



T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEPRESYON MODELİ OLUŞTURULAN DIŞI VE ERKEK
SIÇANLARDA AGOMELATİNİN KOGNİTİF
FONKSİYONLARA VE NÖROGENEZE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARŞ.GÖR.DR. UMUT BAKKALOĞLU

KAYSERİ-2017



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEPRESYON MODELİ OLUŞTURULAN DIŞI VE ERKEK
SIÇANLARDA AGOMELATİNİN KOGNİTİF
FONKSİYONLARA VE NÖROGENEZE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARŞ.GÖR.DR. UMUT BAKKALOĞLU

Danışman

Prof. Dr. ASUMAN GÖLGELİ

KAYSERİ-2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyonun Tanımı.....	3
2.2. Depresyonun Tarihçesi.....	3
2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi.....	4
2.4. Depresyonun Etiyopatogenezi	4
2.4.1. Biyolojik Görüşler.....	4
2.4.2. Psikanalitik Görüşler.....	6
2.4.3. Bilişsel Teoriler.....	6
2.4.4. Davranışçı Görüş.....	6
2.5. Depresyonun Klinik Tanısı	6
2.5.1. Duygudurum Değişmesi	6
2.5.2. Diğer Belirtiler	7
2.6. Depresyonun Tedavisi.....	7
2.6.1. Antidepresan İlaçlar:	7
2.6.2. Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine).....	8
2.6.3. Melatonin Sentezi.....	9

2.6.4. Melatoninin Sistemler Üzerine Genel Etkileri	10
2.6.4.1. Gastrointestinal Sistem.....	10
2.6.4.2. Kardiyovasküler Sistem	10
2.6.4.3. Melatonin ve Yaşlanma.....	10
2.6.4.4. İskelet Sistemi Üzerine Etkileri	11
2.6.4.5. Melatonin ve Migren.....	11
2.6.4.6. Melatonin ve Kanser	11
2.6.4.7. Melatonin ve Depresyon	11
2.6.3. Melatonin Analogu Agomelatin.....	12
2.6.3.1. Agomelatinin Farmakolojik Özellikleri	12
2.6.3.2. Agomelatinin Farmakokinetiği	13
2.6.3.3. Agomelatinin Yan Etkileri	13
2.6.3.4. Kullanım Şekli	14
2.7. Nöroenez	14
2.7.1. Nöroplastisite	14
2.7.2. Yetişkinde Nöroenez	14
2.7.3. Yetişkin Dönemde Nöroenez Bölgeleri	14
2.7.4. Nöroenezin Histolojik Olarak Gösterilmesi.....	16
2.7.4.1. Doublecortin (DCX).....	16
2.7.4.2. Serum Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)	16
2.7.4.3. Nestin	16
2.7.4.4. 5-Bromo-2-deoxyuridine (BRDU).....	16
2.7.4.5. Neuronal Nuclei (NEUN)	16
2.7.4.6. Ki 67.....	17
2.8. Öğrenme	17

2.8.1. Öğrenme Çeşitleri	18
2.8.1.1. Non-asosiyatif öğrenme	18
2.8.1.2. Asosiyatif Öğrenme	18
2.9. Bellek	19
2.9.1. Belleğin Sınıflandırılması	19
2.10. Hipokampus ve Öğrenme - Bellek	20
2.11. Depresyon Modelleri.....	20
2.11.1. Farmakolojik Ajan Modelleri.....	21
2.11.1.1. Rezerpin	21
2.11.1.2. 5-Hidroksitriptofan.....	21
2.11.2.1. Olfaktör Bulbektomi	22
2.11.3. Genetik Modelleme	22
2.11.4. Davranış değişikliği modelleri	22
2.11.4.1. Öğrenilmiş Çaresizlik.....	22
2.11.4.2. Kronik Hafif Stres	22
2.11.4.3. Sosyal Stres	23
2.11.4.4. Zorlu Yüzme Testi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. Deney Hayvanları.....	25
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	25
3.3. Depresyon Modelinin Oluşturulması	26
3.3.1. Zorlu Yüzme Testi (Porsolt)	26
3.4. Fizyolojik Değerlendirmeler	28
3.4.1. Davranış Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	28
3.4.1.1. Açık Alan Testi	28

3.4.2. Somatoduysal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	28
3.4.2.1. Ağrı Eşiği Değerlendirilmesi	28
3.4.2.1.1. Kuyruk Çekme Testi (Tail flick).....	28
3.4.2.1.2. Sıcak Plaka Testi (Hot plate).....	29
3.4.3. Anhedoni Olarak Değerlendirilebilecek Davranışsal Değişiklikler.....	30
3.4.3.1. Sükroz Tercih Testi	30
3.4.4. Farelerde Uzamsal Öğrenme ve Referans Bellek, Çalışan Bellek Ölçümleri.....	31
3.4.4.1. Y-Labirent (Maze) Testi	31
3.4.4.2. Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) Testi	32
3.5. Histolojik Metodlar	33
3.5.1. Histolojik Doku Takip Yöntemi.....	33
3.5.2. DCX, Ki-67 ve Nestin İmmunohistokimya Boyama Metodu.....	34
3.5.3. Histomorfometrik İncelemeler	35
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. Sükroz Tercih Testi	36
4.2. Zorlu Yüzme Testi (ZST).....	37
4.3. Kortizol	39
4.4. ACTH.....	40
4.5. Açık Alan Testi	42
4.6. Sıcak Plaka Testi (Hot Plate)	43
4.7. Kuyruk Çekme Testi (Tail Flick).....	44
4.8. Y-Labirent (Maze) Testi	46
4.9. Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) Testi kapalı koldan çıkış süreleri	47
4.10. Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) Testi kaçış süreleri	48

4.11. DCX (Doublecortin).....	50
4.12. Nestin	52
4.13. Ki-67	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR	63
TEZ ONAY SAYFASI	76

TEŞEKKÜR

Üzerimdeki emekte en büyük hak sahibi olan anneme ve babama teşekkür ederim.

Özellikle tez yazım süresince evde bana sabır gösteren canım eşim Zekiye Sunay Bakkaloğlu'na, canım kızım Azra Bakkaloğlu'na ve canım oğlum Batur Bakkaloğlu'na teşekkür ederim.

Bu zamana kadar eğitimim ve hayat konusunda bana yol gösteren tüm öğretmenlerim ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında bana yardım eden çalışma arkadaşlarım Arş.Gör.Dr. Ercan Babur'a, Arş.Gör. Burak Tan'a, Muhammed Ali Yürekli'ye teşekkür ederim.

Proje ekibinde yer alan; Öğr.Gör. Kamile Yazgan'a, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Arzu Hanım Yay ve Arş.Gör. Betül Yalçın'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan başta Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Sami Aydoğan olmak üzere; Prof.Dr. Bekir Çoksevim'e, Prof.Dr. Nurcan Dursun'a, Prof.Dr. Cem Süer'e, Yrd.Doç.Dr. K.Erdem Başaran'a, Öğr.Gör.Dr. Akif Baktır'a teşekkür ederim.

Proje aşamasından tez yazımının sonuna kadar her konuda benden desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Asuman Gölgeli'ye teşekkür ederim.

Ayrıca tez projesinin gerçekleşmesi için destek aldığım Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne (BAP) teşekkür ederim.

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACTH	(Adrenokortikotropik hormon)
ANOVA	(Analysis of variance)
BDNF	(Beyin türevi nörotrofik faktör)
BrdU	(5-Bromo-2-deoxyuridine)
DCX	(Doublecortin)
DSM-IV	(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
GFAP	(Serum Glial Fibriler Asidik Protein)
H₂O₂	(Hidrojen peroksit)
MT1	(Melatonin reseptör tip 1)
MT2	(Melatonin reseptör tip 2)
NEUN	(Neuronal Nuclei)
RMS	(Rostral Migratory Stream)
SNRI	(Selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri)
SSRI	(Selektif geri alım inhibitörleri)
SGZ	(Subgranüler Zone)
SVZ	(Subventiküler Zone)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Işık Mikroskobu Doku Hazırlama Tekniği.....	34
Tablo 2: Sükroz tercih testi sükrozlu su tüketim oranları, ortalama±STD (%)	37
Tablo 3: Zorlu yüzme testi davranış değerleri, ortalama±STD (saniye).....	38
Tablo 4: Kortizol ortalama±STD değerleri (µg/dL)	39
Tablo 5: ACTH ortalama±STD değerleri (µg/dL).....	41
Tablo 6: Açık alan düzeği davranış değerleri, ortalama±STD (sayı/5dk)	42
Tablo 7: Sıcak plaka ağrı eşiği değerleri, ortalama±STD (saniye).....	43
Tablo 8: Kuyruk çekme testi ağrı eşiği değerleri, ortalama±STD (saniye)	45
Tablo 9: Y-Labirent testi hedef kadrandan kalma süreleri, ortalama±STD (saniye)....	46
Tablo 10: Yükseltilmiş T-Labirent testi kapalı koldan çıkış süreleri, ortalama±STD (saniye)	48
Tablo 11: Yükseltilmiş T-Labirent testi kaçış süreleri, ortalama±STD (saniye)	49
Tablo 12: DCX immünreaktivite yoğunluğu değerleri, ortalama±STD	51
Tablo 13: Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri, ortalama±STD	53
Tablo 14: Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri, ortalama±STD.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Melatoninin kimyasal yapısı	8
Şekil 2: Melatonin sentezi	9
Şekil 3: Melatonin ve agomelatoninin kimyasal yapısı	12
Şekil 4 : Yetişkinde nörojeniz bölgeleri ve gelişim aşamaları	15
Şekil 5: Nörojenizin histolojik olarak gösterilmesi.....	17
Şekil 6: Zorlu yüzme testi düzeneği	27
Şekil 7: Açık alan testi düzeneği	28
Şekil 8: Kuyruk çekme testi düzeneği	29
Şekil 9: Sıcak plaka testi düzeneği	30
Şekil 10: Sükroz tercih testi düzeneği	31
Şekil 11: Y-Labirent (Maze) testi düzeneği.....	32
Şekil 12: Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) testi düzeneği.....	33
Şekil 13: Erkek ve dişi sıçanların sükroz tercih testi (STT), sükrozlu su tüketim yüzdeleri (ortalama±STD)	37
Şekil 14: Erkek ve dişi sıçanların zorlu yüzme testi (ZST) yüzme, tırmanma ve hareketsiz kalma davranış süreleri (ortalama±STD)	38
Şekil 15: Erkek ve dişi sıçanların kortizol değerleri (ortalama±STD)	40
Şekil 16: Erkek ve dişi sıçanların ACTH değerleri (ortalama±STD).....	41
Şekil 17: Erkek ve dişi sıçanların sıcak plaka testi ağrı eşiği değerleri (ortalama±STD).....	44
Şekil 18: Erkek ve dişi sıçanların kuyruk çekme testi ağrı eşiği değerleri (ortalama±STD).....	45
Şekil 19: Erkek ve dişi sıçanların Y-Labirent (Maze) testi hedef kadranda kalma süreleri (ortalama±STD).....	47
Şekil 20: Erkek ve dişi sıçanların Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) testi kapalı koldan çıkış süreleri (ortalama±STD)	48

Şekil 21: Erkek ve dişi sıçanların Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) testi kaçış süreleri (ortalama $\pm$ STD).....	50
Şekil 22: Erkek ve dişi sıçanların DCX immünreaktivite yoğunluğu değerleri (ortalama $\pm$ STD).....	51
Şekil 23: Dişi sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının DCX immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi.....	52
Şekil 24: Erkek sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının DCX immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi.....	52
Şekil 25: Erkek ve dişi sıçanların Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri (ortalama $\pm$ STD).....	53
Şekil 26: Dişi sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Nestin immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi.....	54
Şekil 27: Erkek sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Nestin immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi.....	54
Şekil 28: Erkek ve dişi sıçanların Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri (ortalama $\pm$ STD).....	55
Şekil 29: Dişi sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Ki-67 immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi.....	56
Şekil 30: Erkek sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Ki-67 immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi.....	56

DEPRESYON MODELİ OLUŞTURULAN DIŞI VE ERKEK SIÇANLARDA AGOMELATİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARA VE NÖROGENEZE ETKİSİ

ÖZET

Depresyon, dünya nüfusun yaklaşık %20'sini etkileyen önemli bir hastalıktır. Fakat kullanılan ilaçlara rağmen depresyon hala önemli bir sağlık sorunu olarak karşımızda durmaktadır. Bu çalışmada; “Depresyon Modeli Oluşturulan Dişi ve Erkek Sıçanlarda Agomelatinin Kognitif Fonksiyonlara ve Nörogeneze Etkisi” gösterilmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda nörogenezin 2 farklı beyin bölgesinde olduğu bildirilmiştir. Bu bölgeler hipokampüsün dentat girusunun subgranüler zonu ve subventriküler zonudur. Subventriküler zondan doğan hücreler daha sonra RMS (Rostral Migratory Stream) adı verilen yol ile olfaktör bulbusa göç ederler ve olgun şekillerine ulaşırlar. Nöron hücrelerinin bu yenilenmesi yaşam devam ettiği sürece devam eder. “Melatonin” molekülünün sentetik analogu olan “agomelatin” depresyon tedavisinde son yıllarda kullanıma girmiş bir moleküldür. Agomelatinin literatürde öğrenme–bellek ve hipokampal nörogenez üzerine olumlu etkisi üzerine yapılmış olan çalışmalar kısıtlıdır. Klinikte kullanılan ilaçların dozu cinsiyet ayrımı gözetmeksizin birim ağırlık başına hesaplanmaktadır. Fakat agomelatin üzerine yapılan çalışmalarda biyoyararlanımın kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada; kontrol, kontrol-agomelatine, depresyon, depresyon-agomelatin olmak üzere toplam 8 grup (dişi ve erkek) vardı. Zorlu yüzme testi ile depresyon modeli oluşturduğumuz sıçanlara 10gr/kg/gün dozunda 14 gün boyunca agomelatin verip davranış testleri uygulanmıştır. Agomelatin molekülü gavaj şeklinde uygulanmıştır. Daha sonra kan örneklerinden ACTH, kortizol ölçümleri yapılmıştır. Son olarak beynin hipokampüs bölgesinden kesitler alınıp immünohistokimyasal yöntemle nörogenez gösterilmeye çalışılmıştır.

Depresyon grubu sıçanlarda kognitif fonksiyonlarda ve nörogenezde azalma bulundu. Kontrol-agomelatin grubu sıçanlar ile kontrol grubu sıçanlar arasında fark olmadığı bulundu. Agomelatin, bozulmuş olan kognitif fonksiyonları ve nörogenezi arttırdı. Ancak bu etkinin cinsiyetten bağımsız olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, zorlu yüzme testi, kognitif fonksiyon, nörogenez, agomelatin

THE EFFECT OF AGOMELATIN ON COGNITIVE FUNCTIONS AND NEUROGENESIS IN DEPRESSION MODELED FEMALE AND MALE RATS

ABSTRACT

Depression is an important disease affecting approximately 20% of the world population. However, despite the drugs used, depression is still an important health problem. In this study there were tried to be shown, the effect of Agomelatinin on cognitive functions and neurogeneise in depressed female and male rats. Studies have reported that neurogenesis occurs in 2 different brain regions. These regions are the subgranular zone of the dentate gyrus of the hippocampus and the subventricular zone. Cells born from the subventricular nucleus and then they migrate to the olfactory bulb and reach their mature form by the so-called Rostral Migratory Stream (RMS). This renewal of neuron cells continues as long as life continues. "Agomelatin", is the synthetic compound of the "melatonin" molecule, has been used in the treatment of depression in recent years. There are limited studies on the positive effect of agomelatin on learning-memory and hippocampal neurogenesis in the literature. The used medicines doses in the clinic are calculated per unit weight without regard to the gender discrimination. However, the studies have shown that bioavailabilityof agomelatin is higher in women than in men.

In this study, there were a total 8 groups as a control, control-agomelatine, depression, depression-agomelatine (each group for both female and male rats). The rats that were modeled depression by forced swimming have given agomelatine for 14 days at 10 gr/kg/day and behavioral tests were applied. The agomelatin molecule was applied in the form of gavage. Then, ACTH and cortisol measurements were taken from the blood samples. Lastly, slices from the hippocampal region of the brain were taken and immunohistochemistry was performed to demonstrate neurogenesis.

Depression group showed decreased cognitive function and neurogenesis in rats. There was no difference between the control-agomelatin group rats and the control group rats. Agomelatine increased impaired cognitive function and neurogenesis. However, this effect was found to be independent of sex.

Key words: Depression, forced swimming test, cognitive function, neurogenesis, agomelatin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon kişinin daha önceden isteyerek ve severek yaptığı günlük etkinliklere karşı isteksizlik ve yaşamdan zevk alamama durumu olarak tanımlanabilir (1).

Bu çalışmada, Porsolt'un geliştirmiş olduğu yöntem esas alınarak (2) sıçanlarda depresyon modeli oluşturulacaktır. Depresyon oluşturulan sıçanlarda kognitif fonksiyonların bozulacağı ve nöroenezin azalacağı amaçlanmıştır. Kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın davranış testleri ile gösterilmesi, nöroenezdeki azalmanın ise histolojik çalışmalarla hipokampusün dentat girus bölgesinde gösterilmesi amaçlanmıştır. Son olarak da depresyon modeli oluşturulan sıçanlara gavaj şeklinde verilecek olan “agomelatin” molekülünün bozulmuş kognitif fonksiyonlar ve nöroenez üzerine iyileştirici etkilerini göstermek amaçlanmıştır.

Ayrıca dişi ratlarda “agomelatin” molekülünün biyoyararlanımının erkek ratlara göre daha yüksek olduğu bilgisinden (3) yola çıkarak kognitif fonksiyonlar ve nöroenezin dişi ve erkeklerde farklı olup olmadığını göstermek de amaçlanmıştır.

Depresyon iş gücünü ve yaşam kalitesini etkileyen önemli mental hastalıklardan biridir. Genel popülasyonda yaşam boyu görülme sıklığı %20'dir ve buna göre her yaklaşık 5 kişiden biri depresyon riski taşımaktadır (4, 5).

Depresyonun tedavisinde dönüm noktalarından belki de en önemlisi “monoamin hipotezi”dir. Dr. Jozeph Schildkraut 1965 yılında depresyonu tarif ederken beynin belirli bölgelerinde noradrenalin aktivitesinde azalmadan bahsetmiş, tam tersi bir durum olan maniye de aynı bölgelerde noradrenalin aktivitesinde artışın neden olabileceğini belirtmiştir (4, 6).

Daha sonra diğer monoaminler olan “serotonin” ve “dopamin” ile de monoamin hipotezinin kapsamı genişlemiştir. Bu üç monoamin temel alınarak birçok ilaç

keşfedilmiş ve depresyon tedavisindeki yerini almıştır. Monoaminler ileride yapılan ve yapılacak olan birçok bilimsel çalışmanın temeli konumundadır (4).

Günümüzde monoamin hipotezine dayanarak birçok ilaç üretilmiş ve kullanıma devam etmesine rağmen depresyon toplumun önemli bir kısmını etkileyen halk sağlığı sorunu olarak karşımızda durmaktadır. Bu sebeple tedavide yeni protokollere geçilmeye başlanmıştır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda depresyonun ve kronik stresin neden olduğu fonksiyon ve davranışlardaki bozulmanın melatonin verilerek geriye döndüğü gösterilmiştir. İnsanlardaki klinik kullanımda ve yapılan çalışmalarda bu bulgular tam da desteklenememiştir. Bu nedenle, melatonin analogları geliştirilmeye başlanmıştır. Sirkadin, ramelton, tasimelteon ve agomelatin bunlardan bazılarıdır. Bu ilaçların bazıları araştırma sürecinde iken agomelatin antidepresan olarak klinik kullanıma girmiştir (4, 7, 8).

Nörogenez, nöronların büyüme ve gelişimlerini ifade eder. Bu süreç bebek ana rahminde iken en aktiftir ve beyinde nöron üretiminden sorumludur (9). Yapılan çalışmalarda nörogenezin 2 farklı bölgede olduğu bildirilmiştir. Bu bölgeler hipokampusun dentat girusunun subgranüler zonu ve subventriküler zonedir. Subventriküler zondan doğan hücreler daha sonra RMS (Rostral Migratory Stream) adı verilen yol ile olfaktör bulbusa göç ederler ve olgun şekillerine ulaşırlar (10). Nöron hücrelerinin bu yenilenmesi yaşam devam ettiği sürece devam eder.

Bu çalışmada, agomelatin molekülü hem dişi hem erkek sıçanlara aynı dozlarda uygulanmıştır. Fakat literatürde agomelatinin dişilerde erkeklere oranla biyoyararlanımının fazla olduğu bilgisi mevcuttur (3). Aynı dozda verilen agomelatin molekülünün cinsiyete bağlı olarak kognitif fonksiyonlarda ve nörogenezde farklı etki gösterip göstermediği araştırılmıştır. İmmunohistokimyasal olarak 3 boyama yöntemi kullanılarak (Ki-67, nestin, doublecortin) yeni doğmuş bir nörondan matür bir nöron oluşumuna kadar olan nöronların boyanabilmesi sağlanmıştır. Böylelikle nörogenezin tüm aşamaları kapsaması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyonun Tanımı:

Depresyon iş gücünü ve yaşam kalitesini etkileyen önemli mental hastalıklardan biridir. Depresyon kişinin daha önceden isteyerek ve severek yaptığı günlük etkinliklere karşı isteksizlik ve yaşamdan zevk alamama durumu olarak tanımlanabilir (1).

Depresyon, insanın yaşama istek ve zevkinin kaybolduğu, kişinin kendisini derin bir keder içinde hissettiği, geleceğe ilişkin kötümser, karamsar düşünceler, geçmişe ilişkin pişmanlık, suçluluk duygusu ve düşüncelerinin taşındığı, uyku, iştah, cinsel istek vb. ilgili fizyolojik belirtilerin sıklıkla eşlik ettiği bir hastalıktır (11).

2.2. Depresyonun Tarihçesi:

Depresyonun hastalığının tanımlanması milattan öncelere dayanır. Hipokrat depresyonu tanımlarken beynin maddesel hastalıkları içinde sınıflandırmıştır (12). Antik Yunan uygarlığından Galen (M.S. 131 – 201) depresyonu; hayattan memnun olmama hali olarak tanımlamış, genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde durmuştur. Milattan sonra 5.yy da duygu durum bozuklukları ve depresyon tanımlanırken biyolojik temeller dikkate alınmaya başlanmıştır (13). Ortaçağ'da Avrupa'da Thomas Willis (1621 - 1675) depresyonun vücut sıvılarının aşırı tuzlanmasına bağlı olduğunu söylemiştir (14).

1963 yılında McLennan'ın asetilkolin sinapslarını tanımlaması, 1968'de dopa dekarboksilazın bulunmasıyla monoaminler hakkında bilgiler giderek artmıştır (15).

1965 yılında Joseph Schildkraud, William Bunney ve John Davis depresyon ile monoaminlerdeki (noradrenalin) azalma arasında bir bağlantı kuran ilk formal hipotezi ileri sürmüşlerdir (6). 1968 yılında Alec Coppen, 1969 yılında Lapin ve Oxenkurg bu modeli serotonin ile açıklamışlardır (16, 17). 20. yüzyılın ortalarında nörofizyolojik

yaklaşımlar depresyon konusunda önemli katkılar sağlamıştır. Günümüzde depresyon konusunda psikolojik ve biyolojik modeller arasında bağlantı kurmaya çalışılmaktadır.

Günümüzde depresyon,” temel belirtileri isteksizlik, hayattan zevk alamamak, içinden hiçbir şey gelmemek olan bir hastalık halidir”; şeklinde tanımlanmıştır. Yapılan her araştırma depresyonun tarihçesine bir aşama olarak girmektedir ve depresyonun asıl nedeni ve tedavisi bulunana kadar bu arayış ve tanımlamalar devam edecektir.

2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi:

Genel popülasyonda yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık %20'dir ve buna göre her yaklaşık 5 kişiden biri depresyon riski altındadır (5). Ayrıca bu oran kadınlarda %25'e kadar çıkabilmektedir (18).

Depresyon toplumdaki sıklık oranının çok yüksek olması sebebiyle halk sağlığını en çok tehdit eden sorunların başlarında gelmektedir (19).

Ülkemizde depresyonun görülme sıklığını ortaya koymaya yönelik 1981'de yapılan çalışmaya bakıldığında kırsal alanda depresyonun yaygınlığı % 9,2, yaşam boyu yaygınlığı ise % 23,6 olarak bulunmuştur (20).

Ülkemizde 2002 yılında üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada depresyon oranı %26 bulunmuştur (21).

Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını ön görmektedir (22).

2.4. Depresyonun Etiyopatogenezi:

Depresyon; genetik, biyokimyasal ve sosyokültürel etmenlerin bir arada olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu sebeple patofizyolojisinde tam bir fikir birliği yoktur. Depresyonu aydınlatabilmek adına birçok görüş ortaya atılmıştır.

2.4.1. Biyolojik Görüşler:

2.4.1.1. Monoamin Hipotezi:

Depresyon farmakoretaapisinde dönüm noktalarından belki de en önemlisi “monoamin hipotezi”dir. 1965 yılında Dr. Jozeph Schildkraut depresyonu tarif ederken beynin

belirli bölgelerinde noradrenalin aktivitesinde azalmadan bahsetmiştir. Tam tersi bir durum olan maniye de aynı bölgelerde noradrenalin aktivitesinde artışın neden olabileceğini belirtmiştir (4, 6, 16).

Daha sonra diğer monoaminler olan “serotonin” ve “dopamin” ile de monoamin hipotezinin kapsamı genişlemiştir. Bu üç monoamin temel alınarak birçok ilaç keşfedilmiş ve depresyon tedavisindeki yerini almıştır. Ayrıca bu üç monoamin ileride yapılan ve yapılacak olan birçok bilimsel çalışmanın temeli konumundadır (4, 23).

Bu hipoteze dayanak olarak da bu üç nörotransmitteri azaltan ilaçların depresyona neden olmasını göstermişlerdir. Yapılan ilaç tedavileri de bu üç nörotransmitteri arttırmayı amaçlamaktadır.

Bu görüşün kanıtı olarak da sözü edilen nörotransmitterleri tüketen belirli ilaçların depresyona yol açması gösterilebilir. Hipotezin ortaya konduğu dönemde depresyon tedavisinde kullanılmakta olan antidepressanların (trisiklik antidepressanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri) her ikisinin de bu nörotransmitterleri güçlendiren farmakolojik etkileri vardır. Dolayısıyla, düşünülen monoamin nörotransmitterlerin “normal” miktarının, belki bilinmeyen bir hastalık süreci, stres veya ilaçlarla bir şekilde tükendiği ve bu şekilde depresyon belirtilerine yol açtığı yönündedir.

Parkinson hastalığı dopamin yoğunluğunda azalmaya sebep olarak depresyon benzeri belirtilere yol açabilmektedir (24). Ayrıca rezerpin de dopamin miktarını azaltarak depresyona neden olabilir (25).

Serotonin geri alım inhibitörü olan ilaçların depresyon tedavisinde çok önemli yeri olması da monoamin hipotezinin önemini ortaya koymaktadır (26).

2.4.1.2. Nöroendokrin Düzenleme:

Tiroid bezi hastalıklarında depresyon hastalığı sıklığının arttığı gösterilmiştir (27). Ayrıca büyüme hormonu eksikliğinde de depresyonun görülme sıklığı artar (28).

Prolaktin seviyesinin ve erkeklerde testosteron seviyesinin azalmasının depresyona yol açması depresyon oluşmasında nöroendokrin düzenlemenin önemini desteklemektedir (29, 30).

Ayrıca düzensiz uyku gibi sebeplerle bozulmuş olan melatonin üretimi de depresyon benzeri belirtilere yol açmaktadır (31).

Melatonin, endokrin sistemin önemli bir bileşeni olan pineal bezde sentezlenen ve organizmanın biyoritmini düzenleyen bir hormondur (32, 33). Karanlığın hormonu olarak adlandırılan melatonin, etkilerini G proteinlerine bağlı olarak çalışan Melatonin 1 (MT1) ve Melatonin 2 (MT2) reseptörleri üzerinden oluşturur (34, 35). Lipofilik özelliği nedeniyle çok güçlü bir antioksidan maddedir. Bu sebeple tüm vücuda ulaşabilmekte ve kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (36).

2.4.2. Psikanalitik Görüşler:

Bu görüşe göre yaşamın ilk yıllarında yaşanmış bir travma ya da düş kırıklığı depresyona neden olabilir. Ayrıca Sigmund Freud, depresyonun libidoda olan bir bozukluktan kaynaklanabileceğini savunmuştur (37, 38).

2.4.3. Bilişsel Teoriler:

Bu teoriyi geliştiren kişi Aaron Beck'tir. Bu teoriye göre depresyon duygudurum bozukluğundan öte bilişsel bir bozukluktur. Depresyon eğilimli kişiler küçük yaşlardan itibaren kendilerine karşı olumsuz bir tutum sergilerler ve olaylara ve geleceğe her zaman negatif bakarlar. Onlar için olayların hep olumsuz tarafları önemlidir ve bardağın dolu tarafı ile ilgilenmezler (38-40).

2.4.4. Davranışçı Görüş:

Yaşamın ilk yıllarından itibaren olumsuz bir olay karşısında ne yapacağını bilememe ve çaresizlik durumudur. Öğrenilmiş çaresizlik durumudur (41).

2.5. Depresyonun Klinik Tanısı:

2.5.1. Duygudurum Değişmesi:

İki ana çökmüş duygudurum tipi tanımlanmıştır: Depresif duygudurum ve zevk alamama. Hasta kendini çökmüş, kederli, hüznü, sıkıntılı, mutsuz ve ağlama eğilimli hisseder (depresif duygudurum). Yaşamın anlam ve zevki, tüm ilgi, dürtü ve istekler kaybolmuştur (ilgi ve zevk yitimi).

2.5.2. Diğer Belirtiler:

Duygudurum değişmesine eşlik edebilecek yedi belirti tanımlanır:

1. İştah ya da kilo kaybı ya da artışı
2. Uykusuzluk ya da uyku artışı
3. Psikomotor ajitasyon ya da retardasyon
(hareketlerin yavaşlaması, durgun ve suskun olma)
4. Yorgunluk, bitkinlik,
5. Deęersizlik, suçluluk duygusu,
6. Düşüncelerini odaklayamama,
7. İntihar düşünceleri ya da girişimleri

DSM-IV (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sistemine göre major depresif dönem tanısının konabilmesi için bu belirtilerden en az birisinin duygu durum belirtisi olma koşuluyla, toplam en az beş belirtinin, en az iki hafta süreyle olması gereklidir (18).

2.6. Depresyonun Tedavisi:

Depresyon belirtilerini azaltmak için monoaminlerin sinaptik konsantrasyonlarını arttırmak tedavinin temellerini oluşturmuştur. Antidepresan tedavilerin çoğu “dopamin”, “serotonin” ve “norepinefrin”in sinaptik düzeyinin düzenlenmesini amaçlar. Günümüzde kullanılan ilaçların birçoğu bu mekanizma temel alınarak oluşturulsa da artık monoamin hipotezine dayanılarak yapılan tedavilerin depresyonun tüm belirtilerini ortadan kaldırmadığı görölmüştür. Bu sebeple farklı farmakolojik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur ve günümüzde bu ajanlar depresyon tedavisindeki yerlerini almıştır (42).

2.6.1. Antidepresan ilaçlar:

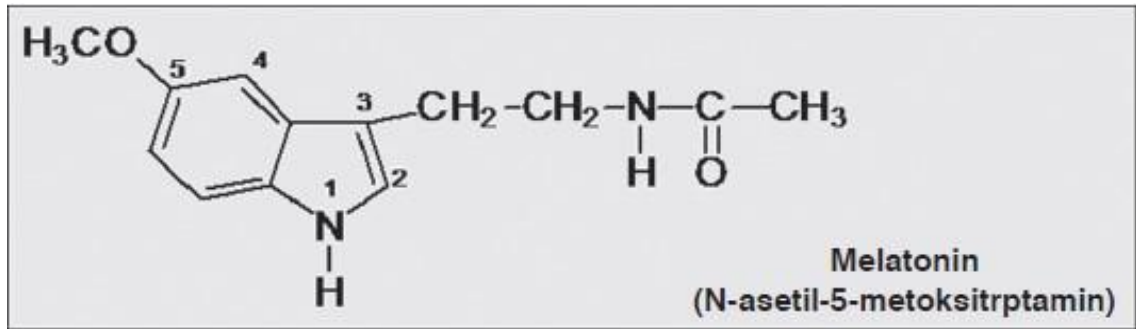
- 1- Trisiklik antidepresanlar
- 2- Monoamin oksidaz inhibitörleri
- 3- Seçici serotonin geri alım (reuptake) inhibitörleri (SSRI)

- 4- Selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)
- 5- Dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri
- 6- Lityum
- 7- Melatonin agonistleri

İlaç tedavilerinin yanında “psikoterapi” ve “somatik tedavi” de yapılmaktadır. Somatik tedavi şekilleri içinde elektro konvülsif tedaviler ve uyku yoksunluğu tedavisi yer almaktadır (43, 44).

2.6.2. Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine):

Melatonin, endokrin sistemin önemli bir bileşeni olan pineal bezde triptofan aminoasitinden sentezlenen ve organizmanın biyoritmini düzenleyen bir hormondur (32). Over, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra kesesi ve gastrointestinal sistemden de diğer melatonin sentez yerleridir (45). Karanlığın hormonu olarak adlandırılan melatonin, etkilerini G proteinlerine bağlı olarak çalışan MT1 ve MT2 reseptörleri üzerinden oluşturur (34). MT2 reseptörleri üzerinde olan çalışmalar daha yenidir ve fizyolojik önemi araştırma aşamasındadır. Melatoninin kimyasal yapısı Şekil 1’de görülmektedir (45).



Şekil 1: Melatoninin kimyasal yapısı

Melatoninin pineal bezden ilk olarak 1958 yılında kurbağa derisini üzerinde yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır. (Lerner ve ark.). Ancak memeli pigment hücresi üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir (36, 45, 46).

Melatonin seviyesinin; uyku bozuklukları (47), major depresyon (48), şizofreni (49), gibi birçok psikiyatrik bozuklukta azalmış olduğu bildirilmiştir (50).

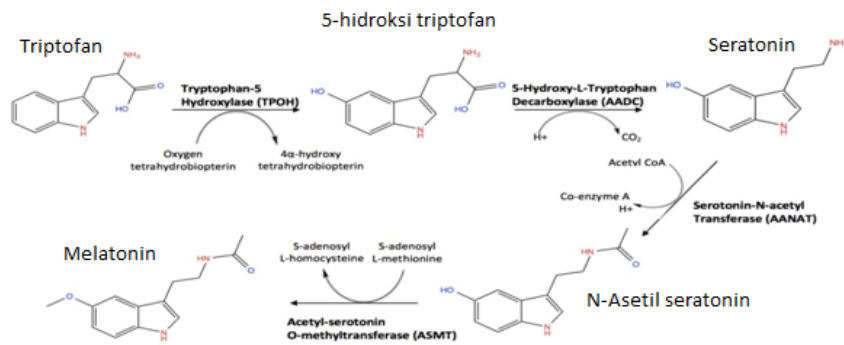
Klasik antidepresan tedavilere rağmen depresyonun önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmesi, daha fazla biyolojik faktörün araştırılmasına neden olmuştur. Böylece, uyku-uyanıklık sisteminde önemli bir hormon olan melatonin de depresyon tedavisinde yerini almıştır.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda depresyonun ve kronik stresin neden olduğu etkilerin melatonin verilerek geriye döndürüldüğü gösterilmiştir. Ancak insanlardaki klinik kullanımda bu bulgular tam da desteklenememiştir. Bu nedenle, melatonin depresyonun tüm klinik belirtilerine iyi gelmesi amaçlanan analogları geliştirilmeye başlanmıştır. “Sirkadin”, “ramelton”, “tasimelteon” ve “agomelatin” bunlardan bazılarıdır. Bu ilaçların bazıları araştırma sürecinde iken agomelatin antidepresan olarak klinik kullanıma girmiştir (4, 7, 8).

1879 yılında ampulün Thomas Edison tarafından keşfi ile birlikte çevre koşulları değişmiş ve bu keşif beraberinde birçok olumlu sonuç doğurmuştur (51). İnsanlar akşamlarını daha verimli kullanıp çalışma sürelerini arttırmış, fabrikalar vardiya usulü ile çalışarak üretime olan katkılarını arttırmışlardır. Fakat karanlık olması gereken dönemde yapay ışık memeli fizyolojisinde pek çok olumsuz sonuç doğurmuştur. Depresyon, uyku bozuklukları ve şizofreni gibi hastalıkların görülme oranları artmıştır (45).

2.6.3. Melatonin Sentezi:

Melatonin sentezi, karanlık aydınlık döngüsünün karanlık evresinde pineal bezde gerçekleşir ve kan yoluyla bütün vücuda dağılır (32). Melatonin sentez aşamaları Şekil 2’de görülmektedir.



Şekil 2: Melatonin sentezi

Gün içerisinde düşük olan melatonin düzeyi gece 20:00'da yükselmeye başlar. En yüksek düzeyine saat 01:00-05:00 saatlerinde ulaşır. Bir gün içerisinde yüzde 80'i gece olmak üzere 30 mg düzeyinde melatonin sentezi yapılır. Ani olarak ışığa maruz kalındığında melatonin sentezi durur. Görme engelli bireylerde bu sirkadiyen ritim yoktur ve gece gündür aynı oranda melatonin salgılanır (45, 52).

Melatonin yaşa bağlı olarak farklı yoğunluktadır. Yeni doğanda çok düşüktür. 3-5 yaş civarında tepe değere ulaşır. Daha sonra adolesan çağda sirkadiyen ritim gösterir. Bu dönemden itibaren sürekli azalan melatonin yoğunluğu 50 yaşın üstünde en düşük seviyede olur (53).

2.6.4. Melatoninin Sistemler Üzerine Genel Etkileri

2.6.4.1. Gastrointestinal Sistem:

Melatonin sentez miktarının gastrointestinal enterokromafin hücrelerde pineal bezden 100-400 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Gastrointestinal sistem üzerinde antioksidan etki gösterir. Safra epitelini oksidatif hasara karşı korur. Bu etkisini sitokrom P450 aktivitesini azaltarak gerçekleştirir. Duodenum epitelinde bikarbonat sekresyonunu artırır. Peptik ülser hastalığı üzerine olumlu etkileri vardır (54).

2.6.4.2. Kardiyovasküler Sistem:

Gün ışığı ritminin kardiyovasküler sistem üzerine önemli fizyolojik etkileri vardır. Kalp hızı, kan basıncı, endotel fonksiyonu ve fibrinolitik aktivite gün ışığı ritmine göre farklılık gösterir. Koroner arter hastaları, geçici miyokart iskemisi, miyokart infarktüsü, ani kardiyak ölüm ve inme gibi hastalıklarda sirkadiyen ritimde bozukluk ve melatonin yoğunluğunda azalma bulunmuştur. Melatoninin antioksidan etki mekanizması ile kolesterol miktarını düşürerek aort üzerinde koruyucu etki gösterir (55).

2.6.4.3. Melatonin ve Yaşlanma:

Oksidatif stres telomer yıpranmasını artırır. Melatonin oksidatif stresi azaltarak telomer yıpranmasını azaltır ve hücre yaşam süresini artırır (56).

2.6.4.4. İskelet Sistemi Üzerine Etkileri:

Melatonin osteoprogenitör hücrelere etki ederek osteoklast aktivitesini azaltıp osteoblast aktivitesini artırır. Melatonin kemik iliğinde yüksek oranda tespit edilmiştir. Bununla birlikte, büyüme faktörleri ve sitokinler ve paratiroid hormonu, östradiol veya büyüme hormonu gibi sistemik hormonların salınımında da etkilidir ve kemik yapımı üzerinde olumlu etki gösterir (57).

2.6.4.5. Melatonin ve Migren:

Küme tipi baş ağrısı, auralı ya da aurasız migren, kronik migren hastalarında melatonin düzeyleri eksik bulunmuştur. Melatoninin antienflamatuar etkisi, toksik radikalleri temizlemesi, membran stabilizasyonu üzerine olumlu etkisi, nörovasküler modülasyon, serotonin modülasyonu gibi etkilerinin bu süreçte etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak arter düz kaslarında gevşeme meydana getirerek beyin kan akımını düzenlemesinin migren üzerine olumlu etki edebileceği düşünülmektedir (45, 58).

2.6.4.6. Melatonin ve Kanser:

Pinealektomi yapılan sıçanlarda meme tümörü gelişim sıklığının arttığı ve melatonin uygulanması ile tümör sıklığının azaldığına dair çalışmalar mevcuttur. Akşam ışık maruziyetindeki kişilerde melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur ve aynı şekilde meme kanseri sıklığı fazladır. Bu kişilerde kortizol seviyeleri yüksek bulunmuştur (45, 59).

2.6.4.7. Melatonin ve Depresyon:

Yapılan birçok çalışmada depresyon hastalarında melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur.

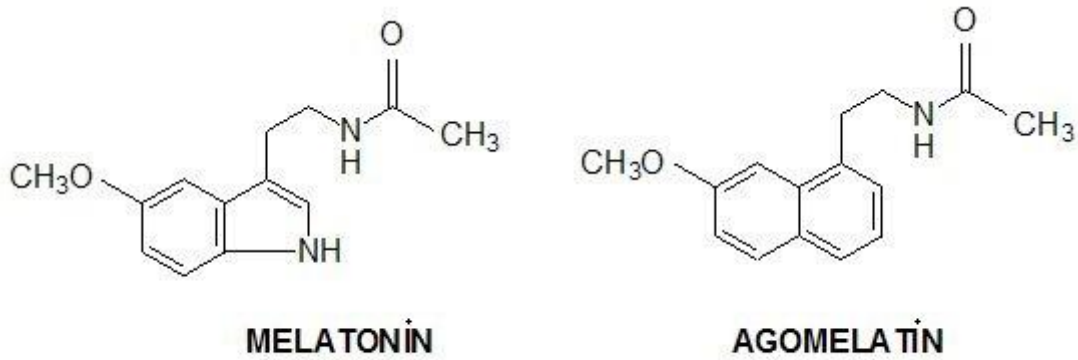
Gecikmiş uyku, sabah erken uyanma, kalitesiz uyku gibi nedenlerle bozulmuş olan sirkadiyen ritim ile depresyon arasında bağlantı bulunmaktadır. Bu hastalarda kas iskelet sistemi ağrıları, gündüz yorgunluğu, konsantrasyon güçlüğü gibi belirtiler de mevcuttur (52, 60).

Kortizol ve melatonin arasında hassas bir denge vardır ve bu sağlıklı olmak için önemlidir. Melatonin reseptörlerinin uyarımı ile ACTH aracılığı ile kortizol sentezi baskılanır. Melatonin ve kortizol arasındaki ilişki melatonin-kortizol indeksi ile takip

edilebilir ve bu indeks bazı kalp hastalıkları, kemik erimesi, obezite ve depresyon için bir belirteç olarak düşünülebilir (45).

2.6.3. Melatonin Analöğü Agomelatin:

Depresyonu daha etkin tedavi edebilmek adına 2000’li yıllarda Fransa’da melatoninin sentetik analöğü olan “agomelatin” (C₁₅H₁₇NO₂) molekülü sentezlenmiştir. Melatonin molekülünden farklı olarak indol grubu yerine bir naftalen biosestere grubu ve NH grubu olan yerde HC=CH grubu içerir (4, 61). Agomelatinin kimyasal yapısı (N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]- acetamide) Şekil 3’te görülmektedir.



Şekil 3: Melatonin ve agomelatoninin kimyasal yapısı

Agomelatin suda çözünmez; etanol, dimetil sülfoksit (DMSO), hidroksietilen selüloz gibi çözücülerde çözülerek deneysel çalışmalarda kullanılabilir (62, 63).

2.6.3.1. Agomelatinin Farmakolojik Özellikleri:

Agomelatin, melatoninin suprakiazmatik nükleusta, hipokampusta, nükleus akumbens ve frontal kortekste bulunan MT1 ve MT2 reseptörlerine agonistik etki yaparken; suprakiazmatik nükleus, ventral tegmental alan, lokus seruleus, frontal korteks, hipokampus gibi yapılarda bulunan serotonin 5-HT_{2C} reseptörleri antagonize eder. Agomelatinin antidepresan özelliğinin bu üç etkinin birlikteliği sayesinde olduğu ve beynin nöroplastisitesini düzenlediği düşünülmektedir (4, 64).

Ayrıca serotoninin 5-HT_{2C} reseptörlerini antagonize etmesi sebebiyle ikincil olarak noradrenalin ve dopamin sekresyonlarında artışa neden olarak antidepresan etki gösterir (65, 66). Bu antagonizma ile adrenerjik (β₁) ve dopaminerjik (D₁, D₂) reseptörler ile

siklik AMP protein kinaz A (cAMP-PKA) üzerinden mikrotübül dinamiklerini ve nöronal plastisiteyi düzenleyebilir (67). Ayrıca MT1 ve MT2 reseptörleri üzerinden gerçekleştirilen agonizma ile de (mirotübüler aktivite ve nöroplastisite ile ilişkili protein kinaz A (PKA), protein kinaz C (PKC), CREB ve cJun-N-terminal kinaz (JNK) bu düzenlemeye katkı sağlanabilir (63).

Agomelatinin kognitif fonksiyonlar, bilinç ve bellek üzerine olumlu etkileri olmakla birlikte yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Yeni obje tanıma testi ve stresin indüklediği uzaysal bellek üzerine yapılmış çalışmalarla olumlu sonuçlar alınmıştır. Klinikte yapılan çalışmalarda da öğrenme üzerine pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (4). Agomelatinin depresyon modellemeleri ile yapılan çalışmaların yanında çeşitli tip anksiyete bozukluklarında da etkili olduğu gösterilmiştir (4, 68, 69).

2.6.3.2. Agomelatinin Farmakokinetiği:

Agomelatin oral alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile %90 oranında ilk geçiş etkisine uğrar (CYP1A2,CYP2C9). Bu sebeple oral biyoyararlanımı düşüktür. Ayrıca erkeklerde kadınlara oranla biyoyararlanım daha düşüktür. Sigara içenlerde biyoyararlanım düşüktür. Plazmada albümine %90 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 2 saattir. Diğer antidepresanlara üstünlüğü etkisinin ilk haftadan itibaren başlaması gösterilebilir. Bunun sebebinin serotonin reseptör antagonizmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (3, 4).

2.6.3.3. Agomelatinin Yan Etkileri:

İlacın karaciğerden itrah edilmesi nedeni ile karaciğer enzim yüksekliği yaptığı rapor edilmiştir. Ancak bu enzim yüksekliğinin geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte karaciğer hastalığı olanların agomelatin kullanmaları kontendikedir. Ayrıca literatürde baş ağrısı ve gastrointestinal yakınma (diyare, konstipasyon) yan etkileri rapor edilmiştir (4).

Cinsel işlev bozukluğu yan etkisi serotonin reseptör blokajı yapması sebebi ile diğer antidepresanlara oranla oldukça azdır. Ayrıca ilacın ani kesilmesi sorunu ve bağımlılık yapma özelliği gözlenmemiştir (48, 70).

2.6.3.4. Kullanım Şekli:

Agomelatin klinikte 25 mg'lık tabletlerde günde tek doz şeklinde kullanılmaktadır. Yarı ömrünün 2 saat olmasına rağmen günde tek doz kullanımın yeterli olması açıklığa kavuşturulamamıştır ama kombine etkinin bunun sebebi olabileceği düşünülmektedir (4).

2.7. Nöroenez:

Nöroenez terimi; “neuro” ve “genesis” kelimelerinin birleşiminden meydana gelen, sinir hücrelerinin oluşumu ya da farklı bir ifade ile “nöronların doğuşu” olarak tanımlanabilir. Yani nöronların büyüme ve gelişimlerini ifade eder. Bu süreç bebek ana rahminde iken en aktiftir ve beyinde nöron üretiminden sorumludur (9).

2.7.1 Nöroplastisite:

Nöroplastisite merkezi sinir sisteminin (MSS) iç ve dış uyarılar karşısında kendini koruyabilmek adına adaptasyon ve yeniden modellenme göstererek nöroenez, apoptoz, yeni sinaps oluşumu gibi faktörlerle çevreye fiziksel ve kimsayal uyum göstermesi olarak tanımlanabilir. Günümüzdeki antidepresan ilaçların önemli hedeflerinden birisi de nöroplastisite üzerinedir (4, 71).

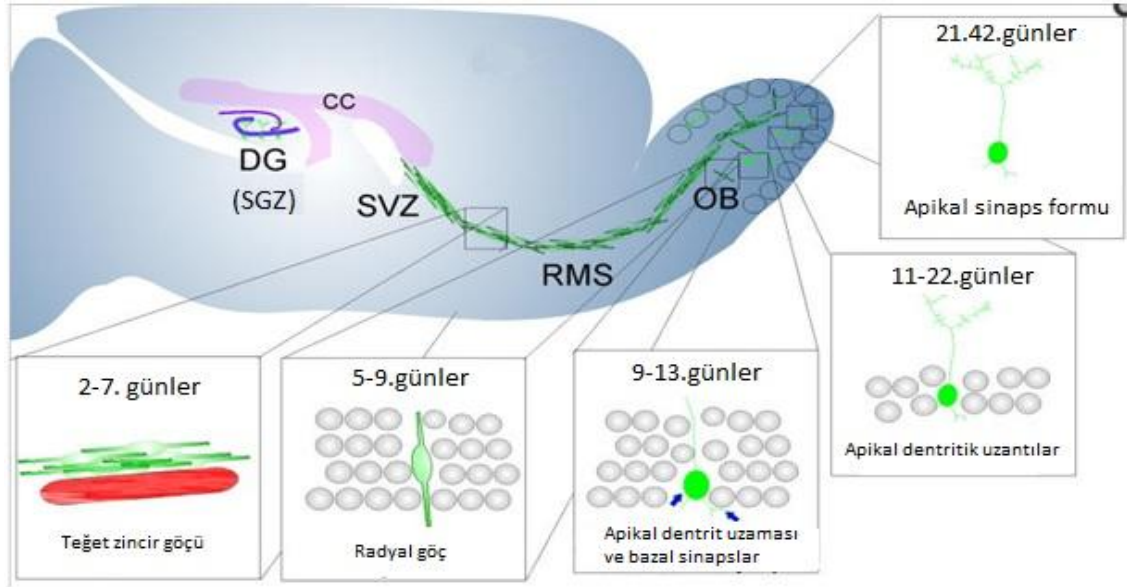
2.7.2. Yetişkinde Nöroenez:

20. yüzyılın çoğunda nöroenezin yalnızca embriyolojik gelişim sırasında gerçekleştiği ve merkezi sinir sisteminde olmadığı kabul edilmekteydi. 1913-1914 yıllarında Cajal ölen sinir hücrelerinin kendini yenileyemeyeceğini bildirmiştir (72). Bu görüş 1960'lı yıllara kadar kabul görmüştür. 1965 yılında Altman sıçan ve kedilerde yaptığı çalışma ile hipokampüste (dentat girus ve olfaktör bulbusta nöronların kendini yenilediğini göstermiştir (73).

2.7.3. Yetişkin Dönemde Nöroenez Bölgeleri:

Daha sonraki yapılan çalışmalarda nöroenezin 2 farklı bölgede olduğu bildirilmiştir. Bu bölgeler hipokampüsün dentat girusunun subgranüler zonu ve subventriküler zonudur. Subventriküler zondan doğan hücreler daha sonra RMS (Rostral migratory stream) adı verilen yol ile olfaktör bulbusta göç ederler ve olgun şekillerine ulaşırlar (10). Nöron hücrelerinin bu yenilenmesi yaşam devam ettiği sürece devam eder. Dentat

girusun subgranüler zonundan doğan hücreler ise hemen bitişikteki granüler tabakada olgun şekilleri olan eksidatör granül hücrelerine farklılaşırlar (74). Şekil 4'te yetişkin nörogenez bölgeleri ve gelişim aşamaları gösterilmiştir.



Şekil 4 : Yetişkinde nörogenez bölgeleri ve gelişim aşamaları

Kendini yenileyebilen kök hücreleri barındıran mikroçevre “nörojenik niş” olarak ifade edilir. Daha önce de belirtildiği üzere subgranüler zon (SGZ) ve subventriküler zon (SVZ) tanımlanmış iki nörojenik niş bölgeleridir. SGZ’de günde yaklaşık 9000 progenitör hücre doğar. Bu hücrelerin çoğu granül hücrelerine az bir kısmı ise glial hücrelere farklılaşır. Granüler tabakaya göç ilk hafta içinde başlar. Bu basamakta ilginç bir şekilde normalde inhibitör bir nörotransmitter olan γ -aminobutirik asit (GABA) granüler hücreleri aktive eder. İkinci haftada granüler hücrelerin dendritleri moleküler tabakaya, aksonları hilustan CA3’e doğru yönelirler ve yosunsu lifleri oluştururlar. Üçüncü haftada entorinal korkesten gelen nöronlarla sinaptik bağlantı kurmaya başlarlar. Bu haftadan itibaren GABA tekrar inhibitör özellik göstermeye başlar. 4-6. haftalarda granüler hücrelerin uyarılabilirlikleri yüksektir. 8. haftanın sonunda ise fizyolojik olarak tamamen olgun hale gelmişlerdir (74).

Nörogenezde beyindeki diğer kimyasallarında rolü vardır. Bunlardan biri beyin türevi nörotrofik faktördür (BDNF). BDNF, hipokampal progenitör hücrelerin farklılaşmasında etkilidir. Fibroblast büyüme faktörü-2 ve epidermal büyüme faktörü de

proliferasyonda önemli role sahiptir. BDNF'nin ayrıca hafıza oluşumundaki rolü de büyüktür. Astrositler de nörogenezde önemli rol oynar. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü azalmış nörogenezi olan yaşlı sıçanlarda düşük bulunmuştur (74).

Bunlara ek olarak, yetişkin nörogenezi, depresyon dâhil birçok psikiyatrik bozukluk ile bağlantılı bulunmuştur. Devamlı strese maruz kalan kişilerde hipokampal nöron üretimi ve mevcut hücrelerin sağ kalım oranları azalır. Depresyon tedavisinde serotonin düzeyini artıran ilaçların dentat girusta nörogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Depresyonun nörogenezi azaltmasının nedeninin glukokortikoid düzeyindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (74).

2.7.4. Nörogenezin Histolojik Olarak Gösterilmesi:

2.7.4.1. Doublecortin (DCX):

Özellikle tip 2a ve tip 3 olmak üzere yeni doğan hücreler için çok önemli bir nöronal belirteçtir (75).

2.7.4.2. Serum Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP):

Tip 1 hücreler için önemli bir belirteçtir. Ayrıca klinik olarak nöron hasarını göstermek üzere de kullanılmaktadır (76).

2.7.4.3. Nestin:

Nestin proliferasyon yapan hücrelerde gelişim evresi boyunca salgılanan bir ara filamenttir (77). Tip 1, tip 2a ve tip 2b hücreler için önemli bir belirteçtir.

2.7.4.4. 5-Bromo-2-deoxyuridine (BRDU):

5-Bromo-2-deoxyuridine (BrdU) sadece bölünebilen hücrelerde bulunan timidin analogu olan sentetik nükleozittir. DNA sentezinin S fazında timidin yerine geçer ve immünohistokimyasal yöntemlerle işaretleme yapılabilir (78).

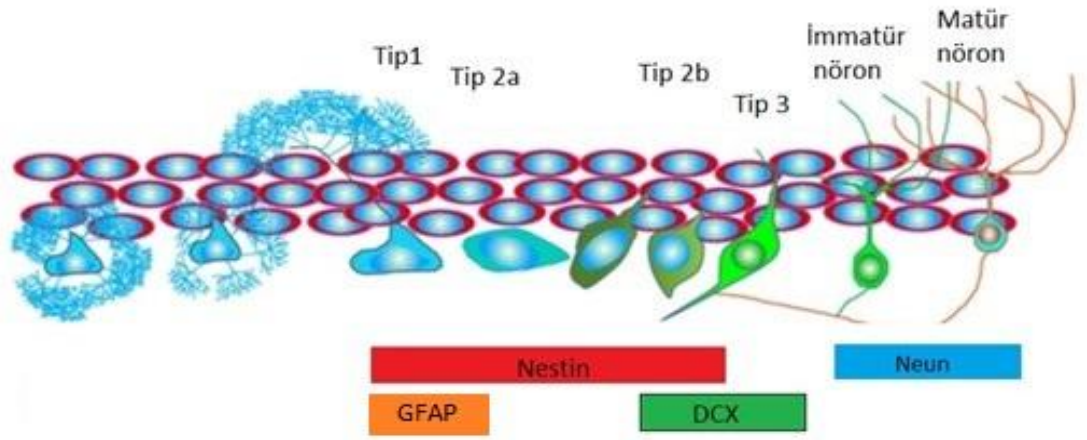
2.7.4.5. Neuronal Nuclei (NEUN):

Nöronal fenotipin belirlenmesinde önemli rol oynayan ve reaktivitesi nöronun olgunlaşma süresince belirginleşen ve günümüzde sıklıkla kullanılan bir belirteçtir (79).

2.7.4.6. Ki 67:

Proliferasyon için önemli endojen bir hücresel işaretleyicidir. Hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında görülür (78). Prostat (80), beyin (81), meme kanserinde (82) ve lenfomada (83) belirteç olarak kullanılabilir.

Nörogenezin histolojik olarak gösterilmesi ve hücrelerin olgunlaşma süreci Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Nörogenezin histolojik olarak gösterilmesi

2.8. Öğrenme:

Öğrenme ile ilgili bugüne kadar birçok tanımlama yapılmıştır. Fakat bu tanımlamalarda tam bir fikir birliği yoktur. Önceleri birçok araştırmacı öğrenmeyi deneyimler sonucu davranışlarda olan değişiklik şeklinde tanımlamışlardır (84-86). Fakat daha sonra yapılan tanımlamalarda davranış değişikliğine neden olmasa bile deneyimlerin öğrenme olarak tanımlanabileceğini belirtmişlerdir (87). Sıçanlarla yapılan bazı çalışmalarda ilk deneyimleme sonucu oluşan öğrenmenin davranışa dönüşmediğini ancak daha sonraki aynı deneyimlemelerde davranış değişikliği olabileceği gösterilmiştir (88).

Deneyimlerin davranışa dönüşmemesinin birçok sebebi olabilir. O an yaşanan bir korku ya da motivasyon eksikliği buna neden olabilir. Bu ve benzer sebeplerle günümüzde kabul gören görüş, davranışa dönmese bile davranışa giden süreçteki tüm deneyimlerin öğrenme olarak tanımlanmasıdır (87).

Hayvanlarda ve insanlarda sinir sistemi gelişimi anne karnında başlar ve gelişimini ömür boyu devam ettirir (89). Bu sebeple öğrenme ve bellek yaşam boyu devam eder.

2.8.1. Öğrenme Çeşitleri:

2.8.1.1. Non-asosiyatif öğrenme: Öğrenme tek bir uyarana gerçekleşir.

1-Alışkanlık (Habitüasyon): Uyarının önemli olmadığı öğrenme şekli olarak tarif edilebilir. Uyarı organizmaya ilk defa ve tekrarlanan şekillerde uygulanır ve organizmanın bu uyarıya cevabının gittikçe azaldığı gözlenir. Kalsiyum kanalları inaktive olmaya başlar ve hücre içi kalsiyum azalır ve beyinde oluşan elektriksel aktivite yavaşlar. Organizma bu uyarıya artık alışmıştır ve onu yok sayar ya da görmezden gelir (90). Örnek olarak ağrı vermeyen uyarıya cevabın azalması gösterilebilir.

2- Duyarlılık (Sensitizasyon): Alışkanlığın tersi olarak düşünülebilir. Uyarının kendisi önemlidir. Güçlü bir uyarıya maruz kalan organizmada artmış cevap söz konusudur (90). Keyif verici ya da ağrı oluşturan bir uyarıya maruz kalınca daha çabuk yanıt verme şeklinde örnek verilebilir. Bebeğinin sesini çok gürültülü bir ortamda dahi annesi tarafından tanınması da bir diğer örnektir.

2.8.1.2. Asosiyatif Öğrenme: İki farklı uyarı arasındaki ilişkilendirildiği öğrenme şeklidir.

1- Klasik (Şartlı) Koşullanma: Klasik koşullanmada refleksle iki farklı uyarı söz konusudur.

a- Koşulsuz uyarı (Unconditional stimulus).

b- Koşullu uyarı (Conditional stimulus).

Klasik koşullanma Ivan Pavlov'un deneyi ile açıklanmaya çalışılmıştır (91). Tek başına etki oluşturmeyen uyarı (conditional stimulus) (zil sesi), tek başına etki oluşturan uyarı (unconditional stimulus) (yiyecek) beraber verilir. Tek başına yiyecekle salya akıtan köpek, zil ve yiyecek beraber verildiğinde de salya akıtır. Daha sonra tek başına zil sesi bile çalınsa köpek salya akıtmaya devam eder (90).

2- Edimsel (Operan) Koşullanma: Bu koşullanma şekli Skinner 'ın deneyi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Önceleri aç bir şekilde bir kutuya konan fare, kutunun içinde

bulunan bir pedala basınca önüne bir yiyecek düştüğünü görmüş ve ilerleyen günlerde yiyeceği almak için pedala basmak gerektiğini anlamıştır. Daha sonraki günlerde pedala bastığı vakit fareye bir elektrik şoku verilmeye başlamıştır ve sonunda ödül olsa da kendisine acı veren bu hareketi yapmamayı öğrenmiştir (92, 93). Olumlu bir pekiştirici ile devam eden bir davranış, olumsuz bir pekiştirici ile son bulmuştur.

2.9. Bellek:

Deneyimlere bağlı olarak davranışlarını değiştirme özelliğine sahip olan insanoğlu bu sürece öğrenme ile başlar ve bellek ile kalıcı konuma getirir. Belleği öğrenilen bilginin depolanması ve depolanan bilginin tekrar hatırlanması şeklinde tanımlayabiliriz (94).

2.9.1. Belleğin Sınıflandırılması:

- 1- Kısa Süreli Bellek:** Uzun süreli belleğe atılmadığı sürece hemen silinecek bellek olarak tarif edilebilir. Örneğin bir telefon numarasını saniyeler içinde düşünmek ya da sözel olarak tekrarlamak kaydıyla akılda tutması şeklinde tanımlanabilir. Kısa süreli belleğin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır fakat presinaptik kolaylaştırma ve inhibisyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (95).
- 2- Orta Süreli Bellek:** Bu belleğin süresi de dakikalardan haftalara kadar sürebilir. Kısa süreli bellek gibi uzun süreli belleğe atılmadığı sürece giderek söner ve kaybolur. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda presinaptik sonlanma veya postsinaptik zarda meydana gelen haftalar kadar sürebilen kimyasal ya da fiziksel değişmelerle orta süreli belleğin oluşabileceğini göstermektedir (95).
- 3- Uzun Süreli Bellek:** Uzun süreli bellekten bahsedebilmek için sinapslarda yapısal değişikliklerin olması gerekir. Yapısal değişikliklerin önemli olanlarını şu şekilde sıralayabiliriz: 1- Daha fazla nörotransmitter salgılamak için vezikül sebestleme bölgelerinin arttırılması. 2- Nörotransmitter sentezleyen vezikül sayısının arttırılması. 3- Presinaptik sonlanma sayılarının arttırılması. 4- Dentritlerin yapısında daha güçlü sinyal oluşturmak adına yapısal değişiklik olması (95).

2.10. Hipokampus ve Öğrenme - Bellek:

Bilindiği üzere hipokampus uzamsal (spasyal) öğrenme ve belleğin merkezi konumundadır. Adölesan dönemde beyin gelişimi ile beraber hipokampüste büyümesini ve gelişimini devam ettirir. CA1, CA2, CA3 ve dentat girus olmak üzere anatomik olarak dört bölümden oluşan hipokampus öğrenme ve bellek için önemli bir bölgedir (96).

Hipokampus üzerine yapılan çalışmalarda yer hücreleri tanımlanmış ve bilişsel harita teorisi geliştirilmeye başlanmıştır. Hipokampusün CA3 bölgesinin uzamsal yapı ile ilişkili olduğu, eksik girdiler varlığında önceden depolanmış bilgileri geri çağırarak ile ilgili olduğu bildirilmiştir. CA1 bölgesinin ise olayların zamansal düzeninin işlenmesinde görev aldığı bildirilmiştir. Hipokampusün üç bölgesi (DG, CA3 ve CA1) uzamsal belleği kodlamak için uyum içinde çalışırlar. CA1 zamansal düzenleme, DG yapı ayrışması, CA3 uzamsal yapıyı tamamlama ile ilişkilidir (97-100).

2.11. Depresyon Modelleri:

Depresyon hastalığı hakkında olan artmış bilgimize rağmen tedaviye tam yanıt alınamaması ya da gecikmiş olarak yanıt alınması sebebiyle klinik öncesi çalışmalar önemini korumaktadır. Bu sebeple günümüzde de hastalığın patofizyolojisi hakkında bilgi edinmek ya da olası yan etkilerini araştırmak adına deneysel depresyon modelleri kullanılmaya devam etmektedir (101). Deneysel depresyon modelleri oluşturulurken daha önce de bahsedilen hipotezlerden yola çıkılmıştır. Yapılan modellerde monoamin yoğunluğunun azaltılması amaçlanacağı gibi stres durumunda miktarı yükselen kortikosteroidlerin artırılması da amaçlanabilir. Ancak yapılan tüm modellemeler insanlar için birebir uyumlu değildir ve insanlar üzerinde modelleme yapmak uygun olamamaktadır. Bu sebeple modellemeler deney hayvanları üzerinde yapılmaktadır. Özellikle klinikteki hastalardaki nöronal durumu anlayabilmek adına deneysel depresyon modellerine ihtiyaç duymaktayız (102).

Kullanılan depresyon modellerinin 5 temel özelliği açısından benzerlik göstermesi beklenir (103);

- 1- Aynı şartlar oluşturulduğunda diğer araştırmacılar tarafından da aynı sonuçların elde edilmesi gerekir.
- 2- İnsanlarda depresyon tedavisinde kullanılan yöntemler deneysel modellerde kullanıldığında da etkili olmalıdır.
- 3- İnsanlarda görülen depresyon belirtileri ile benzerlik göstermelidir.
- 4- Meydana gelen davranış değişiklikleri nesnel olmalıdır.
- 5- Bağımsız gözlemciler depresyon ölçütleri açısından fikir birliğine sahip olmalıdır.

Depresyon modelleri; 1. farmakolojik ajan modelleri (rezerpin, hidroksitriptofan), 2. cerrahi uygulama modelleri (olfaktör bulbektomi), 3.genetik modelleme ve 4. davranış değişikliği modelleri (öğrenilmiş çaresizlik, kronik hafif stres, sosyal stres, zorlu yüzme testi) şeklinde sınıflandırılabilir.

2.11.1. Farmakolojik ajan modelleri:

2.11.1.1. Rezerpin:

Deneysel depresyon modelleri içerisinde rezerpin etkisi ilk kullanılan modellemelerdendir. Bu model daha önce de bahsedildiği gibi depresyon hipotezlerinin başlangıcı kabul edilen monoamin hipotezine tasarlanmıştır. Rezerpin, monoaminlerin presnaptik depolarını boşaltarak depresyon benzeri belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Uygulama kolaylığı nedeniyle önceleri sıklıkla kullanılan bu model daha sonra insanlarla yapılan çalışmalarla tam olarak örtüşmediğinden ve güvenilirliği orta düzeyde olduğundan günümüzde kullanımı azalmıştır (101, 102).

2.11.1.2. 5-Hidroksitriptofan:

İlk olarak sıçanlarda kullanılmaya başlayan model daha sonra farelerde kullanılmıştır. Bu model ile hayvanlarda ödül alma davranışında azalmaya yol açılıp davranışsal depresyon modeli oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu baskılanma antidepresanlarla geri çevrildiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte (102) daha sonra yapılan çalışmalarda

farklı mekanizmalarla antidepresan özellik gösteren ilaçlarda aynı etki gözlenmemiştir (104).2.11.2. Cerrahi uygulama modelleri:

2.11.2.1. Olfaktör Bulbektomi:

Çift taraflı olarak olfaktör bulbusları alınan fare ve sıçanlarda depresyon belirtilerinin gözlenmesi nedeniyle kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. Özellikle kemirgenler açısından temel duyu niteliğinde olan koku duyusu yoksunluğunun depresyon benzeri davranışlara neden olduğu düşünülmektedir (102). Fakat tüm bulgular bunu desteklememektedir (105). Ancak uygulaması zor olsa da güvenilirliği yüksek olan bir deneysel depresyon modelidir (101).

2.11.3. Genetik Modelleme:

Bu modelde depresyona neden olduğu düşünülen ya da antidepresan tedavi mekanizmaları ile ilgili olan bir protein yapısının değiştirilmesi hedef alınır. Genetik çalışmaların hız kazanmış olması nedeni ile ilerleyen zamanlarda bu modelin kullanımının sıklığının artacağı düşünülebilir (101).

2.11.4. Davranış değişikliği modelleri:

2.11.4.1. Öğrenilmiş Çaresizlik:

Deney hayvanına kaçmasının mümkün olmadığı bir düzenekte uygulanan şok neticesinde depresyon benzeri davranışların ortaya çıktığı gözlenmiştir. Modelleme farklı şekillerde uygulanabilir. İki bölmeli şeklindeki uygulamada ilk bölmede hayvana elektrik şoku uygulanırken diğer bölmede şok uygulanmaz. Farklı olarak tek bölmeli olan modellemede ise hayvan elektrik şokunu bir pedal vasıtası ile durdurabilir. Bu model sonucunda hayvanlarda stresin yanı sıra kilo kaybı ve yeme içme azalması gibi değişiklikler de olur (101, 106).

Ayrıca uygulama zorluğu ve yöntemi düşünüldüğünde etik olarak çok uygun olmadığını ancak travma sonrası stres bozukluğu modeli açısından daha uygun olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (107).

2.11.4.2. Kronik Hafif Stres:

Bu depresyon modelinde deney hayvanına sürekli olarak normal yaşantısını engelleyecek bir faktörün uygulaması yapılmaktadır. Deney hayvanlarının gece ve

gündüz ışığa maruz bırakılması, kafes altının ıslak tutulması, kafesin sürekli olarak eğimli olması, hareketlerinin kısıtlanacağı küçük bir ortama konması, yanındaki eşinin sürekli olarak değiştirilmesi, ortama rahatsız edici ses verilmesi örnek gösterilebilir. Bunların birkaçı ardı ardına haftalar boyunca tekrar edilerek depresyon modeli oluşturulmaya çalışılır (108).

Bu modelle karşılaşılan temel sorun sürenin uzun olası sebebiyle stres kaynağına hayvanın uyum sağlaması gösterilebilir (109).

2.11.4.3. Sosyal Stres:

Bu model oluşturulurken hayvanların belli bir hiyerarşik düzende yaşamaları ve bu düzen bozulduğunda depresif belirtiler gösterdiği göz önüne alınmıştır. Deney hayvanının bulunduğu kafese saldırgan başka bir hayvanın konması, kafeste normalden daha fazla hayvan bulundurulması, topluluk halinde yaşamaya alışmış hayvanların tek başına bir kafese konması gibi farklı sosyal stres yöntemleri uygulanabilir (101, 110). Anneden erken ayrılma da sosyal stres sonucu depresyon benzeri belirtilere yol açabilir. Bu insanlara özgü bir davranış değildir. Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan çalışmalarda da anneden erken ayrılmanın stres yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (111, 112).

2.11.4.4. Zorlu Yüzme Testi:

Bu testin çıkış noktası Porsolt'un öğrenmenin değerlendirildiği Morris su tankı testi olmuştur. Bu testte su tankı içerisinde sıçanların üzerine çıkabilecekleri platform bulunmaktadır. Bu test sırasında platformu bulamayan sıçanların belli bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözlemlenmiştir (2). Test içine konacak olan sıçanın çıkamaması için 40 – 45 cm yüksekliğinde plegsiglas bir kutu içerisinde yapılır. Kovanın çapı 30-33 cm arasında olması gerekir. Kovanın içerisine sıçanın yüzerken kuyruğu yere değmeyecek şekilde su doldurulur. Suyun sıcaklığının 25-30 °C olmasına dikkat edilir. Deney hayvanı su dolu kovaya bırakılarak zorunlu olarak yüzmesi sağlanır. Deney hayvanın çıkabileceği bir yol yoktur. Deney hayvanı sürekli yüzerek bulunduğu ortamdan kurtulmaya çalışır. Bir müddet sonra ortamdan kurtulamayacağını anlayan deney hayvanı umutsuzluk davranışı göstererek hareketsiz kalır. Yüzme, çırpınma ve hareketsiz kalma süreleri kaydedilerek değerlendirmeye alınır (113). Kullanılan

antidepresan ilaçlar suda hareketsiz kalma süresini kısaltmaktadır (114). Birçok antidepresana aynı yanıtı vermesi sebebiyle günümüzde antidepresan tedavi etkinliği değerlendirilmelerinde en sık kullanılan deneysel depresyon modelidir (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 13.04.2016 tarih ve 16/071 numaralı karar ile onaylanmıştır. Ayrıca Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TTU-2016-6430 proje kodu ile desteklenmiştir.

3.1. Deney Hayvanları:

Çalışmada 40 dişi ve 40 erkek olmak üzere, ağırlıkları 150-250 gr arasında değişen 10-12 haftalık Wistar albino cinsi 80 adet sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Modelleme ve deney süreçleri de aynı merkezde 12 saat karanlık ve aydınlık döngüsünde yapıldı. Sıcaklık ve nem düzeyleri sabitti (22-25 derece sıcaklık, %55-60 nem). Tüm sıçanlar standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması:

Sıçanlarda önce depresyon modeli oluşturulmuştur. Deney hayvanları dişi ve erkek olarak iki gruba ayrılmış her grup da kendi içinde kontrol grubu, depresyon grubu, kontrol grubu ile birlikte agomelatin grubu ve depresyonla birlikte agomelatin grubu olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır. Her bir grupta 10 deney hayvanı kullanılmıştır (Toplam 80). Agomelatin 10mg/kg/gün dozunda 1 mililitrelik enjektörler kullanılarak gavaj şeklinde uygulanmıştır. Kullanılan agomelatin, içeriğinde 25mg agomelatin bulunan “Valdoxan” tabletten serum fizyolojik içinde süspansiyon haline getirilerek günlük taze olarak elde edilmiştir.

1.grup: Dişi kontrol grubu(n:10): Yalnızca serum fizyolojik verilen grup (DKONT). 15 gün boyunca gavaj olarak serum fizyolojik verildi.

2.grup: Dişi kontrol-agomelatin grubu(n:10): Yalnızca agomelatin verilen grup (DKONTA). 15 gün boyunca gavaj olarak 10mg/kg/gün dozunda agomelatin verildi.

3.grup: Dişi depresyon grubu(n:10): Yalnızca depresyon modeli oluşturulan grup (DDEP). Öncelikle depresyon modeli oluşturuldu. Sonrasında 15 gün boyunca gavaj olarak serum fizyolojik verildi. 15. günden sonra zorlu yüzme testi yapıldı.

4.grup: Dişi depresyon-agomelatin grubu(n:10): Depresyon modeli oluşturulup agomelatin verilen grup (DDEPA). Öncelikle depresyon modeli oluşturuldu. Sonrasında 15 gün boyunca gavaj olarak 10mg/kg/gün dozunda agomelatin verildi. 15. günden sonra zorlu yüzme testi yapıldı.

5.grup: Erkek kontrol grubu(n:10): Yalnızca serum fizyolojik verilen grup (EKONT). 15 gün boyunca gavaj olarak serum fizyolojik verildi.

6.grup: Erkek kontrol-agomelatin grubu(n:10): Yalnızca agomelatin verilen grup (EKONTA). 15 gün boyunca gavaj olarak 10mg/kg/gün dozunda agomelatin verildi.

7.grup: Erkek depresyon grubu(n:10): Yalnızca depresyon modeli oluşturulan grup (EDEP). Öncelikle depresyon modeli oluşturuldu. Sonrasında 15 gün boyunca gavaj olarak serum fizyolojik verildi. 15. günden sonra zorlu yüzme testi yapıldı.

8.grup: Erkek depresyon-agomelatin grubu(n:10): Depresyon modeli oluşturulup agomelatin verilen grup (EDEPA). Öncelikle depresyon modeli oluşturuldu. Sonrasında 15 gün boyunca gavaj olarak 10mg/kg/gün dozunda agomelatin verildi. 15. günden sonra zorlu yüzme testi yapıldı.

3.3. Depresyon modelinin oluşturulması:

3.3.1. Zorlu yüzme testi (Porsolt): Sıçanlar, 45 cm yüksekliğinde 30 cm çapında pleksiglastan yapılmış silindir şeklinde bir kabın içinde yüzdürüldü. Deney hayvanlarının zıplayarak suyun dışına çıkmalarına ve kuyruklarını suyun dibine değdirerek destek almalarına izin verilmedi. Su her hayvan yüzdükten sonra değiştirildi ve sıcaklığı 23-26 °C arasında tutuldu. Sıçanlar 1.gün 15 dakika boyunca yüzdürüldükten sonra kurularak kafeslerine kondu. 2. Gün 6 dakikalık zorlu yüzmeye

tabi tutuldu ve bir kamera vasıtası ile kayıt alındı. Kayıtların 1-6. dakikalar arası bölüm değerlendirildi. Şekil 6’da ZST düzeneğinin bir örneği görülmektedir.



Şekil 6: Zorlu yüzme testi düzeneği

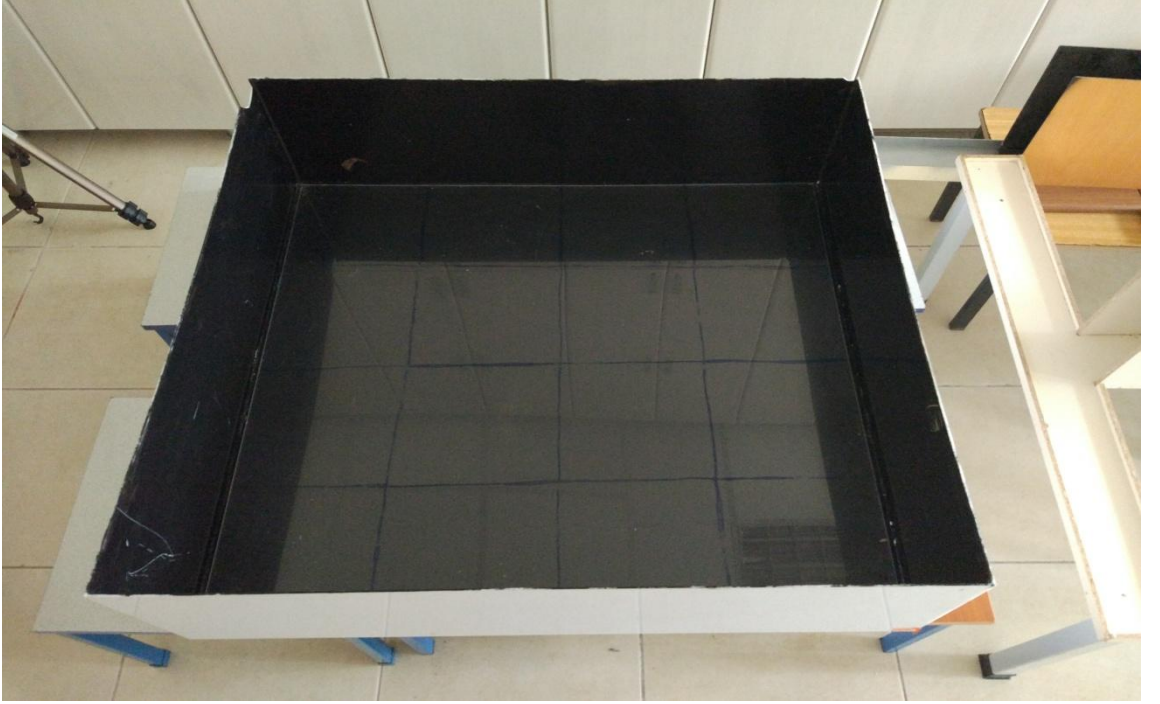
Zorlu yüzme testinde değerlendirilen davranış değişkenleri şunlardır:

- Hareketsiz kalma davranışı; sıçanın nefes alma dışında hareket etmediği süre kaydedilir.
- Mücadele (struggling) davranışı; sıçanın kurtulmak için kenara tırmanma süresi kaydedilir.
- Yüzme (swimming) davranışı; sıçanın normal yüzme hareketleri kaydedilir.

3.4. Fizyolojik Değerlendirmeler:

3.4.1. Davranış Parametrelerinin Değerlendirilmesi:

3.4.1.1. Açık Alan Testi: Sıçanlar için özel ebatlarda pleksiglastan yapılmış kare şeklinde tabanı eşit karelere çizgi ile ayrılmış düzenekte yapıldı. Bir köşeye bırakılan deney hayvanının dört ekstremitesi ile geçtiği çizgi sayısı (lokomotor aktivite), arka ekstremiteleri üzerinde yükselerek etrafı koklama ve keşfetme davranışı (şahlanma), temizlenme davranışları (tımarlanma) süre ve sayısı kaydedildi. Otonomik fonksiyonların göstergesi olarak 5 dakika içinde yaptığı defekasyon sayısı değerlendirildi. Şekil 7’de açık alan testi düzeneği görülmektedir.



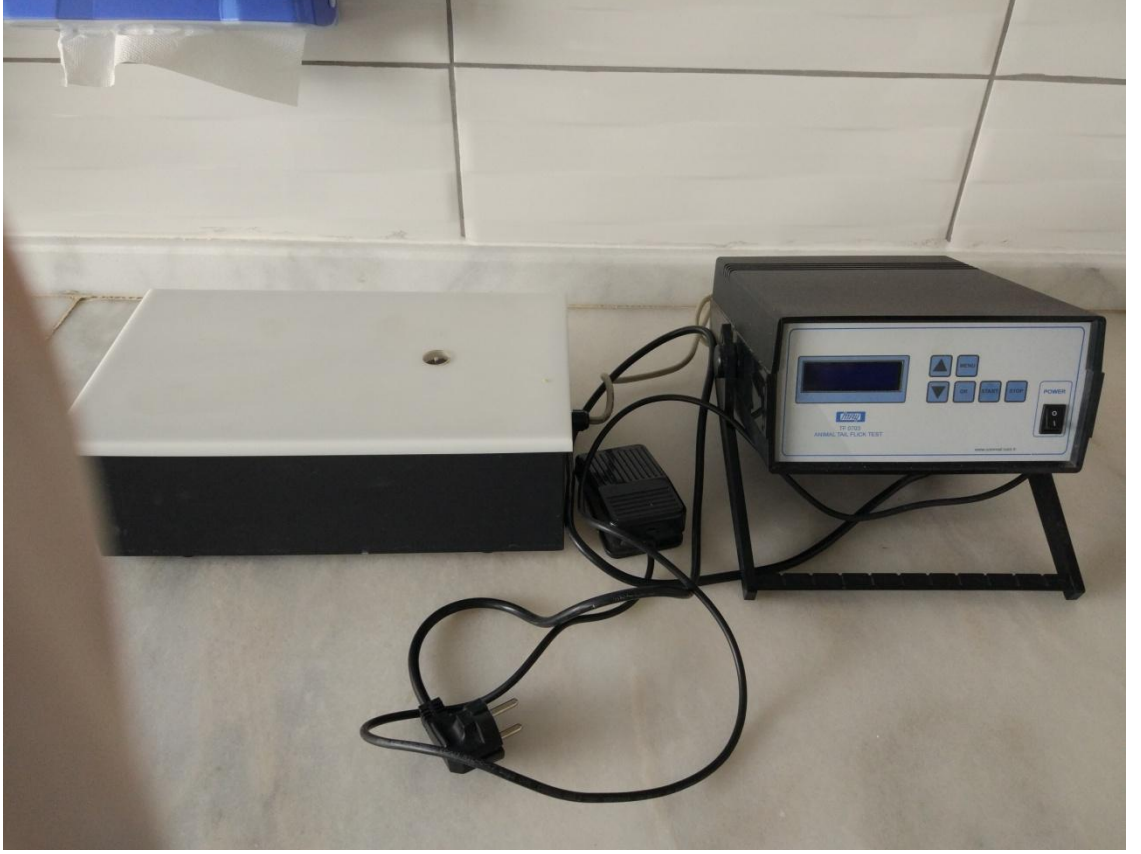
Şekil 7: Açık alan testi düzeneği

3.4.2. Somatoduysal Parametrelerin Değerlendirilmesi:

3.4.2.1. Ağrı Eşiği Değerlendirilmesi:

3.4.2.1.1. Kuyruk Çekme Testi (Tail Flick): Testin amacı sıçanın bir lambadan gelen ve şiddeti ayarlanabilir odaklanmış ışığa, kuyruğunu çekmek şeklinde verdiği cevabın değerlendirilmesidir. Deney hayvanının ışık uyarısını almaya başladığı andan, ışığın ağrılı uyarısını hissettiği ve kuyruğunu çektiği an arasındaki süre denneğin ağrı eşiği

olarak kaydedildi. 15 saniye limit değeri olarak alındı. Kuyruk çekme testi testi düzeneği şekil 8’de görülmektedir.



Şekil 8: Kuyruk çekme testi düzeneği

3.4.2.1.2. Sıcak Plaka Testi (Hot Plate): Düzeneğin esaslı 50-56°C’ye kadar ısıtılmış bir yüzeyden oluşur. Deneğin ısıtılan yüzey üzerinde belli bir bölge sınırlarında kalması için cam veya pleksiglas silindirler kullanıldı. Deneğin bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesi için geçen süre hesap edildi. 30 saniye limit değeri olarak Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, sallama veya sıçrama şeklinde de olabilir. Sıcak plaka testi düzeneği Şekil 9’da görülmektedir.



Şekil 9: Sıcak plaka testi düzeneği

3.4.3. Anhedoni Olarak Değerlendirilebilecek Davranışsal Değişiklikler:

3.4.3.1. Sükroz Tercih Testi: Deney hayvanları test öncesinde 24 saat boyunca aç ve susuz bırakılmıştır. Kafeslere içindeki sıvı miktarı bilinen iki şişe yerleştirilir. Birinde %1 sükroz solüsyonu, diğerinde çeşme suyu bulunmaktadır. 24 saat sonra tüketilen su ve sükrozlu solüsyon miktarları tesbit edilmiştir. Tüketilen sükroz miktarı yüzde cinsinden hesaplandı. Sükroz tercih testi düzeneği Şekil 10’da görülmektedir.



Şekil 10: Sükroz tercih testi düzeneği

3.4.4. Farelerde Uzamsal Öğrenme ve Referans Bellek, Çalışan Bellek Ölçümleri:

3.4.4.1. Y-Labirent (Maze) Testi: Y labirentinin iki kolu 40 cm diğer kolu 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde, 20 cm yüksekliğinde duvarla çevrili (üstü açık) ve kolların arasında 120°'lik açı olacak şekilde siyah pleksiglastan yapılmıştır. Y-Labirent testi her sıçan için ardışık iki günde ve 2 deneme halinde yapıldı. İlk deneme ortama alışma ikinci deneme ise ölçümlerin yapılması için gerçekleştirildi. Birinci gün alışma denemelerinde Y-labirentin sağ kolu kapatılarak sıçanın 5 dakika serbestçe dolaşmasına izin verildi. Test ölçümlerinin yapıldığı ikinci gün de ise kapalı kol açılarak sıçanın 5 dakika serbestçe dolaşmasına izin verildi. Daha sonra yeni kolda (B Kolu) geçirilen süre hesaplandı. Denemeler arasında labirentin zemini %70'lik alkol ile temizlendi. Y-Labirent testi düzeneği Şekil 11'de görülmektedir.



Şekil 11: Y-Labirent testi düzeneği

3.4.4.2. Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) Testi:

Yükseltilmiş T-Labirent düzeneğinin yüksekliği, kapalı kolun boyu, açık kolların boyları 50cm, kapalı kolun yüksekliği 40 cm, tüm kolların genişliği ise 10 cm'dir. T-Maze testi için her sıçan ayrı olarak kapalı kola bırakılarak açık kola tüm vücutları ile geçtikleri süre hesaplandı ve bu üç kez tekrarlandı (5 dk. limit değer olarak alındı). Öğrenilmiş (şartlı) korkuyu yansıtan bu üç değerın ortalaması alınarak değerlendirildi. Daha sonra açık kola bırakılan sıçanların kapalı kola girme süreleri hesaplandı (5 dk. limit değer olarak alındı). Bu da şartsız korkuyu değerlendirmek için kullanıldı. Yükseltilmiş T-Labirent testi düzeneği Şekil 12'de görülmektedir.



Şekil 12: Yükseltilmiş T-Labirent testi düzeneği

3.5. Histolojik Metodlar

3.5.1. Histolojik Doku Takip Yöntemi:

Deneyin sonunda sıçanlar intraperitoneal ketamin anestezisi altında dekapite edildi. Dekapitasyondan sonra, çalışmada kullanılan deneklerden elde edilen beyin dokuları histolojik incelemeler için %10'luk formaldehit solüsyonu ile 48 saat tespit edildi. Tespit işleminden sonra beyin dokuları akan musluk suyunda yıkandıktan sonra artan dereceli alkol serilerinden geçirildi ve ksilen ile şeffaflandırıldıktan sonra parafine gömülerek bloklandı. Yapılan işlemler Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1: Işık Mikroskobu Doku Hazırlama Tekniği

Sıra	Yapılan işlem	Süre	Sıra	Yapılan işlem	Süre
1	Musluk suyu	1 saat	7	Absolü Alkol	1 saat
2	%50 Alkol	1 saat	8	Absolü Alkol	1 saat
3	%70 Alkol	1 saat	9	Ksilen	20 dakika
4	%80 Alkol	1 saat	10	Ksilen	20 dakika
5	%96 Alkol	1 saat	11	Ksilen	20 dakika
6	Absolü Alkol	1 saat	12	Eriyik parafin (60 °C)	1 gece

3.5.2. DCX, Ki-67 ve Nestin İmmunohistokimya Boyama Metodu:

Parafin bloklardan polilizinli lamlara alınan 5µm'lik kesitler 1 gece 60°C'de etüvde bekletildikten sonra ksilen ve azalan dereceli alkol serilerinden (%100, %96, %80, %70) geçirilerek rehidrate edildi. Distile su ile 2 defa 2'şer dakika yıkandıktan sonra antijen geri kazanımı için %10'luk sitrat tamponu ile mikrodalga fırında 600 W'de 5 dakika kaynatılan kesitler 10 dakika aynı tampon solüsyonu içerisinde oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Daha sonra fosfat tamponu (PBS) ile yıkanan kesitler endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 12 dakika %3 hidrojen peroksit (H₂O₂) ile muamele edildi. Bundan sonraki aşamalar için Large Volume Detection System (Thermo Scientific, TP-125-HL) immünohistokimya boyama kiti kullanıldı. Tekrar PBS ile yıkanan kesitlere antijenik alanların dışında kalan bölgelerin kapatılmasını sağlamak için oda sıcaklığında 5 dakika Ultra V block uygulandı. Hemen ardından kesitlere doublecortin (Biocompare s-3113R y), nestin (Millipore-MAB353) ve Ki-67 (DAKO-M724801-8) antikorları uygulanarak 1 gece +4°C'de bekletildikten sonra 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Negatif kontrol için, primer antikor yerine PBS kullanıldı. Yıkama işleminden sonra kesitler biotinli-sekonder antikor ile 10 dakika inkübe edildi ve ardından yıkama işlemi tekrarlandı. Daha sonra streptavidin peroksidaz ile 10 dakika muamele edilen kesitler yıkanarak immünreaktiviteyi görünür hale getirmek için 3,3'-diaminobenzidine (DAB) özelliği gösteren kitteki peroksidaz substrat ile 1-5 dakika muamele edildikten sonra 5 dakika distile su ile yıkandı. Gill hematoksilen ile zıt boyanan kesitler birkaç kez distile su ile yıkandı.

Son olarak artan alkol serileri (%70, %80, %96, %100) ile suyu uzaklaştırılarak ksilenden geçirilen kesitler kapatma solüsyonu (Entellan®,Merck) ile kapatılarak Olympus BX51 mikroskobunda incelendi.

3.5.3. Histomorfometrik İncelemeler:

Bunun için deneklerden alınan ve DCX, Nestin ve KI-67 primer antikoru kullanılarak yapılan immün boyama metodunu uyguladığımız beyin kesitlerinin hipokampus bölgesi incelendi. Işık mikroskobunda, deneklere ait her bir kesite ait hipokampus bölgelerinin dentat girus alanından 40X büyütmede fotoğraflar çekildi. Çekilen fotoğraflarda Image J software programı (ImageJ, National Institute of Health, USA) kullanılarak hipokampus dentat girusun subgranüler bölgesinde DCX, nestin ve KI-67 immünreaktivite yoğunlukları hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme:

Veriler, SPSS 16.0 programı ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk açısından, Shapiro Wilk testi, histogram grafiklerinden yararlanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler student t testi ile değerlendirildi. Gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda One Way Anova testini takiben post hoc tukey testi yapıldı. Cinsiyetin gruba etkisini değerlendirmek için tek değişkenli Anova (univariate) testinden yararlanıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sükroz Tercih Testi:

Dişi sıçanlar için yapılan sükroz tercih testinin istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sükrozlu su tüketiminin DDEP grubu sıçanlarda DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,037$), DKONTA ve DKONT grupları arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p=1,000$). Sükrozlu su tüketiminin, DDEPA grubu sıçanlarda DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,001$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p=0,808$).

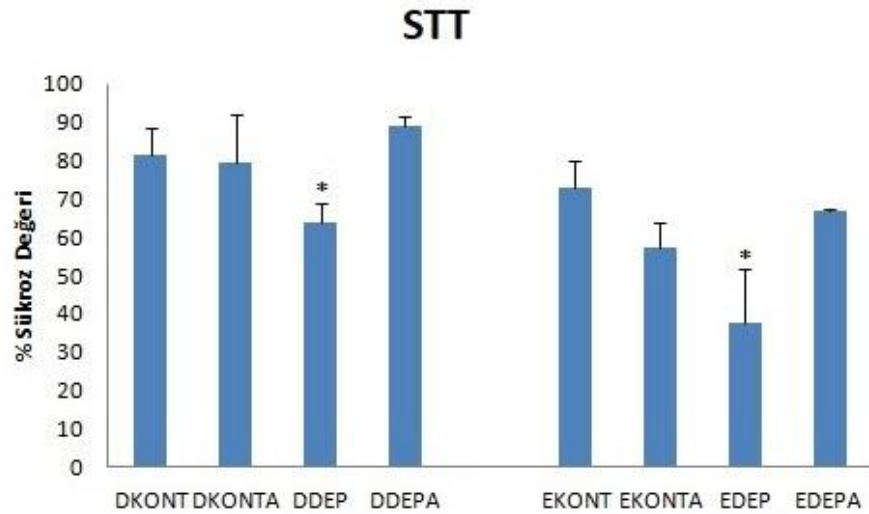
Erkek sıçanlar için yapılan sükroz tercih testinin istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sükrozlu su tercihinin EDEP grubu sıçanlarda EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,001$), EKONTA ve EKONT grupları arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,083$). EDEPA grubu sıçanlarda sükrozlu su tercihinin EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,001$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p=0,922$).

Anhedoniyi değerlendirmek için yapılan sükroz tercih testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,393$, $p=0,539$). Sükroz tercih testi sükrozlu su tüketim oranları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2: Sükroz tercih testi sükrozlu su tüketim oranları, ortalama±STD (%)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	81,2	79,6	64	88,8	72,8	57,4	37,6	66,6
STD	7,3	12,4	4,6	2,8	6,9	6,6	13,9	0,9
Sayı (n)	5	5	5	5	5	5	5	5

Bu bulgular, depresyonun azaltmış olduğu sükrozlu su tüketimini, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farkı olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların sükroz tercih testi (STT), sükrozlu su tüketim yüzdeleri Şekil 13’te görülmektedir.



Şekil 13: Erkek ve dişi sıçanların sükroz tercih testi (STT), sükrozlu su tüketim yüzdeleri (ortalama±STD)

4.2. Zorlu Yüzme Testi (ZST):

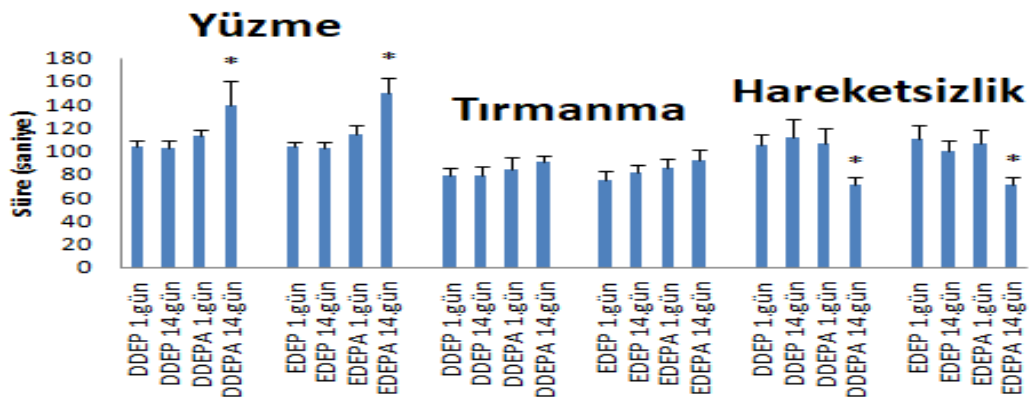
Antidepresan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan zorunlu yüzme testi sonuçları değerlendirildiğinde yüzme, tırmanma, hareketsizlik süreleri arasında 1. ve 14. günlerde DDEP ve DDEPA grubu sıçanlarda anlamlı bir fark bulunmadı. DDEPA 1. Gün değerlerinde de anlamlı bir fark bulunamadı. DDEPA 1.gün ile DDEPA 14. gün yüzme süreleri bakımından anlamlı fark bulundu ($p=0,018$). EDEPA 1.gün ile EDEPA 14. gün yüzme süreleri bakımından anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Tırmanma süreleri

bakımında gruplar arasında fark bulunamadı ($p>0,05$). DDEPA 1.gün ile DDEPA 14. gün hareketsizlik süreleri bakımından anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). EDEPA 1.gün ile EDEPA 14. gün hareketsizlik süreleri bakımından anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Zorlu yüzme testi davranış değerleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: Zorlu yüzme testi davranış değerleri, ortalama $\pm$ STD (saniye)

<i>Yüzme</i>	DDEP 1.gün	DDEP 14.gün	DDEPA 1.gün	DDEPA 14.gün	EDEP 1.gün	EDEP 14.gün	EDEPA 1.gün	EDEPA 14.gün
Ortalama	104	102,8	112,6	140	103,6	103	115	150,4
STD	4,949	6,099	5,594	20	4,393	4,636	7,035	12,421
<i>Tırmanma</i>	DDEP 1.gün	DDEP 14.gün	DDEPA 1.gün	DDEPA 14.gün	EDEP 1.gün	EDEP 14.gün	EDEPA 1.gün	EDEPA 14.gün
Ortalama	79,4	78,6	84,4	90,8	75,6	81,8	86,2	92,6
STD	5,856	8,173	10,064	5,805	7,162	6,648	7,085	8,203
<i>Hareket- sizlik</i>	DDEP 1.gün	DDEP 14.gün	DDEPA 1.gün	DDEPA 14.gün	EDEP 1.gün	EDEP 14.gün	EDEPA 1.gün	EDEPA 14.gün
Ortalama	104,8	111,6	106	71	110,8	100,6	106,2	71
STD	9,203	16,102	13,472	6,324	11,432	8,876	11,734	6,284
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular bize hayatta kalma sürelerini arttıracak olan yüzme ve hareket sürelerini agomelatinin arttırdığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların zorlu yüzme testi; yüzme, tırmanma ve hareketsiz kalma davranış süreleri Şekil 14'te görülmektedir.



Şekil 14: Erkek ve dişi sıçanların zorlu yüzme testi (ZST) yüzme, tırmanma ve hareketsiz kalma davranış süreleri (ortalama $\pm$ STD)

4.3. Kortizol:

Dişi sıçanlar için ölçülen kortizol değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

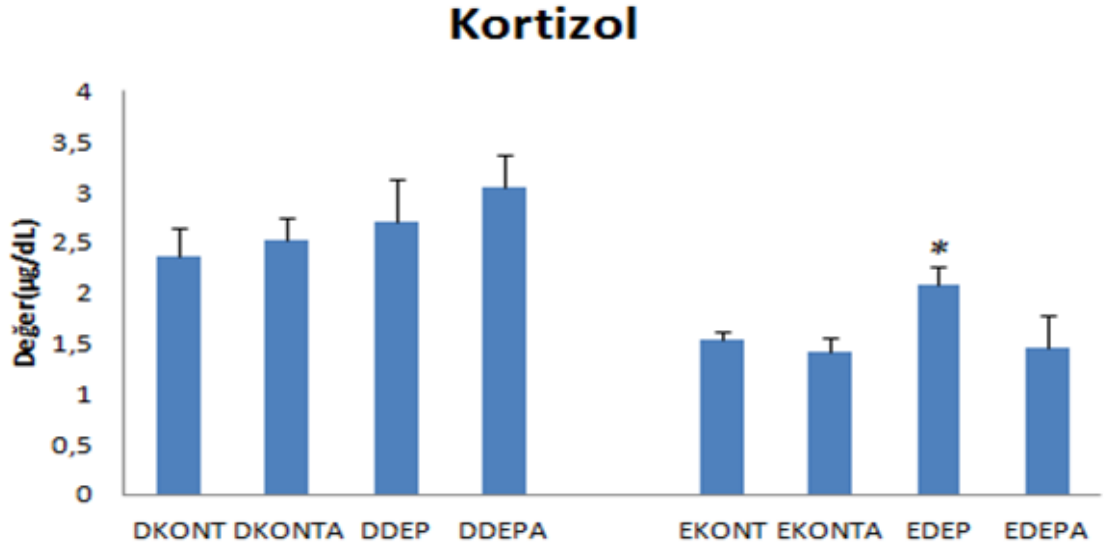
Erkek sıçanlar için ölçülen kortizol değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlarda EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,034$), EKONTA ve EKONT grupları arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,997$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,024$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p=0,999$).

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında dişi sıçanların tüm gruplarının kortizol değerlerinin erkeklere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur ($F=8,419$, $p=0,13$). Kortizol değerleri Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Kortizol ortalama $\pm$ STD değerleri ($\mu\text{g/dL}$)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	2,36	2,53	2,7	3,04	1,54	1,42	2,08	1,45
STD	0,272	0,213	0,433	0,314	0,084	0,142	0,167	0,334
Sayı (n)	7	7	7	7	7	7	7	7

Bu bulgular, depresyon durumunda artmış olan kortizol değerlerini erkek sıçanlarda agomelatinin düşürdüğünü ancak dişi sıçanlarda gruplar arasında anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların kortizol değerleri Şekil 15'te görülmektedir.



Şekil 15: Erkek ve dişi sıçanların kortizol değerleri (ortalama±STD)

4.4. ACTH:

Dişi sıçanlar için ölçülen ACTH değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

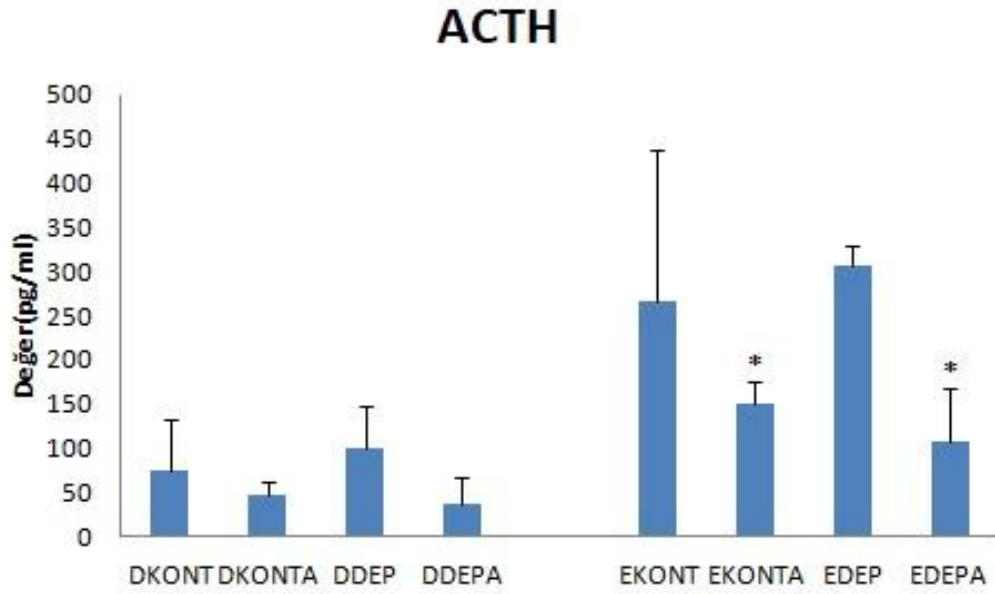
Erkek sıçanlar için ölçülen ACTH değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EKONT grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlar ile fark olmadığı ($p=0.723$), EKONT grubu sıçanların EDEPA grubu sıçanlar ile arasında anlamlı ölçüde fark olduğu ($p=0,023$), EDEP ve EDEPA grubu sıçanlar arasında ise anlamlı düzeyde fark olduğu bulunmuştur ($p=0,018$).

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında dişi sıçanların ACTH değerlerinin yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulundu ($F=9,742$, $p=0,007$). ACTH değerleri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5: ACTH ortalama $\pm$ STD değerleri (μ g/dL)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONT A	EDEP	EDEPA
Ortalama	73,75	46,12	100,82	36,45	265,73	149,25	306	106,25
STD	57,617	14,930	47,691	30,310	171,969	26,663	23,065	61,152
Sayı (n)	7	7	7	7	7	7	7	7

Bu bulgulara göre ACTH seviyesi yüksek olan erkek sıçanlarda verilen agomelatinin ACTH seviyelerini düşürdüğü bulundu. Erkek ve dişi sıçanların ACTH değerleri şekil 16’da görülmektedir.



şekil 16: Erkek ve dişi sıçanların ACTH değerleri (ortalama $\pm$ STD)

4.5. Açık Alan Testi:

Açık alan düzeneği davranış değerleri Tablo 6’da görülmektedir.

Tablo 6: Açık alan düzeneği davranış değerleri, ortalama±STD (sayı/5dk)

		Ortalama	Standart Sapma
Dişi	Periferden çizgi geçme	64,16	13,05
	Merkezden çizgi geçme	1,90	2,52
	Şahlanma	33,11	9,79
	Temizlenme	6,57	2,57
	Defekasyon	3,65	2,01
Erkek	Periferden çizgi geçme	53,81	13,02
	Merkezden çizgi geçme	1,45	2,43
	Şahlanma	27,76	11,57
	Temizlenme	8,20	3,24
	Defekasyon	4,82	2,15

Defekasyon sayıları değerlendirildiğinde; gruplar arasında ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Periferden çizgi geçme sayıları değerlendirildiğinde; DKONT ve DDEP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,045$). DDEP ve DDEPA grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). EKONT ve EDEP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,017$). Ancak, EDEP ve EDEPA grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,825$). Cinsiyet arasında da gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Merkezden çizgi geçme sayıları değerlendirildiğinde; gruplar arasında ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Temizlenme sayıları değerlendirildiğinde; DKONT ve DDEP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). EKONT ve EDEP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,011$). Diğer gruplar ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Şahlanma sayıları değerlendirildiğinde; DKONT ve DDEP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,021$). DDEP ve DDEPA grupları arasında anlamlı fark bulundu

($p=0,001$). EKONT ve EDEP grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,049$). EDEP ve EDEPA grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,007$).

Cinsiyet arasında da gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Bu bulgulara göre, erkek ve dişi sıçanlarda depresyon durumunda azalan şahlanma davranışının agomelatin uygulamasından sonra arttığı gösterilmiştir.

4.6. Sıcak Plaka Testi (Hot Plate):

Dişi sıçanların ağrı eşiği kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,007$), DKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,049$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

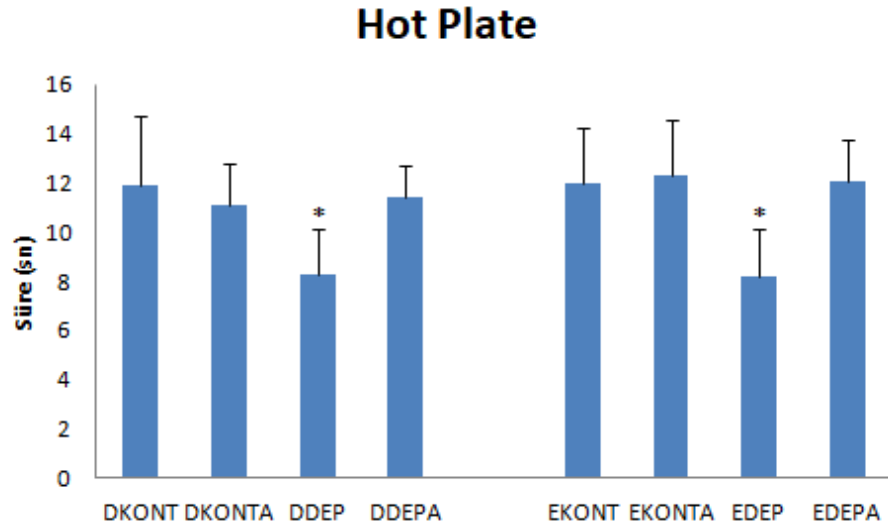
Erkek sıçanların ağrı eşiği kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,017$), EKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,010$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Ağrı eşiği değerlendirilmesi için hot plate testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,215$, $p=0,646$). Sıcak plaka ağrı eşiği değerleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7: Sıcak plaka ağrı eşiği değerleri, ortalama $\pm$ STD (saniye)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	11,92	10,49	8,36	11,31	11,61	11,47	8,31	11,79
STD	2,785	2,511	1,903	1,269	2,589	1,295	2,007	1,955
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, depresyonun azaltmış olduğu ağrı eşiğini, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farkı olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların sıcak plaka ağrı eşiği değerleri grafiği Şekil 17’de görülmektedir.



Şekil 17: Erkek ve dişi sıçanların sıcak plaka ağrı eşiği değerleri (ortalama±STD)

4.7. Kuyruk Çekme Testi (Tail Flick):

Dişi sıçanların ağrı eşiği kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,20$), DKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,001$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

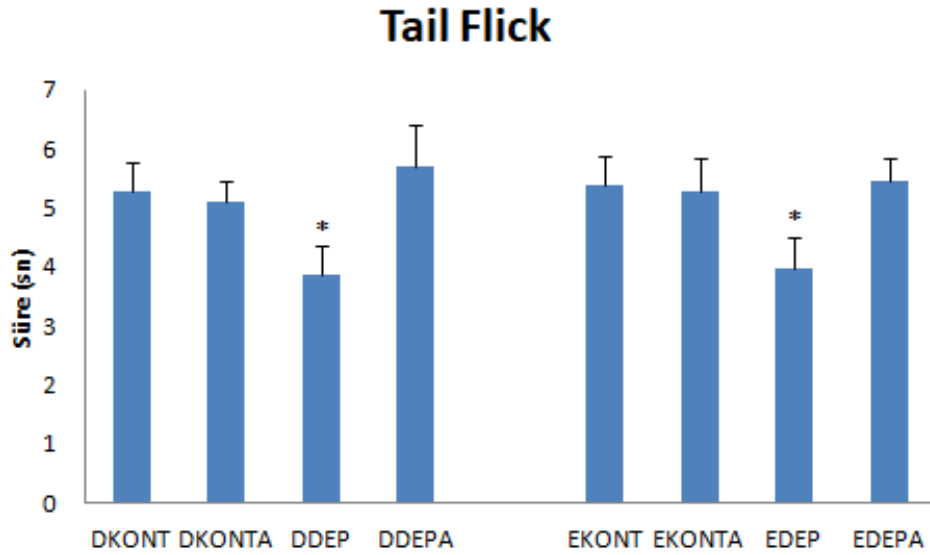
Erkek sıçanların ağrı eşiği kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,010$), EKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,005$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Ağrı eşiği değerlendirilmesi için diğer bir test olan kuyruk çekme testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,516$, $p=0,477$). Kuyruk çekme testi ağrı eşiği değerleri Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8: Kuyruk çekme testi ağrı eşiği değerleri, ortalama $\pm$ STD (saniye)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	5,07	4,96	4,06	5,5	5,18	5,13	4,1	5,25
STD	0,887	0,464	0,826	0,718	0,594	0,670	0,596	0,275
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, depresyonun azaltmış olduğu ağrı eşiğini, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farkı olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların kuyruk çekme testi ağrı eşiği değerleri Şekil 18’de görülmektedir.



Şekil 18: Erkek ve dişi sıçanların kuyruk çekme testi ağrı eşiği değerleri (ortalama $\pm$ STD)

4.8. Y-Labirent (Maze) Testi:

Dişi sıçanlarda Y-Labirent testinde B kolunda (hedef kadranda) geçirilen süre kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,099$), DKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,001$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

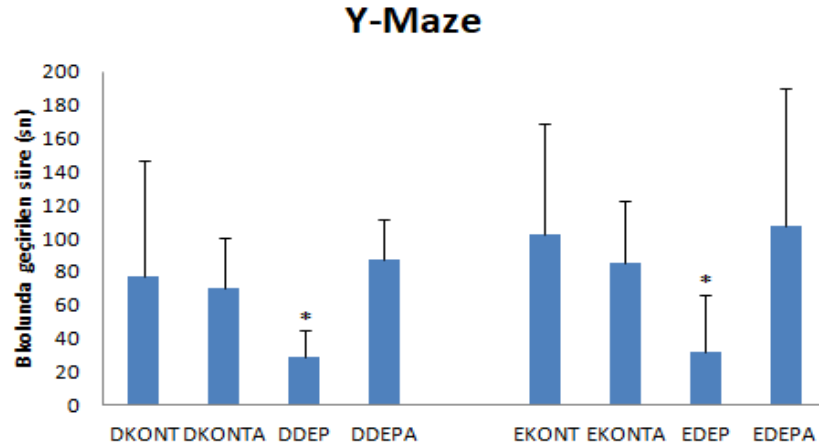
Erkek sıçanlarda Y-Labirent testinde B kolunda geçirilen süre kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,026$), EKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p<0,043$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Kognitif fonksiyonları değerlendirmede önemli bir test olan Y-Labirent sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,224$, $p=0,641$). Y-Labirent testi hedef kadranda kalma süreleri Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9: Y-Labirent testi hedef kadranda kalma süreleri, ortalama $\pm$ STD (saniye)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	77	70,14	28,42	87,42	102,71	85,14	32	107,71
STD	70,047	29,790	16,359	23,564	66,006	37,574	33,600	82,410
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, depresyonun bozulmuş olduğu kognitif fonksiyonları, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farkı olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların Y-Labirent testi hedef kadranda kalma süreleri Şekil 19'da görülmektedir.



Şekil 19: Erkek ve dişi sıçanların Y-Labirent testi hedef kadranda kalma süreleri (ortalama±STD)

4.9. Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) Testi kapalı koldan çıkış süreleri:

Dişi sıçanlarda yükseltilmiş T-maze testinde kapalı koldan çıkış süreleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,042$), DKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,024$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

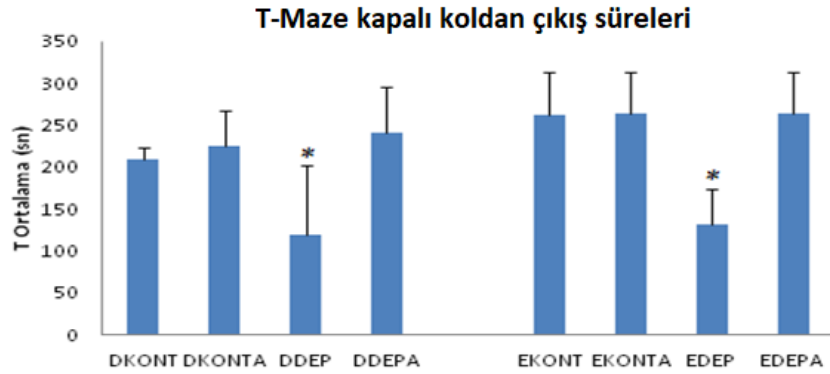
Erkek sıçanlarda yükseltilmiş T-maze testinde kapalı koldan çıkış süreleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,002$), EKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,002$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Kognitif fonksiyonları değerlendirmede önemli bir test olan yükseltilmiş t-maze testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,035$, $p=0,853$). Yükseltilmiş T-Labirent testi kapalı koldan çıkış süreleri Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10: Yükseltilmiş T-Labirent testi kapalı koldan çıkış süreleri, ortalama $\pm$ STD (saniye)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	209,8	224,4	119	241,2	262,2	264	131,6	263,8
STD	13,103	42,365	82,969	53,681	51,760	49,376	42,927	49,781
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, depresyonun bozulmuş olduğu kognitif fonksiyonları, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farkı olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların Yükseltilmiş T-Labirent testi kapalı koldan çıkış süreleri Şekil 20’de görülmektedir.



Şekil 20: Erkek ve dişi sıçanların Yükseltilmiş T-Labirent testi kapalı koldan çıkış süreleri (ortalama $\pm$ STD)

4.10. Yükseltilmiş T-Labirent (Maze) Testi kaçış süreleri:

Dişi sıçanlarda yükseltilmiş T-maze testinde açık koldan kapalı kola geçiş süreleri (kaçış süresi) kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,008$), DKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,003$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

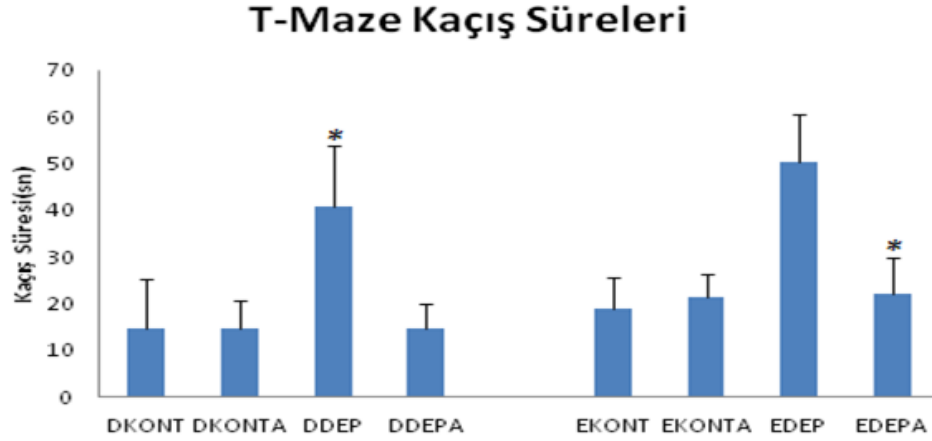
Erkek sıçanlarda yükseltilmiş T-maze testinde açık koldan kapalı kola geçiş süreleri (kaçış süresi) kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,001$), EKONTA grubunda ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,001$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Kognitif fonksiyonları değerlendirmede önemli bir test olan yükseltilmiş t-maze sonuçlarına göre yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,025$, $p=0,753$). Yükseltilmiş T-Labirent testi kaçış süreleri Tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11: Yükseltilmiş T-Labirent testi kaçış süreleri, ortalama $\pm$ STD (saniye)

	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	14,8	14,6	40,8	14,6	18,8	21,4	50,2	22
STD	10,425	6,107	12,949	5,224	6,723	4,929	10,353	7,874
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, depresyonun bozulmuş olduğu kognitif fonksiyonları, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farkı olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların Yükseltilmiş T-Labirent testi kaçış süreleri Şekil 21’de görülmektedir.



Şekil 21: Erkek ve dişi sıçanların Yükseltilmiş T-Labirent Testi kaçış süreleri (ortalama±STD)

4.11. DCX (Doublecortin):

Dişi sıçanların DCX immünreaktivite yoğunluğu değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0.049$), DKONTA ve DKONT grupları arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0.023$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

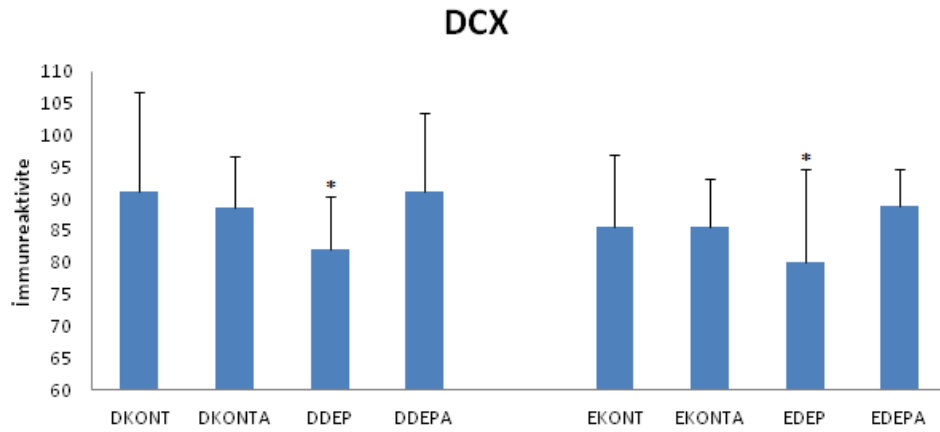
Dişi sıçanların DCX immünreaktivite yoğunluğu kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0.044$), EKONTA ve EKONT grupları arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0.005$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Nörogenezin değerlendirilmesi için yapılan DCX immünreaktivite yoğunluğu testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyet ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,001$, $p=0,991$). DCX immünreaktivite yoğunluğu değerleri Tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 12: DCX immünreaktivite yoğunluğu değerleri, ortalama $\pm$ STD

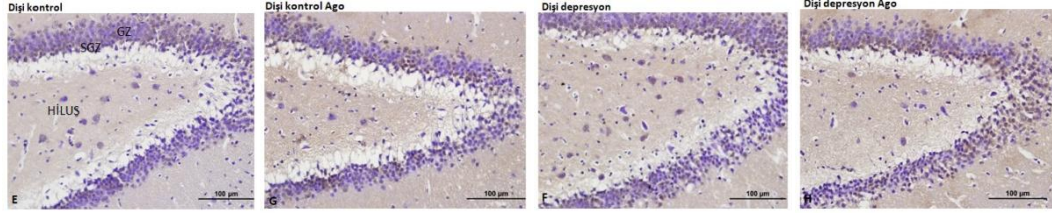
	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	91	89	82	91	88	86	78	89
STD	15,577	8,034	8,472	12,539	11,887	7,585	13,814	5,743
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, depresyonun azaltmış olduğu nörojenezi, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında fark olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların DCX immünreaktivite yoğunluğu değerleri Şekil 22’de görülmektedir.

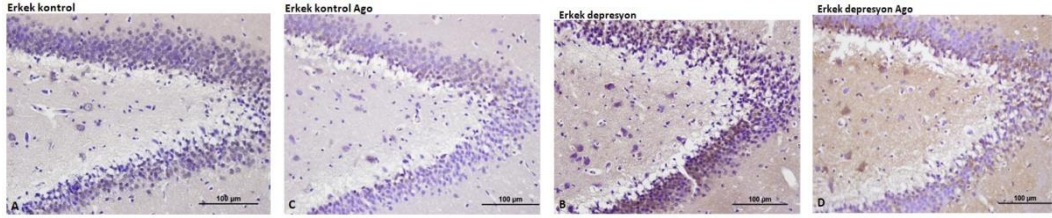


Şekil 22: Erkek ve dişi sıçanların DCX immünreaktivite yoğunluğu değerleri (ortalama $\pm$ STD)

Dişi ve erkek sıçanların hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının DCX immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi Şekil 23 ve Şekil 24’te görülmektedir. GZ: Granüler zon, SGZ: Subgranüler zon, Hilus



Şekil 23: Dişi sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının DCX immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi



Şekil 24: Erkek sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının DCX immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi

4.12. Nestin:

Dişi sıçanların Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar DKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,049$), DKONTA ve DKONT grupları arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,023$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

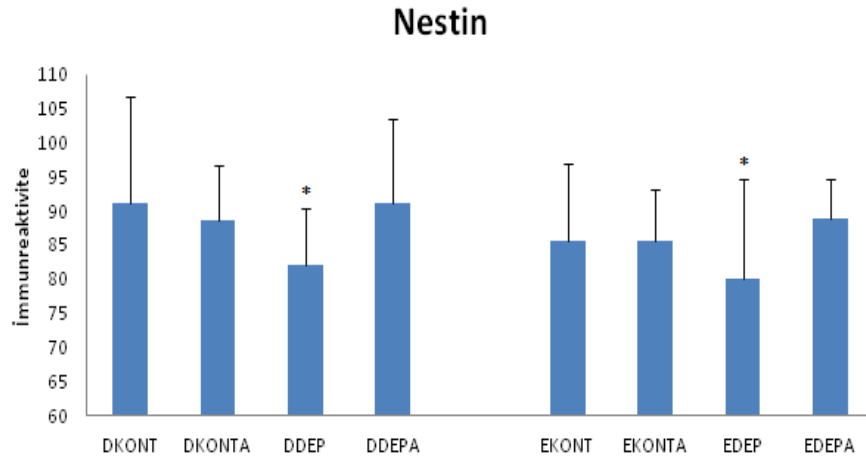
Dişi sıçanların Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,044$), EKONTA ve EKONT grupları arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,005$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Nörogenezin değerlendirilmesi için yapılan Nestin immünreaktivite yoğunluğu testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyet ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0.060$, $p=0,807$). Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri Tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13: Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri, ortalama $\pm$ STD

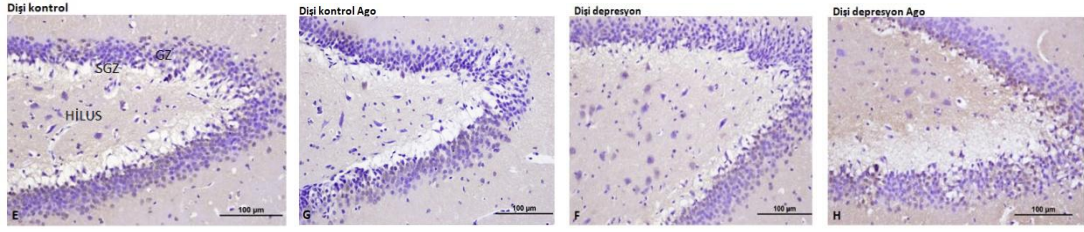
	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	91	89	82	91	88	86	78	89
STD	15,577	8,034	8,472	12,539	11,887	7,585	13,814	5,743
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, depresyonun azaltmış olduğu nörogenezi, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farkı olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri Şekil 25'te görülmektedir.

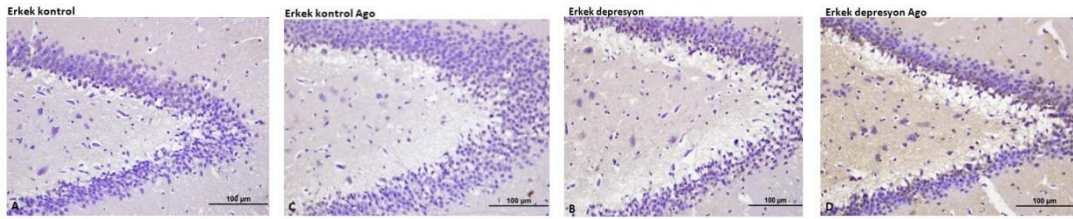


Şekil 25: Erkek ve dişi sıçanların Nestin immünreaktivite yoğunluğu değerleri (ortalama $\pm$ STD)

Dişi ve erkek sıçanların hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Nestin immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi Şekil 26 ve Şekil 27'de görülmektedir. GZ: Granüler zon, SGZ: Subgranüler zon, Hilus



Şekil 26: Dişi sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Nestin immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi



Şekil 27: Erkek sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Nestin immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi

4.13. Ki-67:

Dişi sıçanların Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde DDEP grubu sıçanlar ile DKONT grubu sıçanlar arasında anlamlı fark olmadığı ($p < 0.05$), DKONTA ve DKONT grupları arasında da anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). DDEPA grubu sıçanların DDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p = 0.016$), DKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p > 0.05$).

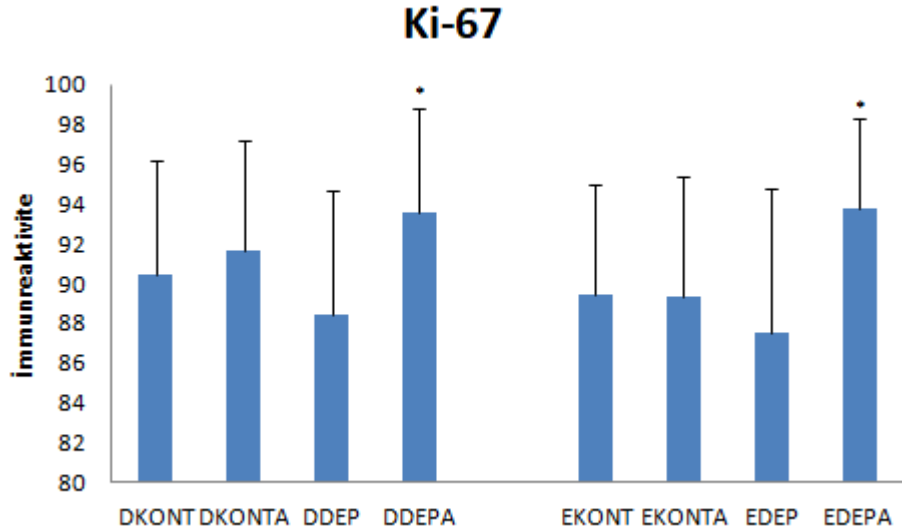
Erkek sıçanların Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlar ile EKONT grubu sıçanlar arasında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$), EKONTA ve EKONT grupları arasında da anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p = 0.006$), EKONT grubundan ise anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir ($p > 0.05$).

Nörogenezin değerlendirilmesi için yapılan Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyet ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,101$, $p=0,751$). Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri Tablo 14’te görülmektedir.

Tablo 14: Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri, ortalama $\pm$ STD

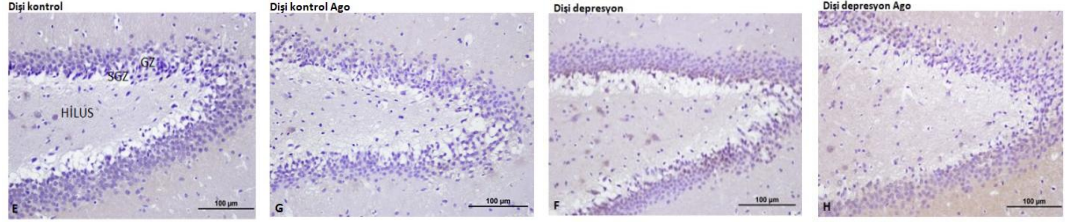
	DKONT	DKONTA	DDEP	DDEPA	EKONT	EKONTA	EDEP	EDEPA
Ortalama	90	92	88	94	89	89	88	94
STD	5,771	5,546	6,255	5,170	5,575	6,029	7,257	4,522
Sayı (n)	10	10	10	10	10	10	10	10

Bu bulgular, tedavi grubunda verilen agomelatinin depresyon grubuna göre nörogenezi arttırdığı gösterilmiş fakat kontrol grubu ile depresyon grubu arasında fark olmadığını göstermiştir. Erkek ve dişi sıçanların Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri Şekil 28’de görülmektedir.

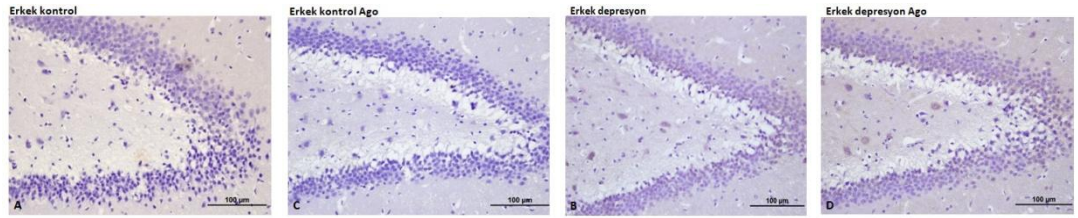


Şekil 28: Erkek ve dişi sıçanların Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu değerleri (ortalama $\pm$ STD)

Dişi ve erkek sıçanların hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Ki-67 immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi Şekil 29 ve Şekil 30’da görülmektedir. GZ: Granüler zon, SGZ: Subgranüler zon, Hilus



Şekil 29: Dişi sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Ki-67 immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi



Şekil 30: Erkek sıçan hipokampus dentat girus subgranüler tabakasının Ki-67 immünreaktivite yoğunluğunun immünohistokimya boyama metodu ile gösterilmesi

5. TARTIŞMA

Depresyon hastalığının genel popülasyonun yaklaşık %20'sini etkilemesi, yaşam kalitesini önemli derecede bozması ve Dünya Sağlık Örgütünün 2020 yılında stres ve kardiyovasküler sistemle ilişkili komplikasyonlarına bağlı olarak ölüme neden olan hastalılar arasında ikinci sırada olmasını öngörmesi sebebiyle güncelliğini koruyan çok önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (5, 22). Depresyon, monoaminler (noradrenalin, serotonin ve dopamin) hedef alınarak yoğun olarak tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Fakat bu şekilde yapılan tedavide oluşan yan etkilerin çok oluşu, antidepresan tedavi için birkaç hafta bekleme gibi dezavantajlarından ötürü monoamin sistemi dışındaki yöntemler araştırılmaya başlanmıştır. Melatonin sistemi, bu amaçla son yıllarda önemini arttırmıştır (4). Literatürde Agomelatinin oral biyoyararlanımının dişilerde erkeklere oranla 2 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Ayrıca genel biyoyararlanımın dişilerde daha fazla olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (3). Bu sebeplerle depresyonun neden olduğu kognitif fonksiyon değişiklikleri ve nörogeneze etkisi açısından hem literatürdeki bilgilere farklı testlerle katkı sağlamak hem de mevcut bilgileri güncellemek adına çalışmamızı gerçekleştirdik.

Literatürde yapılan birçok çalışmada haz yitiminin (anhedoni değerlendirilmesi için yapılan sükröz tercih testinde, depresyon modeli oluşturulan sıçanlarda kontrol gruplarına göre sükrözlu su tüketim yüzdesinin azaldığı bildirilmiştir (115-117). Bu çalışmada, DDEP ve EDEP grubu sıçanlarda, DKONT ve EKONT grubu sıçanlara oranla sükrözlu su tüketim yüzdesinin anlamlı ölçüde azaldığı; DDEPA ve EDEPA grubu sıçanlarda ise DKONT ve EKONT grubu sıçanlarla aynı seviyede olduğu gösterilmiştir. DEKONTA ve EKONTA grubu sıçanların sükrözlu su tüketim yüzdesinin ise DKONT ve EKONT grubu sıçanlarla aynı seviyede olduğu gösterilmiştir. DDEP ve EDEP grubu sıçanlar ile DDEPA ve EDEPA grubu sıçanlar arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgular bize depresyonun bozmuş

olduğu sükröz tercihini agomelatinin düzelttiğini; dişi ve erkek sıçanlar arasında bu düzeltmenin benzer oranlarda olduğunu göstermiştir.

Antidepresan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde zorlu yüzme testi sıklıkla kullanılmaktadır. Zorlu yüzme testi ile depresyon modeli oluşturulan sıçanlarda ilaçların antidepresan etkisinin kıyaslandığı çalışmada, depresyon grubu sıçanların yüzme sürelerinin kontrol grubuna göre az, hareketsizlik sürelerinin ise daha fazla olduğu gösterilmiştir (118). Bu çalışmada; tırmanma süreleri arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). 14. günde DDEP ve EDEP grubu sıçanların yüzme süreleri DDEPA ve EDEPA grubuna göre az, hareketsizlik süreleri ise daha fazla bulundu. Bu bulgular bize hayatta kalma sürelerini arttıracak olan yüzme ve hareket sürelerini agomelatinin arttırdığını göstermiştir.

Emosyonel durum ve lokomotor aktivitelerin değerlendirilmesi için yapılan açık alan testinde çizgi geçme, şahlanma, tımarlanma ve defekasyon sayıları değerlendirmeye alınmıştır. Yapılan çalışmalarda depresyon modeli oluşturulan sıçanlarda kat edilen mesafe (çizgi geçme) sayısının kontrol gruplarına göre daha az olduğu bildirilmiştir (115). Kontrol grubu sıçanlar daha fazla şahlanma ve daha fazla çizgi geçme (kat edilen mesafe) gösterdiği; depresyon modeli oluşturulan sıçanların ise daha fazla defekasyon yaptıkları ve daha fazla tımarlanma davranışı gösterdikleri bildirilmiştir. Depresyon ve anksiyete durumundaki sıçanların açık alan düzeneğinin merkezinde daha az vakit geçirdikleri bildirilmiştir (119). Bu çalışmada, DKONT ve EKONT grubu sıçanların DDEP ve EDEP grubu sıçanlara göre daha fazla şahlanma davranışı gösterdikleri, DDEPA ve EDEPA grubu sıçanlar ile DKONT ve EKONT grubu sıçanlar arasında ise fark olmadığı gösterilmiştir. Perifer ve merkezden çizgi geçme, tımarlanma ve defekasyon sayıları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Tüm parametreler değerlendirildiğinde cinsiyet açısından da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgular bize depresyonun bozmuş olduğu şahlanma davranışını agomelatinin düzelttiğini; dişi ve erkek sıçanlar arasında bu düzeltmenin benzer oranlarda olduğunu göstermiştir.

Antidepresan ilaçların etkilerini araştıran bir çalışmada yapılan Y-maze testi sonuçlarında depresyon grubu sıçanların hedef kadranda daha az vakit geçirdikleri; tedavi gruplarında ise hedef kadranda geçirilen sürenin kontrol grupları ile aynı seviyeye geldiği gösterilmiştir (120). Bu çalışmada; depresyon grubu erkek ve dişi

sıçanların hedef kadrana olan B kolunda kontrol grubu sıçanlara göre daha az vakit geçirdikleri; tedavi grubunda ise B kolunda geçirilen sürenin kontrol grubu ile aynı seviyede olduğu gösterildi. Dişi ve erkek cinsiyet arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Bu bulgular; depresyon nedeniyle bozulmuş olan kognitif fonksiyonların agomelatin tedavisi ile düzeldiğini göstermiştir.

Şartlı ve şartsız korkuyu değerlendirmek için yapılan yükseltilmiş T-maze ile kapalı koldan çıkış ve kapalı kola giriş süreleri değerlendirildi. Bu düzenekle anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu değerlendirmesi yapılabileceği gibi kognitif fonksiyonlar ve emosyonel değerlendirme yapılabilir (119). Literatürde ayak şoku stres modeli ile oluşturulan stres modelinde yükseltilmiş T-maze testinde, kapalı koldan çıkış sürelerinin kısaldığı, kapalı kola tekrar giriş sürelerinin uzadığı gösterilmiştir (121). Bu çalışmada; depresyon modeli oluşturulan dişi ve erkek sıçanların kapalı koldan çıkış sürelerinin (şartlı korku) kontrol grubuna göre azaldığı; kapalı kola giriş sürelerinin ise arttığı (şartsız korku) bulunmuştur. Bu parametreler açısından dişi ve erkek sıçanlar arasında fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Bu bulgular, depresyonun bozmuş olduğu kognitif fonksiyonları agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini göstermektedir.

Böbrek üstü bezinden salgılanan kortizol ile kortizolün salınımını kontrol eden ve hipofiz bezinde salgılanan ACTH'nın depresyon durumunda seviyelerinde yükselme olur. Stres durumuna ilk yanıt ACTH yükselerek verir ve kortizol seviyeleri yükselir (95). Kortizol ve ACTH seviyelerinin depresif hastalıklarda yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (122-125). Bu çalışmada dişi sıçanların kortizol ve ACTH seviyeleri arasında istatistiksel bir fark bulunamadı ($p<0,05$). Erkek sıçanlar için ölçülen kortizol değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EDEP grubu sıçanlarda EKONT grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde arttığı ($p=0,034$), EDEPA grubu sıçanların EDEP grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,024$) bulunmuştur. Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında dişi sıçanların tüm gruplarının kortizol değerlerinin erkeklere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur ($F=8,419$, $p=0,13$). Erkek sıçanlar için ölçülen ACTH değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde EKONT grubu sıçanların EDEPA grubu sıçanlar ile arasında anlamlı ölçüde fark olduğu ($p=0,023$), EDEP ve EDEPA grubu sıçanlar arasında ise anlamlı düzeyde fark olduğu bulunmuştur.

($p < 0,018$). Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında dişi sıçanların ACTH değerlerinin yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulundu ($F=9,742$, $p=0,007$). Bu bulgular; ACTH'nın erkeklerde; kortizolün dişi sıçanlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yüksek olan kortizol ve ACTH değerlerini verilen agomelatin molekülü erkek sıçanlarda düşürmesine rağmen dişi sıçanlarda belirgin bir fark görülememiştir. Bu farklı sonuçlar ölçüm yönteminden kaynaklanabileceği gibi çevresel faktörlerin cinsiyet açısından farklı kortizol ve ACTH yanıtları oluşturabileceğini de gösterebilir.

Depresyonun ağrı eşiğine olan etkisi incelendiğinde, literatürde depresyonun ağrı eşiğini düşürdüğü ve antidepresan ilaçlarla bu etkinin tersine döndürülmeye çalışıldığı bildirilmektedir (126). Ağrı eşiğini değerlendirirken sıcak plaka ve kuyruk çekme testleri en sık kullanılan testlerdir. Literatürde sıcak plakadan kaçış ve kuyruk çekme sürelerinin depresif hastalıklarda uzadığı bildirilmiştir (127). Bu çalışmada; depresyon modeli oluşturulan sıçanların ağrı eşiklerinin düştüğü ve uygulanan agomelatin ile bu etkinin tersine döndüğü, bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında farklı olmadığı bulunmuştur. Ağrı ve depresyon birlikteliğinin net olarak bilinmesine rağmen, bunun nedeni tam olarak bulunabilmiş değildir. Ağrının başka hastalıkların da önemli bir semptomu olması nedeniyle depresyon-ağrı açısından tam bir neden sonuç ilişkisi yapılamamaktadır. Ancak depresyonun limbik sistem üzerindeki ağrı yolları üzerinden etki göstererek ağrı eşiğini düşürdüğü tahmin edilmektedir. Bu sebeplerle depresyon-ağrı ilişkisini açıklayabilmek için daha fazla nörobiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır (126).

Doğum sonrası depresyon oluşturulan dişi sıçanlarda hipokampal nörogenez açısından yapılan çalışmada DCX eksprese eden hücrelerin yoğunluğunda azalma olduğu bildirilmiştir (128). Farelerle yapılan başka bir çalışmada 14 gün boyunca verilen melatonin reseptör antagonisti luzindole'ün dentat girus subgranüler zonunda nörogenezi azalttığı DCX immunohistokimyasal boyama ile gösterilmiştir (129). Bu çalışmada; dişi ve erkek sıçanlar ayrı olarak değerlendirildiğinde her iki cinsiyette de depresyon grubu sıçanların kontrol grubuna göre DCX immunreaktivite testi açısından daha az reaktivite gösterdiği ve her iki cinsiyette de agomelatin verilen grupta immunreaktivite testi açısından daha fazla reaktivite gösterdiği bulunmuştur. DCX

immunreaktivite testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyet ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,001$, $p=0,991$). Bu bulgular, depresyonun azaltmış olduğu nörojenezi, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında fark olmadığını göstermiştir.

Major depresyonlu insanlarda postmortem olarak yapılan bir çalışmada hipokampus dentat girus bölgesinde nestin immunreaktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (130). Sıçanlarda oluşturulan şizofreni modeli ile yapılan başka bir çalışmada aynı şekilde hipokampus dentat girus bölgesinde nestin immunreaktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (131). Bu çalışmada; dişi ve erkek sıçanlar ayrı olarak değerlendirildiğinde her iki cinsiyette de depresyon grubu sıçanların kontrol grubuna göre nestin immunreaktivite testi açısından daha az reaktivite gösterdiği ve her iki cinsiyette de agomelatin verilen grupta immunreaktivite testi açısından daha fazla reaktivite gösterdiği bulunmuştur. Nestin immunreaktivite testi sonuçları esas alınarak yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyet ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,060$, $p=0,807$). Bu bulgular, depresyonun azaltmış olduğu nörojenezi, agomelatinin kontrol grubu ile aynı seviyeye getirdiğini ve bu etkinin dişi ve erkek sıçanlar arasında fark olmadığını göstermiştir.

Depresyonla ilgili yapılan diğer bir çalışmada hipokampus dentat girus bölgesinde Ki-67 immunreaktivitesinde azalma gösterilmiştir (132). Fakat şizofreni ve depresyon ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada, şizofrenide dentat girus bölgesinde Ki-67 immunreaktivitesinde azalma gösterilirken depresyonda Ki-67 immunreaktivitesinde azalma gösterilememiştir (133). Bu çalışmada; depresyon grubu erkek ve dişi sıçanlar ile kontrol grubu sıçanlar arasında Ki-67 immunreaktivite açısından fark bulunamamıştır. Fakat agomelatin verilen tedavi grubu sıçanların Ki-67 immunreaktiviteleri depresyon grubu dişi ve erkek sıçanlardan fazla bulunmuştur. Cinsiyet ile gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($F=0,101$, $p=0,751$). Tedavi grubunda verilen agomelatinin depresyon grubuna göre nörojenezi arttırdığı gösterilmiş fakat kontrol grubu ile depresyon grubu arasında fark bulunamamıştır. Bu farklı bulgular literatürde de yer alan iki farklı bilgiye de dayanarak depresyonun süresi ve şiddeti ile ilgili olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar konuya aydınlık getirebilecektir.

6. SONUÇ

Bu çalışma sonuçlarına göre depresyonun bozduğu kognitif fonksiyonları ve azaltmış olduğu nörojenezi melatonin analogu agomeletin düzelttiği gösterilmiştir.

Depresyon hastalığı ile ilgili çalışmalar ne kadar çok olsa da dünya genelinde sıklığının %20 olması yolun daha başında olduğumuzu göstermektedir. Her ne kadar her geçen gün yeni bir depresyon ilacı çıkıp, diğer ilaçlardan üstünlüğü söylense de nedenini tam olarak çözemediğimiz depresyon hastalığının sıklığı giderek artmaktadır. Her hastalık için önemli olduğu gibi depresyon hastalığı için de önemli olan “biyolojik belirteç” bulunduğu takdirde bu hastalıkla savaşmak daha kolay olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Taycan O, Kutlu L, Çimen S, Aydın N. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde depresyon ve tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006;7(2):100-8.
2. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European journal of pharmacology*. 1978;47(4):379-91.
3. Rajendran PK, Kumar KM, Tejasree S, Aswini R. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.
4. Uzbay İT. Agomelatin: Genel Bilgiler, Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği. 2012.
5. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
6. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*. 1965;122(5):509-22.
7. Kopp C, Vogel E, Rettori M, Delagrang P, Misslin R. The effects of melatonin on the behavioural disturbances induced by chronic mild stress in C3H/He mice. *Behavioural pharmacology*. 1999;10(1):73-83.
8. Raghavendra V, Kaur G, Kulkarni SK. Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral

- benzodiazepine receptor modulation. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10(6):473-81.
9. Mandal A. What is Neurogenesis? 2017. Available from: <http://www.news-medical.net/health/What-is-Neurogenesis.aspx>.
 10. Whitman MC, Greer CA. Adult neurogenesis and the olfactory system. *Progress in neurobiology*. 2009;89(2):162-75.
 11. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, et al. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):435-43.
 12. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry*, Vols. 1-2: Williams & Wilkins Co; 1989. 1559-75 p.
 13. Cryan JF, Slattery DA. Animal models of mood disorders: recent developments. *Current opinion in psychiatry*. 2007;20(1):1-7.
 14. Eadie M. A pathology of the animal spirits—the clinical neurology of Thomas Willis (1621–1675) Part I—Background, and disorders of intrinsically normal animal spirits. *Journal of clinical neuroscience*. 2003;10(1):14-29.
 15. McLennan H, Curry L, Walker R. The chromatographic behaviour of the acetylcholine activity of brain extracts. *Biochemical Journal*. 1963;89(1):163.
 16. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 1967;113(504):1237-64.
 17. Chicz-Demet A, Reist C, Demet EM. Relationship between seasonal patterns of platelet serotonin uptake and 3 H-imipramine binding in depressed patients and normal controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1991;15(1):25-39.
 18. B. Kulaksızoğlu Pdr, Prof. Dr. Alp Üçok, Prof. Dr. İlhan Yargıç, Prof. Dr. Olcay Yazıcı. *Psikiyatri. İstanbul*2009. 122-3 p.
 19. Küey L. Birinci basamakta depresyon: tanıma, ele alma, yönlendirme. *Psikiyatri Dünyası*. 1998;2(1):5-12.

20. Güleç C. Affektif bozuklukların yaygınlığı ve bu konudaki tutumlar üzerine sağlık örgütlenişinin etkisini araştıran bir çalışma. Yayımlanmamış Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara. 1981.
21. Özdel L, Bostancı M, Özdel O, Oğuzhanoglu NK. Üniversite öğrencilerinde depresif belirtiler ve sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2002;3(3):155-61.
22. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2009;1(1).
23. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. Nature Publishing Group; 2007.
24. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. The American journal of psychiatry. 1992;149(4):443.
25. Goodwin FK, Bunney WE, editors. Depressions following reserpine: a reevaluation. Seminars in psychiatry; 1971: Grune & Stratton, Inc.
26. Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. Jama. 2008;299(8):901-13.
27. Gold MS, Pottash A, Extein I. Hypothyroidism and depression: evidence from complete thyroid function evaluation. Jama. 1981;245(19):1919-22.
28. Checkley SA, Slade AP, Shur E. Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. The British Journal of Psychiatry. 1981;138(1):51-5.
29. Maeda K, Kato Y, Ohgo S, Chihara K, Yoshimoto Y, Yamaguchi N, et al. Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotropin-releasing hormone in patients with depression. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1975;40(3):501-5.
30. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. Journal of Psychiatric Practice®. 2009;15(4):289-305.

31. A Quera Salva M, Hartley S, Barbot F, C Alvarez J, Lofaso F, Guilleminault C. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Current pharmaceutical design*. 2011;17(15):1459-70.
32. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological reviews*. 2003;55(2):325-95.
33. Wurtman RJ, Axelrod J, Phillips LS. Melatonin Synthesis in the pineal gland: control by light. *Science*. 1963;142(3595):1071-3.
34. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005;27(2):101-10.
35. Maldonado MD, Reiter RJ, Pérez-San-Gregorio MA. Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(5):391-400.
36. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar*. 2013;5(2).
37. Özgür BG. Sıçanlarda oluşturulan depresyon modelinde fluoksetin ve allopürinölün etkisinin değerlendirilmesi: Adnan Menderes Üniversitesi; 2014.
38. Çevik A, Volkan V. Depresyonun psikodinamik etiyojisi. *Depresyon Monografıları Serisi*. 1993;3:109-22.
39. Beck AT. Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *American psychologist*. 1991;46(4):368.
40. Beck AT. *Cognitive therapy of depression*: Guilford press; 1979.
41. Maier SF, Seligman ME. Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of experimental psychology: general*. 1976;105(1):3.
42. Hirschfeld R. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000.
43. Mete HE. Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*. 2008;11:3-18.

44. Clarke DM, Currie KC. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *The Medical Journal of Australia*. 2009;190(7):54-60.
45. Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. 2010.
46. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *Journal of the American Chemical Society*. 1958;80(10):2587-.
47. López-Muñoz F, Molina J, Rubio G, Alamo C. An historical view of the pineal gland and mental disorders. *Journal of clinical neuroscience*. 2011;18(8):1028-37.
48. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet*. 2011;378(9791):621-31.
49. Fanget F, Claustrat B, Dalery J, Brun J, Terra J-L, Marie-Cardine M, et al. Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*. 1989;25(4):499-501.
50. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2004;25(3):177-95.
51. Edison TA. Improvement in carbon-telephones. Google Patents; 1879.
52. Zetin M, Potkin S, Urbanchek M. Melatonin in depression. *Psychiatric Annals*. 1987;17(10):676-81.
53. Akın Ç, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2003;56(02).
54. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(10):2336-48.
55. Dominguez Rodriguez A, Abreu Gonzalez P, Sanchez Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *Journal of pineal research*. 2010;49(1):14-22.
56. Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *Journal of pineal research*. 2013;55(4):325-56.

57. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, Cutrera RA, Mautalen C. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *Journal of pineal research*. 2003;34(2):81-7.
58. Peres M, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira F, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004;63(4):757-.
59. Aubert C, Janiaud P, Lecalvez J. Effect of pinealectomy and melatonin on mammary tumor growth in Sprague-Dawley rats under different conditions of lighting. *Journal of neural transmission*. 1980;47(2):121-30.
60. Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry*. 1984;19(8):1215-28.
61. Tinant B, Declercq J-P, Poupaert J, Yous S, Lesieur D. N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl) ethyl] acetamide, a potent melatonin analog. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*. 1994;50(6):907-10.
62. Rao V, Prabhakar T, Naveen R, Ramakrishna S, Trinath G. Clinical and pharmacological review on novel melatonergic antidepressant: Agomelatine. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2010;1(2):446-50.
63. Ladurelle N, Gabriel C, Viggiano A, Mocaër E, Baulieu EE, Bianchi M. Agomelatine (S20098) modulates the expression of cytoskeletal microtubular proteins, synaptic markers and BDNF in the rat hippocampus, amygdala and PFC. *Psychopharmacology*. 2012;221(3):493-509.
64. Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, Calabrese F, Popoli M, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;12(8):574-87.
65. Millan M, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;306(3):954-64.

66. Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2007;10(5):575-8.
67. Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacological reviews*. 2006;58(1):115-34.
68. Norman TR. The effect of agomelatine on 5HT_{2C} receptors in humans: a clinically relevant mechanism? *Psychopharmacology*. 2012;221(1):177-8.
69. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(5):561-6.
70. Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: a novel antidepressant. *Innovations in clinical neuroscience*. 2011;8(11):10.
71. Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Annals of neurology*. 2002;52(2):135-43.
72. y Cajal SR. *Cajal's degeneration and regeneration of the nervous system: History of Neuroscience*; 1991.
73. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals. *Science*. 1962;135(3509):1127-8.
74. Kaptan Z, Üzümlü G. The Role of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Memory Function. *Turkish Journal Of Neurology*. 2016;22(4):149-55.
75. He J, Crews FT. Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2007;86(2):327-33.
76. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*. 2002;417(6884):39-44.

77. Zeppernick F, Ahmadi R, Campos B, Dictus C, Helmke BM, Becker N, et al. Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(1):123-9.
78. Kee N, Sivalingam S, Boonstra R, Wojtowicz J. The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis. *Journal of neuroscience methods*. 2002;115(1):97-105.
79. Mullen RJ, Buck CR, Smith AM. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development*. 1992;116(1):201-11.
80. Bettencourt M-C, Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi F, McLeod DG, Moul JW. Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1996;156(3):1064-8.
81. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Öberg K, Tabernero J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer*. 2007;14(2):221-32.
82. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British journal of cancer*. 2007;96(10):1504-13.
83. Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, van der Laak J, Berger F, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma—consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *Journal of hematopathology*. 2009;2(2):103-11.
84. Atkinson R, Atkinson R, Smith E, Bem D. NolenHoeksema. Hilgard's introduction to psychology, 13th edition y gy ([http://www amazon com/Hilgards-Introduction-Psychology](http://www.amazon.com/Hilgards-Introduction-Psychology)). 1996:227.
85. Westen D. *Psychology: Mind, brain, & culture*: John Wiley & Sons; 1996.
86. Halonen JS, Santrock JW. *Psychology: Contexts of behavior*: Brown & Benchmark Publishers; 1996.
87. Lachman SJ. Learning is a process: Toward an improved definition of learning. *The Journal of psychology*. 1997;131(5):477-80.

88. Tolman EC, Honzik CH. Introduction and removal of reward, and maze performance in rats. University of California publications in psychology. 1930.
89. Rice D, Barone Jr S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. Environmental health perspectives. 2000;108(Suppl 3):511.
90. Barrett KE. Ganong's review of medical physiology. McGraw-Hill Medical New York, NY; 2010. p. 283.
91. Pavlov IP, Anrep GVe. Conditioned reflexes: Courier Corporation; 2003.
92. Plotnik R, Kouyoumdjian H. Introduction to psychology: Cengage Learning; 2013.
93. McLeod S. BF Skinner: Operant conditioning. Retrieved September. 2007;9:2009.
94. İşgüzar AR. Sedatif olarak propofol ve midazolamın farelerde öğrenme ve bellek üzerine etkisi 2010.
95. Guyton. Tıbbi Fizyoloji. 12 ed 2013.
96. Uysal N, Ayfer D, Özbal S, Cetin F, İlkay A, Yalaz G, et al. Development of Spatial Memory During Adolescent Period in Rats. Journal of Neurological Sciences (Turkish). 2010;27(4):407-13.
97. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain research. 1971;34(1):171-5.
98. O'keefe J, Conway D. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. Experimental brain research. 1978;31(4):573-90.
99. Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. Science. 2002;297(5579):211-8.
100. Kesner RP. Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. Learning & memory. 2007;14(11):771-81.
101. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2005;8:123-34.
102. O'Neil MF, Moore NA. Animal models of depression: are there any? Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2003;18(4):239-54.

103. McKinney WT, Bunney WE. Animal model of depression: I. Review of evidence: Implications for research. *Archives of general psychiatry*. 1969;21(2):240-8.
104. Willner P. Animal models of depression: an overview. *Pharmacology & therapeutics*. 1990;45(3):425-55.
105. Mar A, Spreekmeester E, Rochford J. Antidepressants preferentially enhance habituation to novelty in the olfactory bulbectomized rat. *Psychopharmacology*. 2000;150(1):52-60.
106. Maier SF. Learned helplessness and animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1984;8(3):435-46.
107. Nestler EJ, Gould E, Manji H. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological Psychiatry*. 2002;52(6):503-28.
108. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*. 1997;134(4):319-29.
109. Kennett GA, Chaouloff F, Marcou M, Curzon G. Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain research*. 1986;382(2):416-21.
110. Griebel G, Blanchard DC, Agnes RS, Blanchard RJ. Differential modulation of antipredator defensive behavior in Swiss-Webster mice following acute or chronic administration of imipramine and fluoxetine. *Psychopharmacology*. 1995;120(1):57-66.
111. Suomi SJ. Early stress and adult emotional reactivity in rhesus monkeys. The childhood environment and adult disease. 1991:171-88.
112. Francis DD, Caldji C, Champagne F, Plotsky PM, Meaney MJ. The role of corticotropin-releasing factor–norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biological Psychiatry*. 1999;46(9):1153-66.
113. Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behavioural pharmacology*. 1997;8(6-7):523-32.

114. Detke MJ, Lucki I. Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural brain research*. 1995;73(1):43-6.
115. Wu H-m, Ge S-n, Dou L-m, Ling W, Chang C-w, Peng W, et al. Chronic Mild Stress Induces Memory Deficit With Asymmetrical Damages in The Hippocampus in Rats. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2014;31(4):659-71.
116. Jia M, Li C, Zheng Y, Ding X, Chen M, Ding J, et al. Leonurine Exerts Antidepressant-Like Effects in the Chronic Mild Stress-Induced Depression Model in Mice by Inhibiting Neuroinflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017:pyx062.
117. Cai X, Kallarackal AJ, Kvarta MD, Goluskin S, Gaylor K, Bailey AM, et al. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression. *Nature neuroscience*. 2013;16(4):464-72.
118. Özgür BG, Aksu H, Birincioğlu M, Dost T. Antidepressant-like effects of the xanthine oxidase enzyme inhibitor allopurinol in rats. A comparison with fluoxetine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2015;138:91-5.
119. Küçük A, Gölgeci A. Deney Hayvanlarında Anksiyete Modelleri ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi.
120. Yan T, Bosai He SW, Xu M, Yang H, Xiao F, Bi K, et al. Antidepressant-like effects and cognitive enhancement of Schisandra chinensis in chronic unpredictable mild stress mice and its related mechanism. *Scientific Reports*. 2017;7.
121. de Paula Soares V, Vicente MA, Biojone C, Zangrossi H, Guimarães FS, Joca SR. Distinct behavioral consequences of stress models of depression in the elevated T-maze. *Behavioural brain research*. 2011;225(2):590-5.
122. Szpunar MJ, Parry BL. A systematic review of cortisol, thyroid-stimulating hormone, and prolactin in peripartum women with major depression. *Archives of Women's Mental Health*. 2017:1-13.

123. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression: I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Archives of general psychiatry*. 1976;33(9):1039-44.
124. Linkowski P, Mendlewicz J, Leclercq R, Brasseur M, Hubain P, Golstein J, et al. The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;61(3):429-38.
125. Petrowski K, Wintermann G-B, Kirschbaum C, Bornstein SR. Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX–CRH test in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(8):1199-208.
126. Eker SS, Çetin Eker Ö, Kırılı S, Özkaya G, Baykal BE, Akkaya C. Ağrı ve depresyon arasındaki ilişkinin depresif belirtiler yönünden incelenmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2015;16(4).
127. MacQueen GM, Ramakrishnan K, Croll SD, Siuciak JA, Yu G, Young T, et al. Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression. *Behavioral neuroscience*. 2001;115(5):1145.
128. Gobinath AR, Workman JL, Chow C, Lieblich SE, Galea LA. Sex-dependent effects of maternal corticosterone and SSRI treatment on hippocampal neurogenesis across development. *Biology of sex differences*. 2017;8(1):20.
129. Ortiz-López L, Pérez-Beltran C, Ramírez-Rodríguez G. Chronic administration of a melatonin membrane receptor antagonist, luzindole, affects hippocampal neurogenesis without changes in hopelessness-like behavior in adult mice. *Neuropharmacology*. 2016;103:211-21.
130. Boldrini M, Hen R, Underwood MD, Rosoklija GB, Dwork AJ, Mann JJ, et al. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biological Psychiatry*. 2012;72(7):562-71.
131. Keilhoff G, Bernstein H-G, Becker A, Grecksch G, Wolf G. Increased neurogenesis in a rat ketamine model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2004;56(5):317-22.

132. Bettio LE, Neis VB, Pazini FL, Brocardo PS, Patten AR, Gil Mohapel J, et al. The antidepressant like effect of chronic guanosine treatment is associated with increased hippocampal neuronal differentiation. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(8):1006-15.
133. Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Molecular psychiatry*. 2006;11(5):514.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Umut Bakkaloğlu'na ait “Depresyon Modeli Oluşturulan Dişi ve Erkek Sıçanlarda Agomelatinin Kognitif Fonksiyonlara ve Nörogeneze Etkisi” adlı çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27.10.2017

Başkan

Prof.Dr.Sami AYDOĞAN

Fizyoloji AD Başkanı

(ERÜ Tıp Fak. Fizyoloji AD)

Üye

Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ

Tez Danışmanı

(ERÜ Tıp Fak. Fizyoloji AD)

Üye

Yrd.Doç.Dr.Derya Deniz ELALMIŞ

(ÖHÜ Tıp Fak. Fizyoloji AD)