



**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI SINIRBİLİMLERİ ANABİLİM DALI**

**KETAMİNİN ERİŞKİN DÖNEMDE STRESE MARUZ KALAN
SIÇANLARDA GÖRÜLEN DEPRESYON BENZERİ
DAVRANIŞLAR VE NÖRONAL MORFOLOJİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELİF POLAT ÇORUMLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. EMEL ULUPINAR**

2018



**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI SINIRBİLİMLERİ ANABİLİM DALI**

**KETAMİNİN ERİŞKİN DÖNEMDE STRESE MARUZ KALAN
SIÇANLARDA GÖRÜLEN DEPRESYON BENZERİ
DAVRANIŞLAR VE NÖRONAL MORFOLOJİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELİF POLAT ÇORUMLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. EMEL ULUPINAR**

2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Elif POLAT ÇORUMLU'nun Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "KETAMİNİN ERİŞKİN DÖNEMDE STRESE MARUZ KALAN SIÇANLARDA GÖRÜLEN DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞLAR VE NÖRONAL MORFOLOJİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

Tarih 25.05.2018

Üye : Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Üye : Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Üye : Doç. Dr. Özgür Devrim CAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 01.06.2018 tarih ve 1177/5801 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ
Enstitü Müdürü

Özet

Ketaminin Erişkin Dönemde Strese Maruz Kalan Sıçanlarda Görülen Depresyon Benzeri Davranışlar Ve Nöronal Morfoloji Üzerindeki Etkileri

Giriş ve Amaç:

Son yıllarda, özellikle tedaviye dirençli intihar eğilimli hastalarda, NMDA antagonisti ketamin subanestezik dozlarda antidepresan olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, kronik öngörülemez stres modelinde uygulanan ketamin tedavisinin davranışsal parametreler ve hipokampal nöronal plastisite üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç:

Günlük hayatta karşılaşılan stres maruziyetini en iyi taklit eden modellerden biri olan kronik öngörülemez stres modeli, dört hafta süreyle, günde bir kez uygulandı. Toplam 24 adet yetişkin erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan, her birinde altı adet olacak şekilde dört gruba ayrıldı: Kronik öngörülemez stres uygulandıktan sonra serum fizyolojik (SF) verilen S+SF grubu; stres uygulandıktan sonra 10mg/kg i.p. ketamin ile tedavi edilen S+Ketamin grubu; stres uygulanmadan SF verilen K+SF grubu ve stres uygulanmadan ketamin ile tedavi edilen K+Ketamin grubu. Davranışsal değişiklikler açık alan testi, şeker tercihi testi, zorlu yüzdürme testi ve modifiye grip testi ile değerlendirildi. Intrakardiyak perfüzyon sonrası disseke edilen dokulardan vibratom aracılığıyla alınan 200 µm kalınlığındaki kesitler Golgi-Cox yöntemi ile boyandı. Hipokampal piramidal nöronlardaki morfolojik değişiklikler dendrit uzunluğu, soma çapı, dikensi çıkıntı yoğunluğu ve tipolojileri karşılaştırılarak incelendi.

Bulgular:

Stres maruziyeti sonrasında SF verilen deney hayvanlarının adrenal ağırlıklarının vücut ağırlıklarına oranları K+SF grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde yüksek bulundu. Ancak uygulanan davranış testlerinin sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Stres grubundaki deney hayvanlarına ketamin tedavisi uygulandıktan sonra piramidal nöron çaplarında tedavi almayan stresli gruba oranla anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) artış tespit edildi. Dendritik uzunluklar hücre gövdesinin proksimalinde veya distalinde bulunmalarına göre farklı zonlara ayrılarak karşılaştırıldı. Proksimal zonda K+Ketamin grubunun dendritik uzunluklarının K+SF grubuna ($p < 0,05$) ve S+SF grubuna ($p < 0,01$) oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu; distal bölgede ise K+Ketamin grubundaki nöronların dendritik uzunluklarının S+Ketamin ve S+SF grubundakilere oranla daha yüksek olduğu tespit edildi.

($p < 0,05$). Dendritik uzunlukları en distal zona kadar uzanan nöronların K+Ketamin grubuna ait olduğu gözlemlendi. Dikensi çıkıntı tipolojisi incelendiğinde ise K+SF grubundaki mantarimsı çıkıntı yoğunluğunun hem S+SF hem de S+Ketamin gruplarına oranla anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç ve Öneriler:

Elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, uygulanan stres paradigmasının deney hayvanları üzerinde davranışa yansımayan, ancak morfolojik ve fizyolojik açıdan depresyon benzeri değişikliklere yol açan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Subanestezi dozda uygulanan ketamin tedavisi hipokampal piramidal nöronların soma çapları, dendritik uzunlukları ve dallanma paternleri üzerinde tedavi edici etkilere sahiptir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda ketaminin hipokampal nöronlardaki sinaptik plastisite kapasitesi üzerindeki etkilerinin moleküler düzeydeki çalışmalarla daha detaylı olarak aydınlatılması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ketamin, Hipokampus, Golgi-Cox boyama, Sholl analizi, Şeker Tercih Testi, Modifiye Grip Testi, Açık Alan Testi, Zorlu Yüzdürme Testi

Summary

Effects of ketamine on depressive-like behavior and neuronal morphology in adult rats exposed to stress

Introduction and Aim:

In recent years, the subanesthetic doses of NMDA antagonist ketamine has been used as an antidepressant agent, particularly in patients with suicidal tendencies and treatment-resistance. In this study, we aim to investigate effects of ketamine on behavioral parameters and morphological changes of pyramidal neurons in the hippocampus by using chronic unpredictable stress model.

Materials and Methods:

Chronic unpredictable stress model was used to mimic stress exposure of daily life. The stress paradigm was applied once a day for twenty-eight days. In total of 24 adult Sprague-Dawley male rats, divided into four groups: S+SF group, stressed group received serum physiologic (SF); S+Ketamine group stressed and treated with intraperitoneal 10mg/kg ketamine administration; K+SF group, control group received SF injection and K+Ketamine group, control group received ketamine treatment. Behavioral changes were evaluated by open field test, sugar preference test, forced swim test and modified grip test. After intracardiac perfusion, dissected specimens were sectioned by using vibratome at a thickness of 200 μm and stained with Golgi-Cox method. Morphological changes in the hippocampal pyramidal neurons were analyzed by comparing neuronal dendritic length, soma diameter, spine density and typology.

Results:

The ratio of adrenal weights to body weights of experimental animals given SF after stress exposure was significantly higher ($p < 0,05$) than that of K+SF group. However, no significant difference was observed among the groups in the results of the applied behavior tests. The pyramidal neuron diameters were increased in the stressed group after the treatment of ketamine compared to the stressed group who did not receive treatment ($p < 0,05$). Dendritic lengths were compared according to the proximal or distal zones determined by their distance to the cell body. In the proximal zone, dendritic length of K+Ketamine group was significantly higher than the those of K+SF ($p < 0,05$) and S+SF groups ($p < 0,01$). In the distal zone, dendritic length of the K+Ketamine group was significantly higher than the

those of S+Ketamine ($p < 0,05$) and S+SF groups ($p < 0,05$). It was also observed that neurons with dendritic lengths extending to the most distal zone were belong to the K+Ketamine group. Spine typology analysis was revealed that mushroom type spines were significantly higher in K+SF group than both of S+SF and S+Ketamine groups ($p < 0,05$).

Conclusion and Suggestions:

When the data obtained were evaluated together, it has been shown that the applied stress paradigm has effects that was not reflected on the behavior of experimental animals but lead to morphological and physiological changes like depression. Treatment with ketamine in subanesthetic doses has therapeutic effects on soma diameters, dendritic lengths and branching patterns of the hippocampal pyramidal neurons. In future studies, it is aimed to elucidate in detail the effects of ketamine on the synaptic plasticity capacity of hippocampal neurons with molecular studies.

Key Words: Ketamine, Hippocampus, Golgi-Cox staining, Sholl analysis, Sugar Preference Test, Modified Grip Test, Open Field Test, Forced Swim Test

İçindekiler

ÖZET	iii
SUMMARY	v
TABLO DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xiii
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	5
2.1- Majör Depresyon.....	5
2.1.1- HPA Aksı	5
2.2- Majör Depresyonun Hayvan Modelleri	6
2.2.1- Genetik Modeller	7
2.2.2- Depresyona yatkın deneysel hayvan türleri.....	8
2.2.3- Stres maruziyeti ile oluşturulan modeller.....	9
2.2.4- Kronik Öngörülemez Stres	11
2.3-Majör Depresyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	12
2.3.1- Günümüzde kullanılan modern antidepresanlar	12
2.3.2- Ketamin	14
2.4- Majör Depresyon ve Stresin Etkili Olduğu Nöroanatomik Bölgeler.....	15
2.4.1- Hipokampus	17
2.4.1.1- Formatio hippocampi'nin morfolojisi	17
2.4.1.1.1- Cornu Ammonis.....	18
2.4.1.1.2- Gyrus dentatus.....	20
2.4.1.1.3- Subiculum	20
2.4.1.1.4- Entorhinal korteks.....	20
2.4.1.2- Formatio Hippocampi'nin Bağlantıları	21
2.5- Major Depresyon Etiolojisinde Rol Oynayan Nörotransmitter Teorileri	24
2.6- Dendritik Dikensi Çıkıntılar	27
2.6.1- Dendritik dikensi çıkıntı tipolojisi	28

2.6.2- Dendritik dikensi çıkıntılarının organelleri	29
2.7- Golgi Boyama Yöntemi.....	30
2.7.1- Golgi boyama yönteminin özellikleri	32
3- GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
3.1- Deney ve Kontrol Grupları	33
3.2- Kronik Beklenmedik Stres Modelinin Oluşturulması	33
3.3- İlaç Uygulaması	34
3.4- Davranış Testleri	35
3.4.1- Zorlu yüzdürme testi	35
3.4.2- Açık alan testi	35
3.4.3- Modifiye grip testi.....	36
3.4.4- Şeker tercihi testi	37
3.5- Dokuların Hazırlanması	38
3.6- Golgi-Cox Boyama.....	39
3.7- Dendritik Analizler.....	41
3.8- İstatistiksel Değerlendirme.....	42
4- BULGULAR	43
4.1- Zorlu Yüzdürme Testi Sonuçları.....	43
4.2- Açık Alan Testi Sonuçları	44
4.3- Modifiye Grip Testi Sonuçları	46
4.4- Şeker Tercihi Testi	47
4.5- Vücut, Beyin ve Adrenal Ağırlıklarının Karşılaştırılması	49
4.5.1- Vücut Ağırlıklarının Karşılaştırılması	49
4.5.2- Beyin Ağırlıklarının Karşılaştırılması	50
4.5.3- Adrenal Ağırlıklarının Karşılaştırılması.....	51
4.5.4- Adrenal/Vücut Ağırlığı Oranlarının Karşılaştırılması.....	52
4.6- Piramidal Nöron Çaplarının Karşılaştırılması	53
4.7- Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması	54
4.7.1. Farklı halkasal bölgelerdeki dendrit uzunluklarının karşılaştırılması.....	55
4.8. Dikensi Çıkıntı Yoğunluklarının Karşılaştırılması	57
4.9. Dikensi Çıkıntı Türlerinin Karşılaştırılması	58

5- TARTIŞMA	61
6- SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7-KAYNAKLAR DİZİNİ.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	88



Tablo Dizini

Tablo 2.1: Antidepresan ilaç grupları ve farmakolojik örnekleri	13
Tablo 2.2: MD Hastalarında Hacim Azalması Tespit Edilen Beyin Bölgeleri	16
Tablo 3.1: Uygulanan Stresörler ve Uygulama Günleri	34
Tablo 4.1: Kontrol ve Deney Gruplarının İmmobilizasyon Süreleri	43
Tablo 4.2: Kontrol ve Deney Gruplarının Açık Alan Testinde Katettikleri Toplam Mesafe	44
Tablo 4.3: Kontrol ve Deney Gruplarının Açık Alan Testindeki Vertikal Hareket Sayıları	45
Tablo 4.4: Kontrol ve Deney Gruplarının Modifiye Grip Testindeki Skorları	46
Tablo 4.5: Kontrol ve Deney Gruplarının Şeker Tüketim Oranları	47
Tablo 4.6: Gruplara Göre Tüketilen Şekerli Su, Su ve Tüketim Oranları	48
Tablo 4.7: Kontrol ve Deney Gruplarının Vücut Ağırlıkları	49
Tablo 4.8: Kontrol ve Deney Gruplarının Beyin Ağırlıkları	50
Tablo 4.9: Kontrol ve Deney Gruplarının Adrenal Bez Ağırlıkları	51
Tablo 4.10: Adrenal Ağırlığının Vücut Ağırlığına Oranları	52
Tablo 4.11: Piramidal Nöron Çaplarının Karşılaştırılması	53
Tablo 4.12: Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması	54
Tablo 4.13: Farklı Bölgelerdeki Dendrit Uzunluklarının Karşılaştırılması .	55
Tablo 4.14: Farklı Halkasal Bölgelerdeki Dendrit Oranı	56
Tablo 4.15: Kontrol ve Deney Gruplarının Dikensi Çıkıntı Yoğunlukları ..	57
Tablo 4.16: Dikensi Çıkıntı Tiplerinin Dağılımı	58
Tablo 4.17: Mantarimsı Çıkıntıların Yoğunlukları	60

Şekil Dizini

Şekil 2.1: Hipotalamo-Pituiter-Adrenokortikal Döngü	6
Şekil 2.2: Optogenetik Tekniği.....	8
Şekil 2.3: Çeşitli Stres Uygulamaları.....	10
Şekil 2.4: Kronik Beklenmedik Stres.....	11
Şekil 2.5: Ketamin'in Antidepresan Etki Mekanizmaları	15
Şekil 2.6: Diseke Edilmiş İnsan Hippokampus'unun Denizatına Benzerliği	17
Şekil 2.7: Formatio Hippocampi'yi Oluşturan Temel Yapılar	18
Şekil 2.8: Cornu Ammonis ve Komşu Yapılar	19
Şekil 2.9: Entorhinal Korteks'in Tabakaları	21
Şekil 2.10: Formatio Hippocampi'nin Bağlantıları	22
Şekil 2.11: Entorhinal Cortex ve Cornu Ammonis Bağlantıları	22
Şekil 2.12: Forniks ve Komşu Yapılar	23
Şekil 2.13: Nöron ve Astrositler Arasında Gelişen Glutamat Sentezi	25
Şekil 2.14: Glutamat Reseptörlerinin Tipleri	26
Şekil 2.15: Stres Maruziyetinde Glutamat Reseptörlerinde Meydana Gelen Değişiklikler	27
Şekil 2.17: Dendritik Dikensi Çıkıntı Tipleri	28
Şekil 2.18: Dendritik Dikensi Çıkıntılarda Bulunan Organeller	30
Şekil 2.19: Golgi'nin İlk Nöroanatomik İllüstrasyonu	31
Şekil 2.20: Golgi'nin Histolojik Boyamalarındaki Hücreler.....	31
Şekil 3.1: Deney Hayvanlarına İlaç Uygulaması	34
Şekil 3.2: Zorlu Yüzdürme Testi.....	35
Şekil 3.3: Açık Alan Testi	36
Şekil 3.4: Modifiye Grip Testi.....	37
Şekil 3.5: Şeker Tercihi Testi.....	37
Şekil 3.6: Transkardiyak Yolla Perfüzyon.....	38
Şekil 3.7: Disseksiyonu Yapılan Sıçan Beyni	39
Şekil 3.8: Vibratomda Alınan Histolojik Kesitler.....	40
Şekil 3.9: Golgi Boyaması Yapılan Histolojik Kesitler.....	40

Şekil 3.10: Dehidratasyon Aşaması Sonrasındaki Histolojik Kesitler.....	41
Şekil 3.11: Sholl Analizi	42
Şekil 3.12: Piramidal Hücrelerin Dikensi Çıkıntıları	42
Şekil 4.1: Zorlu Yüzdürme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.2: Açık Alan Testinde Katedilen Toplam Mesafenin Karşılaştırılması	44
Şekil 4.3: Açık Alan Testinde Yapılan Vertikal Hareket Sayılarının Karşılaştırılması	45
Şekil 4.4: Modifiye Grip Testinde Alınan Skorlarının Karşılaştırılması	46
Şekil 4.5: Kontrol ve Deney Gruplarındaki Hayvanların Şeker Tüketim Oranlarının Bireysel Dağılımı	47
Şekil 4.6: Vücut Ağırlıklarının Karşılaştırılması	49
Şekil 4.7: Beyin Ağırlıklarının Karşılaştırılması.....	50
Şekil 4.8: Adrenal Ağırlıklarının Karşılaştırılması.....	51
Şekil 4.9: Kontrol ve Deney Gruplarının Adrenal Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Karşılaştırılması	52
Şekil 4.10: Piramidal Nöron Çaplarının Karşılaştırılması	53
Şekil 4.11: Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması.....	54
Şekil 4.12: Halkasal Bölgelere Göre Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması	56
Şekil 4.13: Dikensi Çıkıntı Yoğunluklarının Karşılaştırılması	57
Şekil 4.14: Dikensi Çıkıntı Tiplerinin Dağılımları	59
Şekil 4.15: Mantarimsı Çıkıntı Yoğunluklarının Karşılaştırılması	60

Simge ve Kısaltmalar Dizini

5-HT:	5-Hidroksitriptamin
5-HT1A:	Hidroksitriptamin Reseptör 1A
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
Akt:	Protein Kinaz B
AMPA:	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionik asit
BDNF:	Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CA:	Cornu Ammonis
CamKII:	Kalsiyum/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
CRH:	Kortikotropin Serbestleştirici Hormonu
CRH-R1:	Kortikotropin Serbestleştirici Hormonu Reseptör-1
CUS:	Kronik Öngörülemez Stres Modeli
CV:	Kaplanmış veziküller
DSM-5:	Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EATT:	Eksitatör Aminoasit Transporterleri
Egr-1:	Erken Büyüme Yanıtı- 1
ELF:	Ökaryotik Başlatma Faktörü
EM:	Elektron Mikroskobu
Erk:	Extracellular-Signal-Regulated Kinase
FKBP5:	FK506 bağlayan protein 5
GABA:	γ -aminobutirik asit
GD:	Gyrus Dentatus
Glu:	Glutamat
GluR:	Glu Reseptörleri
GR:	Glukokortikoid Reseptörleri
HADYEK:	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HPA:	Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks
İ.P.:	İntra Peritoneal
LC:	Lokus Seruleus
MAOI:	Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MD:	Majör Depresyon
mGluR:	G-protein Metabotropik Reseptörleri
MR:	Mineralokortikoid Reseptörleri
mRNA:	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
mTOR:	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
mTORC1:	mTOR Kompleks 1
NaSSA:	Noradrenerjik ve Serotonerjik Antidepresanlar α 2 antagonistisi
NDRI:	Noradrenalin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri

NMDA:	N-metil-D-aspartat Asit
NMDAR:	N-metil-D-aspartat Asit Reseptörü
PBS:	Fosfat Tamponlu Salin
PFC:	Prefrontal Korteks
PP1:	Protein Phosphatase-1
PPN:	Pedünkülopontin Nükleus
PSD:	Postsynaptic Yoğunluk
PVN:	Nucleus Paraventricularis
SARI:	Serotonin 2A Antagonistleri/ Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SER:	Granülsüz Endoplazmik Retikulum
SF:	Serum Fizyolojik
SNRI:	Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
SSRI:	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TCA:	Trisiklik Antidepresanlar
TİCAM:	Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi
TrkB:	Tropomiyozin İlişkili Kinaz Tip B
VTA:	Ventral Tegmental Alan
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Stres bozulan homeostazis durumunda, somatik ve zihinsel reaksiyonları tetikleyerek ortama uyum sağlama çabaları olarak tanımlanmaktadır (Bartolomucci & Leopardi, 2009). Bedenin stres etmeni ile karşılaşması durumunda hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksı ve sempatik sinir sisteminin aktive olması, stres hormonları olarak da adlandırılan adrenalin ve kortizol seviyelerinde artışa neden olur. Bu alarm durumunun aktivasyonu sonucu vücudun stresöre karşı oluşturduğu tepkiler sayesinde ortaya çıkan yeni duruma uyum göstermesi amaçlanır. Strese neden olan etkenin gücüne ve bireyin adaptasyon yeteneğine göre strese karşı ya direnç geliştirilir ya da strese bağlı bozukluklar oluşabilir. Genellikle uzun süreli kronik stres varlığında stresörün dokularda oluşturduğu etkiler ve ortaya çıkan yapısal ve metabolik değişiklikler sonucunda organizma direnç döneminden tükenme dönemine geçer ki; bu durum bireyi psikosomatik hastalıklara ve depresyona sürükler.

Stres maruziyetinin, majör depresyon (MD) ve duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde rol oynadığı literatürde hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla güçlü bir şekilde desteklense de, stres ve MD arasında tam bir korelasyon gösterilememektedir (Nestler , Gould , Manji, Buncan, Duman, 2002, Caspi, Sugden, Moffitt, Taylor, Craig, 2003, McEwen,2000, De Kloet, Joëls, Holsboer, 2005).

MD sürekli tekrarlayan olumsuz düşüncelere eşlik eden duygudurum, biliş ve motivasyon bozukluğu şeklinde kendini gösterir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen MD, çocukluk döneminde başlayarak hayat boyu sürebilir. Obezite, diyabet, inme, Parkinson, multipl skleroz, Alzheimer gibi birçok hastalıkla birlikte görülen MD, intihar vakalarının da en önde gelen sebebidir (Akil vd., 2017).

Stres cevabının oluşturulmasında etkin rol oynayan HPA aksı değişiklikleri, MD sırasında da benzer şekilde etkilenebildiğinden, MD ile stres arasında ilişki olduğu hipotezini güçlendirmektedir. Yüksek glukokortikoid konsantrasyonu nöronal fonksiyonu ve davranışı birçok seviyede etkiler. Stres maruziyetinin prefrontal korteks (PFC) ve hipokampus'te, depresif bireylerdeki benzer şekilde, nöronal atrofiye neden olduğu, ek olarak, kemirgenlerde de nöronlardaki dikensi çıkıntı sayısını azalttığı ve işlevlerinde bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (Liu & Aghajanian, 2008, Magarin & McEwen, 1995). Ekstrasellüler glutamat seviyesindeki artış da eksitotoksitenin nöronal atrofiye sebep olduğunu düşündürmektedir (Lowy, Wittenberg & Yamamoto, 1995, Moghaddam, Adams, Verma & Daly, 1997). Kortikotropin salgılatıcı hormonu reseptör 1 (CRHR1) ve FK506 bağlayan protein 5 (FKBP5) gibi HPA aksında görev alan genlerin de stres maruziyeti ile bağlantılı olduğu ve HPA aksını etkilediği öne sürülmektedir (Lowy, Wittenberg & Yamamoto, 1995). Ek olarak, epigenetik mekanizmaların stres ve

glukokortikoidlerin sinaptik proteinlerin translasyonunu negatif olarak düzenleyen faktörler üzerinden HPA aksı dengesini etkilediği gösterilmektedir (Ota vd., 2014). Bunun yanında, HPA aksı birçok farklı nörotransmitter salınımından etkilenmekle birlikte nörotransmitter dengesizlikleri, inflamatuvar reaksiyonlar ve epigenetik faktörler gibi farklı teorilerin hiç biri tek başına MD hastalarında görülen HPA aksı bozukluklarına bağlı kortizol yüksekliğini açıklayamamaktadır (Fava & Kendler, 20009).

Literatür incelendiğinde geçerliliği en yüksek olan depresyon hayvan modellerinin stres maruziyeti ile oluşturulan modeller olduğu görülmektedir. 1981'de Katz tarafından geliştirilen Kronik Öngörülemez Stres Modeli (CUS), hayvanların farklı stres faktörlerine değişen zamanlarda maruz bırakılması ile oluşturulan, maruziyet sonrası davranışsal ve fizyolojik değişikliklerin görüldüğü ve günlük yaşam stresini en iyi taklit edebilen modellerden biridir (Katz & Hersh, 1981).

Kronik stres maruziyeti beyinde farklı bölgelerde değişikliklere neden olur. Bunlar arasında en sık etkilenen bölgelerden birisi, kortizol reseptörlerinin zenginliği nedeniyle, hipokampus'tür. Öğrenme ve hafıza merkezi olarak bilinen hipokampus, limbik sistemin de önemli bir komponentidir. Limbik sistem, serebral korteks aracılığıyla emosyonların düzenlenmesi ve dışı vurulmasında etkin rol oynamaktadır.

Stresin şiddeti ve süresi arttıkça, hipokampus'te nörokimyasallar, sinaptik plastisite, nöral aktivite, hücre yapısı ve nörojenezde değişiklikler meydana gelir, bu da öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevleri etkileyebilir ve psikopatolojilere neden olabilir (Kim & Yoon, 1998). Nöronal yapıyı değiştiren stres hormonları hipokampus'un kendi içinde ve diğer bölgelerle olan hassas ve yoğun iletişim ağlarını da bu yolla etkiler, böylece öğrenme ve hafıza fonksiyonları için gerekli olan nöronal plastisite ortaya çıkarken, hipokampus stresten diğer limbik sistem yapılarına kıyasla daha kolay etkilenir (Mc Ewen, 2010).

Gerek deneysel çalışmalarda gerekse MD hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında, limbik sisteme ait bölgelerde yapısal ve işlevsel bozuklukların özellikle hipokampus bölgesindeki hacim azalmasını takiben oluşması ve depresyonun santral sinir sisteminde nöronal sinapslardaki serotonin ve/veya noradrenalin eksikliğinden kaynaklandığını ileri süren monoamin teorisinin uzun yıllar boyunca antidepresan ilaçların temel mekanizmasını oluşturmasına rağmen ilaç tedavisine direnç gösteren vakaların varlığı, MD'nin nörotransmitter dengesizliğinden kaynaklanan bir patofizyolojiden ziyade nöral plastisite bozukluğu durumu olduğunu işaret etmektedir (Duman, Aghajanian, Sanacora & Krystal, 2016).

MD'ye bağlı semptomlar günlük yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahip olmakla kalmayıp, toplumsal maliyeti de oldukça yüksek olan klinik bir durumdur ve mevcut tedaviler hastalığın tedavisinde yetersiz kalabilmektedir. Günümüzde kullanılan antidepresan tedavilere yanıt alınması genellikle gecikmeli olarak başlamakta veya etkinlik süresi sınırlı olduğundan tedavilerde tam bir başarı elde edilememektedir. Özellikle intihar eğilimi olan vakalarda hızlı etkinlik gösteren antidepresanlara ihtiyaç duyulmaktadır (Gayne vd., 2009).

1950'den bu yana anestezi olarak kullanılan N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) antagonisti ketaminin subanestezi dozlarının, günümüzde bazı araştırmacılar tarafından bu açığı giderebileceği, en azından geliştirilecek yeni ilaçlar için model olabileceği öne sürülmektedir (Reinstatler & Youssef, 2015).

Subanestezi tek dozda uygulanan ketamin, kullanımından 30-40 dakika sonra başlayan ve 80 dakika boyunca süren psikomimetik ve dissosiyatif etkiler üretmektedir. İlk psikomimetik etkiden sonra, 110 dakika içinde başlayan ve yaklaşık 7 gün süren antidepresan etkiler gözlemlenir (Zarate, Singh & Manji, 2006).

Bu bulgular, ketaminin metabolize edilmesinden sonra bile devam eden bir dizi metabolik olayı başlattığını göstermektedir. Ketaminin hızlı antidepresan etkisi medial prefrontal korteks üzerinde incelendiğinde protein translasyonunu düzenleyen bir serin/treonin kinaz olan rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) yolağını etkilemek suretiyle dikensi çıkıntı yoğunluğunu ve fonksiyonlarını iyileştirerek depresyon tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Li vd., 2010). Ketaminin sinaptogenezi arttırması nedeniyle depresyonda ortaya çıkan nöronal atrofiyi ve limbik sistem hacim azalmalarını önleyebileceği ne sürülmüştür (Duman, Li, Liu, Duric & Aghajanian, 2012). Ketamin tüm bu akut etkileri nedeniyle hipokampüs'teki nöronal plastisite üzerinde etkili olması öngörülebilir, ancak bu konuda yapılan morfolojik çalışma sayısı oldukça sınırlı sayıdadır.

Bu tez çalışmasında, son yıllarda subanestezi dozlarının akut dönemde depresyon tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülen ketamin hipokampal nöroplastisite üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, günlük hayatta karşılaşılan stres maruziyetini en iyi taklit eden modellerden biri olan "kronik öngörülemeyen stres modeli" kullanılmış ve kontrol ve deney grubundaki sıçanlara ketamin (10mg/kg) tedavisi uygulanmıştır. Davranışsal etkiler, açık alan testi, şeker tercihi testi, zorlu yüzdürme testi ve modifiye grip testi ile ölçülmüştür. Gerek morfolojik gerekse işlevsel yapısı gereğince beynin strese ve nroplastisiteye en duyarlı bölgelerinden birisi olan hipokampüs, aksonlarının dallanma paterninin ve dendritik morfolojisinin detaylı bir şekilde görüntülenmesini mümkün kılan Golgi-Cox yöntemi ile boyandıktan sonra tedavinin

morfolojik etkileri; dendrit uzunluğu, piramidal hücre çapı ve dikensi çıkıntı yoğunluğu ve tipolojisi karşılaştırılarak incelenmiştir.



2- GENEL BİLGİLER

Stres, organizmanın olumsuz durumlarla karşılaştığında ortaya çıkan ruhsal ve bedensel tepkileridir. Günlük yaşam esnasında bireyin kendini geliştirirken yaşadığı yıpratıcı olmayan basit gerilimler anlık strese yol açarken; şiddetli veya uzun süreli stres, psikolojik ve biyolojik bozukluklara neden olur.

Strese maruz kalan organizmada başlıca iki tür yanıt geliştirilir: savaşmak ya da kaçmak. Beyin savaş ya da kaç mesajları verirken, kalp daha fazla enerji üretmek üzere daha hızlı çalışır ve kan damarları genişler. Stres altındaki vücut daha fazla oksijene ihtiyaç duyduğu için solunum sayısı artar ve pupillerde sempatik sistem aktivasyonuna bağlı dilatasyon görülür. Karaciğerde glikoliz artışı kan şekerini yükseltir. Uzun süreli tekrarlayan stres maruziyeti bağışıklık sistemini zayıflatıp beynin kimyasını bozduğunda biyolojik değişikliklere psikolojik semptomlar da eşlik etmeye başlar. Bu semptomlar tahammülsüzlük ve çabuk sinirlenme şeklinde görülmeye başlar, ancak zamanla yerini anksiyete, panik atak ve depresyon şeklindeki duygudurum bozukluklarına bırakabilir. Başa çıkılmadığı durumlarda da intihar etme hissine ve hatta teşebbüsüne neden olabilir.

Stres belirtileri ve etkileri cinsiyet ayırt etmeksizin genellikle her iki grupta da benzerlik gösterir. Ancak organizmanın strese karşı verdiği cevaplar çevresel ve genetik faktörler nedeniyle bireysel farklılıklara sahiptir ve bireyin ruh durumu ile yakından alakalıdır. Kişinin kendini kötü hissetmesi, yetersiz ve değersiz görmeye başlaması genellikle stres ve depresyonun ortak görülen başlangıç semptomlarıdır.

2.1- Majör Depresyon

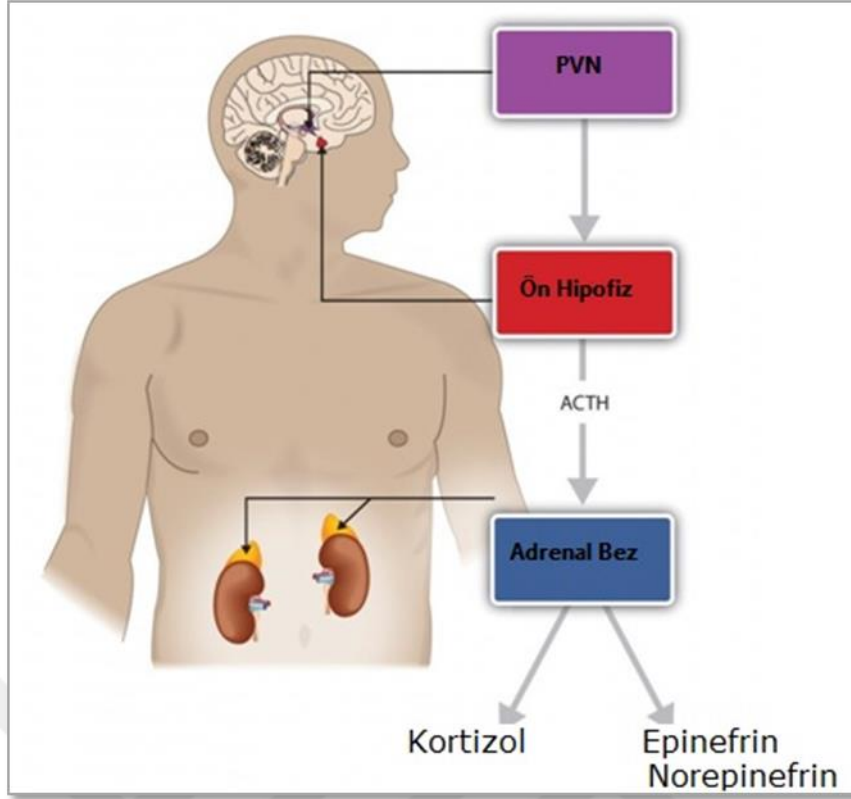
Majör depresyon toplumda sık görülen, iş gücü kaybına sebep olan ve mali yük getiren bir hastalıktır. MD, yaşam boyu yaygınlığı kadınlar için %10-25, erkekler için %5-12 olarak bildirilen ve tüm dünyada oldukça sık rastlanılan nöropsikiyatrik bir bozukluktur. 2010 yılı verilerine göre, dünya çapında medikal maliyeti en yüksek ikinci hastalıktır ve aynı yıl için Avrupa Birliği ülkelerindeki yıllık maliyetinin 798 milyar euro civarında olduğu tespit edilmiştir (Lam, Kennedy, McIntyre, Khullar & 2014).

Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5)'e göre MD semptomları şu şekilde sıralanmaktadır: depresif duygu durum, anhedonia, ani kilo alımı ya da kaybı, insomnia veya supersomnia, psikomotor ajitasyon veya gerilik, enerji kaybı, benlik saygısında azalma, aşırı veya uygunsuz suçluluk duyguları, dikkat dağınıklığı, tekrarlayan intihar girişimleri ve anksiyete (American Psychiatric Association, 2013)

MD etiolojisini açıklamaya yönelik birçok teori geliştirilmiştir. Bunların içinde monoamin teorisi başta olmak üzere, glutamat (Glu), (Sanacora vd., 2012) ve γ -aminobutirik asit (GABA) (Luscher vd., 2011) gibi nörotransmitterlerin dengesizlikleri; inflamatuvar reaksiyonlar (Rosenblat vd., 2014) teorileri sıralanabilir. Son dönemde, histon modifikasyonu, deoksiribo nükleik asit (DNA) metilasyonu gibi epigenetik faktörlerin de etkisinin altı çizilmektedir (Sun vd., 2013). Ancak yapılan insan genom çalışmalarında hastalığa önemli ölçüde katkıda bulunan tekrarlanabilir genetik lokuslar tespit edilememiştir (Bosker vd., 2011). Günümüzde MD'nin, genetik yatkınlık ile birlikte glukokortikoid homeostazını ve HPA aksını bozan stres (Holsboer, 2000; De Kloet vd., 2005; Frodl & O'Keane, 2013) gibi çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Caspi vd., 2003; Risch vd., 2009). HPA aksındaki değişikliklerle karakterize edilen MD hastalarının plazma, idrar ve beyin omurilik sıvılarındaki (BOS) kortizol yüksekliği bu etkileşimi desteklemektedir (Hasler, Drevets, Manji & Charney, 2004; Holsboer & Barden, 1996).

2.1.1- HPA Aksı:

HPA aksı aynı zamanda stres cevabının oluşturulmasında da etkin rol oynayan bir sistemdir (Chaudhury, Liu, Han, 2015). Nucleus paraventricularis'de (PVN) bulunan nöronlar, stres anında Kortikotropin serbestleştirici hormonu (CRH) portal dolaşım yoluyla hipofiz bezine iletir. Ön hipofiz bezinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimi indüklenir, buna cevap olarak adrenal korteks plazmadaki kortizol miktarının artmasını sağlar. (Kvetnansky vd., 1995). Uzun süreli kortizol salınımı hipofiz, hipotalamus, hipokampus ve prefrontal korteks'teki mineralokortikoid (MR) ve glukokortikoid (GR) reseptörlerine bağlanarak, negatif geri bildirim yolu ile HPA döngüsünün kapatılmasını sağlar (Şekil 2.1). Ancak kortizol, MR'ye GR'den daha yüksek bağlanma afinitesi gösterdiğinden, MR'ler sirkadiyen ritim esnasında kanda dolaşan seviyesini muhafaza eder ve sadece stres anında düşük afiniteli GR'lere bağlanır ve GR'lerin stres cevabını sona erdirmelerini sağlayarak, kortizolün dar bir aralıkta salınmasını, dolayısıyla da homeostazisi dengeler (Stephens & Wand, 2012).



Şekil 2.1: Hipotalamo-Pituiter-Adrenokortikal Döngü
(<http://www.yes-stressresearch.nl/stress>)

2.2- Majör Depresyonun Hayvan Modelleri

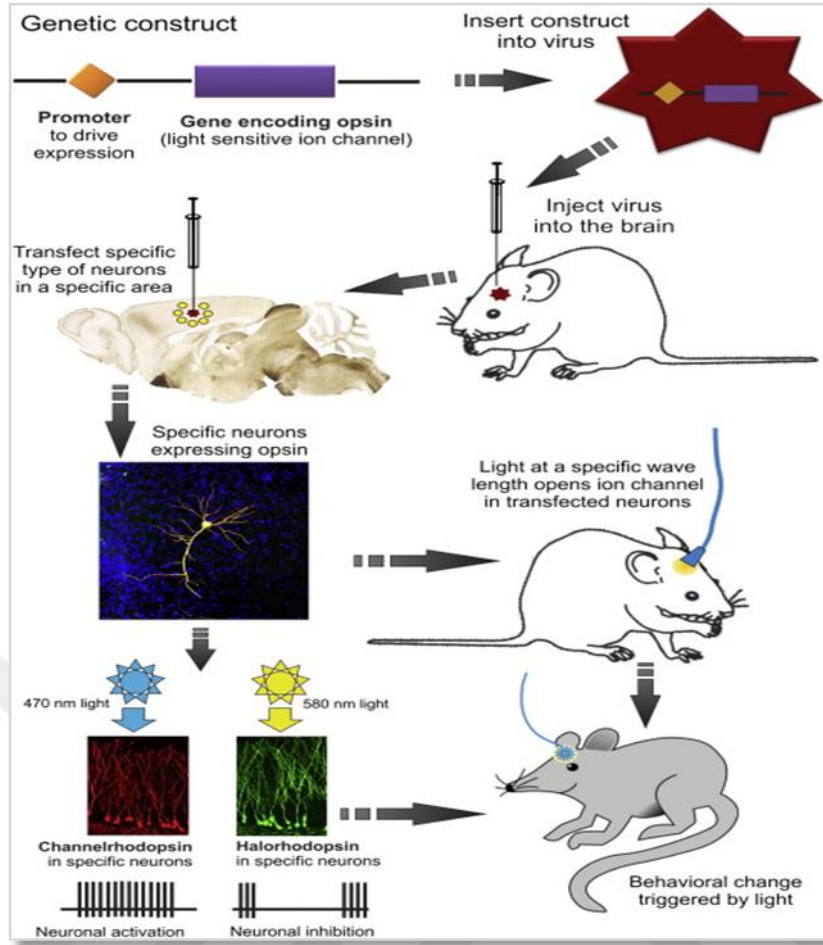
MD patofizyolojisini aydınlatmak ve yeni antidepresan tedavi stratejilerini test etmek için çok sayıda hayvan modeli oluşturulmuştur. Ancak, depresyona yol açan nörobiyolojik süreçleri tüm yönleriyle taklit edebilen bir hayvan modeli henüz mevcut değildir (Czéh, Fuchs, Wiborg & Simon, 2016).

Hayvan modelleri geliştirilirken görünüş geçerliliği, yapısal geçerliliği, insanda görülen semptomları taklit edebilmesi, benzer predispozan faktörlerden kaynaklanması ve öngörülme geçerliliğinin yüksek olması beklenmektedir. İdeal bir modelde bu kriterlerin en az üçünün görülmesi gerektiğinden, literatürde bu kriterleri yerine getiren bir MD hayvan modeli geliştirilememiştir (Belzung & Lemoine, 2011). Günümüzde oluşturulan hayvan modelleri genel olarak genetik modeller, depresyona yatkın ırk modelleri, stres maruziyeti ile oluşturulan modeller olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir.

2.2.1- Genetik Modeller

Tipik genetik modelleri, önceki yıllarda depresyon etiyolojisini açıklamak üzere ortaya atılan teorileri baz alarak oluşturulan modellerdir. 5-HT1A (5-Hidroksitriptamin Reseptör 1A) mutant fare (Heisler vd., 1998, Parks, Robinson , Sibille, Shenk & Toth , 1998, Ramboz vd., 1998) ve noradrenalin transporter mutant fare (Xu vd., 2000) modelleri; Monoamin teorisine dayanmaktadır. HPA aksı bozukluğunu taklit eden hayvan modelleri olarak, Kortikotropin serbestleştirici hormonu reseptör-1 (CRH-R1) mutant, (Timpl vd., 1998, Müller vd., 2003) ve Tip II glukokortikoid reseptörü (Pepin vd., 1992; Montkowski vd., 1995) mutant modeli sıralanabilir. Bu modellerin sadece bir protein ya da reseptöre bağlı genetik manipülasyonları içermesi patofizyolojik olarak sadece ilgili beyin bölgelerini değil tüm vücudu etkileyen semptomlar oluşturulmasına neden olmakta ve modellerin validitesini azaltmaktadır.

Son yıllarda optogenetik tekniklerle oluşturulan hayvan modelleri de kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikler sayesinde nöronal aktivite tamamen bloke edilebilmekte veya stimülasyonu sağlanabilmektedir. Bu teknik kullanılarak, ışığa duyarlı iyon kanalları için kodlanan genler, viral vektörlerin kullanımı ile hedef nöronların içine yerleştirilir. Böylece hedef nöronlar spesifik olarak uyarılır ya da susturulur (Şekil 2.2). Optogenetik yöntemi ile dopaminerjik nöronların depresif-benzeri davranışların düzenlenmesine etkisi (Chaudhury vd., 2013; Tye vd., 2013), antidepresan benzeri etkilerin ortaya çıkarılmasında prefrontal kortikal devreler (Covington vd., 2010; Vialou vd., 2014) ve anksiyeteyi kontrol eden nöronal devreler (Tye vd., 2011; Kim vd., 2013; Vialou vd., 2014) incelenmiş ve hedonik-anhedonik davranışlar (Tsai vd., 2009), ödül davranışları (Stuber vd., 2011), aktif veya pasif stresle baş etme davranış kalıpları gibi çeşitli davranışların başarılı bir şekilde manipüle edildiği gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Optogenetik Tekniği
(Czéh, Fuchs, Wiborg & Simon, 2016'dan alınmıştır).

Geleneksel genetik modellere kıyasla daha gelişmiş olan optogenetik modeller, henüz yeni çalışılmaya başlamış olmaları, invaziv prosedürler içermeleri ve maliyetlerinin yüksek olması dolayısıyla geliştirilmeye ve model geçerliliklerinin oluşturulmasına ihtiyaç duysalar da gelecekte daha etkin bir şekilde kullanım potansiyeline sahiptirler.

2.2.2- Depresyona yatkın deneysel hayvan türleri

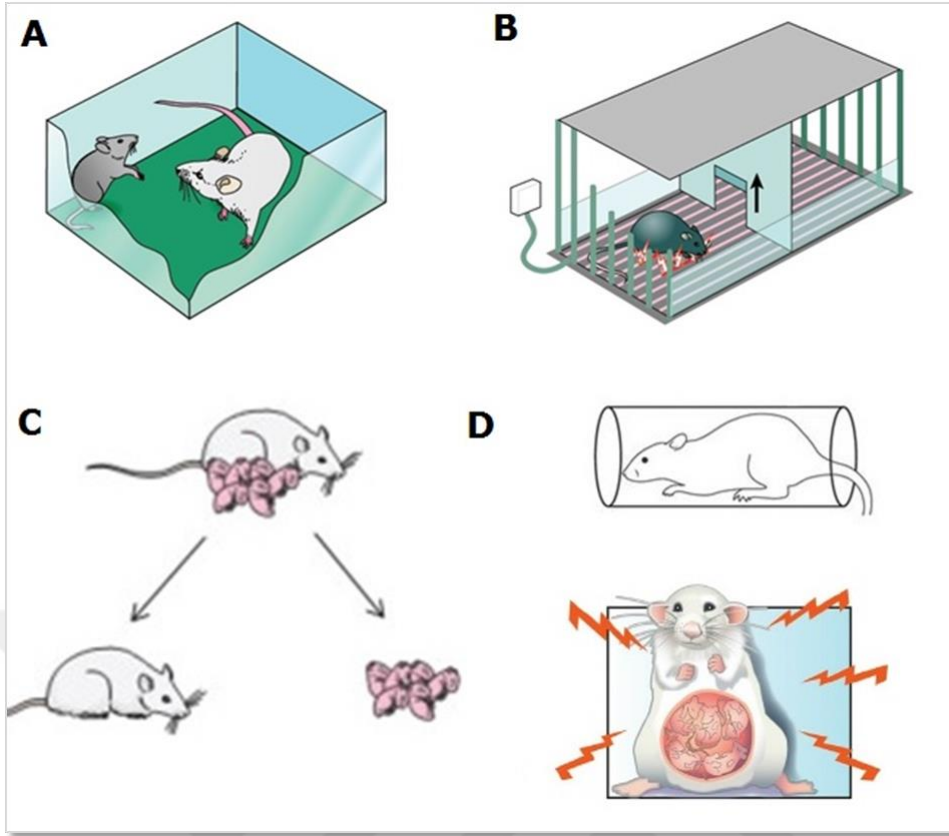
Günümüzde kullanılan bazı depresyon modelleri, kemirgenlerin spesifik özelliklerine göre seçilerek nesiller boyunca çiftleştirilmeleri ile oluşturulan ırkları içermektedir. Üyeleri genotipik olarak birbirleriyle özdeş ve spesifik davranışsal ve fizyolojik abnormaliteler gösteren ırkların bu özelliği, araştırmalar için bir avantaj olarak kabul edilir. Depresyon hastalarında gözlenen uyku, bağışıklık sistem ve sirkadiyen ritmi anomalilerini sergileyen Flinders Hassas sıçanları, strese karşı hiperreaktif olup, HPA aks düzensizliği ve çeşitli davranış testlerinde depresif davranışlar sergileyen Wistar-Kyoto sıçanlar, bu ırklara örnek olarak verilebilir. Özel olarak yetiştirilen ırklar ile oluşturulan depresyon

modellerinin yüksek görünüş geçerliliğine sahip oldukları ileri sürülmektedir (Overstreet, Friedman, Mathe & Yadid, 2005; Overstreet & Wegener, 2013). Ancak yapısal geçerlilikleri tartışmalıdır.

2.2.3- Stres maruziyeti ile oluşturulan modeller

Stres maruziyetinde HPA aksında görülen değişimlere paralel olarak artan kortizol seviyesi sonucunda gelişen; nörogenez, sinaptogenez ve dendritik çıkıntılarda azalma, nöronal apoptoziste artma gibi değişikliklerin büyük bir çoğunluğu depresyon durumunda da gözlenmektedir (Holsboer & Barden, 1996, Holsboer, 2000, De Kloet, Joëls & Holsboer, 2005). Buradan yola çıkarak günümüzde pek çok depresyon modeli çeşitli stres paradigmaları kullanılarak oluşturulmaktadır. Öğrenilmiş çaresizlik, erken yaşam stresi, sosyal stres, ve kronik beklenmedik stres modeli bunlardan yalnızca bazılarıdır (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).

- Öğrenilmiş çaresizlik modeli: İlk önce kontrol edilemeyen ve kaçınılamayan kapalı bir düzende tekrarlı olarak elektrik şoku stresine maruz bırakılan deney hayvanı, daha sonra kaçmanın mümkün olduğu açık bir sistemde aynı elektrik şokunu alır (Şekil 2.3A) kaçma davranışı göstermeyen hayvanlarda öğrenilmiş çaresizlik tablosunun oluşturulduğu kabul edilir (Özkartal & Arıcıoğlu, 2017).
- Sosyal Stres: Sosyal ortamda oluşan koşulların stres kaynağı olduğu felsefesiyle oluşturulan bu modelde genelde, erkek sıçan başka bir erkek sıçanın yuvası olan kafese alınır (Şekil 2.3B), iki erkek sıçan arasında oluşan agresif davranışlar kronik stres maruziyeti olarak tanımlanır (Czéh, Fuchs, Wiborg & Simon, 2016).
- Erken yaşam stres modelleri: Prenatal stres ve maternal seperasyon paradigmasını kapsayan erken yaşam stres modelleri, yaşamın erken döneminde maruz kalınan stresin, yetişkinlik döneminde hiperaktif HPA ve yüksek CRH seviyelerine neden olduğu gerçeğine dayanır (Nestler, Gould & Manji, 2002). Prenatal stres modelinde gebe anneler gebeliklerinin son haftasında günde üç saat süre ile immobilizasyon stresine (Şekil 2.3C) maruz bırakılır (Polat Çorumlu, Aydın, Aydın & Ulupınar, 2015). Maternal seperasyon paradigması ise doğum sonrası bebeklerin annelerinden günde üç saat boyunca ayrılması (Şekil 2.3D) ile oluşturulur (Söztutar, Çolak & Ulupınar, 2016).



Şekil 2.3: Çeşitli Stres Uygulamaları

Sosyal stres (A), öğrenilmiş çaresizlik (B), prenatal stres (C), maternal seperasyon (D) uygulamalarının şematik çizimleri (Krishnan & Nestler, 2008'den alınmıştır).

2.2.4- Kronik Öngörülemez Stres

İlk olarak Katz ve arkadaşları (1981) tarafından geliştirilen "Kronik Öngörülemez Stres Modeli", sıçanların çeşitli stres faktörlerine beklenmedik bir anda maruz bırakılması ile oluşturulmaktadır (Katz & Hersh, 1981). Bu stresörler gıda ve su yoksunluğu, gece aydınlatması, kafes eğimi vb. olarak sıralanabilir (Şekil 2.4) (Wang, Timberlake, Prall & Dwivedi, 2017). Söz konusu stres modeline literatürde kronik ılımlı stres (chronic mild stress), kronik beklenmedik ılımlı stres (chronic unpredictable mild stress), ve kronik değişken stres (chronic variable stress) gibi çeşitli isimler verilmektedir (Willner, 2017).

CUS modelinin diğer stres modellerine kıyasla avantajı ve modelin görünüş geçerliliğini destekleyen en önemli özelliği, uygulanan stres sonrası depresyona paralel davranışsal ve fizyolojik değişikliklerin görülmesidir. Bunlar anhedonik davranışlara ek olarak, motivasyon temelli davranışlarda azalma, kilo kaybı, uyku bozukluğu, lokomotor davranışlarda azalma, Elektroensefalografi (EEG) ölçümlerinde "aktif uyanma" oranının azalması şeklinde sıralanabilir (Willner, 1997).

Bu model, kronik stresin nörobiyolojik etkilerinin anlaşılmasında ve bu etkilerin kronik antidepresan tedaviler sonrasında ne gibi değişiklikler gösterdiğinin araştırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Willner, 2017).



Şekil 2.4: Kronik Beklenmedik Stres
(Czéh, Fuchs, Wiborg, Simon, 2016'dan alınmıştır).

2.3- Majör Depresyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Günümüzde halen monoamin hipotezi üzerinden geliştirilen antidepresan tedavileri kullanılmaktadır. Depresyon tedavisinde kullanılan ilk ilaç, tüberküloz hastaları için geliştirilen monoamin-oksidad inhibitörü iproniazid'dir. Bu hastalarda duygudurum bozukluğunu tedavi ettiği saptanan iproniazid, depresif hastalarda antidepresan etkinlik göstermiştir. Aynı dönemde, trisiklik yapıda bir antihistamin olan imipramin'in de antidepresan etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda, bu ilaçların ekstrasellüler serotonin ve noradrenalin miktarlarını arttırarak etki gösterdikleri tespit edilmiştir (Czéh, Fuchs, Wiborg & Simon, 2016).

2.3.1- Günümüzde kullanılan modern antidepresanlar

Modern antidepresanlar geniş bir yelpazede yer almaktadırlar. İlk geliştirilen antidepresan grubu, monoamin oksidad A ve B enzimlerini geri dönüşümsüz inhibe eden Monoamin Oksidad İnhibitörleri'dir (MAOI), ancak

ortostatik hipotansiyon, kilo alımı, ödem, cinsel disfonksiyonlar ve uykusuzluk gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Trisiklik Antidepresanlar (TCA), serotonin ve noradrenalin geri alım pompalarını, sınırlı miktarda dopamin geri alım pompalarını inhibe etme yolu ile etkisini gösterir. Kilo artışı, sedasyon, konstipasyon, bulanık görme, ağız kuruluğu baş dönmesi ve kan basıncı düşüklüğü gibi yoğun yan etki profilleri nedeniyle kullanımları azalmıştır (Örsel, 2004). Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI), serotonin geri alım blokörü olarak çalışan bu grup; somatodentritik alanda ani 5-Hidroksitriptamin (5-HT) artışına neden olur. İlacın kullanımının sürdürülmesiyle birlikte somatodentritik otoreseptör olan 5-HT_{1A} reseptörü duyarsızlaşır, bu nedenle SSRI grubu ilaçlarda etki başlangıcı gecikmelidir (Westenberg 1999). Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI), hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe ederler. Bu gruba ait ilaçlar geleneksel olarak, yeniden geri alım inhibisyonu prensibi ile çalışsalar da bireysel olarak farklı farmakolojik özellikler sergiler (Sansone & Sansone, 2014). Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri (NDRI), düşük dozları sigara bırakma tedavisinde kullanılan bu grubun yan etkileri ağız kuruluğu, konstipasyon, tremor, bulanık görme olarak sıralanmaktadır. Noradrenerjik ve Serotonerjik Antidepresanlar α_2 antagonizması (NaSSA), serotonin ve noradrenalin düzeyini monoamin ve monoamin geri alım pompalarını inhibe etmeden artırırlar. Uyuklama ve aşırı kilo alma gibi yan etkileri bulunmaktadır. Serotonin 2A Antagonistleri/Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SARI), hem serotonin 2A reseptörlerini hem de serotonin geri alımını inhibe ederler (Örsel, 2004).

Tablo 2.1: Antidepresan ilaç grupları ve farmakolojik örnekleri

İlaç Grubu	Ülkemizde bulunan preparatlar	Yan Etkileri
MAOI	Moklobemid	Ortostatik hipotansiyon, kilo alımı, ödem, cinsel disfonksiyonlar ve uykusuzluk
TCA	Maprotilin, Klomipramin, Amitriptilin	Kilo artışı, sedasyon, konstipasyon, bulanık görme, ağız kuruluğu baş dönmesi ve kan basıncı düşüklüğü
SSRI	Sitalopram, Essitalopram, Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin, Sertralin	Bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, tremor, sedasyon, ağız kuruluğu, cinsel yan etkiler
SNRI	Venlafaksin, Duloksetin, Milnasipran	Bulantı, kusma, ishal, Hipertansiyon, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu, cinsel yan etkiler
NDRI	Bupropion	Ağız kuruluğu, konstipasyon, tremor, bulanık görme
NaSSA	Mirtazapinin	Uyuklama ve aşırı kilo alma
SARI	Nefazodon, Tianeptin, Trazodon, Gepiron	Aşırı sedasyon, priyapizm

(Örsel, 2004, Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011'den alınmıştır.)

2.3.2- Ketamin

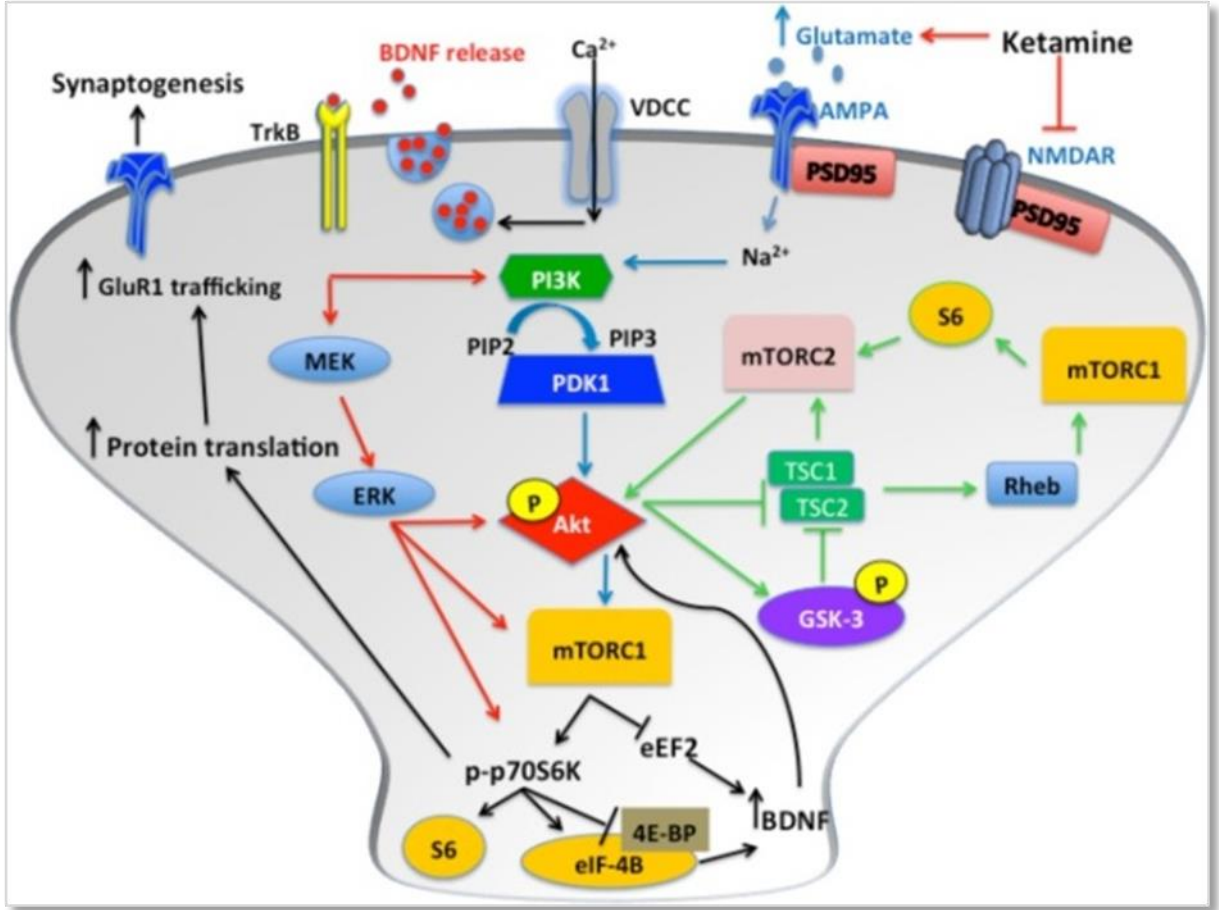
MD tedavisinde kullanılan antidepresanlar etkilerini bir ila üç hafta arasında değişen sürede göstermekte ve hastaların ancak üçte birinin antidepresan tedavisine yanıt verdiği bilinmektedir (Trivedi vd., 2006).

1950'lerde ABD'de geliştirilen ketamin, HCl (2-o-klorofenil-2-metilaminosik-lokehzanon-hidroklorür) yapıda, S(+)-ketamin ve R(-)-ketamin optik enantiyomerli bir ilaçtır (Saraçoğlu, 2005). Hem genel hem de lokal anesteziye kullanılabilen ketamin, NMDA, opioid, monoaminerjik, muskarinik ve voltaj duyarlı kalsiyum (Ca^{+2}) kanalı reseptörleri ile etkileşime girer (Hirota & Lambert, 1996). Genel anesteziklerden en büyük farkı ise GABA reseptörleri ile etkileşime girmemesidir (Franks & Lieb, 1994). Esasen, NMDA antagonisti olan ketamin, merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu, halüsinasyon, düşünme-algı ve motor fonksiyonlarda bozukluklara neden olabilir. Bir çok hayvan modelinde bağımlılık yapıcı özelliği kanıtlanan ketaminin farklı ülkelerde sağlık personeli dahil olmak üzere yaklaşık 30 yıldır halüsinojen olarak suistimal edildiği Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2014 yılında yayınlamış olduğu raporunda bildirilmiştir.

Günümüzde ise ketamin, ilaç tedavisine direnç gösteren, özellikle intihar eğiliminde olan depresyon hastalarının tedavisinde kullanılabilir. Klasik antidepresanların tersine etkisini birkaç saat içinde gösterebilen ketaminin bu etkisi ilk defa 1975 yılında Sofia ve Harakal tarafından gösterilmiş, ilerleyen yıllarda da bu ilacın düşük dozda uygulamasının depresif hastalar üzerindeki tedavi edici etkisine dair veriler çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmiştir (Mion, 2017; Sofia & Harakal, 1975; Berman vd., 2000; Kudoh, Takahira, Katagai & Takazawa, 2002). Ionescu ve arkadaşları (2014) düşük anksiyeteli bipolar hastalar ile yüksek anksiyeteli depresyon hastalarını tek doz ketamin infüzyonu (40 dakika boyunca 0.5 mg/kg) ile tedavi etmiştir. Lapidus ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, daha önce antidepresan tedavilerine cevap vermeyen MD hastalarında, intranasal yolla uygulanan ketamin (50 mg) antidepresan etkileri kanıtlanmıştır (Lapidus vd., 2014). Ek olarak, Price ve arkadaşları (2014) ketaminin intihar düşünceleri üzerindeki akut etkilerini test etmiş ve bu ilacın intihar eğiliminde 24 saat içerisinde, hızlı bir etkiyle azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (Price vd., 2014).

Ketamin, anestetik dozda NMDA reseptörlerini bloke ederek prefrontal kortekste eksitator iletiminin azalmasına yol açar; subanestetik dozda ise hücre dışı glutamat konsantrasyonunda artışa neden olur (Moghaddam, Adams, Verma, Daly, 1997). NMDA reseptörlerinin blokajı nedeniyle aktive olan Protein Kinaz B (Akt) fosforilasyonunun mTOR kompleks 1(mTORC1) düzeyinde artışa neden olmasını takiben, Ökaryotik Başlatma Faktörü (ELF) yolağı üzerinden beyin kökenli nörotrofik faktör

(BDNF) seviyesini arttırmaktadır. Ketamin bu etkilerini aynı zamanda serbest kalan glutamat'ın α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic asit (AMPA) reseptörlerine bağlanarak, hücre membranının depolarizasyonunu indüklemek ve Ca^{2+} influksunu artırmak suretiyle de gerçekleştirmekte ve sonuçta sinaptik veziküllerden BDNF salınımına neden olmaktadır (Şekil 2.5). BDNF'in tropomiyozin ilişkili kinaz tip B (TrkB) reseptörlerine bağlanması ile aktive olan Erk ve Akt sinyal mekanizmaları da sinaptik proteinlerin salınımını indüklemektedir (Browne & Lucki, 2013).



Şekil 2.5: Ketamin Antidepresan Etki Mekanizmaları
(Browne, Lucki, 2013'den alınmıştır.)

2.4- Majör Depresyon ve Stresin Etkili Olduğu Nöroanatomik Bölgeler

Depresyona sebep olan tek bir nöroanatomik bölge belirlemek mümkün olmasa da, MD hastalarında yapılan görüntüleme çalışmaları gross nöroanatomide morfolojik farklılaşmalar tespit etmiştir. Hipokampal hacim azalması ile birlikte MD hastalarında görülen gri cevher hacim azalmasının diğer bir çok beyin bölgesiyle de (Tablo 2.2) ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Oakes, Loukas, Oskouian & Tubbs, 2017).

Tablo 2.2: MD hastalarında hacim azalması tespit edilen beyin bölgeleri

Depresyon Hastalarında Hacim Azalması Saptanan Bölgeler	
Sol anterior cingulum	Sağ temporal korteks
Sol amygdala	Supratemporal lob
Sol ve sağ prefrontal korteks	Parahippocampal gyrus
Sol nucleus accumbens	Serebellum
Fusiform gyrus	Lingual gyrus
Superior ve orta oksipital korteks	Sol precuneus
Cuneus	Posterior orbital korteks
Sağ putamen	Ventral striatum
Kaudat nucleus	Pars opercularis
Temporopolar korteks	Sol ve sağ external pallidum
Superior ve medial frontal korteksler	Superior ve medial orbitofrontal korteksler
Frontal polar veya dorsal anterolateral prefrontal korteks	Dorsolateral, dorsomedial ve ventrolateral prefrontal korteksler
Infralimbik korteks'in prefrontal Korteks kısmının subgenü bölgesi	Subgenü anterior cingulat korteks

(Oakes, Loukas, Oskouian & Tubbs, 2017'den alınmıştır)

Özellikle anterior singulat korteksin subgenüel kısmındaki lezyonlar, sol perigenülat anterior singulat korteks ve singulat korteksin sol subgenü kısmı ailesel MD ile yakından ilişkilidir. Ek olarak, en belirgin volumetrik azalmaların, singulat korteksin sol ön ve sol subgenü kısmındaki gri cevherde olduğu belirtilmektedir (Price & Drevets, 2010, Hasler, 2010).

Stres aynı zamanda beyindeki subkortikal yapılardan talamus, hipotalamus, hipokampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala, prefrontal korteks'i de etkiler ve duygudurum değişikliklerinde stres cevabının oluşturulmasında rol oynar (Brick & Erickson, 1998). Lateral hipotalamus, vagus'un dorsomedial nükleusu, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus, ventral tegmental alan (VTA), lokus seruleus (LC), pedünkülopontin nükleus (PPN), nükleus retikülaris ve hipotalamus'un paraventriküler nükleusu gibi yapılar da amigdala aracılığı ile stres ve anksiyete oluşumunda etkilidir (Carvey, 1998, Ninan, 1999).

Daha önce de belirtildiği gibi limbik sistem, stres cevabının oluşturulması ve MD patofizyolojisinde etkilidir. Stres kaynaklı hipokampal apoptozisin ve nörogenezisteki azalmanın antidepresan tedavi ile geri döndürülebilmesi, hipokampus'teki nöroplastik değişikliklerin MD etiopatogenezinde önemli rol oynadığına işaret etmektedir (Slattery vd., 2004).

2.4.1- Hipokampüs

Limbik sistem telencephalon'da bulunur ve birçok kısmı rhinencephalon içerisinde yer alan yapılar tarafından oluşturulur. Limbik sistemin öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonlarda önemli rol oynadığı bilinmekte ve emosyonların serebral korteks'in aktivitesi ile düzenlenmekle birlikte dışa vurulmasının limbik sistem ve hipotalamus aracılığı ile gerçekleştiği kabul edilmektedir.

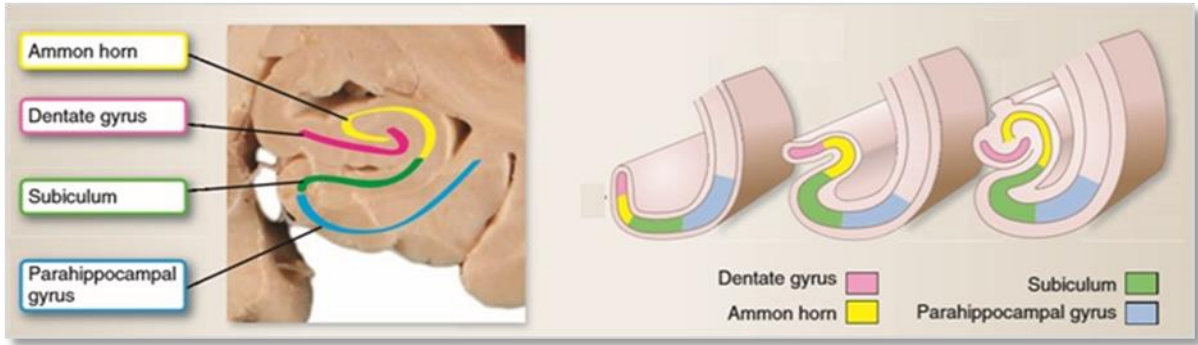
Limbik sistem içerisinde hem kortikal hem de subkortikal yapılar bulunmaktadır. Bunlar arasında formatio hippocampi, area septalis, gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis, indusium griseum ve corpus amygdaloideum en önemli yapılardır (Standring,2008).

2.4.1.1- Formatio hippocampi'nin morfolojisi

Deniz atına benzerliği nedeniyle bu adı alan formatio hippocampi yaklaşık 5 cm uzunluğunda olup, komşu yapılara kıyasla daha büyük ve anatomik açıdan ayırt edilmesi daha kolaydır (Şekil 2.6). Formatio hippocampi'yi oluşturan temel yapılar; Cornu Ammonis (CA), gyrus dentatus, subiculum ve entorhinal korteks'dir (Knowles, 1992) (Şekil 2.7).



Şekil 2.6: Diseke Edilmiş İnsan Hipokampüs'ünün Denizatına Benzerliği
(Harvey, 2012'den alınmıştır).



Şekil 2.7: Formatio Hippocampi'yi Oluşturan Temel Yapılar
(*Standring 2008'den alınmıştır*).

2.4.1.1.1- Cornu Ammonis

Cornu Ammonis, ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun tabanında yer alan korteks kısmı olup, alt mediale doğru subiculum ve gyrus parahippocampalis ile devam eder. Gyrus parahippocampalis'in öne doğru uzanan kısmı uncus adını alır. CA'nın öne doğru uzanan ve parmak şeklinde genişleyerek sonlanan kısmına pes hippocampi, yukarıda ventriculus lateralis'e komşu yüzünü örten beyaz cevher kısmına ise alveus hippocampi adı verilir. Alveus hippocampi içerisinde yer alan lifler medialde birleşerek fimbria hippocampi'yi oluşturur. CA arkada corpus callosum'un splenium kısmının altına kadar uzanır (Standring,2008) (Şekil 2.8).

CA'da esas olarak piramidal hücre tabakası bulunur. Alveus ile piramidal hücre tabakası arasında stratum oriens'de esas olarak piramidal hücrelerin bazal dendritleri ve çeşitli tipte internöronlar bulunur. Bu bölge; stratum lucidum, stratum radiatum ve stratum lacunosum-moleculare'ye ayrılır. Piramidal nöronların apikal dendritleri stratum radiatum'ü oluştururken, terminal dalları stratum lacunosum-moleculare'de, bazal dendritleri ise stratum oriens'e dağılır.

CA genişlik, hücre boyutları ve yoğunluğuna göre dört ana bölüme ayrılır:

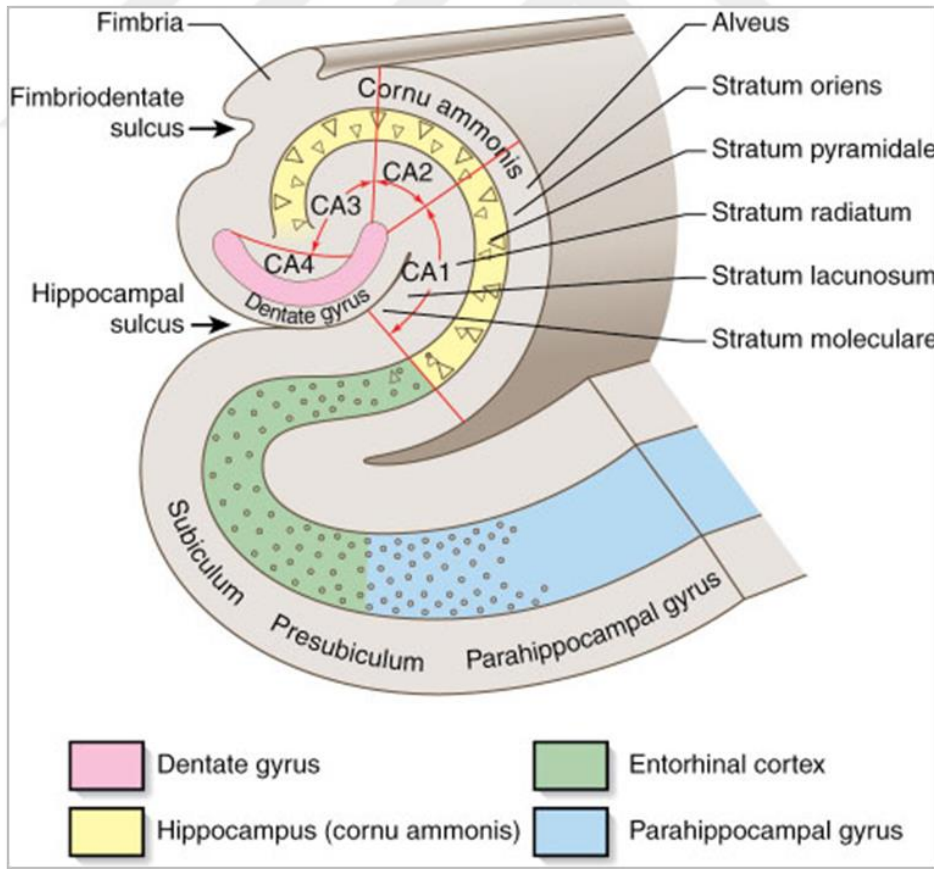
CA1 Alanı: Küçük piramidal hücreler içerir. Bazı araştırmacılar tarafından, CA1'in evrimini tamamlamadığı, filogenetik açıdan CA'nın gelişen alt tabakası olduğu düşünülmektedir. İnsan ve maymunda sıçana göre piramidal hücre tabakası daha sık ve heterojen bir görüntü sergiler. Stereolojik çalışmalarda CA1'deki tahmini nöron sayısının 14×10^6 civarında olduğu hesaplanmıştır. Transvers ve rostro-kaudal ekseninde değişken bir görüntü sergiler. CA2'ye yakın bölgelerde CA1 piramidal hücre tabakası hem en ince halindedir hem de hücreler sıkışık bir yapıdadır. Bu nedenle

CA1 ve CA2 bölgelerinin sınırları net ayırt edilemez. Subiculum sınırı ile oblik şekilde çakışma gösterir.

CA2 Alanı: Büyük piramidal hücrelerin oluşturduğu dar yoğun bir bant şeklindedir. Özellikle insanda sınırlarını gözlemek zordur. Stratum lucidum CA1 ve CA2 bölgelerini kapsamadığından bu bölgeler yosunsu liflerle gelen inputları almamaktadır.

CA3 Alanı: Büyük piramidal hücrelerin oluşturduğu geniş ve gevşek bir bant ile karakterizedir. Bu bölgenin en önemli özelliği, stratum lucidum bölgesinde, yosunsu liflerinin piramidal hücre tabakasının hemen üzerinde, gyrus dentatus'taki granüler hücre aksonlarıyla iletişim halinde olan proksimal dendritler ile sinaptik bağlantılar oluşturmalarıdır.

CA4 Alanı: Gevşek olarak düzenlenmiş iç zondan oluşur. 1933 yılında Lorente de No tarafından Golgi boyası ile elde edilen preparatlarda tanımlanan bölgenin varlığı daha sonra tartışmaya yol açmıştır. Blackstad (1956) ve Amaral (1978) bu bölgenin gyrus dentatus'un polimorfik bölgesi olduğunu belirtmiştir (Amaral & Lavenex, 2006). Schultz ve Engelhardt (2014), hilusa yakın tüm piramidal nöronların CA3'ün devamı olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmektedir (Szabo & Hennerici, 2014).



Şekil 2.8: Cornu Ammonis ve Komşu Yapılar
(Standing 2008'den alınmıştır).

2.4.1.1.2- *Gyrus dentatus*

Gyrus dentatus (GD), CA'nın medialinde, fimbria hippocampi ile subiculum arasında yer alır ve transvers kesitlerde karakteristik "V" şeklinde bir görüntü sergiler. Ön tarafta uncus'a karışan *gyrus dentatus*, arka tarafta *gyrus fasciolaris* ile, *gyrus fasciolaris* ise corpus callosum'un üzerindeki ince bir gri cevher tabakası olan indusium griseum ile devam eder. Corpus callosum'un uzunluğu boyunca seyreden indusium griseum'un içerisinde miyelinli liflerin oluşturduğu stria longitudinalis medialis ve stria longitudinalis lateralis isimli iki ince şerit, area septalis'e kadar uzanır (Standring, 2008).

GD'nin ana hücre tabakası granüler hücrelerden oluşur, burada yaklaşık 15×10^6 nöron olduğu bilinmektedir. Bu hücrelerin dendritik çıkıntıları GD'nin moleküler tabakasındadır. Granüler hücreler ve moleküler tabaka fascia dentata'yı oluşturmaktadır. GD'de bulunan üçüncü tabaka ise hilus (polimorfik tabaka) adını alır ve yalnızca GD içine projekte olur. Hilus'un etrafında bir kısım piramidal hücre tabakası, granüler hücreler tarafından kaplanmaktadır (Schultz, Engelhardt, Szabo & Hennerici, 2014).

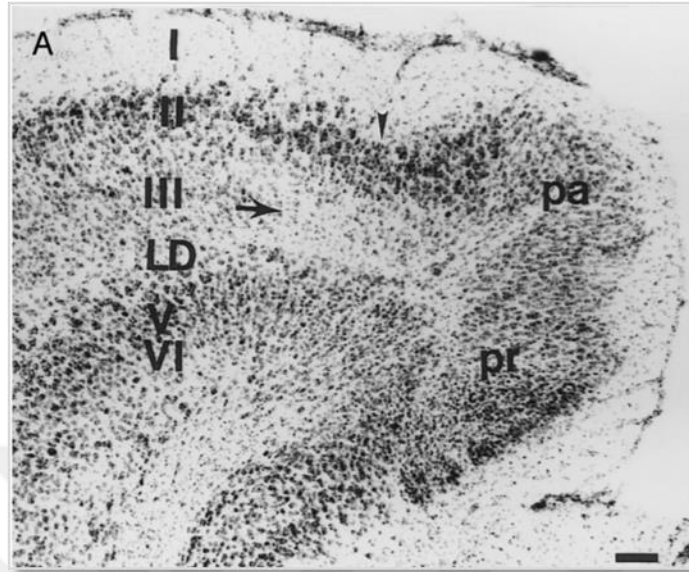
2.4.1.1.3- *Subiculum*

Subiculum kompleks bir geçiş alanı görüntüsü sergiler. CA1 ile sınırları iç içe geçerken burada CA3'den gelen Schaffer kollateral projeksiyonları sonlanır. Bazı kaynaklarda presubiculum ve parasubiculum'u içine alan yapı "subiculum kompleksi" olarak da adlandırılır. Presubiculum, bu bölgede bulunan piramidal hücrelerin apikal dendritik uzantılarından oluşur. Parasubiculum ise tek sıra halinde bulunan presubiculum'dan yoğunluk olarak daha az olan piramidal hücreleri barındırır (David & Pierre, 2009). Subiculum'da bulunan nöronlar, entorhinal korteks dışında septum çevresi, nucleus accumbens, anterior talamus ve corpus mamilare gibi subkortikal bölgelere projekte olurlar (Schultz, 2014).

2.4.1.1.4- *Entorhinal korteks*

Entorhinal korteks, Brodmann'ın 28. alanıdır. Rostrale doğru amigdala'nın orta seviyelerine kadar genişler, kaudalde ise nucleus geniculatum laterale'nin anterioruna uzanır. Altı tabakadan oluşur. Tabaka I pleksiform yapıdadır. Tabaka II'nin yapısı kendine özgüdür, piramidal ve stellat hücrelerden oluşan adacıklar içerir. Bu adacıklar, korteks üzerinde çıplak gözle görülebilen çıkıntılar oluşturarak verrucae hippocampi olarak da adlandırılan bölgenin makroskopik olarak tanınmasını kolaylaştırır. Tabaka III, piramidal hücrelerin homojenik dağılmasından oluşur. Bu tabakanın altında hiçbir hücrenin bulunmadığı lamina dissecans bulunur. Internal granüler hücre tabakası yerini alan

lamina dissecans entorhinal cortex'in IV. tabakasını oluşturur. Buranın aşağısına yerleşen hücreler ise tabaka V'i oluşturur. Tabaka VI ile tabaka V iç içe geçmiştir (Schultz, 2014) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: Entorhinal Korteks'in Tabakaları
(Scharfman, Goodman, Du & Schwarcz, 1998'den alınmıştır).

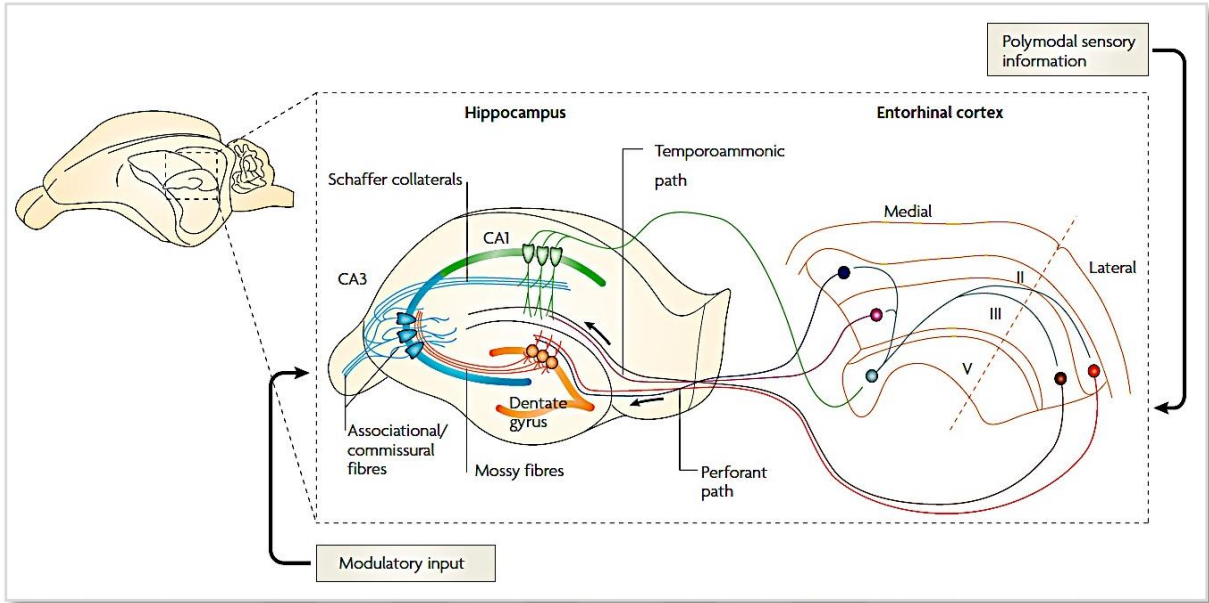
2.4.1.2- *Formatio Hippocampi'nin Bağlantıları*

Formatio hippocampi'nin temel bağlantıları büyük piramidal nöronların küçük internöronlarla iletişim kurması açısından korteks'in diğer bölgelerindeki bağlantılara benzemekle birlikte hipokampus bağlantı sistemi kendine özgü bir yapı sergiler. Birçok farklı kortikal bölgeden duyuşal ve yüksek seviyede multimodal işlenmiş bilgiyi alan hipokampus bu bilgileri kendine özgün karmaşık bir işletim ağı içerisinde sentezler.

Formatio hippocampi içinde genel olarak GD'nin merkezinde bulunduğu glutamaterjik tek yönlü bağlantılar bulunmaktadır. Perforan yolak adı verilen bu ağda GD, entorhinal korteks'in II. hücre tabakasından gelen inputları alır. Perforan yolak, angular demet aracılığıyla entorhinal korteks'ten kaudalden subiculum ve CA'ya ilerler. Entorhinal korteks'in II. tabaka hücreleri GD'nin moleküler tabakasına ve CA3'ün stratum lacunosum-moleculare bölgesine projekte olurken, entorhinal korteks'in III. tabaka hücreleri CA1'e ve subiculum'a dağılır. GD granüler hücreleri yosunsu lifler aracılığıyla CA3'ün piramidal hücrelerine projekte olurlar (Şekil 2.10).

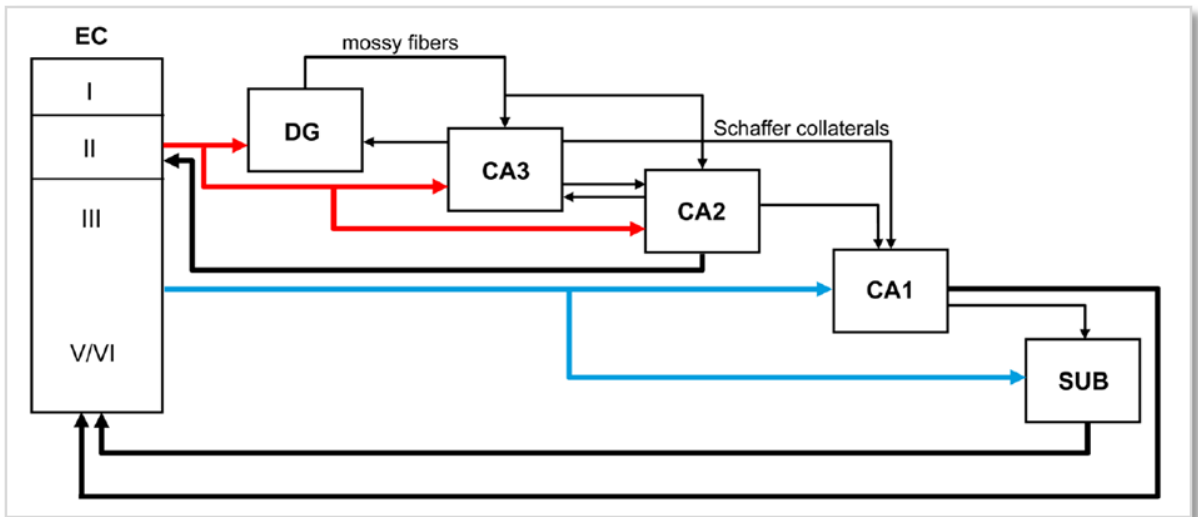
CA3 piramidal hücrelerinin kollateral bağlantıları CA3'ün farklı seviyeleri ile birlikte, CA1 ve subkortikal alanlara projekte olurlar. CA3, ana bağlantısını Schaffer kollateral bağlantıları ile CA1'e stratum radiatum

ve stratum oriens'de son bulacak şekilde yapar. Aynı zamanda, assosiasyonel lifler ile kendi içinde rostro-kaudal seviyelerine bağlanır.



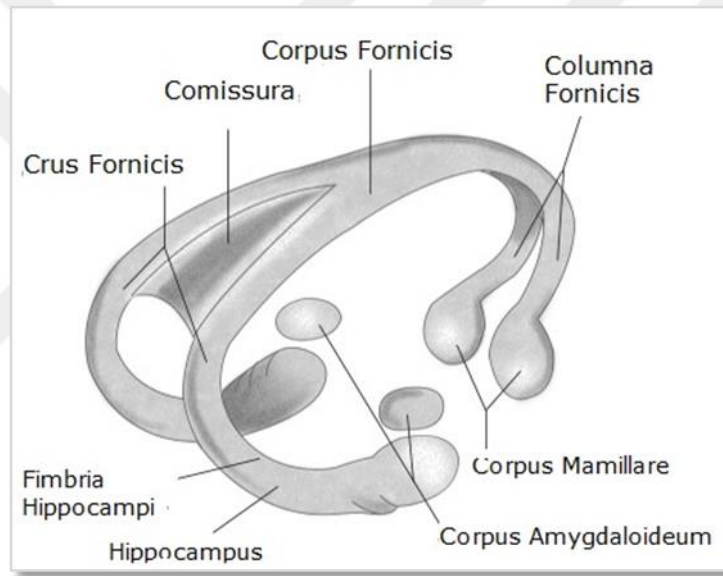
Şekil 2.10: Formatio Hippocampi'nin Bağlantıları
(Neves, Cooke, Bliss, 2008'den alınmıştır).

CA1 bölgesindeki bağlantıların çoğunluğu subiculum bölgesindedir. Subiculum ise pre- ve parasubiculum'a, son olarak da entorhinal korteks'e projekte olur (Schultz, 2014) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11: Entorhinal Cortex ve Cornu Ammonis Bağlantıları
(Llorens-Martín vd., 2014'den alınmıştır.)

Efferent bağlantıları daha çok piramidal hücre liflerinden oluşan hipokampus'un en büyük efferent yolu forniks'dir (Şekil 2.12). Alveus'dan fimbria hippocampi'ye geçen lifler, korpus kallozum'un splenium bölümünün altından geçerken crus fornicis adını alır. Bu lifler talamus'un arkasında ise corpus fornicis olarak devam eder. Sağ ve sol hipokampus'ü commissura hippocampi yolu ile birbirlerine bağlar. Corpus fornicis'ten sonra columna fornicis ismiyle uzanan aksonlar, foramen interventriculare önünde kavis yaparak nuclei anteriores thalami ve nucleus dorsalis lateralis thalami'ye postkomissural lifler verir. Buradan hipotalamus'a uzanan lifler genellikle corpus mamillare'de ve ventromedial nükleus'da son bulur. Columna fornicis'ten commissura anterior'a ayrılan az sayıdaki prekomissural lifler ise area septalis, substantia innominata ve area hypothalamica rostralis'e geçerler (Standring, 2008).



Şekil 2.12: Forniks ve Komşu Yapılar
(<https://bodytomy.com/structure-of-fornix-of-brain>)

Hipokampus'ten çıkarak sırasıyla forniks, corpus mamillare, nuclei anteriores thalami, gyrus cinguli ve son olarak gyrus parahippocampalis izleyerek geri dönen Papez halkası, hipokampus'un dış bağlantılarının genel ismidir. James Papez (1937) tarafından ilk ortaya atıldığında emosyonel kontrol devresi olarak tanımlanan Papez halkasının daha sonra serebellum ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Snider & Maiti, 1976).

2.5- Major Depresyon Etiolojisinde Rol Oynayan Nörotransmitter Teorileri

HPA aksının aktivasyonu, çok çeşitli nörotransmitter sistemleri ile modüle edilir. Bu sistemlerin bazıları serotonin, noradrenalin ve Glu gibi eksitatör etkilere sahipken, bazıları GABA gibi inhibe edici etkilere sahiptir (Stephens & Wand, 2012).

Depresyonun nörobiyolojik mekanizmalarını açıklamaya yönelik ilk teori, 1965'de Schildkruat tarafından ortaya atılan sinaptik aralıktaki monoamin, özellikle serotonin ve noradrenalin miktarının azalmasının depresyona neden olabileceği yönündeki "Monoamin Teorisi"dir (Schildkruat, 1965). Ancak bu teori depresyon hastalarında görülen makroskobik ve mikroskobik değişiklikleri, diğer nörotransmitter sistemlerinde oluşan gelişmeleri ve HPA aksındaki dengesizlikleri açıklayamamaktadır (Hirschfeld, 2000).

Araştırmacılar, MD hastalarında GABA konsantrasyonunda ve GABA_A reseptörlerinin yapılarında değişiklikler tespit etmişlerdir. GABA_A reseptör bozukluk teorisini savunan bu araştırmacılar, monoaminergic iletimi değiştirmek üzere tasarlanmış ve günümüzde de yoğun olarak kullanılan bazı antidepresan ilaçların GABA_A reseptör defisitleri engellediğini ve GABA salınımının hipokampal nörogenez ve nöron maturasyonunu etkilediğini ileri sürmektedirler (Luscher, Shen & Sahir, 2011). Hipotalamus'da HPA aksını inhibe eden GABA, depresif hastalarda PVN bölgesinde hipoaktif durumdadır (Lucassen vd., 2014). Ancak depresyon tedavisinde etkili olması beklenen GABA_A reseptör agonistlerinin antidepresan etkisinin kısıtlı olduğu ve özellikle majör depresyon tedavisinde GABA'nın katkısının düşük olduğu ileri sürülmektedir (Uzay, 2004).

Beyindeki ana eksitatör nörotransmitterlerden olan Glutamat'ın, hücre dışı konsantrasyon artışı eksitotoksikite, nöronal dejenerasyon ve ölüme neden olmaktadır (Hardingham & Bading, 2010).

Literatürde yapılan bir çok çalışmada, MD ve duygu durum bozukluğu hastalarının, BOS, serum ve plazmalarındaki glutamat seviyelerinin sağlıklı kişilere kıyasla yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kim, Schmid-Burgk, Claus & Kornhuber, 1982; Altamura, Mauri, Ferrara & Moro, 1993; Mauri vd., 1998; Mitani, Shirayama, Yamada, Maeda, Ashby & Kawahara, 2006; Levine vd., 2000).

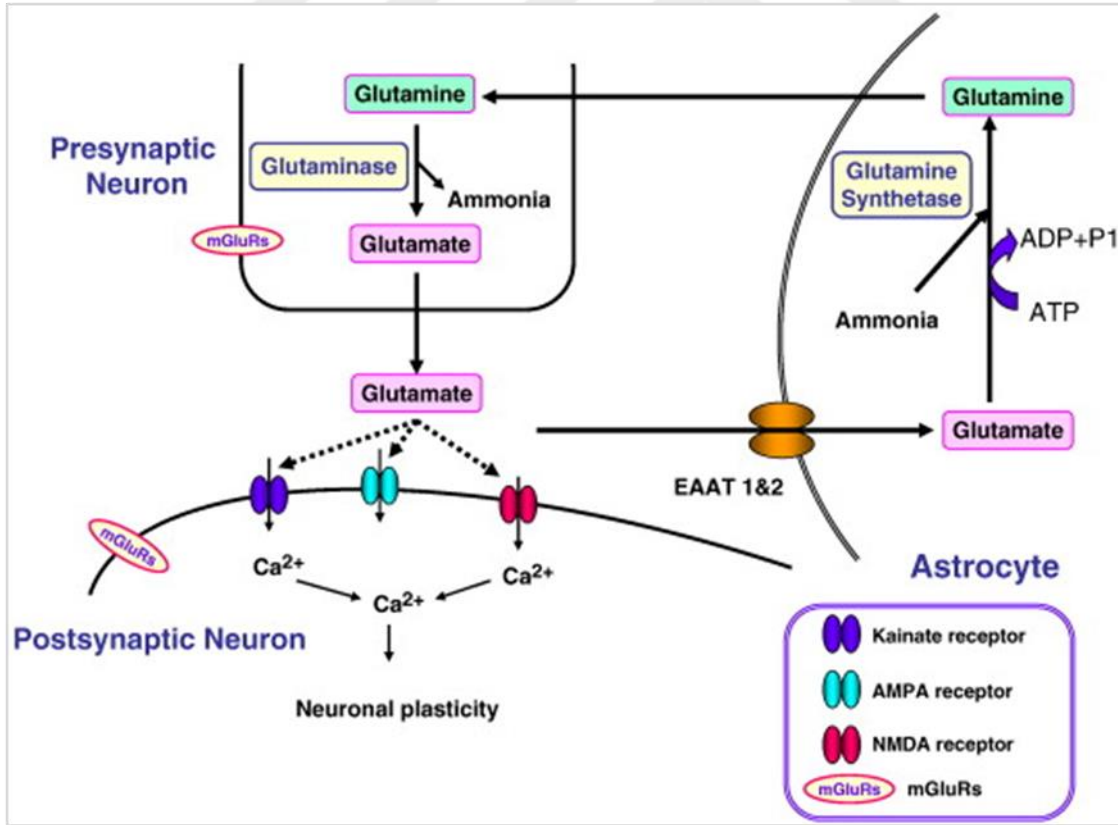
Postmortem çalışmalarda da MD hastalarının frontal korteks'lerinde Glu reseptörleri (GluR) seviyelerinde, AMPA reseptörü GluR1, GluR3, ve GluR5 subunitelerinin mesajcı ribo nükleik asit (mRNA) miktarlarında, temporal korteks'te bulunan NMDA reseptörü NR1 subunitesi ve perirhinal korteks'te NMDA reseptörü NR2A ve NR2B subunitesi seviyelerinde sağlıklı bireylere kıyasla azalma olduğu gösterilmiştir (Hashimoto, Sawa & Iyo,

2007; Nudmamud-Thanoi & Reynolds, 2004; Beneyto, Kristiansen, Oni-Orisan, McCullumsmith, & Meador-Woodruff, 2007).

Ek olarak, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda stres maruziyetinin hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde glutamat salınımının ve iletiminin artmasına neden olduğu, buna bağlı olarak eksitator sinaptik iletimdeki sürekli artışın stres modellerinde gözlenen dendritik yeniden modellemeyi indükleyebileceği ve depresif kişilerde gözlemlenen hacimsel değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir (Musazzi, Racagni & Popoli, 2011).

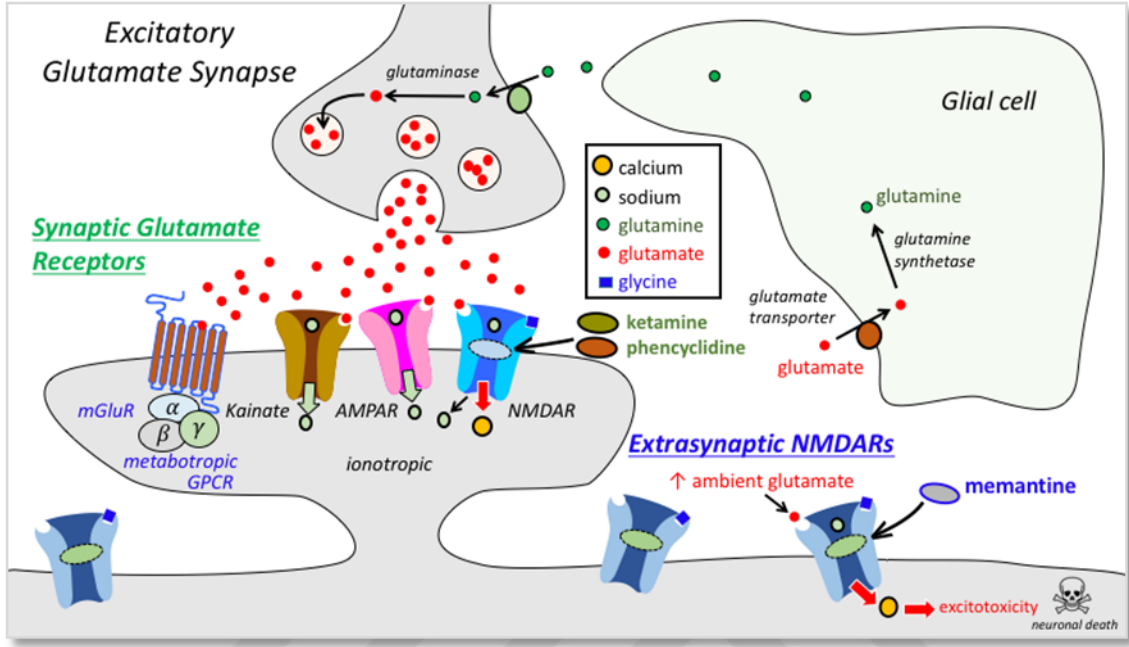
Tüm bu veriler, glutamat nörotransmitterlerindeki değişimin beyindeki fonksiyonel ve yapısal değişimlerden etkilediğini ve glutamerjik sistemin MD fizyopatolojisinde önemli rol oynadığına işaret etmektedir (Sanacora, Treccani & Popoli 2012).

Glutamat, eksitator aminoasit transporterleri (EATT 1 ve 2) aracılığıyla astrositlere alınır ve bu hücreler santral sinir sisteminde glutamin'in ana sentezlenme yeridir (Şekil 2.13). Daha sonra tekrar presinaptik nörona alınarak glutamata dönüştürülüp, kullanılır (Hashimoto, 2009).



Şekil 2.13: Nöron ve Astrositler Arasında Gelişen Glutamat Sentezi (Hashimoto, 2009'den alınmıştır).

Glutamat, metabotropik ve iyonotropik 4 farklı alt reseptör ünitesi kanalı ile etkileşim halindedir (Şekil 2. 14) AMPA, N-metil-D-aspartat Asit Reseptörü (NMDAR), Kainat ve G-protein metabotropik reseptörleri (mGluR). Presinaptik nöronlardan salınan Glu bu reseptörler ile etkileşime girer (Hashimoto, Shimizu & Iyo, 2005).



Şekil 2.14: Glutamat Reseptörlerinin Tipleri (Sanacora, Treccani, Popoli, 2012'den alınmıştır).

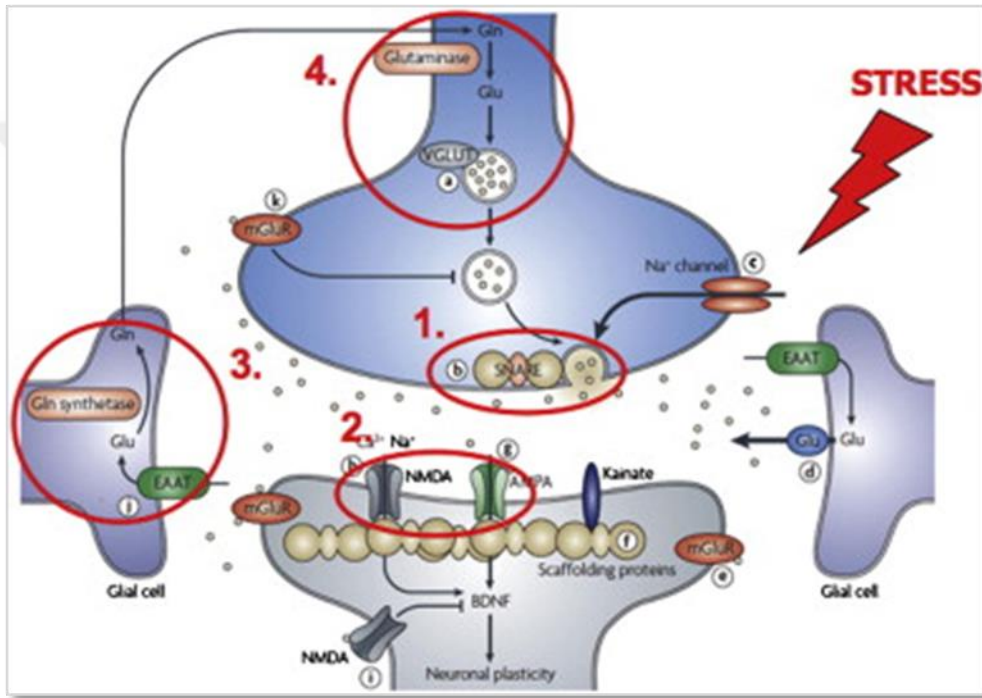
Üzerinde en fazla çalışma yapılan glutamat reseptörü olan NMDAR, beyin korteksi, hipokampüs, striatum, septum ve amygdala gibi stres cevabının oluşmasında etkin rol oynayan anatomik yapılarda postsinaptik nöronlar üzerinde yer alır (Kayaalp, 1996). Ancak hipokampüs'ün CA1 bölgesindeki piramidal nöronlarda yoğun halde bulunan NMDAR alt üniteleri hem sinaptik hem de ekstra sinaptik bölgede yer almaktadır (Khacho, Wang, Ahlskog, Hristova & Bergeron, 2015). Çevresel uyarılarla birlikte yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrayan NMDA reseptörleri, stres yanıtının oluşturulmasında etkilidirler.

NMDA reseptörleri dinlenme koşullarında magnezyum (Mg) ile bloke haldedir. Depolarizasyon ile birlikte, Glu veya glisin molekülleri ile aktive olurlar. Böylece, NMDA reseptör aktivasyonu uzun süreler boyunca uyarılabilen bir eksitator olarak işlev görür (Sanacora, Zarate, Krystal & Manji, 2008).

NMDAR'lar, hem merkezi sinir sistemi gelişiminde hem de yetişkin beyindeki fonksiyonel ve yapısal plastisitede L-glutamat için yüksek afinite olmaları, yavaş deaktivasyon kinetikleri, Mg blokajına bağlı voltaj

bağımlılıkları ve Ca permeabiliteleri nedeniyle kritik rol oynarlar (Blanke & VanDongen, 2009).

Stres cevabı sırasında salınan glukokortikoidler, presinaptik bölgede glutamat salınımını sağlar ve NMDA ile AMPA reseptörlerini aktive ederler. Glia hücreleri tarafından geri alınan glutamat, glutamine dönüştürülür (Şekil 2.15). Bu işlemler sırasında glutamat salınımı artarken, iyonotropik glutamat reseptörlerinde fonksiyonel değişiklikler oluşur ve sinapstan glutamat temizlenmeye çalışılırken glutamat/glutamin döngüsü bozulur ve dolayısıyla da glial hücre yoğunluğunda artış görülür (Sanacora, Treccani & Popoli, 2012).



Şekil 2.15: Stresmaruziyetinde Glutamat Reseptörlerinde Meydana Gelen Değişiklikler

(Sanacora, Treccani, Popoli, 2012'den alınmıştır).

2.6- Dendritik Dikensi Çıkıntılar

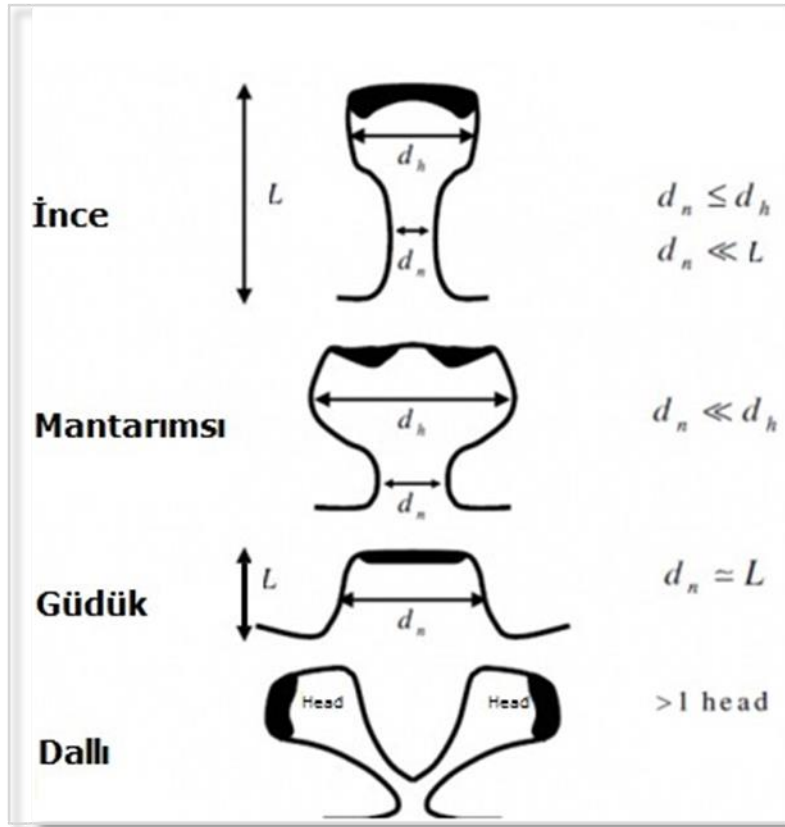
Dikensi çıkıntılar ilk olarak on dokuzuncu yüzyılın sonlarında Ramon y Cajal tarafından serebellum'da bulunan nöronlar üzerinde tarif edilmiştir. (García-López, García-Marín & Freire, 2007). Cajal'ın kendi dönemi için etkileyici olan bu keşfi, günümüz sinirbilimcilerinin çalışmalarına temel teşkil etmiştir (Tan, 2015).

Dikensi çıkıntılar, nöron yüzeyinde oluşan membranöz yapılardır. Nörona 0.1 µm'den küçük çapta bir boyun bölgesi ile bağlanan yaklaşık

0.001–1 μm^3 hacminde bir baş kısmından oluşurlar. Eksitator tipteki sinapsların %90'ından fazlası bu dikensi çıkıntılarda sona ermektedir. Bu nedenle insan beyninde 10^{13} 'den fazla dikensi çıkıntı bulunduğu öngörülebilir (Nimchinsky, Sabatini & Svoboda, 2002).

2.6.1- Dendritik dikensi çıkıntı tipolojisi

Dikensi çıkıntılar boyun ve baş kısımlarının oranlarına göre morfolojik olarak; mantar şekilli, ince, güdük ve dallı olmak üzere 4 ana grupta incelenebilir (Harris, Jensen & Tsao, 1992). Dikensi çıkıntı mantar benzeri bir görüntü sergiliyorsa "mantar", dikenin boynu başına eşit yada daha küçükse "ince", boy ve en yaklaşık eşit uzunluktaysa "güdük", birden fazla dal veriyse "dallı" dikensi çıkıntı olarak tanımlanır (Polsky, Mel & Schiller, 2004) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17: Dendritik Dikensi Çıkıntı Tipleri

L: Yükseklik, d_h : Baş, d_n : Boyun, Head: Baş (Liorens-Martín, 2014'den alınmıştır).

Bellek dikensi çıkıntıları olarak da adlandırılan mantarimsı çıkıntılar, plastisite yoluyla güçlendirilmiş olgun, kararlı çıkıntılardır. Buna karşın ince çıkıntılar zaman içinde kaybedilme olasılığı daha yüksek olan genç, yeni oluşmuş sinaptik yapıları temsil etmektedir (Bourne & Harris, 2007). Birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma, dikensi çıkıntı türü, postsinaptik çıkıntı yoğunluğu, glutamat yanıtı boyutları ve dikensi çıkıntı stabilitesi arasında

yüksek bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Kasai vd., 2003, Matsuzaki vd., 2004). Ek olarak, *in vivo* konfokal görüntüleme çalışmaları dikensi çıkıntılarının yüksek plastisiteye sahip yapılar olduğunu kanıtlamış, sadece dakikalar ya da saatler gibi kısa sürelerde (Parnass vd., 2000) şekil değiştirdiklerini (Matus, 2000, Yasumatsu vd., 2008), aynı zamanda yaşam boyu aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkıp, kaybolabildiklerini de göstermiştir (Lendvai vd., 2000, Holtmaat vd., 2005, Caroni vd., 2012).

Dikensi çıkıntı morfolojisinde gözlemlenen bu morfolojik çeşitliliğin fonksiyonel parametrelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, mantarimsı çıkıntılar öğrenme ve bellek fonksiyonlarında etkin rol almaktadır (Bourne & Harris, 2008).

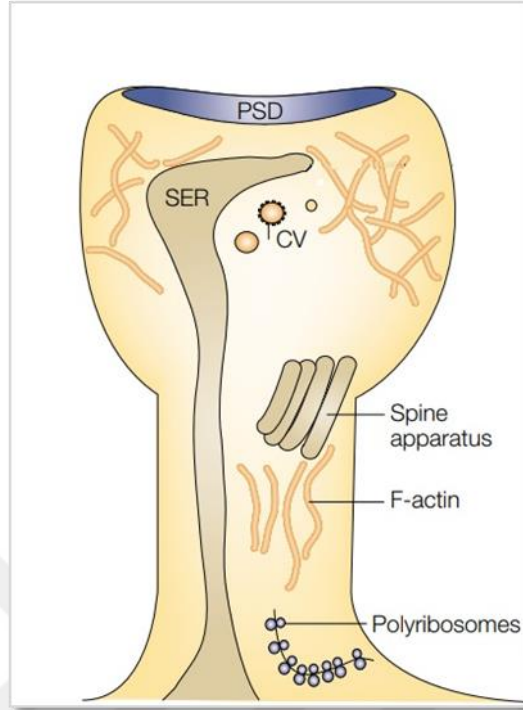
2.6.2- Dendritik dikensi çıkıntılarının organelleri

Dikensi çıkıntılar, hücre içi kompozisyonlarında çeşitlilik göstermekle birlikte bazı ortak yapısal özelliklere sahiptir. Bunlardan postsinaptik yoğunluk ve granülsüz endoplazmik retikulum en sık rastlanan ortak yapılardır.

Postsinaptik yoğunluk (PSD), daha çok postsinaptik nöronun sinaptik aralığının bulunduğu bölgede yer alan, NMDA, AMPA, metabotropik glutamat reseptörlerini barındıran, elektron mikroskopik (EM) incelemelerde elektron-yoğun bir bölge olarak gözlenen bir yapıdır (Verpelli, Heise & Sala, 2014). Dikensi çıkıntılarının en kompleks yapıları olan PSD, iskelet proteini olan PSD-95 ve sinyal proteini olan kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CamKII) başta olmak üzere yüzlerce proteini barındırmaktadır (Kennedy, 2000). Mantarimsı çıkıntılar diğer çıkıntı türlerine göre daha yoğun glutamat reseptörlerine ve daha kompleks PSD'lere sahip olduklarından davranışsal fonksiyonlarda daha etkin rol alabilmektedirler (Matsuzaki vd., 2001, Nicholson vd., 2006).

Kalsiyum homeostazisinde etkili olan granülsüz endoplazmik retikulum (SER), hipokampus'un CA1 nöronlarının yarısında ve neredeyse tüm piramidal hücrelerde görülmektedir. Genellikle daha geniş yapıdaki dikensi çıkıntılar ile ilişkili olan SER, daha genç dikensi çıkıntılarda görülmemektedir (Spacek & Harris, 1997). Ek olarak, geniş yapıdaki dikensi çıkıntılar poliribozom (Ostroff vd., 2002) ve endozomal kompartmanlar (Cooney vd., 2002, Park vd., 2006) içerirken perisinaptik astroglialar da burada bulunur (Witcher vd., 2007). Tüm bu özellikler, geniş yapıdaki dikensi çıkıntılarının glutamat yanıtı, intrasellüler kalsiyum regülasyonu, endozomal geri dönüşüm, protein translasyonu ile degregasyonu ve astroglia etkileşimlerinde işlevsel olarak daha güçlü olduklarını, daha genç çıkıntılarının ise aktivasyona daha esnek cevap verdiklerini işaret etmektedir (Segal, 2005). Kaplanmış veziküller (CV) sadece dikensi çıkıntısının baş tarafında değil aynı zamanda sinaptik membran ile yakın hatta kaynaşık durumda bulunurlar. Poliribozomlar

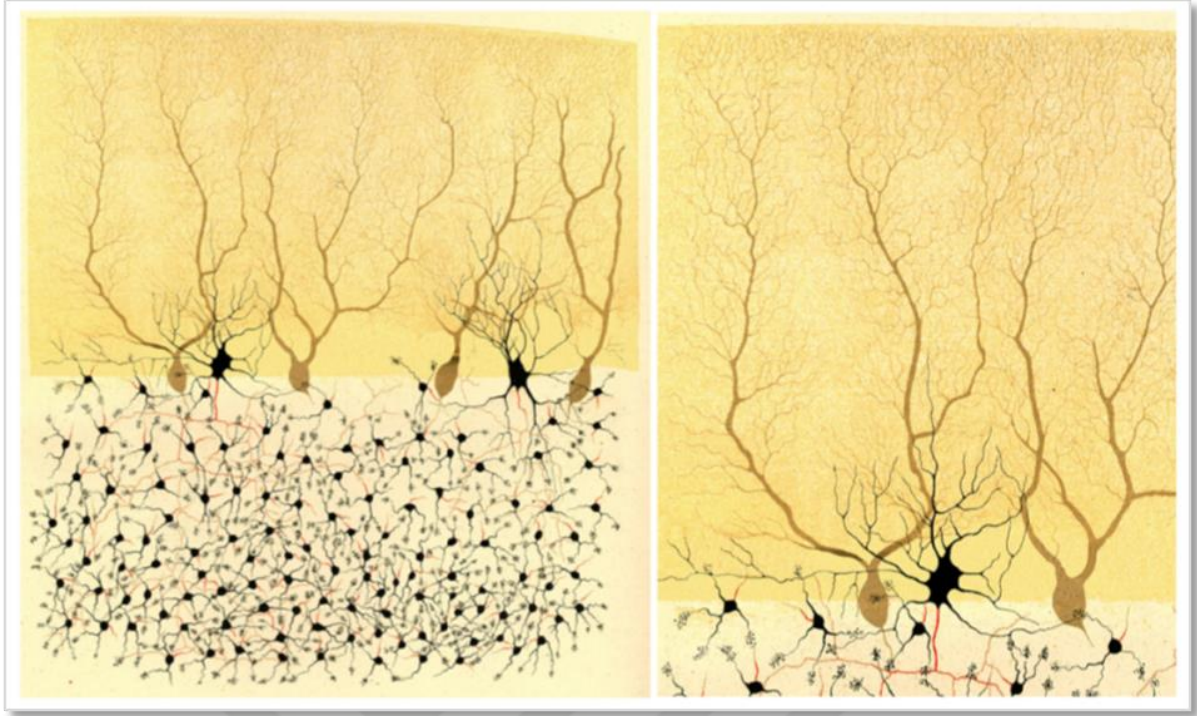
dendritik şaftlarda, genellikle dikensi çıkıntılarının tabanında ya da nadiren içlerine doğru uzanan şekilde bulunurlar (Şekil 2.18) (Conde & Cáceres, 2009).



Şekil 2.18: Dendritik Dikensi Çıkıntılarda Bulunan Organeller (Conde & Cáceres, 2009'dan alınmıştır).

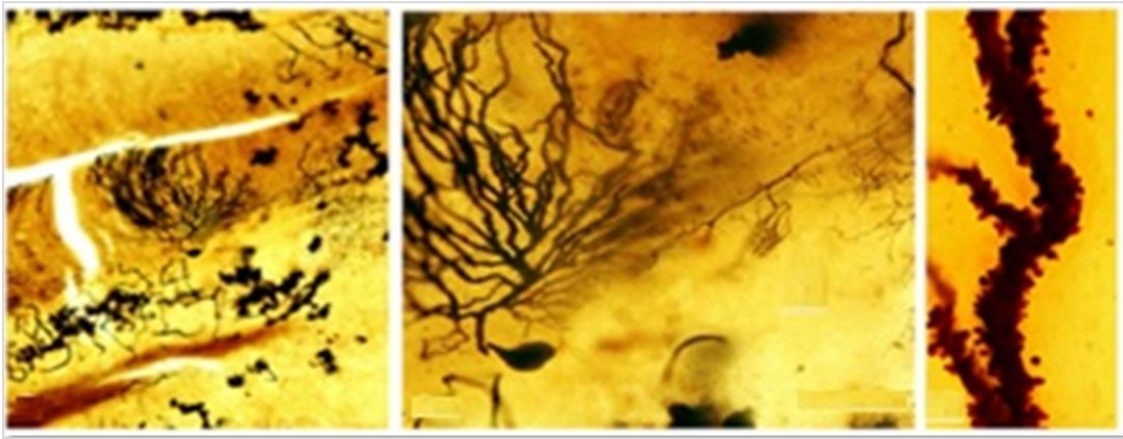
2.7- Golgi Boyama Yöntemi

Camillo Golgi, 1873 yılında nöron ve glia'ları tüm yapıları ile birlikte ilk defa görüntüleyerek sinirbilim alanında çığır açmıştır. Temel olarak Golgi metodu önceden potasyum veya amonyum dikromat ile sertleştirilen dokunun, 0.50 veya %1.0 gümüş nitrat solüsyonu içinde tutulması olarak tanımlanabilir. Birçok sinir sistemi yapısında bu yöntemi kullanan Golgi, örneğin serebellar korteks'te bulunan farklı nöron yapılarını morfolojik olarak ayrıntılı bir şekilde göstererek, nöroanatomik bilgi birikimine katkı sağlamıştır. Geliştirilen bu yöntem ile aksonların yönelimi ve akson terminallerinin görüntülenmesi mümkün olmuştur (Şekil 2.19).



Şekil 2.19: Golgi'nin İlk Nöroanatomik İllüstrasyonu
(DeFelipe, 2010'den alınmıştır).

Santiago Ramón y Cajal bu yöntem ile özellikle piramidal ve Purkinje hücrelerindeki dendritik çıkıntı gelişimlerini örnekleyerek (Şekil 2.20), nöronların aralarında bağlantılar kurarak iletişime geçtiğini göstermiş ve sinir hücrelerinin süreklilik oluşturduğu tezini ileri süren "Nöron Doktrinini"nin gelişmesine büyük katkı sağlamıştır (DeFelipe, 2002).



Şekil 2.20: Golgi'nin Histolojik Boyamalarındaki Hücreler
(DeFelipe, 2002'den alınmıştır).

2.7.1- Golgi boyama yönteminin özellikleri

Golgi metodu ile nöron ve glia gibi çeşitli sinir hücrelerini boyamak mümkün olmaktadır. Gümüş kromat kristalleri nöronun içine girerek bütün hücreye dağılır ve böylece beyaz fonda koyu renge boyanmış nöronlar ve dendritik çıkıntılar rahatlıkla görülür (Koyama, 2013).

Golgi metodunun tek bir nöron hücrelerini bir bütün halinde görüntülemesini seçici boyama özelliği sağlamaktadır. Shankaranarayana ve arkadaşları tek bir hücrenin boyanabilirliğinin, hücrenin metabolik aktivasyon seviyesinin, hücreyi boyamada kullanılan ağır metallere hassas hale getirmesi ile mümkün olduğunu öne sürmüştür olsalar dahi bu özelliğin temel sebebi henüz tam olarak bilinmemektedir (Shankaranarayana, Raju 2004).

Orijinal Golgi metodu, lipoprotein ve kromat gümüşün birlikte oluşturduğu kararsız çökeltilerin sadece hücre zarında görülmesi sebebiyle tekrarlanabilirliği sınırlı bir yöntemdir (Koyama, 2013). Bu sınırlılığı aşmak amacı ile araştırmacılar üç temel Golgi boyama yöntemi geliştirmişlerdir. Bunlar; Rapid Golgi, Golgi Cox ve Golgi-Kopsch'tur (De Carlos & Borrell 2007). Cajal tarafından potasyum dikromat solüsyonuna ozmiyum tetroksid eklenerek geliştirilen, Rapid Golgi metodunda ozmiyumun hücre membranını stabilize ederek permeabilityyi arttırması ve kristalize formasyon miktarını yükseltmesi sebebiyle boyanan nöron sayısı orijinal Golgi metoduna göre daha yüksektir (Millhouse, 1981, Spacek, 1992). Ayrıca, daha sonra yapılan çalışmalar bu metodun fikse edilmiş yetişkin beyin dokularında başarılı boyanma sağladığını göstermiştir (D'Amelio, 1983; Rosoklija vd., 2000).

Beyin dokularının potasyum dikromat ve civa klorür karışımına daldırılması ile oluşturulan Golgi-Cox metodu, arka fon boyamasının düşük olması sebebiyle nöronal dallanmanın yoğun olduğu beyin bölgelerde daha fazla kullanılabilmesine rağmen, dendritik çıkıntıları yeterince boyayamaz (Buell, 1982).

Golgi-Kopsch metodu, ozmiyum yerine formalin kullanılması ile geliştirilmiştir. Bütün gelişim dönemlerindeki hayvanlarda ve çeşitli beyin bölgelerinde boyama yapılabilmesine rağmen boyanan nöron sayısının düşük olması bu yöntemin en önemli dezavantajıdır (Riley, 1979).

Görüldüğü üzere her Golgi boyama yönteminin avantaj ve dezavantajları vardır, dolayısıyla uygun yöntemin seçimi dokunun fiksasyon süresi, spesimenin yaşı ve hedef bölge göz önüne alınarak yapılmalıdır. Günümüzde Golgi metodu, sinirbilim alanında hem tek bir nöronun görüntülenmesinde hem de nöronal bağlantıların morfolojik özelliklerinin aydınlatılmasında kullanılan ve geçerliliğini halen sürdüren bir metod haline gelmiştir (Koyama, 2013).

3- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışmasında yapılan deneyler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 20.03.2015 tarih ve 405 numaralı karar ile onaylandı ve tüm çalışma süresince uluslararası hayvan hakları yönergelerine bağlı kalındı.

3.1- Deney ve Kontrol Grupları

Deneylerde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (TİCAM) temin edilen Sprague Dawley cinsi erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Stres protokolü uygulamaları dışında, hayvanlar araştırma süresince 19-21°C sabit sıcaklıkta, 12 saat aydınlık/karanlık periyotlarına ayarlanmış, otomatik olarak klimatize edilen odalarda korunarak, normal pellet cinsi yem ile beslendi.

Toplam 24 adet yetişkin erkek sıçan; 4 gruba ayrıldı: Kronik öngörülemez stres uygulanıp serum fizyolojik (SF) verilen S+SF grubu (n=6); Kronik öngörülemez stres uygulanıp ketamin ile tedavi edilen S+Ketamin grubu (n=6); stres uygulanmadan SF alan K+SF grubu (n=6) ve yine herhangi bir stres uygulaması yapılmadan ketamin ile tedavi edilen K+Ketamin grubu (n=6).

3.2- Kronik Beklenmedik Stres Modelinin Oluşturulması

Stres gruplarına, depresyon benzeri davranışları oluşturmak amacıyla literatürde sıklıkla kullanılan modellerden birisi olan orta dereceli kronik öngörülemez stres modeli uygulandı. Buna göre sıçanlar, 28 gün süreyle, günde bir kez randomize bir şekilde aşağıdaki stresörlere maruz bırakıldı. İlk hafta uygulanan stresörler diğer iki haftada da aynı sıra ile uygulandı:

Karanlık/ Aydınlık siklusunu 3 saat süreyle değiştirme, 45 derece eğimli kafeslerde 3 saat bekletme, kalabalık ortamda (6 sıçan tek kafeste) 3 saat bekletme, çelik kafeste 3 saat süreyle izolasyon, ıslak zeminde 8 saat süreyle bekletme, 8 saat süreyle su ve yem deprivasyonu, 4 derece ortam ısısında 10 dakika bekletme, 3 saat süreyle immobilizasyon stresine maruz bırakma (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Uygulanan Stresörler ve Uygulama Günleri

Günler	Uygulanan Stresör
1	Çelik kafeste 3 saat süreyle izolasyon
2	Karanlık/ Aydınlik siklusunu 3 saat süreyle değiştirme
3	8 saat süreyle su ve yem deprivasyonu
4	3 saat süreyle immobilizasyon
5	4 derece ortam ısısında 10 dakika bekletme
6	45 derece eğimli kafeslerde 3 saat bekletme
7	Kalabalık ortamda (6 sıçan tek kafeste) 3 saat bekletme

3.3- İlaç Uygulaması

Strese maruz kalan sıçanlara protokolün 28. gününde intra peritoneal (i.p.) olarak tek doz 10 mg/kg ketamin ya da aynı miktarda SF enjekte edildi. Benzer olarak strese maruz bırakılmayan kontrol gruplarındaki hayvanlara da aynı dozda ketamin veya SF uygulandı.

İlaç enjeksiyonundan hemen sonra, kuyrukları kalıcı boya ile işaretlenerek kodlanan hayvanların tüm deney sonuçları, bu kod numaraları referans alınarak, bireysel olarak takip edildi.



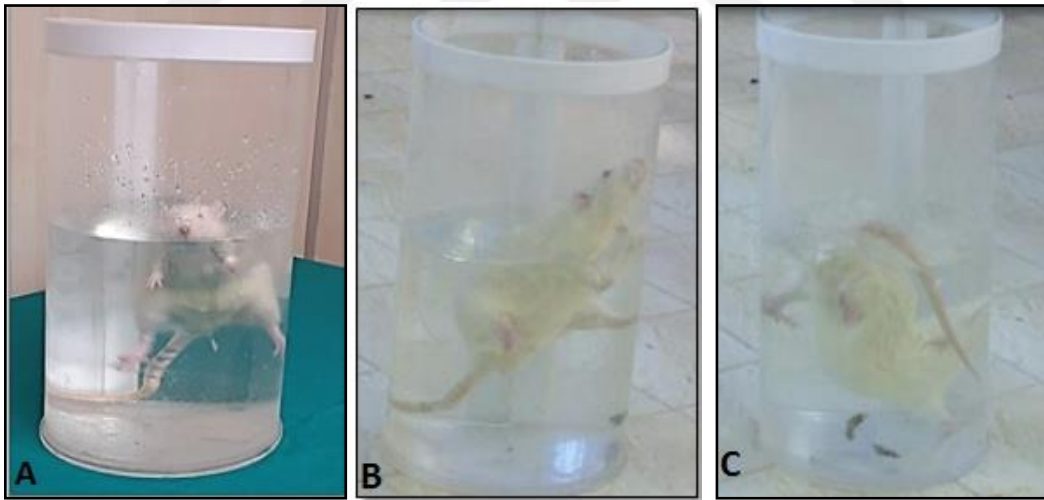
Şekil 3.1: Deney Hayvanlarına İlaç Uygulaması

3.4- Davranış Testleri

3.4.1- Zorlu yüzdürme testi

Zorlu yüzdürme, 1978'de Porsolt ve arkadaşları tarafından depresyon tedavisinin etkinliğini ölçmek amacı ile geliştirilen bir testtir (Bogdanova, Kanekar, D'Anci, Renshaw, 2013). Test esnasında deney hayvanlarının davranışları gözlenerek, öğrenilmiş çaresizlik davranışları olarak belirlenen bazı hareketlerinin skorlarına göre hayvanların depresyon durumu değerlendirilmektedir.

Bu testte, 35 cm yüksekliğinde, 20 cm çapındaki pleksiglas malzemeden yapılmış silindirik bir tank kullanıldı ve içine 21 cm yüksekliğine kadar $25 \pm 0,5$ °C ısıda su doldurularak, hayvanlar yüzmeye zorlandı. Deney hayvanları 24 saat ara ile iki kez tanka konulup birinci gün 15 dakika, ikinci gün ise 5 dakika yüzdürüldükten sonra, havlu ile kurularak kafeslerine alındı. Hayvanların, nefes alma dışında hiç hareket etmeden 9 saniyeden fazla sürede kulakları dâhil su altında hareketsiz kalmaları "hareketsizlik" ve ortamdan uzaklaşma davranışları ise "çabalama" süreleri olarak kayıt edildi. Sıçanın "hareketsizlik" davranışı depresyon göstergesi; "çabalama" davranışı ise depresyonda olmadığıнын göstergesi olarak kabul edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Zorlu Yüzdürme Testi

Test esnasında deney hayvanlarının hareketsizlik (A) ve çabalama davranışları (B,C).

3.4.2- Açık alan testi

Tabanı çizgilerle bölmelere ayrılmış, etrafı pleksiglas duvarlarla çevrili (90 x 90 x 40cm) açık bir alana bırakılan sıçanların davranışları 5 dakika boyunca gözlemlenerek vertikal ve horizontal davranışları ölçüldü. Bu süre içerisinde hayvanın bir kareden diğerine geçişi horizontal davranış, arka

ekstremiteleri üzerinde yükselmesi ise vertikal davranış olarak tanımlandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: Açık Alan Testi

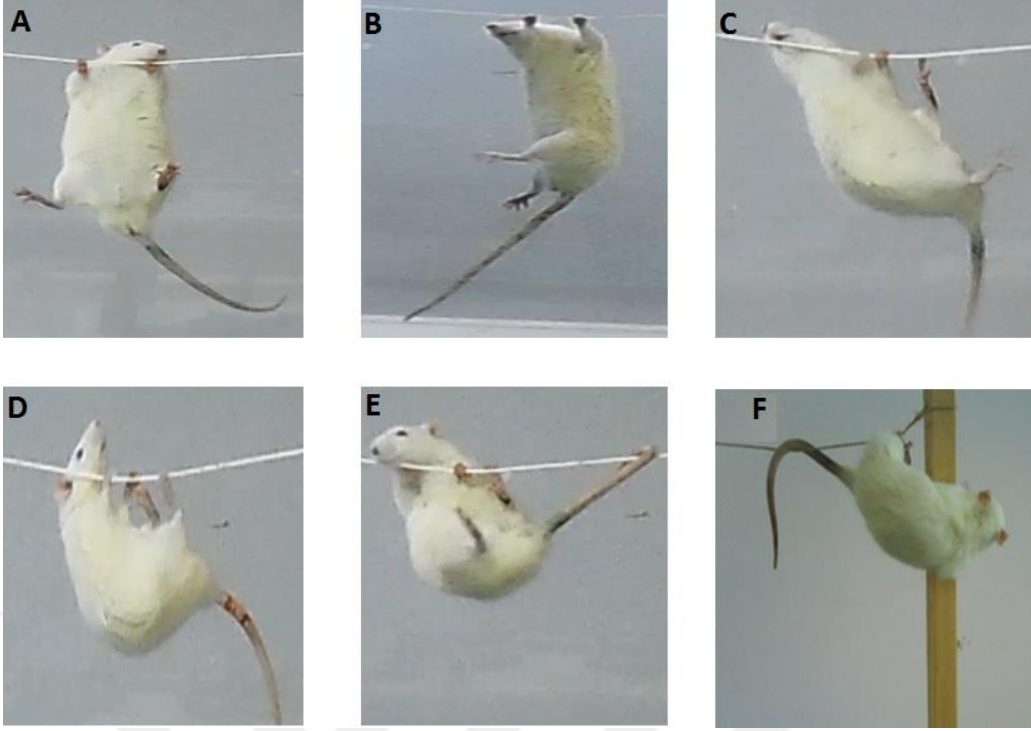
Test esnasında deney hayvanlarının vertikal (A) ve horizontal ekseninde (B) yapmış olduğu davranışlar.

3.4.3- Modifiye grip testi

50 cm uzunluğunda 3 mm çapındaki bir ip 80 cm yüksekliğindeki sütunlara bağlandı ve düşme sırasında yaralanmayı önlemek amacı ile zemin battaniye ile kaplandı. Sıçanlar, ön pençelerinden ipin ortasına yerleştirilerek kaçma davranışına kadar geçirilen süreler kayıt edildi ve aşağıdaki skorum sistemi kullanılarak sıçanların direnme kuvvetleri değerlendirildi:

- 0=düşme,
- 1= ipin sadece ön ayakları ile kavranması,
- 2=sadece ön ayaklar ile kavranması ancak tekrar tırmanma hareketi,
- 3=ön ayaklar ve bir ya da iki arka ayakla da ipe tutunma,
- 4=bütün ön ve arka ayaklar ile ipe tutunma ve kuyruğun ipe dolanması,
- 5=ip üzerinde 150sn'den fazla kalma ya da 50sn'den sonra kaçma davranışı gösterme,
- 6=41 ve 50 sn arasında kaçma davranışı gösterme,
- 7=31. ve 40.sn arasında kaçma davranışı gösterme,
- 8=21. ve 30.sn arasında kaçma davranışı gösterme,
- 9=11. ve 20. sn arasında kaçma davranışı gösterme,
- 10= ilk 10sn'de kaçma davranışı gösterme.

Skorum iki deneme sonunda alınan en yüksek puan olarak kayıt edildi (Şekil 3.4).

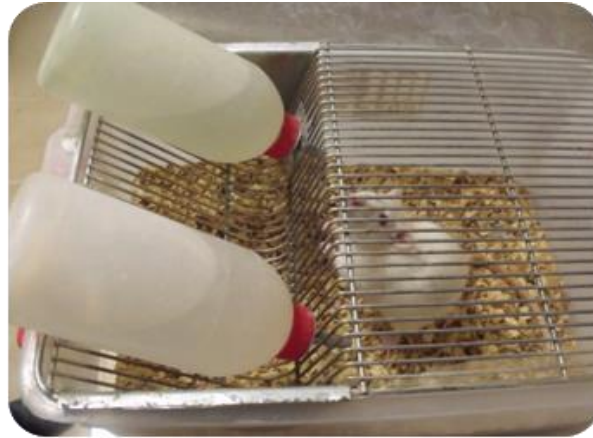


Şekil 3.4: Modifiye Grip Testi

İpin sadece ön ayakları ile kavranması (A), sadece ön ayaklar ile kavranması ancak tekrar tırmanma hareketi (B), ön ayaklar ve bir ya da iki arka ayakla da ipe tutunma (C), bütün ön ve arka ayaklar ile ipe tutunma (D) ve kuyruğun ipe dolanması (E), 41-50 sn arasında kaçma davranışı gösterme (F).

3.4.4- Şeker tercihi testi

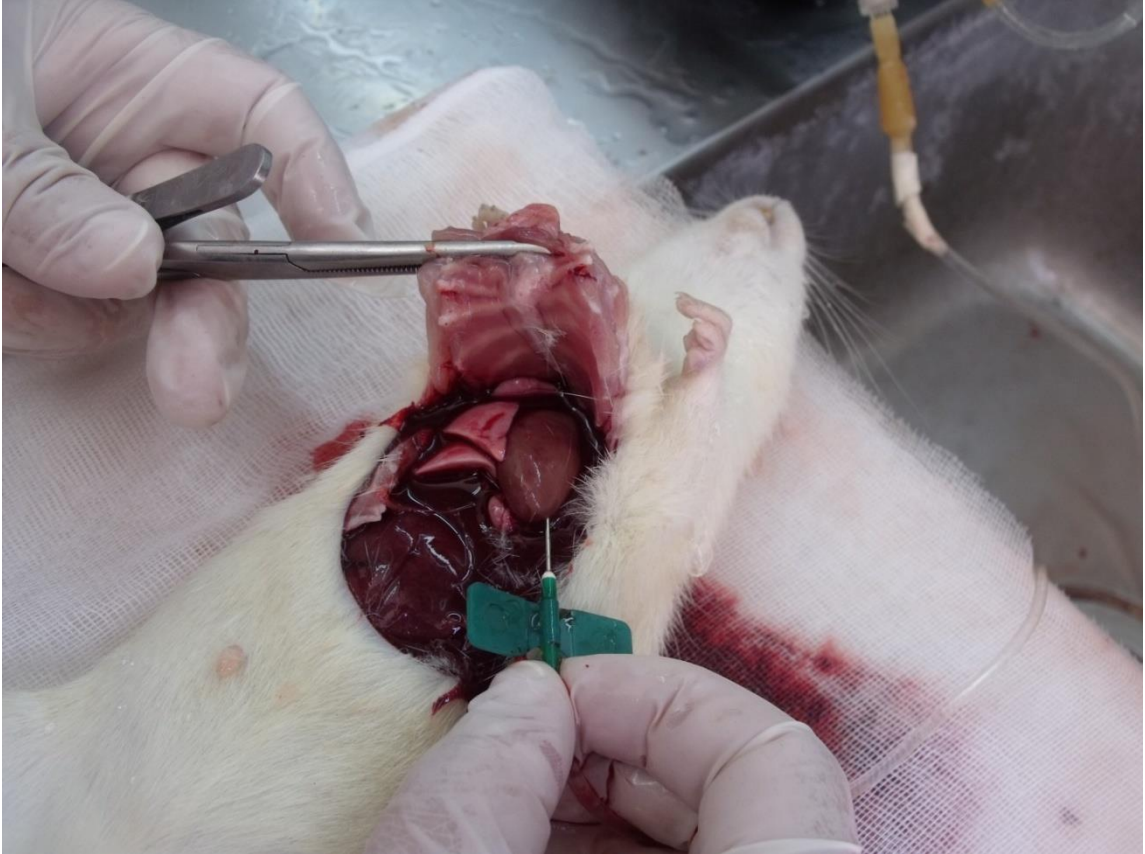
48 saat boyunca önce çeşme suyu yerine şekerli suyla (%1'lik sükröz solüsyonu) beslenerek şekere alışmaları sağlanan sıçanlar 4 saat süreyle susuz bırakıldı. Susuzluk dönemini takiben hayvanların bireysel olarak tutulduğu kafeslere, birinde çeşme suyu, diğerinde ise şekerli su bulunan iki şişe yerleştirildi. 1 saatlik test periyodu bitiminde sıçanların hangi şişeden ne kadar su tükettikleri, tüketilen şekerli suyun toplam sıvı tüketimine oranı hesaplanarak değerlendirildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Şeker Tercihi Testi

3.5- Dokuların Hazırlanması

Sıçanlar halotan inhalasyonu ile anestezi edildikten sonra transkardiyak yolla önce fosfat tamponlu salin (PBS) solüsyonu, sonra da %4'lük paraformaldehid (0.1M fosfat tamponda [pH=7.4] hazırlanan) solüsyonu ile perfüze edildi. Beyin diseksiyonunu takiben yapılan midsagittal kesi ile alınan sağ hemisferler Rapid Golgi boyama için kullanıldı (Şekil 3.6, 3.7).



Şekil 3.6: Transkardiyak Yolla Perfüzyon



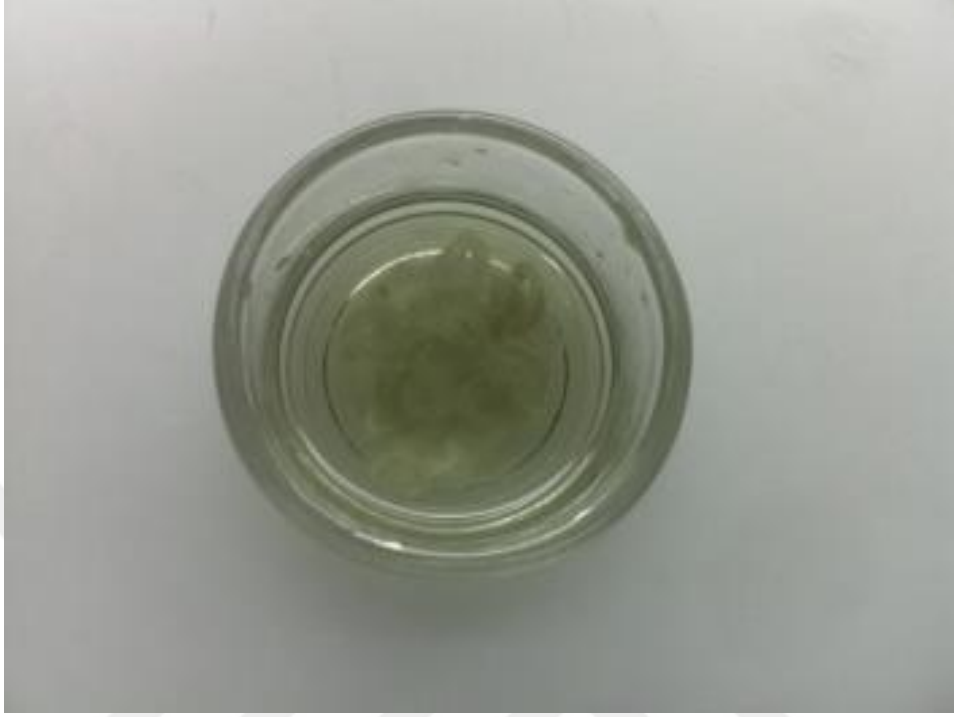
Şekil 3.7: Disseksiyonu Yapılan Sıçan Beyni

3.6- Golgi-Cox Boyama

Piramidal nöronların morfolojik özelliklerini detaylı bir şekilde inceleyebilmek amacıyla, sağ serebral hemisferler, %4'lük paraformaldehid solüsyonu içinde 48 saat süreyle fikse edilmeye devam edildi. Deney hayvanlarının yetişkin dönemde olması nedeniyle, bu gelişim dönemindeki beyin dokusunda daha başarılı sonuç veren, FD Rapid Golgi Stain™ hızlı Golgi boyama kiti (FD NeuroTechnologies) ile hemisferler, talimatlar doğrultusunda boyandı.

Kit içerisindeki potasyum dikromat içeren A solüsyonu ile civa klorit içeren B solüsyonları kullanımdan 24 saat önce eşit miktarlarda ışık geçirmez bir şişede karıştırılarak impregnasyon solüsyonu hazırlandı. 21 gün süreyle bu solüsyonda ışık almayacak bir şekilde 4°C'de bekletilen hemisferler, potasyum kromat içeren C solüsyonunda 72 saat bekletildi. Vibratom yardımıyla 200 µm kalınlığında alınan kesitler (Şekil 3.8) cam bir kap içerisinde serbest yüzer şekilde toplandıktan sonra, distile suda dört kez beş dakika yıkandı. Daha sonra bir birim D solüsyonu, bir birim E solüsyonu ve iki birim distile sudan oluşan karışıma koyularak 10 dakika süreyle çalkalayıcıda (SV12DX, Finemould Precision Ind. Co.) karıştırıldı (Şekil 3.9). Tekrar distile suyla dört kez beş dakika süreyle yıkanan kesitler, dörder dakika boyunca alkol serisinden (%50, %75, %95) geçirildi ve dört kez dörder dakika boyunca %100 etanolde bekletilerek

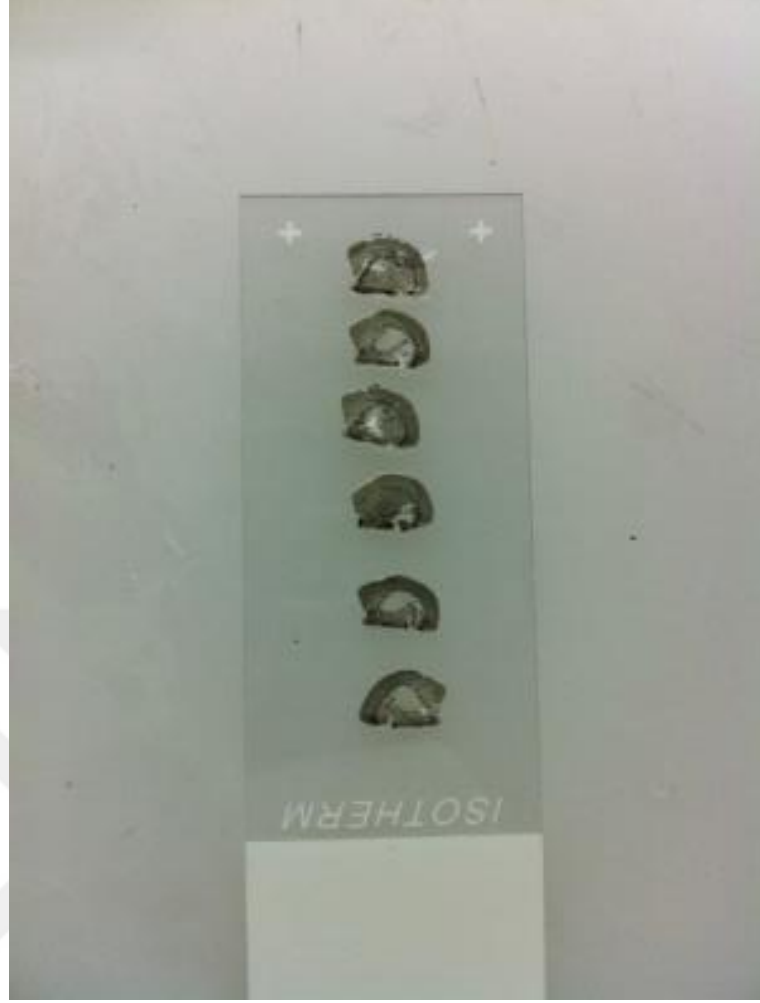
dehidratasyonları sağlandı. Son olarak, ksilol'de Őeffaflařtırılan kesitler, kapama solüsyonu kullanılarak kapatıldı (Şekil 3.10).



Şekil 3.8: Vibratomda Alınan Histolojik Kesitler



Şekil 3.9: Golgi Boyaması Yapılan Histolojik Kesitler

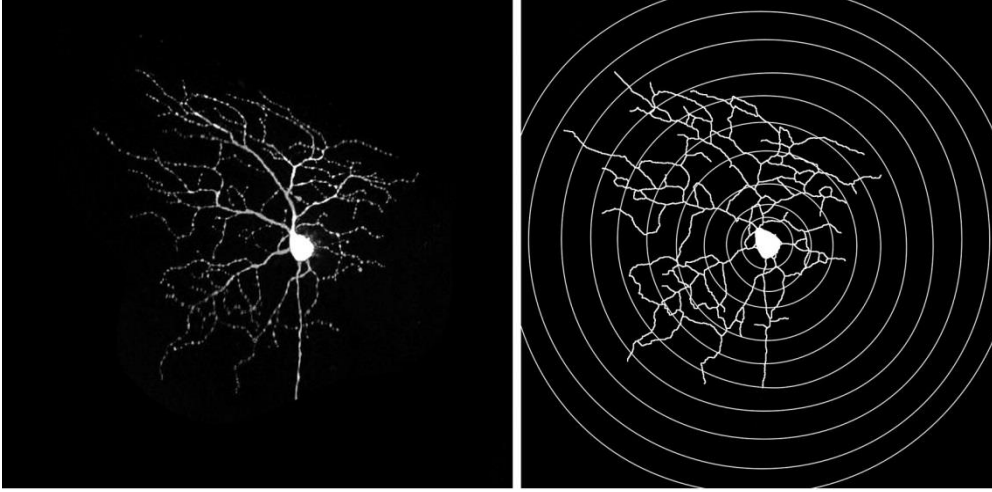


Şekil 3.10: Dehidratasyon Aşaması Sonrasındaki Histolojik Kesitler

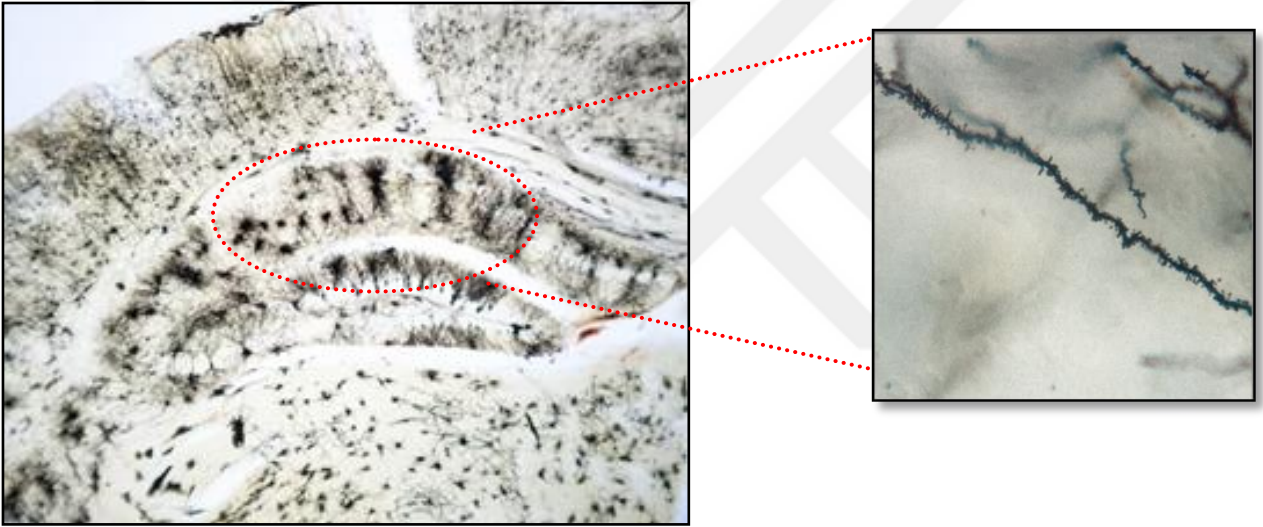
3.7- Dendritik Analizler

Hipokampus'un GD ve CA1-3 bölgelerindeki piramidal nöronlardan her hayvandan beş adet olmak üzere dendritik uzantıları net olarak ayırt edilebilenler çizildi ve nöronların dendritik paternleri Sholl analizi ile değerlendirildi (Şekil 3.11). Bu amaçla, nöron gövdesinin etrafından başlayarak eşit aralıklarla ($1\mu\text{m}$) yerleştirilen konsantrik halkalar ile kesişen dal sayıları hesaplandı ve bu değerler üzerinden de toplam dendritik uzunluğa ulaşıldı.

Dendritler üzerindeki dikensi çıkıntılarının analizinde ise, apikal dendritlerin 3^0 dalları üzerindeki dikensi çıkıntılar kullanıldı ve bunların görüntüleri $100\times$ büyütmede immersiyon objektifi altında not edilerek çıkıntılar, tipolojilerine göre gruplandırıldı (Şekil 3.12). Her hayvan için 20 farklı nöron analiz edildi ve elde edilen veriler istatistiki olarak karşılaştırıldı.



Şekil 3.11: Sholl Analizi



Şekil 3.12: Piramidal Hücrelerin Dikensi Çıkıntıları

3.8- İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasında gözlenen farklılıklar SPSS (Statistical Package for Social Sciences, 22.sürüm) paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Normalite testleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılan veriler, bu test sonucuna göre iki yönlü varyans analizi, tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis testi ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca grupların ortalama, \pm standard sapma (\pm ss), ortanca ve yüzdelik değerleri verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

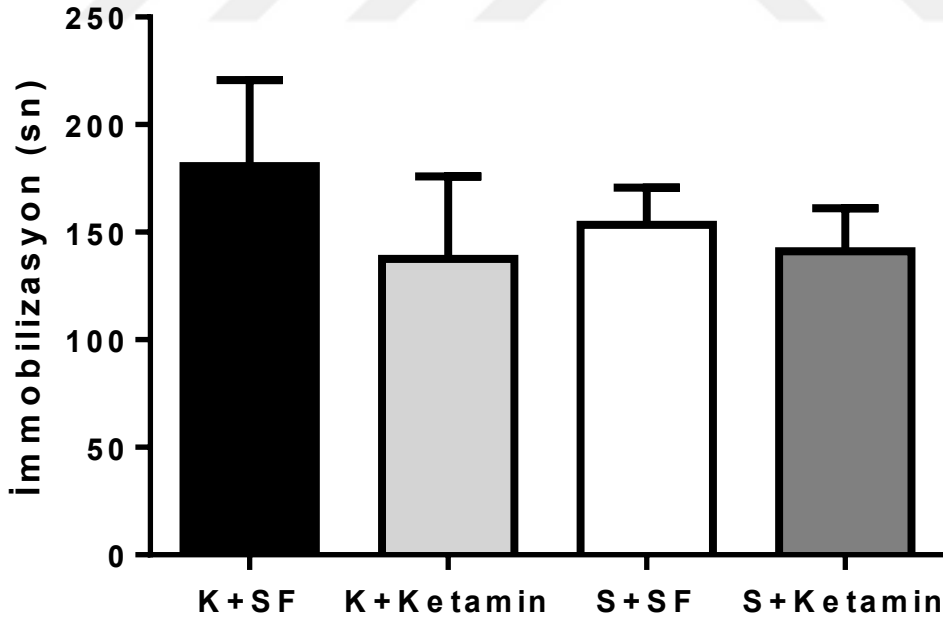
4- BULGULAR

4.1- Zorlu Yüzdürme Testi Sonuçları

Kronik öngörülemez strese maruz kalan ve ketamin ile tedavi edilen hayvanların davranışsal çaresizlik düzeylerini karşılaştırarak depresyona yatkınlıklarını araştırmak amacıyla zorlu yüzme testi uygulandı. Bu test ile ölçülen immobilizasyon süreleri gruplara göre karşılaştırıldığında verilerin normal dağılım göstermediği saptandığından, istatistiksel karşılaştırmaları non-parametrik testler (Kruskal-Wallis testi) kullanılarak yapıldı ve ortanca değerleri Tablo 4.1’de gösterildi. Kontrol ve stres grubundaki hayvanların ketamin veya SF ile tedavi edilmeleri durumunda immobilizasyon süreleri arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi (Şekil 4.1).

Tablo 4.1: Kontrol ve Deney Gruplarının İmmobilizasyon Süreleri

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	180,7 \pm 98,37 (180)	137,7 \pm 93,89 (140)	153,5 \pm 42,11 (138)	141,2 \pm 48,86 (115)



Şekil 4.1: Zorlu Yüzdürme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

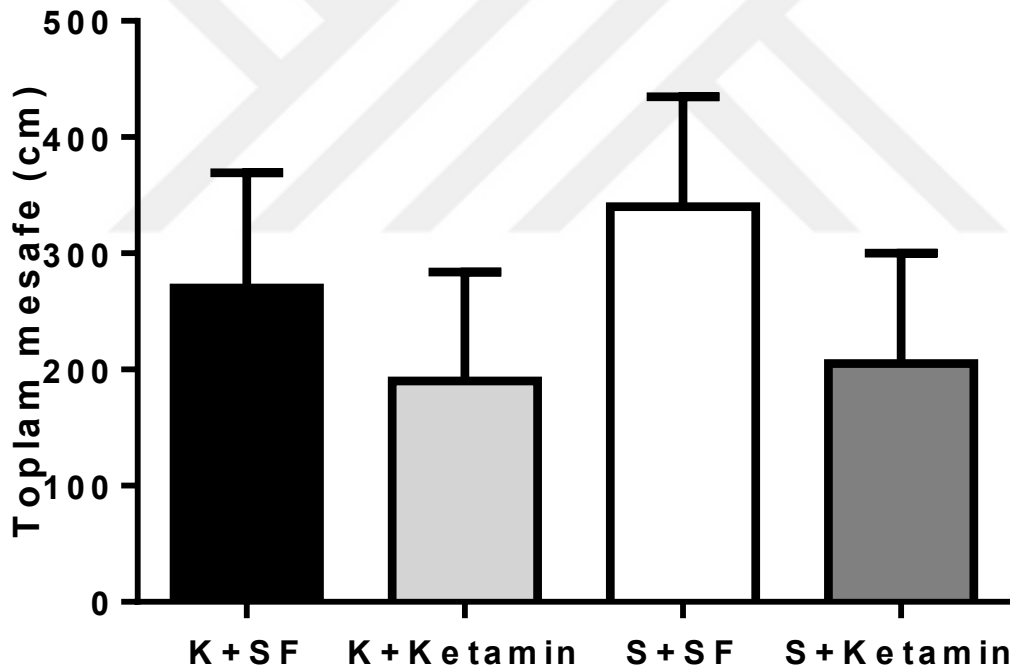
Serum fizyolojik (SF) veya ketamin ile tedavi edilen kontrol (K) ve stres (S) gruplarının immobilizasyon süreleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

4.2- Açık Alan Testi Sonuçları

Gruplar arasında motor aktivite ve keşif davranışlarını karşılaştırmak amacı ile açık alan testinde deney hayvanlarının 5 dk boyunca katettikleri mesafe ölçüldü. Kolmogorov-Smirnov normalite testine göre grupların normal dağılım göstermediği saptandığından, istatistiksel karşılaştırmaları non-parametrik testler (Kruskal-Wallis testi) kullanılarak yapıldı ve ortanca değerleri Tablo 4.2’de gösterildi. Hayvanların test süresince katettikleri toplam mesafeler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki bir fark bulunmadı (Şekil 4.2).

Tablo 4.2: Kontrol ve Deney Gruplarının Açık Alan Testinde Katettikleri Toplam Mesafe

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	270 \pm 243 (180)	190 \pm 230 (75)	340 \pm 232,1 (390)	205 \pm 233,5 (120)



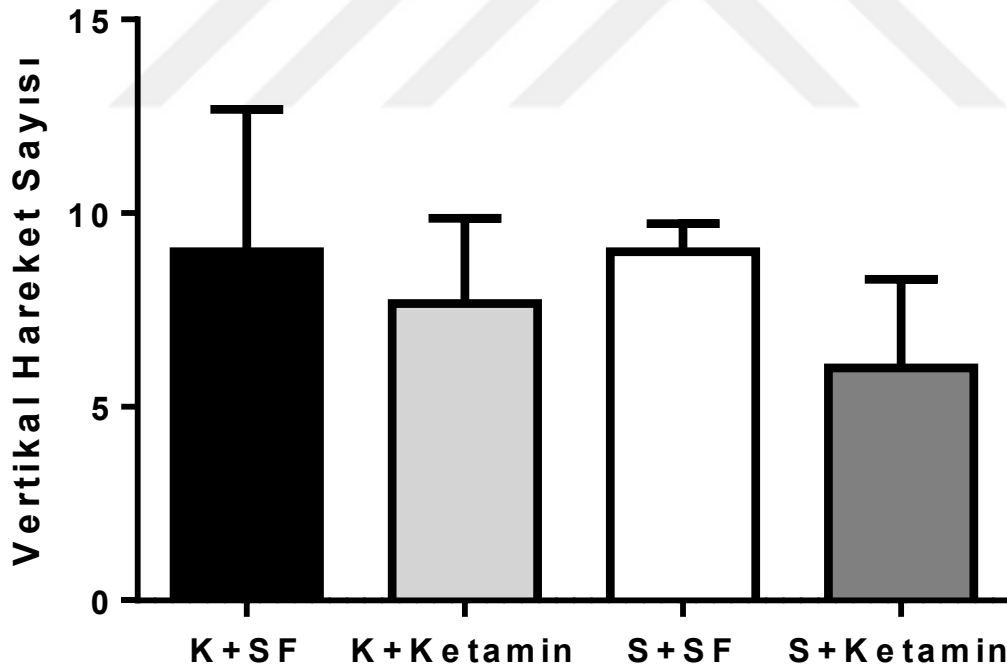
Şekil 4.2: Açık Alan Testinde Katedilen Toplam Mesafenin Karşılaştırılması

Stres grupları ve tedavi grupları katedilen mesafe miktarları arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

Yine açık alan testinde, anksiyete belirteci olan iki ayak üzerine kalkma davranışları "vertikal hareketler" olarak tanımlandı. Ölçülen hareket sayıları gruplara göre karşılaştırıldığında verilerin normal dağılım gösterdiği Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandığından, istatistiksel karşılaştırmalar ANOVA tek yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı ve ortanca değerleri Tablo 4.3'de gösterildi. Kontrol ve stres grubundaki hayvanların ketamin veya SF ile tedavi edilmeleri durumunda vertikal hareketler arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi (Şekil 4.3).

Tablo 4.3: Kontrol ve Deney Gruplarının Açık Alan Testindeki Vertikal Hareket Sayıları

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	9 \pm 9,01 (6,5)	7,67 \pm 5,39 (6,5)	9 \pm 1,79 (9,5)	6 \pm 5,62 (5)



Şekil 4.3: Açık Alan Testinde Yapılan Vertikal Hareket Sayılarının Karşılaştırılması

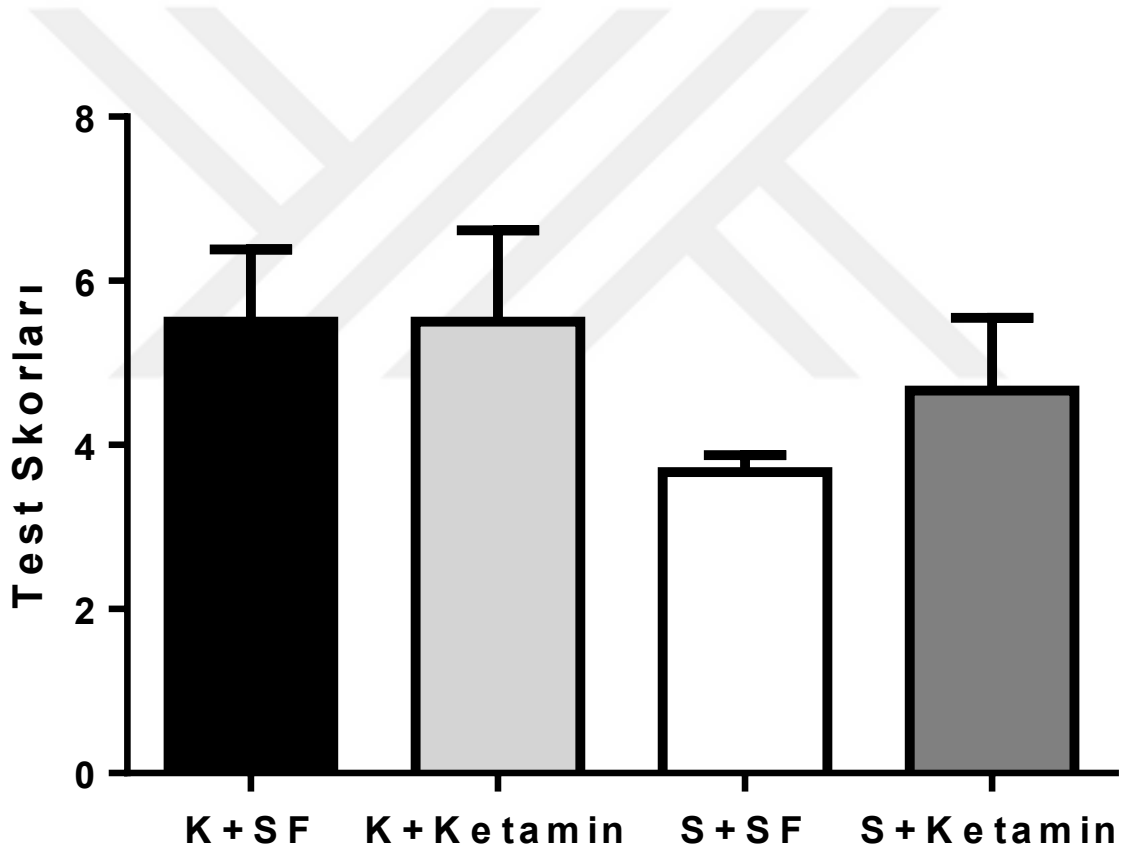
Stres grupları ve tedavi grupları vertikal hareket sayıları arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

4.3- Modifiye Grip Testi Sonuçları

Hayvanların dayanıklılık ve motor becerilerini ölçmeyi hedefleyen modifiye grip testindeki skorlarının, normal dağılım göstermediği tespit edildiğinden, istatistiksel karşılaştırmaları non-parametrik testler (Kruskal-Wallis testi) kullanılarak yapıldı ve ortanca değerleri Tablo 4.4'de gösterildi. Test skorları arasında istatistiki bir fark bulunmadı (Şekil 4.4).

Tablo 4.4: Kontrol ve Deney Gruplarının Modifiye Grip Testindeki Skorları

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	5,5 \pm 2,17 (5)	5,5 \pm 2,74 (4)	3,67 \pm 0,52 (4)	4,67 \pm 2,16 (4)



Şekil 4.4: Modifiye Grip Testinde Alınan Skorlarının Karşılaştırılması

Stres grupları ve tedavi grupları skorları arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

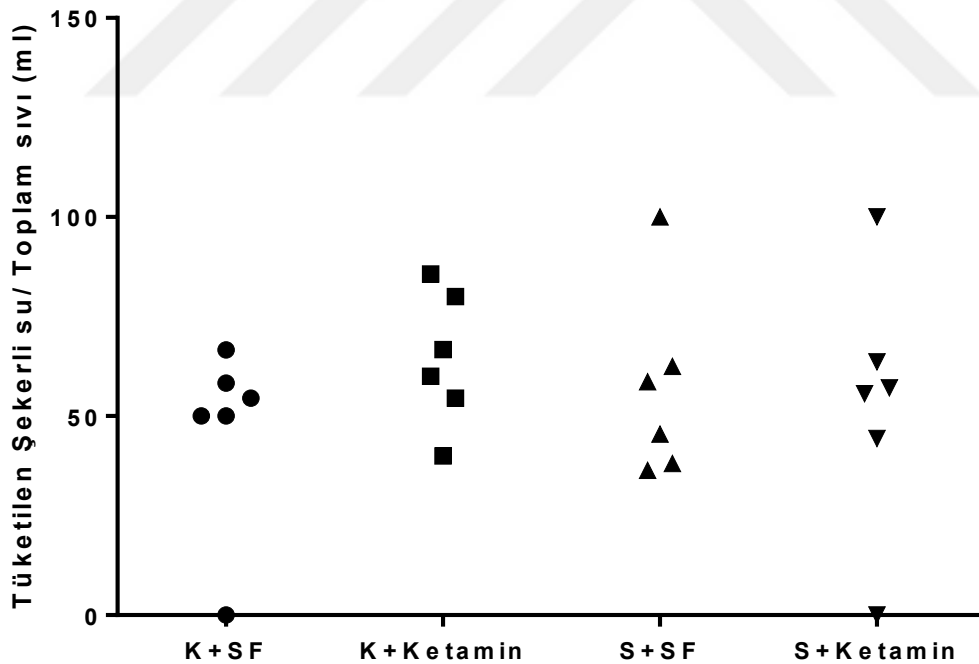
4.4- Şeker Tercihi Testi

Anhedonia düzeyini ölçmeyi hedefleyen şeker tercihi testinde tüketilen şekerli sıvı miktarının tüketilen toplam sıvı miktarına oranı hesaplandı, normal dağılım göstermedikleri tespit edildi ve ortanca değerleri Tablo 4.5’de gösterildi. Kruskal-Wallis testiyle yapılan analizlerinde ise grupların aldıkları puanlar arasında istatistiki bir fark bulunmadı (Şekil 4.5).

Hayvanların bireysel tüketim oranları incelendiğinde (Tablo 4.6), K+SF grubunda bir hayvanın sadece su içtiği şekerli suyu hiç tercih etmediği, S+Ketamin grubunda ise bir hayvanın test süresi boyunca hiç sıvı tüketmediği tespit edildi. Aynı zamanda, S+SF grubundan bir hayvan ve S+Ketamin grubundan bir hayvan ise sadece şekerli su içmeyi tercih etti.

Tablo 4.5: Kontrol ve Deney Gruplarının Şeker Tüketim Oranları

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	46,57 \pm 23,64 (52,25)	64,48 \pm 16,82 (63,35)	56,85 \pm 23,65 (52,05)	53,45 \pm 32,33 (56,35)



Şekil 4.5: Kontrol ve Deney Gruplarındaki Hayvanların Şeker Tüketim Oranlarının Bireysel Dağılımı

Şeker Tüketim oranı (Tüketilen Şekerli su miktarı/Toplam Tüketilen sıvı miktarı) formülasyonu kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.6: Gruplara göre tüketilen şekerli su, su ve tüketim oranları

Grup	Tüketilen Su (ml)	Tüketilen Şekerli Su (ml)	Tüketilen Şekerli Su/ Tüketilen Toplam Sıvı Miktarı
K+SF	8	8	0,50
	18	0	0,00
	10	12	0,55
	8	8	0,50
	10	14	0,58
	4	8	0,67
K+Ketamin	4	8	0,67
	2	8	0,80
	4	6	0,60
	10	12	0,55
	12	8	0,40
	2	12	0,60
S+SF	6	10	0,63
	13	8	0,38
	12	17	0,59
	12	10	0,45
	7	4	0,36
	0	3	1,00
S+Ketamin	0	0	0,00
	4	7	0,64
	10	8	0,44
	0	18	1,00
	9	12	0,57
	8	10	0,56

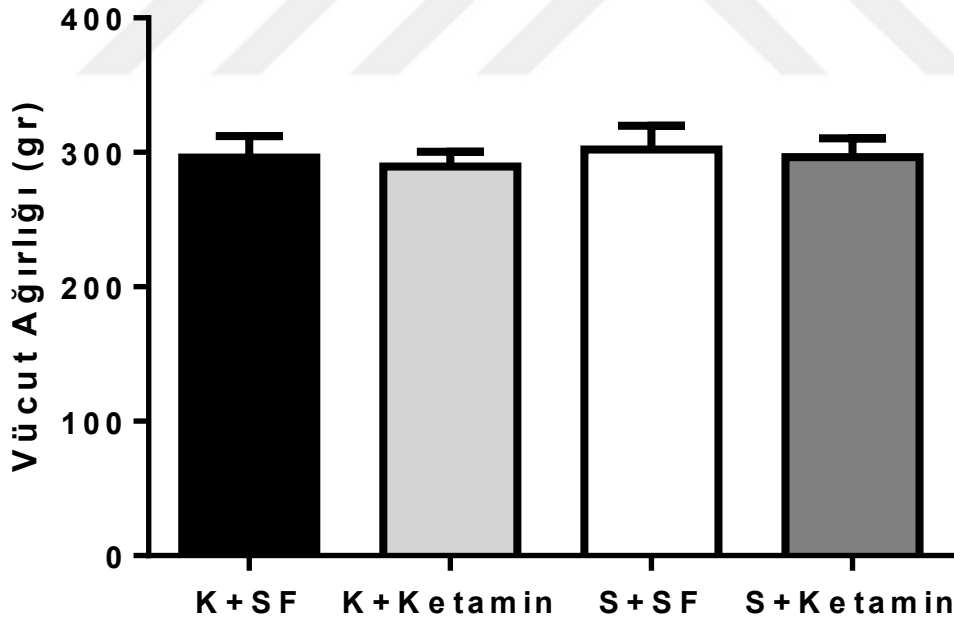
4.5- Vücut, Beyin ve Adrenal Ağırlıklarının Karşılaştırılması

4.5.1- Vücut Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Hayvanların perfüzyon öncesi vücut ağırlıklarının normal dağılım gösterdiği tespit edildi, ortalama, \pm SS ve ortanca değerleri Tablo 4.7'de gösterildi. Yapılan ANOVA tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Şekil 4.6).

Tablo 4.7: Kontrol ve Deney Gruplarının Vücut Ağırlıkları (gr)

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	296,2 \pm 39,49 (313)	289,7 \pm 26,83 (293)	302 \pm 43,83 (293,5)	296,6 \pm 33,72 (287)



Şekil 4.6: Vücut Ağırlıklarının Karşılaştırılması

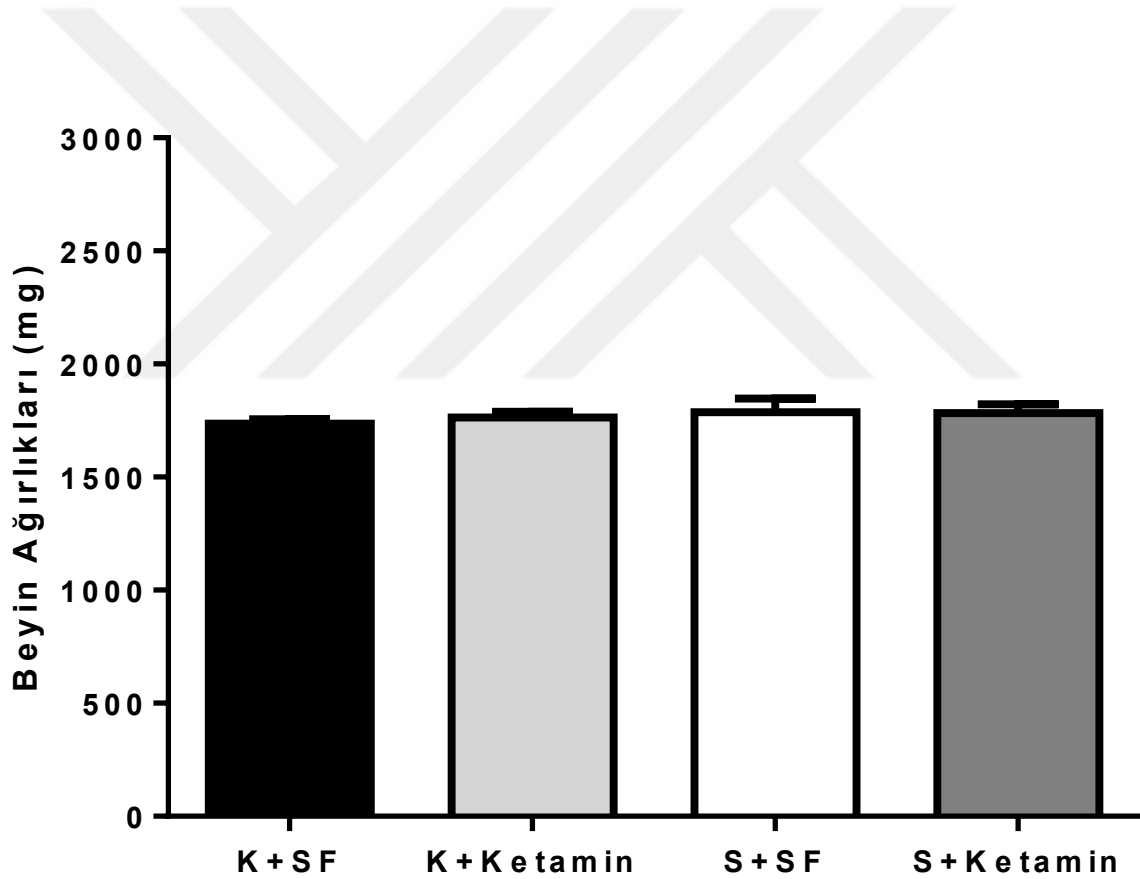
Stres grupları ve tedavi grupları vücut ağırlıkları arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir.

4.5.2- Beyin Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Hayvanların beyin ağırlıkları ölçüldüğünde normal dağılım göstermediği tespit edildiğinden Tablo 4.8’de ortanca değerleri verildi. Kruskal-Wallis testiyle yapılan beyin ağırlığı karşılaştırmalarında ise gruplar arasında istatistiki bir fark bulunmadı (Şekil 4.7).

Tablo 4.8: Kontrol ve Deney Gruplarının Beyin Ağırlıkları (mg)

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama±SS (Ortanca Değer)	1736±46,55 (1736)	1764±59,71 (1764)	1787±150,8 (1716)	1784±95,92 (1757)



Şekil 4.7: Beyin Ağırlıklarının Karşılaştırılması

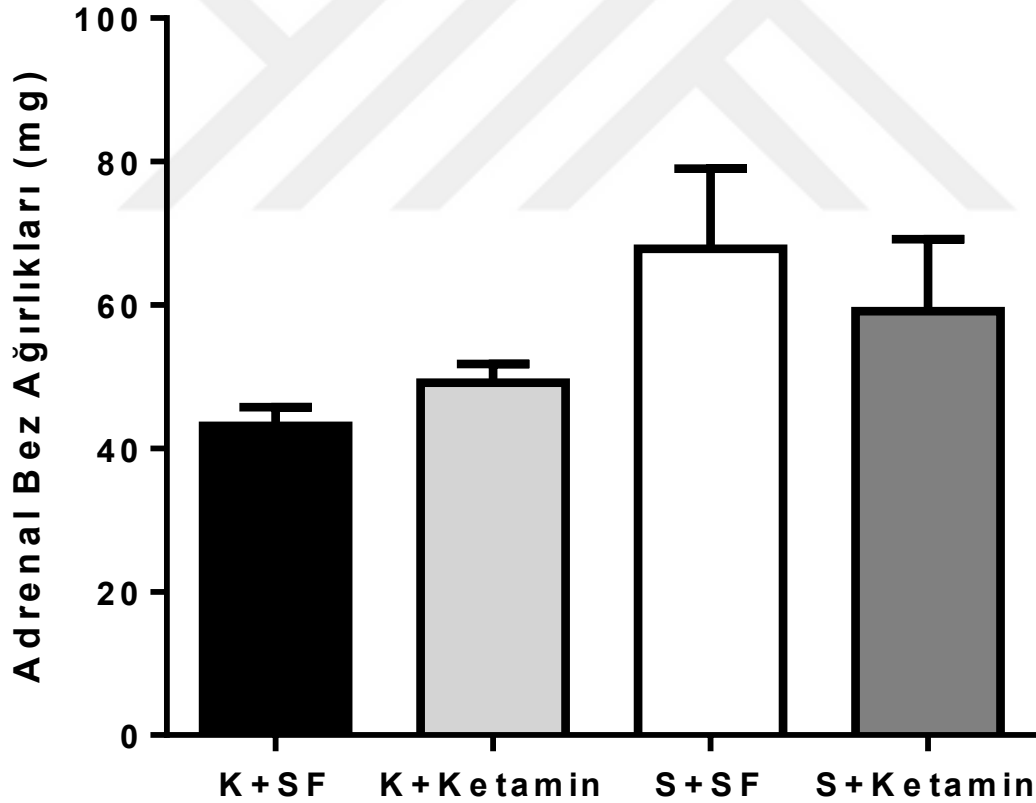
Stres grupları ve tedavi grupları beyin ağırlıkları arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

4.5.3- Adrenal Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Hayvanların kortikal hipertrofi göstergesi olan adrenal bez ağırlıkları ölçüldü ve normal dağılım gösterdikleri tespit edildi. Ortalama, \pm SS ve ortanca değerleri Tablo 4.9'da gösterildi. Yapılan ANOVA tek yönlü varyans analizinde ise gruplar arasında istatistiki bir fark bulunmadı (Şekil 4.8).

Tablo 4.9: Kontrol ve Deney Gruplarının Adrenal Bez Ağırlıkları (mg)

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	43,17 \pm 6,34 (45)	49,17 \pm 6,31 (47)	67,83 \pm 27,37 (65,5)	59,17 \pm 24,44 (48,5)



Şekil 4.8: Adrenal Ağırlıklarının Karşılaştırılması

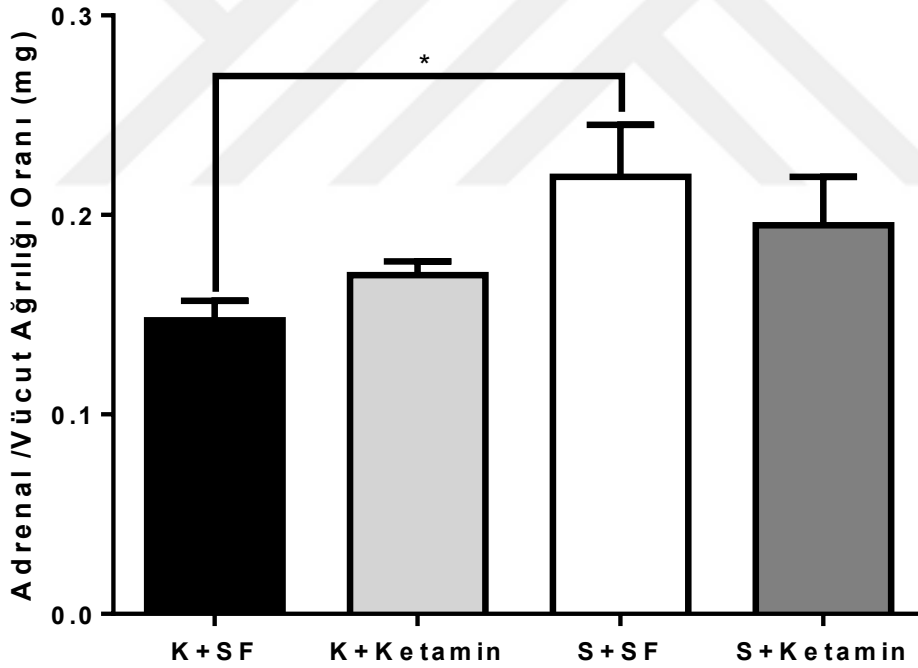
Stres grupları ve tedavi grupları adrenal bez ağırlıkları arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

4.5.4- Adrenal/Vücut Ağırlığı Oranlarının Karşılaştırılması

Stres maruziyeti göstergesi olan adrenal bez vücut ağırlığı oranlarının deney ve tedavi grupları arasında normal dağılım gösterdikleri tespit edildi; ortalama, \pm SS ve ortanca değerleri Tablo 4.10'da gösterildi. Kruskal-Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testiyle yapılan analizlerde, adrenal bez ağırlıklarının S+SF grubunda K+SF grubuna oranla istatistiki olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p < 0,05$). K+SF ve S+Ketamin grupları arasında ise istatistiki fark tespit edilmedi (Şekil 4.9).

Tablo 4.10: Adrenal Ağırlığının Vücut Ağırlığına Oranları

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	0,1472 \pm 0,024 (0,146)	0,1698 \pm 0,017 (0,171)	0,2192 \pm 0,064 (0,203)	0,1948 \pm 0,06 (0,181)



Şekil 4.9: Kontrol ve Deney Gruplarının Adrenal Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Karşılaştırılması

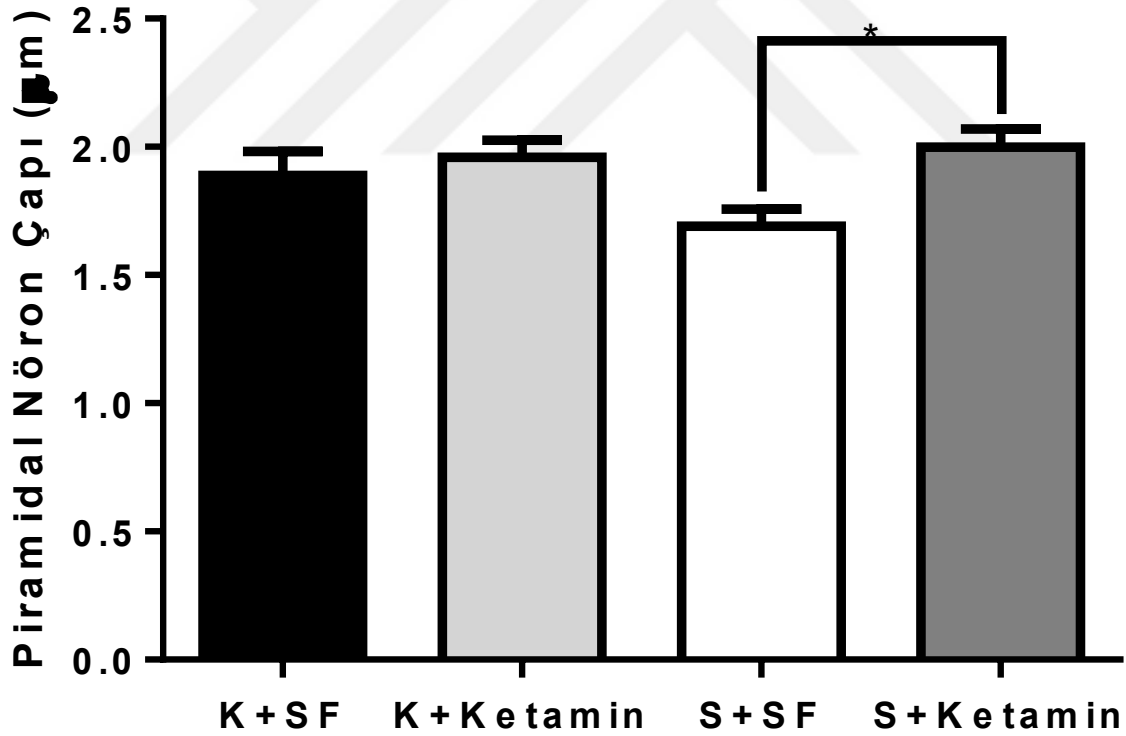
Stres grubunun kontrol grubuna kıyasla adrenal /vücut ağırlık oranlarında artış gözlenmiştir (* $p < 0,05$).

4.6- Piramidal Nöron Çaplarının Karşılaştırılması

Grupların piramidal nöron çaplarının Kolmogorov-Smirnov normalite testine göre normal dağılım göstermediği tespit edildi ve ortanca değerleri Tablo 4.11’de gösterildi. Non-parametrik Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda, ketamin tedavisi sonrası stresli grubun piramidal nöron çaplarında, tedavi almayan stresli gruba kıyasla artış tespit edildi ($p<0,05$). Kontrol grupları arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 4.10).

Tablo 4.11: Piramidal Nöron Çaplarının Karşılaştırılması

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	2 \pm 0,39 (2,01)	1,69 \pm 0,37 (1,61)	1,96 \pm 0,37 (1,86)	1,89 \pm 0,52 (1,76)



Şekil 4.10: Piramidal Nöron Çaplarının Karşılaştırılması

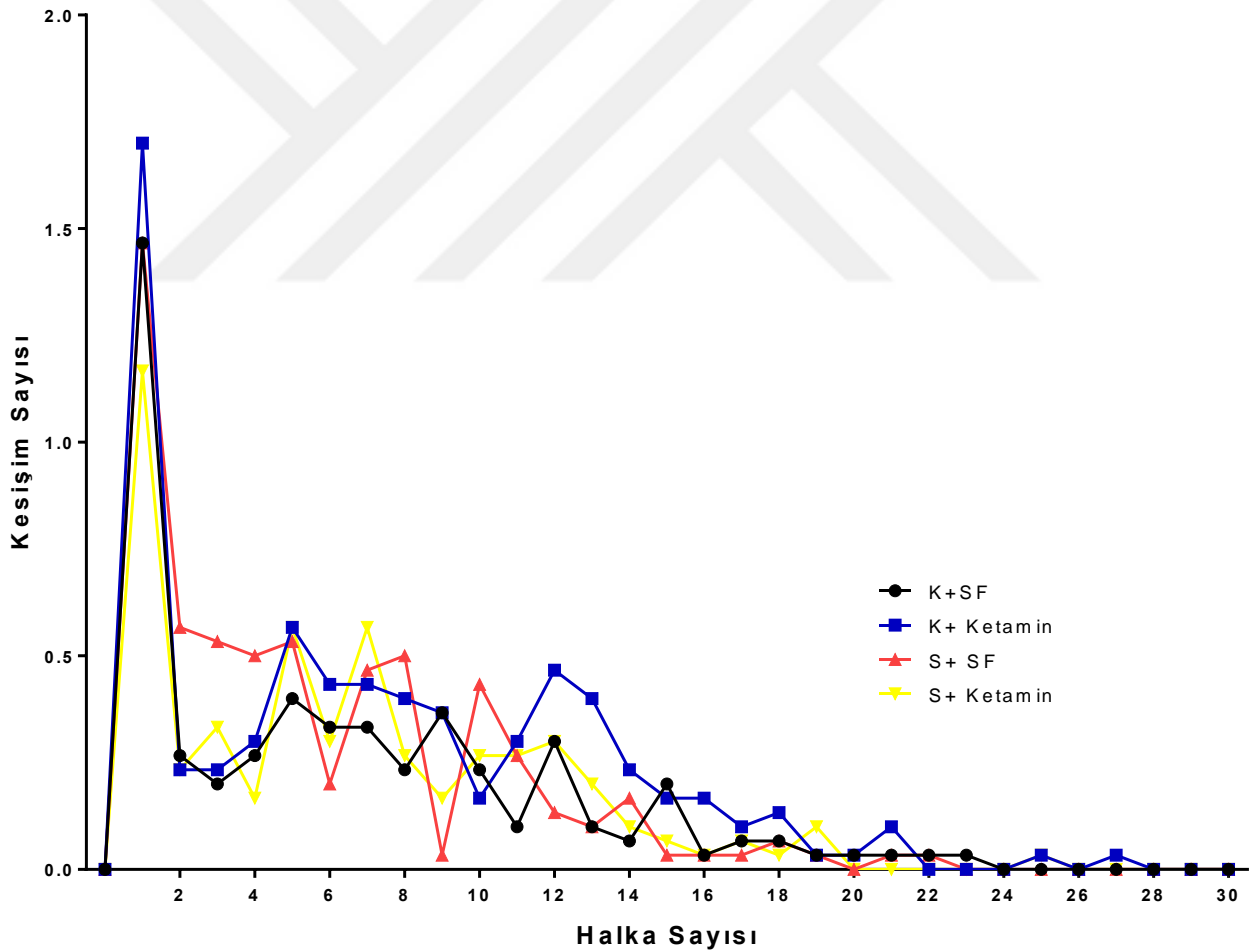
Ketamin tedavisi alan stres grubunun piramidal nöron çaplarında artış gözlenmiştir ($p<0,05$).*

4.7- Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması

Ortalama, \pm SS ve ortanca değerleri Tablo 4.12’de gösterilen hayvanların piramidal nöron dendrit uzunlukları iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiki bir fark gözlenmedi (Şekil 4.11).

Tablo 4.12: Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	0,1989 \pm 0,32 (0,033)	0,1688 \pm 0,25 (0,067)	0,1677 \pm 0,27 (0,067)	0,2269 \pm 0,32 (0,167)



Şekil 4.11: Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması

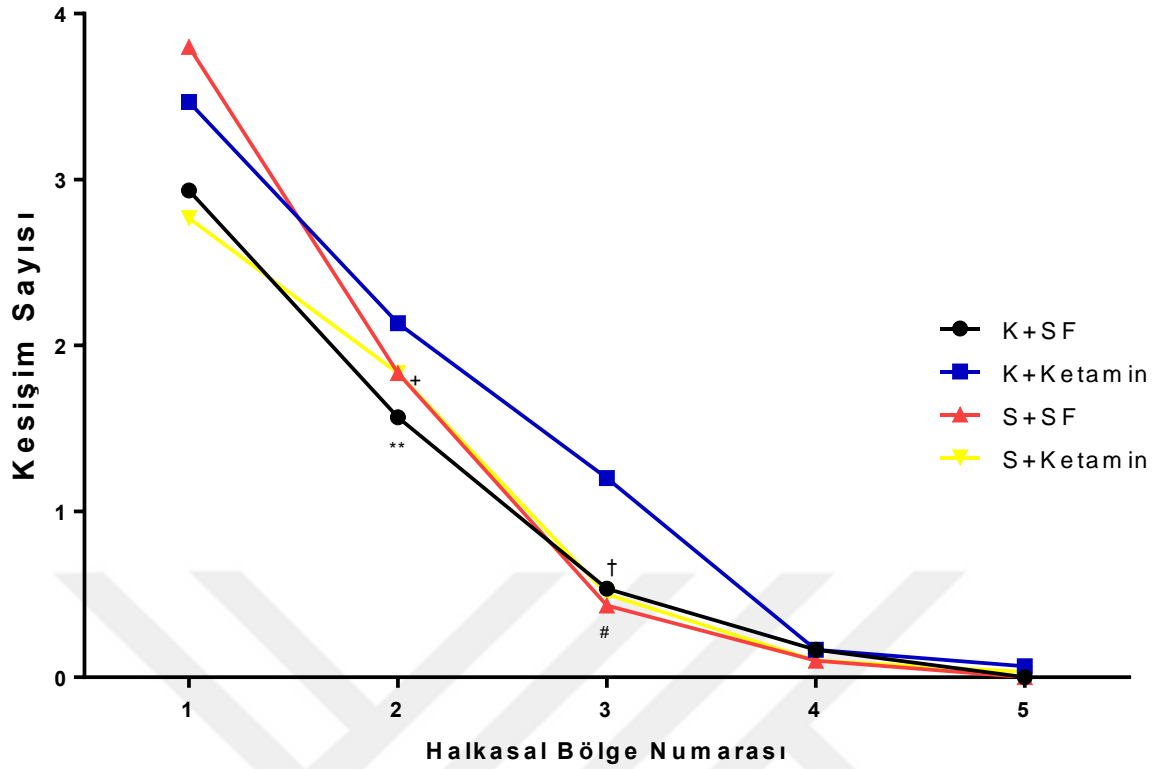
Gruplara ait halka kesişim sayıları arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

4.7.1. Farklı halkasal bölgelerdeki dendrit uzunluklarının karşılaştırılması

Dendrit uzunlukları hücre gövdesinin proksimalinde veya distalinde bulunmalarına göre bölgelere ayrıldı. Bölge no:1 ve no:2 proksimal, bölge no:3 proksimalden distale geçiş bölgesi, bölge no:4 ve no:5 ise distal bölge olarak tanımlandı. Tablo 4.13’de ortalama, \pm SS ve ortanca değerleri ile anlamlılık (p) değerleri verildi. Her halkasal bölgede yer alan dendrit sayısı Kruskal-Wallis testini takiben yapılan Dunn çoklu karşılaştırma testi aracılığıyla karşılaştırıldı. İki no’lu bölgede K+Ketamin grubu dentritik uzunluklarının K+SF grubu ($p<0,05$) ve S+SF grubuna ($p<0,01$) oranla istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Distal bölgede ise K+Ketamin grubu dentritik uzunluklarının S+Ketamin grubu ($p<0,05$) ve S+SF grubuna ($p<0,05$) oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 4.12).

Tablo 4.13: Farklı Bölgelerdeki Dendrit Uzunluklarının Karşılaştırılması

Bölge No	Halka Aralığı (μ m)	K+SF (Ort. \pm SS)	K+Ketamin (Ort. \pm SS)	S+SF (Ort. \pm SS)	S+Ket (Ort. \pm SS)	Anlamlılık (* $p<0,05$)
1	0-6 μ m	0,42 \pm 0,82	0,50 \pm 0,95	0,54 \pm 1,00	0,40 \pm 0,75	n.s.
2	7-12 μ m	0,26 \pm 0,58	0,64 \pm 1,20	0,28 \pm 0,54	0,31 \pm 0,53	**K+ Ketamin K+SF p=0,007 +K+ Ketamin S+SF p=0,043
3	13-18 μ m	0,07 \pm 0,30	0,08 \pm 0,33	0,08 \pm 0,31	0,2 \pm 0,55	#K+Ketamin S+SF p=0,02 †K+Ketamin S+Ketamin p=0,035
4	19-24 μ m	0,02 \pm 0,13	0,02 \pm 0,17	0,03 \pm 0,17	0,03 \pm 0,17	n.s.
5	25-30 μ m	0,0 \pm 0,0	0,006 \pm 0,07	0,0 \pm 0,0	0,01 \pm 0,11	n.s.



Şekil 4.12: Halkasal Bölgelere Göre Dendritik Uzunlukların Karşılaştırılması

** K+Ketamin ve K+SF ($p < 0,001$), + K+Ketamin ve S+SF ($p < 0,05$), † K+Ketamin ve S+Ketamin ($p < 0,05$), #K+Ketamin ve S+SF ($p < 0,05$) grupları arasındaki farklılıkları göstermektedir.

Farklı halkasal bölgelerdeki dendrit uzunluklarının yüzdelik dağılımları incelendiğinde ise beşinci bölgede yalnızca K+Ketamin grubunun uzantılarının olduğu gözlemlendi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Farklı Halkasal Bölgelerdeki Dendrit Oranı

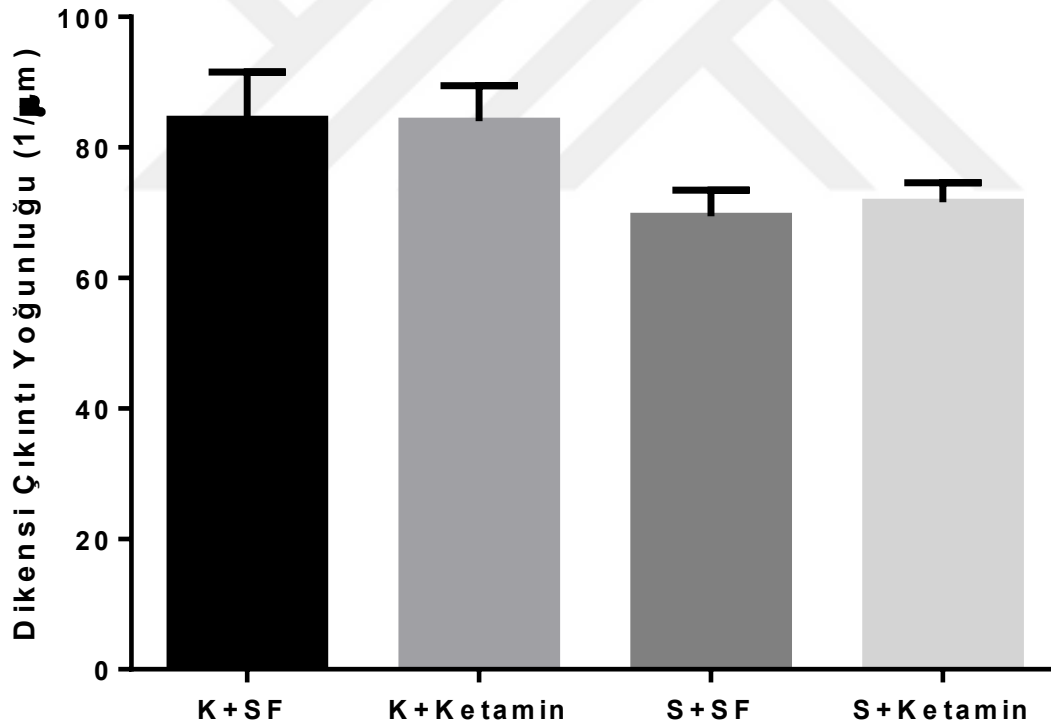
Bölge No	Konsantrik Halka Aralığı (μm)	K+SF	K + Ketamin	S+SF	S + Ketamin
1	0-6	%35	%31	%38	%35
2	7-12	%50	%46	%52	%51
3	13-18	%6	%11	%4	%6
4	19-24	%8	%12	%5	%6
5	25-30	%0	%1	%0	%0

4.8. Dikensi Çıkıntı Yoğunluklarının Karşılaştırılması

Dikensi çıkıntı yoğunluklarının Kolmogorov-Smirnov normalite testine göre normal dağılım gösterdiği tespit edildi ve ortanca değerleri Tablo 4.15’de gösterildi. Tek yönlü varyans analizi testiyle yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiki bir fark bulunmadı (Şekil 4.13).

Tablo 4.15: Kontrol ve Deney Gruplarının Dikensi Çıkıntı Yoğunlukları

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	84,32 \pm 36,15 (75,16)	84,00 \pm 27,21 (77,54)	69,42 \pm 20,25 (72,33)	71,61 \pm 14,77 (69,20)



Şekil 4.13: Dikensi Çıkıntı Yoğunluklarının Karşılaştırılması

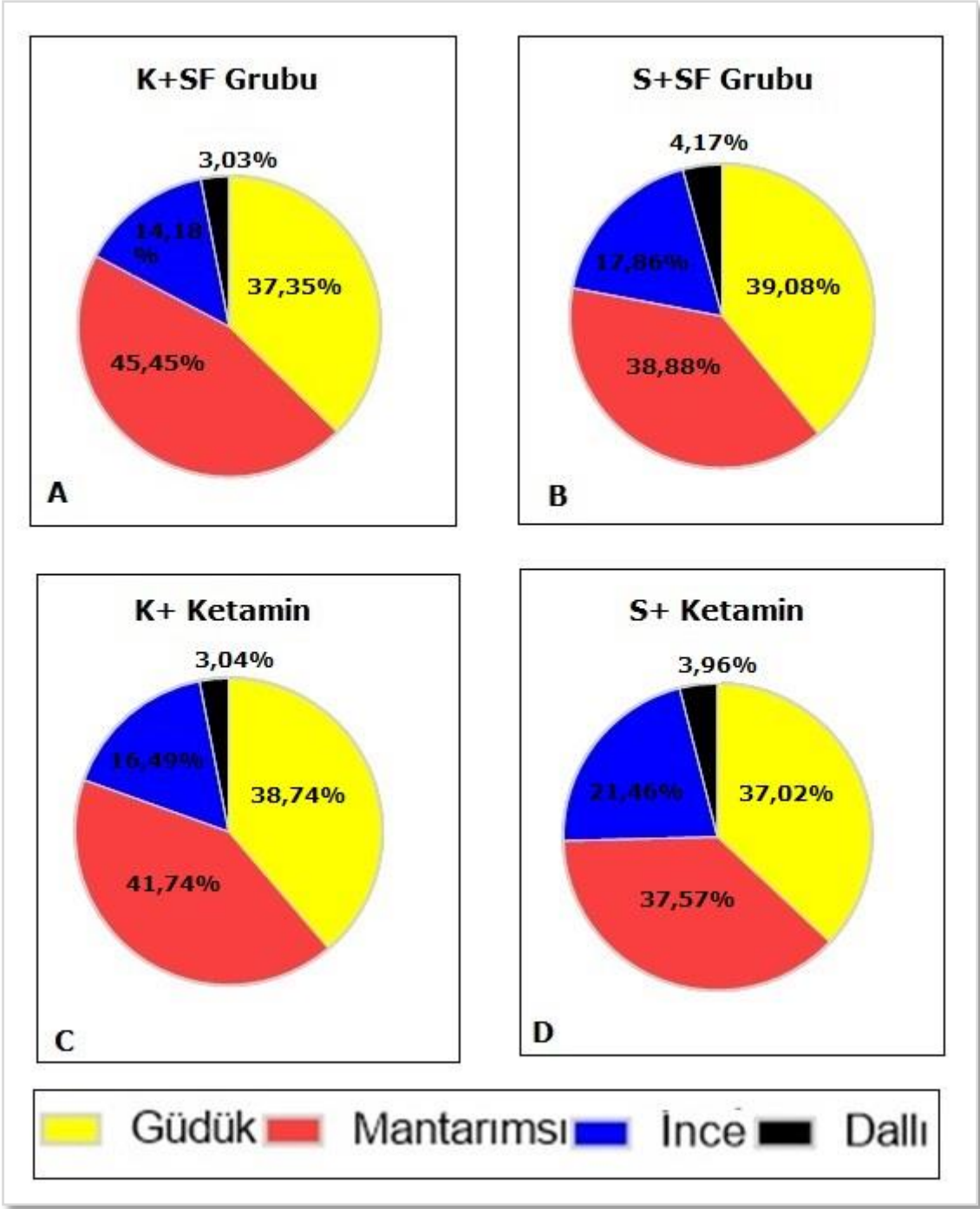
Stres grupları ve tedavi grupları dikensi çıkıntı yoğunlukları arasında istatistiki bir fark gözlenmemiştir.

4.9. Dikensi Çıkıntı Türlerinin Karşılaştırılması

Dikensi çıkıntıların tipolojileri incelendiğinde, farklı fonksiyon özelliklerine sahip güdük, mantarimsı, ince ve dallı dikensi çıkıntıların gruplara göre farklı dağıldı gözlemlendi (Tablo 4.16). Mantarimsı çıkıntılar en fazla K+SF grubunda bulunurken, güdük çıkıntılar S+SF grubunda, ince çıkıntılar S+Ketamin ve son olarak dallı çıkıntılar S+SF grubunda tespit edildi (Şekil 4.14).

Tablo 4.16: Dikensi Çıkıntı Tiplerinin Dağılımı

Oran (%)	Güdük	Mantarimsı	İnce	Dallı
K+SF	37,35	45,45	14,18	3,03
S+SF	39,08	38,88	17,86	4,17
S+Ketamin	37,02	37,57	21,46	3,96
K+Ketamin	38,74	41,74	16,49	3,04



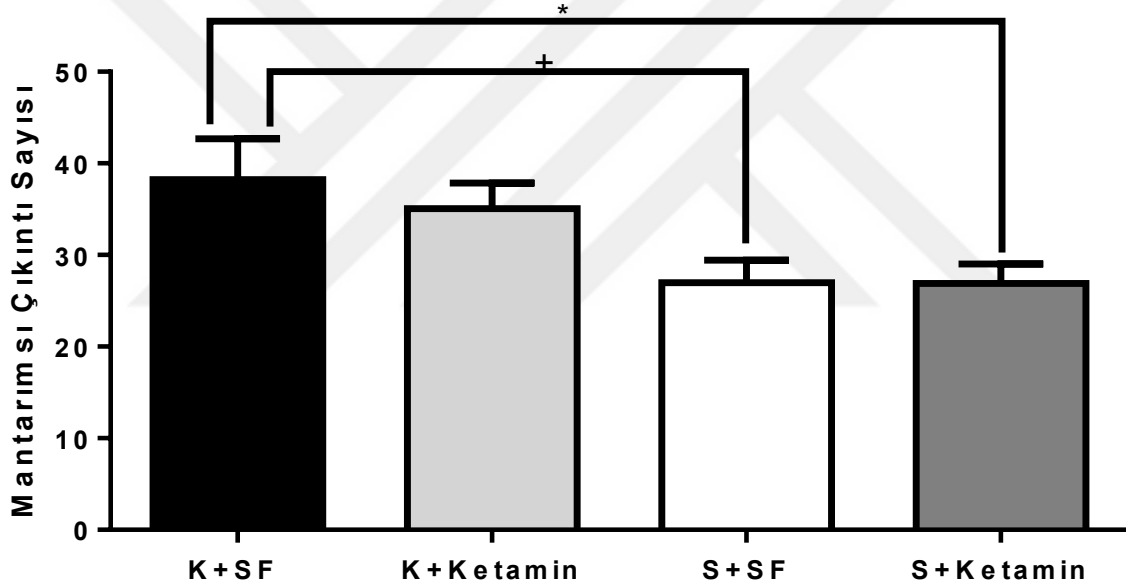
Şekil 4.14: Dikensi Çıkıntı Tiplerinin Dağılımları

Farklı tipteki dikensi çıkıntı oranlarının gruplara göre dağılımı. K+SF grubu (A), S+SF grubu (B), K+ Ketamin grubu (C), S+Ketamin grubu (D).

Mantarimsi çikinti yoğunluklarının kontrol ve stres gruplarındaki farklılıkları Kruskal-Wallis testini takiben Dunn çoklu karşılaştırma testiyle incelendi (Tablo 4.17). K+SF grubundaki mantarimsi çikinti yoğunluğunun hem S+SF hem de S+Ketamin gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 4.15).

Tablo 4.17: Mantarimsi Çikintilerin Yoğunlukları

	K+SF	K+Ketamin	S+SF	S+Ketamin
Ortalama \pm SS (Ortanca Değer)	38,21 \pm 22,30 (33,94)	35,06 \pm 14,06 (33,94)	26,99 \pm 12,28 (28,97)	26,90 \pm 10,57 (24,18)



Şekil 4.15: Mantarimsi Çikinti Yoğunluklarının Karşılaştırılması

*Tedavi alan ve almayan stres gruplarının mantarimsi çikinti sayıları kontrol grubuna göre düşüş sergilemiştir. K+SF ile S+SF ($+p<0,05$), K+SF ile S+Ketamin ($*p<0,05$) grupları arasındaki farklılıkları göstermektedir.*

5- TARTIŞMA

Stres organizmanın homeostazisini tehdit edici her türlü uyarana karşı geliştirmiş olduğu bir alarm durumudur. Strese neden olan etkenin gücüne ve bireyin adaptasyon yeteneğine göre bu uyarılara karşı genellikle direnç geliştirilir. Ancak, uzun süreli stres maruziyeti kişilerde davranışsal ve işlevsel değişikliklere sebep olarak, depresyon gibi patolojik durumların ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilir. Bu çalışmada, kronik strese maruz kalan sıçanlarda oluşan davranışsal değişiklikler ile hipokampus bölgesinde meydana gelen nöroplastik değişiklikler ve akut antidepresan etkilere sahip bir ilaç olan ketaminin bu değişiklikler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Kronik stres maruziyetinde ortaya çıkan duygudurum bozukluklarında en sık görülen semptomların başında anhedonia, anksiyete, psikomotor ajitasyon veya gerilik sayılabilir (Bondi, Rodriguez, Gould, Frazer & Morilak, 2008). Bu davranış bozukluklarını deney hayvanlarında test etmek üzere sıklıkla kullanılan testlerden; şeker tercihi, açık alan, modifiye grip ve zorlu yüzdürme testleri, çalışmamızda uygulanan stres protokolünün etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Uygulanan davranış testleri bataryasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Gerek stres gruplarındaki gerekse kontrol gruplarındaki hayvanların davranış testlerine verdikleri cevaplarda görülen bireysel farklılıklar stres maruziyetinin veya ketamin tedavisinin etkilerinin yorumlanmasında ve gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında güçlüğe neden olmaktadır. İleriki dönemde yapılacak çalışmalarda gruplardaki hayvan sayılarının artırılması bu bireysel farklılıklardan doğan hata payını daha aza indirgeyerek, gruplar arasındaki farklılıkların daha objektif bir şekilde karşılaştırılmasına katkı sağlayacaktır. Ek olarak, çevresel koşulların davranışsal parametreler üzerinde önemli bir rol oynadığı ve deney ortamına deney hayvanının aşıkırlığı, aydınlatma, ortam ısısı, testin uygulama saati gibi fiziksel koşulların davranış testleri üzerinde derin etkileri olduğu iyi bilinmektedir (Bailey, Rustay & Crawley, 2006, Mitchel & Redfern, 2005). Dolayısıyla davranış testlerinin uygulanması sırasındaki fiziki koşullar deney sonuçlarını etkileyebilmektedir.

Açık alan testinde vertikal hareketler olarak tanımlanan iki ayak üstüne kalkma davranışı keşfetme davranışını ve anksiyeteyi gösterirken, katedilen mesafe lokomotor aktiviteyi göstermektedir. Açık alan testi sıkça kullanılan bir test olmasına rağmen, bu test sırasında da daha önce belirtilen parametreler sonuçları etkileyebilmektedir. Örneğin, ortamdaki yeni nesnelere, testi uygulayan kişiye bağlı değişkenler, aydınlatma koşulları sıralanabilir. Genellikle, açık alan testi gibi testlerde deney

hayvanlarının spontan lokomotor aktivite düzeyleri test esnasındaki araştırmacı davranışlarını etkileyebileceğinden, bu davranışların ikinci bir test ile de doğrulanması uygun olabilir (Seibenhener & Wooten, 2015). Uygulamalardaki farklılıkların yanı sıra farklı deney hayvanı ırklarının kullanılması da literatürdeki çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle karşılaştırılmasında engel teşkil etmektedir.

şeker tercihi testi, anhedonia'yı ölçme amacı ile kullanılmaktadır. Kronik stres maruziyeti sonucu kemirgenlerin genel anlamda şekerli su tüketimi azalsa da bu testle ilgili de literatürde bir çok tartışma söz konusudur. Testin hayvanlar tarafından öğrenme süresi farklı şekillerde uygulanabilirken, kullanılan şekerli su miktarında da uygulama farklılıkları görülebilmektedir. Ayrıca sıçan türleri arasında yapılan bir çalışmada türler arasında tercih edilen şekerli su oranının farklılık gösterebileceği bulunmuştur (Willner, 1977). Ek olarak, Forbe ve arkadaşları tüketilen şekerli su miktarının kaybedilen vücut ağırlığı ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir (Forbes, Stewart, Matthews & Reid, 1996). Li ve arkadaşlarının (2010) yirmi bir gün boyunca, toplamda on stresörü günde iki kez uyguladıkları kronik öngörülemez stres modelinde, stres grubunun şekerli suyu daha az tercih ettiği ancak ketaminin bu durumu düzelttiği gösterilmiştir.

Öngörülemez stres ve immobilizasyon stres modellerinin motor beceriler üzerine etkisi karşılaştırıldığında, değişken stres paradigmasına maruz kalan hayvanların kavrama ve doğru ekstremitayı seçmede daha başarılı oldukları tespit edilmiştir (Zucchi, 2009). Bu durum, motor becerilerin stresten etkilendiğine işaret etmektedir. Çalışmamızda hem hayvanların motor becerilerini hem de depresyon belirtici olan psikomotor aktivite değişimlerini ölçmek amacı ile modifiye grip testi kullanılmıştır. Bu test diğer testlerden farklı olarak hayvanların yalnızca motor becerilerinin değil aynı zamanda fiziksel strese karşı dayanıklılık ve çabalama düzeylerinin de değerlendirilmesini sağlamaktadır (Yıldırım, Erol, Ulupınar, 2012).

Nörobiyolojik çalışmalarda kronik stres etkisini test etmek amacıyla sıklıkla kullanılan bir başka test de zorlu yüzdürme testidir. Bu test esnasında deney hayvanlarının su tankı içerisinde hareketsiz kaldıkları süreler öğrenilmiş çaresizlik durumunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve immobilizasyon süresindeki artış depresyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Willner, 2005). Porsolt tarafından ilaçların antidepresan etkilerini ölçmek üzere geliştirilen bu test, kaçışın mümkün olmadığı bir ortamda deney hayvanlarının bir süre sonra çabalama davranışından vazgeçmeleri durumunun gözlenmesinden yola çıkılarak oluşturulmuştur. Ancak günümüzde bir grup araştırmacı da, bu testin akut stres altındaki deney hayvanlarının çevre koşullarına

adaptasyon sağlamaları nedeniyle, bu testin aslında stresle başa çıkmak amacıyla kognitif bir beceri geliştirme testi olarak da kullanılabileceğini öne sürmektedir (Molendijk & de Kloet, 2015).

Li ve arkadaşları, günde iki farklı stresör kullanarak yirmi bir gün süreyle uyguladıkları stres modellerinde, deney hayvanlarına uyguladıkları şeker tercihi testinde, stres sonucu artan anhedonik davranışların ketamin tedavisi ile gerilediğini tespit etmişlerdir (Li vd., 2010). Günde bir stresörün kırk gün süreyle uygulandığı bir başka stres paradigmasında ise 15mg/kg dozunda uygulanan ketamin tedavisinin zorlu yüzdürme testinde stres sonrası artan immobilizasyon sürelerini geriye döndürdüğü; ancak açık alan testinde gruplar arasında anlamlı bir farklılığa yol açmadığı gösterilmiştir (Maciel vd., 2018). Davranış testi sonuçlarında literatürde de gözlenen bu çelişkili sonuçlar, bizim çalışmamızda olduğu gibi, uygulanan stres paradigmasına ve ketamin tedavisine verilen cevabın bireysel farklılıklara sahip olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda vücut, adrenal ve beyin ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında herhangi bir fark bulunamamasına rağmen; stres maruziyetinin bir göstergesi olarak literatürde sıklıkla kullanılan adrenal ve vücut ağırlıklarının oranları hesaplandığında (Magarin & McEwen, 1995, Cryan & Mombereau, 2004), tedavi almayan stres grubundaki deney hayvanlarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek adrenal/vücut ağırlığı oranına sahip oldukları görüldü. Bu sonuçlar, uygulanan stres paradigmasının deney hayvanları üzerinde fizyolojik değişikliklere yol açtığına işaret etmektedir. Ketamin tedavisi alan stres grubunda ise bu oranların kontrol grubu düzeylerine geri çekilebildiği gözlenmiştir.

Kronik öngörülemeyen stres paradigmasının kırk gün süreyle uygulandığı başka bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde adrenal ağırlığı artarken, vücut ağırlığının sabit kaldığı gösterilmiş ve 15mg/kg ketamin tedavisinin ise bu etkileri tersine çevirdiği gösterilmiştir (Garcia vd., 2009, Rezin vd., 2010). Bu çalışmada kullanılan ketamin dozu bizim çalışmamıza göre daha yüksek olmasına rağmen, 10mg/kg dozda kullanılan ketamin de benzer bir etki gösterebilmiştir.

Kronik öngörülemeyen stres, günlük hayatı iyi taklit etmesi nedeniyle oldukça sık kullanılan deneysel bir modeldir. 15-35 gün arası kronik öngörülemeyen strese maruz kalmış hayvanların, son stresörü aldıklarında plazma kortikosteron düzeyinin halen yüksek olduğu tespit edilmiştir ki, bu da öngörülemeyen stres paradigmasının diğer stres modellerine kıyasla HPA aksının strese uyum sağlamasını/duyarsızlaşmasını engellemek suretiyle daha etkili bir model olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Magarin & McEwen, 1995, Willner, 2005, Banasr, Valentine, Li, Gourley, Taylor & Duman, 2007, Herman, 2013).

Uygulanan stres paradigmalarındaki farklılıklar yalnızca davranışsal veya biyokimyasal olarak değil aynı zamanda morfolojik olarak da önemli farklılıklara neden olmaktadır. Çeşitli araştırma grupları tarafından farklı şekillerde uygulanan stres modellerinde, medial prefrontal korteks (mPFC), amigdala, nükleus accumbens, orbitofrontal korteks ve hipokampus gibi limbik sisteme ait çeşitli anatomik bölgelerde bulunan nöronların dendritik çıkıntılarında ve dallanma paternlerinde farklılıklar meydana geldiği bildirilmiştir.

Banasr ve arkadaşlarının erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda yapmış oldukları bir çalışmada, otuzbeş gün süreyle uyguladıkları kronik öngörülemez stres paradigmasının prefrontal kortekste hücre proliferasyonunu %35 azalttığı tespit edilmiştir (Valentine, Li, Gourley, Taylor & Duman, 2007). Öte yandan yirmi bir gün süreyle tek bir stresör uygulanan bir başka paradigmada ise prefrontal kortekste nöronların dendrit uzunluklarının azaldığı, PSD kalınlığının PSD93 ve PSD95 proteinlerindeki düşüşe bağlı olarak azaldığı, aktin ve protein fosfatase-1 (PP1) ile etkileşim halinde olan spinofilin proteininin azaldığı görülmüştür (Li vd., 2015). Stresörler günde iki kez uygulandığında ise dikensi çıkıntı yoğunluğunda düşüş, nöron terminallerine spesifik bir fosfoprotein olan sinapsin I'in, glutamat reseptörlerinin ve yine PSD95'in azaldığı gösterilmiştir (Li vd., 2011). Bir başka araştırmacı grubunun günde üç kez stresör uygulaması yaparak elde ettiği sonuçlar ise apikal dendritlerde atrofi, hacim, nöronal yoğunluk ve dikensi çıkıntı yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir (Dias-Ferreira, 2009). Bu sonuçlar stresör sayısındaki artışın morfolojik değişiklikleri daha görünür hale getirdiğini önermektedir.

Sekiz hafta süren stres paradigmasının amigdala bölgesinde, PSD95, spinofilin, sinapsin, sinaptofizin proteinlerinde herhangi bir değişikliğe sebep olmazken, PSD93'de düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir (Li vd., 2015). Öte yandan dendritik uzunluk ve PSD kalınlığında artış olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Sharma ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada (2015) ondört gün uygulanan stres paradigmasının dikensi çıkıntı yoğunluğu ve dendritik uzunlukta artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Nükleus accumbens bölgesinde de yirmi bir gün süresince günde üç kez uygulanan stres paradigmasının dikensi çıkıntı yoğunluğunu ve dendritik dallanmayı arttırdığı gözlenmiştir (Dias-Ferreira, 2009).

Limbik sistem içinde strese en hasas bölgelerden biri olan hipokampus ile ilgili olarak literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde; on gün süren modelin CA3 bölgesindeki piramidal nöronlarda herhangi bir dendritik değişikliğe yol açmazken, on dört günlük stres uygulaması sonrasında CA3 bölgesinde sinaptik yoğunluğu artırdığı gözlenmiştir

(Sharma & Thakur, 2015, Vyas, Mitra, Rao & Chattarji, 2002). Daha uzun süren (yirmibir gün) paradigmalarda ise dikensi çıkıntı formasyonunu regüle eden Kalirin-7 proteini ile birlikte, CA1-3 bölgesindeki sinaps yoğunluğunda azalma olduğu gözlenmiştir (Qiao, An, Ren, & Ma, 2014). Stresör uygulama süresinin yirmi gün ile otuz beş gün olduğu paradigmalarda, günde iki kez uygulanan stresörlerin glutamat reseptörlerine ek olarak, PSD95 miktarında da azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Kallarackal, 2013, Nasca, Bigio, Zelli, Nicoletti & McEwen, 2015). Stresörlerin otuz gün boyunca günde bir kere verildiği bir çalışmada, CA3 bölgesindeki nöronların apikal dendritlerindeki dikensi çıkıntılarda atrofi görülürken, CA1 bölgesindeki nöronlarda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (Vyas, Mitra, Rao & Chattarji, 2002). CUS paradigmasının sekiz hafta sürdüğü başka bir çalışmada ise PSD93, PSD95, spinofilin ve sinapsin-I proteinlerinde azalma tespit edilmiştir (Li vd., 2015).

Çalışmamızda elde edilen morfolojik analizler değerlendirildiğinde piramidal nöron çapı, dendritik uzunlukların halkasal bölgelerde temsiliyeti ve mantarimsı çıkıntı yoğunluklarında gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Piramidal nöron çapı, SF veya ketamin ile tedavi edilen kontrol gruplarında anlamlı bir farklılık göstermezken, strese maruz kalan ve ketamin ile tedavi edilen grupta anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Yakın bir zaman önce Widman ve arkadaşlarının erkek Sprague-Dawley sıçanlarda yapmış oldukları bir çalışmada, düşük doz ketamin uygulamasının sinaptik GABAerjik inhibisyonu azaltmak suretiyle dorsal hipokampal piramidal nöronlardaki eksitabilitiyi arttırdığı gösterilmiştir (Widman & McMahon, 2018). Bu nedenle ketamin tedavisinin strese bağlı olarak meydana gelen sinaptik uyarım düzeyindeki azalmayı geri döndürerek, disinhibisyona yol açtığı düşünülmektedir.

Sholl analizi ile karşılaştırılan dendritik uzunluklar, aksonların hücre gövdesine olan uzaklıklarına göre proksimal, geçiş ve distal bölge olmak üzere üç zona ayrıldığında, ketamin tedavisi alan kontrol grubundaki hayvanların dendritik uzunluklarının en distal bölgeye kadar ulaşabildiği, ayrıca geçiş ve proksimal zonlarda da diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha fazla temsil edildiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, ketaminin aksonal iskelet proteinleri üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Nitekim Tan ve arkadaşlarının neonatal dönemdeki farelerin CA1 bölgesindeki hipokampal nöronları üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada da, 4 günlük yüksek doz ketamin tedavisinin, dendritik çıkıntı yoğunluğunu anlamlı düzeyde azaltırken ortalama dendrit uzunluğunda kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde artışa yol açtığı gösterilmiştir (Tan, Ren, Xiong & Wang, 2009).

Çalışmamızda ayrıca öğrenme çıkıntısı olarak da adlandırılan ve NMDA reseptörlerini bünyesinde en çok barındırması sebebiyle dendritik çıkıntı tipleri arasında en kalıcısı olan mantarimsı çıkıntılarının stres uygulaması sonrasında azaldığı da tespit edilmiştir. Ancak dendritik uzunlukların aksine ketamin tedavisi mantarimsı tipteki dendritik çıkıntı oranlarında anlamlı bir düzelme sağlayamamıştır. Goulart ve arkadaşları (2010) ketamin tedavisinin hipokampüs'teki BDNF artışını engellemek suretiyle uzun süreli hafızayı bozduğunu göstermiştir. Literatürdeki bu veriler ışığında ketaminin özellikle hipokampal nöronların dendritik çıkıntılarını oluşturan aktin hücre iskeleti üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan Duman ve arkadaşlarının prefrontal kortikal nöronlar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; yirmi bir gün boyunca, toplamda on stresörü günde iki kez uyguladıkları kronik öngörülemez stres paradigmasında, tek doz ketamin tedavisi sonrasında dikensi çıkıntı sayılarının, bu çıkıntılar üzerinden gerçekleşen akım düzeylerinin ve sinaptik proteinlerin artış gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu etkilerin mTOR yolağının bloke edilmesi üzerinden gerçekleştiğini göstermiştir (Li vd., 2010). Ek olarak, ketaminin hızlı antidepresan etkisinde, sinaptik protein olan PSD95, glutamat reseptör türü olan GluA1, sinapsin-1 ve dikensi çıkıntı bütünlüğünü sağlayan AMPA reseptörlerinin artışının da etkili olduğu belirtilmiştir. Ketaminin eksitatör postsinaptik akımları düzenlemesi (Li vd., 2011) ve medial frontal korteks'te sinaptik çıkıntı oluşumunu artırmış olmasının (Phoumthippavong vd., 2016) prefrontal korteks'te bulunan piramidal hücre kapasitelerinin artırılması ile mümkün olabileceği belirtilmektedir. Ketamin tüm bu tedavi edici etkilerini, hücrenin metabolik faaliyetlerini sürdürmesi ve büyümesini sağlayan, protein sentezi regülatörü olan mTOR yolağı üzerinden ve nöronal plastisite üzerinde önemli etkisi olan BDNF'yi hızlı bir şekilde artırması ile sağlamaktadır (Hare, Ghosal & Duman, 2017). Bu bulgular ketaminin farklı beyin bölgelerinde bulunan nöronlar üzerinde farklı etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

Ketaminin antidepresan etkinliğini göstermesinde özellikle ventral hipokampüs ile medial prefrontal korteks arasındaki devrenin gerekli ve yeterli olduğu yakın zaman önce yapılan optogenetik çalışmalarla ispat edilmiştir (Carreno vd., 2016). Bu devrenin amigdala ile de yoğun bağlantılar içermesi, ketamin korku kaynaklı davranışların yönetilmesinde de sinaptik plastisitenin geliştirilmesi bakımından hedef bir tedavi potansiyeline sahip olduğunu önermektedir.

Zhang ve arkadaşları on farklı stresörün günde iki kez kullanıldığı, 42 gün süren CUS modellerinde, hipokampüs bölgesinde dendritik çıkıntı yoğunluğunun stres paradigması ile azaldığını tespit etmişlerdir.

Araştırmacılar aynı zamanda hipokampüs'te bulunan Erken Büyüme Yanıtı-1 (Egr-1), PSD95 ve AMPA reseptör akımlarının stres paradigması ile azaldığını ve ketamin tedavisi ile düzeldiğini göstermişlerdir. Bu veriler, ketamin hızlı antidepresan etkinliğinin, hipokampüs'teki GluN2B resptörlerini bloke ederek Egr-1 ekspresyonunu azaltmak suretiyle oluşturduğunu göstermektedir (Zhang, Wang, Lv, Liu, Sun, & Tian, 2017).

Depresyon tedavisinde kullanılan geleneksel farmakolojik tedaviler, birkaç haftadan birkaç aya kadar değişen gecikmiş bir terapötik başlangıca sahiptir ve hatta bazı kişilerde tedaviye hiç cevap alınmaz. Ketaminin özellikle intihar eğilimi olan depresyon hastalarında tek bir uygulamayı takiben hızlı başlangıçlı bir antidepresan ve anti-anhedonik etkiler üretebilmesi, bu ilacın nöronlar üzerinde akut değişikliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, kronik öngörülemeyen strese maruz kalan sıçanlarda düşük doz ketamin uygulamasının hipokampal nöronlarda yapısal bir takım değişikliklere yol açabildiği gösterilmiştir. Ketaminin antidepresan etkinliğinin belirlenmesinde yapısal değişikliklere bağlı olarak hücre içi sinyal yollarında meydana gelen değişikliklerin de aydınlatılması gerekmektedir.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, kronik stres maruziyetinin limbik sistem yapıları arasında strese en duyarlı bölgelerden biri olan hipokampüs üzerindeki etkileri sinaptik plastisite açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca son yıllarda subanestezi dozlarının akut dönemde depresyon tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülen ketaminin bu bölgedeki nöronların sinaptik plastisite kapasiteleri üzerindeki etkileri de incelenmiştir.

Yapılan davranış testlerinde gruplar arasında farklılıkların istatistikî olarak tespit edilememesi, stres maruziyeti ile oluşturulan depresyon modellerinde oluşan bireysel farklılıkların sonuçları önemli derecede etkilediğini, dolayısıyla gruplarda kullanılan hayvan sayılarının yüksek tutulması gerektiğini ve elde edilen sonuçların stres yanıtındaki bireysel farklılıklara göre değerlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedir. Ayrıca, ölçülmesi amaçlanan hedef davranışların farklı davranış testleri ile aynı çalışma içinde birlikte uygulanması da sonuçların daha doğru değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Ek olarak, çalışmada kullanılacak deney hayvanı türünün doğru seçilmesi, strese yatkın yada dayanıklı türlerden kaçınılması ve davranış test bataryalarının bu türün özelliklerine göre oluşturulması davranış verilerinin güvenilirliğine ve literatür verileriyle karşılaştırılmasına katkı sağlayacaktır.

Literatürde günlük hayatı en iyi taklit eden stres modeli olarak kullanılan kronik öngörülemez stres, bir çok farklı şekilde uygulanmaktadır. Laboratuvarımızda kullandığımız ve diğer araştırma gruplarına göre daha ılımlı stresörler barındıran bu modelin etkinliği çalışmamızda kullanılan adrenal ve vücut ağırlığı oranları göz önünde bulundurularak teyit edilmiştir. Sözkonusu modelin farklı sürelerde veya farklı parametrelerle zenginleştirilerek uygulanması yoluyla stres sonucu meydana gelen yapısal değişiklikler ve korelasyonları ortaya çıkarılabilir.

Yaptığımız morfolojik değerlendirmeler, ketamin tedavisinin hipokampüs'teki piramidal nöronların nöron çaplarını ve dendritik uzunluklarını arttırdığını gösterirken, dikensi çıkıntı tipolojisi üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Bu durum ketaminin klinikte özellikle çocukluk çağında uygulanması esnasında, öğrenme üzerindeki olumsuz etkilere yol açabileceğinden, göz önünde bulundurulmalıdır.

Ketaminin nöronal plastisite üzerindeki etkilerinin farklı beyin bölgelerinde değişkenlik gösterdiği literatür çalışmalarında gösterilmiştir. Aynı zamanda farklı alt bölgelerde bulunan nöronlarda da farklı etkiler görülebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, bundan sonraki çalışmalarda farklı afferent ve efferent bağlantılara sahip olan ventral ve dorsal hipokampal bölge nöronlarında meydana gelen değişikliklerin de karşılaştırılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ:

- Akil, H., Gordon, J., Hen, R., Javitch, J., Mayberg, H., McEwen, B., Nestler, E.J. (2017). *Treatment resistant depression: a multi-scale, systems biology approach*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 84: 272-288
- Altamura, C.A., Mauri, M.C., Ferrara, A., Moro, A.R. (1993). *Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders*. The American journal of psychiatry, 150(11): 1731.
- Amaral, D., & Lavenex, P. (2006). Hippocampal Neuroanatomy. In: P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Eds), *The Hippocampus Book*. (1nd ed., pp.37-43). New York, NY: Oxford University Press.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*
https://www.sciencetheearth.com/uploads/2/4/6/5/24658156/dsm-v-manual_pg490.pdf
- Bailey, K.R., Rustay, N.R., Crawley, J.N. (2006). *Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: practical concerns and potential pitfalls*. ILAR journal, 47(2): 124-131.
- Banasr, M., Valentine, G.W., Li, X.Y., Gourley, S.L., Taylor, J.R., Duman, R.S. (2007). *Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat*. Biological psychiatry, 62(5): 496-504.
- Bartolomucci, A., Leopardi, R. (2009). *Stress and depression: preclinical research and clinical implications*. PloS one, 4(1), e4265.
- Belzung, C., Lemoine, M. (2011). *Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression*. Biol. Mood Anxiety Disord. 1: 9.
- Beneyto, M., Kristiansen, L.V., Oni-Orisan, A., McCullumsmith, R.E., Meador-Woodruff, J.H. (2007). *Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders*. Neuropsychopharmacology, 32(9): 1888.
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., Krystal, J.H. (2000). *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biological psychiatry, 47(4): 351-354.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Bernardinelli, Y., Nikonenko, I., Muller, D., (2014). *Structural plasticity: mechanisms and contribution to developmental psychiatric disorders*. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8(123): 1-9
- Blanke, M.L., & VanDongen, A.M.J. (2009). Activation mechanisms of the NMDA receptor. In A.M. VanDongen (Eds.), *Biology of the NMDA receptor* (1st ed., pp.283-313). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Bodytomy Fornix of Brain
(<https://bodytomy.com/structure-of-fornix-of-brain>)
(Tarih 24.4.2018)
- Bogdanova, O.V., Kanekar, S., D'Anci, K.E., Renshaw, P.F. (2013). *Factors influencing behavior in the forced swim test*. *Physiology & behavior*, 118: 227-239.
- Bondi, C.O., Rodriguez, G., Gould, G.G., Frazer, A., Morilak, D.A. (2008). *Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment*. *Neuropsychopharmacology*, 33(2): 320.
- Bosker, F.J., Hartman, C.A., Nolte, I.M., Prins, B.P., Terpstra, P., Posthuma, D., et al. (2011). *Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data*. *Mol Psychiatry*, 16(5): 516-32.
- Bourne, J., Harris, K.M. (2007). *Do thin spines learn to be mushroom spines that remember?* *Curr. Opin. Neurobiol.*, 17: 381-386.
- Bourne, J.N., Harris, K.M. (2008). *Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines*. *Annu. Rev. Neurosci.*, 31: 47-67.
- Brick, J., Erickson, C.K. (1998) *Drugs, the Brain, and Behavior. The Pharmacology of Abuse and Dependence*. p: 119-131. New York, The Haworth Medical Press.
- Browne, C.A., Lucki, I. (2013). *Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants*. *Frontiers in pharmacology*, 4: 161.
- Buell, S.J. (1982). *Golgi-Cox and rapid Golgi methods as applied to autopsied human brain tissue: widely disparate results*. *J Neuropathol Exp Neurol.*, 41(5): 500-507.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Caroni, P., Donato, F., Muller, D. (2012). *Structural plasticity upon learning: regulation and functions*. Nat. Rev. Neurosci., 13: 478–490.
- Carreno, F.R., Donegan, J.J., Boley, A.M., Shah, A., DeGuzman, M., Frazer, A., Lodge, D.J. (2016). *Activation of a ventral hippocampus–medial prefrontal cortex pathway is both necessary and sufficient for an antidepressant response to ketamine*. Molecular psychiatry, 21(9): 1298.
- Carvey, P.M., (1998). *Drug Action in the Central Nervous System*. p: 123-150, New York: Oxford University Press.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R., (2003). *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. Science, 301(5631): 386–9.
- Castagne, V., Moser P., & Porsolt, R.D. (2009). Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. In: J.J. Buccafusco (Eds.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. (2nd ed., pp.120-150). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Chaudhury, D., Walsh, J.J., Friedman, A.K., Juarez, B., Ku, S.M., Koo, J.W., et al. (2013). *Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons*. Nature, 493(7433): 532–6.
- Chaudhury, D., Liu, H., Han, M.H. (2015). *Neuronal correlates of depression*. Cellular and molecular life sciences, 72(24): 4825-4848.
- Christoffel, D.J., Golden, S.A., Russo, S.J. (2011). *Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders*. Reviews in the neurosciences, 22(5): 535-549.
- Conde, C., Cáceres, A. (2009). *Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites*. Nature Reviews Neuroscience, 10(5): 319.
- Cooney, J.R., Hurlburt, J.L., Selig, D.K., Harris, K.M., Fiala, J.C. (2002). *Endosomal compartments serve multiple hippocampal dendritic spines from a widespread rather than a local store of recycling membrane*. J Neurosci., 22: 2215–2224.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Covington, H.E., Lobo, M.K., Maze, I., Vialou, V., Hyman, J.M., Zaman, S., Laplant, Q., Mouzon, E., Ghose, S., Tamminga, C.A., Neve, R.L., Deisseroth, K., Nestler, E.J., (2010). Antidepressant effect of optogenetic stimulation of the medial prefrontal cortex. *J Neurosci.*, 30(48): 16082–90
- Cryan, J.F., Mombereau, C. (2004). *In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice.* *Mol Psychiatry.*, 9: 326–357.
- Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., Simon, M. (2016). *Animal models of major depression and their clinical implications.* *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64: 293-310.
- Çorumlu, E.P., Aydın, O.Ö., Aydın, E.G., Ulupınar, E. (2015). *Effects of single-dose ketamine infusion on behavioral parameters and neuronal activation in the medial prefrontal cortex of juvenile rats exposed to prenatal stress.* *Anatomy*, 9(3): 142-150
- D'Amelio, F.E., (1983). *The Golgi–Hortega–Lavilla technique, with a useful additional step for application to brain tissue after prolonged fixation.* *Stain Technol.*, 58(2): 79–84.
- De Carlos, J.A., Borrell, J. (2007). *A historical reflection of the contributions of Cajal and Golgi to the foundations of neuroscience.* *Brain Res Rev.*, 55(1): 8–16.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., Holsboer, F. (2005). *Stress and the brain: from adaptation to disease.* *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6): 463-75
- DeFelipe, J. (2002). *Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience.* *Trends Neurosci.* 25: 481–484.
- DeFelipe, J. (2015). *The dendritic spine story: an intriguing process of discovery.* *Frontiers in neuroanatomy*, 9(14): 1-13
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J.C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A.R., Cerqueira, J.J., Sousa, N. (2009). *Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making.* *Science*, 325(5940): 621-625.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Duman, R.S., Li, N., Liu, R.J., Duric, V., Aghajanian, G. (2012). *Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine*. *Neuropharmacology*, 62(1): 35-41.
- Duman, R.S., Aghajanian, G.K., Sanacora, G., Krystal, J.H. (2016). *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants*. *Nature medicine*, 22(3): 238.
- Dunn, E.C., Brown, R.C., Dai, Y., Rosand, J., Nugent, N.R., Amstadter, A. B., Smoller, J.W. (2015). *Genetic determinants of depression: recent findings and future directions*. *Harvard review of psychiatry*, 23(1): 1.
- Fava, M., Kendler, K.S. (2000). *Major depressive disorder*. *Neuron*, 28(2): 335-341.
- Forbes, N.F., Stewart, C.A., Matthews, K., Reid, I.C. (1996). *Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression*. *Physiology & behavior*, 60(6): 1481-1484.
- Franks, N.P., Lieb, W.R. (1994). *Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia*. *Nature*, 367(6464):607.
- Frodl, T., O'Keane, V. (2013). *How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans*. *Neurobiol. Dis.*, 52: 24-37.
- Garcia, L.S., Comim, C.M., Valvassori, S.S., Réus, G.Z., Stertz, L., Kapczinski, F., Quevedo, J. (2009). *Ketamine treatment reverses behavioral and physiological alterations induced by chronic mild stress in rats*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(3): 450-455.
- García-López, P., García-Marín, V., Freire, M. (2007). *The discovery of dendritic spines by Cajal in 1888 and its relevance in the present neuroscience*. *Progress in neurobiology*, 83(2): 110-130.
- Gaynes, B.N., Warden, D., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Fava, M., Rush, A.J. (2009). *What did STAR* D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression*. *Psychiatric services*, 60(11): 1439-1445.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Goulart, B.K., De Lima, M.N.M., De Farias, C.B., Reolon, G.K., Almeida, V.R., Quevedo, J., Roesler, R. (2010). *Ketamine impairs recognition memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels*. Neuroscience, 167(4): 969-973.
- Hardingham, G.E., Bading, H. (2010). *Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders*. Nat Rev Neurosci., 11: 682-696.
- Hare, B.D., Ghosal, S., Duman, R.S. (2017). *Rapid acting antidepressants in chronic stress models: molecular and cellular mechanisms*. Chronic Stress, 1: 1-12.
- Harris, K.M., Jensen, F.E., Tsao, B. (1992). *Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation*. Journal of Neuroscience, 12(7): 2685-2705.
- Hashimoto, K. (2009). *Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder*. Brain research reviews, 61(2): 105-123.
- Hashimoto, K., Sawa, A., Iyo, M. (2007). *Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders*. Biological psychiatry, 62(11): 1310-1316.
- Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M. (2005). *Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia*. Current Psychiatry Reviews, 1(2): 151-163.
- Hasler G. (2010). *Pathology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians?* World Psych., 9: 155-161.
- Hasler, G., Drevets, W.C., Manji, H.K., Charney, D.S. (2004). *Discovering endophenotypes for major depression*. Neuropsychopharmacology, 29(10): 1765-81.
- Heisler, L.K., Chu, H.M., Brennan, T.J., Danao, J.A., Bajwa, P., Parsons, L.H., Laurence, H.T., (1998). *Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice*. Proc. Natl. Acad. Sci. 95(25): 15049-15054

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Herman, J. (2013). *Neural control of chronic stress adaptation*. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7: 61.
- Hirota, K., Lambert, D.G. (1996). Ketamine: its mechanism (s) of action and unusual clinical uses. *77(4): 441-444*
- Hirschfeld, R. (2000). *History and evolution of the monoamine hypothesis of depression*. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(6): 4-6.
- Holsboer, F. (2000). *The corticosteroid receptor hypothesis of depression*. *Neuropsychopharmacology*, 23(5): 477-501.
- Holsboer, F., Barden, N. (1996). *Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation*. *Endocrine reviews*, 17(2): 187-205.
- Holtmaat, A., Wilbrecht, L., Knott, G.W., Welker, E., Svoboda, K. (2006). *Experience-dependent and cell-type-specific spine growth in the neocortex*. *Nature*, 441: 979-983.
- Ionescu, D.F., Luckenbaugh, D.A., Niciu, M.J., Richards, E.M., Slonena, E.E., Vande, J.V., Zarate, J.C. (2014). *Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine*. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(9): e932-8.
- Kahle, W., Frotscher, M., (2013), (Çeviri Ed. Prof. Dr. Cem Kopuz). *Color Atlas of Human Anatomy (Vol.3) Nervous System and Sensory Organs*, 5th Ed., s: 234, Stuttgart: Thieme Verlag
- Kallarackal, A.J., Kvarata, M.D., Cammarata, E., Jaber, L., Cai, X., Bailey, A.M., Thompson, S.M. (2013). *Chronic stress induces a selective decrease in AMPA receptor-mediated synaptic excitation at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses*. *Journal of Neuroscience*, 33(40): 15669-15674.
- Karamustafalıoğlu, O., Yumrukçal, H. (2011). *Depresyon ve anksiyete bozuklukları*. *Şişli Eftal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45: 65-74.
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N., Nakahara, H. (2003). *Structure-stability-function relationships of dendritic spines*. *Trends Neurosci.*, 26: 360-368.
- Katz, R.J., Hersh, S. (1981). *Amitriptyline and scopolamine in an animal model of depression*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5(2): 265-271.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Kayaalp, O. (1996). *Tıbbi farmakoloji*. Cilt 2, s:1946-1983 Hacettepe-Taş.
- Kennedy, M.B. (2000). *Signal-processing machines at the postsynaptic density*. Science, 290: 750–754.
- Khacho, P., Wang, B., Ahlskog, N., Hristova, E., Bergeron, R. (2015). *Differential effects of N-acetyl-aspartyl-glutamate on synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are subunit-and pH-dependent in the CA1 region of the mouse hippocampus*. Neurobiology of disease, 82: 580-592.
- Kim, J.J., Yoon, K.S. (1998). *Stress: metaplastic effects in the hippocampus*. Trends in neurosciences, 21(12): 505-509.
- Kim, J.S., Schmid-Burgk, W., Claus, D., Kornhuber, H.H. (1982). *Increased serum glutamate in depressed patients*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 232(4): 299-304.
- Kim, S.Y., Adhikari, A., Lee, S.Y., Marshel, J.H., Kim, C.K., Mallory, C.S., Maisie, L., Pak, S., Mattis, J., Lim, B.K., Malenka R.C., Warden M.R., Neve R., Tye K.M., Deisseroth K. (2013). *Diverging neural pathways assemble a behavioural state from separable features in anxiety*. Nature, 496(7444): 219– 23
- Knowles, W. D. (1992). *Normal anatomy and neurophysiology of the hippocampal formation*. J. Clin. Neurophysiol., 9(2): 252-263.
- Koyama, Y. (2013). *The unending fascination with the Golgi method*. OA Anatomy, 1(3): 24.
- Krishnan, V., Nestler, E.J. (2008). *The molecular neurobiology of depression*. Nature, 455(7215): 894.
- Kudoh, A., Takahira, Y., Katagai, H., Takazawa, T. (2002). *Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients*. Anesthesia & Analgesia, 95(1): 114-118.
- Küçük A., Gölgeli, A. (2005). *Deney Hayvanlarında Anksiyete Modelleri Ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi*. Sağlık Bilimleri Dergisi, 14(3): 209-217.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Kvetnansky, R., Pacak, K., Fukuhara, K., Viskupic, E., Hiremagalur, B., Nankova, B., Goldstein, D.S., Sabban, E.L., Kopin, I.J. (1995). *Sympathoadrenal system in stress, Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system*. Annals of the New York Academy of Sciences, 771: 131-58.
- Lam, R., Kennedy, S.H., McIntyre, R.S., Khullar, A. (2014). *Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment*. The Canadian Journal of Psychiatry, 59(12): 649-654.
- Lapidus, K.A., Levitch, C.F., Perez, A.M., Brallier, J.W., Parides, M.K., Soleimani, L. (2014). *A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder*. Biol Psychiatry, 76: 970-976.
- Lendvai, B., Stern, E.A., Chen, B., Svoboda, K. (2000). *Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo*. Nature, 404: 876-881.
- Levine, J., Panchalingam, K., Rapoport, A., Gershon, S., McClure, R.J., Pettegrew, J.W. (2000). *Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients*. Biological psychiatry, 47(7): 586-593.
- Li, N., Lee, B., Liu, R.J., Banasr, M., Dwyer, J.M., Iwata, M., Duman, R.S. (2010). *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists*. Science, 329(5994): 959-964.
- Li, N., Liu, R., Dwyer, J.M., Banasr, M., Lee, B., Son, H., Li, X.Y., Aghajanian G. Duman R.S. (2011). *Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure*. Biol. Psychiatry, 69(8): 754-761.
- Li, X.L., Yuan, Y.G., Xu, H., Wu, D., Gong, W.G., Geng, L.Y., Zhang, Z.J. (2015). *Changed synaptic plasticity in neural circuits of depressive-like and escitalopram-treated rats*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 18(10): 1-12.
- Liu, R.J., Aghajanian, G.K. (2008). *Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(1): 359-364.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Llorens-Martín, M., Blazquez-Llorca, L., Benavides-Piccione, R., Rabano, A., Hernandez, F., Avila, J., DeFelipe, J. (2014). *Selective alterations of neurons and circuits related to early memory loss in Alzheimer's disease*. *Frontiers in neuroanatomy*, 8(38): 1-12.
- Lowy, M.T., Wittenberg, L., Yamamoto, B.K. (1995). *Effect of acute stress on hippocampal glutamate levels and spectrin proteolysis in young and aged rats*. *Journal of neurochemistry*, 65(1): 268-274.
- Lucassen, P.J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O.F., Van Dam, A.M., Rajkowska, G., Swaab, D.F., Czéh, B. (2014). *Neuropathology of stress*. *Acta neuropathologica*, 127(1): 109-135.
- Luscher, B., Shen, Q. Sahir, N. (2011). *The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder*. *Molecular psychiatry*, 16(4): 383-406.
- Maciel, A.L., Abelaira, H.M., de Moura, A.B., de Souza, T.G., Rosa, T., Matos, D., Goldim, M.P. (2018). *Acute treatment with ketamine and chronic treatment with minocycline exert antidepressant-like effects and antioxidant properties in rats subjected different stressful events*. *Brain research bulletin*, 137: 204-216.
- Magarin, A.M., McEwen, B.S. (1995). *Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory aminoacid receptors*. *Neuroscience*, 69(1): 89-98.
- Magarin, A.M., McEwen, B.S. (1995). *Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors*. *Neuroscience*, 69(1): 83-88.
- Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G.C., Nemoto, T., Miyashita, Y., Iino, M., Kasai, H. (2001). *Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons*. *Nat Neurosci.*, 4: 1086-1092.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies G.C., Kasai H. (2004). *Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines*. *Nature*, 429: 761-766.
- Matus, A., (2000). *Actin-based plasticity in dendritic spines*. *Science*, 290: 754-758.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Mauri, M.C., Ferrara, A., Boscati, L., Bravin, S., Zamberlan, F., Alecci, M., Invernizzi, G. (1998). *Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment*. *Neuropsychobiology*, 37(3): 124-129.
- McEwen, B.S. (2000). *Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology*. *Neuropsychopharmacology*, 22: 108-124.
- McEwen, B.S. (2010). Stress and Neuronal Plasticity. In: G. Fink (Eds.), *Stress science: Neuroendocrinology*. (1st ed., pp. 455-458). San Diego, CA: Academic Press.
- Millhouse, O.E., (1981). *The Golgi methods*. In: Heimer, L, Robards, M.J., (Editors). *Neuroanatomical Tract-Tracing Methods*. p311-43. Springer, Boston MA.
- Mion, G. (2017). *History of anaesthesia: The ketamine story-past, present and future*. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 34(9): 571-575.
- Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T., Maeda, K., Ashby Jr, C.R., Kawahara, R. (2006). *Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6): 1155-1158.
- Mitchell, P.J., Redfern, P.H. (2005). *Animal models of depressive illness: the importance of chronic drug treatment*. *Current pharmaceutical design*, 11(2): 171-203.
- Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., Daly, D. (1997). *Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex*. *Journal of Neuroscience*, 17(8),: 2921-2927.
- Molendijk, M.L., de Kloet, E.R. (2015). *Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression*. *Psychoneuroendocrinology*, 62: 389-391.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Montkowski, A., Barden, N., Wotjak, C., Stec, I., Ganster, J., Meaney, M., Engelmann, M., Reul, J.M.H.M., Landgraf, R., Holsboer, F., (1995). *Long-term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function.* J. Neuroendocrinol., 7(11): 841-5.
- Musazzi, L., Racagni, G., Popoli, M. (2011). *Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs.* Neurochemistry international, 59(2), 138-149.
- Müller, M.B., Zimmermann, S., Sillaber, I., Hagemeyer, T.P., Deussing, J.M., Timpl, P., Kormann, M.S.D., Droste, S.K., Kühn, R., Reul, J.M.H.M., Holsboer, F., Wurst, W., (2003). *Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress.* Nat. Neurosci., 6(10): 1100-1107.
- Nasca, C., Bigio, B., Zelli, D., Nicoletti, F., McEwen, B.S. (2015). *Mind the gap: glucocorticoids modulate hippocampal glutamate tone underlying individual differences in stress susceptibility.* Molecular psychiatry, 20(6): 755.
- Nestler, E.J., Gould, E., Manji, H. (2002). *Preclinical models: status of basic research in depression.* Biological psychiatry, 52(6): 503-528.
- Neves, G., Cooke, S.F., Bliss, T.V. (2008). *Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality.* Nature reviews. Neuroscience, 9(1): 65.
- Nicholson, D.A., Trana, R., Katz, Y., Kath, W.L., Spruston, N., Geinisman, Y. (2006). *Distance-dependent differences in synapse number and AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons.* Neuron, 50: 431-442.
- Nimchinsky, E.A., Sabatini, B.L., Svoboda, K. (2002). *Structure and function of dendritic spines.* Annual review of physiology, 64(1): 313-353.
- Ninan, P.T., (1999). *The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety.* J Clin Psychiatry, 60 (Suppl 22): 12-17.
- Nudmamud-Thanoi, S., Reynolds, G.P. (2004). *The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders.* Neuroscience Letters, 372(1-2): 173-177.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Oakes, P., Loukas, M., Oskouian, R.J., Tubbs, R.S. (2017). *The neuroanatomy of depression: A review*. *Clinical Anatomy*, 30(1): 44-49.
- Ostroff, L.E., Fiala, J.C., Allwardt, B., Harris, K.M. (2002). *Polyribosomes redistribute from dendritic shafts into spines with enlarged synapses during LTP in developing rat hippocampal slices*. *Neuron*, 35: 535-545.
- Ota, K.T., Liu, R.J., Voleti, B., Maldonado-Aviles, J.G., Duric, V., Iwata, M., Stockmeier, C.A. (2014). *REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior*. *Nature medicine*, 20(5): 531.
- Overstreet, D.H. (2012). *Modeling depression in animal models*. In: *Psychiatric Disorders*, Kobeissy, F.H. (ed.), *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, vol. 829, pp:125-144). Humana Press.
- Overstreet, D.H., Friedman, E., Mathe, A.A., Yadid, G. (2005). *The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression*. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29(4-5): 739-59.
- Overstreet, D.H., Wegener, G. (2013). *The flinders sensitive line rat model of depression—25 years and still producing*. *Pharmacol. Rev.* 65(1): 143-55.
- Özkartal, C., Arıcıoğlu, F. (2017). *DeneySEL Depresyon Modelleri: Geçerlilik ve Güvenirlilik Kriterleri Üzerine Bir İnceleme*. *Türkiye Klinikleri Journal of Laboratory Animals*, 1(2): 95-104.
- Park, M., Salgado, J.M., Ostroff, L., Helton, T.D., Robinson, C.G., Harris, K.M., Ehlers, M.D. (2006). *Plasticity-induced growth of dendritic spines by exocytic trafficking from recycling endosomes*. *Neuron*, 52: 817-830.
- Parks, C.L., Robinson, P.S., Sibille, E., Shenk, T., Toth, M. (1998). *Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95(18):10734-9.
- Parnass, Z., Tashiro, A., Yuste, R. (2000). *Analysis of spine morphological plasticity in developing hippocampal pyramidal neurons*. *Hippocampus*, 10: 561-568.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Pepin, M.C., Pothier, F., Barden, N. (1992). *Impaired type II glucocorticoid-receptor function in mice bearing antisense RNA transgene*. *Nature*, 355(6362): 725–8.
- Phoumthippavong V, Barthas F, Hassett S, Kwan, A.C., (2016). *Longitudinal effects of ketamine on dendritic architecture in vivo in the mouse medial frontal cortex*. *eNeuro*. 3(2): 1-14.
- Polsky, A., Mel, B. W., Schiller, J. (2004). *Computational subunits in thin dendrites of pyramidal cells*. *Nature neuroscience*, 7(6): 621.
- Price, J.L., Drevets, W.C. (2010). *Neurocircuitry of mood disorders*. *Neuropsychopharmacology*, 35: 192–216.
- Qiao, H., An, S.C., Ren, W., Ma, X.M. (2014). *Progressive alterations of hippocampal CA3-CA1 synapses in an animal model of depression*. *Behavioural brain research*, 275: 191-200.
- Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D.A., Kung, H.F., Blier, P., Mendelsohn, M., et al. (1998). *Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95(24): 14476–81
- Reinstatler, L., Youssef, N.A. (2015). *Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature*. *Drugs in R&d*, 15(1): 37-43.
- Rezin, G.T., Gonçalves, C.L., Daufenbach, J.F., Carvalho-Silva, M., Borges, L.S., Vieira, J.S., Streck, E.L. (2010). *Effect of chronic administration of ketamine on the mitochondrial respiratory chain activity caused by chronic mild stress*. *Acta neuropsychiatrica*, 22(6): 292-299.
- Riley, J.N. (1979). *A reliable Golgi-Kopsch modification*. *Brain Res Bull.*, 4(1): 127–9.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J., Ries Merikangas, K., (2009). *Interaction between the serotonin transporter gene (5- HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta- analysis*. *JAMA*, 301(23): 2462–71.
- Rosenblat, J.D., Cha, D.S., Mansur, R.B., McIntyre, R.S. (2014). *Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 53: 23–34.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Rosoklija, G., Toomayan, G., Ellis, S.P., Keilp, J., Mann J.J., Latov, N., Hays, A.P., Dwork, A.J., (2000). *Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings*. Arch Gen Psychiatry., 57(4): 349–356.
- Sanacora, G., Treccani, G., Popoli, M. (2012). *Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders*. Neuropharmacol., 62(1): 63-77.
- Sanacora, G., Zarate, C.A., Krystal, J.H., Manji, H.K. (2008). *Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders*. Nat Rev Drug Discov., 7: 426–437.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surged, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R., (2003). *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants*. Science, 301: 805-809.
- Saraçoğlu, A. (2005). *Ketamin: Popüler Bir Keyif Verici İlaç*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 25(3): 429-435.
- Scharfman, H.E., Goodman, J.H., Du F., Schwarcz, R. (1998). *Chronic Changes in Synaptic Responses of Entorhinal and Hippocampal Neurons After Amino-Oxyacetic Acid (AOAA)- Induced Entorhinal Cortical Neuron Loss*. Journal of Neurophysiology, 80(6): 3031-3046
- Schildkraut, J.J. (1965). *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. American Journal of Psychiatry, 122(5): 509-522.
- Schultz, C., Engelhardt, M., (2014). *Anatomy of the Hippocampal Formation*. Front Neurol Neurosci., 34: 6–17
- Segal, M. (2005). *Dendritic spines and long-term plasticity*. Nat Rev Neurosci., 6: 277–284.
- Seibenhener, M.L., Wooten, M.C. (2015). *Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice*. Journal of visualized experiments: JoVE, (96): 52434.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Shankaranarayana Rao, B.S., Raju, T.R. (2004). *The Golgi techniques for staining neurons*. In: Raju, T.R., Kutty, B.M., Sathyaprabha, T.N., Shankaranarayana, Rao, B.S.,(Eds), *Brain and behavior*. p:108-111. NIMHANS, Bangalore,
- Sharma, H.R., Thakur, M.K. (2015). *Correlation of ER α /ER β expression with dendritic and behavioural changes in CUMS mice*. *Physiology & behavior*, 145: 71-83.
- Slattery, D.A., Cryan, J.F. (2014). *The ups and downs of modelling mood disorders in rodents*. *ILAR journal*, 55(2): 297-309.
- Snider, R.S., Maiti, A. (1976). *Cerebellar contributions to the Papez circuit*. *Journal of neuroscience research*, 2(2): 133-146.
- Sofia, R.D., Harakal, J.J. (1975). *Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity*. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 214(1): 68-74.
- Soztutar, E., Colak, E., Ulupinar, E. (2016). *Gender-and anxiety level-dependent effects of perinatal stress exposure on medial prefrontal cortex*. *Experimental neurology*, 275: 274-284.
- Spacek, J. (1992). *Dynamics of Golgi impregnation in neurons*. *Microsc Res Tech.*, 23(4):264-74.
- Spacek, J., Harris, K. (1997). *Three-dimensional organization of smooth endoplasmic reticulum in hippocampal CA1 dendrites and dendritic spines of the immature and mature rat*. *J Neurosci.*, 17: 190-203.
- Standring, S. (Ed.). (2008). *Grays Anatomy*, 40th Ed., p: 352 Philadelphia: Churchill & Livingstone Elsevier.
- Stephens, M.A.C., Wand, G. (2012). *Stress and the HPA axis: Role of glucocorticoids in alcohol dependence*. *Alcohol research: current reviews*. 34(4): 468-483
- Stuber, G.D., Sparta, D.R., Stamatakis, A.M., van Leeuwen, W.A., Hardjoprajitno, J.E., Cho, S., Tye, K.M., Kempadoo, K.A., Zhang, F., Deisseroth, K., Bonci, A., (2011). *Excitatory transmissio from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking*. *Nature*, 475(7356): 377-80.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Sun, H., Kennedy, P.J., Nestler, E.J. (2013). *Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation*. *Neuropsychopharmacology*, 38(1): 124-37.
- Tan, A.M. (2015). *Dendritic spine dysgenesis in neuropathic pain*. In: *Progress in molecular biology and translational science*. Price, T.J., Dussore, G. (Ed's). 131: 385-408. Academic Press.
- Timpl, P., Spanagel, R., Sillaber, I., Kresse, A., Reul, J.M., Stalla, G.K., Blanquet, V., Steckler, T., Holsboer, F., Wurst, W. (1998). *Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1*. *Nat. Genet.*, 19(2): 162-166.
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Shores-Wilson, K. (2006). *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice*. *American journal of Psychiatry*, 163(1): 28-40.
- Tsai, H.C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G.D., Bonci, A., de Lecea, L., Deisseroth, K. (2009). *Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning*. *Science*, 324(5930): 1080-1084.
- Tye, K.M., Mirzabekov, J.J., Warden, M.R., Ferenczi, E.A., Tsai, H.C., Finkelstein, J., Kim, S.Y., Adhikari, A., Thompson, K.R., Andalman, A.S., Gunaydin, L.A., Witten, I.B., Deisseroth, K. (2013). *Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour*. *Nature*, 493(7433): 537-41
- Tye, K.M., Prakash, R., Kim, S.Y., Fenno, L.E., Grosenick, L., Zarabi, H., Thompson, K.R., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K. (2011). *Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety*. *Nature*, 471(7338): 358-62.
- Uzday, T. (2004). *Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi*. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(3): 1-11.
- Verpelli, C., Heise, C., Sala, C. (2014). *Structural and Functional Organization of the Postsynaptic Density*. In: *The Synapse: structure and function*, Pickel, V., Segal, M. (Ed's) pp: 129-153. Elsevier, Oxford.

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

- Vialou, V., Bago, R.C., Cahill, M.E., Ferguson, D., Robison, A.J., Dietz, D.M., Fallon, B., Mazei-Robison, M., Ku, S.M., Harrigan, E., Winstanley, C.A., Joshi, T., Feng, J.J., Berton, O., Nestler, E.J. (2014). *Prefrontal cortical circuit for depression- and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin: role of DeltaFosB*. J Neurosci., 34(11): 3878–87
- Vyas, A., Mitra, R., Rao, B.S., Chattarji, S. (2002). *Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons*. Journal of Neuroscience, 22(15): 6810-6818.
- Wainwright, S.R., Galea, L.A. (2013). *The neural plasticity theory of depression: assessing the roles of adult neurogenesis and PSA-NCAM within the hippocampus*. Neural plasticity, Id:805497
- Widman, A.J., McMahon, L.L. (2018). *Disinhibition of CA1 pyramidal cells by low-dose ketamine and other antagonists with rapid antidepressant efficacy*. Proceedings of the National Academy of Sciences, DOI:10.1073/pnas.171883115
- Willner, P. (1997). *Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation*. Psychopharmacology, 134(4): 319-329.
- Willner, P. (2005). *Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS*. Neuropsychobiology, 52(2): 90-110.
- Willner, P. (2017a). *Reliability of the chronic mild stress model of depression: a user survey*. Neurobiology of stress, 6: 68-77.
- Willner, P. (2017b). *The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage*. Neurobiology of stress, 6: 78-93.
- Witcher, M.R., Kirov, S.A., Harris, K.M. (2007). *Plasticity of perisynaptic astroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus*. Glia, 55: 13–23.
- World Health Organization, *Ketamine Update Review Report Agenda*, item 6.2 Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting Geneva, 16-20 June 2014

KAYNAKLAR DİZİNİ DEVAM EDİYOR:

Xu, F., Gainetdinov, R.R., Wetsel, W.C., Jones, S.R., Bohn, L.M., Miller, G.W., Wang, Y.M., Caron, M.G. (2000). *Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants*. Nat Neurosci., 3(5): 465-71.

Yasumatsu, N., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Noguchi, J., Kasai, H. (2008). *Principles of long-term dynamics of dendritic spines*. J. Neurosci. 28: 13592-13608.

Yes Stress Research

<http://www.yes-stressresearch.nl/stress/> (Tarih : 1.3.2018)

Yildirim, E., Erol, K., Ulupinar, E. (2012). *Effects of sertraline on behavioral alterations caused by environmental enrichment and social isolation*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 101(2): 278-287.

Zarate, C.A., Singh, J., Manji, H.K. (2006). *Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder*. Biological psychiatry, 59(11): 1006-1020.

Zhang, W.J., Wang, H.H., Lv, Y.D., Liu, C.C., Sun, W.Y., & Tian, L.J. (2017). *Downregulation of Egr-1 expression level via GluN2B underlies the antidepressant effects of ketamine in a chronic unpredictable stress animal model of depression*. Neuroscience. 372: 38-45.

Zucchi, F.C., Kirkland, S.W., Jadavji, N.M., van Waes, L.T., Klein, A., Supina, R.D., Metz, G.A. (2009). *Predictable stress versus unpredictable stress: a comparison in a rodent model of stroke*. Behavioural brain research, 205(1): 67-75.

Özgeçmiş

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Elif POLAT ÇORUMLU

Doğum tarihi ve yeri : 24.01.1982

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

İletişim adresleri :Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinirbilimleri Anabilimdalı, Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat, Meşelik Kampüsü, Odunpazarı, Eskişehir

Eğitim Durumu

Lisans: California State University, Northridge, Psikoloji

Yabancı Dil: İngilizce

Mesleki Deneyim

Tohum Otizm Vakfı, İstanbul, Davranış Terapisti

Inizio Interventions, Los Angeles, CA, ABD, Davranış Terapisti/ Arastirma Görevlisi

Pacific Child and Family Associates, Los Angeles, CA, ABD, Davranış Terapisti/ Arastirma Görevlisi

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar:

Türkiye Beyin Araştırmaları ve Sinirbilimleri Derneği

Federation of European Neuroscience Societies

Yayınlar

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

E. POLAT ÇORUMLU, O. Ö. AYDIN & E. ULUPINAR, Single Dose Ketamine Injection Affects Activation Of Cells In The Nucleus Accumbens Of Prenatally Stressed Rats, *Anatomy*, 2017, 1307-8798, 11, 3, 115-120.

E. POLAT ÇORUMLU & E. ULUPINAR, Prenatal Stres Maruziyetinin Nörobiyolojik Etkileri, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016, 1305-4953, 38, 1, 89-98.

E. POLAT ÇORUMLU, O. Ö. AYDIN, E. G. AYDIN & E. ULUPINAR, Effects Of Single Dose Ketamine Infusion On Behavioral Parameters And Neuronal Activation In The Medial Prefrontal Cortex Of Juvenile Rats Exposed To Prenatal Stress, *Anatomy*, 2015, 1307-8798, 9, 3, 142-150

Ulusal/ Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

E. ULUPINAR, E. POLAT ÇORUMLU, Ö. D. CAN & Ü. DEMİR ÖZKAY, Alterations In Dendritic Spine Morphology On The Hippocampal Neurons Of Diabetic Rats, Poster Sunumu, 7th Congress Of Serbian Neuroscience Society, 25 Ekim 2017, 27 Ekim 2017.

B. ERÇELEN, E. POLAT ÇORUMLU & E. ULUPINAR, Experimental Diabetes Affects The Number Of Neurons In The Fastigial Nucleus Of The Rat Cerebellum, Poster Sunumu, 7th Congress Of Serbian Neuroscience Society, 25 Ekim 2017, 27 Ekim 2017.

E. POLAT ÇORUMLU, O. Ö. AYDIN & E. ULUPINAR, Single Dose Ketamine Injection Did Not Alter Behavioral Parameters In Female Rats Exposed To Prenatal And Chronic Unpredictable Mild Stress, Poster Sunumu, 7th Congress Of Serbian Neuroscience Society, 25 Ekim 2017, 27 Ekim 2017.

E. POLAT ÇORUMLU, Effects Of Single Dose Ketamine Injection On The Level Of C-fos Activation In The Nucleus Accumbens Of Prenatally Stressed Rats, Poster Sunumu, 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 07 Mayıs 2017, 10 Mayıs 2017, 1307-8798, 11, 1, 52 - 52.

E. ULUPINAR, E. POLAT ÇORUMLU, O. Ö. AYDIN & E. G. AYDIN, Single Dose Ketamine Injection Does Not Alter Behavioral Parameters In Rats Exposed To Both Prenatal And Chronic Unpredictable Mild Stress, Poster Sunumu, Society For Neuroscience, 12 Kasım 2016, 16 Kasım 2016.

E. POLAT ÇORUMLU & E. ULUPINAR, Do Proteinopathic Changes Observed In Neurodegeneration Associate With Anatomical Maps?, Poster Sunumu, 17. Ulusal Anatomi Kongresi, 05 Eylül 2016, 09 Eylül 2016, 10, 2, 173 - 174.

E. ULUPINAR, E. POLAT ÇORUMLU, O. Ö. AYDIN & E. G. AYDIN, Behavioral Effects Of Single Dose Ketamine Injection On Adult Rats Exposed To Chronic Unpredictable Mild Stress, Poster Sunumu, Society For Neuroscience, 17 Ekim 2015, 21 Ekim 2015.

E. POLAT ÇORUMLU, O. Ö. AYDIN, E. G. AYDIN & E. ULUPINAR, Activation Of Neurons In The Medial Prefrontal Cortex Of Prenatally Stressed Rats Was Not Altered By Single Dose Ketamine Injection, Sözlü Sunum, 25. International Symposium Morphological Sciences, 02 Eylül 2015, 06 Eylül 2015, 9, 2, 126 - 126.

O. Ö. AYDIN, E. POLAT ÇORUMLU, E. G. AYDIN & E. ULUPINAR, The Effects Of Single Dose Ketamine Application On The Hippocampal Volume Of Prenatally Stressed Juvenile Rats, Sözlü Sunum, 25. International Symposium Morphological Sciences, 02 Eylül 2015, 06 Eylül 2015, 9, 2, 126 - 126.

E. POLAT ÇORUMLU, E. SÖZTUTAR, Ö. D. CAN, Ü. DEMİR ÖZKAY & E. ULUPINAR, Mianserin'in Streptozotosin Ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlardaki Hippokampal Nöron Sayıları Üzerindeki Etkileri, Poster Sunumu, 13. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, 30 Nisan 2015, 03 Mayıs 2015, 9, 1, 61 - 61.

E. POLAT ÇORUMLU, E. SÖZTUTAR, U. İ. ÜÇEL & E. ULUPINAR, Mianserin Ile Tedavi Edilen Diyabetik Sıçanlarda Gözlenen Hippokampal Hacim Değişiklikleri, Poster Sunumu, 16. Ulusal Anatomi Kongresi, Malatya, 11-14 Eylül 2014, 14 Eylül 2014, 8, 1, 28 - 28.

E. POLAT ÇORUMLU & A. KAYMAK, Otizmlı Bir Kız Çocuğun Eğitiminde Teknoloji Kullanılması, Sözlü Sunum, 10. Eğitimde İyi Örnekler Konferansı, 13-14 Nisan 2013.

Bilimsel Etkinlikler

Ödüller:

15. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Poster Sunum Ödülü, Türkiye Beyin Araştırmaları ve Sinirbilimleri Derneği (TÜBAS), TÜRKİYE, 10 Mayıs 2017

Projeler:

TÜBİTAK 1001, Kortikal Motor Nöronlarda Proteinopatik Hasara Neden Olan Yeni Bir Hayvan Modelinin Geliştirilmesi

ESOGÜ BAP, Viral Aracılıklı Gen Transfer Yöntemi Ile Sıçanlarda Oluşturan Proteinopatik Değişikliklerin Kortikal Motor Nöronlar Üzerindeki Etkileri