

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

DENEYSEL DEPRESYON VE ANTİDEPRESAN TEDAVİNİN HİPOTALAMİK NÖROGENEZ
VE OREKSİJENİK PEPTİTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hatice SOLAK

Danışman
Prof. Dr. Selim KUTLU

KONYA-2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**DENEYSEL DEPRESYON VE ANTİDEPRESAN TEDAVİNİN HİPOTALAMİK
NÖROGENEZ VE OREKSİJENİK PEPTİTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Hatice SOLAK

Danışman

Prof. Dr. Selim KUTLU

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 181418005 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2021

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi **Hatice SOLAK**'ın “**Deneyisel Depresyon ve Antidepresan Tedavinin Hipotalamik Nörogenez ve Oreksijenik Peptitler Üzerine Etkisinin Araştırılması**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA/16.03.2021

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Selim KUTLU Necmettin Erbakan Üniversitesi/ Meram Tıp Fakültesi/Fizyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ethem GELİR Hacettepe Üniversitesi/ Tıp Fakültesi/ Fizyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Sinan CANPOLAT Fırat Üniversitesi/ Tıp Fakültesi/Fizyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ercan KURAR Necmettin Erbakan Üniversitesi/ Meram Tıp Fakültesi/Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ Necmettin Erbakan Üniversitesi/ Meram Tıp Fakültesi/Fizyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim

Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdür

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

16.03.2021

Hatice SOLAK



BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Deneysel Depresyon ve Antidepresan Tedavinin Hipotalamik Nörojeniz ve Oreksijenik Peptitler Üzerine Etkisinin Araştırılması

Öğrencinin Adı Soyadı: Hatice SOLAK

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı: 95 Sayfa

DENEYSEL DEPRESYON VE ANTİDEPRESAN TEDAVİNİN HİPOTALAMİK NÖROGENİZ VE OREKSİJENİK PEPTİTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	%	%	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı: Prof. Dr. Selim KUTLU

İmza:

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile büyük katkı sağlayan, tezimin hazırlanmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, çok iyi bir eğitimci ve araştırmacı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Selim Kutlu'ya;

Hayatımın her aşamasında yanımda olup bana güvenen, emek veren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, hayattaki duruşuyla örnek aldığım, etrafına ışık saçan değerli hocam Doç. Dr. Işık Solak Görmüş'e;

Desteğini her zaman hissettiğim, yaşadığım her türlü sıkıntıyı paylaşan ve moral kaynağı olan değerli dostum Araş. Gör. Dr. Raviye Özen Koca'ya;

Eğitimim süresince bana güzellikler sunan Fizyoloji Anabilim Dalının değerli hocaları Dr. Öğr. Üyesi Faik Özdengül'e ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Ayşe Özdemir'e;

Deneylerimin moleküler aşamasının gerçekleştirilmesine yardımcı olan, Sayın Prof. Dr. Ercan Kurar ve Arş. Gör. Dr. Canan Eroğlu'ya, tez çalışmasının istatistik kısmının hazırlanmasında destek olan Sayın Öğr. Gör. Sinan İyisoy'a, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü değerli hocam Prof. Dr. Kısmet Esra Nurullahoğlu Atalık'a ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına;

Hayatımın her anında yanımda olan eğitim hayatımda bana yön veren, çalışkanlığıyla örnek aldığım değerli amcam Prof. Dr. Hasan Solak'a, kıymetli yengem Tuncay Solak'a ve hep desteğini hissettiğim çalışkanlığı ve dürüstlüğü ile örnek aldığım değerli ağabeyim Prof. Dr. Niyazi Görmüş'e

Varlığıyla güven veren, her zaman yanımda olup bir an olsun desteğini esirgemeyen, hayattaki en büyük şansım fedakâr Annem ve Babama; sevincimde üzüntümde her an yanımda olan dünyanın en iyi kalpli kardeşleri, bitanecik kardeşim Zeynep Solak ve canım ağabeyim Emre Solak'a çok teşekkür ederim.

Tezimi 181418005 no'lu proje ile destekleyen N.E.Ü Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Hatice SOLAK

İÇİNDEKİLER

İç Kapak.....	i
Tez Onay Sayfası.....	ii
Tez Beyan Sayfası.....	iii
Benzerlik Raporu.....	iv
Teşekkür	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Listesi.....	viii
Şekiller Listesi.....	x
Tablolar Listesi.....	xi
Resimler Listesi.....	xiii
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Depresyon.....	4
2.2. Stres ve Depresyona Etkisi.....	7
2.3. Serotonin ve Depresyon İlişkisi.....	8
2.4. Depresyonun Tedavisi; Spesifik Serotonin Geri Alım İnhibitörleri.....	9
2.5. Hipotalamus ve Besin Alımının Düzenlenmesi.....	11
2.6. Nöroenez.....	12
2.6.1. Yetişkin Dönemde Nöroenez ve Nöroenez Bölgeleri.....	12
2.6.2. Hipotalamik Nöroenez.....	13
2.6.2.1. Hipotalamik Tanisitler.....	14
2.6.2.2. Tanisitler ve Glikoz Metabolizması.....	19
2.6.3. Nöroenez Markörleri.....	20
2.6.3.1. Glikoz Taşıyıcı 2 (GLUT2).....	20
2.6.3.2. Fibroblast Büyüme Faktörü 2 (FGF2).....	21
2.6.3.3. Proopiomelanokortin (POMC).....	22
2.6.3.4. Nöropeptid Y (NPY).....	22
2.6.3.5. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF).....	23
2.7. Deneysel Depresyon Modelleri.....	23
2.7.1. Öğrenilmiş Çaresizlik.....	23
2.7.2. Kuyruktan Asma.....	24
2.7.3. Zorunlu Yüzme Testi.....	24
2.7.4. Sosyal Stres Modeli.....	24

2.7.5. Kronik Hafif Stres Modeli.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Deney Hayvanları.....	26
3.2. Sertralinin Hazırlanması.....	27
3.3. İlaç Uygulamaları.....	27
3.4. Ağırlık Takibi.....	28
3.5. Kronik Hafif Stres Depresyon Modelinin Oluşturulması.....	28
3.6. Davranış Testleri.....	30
3.6.1. Açık Alan Testi (AAT).....	30
3.6.2. Zorunlu Yüzme Testi (ZYT).....	32
3.6.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YAT).....	33
3.7. Deneyin Sonlandırılması ve Dokuların Alınması.....	34
3.8. Gen Ekspresyon Analizleri.....	34
3.8.1. Doku Örneklerinden Total RNA İzolasyonu.....	34
3.8.2. Total RNA Örneklerinin Kalite Kontrolü.....	35
3.8.3. Total RNA Örneklerinin Gdna Kontaminasyonunun Temizlenmesi.....	35
3.8.4. Primer dizaynı.....	36
3.8.5. Reverse Transkriptaz (RT) reaksiyonu.....	37
3.8.6. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PZR).....	37
3.9. İstatistiksel Analizler.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Ağırlık Değişimi.....	40
4.2. Davranış Testleri.....	41
4.2.1. Açık Alan Testi (AAT) Bulguları.....	41
4.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YAT) Bulguları.....	53
4.2.3. Zorunlu Yüzme Testi (ZYT) Bulguları.....	54
4.2.4. Gen Ekspresyon Analiz Bulguları.....	62
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
7. KAYNAKLAR.....	82
8. ÖZGEÇMİŞ.....	88
9. EKLER.....	96
9.1. Etik Kurul Onayı.....	96

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

5-HT: Serotonin

AAT: Açık Alan Testi

AgRP: Agouti İlişkili Peptit

AM: Amigdala

ARC: Arkuat Nükleus

ACTH: Adrenokortikotropin Salgılatıcı Hormon

BDNF: Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CREB: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayan Protein

CRF: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

CUS: Kronik Öngörülemez Stres

DA: Dopamin

DAG: Diaçilgliserol

DMN: Dorsomediyal Nükleus

DG: Dentat Girus

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FGF2: Fibroblast Büyüme Faktörü 2

GLUT2: Glikoz Taşıyıcı 2

GR: Glikokortikoid Reseptörler

HPA: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IP3: İnositol 1,4,5-trisfosfat

KHS: Kronik Hafif Stres

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

NA: Noradrenalin

NAC: Nükleus Akumbens

NPH: Nöral Progenitör Hücreler

NPY: Nöropeptit Y

NTS: Nükleus Traktus Solitarius

PFK: Prefrontal Korteks

PIP2: Fosfatidilinositol 4,5-bifosfat

PKA: Protein Kinaz A

POMC: Proopiomelanokortin

PVN: Paraventriküler Nükleus

SF: Serum Fizyolojik

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörler

TCA: Trisiklik Antidepresanlar

VMN: Ventromediyal Nükleus

VTA: Ventral Tegmental Alan

YAT: Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

ZYT: Zorunlu Yüzme Testi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Deney Dizaynının Şematik Gösterimi.....	26
Şekil 3.2. Kronik Hafif Stres Modeli Deney Şeması.....	30



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 3.1. qPZR analizlerinde kullanılan genlerin primer dizileri.....	36
Tablo 4.1. Grupların ağırlık değişimleri (gr).....	40
Tablo 4.2. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların katettikleri mesafe parametreleri (cm).....	41
Tablo 4.3. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların katettikleri mesafe parametreleri (cm).....	42
Tablo 4.4. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların hız parametreleri (cm/sn).....	43
Tablo 4.5. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların hız parametreleri (cm/sn).....	44
Tablo 4.6. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların kenardan merkeze geçiş sayısı.....	45
Tablo 4.7. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların kenardan merkeze geçiş sayısı.....	46
Tablo 4.8. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların hareket yüzdesi.....	47
Tablo 4.9. Açık Alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların hareket yüzdesi...48	
Tablo 4.10. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların şahlanma sayıları.....	49
Tablo 4.11. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların şahlanma sayıları.....	50
Tablo 4.12. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların süslenme süreleri (sn).....	51
Tablo 4.13. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların süslenme süreleri (sn).....	52
Tablo 4.14. Yükseltilmiş artı labirentinde açık kolda geçirdiği zaman yüzdesi değerleri.....	53
Tablo 4.15. Zorunlu yüzme testinde 15. gün immobilité sürelerinin değerleri (sn)..54	
Tablo 4.16. Zorunlu yüzme testinde 15. gün yüzme sürelerinin değerleri (sn).....	55
Tablo 4.17. Zorunlu yüzme testinde 15. gün tırmanma sürelerinin değerleri (sn)...56	
Tablo 4.18. Zorunlu yüzme testinde 15. gün hareket yüzdesi değerleri.....	57

Tablo 4.19. Zorunlu yüzme testinde 30. gün immobilité sürelerinin değerleri (sn)..	58
Tablo 4.20. Zorunlu yüzme testinde 30. gün yüzme sürelerinin değerleri (sn).....	59
Tablo 4.21. Zorunlu yüzme testinde 30. gün tırmanma sürelerinin değerleri (sn)....	60
Tablo 4.22. Zorunlu yüzme testinde 30. gün hareket yüzdesi değerleri.....	61
Tablo 4.23. Hipotalamus dokusunda GLUT2 gen ekspresyon seviyesi.....	62
Tablo 4.24. Hipotalamus dokusunda FGF2 gen ekspresyon seviyesi.....	63
Tablo 4.25. Hipotalamus dokusunda FGFR1 gen ekspresyon seviyesi.....	64
Tablo 4.26. Hipotalamus dokusunda FGFR2 gen ekspresyon seviyesi.....	65
Tablo 4.27. Hipotalamus dokusunda IGF1R gen ekspresyon seviyesi.....	66
Tablo 4.28. Hipotalamus dokusunda BDNF gen ekspresyon seviyesi.....	67
Tablo 4.29. Hipotalamus dokusunda NeuN gen ekspresyon seviyesi.....	68
Tablo 4.30. Hipotalamus dokusunda POMC gen ekspresyon seviyesi.....	69
Tablo 4.31. Hipotalamus dokusunda NPY gen ekspresyon seviyesi.....	70

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. Memeli beyindeki serotonerjik sistem.....	9
Resim 2.2. Nörogenez bölgeleri.....	13
Resim 2.3. Yetişkin kemirgen beyindeki hipotalamik nörojenik nişin şematik gösterimi.....	14
Resim 2.4. Hipotalamik çekirdekler ve hipotalamik tanisitlerin görünümü.....	15
Resim 2.5. Yetişkin memeli beyinde nöral progenitörler olarak tanisitler.....	18
Resim 2.6. Tanisitler ve glikoz metabolizması.....	20
Resim 3.1. Deney hayvanlarına ozmotik mini pompa yerleştirme.....	28
Resim 3.2. Kronik hafif stres depresyon modelinin oluşturulmasında kullanılan stresörler.....	29
Resim 3.3. Ethovision yazılım programı ile ATT deneysel dizaynı.....	31
Resim 3.4. Açık alan testi deney düzeneği.....	31
Resim 3.5. Zorunlu yüzme testi deney düzeneği.....	32
Resim 3.6. Yükseltilmiş artı labirent testi deney düzeneği.....	33
Resim 3.7. Hipotalamus dokularına ait örnek total RNA jel elektroforezi.....	35
Resim 3.8. Çalışmada kullanılan genlere ait QRT-PZR ürünlerinin jel görüntüsü. m; 100 bç dna markörü.....	38
Resim 3.9. Çalışmada kullanılan genlere ait melting curve (MC) analiz eğrileri.....	38
Resim 4.1. Grupların ağırlık değişimleri.....	40
Resim 4.2. Açık alan testinde deneyin başlangıcında katettiği mesafe parametresi..	41
Resim 4.3. Kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların katettiği mesafe parametresi.....	42
Resim 4.4. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hız parametresi.....	43
Resim 4.5. Kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların hız parametresi.....	44
Resim 4.6. Açık alan testinde deneyin başlangıcında kenardan merkeze geçiş.....	45
Resim 4.7. Kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların kenardan merkeze geçiş sayıları.....	46

Resim 4.8. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların hareket yüzdesi.....	47
Resim 4.9. Kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların hareket yüzdesi.....	48
Resim 4.10. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların şahlanma sayısı.....	49
Resim 4.11. Kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların şahlanma sayısı.....	50
Resim 4.12. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların süslenme süresi.....	51
Resim 4.13. Kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların süslenme süresi.....	52
Resim 4.14. Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirdiği zaman yüzdesi.....	53
Resim 4.15. Zorunlu yüzme testinde 15. gün immobilité sürelerinin analizi.....	54
Resim 4.16. Zorunlu yüzme testinde 15. gün yüzme sürelerinin analizi.....	55
Resim 4.17. Zorunlu yüzme testinde 15. gün tırmanma sürelerinin analizi.....	56
Resim 4.18. Zorunlu yüzme testinde 15. gün hareket yüzdesi analizi.....	57
Resim 4.19. Zorunlu yüzme testinde 30. gün immobilité sürelerinin analizi	58
Resim 4.20. Zorunlu yüzme testinde 30. gün yüzme sürelerinin analizi.....	59
Resim 4.21. Zorunlu yüzme testinde 30. gün tırmanma sürelerinin analizi.....	60
Resim 4.22. Zorunlu yüzme testinde 30. gün hareket yüzdesi analizi.....	61
Resim 4.23. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında GLUT2 ekspresyon düzeyleri.....	62
Resim 4.24. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında FGF2 ekspresyon düzeyleri.....	63
Resim 4.25. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında FGFR1 ekspresyon düzeyleri.....	64
Resim 4.26. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında FGFR1 ekspresyon düzeyleri.....	65
Resim 4.27. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında IGF1R ekspresyon düzeyleri.....	66

Resim 4.28. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında BDNF ekspresyon düzeyleri.....	67
Resim 4.29. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında NeuN ekspresyon düzeyleri.....	68
Resim 4.30. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında POMC ekspresyon düzeyleri.....	69
Resim 4.31. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (D+S) gruplarına ait hipotalamus dokularında NPY ekspresyon düzeyleri.....	70



ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Deneysel Depresyon ve Antidepresan Tedavinin Hipotalamik Nörogenez ve Oreksijenik Peptitler Üzerine Etkisinin Araştırılması

Hatice SOLAK

Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi / Konya 2021

Depresyon, dünya popülasyonunun yaklaşık %15'ini etkileyen kronik, tekrarlayan ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. İnsanlardaki yaygın etkisine rağmen depresyon fizyopatolojisi hakkında bilinenler sınırlıdır. Depresyon nörogenezde azalma, dendritik atrofisinin artması gibi nöropatolojilerden sorumludur. Antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenez ve nörotrofik faktör ekspresyonunu artırmakta, stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini düzeltebilmektedir.

Bu bilgilere dayanarak kronik hafif stres (KHS) modeli oluşturulmuş sıçanlarda sertralinin depresyon üzerine etkisinin araştırılması ve depresyonun hipotalamustaki hücre proliferasyonu ve hipotalamik peptit düzeylerinin nasıl etkilendiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Etik Kurul izni alındıktan sonra 56 adet yetişkin erkek Wistar albino sıçan; 1) Kontrol (K), 2) Depresyon (D), 3) Depresyon+ Sertralin (DS) 4) Sertralin (S) gruplarına ayrılmıştır. D ve DS grubuna 15 gün boyunca çeşitli stresörler uygulanmıştır. Hayvanların depresyona girip girmediğini kontrol etmek için 15. gün açık alan testi (AAT) ve zorunlu yüzme testi (ZYT) yapılmıştır. Deneyin 16. günü subkutan olarak ozmotik minipompa yerleştirilmiş ve 15 gün süreyle sertralin (10 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Hayvanlarda sertralinin etkinliğini araştırmak amacıyla AAT, yükseltilmiş artı labirent testi (YAT) ve ZYT yapılmıştır. Deneyin sonunda hayvanlar dekapite edilerek hipotalamus dokuları alınmıştır. Tüm sıçanların hipotalamus dokusunda hipotalamik peptit gen ekspresyon seviyeleri kantitatif RT-PZR ile analiz edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde ANOVA kullanılarak yapılmıştır.

Deneyin başlangıcında ve deney sonundaki hayvan ağırlıkları karşılaştırıldığında D grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,01$). AAT'de hayvanların katettiği mesafe, hız ve hareket yüzdesi parametrelerinde gruplar arası karşılaştırıldığında S grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu ($p<0,01$), ($p<0,05$). YAT'de hayvanların açık kolda geçirdiği zaman yüzdesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). ZYT'de K ve D oluşturulmuş hayvanların yüzme, tırmanma ve immobil kalma süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$). D grubu diğer gruplara kıyasla en hareketsizken, DS ve S grubunda yüzme davranışında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Sıçanların hipotalamus dokusundaki gen ekspresyon analizlerinde GLUT2 ve NPY'de D grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). FGFR2 ve POMC'de D grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu ($p<0,05$). BDNF ve FGF2'de gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak; Sertralin tedavisinin, KHS tarafından indüklenen depresif benzeri davranışları ve anksiyojenik etkileri iyileştirdiği görülmüştür. Serotonin hipotalamusta hem nöral öncü hücrelerin oluşumunda hem de yeni üretilen nöronların hayatta kalması üzerinde genel olarak olumlu bir düzenleyici etkiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hipotalamustaki yeni oluşmuş nöronların besin alımıyla ilişkili NPY, POMC ve GLUT2 nöronlarını eksprese ettiği gözlenmiştir. Bu durum hipotalamik tanisitlerin enerji metabolizmasının kontrolünde kilit bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipotalamus, depresyon, sertralin, nörogenez, oreksijenik peptitler, sıçan

ABSTRACT
REPUBLIC OF TURKEY

NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation of Effect of Experimental Depression and Antidepressant Treatment on Hypothalamic Neurogenesis and Orexigenic Peptides

Hatice SOLAK

Department of Physiology

PhD Thesis / Konya 2021

Depression is a chronic, recurrent and life-threatening disease affecting approximately 15% of the world population. Depression is responsible for neuropathologies such as decreased neurogenesis and increased dendritic atrophy. Antidepressant treatments increase adult hippocampal neurogenesis and neurotrophic factor expression and correct the effect of stress on hippocampal atrophy.

Based on this information, it was aimed to investigate the effect of sertraline on depression in rats for whom a Chronic Mild Stress (CMS) model was created, and to determine how depression affected cell proliferation and hypothalamic peptide levels in the hypothalamus.

Following the approval of the Experimental Animal Ethics Committee, 56 adult male Wistar albino rats; Control, Depression (D), Depression + Sertraline (DS), Sertraline (S) were divided into groups. Various stressors were applied to the D and DS group for 15 days. On the 15th day, open field test (OF) and forced swimming test (FST) were conducted to check whether the animals were depressed. On the 16th day of the experimental study, an osmotic minipump was placed subcutaneously and sertraline (10 mg /kg /day) was administered for 15 days. OF, elevated plus maze test (EPM) and FST were performed to investigate the effectiveness of sertraline in animals. At the end of the experiment, the animals were decapitated and the hypothalamus tissues were removed. Hypothalamic peptide gene expression levels in the hypothalamus tissue of all rats were analyzed by quantitative RT-PZR. Statistical evaluations were made using ANOVA.

In the OF, a statistically significant increase was found in the S group when compared between the groups in the parameters of distance moved, velocity and percentage of movement of the animals ($p<0.01$), ($p<0.05$). The percentage of time the animals spent in the open arm in the elevated plus maze test was statistically significant between the groups ($p<0.01$). In FST, a statistically significant difference was found when the swimming, climbing and immobility times of the animals with control and depression were compared between the groups ($p<0.0001$). In gene expression analyzes in the hypothalamus tissue of rats, a statistically significant decrease was observed in GLUT2 and NPY in group D compared to other groups ($p <0.05$). A statistically significant increase was found in FGFR2 and POMC in group D compared to other groups ($p <0.05$).

As a result; Sertraline therapy has been shown to improve depressive-like behaviors and anxiogenic effects induced by CMS. It has been concluded that serotonin has an overall positive regulatory effect on both the formation of neural precursor cells and the survival of newly formed neurons in the hypothalamus. It has been observed that newly formed neurons in the hypothalamus express NPY, POMC and GLUT2 neurons associated with food intake. This suggests that hypothalamic tanycytes may play a key role in controlling energy metabolism.

Key words: Hypothalamus, depression, sertraline, neurogenesis, orexigenic peptides, rat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon, dünya çapında 264 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir zihinsel bozukluktur. Kalıcı üzüntü, ödüllendirici veya eğlenceli aktivitelere ilgi ve zevk eksikliği ile karakterizedir. Uykuyu ve iştahı bozabileceği gibi (Schweizer ve ark. 2009), yorgunluk ve yetersiz konsantrasyona da neden olur. Depresyon, uzun sürmesi veya tekrarlayıcı olmasının yanı sıra bireyin günlük işlevlerini ve ödüllendirici bir hayat yaşama becerisini önemli ölçüde etkileyebilir (Dünya Sağlık Örgütü, 2020).

Depresyonun nedenleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır, ancak hastalığın gelişmesinde ve seyrinde bir dizi psikolojik, çevresel ve biyolojik faktörün rol oynadığı bilinmektedir (Remus 2015). Semptomlardan bazılarının varlığı operasyonel olarak tanımlanabilir (örneğin, iştahsızlık ve kilo kaybı, uyku bozuklukları, bilişsel ve psikomotor değişiklikler) ve bu nedenle laboratuvar hayvanlarında değerlendirilebilir (Schweizer ve ark. 2009).

Sıçanlarda, kronik hafif stres (KHS) prosedürlerinin uygulanması sonucunda insan depresyonundakine benzeyen çeşitli davranışsal, nörokimyasal, nöroendokrin ve nöroimmün değişikliklerin olduğu gözlenmiştir (Schweizer ve ark. 2009). Bu nedenle Willner ve arkadaşları tarafından geliştirilen KHS modeli, bir hayvan depresyon modeli için istenen çeşitli geçerlilik kriterlerini büyük ölçüde sağlamaktadır (Willner 1997; Schweizer ve ark. 2009).

KHS'ye maruz kalma, sıçanların zorunlu yüzme testinde (ZYT) hareketsizlik sürelerini artırır. Bu etkilerin kronik antidepresan tedavi ile geri döndürülmesi KHS modelini depresyonun en geçerli modeli yapmaktadır (Valvassori ve ark. 2013). KHS ile oluşturulan depresyon bulguları trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi tipik antidepresanlar ile geri döndürülebilir (Yan ve ark. 2010).

Beyin sapındaki rafe çekirdeklerinden sentezlenen serotonin, merkezi sinir sisteminde (MSS) en yaygın olarak bulunan nörotransmitterlerden biridir. Bu nedenle serotonerjik nörotransmisyonun farklı beyin bölgelerini etkileyeceği açıktır. SSRI'lar klinikte yaygın ve etkin bir şekilde kullanılan bir antidepresan grubudur (Kempermann ve Kronenberg 2003).

Sürekli stres durumları hipokampal nörogenezde ve hipokampus hacminde azalmaya neden olur. Bazı araştırma bulguları, erişkinlerdeki hipokampal nörogenezin hipotalamo-hipofizer ekseninde (HPA) etkilendiğini, hipokampal hacim, morfoloji ve nörogenezde stresin neden olduğu azalmalara glukokortikoid aracılı mekanizmaların etkili olduğunu göstermektedir (Kotan 2009). Antidepresan ilaçlar erişkin hipokampal nörogenezi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu artırmakta, stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini düzeltebilmektedir. Antidepresanların hipokampusta beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) aktive ettikleri ve bunun hipokampusu yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyaranlardan koruduğu saptanmıştır (Kotan 2009).

Nörogenez, en fazla doğum öncesi dönemde aktif olan, erişkinlikte yaşla birlikte azalan miktarda da olsa yaşam boyunca beyinde nöral kök hücrelerden veya progenitor hücrelerden yeni nöronların üretilmesi sürecidir. Nöral kök hücre ve progenitor hücreler nöral öncül hücreler olarak adlandırılır. Erişkin beyinde iki nörojenik niş bölgesi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi lateral ventrikülün subventriküler zonu (SVZ), ikincisi hipokampusun subgranular zonunda (SGZ) yer alır. Son zamanlarda besin alımı ve enerji dengesi için periferik sinyalleri düzenleyen hipotalamusda da nörogenezin yetişkinlik döneminde devam ettiği gösterilmiştir (Recabal ve ark. 2017).

Hipotalamusun nöral prekürsör hücrelerine tanisit adı verilir (Evans ve ark. 2002; Cheng, 2013). Hipotalamik tanisitler üçüncü ventrikülü kaplayan özel endodermal gliyal hücrelerdir. Tanisitler kendini yenileyebilir ve doğum sonrası yeni nöronların oluşumunu sağlarlar (Chaker ve ark. 2015). Tanisitler lokalizasyon ve gen ekspresyon farklılıklarına göre 4 gruba ayrılır; $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ ve $\beta 2$. $\alpha 2$ ve $\beta 1$ tanisitler 3. ventrikülün lateral duvarında bulunur. Anoreksijenik ve oreksijenik nöronlarla ilişkilidir. $\beta 2$ tanisitler ise 3. ventrikülün tabanını kaplar ve beyin omurilik sıvısı – mediyan eminens bariyeri ile temas halindedir (Recabal ve ark. 2017).

Yetişkin hipotalamusundaki yeni oluşmuş nöronlar hipotalamik nöral devrelerin tipik bir fenotipini gösterir ve besin alımıyla ilişkili nöropeptit Y (NPY) ve proopiomelanokortin (POMC) nöronlarını eksprese ederler (Recabal ve ark. 2017).

ZYT’de analiz edilen yüzme davranışı serotonin sistemi ile ilişkilidir. Spesifik serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu antidepresanlar yüzme davranışında artışa neden olurlar. Ayrıca KHS’de ZYT’deki depresyon benzeri davranışlar hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste morfolojik ve/veya nörokimyasal değişimler sonucu da ortaya çıkabilir. Depresyon nöropatogenezinde hücre kayıpları, nörogenezde azalma, dendritik atrofinin artması gibi durumlar etkili olmaktadır (Gregus ve ark 2005).

Depresyon fizyopatolojisinin ortaya çıkarılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için farklı çalışmalar yapılmıştır. Hayvan çalışmalarında, kronik strese maruz kalmanın hipokampal nörogenezi azalttığına ve SSRI grubu bir antidepresan olan sertralinin erişkin hipokampal nörogenezi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu artırdığına, stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini düzelttiğine dair bilgiler vardır. Fakat stresin ve besin alımının düzenlenmesinde ana merkez olan hipotalamusta meydana gelen nörogenez üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Projemizde, kronik strese maruz kalmanın neden olduğu depresyonun hipotalamustaki oreksijenik/anoreksijenik peptit gen ifade düzeylerini besin alımının azalması yönünde değiştireceği, sertralin uygulanmasının ise bu dengeyi oreksijenik yöne geri döndüreceği ve ayrıca nörogenez belirteçlerini de artıracığı hipotez olarak kurgulanmıştır.

Bu çalışmada depresif sıçanlarda, hipotalamustaki nörogenez ve besin alımıyla ilişkili bazı moleküllerin ifade düzeyleri üzerinde bir SSRI grubu antidepresan olan sertralinin olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla deneysel KHS modeli oluşturulmuş ve sertralin uygulanmış yetişkin erkek sıçanlarda depresyonla ilgili davranış bulgularının değerlendirilmesi, hipotalamustaki nörogenez sürecinde rol oynayan bazı biyobelirteç düzeylerinin ve oreksijenik ve anoreksijenik özellikteki bazı moleküllerin gen ifade seviyelerinin analiz edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

Depresyon yaşam kalitesini etkileyen en önemli nöropsikiyatrik hastalıklardan biridir. Depresyon duygu, düşünce, uyku, yemek yeme veya çalışma gibi günlük aktiviteleri olumsuz etkileyen duygudurum bozukluğudur. Aynı zamanda "klinik depresyon" veya "depresif bozukluk" olarak da adlandırılmaktadır (Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü, 2016).

Jarvis'in 1855 yılında dolaylı olarak deliliğin ve mental geriliğin yaygınlığını araştırarak tarihteki depresyonla ilişkili ilk epidemiyolojik araştırmayı yaptığı aktarılmaktadır. 20. yüzyılın başında yapılan epidemiyolojik araştırmalar hastane ve tedavi kayıtlarına dayanmaktadır. Bu çalışmaların bir bölümünde ruhsal bozuklukların psikolojik ve sosyal nedenleri ele alınmıştır. Diğerlerinde ise daha çok genetik etkenler, tanı, izlem, ruh sağlığı ile ilgili istatistikler ve çeşitli tedavi süreçleri üzerine odaklanılmış ve bu çalışmalar sonuçta "Birinci Kuşak Araştırmalar" olarak adlandırılmıştır (Kaya 2007).

1968'de monoaminlerin keşfiyle depresyon ve monoaminler arasında bir bağlantı kuran hipotez ileri sürülmüştür. 20. yy ortalarından itibaren nörofizyolojik çalışmalar depresyon hakkında daha çok bilgi sağlamıştır (Schilkraut 1965).

1990'dan 2006'ya kadar yapılan araştırmalar DSM (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) tanı ölçütleri kullanarak yapılan araştırmalar yer almaktadır (Kaya 2007). DSM tanı ölçütlerine göre depresyon; kişinin işlev bozukluğu ve disforik ruh hali, keyif kaybı, intihar düşünceleri veya eylemleri, ajite veya yavaş hareketler, suçlu veya kendini aşağılayıcı duygular, yorgunluk ve uyku bozukluğu septomlarından beş veya daha fazlasını iki veya daha fazla hafta davranış olarak göstermesidir (Shi ve ark. 2011).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre son yıllarda ruhsal bozukluklar hızla artış göstermektedir.

Depresyon, nüfusun %12-17'sini etkilediği tahmin edilen yıkıcı bir hastalıktır (Malberg ve ark. 2000). Majör depresyon, genel popülasyonun yaşamının %20'sini

etkileyen, tekrarlayan ve kronik hayatı tehdit eden prevalansı en yüksek psikiyatrik bozukluktur (David ve ark. 2009; Mahara ve ark. 2014).

İlaç ve psikoterapötik tedavilerin mevcudiyetine rağmen, hastalığın tekrarlama periyotları yaygın bir durumdur. Depresyon hastalarının hemen hemen %50'si intihar düşüncesi gösterir ve yaklaşık %10'u intihar davranışını gerçekleştirir (Shi ve ark. 2011).

Depresyon sosyal, psikolojik ve biyolojik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin yer aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Çocukluk çağı sıkıntıları, kayıp ve işsizlik gibi yaşam olayları, depresyonun gelişimine neden olur ve onu katalize edebilir (Dünya Sağlık Örgütü, 2020).

Değişen bilişsel düşünce kalıpları, kişilik özellikleri ve sosyal destek eksikliği gibi psikolojik faktörler depresyon ile ilişkilidir. Örneğin, depresyonlu bireyler daha fazla olumsuz öz değerlendirme, olumsuz anıları daha güçlü hatırlama ve işlevsiz tutumlara sahiptir. (Remus 2015)

Duygudurum değişimi aşağıdaki belirtiler ile tanımlanır: Depresif epizodun semptomları, bunlardan en az beşinin teşhis kriterlerini karşılaması ve en az iki hafta sürmesi gerekir (DSM-V; Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013; Mahara ve ark. 2014).

1. Neredeyse her gün, günün çoğunda depresif ruh hali
2. Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde zevk veya aktivitelere ilgi duymama (anhedoni).
3. Neredeyse her gün değersizlik veya mantıksız suçluluk duyguları.
4. Neredeyse her gün uyku bozukluğu (uykusuzluk veya aşırı uyuma).
5. Her gün değişen kilo veya iştahta dalgalanmalar.
6. Her gün psikomotor ajitasyon veya gerilik.
7. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji kaybının olması.
8. Neredeyse her gün düşünme ya da belirli bir konu üzerine konsantre olma becerisinde azalma.
9. Tekrarlayan ölüm düşünceleri veya intihar düşüncesi.

Depresyonun etiyolojisi hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Teoriler, kapsam ve perspektif açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin, depresyonun sosyal çevreye evrimsel bir adaptasyon olduğu veya zararlı sosyal çevrenin bir sonucu olduğu rapor edilmiştir. Diğer psikososyal teoriler, içe dönüklük ve karamsarlık gibi belirli kişilik faktörlerinin depresyona yatkınlık oluşturabileceğini öne sürmektedir (Mahara ve ark. 2014).

Bazı teoriler depresyonun monoamin nörotransmitter sistemleri, nöroendokrin sistem, nörotrofik faktörler, nöroenez sistemi ve epigenetik modifikasyonlarda bulunan karmaşık sinyalleşme ağlarındaki değişikliklerden kaynaklandığını ileri sürmektedir (Wang ve ark. 2017).

Ayrıca duyarlı genler ile stres ortamının etkileşimi de bu bozukluğun etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Ohadi ve ark. 2012). Genetik faktörlerin de depresyon patogenezinde önemli bir katkısı vardır (Shi ve ark. 2011).

Depresyonun biyolojik temelleri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalıktan sorumlu mekanizmaları açıklamak için birkaç hipotez önerilmiştir. En eski ve hala en yaygın olan teori, monoamin hipotezidir. Bu hipotez, depresif hastalarda özellikle zevk veya aktivitelere ilgi duymamada norepinefrin ve serotonin gibi monoamin nörotransmitterlerin önemli ölçüde değiştiğini ileri sürmektedir (Remus 2015).

Beyindeki serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) eksikliğinin depresyonun semptomlarına neden olduğu bilinmektedir. Depresif epizotlarda karamsarlık, çaresizlik hissi, anhedoni, uyku bozukluğu ve anksiyete gibi değişiklikler NA ve 5-HT etkisindeki azalmaya bağlıdır. Kullanılan antidepresanlar beyin bölgelerinde monoaminerjik etkiyi artırmaya yöneliktir (Thakare ve ark. 2016).

Depresyon diyabet, kanser, kalp hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi diğer hastalıklarla birlikte de ortaya çıkabilir. Aynı zamanda bu koşulları daha da kötüleştirebilir. Bazen bu hastalıklar için kullanılan ilaçlar, depresyon semptomlarına yol açan yan etkilere neden olabilir (Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü 2016).

Terapötiklerin geliştirilmesindeki ilerlemelere rağmen, mevcut tedavi seçenekleri optimal etkinliğe ulaşmamıştır (Mahara ve ark. 2014).

2.2. Stres ve Depresyona Etkisi

Stresin depresyon etiolojisinde en önemli etken olduğuna inanılmaktadır (Jacobs 2002). Stresli yaşam olaylarına kronik olarak maruz kalma, majör depresyon için bir risk faktörüdür (Bambico ve ark. 2009).

Çevresel etkenler ve stres faktörleri, özellikle strese fizyolojik yanıtı etkileyen genetik polimorfizmlerle birlikte aşırı glukokortikoid salgılamasına veya HPA eksen düzensizliğine neden olarak biyolojik sistemleri etkileyebilir. Depresif semptomların yanı sıra limbik sistem ve kortikal beyin alanlarında değişikliklere de yol açabilir (Mahara ve ark. 2014).

Kemirgenlerde, kronik öngörülemeyen stresin veya KHS'nin, davranışsal umutsuzluğu ve bilişsel bozukluğu artırdığı bulunmuştur. Bu etkilere muhtemelen HPA hiperaktivitesi ve kortikosteron salgısının artması aracılık etmektedir (Bambico ve ark. 2009).

Stresli koşullar altında hipotalamus, kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) sekresyonunu düzenleyerek psikososyal strese verilen tepkide önemli bir rol oynar. Hipotalamusun paraventriküler nükleusu (PVN), ön hipofiz tarafından adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salgılamasını uyaran CRF'yi salgılar. ACTH daha sonra adrenal bezler tarafından glukokortikoid salgılamasını uyarır. Glukokortikoidlerin vücutta geniş kapsamlı metabolik etkileri vardır (Dranovsky ve Hen 2006).

Merkezi ve periferik yollar arasında bir kavşak olan HPA ekseninin de duygudurum bozukluklarının patogeneğinde anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir. Kemirgenlerde eksojen kortikosteron, davranış, nörokimya ve beyin morfolojisinde anksiyete / depresyon benzeri değişiklikleri indüklemek için kullanılmıştır (David ve ark. 2009; Willner 2017).

Son çalışmalar, psikososyal stresin, HPA ekseninin aktivasyonu ve glukokortikoid reseptörünün (GR) uyarılması yoluyla nörojenezi azalttığını göstermektedir (Dranovsky ve Hen 2006).

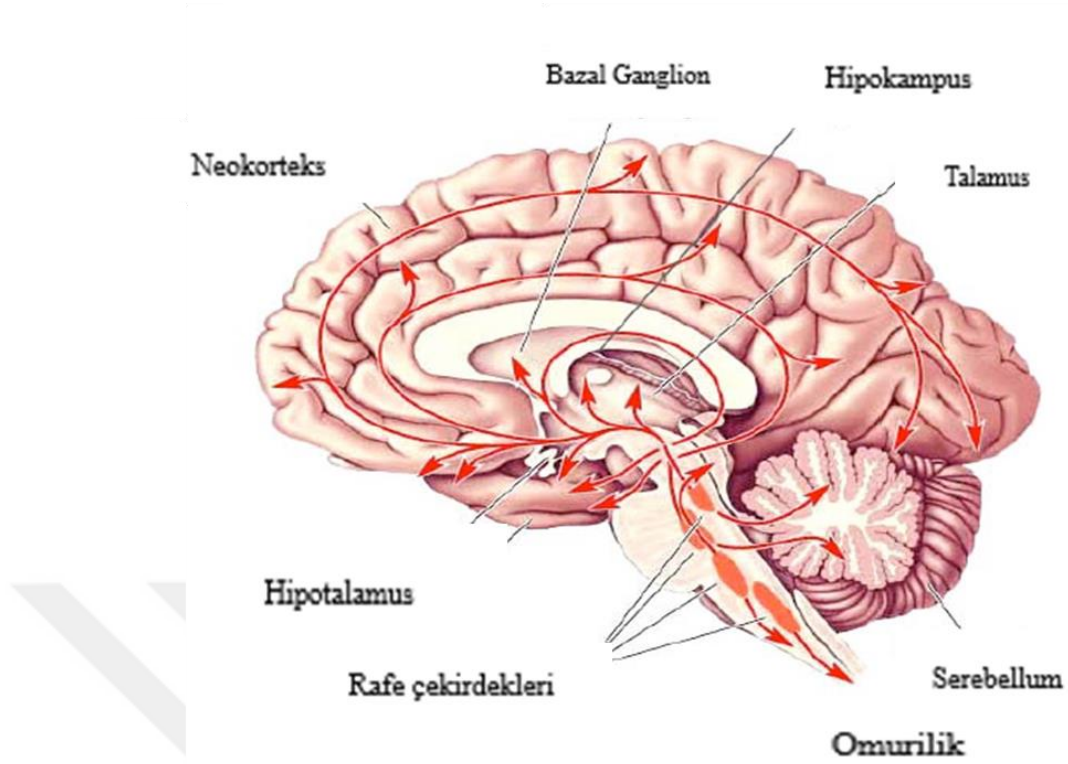
2.3. Serotonin ve Depresyon İlişkisi

Serotonin, MSS'de duygudurumun düzenlenmesi, sirkadiyen ritim (uyku-uyanıklık) veya biliş dâhil olmak üzere birçok fizyolojik süreçte rol oynayan bir nörotransmitterdir (Žmudzka ve ark. 2018). Serotonin MSS'de nörojenik bir etki yaparak nöronal ve sinaptik plastisitede önemli bir rol oynar (Jacobs 2002).

Serotonin özellikle erken yaşamda nöroplastisiteyi modüle ettiği rapor edilmiştir. Serotonin astrogliya hücrelerin olgunlaşmasını katalizler ve nöronların göçünü etkiler. Sinaptik plastisite öğrenme ve hafızada iyi bilinen bir anahtar mekanizmadır (Kraus ve ark. 2017).

Serotonerjik sistemlerdeki işlev bozuklukları, majör depresyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (Lewicka ve Nichols 2009; Gray ve ark. 2013).

Üç ana antidepresan sınıfı, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve SSRI, serotoninin sinaptik klirensini veya metabolizmasını inhibe eder (Gray ve ark. 2013). Çeşitli prelinik ve klinik çalışmalar, trisiklik antidepresanlar, SSRI, monoamin oksidaz inhibitörleri, 5-HT öncülleri, elektrokonvülsif tedavi ve lityum ile kronik tedavinin serotonerjik aktiviteyi artırabildiğini göstermiştir (Lewicka ve Nichols 2009).



Resim 2.1. Memeli beynindeki serotonerjik sistem. Serotonerjik nöronlar esas olarak dorsal ve medyan rafe çekirdeklerinde bulunur. Serotonerjik lifler olfaktör bulbus, striatum ve neokortekste mediyal ön beyin demeti boyunca uzanır ve limbik sistemde ve omurilikte sonlanır (Klempin 2008'ten değiştirilerek alınmıştır).

2.4. Depresyonun Tedavisi; Spesifik Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

SSRI'lar, depresyon ve çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisi için en sık reçete edilen ilaçlardır. SSRI'lar serotonin geri alımını inhibe ederek etkisini gösterir (Gray ve ark. 2013).

Memeli beyinde 5-HT_{1A} reseptörleri, otoreseptör ve heteroreseptör olarak bulunur. Otoresseptörler, rafe çekirdeklerindeki serotonin nöronlarının soma ve dendritlerinde bulunur ve bunların aktivasyonu, nöronal deşarjları engeller ve serotonin salınımını azaltır. 5-HT_{1A} otoreseptörleri, adenil siklazı kısmen inhibe eder. G protein aracılığıyla potasyum kanallarını aktive ederek nöronal hiperpolarizasyon oluşturur, nöronal uyarılabilirliği inhibe eder ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe ederek intraselüler kalsiyum miktarını azaltır (Żmudzka ve ark. 2018).

5-HT_{1A} reseptörü, rafe çekirdeklerindeki serotonin nöronları yanı sıra, beyin büyük bölümünde hedef nöronlarda da bulunur. Sinyalleşme mekanizmalarında

bölgesel farklılıklar vardır. Bu farklılıklar genellikle adenilat siklaz inhibisyonu, potasyum kanallarının açılması ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile ilişkili Gi ve Go proteinlerine bağlıdır (Lanfume ve Hamon 2004).

5-HT_{1A} otoreseptörleri depresyon benzeri davranışların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. 5-HT_{1A} otoreseptör seviyesi daha yüksek olan farelerde davranışsal çaresizliğin yüksek olduğu öne sürülmektedir. Birçok deneysel modelde, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin duyarsızlaştırılmasının, antidepresan etkinin başlamasını hızlandırabildiği ve / veya artırabildiği gösterilmiştir (Żmudzka ve ark. 2018).

Hayvan çalışmalarında, SSRI tedavisinin başlangıcında serotonerjik nöronların ateşleme hızının azaldığı ve daha sonra otoreseptör duyarsızlaştırmanın zaman sürecine karşılık gelecek şekilde haftalar içinde yavaşça düzeldiği gözlemlenmiştir (Gray ve ark. 2013).

Depresyonun tedavisi, psikanaliz ve elektrokonvülsif terapiden antidepresanlar gibi modern ilaçlara kadar değişmiştir. Depresyonu başarılı bir şekilde tedavi eden ilk ilaçlar MAOI'lerdir. İlk MAOI olan iproniyazit aslında tüberkülozu tedavi etmek için geliştirilmişken, 1950'lerin başında ruh halini yükselttiği ve hasta aktivitesini uyardığı bulunmuştur. MAOI'ler, monoaminlerin oksidasyonunu inhibe eder ve beyinde 5-HT, NA ve DA hücre dışı seviyelerinde artışa neden olurlar. 1950'lerde geliştirilen trisiklik antidepresanların da, esas olarak 5-HT ve NA geri alımını bloke ederek monoamin düzeylerini artırdığı bulunmuştur. SSRI'ların kronik tedavisiyle 5-HT'nin presinaptik uca geri alımı inhibe olur ve beyinde 5-HT seviyeleri artar (Yohn ve ark. 2017).

Antidepresanlar stresin nörotoksik etkilerini tersine çevirir. Antidepresanların etkisi 5-HT ve NA geri alımını bloke ederek monoaminlerjik sinapslarda iletimi artırmaktır. Antidepresanlar 5-HT_{1A} / 5-HT_{2B} ve noradrenerjik reseptörler, hücre içi ikinci habercileri ve protein kinazları etkiler. Bu durum hipokampusta prefrontal korteksde (PFK) nörojenezi uyaran artmış CREB ekspresyonuna yol açar, hipokampusta ve PFK'da hasarlı projeksiyonların onarımı ve ön beyindeki bilgi işlemenin yeniden dengelenmesi sağlanır (Willner 2017). Kronik tedaviden sonra, antidepresanlar nükleus akkumbensteki mezolimbik DA sisteminde D₂ reseptörlerinin ekspresyonunu ve fonksiyonel duyarlılığını artırır.

Özet olarak antidepresan ilaçlar; hipokampus ve PFK'da 5-HT ve / veya NA geri alımının engellerler. 5-HT ve/veya NA'nın sinaptik konsantrasyonlarının artışıyla 5-HT_{1A} ve/veya adrenerjik reseptörlerin uyarımı artar. Hücre içi ikinci haberci üretimi artar. Protein kinazların indüksiyonuyla beraber CREB ve nörotrofinlerin ekspresyonu artar. Hipokampusta nörogenez ve PFK'da gliyogenez uyarılır. Sinaptik değişiklikler meydana gelir. Hipokampal bağlantı ve fonksiyonun düzenlenmesiyle HPA ekseninin normalleştirilmesi ve önbeyinde bilgi işlem süreçlerinde rol oynamaktadır (Willner 2017).

Sertralin depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozukluğun tedavisinde en çok kullanılan SSRI grubu bir antidepresandır (Lee ve ark 2012). Sertralin MSS' de serotoninin sinaptik boşluktan geri alımını engeller ve sinaptik aralıkta serotoninin birikmesini sağlar. Bunun sonucunda sertralin etkisini MSS'de serotonin seviyesini artırarak gösterir (Heimke ve Hartter 2000; Costagliola ve ark. 2008). Sertralin, 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onaylanmıştır ve her yıl 40 milyondan fazla reçetede yazılmıştır. Sertralin, 25, 50 ve 100 mg'lık tabletler halinde ve çok sayıda jenerik formda oral süspansiyon olarak mevcuttur. Yetişkinlerde depresyonda önerilen doz, günde bir kez 50 veya 100 mg olup, dozaj 25 veya 50 mg'lık artırılarak en yüksek 200 mg'a çıkarılır. Sertralinin plazma yarı ömrü 25 saattir (NIH, 2020).

2.5. Hipotalamus ve Besin Alımının Düzenlenmesi

Vücuda alınacak besin miktarını ve iştahı düzenleyen en önemli sinirsel merkezler hipotalamusta bulunur. Hipotalamus beslenmeyle ilgili süreçlerin kontrol edildiği MSS bölümüdür (Mayer 1953).

Arkuat çekirdek (ARC), PVN, ventromediyal hipotalamus (VMH), dorsomediyal hipotalamus (DMH) ve lateral hipotalamik alan dâhil olmak üzere hipotalamus içindeki farklı çekirdekler nöronal projeksiyonlar gönderirler ve vücut homeostazının düzenlenmesini sağlarlar (Conn 2010; Meister 2007).

ARC nöronları, gıda alımını artıran oreksijenik nöropeptitler NPY ve agouti ilgili protein (AgRP) ve anoreksijenik nöropeptit POMC üretirler (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

ARC nöronlarının aktivitesi, hormonlar ve gastrointestinal peptitler dâhil olmak üzere metabolik çevresel sinyaller tarafından düzenlenir. Örneğin, vücut yağ miktarı ile orantılı olarak üretilen adipoz doku hormonu leptin, ARC nöronlarında bulunan leptin reseptörlerini aktive ederek POMC'nin ekspresyonunu ve salınımını artırır ve NPY'nin ekspresyonunu ve salınımını azaltır ve sonuçta gıda alımında azalma meydana gelir. Yakın zamanlarda, nörogenez hipotalamusta tanımlanmıştır ve hipotalamik nöronal devrelerin metabolik sinyallere yanıtı katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

2.6. Nörogenez

Nörogenez, yeni nöronların üretimiyle sonuçlanan karmaşık bir süreçtir. Nörogenezde, nöral progenitor hücrelerin (NPH) proliferasyonu ile önemli miktarda yeni hücre üretilir ve gelişen hücreler göç eder. Nörogenez embriyonik dönemde yüksek oranda görülür. Bu süreç, NPH'lerin bölünmesini (proliferasyonunu), göç etmesini, olgunlaşmasını (belirli bir nöronal tipe farklılaşma) ve yeni nöronların mevcut nöronal devrelere işlevsel entegrasyonunu içerir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

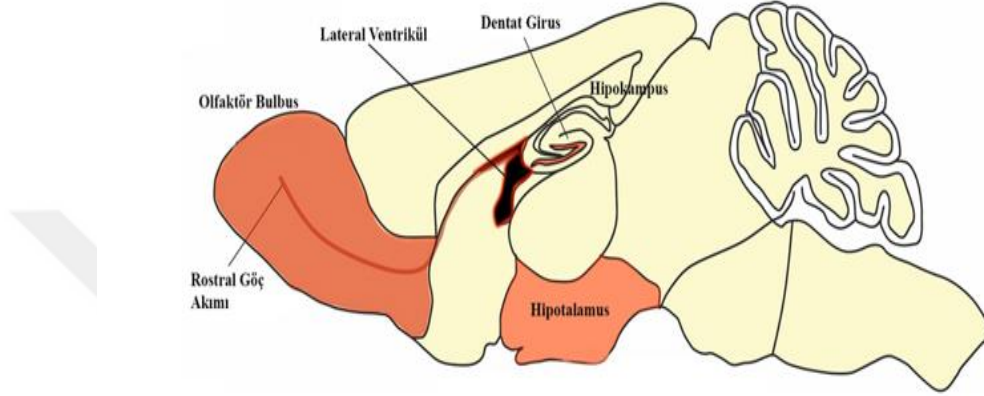
Nörojenik niş, embriyonik gelişimden sonra NPH'lerin yetişkin bireyin beyinde tutulduğu bölgelerdir. Hücre-hücre etkileşimleri de dâhil olmak üzere nörojenik niş içerisindeki mikro çevre, NPH'leri farklılaşmamış durumda tutar ve NPH'lerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyebilir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

Yetişkin yaşamı boyunca üretilen yeni nöronlar, öğrenme, hafızayı güçlendirme ve duygudurumu düzenleme gibi davranışsal işlevlere katkıda bulunmaktadır (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

2.6.1. Yetişkin Dönemde Nörogenez ve Nörogenez Bölgeleri

Yetişkinlerde nörogenez, beynin lateral ventriküllerinin subventriküler zonu (SVZ) ve hipokampusun subgranüler zonu (SGZ) gibi farklı bölgelerde düşük oranlarda ortaya çıkar. Bu bölgelerden gelen NPH'ler çoğalır ve son varış yerleri olan olfaktör bulbus ve dentat girusun granül hücre tabakasına göç ederler. Burada yeni nöronlar oluşturmak ve önceden var olan devrelere entegre olmak için farklılaşırlar (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

Son zamanlarda, diğer işlevlerinin yanı sıra besin alımını, metabolizmayı ve vücut sıcaklığını kontrol ederek homeostazın merkezi düzenleyicisi olarak işlev gören bir beyin bölgesi olan yetişkin hipotalamusunda yeni bir nöral kök hücre nişinin bulunduğu tanımlanmıştır (Sousa-Ferreira ve ark. 2013; Lee ve ark. 2014).



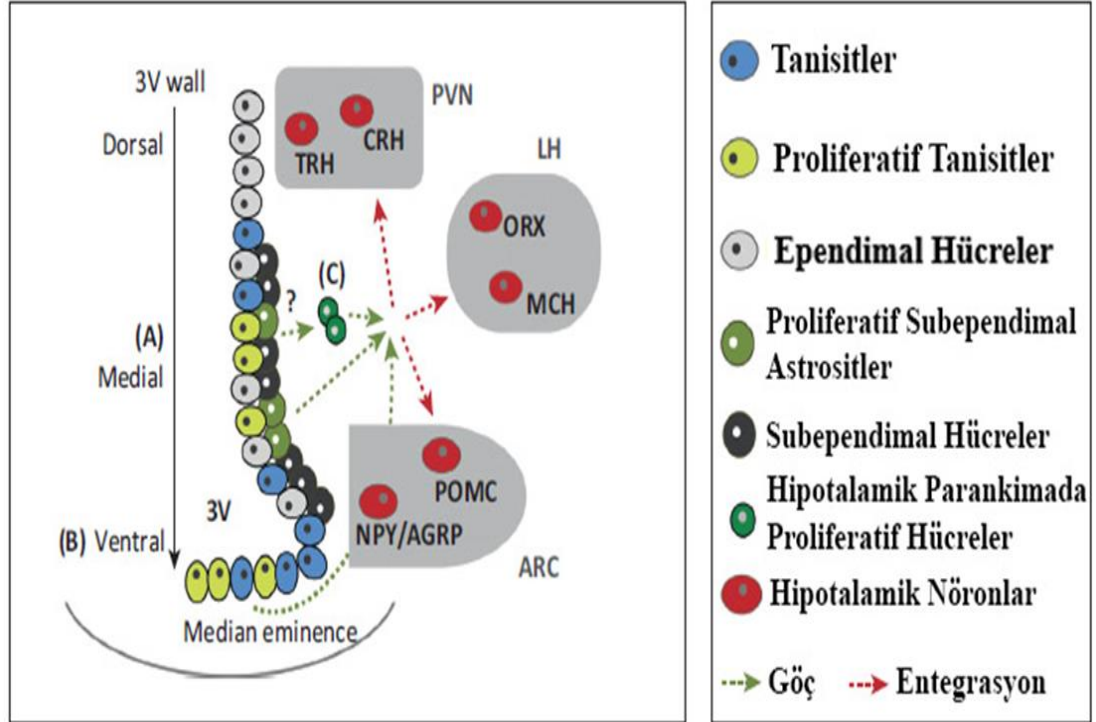
Resim 2.2. Nörogenez bölgeleri (Lee ve ark. 2014'ten değiştirilerek alınmıştır).

2.6.2. Hipotalamik Nörogenez

Hipotalamik nörogenezin varlığını destekleyen çalışmalar, yetişkin kemirgen hipotalamusunun yeni nöronlar üretebilen yerleşik bir NPH popülasyonu içerdiğini göstermektedir. Koyun, hamster ve zebra balığı dâhil olmak üzere diğer türlerin yetişkin hipotalamusunda da proliferatif NPH'ler gözlenmiştir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

Hipotalamik beslenme nöronlarının gelişimi embriyonik dönemde başlar ve kemirgenlerde doğum sonrası yaşamın ilk 2 haftasına kadar devam eder. Son çalışmalar, hipotalamik NPH'lerin embriyonik hipotalamusta mevcut olduğunu göstermektedir. ARC'deki olgunlaşmamış POMC nöronlarının sayısı üç katına çıkar ve fetal dönem boyunca yetişkin sayısına ulaşır (Padilla ve ark. 2010). Fetal sıçan hipotalamusundan izole edilen NPH'ler NPY, AgRP ve POMC'yi eksprese eder (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

Nöroendokrinoloji alanında yapılan çeşitli çalışmalar, hipotalamik tanisitlerin enerji metabolizmasının kontrolünde kilit bir rol oynadığını göstermektedir (Ebling ve ark. 2018).



Resim 2.3. Yetişkin kemirgen beyindeki hipotalamik nörojenik nişin şematik gösterimi. Üçüncü ventrikül (3V) duvarı, ependimal hücreler (açık gri), tanisitler (mavi) ve subependimal hücrelerden (koyu kahverengi) oluşur. 3V duvarında farklı proliferatif bölgeler vardır: (A) proliferatif tanisitleri ve proliferatif subependimal astrositleri içeren orta kısım (sırasıyla açık ve koyu yeşil); ve (B) proliferatif tanisitleri (açık yeşil) içeren ventral kısım (medyan eminence). Ventriküler nöroprogenitör hücreler hipotalamik parankime (yeşil ok) göç eder ve iştah döngüsüne (kırmızı oklar) dâhil edilir (C). Hipotalamik nöronlar (kırmızı), beslenmenin düzenlenmesi için önemli olan farklı nöropeptitleri ifade eder ve hipotalamik çekirdeklerde (gri) bulunur (Sousa-Ferreira ve ark. 2014'ten değiştirilerek alınmıştır).

2.6.2.1. Hipotalamik Tanisitler

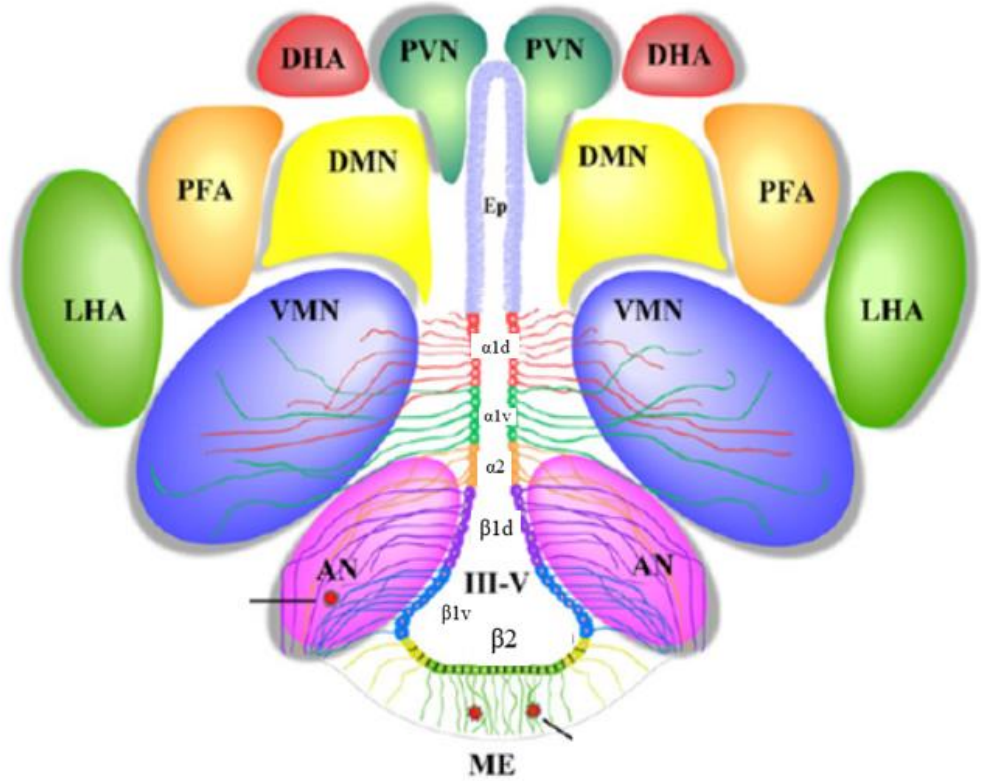
1954'te Horstmann hipotalamo hipofizyal portal sistemin kılcal damarları ile yakın bir ilişki kuran ve üçüncü ventrikül infundibular girintisini kaplayan, uzun bipolar ependimal hücreleri tarif etmiştir. Şekilleri nedeniyle Horstmann bu hücrelere '*tanycytes*' (Yunanca tanus, 'uzatılmış') adını vermiştir (Rodrı'guez ve ark. 2005).

Mevcut kanıtlara göre tanisitler, geçici embriyonik radyal gliyanın soyları olarak kabul edilmektedir. Perinatal dönemde radyal gliya hücrelerinin çoğu astrositlere dönüşürken radyal gliyal hücrelerin bir alt popülasyonu tanisitlere ayrılır. Ayrıca, tanisitler homojen bir hücre popülasyonu oluşturmaz; bunun yerine,

konumları, morfolojileri, sitokimyaları, alt yapıları ve bazı işlevleri bakımından farklı özelliklere sahip olan $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ ve $\beta 2$ alt türlerine ayrılırlar (Rodrı'guez ve ark. 2005; Elizondo-Vega ve ark. 2019).

Hipotalamik tanisitler, mediyobazal hipotalamustaki üçüncü ventrikülün ventral bölgesinin duvarlarında hücre somasını oluşturan endodimal hücrelerdir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013; Ebling ve ark. 2018). Hipotalamusun üçüncü ventrikül (3V) duvarını kaplayan endodimal hücreler ile küboid siliyer hücreler de dâhil olmak üzere diğer hipotalamik hücre popülasyonları embriyonik dönemde üretilir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

Tanisitler morfolojik ve fonksiyonel olarak üçüncü ventrikülün dorsal bölgesinde bulunan diğer endodimal hücrelerden farklıdırlar ve ventrikülü çevreleyen hipotalamik çekirdeklere projeksiyonlar gönderirler (Ebling ve ark. 2018).



Resim 2.4. Hipotalamik çekirdekler ve hipotalamik tanisitlerin görünümü (Vega ve ark. 2015'ten değiştirilerek alınmıştır).

Proliferatif hipotalamik NPH'lerin (tanisitler ve subependimal astrositler) şekli ve yerleşimi, periferik metabolik değişiklikleri algılamak ve entegre etmek için stratejik bir konumdadır. Örneğin, medyan eminense bulunan tanisitler, fenestralı kılcal damarlar yoluyla, glikoz ve hormonlar gibi kan dolaşımı tarafından taşınan beslenme sinyallerine ayrıcalıklı erişime sahiptir. Dahası, üçüncü ventrikül ve subependimal astrositlerin yan duvarını hizalayan tanisit hücre gövdeleri, BOS ve bu sıvıda bulunan moleküller ile temas halindedir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

α tanisitler üçüncü ventrikülün dorsalinde oluşur ve mediyobazal hipotalamustaki nöronlarla ve kılcal damarlarla iletişim kurar (Ebling ve ark. 2018). Böylece, α -tanisitler, üçüncü ventrikül lümenine mediyobazal hipotalamusun nöronları ve kan damarları ile köprüler oluşturur. $\alpha 1$ tanisitler infundibular girintinin lateral duvarlarında bulunur ve projeksiyonlarını dorsomedial çekirdeğe ve ventromedial çekirdeğe yansıtır (Bolborea ve ark. 2013). $\alpha 2$ tanisitler ARC'nin alanını çizerek ve çoğu projeksiyonlarını bu çekirdek içinde yansıtır. Bunların birçoğu, tuberoinfundibular sulkusun lateral yönünde sona ermektedir (Rodríguez ve ark. 2005).

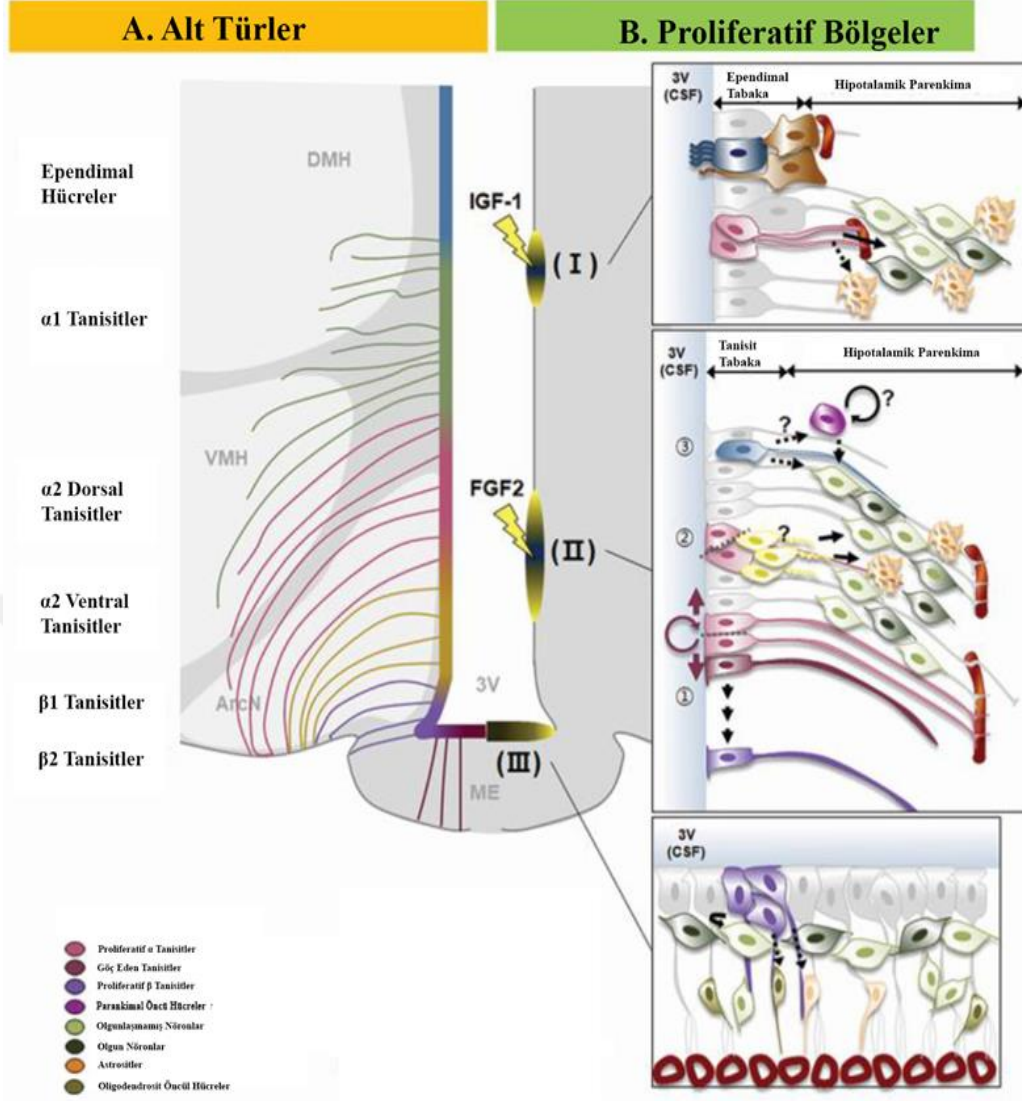
β tanisitler üçüncü ventrikülün ventral bölgesinde oluşur. Bariyer özelliğine sahiptir. Bu nedenle ventriküler sistemler arasında anatomik bir bağlantı sağlar ve çıkıntıları medyan eminesteki kılcal damarlara projeksiyon yapar (Rodríguez ve ark. 2005). $\beta 1$ tanisitler infundibular girintide lateral olarak sıralanmıştır. Projeksiyonlarını medyan eminensin lateroeksternal bölgesine gönderir ve medyan eminensin lateral bölgesinde bulunan portal kılcal damarların perivasküler boşluğunda sonlanır. $\beta 2$ tanisitler infundibular girintinin tabanını çizerek ve bazal projeksiyonları medyan eminensin medial bölgesinin portal kılcal damarlarında sona erer (Bolborea ve ark. 2013).

$\beta 2$ tanisit hücreleri tarafından oluşturulan sıkı bağlantı, işlevsel olarak kan-beyin bariyerinin bir bileşenidir ve özellikle damar sisteminden ventriküldeki beyin omurilik sıvısına taşınmayı düzenler (Ebling ve ark. 2018). ME üzerinde bulunan $\beta 2$ -tanisitler, fenestralı kılcal damarlar yoluyla, kan dolaşımının taşıdığı glikoz ve hormonlar gibi beslenme sinyallerine ayrıcalıklı erişime sahiptir (Bolborea ve ark. 2013; Vega ve ark. 2015).

Tanisitlerin projeksiyonu birkaç 100 mikron uzunluğunda olabilir. Bu projeksiyon bölgeleri, hipotalamustaki kılcal damarlar ve arteriyoller ile yakın ilişki içinde bulunur. Tanisitlerin en önemli yönü, projeksiyonlarını enerji homeostazını kontrol eden çekirdeğe doğru yönlendirmesi ve bu çekirdeklerin nöronlarıyla yakın temas halinde olmasıdır (Bolborea ve ark. 2013; Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

Hipotalamik NPH'lerin beslenmeyi düzenleyen bölgelere yakın yerleşim göstermesi, nörogenezin beslenme regülasyonundaki varsayılan rolünü destekleyen önemli bir faktördür. Çünkü NPH proliferasyonu ve nöronal fenotiplere farklılaşma daha sonra organizmanın metabolik ihtiyaçlarını işaret eden ipuçlarıyla kontrol edilebilir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013). Örneğin tanisitler, hücre içi yolları aktive eden glikoz, hormonlar ve nörotrofik faktörler için kemosenör özelliklere sahiptir (Sousa-Ferreira ve ark. 2013).

Tanisitler, hipotalamusta plastisite ve nöronal fonksiyona etki eden besin ve metabolit sensörleridir. Enerji alımı ve harcamasında önemli bir rol oynamaktadır (Ebling ve ark. 2018). Tanisitler hipotalamik parankim içine nüfuz ederek gıda alımının düzenlenmesine katılan ARC nöronları ile temasa geçer (Vega ve ark. 2015). Bu şekilde tanisitler, enerji dengesindeki değişiklikleri algılar ve bunlara yanıt verir (Bolborea ve ark. 2013).



Resim 2.5. Yetişkin memeli beyinde nöral progenitörler olarak tanisitler; (A) Tanisit alt tiplerinin şematik gösterimi. (B) Tanisit tabakada bulunan üç proliferatif bölge. (BI) IGF-1, dorsal tanisitik bölgede proliferasyonu indükler. Bu tanisitler, hipotalamik parankimdeki nöronlara ve astrositlere yol açar. (BII) FGF-2, dorsal $\alpha 2$ tanisitlerinde proliferasyonu indükler. (BIII) β -tanisitlerler simetrik olarak bölünürler. ME'nin iç bölgesinde nöronların yanı sıra muhtemelen oligodendrosit progenitörlerine ve diğer karakterize edilmemiş hücre tiplerine yol açar (Yoo ve Blackhaw 2018'ten değiştirilerek alınmıştır).

Hipotalamusta glikozun hücre içine taşınması için gerekli olan tüm moleküller tanisitlerde bulunmaktadır. Genellikle kolaylaştırıcı bir glikoz taşıyıcısı yoluyla ve fizyolojik olarak önemli glikoz konsantrasyonları aralığında (glikoz için nispeten düşük bir afiniteye sahip bir enzim olan) glukokinaz ve GLUT2 tarafından glikoz-6-fosfata dönüştürülür (Bolborea ve ark. 2013). Glikoz-6-fosfat Krebs döngüsüne girer ve sonraki metabolizma, hücre içi ATP'de ve ATP'nin ADP'ye oranında bir artışa

neden olur. Tanisitlerin glukosensör olabileceği düşünülmektedir (Bolborea ve ark. 2013).

2.6.2.2. Tanisitler ve Glikoz Metabolizması

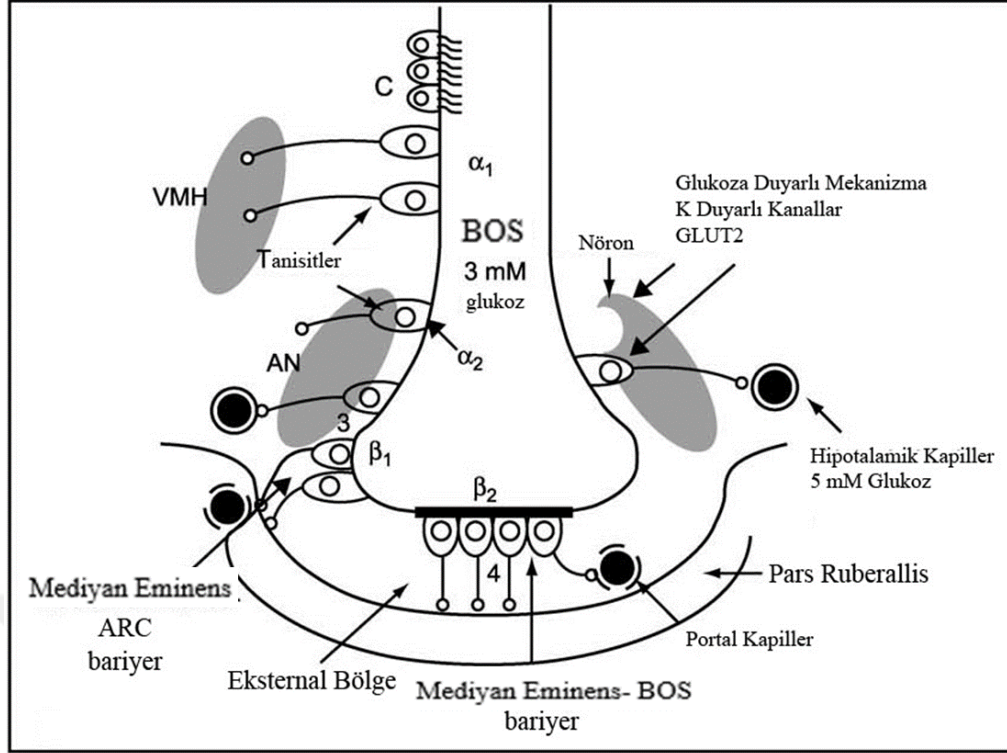
Pankreasın insülin salgılayan β hücrelerinde, GLUT2, glukokinaz, glukagon benzeri peptit-1 reseptörleri ve ATP'ye duyarlı K^+ kanalları gibi glikoz algılama mekanizmasında rol alan bir dizi molekül tanımlanmıştır (Garcı'a ve ark. 2003).

Çalışmalarda hipotalamusta benzer glikoz algılama moleküllerini (GLUT2, glukokinaz, glukagon benzeri peptit-1 reseptörleri ve ATP'ye duyarlı K^+ kanalları) eksprese eden ve nöronal olmayan hücre elementleri olduğu bulunmuştur (Rodrı'guez ve ark. 2005).

Ventriküler hipotalamik gliyal hücrelerin (tanisitlerin) glikoz sensörü moleküllerini eksprese ettikleri yönündeki bulgular, bunların en azından kısmen hipotalamus tarafından glikoz algılanmasında sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Garcı'a ve ark. 2003, Thomzig ve ark. 2001).

Tanisitler, BOS ve kan damarları ile eş zamanlı temas halindedir ve her iki sıvıda meydana gelen glikoz konsantrasyonundaki değişiklikleri tespit ederler. Tanisitler öncelikle ventriküler sistemin beyin omurilik sıvısındaki glikoz konsantrasyonunun saptanmasında rol oynar (Garcı'a ve ark. 2003).

α ve β tanisitlerdeki GLUT2 ifadesi (ventromediyal hipotalamik nöronlar ve ARC ile temas eden tanisitlerin) bu hücrelerin aynı düşük afiniteli taşıyıcıyı kullanarak glikoz alımıyla ilişkili olduklarını düşündürmektedir (Garcı'a ve ark. 2003).



Resim 2.6. Tanisitler ve Glikoz Metabolizması (Rodrı' guez ve ark. 2005'ten değıştirilerek alınmıştır).

2.6.3. Nörogenez Markörleri

2.6.3.1. Glikoz Taşıyıcı 2 (GLUT2)

Kolaylaştırıcı glikoz taşıyıcılarının farklı gen ekspresyonları (GLUT1-13) memeli hücrelerinde heksoz alımına aracılık eder. Bu taşıyıcıların kesin hücresel lokalizasyonunu tanımlamak için tasarlanan deneyler, GLUT1 ve GLUT3'ün beyinde ifade edilen ana izoformlar olduğunu göstermektedir. GLUT2, karaciğer, bağırsak, böbrek ve pankreatik adacık beta hücrelerinin yanı sıra MSS'de, nöronlarda, astrositlerde ve tanisitlerde eksprese edilir. GLUT2, MSS hücreleri tarafından glikozun algılanması için gereklidir (Thorens 2015).

GLUT2, beynin farklı bölgelerinde düşük seviyelerde eksprese edilen glikoz ve fruktoz için düşük afiniteli bir taşıyıcıdır (Thorens 2015). Glikoz için bu düşük afiniteli, ancak yüksek taşıma kapasitesi nedeniyle GLUT2'nin glikoz algılama mekanizmalarında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Garcı'a ve ark. 2003). GLUT2'nin gıda alımının merkezi düzenlenmesinde ve bu bölgede glikozun algılanmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür (Li ve ark. 2003).

Hipotalamik ependimal-gliya hücreleri GLUT2'yi eksprese eder. GLUT2'nin tanisitler, endotel hücreleri ve astrositlerde de ekspresyonu gösterilmiştir (Garcı'a ve ark. 2003).

GLUT2 beyinde, nükleus traktus solitarius'ta (NTS), az sayıda hipotalamik hücrede ve melanokortin yolunun NPY ve POMC nöronlarına projeksiyon gönderen nöronlarda eksprese edilir (Thorens 2015). ARC ve ventromediyal hipotalamus arasındaki hipotalamik bölgede lokalize olan çok sayıdaki tanisitler GLUT2 lokalizasyonunu göstermiştir. GLUT2'ye bağlı glikoz algılayan hücreler, kahverengi yağdaki melanokortin yolunun leptine duyarlılığını ve sempatik aktiviteyi kontrol eder (Garcı'a ve ark. 2003; Thorens 2015).

2.6.3.2. Fibroblast Büyüme Faktörü 2

Sinir sisteminde ifade edilen fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinin üyeleri, NPH'lerin gelişim ve onarım süreçleri sırasında önemlidir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda FGF ailesinin 23 üyesi ve dört reseptörü bulunmuştur (Reuss ve Halbach 2003).

FGF embriyonik gelişim için gerekli olan ve doğum sonrası homeostatik faktör olarak işlev gören bir polipeptit ailesidir. Hücrelerin elektriksel uyarılabilirliğinin ve metabolizmanın düzenlenmesinde rol alırlar (Itoh ve Ornitz 2008; 2011). FGF'ler ve FGF reseptörleri, progenitör hücre proliferasyonunun güçlü modülatörleri olarak kabul edilmektedir (Reuss ve Halbach 2003; Robins ve ark. 2013).

Beyin gelişiminin en erken aşamalarından başlayarak, hem FGF-1 hem de FGF-2'nin, yetişkin MSS'de ekspresyonu görülür. FGF-1 ağırlıklı olarak nöronlarda lokalize olurken, FGF-2 hem nöronal hem de nöronal olmayan hücreler tarafından ifade edilir. Her iki faktör arasındaki en belirgin farklar hücresel lokalizasyonlarıyla ilgilidir. FGF-2'nin sadece nöronlarda değil aynı zamanda gliyal hücrelerde de lokalize olduğu bulunmuştur (Reuss ve Halbach 2003).

FGF-2 ifadesinin, MSS boyunca geniş bir şekilde dağılmıştır ve medulla oblongata, talamus, olfaktör bulbus, korteks, hipokampus, substansiya nigra ve ayrıca striyatum ve beyin sapındaki nöronlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, FGF-2 motor ve duyu çekirdeklerinin yanı sıra hipofizin arka ve ön loblarında da bulunmuştur (Reuss ve Halbach 2003).

FGF-2 MSS progenitör hücrelerinin proliferatif yapısını düzenler ve büyüme faktörlerinin ardışık eylemlerinin, gelişmekte olan nöronların ve astrositlerin oluşumunu düzenlemede (Reuss ve Halbach 2003) ve progenitör hücrelerin korunmasında aracılık eder (Ornitz ve Marie 2002). FGF2 reseptör olarak FGFR1 ve FGFR2'ye bağlanır. FGFR1 ve FGFR2'nin aktivasyonu ile endotel hücrelerin göç etmesini ve invazyonunu uyurabileceğini göstermektedir (Ornitz ve Marie 2002).

2.6.3.3. Proopiomelanokortin (POMC)

POMC beyinde ilk olarak hipotalamik ARC'de sentezlenir. Besin alımının düzenlenmesinde önemli rol oynayan nöropeptitlerin öncüsüdür. POMC, α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), ACTH ve opiyoit peptitlere dönüşür. POMC besin alımını inhibe eden anoreksijenik bir peptittir (Cawley ve ark. 2016).

POMC nöronları besin alımının düzenlenmesi, öğrenme ve bellek, madde bağımlılığı, cinsel davranış, limbik sistem uyarımı ve ödül gibi davranış ve fizyolojik mekanizmalarla ilişkilidir. POMC nöronları ödül ve anhedonik davranışlarla ilişkili PFK, ventral tegmental alan (VTA) ve nükleus akkumbes (NAC) bölgelerini oluşturan dopaminerjik mezolimbik sisteme projeksiyon yapar (Leriche ve ark. 2007).

2.6.3.4. Nöropeptid Y (NPY)

NPY, 36 aminoasitli ve beyinde en çok bulunan nöropeptitlerden biridir. NPY besin alımını uyarıcı oreksijenik bir peptittir. NPY'nin G proteinine bağlanan altı reseptörü vardır. NPY1 ve NPY5 reseptörleri besin alımının uyarımı ile ilişkilidir (Conn 2010).

Kemirgen beyindeki serebral NPY sentezinin ana kaynağı olarak 4 bölge tanımlanmıştır. Bu bölgeler arasında hipotalamik ARC, lokus serules, NTS ve hipokampus yer almaktadır. NPY ayrıca birçok kortikal internöron, amigdala, hipokampus, NAC, bazal gangliyon ve talamusta mevcuttur. NPY kaynağı olan ARC ile CRF'nin ana kaynağı olan hipotalamusun paraventriküler çekirdeği arasında önemli bir lif yolu bulunur ve bu iki nöropeptit sistem arasında bir çapraz projeksiyon vardır (Reichmann ve Holzer 2016).

NPY, besin alımının düzenlenmesi, enerji homeostazı, sirkadiyen ritim ve bilişsel fonksiyonlar gibi birçok fizyolojik işlevde çok önemlidir. NPY'nin son

zamanlarda strese bir yanıt oluşturduğu ve anksiyolitik etkide de önemli bir rol oynayabileceği ileri sürölmüştür. NPY'nin besin alımına etkileri HPA'nın normal çalışmasına bağlıdır (Reichmann ve Holzer 2016).

2.6.3.5. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF)

Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF, hücre proliferasyonu, nöronların hayatta kalması ve spesifik nöronal popölasyonların farklılaşmasında anahtar bir role sahiptir (Frechilla ve ark 2000). Periferik sinir sistemi ve MSS'nin gelişimi ve sürdürölmesinde önemli bir proteindir ve memeli yetişkin beyinde yaygın olarak eksprese edilir (Yuluğ ve ark. 2009).

BDNF, serotonerjik nöronlar dâhil diğer nöronal hücre fenotipleri için trofik bir faktör görevi görebilir. Dentritlerin büyümesinde ve dallanmasında pozitif etkisiyle plastisiteyi düzenler. Hem substansiya nigra hem de rostral rafe çekirdek nöronlarını içeren insan ventral mezensefalon költürlerinde BDNF'nin, serotonin miktarını artırdığını gösteren bulgu vardır (Frechilla ve ark. 2000).

2.7. DeneySEL Depresyon Modelleri

2.7.1. Öğrenilmiş Çaresizlik

Öğrenilmiş çaresizlik, ilk olarak 1970'lerde keşfedilen ve depresyonu modellemek için kullanılan en eski paradigmalardandır (Seligman 1972; Vollmayr ve ark. 2013; Wang ve ark. 2017). Bu modelde deney hayvanları rastgele kaçınılmaz şoka maruz bırakılır ve çok uygulaması sonrasında depresyon benzeri davranışlar ortaya çıkar. İki bölmeli düzenekte bir tarafta elektrik şoku verilirken diğerinde çok uygulanmaz. Ya da tek bölmeli modelde pedal vasıtasıyla hayvan şoku durdurur (Başar ve ark. 2005).

Öğrenilmiş çaresizlik modelinde hayvanların motor aktivitesinde azalma, yeme ve içme davranışında azalma ve kilo kaybı gözlemlenmiştir. Bu semptomlar, depresyon teşhisi için kullanılan yöntemlere çok benzer (Wang ve ark. 2017).

Hayvanların maruz kaldığı stresin uç ve aşırı olması da hem etik açıdan hem de depresyon modelleme yöntemi açısından tartışmalıdır (Başar ve ark. 2005). Fakat travma sonrası meydana gelen depresyonun patofizyolojisini keşfetmek için ilginç ve güvenilir bir model olduğu öne sürölmüştür (Wang ve ark. 2017).

2.7.2. Kuyruktan Asma

Kuyruk asma testi, stres durumuna karşı tepkiyi ölçmek için bir başka önemli davranış testidir. Kemirgen kuyruklarından, yapışkan bant ile 6 dakika boyunca yatay bir çubuğa asılır ve hareketsizlik süresi gözlenir. Deney hayvanında hareketsizlik süresinin artış göstermesi beklenir. Sadece farelerde kullanılır, sıçanlarda boyut ve ağırlıkları nedeniyle kullanılmaz. Bu test çoğunlukla antidepresan yanıtı saptamak için kullanılır (Steru ve ark. 1985).

2.7.3. Zorunlu Yüzme Testi

Porsolt tarafından 1977 yılında tanımlanmış bir testtir (Porsolt ve ark. 1977). ZYT’de bir kemirgenin hoş olmayan bir ortama nasıl tepki verdiğine bağlı olarak davranışı değerlendirilir. ZYT’de deney hayvanı boyunu geçen (en az 18 cm çapında ve 40 cm yüksekliğinde) 15 cm’lik kısmı su ile dolu bir silindire bırakılır. Suyu bırakılan sıçan veya fare tipik olarak kaçmaya çalışır. Bununla birlikte, denek bir süre yüzme zorundadır ve kurtulamayacağını fark ettikten sonra daha depresif bir davranış sergiler ve kaçmaya teşebbüs etmeden su yüzeyinde askıda kalma davranışı sergiler (Uzbay 2004; Wang ve ark. 2017). Belli bir süre sonra derin bir ümitsizlik gelişir. Bu askıda kalma (immobilizasyon) umutsuzluk olarak isimlendirilir. Deney hayvanının yüzme, çabalama ve hareketsiz kalma süreleri kaydedilir. Sıçanlarda antidepresan tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde oldukça fazla tercih edilen yöntemdir (Uzbay 2004).

2.7.4. Sosyal Stres Modeli

Sosyal stres, insanlarda depresyon ve diğer psikopatolojik durumların gelişiminde kritik rol oynar. Bu modelde duygusal ve psikolojik stres yaratmak için sosyal çatışma bir stres unsuru olarak kullanılır. Hayvanlar belli hiyerarşik düzende yaşar. Deney hayvanlarının bulunduğu kafese rekabetçi ortam oluşturmak için baskın erkek kemirgen bırakılır. Davetsiz misafire bölge sakinleri tarafından saldırılır ve mağlup edilir. Fiziksel saldırı veya tehdit saldırısı gerçekleştiğinde, bölge sakinleri ve davetsiz misafirler bir bariyerle ayrılır. Daha sonra, test kemirgeni farklı bir saldırganla maruz bırakılır. Birkaç fiziksel saldırıdan sonra, davetsiz misafir farklı davranış testlerinden geçirilir. Yenilen kemirgenlerde cinsel davranışta, lokomotor ve keşif aktivitesinde azalma, savunma davranışında ve kaygıda artış, sirkadiyen ritm (uyku

bozuklukları dâhil) beslenmede ve vücut ağırlığında bir dizi değişiklikler görülür (Wang ve ark. 2017).

2.7.5. Kronik Hafif Stres Modeli

Kronik veya akut strese maruz kalmanın depresif bozukluğa neden olduğu bilinmektedir (Haridas ve ark. 2013). KHS depresyon modeli genellikle prototip bir örnek olarak kabul edilir. Bu modelde, sıçanlar veya fareler kronik olarak öngörülemeyen mikro-stresörlerin sürekli uygulanmasına maruz bırakılır (Wilner 2017).

KHS modelinin kökeni, Katz ve meslektaşlarının 1980'lerin başında yayınladığı makalelerine dayanır (Katz 1982). Bu ilk modelde sıçanlar sırayla çeşitli ciddi stres faktörlerine maruz bırakılmıştır. Bu stres faktörleri, hayvanların bulunduğu ortamda aydınlık- karanlık döngüsünün bozulması, barınma koşullarının beklenmedik şekilde değiştirilmesi (kafeslerine eğim uygulanması), kafes zemininin ıslak tutulması, yem ve sudan mahrum bırakılması, gürültüye maruziyet olabilir. Bu stresörler birkaç saatliğine dönüşümlü olarak uygulanır. Hayvanlar bu uygulamaya 5 veya 9 hafta maruz bırakılır ve haftalık olarak test edilir (Willner 1997; Wilner 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 18.05.2018 tarihli ve 2018-020 karar sayısı ile onaylanmıştır ve çalışmadaki bütün uygulamalar etik kurul protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Deneyler Nisan-Mayıs 2019’da yapılmıştır. Kronik Hafif Stres modeli, davranış ve öğrenme testleri Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde, Nörogenez analizleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Deney dizaynı şematik gösterimi.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada 6 aylık 56 adet erkek Wistar albino türü sıçan kullanılmıştır. Sıçanların bakım ve beslenmeleri Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde yapılmıştır. Sıçanlar rahatça hareket edebilecekleri, yem ve su kaplarının olduğu plastik kafeslerde barındırılmış, yem ve suları *ad-libitum* olarak verilmiştir. Kafeslerin temizliği haftalık olarak yapıp, altlık olarak talaş kullanılmıştır. Hayvanlar standart laboratuvar şartlarında 12 saat aydınlık/karanlık periyodunda %50±5 nemli ortamda ve 22±1°C oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

Çalışmada öncelikle hayvanlar kontrol grubu (n=28) ve depresyon grubu (n=28) olarak iki gruba ayrıldı. Depresyon grubu hayvanlara 15 gün boyunca KHS modeli uygulandı ve hayvanların depresyona girip girmediğini test etmek için ZYT yapıldı. Depresyon grubu hayvanların belirgin şekilde depresyona girdikleri analiz edildi. Deneyin ikinci aşamasında kontrol grubu hayvanlar kontrol grubu ve sertralin grubu olarak, depresyon grubu hayvanlar ise depresyon ve depresyon+sertralin grubu olarak 4 gruba ayrıldı. Depresyon grubu hayvanlara 15 gün boyunca hem KHS uygulamasına devam edildi hem de ozmotik minipompa ile sertralin ve çözücü uygulandı.

Hayvanlar 4 gruba ayrılmıştır:

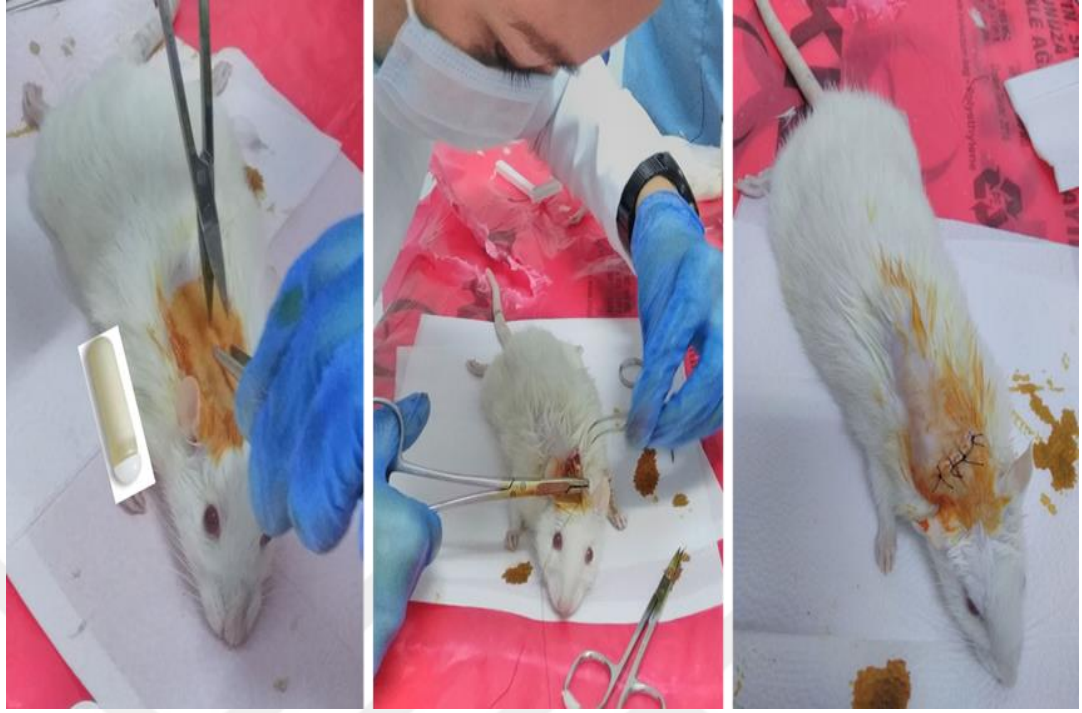
- 1) Kontrol grubu (n=14, K): Ozmotik minipompayla derialtı yolla çözücü uygulandı.
- 2) Depresyon grubu (n=14, D): KHS protokolü uygulanarak depresyon oluşturuldu.
- 3) Depresyon+Sertralin (n=14, D+S): KHS protokolü ve sertralin uygulandı.
- 4) Sertralin grubu (n=14, S): Ozmotik minipompayla derialtı yolla sertralin uygulandı.

3.2. Sertralinin Hazırlanması

Sertralin ve DS gruplarındaki uygulama için günlük 1 ml DMSO' da çözünmüş 10 mg/kg/gün sertralin çözöldü (Sigma-Aldrich, ABD). Kontrol hayvanlarına çözücü DMSO infüzyonu uygulandı. Tüm ilaç çözeltileri, deney gününde taze olarak hazırlandı.

3.3. İlaç Uygulamaları

Ozmotik minipompaların yerleştirilmesi amacıyla, ketamin (100 mg/kg) ve xylazine (5 mg/kg) kombinasyonu tüm sıçanlara intraperitoneal yolla uygulanarak anesteziye alındı. Hayvanların sırt bölgelerinde 0.8-1 cm boyunca açılarak künt diseksiyonla pompanın sığabileceği bir poş açıldı ve ozmotik minipompalar (Alzet 2002) subkutan olarak yerleştirildi (Resim 3.1). Sertralin gruplarındaki uygulamada, ozmotik minipompa deposuna 15 gün süreyle 10 mg/kg/gün dozlarda sertralin infüzyonu olacak şekilde DMSO'da çözödürölmüş sertralin kondu. Kontrol ve depresyon gruplarına sertralinin çözücüsü DMSO infüzyonu uygulandı.



Resim 3.1. Deney hayvanlarına ozmotik mini pompaların yerleştirilmesi.

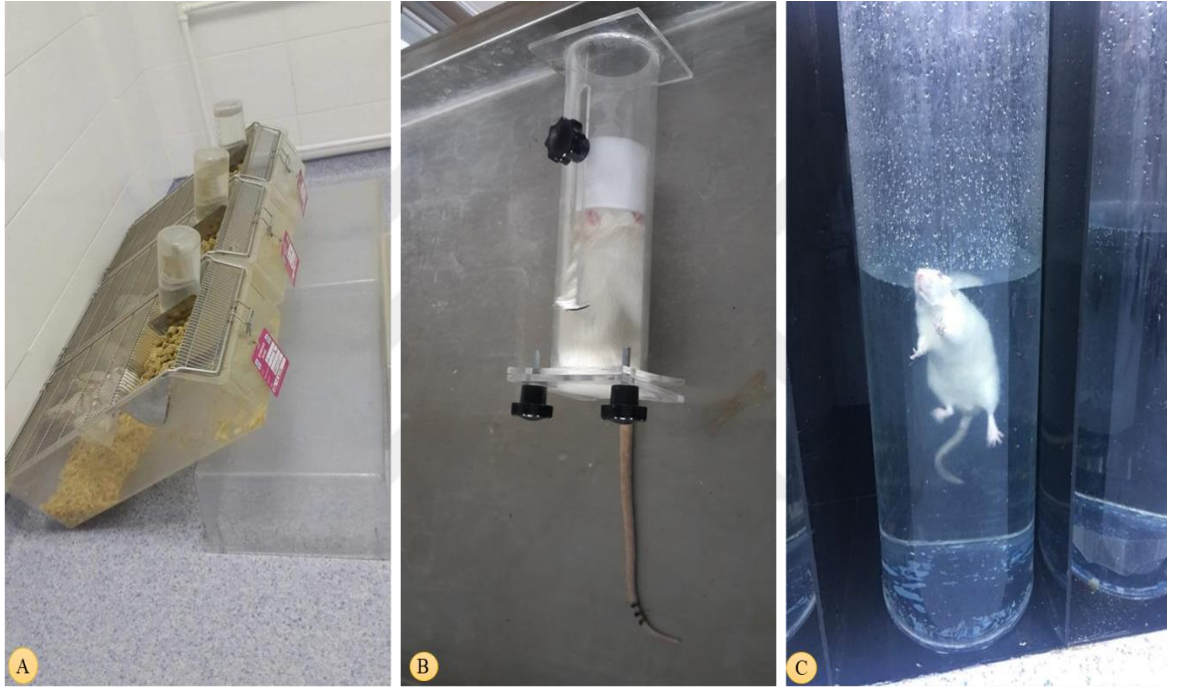
3.4. Ağırlık Takibi

Deneyin 0. günü ve 31. günü tüm hayvanlar tartılarak ağırlık takipleri yapıldı. Ağırlık değişimleri % artış/azalma şeklinde hesaplandı.

3.5. Kronik Hafif Stres Depresyon Modelinin Oluşturulması

KHS uygulamalarında hayvanlara 28 gün boyunca çeşitli stresörler uygulandı. Hayvanların stresörlere alışmaması ve tahmin etmesini engellemek için de farklı zamanlarda çeşitli stresörlere maruz bırakıldı. Tüm stresörler en az iki hafta uygulandı ve döngü tekrar edildi. Islak kafes uygulamasında bir kafesteki 333 gr odun talaşı 1.5 litre su ile ıslatıldı. Sıçanlar sabah farklı saatlerde başlanarak 7 saat boyunca ıslak talaş üzerinde bekletildi. Eğik kafes uygulamasında hayvanların bulunduğu kafese 60 derecelik açı verildi ve kafesin yiyecek olan bölümü yukarı kısımda kalarak hayvanlar 7 saat bu şekilde tutuldu. Gürültü stresinde 10 sn'de bir kere 1 sn süresince sürekli çalan yaklaşık 60 db şiddetindeki zil sesi 4 saat uygulandı. Yüzme stresi ZYT testinin yapıldığı pleksiglas silindir kaplarda (25 cm çap ve 60 cm yükseklik, su seviyesi 39 cm) 10 dk süresince yüzdürüldü. Hayvanların kurutma aparatlarına alınarak kurutuldu. Kısıtlama stresi, hayvanları kendi büyüklüklerine göre ayarlanabilen, pleksiglastan

yapılmış ön tarafında havalandırma delikleri olan, 7x7x12-22 cm boyutlarında, hareket kısıtlayıcı şeffaf aparatlarda burunları aparatın ön bölümündeki hava deliklerine gelecek şekilde yerleştirdikten sonra kuyrukları dışarda kalacak biçimde sıçanın boyutlarına göre sürgüyle ayarlayarak yerleştirildi ve kısıtlama aparatında 45 dk süreyle tutuldu. Açlık stresi için hayvanların kafesinde sadece su kapları bırakıldı, hayvanlar 16 saat süreyle kafeslerdeki yemleri toplanarak aç bırakıldı. Aralıksız ışıklandırma stresinde sıçanların bulunduğu odanın ışığını açık bırakarak sıçanlar 16 saat (16.00-08.00) odada tutuldu.



Resim 3.2. Kronik hafif stres depresyon modelinin oluşturulmasında kullanılan stresörler A) Eğik kafes, B) Kısıtlama aparatı, C) Yüzme aparatı

	Sabah			Öğlen			Gece		
Gün	Saat	Stresör	Süre	Saat	Stresör	Süre	Saat	Stresör	Süre
1	09.00	Kısıtlama	45 dk	13.00	Gürültü	4 saat	16.00	Açlık	Gece boyu
2	10.00	Islak kafes	7 saat				16.00	Işık açık	Gece boyu
3	09.00	Yüzme stresi	10 dk	15.00	Kısıtlama	45 dk			
4	11.00	Eğik kafes	7 saat						
5	09.00	Gürültü	4 saat	14.00	Yüzme	10 dk	16.00	Açlık	Gece boyu
6	09.00	Islak kafes	7 saat				16.00	Işık açık	Gece boyu
7	10.00	Eğik kafes	7 saat						

Şekil 3.2. Kronik Hafif Stres Modeli Deney Şeması

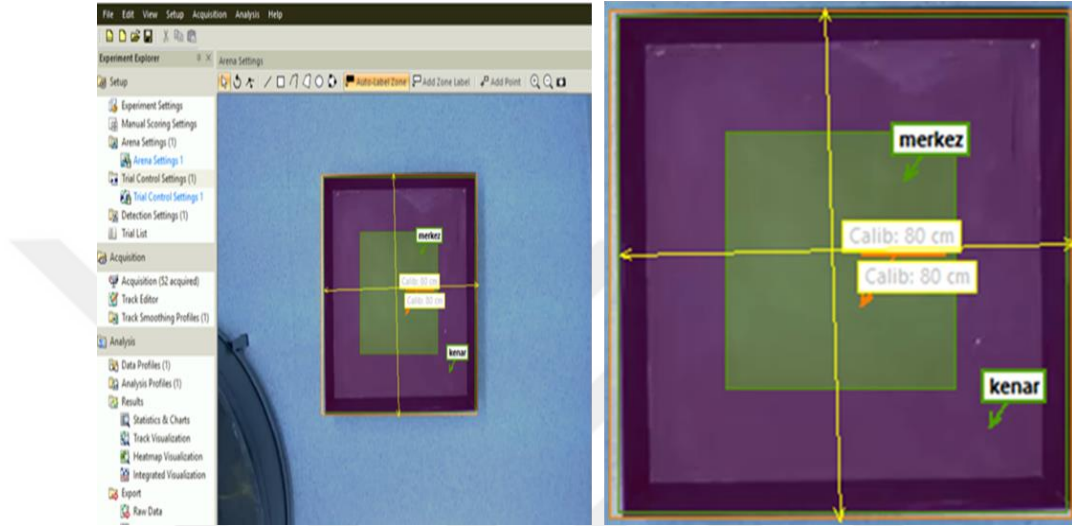
3.6. Davranış Testleri

Hayvanların lokomotor aktivitesi, anksiyete/depresyon benzeri davranışlarını değerlendirmek amacıyla açık alan testi (AAT), zorunlu yüzme testi (ZYT) ve yükseltilmiş artı labirent testi (YAT) uygulandı. AAT 09:00-12:00 saatleri arasında gerçekleştirildi. ZYT ve YAT 13:00-17:00 saatleri arasında uygulandı. Aynı gün birden fazla davranışsal testin yapıldığı günlerde testler arasında 2 saat süre bırakıldı. Hayvanlar testten en az bir saat önce testin yapılacağı odaya getirilerek ortama adapte olması sağlandı.

3.6.1. Açık Alan Testi (AAT)

Deney öncesi ve deney bitiminde lokomotor aktivitelerini, anksiyete ve depresyon benzeri bazı davranışları değerlendirmek amacıyla tüm hayvanlara AAT testi yapılmıştır. Kullanılan AAT testi için 80x80x30 cm ebatında kare siyah pleksiglas malzemeden üretilmiş kafesler kullanıldı. Özel yazılım programı (Ethovision Video İzleme Sistemi XT11, Hollanda) ile bağlantılı video kayıt sistemi ile tüm testler kayıt edildi. Sıçanlar sisteme tanıtılarak testler yapıldı. Sessiz kabin içerisinde loş ışıkla

tavandan aydınlatılan bu aparata hayvanlar tek tek ve hep aynı köşesinden konarak 5 dk süresince katettiği mesafe (cm) ve hız (cm/s), parametreleri özel yazılım programı ile hesaplandı. Video kaydı yapılan her testte hayvanların şahlanma (rearing) ve süslenme (grooming) davranışları manuel olarak skorlandı. Testler sabah saat 9:00 ile 12:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Test aparatı her hayvandan sonra %10'luk etil alkol solüsyonu ile temizlendi.



Resim 3.3. Ethovision yazılım programı ile ATT deneysel dizaynı.



Resim 3.4. Açık alan testi deney düzeneği

3.6.2. Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)

Depresyon benzeri davranışları değerlendirmek amacıyla ZYT uygulandı. ZYT’de 25 cm çapında, 50 cm yüksekliğinde silindir şeklinde pleksiglas aparatlar kullanıldı. Bu aparatlar içine 40 cm yüksekliğine kadar 25 °C sıcaklıkta su dolduruldu. ZYT, öntest ve test şeklinde iki aşamada gerçekleştirildi. Ön testte 15 dk boyunca sıçanlar yüzdürüldü ve ardından kurularak kafeslerine geri kondu. Ön testten 24 saat sonra ZYT testte hayvanlar tek tek bu yüzme aparatı içine bırakılarak 5 dk süresince video kayıt sistemi ile kaydedildi. Her bir hayvandan sonra sular değiştirildi. 5dk’lık bu süreçte hayvanların immobilité süresi, yüzme süresi ve tırmanma süresi değerleri hesaplandı.

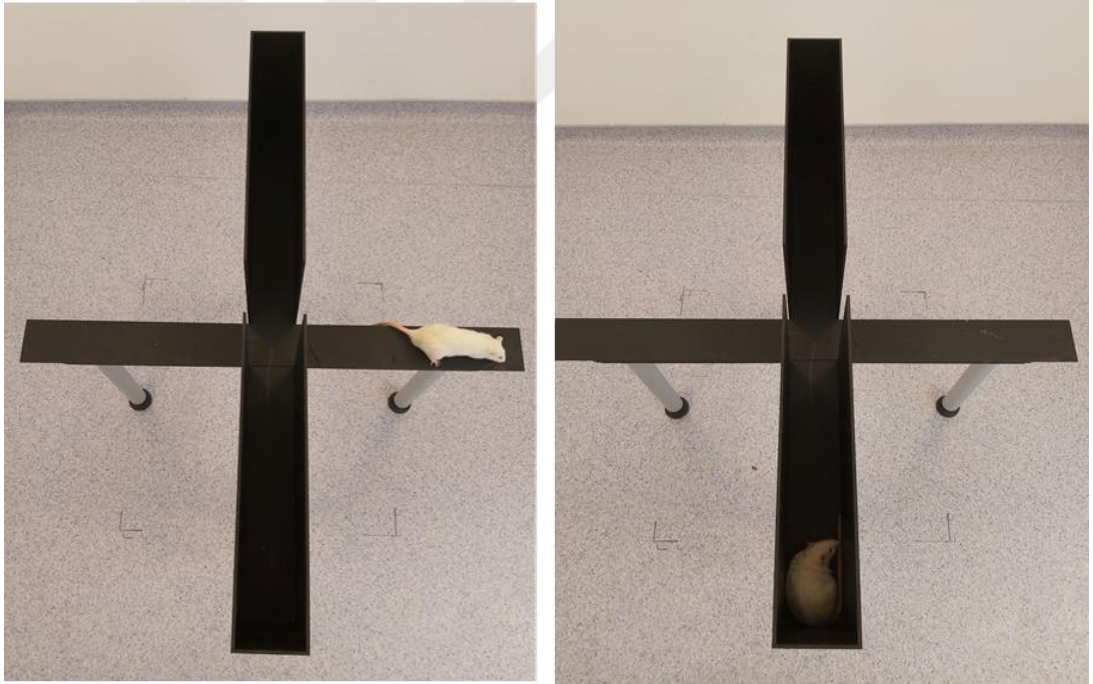


Resim 3.5. Zorunlu yüzme testi deney düzeneği

3.6.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YAT)

YAT aparatı siyah pleksiglas bir maddeden yapılmış, yerden 50 cm yükseklikte karşılıklı iki açık kol (50 x 10 cm), iki kapalı kol (50 x 10 cm) ve kolların birleştiği merkezi alandan (10 x 10 cm) oluşmaktadır. Kapalı kolların üstü açık ve yan kenarları 40 cm yükseklikte kapalı şekildedir.

YAT aparatı üzerinde yazılım programı aracılığı ile bölgeler seçilmiş ve hayvanın 5 dk'lık test süresi içinde açık kollarda, kapalı kollarda ve merkezde geçirdiği zaman (s), açık kollara ve kapalı kollara giriş sayısı belirlenmiştir. Elde edilen bu değerlerle anksiyete değerlendirmesi için yaygın kullanılan açık kollarda geçirdiği zaman yüzdesi, $100 \times [(A\acute{c}ık\ kolda\ ge\c{c}irilen\ s\ddot{u}re + Merkezde\ ge\c{c}irilen\ s\ddot{u}re) / (Kollarıda\ ve\ Merkezde\ Ge\c{c}irilen\ Toplam\ s\ddot{u}re)]$ şeklinde hesaplanmıştır. Hayvanlar aparatta merkezi bölgeye yüzleri açık kola bakacak şekilde bırakılmıştır ve testler arasında test aparatı %10'luk etil alkol solüsyonu ile temizlenmiştir.



Resim 3.6. Yükseltilmiş artı labirent testi deney düzeneği

3.7. Deneyin Sonlandırılması ve Dokuların Elde Edilmesi

Davranış testleri bittikten sonra hayvanlar ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve ksilazin (8 mg/kg) kas içi enjeksiyonu yapılarak anesteziye alındı. Hayvanlardan kardiyak ponksiyon ile alınan kan örnekleri jelli tüplere aktarıldı. Anestezi altında hayvanlar dekapite edilerek, kuru buz üzerinde beyin dokusunun hipotalamus bölgeleri ayrıldı ve kriyotüplere konarak sıvı azotta hemen donduruldu. Tüm dokular moleküler analizler yapılmaya kadar -80°C’de muhafaza edildi.

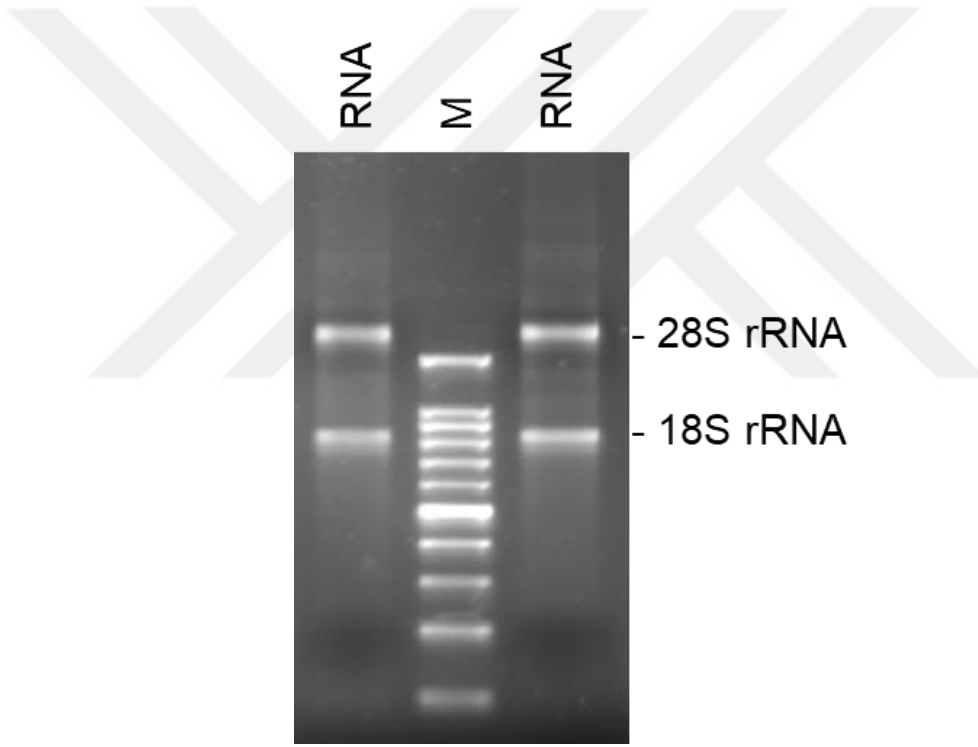
3.8. Gen Ekspresyon Analizleri

3.8.1. Doku Örneklerinden Total RNA İzolasyonu

Gen düzeyinde ekspresyon değerlendirilmesi için hipotalamus dokularından organik TRIzol yöntemi ile RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Doku örneklerinin homojenizasyon işlemi 1000 µl TRIzol içerisinde yapıldı. Homojenatlar oda sıcaklığında 5 dk inkübasyona bırakılmış, daha sonra 200 µl kloroform eklenerek ve kısa bir vorteks işleminin ardından tekrar oda sıcaklığında 15 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra örnekler 12000 g’de 15 dk +4°C’de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası RNA’yı içeren üst faz yeni ependorf tüplere aktarılmış ve üzerlerine 500 µl izopropanol eklendi. Daha sonra ependorflar birkaç kez alt üst edilmiş ve 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnekler 10 dk 12000 g’de +4°C’de santrifüj edilerek oluşan RNA peletinin dibine çökmesi sağlandı. Süpernatant kısmı atılıp peletin üzerine 1 ml %75’lik etanol eklendikten sonra ependorflar alt üst edildi. Yıkama işleminin ardından 12000 g’de 10 dk +4°C’de santrifüj yapılmış ve süpernatant kısım uzaklaştırıldı. Oluşan pelet 5-10 dk oda sıcaklığında kurutulduktan sonra 50 µl nükleaz free su ile çözündürüldü. Elde edilen RNA örnekleri kullanılmaya kadar -80 °C’de saklandı.

3.8.2. Total RNA Örneklerinin Kalite Kontrolü

Total RNA örneklerinin konsantrasyonu ve kalitesinin tayini spektrofotometrik ve agaroz jel elektroforez yöntemi ile kontrol edildi. Fenol, protein ve genomik DNA (gDNA) kontaminasyonlarını belirlemek amacıyla nanodrop cihazına 1 µl RNA örneğinden yüklenip, A260/A280 ve A260/230 oranları değerlendirildi. UV ölçümleri A260/A280 için $2 \pm 0,1$ ve A260/A230 için 2,0-2,4 arasında olan RNA örnekleri analizlerde kullanıldı. 1 µg/10 µl konsantrasyonundaki RNA örnekleri kalitesinin belirlenmesi amacıyla %1'lik agaroz jel elektroforez sonrası değerlendirildi. Tüm örneklerin qRT-PZR analizlerinde kullanılabilecek kalitede olduğu tespit edildi (Resim 3.7).



Resim 3.7. Hipotalamus dokularına ait örnek total RNA jel elektroforezi.

3.8.3. Total RNA örneklerinin gDNA kontaminasyonunun temizlenmesi

Olası gDNA kontaminasyonunun giderilmesi amacıyla DNase-I enzim reaksiyonu üretici firmanın talimatlarına göre uygulandı. Bu protokole göre 2 µg total RNA, DNase-I reaksiyon karışımı ile 20 µl total hacime tamamlandı. RNA örnekleri, üzerine 1 U/ µl DNase-I enziminden 2 µl konularak 37°C'de 30 dk bekletilmiştir.

Reaksiyon durdurulması amacıyla 2 µl 50 mM EDTA ilave edilerek 65°C 10 dakika inkübe edilmiştir.

3.8.4. Primer dizaynı

Kantitatif Gerçek zamanlı PZR (qRT-PZR) analizinde kullanılan genler ile referans (PGK1 ve CycA) genlerine ait primerler, IDT PrimerQuest (<https://eu.idtdna.com/site>) programı kullanılarak tasarlanmış veya literatürden alınmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 qPZR analizlerinde kullanılan genlerin primer dizileri

Gen	Primer dizisi	PZR ürünü (bp)	Kaynak
IGF1R	AGGAGGCTGAGTACCGTAAA CTCTTCCGGGTCTGTGATATTG	170	*
FGF2	AGCATCACTTCGCTTCCC CGCCGTTCTTGCAGTAGA	97	*
FGFR1	CTCTGCACTGCCAGACC CGGCAGCGAAGCTGTAG	116	*
FGFR2	TGAAGACCACGACCAAGAAG GACAGACGTGTCTGTTATCCTC	157	*
BDNF	CTGAGCGTGTGTGACAGTATTA GGGATTACACTTGGTCTCGTAG	153	Kutlu ve ark. 2019
GLUT2	GGTTCCTTCCAGTTCGGATATG GGGTGTCTGTGCCATTGAT GAGTTCAAGTCGTTGGAGTAGTT	142	*
POMC	GTTCAAGAGGGAGCTGGAAG CTTCTCGGAGGTCATGAAGC	157	Kutlu ve ark. 2019
NeuN	GGCAAATGTTTCGGGCAATTC GATCGTCCCATTTCAGCTTCTC	140	Kutlu ve ark. 2019
NPY	CCAGACAGAGATATGGCAAGAG GGGTCTTCAAGCCTTGTCT	103	Kutlu ve ark. 2019
PGK1	ATGCAAAGACTGGCCAAGCTAC AGCCACAGCCTCAGCATATTTTC	104	Seol ve ark 2011
CycA	TATCTGCACTGCCAAGACTGAGTG CTTCTTGCTGGTCTTGCCATTCC	126	Seol ve ark 2011

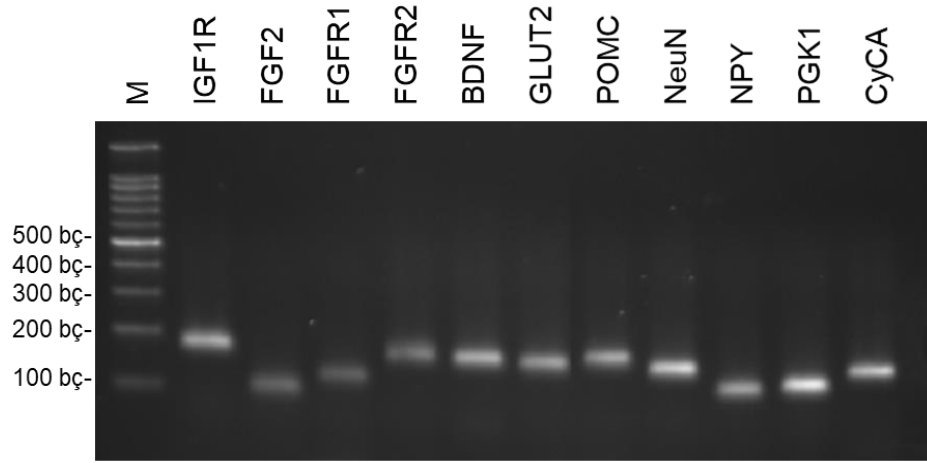
*Bu çalışmada dizayn edildi.

3.8.5. Reverse Transkriptaz (RT) reaksiyonu

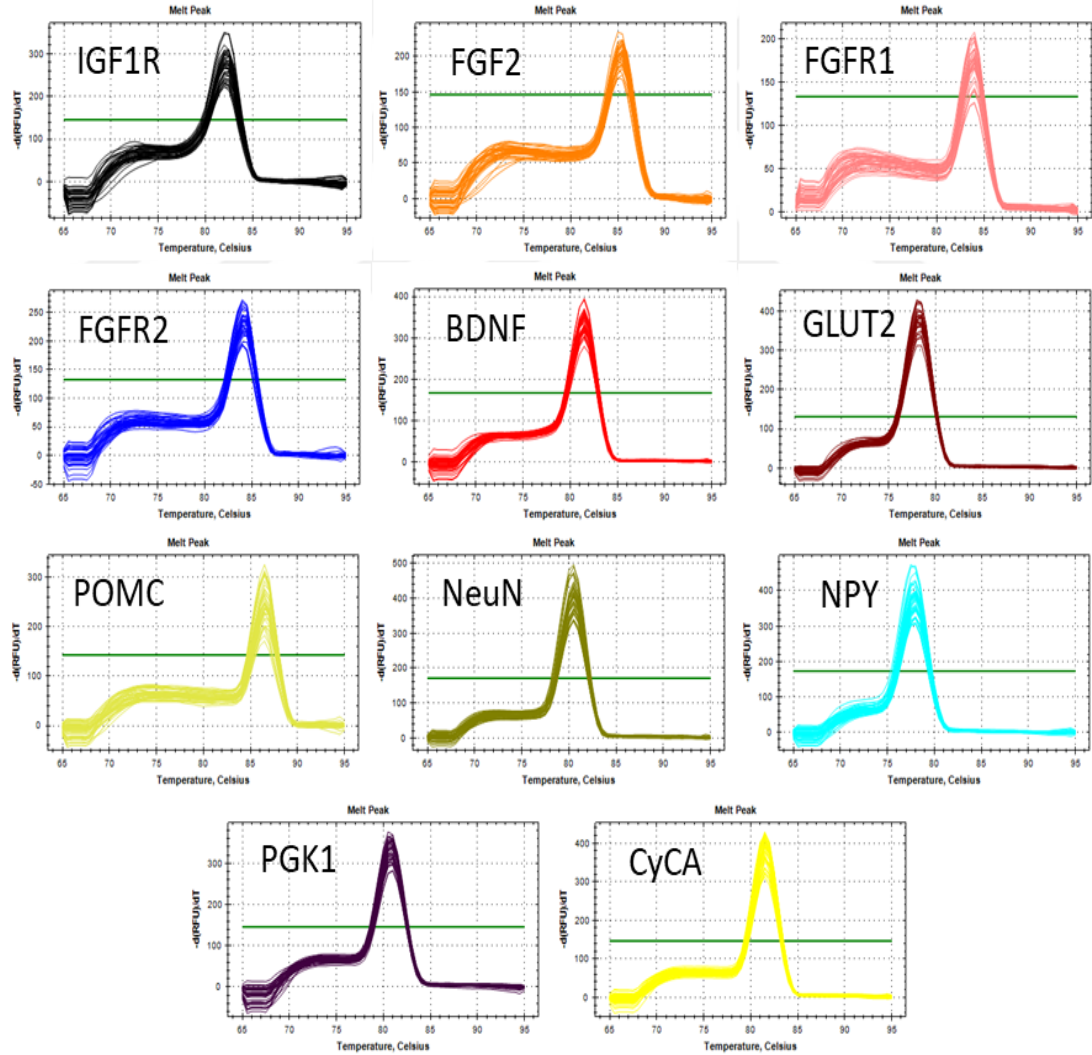
Kalite kontrolü yapılmış olan RNA örneklerinden üretici firmanın (Bio-Rad iScript™ cDNA Synthesis Kit #170-8891, A.B.D.) protokolü kullanılarak cDNA sentezlendi. Kısaca, 1 µg/20 µl total RNA'dan tek zincir cDNA üretilmesi için 4 µl 5X iScript reaksiyon karışımı ve 1 µl Reverz Transkriptaz 1 µg RNA üzerine ilave edildi. Ardından reaksiyon karışımı ddH₂O ile 20 µl'ye tamamlandı. Daha sonra 25°C'de 5 dk, 42°C'de 30 dk ve 85°C'de 5 dk protokolü uygulanarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA örnekleri daha sonra kullanılmak üzere -20 °C'de saklandı.

3.8.6. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PZR)

Hedef ve referans genlerin ekspresyon kantitasyon analizi, gerçek zamanlı PZR cihazı (Bio-Rad CFX Connect Gerçek Zamanlı PZR Sistemi) kullanılarak yapıldı. Reaksiyon için çift iplikli DNA'ya bağlanan bir boya olan SyberGreen kullanıldı. Kısaca, 2X SyberGreen master miskten 10 µl, forward primerden 5 pmol, reverse primerden 5 pmol (Tablo 1), 2 µl cDNA ve toplam hacim 20 µl olacak şekilde ddH₂O ile tamamlanarak polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyonun ısı profili, +95°C 10 dk, 40 döngü (95°C 30 sn, 60°C 30 sn, 72°C 30 sn) olacak şekilde ayarlandı. Ayrıca 95°C 1 dakika ısıtılıp, 55°C'ye düşürülen ısı 95°C'ye kadar tekrar kademeli olarak artırılarak *melting curve* (MC; erime eğrisi) analizi gerçekleştirildi. Gerçek zamanlı PZR cihazından elde edilen Ct (eşik döngüsü) değerleri kaydedildi. Gerçek zamanlı PZR'den elde edilen ürünlerin doğru ürün olduğunu teyit etmek amacıyla ürünler %2'lik agaroz jelde 120 voltta 30 dk yürütüldü ve gözlendi (Resim 3.8). MC analizlerinde de tüm PZR ürünlerinin spesifik olduğu ve herhangi bir diğer genom bölgesinin yükseltgenmediği tespit edildi (Resim 3.9).



Resim 3.8. Çalışmada kullanılan genlere ait qRT-PZR ürünlerinin jel görüntüsü. M; 100 bp DNA markörü.



Resim 3.9. Çalışmada kullanılan genlere ait melting curve (MC) analiz eğriler

3.9. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma olarak belirlendi. Sayısal değişkenlerin analizinde ANOVA ya da karma etki modeli kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi yapıldı. Analizler SAS University Edition 9.4 programı kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Gen ekspresyon verilerinin analizinde öncelikle çalışmaya konu olan bütün genlerin ekspresyon düzeylerini ifade eden Ct değerleri PGK1 ve CycA referans genlerin Ct değerleri ile normalize (Kurar ve ark. 2019) edilerek $2^{(-\Delta Ct)}$ değerleri tespit edilmiştir. $2^{(-\Delta Ct)}$ değerleri tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında karşılaştırıldı.



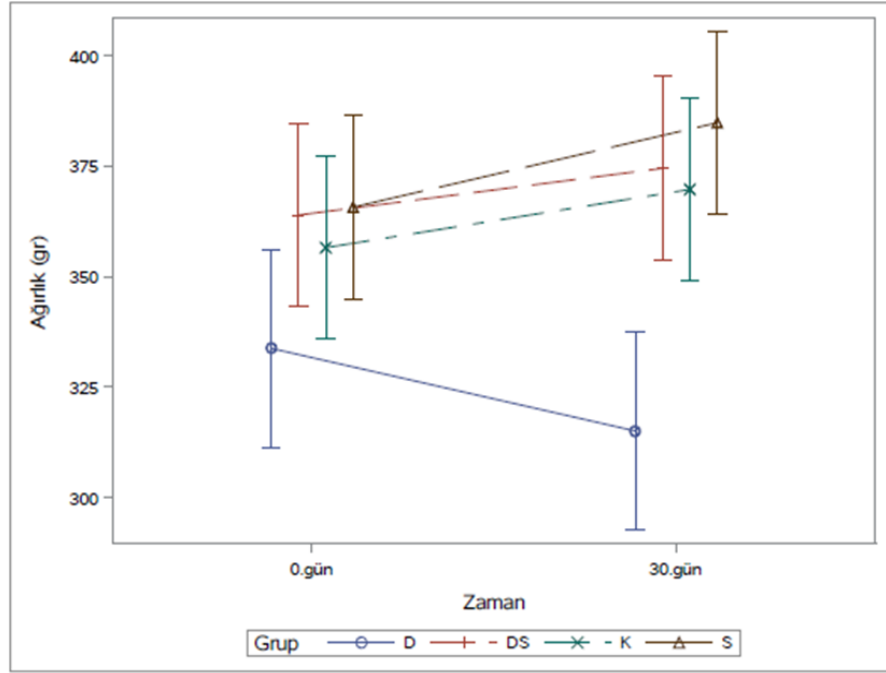
4. BULGULAR

4.1. Ağırlık Değişimi

KHS uygulamalarının başlangıcında ve deneylerin son günü ölçülen hayvan ağırlıkları ölçüm değerleri (gr) karşılaştırıldı. Hayvan ağırlıklarında son ölçülen değerler ile ilk ölçülen değerler arasında depresyon (D) grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken diğer gruplarda artış gözlemlendi ($p<0,01$), (Tablo 4.1 ve Resim 4.1).

Tablo 4.1. Gruplardaki ağırlık değerleri (gr).

ORT±SH	K	D	DS	S
1. ölçüm	356,50±10,31	333,75±11,13	363,86±10,31	365,64±10,31
2. ölçüm	369,64±10,31	315,08±11,13	374,43±10,31	384,71±10,31



Resim 4.1. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, KHS uygulamalarının başlangıcında (0. gün) ve sonunda (30. gün), deney gruplarındaki ağırlık değişim değerleri. (**: $p<0,01$). Her grubun 0. gün değerleriyle karşılaştırıldığında ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir.

4.2. Davranış Testleri

4.2.1. Açık Alan Testi Bulguları

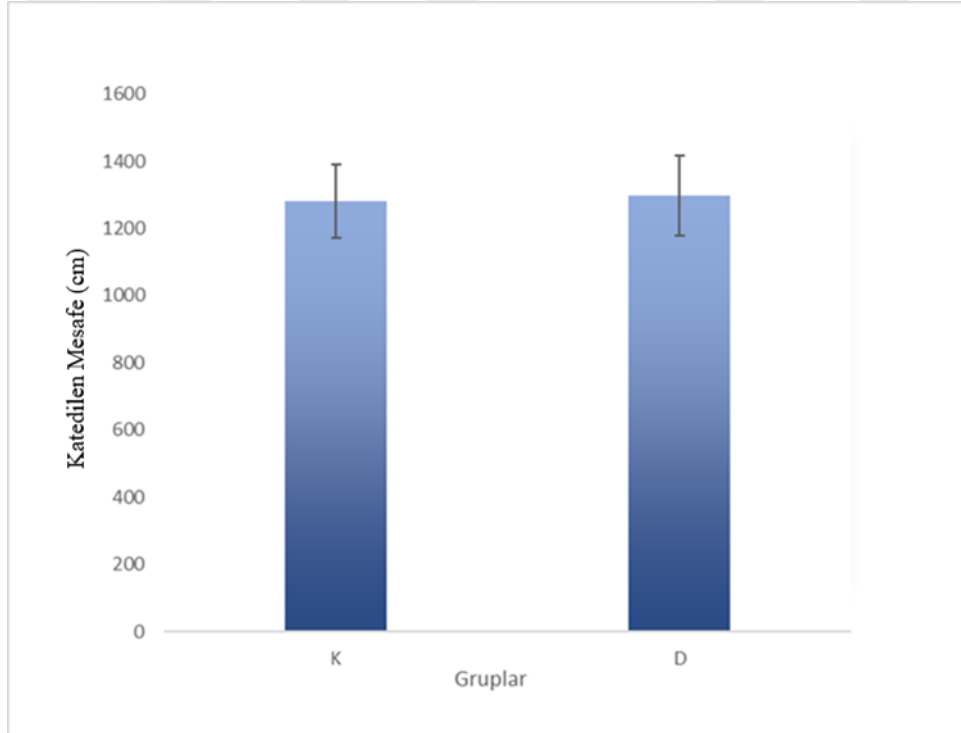
Deneyin başlangıcında ve deneyin sonunda yapılan AAT’de hayvanların katettiği mesafe, hız, hareket yüzdesi, şahlanma sayısı ve süslenme süresi parametreleri analiz edildi.

4.2.1.1. Deneyin Başlangıcında ve Deneyin 30. Gününde Hayvanların Katettiği Mesafe

Deneyin başlangıcında AAT’de hayvanların katettiği mesafe gruplar arasında karşılaştırıldı. K ve D grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,99$), (Tablo 4.2 ve Resim 4.2).

Tablo 4.2. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların katettikleri mesafe parametreleri(cm)

ORT±SH	K	D
0. gün	1281,25±109,73	1297,25±118,52

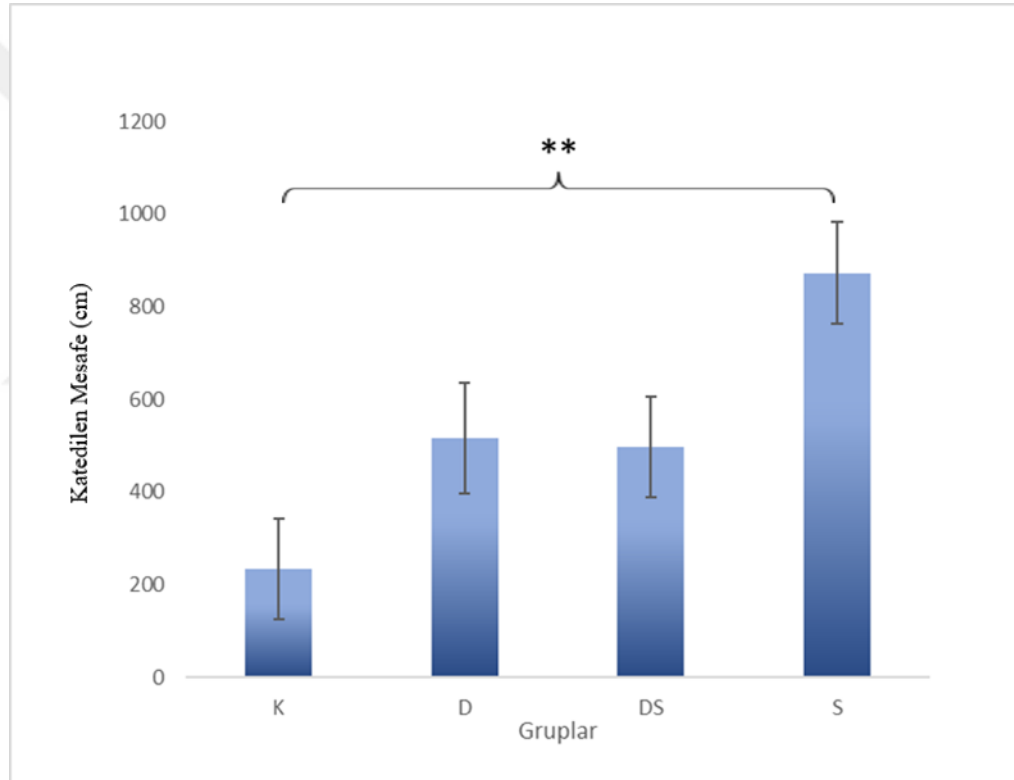


Resim 4.2. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarının açık alan testinde deneyin başlangıcında katedilen mesafe parametreleri ($P>0,05$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

AAT, KHS deneylerinin sonunda tüm gruplara uygulandı ve hayvanların kattettiği mesafe değerleri hesaplandı. Bu değer gruplar arasında karşılaştırıldığında sertralin grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,01$) (Tablo 4.3 ve Resim 4.3).

Tablo 4.3. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların katettikleri mesafe parametreleri (cm)

ORT±SH	K	D	DS	S
30. gün	233,88±109,73	516,11±118,52	497,48±109,73	873,38±109,73



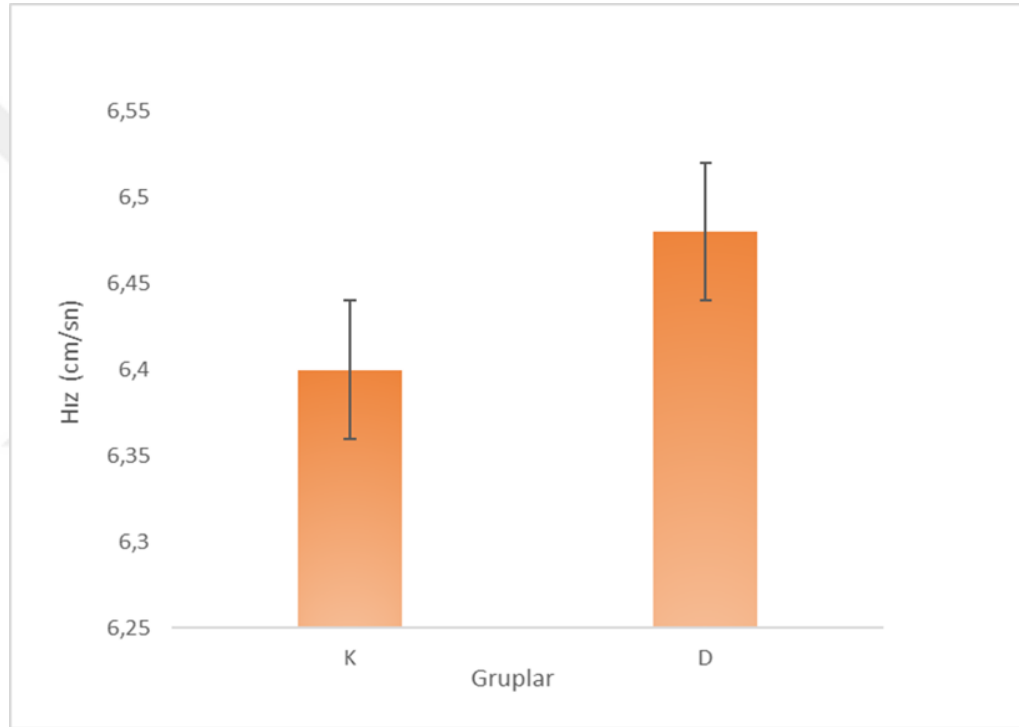
Resim 4.3. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların katettiği mesafe değerleri. S grubunun diğer gruplarla karşılaştırıldığında (**: $p<0,01$ ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.1.2. Deneyin Başlangıcında ve Deneyin 30. Gününde AAT’de Hız Parametresi

AAT’de deneyin başlangıcında hayvanların hızı gruplar arasında karşılaştırıldı. K ve D grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,99$) (Tablo 4.4 ve Resim 4.4).

Tablo 4.4. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların hız parametreleri (cm/sn)

ORT $\pm$ SH	K	D
0. gün	6,4 $\pm$ 0,55	6,48 $\pm$ 0,59

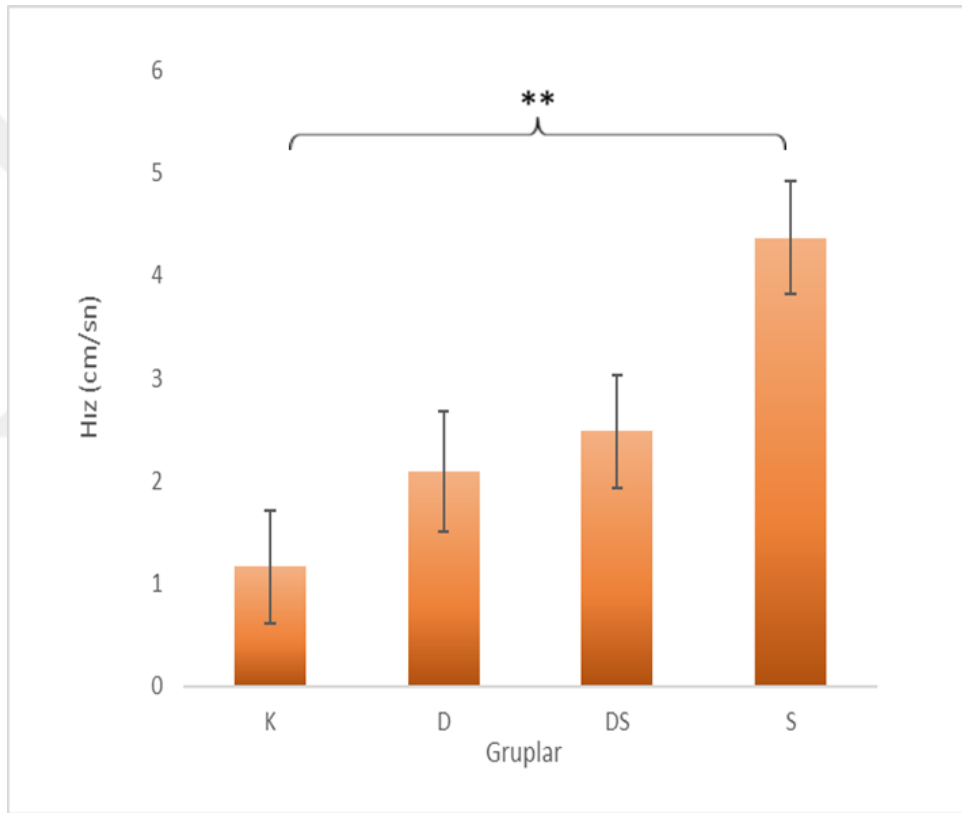


Resim 4.4. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarının açık alan testinde deneyin başlangıcında hız değerleri ($p=0,99$ ANOVA ile değerlendirildiğinde).

KHS deneylerinin sonunda tüm gruplara AAT uygulandı ve hayvanların hız değerleri hesaplandı. Bu değer gruplar arasında karşılaştırıldığında sertralin grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,01$) (Tablo 4.5 ve Grafik 4.5).

Tablo 4.5. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların hız parametreleri (cm/sn)

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
30. gün	1,16 $\pm$ 0,55	2,09 $\pm$ 0,59	2,48 $\pm$ 0,55	4,37 $\pm$ 0,55



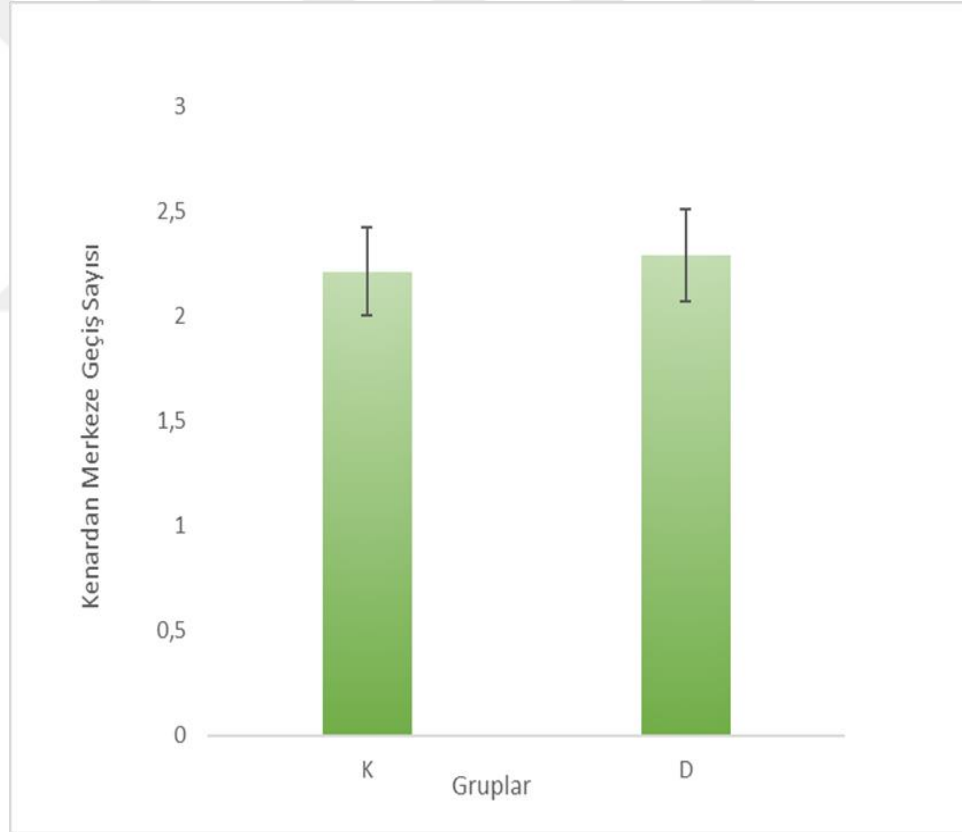
Resim 4.5. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde belirlenen hayvanların hız değerleri. S grubunun diğer gruplarla karşılaştırıldığında (**: $p<0,01$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.1.3. Deneyin Başlangıcında ve Deneyin 30. Gününde AAT’de Kenardan Merkeze Geçiş Sayısı

Deneyin başlangıcında AAT’de hayvanların kenardan merkeze geçiş sayısı gruplar arasında karşılaştırıldı. K ve D grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,99$), (Tablo 4.6 ve Resim 4.6).

Tablo 4.6. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların kenardan merkeze geçiş sayısı

ORT±SH	K	D
0. gün	2,21±0,21	2,29±0,22

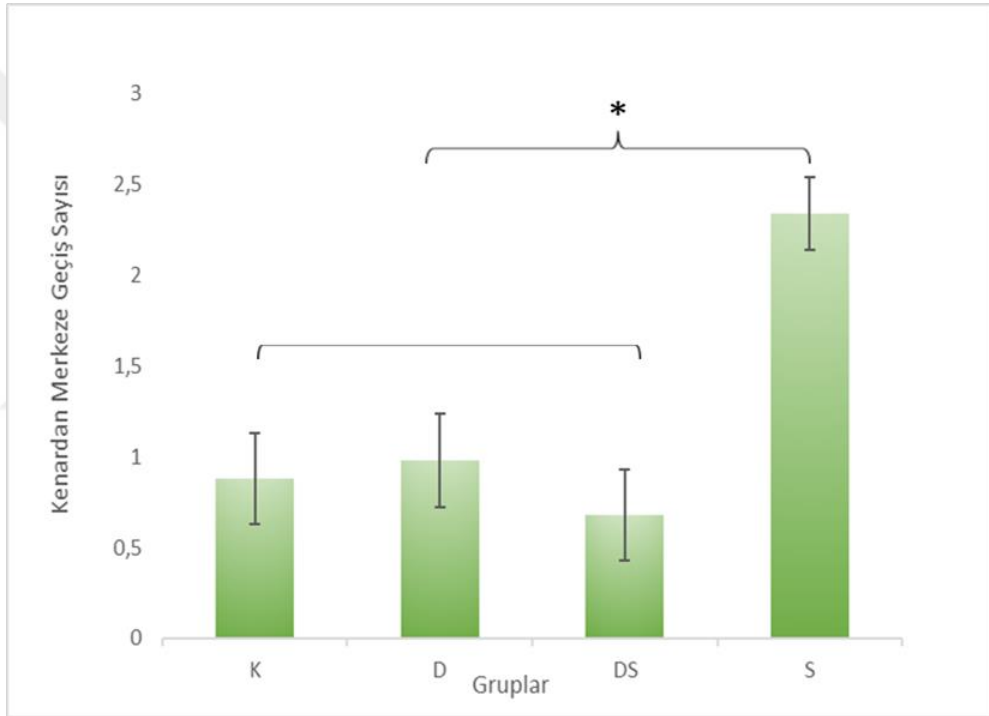


Resim 4.6. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarının açık alan testinde deneyin başlangıcında kenardan merkeze geçiş sayısı ($p=0,99$ ANOVA ile değerlendirildiğinde).

KHS deneylerinin sonunda tüm gruplara AAT uygulandı ve hayvanların kenardan merkeze geçiş sayısı analiz edildi. Bu değer gruplar arasında karşılaştırıldığında sertralin grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.7 ve Resim 4.7)

Tablo 4.7. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların kenardan merkeze geçiş sayısı

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
30. gün	0,88 $\pm$ 0,25	0,98 $\pm$ 0,26	0,68 $\pm$ 0,25	2,34 $\pm$ 0,2



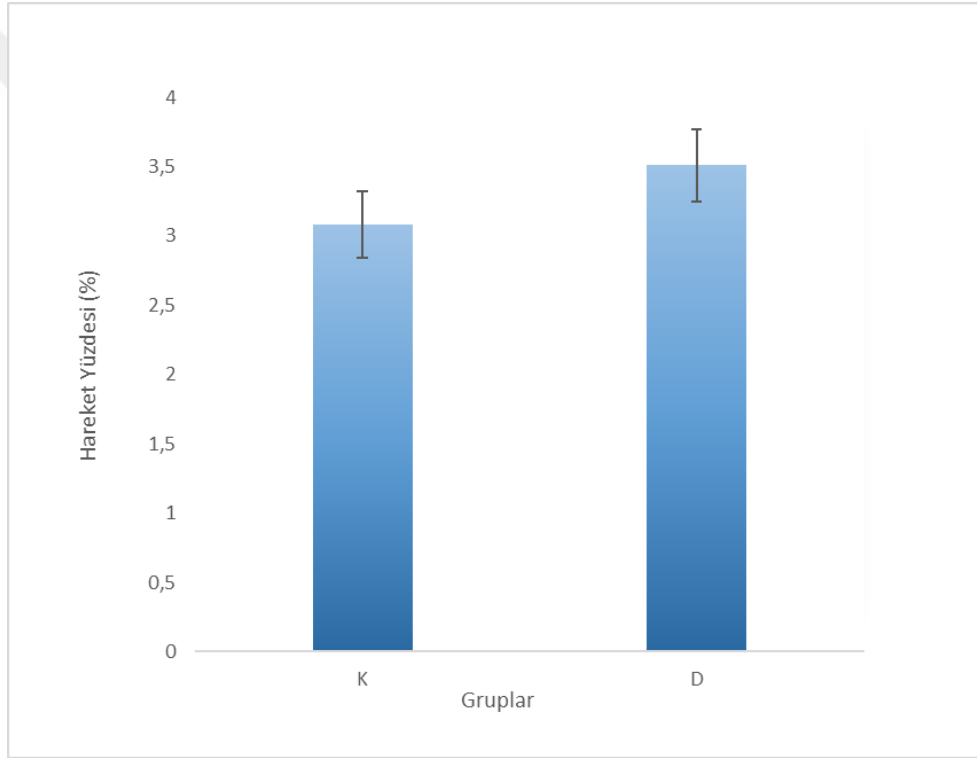
Resim 4.7. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde belirlenen hayvanların kenardan merkeze geçiş sayıları. S grubunu diğer gruplarla karşılaştırıldığında (*: $p<0,05$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.1.4. Deneyin Başlangıcında ve Deneyin 30. Gününde AAT’de Hareket Yüzdesi

Deneyin başlangıcında hayvanların AAT’de hareket yüzdesi gruplar arasında karşılaştırıldı. K ve D grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,62$) (Tablo 4.8 ve Resim 4.8).

Tablo 4.8. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların hareket yüzdesi

ORT $\pm$ SH	K	D
0. gün	3,08 $\pm$ 0,24	3,51 $\pm$ 0,26

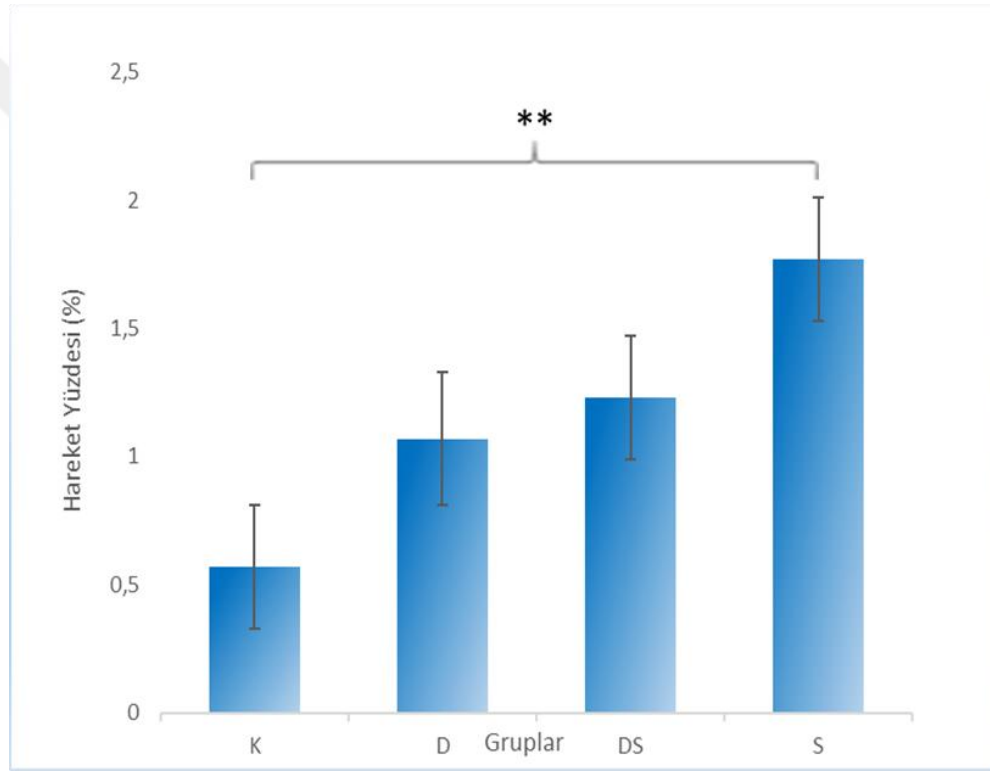


Resim 4.8. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarının açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların hareket yüzdesi ($p=0,62$ ANOVA ile değerlendirildiğinde).

AAT kronik hafif stres deneylerinin sonunda tüm gruplara uygulandı ve hayvanların hareket yüzdesi analiz edildi. Bu değer gruplar arasında karşılaştırıldığında sertralin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,01$) (Tablo 4.9 ve Resim 4.9).

Tablo 4.9. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların hareket yüzdesi

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
30. gün	0,57 $\pm$ 0,24	1,07 $\pm$ 0,26	1,23 $\pm$ 0,24	1,77 $\pm$ 0,24



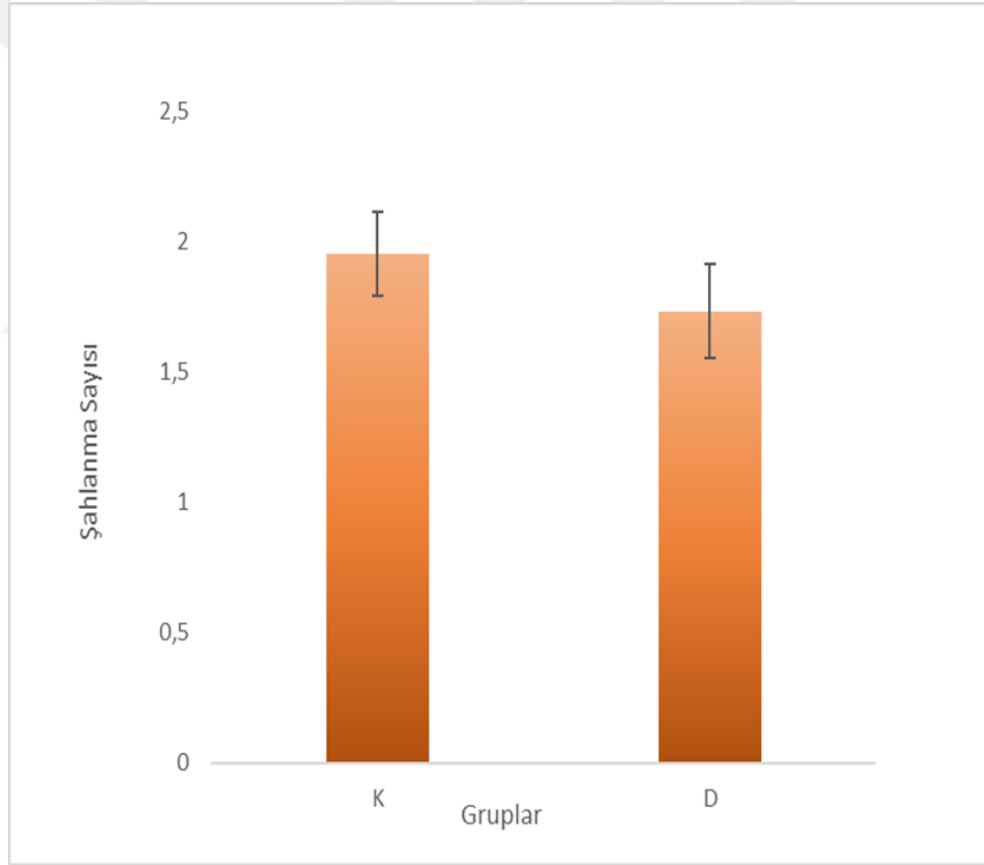
Resim 4.9. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde belirlenen hayvanların hareket yüzdesi. S grubunu diğer gruplarla karşılaştırıldığında (**: $p<0,01$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.1.5. Deneyin Başlangıcında ve Deneyin 30. Gününde AAT’de Şahlanma Parametresi

Deneyin başlangıcında hayvanların AAT’de şahlanma sayısı gruplar arasında karşılaştırıldı. K ve D grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,80$) (Tablo 4.10 ve Resim 4.10).

Tablo 4.10. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların şahlanma sayıları

ORT±SH	K	D
0. gün	1,95±0,16	1,73±0,18

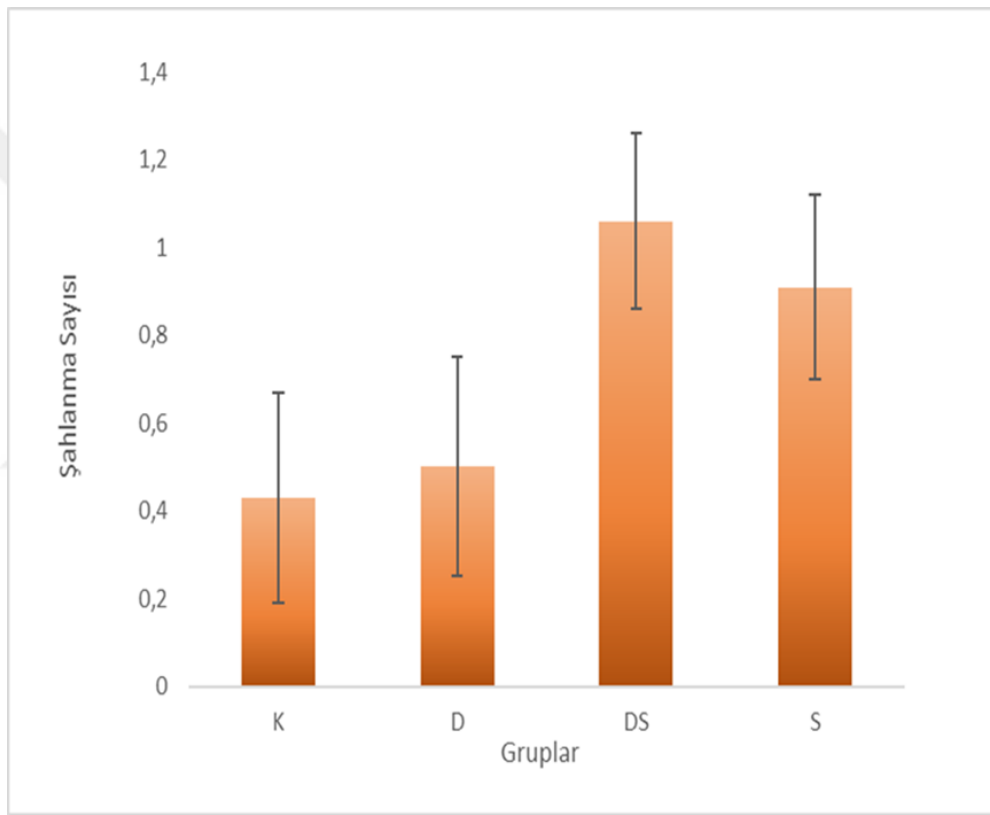


Resim 4.10. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarının açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların şahlanma sayısı ($p=0,80$ ANOVA ile değerlendirildiğinde).

AAT KHS deneylerinin sonunda tüm gruplara uygulandı ve hayvanların şahlanma sayısı analiz edildi. Bu değer gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmedi ($p=0,4177$) (Tablo 4.11 ve Resim 4.11).

Tablo 4.11. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların şahlanma sayısı

ORT±SH	K	D	DS	S
30. gün	0,43±0,24	0,5±0,25	1,06±0,2	0,91±0,21



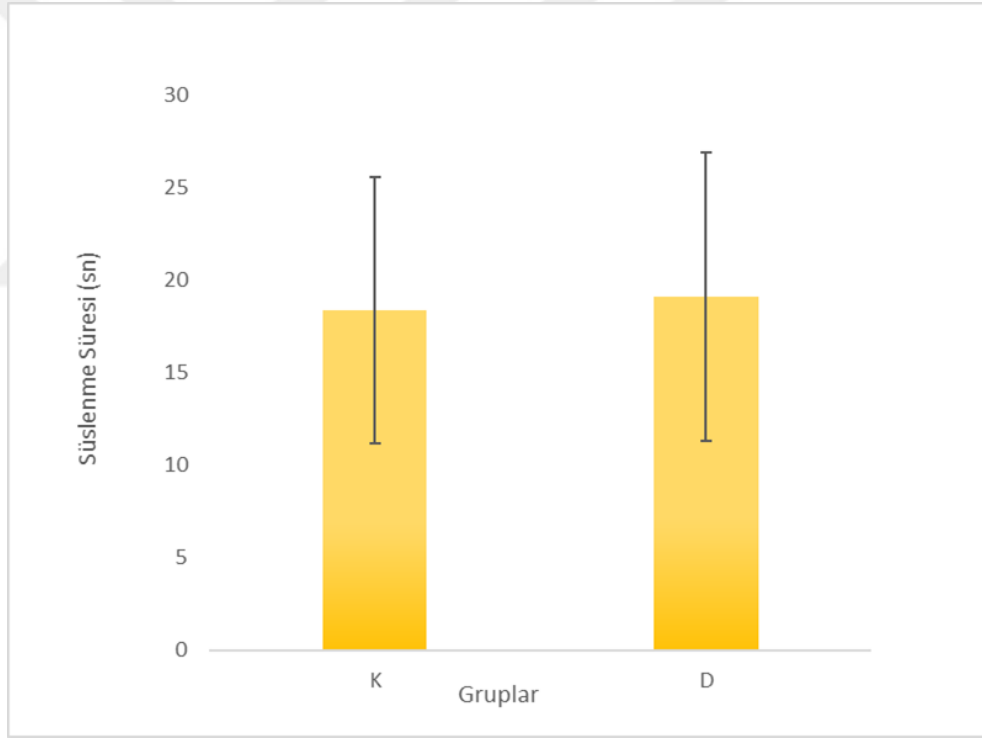
Resim 4.11. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde belirlenen hayvanların şahlanma sayısı ($p=0,417$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.1.6. Deneyin Başlangıcında ve Deneyin 30. Gününde AAT’de Süslenme Süresi

Deneyin başlangıcında hayvanların AAT’de süslenme süresi gruplar arasında karşılaştırıldı. K ve D grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,99$) (Tablo 4.12 ve Resim 4.12).

Tablo 4.12. Açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların süslenme süreleri (sn)

ORT±SH	K	D
0. gün	18,35±7,22	19,08±7,8

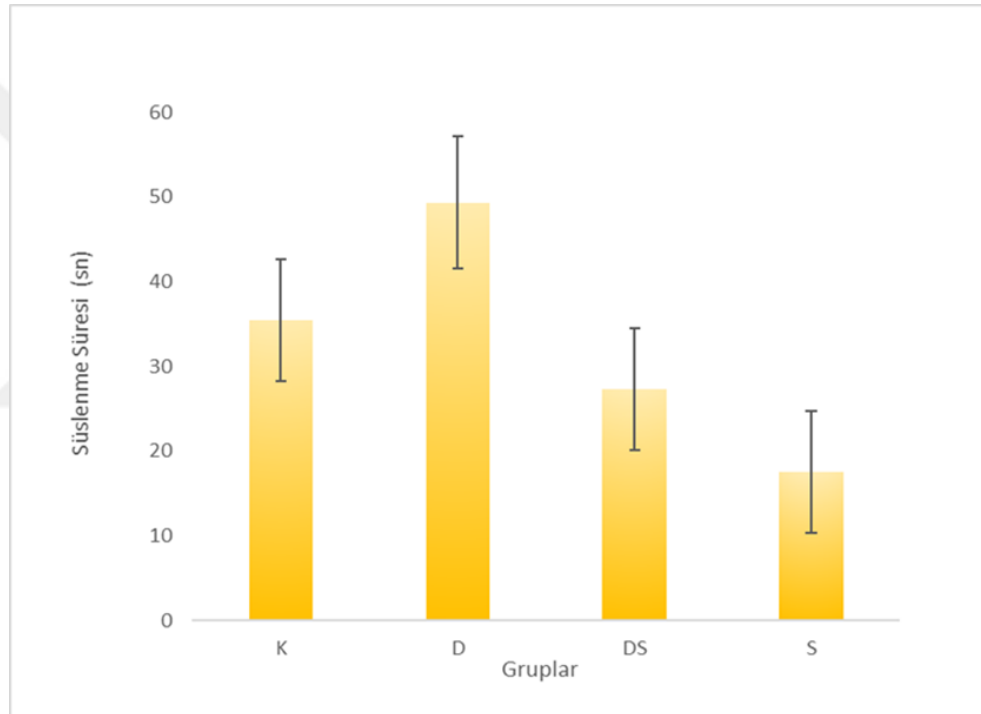


Resim 4.12. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarının açık alan testinde deneyin başlangıcında hayvanların süslenme süresi ($P>0,05$, ANOVA kullanılarak).

AAT KHS deneylerinin sonunda tüm gruplara uygulandı ve hayvanların süslenme süresi analiz edildi. Bu değer gruplar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,0837$) (Tablo 4.13 ve Resim 4.13).

Tablo 4.13. Açık alan testinde deneyin 30. gününde hayvanların süslenme süreleri

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
30. gün	35,5 $\pm$ 7,22	49,33 $\pm$ 7,8	27,28 $\pm$ 7,22	17,57 $\pm$ 7,22



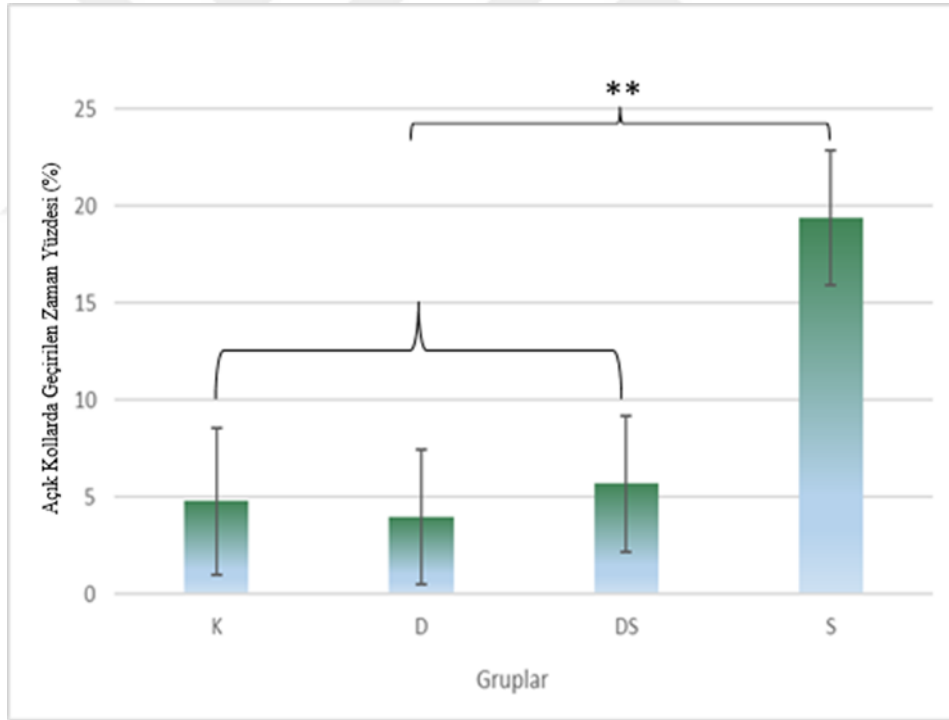
Resim 4.13. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, kronik hafif stres deneylerinin sonunda açık alan testinde hayvanların süslenme süresi ($P>0,05$, ANOVA kullanılarak).

4.2.2. Yükseltmiş Artı Labirent Testi

YAT, KHS deneylerinin sonunda tüm gruplara uygulandı ve açık kollarda geçirilen zaman yüzdesi değerleri hesaplandı. Bu değer gruplar arasında karşılaştırıldığında sertralin grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,01$) (Tablo 4.14 ve Resim 4.14).

Tablo 4.14. Yükseltmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen zaman yüzdesi değerleri

ORT±SH	K	D	DS	S
Açık kollarda geçirilen zaman yüzdesi	4,77±3,78	3,96±3,55	5,69±3,5	19,39±3,5



Resim 4.14. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, kronik hafif stres deneylerinin sonunda yükseltmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirdiği zaman yüzdesi S grubunun diğer gruplarla karşılaştırıldığında (**: $p<0,01$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.3. Zorunlu Yüzme Testi Bulguları

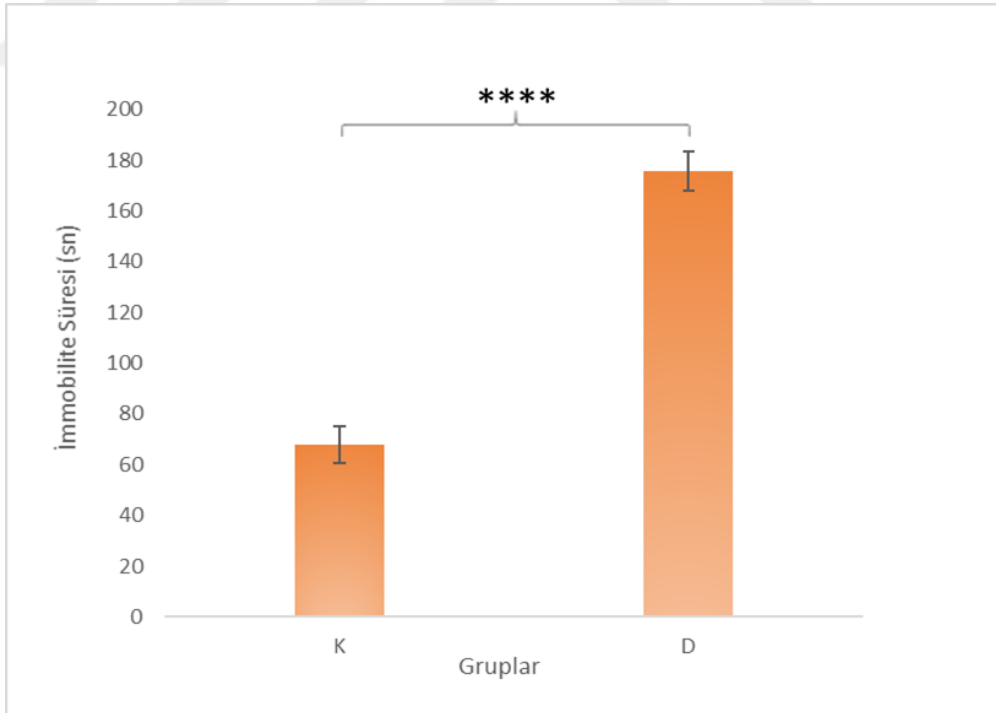
ZYT’de, kronik stres uygulamalarının 15. ve 30. gününde depresyon grubu ve kontrol grubuna ait immobilité süresi, tırmanma süresi, yüzme süresi ve hareket yüzdesi parametreleri belirlendi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

4.2.3.1. Zorunlu Yüzme Testinde 15. Gün İmmobilité Süresi

15. gündeki hareketsizlik süresi değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında depresyon grubunda belirgin olarak arttığı gözlemlendi ($p<0,0001$, Tablo 4.15 ve Resim 4.15).

Tablo 4.15. Zorunlu yüzme testinde 15. gün immobilité sürelerinin değerleri (sn)

ORT±SH	K	D
15. gün	67,89±7,46	175,65±7,74



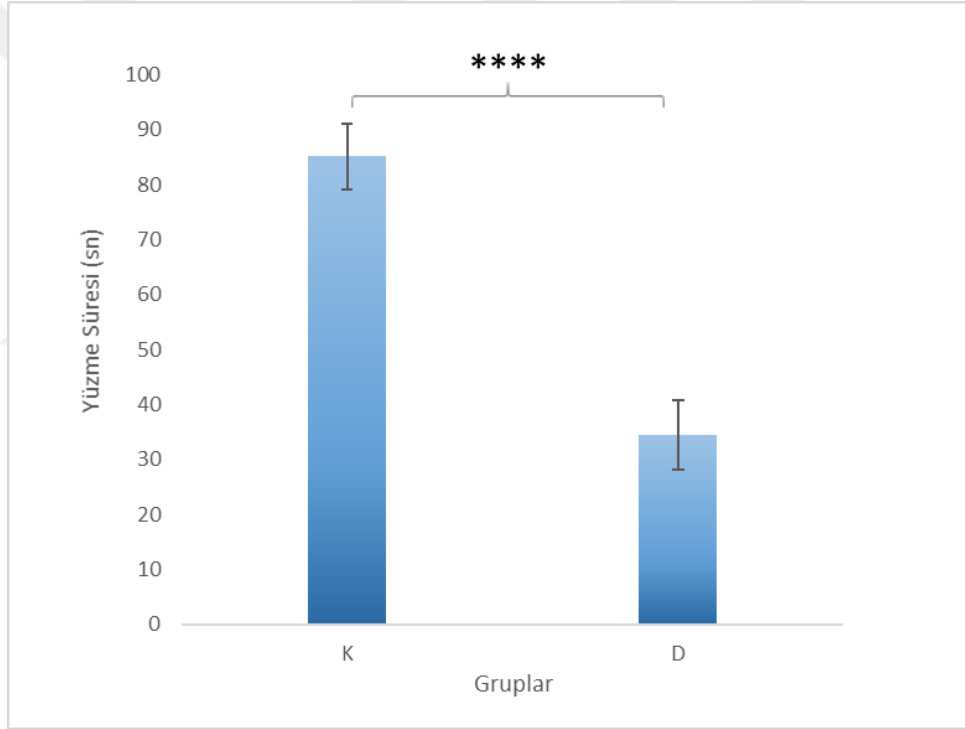
Resim 4.15. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarında, KHS uygulamalarının 15. gününde yapılan ZYT’de immobilité süreleri (****: $p<0,0001$ ANOVA kullanılarak).

4.2.3.2. Zorunlu Yüzme Testinde 15. Gün Yüzme Süresi

Depresyon modeli oluşturulmuş grup ve kontrol grubundaki hayvanların yüzme süreleri deneyin 15. gününde ZYT’de analiz edildi ve depresyon grubunda kontrol grubuna göre yüzme süresinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,0001$) (Tablo 4.16 ve Resim 4.16).

Tablo 4.16. Zorunlu yüzme testinde 15. gün yüzme süresi değerleri (sn)

ORT $\pm$ SH	K	D
15. gün	85,14 $\pm$ 6,07	34,46 $\pm$ 6,30



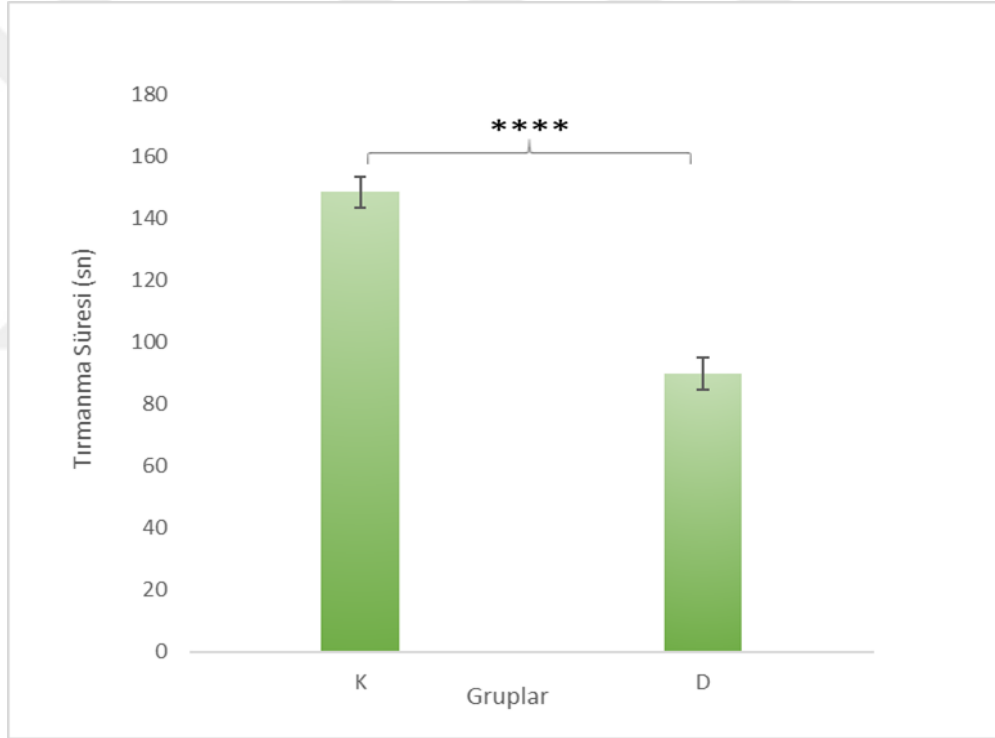
Resim 4.16. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarında, KHS uygulamalarının 15. günündeki ZYT’deki yüzme süresi değerlerinde D grubunda anlamlı derecede düşüktü (****: $p<0,0001$, ANOVA kullanıldığında).

4.2.3.3. Zorunlu Yüzme Testinde 15. Gün Tırmanma Süresi

KHS uygulamalarının 15. gününde depresyon modeli oluşturulmuş grup ve kontrol grubu hayvanların tırmanma süreleri analiz edildi ve depresyon grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tırmanma süresinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,0001$) (Tablo 4.17 ve Resim 4.17).

Tablo 4.17. Zorunlu yüzme testinde 15. gün tırmanma sürelerinin değerleri (sn)

ORT $\pm$ SH	K	D
15. gün	148,28 $\pm$ 4,97	89,88 $\pm$ 5,16



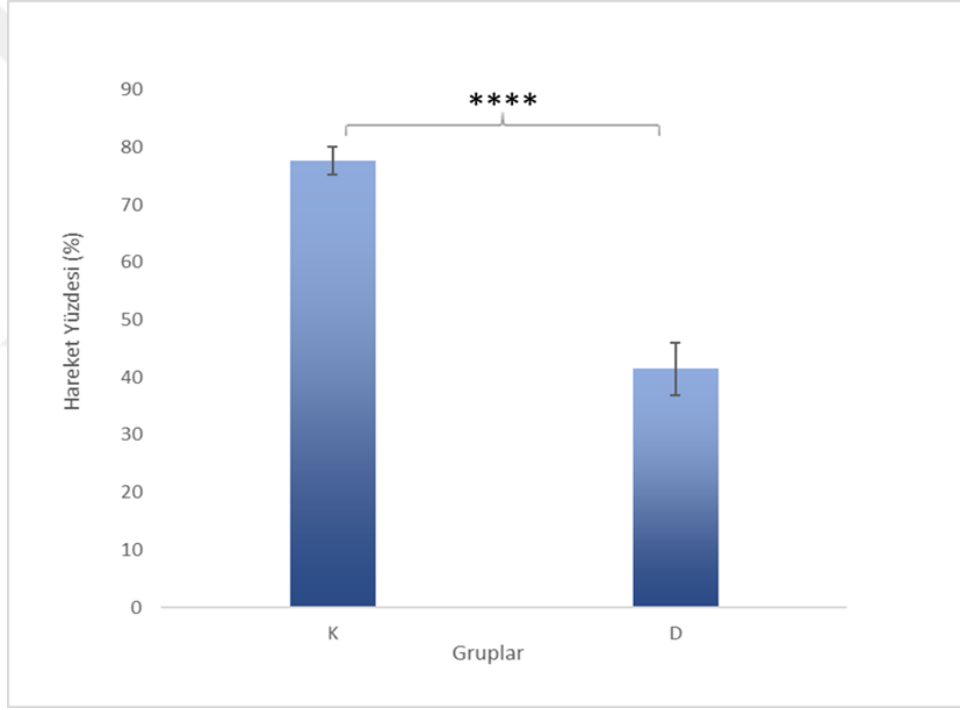
Resim 4.17. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarında, KHS uygulamalarının 15. günündeki ZYT'deki tırmanma süresi değerlerinde D grubunda anlamlı derecede düşüktü (****: $p<0,0001$, ANOVA kullanıldığında).

4.2.3.4.Zorunlu Yüzme Testinde 15. Gün Hareket Yüzdesi

KHS uygulamalarının 15. gününde gerçekleştirilen ZYT’de, depresyon ve kontrol grubundaki hayvanların hareket yüzdeleri analiz edildi. Depresyon grubunda kontrol grubuna göre hareket yüzdesinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,0001$) (Tablo 4.18 ve Resim 4.18).

Tablo 4.18. Zorunlu yüzme testinde 15. gün hareket yüzdesi değerleri

ORT±SH	K	D
15. gün	77,62±2,6	41,47±2,56



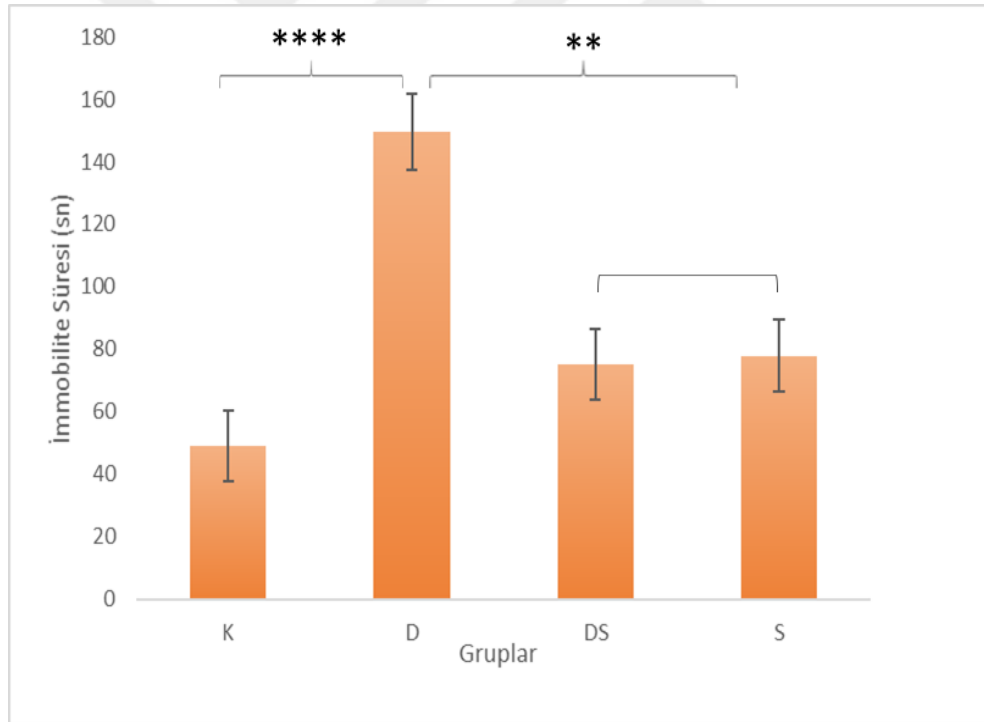
Resim 4.18. Kontrol (K) ve depresyon (D) gruplarında, KHS uygulamalarının 15. günündeki ZYT’deki hareket yüzdesi değerlerinde D grubunda anlamlı derecede düşüktü (****: $p<0,0001$, ANOVA kullanıldığında).

4.2.3.5. Zorunlu Yüzme Testinde 30. Gün İmmobilite Süresi Değerleri

Deneylerin sonunda ZYT’de hayvanların immobil kalma süresinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü. D grubunda immobilite süresi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak artarken ($p<0,0001$), DS ve S gruplarında depresyon grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azalmıştı. (Tablo 4.19 ve Resim 4.19).

Tablo 4.19. Zorunlu yüzme testinde 30. gün immobilite sürelerinin değerleri (sn)

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
30. gün	49,07 $\pm$ 11,38	149,5 $\pm$ 12,29	75,28 $\pm$ 11,38	77,92 $\pm$ 11,38



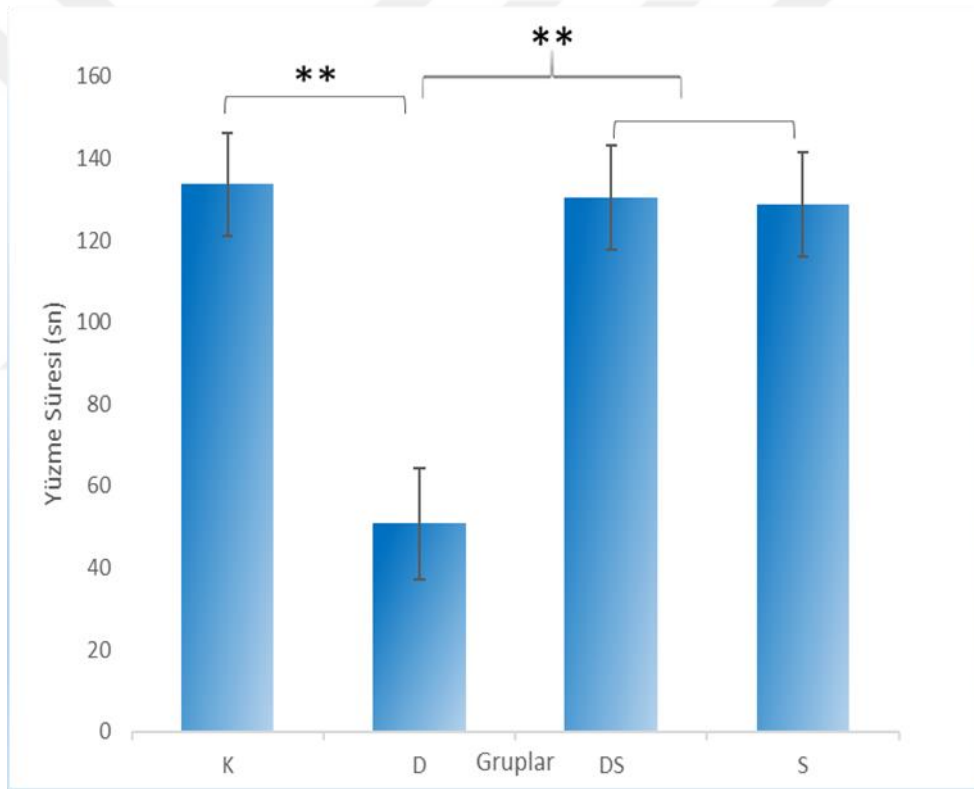
Resim 4.19. Kontrol (K), depresyon (D), sertraline (S) ve depresyon + sertraline (DS) gruplarına ait, KHS uygulamalarının sonunda yapılan ZYT’de, immobilité süreleri K karşılaştırıldığında (****: $p<0,0001$), D grubuyla karşılaştırıldığında (**: $p<0,01$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.3.6. Zorunlu Yüzme Testinde 30. Gün Yüzme Süresi Değerleri

KHS uygulamalarının sonunda yapılan ZYT’de hayvanların yüzme süresi değeri depresyon grubunda diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı ($p<0,01$, Tablo 4.20 ve Resim 4.20).

Tablo 4.20. Zorunlu yüzme testinde 30. gün yüzme süresi değerleri (sn)

ORT±SH	K	D	DS	S
30. gün	133,64±12,71	50,75±13,72	130,5±12,71	128,86±12,71



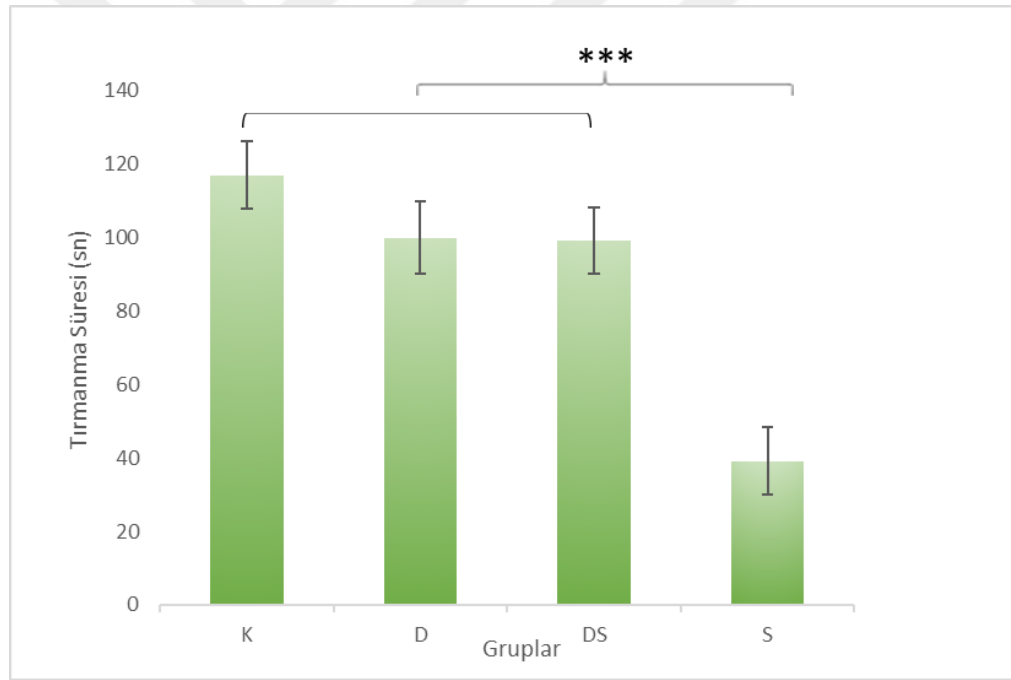
Resim 4.20. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, KHS uygulamalarının sonunda yapılan ZYT’de, yüzme süreleri D grubuyla karşılaştırıldığında (**: $p<0,01$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.3.7. Zorunlu Yüzme Testinde 30. Gün Tırmanma Süresi Değerleri

Deney sonunda ZYT’de hayvanların tırmanma sürelerinin analizinde S grubunda K, D ve DS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p<0,001$, Tablo 4.21 ve Resim 4.21).

Tablo 4.21. Zorunlu yüzme testinde 30. gün tırmanma süresi değerleri (sn)

ORT±SH	K	D	DS	S
30. gün	117±9,11	100±9,84	99,21±9,11	39,21±9,11



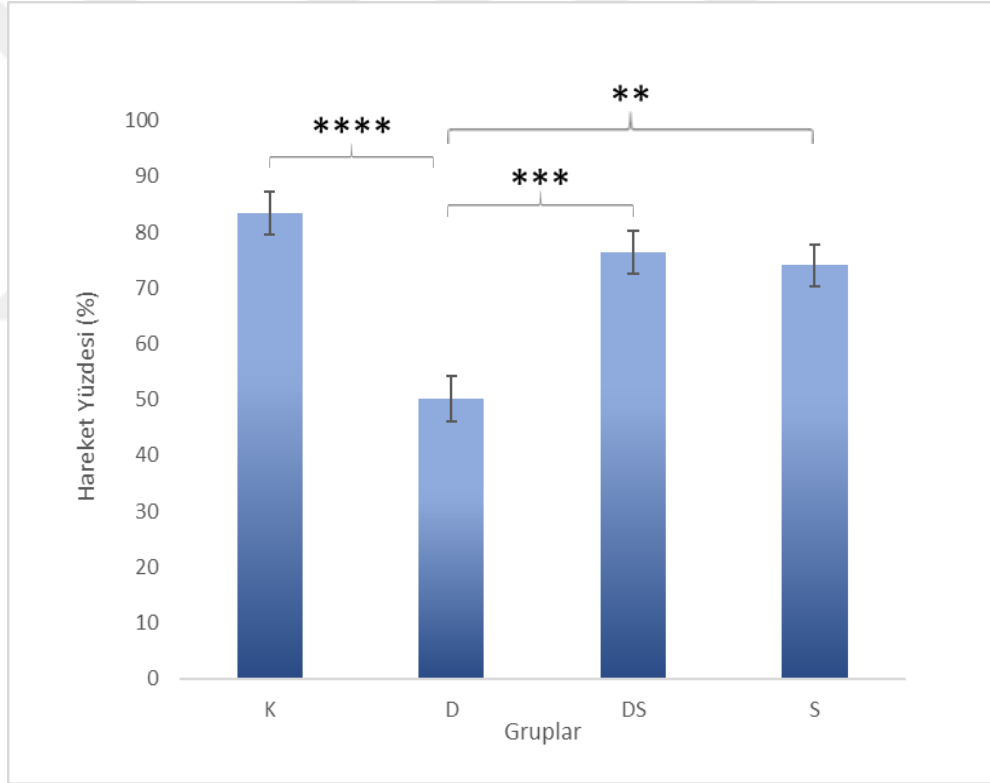
Resim 4.21. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, KHS uygulamalarının sonunda yapılan ZYT’de, tırmanma süreleri S grubuyla karşılaştırıldığında (***: $p<0,001$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.3.8. Zorunlu Yüzme Testinde 30. Gün Hareket Yüzdesi

Deney sonunda ZYT’de hayvanların hareket yüzdesi değerleri gruplar arasında ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. K, DS, S gruplarda hareket yüzdesi artarken D grubunda hareket yüzdesi en azdır (Tablo 4.22 ve Resim 4.22).

Tablo 4.22. Zorunlu yüzme testinde 30. Gün hareket yüzdesi değerleri

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
30. gün	83,47 $\pm$ 3,79	50,08 $\pm$ 4,1	76,41 $\pm$ 3,79	74,04 $\pm$ 3,79



Resim 4.22. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait, KHS uygulamalarının sonunda yapılan ZYT’de, hareket yüzdesi D grubuyla karşılaştırıldığında (****: $p<0,0001$), (***: $p<0,001$), (**: $p<0,01$, ANOVA kullanılarak değerlendirilmiştir).

4.2.4. Gen Ekspresyon Analiz Bulguları

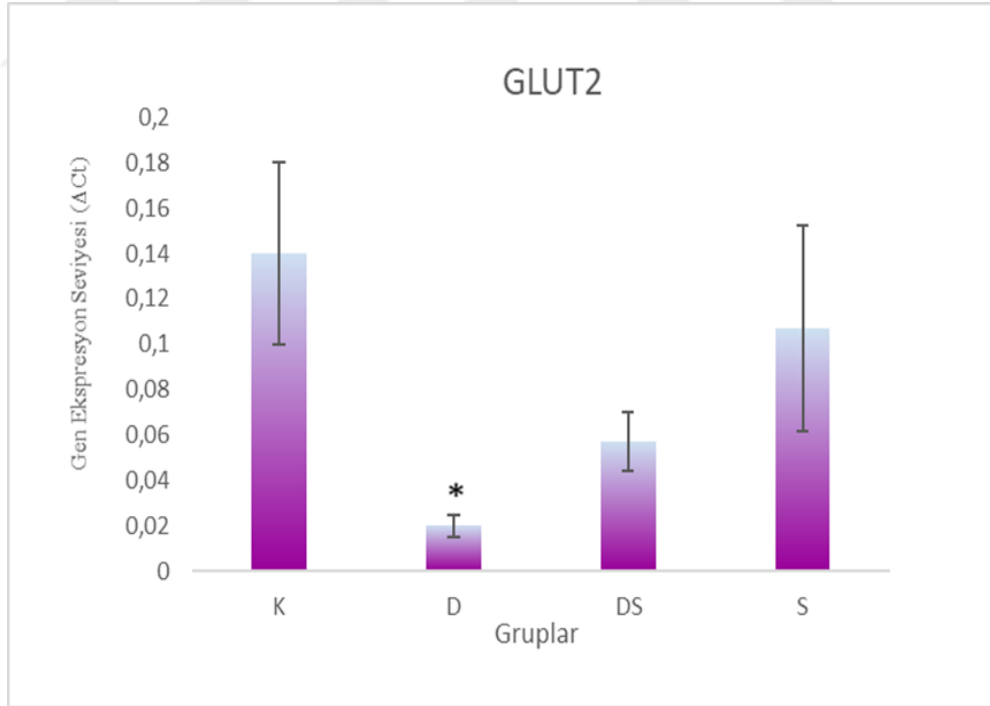
Hipotalamus dokularında yer alan IGF1R, FGF2, FGFR1, FGFR2, GLUT2, POMC, NeuN ve NPY gen ifadeleri (ΔCt) değerlendirildi ve tek yönlü varyans analizi ile hesaplandı.

4.2.4.1. Hipotalamustaki GLUT2 Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda GLUT2 gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde K grubunda D grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($p < 0,05$). DS ve S grubunda da D grubuna kıyasla gen ekspresyon seviyesinin anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4.23 ve Resim 4.23).

Tablo 4.23. Hipotalamus dokusunda GLUT2 gen ekspresyon seviyesi

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
GLUT2	0.14 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.005	0.057 $\pm$ 0.013	0,107 $\pm$ 0,045



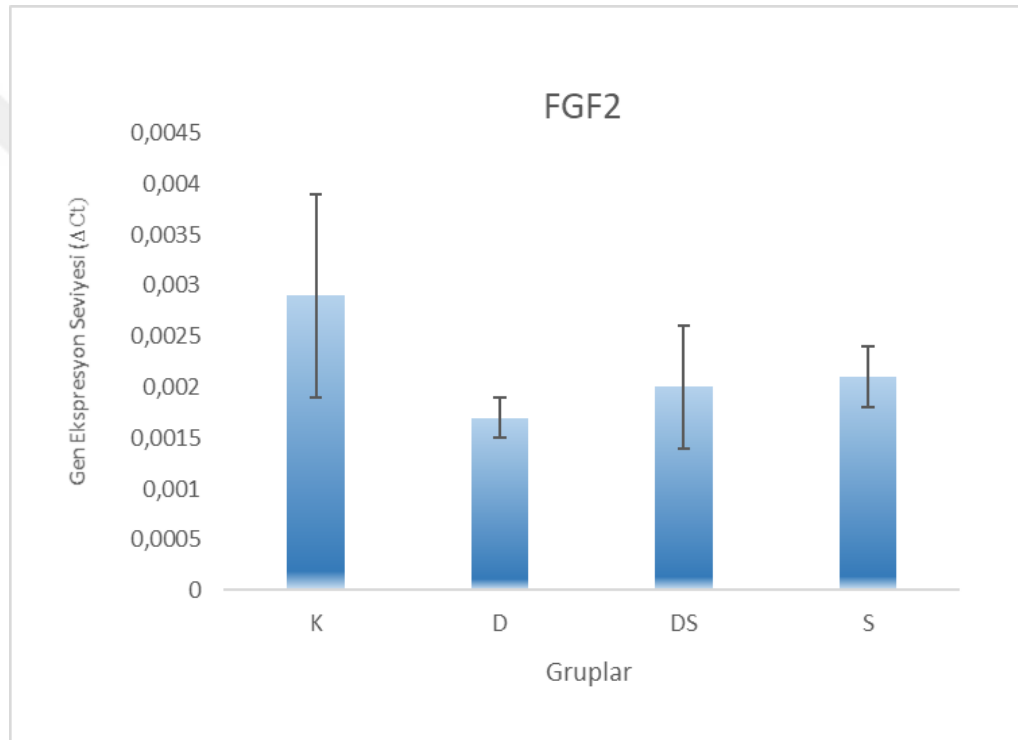
Resim 4.23. Kontrol (K), depresyon (D), sertraline (S) ve depresyon + sertraline (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında GLUT2 ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır * $p < 0,05$ (Kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır).

4.2.4.2. Hipotalamustaki FGF2 Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda FGF2 gen ekspresyon seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.24 ve Resim 4.24).

Tablo 4.24. Hipotalamus dokusunda FGF2 gen ekspresyon seviyesi

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
FGF2	0,0029 $\pm$ 0,001	0,0017 $\pm$ 0,0002	0,0020 $\pm$ 0,0006	0,0021 $\pm$ 0,0003



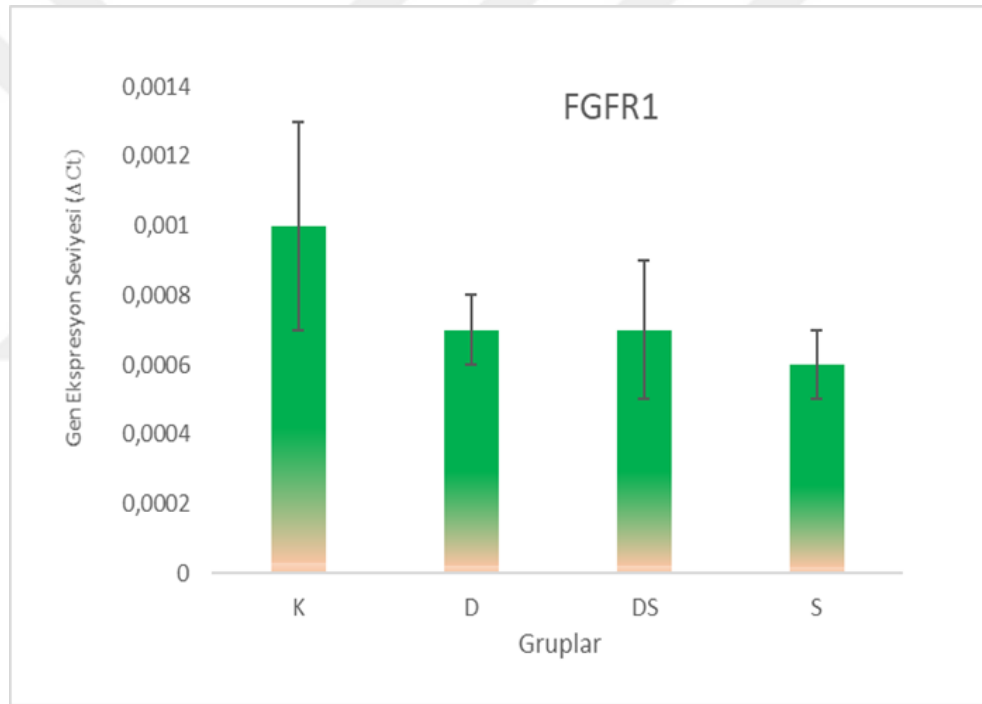
Resim 4.24. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında FGF2 ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır ($p>0,05$).

4.2.4.3. Hipotalamustaki FGFR1 Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda FGFR1 gen ekspresyon seviyelerinde K, D, DS ve S grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.25 ve Resim 4.25).

Tablo 4.25. Hipotalamus dokusunda FGFR1 gen ekspresyon seviyesi

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
FGFR1	0,001 $\pm$ 0,0003	0,0007 $\pm$ 0,0001	0,0007 $\pm$ 0,0002	0,0006 $\pm$ 0,0001



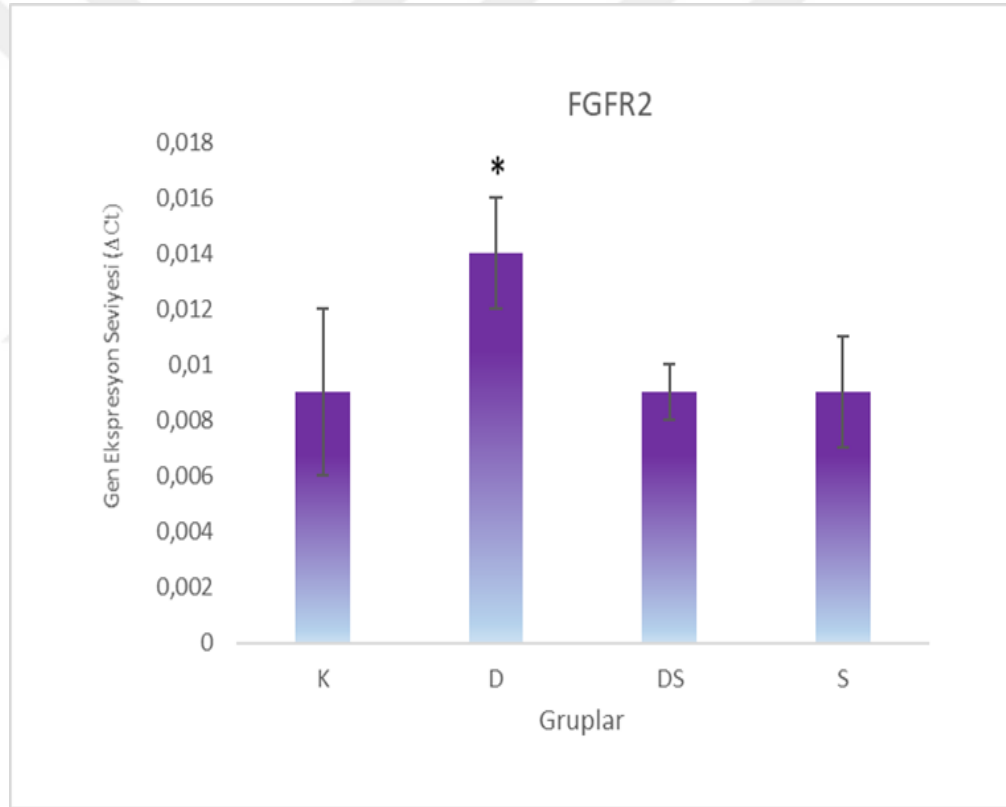
Resim 4.25. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında FGFR1 ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır ($p>0,05$).

4.2.4.4. Hipotalamustaki FGFR2 Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda FGFR2 gen ekspresyon seviyelerinde D grubunun K, DS ve S grubuna göre gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde depresyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.26 ve Resim 4.26).

Tablo 4.26. Hipotalamus dokusunda FGFR2 gen ekspresyon seviyesi

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
FGFR2	0,009 $\pm$ 0,003	0,014 $\pm$ 0,002	0,009 $\pm$ 0,001	0,009 $\pm$ 0,002



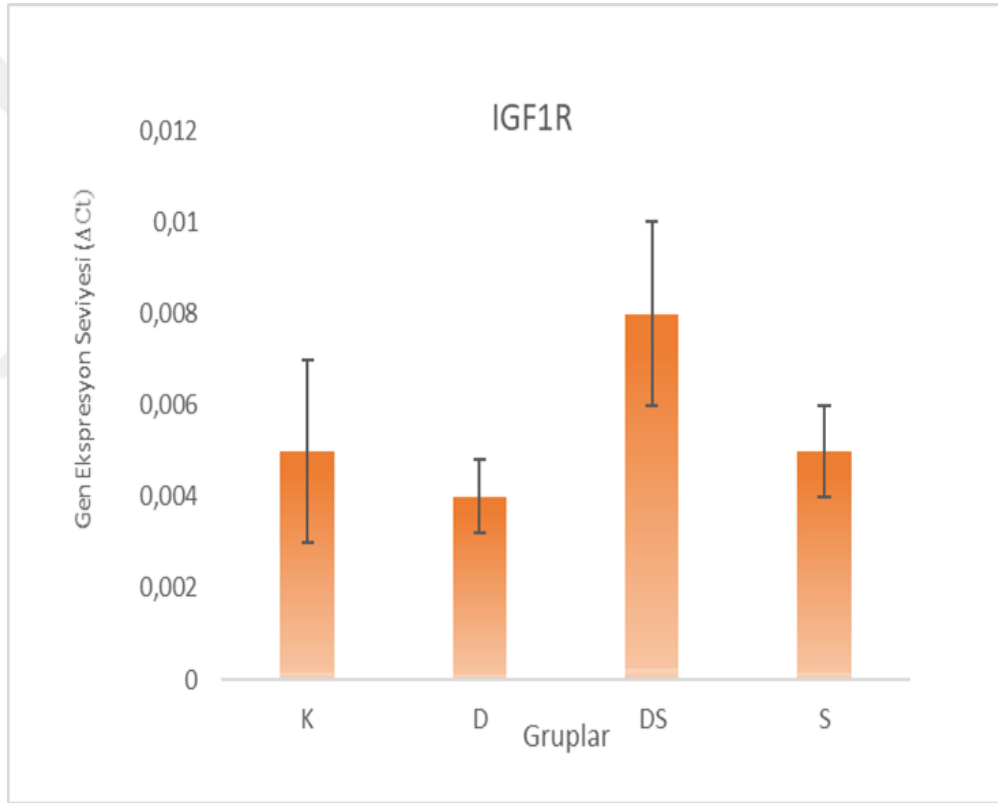
Resim 4.26. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında FGFR1 ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır * $p<0,05$ (Depresyon grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması).

4.2.4.5. Hipotalamustaki IGF1R Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda IGF1R gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde K, D, DS ve S grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bununla birlikte DS grubunda IGF1R ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi ($p=0,064$) (Tablo 4.27 ve Resim 4.27).

Tablo 4.27. Hipotalamus dokusunda IGF1R gen ekspresyon seviyesi

ORT±SH	K	D	DS	S
IGF1R	0,005±0,002	0,004±0,0008	0,008±0,002	0,005±0,001



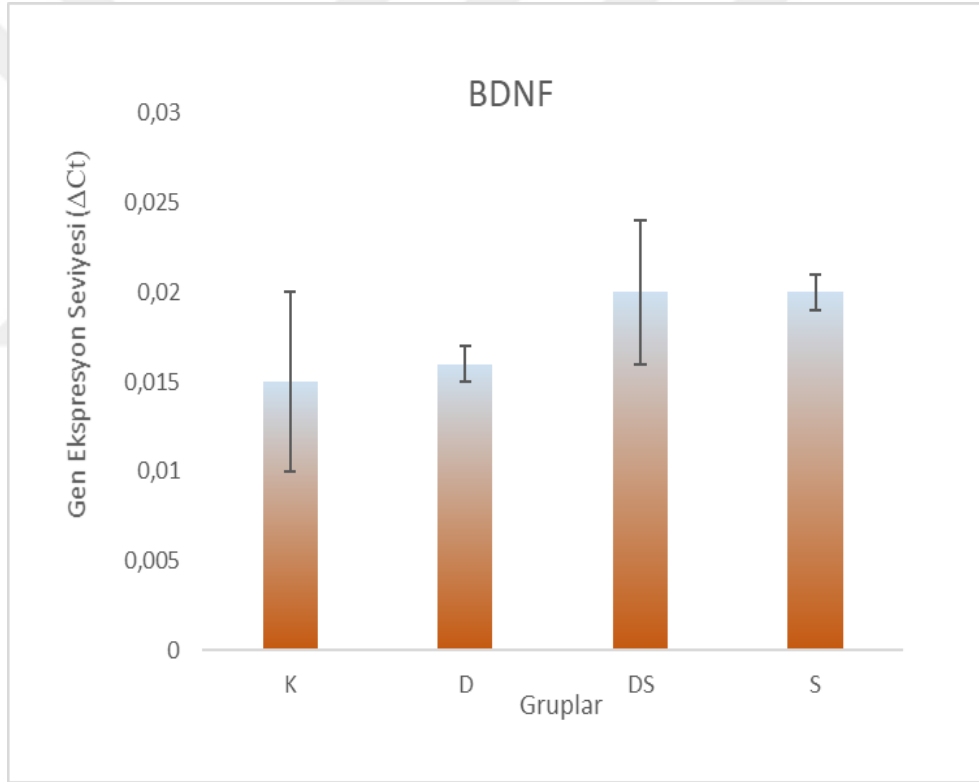
Resim 4.27. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında IGF1R ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır ($p>0,05$).

4.2.4.6. Hipotalamustaki BDNF Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda BDNF gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde K, D, DS ve S grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bununla birlikte DS ve S grubunda D grubuna göre BDNF ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi ($p=0,094$) (Tablo 4.28 ve Resim 4.28).

Tablo 4.28. Hipotalamus dokusunda BDNF gen ekspresyon seviyesi

ORT±SH	K	D	DS	S
BDNF	0,015±0,005	0,016±0,001	0,02±0,004	0,02±0,001



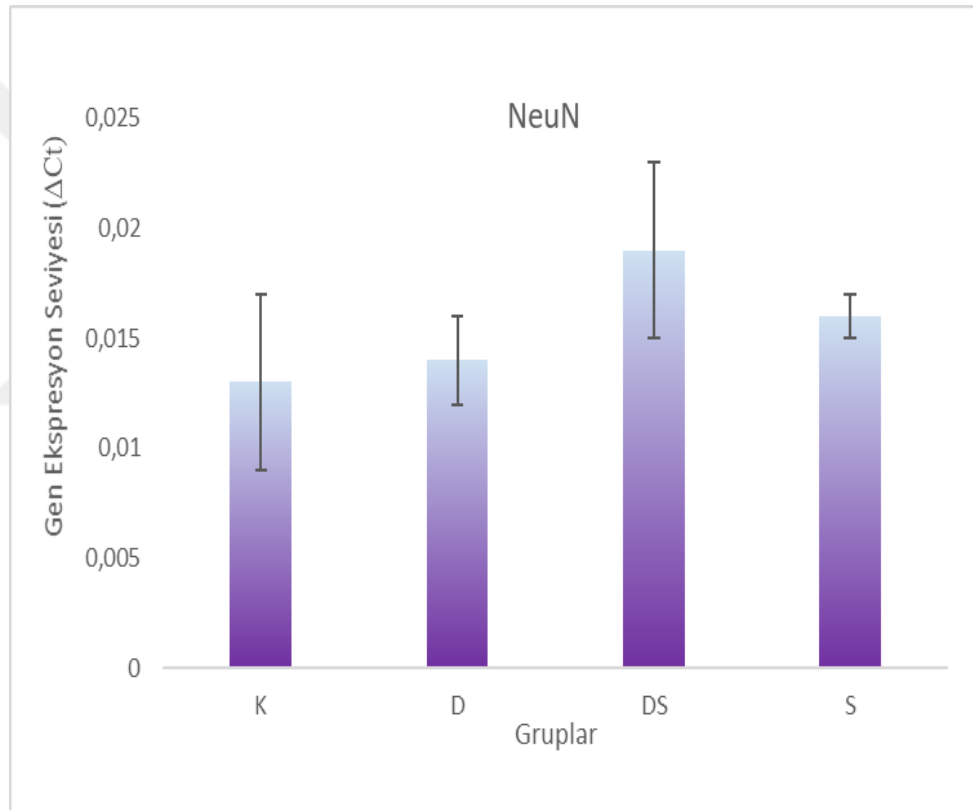
Resim 4.28. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında BDNF ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır ($p>0,05$).

4.2.4.7. Hipotalamustaki NeuN Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda NeuN gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde K, D, DS ve S grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.29 ve Resim 4.29).

Tablo 4.29. Hipotalamus dokusunda NeuN gen ekspresyon seviyesi

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
NeuN	0,013 $\pm$ 0,004	0,014 $\pm$ 0,002	0,019 $\pm$ 0,004	0,016 $\pm$ 0,001



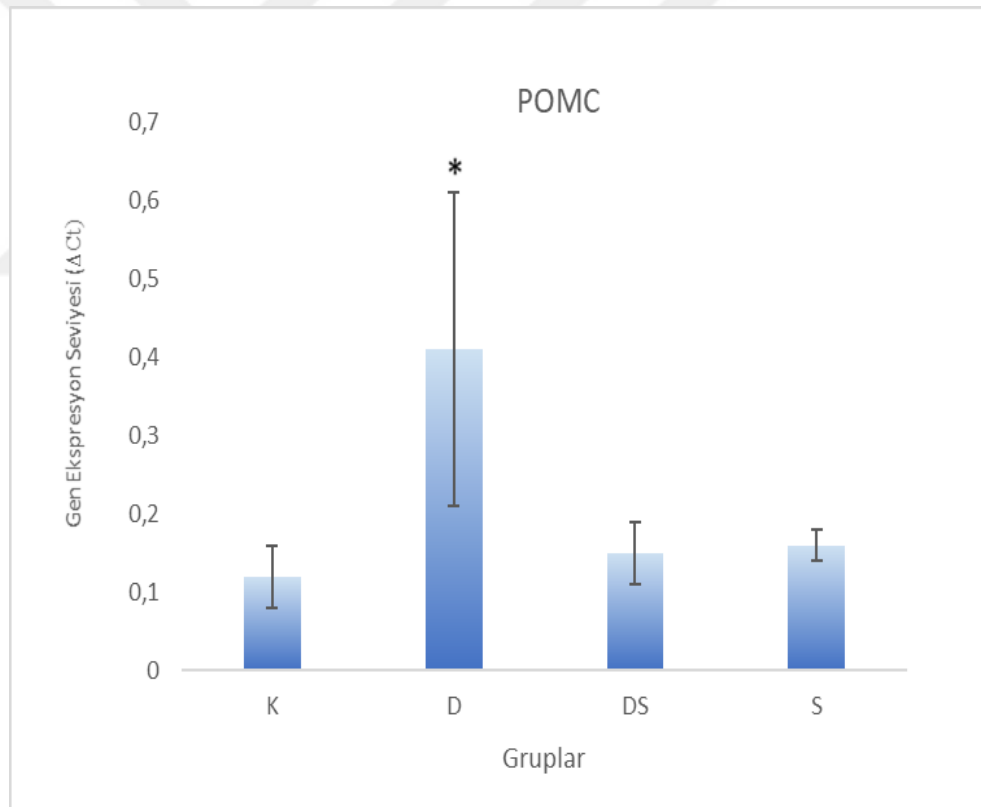
Resim 4.29. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında NeuN ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır ($p>0,05$).

4.2.4.8. Hipotalamustaki POMC Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda POMC gen ekspresyon seviyelerinde D grubunun K, DS ve S grubuna göre gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde depresyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$), (Tablo 4.30 ve Resim 4.30).

Tablo 4.30. Hipotalamus dokusunda POMC gen ekspresyon seviyesi

ORT $\pm$ SH	K	D	DS	S
POMC	0,12 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,2	0,15 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,02



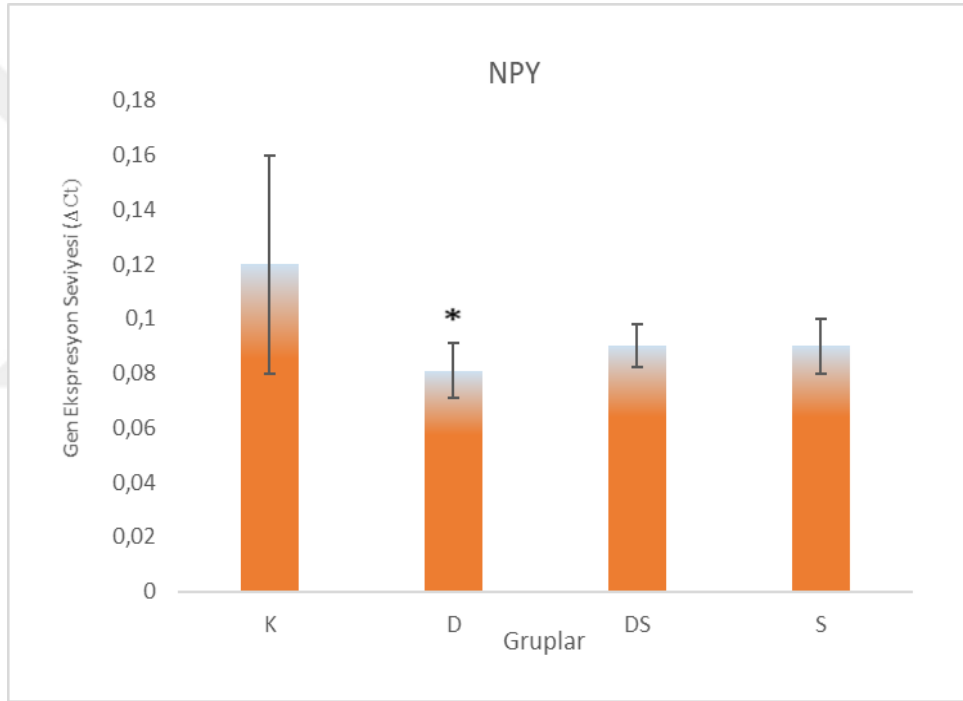
Resim 4.30. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında POMC ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır * $p<0,05$ (Depresyon grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması).

4.2.4.9. Hipotalamustaki NPY Gen Ekspresyon Seviyesi

Hipotalamus dokusunda POMC gen ekspresyon seviyelerinde K grubunun D, DS ve S grubuna göre gen ekspresyon seviyeleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 4.31 ve Resim 4.31).

Tablo 4.31. Hipotalamus dokusunda NPY gen ekspresyon seviyesi

ORT±SH	K	D	DS	S
NPY	0,12±0.04	0,08±0.01	0,1±0,008	0,09±0,01



Resim 4.31. Kontrol (K), depresyon (D), sertralin (S) ve depresyon + sertralin (DS) gruplarına ait hipotalamus dokularında POMC ekspresyon düzeyleri. Gen ifadesi $2^{(-\Delta Ct)}$ düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır * $p < 0,05$ (Depresyon grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılması).

5. TARTIŞMA

Depresyon, dünyada 264 milyondan fazla insanı etkileyen en yaygın psikiyatrik bozukluktur (Michelia ve ark. 2018). Depresyonun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (Deng ve ark. 2019). Yaygın bir kronik zihinsel bozukluk olan depresyon esas olarak duygu, biliş, davranış, uyku ve iştahta değişikliklerle kendini gösterir ve sosyal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir (Michelia ve ark. 2018, Deng ve ark. 2019).

Bugüne kadar ruhsal bozukluklar arasında en kapsamlı araştırmalar depresyon ve depresyonun tedavisiyle ilgili olarak yapılmıştır. Bunun nedeni depresyonun tüm dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluk olmasının yanı sıra, beraberinde taşıdığı ciddi ve hayati komplikasyonlardır. Son 20-25 yılda, tüm dünyada antidepresan ilaç kullanımının dramatik bir şekilde artması bunun bir diğer kanıtıdır. Ayrıca depresyon, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada hastalık yükü olarak dördüncü sırayı almaktadır (Çetin 2010).

Depresif belirtilerin ortaya çıkışı aslında birçok durumda, organizmanın başa çıkamayacağı biçimde stresli bir uyarana ilgili deneyiminden kaynaklanmaktadır (Mahar ve ark. 2014). Stres, depresyon etiyolojisinde önemli bir faktördür. Stresin neden olduğu duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinin ortaya çıkarılması ve bu bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gereklidir. Bu patolojiyi anlamak için insanda duygudurum bozukluklarına neden olan stresörleri doğru taklit eden deneysel hayvan modelleri önemlidir (Wang ve ark. 2017).

Kemirgenlerde KHS, onaylanmış ve yaygın olarak kullanılan bir depresyon modelidir. Model, kemirgenleri hafif ve öngörülemez günlük stres faktörlerine (eğik kafes, yiyecek veya su yoksunluğu, ıslak kafes, sürekli ışık, yüksek ses vb.) maruz bırakmayı içerir. Protokol, hafif ve travmatik olmayan günlük stres faktörlerinden oluşur ve insan durumunu modellemeye yakın bir metod olarak kabul edilmiştir (First ve ark. 2011; Wang ve ark. 2017).

MSS'de rafe çekirdeklerindeki serotonerjik hücreler, beynin birçok bölümünü innerve etmek için geniş dallı aksonlar gönderir (Deakin 1998). Bu serotonerjik nöronların en yaygın olarak mediyal PFK, amigdala, hipokampus, hipotalamus ve ruh

halinin düzenlenmesinde rol oynayan diğer ön beyin yapılarına ve stres tepkisini düzenleyen bölgelere projeksiyon yaptığı bildirilmiştir (Bambico ve ark. 2009).

Yapılan araştırmalarda, serotoninin nöronal ağları şekillendirdiğine ve eksikliğin nöronların gelişimi sırasında duygu durum ve mental bozuklukların patofizyolojisini temelden etkilediğine dair kanıt bulunmaktadır (Lesch ve Waider 2012). Aynı zamanda KHS modeli oluşturulmuş deney hayvanlarında stresin 5-HT nöronal aktivitesi ve 5-HT_{1A} otoresptör fonksiyonu üzerindeki etkilerini test eden birçok çalışma, spontan 5-HT aktivitesinin beyin bölgelerinde dramatik bir şekilde değişebileceğini göstermiştir (Bambico ve ark. 2009).

Yapılan birçok çalışma, 5-HT depresyon patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığını göstermiştir (Kempermann ve Kronenberg 2003). Depresyondaki 5-HT bozukluğunun kaynağı çok yönlüdür ve muhtemelen birçok kişisel (genetik yatkınlık, cinsiyet ve kişilik faktörleri) ve çevresel faktörün (stres, yetersiz sosyal destek ve uyuşturucu kullanımı) etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Mahar ve ark. 2014).

KHS ile indüklenen depresyon benzeri davranışların SSRI ile kronik tedavisinin 5-HT_{1A} otoresptörlerini duyarsızlaştırarak stres kaynaklı davranışları tersine çevirdiği rapor edilmiştir (Bambico ve ark. 2009). Bilinen nörokimyasal mekanizmalarının ötesinde, SSRI'ların 5-HT'ye bağlı gelişimsel plastisiteyi indüklediği rapor edilmiştir. Tedaviden sonra yüksek 5-HT seviyelerinin bir sonucu olarak nöronal plastisitenin arttığı belirtilmiştir (Kraus ve ark. 2017).

5-HT'nin glutamaterjik iletimi modüle ettiği ve N-metil-D-aspartat reseptörüne bağlı plastisiteyi uyarabileceği bildirilmiştir. 5-HT, hücre dışı matriksin bir parçası olan ve gelişimsel plastisite için çok önemli olan hücre adezyon moleküllerine bağlanır. 5-HT'nin, sinaptogeneze ve nöronun yeniden şekillenmesinde rol oynayan nöral hücre adezyon molekülünün (PSA-NCAM) polisilyalize (fazla eksprese olma) formunu artırdığı gösterilmiştir (Lesch ve Waider 2012; Kraus ve ark. 2017).

Malberg ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmalarda 14 ve 28 günlük antidepresan ilaç uygulamasının sonucunda yeni doğan hücrelerin sayısının arttığı rapor edilmiştir. Çalışmalar 5-HT'nin hem nöral öncü hücrelerin oluşumunda hem de

yeni üretilen nöronların hayatta kalması üzerinde genel olarak olumlu bir düzenleyici etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Klempin 2008)

Çalışmamızda KHS modeli ile depresyon oluşturulmuş hayvanlarda ve normal hayvanlarda SSRI grubu antidepresanların etkinliğini araştırmak amacıyla lokomotor aktivite için AAT, anksiyete için YAT, depresyonun değerlendirilmesi için ZYT davranış testi uygulanmıştır.

5.1. Ağırlık Değişimi Değerlendirmesi

Deney hayvanı çalışmaları, kronik strese maruz kalmanın anhedoni, uyku düzeninin bozulması, cinsel aktiviteye olan ilginin azalması ve kiloda önemli değişiklikler gibi depresyon benzeri semptomlara yol açabileceğini göstermiştir (Haridas ve ark. 2013; Remus 2015).

Kronik strese maruz kalan hayvanlarda stres etkeni süresince kilo alımının baskılandığı ve iyileşme aşamasında stresli hayvanların ağırlıklarının arttığı bildirilmiştir (Remus 2015). Kısıtlama stresi modeliyle depresyon oluşturulmuş sıçanlarda da gıda alımının azaldığı ve bunun sonucunda vücut ağırlığının azaldığı rapor edilmiştir (Chiba ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bulguları destekler nitelikte deneylerin başlangıcında ve deneylerin son günü hayvan ağırlıkları karşılaştırıldığında depresyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken diğer gruplarda artış gözlemlenmiştir.

5.2. Davranış Testlerinin Değerlendirmesi

Yapılan bir çalışmada, KHS modeliyle depresyon oluşturulmuş sıçanların yeni bir ortama bırakıldığında, özellikle testin ilk dakikasında spontan aktivitede bir artış olduğu rapor edilmiştir. Aynı zamanda sıçanların açık alanda orta karelerde daha yüksek aktiviteye sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bu, bazı depresif insanlarda gözlemlenen psikomotor ajitasyonun bir modelini temsil edebilir (Grønli ve ark. 2005).

Bir diğer çalışmada da fiziksel stresin (tekrarlanan hafif ayak şokları) hareketsizliğe neden olurken, duygusal stresin (ayak şoklarına tanıklık) hiperaktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (Pijlman ve ark. 2003).

Mevcut çalışmada hayvanların lokomotor aktivitelerini test etmek için deneyin başlangıcında ve deneyin sonunda AAT yapıldı. AAT’de hayvanların hızı, katettikleri mesafe, hareket yüzdesi, kenardan merkeze geçiş sayısı, süslenme süresi ve şahlanma sayısı parametreleri değerlendirildi. Hayvanların katettiği mesafe, hız ve hareket yüzdesi parametrelerinde deneyin başlangıcında gruplar arasında anlamlı bir fark yok iken deney sonunda ki analizlerde sertralin grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Ayrıca, kenardan merkeze geçiş sayısında da sertralin grubunda diğer gruplara göre anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Deneyin sonunda depresyon grubundaki hayvanların kontrol grubundaki hayvanlara göre AAT’deki hızı, katettikleri mesafe, hareket yüzdesi, kenardan merkeze geçiş sayısı, süslenme süresi parametrelerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Bu da literatürde belirtildiği gibi KHS modelinin hayvanlarda psikomotor ajitasyonun hiperaktiviteye sebep olabileceğini düşündürmektedir. Başka çalışmalarda da gözlemlenen bu tür kendiliğinden oluşan dalgalanmaların net bir açıklaması yoktur (Grønli ve ark. 2005).

KHS modeliyle depresyon oluşturulan sıçanların YAT’da açık kol girişini azaltarak, kapalı kolda geçirilen sürenin arttığı ve anksiyete benzeri davranışlar sergilediği bildirilmiştir ve SSRI grubu antidepresanların bu anksiyolitik etkileri azaltabileceği rapor edilmiştir (Chiba ve ark. 2012). Mevcut çalışmada da depresyon grubundaki hayvanların açık kolda geçirdiği süre en az iken sertralin uygulanan grupta açık kolda geçirilen sürenin arttığı gözlenmiştir.

ZYT SSRI grubu antidepresanların etkisini değerlendirmek için kullanılır. Deney hayvanlarının hareketsizlik, yüzme, tırmanma davranışlarının ayrı puanlanmasıyla, fluoksetin veya sertralin gibi SSRI’ların etkileri bildirilmiştir (Rogoz ve Skuza 2006).

Daha önce yapılan bir çalışmada, sertralin uygulanmasının, deney hayvanlarının hareketsizlik süresini azalttığı ve yüzme davranışını artırdığı gösterilmiştir ve elde edilen sonuçlar, sertralinin antidepresan benzeri özelliklere sahip olduğuna dair önceki bulguları doğrulamaktadır (Rogoz ve Skuza 2006).

Literatürde KHS modelinin, davranışsal umutsuzluğu ve bilişsel bozukluğu artırdığı gösterilmiştir (Bambico 2009). Dört haftalık strese maruz kalan farelerde ZYT'deki hareketsizlik süresinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (Haridas ve ark. 2013). Bizim yaptığımız çalışmada da 2 hafta boyunca kronik strese maruz kalan hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla immobil kalma süresinde belirgin artış gözlenmiştir.

KHS modeliyle depresyon oluşturulan sıçanlarda 2 hafta boyunca hem kronik hafif stres modeline devam edildi hem de sertralinle (10 mg/kg/gün) tedavi uygulandı. Depresyon grubu hayvanlara kıyasla Depresyon+Sertralin grubu hayvanlarında hareketsizlik süresinde önemli bir azalma gözlemlendi. Depresyon+Sertralin grubu ve Sertralin grubundaki hayvanların yüzme davranışında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Elde edilen veriler, SSRI tedavisinin, KHS tarafından indüklenen depresyon benzeri davranışları ve anksiyojenik etkileri tersine çevirdiğine dair kanıtları desteklemektedir (Bambico 2009; Willner 2017; Michelia ve ark. 2018).

5.3. Gen Ekspresyon Analizinin Değerlendirilmesi

Nörogenezde meydana gelen stres kaynaklı azalmanın depresyonun en önemli sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir (Klempin 2008). Kronik antidepresan tedavi ise NPH'lerin bölünmesini, çoğalmasını, öncü hücrelerin farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve entegre olma oranını artırır (Yohn ve ark. 2017).

BDNF, duygudurum bozukluklarında etkilenen anahtar faktörlerden biridir. Depresyonla ilişkili atrofinin ve nöronal hücre ölümünün, hipokampusta ve PFK'de BDNF ekspresyonunun azalmasına aracılık eden önemli faktörler olabileceği ileri sürülmüştür (Kempermann ve Kronenberg 2003).

Hayvan modellerinde depresif durumların beyindeki azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğu ve BDNF'nin merkezi uygulamasının bu tür depresif durumları tersine çevirdiği rapor edilmiştir (Yuluğ ve ark. 2009).

Bazı çalışmalarda KHS modeliyle depresyon oluşturulan hayvanlarda BDNF gen ekspresyon analizleriyle ilgili çelişkili bulgular ortaya çıkmıştır. Chiba ve arkadaşları (2012) KHS sonrası antidepresan tedaviyle PFK'de BDNF seviyesinin

değişmediğini aynı zamanda KHS'nin hipokampusta BDNF ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir. PFK'de, hipokampusta ve dentat girusta KHS sonrasında BDNF'nin down regülasyonunu rapor etmişlerdir (First ve ark. 2011). Bu tutarsızlığın KHS'nin süresi, stres sonrası iyileşme süresi, stres prosedürü ve tespit yöntemi gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Chiba ve ark. 2012). Deneysel KHS modelini kullandığımız bu çalışmada, depresyon grubundaki sıçanların hipotalamus dokusunda BDNF seviyesinde herhangi bir azalma görülmezken depresyonla birlikte 14 günlük sertralin tedavisinin BDNF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış gözlenmiştir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), doku farklılaşması, sinaptik esneklik ve yetişkin nörojenezi gibi birçok beyin sürecini etkilediği için, IGF-1'deki değişikliklerin duygusal bozuklukların gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Basta-Kaima ve ark. 2014).

Kronik antidepresan ilaç tedavisinin IGF-1 ve IGF-1 reseptör ekspresyonunu ve fosforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Trojan ve ark. 2016). Ayrıca yetişkin nörojenezi artırdığı da rapor edilmiştir (Duman ve ark. 2006). Bazı çalışmalarda IGF-1'in intraserebroventriküler yolla uygulamasından 3 gün sonra ventral hipokampustaki bazal serotonin seviyesini artırdığı rapor edilmiştir ve bunun sonucunda IGF-1'in en azından hipokampusta 5-HT1 seviyelerini düzenleyerek antidepresan benzeri etkiler gösterebileceğini öne sürmüştür (Hoshaw ve ark. 2008).

IGF-1'in santral yolla uygulanmasının, stresli hayvanlarda hareketsizliği azalttığı, yüzme davranışını artırdığı gösterilmiştir (Basta-Kaima ve ark. 2014).

Çalışmalarda IGF-1'in yetişkin beynindeki hipotalamik tanisitlerin nörojenезini düzenlediği bildirilmiştir (Yoo ve Blackhaw 2018). Hipotalamik nörojenезin hayvanın beslenme ve metabolik durumuna oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir. Hipotalamik nörojenезin inhibe edildiği deney hayvanlarında, kısa vadede besin alımında, kiloda değişiklik ve metabolik dengede bozukluk gözlenmiştir. Burada, güçlü bir enerji algılama yolu olan IGF-1 sinyalleşmesinin yetişkin yaşamı ve yaşlanma sırasında beslenme ve hücre değişimini birbirine bağlayan moleküler bir köprü görevi olabileceği düşünülmektedir (Chaker ve ark. 2016).

Mevcut çalışmamızda da IGF-1R gen ekspresyon seviyesi depresyon grubunda azalırken Depresyon+Sertralin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığı gözlenmiştir ($p=0,069$). Bizim sonuçlarımız göz önüne alındığı zaman, KHS uygulanmış hayvanlarda antidepresan tedavi sonrası IGF-1R'in gen ekspresyonunda ki artışa bağlı olarak hipotalamik nörogenizin artarak besin alımını etkileyebileceği düşünülebilir.

FGF2 nöronal gelişimde progenitör hücrelerin büyüme, farklılaşma ve korunmasına aracılık eder (Itoh ve Ornitz 2008; 2011). FGF2, aksonların uzamasını etkilemeden aksonal dalların büyümesini destekler ve bu da aksonal ağaçların karmaşıklığının artmasına neden olur. FGF2'nin aksonal dallanmada en etkili büyüme faktörü olduğu bulunmuştur (Reuss ve Halbach 2003).

Eksojen FGF2 uygulamasının, MSS'de progenitör hücrelerin proliferatif kaderini belirlediği ve gelişmekte olan nöronların ve astrositlerin oluşumunu düzenlemede rol oynadığı gösterilmiştir (Reuss ve Halbach 2003). Robins ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada FGF sinyalleşmesinin α -tanisit proliferasyonu için gerekli olduğu rapor edilmiştir. FGF2 reseptör olarak FGFR1 ve FGFR2'ye bağlanır. FGFR1 ve FGFR2'nin aktivasyonu ile endotel hücre göçünün ve invazyonunun uyarılabileceği gösterilmiştir (Ornitz ve Pierre 2002).

Duygudurum bozukluklarında FGF sisteminin rolü tam olarak belirlenememiştir. Stresin, diğer çevresel olayların ve antidepresan kullanımının, FGF sistemini etkileyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu sistemin duygudurum bozukluklarında nasıl etkilendiğini anlamak için FGF ailesi üyelerinden, özellikle FGF1, FGF2, FGFR2 ve FGFR3'ün, araştırmalarda öncelik verilen aday genler olduğu tespit edilmiştir (Evans ve ark. 2004).

Mevcut çalışmada hipotalamus dokusunda FGF2, FGFR1 ve FGFR2 gen ekspresyon seviyeleri araştırıldı. FGF2 ve FGFR1 gen ekspresyon seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. FGFR2 gen ekspresyonunda Depresyon grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Depresyon grubu hayvanlardaki kilo kaybının gözlenmesi, FGFR2 reseptörünün besin alımıyla ilişkisinin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Hipotalamik tanisitlerin besin alımıyla ilişkisi spekülâtif bir konu olmakla beraber ortaya konan kanıtlar, diyeteye yanıt veren bu yetişkin nöral kök hücrelerin vücut ağırlığının kontrolüyle ilgili gen ekspresyonunu değiştirdiğine işâret etmektedir (Bolborea ve Dale 2013).

Tanisitlerin yerleşim alanları nöronal kök hücre belirteçleri ile takip edilebilir. Bölünen hücrelerin olgunlaştığında hipotalamusun parankimine göç ederek NPY, AgRP veya POMC ifade eden nöronlara farklılaştığı rapor edilmiştir. Bu yeni hücrelerin bazıları, iştahı düzenleyen fonksiyonel ağlara entegre olur, leptine yanıt verme kapasitesi kazanır. Tanisitler tarafından düzenlenmiş nörogenezin, enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynadığı da rapor edilmiştir. Tanisitler, insülinde bağımsız glikoz taşıyıcısı GLUT2'yi eksprese eder (Ebling ve Lewis 2018).

Tanisitler de dahil olmak üzere spesifik hipotalamik nöral kök hücre tiplerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eden faktörlerin, vücut ağırlığının kontrolünün anlaşılmasında büyük bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir (Bolborea ve Dale 2013).

Hipotalamik tanisitler, BOS veya kandan gelen hormonlar, besin maddeleri ve büyüme faktörleri gibi farklı sinyalleri tespit etmek için ayrıcalıklı bir konumdadır (Elizondo-Vega ve ark. 2019).

Hipotalamik tanisitlerin besin alımıyla ilişkili bölgelere yakınlığı, beslenme regülasyonunda nörogenezin varsayılan rolünü destekleyen önemli bir faktördür. Birçok kanıt hipotalamik NPH'lerin periferel beslenme sinyallerini algılayabildiğini ve bunlara yanıt verebildiğini göstermiştir (Sousa-Ferreira ve ark. 2014).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, obezitenin hipotalamik NPH'lerin proliferatif kapasitesini azalttığı rapor edilmiştir. Yetişkin hipotalamik nörogenezindeki inhibisyonun önemli bir sonucu da NPY ve POMC nöronlarının üretimindeki azalmadır. Ayrıca, farelerde bir yüksek yağlı rejiminin, eski nöronların ve yeni doğan nöronların apoptozunu teşvik ederek NPY ve POMC nöronlarının kendini yenileme kapasitesini azalttığı rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada hipotalamik hücre proliferasyonun bloke edilmesi sonucunda deney hayvanlarında

gıda alımında belirgin bir azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Sousa-Ferreira ve ark. 2014).

Hipotalamik çekirdekler, çevresel sinyali entegre ederek beslenme davranışını ve periferik glikoz homeostazını değiştiren hücresel yanıtları tetikler. Böylece enerji tüketimi ve besin alımı arasındaki dengeyi korur. Bu süreci kontrol eden en önemli sinyallerden biri glikozdur. Bununla birlikte, bu molekülün algılanma mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Elizondo-Vega ve ark. 2015).

GLUT2'nin, ARC'de yer alan (Leloup ve ark. 1994), üçüncü ventrikül nöronlarında, astrositlerde, endotel hücrelerinde ve tanisitlerde bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, oreksijenik ve anoreksijenik peptit ekspresyonunun GLUT2'ye bağlı sensörler tarafından düzenlenmesinin dolaylı olarak kontrol edilebileceği düşünülmektedir (Bady ve ark. 2006). Yeni bir araştırmada GLUT2'ye bağlı glikoz algılayan nöronların, NPY ve POMC nöronlarına projeksiyon gönderdiği rapor edilmiştir (Mounien ve ark. 2020).

GLUT2'nin baskılanmasının sadece normal glikoz algılama işlemini kesintiye uğratabileceği ve gıda alımının azalmasına neden olabileceği bildirilmiştir (Wan ve ark. 1998; Thorens 2015).

GLUT2'nin özellikle limbik sisteme ait beyin çekirdeklerinde bulunduğu rapor edilmiştir. Bu özel anatomik dağılım, GLUT2'nin belirli bir nörotransmitter sistemiyle ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Bu sistemin, GLUT2'ye benzer bir anatomik dağılım gösteren ve gıda alımının düzenlenmesinde önemli bir nörotransmitter olarak tanımlanan serotonerjik sistem olabileceği düşünülmektedir (Leloup ve ark. 1994).

Mevcut çalışmada KHS modeliyle depresyon oluşturulmuş deney hayvanlarında GLUT2 gen ekspresyon seviyesinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Sertralin tedavisiyle bu düşüş tersine çevrilmiştir. Literatürdeki bilgilere göre GLUT2 ekspresyon seviyesindeki azalmanın, besin alımının azalmasına sebep olduğu ve kilo alımında azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir. GLUT2'ye bağımlı glikoz sensörlerinin beslenmenin kritik fizyolojik düzenleyicileri olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. GLUT2'ye bağlı sensörlerin konumu tanımlanmış olmakla birlikte, mekanizması hala belirsizdir (Bady ve ark. 2006). GLUT2'nin beslenme

bozukluklarıyla ilişkili metabolik hastalıkları tedavi etmek için potansiyel bir ilaç hedefi oluşturduğu düşünülmektedir (Stolarczyk ve ark 2010).

Kısıtlama stresi uygulanmış deney hayvanlarında vücut ağırlığı ve beslenme davranışında değişiklikler gözlenmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada kronik kısıtlama stresinin, hipotalamik ARC'deki POMC nöronlarının hiperaktivitesine ve VTA'daki dopamin nöronlarının aktivitelerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (Qu ve ark. 2020). Bizim araştırmamızda da KHS modeliyle depresyon oluşturulmuş hayvanlarda hipotalamustaki POMC gen ekspresyon düzeyinin arttığı gözlenmiştir.

Deney hayvanlarının tekrarlanan strese maruz bırakılmasından sonra bu hayvanların hipotalamusunda NPY ekspresyonunun azaldığı rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda NPY ekspresyonunda, stres maruziyetinin türüne ve uzunluğuna bağlı olarak artma, azalma veya değişmeme durumları ortaya çıkmıştır. Korku ve anksiyete için önemli bir beyin bölgesi olan amigdaladaki NPY gen ekspresyonunun, ayak şoku stresinden sonra arttığı, akut sudan kaçınma stresi ile değişmediği, ancak akut kısıtlama stresi ile azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgular sonucunda, stresör tipinin, beyin bölgesindeki NPY sisteminin üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Reichmann ve Holzer 2016). Mevcut çalışmada da tekrarlanan strese maruz bırakılarak depresyon oluşturulmuş grubun diğer gruplara göre NPY gen ekspresyon seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Depresyon tüm dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Depresyonun nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hastalığın gelişmesinde ve seyrinde bir dizi psikolojik, çevresel ve biyolojik faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Duygudurum bozuklukların fizyopatolojisinin ortaya çıkarılması ve bu bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gereklidir. Bu patolojiyi anlamak için insanda duygudurum bozukluklarına neden olan stresörleri doğru taklit eden deneysel hayvan modelleri oldukça yardımcıdır. Bununla birlikte, ruh hali ve enerji dengesindeki stres kaynaklı değişikliklerin altında yatan nöronal devre tam olarak anlaşılamamıştır.

Çalışmanın sonuçları;

1. Sertralin davranış parametrelerindeki depresif bulguları tersine çevirmiştir.
2. Deneysel depresyon durumunun nöroenez üzerinde olumsuz etki oluşturabileceği, sertralinin de bu etkiyi geri döndürebileceği belirlenmiştir.
3. Depresyona maruz kalma hipotalamusta anoreksijenik etkiye neden olabilirken, antidepressan uygulaması oreksijenik bir etki oluşturabilir ve yine hipotalamusta glikoz taşınması üzerinde rol oynayabilir.

Depresyon ve besin alımı arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Bachis A, Mallei A, Cruz MI, Wellstein A, Mocchetti I. Chronic antidepressant treatments increase basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-binding protein in neurons. *Neuropharmacology*. 2008; 55(7): 1114–20.
- Bady I, Marty N, Dallaporta M, Emery M, Gyger J, et al. Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding. *Diabetes* 2006; 55(4): 988-95
- Bambico FR, Nhu-Tram Nguyen, Gobbi G. Decline in serotonergic firing activity and desensitization of 5-HT1A autoreceptors after chronic unpredictable stress. *European Neuropsychopharmacology*. 2009; 19: 215–28.
- Barbara Vollmayr & Peter Gass. Learned helplessness: unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 171–78.
- Basta-Kaima A, Szczesnya E, Glombika K, Stachowicz K, Slusarczyka J, et al. Prenatal stress affects insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and IGF-1 receptor phosphorylation in the brain of adult rats. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24: 1546–56.
- Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2005; 8: 123-34.
- Bolborea M, Nicholas Dale. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends in Neurosciences*. 2013; 36: 1-10.
- Calvez J, Fromentin G, Nadkarni N, Darcel N, Even P, et al. Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiol Behav*. 2011; 104(5): 675–83.
- Cawley NX, Li Z, Loh YP. 60 Years Of Pomc: Biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides. *J Mol Endocrinol*. 2016; 56 (4): T77-97.
- Çetin M. Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2010; 20-1.
- Chaker Z, George C, Petrovska M, Caron JB, Lacube P, et al. Hypothalamic neurogenesis persists in the aging brain and is controlled by energy-sensing IGF-I pathway. *Neurobiol Aging*. 2016; 41: 64–72.
- Charles L. Raison MD, Andrew H, Miller MD. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1554–65.
- Cheng MF. Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front. Neuroendocrinol*. 2013; 34, 167–78.
- Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012; 39: 112–19.
- Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005; 29: 571-25.
- Conn MP, Freeman ME. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Humana Press. Inc. Totowa, New Jersey. 2010; 344-49.
- Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, Sebastiani A. Selective serotonin reuptake inhibitors: A review of its effects on intraocular pressure. *Curr Neuropharmacol*. 2008; 6(4): 293-10.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, et al. Neurogenesis-Dependent and Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron*. 2009; 62-479–93.
- Dahlstrand J, Michael Lardelli, Urban Lendahl. Nestin mRNA expression correlates with the central nervous system progenitor cell state in many, but not all, regions of developing central nervous system. *Developmental Brain Research*. 1995; 109 -29
- Deakin JFW. The role of serotonin in depression and anxiety. *Eur Psychiatry* 1998; 13:57-63
- Deng Z, Deng S, Zhang M, Tang M. Fibroblast growth factors in depression. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10-60.
- Denis J, Samuels BA, Rainer Q, Wang J, Marsteller D, et al. Neurogenesis-Dependent and Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron*. 2009; 62- 479–93.

- Dranovsky A. and René Hen. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 1136–43.
- Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 1116–27.
- Ebling FJ, Jo E. Lewis. Tanycytes and hypothalamic control of energy metabolism. Wiley Periodicals, Inc. 2018; 66: 1176–84.
- Elizondo-Vega R, Cortes-Campos C, Barahona MJ, Oyarce KA, Carril CA, et al. The role of tanycytes in hypothalamic glucosensing. *J. Cell. Mol. Med*. 2015; 19(7): 1471-82.
- Elizondo-Vega RJ, Antonia Recabal and Karina Oyarce, Nutrient sensing by hypothalamic tanycytes. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10:244.
- Erdoğan F, Küçük A, Gölgeci A, Liman N, Sağsöz H. Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan kindlingin davranış ve emosyonel öğrenme üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Epilepsi*. 2007; 13(2-3): 66-72.
- Evans J, Sumners C, Moore J, Huentelman MJ, Deng J, et al. Characterization of mitotic neurons derived from adult rat hypothalamus and brain stem. *J. Neurophysiol*. 2002; 87: 1076–85.
- Evans SJ, Choudary PV, Neal CR, Vawter H, Tomita, Lopez JF, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. 2004; 101;43.
- First M, Gil-Ad I, Taler M, Tarasenko I, Novak N, Weizman A. The effects of fluoxetine treatment in a chronic mild stress rat model on depression-related behavior, brain neurotrophins and erk expression. *J Mol Neurosci*. 2011; 45: 246–55.
- Frank, MG, et al. Stress-induced glucocorticoids suppress the antisense molecular regulation of FGF-2 expression. *Psychoneuro endocrinology*. 2007; 32(4): 376-84.
- Frechilla D, Insausti R, Golvano PR, Osta A, Rubio M, et al. Implanted BDNF- producing fibroblasts prevent neurotoxin- induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res*. 2000; 76: 306-14
- Fuchs E, Flugge G, McEwen BS, Tanapat P, Gould E. Chronic subordination stress inhibits neurogenesis and decreases the volume of the granule cell layer. *Soc Neurosci Abstr*. 1997; 23: 317.
- García MA, Milla'n C, Balmaceda-Aguilera C, Castro T, Pastor P et al. Hypothalamic ependymal-glial cells express the glucose transporter GLUT2, a protein involved in glucose sensing. *Journal of Neurochemistry*. 2003; 86: 709-24.
- Gray NA, Matthew SM, Christine D, Ogden RT, Yung-yu H, et al. Antidepressant treatment reduces serotonin-1a autoreceptor binding in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013; 74: 26–31.
- Gregus A, Wintink A, Davis AC, Kalynchuk LE. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav Brain Res*. 2005; 156: 105-14.
- Grønli J, Murison R, Fiske E, Bjorvatn B, Sørensen E, et al. Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiology & Behavior* 2005; 84: 571 – 77.
- Haridas S, Mayank Kumar, Kailash Manda. Melatonin ameliorates chronic mild stress induced behavioral dysfunctions in mice. *Physiology & Behavior*. 2013; 119: 201–207.
- Heimke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitor. *Pharmacol Ther*. 2000; 85: 11-28.
- Hoshaw BA, Hill TI, Crowley JJ, Malberg JE, Khawaja X, et al. Antidepressant like behavioral effects of IGF-1 produced by enhanced Serotonin transmission. *EurJ.Pharmacol*. 2008; 594: 109–16.
- Itoh N, David M. Ornitz. Functional evolutionary history of the mouse fgf gene family. *Developmental Dynamics*. 2008; 237: 18–27.
- Itoh N, David M. Ornitz. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J. Biochem*. 2011; 149(2): 121–30.
- Jacobs BL, Praag HV, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*. 2000; 5: 262–69.
- Jacobs BL. Adult brain neurogenesis and depression. *Brain, Behavior and Immunity*. 2002; 16: 602–09.
- Kaya B, Kaya M. 1960'lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi, tarihsel bir bakış. *Klinik Psikiyatri*. 2007; 10: 3-10.

- Katz RJ. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1982; 16: 965-68.
- Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons? adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(5): 499–03.
- Klempin FC. Adult Brain Plasticity: Serotonin receptor subtypes mediate opposing effects on adult hippocampal neurogenesis. Doctoral Thesis. Berlin, 2008
- Kraus C, Castrénb E, Kasperc S, Lanzenbergera R Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017; 77: 317–26.
- Kurar E, Eroglu C, Uguz F, Ak M, Koca RO, Solak H, Koç A, Sahin Z, Kutlu S. Comparison of housekeeping genes for qPCR analysis in rat hippocampus: chronic depression model. Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Italian Physiological Society (SIF) Congress. September 10-13, 2019. Bologna, Italy.
- Kutlu ve ark. 2019. Gebelik döneminde maternal depresyon tedavisinin birinci kuşak sıçanlarda hipotalamik beslenme regülasyonundaki etkisi. TÜBİTAK-SBAG-215S616
- Lanfume L, Hamon M. 5-HT1 receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004; 3:1 10.
- Lee D, Sooyeon Yoo, Thomas Pak, Juan Salvatierra, Esteban Velarde, Susan Aja and Seth Blackshaw. Dietary and sex-specific factors regulate hypothalamic neurogenesis in young adult mice. *Frontiers in neuroscience*. 2014; 8-157.
- Lee HA, Kim KS, Hyun SA, Park SG, Kim SJ. Wide spectrum of inhibitory effects of sertraline on cardiac ion channels. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2012; Vol 16: 327–32.
- Leloup C, Arluison M, Lepetit N, Cartier N, Marfaing-Jallat P, et al. Glucose transporter 2 (GLUT2)" expression in specific brain nuclei. *Brain Research*. 1994; 638: 221-26.
- Leriche M, Cote-Velez A, Mendez M. Presence of pro-opiomelanocortin mRNA in the rat medial prefrontal cortex, nucleus accumbens and ventral tegmental area: studies by RT-PZR and in situ hybridization techniques. *Neuropeptides*. 2007; 41(6): 421-31.
- Lesch KP, Waider J. Serotonin in the modulation of neural plasticity and networks: implications for neuro develop mental disorders. *Neuron*. 2012; 76: 175–91.
- Lewicka DM, Nichols D. The effect of selective serotonin releasing agents in the chronic mild stress model of depression in rats. *Stress*. 2009; 2(2): 91-100.
- Li B, Xiaochun Xi, David S. Roaneb, Donna H. Ryana, Roy J. Martin. Distribution of glucokinase, glucose transporter GLUT2, sulfonylurea receptor-1, glucagon-like peptide-1 receptor and neuropeptide Y messenger RNAs in rat brain by quantitative real time RT-PC. *Molecular Brain Research*. 2003; 113: 139–42.
- Malberg JE, Amelia J, Eisch, Eric J, Nestler, and Ronald S. Duman. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20 (24): 9104–10.
- Mahara I, Francis Rodriguez Bambicoc, Naguib Mechawar, José N. Nobrega. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014; 38: 173–92.
- Maia V. Kokoeva, Huali Yin, Jeffrey S. Flier. Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science*. 2005; 310: 679-83.
- Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *National England Journal of Medicine*. 1953; 249: 13-16.
- Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiology & Behavior*. 2007; 92: 263–71.
- Melhorn SJ, Krause EG, Scott KA, Mooney MR, Johnson JD, et al. Meal patterns and hypothalamic NPY expression during chronic social stress and recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 299 (3): R813–22.
- Michelia L, Ceccarellia M, D'Andrea G, Tironea F. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*. 2018; 143: 181–93.
- Michael W. Schwartz, Stephen C. Woods, Daniel Porte Jr, Randy J. Seeley, Denis G. Baskin. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000; 404: 661–71.

- Molteni, R, et al. Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; 37(1-3): 249-58.
- Mounien L, Marty N, Tarussio D, Metref S, Genoux D, et al. Glut2-dependent glucose-sensing controls thermoregulation by enhancing the leptin sensitivity of NPY and POMC neurons. *The FASEB Journal.* 2020; 1747-175.
- National Institute of Mental Health. 2016; Publication No. 19-MH-8079
- National Library of Medicine (NIH) 2020, Drug Record Sertraline Overview, Livertox, Clinical And Research Information On Drug-Induced Liver Injury. <https://livertox.nlm.nih.gov/Sertraline.htm>. Record updated: 30 April 2020.
- Ohadi M, Mirabzadeh A, Esmaeilzadeh-Gharehdaghi E, Rezazadeh M, Hosseinkhanni S, Oladnabi M, Firouzabadi SG, Darvish H. Novel evidence of the involvement of calreticulin in major psychiatric disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012; 37(2): 276–81.
- Ornitz DM, and Pierre J. Marie. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes & Development.* 2002; 16: 1446–65.
- Padilla S, Carmody CS, Zeltser LM. Pomc-expressing progenitors give rise to antagonistic populations in hypothalamic feeding circuits. *Nat Med.* 2010; 16(4): 403–05.
- Paul Willner. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology.* 1997; 134: 319-29.
- Paul Willner. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress.* 2017; 6: 78-93.
- Petrovića J, Stanića D, Bulatb Z, Puškaš N, Borović ML, et al. Acth-induced model of depression resistant to tricyclic antidepressants: Neuroendocrine and behavioral changes and influence of long-term magnesium administration. *Hormones and Behavior.* 2018; 105: 1–10.
- Pijlman FT, Herremans AH, van de Kieft J, Kruse CG, van Ree JM. Behavioural changes after different stress paradigms: prepulse inhibition increased after physical, but not emotional stress. *European Neuropsychopharmacology.* 2003; 13(5): 369– 80.
- Porsolt RD, LePichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature.* 1977; 266: 730-732.
- Qingzhong Wang, Matthew A. Timberlake II, Kevin Prall, Yogesh Dwivedi. The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2017; 77: 99–109.
- Qu N, He Y, Wang C, Xu P, Yang Y, Cai X, et al. A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression and anhedonia. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(5): 1006–21.
- Recabal A, Caprile T, García-Robles M. Hypothalamic neurogenesis as an adaptive metabolic mechanism. *Front. Neurosci.* 2017; 11: 190.
- Reichmann F, Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides.* 2016; 55: 99–109.
- Reuss B, Halbach O. Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system. *Cell Tissue Res.* 2003; 313: 139–157
- Remus J. Neuroimmune mechanisms of an animal model of recurrent depression. Kent State University. Degree of Doctor of Philosophy. Doctoral Thesis. Ohio, 2015.
- Robins SC, Stewart I, McNay DE, Taylor V, Giachino C, et al. α -Tanycytes of the adult hypothalamic third ventricle include distinct populations of FGF-responsive neural progenitors. *Nature Communications.* 2013; 4: 2049
- Rodríguez EM, Juan L. Blázquez, Francisco E. Pastor, Belén Peláez, Patricio Penã, Bruno Peruzzo, and Pedro Amat. Hypothalamic tanycytes: a key component of brain–endocrine interaction. *International Review of Cytology.* 2005; 247: 89-164.
- Rogoz Z, Skuza G. Mechanism of synergistic action following co treatment with pramipexole and fluoxetine or sertraline in the forced swimming test in rats. *Pharmacological Reports.* 2006; 58: 493-500.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry.* 1965; 122 (5): 509-22.
- Schweizer MC, Markus SH, Henniger, Inge Sillaber. Chronic Mild Stress (CMS) in Mice: Of Anhedonia, ‘Anomalous Anxiolysis’ and Activity. *Plos One.* 2009; 4-1.

- Seenu Haridas, Mayank Kumar, Kailash Manda. Melatonin ameliorates chronic mild stress induced behavioral dysfunctions in mice. *Physiology & Behavior*. 2013; 119: 201–07.
- Seligman ME. Learned helplessness. *Annu Rev Med*. 1972; 23: 407-12.
- Seol D, Choe H, Zheng H, Jang K, Ramakrishnan PS, et al. Selection of reference genes for normalization of quantitative real-time PCR in organ culture of the rat and rabbit intervertebral disc. *BMC Research Notes*. 2011; 4:162
- Shi J, Potash J, Knowles J, Weissman M, Coryell W, et al. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*. 2011; 16(2): 193–01.
- Signaling From Astrocytes to Neural Stem Cells. *Cerebral Cortex*. 2019; 1–17.
- Sousa-Ferreira L, Lui's Pereira de Almeida, and Cla'udia Cavadas. Role of hypothalamic neurogenesis in feeding regulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014; 25-2.
- Stephanie L. Padilla, Jill S. Carmody, and Lori M. Zeltser. Pomc-expressing progenitors give rise to antagonistic neuronal populations in hypothalamic feeding circuits. *Nat. Med*. 2010; 16: 403–05.
- Steru L, Chermat, R, Thierry, B, Simon, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*. 1985; 85 (3): 367–70.
- Stolarczyk E, Guissard C, Michau A, Even PC, Grosfeld A, et al. Detection of extracellular glucose by GLUT2 contributes to hypothalamic control of food intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298(5): 1078-87.
- Thakare VN, Dhakane VD, Patel BM. Potential antidepressant-like activity of silymarin in the acute restraint stress in mice: Modulation of corticosterone and oxidative stress response in cerebral cortex and hippocampus. *Pharmacological Reports*. 2016; 68: 1020–27.
- Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 2015; 58; 221–32
- Trojan E, Głombik K, Slusarczyk JS, Budziszewska B, Kubera M, et al. The Beneficial impact of antidepressant drugs on prenatal stress- evoked malfunction of the insulin-like growth factor-1 (igf-1) protein family in the olfactory bulbs of adult rats. *Neurotox Res*. 2016; 29: 288–98.
- Uzday IT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Çizgi Tıp Yayınevi. 2004, 1. Baskı, Ankara, 103-12.
- Valvassori SS, Budni J, Varela RB, Quevedo J. Contributions of animal models to the study of mood disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013; 35(2): 121-31.
- Vahtinen S, Lukka R, Sahlgren C, Rantanen J, Hurme T, et al. Specific and innervation-regulated expression of the intermediate filament protein nestin at neuromuscular and myotendinous junctions in skeletal muscle. *American Journal of Pathology*. 1999; 154-2.
- Valassi E. Scacchi M. Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2008; 18: 158-68.
- Wan HZ, Hulsey GM, Martin RJ. Intracerebroventricular administration of antisense oligodeoxynucleotide against glut2 glucose transporter mRNA reduces food intake, body weight change and glucoprivic feeding response in rats. *Neuroscience and Nutrition*. 1998; 128(2): 287-91.
- Wang Q, Matthew A. Timberlake II, Kevin Prall, Yogesh Dwivedi. The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2017; 77: 99–109.
- Wilhelmsson U, Lebkuechner I, Leke R, Marasek P, Yang X, et al. Nestin regulates neurogenesis in mice through notch signaling from astrocytes to neural stem cells. *Cerebral Cortex*. 2019; 1–17.
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987; 93: 358–64.
- National Institute of Mental Health. 2016; Publication No. 19-MH-8079.
- Willner P, The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*. 2017; 6: 78-93.
- World Health Organization, 2020. Investing in Mental Health. WHO, Geneva.
- Yan H, Cao X, Das M, Zhu X, Gao T. Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull*. 2010; 26(4): 327-37
- Yoo S, Blackshaw S. Regulation and function of neurogenesis in the adult mammalian hypothalamus. *Prog Neurobiol*. 2018; 170: 53–66.

- Yohn CN, Gergues M, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Molecular Brain* 2017; 10: 28.
- Yuluğ B, Ozan B, Gönül AS, Kiliç E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Research Bulletin* 2009; 78: 267–69.
- Żmudzka E, Sałaciak K, Sapa J, Pytka K. Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sciences* 2018; 210: 106–24.



8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı - Soyadı	HATİCE SOLAK
Uyruğu	T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri	KONYA
Medeni Durum	
E-mail	
Tel	
Yazışma Adresi	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD	2015
Lisans	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2009

İş Deneyimleri

Görevi	Kurum / Görev	Süre (Yıl - Yıl)
1.		
2.		
3.		

Yabancı Dil	İngilizce
--------------------	-----------

Yayınları/Tebliğleri/Sertifikalari/Ödülleri

1. Ödüller

1.1. Poster ikincilik ödülü; ‘Sıçanlarda Hipotalamik Ventromediyal Nükleus Katekolamin Konsatrasyonları Üzerine Damar İçi Glukoz Uygulamasının Etkisi: Bir Mikrodializ Çalışması.’ (2016). **Hatice Solak**, Raviye Ozen Koca, Z Işık Solak Gormuş, Zafer Şahin, Aynur Koc, Adnan Karaibrahimoğlu, Selim Kutlu. 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi, PS061, Düzce.

1.2. Sözlü sunum ikincilik ödülü; ‘Neurokinin 3 Receptor Effects on Cognitive Behaviours in a Rat Model of Alzheimer's Disease’ Raviye Ozen Koca, Z. Isik Solak Gormus, **Hatice Solak**, Selim Kutlu. (2020). 4th Turkish Neuroendocrinology Congress (Online), OC21, İstanbul

2. Uluslararası Makaleler

2.1 Nurullahoğlu Atalık KE, Kutlu S, **Solak H**, Ozen Koca R. (2017). Cilostazol enhances atorvastatin-induced vasodilation of female rat aorta during aging. *Physiology International*, 104(3): 226-34.

2.2. Nurullahoğlu Atalık KE, Kutlu S, **Solak H**, Ozen Koca R. (2017). Maturation and relaxation to phosphodiesterase inhibitors in rat urinary bladder. *Journal of Pharmaceutical Biology*. 7(1), 17-21.

2.3. Nurullahoğlu Atalık KE, Kutlu S, **Solak H**, Ozen Koca R. (2017). Agomelatine-induced responses in rat aorta. *International Journal of Basic Medical Sciences and Pharmacy (IJBMS)* Vol. 7, No. 1, ISSN: 2049-4963.

2.4. Sahin Z, **Solak H**, Koç A, Ozen Koca R, Ozkürkçüler A, Çakan P, Solak Gormus ZI, Kutlu S & Kelestimur H. (2018). Long-term metabolic cage housing increases anxiety/depression-related behaviours in adult male rats. *Archives of Physiology and Biochemistry* ISSN: 1381-3455.

2.5. Zafer Şahin, Alpaslan Özkürkçüler, Aynur Koç, **Hatice Solak**, Raviye Özen Koca, Pınar Çakan, Zülfikare Işık Solak Görmüş, Selim Kutlu. (2019). An evaluation of the effects of two chronic immobilization stress protocols on depression/anxiety-related behavior in male rats. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*; 10(3): 535-541.

2.6. Z Sahin, A Ozkürkcüler, OF Kalkan, A Ozkaya, A Koc, R Ozen Koca, **H. Solak**, Z I Solak Gormus, S Kutlu (2020). Investigation of Effects of Two Chronic Stress Protocols on Depression-Like Behaviors and Brain Mineral Levels in Female Rats: An Evaluation of 7-Day Immobilization Stress. *Biol Trace Elem Res* 2020 Apr 23. doi: 10.1007/s12011-020-02160-5.

3. Ulusal Makaleler

3.1. Zafer Şahin, Raviye Özen Koca, **Hatice Solak**, Alpaslan Özkürkçüler, Aynur Koç, Ömer Faruk Kalkan, Selim Kutlu. (2019). İmmobilizasyon stresi ve kronik hafif stres modellerinin dişi sıçanlarda depresyon benzeri davranışlar üzerine etkilerinin

kıyaslanması: 10 günlük stres süresinin değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi. Cilt 33, Sayı 3, 153-157.

3.2. Zafer Sahin, Aynur Koc, Raviye Ozen Koca, **Hatice Solak**, Alpaslan Ozkurkculer, Pinar Çakan, Z. Işık Solak Gormus, Selim Kutlu (2019). Comparison of Effects of Three Distinct Stress Models on Anxiety- and Depression-Related Behaviors in Female Rats. Dişi Sıçanlarda Üç Farklı Stres Modelinin Anksiyete ve Depresyon Benzeri Davranışlara Etkilerinin Karşılaştırılması. Sakarya Med J 2019;9(1):131-140

4. Uluslararası Bildiriler

4.1. Kutlu S, Akgunlu M, **Solak H**, Solak Gormus ZI, Uysal H, Ergene N. (2014). Effect of boron on spontaneous and oxytocin induced contractions in rat myometrium. FEPS 2014, Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and the Hungarian Physiological Society, Budapest HUNGARY

4.2. Solak Görmüş ZI, Çiçek MC, **Solak H**, Görmüş N, Kutlu S. (2014). Assessment of myocardial protection with new biochemical markers during on pump coronary bypass surgery. FEPS 2014, Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and the Hungarian Physiological Society, Budapest HUNGARY

4.3. S Kutlu, **H Solak**, R Ozen Koca, Y Boyukcam, A Koc, Z Sahin, Z Solak Gormus. (2015). Agomelatine inhibits spontaneous and prostaglandin F2 alpha induced contractions of rat myometrium through mechanisms interacting both extracellular and intracellular calcium signaling. Proceedings of The Physiological Society. Cardiff, UK.

4.4. **Solak H**, Ozen Koca R, Nurullahoglu-Atalık KE, Kutlu S. (2015). Agomelatine has relaxant effect on isolated rat thoracic aorta through nitric oxide dependent mechanism. FEPS 2015 The Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and the Baltic Physiological Societies. P1-31. Kaunas, LITHUANIA.

4.5. F Taki, S. Kutlu, Z Solak Gormus, R Ozen Koca, **H Solak** and Z Sahin. (2016). Effect of agomelatine on acetylcholine induced contraction of rat bladder in isolated organ bath. Joint Meeting of The American Physiological Society and The Physiological Society. PCA-306. Dublin, IRELAND.

4.6. ZI Solak Gormus, **H Solak**, R. Ozen Koca, E Nurullahoglu Atalik and S Kutlu. (2016). Atorvastatin- induced vasodilation is amplified by cilostazol in female rat aorta during aging. Joint Meeting of The American Physiological Society and The Physiological Society. PCB-322. Dublin, IRELAND.

4.7. R. Ozen Koca, **H. Solak**, I.Z. Solak Gormuş, E Nurullahoglu Atalik and S Kutlu. (2016). Effect of cilostazol on tadalafil-induced relaxation in urinary bladder of female rats: comparison by age. Joint Meeting of The American Physiological Society and The Physiological Society. PCB-323. Dublin, IRELAND.

- 4.8. Koc A, Solak Gormus ZI, **Solak H**, Ozen Koca R, Sahin Z. (2017). Healthy and damaged rat aorta. Main Meeting of The Physiological Society. D01-10, Acta Physiologica, 221 Suppl 713, 210-258, Vienna, AUSTRIA.
- 4.9. **Solak H**, Solak Gormus ZI, , Ozen Koca R, Koc A, Karaibrahimoglu A, Kutlu S, Gormus N. (2017) Possible effects of sertraline on human heart muscle contractility: An in vitro experimental study. D01-11, Acta Physiol 221 Suppl 713, 210-258, Vienna, AUSTRIA.
- 4.10. Kutlu S, Takı Fn, **Solak H**, Koç A, Özen Koca R, Şahin Z, Solak Görmüş ZI. (2017). Melatonin inhibits acetylcholine induced bladder contractions by MT2 receptor independent mechanism in rat. 38th World Congress of The International Union of Physiological Sciences (IUPS), "Rhythms Of Life". Rio, BRASIL.
- 4.11. **Hatice Solak**, Raviye Ozen Koca, Aynur Koç, Zafer Sahin, Faruk Uguz, Mehmet Ak, Ercan Kurar, Selim Kutlu. (2018). Effect of pregnancy and lactation period on depression like behaviour in depressive rats. OC-051. 3rd International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society, MALATYA.
- 4.12. Ozen Koca R, Koc A, **Solak H**, Solak Gormus Z, Taki F, Gormus N, Kutlu S. (2018). In vitro effects of alarin on human saphenous vein contraction. PBC360. Europhysiology, The QEII Centre, London, UK.
- 4.13. Solak Gormus Z, Ozen Koca R, Koc A, **Solak H**, Taki F, Kutlu S, Gormus N. (2018). Possible effects of agomelatine on human heart muscle contractility: An in vitro experimental study. PCB013. Europhysiology, The QEII Centre, London, UK.
- 4.14. Gormus N, Solak Gormus Z, Koc A, Ozen Koca R, **Solak H**, Taki F, Kutlu S. (2018). Efficacy of Botulinum Toxin type A injection on human atrium. PCB321. Europhysiology, The QEII Centre, London, UK.
- 4.15. Koc A, **Solak H**, Solak Gormus Z, Ozen Koca R, Taki F, Kutlu S, Gormus N. (2018). Effects of sertraline treatment on saphenous vein contraction. PBC361. Europhysiology, The QEII Centre, London, UK.
- 4.16. **Solak H**, Solak Gormus Z, Ozen Koca R, Koc A, Taki F, Gormus N, Kutlu S. (2018). Effects of alarin in healthy and damaged rat aorta. PCB362. Europhysiology, The QEII Centre, London, UK.
- 4.17. Kurar E, Eroglu C, Faruk Uguz, Mehmet Ak, Koca RO, **Solak H**, Koç A, Sahin Z, Kutlu S. (2019). Comparison of housekeeping genes for qPCR analysis in rat hippocampus: chronic depression model. Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Italian Physiological Society (SIF), Bologna, ITALY.
- 4.18. Solak Gormus ZI, **Solak H**, Ozen Koca R, Gormus N. (2019). Comparison of sertraline usage on human and rat atrium. Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Italian Physiological Society (SIF), Bologna, ITALY.

- 4.19. Solak Gormus ZI, Ozen Koca R, **Solak H.** (2019). Comparison of saphena with sertraline and alarin on human. Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Italian Physiological Society (SIF), Bologna, Italy.
- 4.20. Raviye Ozen Koca, Z. Isik Solak Gormus, **Hatice Solak**, Selim Kutlu.(2020). Neurokinin 3 Receptor Effects on Cognitive Behaviours in a Rat Model of Alzheimer's Disease. 4th International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society, İstanbul, Turkey.
- 4.21. Fatma Secer Celik, Raviye Ozen Koca, **Hatice Solak**, Z Isık Solak Gormus, Selim Kutlu, Ercan Kurar. (2020). Selection of Housekeeping Genes for Rat Hippocampus Expression Studies: Alzheimer's Disease Model. 4th International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society, İstanbul, Turkey.
- 4.22. Zeynep Çalışkan Sak, Selim Kutlu, Alpaslan Özkürkçüler, Raviye Özen Koca, **Hatice Solak**, Z. Işık Solak Görmüş. (2020). Effect of Apelin on Anxiety Like Behaviour in Male Rats. 4th International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society, İstanbul, Turkey.
- 4.23. Ercan Kurar, Canan Eroğlu Gunes, Raviye Ozen Koca, **Hatice Solak**, Aynur Koc, Zafer Sahin, Gokhan Cuce, Faruk Uguz, Mehmet Ak, Selim Kutlu. (2020). Hypothalamic Expressions of Apelin, Apelin Receptor and Neuritine in the First Generation Rat Pups: A Maternal Depression Model. 4th International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society, İstanbul, Turkey.

5. Ulusal Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

- 5.1. Solak Görmüş ZI, Koyuncu KU, **Solak H**, Akgunlu M, Kutlu S, Uysal H, Ergene N. Spontan ve Oksitosinle İndüklenmiş Sıçan Miyometrium Kasılmaları Üzerinde Rabeprazolün Etkisi. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi, S26, 10-14 Eylül, Ankara 2013
- 5.2. Akgunlu M, **Solak H**, Solak Görmüş ZI, Takı F, Kutlu S, Ergene N. Bor Sıçan Uterus Kasılmalarını İn vitro olarak stimüle eder. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi, P143, 10-14 Eylül, Ankara 2013
- 5.3. Koyuncu KU, **Solak H**, Solak Görmüş ZI, Akgunlu M, Kutlu S, Uysal H, Ergene N. Serotonin Reseptör Antagonisti Ondansetronun İzole Sıçan Miyometrium Spontan Kasılmalarına Etkisi. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi, P141, 10-14 Eylül, Ankara 2013
- 5.4. **Solak H**, Ozen Koca R, Solak Görmüş ZI, Şahin Z, Koç A, Kutlu S. (2015). Investigation of effect of intravenous glucose administration on noradrenaline levels in lateral hypothalamic area by using microdialysis method in rat. Turkish Society of Physiological Sciences 41 st National Physiology Congress. Acta Physiologica 215 Spp 714. OC 35. CANAKKALE. (Yüksek Lisans Tezi)
- 5.5. Z Işık Solak Gormuş, **Hatice Solak**, Raviye Ozen Koca, Zafer Şahin, Selim Kutlu, Niyazi Gormuş. (2016). The effect of phenoxybenzamine to decreased heart muscle

contractility after in vitro constituted ischemia. Turkish Society of Physiological Sciences 42nd National Physiology Congress. Acta Physiologica, OC19, DÜZCE.

5.6. Z Işık Solak Gormuş, Raviye Ozen Koca, **Hatice Solak**, Zafer Şahin, Adnan Karaibrahimoğlu, Niyazi Gormuş, Selim Kutlu. (2016). Effects of phenoxybenzamine after hypothermic and normothermic ischemia injury in rat aorta. Turkish Society of Physiological Sciences 42nd National Physiology Congress. Acta Physiologica, PC007, DÜZCE.

5.7. **Hatice Solak**, Raviye Ozen Koca, Z Işık Solak Gormuş, Zafer Şahin, Aynur Koc, Adnan Karaibrahimoğlu, Selim Kutlu. (2016). Effect of intravenous glucose administration on catecholamine concentrations in hypothalamic ventromedial nucleus in rats: A microdialysis study. Turkish Society of Physiological Sciences 42nd National Physiology Congress. Acta Physiologica, PC061, DÜZCE.

5.8. Solak Gormuş ZI, Özen Koca R, Koc A, **Solak H**, Özdemir A, Şahin Z, Kutlu S, Gormuş N. (2017). Does phosphodiesterase inhibiting agent-milrinone prevent negative inotropic effects of sertraline on postoperative human heart muscle contractility? An in vitro experimental study. Turkish Society of Physiological Sciences 43 rd National Physiology Congress. Acta Physiologica, 221 Suppl 714, 25-48, OC41, DENİZLİ.

5.9. **Solak H**, Takı FN, Koç A, Özen Koca R, Solak Gormuş ZI, Şahin Z, Kutlu S. (2017). Investigation of effects of dimethyl sulphoxide on smooth muscle contractions in rat tissues in isolated organ baths. Turkish Society of Physiological Sciences 43 rd National Physiology Congress. Acta Physiologica, 221 Suppl 714, 49-125, PC149, DENİZLİ.

5.10. Şahin Z, Koç A, Özen Koca R, **Solak H**, Özkürkçüler A, Solak Gormuş ZI, Kutlu S. (2017). Evaluation of effects of three distinct stress protocols on depression and/or anxiety-like behaviors in female rats. Turkish Society of Physiological Sciences 43 rd National Physiology Congress. Acta Physiologica, 221 Suppl 714, 49-125. PC57 DENİZLİ.

5.11. Şahin Z, **Solak H**, Koç A, Özen Koca R, Özkürkçüler A, Candan P, Solak Gormuş ZI, Kutlu S. (2017). Long period housing in metabolic cage causes unfavorable effects on psychophysiological parameters in adult male rats. Turkish Society of Physiological Sciences 43 rd National Physiology Congress. Acta Physiologica, 221 Suppl 714, 49-125. PC56 Denizli.

5.12. Solak Gormuş ZI, Özen Koca R, **Solak H**, Kutlu S, Gormuş N. (2018). Does fluoksetine reduce positive inotropic effect of heart? Acta Physiologica, 225- 716, 26-26, ANTALYA.

5.13. Özen Koca R, Solak Gormuş ZI, **Solak H**, Özdemir A, Kutlu S, Gormuş N. (2018). Which one is safer agomelatine or fluoksetine? Acta Physiologica, 225- 716, 46-46, ANTALYA.

- 5.14. Özdengül F, Özen Koca R, Takı F, **Solak H**, Solak Görmüş Zİ, Kutlu S. (2018). Effects of sertraline on in vitro rat uterus contractions. *Acta Physiologica*, 225- 716, 67-67, ANTALYA.
- 5.15. Görmüş N, Solak Görmüş Zİ, Koç A, **Solak H**, Özen Koca R, Takı FN, Özdemir A. (2018). Which antidepressant is safer for a postoperative cardiac patient? *Acta Physiologica*, 225-716, 45-45, ANTALYA.
- 5.16. Solak Görmüş Zİ, Görmüş N, **Solak H**, Özen Koca R, Koç A, Takı FN, Kutlu S. (2018). Comparison of fluoxetine and sertraline in treatment of postoperative depression. *Acta Physiologica*, 225-716, 41-41, ANTALYA.
- 5.17. Takı FN, **Solak H**, Özen Koca R, Özdengül F, Solak Görmüş Zİ, Kutlu S. (2018). Effects of fluoxetine in healthy and damaged rat aorta. *Acta Physiologica*, 225-716, 44-44, ANTALYA.
- 5.18. R Özen Koca, **H Solak**, Zİ Solak Görmüş, S Kutlu. (2019). Nörokinin 3 reseptörünün sıçan deneysel Alzheimer modelinde kognitif davranışlar ve katekolaminerjik sistem üzerine etkisi. S035. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası/AYDIN.

6. Kongre, Kurs Ve Sertifika Programları

- 6.1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programı. Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama Ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu, 6-15 Ocak 2014, KONYA
- 6.2. Sıçan Beyni Anatomisi, Diseksiyonu ve Hipokampus'un Çıkarılması. 13. Ulusal Sinirbilim Kongresi. 30 Nisan - 3 Mayıs 2015, Selçuk Üniversitesi. KONYA
- 6.3. Alzheimer Hastalığının Moleküler Temeli ve Yeni Tedavi Stratejileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD. 17-18 Mayıs 2016 ESKİŞEHİR.
- 6.4. TÜBİTAK 2229- Lisansüstü Öğrenciler İçin Bilimsel Proje Hazırlama ve Araştırma Metodolojisi Eğitimi. KONYA
- 6.5. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi ANKARA, 10-14 Eylül 2013
- 6.6. Ulusal Sinirbilim Kongresi Selçuk Üniversitesi KONYA, 30 Nisan-3 Mayıs 2015
- 6.7. 41. Ulusal Fizyoloji Kongresi ÇANAKKALE, 9-13 Eylül 2015
- 6.8. 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi DÜZCE, 5-8 Eylül 2016
- 6.9. 43. Ulusal Fizyoloji Kongresi DENİZLİ, 7-10 Eylül 2017
- 6.10. 44. Ulusal Fizyoloji Kongresi ANTALYA, 1-4 Kasım 2018
- 6.11. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi KUŞADASI, 31 Ekim-3 Kasım 2019
- 6.12. 3rd International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society, MALATYA. June
- 6.13. FEPS 2014, Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and the Hungarian Physiological Society, Budapest HUNGARY

- 6.14. FEPS 2015, The Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and the Baltic Physiological Societies. P1-31. Kaunas, LITHUANIA.
- 6.15. FEPS 2017, The Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies. Vienna, AUSTRIA
- 6.16. Europhysiology London, UK, September 14-16 2018
- 6.17. Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Italian Physiological Society (SIF), Bologna, ITALY. September 10-13 2019.
- 6.18. TÜBİTAK 2237-A ‘Deney Hayvanlarında Sterotaksik Uygulamaları Kursu’ 22-25 Ekim 2020. KONYA



9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı



Karar Sayısı: 2018 – 020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneyel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Tarihi: 18.05.2018

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'den Prof.Dr.Selim KUTLU, Dr.Öğr. Üyesi Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ, Öğr.Gör.Hatice SOLAK ve Arş.Gör.Dr.Raviye ÖZEN KOCA tarafından sunulan "**Deneyel Depresyon ve Antidepresan Tedavinin Hipotalamik Nöroenez ve Oreksijenik Peptitler Üzerine Etkisinin Araştırılması**" başlıklı tez projesi 6 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede, 4 grupta toplam 48 adet sıçan kullanılacağı, sıçanların derin anestezi altında dekapitasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneyel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddeler gereğince "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneyel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneyel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "Uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.