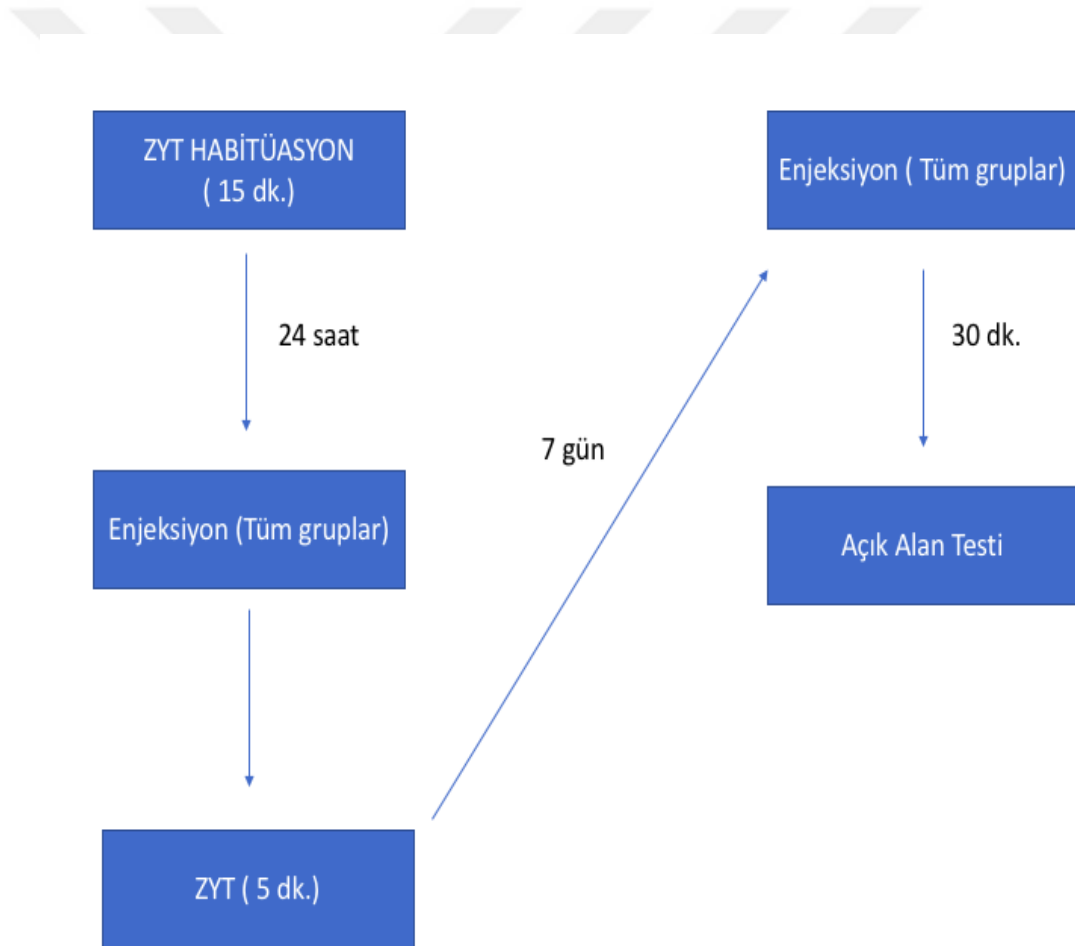
3.Zeatin (10 mg/kg; n=6) grubu: Bu gruptaki hayvanlara serum fizyolojik ve %6 DMSO'da çözülmüş 10 mg/kg zeatin intraperitoneal enjeksiyonla verilmiştir.

4.Kafein (2 mg/kg; n=7) grubu: Bu gruptaki hayvanlara serum fizyolojikte çözülmüş 2 mg/kg kafein intraperitoneal enjeksiyonla verilmiştir. Çalışmamızda, kafein kullanılarak A2A reseptörleri üzerinden gerçekleştiği literatürde gösterilmiş olan etki ölçülmüş ve zeatinin farklı dozlarıyla karşılaştırılmıştır.

4.2. Deney Planı

Çalışmamızın deneysel kısmı öncelikle Zorunlu Yüzme Testinin 15 dk'lık habitüasyonu ile başlamıştır. Habitüasyondan 24 saat sonra tüm gruplara enjeksiyon yapılmış ve enjeksiyondan 30 dk. sonra 5 dk süren ZYT sokulmuştur. 1 hafta sonra ZYT testi gerçekleştiren gruplara enjeksiyon tekrar yapılmış ve 30 dk. sonra Açık Alan Testine sokulmuştur. Gruplar arasındaki farklı olan tek uygulama deneklere uygulanmış olan enjeksiyonun dozudur. Bu grupların hepsinde aynı deney prosedürü uygulanmıştır. Deney planımıza ait yöntem şeması aşağıdaki gibidir.

Şekil 4. Deney yöntem şeması.



4.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Zeatin (%80 trans-zeatin, %20 cis-zeatin karışım, Z0164, Sigma-Aldrich)
- Dimetil sulfoksit (DMSO) (Biomatik)
- Kafein (C0750, Sigma-Aldrich)
- Serum Fizyolojik (Polifarma)

4.4. Kullanılan Gereçler

Tablo 1. Araştırma süresince Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde kullanılan araç ve gereçleri ile kullanım amaçları.

Kullanılan Araç ve Gereçler	Mevcut Bulunduğu Kurum	Kullanım Amacı
Zorunlu Yüzme Testi Tankı	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezii	Deney hayvanlarının içinde yüzdürüldüğü yüzme havuzu
May Locomoto Acticity Cabinet System (9 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezii	Lokomotor aktivite ölçümü
Scilogex Vortex (1 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezii	Solüsyon hazırlama işlemlerinde solüsyonu homejenleştirme
Cas Tartım Terazisi (1 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezii	Solüsyon hazırlamada gerekli hassas tartım işlemleri için cihaz
Nüve OT 100V Dik Tip Otoklav (1 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezii	Kullanılacak laboratuvar ve ameliyatzemelerinin sterilizasyonu

Tablo 1'in devamı aşağıda gösterilmektedir.

Otomatik Pipet (3 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Solüsyon hazırlamada kullanılmak üzere mikropipetler
20 – 20°C soğutucu (2 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Çeşitli kimyasal ve solüsyonlar için uygun saklama koşullarının sağlanması
+ 4°C soğutucu (1 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Çeşitli kimyasal ve solüsyonlar için uygun saklama koşullarının sağlanması
Nodus Ethovision System (1 adet)	Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Lokomotor aktivite testlerinin kaydı ve analizi için bilgisayar programı ve sistem

4.5. Zorunlu Yüzme Testi

Zorunlu Yüzme Testi (ZYT) depresif davranışların tayininde ve antidepresan ilaçların etkisini görmeye en çok kullanılan testlerden biridir. İlk olarak Porsolt vd., (1977a, 1977b) tarafından geliştirilen yüzme testleri, 30 cm yükseklikte 25 °C sıcaklıkta suyla dolu, 30 cm çapında, 55 cm yüksekliğinde bir cam silindirde yapılır. Yirmi dört saat aralıklarla yapılan (birincisi 15 dakika, ikincisi 5 dakika olmak üzere) iki yüzme testinin ikincisinde, hareketsizlik daha erken başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Bu hareketsizliğin motor bozukluktan kaynaklanmadığı ve insanlarda depresyonda kullanılan birçok antidepresan ilacın (ve elektroşokun) ikinci yüzme testine tabi tutulan hayvanlarda hareketsizliği azalttığı gözlenmektedir (Detke vd., 1995, Lucki, 1997). Bu testte kullanılacak temel parametreler hareketsizlik süresi, tırmanma, hareketi süresi, yüzme süresi, dalma ve baş sallamadır.

İlk yüzme testi, herhangi bir zeatin formu enjekte edilmeden yapılmış ve toplamda 15 dakika sürmüştür. Bu test deney hayvanının havuza habütasyonu için gereklidir. İlk testten 23 saat 30 dakika sonra ise zeatinin intraperitoneal enjeksiyonu gerçekleştirilmiş, enjeksiyondan 30 dakika sonra ise ikinci yüzme testi yapılmıştır ve ikinci yüzme testi 5 dakika sürmüştür. Kontrol grubuna göre, hareketsizlik süresinin kısalması ve tırmanma

hareketi süresinin artması enjekte edilen maddenin antidepresan aktivite gösterdiğini belirtir.

Test boyunca her bir hayvandan sonra havuzdaki su temizlenmiş ve suyun sıcaklığı 25°C’de tutulmuştur. Böylece stresin yapılacak olan deneye etkisi en aza indirilmiştir. Sıçanlar sudan çıktıktan hemen sonra hipotermiden korunmaları için kağıt havluyla kurulanmış ve sonrasında 37° C’lik küvözde kuruyana kadar tutulmuştur. Test süresince deneyler videoya kaydedilmiş, daha sonra video üzerinden davranış analizi yapılmıştır.

ZYT’de hareketsizlik, yüzme ve tırmanma davranışları incelenmiştir. Hareketsizlik davranışı sıçanın havuzun içinde hiç hareket etmeyecek şekilde durmasıdır. Yüzme davranışı, sıçanın havuzun içinde dairesel hareketlerle yüzdüğü, havuzun bir ucundan diğer ucuna gidebildiği veya kendi etrafında dönebildiği hareketlerdir. Tırmanma davranışı ise, havuzun duvarına dik bir şekilde yukarı doğru yaptığı hareketlerdir.

4.6. Lokomotor Aktivite Ölçümü

Yüzme Testinden bir hafta sonra, zeatin interperitoneal enjeksiyonu tekrar edilmiş ve enjeksiyondan 30 dakika sonra lokomotor aktivite ölçümü yapılmıştır. Açık alan testi, deney hayvanlarında lokomotor aktiviteyi ölçmede kullanılır. Locomotor aktivite ölçümleri her biri bağımsız havalandırma ve aydınlatma sistemine sahip ses yalıtımlı kabinlere yerleştirilmiş 40 cm x 40 cm x 40 cm ölçülerinde, siyah zeminli ve ses izolasyonlu kabinlerde yapılmaktadır. Her bir kabinin tavanına yerleştirilmiş birer adet CCD kamerası bulunmaktadır ve sıçanların hareketleri istenen dakika sürelerle kaydedilmektedir. Deneyin yapılacağı Üsküdar Üniversitesi NPFUAM bünyesinde 9 adet bulunan lokomotor aktivite kabinlerinde sıçanların hareketleri videolu takip cihazı (Noldus, EthoVision v3.1, Hollanda) ile sayısal verilere dönüştürülerek çeşitli değişkenler açısından analiz edilmiştir. Testlerde kullanılmış olan temel parametreler, yer değiştirme mesafesi (toplam ve maksimum), yer değiştirme süresi (toplam), hareketlilik süresi ve hareketsizlik süresidir. Alışma (90 sn’den daha uzun süre 1 cm’den daha az hareket etme) sayısallaştırılan verilerden hesaplanabilmiştir.

4.7.İstatiksel Analiz Yöntemleri

Verilerin analizi aşamasında SPSS 2.0 istatistik programı kullanılmıştır. Tüm testlerde, parametrelerde kontrol grubuna göre istatistiksel analiz uygulanmadan önce gruplar için normal dağılım olup olmadığı incelenmiştir. Normallik testi elimizde varolan verilerin normal dağılıp, normal dağılmamasına bağlı olarak parametrik veya nonparametrik testlerden hangisinin uygulanmasına karar vermek için kullanılan bir testtir. Eğer elimizdeki veri normal dağılıyorsa parametrik; normal dağılıma sahip değilse parametrik olmayan testler analiz için uygundur. Gruplardaki denek sayısı 50'nin altında olduğu için Shapiro-Wilks testi uygulanmıştır. Bu testte, $p>0.05$ değeri normal dağılım göstermektedir ve normal dağılım olan gruplarda analiz için tek yönlü ANOVA kullanılmıştır. Tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında farklılık bulunmuş ise grup farklılıklarının analizinde post-hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır. Shapiro-Wilks testinde $p<0.05$ elde edilen gruplarda ise normal dağılım görülmediği için Kruskal Wallis H testi tercih edilmiştir. Gruplar arasında farklılık bulunmuş ise grup farklılıklarının analizinde post-hoc test olarak Man Whitney-U testi kullanılmıştır.

Testlerin sonucunda elde edilen tüm grup verileri metinlerde ve grafiklerde ortalama \pm standard hata şeklinde ifade edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1 Zorunlu Yüzme Testi Ölçümlerinde Normal Dağılım Kontrolü

ZYT'e ait normal dağılım kontrolü Tablo 2'de gösterilmiştir. Örneklem sayısının 50'nin altında olmasından dolayı Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır.

Tablo 2. Zorunlu yüzme testi ölçünlerinde normal dağılım kontrolü. ZYT parametrelerinde gruplar içerisinde normal dağılım görülüp görülmediği Shapiro-Wilks Testi ile incelenmiştir. $p>0,05$ grup içerisinde normal dağılım olduğunu göstermektedir. $p<0,05$ grup içerisinde normal dağılım olmadığı anlamına gelmektedir ve * ile işaretlenmiştir. "Sig." ile p değeri ifade edilmektedir.

Gruplar	Shapiro-Wilk	
		Sig.
Kontrol	Donma	0.006*
	Tırmanma	0.183
	Yüzme	0.429
	Dalma	0.12
	Baş sallama	0.10
Kafein 2mg/kg	Donma	0.101
	Tırmanma	0.223
	Yüzme	0.955
	Dalma	0.212
	Baş sallama	0.210
Zeatin 2.5mg/kg	Donma	0.021*
	Tırmanma	0.009*
	Yüzme	0.122
	Dalma	0.10
	Baş sallama	0.144
Zeatin 10mg/kg	Donma	0.026*
	Tırmanma	0.166
	Yüzme	0.603
	Dalma	0.12
	Baş sallama	0.397

Kontrol grubundaki donma davranışında grup içerisinde normal olmayan dağılım görülmektedir ($p=0.006$). Kontrol grubu tırmanma ($p=0.183$), dalma ($p=0.12$), baş sallama (0.10) ve yüzme ($p=0.429$) davranışlarında grup içi normal dağılım göstermektedir. Kafein grubundaki donma ($p=0.101$), tırmanma ($p=0.223$), yüzme ($p=0.955$), dalma ($p=0.212$), baş sallama ($p=0.210$) davranışları grup içi normal dağılım göstermektedir. Zeatin 2.5 mg/kg grubundaki donma ($p=0.021$) ve tırmanma ($p=0.009$) davranışlarında grup içerisinde normal olmayan dağılım görülmektedir. Zeatin 2.5 mg/kg grubundaki yüzme ($p=0.122$), dalma ($p=0.10$), baş sallama ($p=0.144$) davranışında grup içi normal dağılım göstermektedir. Zeatin 10 mg/kg grubundaki donma ($p=0.026$) davranışında grup içerisinde normal olmayan dağılım görülmektedir. Zeatin 10 mg/kg grubu tırmanma ($p=0.166$), yüzme ($p=0.603$), dalma ($p=0.12$) ve baş sallama ($p=0.397$) davranışları grup içi normal dağılım göstermektedir.

5.2. Zeatin ve Kafeinin Zorunlu Yüzme Testi Üzerine Etkisi

5.2.1. Donma Hareketi

ZYT’de donma hareketinde gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır. Tablo 3’de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 3. Donma Hareketi Sıra Ortalama Puanlarına Göre Kruskal Wallis-H testi analiz sonucu. Tabloda “N” gruptaki denek sayısını, “sd” örneklem büyüklüğünü, “ χ^2 ” ki kare değerini, “p” ise anlamlılık değerini ifade etmektedir.

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	χ^2	p
Kontrol ¹	10	20.50			
Kafein ² 2mg/kg	7	9.43			
Zeatin ³ 2.5mg/kg	8	21.94	3	14.119	0.001
Zeatin ⁴ 10mg/kg	6	8.25			
Toplam	31				

Tablo 3’ü incelendiğinde yüzme testi ölçümüne bağlı olarak donma hareketi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($\chi^2 (3) =$

14.119, $p < 0.001$). Ortalamaları anlamlı olarak farklı olan grupların bulunması için post-hoc test olarak Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre Kafein 2mg/kg - Zeatin 2.5mg/kg ($p = 0.018$) ve Zeatin 2.5 mg/kg - Zeatin 10mg/kg ($p = 0.016$) ikili grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır. Post hoc analizi sonucunda anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirten bulgular Tablo 4'de yer almıştır.

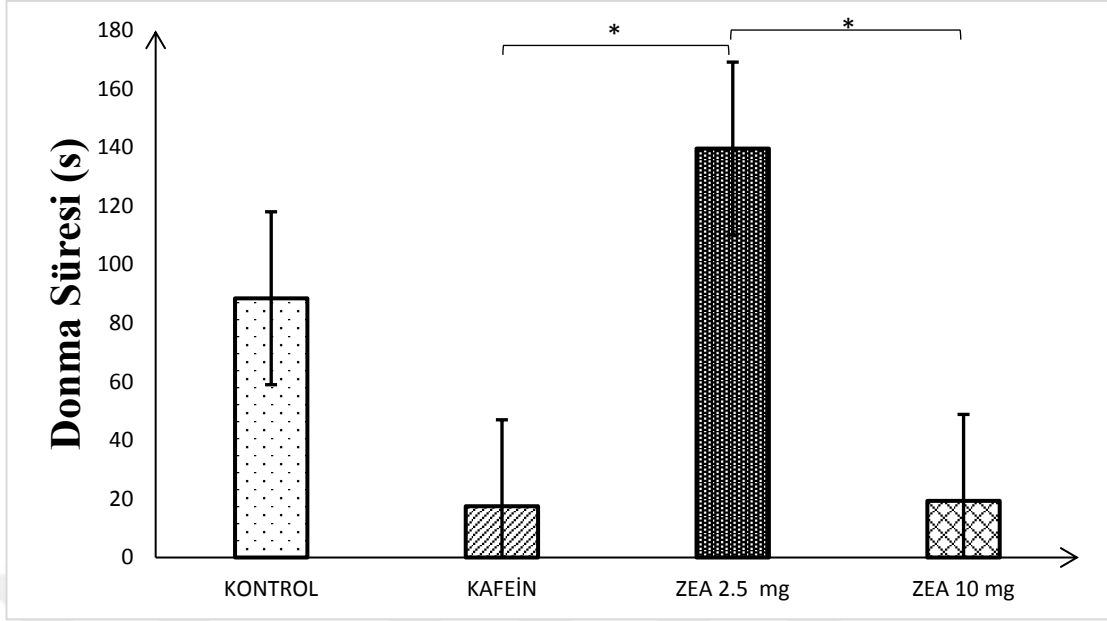
Donma hareketi ile gruplar arasındaki anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek için Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır.

Tablo 4. Donma hareketi Post Hoc Analizi Sonuçları. Gruplar arası anlamlı farklılık kıyaslaması için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve ilk grup (1. Kolon) ile ikinci grup (2. Kolon) arasındaki karşılaştırmanın p değerleri tabloda verilmiştir. * $p < 0.05$.

Gruplar		p
Kontrol	Kafein 2mg/kg	0.246
	Zeatin 2.5mg/kg	1.000
	Zeatin 10mg/kg	0.208
Kafein 2mg/kg	Kontrol	0.246
	Zeatin 2.5mg/kg	0.018*
	Zeatin 10mg/kg	1.000
Zeatin 2.5mg/kg	Kontrol	1.000
	Kafein 2mg/kg	0.018*
	Zeatin 10mg/kg	0.016*
Zeatin 10mg/kg	Kontrol	0.208
	Kafein 2mg/kg	1.000
	Zeatin 2.5mg/kg	0.016*

Tablo 4'de gösterilen analize ilişkin grafik Şekil 5'de gösterilmiştir.

Şekil 5. Zorunlu yüzmeye testinde donma davranışının gruplar arasındaki dağılımı. Donma davranışı için ortalamalar grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.2.2. Tırmanma Hareketi

Tırmanma hareketinde gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır. Tablo 5’de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 5. Tırmanma Hareketi Sıra Ortalama Puanlarına Göre Kruskal Wallis-H testi sonucu. Tabloda “N” gruptaki denek sayısını, “sd” örneklem büyüklüğünü, “ χ^2 ”ki kare değerini, “p” ise anlamlılık değerini ifade etmektedir.

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	χ^2	p
Kontrol ¹	10	12.30			
Kafein ² 2mg/kg	7	20.00			
Zeatin ³ 2.5mg/kg	8	9.56	3	14.664	0.001
Zeatin ⁴ 10mg/kg	6	26.08			
Toplam	31				

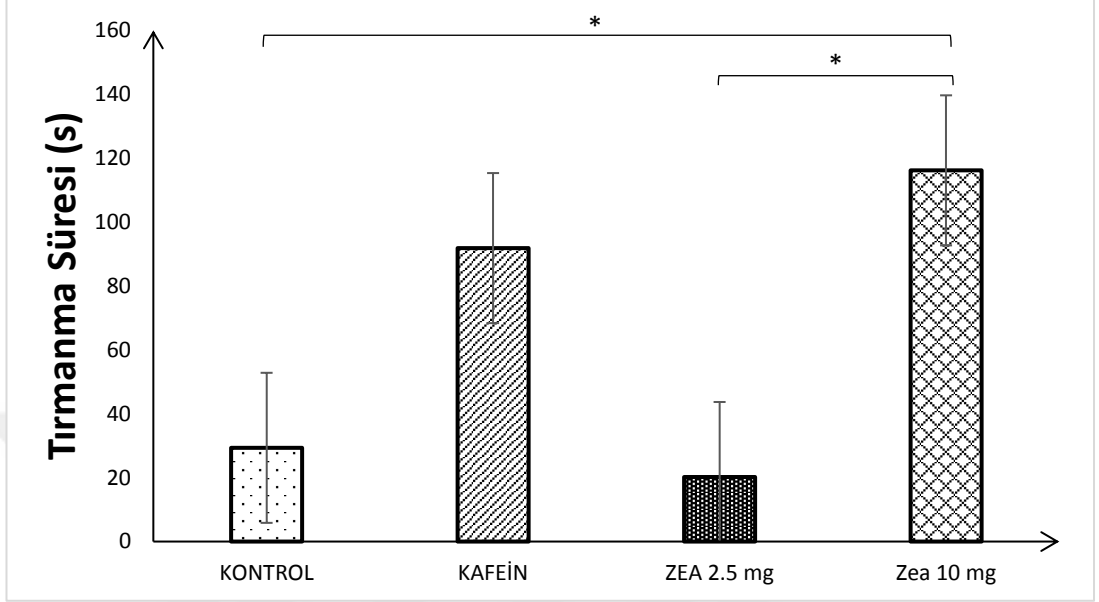
Tablo 5’i incelendiğinde tırmanma hareketinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($\chi^2 (3) = 14,664, p < 0.05$). Post-Hoc Mann Whitney U ikili karşılaştırma sonuçlarına göre Kontrol-Zeatin 10mg/kg ($p = 0.010$) ve Zeatin 2.5mg/kg -Zeatin 10mg/kg ($p = 0.007$) ikili grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır. Bu bağlamda, post hoc analizi sonucunda anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirten bulgular Tablo 6’de yer almıştır.

Tablo 6. Tırmanma hareketinde Post Hoc Analizi Sonuçları. Gruplar arası anlamlı farklılık kıyaslaması için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve ilk grup (1. Kolon) ile ikinci grup (2. Kolon) arasındaki karşılaştırmanın p değerleri tabloda verilmiştir. * $p < 0.05$.

Gruplar		p
Kontrol	Kafein 2mg/kg	0.199
	Zeatin 2.5mg/kg	1.000
	Zeatin 10mg/kg	0.010*
Kafein 2mg/kg	Kontrol	0.199
	Zeatin 2.5mg/kg	0.124
	Zeatin 10mg/kg	1.000
Zeatin 2.5mg/kg	Kontrol	1.000
	Kafein 2mg/kg	0.124
	Zeatin 10mg/kg	0.007*
Zeatin 10mg/kg	Kontrol	0.010*
	Kafein 2mg/kg	1.000
	Zeatin 2.5mg/kg	0.007*

Tablo 6’da gösterilen analiz sonuçlarına ilişkin sonuçlar Şekil 6’da gösterilmiştir.

Şekil 6. Zorunlu yüzme testinde tırmanma davranışının gruplar arasındaki dağılımı. Tırmanma hareketi için ortalamalar grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.2.3. Yüzme Hareketi

Yüzme hareketinde gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 7’de analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 7. Yüzme hareketinde gruplar arası karşılaştırma istatistiksel sonuçları. Tabloda görülen “N” değeri gruplara ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalmaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	119.84	36.47
Kafein 2mg/Kg	7	139.66	57.45
Zeatin 2.5mg/Kg	8	125.98	49.65
Zeatin 10mg/Kg	6	170.00	36.88
Toplam	31	135.61	47.00

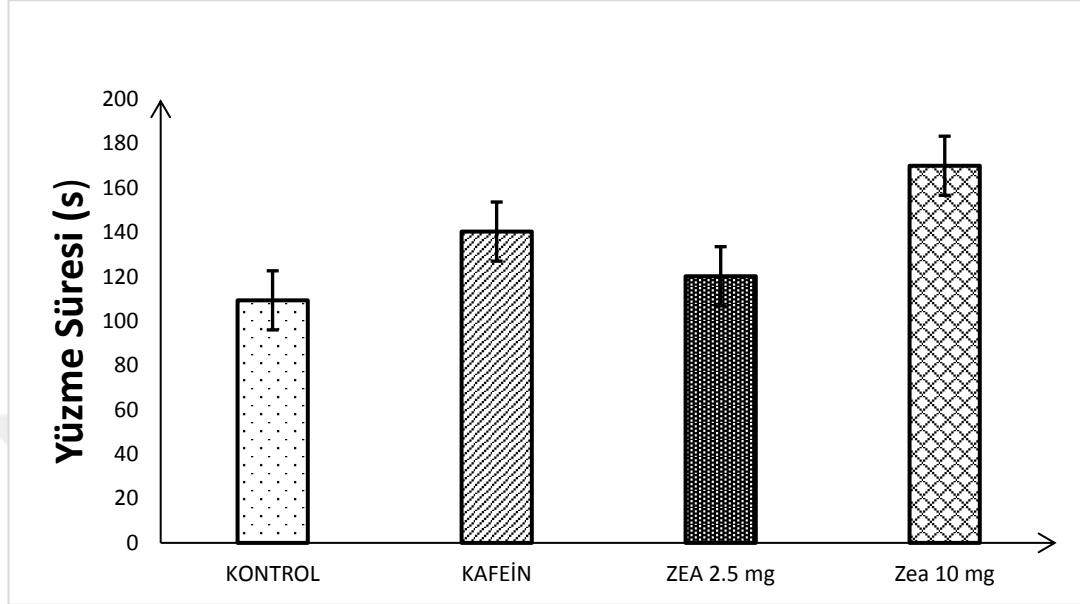
ANOVA analizine ilişkin bulgular da Tablo 8’de yer almaktadır.

Tablo 8. Yüzme hareketinin gruplararası ve grup içi tek yönlü varyans analiz sonuçları.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	10438.754	3	3479.585	1.683	.194
Gruplar İçi	55826.724	27	2067.656		
Toplam	66265.478	30			

Tablo 8’i incelendiğinde yüzme hareketinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($F_{(3-27)}=1.683$, $p>0.05$) (Şekil 7).

Şekil 7. Zorunlu yüzme testinde yüzme davranışının gruplar arasındaki dağılımı. Yüzme davranışı için ortalamalar grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.2.4. Dalma Hareketi

Dalma hareketinde gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır.

Tablo 9’da analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 9. Dalma hareketinin gruplararası ve grup içi tek yönlü varyans analiz sonuçları. Tabloda görülen “N” değeri gruplara ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalamaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	1.1435	1.06855
Kafein 2mg/Kg	7	2.9441	3.53350
Zeatin 2.5mg/Kg	8	1.7283	3.04417
Zeatin 10mg/Kg	6	.6667	1.03280
Toplam	31	1.6087	2.41853

Tablo 10. Dalma hareketinin hareketinde gruplar arası karşılaştırma istatistiksel sonuçları.

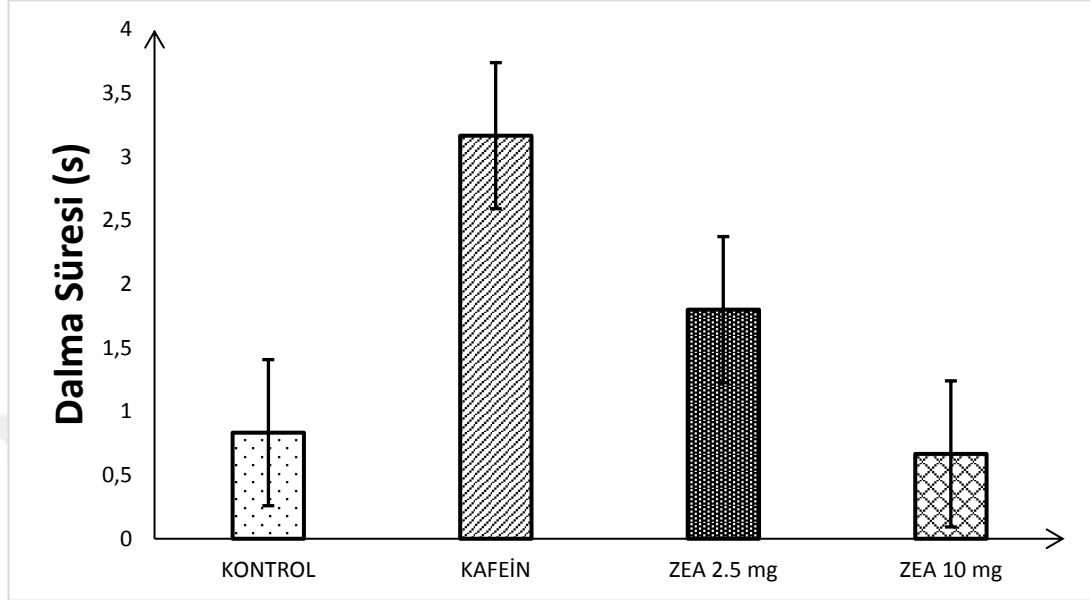
	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	20.086	3	6.695	1.163	.342
Gruplar İçi	155.392	27	5.755		
Toplam	175.478	30			

Tablo 10' u incelendiğinde dalma hareketi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2(3) = 1.163, p > .05$). Tablo 11'de grupların kendi aralarındaki p değerleri sonuçları verilmiştir.

Tablo 11. Dalma hareketinde Post Hoc Analizi Sonuçları. Gruplar arası anlamlı farklılık kıyaslaması için Post Hoc Tukey testi kullanılmış ve ilk grup (1. Kolon) ile ikinci grup (2. Kolon) arasındaki karşılaştırmanın p değerleri tabloda verilmiştir. * $p < 0.05$.

Gruplar		p
Kontrol	Kafein 2mg/kg	0.438
	Zeatin 2.5mg/kg	0.955
	Zeatin 10mg/kg	0.980
Kafein 2mg/kg	Kontrol	0.438
	Zeatin 2.5mg/kg	0.762
	Zeatin 10mg/kg	0.340
Zeatin 2.5mg/kg	Kontrol	0.955
	Kafein 2mg/kg	0.762
	Zeatin 10mg/kg	0.845
Zeatin 10mg/kg	Kontrol	0.980
	Kafein 2mg/kg	0.340
	Zeatin 2.5mg/kg	0.845

Şekil 8. Zorunlu yüzme testinde dalma davranışının gruplar arasındaki dağılımı. Dalma davranışı için ortalamalar grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.2.5. Baş Sallama Hareketi

Baş sallama hareketinde gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 12’de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur.

Tablo 12. Baş Sallama hareketinin gruplararası ve grup içi tek yönlü varyans analiz sonuçları. Tabloda görülen “N” değeri gruplara ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalamaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	11.9087	12.35156
Kafein 2mg/Kg	7	21.6460	10.19984
Zeatin 2.5mg/Kg	8	16.4457	15.76383
Zeatin 10mg/Kg	6	28.6667	15.25341
Toplam	31	18.5217	14.21002

Tablo 13: Baş sallama hareketi gruplar arası karşılaştırma istatistiksel sonuçları.

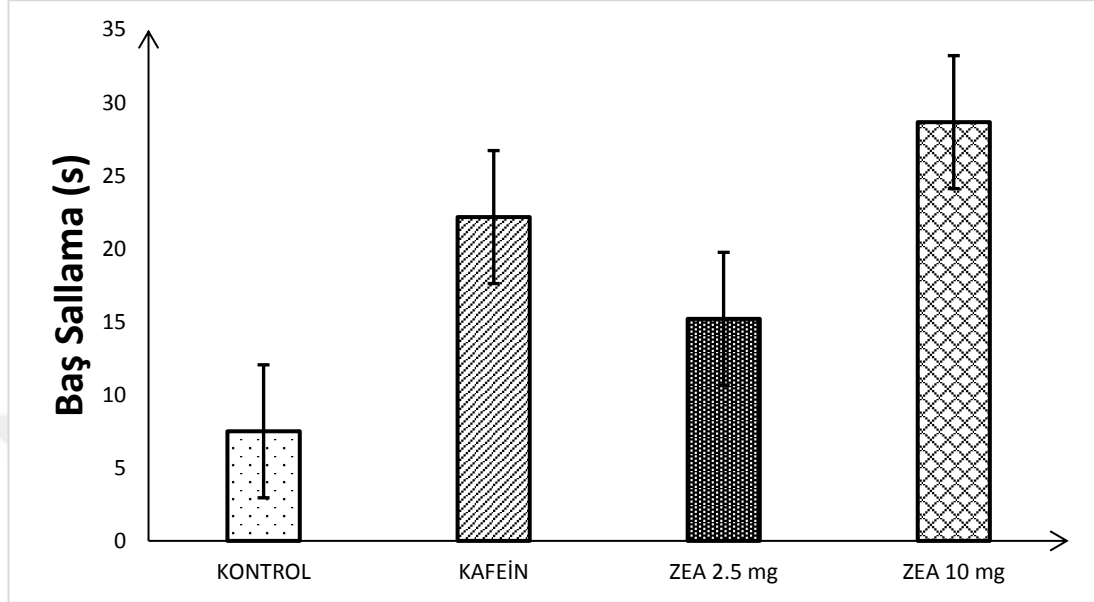
	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	1157,647	3	385,882	2.126	.120
Gruplar İçi	4900,092	27	181,485		
Toplam	6057,739	30			

Tablo 13. incelendiğinde Baş sallama hareketi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2(3) = 2.126, p > .05$). Tablo 14 'de grupların kendi aralarındaki p değerleri sonuçları verilmiştir.

Tablo 14. Baş sallama hareketinde Post Hoc Analizi Sonuçları. Gruplar arası anlamlı farklılık kıyaslaması için Post Hoc Tukey testi kullanılmış ve ilk grup (1. Kolon) ile ikinci grup (2. Kolon) arasındaki karşılaştırmanın p değerleri tabloda verilmiştir. * $p < 0.05$.

Gruplar		p
Kontrol	Kafein 2mg/kg	0.471
	Zeatin 2.5mg/kg	0.892
	Zeatin 10mg/kg	0.099
Kafein 2mg/kg	Kontrol	0.471
	Zeatin 2.5mg/kg	0.878
	Zeatin 10mg/kg	0.786
Zeatin 2.5mg/kg	Kontrol	0.892
	Kafein 2mg/kg	0.878
	Zeatin 10mg/kg	0.354
Zeatin 10mg/kg	Kontrol	0.099
	Kafein 2mg/kg	0.786
	Zeatin 2.5mg/kg	0.354

Şekil 9. Zorunlu yüzme testinde baş sallama hareketinin gruplar arasındaki dağılımı.Baş sallama davranışı için ortalamalar grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.3 Lokomotor Aktivite Ölçümünde Normal Dağılım Kontrolü

Lokomotor aktivite ölçümüne ait verilerin normal dağılımlarını görmek amacıyla ve örneklem sayısının 50'nin altında olmasından dolayı Shapiro-Wilk testi yapılmıştır.

Lokomotor aktivite ölçümlerinde 0-5 dk, 5-10 dk ve 10-15 dk'lık ölçümlere bakılmıştır. İlk 5 dk da yoğun hareketliliğin görülmesi beklenirken 5-10 dk ve 10-15 dk değerler arasında spondan lokomotor aktivite değil, daha ziyade alışmayı gösteren değerlerdir. Sonuçlarda $p>0,05$ olan değişkenlerde tek yönlü ANOVA, $p<0,05$ değişkenler için Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır. Lokomotor aktivite ölçümüne bağlı normallik dağılımları kontrol grubu için Tablo 15, kafein 2 mg/kg için Tablo 16, zeatin 2.5 mg/kg için Tablo 17 ve zeatin 10 mg/kg için Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 15.Lokomotor aktivite ölçümlerinde kontrol grubu normal dağılım kontrolü. Ölçüm parametrelerinde gruplar içerisinde normal dağılım görülüp görülmediği Shapiro-Wilks Testi ile incelenmiştir. $p>0.05$ grup içerisinde normal dağılım olduğunu göstermektedir. $p<0.05$ grup içerisinde normal dağılım olmadığı anlamına gelmektedir ve * ile işaretlenmiştir. “Sig.” ile p değeri ifade edilmektedir.

Grup	Ölçüm	Shapiro - Wilk
		p
Kontrol	Toplam Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.636
	Maksimum Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.001*
	Hareketsizlik (0-5 dk)	0.289
	Hareketlilik (0-5 dk)	0.503
	Yer Değiştirme (0-5 dk)	0.436
	Toplam Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.615
	Maksimum Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.126
	Hareketsizlik (5-10 dk)	0.29
	Hareketlilik (5-10 dk)	0.70
	Yer Değiştirme (5-10dk)	0.405
	Toplam Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.323
	Maksimum Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.01*
	Hareketsizlik (10-15 dk)	0.45
	Hareketlilik (10-15 dk)	0.38
	Yer Değiştirme (10-15 dk)	0.289

Kontrol grubundaki 0-5 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi ($p=0.636$), hareketsizlik ($p=0.289$), hareketlilik ($p=0.503$), yer değiştirme ($p= 0.436$) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım, maksimum hareket mesafesi ($p= 0.001$) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermemektedir.

Kontrol grubundaki 5-10 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi ($p=0.615$), hareketsizlik ($p= 0.29$), hareketlilik ($p=0.70$), yer değiştirme ($p= 0.126$), maksimum hareket mesafesi ($p= 0.405$) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir.

Kontrol grubundaki 10-15 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi ($p=0.323$), hareketsizlik ($p= 0.45$), hareketlilik ($p=0.38$) ve yer değiştirme ($p= 0.289$) , ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir ($p>0.05$). maksimum hareket mesafesi ($p= 0,01$) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermemektedir .

Tablo 16.Lokomotor aktivite ölçümlerinde kafein 2 mg/kg grubu normal dağılım kontrolü. Ölçüm parametrelerinde gruplar içerisinde normal dağılım görülüp görülmediği Shapiro-Wilks Testi ile incelenmiştir. $p>0.05$ grup içerisinde normal dağılım olduğunu göstermektedir. $p<0.05$ grup içerisinde normal dağılım olmadığı anlamına gelmektedir ve * ile işaretlenmiştir.

Grup	Ölçüm	Shapiro - Wilk
		P
Kafein 2mg/kg	Toplam Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.56
	Maksimum Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.589
	Hareketsizlik (0-5 dk)	0.21
	Hareketlilik (0-5 dk)	0.22
	Yer Değiştirme (0-5 dk)	0.145
	Toplam Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.612
	Maksimum Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.854
	Hareketsizlik (5-10 dk)	0.239
	Hareketlilik (5-10 dk)	0.643
	Yer Değiştirme (5-10dk)	0.337
	Toplam Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.167
	Maksimum Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.348
	Hareketsizlik (10-15 dk)	0.278
	Hareketlilik (10-15 dk)	0.266
	Yer Değiştirme (10-15 dk)	0.164

Kafein 2 mg/kg grubundaki 0-5 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi(p=0,556),maksimumhareketmesafesi(p=0.589),hareketsizlik(p=0.21),hareketlilik(p=0.22) ve yer değiştirme (p= 0.145) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir (p>0.05).

Kafein 2 mg/kg grubundaki 5-10 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi(p=0,612),maksimumhareketmesafesi(p=0.854),hareketsizlik(p=0.239),hareketlilik(p=0.643) ve yer değiştirme (p= 0.337) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir (p>0.05).

Kafein 2 mg/kg grubundaki 10-15 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi(p=0.167),maksimumhareketmesafesi(p=0.348),hareketsizlik,(p=0.278),hareketlilik(p=0.266) ve yer değiştirme (p= 0.64) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir (p>0.05)

Tablo 17.Lokomotor aktivite ölçümlerinde zeatin 2.5 mg/kg grubu normal dağılım kontrolü.

Ölçüm parametrelerinde gruplar içerisinde normal dağılım görülüp görülmediği Shapiro-Wilks Testi ile incelenmiştir. p>0.05 grup içerisinde normal dağılım olduğunu göstermektedir. p<0.05 grup içerisinde normal dağılım olmadığı anlamına gelmektedir ve * ile işaretlenmiştir. “Sig.” ile p değeri ifade edilmektedir.

Grup	Ölçüm	Shapiro - Wilk
		p
Zeatin 2.5 mg/kg	Toplam Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.169
	Maksimum Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.725
	Hareketsizlik (0-5 dk)	0.612
	Hareketlilik (0-5 dk)	0.607
	Yer Değiştirme (0-5 dk)	0.264
	Toplam Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.723
	Maksimum Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.051
	Hareketsizlik (5-10 dk)	0.144
	Hareketlilik (5-10 dk)	0.144
	Yer Değiştirme (5-10dk)	0.288

	Toplam Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.7
	Maksimum Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.188
	Hareketsizlik (10-15 dk)	0.59
	Hareketlilik (10-15 dk)	0.68
	Yer Değiştirme (10-15 dk)	0.627

Zeatin 2.5 mg/kg grubundaki 0-5 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi (p=0.169), maksimum hareket mesafesi (p=0.725),hareketsizlik (p=0.612), hareketlilik (p= 0.607) ve yer değiştirme (p= 0.264) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir.

Zeatin 2.5 mg/kg grubundaki 5-10 dk arasındaki ölçümler için;toplam hareket mesafesi (p=0.723),hareketsizlik (p=0.144),hareketlilik (p=0.144) ve yer değiştirme (p= 0.288), maksimum hareket mesafesi (p=0.051) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir .

Zeatin 2.5 mg/kg grubundaki 10-15 dk arasındaki ölçümler için;toplam hareket mesafesi(p=0.7),maksimumhareketmesafesi(p=0.188),hareketsizlik(p=0.59),hareketlilik (p=0.68) ve yer değiştirme(p= 0.627) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir .

Tablo 18. Lokomotor aktivite ölçümlerinde zeatin 10 mg/kg grubu normal dağılım kontrolü.

Ölçüm parametrelerinde gruplar içerisinde normal dağılım görülüp görülmediği Shapiro-Wilks Testi ile incelenmiştir. $p > 0.05$ grup içerisinde normal dağılım olduğunu göstermektedir. $p < 0.05$ grup içerisinde normal dağılım olmadığı anlamına gelmektedir ve * ile işaretlenmiştir. “Sig.” ile p değeri ifade edilmektedir.

Grup	Ölçüm	Shapiro - Wilk
		p
	Toplam Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.489
	Maksimum Hareket Mesafesi (0-5 dk)	0.741
	Hareketsizlik (0-5 dk)	0.740
	Hareketlilik (0-5 dk)	0.740

Tablo 18'in devamı aşağıda gösterilmektedir.

Zeatin 10 mg/kg	Yer Değiştirme (0-5 dk)	0.293
	Toplam Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.04*
	Maksimum Hareket Mesafesi (5-10 dk)	0.494
	Hareketsizlik (5-10 dk)	0.514
	Hareketlilik (5-10 dk)	0.501
	Yer Değiştirme (5-10dk)	0.017*
	Toplam Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.143
	Maksimum Hareket Mesafesi (10-15 dk)	0.314
	Hareketsizlik (10-15 dk)	0.14
	Hareketlilik (10-15 dk)	0.22
	Yer Değiştirme (10-15 dk)	0.605

Zeatin 10 mg/kg grubundaki 0-5 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi (p=0.489), maksimum hareket mesafesi (p=0.741), hareketsizlik (p=0.740), hareketlilik (p=0.740) ve yer değiştirme (p= 0.293) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir.

Zeatin 10 mg/kg grubundaki 5-10 dk arasındaki ölçümler için maksimum hareket mesafesi (p=0.494), hareketsizlik (p=0.514), hareketlilik (p=0.514) grup içerisinde normal dağılım görülmüştür. Toplam hareket mesafesi (p=0.04) ve yer değiştirme (p=0.017) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım görülmemiştir.

Zeatin 10 mg/kg grubundaki 10-15 dk arasındaki ölçümler için; toplam hareket mesafesi (p=0.143), maksimum hareket mesafesi (p= 0.314) ,hareketsizlik (0.14), hareketlilik (p=0.14) ve yer değiştirme (p= 0.605) ölçümlerinde grup içerisinde normal dağılım göstermektedir.

5.4. Zeatin ve Kafein'in Lokomotor Aktivite Ölçümü Üzerine Etkisi

5.4.1 Zeatin ve Kafein'in Lokomotor Aktivite(0-5 dk) Ölçümüne Bağlı Analizler

5.4.1.1. Toplam Hareket Mesafesi

0-5 dk süre içerisinde toplam hareket mesafesi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 19'da analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 19. Toplam hareket mesafesi'ne (0-5 dk) bağlı gruplara ilişkin istatistikleri. Tabloda görülen "N" değeri gruplarak ait denek sayısını, "X" diğer verilere ait ortalmaları ve "Ss" ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	655.80	274.45
Kafein 2mg/Kg	7	639.39	249.14
Zeatin 2.5mg/Kg	8	713.98	235.50
Zeatin 10mg/Kg	6	641.91	169.89
Toplam	31	664.42	231.71

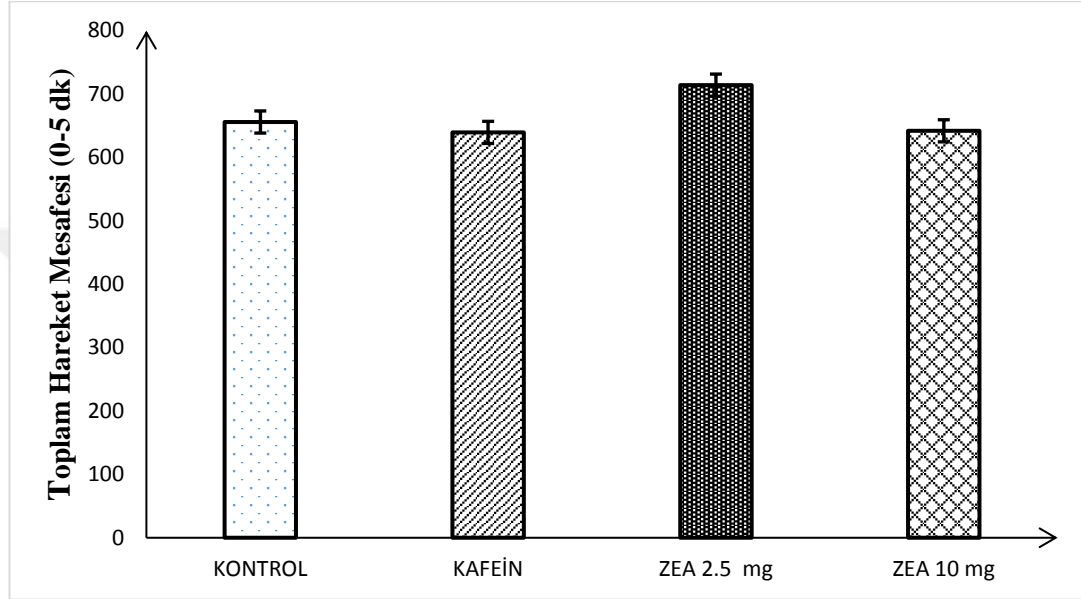
ANOVA analizine ait bulgular Tablo 20'de yer almaktadır.

Tablo 20. Toplam Hareket Mesafesi (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA bulguları.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p	Anlamlı Fark
Gruplar Arası	27816.307	3	9272.102	0.158	0.923	Yok
Gruplar İçi	1582878.29	27	58625.122			
Toplam	1610694.60	30				

Tablo 20’i incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 0-5 dk süre içerisinde toplam hareket mesafesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır ($F_{(3-27)}=0.158$, $p>0.05$).

Şekil 10. 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi. Toplam hareket mesafesi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.1.2. Maksimum Hareket Mesafesi

0-5 dk süre içerisinde maksimum hareket mesafesi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır. Tablo 21’de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 21. Maksimum hareket mesafesi’nin (0-5 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskal Wallis-H testi. Tabloda “N” gruptaki denek sayısını, “sd” örneklem büyüklüğünü, “ χ^2 ”ki kare değerini, “p” ise anlamlılık değerini ifade etmektedir.

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	χ^2	p
Kontrol ¹	10	10.95			
Kafein ² 2mg/kg	7	27.71			
Zeatin ³ 2.5mg/kg	8	12.50	3	15.921	0.001
Zeatin ⁴ 10mg/kg	6	15.42			
Toplam	31				

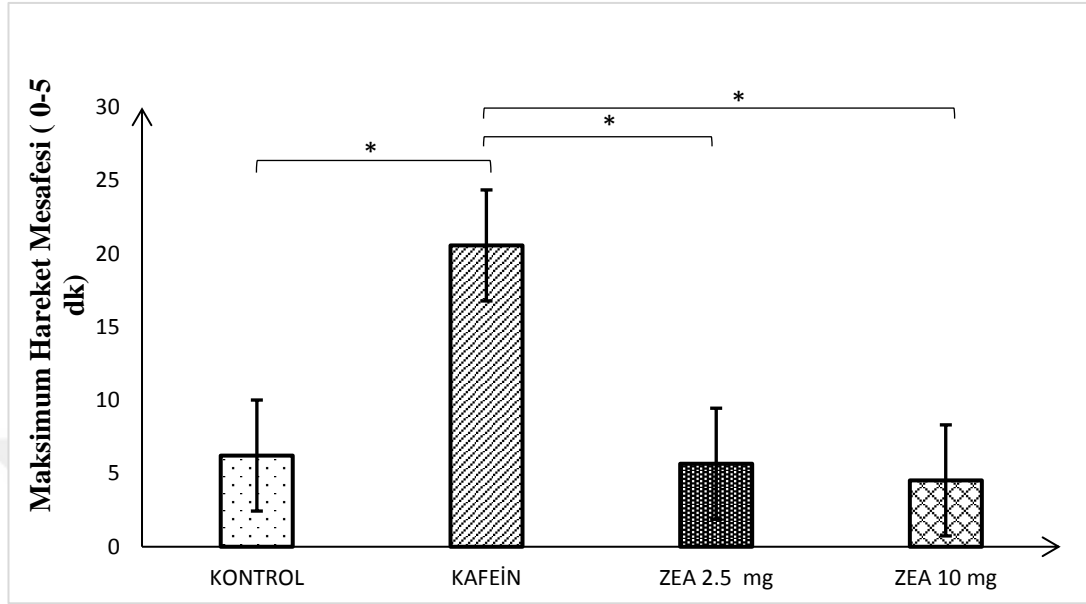
Tablo 21’i incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 0-5 dk süre içerisinde maksimum hareket mesafesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($\chi^2 (3) = 15.921, p < .05$). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre kontrol- Kafein 2 mg/kg, Kafein 2 mg/kg-Zeatin 2.5 mg/kg ve Kafein 2 mg/kg- Zeatin 10 mg/kg ikili grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p < 0.05$)

Tablo 22. Maksimum hareket mesafesi (0-5 dk) post-hoc analiz sonuçları. Gruplar arası anlamlı farklılık kıyaslaması için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve ilk grup (1. Kolon) ile ikinci grup (2. Kolon) arasındaki karşılaştırmanın p değerleri tabloda verilmiştir. * $p < 0.05$.

Gruplar		p
Kontrol	Kafein 2mg/kg	0.01*
	Zeatin 2.5mg/kg	0.53
	Zeatin 10mg/kg	0.25
Kafein 2mg/kg	Kontrol	0.16
	Zeatin 2.5mg/kg	0.01*
	Zeatin 10mg/kg	0.01*
Zeatin 2.5mg/kg	Kontrol	0.52
	Kafein 2mg/kg	0.21
	Zeatin 10mg/kg	0.36
Zeatin 10mg/kg	Kontrol	1.00
	Kafein 2mg/kg	0.25
	Zeatin 2.5mg/kg	0.51

Tablo 22’deki analize ilişkin grafik Şekil-11’de yer almaktadır.

Şekil 11. 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde maksimum hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi. Maksimum hareket mesafesi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamli olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



Şekil 11’de görüldüğü gibi kafein 2 mg/kg grubu kontrol ve zeatin gruplarına göre lokomotor aktivite (Maksimum hareket mesafesi) üzerinde anlamlı bir etki oluşturmuştur . Grupların lokomotor aktivite verilerine Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre kontrol grubu ile Kafein 2mg/kg, Kafein 2mg/kg-Zeatin 2.5mg/kg ve Kafein 2mg/kg-Zeatin 10mg/kg ikili deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

5.4.1.3. Hareketsizlik Süresi

0-5 dk süre içerisinde hareketsizlik süresi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi analizi yapılmıştır. Tablo 23’de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 23.Hareketsizliğe (0-5 dk) bağlı gruplara ilişkin istatistikleri. Tabloda görülen “N” değeri gruplarak ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalmaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	30.1000	17.37463
Kafein 2mg/Kg	7	38.0000	17.56891
Zeatin 2.5mg/Kg	8	43.6250	18.84476
Zeatin 10mg/Kg	6	28.6667	10.05319
Toplam	31	35.0968	17.02812

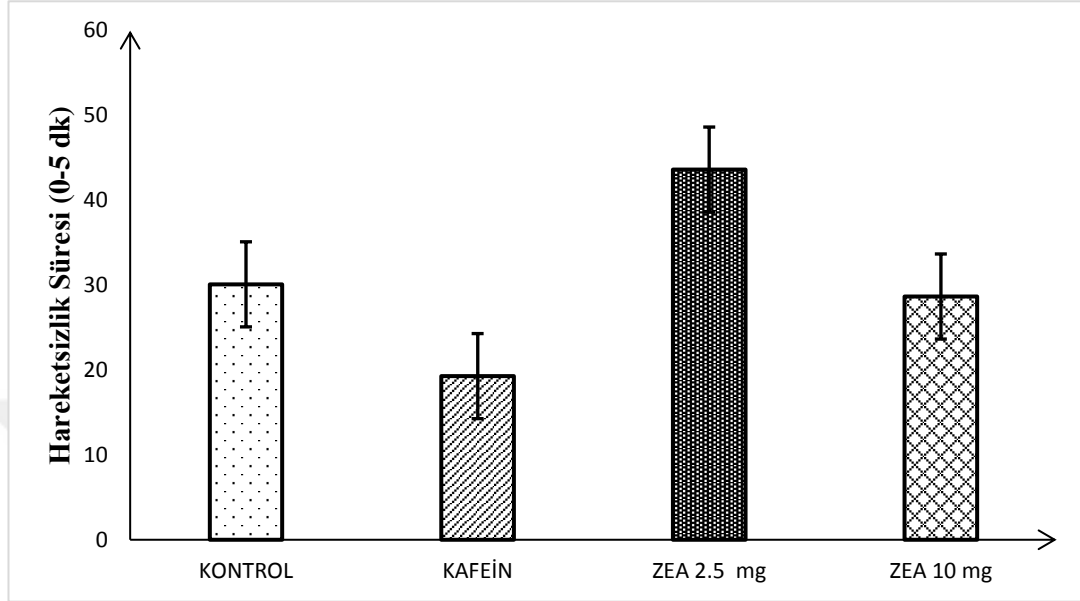
ANOVA’ya ait bulgular Tablo 24’de verilmiştir.

Tablo 24. Hareketsizliğin (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA bulguları.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p	Anlamlı Fark
Gruplar Arası	1138.601	3	379.534	1.355	0.277	Yok
Gruplar İçi	7560.108	27	280.004			
Toplam	8698.710	30				

Tablo 24’ü incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 0-5 dk süre içerisinde hareketsizlik süresi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2(3) = 1.355, p > .05$).

Şekil 12. 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketsizlik süresinin gruplar arasındaki değişimi. Hareketsizlik süresi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.1.4. Hareketlilik

0-5 dk süre içerisinde hareketlilik ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi analizi yapılmıştır. Tablo 25’de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 25. Hareketlilik (0-5 dk) bağlı gruplara ilişkin istatistikleri. Tabloda görülen “N” değeri gruplar için ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalmaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	28.3000	18.78563
Kafein 2mg/Kg	7	32.5714	16.88053
Zeatin 2.5mg/Kg	8	42.8750	18.89397
Zeatin 10mg/Kg	6	27.6667	10.05319
Toplam	31	32.9032	17.38075

ANOVA’ya ait bulgular Tablo 26’da verilmiştir.

Tablo 26. Hareketliliğin (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA bulguları.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p	Anlamlı Fark
Gruplar Arası	1172.687	3	390.896	1.338	0.283	Yok
Gruplar İçi	7890.023	27	292.223			
Toplam	9062.710	30				

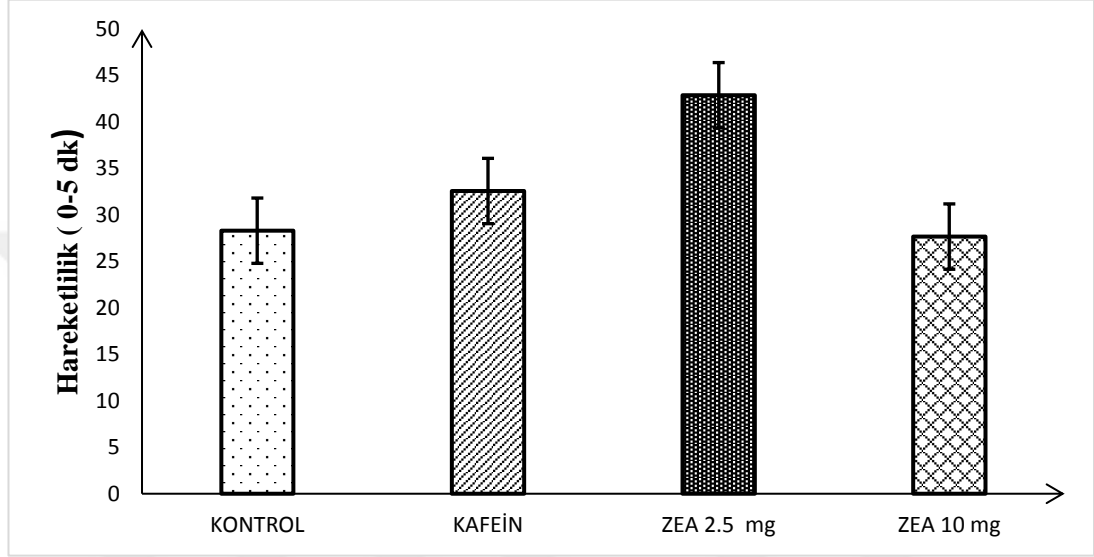
Tablo 26'yı incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 0-5 dk süre içerisinde hareketlilik süresi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2(3) = 1.338, p > .05$). Bu bağlamda post hoc analizi sonucunda grupların kendi arasındaki p değerlerini belirten bulgular Tablo 27'de yer almıştır.

Tablo 27. Hareketlilik (0-5 dk) post-hoc analiz sonuçları. Gruplar arası anlamlı farklılık kıyaslaması için Post Hoc Tukey testi kullanılmış ve ilk grup (1. Kolon) ile ikinci grup (2. Kolon) arasındaki karşılaştırmanın p değerleri tabloda verilmiştir. * $p < 0.05$.

Gruplar		p
Kontrol	Kafein 2mg/kg	0.957
	Zeatin 2.5mg/kg	0.296
	Zeatin 10mg/kg	1.000
Kafein 2mg/kg	Kontrol	0.957
	Zeatin 2.5mg/kg	0.654
	Zeatin 10mg/kg	0.955
Zeatin 2.5mg/kg	Kontrol	0.296
	Kafein 2mg/kg	0.654
	Zeatin 10mg/kg	0.370
Zeatin 10mg/kg	Kontrol	1.000
	Kafein 2mg/kg	0.955
	Zeatin 2.5mg/kg	0.370

Tablo 27’deki analize ilişkin grafik Şekil 13’de gösterilmiştir.

Şekil 13. 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketlilik süresinin gruplar arasındaki değişimi. Hareketsizlik süresi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.1.5. Yer Değiştirme

0-5 dk süre içerisinde yer değiştirme ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 28’da analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 28. Yer değiştirme(0-5 dk) ile gruplara ilişkin istatistikleri. Tabloda görülen “N” değeri gruplara ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalmaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10.00	107.72	48.25
Kafein 2mg/Kg	7.00	109.09	37.51
Zeatin 2.5mg/Kg	8.00	109.68	39.63
Zeatin 10mg/Kg	6.00	103.63	30.50
Toplam	31.00	107.74	38.81

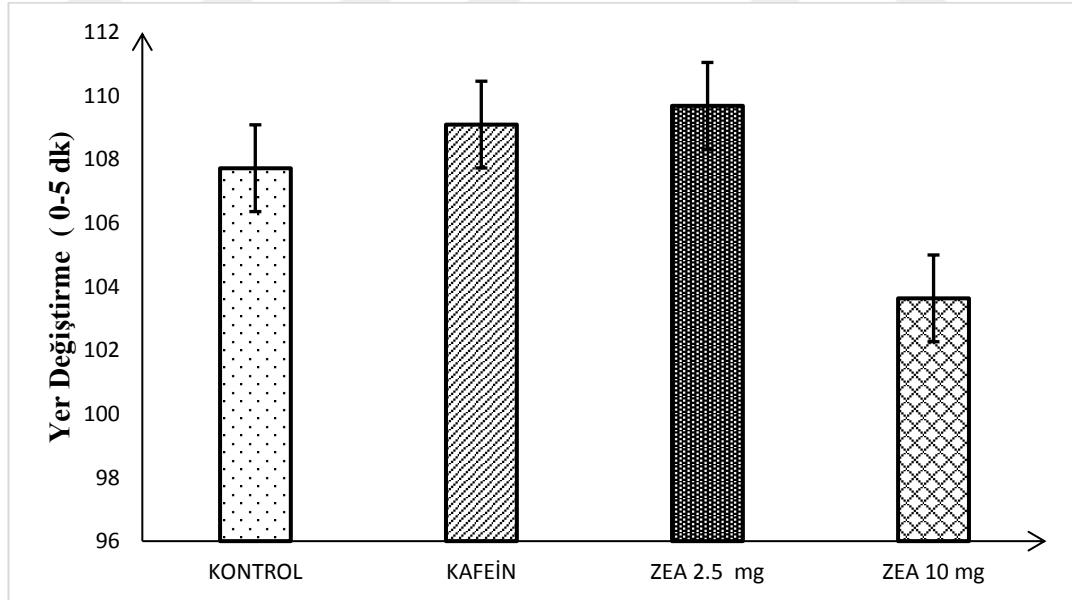
Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 29' de yer almaktadır.

Tablo 29. Yer değiştirme'nin (0-5 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p	Anlamlı Fark
Gruplar Arası	143.823	3	47.941	.029	.993	Yok
Gruplar İçi	45031.633	27	1667.838			
Toplam	45175.455	30				

Tablo 29. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 0-5 dk süre içerisinde yer değiştirme ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır ($F_{(3-27)}=0.029$, $p>0.05$).

şekil 14. 0-5 dk arası lokomotor aktivite testinde yer değiştirme mesafesinin gruplar arasındaki değişimi. Yerdeğiştirme lm için bulgular grafikte verilmiştir. Hata ubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.2. Zeatin ve Kafeinin Lokomotor Aktivite(5-10 dk) Ölçümüne Bağlı Analizler

5.4.2.1. Toplam Hareket Mesafesi

5-10 dk süre içerisinde toplam hareket mesafesi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır. Tablo 30’da analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

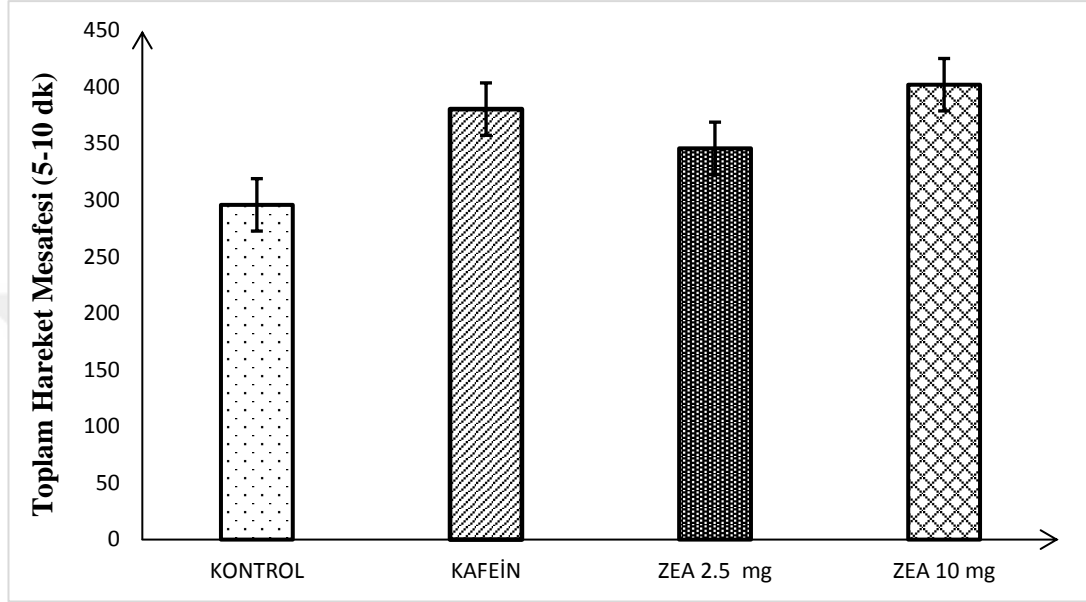
Tablo 30. Toplam hareket mesafesi’nin (5-10 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskal Wallis-H testi. Tabloda “N” gruptaki denek sayısını, “sd” örneklem büyüklüğünü , “ χ^2 ”ki kare değerini, “p” ise anlamlılık değerini ifade etmektedir.

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	χ^2	p
Kontrol	10	13.80			
Kafein 2mg/kg	7	17.29			
Zeatin 2.5mg/kg	8	14.63	3	2.070	0.55
Zeatin 10mg/kg	6	20.00			
Toplam	31				

Tablo 30. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 5-10 dk süre içerisinde toplam hareket mesafesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 (3) = 2.070, p > .05$).

Tablo 30’daki analize ilişkin grafik Şekil 15’de gösterilmiştir.

Şekil 15. 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi. Toplam hareket mesafesi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.2.2. Maksimum Hareket Mesafesi

5-10 dk süre içerisinde maksimum hareket mesafesi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 31’de analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 31. Maksimum hareket mesafesi’nin (5-10 dk) gruplara ilişkin istatistikler. Tabloda görülen “N” değeri gruplara ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalamaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10.00	4.86	2.20
Kafein 2mg/Kg	7.00	15.43	8.55
Zeatin 2.5mg/Kg	8.00	5.33	1.84

Tablo 31'in devamı aşağıda gösterilmiştir.

Zeatin 10mg/Kg	6.00	4.53	1.72
Toplam	31.00	7.30	6.11

Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 32'de yer almaktadır.

Tablo 32. Maksimum hareket mesafesi'nin (5-10 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	600.018	3	200.006	10.363	0.001
Gruplar İçi	521.111	27	19.300		
Toplam	1121.130	30			

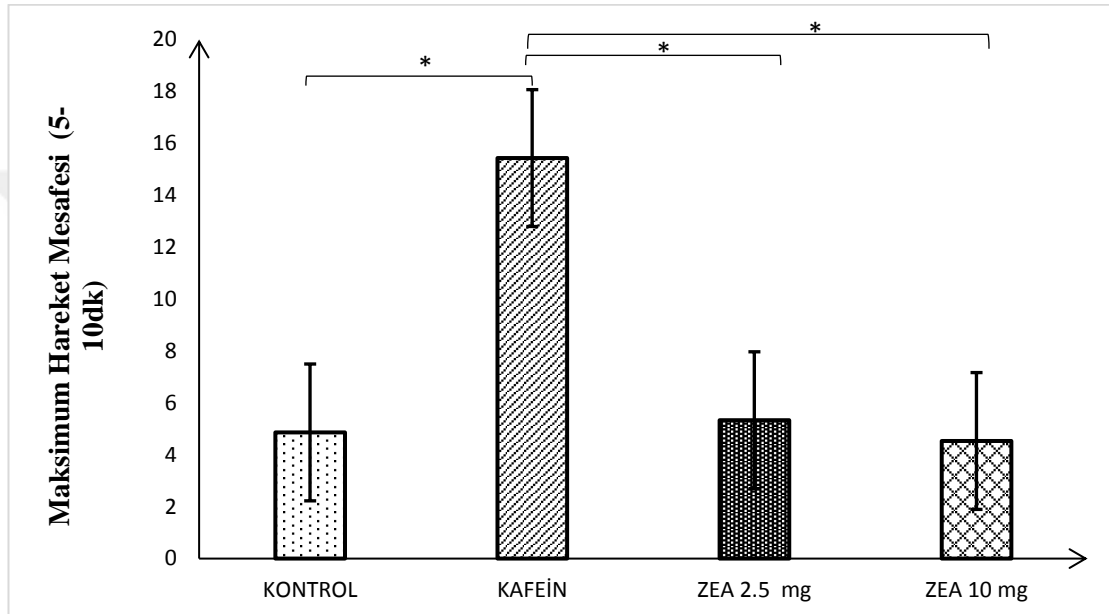
Tablo 32. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 5-10 dk süre içerisinde maksimum hareket mesafesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($F_{(3-27)}=10,363$, $p<0,05$). Bu bağlamda post hoc analizi sonucunda anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirten bulgular Tablo 33'de yer almıştır.

Tablo 33. Maksimum hareket mesafesi (5-10 dk) Post Hoc analiz sonuçları. Gruplar arası anlamlı farklılık kıyaslaması için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve ilk grup (1. Kolon) ile ikinci grup (2. Kolon) arasındaki karşılaştırmanın p değerleri tabloda verilmiştir. * $p<0.05$.

Grup		p
Kontrol	Kafein 2mg/kg	0.001*
	Zeatin 2.5mg/kg	1.00
	Zeatin 10mg/kg	1.00
Kafein 2mg/kg	Kontrol	0.00
	Zeatin 2.5mg/kg	0.001*
	Zeatin 10mg/kg	0.001*
Zeatin 2.5mg/kg	Kontrol	1.00
	Kafein 2mg/kg	0.00
	Zeatin 10mg/kg	1.00
Zeatin 10mg/kg	Kontrol	1.00
	Kafein 2mg/kg	0.001*

Tablo 33'deki analize ilişkin bulgulara ait grafik Şekil 16'da gösterilmiştir.

Şekil 16. 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde maksimum hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi. Maksimum hareket mesafesi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamli olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.2.3. Hareketsizlik Süresi

5-10 dk süre içerisinde hareketsizlik süresi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi analizi yapılmıştır. Tablo 34'de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 34. Hareketsizliğin (5-10 dk) gruplara ilişkin istatistikler. Tabloda görülen "N" değeri gruplar için ait denek sayısını, "X" diğer verilere ait ortalmaları ve "Ss" ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10.00	10.4000	10.16749
Kafein 2mg/Kg	7.00	19.2857	10.91962
Zeatin 2.5mg/Kg	8.00	15.6250	13.00481
Zeatin 10mg/Kg	6.00	14.8333	8.63520

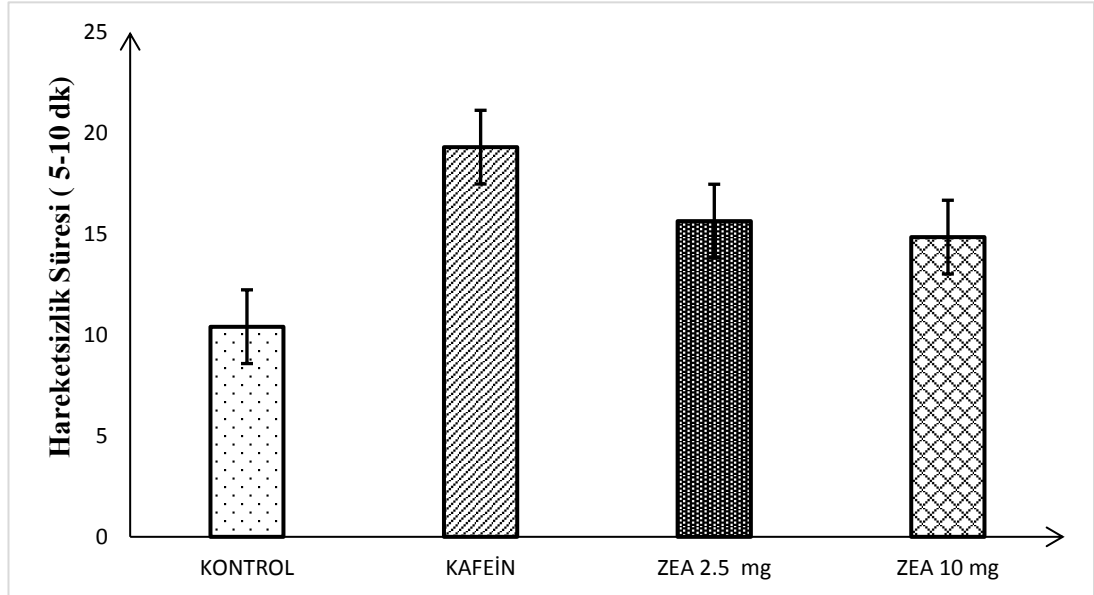
Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 35’de yer almaktadır.

Tablo 35. Hareketsizliğin (5-10 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	338.818	3	112.939	0.952	0.429
Gruplar İçi	3202.537	27	118.612		
Toplam	3541.355	30			

Tablo 35. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 5-10 dk süre içerisinde hareketsizliğin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulunamamıştır. ($F_{(3-27)}=0.952$, $p<0,05$).

Şekil 17. 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareketsizlik süresi gruplar arasındaki değişimi.Hareketsizlik süresi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir



5.4.2.4. Hareketlilik

5-10 dk süre içerisinde hareketlilik ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi analizi yapılmıştır. Tablo 36’da analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 36.Hareketlilik (5-10 dk) gruplara ilişkin istatistikler. Tabloda görülen “N” değeri gruplara ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalamaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10.00	7.5000	8.99691
Kafein 2mg/Kg	7.00	13.7143	11.62919
Zeatin 2.5mg/Kg	8.00	14.6250	13.00481
Zeatin 10mg/Kg	6.00	13.8333	8.63520
Toplam	31.00	11.9677	10.63793

Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 37’de yer almaktadır.

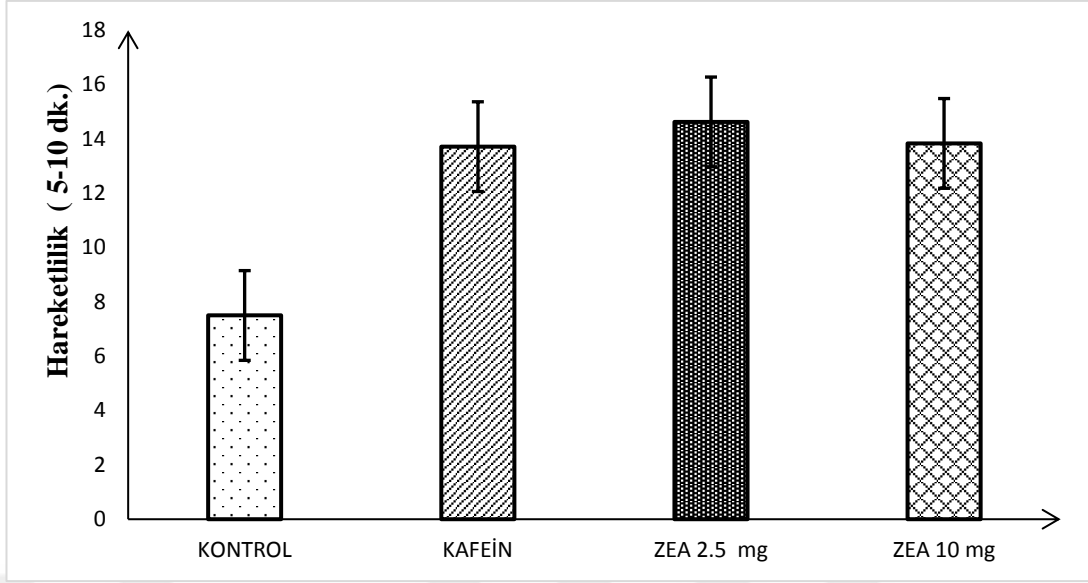
Tablo 37. Hareketliliğin (5-10 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	298.331	3	99.444	0.867	0.470
Gruplar İçi	3096.637	27	114.690		
Toplam	3394.968	30			

Tablo 37. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 5-10 dk süre içerisinde hareketliliğin gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($F_{(3-27)}=0.867$, $p<0,05$).

Tablo 37’deki analize ilişkin bulgulara ait grafik Şekil 18’de gösterilmiştir.

Şekil 18. 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketlilik süresinin gruplar arasındaki değişimi. Hareketlilik süresi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.2.5. Yer Değiştirme

5-10 dk süre içerisinde yer değiştirme ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır. Tablo 38’de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

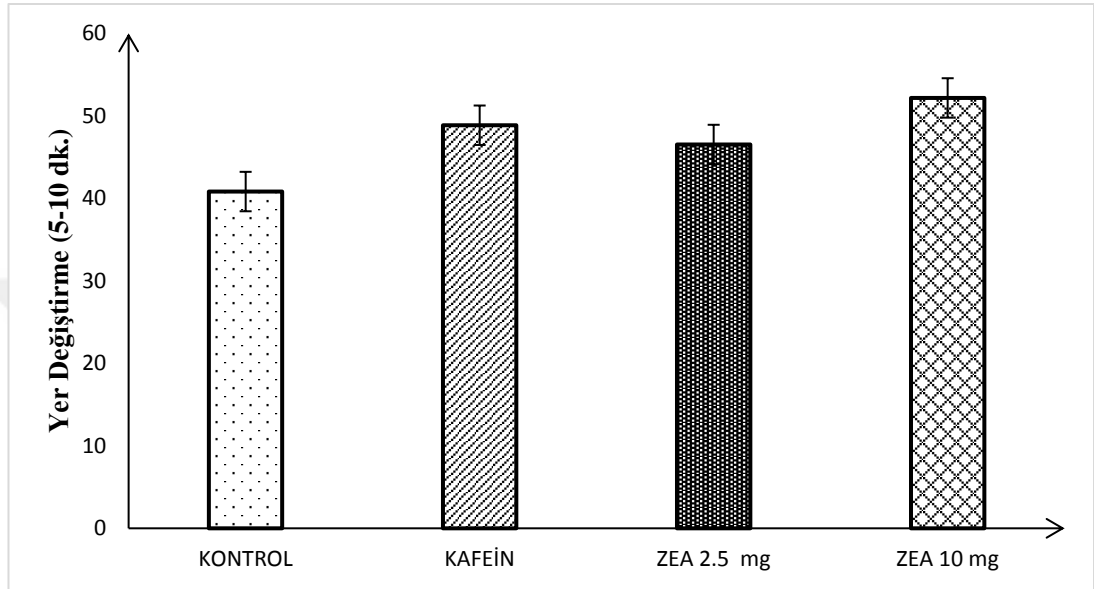
Tablo 38. Yer değiştirme’nin (5-10 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskal Wallis- H testi. Tabloda “N” gruptaki denek sayısını, “sd” örneklem büyüklüğünü, “ χ^2 ”ki kare değerini, “p” ise anlamlılık değerini ifade etmektedir.

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	χ^2	p
Kontrol	10	14.30			
Kafein 2mg/kg	7	15.79			
Zeatin 2.5mg/kg	8	15.63	3	1.300	0.72
Zeatin 10mg/kg	6	19.58			
Toplam	31				

Tablo 38. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 5-10 dk süre içerisinde yer değiştirme ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 (3) = 1.300, p > .05$).

Tablo 38'deki analize ilişkin bulgulara ait grafik Şekil 19'da gösterilmiştir.

Şekil 19. 5-10 dk arası lokomotor aktivite testinde yer değiştirmenin gruplar arasındaki değişimi. Yer değiştirme ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.3. Zeatin ve Kafeinin Lokomotor Aktivite (10-15 dk) Ölçümüne Bağlı Analizler

5.4.3.1. Toplam Hareket Mesafesi

10-15 dk süre içerisinde toplam hareket mesafesi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 39'da analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 39. Toplam hareket mesafesi (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikler. Tabloda görülen "N" değeri gruplar için denek sayısını, "X" diğer verilere ait ortalmaları ve "Ss" ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	229.00	142.74
Kafein 2mg/Kg	7	280.61	221.80
Zeatin 2.5mg/Kg	8	247.43	151.77
Zeatin 10mg/Kg	6	204.83	143.00
Toplam	31	240.73	159.44

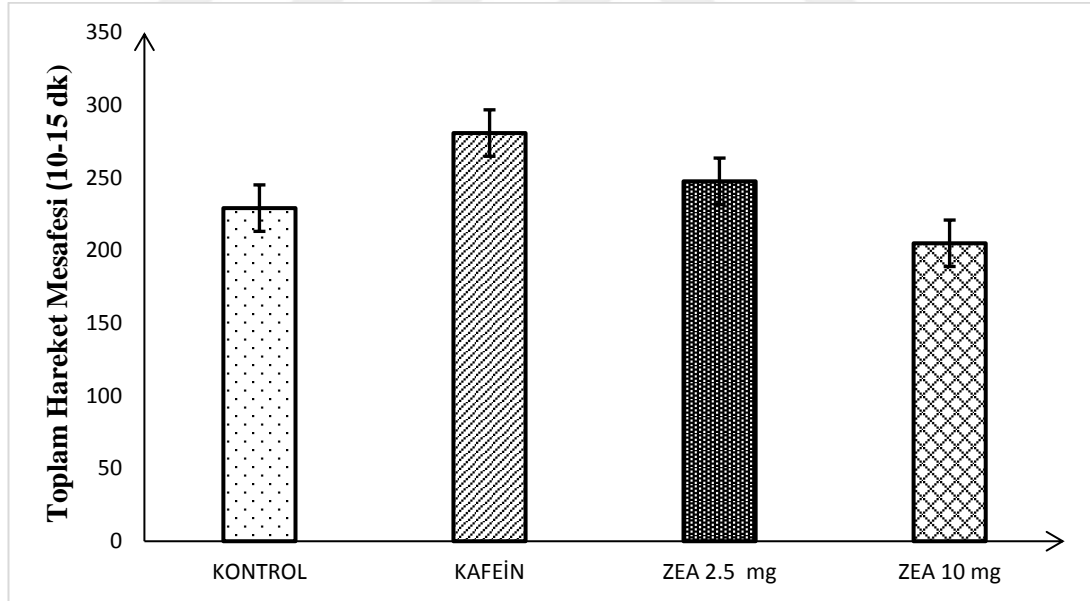
Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 40'da yer almaktadır.

Tablo 40. Toplam hareket mesafesi'nin (10-15 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyan analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	20605.759	3	6868.586	.250	.861
Gruplar İçi	742015.542	27	27482.057		
Toplam	762621.301	30			

Tablo 40. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 10-15 dk süre içerisinde toplam hareket mesafesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($F_{(3-27)}=0.250$, $p>0.05$).

Şekil 20. 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde toplam hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi. Toplam hareket mesafesi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.3.2. Maksimum Hareket Mesafesi

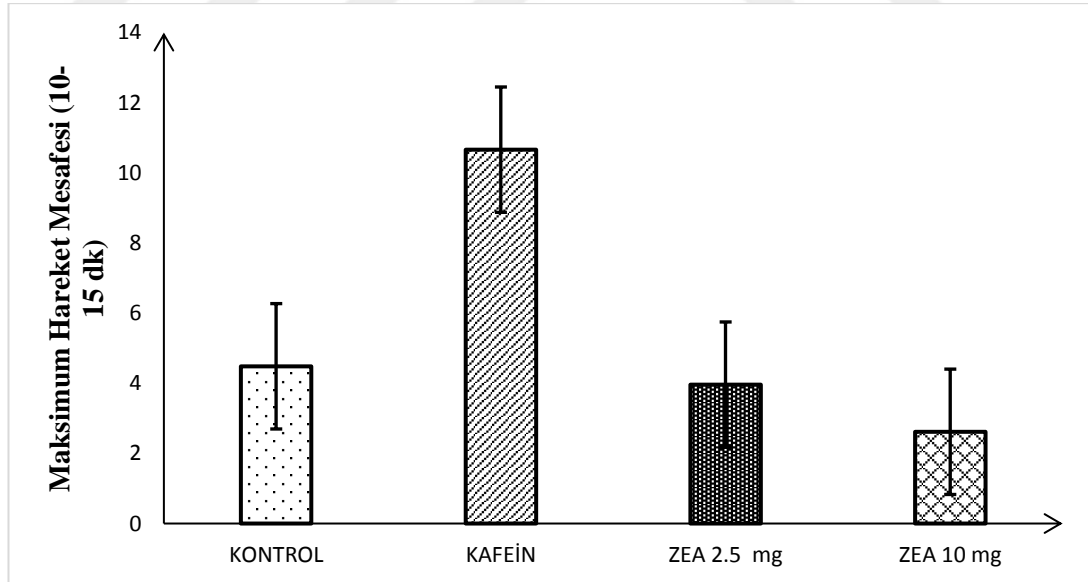
10-15 dk süre içerisinde maksimum hareket mesafesi ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis-H testi analizi yapılmıştır. Tablo 41'de analize ilişkin istatistikler yer almaktadır.

Tablo 41. Maksimum hareket mesafesi'nin (10-15 dk) sıra ortalama puanlarına göre Kruskal Wallis-H testi. Tabloda “N” gruptaki denek sayısını, “sd” örneklem büyüklüğünü, “ χ^2 ”ki kare değerini, “p” ise anlamlılık değerini ifade etmektedir.

Gruplar	N	Sıra Ortalaması	sd	χ^2	p
Kontrol	10	15.95			
Kafein 2mg/kg	7	22.00			
Zeatin 2.5mg/kg	8	15.06	3	5.467	0.14
Zeatin 10mg/kg	6	10.33			
Toplam	31				

Tablo 41. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 10-15 dk süre içerisinde maksimum hareket mesafesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 (3) = 5.467, p > .05$). Tablo 41’deki Analize ilişkin grafik Şekil 21’de gösterilmiştir.

Şekil 21. 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde maksimum hareket mesafesinin gruplar arasındaki değişimi. Maksimum hareket mesafesi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p < 0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.3.3.Hareketsizlik Süresi

10-15 dk süre içerisinde hareketsizlik ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 42’de analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 42. Hareketsizlik (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikler. Tabloda görülen “N” değeri gruplarak ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalamaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	8.5000	8.05881
Kafein 2mg/Kg	7	15.0000	10.77033
Zeatin 2.5mg/Kg	8	11.0000	8.73417
Zeatin 10mg/Kg	6	5.1667	5.34478
Toplam	31	9.9677	8.76160

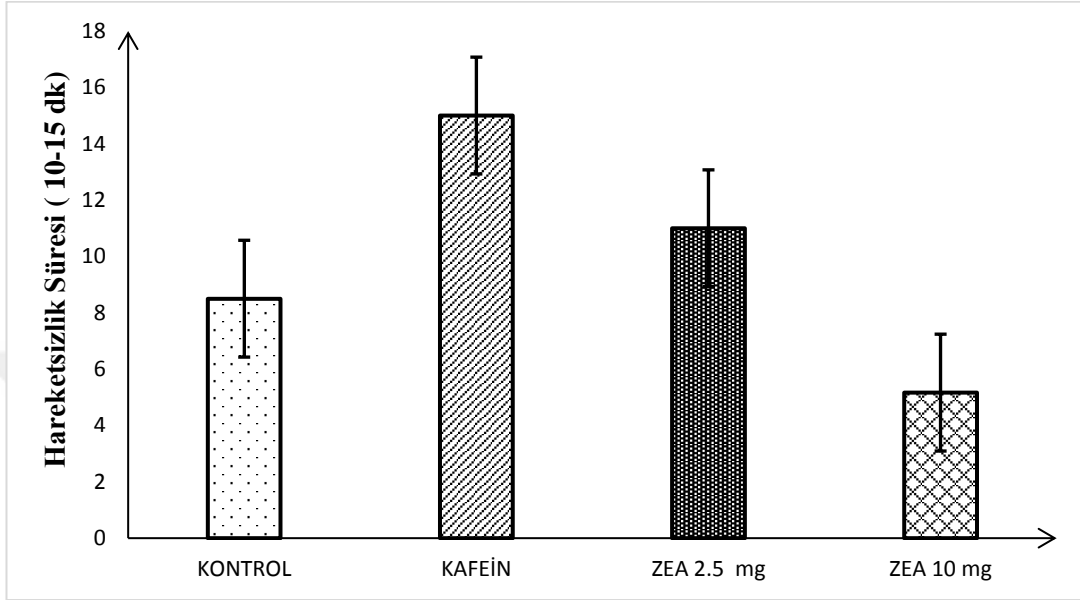
Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 43’de yer almaktadır.

Tablo 43.Hareketsizliğin (10-15 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyan analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	345.634	3	115.211	1.589	0.215
Gruplar İçi	1957.333	27	72.494		
Toplam	2302.968	30			

Tablo 43. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 10-15 dk süre içerisinde hareketsizlik ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($F_{(3-27)}=1.589$, $p>0.05$).

Şekil 22. 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketsizlik süresinin gruplar arasındaki değişimi.Hareketsizlik süresi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamli olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.3.4. Hareketlilik

10-15 dk süre içerisinde hareketlilik ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 44’de analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 44. Hareketlilik (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikler. Tabloda görülen “N” değeri gruplar için denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalmaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10	6.0000	7.27247
Kafein 2mg/Kg	7	10.1429	10.91526
Zeatin 2.5mg/Kg	8	9.7500	8.49790
Zeatin 10mg/Kg	6	4.1667	5.34478
Toplam	31	7.5484	8.20097

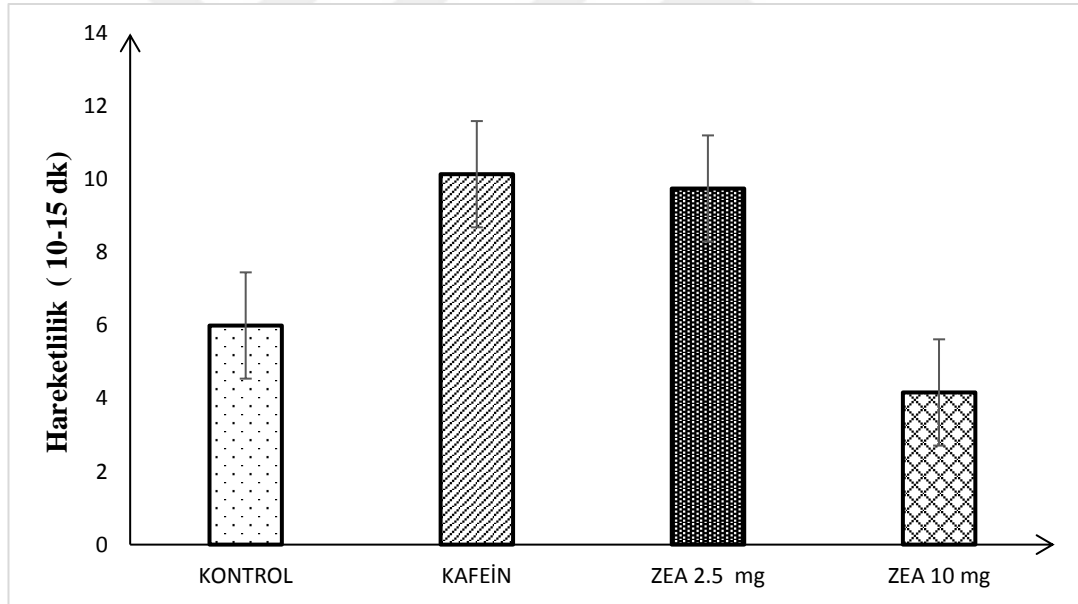
Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 45’de yer almaktadır.

Tablo 45.Hareketlilik (10-15 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyan analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	178.487	3	59.496	0.873	0.467
Gruplar İçi	1839.190	27	68.118		
Toplam	2017.677	30			

Tablo 45. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 10-15 dk süre içerisinde hareketlilik ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($F_{(3-27)}=0.873$, $p>0.05$).

Şekil 23. 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde hareketlilik süresinin gruplar arasındaki değişimi. Hareketsizlik süresi ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



5.4.3.5.Yer Değiştirme

10-15 dk süre içerisinde yer değiştirme ile gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) analizi yapılmıştır. Tablo 46’da analize ilişkin betimsel istatistikler yer almaktadır.

Tablo 46.Yer değiştirme’nin (10-15 dk) gruplara ilişkin istatistikleri. Tabloda görülen “N” değeri gruplar ait denek sayısını, “X” diğer verilere ait ortalamaları ve “Ss” ise standart sapmayı ifade etmektedir.

Gruplar	N	X	Ss
Kontrol	10.00	24.98	23.16
Kafein 2mg/Kg	7.00	36.00	37.18
Zeatin 2.5mg/Kg	8.00	37.37	26.70
Zeatin 10mg/Kg	6.00	22.76	20.15
Toplam	31.00	30.25	26.84

Anova analizine ilişkin bulgular da Tablo 47’de yer almaktadır.

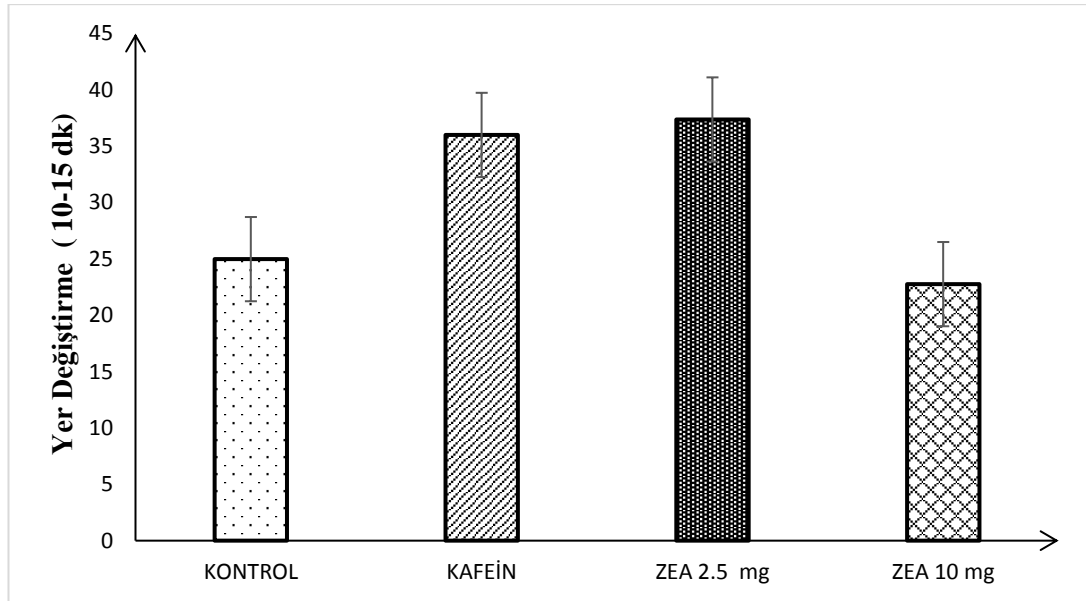
Tablo 47. Yer değiştirme’nin (10-15 dk) gruplara ilişkin tek yönlü varyans analizi ANOVA.

	Karelerin Toplamı	df	Kare Ortalamaları	f	p
Gruplar Arası	1144.670	3	381.557	.501	0.685
Gruplar İçi	19025.542	27	761.022		
Toplam	20170.212	30			

Tablo 47. incelendiğinde lokomotor aktivite ölçümüne bağlı olarak 10-15 dk süre içerisinde yer değiştirme ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($F_{(3,27)}=0.501$, $p>0.05$).

şekil 24. 10-15 dk arası lokomotor aktivite testinde yer değiştirmenin gruplar arasındaki değişimi.

Yer değiştirme ölçümü için bulgular grafikte verilmiştir. Hata ubukları standart hatayı göstermektedir. * $p<0.05$. Anlamlı olarak farklılık gösteren gruplar çizgiyle gösterilmiştir.



6. TARTIŞMA

Antidepresan ilaç tedavisi çoğunlukla depresyonunun monoamin hipotezine dayanır. Bu hipoteze göre beyindeki monoamin seviyesi depresyonda azalmaktadır (Hirschfeld vd., 2000). Tedaviyle bu seviyenin normal seviyeye getirilmesine çalışılmaktadır (Lopez- Munoz F. vd.; 2007).Ancak, atidepresan kullanımı birçok olumsuz yan etkiye de neden olabilmektedir (Yildiz A.vd.,2002). Depresif belirti gösteren kişilerin antidepresanların olumsuz yan etkileri dolayısıyla daha kötüye gidebileceği ve depresyonun daha ağır bir şekilde, olumsuz yan etkilerden dolayı tetiklenebileceği bilinmektedir (Ghamei SN. vd; 2013). Depresyonun mevcut tedavisine uzun süreli yanıt, dirençli hastaların varlığı, uzun süreli ilaç kullanımı sırasında yan etkiler veya tedavinin sona ermesi sebebiyle yeni tedaviler için çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Çalışmamız bu nedenle depresyon tedavisinde kullanım potansiyeli olan ve purinerjik sistemi hedef alan zeatine odaklanmıştır.

Bu araştırmanın amacı, erkek sıçanlarda oluşturulan depresyon benzeri modellerde sitokinler sınıfına dahil ve adenin türevi olan zeatinin etkisinin incelenmesidir. Zeatinle ilgili yapılan çalışmalarda purinerjik sistemde adenosin A2A reseptörü agonisti olduğu gösterilmiştir ve A2A reseptörleri beyinde dopaminerjik D2 ile glutamerjik NMDA reseptörleriyle sistematik ilişki halindedir (Lopes vd.,2002; Morchi vd.,2002;Ciruela vd.,2006). Bu da, A2A reseptörlerini duygudurum oluşumu ve düzenlenmesinde önemli bir faktör haline getirmektedir. Depresyonun dopaminerjik sistemle, ödül ve ceza merkezi olmasından dolayı olan ilişkisi ve A2A reseptörleri ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, zeatinin bu sistemler üzerinde etkili olacağı düşünülebilir.

Klasik antidepresanların, adenosinle indüklenmiş ZYT’de hareketsizliği azalttığı gözlenmiştir (Kulkarni ve Mehta,1985). Buna ek olarak,adenosin A2A reseptörü antagonistlerinin ZYT’de antidepresan aktivite gösterdiği bulunmuştur (Yacoubi vd., 2001).Ayrıca, adenosin uygulamasının farelerde A2A ve A1 reseptörlerini etkileyerek antidepresan etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Tüm bu çalışmalar dikkate alınarak, adenosinin doza bağlı olarak antidepresan aktiviteye sahip olabileceği sonucu çıkarılabilir. (Kaster vd.,2004)

Depresyonun dopaminerjik sistemle olan ilişkisi, A2A reseptörlerinin bu sisteme olan etkisi ve trans-zeatin ribozidin bir adenozin A2A reseptörü agonisti olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda zeatinin doğrudan veya dolaylı olarak depresyonla ilişkisi olacağı düşünülebilir. Literatürde, zeatinin depresyon üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalara rastlanılmamıştır. Konu ile ilgili literatür eksikliği bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir ve çalışmamızın literatürde ilk olması bu anlamda önem kazanmıştır.

Depresyon ve adenozin A2A reseptörleri arasındaki ilişki, adenozin ve analoglarının farelerde depresif semptomları göstererek Zorunlu Yüzme Testinde (ZYT) hareketsizliğe neden olmasıyla bulunmuştur (Minor vd.,1994; Woodson vd., 1998; Hunter vd.,2003). Ayrıca adenozin A2A reseptörü antagonistlerinin ZYT’de antidepresan etki gösterdiği de bulunmuştur (Yacobi vd.,2001). ZYT çalışmamızda da geçerli bir sıçan depresyon-benzeri davranış modeli oluşturması nedeniyle tercih edilmiştir. ZYT’nin ilk aşaması olarak, sıçanlarda öğrenilmiş çaresizliği indüklemek için 15 dk. süren ZYT habitüasyonu uygulanmıştır. Habitüasyondan 24 saat sonra ise uygulanan kimyasalın intraperitoneal enjeksiyonu maddenin emilimini sağlamak için testten 30 dk. önce yapılmıştır ve sıçanlar 5 dk süren ZYT testine sokulmuştur.

Lokomotor Aktivite Ölçümü sıçanların duygudurumundaki değişiklikleri tespit etmek için en çok kullanılan testtir (Candland DK.- 1969; Phillips KM.-1982). Spontan lokomotor aktivitelerin ve sedasyonun tespitinde kullanılan bir test olmasından dolayı çalışmamızda bu testi kullandık .Kaygı ve duygu duruma bağlı olarak gelişen endişe,korku gibi duyguların lokomotor aktivite tespitinde kullanılmaktadır. (Prut I. vd.- 2003 ; Lieben CKJ vd.– 2004). Çalışmamızda ZYT’den bir hafta sonra enjeksiyon tekrar edilmiş ve enjeksiyondan 30 dk. sonra Lokomotor Aktivite Ölçümü yapılmıştır. Lokomotor aktivite ölçümleri uygulanan kimyasalların motor aktivitedeki etkisini göstermesi açısından deneysel planda önemli bir noktadır. Lokomotor ölçümü ZYT’de sonuçlandırmış olduğumuz antidepresan etkinin teste has olup olmadığını tespit etmemiz açısından önem arz etmektedir. Eğer ZYT testi sonucunda bir anlamlı farklılık bulurken, lokomotor aktivitede bir anlamlı farklılık görmezsek bu durum ZYT testindeki farklılıkların motor aktivite değişimleri ile ilgili olmadıklarını göstermektedir. Nitekim çalışmamızda da lokomotor aktivite ölçümü kullanım amacımızla örtüşmüştür : Zeatin

uygulanmasında ZYT’de görülen farklılıklara rağmen, lokomotor aktivitede bir farklılık bulunamamış ve ZYT’den elde edilen sonuçların sadece bu testin ölçtüğü depresyon-benzeri davranışla ilgili olduğu sonucu edinilmiştir. Hayvanların kısa aralıklarla teste sokulması strese girme ihtimallerini arttırabileceği ve bunun da testi etkileyebileceği düşünülerek lokomotor aktivite uygulaması ZYT uygulamasından 1 hafta sonra yapılmıştır.

İndüklenmiş stres modeli kullanıldığında, kafeinin A2A reseptörleri üzerinden aktivite göstererek hipokampal bölgedeki serotonin düzeylerini düşürdüğü (Yamato vd., 2002) ve hipokampustaki etki devrelerinde serotonin etkinliğini azalttığı göstermiştir (McEwen vd., 1997,2002). A1 ve A2A antagonisti olan kafeinin doza bağlı olarak duygudurum üzerinde etkide bulunuyor olmasında zeatinin farklı formlarının depresyon ile ilişkilendirme ihtimalini güçlendirmiştir. Bu ihtimalin güçlenmesindeki temel etken de trans-zeatin ribozidin bir adenozin A2A reseptörü agonisti olmasıdır. Bu durum göz önüne alındığında zeatin formlarının dolaylı veya doğrudan depresyon üzerindeki etkisini görebilmek için farklı hayvan gruplarına ZYT protokolü aynen uygulanmış ve 2 mg/kg kafein enjeksiyonu uygulanarak karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda erkek sıçanların zorunlu yüzme testi ve lokomotor aktivite ölçüm sonuçları değerlendirilmiştir. ZYT’de donma davranışında, kafein grubuna göre zeatin 2.5 mg/kg grubunda artış görülürken, zeatin 2.5 mg/ kg’a kıyasla zeatin 10 mg/kg’ da düşüş saptanmıştır. Kontrol grubuna göre ise istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tırmanma hareketinde ise, kontrol grubuna göre zeatin 10 mg/kg grubunda istatikselsel olarak anlamlı artış saptanmıştır ve tekrar dozlar arasında; yani zeatin 2.5 mg/kg grubuna göre zeatin 10 mg/kg’da olumlu yönde anlamlı farklılık bulunmuştur.

ZYT’de donma ve tırmanma davranışı motor bozukluklardan kaynaklanmayan fiziksel davranışlardır. İnsanlarda depresyonda kullanılan bir çok antidepresan ilacın ikinci yüzme testine sokulan hayvanların donma davranışını azalttığı görülmüştür (Detke vd.,1995; Lucki 1997). Çalışmamızda, tırmanma davranışında 10 mg/kg’daki anlamlı artışın motor aktivite değişiminden kaynaklanıp kaynaklanmadığının değerlendirilmesi için lokomotor aktivite ölçümlerini incelenmiştir. Locomotor aktivite testinde zeatin gruplarının hiçbiri kontrole göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bundan dolayı ZYT’de görülen donma hareketinde dozlar arasındaki farklılık ve tırmanma hareketinde

kontrol grubu ve dozlar arasındaki anlamlı farklılık ZYT parametrelerine has etkiler olup, lokomotor aktivitedeki değişikliklerden kaynaklanmadığı görülmüştür.

Kafein beyindeki dopamin seviyesini arttırmasından dolayı genel olarak lokomotor aktiviteyi arttırması beklenebilir (Samaha vd., 2007) .Lokomotor aktivitede ilk 5 dakikadaki Maksimum Hareket Mesafesi ve 5-10 dk. arasındaki Maksimum Hareket Mesafesi üzerinde kafeinin etkisine baktığımızda, zeatin 2.5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında hem kontrol grubuna göre hem de kendi aralarında anlamlı farklılık görülmüştür. A1 ve A2A antagonisti olan kafeinin doza bağlı olarak duygudurum üzerinde etkide bulunuyor olmasında zeatinin farklı formlarının depresyon ile ilişkilendirme ihtimalini güçlendirmiş olduğu bilinmektedir (Yamato vd.,2002). Bu açıdan kıyasladığımızda da kafeine ilişkin tahminimizle; çalışmamızın sonuçlarında kafein ve zeatin benzer etki gösterdiği görülmüş ve çalışmamız, beklentimizle örtüşmüştür.

Zeatinin depresyona girmiş hayvanlar üzerinde doğrudan veya dolaylı ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu alanda yapılan ilk çalışma olması özgün değerini oldukça arttırmaktadır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Zeatinin doza bağlı etkisi olduğu bulunmuştur.Daha yüksek dozların uygulanması ile çalışmaya devam edilebilir.
- Kafeinin zeatin benzeri etki gösterdiği bulunmuştur.
- Tırmanma hareketinde kontrole göre anlamlı bir farklılık bulunurken donma hareketinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi, grup içinde hayvanlara ait donma sürelerinin, grubun ortalama süresine göre çok farklı dağılması olabilir. Denek sayısı arttırılarak çalışılabilir veya daha yüksek dozlar uygulanarak donma hareketinde değişiklik olup olmadığı araştırılabilir.

8.ETİK KURUL ONAYI

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Ü.Ü- HADYEK)

Sayı: 2018-17

Konu: Ü.Ü-HADYEK

25. kurul toplantısı

01.06.2018

Sayın Deniz Oğur

“Zeatin izomerlerinin erkek sıçanlarda antidepresan etkisinin incelenmesi” adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
MDBF / Dekan / Moleküler Biyoloji ve Genetik - Bölüm Başkanı

Prof Dr. Muhsin KONUK
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce)
/ Rektör Yrd.-Fen Bilimleri Enstitüsü Md., Sos.Bil. Ens. Md V

Burcu ÇEVRELİ
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yrd. Doç.Dr. Emel Serdaroğlu KAŞIKÇI
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

Doç.Dr. Mesut KARAHAN

SHMYO / Biyomedikal Cihaz Teknolojisi

Kanbolat
Fadime CANBOLAT
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Yelga İBADI
Araştırma Görevlisi
İTBF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa ALPER (Katılmadı)
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Akif GÜZTOKLUSU (Katılmadı)
Sivil Üye

9. KAYNAKLAR

- Allen, M., Qin, W., Moreau, F., Moffatt, B. 2002. "Adenine phosphoribosyltransferase isoforms of *Arabidopsis* and their potential contributions to adenine and cytokinin metabolism", *Physiologia Plantarum*, 115, 56–68.
- Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kaalipour A. Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine-dopamine interactions. *J Clin Pharm Ther* 2000;25: 131-137.
- Bartrina, I., Otto, E., Strnad, M., Werner, T., Schmülling, T. 2011. "Cytokinin regulates the activity of reproductive meristems, flower organ size, ovule formation, and thus seed yield in *Arabidopsis thaliana*", *Plant Cell*, 23, 69–80.
- Bassil, N.V., Mok, D., Mok, M.C. 1993. "Partial purification of a cis-trans-isomerase of zeatin from immature seed of *Phaseolus vulgaris* L", *Plant Physiology*, 102, 867–872.
- Brundege, J.M., Dunwiddie, T.V. 1997. "Role of Adenosine as a Modulator of Synaptic Activity In The Central Nervous System", *Adv Pharmacol*, 39, 353-391.
- Candland DK. The open field; some comparative data. *Annals New York Academy of Sciences* 1969,159: 831- 851.
- Casati, S., Ottria, R., Baldoli, E., Lopez, E., Maier, J., Ciuffreda, P. 2011. "Effects of cytokinins, cytokinin ribosides and their analogs on the viability of normal and neoplastic human cells", *Anticancer Research*, 31, 3401-3406.
- Chen, J.F., Eltzhig, H.K., Fredholm, B.B. 2013. "Adenosine receptors as drug targets— what are the challenges?", *Nature Reviews Drug Discovery*, 12, 265–286.
- Choi, S.J., Jeong, C.H., Choi, S.G., Chun, J.Y., Kim, Y.J., Lee, J., Shin, D.H., Heo, H.J. 2009, "Zeatin prevents amyloid beta-induced neurotoxicity and scopolamine-induced cognitive deficits", *Journal of Medicinal Food*, 12(2), 271-277.
- Ciruela, F., Casadó, V., Rodrigues, R.J., Luján, R., Burgueño, J., Canals, M., Borycz, J., Rebola, N., Goldberg, S.R., Mallol, J., Cortés, A., Canela, EI, López-Giménez, J.F., Milligan, G., Lluís, C., Cunha, R.A., Ferré, S., Franco, R. 2006. "Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers", *Journal of Neuroscience*, 26, 2080–2087.
- Cryan, J.F., Markou, A., Lucki, I. 2002. "Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs", *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238-245.

Detke, M.J., Lucki, I. 1995. "Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth", *Behavioral Brain Research*, 73, 43–46.

Deckert, J. 1998. "The Adenosine A (2A): Receptor Knockout Mouse: A Model For Anxiety". *Int J Neuropsychopharmacol*, 1, 187-190.

Dolezal, K., Popa, I., Krystof, V., Spichal, L., Fojtikova, M., Holub, J., Lenobel, R., Schmülling, T., Strnad, M. 2006. "Preparation and biological activity of 6-benzylaminopurine derivatives in plants and human cancer cells", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(3), 875-884.

El Yacobui, M., Levent, C., Parmentier, M. 2000. "The Anxiogenic-Like Effect Of Caffeine In Two Experimental Procedures Measuring Anxiety In The Mouse Is Not Shared By Selective A (2A): Adenosine Receptor Antagonists. *Psychopharmacology*", 148,153-163.

Ferre, S. 2008. "An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine", *Journal of Chemistry*, 105, 1067-1079.

Ferre, S., von Euler, G., Johansson, B., Fredholm, B.B., Fuxe, K. 1991. "Stimulation of high-affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88, 7238–7241.

Fredholm, B.B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., Zvartau, E.E. 1999. "Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use", *Pharmacological Reviews*, 51, 83–133.

Fredholm, B.B., Yang, J., Wang, Y. 2016. "Low, but not high, dose caffeine is a readily available probe for adenosine actions", *Molecular Aspects of Medicine*, pii: S0098-2997(16)30080-2.

Ghaemi SN, Vohringer PA, WhithamEA. Antidepressants from a public health perspective: reexamining effectiveness, suicide and carcinogenicity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127:2, 89-93, 2013.

Gajdosová, S., Spíchal, L., Kamínek, M., Hoyerová, K., Novák, O., Dobrev, P.I., Galuszka, P., Klíma, P., Gaudinová, A., Zizková, E., Hanus, J., Dancák, M., Trávníček, B., Pesek, B., Krupicka, M., Vanková, R., Strnad, M., Motyka, V. 2011. "Distribution, biological activities, metabolism, and the conceivable function of cis-zeatin-type cytokinins in plants", *Journal of Experimental Botany*, 62, 2827–2840.

Havlíček, L., Hanus, J., Vesely, J., Leclerc, S., Meijer, L., Shaw, G., Strnad, M. 1997. "Cytokinin-derived cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis and cdc2 inhibitory activity of olomoucine and related compounds", *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(4), 408-412.

Heo, H.J., Hong, S.C., Cho, H.Y., Hong, B., Kim, H.K., Kim, E.K., Shin, D.H. 2002. "Inhibitory effect of zeatin, isolated from *Fiatoua villosa*, on acetylcholinesterase activity from PC12 cells", *Molecules and Cells*, 13(1), 113-117.

Hunter, A.M., Balleine, B.W., Minor, T.R. 2003. "Helplessness and escape performance: glutamate-adenosine interactions in the frontal cortex", *Behavioral Neuroscience*, 117, 123-135.

Jayabaskaran, C., Senapathy, P., Jacob, T. 1981. "Cytokinin binding proteins from mammalian sera", *Journal of Biosciences*, 3, 269-274.

Ji, C., Yang, Y., Yang, B., Xia, J., Sun, W., Su, Z., Yu, L., Shan, S., He, S., Cheng, L., Wan, Y., Bi, Z. 2010. "Trans-Zeatin attenuates ultraviolet induced down-regulation of aquaporin-3 in cultured human skin keratinocytes", *International Journal of Molecular Medicine*, 26(2), 257-263.

Kaelber, C.T., Moul D.E & Farmer, M.E (1995). Epidemiology of depression. In E. E. Beckham & W.R Leber (Eds.), *Handbook of depression* (2nd ed., pp. 3-35).

Kakimoto, T. 2001. "Identification of plant cytokinin biosynthetic enzymes as dimethylallyl diphosphate: ATP/ADP isopentenyltransferase", *Plant Cell Physiology*, 42, 677-685.

Kaster, M.P., Rosa, A.O., Rosso, M.M., Goulart, E.C., Santos, A.R., Rodrigues, A.L. 2004. "Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors", *Neuroscience Letters*, 355(1-2), 21-4.

Kim, M.J., Choi, S.J., Lim, S.T., Kim, H.K., Kim, Y.J., Yoon, H.G., Shin, D.H. 2008. "Zeatin supplement improves scopolamine-induced memory impairment in mice", *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 72(2), 577-581.

King B., F., Townsend-Nicholson, A. 2003. "Nucleotide and Nucleoside Receptors", *Tocris Reviews*, No. 23.

Kudlacek, O., Just, H., Korkhov, V.M., Vartian, N., Klinger, M., Pankevych, H., Yang, Q., Nanoff, C., Freissmuth, M., Boehm, S. 2003. "The human D2 dopamine receptor synergizes with the A2A adenosine receptor to stimulate adenylyl cyclase in PC12 cells", *Neuropsychopharmacology*, 28, 1317-1327.

Kudo, T., Kiba, T., Sakakibara, H. 2010. "Metabolism and Long-distance Translocation of Cytokinins", *Journal of Integrative Plant Biology*, 52(1), 53-60.

Kudo, T., Makita, N., Kojima, M., Tokunaga, H., Sakakibara, H. 2012. "Cytokinin activity of cis-zeatin and phenotypic alterations induced by overexpression of

putative cis-zeatin-O-glucosyltransferase in rice”, American Society of Plant Biologists, 160(1), 319-331.

Kulkarni, S.K., Mehta, A.K. 1985. “Purine nucleoside--mediated immobility in mice: reversal by antidepressants”, *Psychopharmacology*, 85(4), 460-300.

Kurakawa, T., Ueda, N., Maekawa, M., Kobayashi, K., Kojima, M., Nagato, Y., Sakakibara, H., Kyojuka, J. 2007. “Direct control of shoot meristem activity by a cytokinin-activating enzyme”, *Nature*, 445, 652–655.

Lappas, C.M. 2015. “The plant hormone zeatin riboside inhibits T lymphocyte activity via adenosine A2A receptor activation”, *Cellular and Molecular Immunology*, 12(1), 107-112.

Lee, Y.C., Yang, Y.C., Huang, C.L., Kuo, T.Y., Lin, J.H., Yang, D.M., Huang, N.K. 2012. “When cytokinin, a plant hormone, meets the adenosine A2A receptor: A novel neuroprotectant and lead for treating neurodegenerative disorders?”, *PLoS One*, 7(6), e38865.

Lieben CKJ, Ooursouw K, Deutz NEP, Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behavioural Brain Research* 2004,151:53-64.

Lopes, L.V., Cunha, R.A., Kull, B., Fredholm, B.B., Ribeiro, J.A. 2002. “Adenosine A2A receptor facilitation of hippocampal synaptic transmission is dependent on tonic A1 receptor inhibition”, *Neuroscience*, 112, 319–329.

Lopez- Munoz F. Half a Century of Antidepressant Drugs. On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics and Tetracyclics. Part 1: Monoamine Oxidase Inhibitors. *Journal of clinical Psychopharmacology*, Volume 27, Number 6, December 2007,555-559.

Lucki, I. 1997. “The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs”, *Behavioral Pharmacology*, 8, 523–532.

Marchi, M., Raiteri, L., Risso, F., Vallarino, A., Bonfanti, A., Monopoli, A., Ongini, E., Raiteri, M. 2002. “Effects of adenosine A1 and A2A receptor activation on the evoked release of glutamate from rat cerebrocortical synaptosomes”, *British Journal of Pharmacology*, 136, 434–440.

Mazzotti, D.R., Guindalini, C., Pellegrino, R., Barrueco, K.F., Santos-Silva, R., Bittencourt, L.R., Tufik, S. 2011. “Effects of the adenosine deaminase polymorphism and caffeine intake on sleep parameters in a large population sample”, *Sleep*, 34, 399-402.

McEwen, B.S., Conrad, C.D., Kuroda, Y., Frankfurt, M., Magarinos, A.M., McKittrick, C. 1997. "Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences", *European Neuropsychopharmacology*, 7(3), 323–328.

McEwen, B.S., Magarinos, A.M., Reagan, L.P. 2002. "Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets", *European Psychiatry*, 17(3), 318–330.

Minor, T.R., Winslow, J.L., Chang, W.C. 1994. "Stress and adenosine: II. Adenosine analogs mimic the effect of inescapable shock on shuttle-escape performance in rats", *Behavioral Neuroscience*, 108, 265–276.

Miyawaki, K., Tarkowski, P., Matsumoto-Kitano, M., Kato, T., Sato, S., Tarkowska, D., Tabata, S., Sandberg, G., Kakimoto, T. 2006. "Roles of *Arabidopsis* ATP/ADP isopentenyltransferases and tRNA isopentenyltransferases in cytokinin biosynthesis", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103, 16598–16603.

Mok, D.W.S., Mok, M.C. 2001. "Cytokinin metabolism and action", *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 52, 89–118.

Phillips KM. Effects of yime and administration of ethanol open field behavior in hamsters. *Psychology & Behavior* 1982,29: 785-787.

Porsolt, R.D., Bertin, A., Jalfre, M. 1997b. "Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants", *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 229, 327–336.

Porsolt, R.D., Pichon, M.L., Jalfre, M. 1997a. "Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments", *Nature*, 266, 730–732.

Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 2003, 463:3-33.

Rattan, S., Sodagam, L. 2005. "Gerontomodulatory and youth-reserving effects of zeatin on human skin fibroblasts undergoing aging in vitro", *Rejuvenation Research*, 8(1), 46-57.

Soliman, A.M., Fathalla, A.M., Moustafa, A.A. 2016. "Dose-dependent neuroprotective effect of caffeine on a rotenone-induced rat model of parkinsonism: A histological study", *Neuroscience Letters*, 623, 63-70.

Sorimachi, T., Nowak, T.,S. 2004. "Pharmacological manipulations of ATPdependent potassium channels and adenosine A1 receptors do not impact hippocampal ischemic preconditioning in vivo: evidence in a highly quantitative gerbil model", *J Cereb Blood Flow Metab*, 24, 556-563.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. “2015 National Survey on Drug Use and Health / Table 8.58B/ Major Depressive Episode (MDE) in Past Year among Persons Aged 18 or Older, by Gender and Detailed Age Category: Percentages, 2014 and 2015”.

T.C. Sağlık Bakanlığı. “Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015/ Tablo 3.14. / Onbeş Yaş ve Üzeri Bireylerin Son 12 Ayda İçinde Geçirdiği Başlıca Hastalık/Sağlık Sorunlarının Cinsiyete Göre Dağılımı”.

Voller, J., Zatloukal, M., Lenobel, R., Doležal, R., Béréš, T., Kryštof, V., Spíchal, L., Niemann, P., Džubák, P., Hajdúch, M., Strnad, M. 2010. “Anticancer activity of natural cytokinins: A structure–activity relationship study”, *Phytochemistry*, 71(11–12), 1350-1359.

Walf, A.A., Frye, C.A. 2007. “The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents”, *Nature Protocols*, 2(2), 322-8.

Woodson, J.C., Minor, T.R., Job, R.F. 1998. “Inhibition of adenosine deaminase by erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine(EHNA) mimics the effect of inescapable shock on escape learning in rats”, *Behavioral Neuroscience*, 112, 399–409.

Yacoubi, M. E., Ledent, C., Parmentier, M., Bertorelli, R., Ongini, E., Costentin, J. and Vaugeois, J.-M. 2001. “Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice”, *British Journal of Pharmacology*, 134, 68–77.

Yamato, T., Yamasaki, S., Misumi, Y., Kino, M., Obata, T., Aomine, M. 2002. “Modulation of the stress response by coffee: an in vivo microdialysis study of hippocampal serotonin and dopamine levels in rat”, *Neuroscience Letters*, 332, 87–90.

Yang, B., Ji, C., Kang, J., Chen, W., Bi, Z., Wan, Y. 2009. “Trans-zeatin inhibits UVB-induced matrix metalloproteinase-1 expression via MAP kinase signaling in human skin fibroblasts”, *International Journal of Molecular Medicine*, 23(4), 555-560.

