



**T.C.**

**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TOPİRAMATIN ÖNGÖRÜLEMİYEN HAFİF KRONİK  
STRESE MARUZ KALAN SIÇANLARDA ÖĞRENME VE  
HAFIZA ÜZERİNE ETKİLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Arş. Gör. ŞULE AYDIN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ**

**2019**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Şule AYDIN'ın Doktora Tezi olarak hazırladığı “**Topiramatin öngörülemeyen hafif kronik strese maruz kalan sıçanlarda öğrenme ve hafıza üzerine etkileri**” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “**KABUL**” edilmiştir.

Tarih  
26.08.2019

Üye : Prof. Dr. Kevser EROL

Üye : Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Üye : Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Üye : Prof. Dr. Tayfun UZBAY

Üye : Dr. Öğr. Üyesi F. Yasemin ÖZATİK

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

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

**Amaç:** Biz çalışmamızda bir antiepileptik ilaç olan topiramatin (TOP) kronik öngörülemez hafif strese (CUMS) maruz kalan sıçanlarda bilişsel fonksiyonlar üzerine olan doz-bağımlı etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Kapsam:** Yaşam boyu sürekli maruz kalınan çevresel ve psikolojik birçok stres faktörü depresif bozukluklara neden olmakta ve bu stres faktörleri vücudumuzda pek çok nörobiyolojik ve nörodejeneratif değişikliklere yol açmaktadır. TOP epilepsi tedavisinde kullanılmasının yanında psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Fakat literatürde TOP' un bilişsel fonksiyonları bozduğuna dair çelişkili bulgular bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda TOP' un öğrenme-hafıza üzerine olan etkilerini davranış, nörobiyolojik ve morfolojik olarak geniş perspektifte araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamızda Wistar-erkek (300-400g) sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar; Kontrol, Kontrol+TOP1 mg/kg, CUMS, CUMS+TOP (0,1, 1, 10, 100 mg/kg) grupları olmak üzere 7 gruba ayrıldı. CUMS protokolümüzde 9 farklı hafif-stresör olup 45 gün boyunca rastgele uygulandı. CUMS protokolünden sonra 21 gün boyunca TOP gavaj yolu ile uygulandı. İlaç uygulamalarının ardından; sükröz tercih, lokomotor aktivite (LA), rotarod (RT), zorlu yüzdürme (ZYT), yükseltilmiş artı labirent (YLT) ve Morris su tankı (MST) testleri gerçekleştirildi. Davranış testlerinin ardından; kan serumlarında kortikosteron, sağ hipokampus dokusunda BDNF, glutamat ve ACh seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Sol beyin hemisferinde hipokampal (Cornu Ammonis-CA1/CA3, girus dentatus-GD) bölgelerin hacimleri hesaplandı. Ayrıca CUMS ve TOP' un vücut, beyin ve adrenal ağırlıkları ve mide üzerine etkileri araştırıldı. İstatistiksel analizler tek ve çift yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** CUMS' da kontrole göre sükröz tüketimi azalmıştır (<%65). LA'da total hareket CUMS, CUMS+TOP0,1, CUMS+TOP1 gruplarında kontrole göre artmıştır. RT' de CUMS, CUMS+TOP10, CUMS+TOP100 gruplarında düşme gecikmeleri kontrole göre artmıştır. YLT' de gruplar arasında fark görülmemiştir. ZYT' de CUMS, CUMS+TOP0,1 gruplarında immobilize kalınan süre kontrole göre artmıştır. MST' de Kontrol+TOP1, CUMS,

CUMS+TOP0.1, CUMS+TOP1 platform kadranında geçirilen süreyi kontrole göre artırmıştır. Kontrol+TOP1 platforma olan uzaklığı kontrole göre azaltırken CUMS+TOP100 artırmıştır. Öğrenme testlerinde ise CUMS+TOP100 grubu kontrole göre öğrenmeyi bozmuş Kontrol+TOP1 artırmıştır. Kortikosteron seviyesi CUMS+TOP100 grubunda kontrole göre azalmıştır. BDNF seviyesi CUMS grubunda kontrole göre artmıştır. ACh seviyeleri arasında gruplar arasında fark yoktur. Glutamat seviyeleri CUMS, CUMS+TOP10 gruplarında kontrole göre artmıştır. Vücut ağırlığı CUMS, CUMS+TOP0,1, CUMS+TOP1, CUMS+TOP100 gruplarında kontrol grubuna göre azalmıştır. CA1-CA3 ve GD hacmi CUMS grubunda kontrole göre artmıştır. Midede hiçbir grupta ülseratif-lezyon gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Bizim uygulamış olduğumuz CUMS öğrenme-hafızayı iyileştirirken bu bulgu hipokampus'te BDNF seviyelerini ve CA-GD hacmini artırarak desteklenmiştir. Öğrenme-hafıza testlerinde özellikle TOP 1 mg/kg dozu öğrenme-hafızayı iyileştirmiş, stresin eşlik ettiği durumlarda TOP 1 ve 0,1 mg/kg dozları ise hafızayı iyileştirmiştir. Stresin eşlik ettiği durumlarda TOP 100 mg/kg dozunun ise öğrenme-hafızayı bozduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Topiramet, CUMS, öğrenme-hafıza, depresyon, anksiyete

## SUMMARY

**Aim:** In our study, we aimed to investigate the dose-dependent-effects of topiramate (TOP), an antiepileptic-drug, on cognitive-functions in rats exposed to chronic unpredictable mild stress (CUMS).

**Content:** Exposure to constantly environmental-psychological stress factors for lifetime causes depressive-disorders. Those stress-factors lead to many neurobiological-neurodegenerative changes in our body. TOP is used in the treatment of epilepsy as well as in the treatment of psychiatric-diseases. However, there are conflicting findings in the literature that TOP disrupts cognitive-functions. In our study, we aimed to investigate the effects of TOP on learning-memory from a broad-perspective in terms of behavioral, neurobiological and morphological.

**Method:** Wistar-male-rats(300-400g) were used in our study. Animals were divided into 7-groups; Control,Control+TOP1mg/kg, CUMS,CUMS+TOP(0.1,1, 10,100mg/kg). In our CUMS-protocol, 9-different-mild-stressors were applied randomly for 45-days. After 45-days of CUMS-protocol, TOP was administered by gavage during 21-days. After drug-administrations; anhedonia, locomotor-activity (LA), Rotarod(RT), forced-swimming (ZYT), elevated plus maze (YLT) and Morris water maze tests (MST) were performed. After the behavior-tests, blood corticosterone-levels and BDNF, glutamate, ACh-levels in right-hippocampus tissue were evaluated by ELISA. Also volumes of the left-hippocampus (CA-GD) were evaluated. The effects of CUMS/TOP on body, brain, adrenal-weight, stomach were investigated. One-two way ANOVA test was used for statistical-analysis.

**Results:** Sucrose-preference is reduced in CUMS compared to control(<%65). Total-movement increased in CUMS, CUMS+TOP0.1, CUMS+TOP1 compared to control in LA. Latency to fall increased in CUMS,CUMS+TOP10, CUMS+TOP100 compared to control in RT. There is not a significant difference between the groups in YLT. Immobilization-time increased in CUMS, CUMS+TOP0.1 compared to control in ZYT. Time-spent in the platform-quadrant increased in Control+TOP1, CUMS, CUMS+TOP0.1, CUMS+TOP1 compared to control in MST. Control+TOP1 decreased the

distance to platform compared to control while CUMS+TOP100 increased. In learning-tests, learning is impaired in CUMS+TOP100 while it is improved in Control+TOP1. Corticosterone-levels decreased in CUMS+TOP100 compared to control. BDNF-levels increased in CUMS compared to control. There is not a significant difference in ACh-levels between the groups. Glutamate-levels increased in CUMS,CUMS+TOP10 compared to control. Body-weight decreased in CUMS,CUMS+TOP0.1, CUMS+TOP1,CUMS+TOP100 compared to control. CA1-CA3,GD volumes increased in CUMS compared to control. There is not a significant difference in gastric-side-effects between the groups.

**Conclusions:** In our CUMS protocol, CUMS improved learning-memory and this findings were supported by the increase of BDNF-levels and volume of CA-GD. In learning-memory test, especially the dose of TOP 1mg/kg improved learning-memory. In the presence of stress, while TOP1 and 0.1mg/kg doses improved memory, TOP100mg/kg dose was found to impair learning-memory.

**Key words:** Topiramate, CUMS, learning-memory, depression, anxiety

## İÇİNDEKİLER

|  |                              |
|--|------------------------------|
| KABUL VE ONAY SAYFASI .....  | Error! Bookmark not defined. |
| ÖZET .....   | iii                          |
| SUMMARY .....  | v                            |
| TABLO DİZİNİ .....   | x                            |
| ŞEKİL DİZİNİ .....   | xi                           |
| SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....  | xiv                          |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1                            |
| 2. GENEL BİLGİLER .....  | 3                            |
| 2.1. Majör Depresif Bozukluk .....   | 3                            |
| 2.1.1. <i>Majör depresif bozukluğun patofizyolojisi</i> .....  | 3                            |
| 2.1.1.1. Monoamin hipotezi .....   | 3                            |
| 2.1.1.2. Nöroplastisite ve nörojenez hipotezi .....  | 4                            |
| 2.2. Depresyon Tedavisi .....  | 5                            |
| 2.2.1. <i>Algoritma ve kılavuz temelli tedaviler</i> .....   | 6                            |
| 2.2.2. <i>Yeni antidepresan tedavileri</i> .....   | 9                            |
| 2.2.2.1. Ketamin .....   | 9                            |
| 2.2.2.2. Esketamin hidroklorid .....   | 10                           |
| 2.2.2.3. Diğer hızlı etkili yeni antidepresanlar .....   | 10                           |
| 2.2.3. <i>Antiepileptik ilaçların psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki kullanımı</i> .....          | 11                           |
| 2.2.3.1. Topiramate .....  | 11                           |
| 2.2.3.1.1. <i>Topiramate'nin farmakokinetik özellikleri</i> .....                                      | 11                           |
| 2.2.3.1.2. <i>Topiramate'nin klinik kullanımı</i> .....  | 11                           |
| 2.2.3.1.3. <i>Topiramate'nin olası antidepresan ve anksiyolitik etkileri</i> ...                       | 12                           |
| 2.2.3.1.4. <i>Topiramate'nin olası nöroprotektif etkileri</i> .....                                    | 13                           |
| 2.2.3.1.5. <i>Topiramate'nin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri</i> .....                          | 14                           |
| 2.3. Kronik Stres ve kronik stres ile ilişkili davranış, nörobiyolojik ve morfolojik bozukluklar ..... | 15                           |
| 2.3.1. <i>Vücut ağırlığı ve anhedoni üzerine etkisi</i> .....  | 16                           |
| 2.3.2. <i>Depresyon ve anksiyete</i> .....   | 16                           |
| 2.3.3. <i>Öğrenme ve hafıza üzerine etkileri</i> .....   | 17                           |
| 2.3.4. <i>Nörobiyolojik etkileri</i> .....   | 17                           |
| 2.3.4.1. BDNF .....  | 18                           |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 2.3.4.2. | GABA .....  | 19 |
| 2.3.4.3. | Glutamat .....  | 19 |
| 2.3.4.4. | ACh .....   | 20 |
| 2.3.5.   | <i>Hipokampus üzerine etkileri</i> .....  | 20 |
| 3.       | GEREÇ VE YÖNTEMLER .....  | 22 |
| 3.1.     | Deney Hayvanları .....  | 22 |
| 3.2.     | İlaçlar .....   | 23 |
| 3.3.     | Hafif Öngörülemez Kronik Stres Protokolü .....  | 23 |
| 3.4.     | Davranış Deneyleri .....  | 27 |
| 3.4.1.   | <i>Sükroz tercih testi</i> .....  | 27 |
| 3.4.2.   | <i>Lokomotor aktivite testi</i> .....   | 28 |
| 3.4.3.   | <i>Rotarod testi</i> .....  | 28 |
| 3.4.4.   | <i>Yükseltilmiş artı labirent testi</i> .....   | 29 |
| 3.4.5.   | <i>Zorlu yüzdürme testi</i> .....   | 29 |
| 3.4.6.   | <i>Morris su tankı testi</i> .....  | 29 |
| 3.5.     | Hipokampus Dokusu ve Serumlarda Protein Tayini .....                                      | 30 |
| 3.5.1.   | <i>Kortikosteron tayini</i> .....   | 30 |
| 3.5.2.   | <i>BDNF, glutamat ve ACh tayini</i> .....   | 31 |
| 3.6.     | Morfolojik Analizler .....  | 31 |
| 3.6.1.   | <i>Vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi</i> .....                                       | 31 |
| 3.6.2.   | <i>Adrenal ağırlıklarının değerlendirilmesi</i> .....                                     | 31 |
| 3.6.3.   | <i>Histolojik kesitlerin hazırlanması ve boyanması</i> .....                              | 32 |
| 3.6.4.   | <i>İmmunohistokimyasal boyama</i> .....   | 32 |
| 3.6.5.   | <i>Cornu ammonis ve girus dentatus' da cavalieri yöntemi ile hacim hesaplanması</i> ..... | 33 |
| 3.6.6.   | <i>Mide dokularının hazırlanması</i> .....  | 33 |
| 3.7.     | İstatistiksel Analizler .....   | 34 |
| 4.       | BULGULAR .....  | 35 |
| 4.1.     | Davranış Deneyleri Bulguları .....  | 35 |
| 4.1.1.   | <i>Sükroz tercih testi bulguları</i> .....  | 35 |
| 4.1.2.   | <i>Lokomotor aktivite testi bulguları</i> .....   | 35 |
| 4.1.3.   | <i>Rotarod testi bulguları</i> .....  | 38 |
| 4.1.4.   | <i>Yükseltilmiş artı labirent testi bulguları</i> .....                                   | 38 |
| 4.1.5.   | <i>Zorlu yüzdürme testi bulguları</i> .....   | 39 |
| 4.1.6.   | <i>Morris su tankı testi bulguları</i> .....  | 39 |



|   |    |
|---|----|
| 4.2. Hipokampus Dokusu ve Serumda Protein Tayini Bulguları .....  | 42 |
| 4.2.1. Kortikosteron tayini bulguları .....   | 42 |
| 4.2.2. BDNF, glutamat ve ACh tayini bulguları .....   | 42 |
| 4.3. Morfolojik Analiz Bulguları.....   | 44 |
| 4.3.1. Vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi.....  | 44 |
| 4.3.2. Beyin ve adrenal ağırlıklarının ve adrenal/ beyin ağırlığı,<br>adrenal/ vücut ağırlığı oranlarının değerlendirilmesi ..... | 45 |
| 4.3.3. Hipokampus hacim bulguları.....  | 46 |
| 4.3.4. İmmünohistokimyasal bulgular.....  | 47 |
| 4.3.5. Topiramet ve kronik stresin mide üzerine etkileri .....  | 50 |
| 5. TARTIŞMA .....   | 51 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....   | 64 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ .....  | 67 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 68 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 69 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 70 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 71 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 72 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 73 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 74 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor) .....   | 75 |

## **TABLO DİZİNİ**

|   |              |
|---|--------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Günümüzde Depresyon Tedavisinde Kullanılan Kılavuzlar ve Konsensüs Yayınları..... | <b>7</b>     |
| <b>Tablo 3.1.</b> Kronik stres protokolü.....   | <b>25-27</b> |
| <b>Tablo 4.1.</b> Sükroz tercih yüzdelerinin Kontrol ve CUMS gruplarında gösterilmesi.....          | <b>35</b>    |

## ŞEKİL DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 2.1. MDB' da nöroplastisite/nörojenez hipotezinin gelişimi.....  | 5  |
| Şekil 2.2. Optimize edilmiş aşamalı majör depresyon tedavi şeması.....   | 8  |
| Şekil 3.1. Kronik stres faktörlerinin gösterilmesi.....  | 24 |
| Şekil 3.2. Cavalieri yöntemi ile CA1-CA3 ve GD bölgelerinin hacimlerinin hesaplanması.....                                     | 33 |
| Şekil 4.1. Kontrol ve CUMS grubunda sükröz tercih yüzdesinin ölçülmesi...  | 35 |
| Şekil 4.2. Aktivitemetre testinde tüm gruplarda stereotipik hareketlerin gösterilmesi.....                                     | 36 |
| Şekil 4.3. Aktivitemetre testinde tüm gruplarda vertikal hareketlerin gösterilmesi.....  | 36 |
| Şekil 4.4. Aktivitemetre testinde tüm gruplarda horizontal hareketlerin gösterilmesi.....                                      | 37 |
| Şekil 4.5. Aktivitemetre testinde tüm gruplarda ambulatuvar hareketlerin gösterilmesi.....                                     | 37 |
| Şekil 4.6. Aktivitemetre testinde tüm gruplarda total hareketlerin gösterilmesi.....   | 37 |
| Şekil 4.7. Yükseltmiş artı labirent testinde tüm gruplarda açık kolda geçirilen sürelerin gösterilmesi.....                    | 38 |
| Şekil 4.8. Zorlu yüzdürme testinde tüm gruplarda immobilize kalınan sürelerin gösterilmesi.....                                | 38 |
| Şekil 4.9. Rotarod testinde tüm gruplarda motor koordinasyonlarının değerlendirilmesinde düşme latenslerinin gösterilmesi..... | 39 |
| Şekil 4.10. Morris' in su tankı öğrenme testinde tüm gruplarda platforma ulaşmak için geçen sürelerin gösterilmesi.....        | 40 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Şekil 4.11.</b> Morris' in su tankı öğrenme testinde tüm gruplarda platforma olan uzaklıkların gösterilmesi.....                | <b>41</b> |
| <b>Şekil 4.12.</b> Morris su tankı hafıza testinde tüm gruplarda platform kadranında geçirilen sürenin gösterilmesi.....           | <b>41</b> |
| <b>Şekil 4.13.</b> Morris su tankı hafıza testinde tüm gruplarda platforma olan uzaklıkların gösterilmesi.....                     | <b>42</b> |
| <b>Şekil 4.14.</b> Sıçanların serumlarında ELISA yöntemi ile kortikosteron seviyelerinin gösterilmesi.....                         | <b>42</b> |
| <b>Şekil 4.15.</b> Sıçanların sağ hipokampuslerinden ELISA yöntemi ile tayin edilen BDNF seviyelerinin gösterilmesi.....           | <b>43</b> |
| <b>Şekil 4.16.</b> Sıçanların sağ hipokampuslerinden ELISA yöntemi ile tayin edilen Glutamat seviyelerinin gösterilmesi.....       | <b>43</b> |
| <b>Şekil 4.17.</b> Sıçanların sağ hipokampuslerinden ELISA yöntemi ile tayin edilen ACH seviyelerinin gösterilmesi.....            | <b>44</b> |
| <b>Şekil 4.18.</b> Tüm gruplarda sıçanlarının vücut ağırlıklarının 1. ve 10. haftadaki vücut ağırlığı artışının (%) gösterimi..... | <b>44</b> |
| <b>Şekil 4.19.</b> Tüm gruplarda sıçanların tam beyin ağırlıklarının gösterilmesi.   | <b>45</b> |
| <b>Şekil 4.20.</b> Tüm gruplarda sıçanların adrenal bezlerinin ağırlıklarının gösterilmesi.....                                    | <b>45</b> |
| <b>Şekil 4.21.</b> Tüm gruplarda sıçanların adrenal bezlerinin ağırlıklarının beyin ağırlıklarına oranlarının gösterilmesi.....    | <b>46</b> |
| <b>Şekil 4.22.</b> Tüm gruplarda sıçanların adrenal bezlerinin ağırlıklarının vücut ağırlıklarına oranlarının gösterilmesi.....    | <b>46</b> |
| <b>Şekil 4.23.</b> Tüm gruplarda sıçanların sol hipokampus'lerinde CA1-CA3 bölgelerinin hacimlerinin gösterilmesi.....             | <b>47</b> |
| <b>Şekil 4.24.</b> Tüm gruplarda sıçanların sol hipokampus'lerinde GD bölgelerinin hacimlerinin gösterilmesi.....                  | <b>47</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Şekil 4.25.</b> Hipokampus kesitlerinin GFAP (A), NeUN (B) antikoları kullanılarak boyanan kesitlerinden alınan fotomikrograflar.....         | <b>48</b> |
| <b>Şekil 4.26.</b> Hipokampus'ün GFAP (A-G) ve NeUN (H-N) antikoları kullanılarak boyanmış kesitlerinin büyük (40x) büyütme görüntüleri.....     | <b>49</b> |
| <b>Şekil 4.27.</b> Kronik stres ve Topiramet 0.1, 1, 10 ve 100 mg/kg'lık dozlarının mide üzerine etkilerinin morfolojik olarak gösterilmesi..... | <b>50</b> |

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD Amerika Birleşik Devletleri

ACTH Adrenokortikotropik hormon

AMP Adenozin mono fosfat

APA Amerika psikiyatrik pratik kılavuzları birliği

AVP Arjinin vazopresin

BAP Bilimsel araştırma projeleri komisyonu

BDNF Beyin kökenli nörotrofik faktör

CA Cornu ammonis

CANMAT Kanada duygudurum ve anksiyete tedavileri ağı

cm Santimetre

CUMS Chronic unpredictable mild stres (Kronik öngörülemez hafif stres)

CREB Siklik-AMP yanıt elementi bağlayıcı protein (cyclic amp-response element binding) protein

CRH Kortikotropin salıverici hormon

CRF Corticotrophin-releasing factor (Kortikotropin salım faktörü)

DA Dopamin

dk Dakika

DRI Dopamin geri alım inhibitörü

ELISA The enzyme-linked immunosorbent assay (Enzime bağlı immünosorbent analizi)

ESOGÜ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

FDA The Food and Drug Administration (Amerika gıda ve ilaç uygulamaları)

g Gram

GABA Gamma-aminobütirik asit

GAD Glutamik asit dekarboksilaz

GC Glukokortikoid

GD Girus dentatus

HADYEK Hayvan deneyleri yerel etik kurulu

HPA hypothalamic–pituitary–adrenal axis (Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenii)

ICSI Yetişkinlerde birinci basamakta majör depresyon için klinik sistemler geliştirme sağlık hizmeti kılavuzu

kg Kilogram

LA Lokomotor aktivite testi

lm Lümen

LTD Uzun süreli depresyon (Long Term Depression)

M Molar

mA Miliamper

MAO Monoamin oksidaz

mg Miligram

MDB Majör depresif bozukluk

ml Mililitre

MST Morris su tankı testi

mRNA Mesajcı ribo nükleik asit

NA Noradrenalin

NMDA N-metil-D-aspartik asit

NRI Noradrenalin geri alım inhibitörü

ns Anlamalı değil (not significant)

PFK Prefrontal korteks

PKA Protein kinaz A

PST Pasif sakınma testi

PBS Fosfat tamponlu salin

pH Hidrojen gücü

sa Saat

sn Saniye

SPSS Statistical package for social sciences, paket istatistik programı

SF Serum fizyolojik (%0.9 NaCl izotonik çözelti)

STT Sükroz tercih testi

SSRI Selektif serotonin geri alım inhibitörü

SNRI Serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörü

TİCAM Tıbbi-cerrahi deneysel araştırma merkezi

TOP Topiramet

WFSBP Dünya biyolojik psikiyatri derneği federasyonu konsensüs yayınları  
ve tedavi rehberleri

ZYT Zorlu yüzme testi

µm Mikrometre

% Yüzde

°C Derece santigrad

5-HT 5-Hidroksitriptamin (Serotonin)



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresif bozukluk (MDB) dünya çapında toplum sağlığını ve yaşam fonksiyonlarını yaygın ölçüde etkileyen önemli afektif hastalıklardan biridir. Hastaların çok büyük bir bölümü MDB tedavisine erişimde ve etkinlikteki kısıtlamalar nedeniyle MDB' den olumsuz etkilenmektedir (Duman, Sanacora, & Krystal, 2019). Depresyonun patofizyolojisini belirlemeye yönelik uzun zamandır devam eden çalışmalara rağmen, altta yatan nörobiyolojik belirleyiciler araştırılmaya devam etmektedir (Flint & Kendler, 2014).

MDB' nin dikkat ve hafıza işlevleri, zihinsel rotasyon ve bilgi işlem hızı dahil olmak üzere bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bilişsel bozukluk duygusal epizodların sayısıyla birlikte artış gösterir. Depresyon ve bilişsel bozukluk arasındaki bağlantılara dair mekanizmalar hala aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, değişken belirtileri nedeniyle terapötik seçenekleri aydınlatmak için araştırmalar devam etmektedir (He vd., 2019).

Travma ve stresli yaşam şartları gibi çevresel faktörler beyinde yapısal, kimyasal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak depresyon riskini artırmaktadır. Sosyal, fizyolojik ve psikolojik kronik strese maruz kalmak, çevresel strese maruz kalmanın beyinde nasıl depresyona yol açtığını incelemek için olanak sağlar. Kronik stres modelleri, kemirgenlerde ve insan dışı primatlarda yapılan prelinik çalışmalara göre, prefrontal korteks (PFK) ve hipokampus' teki nöronlarda yapısal değişikliklere yol açmıştır (Duman, Aghajanian, Sanacora, & Krystal, 2016). Depresyon hastalarında PFK ve hipokampus' te hacim ve bağlantıların azaldığına dair yapısal ve fonksiyonel değişiklikler bildirilmiştir (MacQueen & Frodl, 2011).

MDB için tedavi yollarının geliştirilmesi gerekmektedir. Halen, alt grupları sınıflandırmak veya tedavi sonuçlarını takip etmek için klinik olarak ilgili bir araç bulunamamıştır. Mevcut antidepresan tedavilerle ilişkili düzelme oranları, tedavinin başlatılmasından sonraki etkinlikte gecikme ile büyük ölçüde azalmaktadır. Antidepresan etkinliğindeki sınırlamalar aynı zamanda hastaları demoralize etmekte ve intihar riskini artırmaktadır (Trivedi vd., 2006). Glutamat ve gamma-aminobütirik asit (GABA) sistemlerini hedef alan yeni ve

hızlı etkili ajanlar güncel tedavideki kısıtlılıklar için yeni alternatif oluşturmaktadırlar.

Gabapentin, lamotrijin, topiramet (TOP) gibi yeni antiepileptik ilaçların epilepsi tedavisinde kullanımlarının artması yanında migren profilaksisi, nöropatik ağrı ve nöroprotektif etkileri gibi diğer pek çok tedavide etkileri ön plana çıkmaktadır. Yeni antiepileptik ilaçlar GABAerjik sistem stimülasyonu, glutamat reseptör inhibisyonu ve voltaj bağımlı iyon kanallarını bloke etmeleri gibi etki mekanizmalarına sahiptir. TOP' un da pek çok epilepsi tipinde kullanılmasının yanında nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanımı dikkat çekmiştir. Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyonların bozulduğuna dair bulgular bilinmektedir ve TOP' un diğer antiepileptik ajanlara göre bu etkisinin daha az olduğu ve bu etkisinin doz bağımlı olduğu rapor edilmiştir (Martins de Lima, Presti-Torres, Dornelles, Bromberg, & Schroder, 2007; Nowakowska, Kus, Czubak, & Jedrzejewska, 2009).

Depresyon tedavisinde günümüzde kullanılan medikal tedavilerde etkinlikte gecikme ve sınırlamalar ile karşılaşmaktadır. Karşılaşılan bu sıkıntılar araştırmacıları depresyonun farklı patofizyolojilerine yönelik tedavilere yöneltmiştir. Son araştırmalar glutamat ve GABAerjik sistemi hedefleyen yeni, hızlı etkili ajanları araştırmaya ağırlık vermiştir. Biz de araştırmamızda TOP' un GABA ve glutamat nörotransmitter sistemleri üzerinde depresyon tedavisine yönelik pozitif modülasyonlarından yola çıkarak, doz bağımlı olarak antidepresan ve öğrenme-hafıza üzerindeki etkilerini davranış, nörokimyasal ve morfolojik açıdan geniş perspektifte araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Majör Depresif Bozukluk**

Majör depresif bozukluk dünya sağlık örgütünün son verilerine göre dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkileyen (Duman vd., 2019) kronik, artan ölüm riskine, sosyal ve ekonomik bir yüke neden olan, yaşamı tehdit eden psikiyatrik bir bozukluktur (Lepine & Briley, 2011). Depresyon; hayattan zevk alamama, ruh halinde düzensizlik, öz bakım ve özgüven eksikliği, kararsızlık ve motivasyon kaybı gibi duygusal belirtilerin yanında bilişsel işlev bozukluğu, libido kaybı, uykuda düzensizlik, iştah kaybı, yorgunluk ve diğer endokrin veya metabolik değişiklikler ile ilişkili biyolojik belirtilerin eşlik ettiği bir hastalıktır (Fitzgerald, 2013; Lang & Borgwardt, 2013).

#### ***2.1.1. Majör depresif bozukluğun patofizyolojisi***

Major depresif bozukluğun patofizyolojisi geçmişten günümüze çok fazla araştırılmasına rağmen, toplumda en yaygın görülen psikiyatrik bozukluktur. MDB' nin patofizyolojisini açıklamaya yönelik çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Monoamin hipotezi basit ve kolay anlaşılabilir olmasıyla en yaygın hipotezlerden biridir. Fakat monoamin hipotezine yönelik tedavide kullanılan antidepresan ilaçlara verilen yanıt geç ortaya çıkmaktadır. Mevcut antidepresanlar ile yapılan tedaviye yanıtın gecikmesine yönelik alternatif hipotezler ortaya atılmıştır. Bu hipotezler ise nöroplastisite ve nörojenez hipotezleridir (Boku, Nakagawa, Toda, & Hishimoto, 2018).

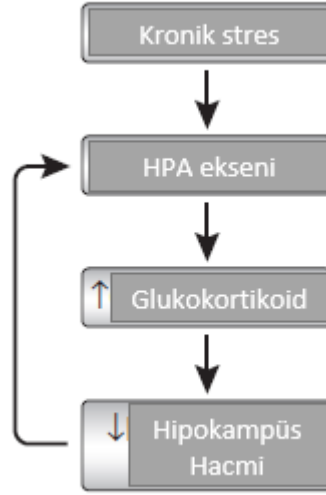
##### ***2.1.1.1. Monoamin hipotezi***

Monoamin hipotezine göre depresif durumlarda sinaptik aralıkta serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) gibi monoaminlerin konsantrasyonu azalır. Monoamin hipotezine göre geliştirilen pek çok antidepresan dünya çapında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu antidepresanlar ile tedavide depresif semptomlar üzerine verilen yanıt gecikmektedir ve genellikle 2-3 haftada etkileri ortaya çıkmaktadır. MDB hastalarının %30' unda ise bu antidepresan tedavisinde direnç ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple monoamin hipotezi MBD' nin patofizyolojisini açıklamakta yetersiz kalmakta ve monoamin

hipotezine alternatif hipotezler araştırılması gerekmektedir. Böylece MDB tedavisinde etkili yeni ilaçlar geliştirilebilecektir (Boku vd., 2018).

### ***2.1.1.2. Nöroplastisite ve nörojenez hipotezi***

Stres, MDB' nin en önemli ortaya çıkış sebeplerinden biridir. Stres hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive ederek memelilerde stres cevabında çok önemli bir rol oynar. HPA hipotalamustan kortikotropin salım faktörünün (CRF) sekresyonunu artırır. CRF ise ön hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salıverilmesini artırır. ACTH da adrenal bezden glukokortikoid (GC) salıverilmesini artırır. Böylece kanda ve serebrospinal sıvılarda GC miktarı artar. Yükselen GC seviyeleri hipokampus' te GC reseptörleri aracılığıyla CRF sekresyonunu baskılar, GC' nin normal seviyeleri HPA eksenini negatif geri besleme (feedback) mekanizması ile kontrol edilir. GC, stresin majör medyatörlerinden biridir. MDB' de ise HPA ekseninin negatif geri besleme mekanizması bozulmuştur. Bu durum GC miktarının sürekli artışına neden olur (de Kloet, Joels, & Holsboer, 2005). Hipokampus' ün, HPA ekseninin negatif geri besleme mekanizmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Sapolsky, Meaney, & McEwen, 1985). MDB' ye sahip olan hastalar, sağlıklı insanlar ile karşılaştırıldığında hipokampus hacminin azaldığı gösterilmiştir (Videbech & Ravnkilde, 2004). Nöroplastisite hipotezine göre; stres/GC, hipokampus' te yetişkin nöronlarda atrofiye neden olmaktadır. Nörojenez hipotezine göre ise; stres/GC, hipokampus' ün girus dentatus (GD) bölümünde nöral prekürsör hücreler ve yenidoğan nöronların sayısını azaltmaktadır (Boku vd., 2018).



↓ Nöronal morfoloji → Nöroplastisite hipotezi

↓ Nörojenezis → Nörojenez hipotezi

**Şekil 2.1.** MDB’ de nöroplastisite/nörojenez hipotezinin gelişimi. Kronik stres HPA eksenini aktive eder ve glukokortikoid seviyesini artırır. Yükselen glukokortikoid seviyesi, girus dentatus’ ta nörojenezis, hipokampal nöronlarda nöral morfolojiye yol açmasıyla hipokampus hacmini azaltır.

## 2.2. Depresyon Tedavisi

Günümüzde yarım yüzyıldan fazla zamandır depresyon tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar, monoamin hipotezi üzerinden etkilerini gösterirler. Sinaptik aralıkta çeşitli mekanizmalar ile NA ve 5-HT seviyelerini artırarak antidepresan etki oluştururlar. Fakat tedaviye dirençli MDB’ nin tedavi oranı oldukça düşüktür. MDB’ nin altında yatan mekanizmalar hala aydınlatılamamıştır. Buna bağlı olarak MBD’ nin tedavisine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Daha etkili, etkisi hızlı ortaya çıkan ve profilaktik tedavilere ihtiyaç vardır (Czeh, Fuchs, Wiborg, & Simon, 2016; Mayer, Knight, Mazmanian, & Cryan, 2014).

Trisiklik antidepresanlar etkisini 5-HT ve NA’ nın plazma membran geçişini inhibe etmek suretiyle etkisini göstermektedir. Bu moleküller antidepresanların modern sınıflarının; selektif 5-HT geri alım inhibitörleri (SSRI), NA geri alım inhibitörleri (NRI) ve dual 5-HT/NA geri alım inhibitörleri

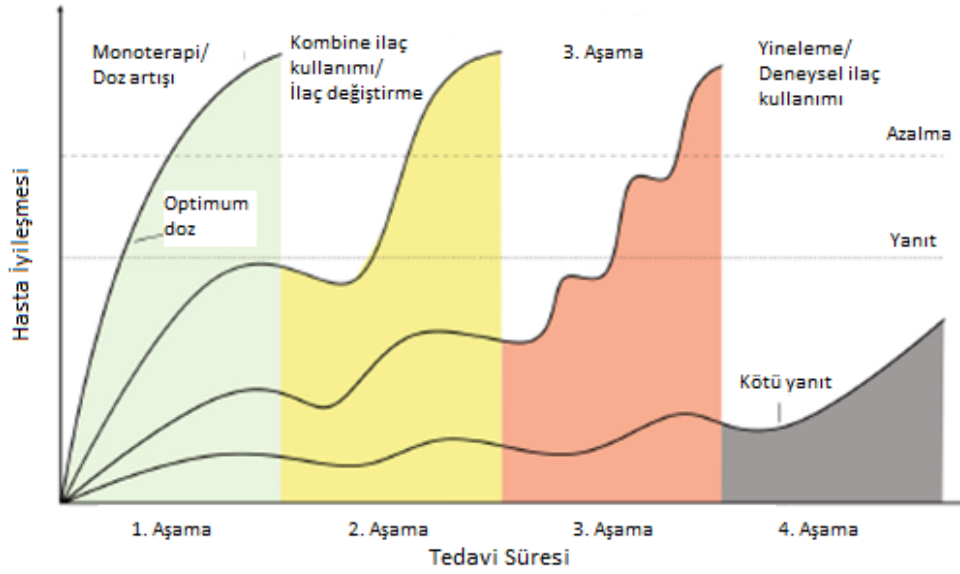
(SNRI) ve DA geri alım inhibitörlerinin (DRI) geliştirilmesi için örnek teşkil etmişlerdir. Monoamin transmisyonunu artıran antidepresan ilaçların etkileri 2-3 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Monoamin teorisi, depresyon hastalarında meydana gelen makroskobik ve mikroskobik yapısal değişiklikleri; nörotransmitter sistemler, HPA eksenindeki düzensizlik, son zamanlarda sıklıkla araştırılan barsak mikrobiyotası (Mayer vd., 2014) ve potansiyel inflamasyon mekanizmalarındaki (Rosenblat, Cha, Mansur, & McIntyre, 2014) patofizyolojileri açıklayamamaktadır. Son zamanlarda MDB' nin patofizyolojisi için pek çok teori ortaya atılmıştır. Bunlar; GABA, glutamat (Duman vd., 2019) ve CRH (R. B. Lloyd & Nemeroff, 2011) gibi çeşitli hormon ve nöropeptid sistemlerini içeren mekanizmalar, HPA eksenini ve glukokortikoid homeostazındaki fonksiyonların bozulması (Frodl & O'Keane, 2013), hipokampal nörojenesis (Boku vd., 2018) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) (Numakawa vd., 2014) gibi nörotrofik faktörlerin önemli bir role sahip oldukları vurgulanmıştır.

### ***2.2.1. Algoritma ve kılavuz temelli tedaviler***

Depresyon tedavisinde çok çeşitli kılavuzların varlığına rağmen, hastaların sadece bir kısmı bu kılavuzlara göre tedavi edilmektedir. Özellikle tedaviye dirençli depresyon hastaları için yeni kılavuzlara ve bu kılavuzlara göre tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Günümüzde uygun tedaviye yönelik iyileştirmeler aşamalı tedavi stratejileri ve tedavi algoritmaları kullanılarak oluşturulmaktadır. Son yirmi yıldır dünya çapında işbirliğine dayanan tedavi algoritmaları ve aşamalı tedavi stratejileri gerçekleştirilmektedir (Tablo 2.1.) (Kraus & Kadriu, 2019). Algoritma ve aşamalı tedavi stratejilerine yönelik uygulanan tedavilerde olumlu sonuçlar alınmış ve ekonomik yük hafiflemiştir. Aşağıdaki tabloda belirtilen antidepresan tedavi kılavuzlarına göre hazırlanan optimize edilmiş aşamalı tedavi şeması Şekil 2.2.'de gösterilmektedir (Kraus & Kadriu, 2019).

**Tablo 2.1.** Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan kılavuzlar ve konsensüs yayınları.

| <b>Organizasyon Adı</b>   | <b>Ülke, Yıl</b>                |
|---|---------------------------------|
| Dünya Biyolojik Psikiyatri Derneği Federasyonu Konsensüs Yayınları ve Tedavi Rehberleri (WFSBP)                 | Dünya çapında, 2015, 2013, 2007 |
| Amerika Psikiyatrik Pratik Kılavuzları Birliği (APA)  | ABD, 2010                       |
| İngiliz Psikofarmakoloji Birliği  | Birleşik Krallık, 2015          |
| Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavileri Ağı (CANMAT)  | Kanada, 2016                    |
| Yetişkinlerde Birinci Basamakta Majör Depresyon için Klinik Sistemler Geliştirme (ICSI) Sağlık Hizmeti Kılavuzu | ABD, 2016                       |
| S3 Kılavuzları  | Almanya, 2017                   |
| Tedaviye Dirençli Depresyon Kılavuzu  | Avusturya, 2017                 |



### 1. Aşama (Monoterapi/Doz artışı)

SSRI, NRI, SNRI, DRI

NA  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptör agonisti- mirtazapin

SSRI ve NRI, 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti- amitriptilin

SSRI, 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü parsiyel agonisti, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti- trazodone

5-HT<sub>2</sub> ve D<sub>2</sub> reseptör agonisti- trimipramin

Melatonin<sub>1</sub>, Melatonin<sub>2</sub> reseptör agonisti; 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonisti- agomelatin

Theta burst stimülasyonu, Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon

### 2. Aşama (Kombine ilaç kullanımı/İlaç değiştirme)

Kombine ilaç kullanımı

D<sub>2</sub>, 5-HT reseptör antagonisti- ketiapin, olanzapin

D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> reseptör parsiyel agonisti- aripiprazol

Enzim etkileşimleri- lityum

Tamamlayıcı mekanizmalarla 2 sınıfın kombinasyonu

Geri alım inhibitörleri sınıfları içinde ilaç değiştirme

Tekrarlayan çoklu episodlarda ve öz-kıyım düşüncesinde- Elektro konvülsif terapi/ ketamine

Theta burst stimülasyonu, Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon

### 3. Aşama

MAO-A ve B enzim inhibitörleri, DA ve NA salımı yapan- tranilsipromin

Elektro konvülsif terapi

Ketamin

Theta burst stimülasyonu, Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon

Vagus siniri stimülasyonu

### 4. Aşama (Yineleme/Deneysel ilaç kullanımı)

Önceki basamakların tekrarlanması

Deneysel çalışmalar- Derin beyin stimülasyonu

Buprenorfin ile kombinasyon

Klinikte kullanılması düşünülen yeni ajanlar

**Şekil 2.2.** Optimize edilmiş aşamalı majör depresyon tedavi şeması (Kraus & Kadriu, 2019).



### **2.2.2. Yeni antidepressan tedavileri**

Son araştırmalara göre glutamaterjik yolaklarla ilişkili olan ilaçlar, yeni ve etkili antidepressanlar geliştirme arayışı içinde olunan bu dönemde, duygudurum bozukluklarını hızlı ve sağlam bir şekilde tedavi edilebilen yeni bir dönem başlattı (Henter, de Sousa, & Zarate, 2018; Ionescu & Papakostas, 2016; Kadriu vd., 2019). Bu bağlamda, prototip bir glutamaterjik modülatör olan ketamin yeni ve hızlı etkili antidepressanların geliştirilmesi yönündeki araştırmaları hızlandırmıştır. Ketaminin antidepressan etki mekanizmasına yönelik pek çok teori ortaya atılmıştır. Bu mekanizmalar; GABAerjik internöronlar üzerinde NMDA reseptörlerinin inhibisyonu, spontan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aracılı transmisyonun inhibisyonu, ekstrasinaptik NMDA reseptörlerin inhibisyonu, lateral habenula nöronlarının inhibisyonu gibi NMDAreseptr- bağımlı mekanizmalar ve GABA<sub>B</sub> reseptör ekspresyonudur (Kadriu vd., 2019). Ayrıca Hidroksi-norketamin gibi aktif metabolitler dopaminerjik sistemin regülasyonu, G-alfa alt birim translokasyonu ve siklik adenozin monofosfatın aktivasyonunun yanı sıra potansiyel sigma-1 ve mu-opioid reseptör aktivasyonunu gerçekleştiren, glutamat salınımı ve eksitatör transmisyonun stabilizasyonunu içeren NMDA reseptörlerinden bağımsız mekanizmaları destekleyen moleküller vardır. Bu teorilerin arasında önde gelen hipotez, NMDA reseptörlerinin antagonize olması yoluyla BDNF sentezini artırdığı yönünde olan hipotezdir (Zanos, Thompson, Duman, Zarate, & Gould, 2018).

#### **2.2.2.1. Ketamin**

Son yıllarda psikiyatri alanındaki en önemli gelişmelerden biri yapılan çok sayıda randomize çalışmada MDB' de subanestezik dozlarda tek doz ketamin infüzyonu hızlı etkili antidepressan etki göstermiştir (Duman & Aghajanian, 2012). Bu araştırmalara göre 0,5 mg/kg' lık tek doz ketaminin intravenöz olarak 40 dakika boyunca uygulanması ve MDB, tedaviye dirençli depresyon ve bipolar depresyonda hızlı antidepressan etki göstermiştir (DiazGranados vd., 2010). Ayrıca ketamin özkıyım girişimlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında hızlı bir

şekilde saatler içinde antisuisidal etki gösterdiği pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (Wilkinson vd., 2018).

### **2.2.2.2. Esketamin hidroklorid**

Ketamin enantiyomeri olan esketamin tedaviye dirençli depresyon tedavisinde faz 3 klinik denemeleri için Amerika gıda ve ilaç uygulamaları'ndan (FDA) onay almıştır. 10 haftalık bir faz 2 klinik çalışmasında, 28 mg/kg, 56 mg/kg ve 84 mg/kg'lık esketaminin intranasal olarak uygulanmasının sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında tedaviye dirençli depresyonda hızlı yanıt verdiği ve depresif semptomları iyileştirdiği görülmüştür (Daly vd., 2018).

### **2.2.2.3. Diğer hızlı etkili yeni antidepresanlar**

Ketaminin antidepresan etkisinin ortaya çıkmasının üzerine glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmitter sistemleri üzerinde hızlı ve etkili yeni antidepresan ajanların üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır ve konu ile ilgili pek çok faz 3 klinik araştırması vardır. Yeni bir madde olan AV-101 (L-4-klorkinürenin) bu maddelerin prototipi sayılabilir. AV-101, NMDA reseptörlerinin NR1 alt biriminin glisin bağlanma bölgesinin güçlü selektif antagonistidir ve hayvan deneylerinde antidepresan benzeri etki göstermiştir. Şu an ise insan çalışmalarında faz 2 araştırmaları devam etmektedir (Zanos vd., 2015). Breksanolon endojen bir nörostreoid olan allepregnolon formülasyonudur. GABA<sub>A</sub>'nın nöronal aktivasyonunu modüle eder. Faz 3 klinik araştırmalarında pozitif sonuçlar göstermiştir ve FDA'dan MDB ve postpartum depresyon için onay alma aşamasındadır (Wilkinson & Sanacora, 2019). Serotonerjik agonistlerin, glutamat ve plastisite mekanizmaları açısından depresyon tedavisine katkıları araştırılmaktadır. Serotonin 2A reseptör agonisti psilosibin umut verici bir ajandır. Fakat bunun için daha geniş klinik araştırmalara ihtiyaç vardır (Carhart-Harris vd., 2016). Bunların dışında buprenorfin, rapastin ve skopolamin ile ilgili araştırmalar ise yürütülmeye devam etmektedir (Kraus & Kadriu, 2019).

### **2.2.3. Antiepileptik ilaçların psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki kullanımı**

Antiepileptik ilaçların migren, ağrı, huzursuz bacak sendromu, alkol yoksunluk tedavisi, panik bozukluk, anksiyete, obsesif bozukluk, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi pek çok psikiyatrik bozuklukta kullanılabileceğine dair klinik araştırmalar vardır (Spina & Perugi, 2004; Uzbay, 2007; Willmore, 2005). Örneğin karbamazepin ve valproik asit bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. Karbamazepin ve valproik asit ile birlikte yeni antiepileptik ajanlar olan lamotrijin, gabapentin (Kilic, Ismailoglu, Kaygisiz, & Oner, 2014) ve TOP' un da farklı psikiyatrik hastalıklarda kullanımları prelinik ve klinik olarak denenmektedir (Davis vd., 1996; Small, 1990; Thomas, Nandhra, & Jayaraman, 2010).

#### **2.2.3.1. Topiramamat**

##### **2.2.3.1.1. Topiramamatın farmakokinetik özellikleri**

Topiramamatın oral alımdan sonra hızlı ve neredeyse tamamı absorbe edilir. Plazma proteinlerine çok düşük oranda (%9-17) bağlanır. Böylece ilaç-ilaç etkileşimleri düşüktür. TOP' un %70' inden fazlası değişikliğe uğramadan ve diğer kısmı metabolitlerine dönüştürülerek böbreklerden atılır. Aktif metabolitlere sahip değildir. Plazma yarılanma ömrü 19-23 saattir. TOP' un karaciğer enzimlerinden CYP2C19' u inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak CYP2C19 ile metabolize edilen ilaçlarla kullanımında plazma konsantrasyonları takip edilebilir (Anderson, 1998).

##### **2.2.3.1.2. Topiramamatın klinik kullanımı**

Yeni bir antiepileptik ajan olan TOP hem parsiyel hem de jeneralize nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Antiepileptik etkisini; GABA reseptörlerinin  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  alt birimlerini aktive etmek, beyinde eksitatör bir aminoasit olan glutamat salınımını AMPA/ kainat reseptörlerini antagonize ederek inhibe etmek,  $\text{Na}^+$  ve L-tipi  $\text{Ca}^{+2}$  kanal nöronal aktivitelerini inhibe etmek suretiyle göstermektedir (Mowla & Kardeh, 2011). Epilepsi tedavisinde başlangıçta günlük 25 mg/gün ile tedaviye başlanır. Sonra 2 hafta içinde basamaklı olarak 400 mg/gün' e kadar çıkarılabilir (Langtry, Gillis, & Davis, 1997). Daha düşük dozlarda ise migren profilaksisinde kullanılmaktadır

(başlangıç dozu 25 mg/gündür ve 100-200 mg/gün dozuna çıkılır) (Silberstein, 2017). Dirençli epilepsi hastalarında günlük doz 800-1000 mg/gün' e kadar yükseltilebilir. Kombinasyon tedavilerde doz ve doz artışları tek başına kullanıldığı gibi olur. Yan etkiler açısından tolerasyonun sağlanması için tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır (Langtry vd., 1997).

Topiramate şu anda Almanya'da altı yaşından sonraki hastalarda fokal ve jeneralize epilepsiler için monoterapi ve iki yıldan daha eski hastalarda Lennox-Gastaut sendromunun yanı sıra fokal ve jeneralize epilepsiler için ek tedavi olarak kullanılan aynı zamanda migren tedavisinde profilaktik olarak kullanılan lisanslı bir antiepileptik ilaçtır. TOP yüksek antiepileptik etkiye sahip olmakla birlikte psikiyatrik ve bilişsel advers etkiler gösterebilmektedir. Bu advers etkilerin çoğunluğu kelime-bulma hafızası ile ilişkilidir (Brandt, Lahr, & May, 2015). Bilişsel advers etkiler, tedavinin kesilmesi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Geniş antiepileptik etkinliği nedeniyle fokal ve jeneralize epilepsilerde ve özellikle Lennox-Gastaut sendromu ve zihinsel engeli olan hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir (Sachdeo vd., 1999).

Topiramatin klinik kullanımı sırasında kilo kaybına da neden olduğu gözlenmiştir ve obezite ve/veya aşırı yeme bozukluğunun da eşlik ettiği çocuk ve ergen epilepsi hastalarında TOP kullanımı gündeme gelmiştir (H. F. Li vd., 2009). TOP ile fentermin kombinasyonu 2012 yılında FDA tarafından kilo-kaybettirici ajan olarak onay almıştır (Woloshin & Schwartz, 2014). Obezite tedavisinde fentermin/TOP kombinasyonu kullanımı ise fentermin (3,75 mg)/ TOP (23 mg) dozu ile başlanır, önerilen kullanım dozu fentermin (7,5 mg)/ TOP (46 mg), titrasyon dozu fentermin (11,25 mg)/ TOP (69 mg) ve bu doz yanıt alana kadar fentermin (15 mg)/ TOP (92 mg) dozuna yükseltilebilir. Eğer 12 haftalık tedavinin ardından vücut ağırlığının %5' i kadar kayıp olmazsa tedaviye ilaç dozu kademeli olarak azaltılarak son verilir (Yanovski & Yanovski, 2014).

### ***2.2.3.1.3. Topiramatin olası antidepresan ve anksiyolitik etkileri***

Topiramatin epilepsi tedavisi dışında MDB' nin tedavisinde kullanılabileceğine dair çeşitli kanıtlar vardır. Bunlardan ilki; TOP benzeri etki mekanizmasına sahip karbamazepin ve valproik asit gibi bazı antiepileptik

ilaçların antidepresif etki gösterdiğine dair bazı bulgular mevcuttur. Bu bulgulara göre karbamazepin kontrollü klinik çalışmalarda unipolar depresyon tedavisinde olumlu sonuçlar göstermiştir (Small, 1990). Valproik asitin ise bipolar duygudurum bozukluğunun depresif fazının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Davis vd., 1996). Lamotrijin de bipolar bozukluğun depresif fazı ve unipolar major depresyonda yararlı etkiler göstermiştir (Thomas vd., 2010). İkincisi; daha önce yapılmış olan bazı ön çalışmalar TOP' un unipolar veya bipolar depresyonda etkili olduğunu göstermiştir. Cochrane veritabanı sistematik incelemesi, bipolar ve unipolar depresyonda TOP kullanımı ile ilgili ön çalışmaların olduğunu ve TOP' un duygudurum bozukluklarındaki etkisini netleştirmek için daha kontrollü çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir (Vasudev, Macritchie, Geddes, Watson, & Young, 2006). Üçüncüsü, çok fazla sayıdaki psikiyatrik bozuklukların tedavisinde TOP' un kullanımına dair araştırmalar artmaktadır (Arnone, 2005). Dördüncü olarak ise, TOP' un farmakokinetiği, klinik psikofarmakolojide kullanılabilmesi için oldukça elverişlidir. (Mowla & Kardeh, 2011).

Topiramatin hayvan deneylerinde akut ve kronik uygulamalarında anksiyolitik-benzeri etki gösterdiğine dair araştırmalar da vardır. Etanol-kesilme sendromu ile indüklenen anksiyete bozukluğunda anksiyolitik etkiler göstermiştir. Klasik anksiyolitik ilaçlar ile karşılaştırıldığında ise daha az yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen jeneralize ve panik anksiyete bozukluğunun tedavisi için kullanıldığına dair klinik araştırmalar yoktur (Junqueira-Ayres vd., 2017).

#### **2.2.3.1.4. Topiramatin olası nöroprotektif etkileri**

Topiramatin epilepsi tedavisi dışında alkol kesilme sendromu, metamfetamin ve kokain bağımlılığının tedavisinde kullanımları mevcuttur. (Elkashef vd., 2012; Rubio vd., 2004). Benzer şekilde nikotin bağımlılığında hem deney hayvanlarında hem de insan çalışmalarında pozitif sonuçlar göstermiştir (Oncken vd., 2014). TOP' un nöroprotektif etkileri pek çok çalışmada rapor edilmiştir fakat etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (Kudin, Debska-Vielhaber, Vielhaber, Elger, & Kunz, 2004; Lee, Kim, & Kim, 2000). Hayvan

modellerinde beyin hücrelerindeki hasarı, lipid peroksidasyonunu azaltma ve antioksidan savunma mekanizmalarını artırması yoluyla azalttığı gösterilmiştir (Kutluhan, Naziroglu, Celik, & Yilmaz, 2009). Benzer şekilde striatum ve orta beyin bölgelerindeki katalaz aktivitesi ve süperoksid dismutaz aktiviteleri üzerindeki etkisi nöroprotektif etkilerini güçlendirmiştir. Bunlara ek olarak, proinflamatuvar belirteçlerin inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar, immunmodülatör ve nöroprotektif etkiler göstermiştir (Armagan vd., 2008). antioksidan ve antiapoptotik etkileri sebebiyle nörodejenerasyon, oksidatif stres ile indüklenen hasar ve inflamasyona karşı etkili olabilecek bir ajan olarak düşünülebilir (Edmonds, Jiang, Zhang, & Shank, 2001). Bazı araştırmalar TOP' un bazı nörodejeneratif hastalıklara karşı nöroprotektif etkilerinin AMPA/ kainat repertörlerinin inhibisyonu ve NMDA/ GABA reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla ortaya çıkardığını önermektedir (X. Mao vd., 2012; Raffa, Finno, Tallarida, & Rawls, 2010). Bunlara ek olarak, TOP ile indüklenen nöroprotektif etkide alfa2-adrenerjik ve dopamine D<sub>2</sub> reseptörleri ile etkileşerek analjezik etkili bir ajan olarak rol oynar (Bischofs, Zelenka, & Sommer, 2004). TOP' un nöroprotektif etki mekanizmalarından biri de Ca<sup>+2</sup> iyon girişinin inhibisyonu olduğu gösterilmiştir (Demirci vd., 2013).

#### ***2.2.3.1.5. Topiramatin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri***

Epilepsili hastalarda bilişsel fonksiyonların bozulduğuna dair bulgular vardır ve bu bozukluğa antiepileptik ilaç tedavisinin katkısı olabileceği düşünülmektedir (Fritz vd., 2005; Kwan & Brodie, 2001). Pek çok çalışmada TOP gibi yeni antiepileptik ajanların bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinin eski antiepileptik ajanlara göre daha az olduğu rapor edilirken (Beghi, 2004; Martin vd., 1999; Meador vd., 1999). Yeni antiepileptik ilaçların, advers etkilerinin (Zaccara, Messori, Cincotta, & Burchini, 2006) kendi aralarında karşılaştırıldığı bir araştırmada; TOP ile tedavideki en önemli problemin dikkat, hafıza ve konuşmada akıcılıkta bozulmanın daha yaygın olması rapor edilmiştir (Mula, Trimble, Thompson, & Sander, 2003). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ise bilişsel fonksiyonlar üzerinde doz bağımlı olarak etki gösterdiği rapor edilmiştir. Sıçanlarda yeni nesne tanıma testinde düşük dozlarda (0,01 ve 0,1

mg/kg) hafızayı iyileştirmiş, yüksek dozlarda (10 ve 100 mg/kg) ise hafızayı kötüleştirmiştir (Martins de Lima vd., 2007).

### **2.3. Kronik Stres ve kronik stres ile ilişkili davranış, nörobiyolojik ve morfolojik bozukluklar**

Kronik hafif stres modelleri deney hayvanlarında depresyon modeli olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu modeller ilk olarak 1980'lerin sonlarında Paul Willner ve arkadaşları tarafından depresyon etiyojisine ilişkin hem klinik hem de prelinik araştırmalara dayandırılarak geliştirilmiştir. İnsanlarda uzun dönem maruz kalınan kontrol ve tahmin edilemeyen yaşam stresi depresif bozuklukların gelişmesine yol açmaktadır (Kessler, 1997). Bununla birlikte kayda değer bir yaşam stresi olmadığında da birçok depresyon vakası gelişebilir ya da birçok birey önemli yaşam streslerine kronik maruz kalma deneyimi yaşadığında ise hiçbir depresyon vakası gelişmeyebilir (Kendler, Karkowski, & Prescott, 1999).

Maruz kalınan yaşam streslerinin akılda tutulması depresif epizodların gelişmesine yol açan en önemli faktörlerden biridir. Bu bilgiye dayanarak Katz ve arkadaşları (Katz, 1982) 1980'li yılların başında kemirgenlerin şiddetli strese maruz kaldıklarında, lokomotor aktivitelerinde ve ödüllendirme tüketimlerinde (sükroz tüketimi) azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Sükroz tüketimindeki bu azalmanın, majör depresyonun temelini oluşturan ödüllendirme işlemindeki bozulmalara yol açtığı düşünülmüştür (Kendler vd., 1999; Kessler, 1997).

Bu bulgular göz önünde bulundurularak, Willner ve arkadaşları, Katz ve arkadaşlarının oluşturduğu modelden daha etik bir model olarak, kemirgenlerin bir dizi tahmin edilemez mikro streslere tekrar tekrar maruz kalmasından oluşan, hafif kronik stres modelini geliştirmiştir. Bu modelde strese maruz kalan kemirgenlerde sonuç olarak sükroz tercihinin azalmasıyla anhedonik davranışın ortaya çıkması dikkate alındı (Katz ve arkadaşlarının modelinde, en nihayetinde lokomotor aktivitelerinin azalmasının ortaya çıkışı gözlenmiştir). Bu modelin geçerliliği, hedonik etkideki bu azalmanın antidepresan ajanlarla yapılan kronik tedavi ile ters çevrilebilir olması gerçeğiyle desteklenmiştir (Willner, 2005).

Kronik stres modelinin geliştirilmesinden günümüze kadar hedonik davranış ve ödüllendirmenin ötesinde, kronik strese maruz kalan sıçanlarda zorlu yüzdürme testinde öğrenilmiş çaresizliğin artması, cinsel isteksizlik ve agresif davranışlarda azalma, özbakımda azalma ve REM uyku gecikmesinin artması gibi davranış çalışmalarında artma olmuştur (Willner, 1995).

### **2.3.1. Vücut ağırlığı ve anhedoni üzerine etkisi**

Kronik stres ile beraber anhedoni davranışı gelişmesinin yanında depresyona karakteristik olan; seksüel disfonksiyon, agresivitenin azalması, kilo kaybı, uyku değişiklikleri gibi pek çok davranış gelişmektedir (Ayensu vd., 1995; Cheeta, Ruigt, van Proosdij, & Willner, 1997; D'Aquila, Brain, & Willner, 1994). Hayvan deneylerinde kronik stresin vücut ağırlığına etkisinin olmadığına dair bulgular olduğu gibi etkilemediği (Liu vd., 2014; Willner, Moreau, Nielsen, Papp, & Sluzewska, 1996) ya da azalttığı durumlar da söz konusudur (H. Li vd., 2019; Wang vd., 2015). Vücut ağırlığı ve hedonik davranış arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma da ise sükroz tüketiminin gram vücut ağırlığı oranı kronik stres ile azalmış olduğu görülmüştür. Kronik strese bağlı olarak vücut ağırlığı haftalara göre değişmezken sükroz tüketimi haftalara göre azalmıştır (Willner vd., 1996). Anhedoni davranışı ise insanlarda depresyonda ortaya çıkan en önemli semptomlardan biridir. Sıçanlarda ise kronik stresin hedonik davranışı engellediği öngörülmektedir. Böylece araştırmacılar deney hayvanlarında stres maruziyetinin sükroz alımını azaltmasını, hedonik davranışın azalmasına yol açan bir işaret olarak yorumlamıştır (Katz, 1981).

### **2.3.2. Depresyon ve anksiyete**

Çeşitli hafif kronik stresörlere maruziyet, ödüllendirmeye karşı duyarlılığı ölçen davranış çalışmalarında performans açıklarına neden olmuştur. Örneğin kronik stres, şekerli solüsyonların tüketimini ve tercihini düşürmekte, (Willner, Towell, Sampson, Sophokleous, & Muscat, 1987) şartlandırılmış yer tercihlerinin oluşumunu engellemekte (Papp, Willner, & Muscat, 1991) ve beynin ödüllendirme eşiğini yükseltmektedir (Moreau, Jenck, Martin, Mortas, & Haefely, 1993). Bu davranış değişiklikleri birkaç ay boyunca sürebilir fakat normal davranış, trisiklik ve/veya atipik antidepresanlar ile kronik tedaviyle (3-4



hafta) ile restore edilebilmiştir (Muscat, Papp, & Willner, 1992; Willner et al., 1987). Stres, depresyon etiolojisi içinde yer aldığı için (C. Lloyd, 1980) kronik hafif stres, ödüllere verilen yanıtın azalmasında rol oynamasından dolayı bir depresyon modeli olarak kabul edilebilir. Bu durum, antidepresan ilaçların davranış değişikliklerini tersine çevirebilmesiyle de desteklenmektedir.

Kronik stresin anksiyete üzerine etkileri hakkında farklı bulgular söz konusudur. Bir çalışmada, kronik strese maruz kalan sıçanlarda yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyojenik etki göstermediği görülmüşken, (D'Aquila vd., 1994) başka bir çalışmada ise kronik stresin aydınlık kolda geçirilen süreyi azalttığı gösterilmiştir (Jacinto, Mata, Novais, Marques, & Sousa, 2017).

### ***2.3.3. Öğrenme ve hafıza üzerine etkileri***

Kronik stres, HPA eksenini aktivitesi de dahil olmak üzere hücre sağkalımı, nöronal morfolojiler (dendritlerin büzülmesi, uzantıların kaybı, vs) gibi pek çok çeşitli mekanizmaya zarar verir. Hücre sağkalımı ile ilgili olarak; glukokortikoid reseptörlerine sahip olan, nöronların sağkalımını destekleyen astrositler kronik stresden önemli ölçüde etkilenir (Czeh, Simon, Schmelting, Hiemke, & Fuchs, 2006). Nöronal morfoloji göz önüne alındığında, uzun süreli depresyon (LTD) aracılığıyla azalan sinaptik ateşleme, aktin kaybına ve dendritik uzantıların büzülmesine neden olur (Krugers, Lucassen, Karst, & Joels, 2010). Ayrıca, kronik stres BDNF seviyelerini azaltır (Hill, Hellemans, Verma, Gorzalka, & Weinberg, 2012), sinyal iletimini kolaylaştırmada önemli rol oynayan dendritik uzantıları stabilize eden yolakları etkiler (Koleske, 2013). DA gibi nörotransmitter seviyelerini (Hill vd., 2012) ve AMPA reseptör ekspresyonunu azaltır mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptör ekspresyonlarının azalmasına yol açar. Bu reseptörlerin ekspresyonlarının azalması ve duyarsızlaşması yukarıda bahsedilen hücresel yolakların aktivasyonlarını önlemektedir. Kronik stres, nörojenez ve nihayetinde hipokampus hacmini azaltır ve projenitör hücrelerin apoptozu yoluyla hücre siklusunun durmasına yol açar (Krugers vd., 2010).

### ***2.3.4. Nörobiyolojik etkileri***

Kronik stres modeli, depresyonda görülen davranış bozukluklarının pek çoğuna yol açan bir paradigma olarak kabul edilirken, kronik stres modelinin

linik olan depresif olan bireylerde ortaya çıkardığı nörobiyolojik bozuklar konusunda çok az fikir birliği vardır. Varsayımsal olan bu modelin, yeni antidepresan ajanların araştırılması ve keşfedilmesi için kullanılması göz önüne alındığında, depresif bozukluğun nörobiyolojik temellerinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Kronik stres modelinin, depresyonda gözlenen nörobiyolojik değişikliklerin üretilmesinde geçerlilik gösterdiği tespit edilirse, bu model depresyonda meydana gelen bozukluklar hakkında yeni hedef sistemlerin belirlenmesinde verimli olabilir (Hill vd., 2012). Depresif bozukluğu olan popülasyonlarda etkilediği bilinen nörobiyolojik sistemler; nöropeptidler (5-HT, NA, DA, GABA, glutamat, ACh, kannabinoidler, opioidler, CRH/AVP), glukokortikoid/ mineralokortikoid reseptörler, nörotrofinler (BDNF), hücre sağ kalım/ proliferasyon/ nörojenez belirteçleri, sinyal iletim yolları (CREB, PKA, vs.) olarak bilinmektedir (Hill vd., 2012).

#### **2.3.4.1. BDNF**

Nörotrofinler, özellikle de beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), depresyonun etiyolojisi ve tedavisindeki rolleri ile ilgili büyük ilgi görmüştür. Bu sistemin depresyonlu hastalarda bozulduğuna dair pek çok kanıt vardır. Dolaşımdaki BDNF seviyeleri duygudurum bozukluğu olan hastalarda azalmış ve antidepresan ajanlar beyinde BDNF ekspresyonunu ve sinyalini artırmıştır (Duman & Monteggia, 2006). İnsanlarda majör depresyon tanısı alan kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, sitalopram ile 6 haftalık antidepresan tedavinin öncesinde ve sonrasında kan serumlarında tayin edilen BDNF seviyelerinin 6 haftanın sonunda sağlıklı bireylere göre arttığı gösterilmiştir (Aydemir vd., 2006). Kronik stresin BDNF' in mRNA seviyeleri üzerindeki etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlar olsa bile ağırlıklı olarak; tüm hipokampus içinde, kronik stres BDNF mRNA ekspresyonunu azaltmıştır (Dang vd., 2009; Q. Q. Mao vd., 2010). Hipokampus' ün alt bölgelerine (CA1, CA3 ve GD) bakıldığında ise çelişkili sonuçlar çıkmaktadır (Bergstrom, Jayatissa, Mork, & Wiborg, 2008; Elizalde vd., 2010). Bu farklılıkların sebebinin kronik stres sonrası BDNF ekspresyonlarının ölçüm zamanlarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Birçok insan çalışmasında; intihar eden ilaç kullanmayan depresif bireylerde, kronik stres modelinde görülen bulguları paralel kılan hem

hipokampus hem de frontal kortekste BDNF seviyelerinin azaldığını ortaya çıkarmıştır (Karege, Vaudan, Schwald, Perroud, & La Harpe, 2005).

#### **2.3.4.2. GABA**

GABA, beyinde primer inhibitor nörotransmitter sistemdir. Kronik stres maruziyetinde hipokampal ve prefrontal kortekste GABA içeriğinin azaldığı, ventral hipokampus' teki GABA seviyeleri azalırken dorsal hipokampus' teki GABA seviyelerinin değişmediği görülmüştür. Kronik stres maruziyetinin ardından, pek çok hipotalamik bölgede GABA sentezi için gerekli bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaz 65- 67 (GAD) mRNA ekspresyonunun arttığı görülmüştür, (Bowers, Cullinan, & Herman, 1998) tam aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Herman, Renda, & Bodie, 2003). Kronik stresin GABA üretimine dahil olan enzimlerin mRNA seviyeleri üzerindeki etkilerine dair kanıtlar tutarsız olsa da, genel olarak kronik stresin GABA seviyelerinde, en azından hipokampus ve frontal kortekste azalmaya neden olduğu görülmektedir.

#### **2.3.4.3. Glutamat**

Glutamat beyinde primer eksitator nörotransmitter sistemdir. Glutamatın, NMDA reseptörü antagonistleri ve AMPA reseptörlerini aktive ederek antidepresan etkiler gösterdiğine dair bulguların artmasıyla glutamatın depresyondaki rolüne olan ilgi artmıştır (Skolnick, Popik, & Trullas, 2009). Kronik stresin, glutamatın veziküler ve sinaptik seviyelerine dair araştırmalar, hipokampus' te glial glutamat transporter-2 ve veziküler glutamat transporter-1' in ekspresyonlarının arttığını göstermektedir (Raudensky & Yamamoto, 2007). Bununla birlikte, artan glutamat seviyelerindeki bu bulguların aksine, hipokampus' ün CA1 bölgesinde veziküler glutamat transporter-1 mRNA seviyelerinin azaldığı görülmüşken, CA3 ve GD bölgelerinde bununla ilgili bir bulgu rapor edilmemiştir (Elizalde vd., 2010). Prefrontal kortekste ise yine kronik stresin glial glutamat transporter ve veziküler glutamat transporter ekspresyonları üzerine farklı bulgular mevcuttur (Banasr vd., 2010; Elizalde vd., 2010). Buna göre, hipokampus ve prefrontal kortekste kronik stresin, glutamatın sinaptik klirensinde azalma ve glutamat salınımında artma yoluyla glutamat sinyal mekanizmalarını açık bir şekilde etkilediği görülmüştür. Klinik olarak,

post-mortem çalışmalarda kronik stresle alakalı prefrontal kortekste glutamat seviyelerinin artması ve glutamat klirensinde bozulmalar rapor edilmiştir (Arnone, 2005).

#### **2.3.4.4. ACh**

Kronik stres modelinde kolinerjik sistemi inceleyen çok az araştırma yapılmıştır. Kronik strese maruz kalınması durumunda, hipokampus' te kolinesteraz ekspresyonunda artma rapor edilmişken (Dang vd., 2009); korteks, hipotalamus ve striatumda kolinesteraz aktivitesinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (Das, Rai, Dikshit, Palit, & Nath, 2005). Başka bir çalışmada ise hipokampus ve kortekste muskarinik kolinerjik reseptörlerde azalma kaydedilmiştir (Zhang vd., 2007). Kronik stresin ardından meydana gelen kolinerjik değişiklikler, bilişsel fonksiyonlardaki değişiklikler, stres ve depresyondan kaynaklanan bilişsel fonksiyonlardaki değişikliklerle ilgili olabilir. Majör depresyonda, santral nikotinik reseptörlerin aktivitesinde artma ve ACh-esteraz aktivitesinin bozulması gibi kolinerjik sistemin disfonksiyonunu gösteren bulgular olmasından dolayı kolinerjik sistem kronik stresin nörobiyolojisinde önemli bir göstergedir (Mineur & Picciotto, 2010).

#### **2.3.5. Hipokampus üzerine etkileri**

Hipokampus; hafıza, duygudurum, öğrenme ve yön bulmada önemli bir rol oynayan beynin en fazla araştırılan yapılarından biridir ve subiculum, cornu ammonis (CA) ve girus dentatus (GD) adı verilen 3 bölümden oluşur. CA ise CA1, CA2, CA3, CA4 olmak üzere 4 bölüme ayrılmıştır. CA4 bölgesi yakın komşusu olan GD' den yosunsu lif adı verilen afferentleri alır ve aynı zamanda CA3 bölgesindeki piramidal nöronlar ile az sayıda bağlantı yapar. CA3 bölgesi, GD' de ki granüler hücrelerden gelen yosunsu lifler ve entorhinal korteksten gelen perforan yolak lifleriyle bağlantı yapar. CA3 bölgesindeki piramidal nöronların aksonları CA1 bölgesine gider. CA3 bölgesinin, hipokampus' ta öğrenme ve hafızanın kalıcı hale gelmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. CA2 bölgesi, küçük bir bölge olup sadece entorhinal korteksten gelen perforan yolak liflerini alır, yosunsu lifler ile bağlantı kurmaz. CA1 bölgesi hipokampus' un

piramidal hücreleri Alzheimer gibi hafıza ve bilişsel fonksiyon kaybında ilk etkilenen hücreler arasında yer almaktadır (Erzurumlu, Şengül, Ulupınar, 2019).

İnsanlarda, stresli yaşam koşulları ile hipokampus hacminin azalması arasında bağlantı kurulmuş ve depresyon gelişiminin öncüsü olarak düşünülmüştür (Caspi vd., 2003). Major depresyona sahip olan hastalar daha küçük hipokampus hacmine sahiptir ve hipokampus hacmi; semptom şiddeti, depresif epizod sayısı ve depresyonun tekrarlama olasılığı ile ters korelasyon göstermiştir (Brown vd., 2015). Endojen glukokortikoid düzeyleri ile hipokampal hacim arasındaki ilişki ve ekzojen glukokortikoid tedavisinin depresif olmayan insanlardaki hipokampus hacmi üzerine etkisi, depresyon ile ilgili davranışlarda direkt etkisi olmasa bile stres hormonlarının hipokampus hacmi üzerinde primer etkisinin olacağı önerilmektedir (Brown vd., 2015). Glukokortikoid tedavisinin hipokampus hacmi üzerindeki etkileri 3 gün içerisinde tespit edilebilir ve hacim antidepresanlar tarafından artırılabilir. Hipokampus hacmindeki değişiklikler atrofiden çok nöroplastisiteyi yansıtır olabilir. Kronik kısıtlamanın da içinde olduğu kronik hafif strese maruziyet, stresin hipokampus hacminde azalmaya neden olduğunu göstermektedir (Maller vd., 2018). Hipokampus'ün CA1-CA3 ve GD alt bölgelerindeki değişiklikler incelendiğinde de bu bölgelerin hacimlerinde azalmalar gösterilmiştir (Pinto vd., 2015).

Tüm bu bilgilerin ışığında, son yıllarda stresli yaşam şartlarının artmasıyla birlikte depresif bozukluk dünya çapında toplum sağlığını ve yaşam fonksiyonlarını büyük ölçüde etkileyen önemli afektif hastalıklardan biri haline gelmiştir. Hali hazırdaki depresyon tedavilerinde etkinlikte yaşanan sıkıntılar bilim insanlarını yeni medikal tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yönlendirmektedir. Bu bağlamda özellikle GABAerjik ve glutamaterjik yollara olan ilgi artmış olmakla birlikte depresyon patojenezinde nöroplastisite ve nörojenez hipotezleri gündeme gelmiştir. Biz de araştırmamızda TOP' un GABA ve glutamat nörotransmitter sistemleri üzerinde depresyon tedavisine yönelik pozitif modülasyonlarından yola çıkarak, doz bağımlı olarak antidepresan ve öğrenme-hafıza üzerindeki etkilerini davranış, nörokimyasal ve morfolojik açıdan geniş perspektifte araştırmayı amaçladık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM)'nden temin edilen 300-400 g ağırlığında, erkek, Albino Wistar sıçanlar kullanıldı. Deney protokolümüz Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 18.09.2018 tarih ve 577-2 numaralı karar ile onaylandı. Sıçanlar araştırma süresince 19-21°C sabit sıcaklıkta, 12 saat aydınlık/karanlık periyotlarına ayarlanmış, otomatik olarak klimatize edilen odada her bir kafeste 5 hayvan barındırılmak üzere gruplara ayrıldı, normal pellet cinsi yem ve yeterli miktarda su ile beslendi. Kuyrukları kalıcı boya ile işaretlenerek kodlandı. Yapılan tüm deneylerin sonuçlarını bireysel olarak takip edebilmek için bu kod numaraları takip edildi. Davranış deneyleri saat 09:00 ile 13:00 arasında farmakoloji anabilimdalı nöropsikofarmakoloji laboratuvarında gerçekleştirildi.

Sıçanlar her grupta 10 sıçan olmak üzere 7 gruba ayrıldı. 10 sıçandan 8' i deneylerin sonunda sağ hipokampus'lerinde ELISA çalışmalarını yapmak üzere sol hipokampus'leri hipokampus'ün CA1-CA3 ve GD bölgelerinde hücre hacmi ve sayımı yapmak üzere paraformaldehid ile saklandı. Her gruptan kalan 2 sıçan ise intrakardiyak perfüzyon yapılarak immünohistokimyasal boyama ile gila, piramidal ve granüler hücreleri incelenmek üzere ayrıldı. Deney grupları aşağıda belirtildiği gibi oluşturuldu;

1. Grup: CUMS uygulanmamış Kontrol grubu (SF)
2. Grup: CUMS uygulanmış Kontrol grubu (SF)
3. Grup: CUMS uygulanmamış TOP etkin doz (1 mg/kg) (öğrenme-hafıza testi sonuçlarına göre)
4. Grup: CUMS uygulanmış TOP 0,1 mg/kg
5. Grup: CUMS uygulanmış TOP 1 mg/kg
6. Grup: CUMS uygulanmış TOP 10 mg/kg
7. Grup: CUMS uygulanmış TOP 100 mg/kg

Kontrol grupları (SF) ve tedavi grupları için TOP' un 0,1, 1, 10, 100 mg/kg'lık dozları, CUMS protokolünden sonra 21 gün boyunca gavaj yoluyla uygulandı (Motaghinejad, Motevalian, & Fatima, 2017).

### **3.2. İlaçlar**

Çalışmamızda TOP (Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD), ketamin (Alfamine %10, Alfasan International B.V., Hollanda) ve ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta PLC, Çek Cumhuriyeti) kimyasal ajanları kullanıldı. TOP ilaç solüsyonu, SF (serum fizyolojik, % 0.9'luk NaCl izotonik çözelti) ile çözülerek kullanılmadan hemen önce hazırlandı ve gavaj yolu ile uygulandı. ELISA protokolü için kitler Shanghai, YL Biotech Co., Ltd.' dan satın alındı.

### **3.3. Hafif Öngörülemez Kronik Stres Protokolü**

Kronik öngörülemez hafif stres (Chronic unpredictable mild stress-CUMS) oluşturulurken gruplar 9 farklı stres etkenine maruz bırakıldı;

1. 4 saat kısıtlama (5 kez)
2. 2 saat +4 °C' de kısıtlama (4 kez)
3. 24 saat eğimli kafes (45 derece) (4 kez)
4. 24 saat ıslak kafes (4 kez) (18cmx27cmx39cm ölçülerinde kafes, ~5cm kalınlığında talaş ile 500 ml su ile ıslatıldı)
5. 15 dk 22 °C zorlu yüzdürme (5 kez)
6. 1 dk kuyruk kıstırma (5 kez)
7. 24 saat ters aydınlık/karanlık periyodu (6 kez)
8. 24 saat kalabalık barınma (3 kez)
9. 3 saat şiddetli ışık altında bırakma (40 Watt) (4 kez)

Bu 9 stres etkeni 45 gün boyunca her güne 1 stres olacak şekilde rastgele uygulandı (Tablo 3.1.) ve her stres etkeni bu periyotta 3-6 kez uygulandı. Bir sıçan günde bu stres etkenlerinden sadece birini aldı ve aynı etken 2 gün üst üste uygulanmadı (Abelaira vd., 2013; Yazir, Utkan, & Aricioglu, 2012). Kontrol

grubu hayvanlarındaki korku ve stresi azaltmak için stres protokolü uygulanan süre boyunca düzenli olarak dokunma/tutma (handling) yapıldı.



**Şekil 3.1.** Kronik stres faktörlerinin gösterilmesi. A) 24 sa ıslak kafes B) 4 sa kısıtlama C) 15 dk zorlu yüzdürme D) 24 sa eğimli kafes (45 derece) E) 2 sa +4 °C’ de kısıtlama F) 1 dk kuyruk kısıtırma G) 3 sa şiddetli ışık altında bırakma H) 24 sa kalabalık barınma.



**Tablo 3.1.** Kronik stres protokolü.

| Haftalar | Günler | Stres Faktörleri   |                                       |                                     |
|----------|--------|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 1        | 1      | 4 sa kısıtlama (09:00-13:00)   |                                       |                                     |
|          | 2      |  | 24 sa eğimli kafes (13:30-13:30)      |                                     |
|          | 3      |  |                                       | 15 dk zorlu yüzdürme (15:00)        |
|          | 4      |  | 24 sa ıslak kafes (13:30-13:30)       |                                     |
|          | 5      |  |                                       | 1 dk kuyruk kısıtlama (15:00)       |
|          | 6      | 24 sa ters aydınlık/karanlık; (08:00-20:00) karanlık, (20:00-08:00) aydınlık |                                       |                                     |
|          | 7      |  |                                       |                                     |
| 2        | 8      |  |                                       | 15 dk zorlu yüzdürme (15:00)        |
|          | 9      | 4 sa kısıtlama (09:00-13:00)   |                                       |                                     |
|          | 10     |  | 24 sa eğimli kafes (13:30-13:30)      |                                     |
|          | 11     |  |                                       | 1 dk kuyruk kısıtlama (15:00)       |
|          | 12     | 2 sa +4°C + kısıtlama (09:30-11:30)  |                                       |                                     |
|          | 13     | 24 sa ters aydınlık/karanlık; (08:00-20:00) karanlık, (20:00-08:00) aydınlık |                                       |                                     |
|          | 14     |  |                                       |                                     |
| 3        | 15     |  | 24 sa kalabalık barınma (13:30-13:30) |                                     |
|          | 16     |  |                                       | 15 dk zorlu yüzdürme (15:00)        |
|          | 17     | 1 dk kuyruk kısıtlama (09:30)  | 24 sa ıslak kafes (14:00-14:00)       |                                     |
|          | 18     |  |                                       | 1 sa +4°C + kısıtlama (15:30-16:30) |
|          | 19     |  | 3 sa şiddetli ışık (11:00-14:00)      |                                     |
|          | 20     | 24 sa ters aydınlık/karanlık; (08:00-20:00) karanlık, (20:00-08:00) aydınlık |                                       |                                     |
|          | 21     |  |                                       |                                     |
| 4        | 22     | 24 sa ıslak kafes (11:00-11:00)  |                                       |                                     |
|          | 23     |  |                                       | 15 dk zorlu yüzdürme (15:00)        |
|          | 24     |  | 24 sa kalabalık barınma (13:30-13:30) |                                     |
|          | 25     |  |                                       | 2 sa +4°C + kısıtlama (14:00-16:00) |
|          | 26     |  |                                       | 3 sa şiddetli ışık (13:00-16:00)    |

|   |    |  |                                  |                                  |
|---|----|--|----------------------------------|----------------------------------|
|   | 27 | 24 sa ters aydınlık/karanlık; (08:00-20:00) karanlık, (20:00-08:00) aydınlık |                                  |                                  |
|   | 28 | 4 sa kısıtlama (09:00-13:00)   |                                  |                                  |
| 5 | 29 | 24 sa eğimli kafes (10:00-10:00)   |                                  |                                  |
|   | 30 |  | 24 sa ıslak kafes (13:30-13:30)  |                                  |
|   | 31 |  |                                  | 15 dk zorlu yüzdürme (15:00)     |
|   | 32 | 3 sa şiddetli ışık (09:30-12:30)   |                                  |                                  |
|   | 33 | 4 sa kısıtlama (09:00-13:00)   |                                  |                                  |
|   | 34 | 24 sa ters aydınlık/karanlık; (08:00-20:00) karanlık, (20:00-08:00) aydınlık |                                  |                                  |
|   | 35 |  |                                  |                                  |
| 6 | 36 | 24 sa kalabalık barınma (10:00- 10:00)                                       |                                  |                                  |
|   | 37 |  |                                  | 1 dk kuyruk kıstırma (14:00)     |
|   | 38 | 2 sa +4°C + kısıtlama (09:30-11:30)  |                                  |                                  |
|   | 39 |  | 3 sa şiddetli ışık (11:30-14:30) |                                  |
|   | 40 | 4 sa kısıtlama (09:00-13:00)   |                                  |                                  |
|   | 41 | 24 sa ters aydınlık/karanlık; (08:00-20:00) karanlık, (20:00-08:00) aydınlık |                                  |                                  |
| 7 | 42 | 24 sa eğimli kafes (09:00-09:00)   |                                  |                                  |
|   | 43 |  |                                  | 3 sa şiddetli ışık (13:00-16:00) |
|   | 44 | 4 sa kısıtlama (09:00-13:00)   |                                  |                                  |
|   | 45 |  | 15 dk zorlu yüzdürme (13:30)     |                                  |
|   | 46 | STT (adaptasyon)- sosyal izolasyon   |                                  |                                  |
|   | 47 | STT (adaptasyon)- sosyal izolasyon   |                                  |                                  |
|   | 48 | STT (yem ve su kısıtlama)- sosyal izolasyon                                  |                                  |                                  |
| 8 | 49 | STT (test günü)- sosyal izolasyon  |                                  |                                  |
|   | 50 | İlaç uygulaması 1. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 51 | İlaç uygulaması 2. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 52 | İlaç uygulaması 3. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 53 | İlaç uygulaması 4. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 54 | İlaç uygulaması 5. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 55 | İlaç uygulaması 6. gün (09:00)   |                                  |                                  |
| 9 | 56 | İlaç uygulaması 7. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 57 | İlaç uygulaması 8. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 58 | İlaç uygulaması 9. gün (09:00)   |                                  |                                  |
|   | 59 | İlaç uygulaması 10. gün (09:00)  |                                  |                                  |
|   | 60 | İlaç uygulaması 11. gün (09:00)  |                                  |                                  |

|    |    |  |
|----|----|--|
|    | 61 | İlaç uygulaması 12. gün (09:00)  |
|    | 62 | İlaç uygulaması 13. gün (09:00)  |
|    | 63 | İlaç uygulaması 14. gün (09:00)  |
| 10 | 64 | İlaç uygulaması 15. gün (09:00)  |
|    | 65 | İlaç uygulaması 16. gün (09:00) MST/1  |
|    | 66 | İlaç uygulaması 17. gün (09:00) MST/2  |
|    | 67 | İlaç uygulaması 18. gün (09:00) MST/3  |
|    | 68 | İlaç uygulaması 19. gün (09:00) RT/1 MST/4   |
|    | 69 | İlaç uygulaması 20. gün (09:00) RT/2, YLT, ZYT, MST/5  |
|    | 70 | İlaç uygulaması 21. gün (09:00) LA, RT/3, MST/6  |
| 11 | 71 | Sıçanların anestezileri yapıldıktan sonra (ketamin 80 mg/kg- ksilazin 12 mg/kg) kortikosteron tayinleri için intrakardiyak olarak kanları alındı (10:00-11:00). Her gruptan 8 sıçanın ELISA analizleri için perfüzyon yapılmaksızın sağ hipokampusleri homojenize edildi ve sol hemisferleri hipokampus hacimlerinin histolojik olarak incelenmesi için paraformaldehid ile saklandı. Her gruptan 2 hayvan immünohistokimya için perfüze edilerek, beyinleri alındı ve saklandı. |

STT: Sükroz tercih testi, MST: Morris su tankı testi, RT: Rotarod testi, YLT: Yükseltilmiş artı labirent testi, ZYT: Zorlu yüzdürme testi, LA: Lokomotor aktivite testi.

### 3.4. Davranış Deneyleri

#### 3.4.1. Sükroz tercih testi

Sükroz tercih testi anhedoni davranışını test etmek üzere yapılmaktadır. Anhedoni davranışı, depresyona bağlı olarak hayattan zevk alamamak olarak tanımlanmıştır. Pek çok çalışmada kronik strese maruz kalan sıçanlarda anhedoni davranışı meydana geldiği gösterilmiştir. Bizim deneyimizde sükroz tercih testi 45 günlük CUMS protokolünün sonunda gerçekleştirdi. Sükroz tercih testi 4 gün boyunca devam etti ve bu süre için sıçanlar tekli kafeslerde barındırıldı.

1. Gün (adaptasyon): Sıçanlar %1' lik sükroz solüsyonuna adapte edildi. Hazırlanan sükroz solüsyonundan 2 şişe her bir kafese 24 saat durmak üzere yerleştirildi.
2. Gün adaptasyon: Sükroz solüsyonu olan şişelerden biri yerine 24 saat durmak üzere su şişesi yerleştirildi.
3. Gün: Sıçanlar 24 saat boyunca yem ve sudan mahrum bırakıldı.

4. Gün (test günü): Sıçanların kafeslerine 200 ml %1' lik sükröz solüsyonu ve 200 ml su olan şişeler yerleştirildi. Harcanan su ve sükröz solüsyonu hacimleri 1. saatte kaydedildi. Aşağıdaki formül ile sükröz tercihi hesaplandı (Liu vd., 2014).

$$\text{Sükröz Tercihi (\%)} = [\text{sükröz tüketim} / (\text{sükröz tüketim} + \text{su tüketim})] \times 100$$

Sıçanların sükröz tercihlerinin %65' in altında olması anhedoni davranışının göstergesi olarak kabul edildi (Strekalova, Spanagel, Bartsch, Henn, & Gass, 2004).

### **3.4.2. Lokomotor aktivite testi**

Sıçanların lokomotor aktivitelerini ölçmek için aktivitemetre sistemi (MAY Commat, Ankara, Türkiye; 40cmx40cmx35cm) kullanıldı. Aktivitemetre sistemi, dört kenarında kızılötesi (IR) ışık kaynağı içeren kare şeklinde pleksiglas bir düzeneden oluşmaktadır. İlaç tedavilerinin ardından 5 dk boyunca izlenen sıçanların bu süre içinde yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketler; horizontal hareket, vertikal sensörler yardımı ile algılanan dikilme hareketleri; vertikal hareket olarak kaydedildi. Sıçanların düzenede içinde dikilme hareketi haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme; ambulatuvar hareket olarak kaydedildi. Sıçanların horizontal ve vertikal hareketlerinin toplamı; stereotipik hareketleri ve agresiviteyi değerlendirmek için, test süresince yaptığı hareketlerin toplamı da total lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için kullanıldı. Kabin her sıçandan sonra %10' luk etanol ile temizlendi ve kurulandı (Gardell vd., 2007).

### **3.4.3. Rotarod testi**

Motor koordinasyon ve dengenin değerlendirildiği bu düzenede sıçanlar 24 rpm' de dönen, döner bir çubuğa (MAY 972-A, ROTA ROD; Commat, Ankara, Türkiye; 70 mm çap) yerleştirildi. Kayıt, toplam 5 dak boyunca gerçekleştirildi. Düşme gecikmesi, sıçanların hayvanın dönen çubuk üzerinde harcadığı toplam süre olarak kaydedildi. Test üst üste 3 gün boyunca tekrarlandı ve ortalama gecikme değerleri hesaplandı (Ulupinar, Erol, Ay, & Yucel, 2015).

#### **3.4.4. Yükseltilmiş artı labirent testi**

Sıçanların anksiyetelerini değerlendirmek üzere yükseltilmiş artı labirent testi kullanıldı. Sıçanlar, yerden 45 cm yükseklikte olan iki tane açık (50cmx10cm), iki tane de kapalı kolu (50cmx10cmx40cm) ve ortada bu kolları bağlayan 10cmx10cm boyutlarında bir alan olan düzenekte, açık kolun ucundan yüzü labirente bakacak şekilde bırakıldı ve 5 dk. boyunca açık kolda geçirdikleri süre kaydedildi. Sıçanların karanlık koldan aydınlık kola 4 ayağının girip çıktığı saniyelerden itibaren süre kaydedildi. Kollar her sıçandan sonra %10' luk etanol ile temizlendi ve kurulandı (Pellow, Chopin, File, & Briley, 1985).

#### **3.4.5. Zorlu yüzdürme testi**

Sıçanların depresyon davranışlarını değerlendirmek üzere Porsolt' un zorlu yüzdürme testi uygulandı. Sıçanlar yüksekliği 40 cm, çapı 20 cm ve su seviyesi 20 cm olan ısısı 21+3 °C' ye ayarlanmış pleksiglas bir silindir içinde yüzdürüldü. Sıçanlar zorlu yüzdürme testinden 1 gün önce suya alıştırmak üzere 15 dk. boyunca gözlem yapılmaksızın, deney günü ise 5 dk. boyunca takip edilerek immobilize kaldıkları süre kaydedildi (Porsolt, Anton, Blavet, & Jalfre, 1978).

#### **3.4.6. Morris su tankı testi**

Sıçanların uzaysal uzun süreli hafızalarını test etmek için Morris su tankı testi (MST) kullanıldı. Deneyler ses izolasyonu olan bir odada 150 cm çapında dairesel bir su havuzu içinde yapıldı. Havuzun suyu 21-23 °C sıcaklığına ayarlandı. Havuzun içindeki platformu görünmez hale getirmek için küçük renkli boncuklar koyuldu. Havuzun bulunduğu ortam loş halojen lambalar ile ışık homojen dağılacak şekilde aydınlatıldı. Havuzun etrafında hayvanların görebileceği şekilde duvarlara siyah-beyaz ve renkli olmak üzere değişik geometrik şekillerden oluşan sabit posterler yerleştirildi. Deneyi yapan kişi deney boyunca hep aynı pozisyonda durmaya özen gösterdi. Havuz B (kaçış platformunun bulunduğu kadrant) kadrantı ve bu kadrandan itibaren saat yönünün tersi olmak üzere D, H ve G kadrantı olmak üzere adlandırıldı ve hayvanların bırakılacağı orta noktaları belirlendi. B kadrantına havuz kenarından 20 cm uzaklıkta ve üst kısmında hayvanların durabileceği 10x10 cm'

lik kare bir bölüm bulunan bir kaçış platformu yerleştirildi. Hayvanlara 1. gün alıştırma, 4 gün boyunca öğrenme ve 6. gün de hafızalarını değerlendirmek için MST' de yüzdürme seansları uygulandı. Bu seanslarda sıçanlar 5 gün boyunca her gün, günde 3 defa ve her defasında farklı noktalardan (D, H ve G kadransları olmak üzere) havuza bırakıldılar. Havuza bırakılma yerleri her gün sistematik olarak değıştirildi: 1. gün. H-G-D, 2. gün: D-H-G, 3. gün: G-D-H, 4. gün: D-G-H, 5. gün: G-H-D.

1. gün platform suyun 1 cm üzerinde tutuldu. 2. ile 5. günlerde ise platform suyun 1 cm altına indirildi. 5 gün boyunca yapılan eğitim seanslarında hayvanlar suya bırakıldıktan sonra 60 sn içinde platformu bulması beklendi. Bu süre içinde bulursa platform üzerinde 30 sn durması sağlandı. 60 sn içinde platformu bulamazsa deneyi yapan kişi hayvanı el yardımıyla platformu bulmasına yardımcı oldu ve platform üzerinde 30 sn durması beklendi. 6. gün (son öğrenme eğitiminden 24 sa sonra) hayvanların öğrendikleri bilgileri ne ölçüde hafızaya aldıklarını ölçmek için platform tamamıyla havuzdan çıkarılarak hafıza testi yapıldı. Bunun için son gün hayvan tek bir kez ve havuzun ortasından suya bırakıldı. Sıçanların platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre, platformun bulunduğu bölgeye olan ortalama mesafe, yüzme hızları, katettikleri mesafe tavana monte edilmiş bir video kamera ve bilgisayarlı izleme sistemi (Noldus Ethovision XT, Versiyon 9, Wageningen, Hollanda) ile monitörize edildi. Platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre ve platformun bulunduğu bölgeye olan ortalama mesafe hafıza üzerindeki etkileri değerlendirmek için kullanıldı. (Yau vd., 2002).

### **3.5. Hipokampus Dokusu ve Serumlarda Protein Tayini**

#### ***3.5.1. Kortikosteron tayini***

Davranış deneyleri sona erdikten 1 gün sonra saat 10:00-12:00 arasında ketamin (80 mg/kg) ksilazin (12 mg/kg) anestezisi altında intrakardiyak yolla kanları alınarak serumlarında ELISA kit ile kortikosteron tayini yapıldı.

### **3.5.2. BDNF, glutamat ve ACh tayini**

Her gruptan 8 sıçanın hipokampuslerinde BDNF, glutamat ve ACh tayini yapmak üzere davranış deneyleri sona erdikten 1 gün sonra ketamin (80 mg/kg) ksilazin (12 mg/kg) anestezisi altında servikal dislokasyon yapılarak hayatlarına son verildi. Beyinleri çıkarılarak sağ hipokampus'leri ELISA tayinlerini yapmak üzere izole edildi. Hipokampus dokusu fosfat tamponlu salin içinde homojenize edildikten sonra 4' e ayrılarak - 80 °C' de ELISA tayinleri yapılarına dek saklandı. Ölçümlerin yapılmasından hemen önce homojenizatlar kademeli olarak çözdürüldü. Total protein, BDNF, glutamat ve ACh düzeyleri ELISA-okuyucu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (Hill vd., 2012).

### **3.6. Morfolojik Analizler**

Davranış deneylerinin tamamlanmasından 1 gün sonra ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin (12 mg/kg) intraperitoneal yolla uygulanarak anestezileri gerçekleştirildi. Saat 10:00-12:00 arasında kortikosteron tayinlerinin yapılması için intrakardiyak yolla kanları alındı. Kanları alındıktan sonra servikal dislokasyon ile sıçanların hayatlarına son verildi. Sıçanların beyinleri ve adrenal bezleri ayrılarak ağırlıkları kaydedildi. Her grupta 10 sıçandan 8' inin sol hemisferleri parafin bloklarda morfolojik analizleri yapmak üzere saklandı. Her gruptaki 10 sıçandan 2' si immunohistokimya analizlerini yapmak üzere ayrıldı.

#### **3.6.1. Vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi**

CUMS ve tedavi gruplarının vücut ağırlıkları üzerine etkilerini değerlendirmek üzere 10 haftalık protokol boyunca her pazartesi günü tüm gruplardaki sıçanların vücut ağırlıkları kaydedildi (Hu vd., 2017).

#### **3.6.2. Adrenal ağırlıklarının değerlendirilmesi**

CUMS ve tedavi gruplarının vücut ağırlıkları üzerine etkilerini değerlendirmek üzere 10. haftanın sonunda davranış deneyleri bittikten sonra ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin (12 mg/kg) intraperitoneal yolla uygulanarak sıçanların anestezileri gerçekleştirildi ve servikal dislokasyon ile sıçanların hayatlarına son verildi. Sağ adrenal bezleri alınarak ağırlıkları kaydedildi (Magarinos & McEwen, 1995).

### **3.6.3. Histolojik kesitlerin hazırlanması ve boyanması**

Sıçanların sol hemisferleri postfiksasyon için paraformaldehid solüsyonunda (pH: 7,4, %4' lük 0,1M fosfat tamponu) bekletildi. Postfikse edildikten sonra 3-4 sa çeşme suyunda yıkandı. Dokular kademeli olarak %70' lik, %80, %90 ve %96' lık alkol serilerinde 45' er dk bekletilerek dehidrate edildi. Dokuları şeffaflaştırmak için 2 kez 20 dakika olmak üzere ksilolde bekletildi ve etüv içindeki 65 °C' de eritilmiş parafinlere alınarak bloklandı. Hazırlanan bloklardan her kesit arasında 100 µm kalınlık olacak şekilde 4 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Alınan kesitler 45 °C su banyosunda açıldıktan sonra önceden polilizin ile kaplanmış lamlara yapıştırıldıktan sonra etüvde deparafinize edildi. Deparafinize edilen lamalar distile su ile yıkandı. Nissl boyasında 1 dk boyunca bekletildi. %80, %90 ve %96' lık alkol serilerinde dehidrate edilen lamalar ikişer kez 3 dakika ksilolden geçirildi ve lamalar entellan ile kapatıldı (Motaghinejad vd., 2017).

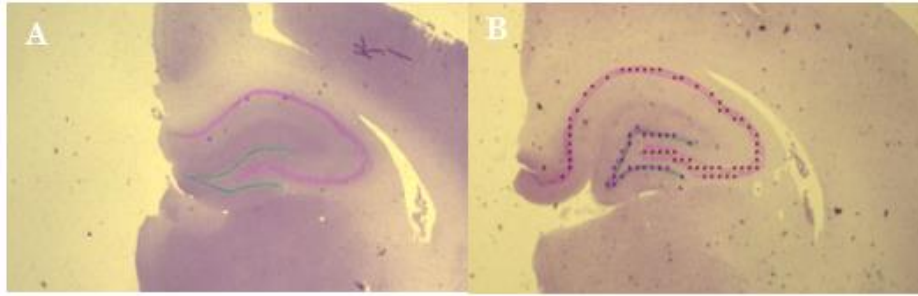
### **3.6.4. İmmünohistokimyasal boyama**

Transkardiyak uygulama ile 100 ml fosfat tamponlu salin (PBS), 200-250 ml paraformaldehid solüsyonu (pH:7,4, %4' lük 0,1M fosfat tamponu) perfüzyon (Peristar) yardımıyla sabit hızda verilerek her gruptaki 2 sıçanın fiksasyonu sağlandı. Fikse edilen sıçanların beyinleri dikkatli bir şekilde çıkarıldı ve sodyum azit (NaN<sub>3</sub>) solüsyonunda saklandı. Dokular kesit haline getirilmeden önce bir hafta %30' luk sükröz solüsyonunda bekletildi. Dokulardan 5µ kalınlığında kriyostat'ta (Shandon) kesitler alınıp, lamlara (Isotherm pozitif charge) dizildi. Kesitler önce hidrofobik kalem (PAP PEN, Patolab) ile çerçeveye alındı. Kesitler PBS ile yıkandı. Dilüe edilen primer antikolar pastör pipeti yardımıyla dokuların üzerine eklendi. Gece boyu (16-18 saat) +4 °C bekletildi. PBS ile yıkama işlemi tamamlandıktan sonra DAB kromojen ile boyamalar tamamlandı. DPEX kapama solüsyonu ile lamalar kapatıldı. GFAP ve NeUN immünohistokimyasal boyamaları tamamlanmış oldu (Bassani vd., 2017; Domorakova, Burda, Mechirova, & Ferikova, 2006).



### **3.6.5. Cornu ammonis ve girus dentatus' da cavalieri yöntemi ile hacim hesaplanması**

Stereolojik yöntemin uygulanmasında örnek seçiminde sistematik randomize örnekleme metodu kullanıldı. Hipokampus' ün CA1-CA3 ve GD bölümlerinin hacimleri Cavalieri hacim hesaplama yöntemiyle hesaplandı. Her sıçandan 5 adet kesit alındı. Kesitlerden elde edilen görüntüler Stereoinvestigator sistemi (Versiyon 9.0; Micro Bright Field, ABD) kullanılarak bilgisayar ekranına aktarıldı. 1.6X' lik büyütmede preparatlar görüntülendi. Görüntü üzerine 100µm×100µm boyutunda grid atıldı. Bu gridlerin CA1-CA3 ve GD üzerine gelen noktaları sayılmak ve kesit kalınlığı ile çarpılmak üzere toplam hacim hesaplandı (Gundersen & Jensen, 1987).



**Şekil 3.2.** Cavalieri yöntemi ile CA1-CA3 ve GD bölgelerinin hacimlerinin hesaplanması. A) CA1-CA3 (pembe ile çizilen) ve GD (yeşil ile çizilen) bölgelerinin sınırlarının çizilmesi. B) Çizilen bölgelere seçilen klavuz noktaların otomatik olarak yerleştirilmesi.

### **3.6.6. Mide dokularının hazırlanması**

Kırk beş günlük CUMS protokolü ve 21 gün devam eden TOP' un 0,1, 1, 10 ve 100 mg/kg' lık dozlarının gavaj yoluyla uygulanmasının ardından sıçanlar midelerinin morfolojik olarak değerlendirilebilmesi için 24 saat öncesinden yemleri ve suları ayrılarak aç bırakılmışlardır. 24 saat sonra sıçanların ketamin (80 mg/kg) ksilazin (12 mg/kg) anestezisi altında uyutulup dekapite edilerek kortikosteron analizi için intrakardiyak yolla kanların alınması, ELISA ve beyin dokusundaki morfolojik analizler için beyin dokularının alınmasının ardından sıçanların mideleri hızlıca çıkarıldı, büyük kurvatur boyunca açıldı. Serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra parafinli petri kutusuna asılıp, büyüteç altında

makroskopik olarak mukozal hasar açısından incelendi (Sirmagul, Kilic, Batu, & Erol, 2004).

### 3.7. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerin uygulanmasında GraphPad Prism 8 (San Diego, CA, USA) paket programı kullanıldı. Sıçanların sükroz tercihlerinin kontrol ve CUMS gruplarında arasındaki karşılaştırılması Student's t-testi ile yapıldı. Verilerin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik testlerle (Tek ve çift yönlü Varyans analizi ve Tukey testi), normal dağılım göstermeyen veriler ise nonparametrik testlerle (Kruskal-Wallis testi ve Dunn's testi) değerlendirildi.

Lokomotor aktivite testindeki vertikal hareketler, yükseltilmiş arti labirent testi ve ELISA testlerinden; BDNF ve ACh verileri Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi.

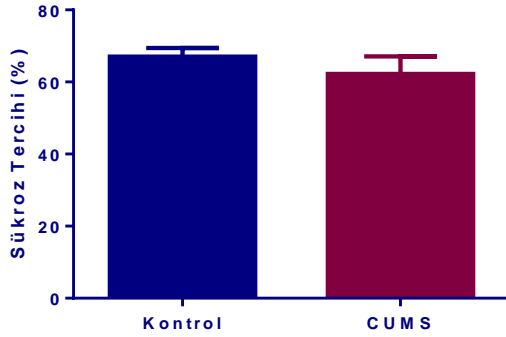
Lokomotor aktivite testlerinde; total, stereotipik, ambulatuvar ve horizontal hareket değerlendirmeleri, zorlu yüzdürme testi, rotarod testi değerlendirmeleri ve Morris su tankı testindeki hafızanın değerlendirildiği testler, kortikosteron, glutamat, vücut ağırlığı, beyin ağırlıkları, adrenal bez ağırlıkları, adrenal/beyin, adrenal/vücut ağırlığı oranları, CA1-3 ve GD hacimlerinde ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Morris su tankı testindeki öğrenmenin değerlendirildiği platform kadranında geçirilen süre ile platforma olan uzaklık için ise tek ve çift yönlü varyans analizi uygulandı. Sonuçlar  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi. Normal dağılım gösteren grupların sonuçları Ortalama  $\pm$  SEM olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen grupların sonuçları ise median %25-75 (Q1-Q3) olarak verildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Davranış Deneyleri Bulguları

#### 4.1.1. Sükroz tercih testi bulguları

CUMS protokolü ardından 45. günden hemen sonra, stres protokolümüzün anhedoni davranışına yol açıp açmadığını görmek için yalnızca kontrol ve CUMS gruplarında sükroz tercih testi gerçekleştirildi. Test protokolü 4 gün boyunca devam etti ve bu sürede sıçanlar tekli kafeslerinde barındırıldı. %1' lik sükroz solüsyonunu tercih etme yüzdeleri Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.' de gösterilmiştir.



**Tablo 4.1.** Sükroz tercih yüzdelerinin Kontrol ve CUMS gruplarında gösterilmesi.

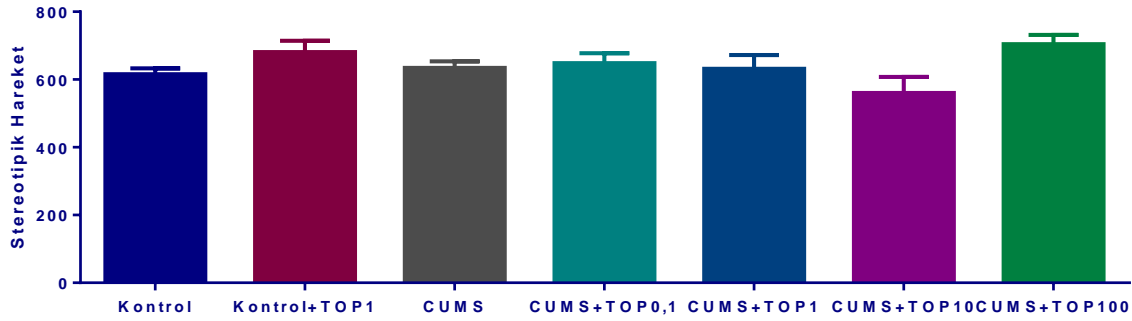
| Sükroz tercih (%) | Kontrol | CUMS  |
|-------------------|---------|-------|
|                   | 67,06   | 62,23 |

**Şekil 4.1.** Kontrol ve CUMS grubunda sükroz tercih yüzdesinin ölçülmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stress.

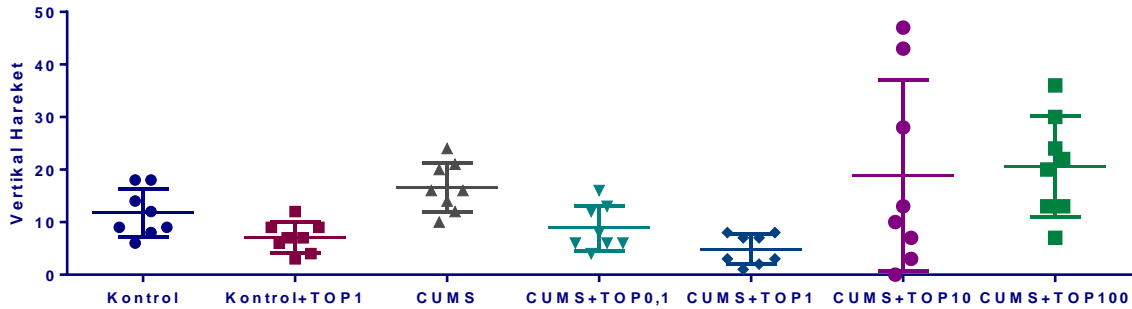
#### 4.1.2. Lokomotor aktivite testi bulguları

Sıçanların lokomotor aktiviteleri aktivitemetre testi ile değerlendirildi ve yaptıkları hareket şekillerine göre; streotipik, vertikal, horizontal, ambulatuvar ve total hareketleri otomatik olarak kaydedilmiştir. Buna göre sıçanların tekrarlayan davranışlarının değerlendirildiği stereotipik hareketleri; arama ve merakların değerlendirildiği vertikal ve keşif ile ilgili olan horizontal hareket sayılarının toplamıdır. Buna göre gruplar arasında sıçanların stereotipik hareketleri arasında anlamlı bir fark görülmemektedir (Şekil 4.2.). Vertikal ve horizontal hareketlerine ayrı ayrı bakıldığında; sıçanların vertikal hareketlerinde veriler normal dağılmamıştır ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 4.3.). Horizontal hareketleri, CUMS ( $p<0,05$ ) ve CUMS+TOP0,1 ( $p<0,001$ ) gruplarında kontrol grubuna göre artmıştır.

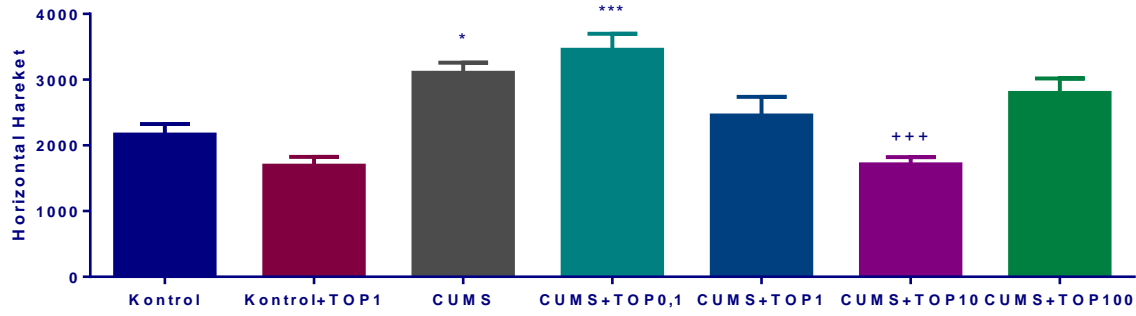
CUMS+TOP10 grubunda ise CUMS' a göre azalmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.4.). Sıçanların gezinme hareketi olan ambulatuvar hareketleri, CUMS ( $p<0,05$ ) ve CUMS+TOP0,1 ( $p<0,001$ ) gruplarında kontrole göre artmıştır. Kontrol+TOP1 ( $p<0,01$ ) ve CUMS+TOP10 ( $p<0,05$ ) gruplarında ise CUMS grubuna göre azalma görülmüştür (Şekil 4.5.). Sıçanların total hareketlerinde; CUMS, CUMS+TOP1 ( $p<0,05$ ) ve CUMS+TOP0,1 ( $p<0,0001$ ) gruplarında kontrol grubuna göre artış görülmüştür. CUMS+TOP10 grubunda CUMS grubuna göre azalmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.6.).



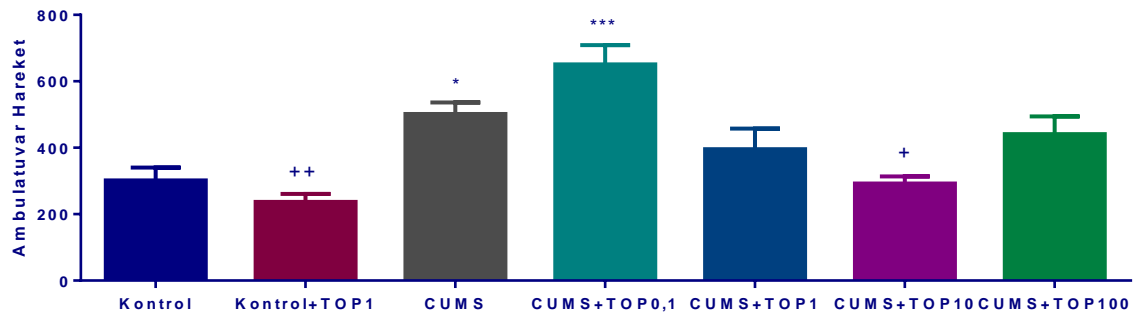
**Şekil 4.2.** Aktivitemetre testinde tüm gruplarda stereotipik hareketlerin gösterilmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



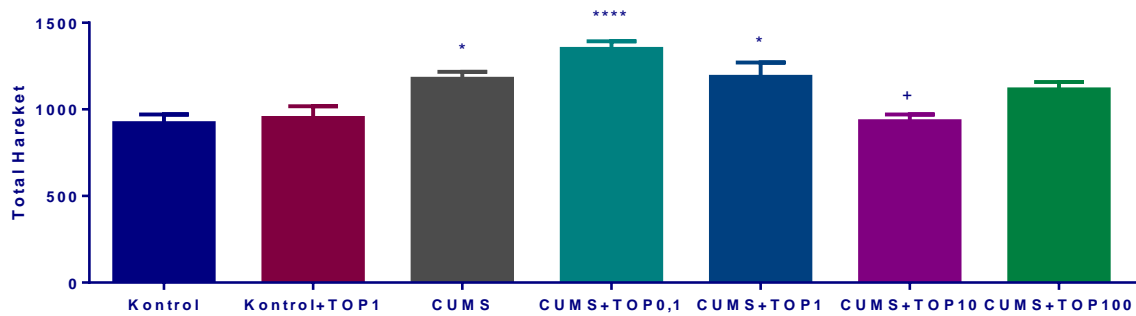
**Şekil 4.3.** Aktivitemetre testinde tüm gruplarda vertikal hareketlerin gösterilmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



**Şekil 4.4.** Aktivitemetre testinde tüm gruplarda horizontal hareketlerin gösterilmesi. \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ : Kontrole göre, +++ $p < 0,001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



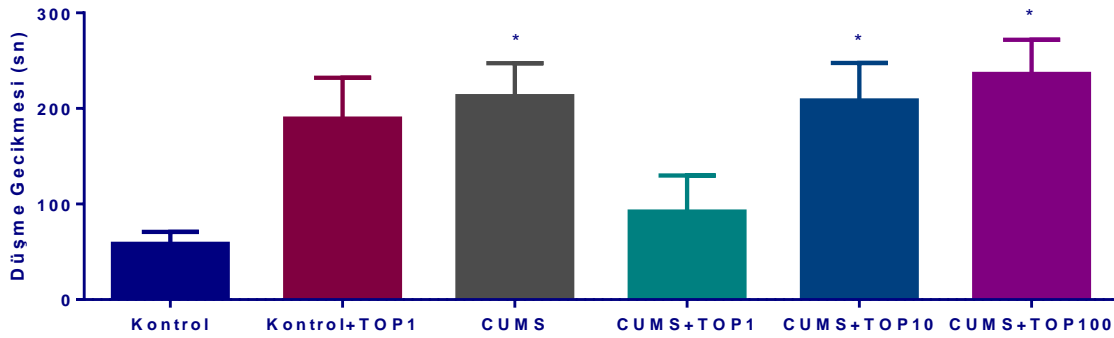
**Şekil 4.5.** Aktivitemetre testinde tüm gruplarda ambulatuvar hareketlerin gösterilmesi. \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ : Kontrole göre, + $p < 0,05$ ; ++ $p < 0,01$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



**Şekil 4.6.** Aktivitemetre testinde tüm gruplarda total hareketlerin gösterilmesi. \* $p < 0,05$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ : Kontrole göre, + $p < 0,05$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

#### 4.1.3. Rotarod testi bulguları

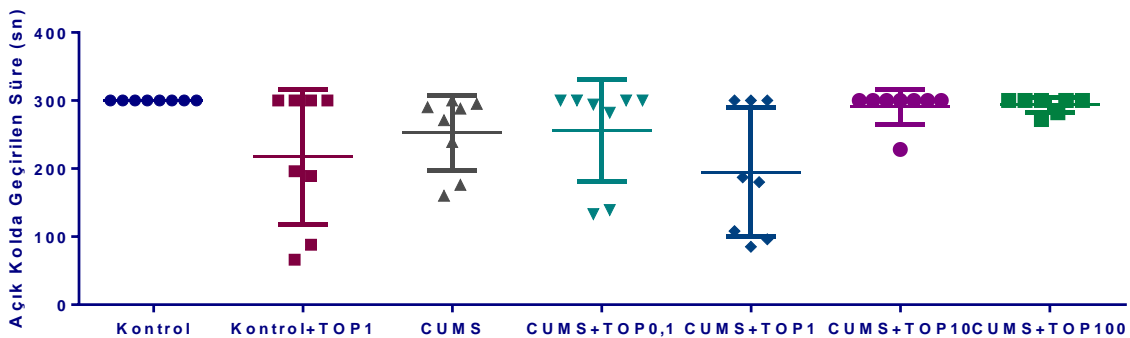
Motor koordinasyon ve dengenin test edildiği rotarod testinde, özellikle CUMS+TOP0,1 mg/kg grubunda sıçanlar test protokolüne test süresi boyunca dahil edilememişlerdir. Bu yüzden grafikte bu gruba ait veriler yer almamaktadır. Diğer gruplarda düşme gecikmeleri CUMS, CUMS+TOP10 ve CUMS+TOP100 gruplarında kontrol grubuna göre artmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Rotarod testinde tüm gruplarda motor koordinasyonlarının değerlendirilmesinde düşme latenslerinin gösterilmesi. \* $p<0,05$ : Kontrole göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

#### 4.1.4. Yükseltilmiş artı labirent testi bulguları

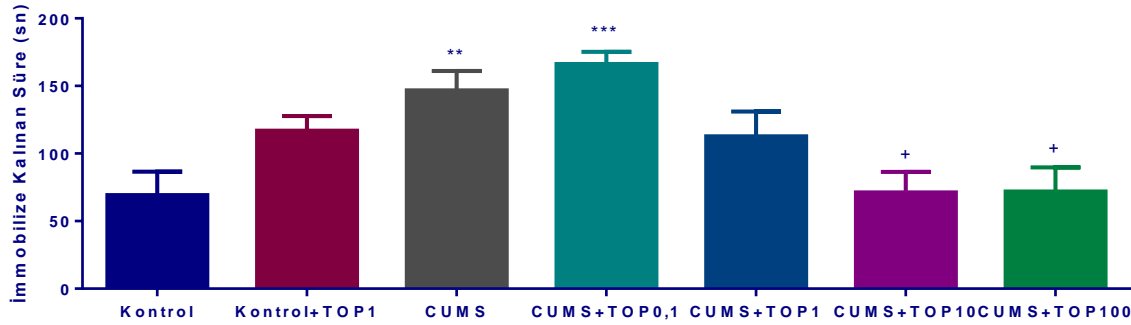
Sıçanların anksiyetelerinin değerlendirildiği yükseltilmiş artı labirent testi bulgularına göre veriler normal dağılım göstermemişlerdir ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 4.8.).



Şekil 4.8. Yükseltilmiş artı labirent testinde tüm gruplarda açık kolda geçirilen sürelerin gösterilmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

#### 4.1.5. Zorlu yüzdürme testi bulguları

Zorlu yüzdürme testi bulgularına göre sıçanların immobil kaldığı süreler karşılaştırıldığında CUMS ( $p<0,01$ ) ve CUMS+TOP0,1 ( $p<0,001$ ) gruplarında immobile kalınan süreler kontrol grubuna göre artmıştır. CUMS+TOP10 ve CUMS+TOP100 ( $p<0,05$ ) gruplarında ise immobil kalınan süreler CUMS grubuna göre azalmıştır (Şekil 4.9.).



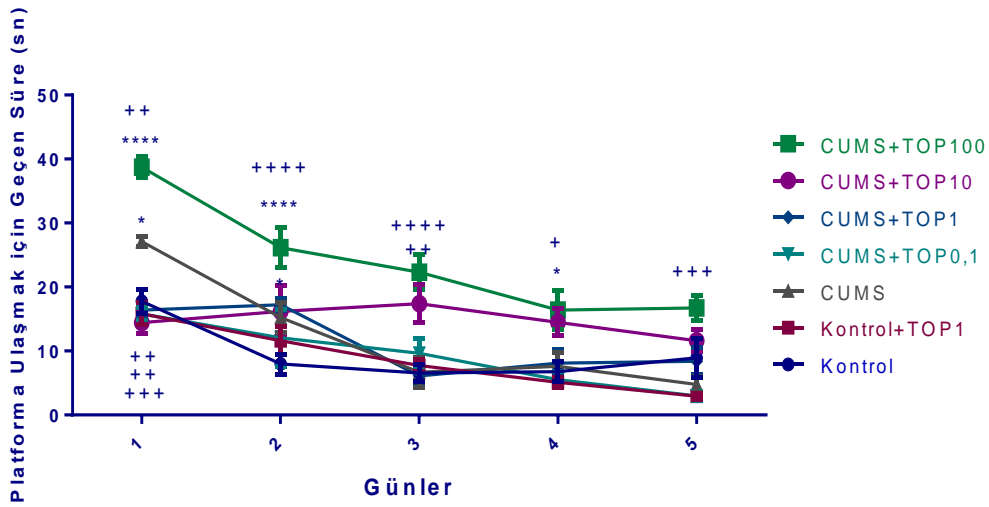
**Şekil 4.9.** Zorlu yüzdürme testinde tüm gruplarda immobilize kalınan sürelerin gösterilmesi. \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ : Kontrole göre, + $p<0,05$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

#### 4.1.6. Morris su tankı testi bulguları

Morris su tankı testinde 5 gün boyunca öğrenmenin değerlendirilmesinde platforma ulaşmak için geçen süreye bakıldığında; platforma ulaşmak için geçen süre CUMS+TOP100 grubunda tüm günlerde kontrol ve CUMS grubuna göre artmıştır. CUMS grubunda 1. günde kontrol grubuna göre platforma ulaşmak için geçen süre artmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.10.). 5 gün boyunca öğrenmenin değerlendirilmesinde platforma olan uzaklığa ait mesafeye bakıldığında ise; CUMS+TOP100 grubu 5 gün boyunca kontrol ve CUMS gruplarına göre platforma olan uzaklıkta artış göstermiştir ( $p<0,0001$ ). CUMS+TOP10 grubu 3. günde kontrol ( $p<0,01$ ) ve CUMS ( $p<0,001$ ) grubuna göre 5. günde ise CUMS ( $p<0,05$ ) grubuna göre platforma olan uzaklıkta artış göstermiştir. Kontrol+TOP1 grubu ilk 2 günde kontrole göre platforma olan uzaklıkta azalma göstermiştir ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.11.).

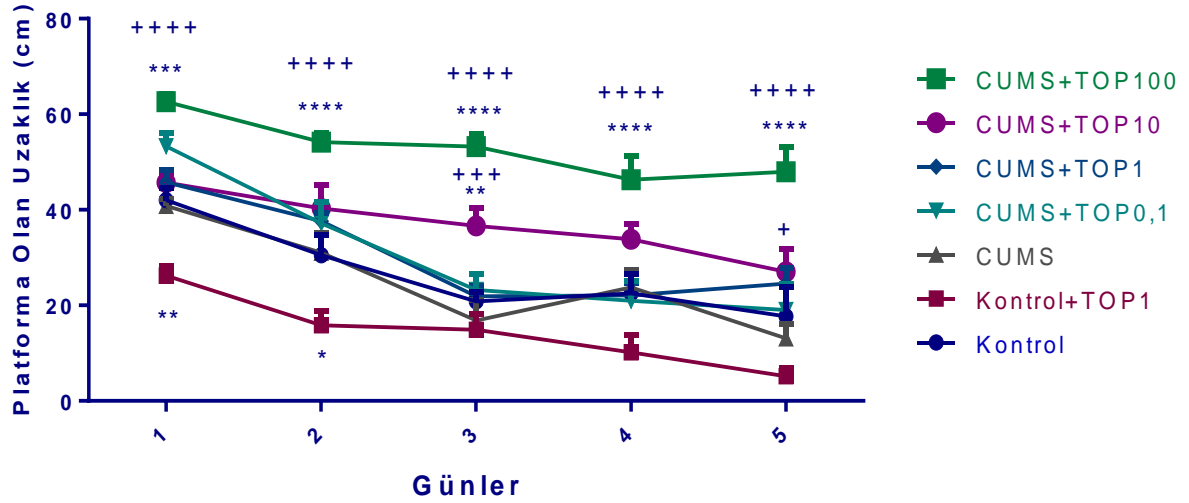
Morris su tankı testinde hafızanın değerlendirilmesinde platform kadranında geçirilen süreye ait bulgulara bakıldığında (6. Gün); Kontrol+TOP1

( $p < 0,05$ ), CUMS, CUMS+TOP0,1 ( $p < 0,01$ ) ve CUMS+TOP10 ( $p < 0,001$ ) gruplarında kontrole göre artış gözlenmiştir. CUMS+TOP100 ( $p < 0,0001$ ) grubunda ise CUMS grubuna göre platform kadranında geçirilen sürede azalma görülmüştür fakat kontrol grubuna göre bir fark yoktur ( $p$ : ns) (Şekil 4.12). Platforma olan uzaklık değerlendirildiğinde (6. Gün); Kontrol+TOP1 grubunda kontrol grubuna göre azalmıştır ( $p < 0,0001$ ). CUMS+TOP100 grubunda kontrol ve CUMS grubuna göre artmıştır. ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$ ). Kontrol ve CUMS grubu arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p$ : ns) (Şekil 4.13.).

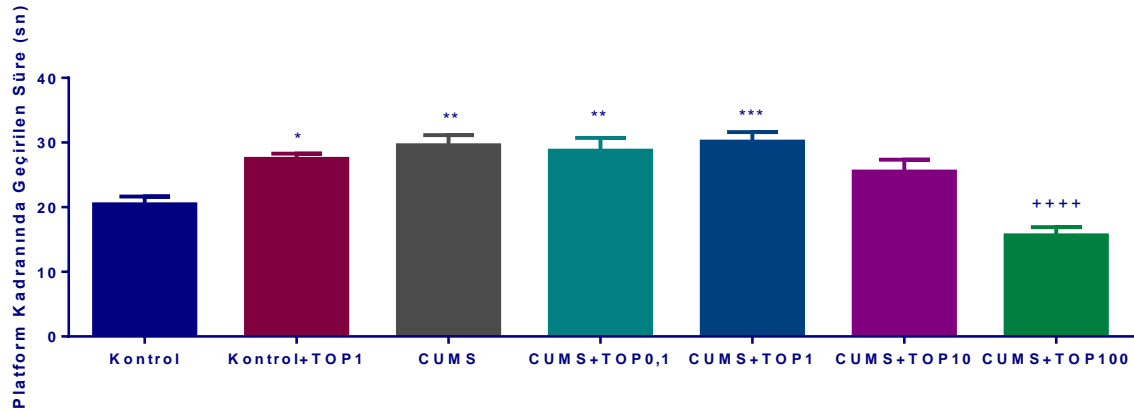


**Şekil 4.10.** Morris' in su tankı öğrenme testinde tüm gruplarda platforma ulaşmak için geçen sürelerinin gösterilmesi. \* $p < 0,05$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ : Kontrole göre, + $p < 0,05$ ; ++ $p < 0,01$ ; +++ $p < 0,001$ ; ++++ $p < 0,0001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

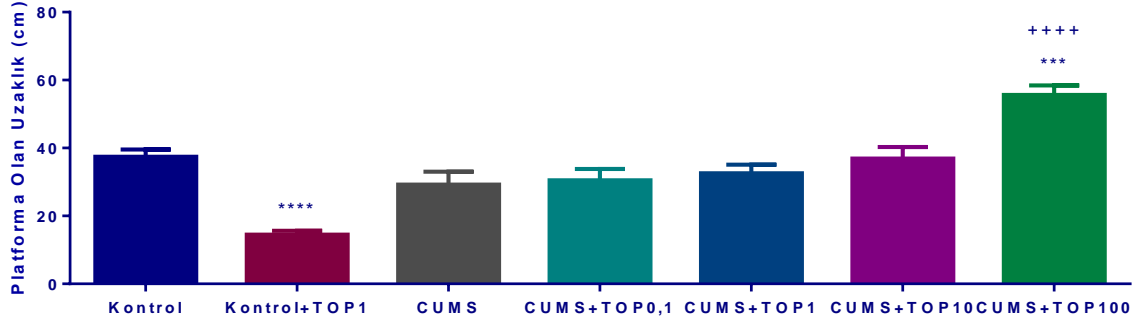




**Şekil 4.11.** Morris' in su tankı öğrenme testinde tüm gruplarda platforma olan uzaklıkların gösterilmesi. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ : Kontrole göre, +++ $p < 0,001$ ; ++++ $p < 0,0001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



**Şekil 4.12.** Morris su tankı hafıza testinde tüm gruplarda platform kadranında geçirilen sürenin gösterilmesi. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ : Kontrole göre, ++++ $p < 0,0001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

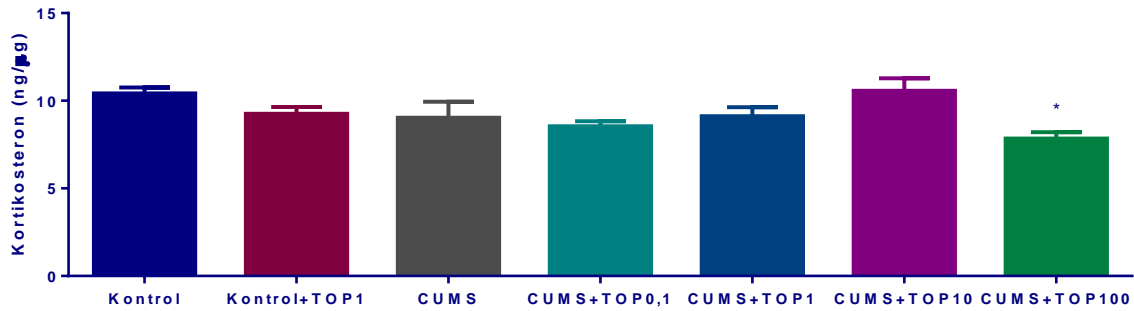


**Şekil 4.13.** Morris su tankı hafıza testinde tüm gruplarda platforma olan uzaklıkların gösterilmesi. \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ : Kontrole göre, ++++ $p < 0,0001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

## 4.2. Hipokampus Dokusu ve Serumda Protein Tayini Bulguları

### 4.2.1. Kortikosteron tayini bulguları

Sıçanların kan serumlarındaki kortikosteron tayinleri ELISA yöntemi ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. Bu testin sonuçlarına göre yalnızca CUMS+TOP100 grubunda kontrol grubuna göre azalma olmuştur ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.14).

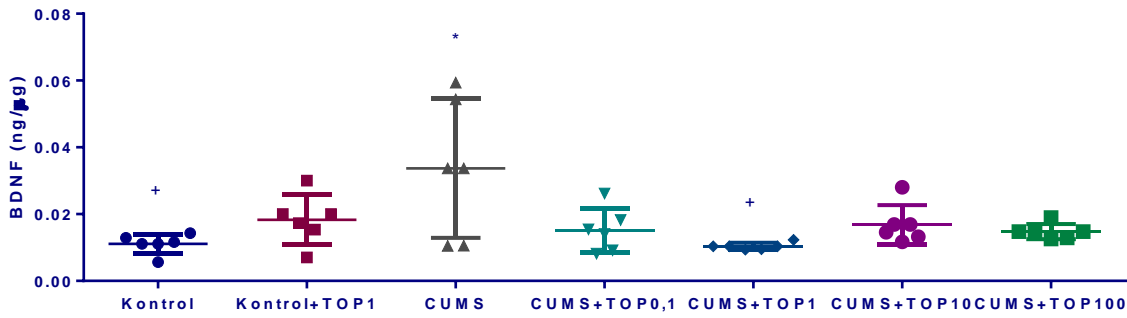


**Şekil 4.14.** Sıçanların kortikosteron seviyelerinin gösterilmesi. \* $p < 0,05$ : Kontrole göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

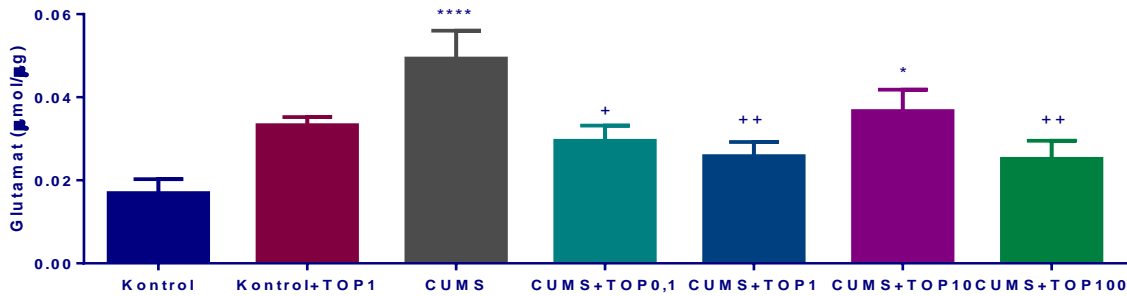
### 4.2.2. BDNF, glutamat ve ACh tayini bulguları

Sıçanların sağ hipokampus dokusunda ELISA yöntemi ile spektrofotometrik olarak BDNF, glutamat ve ACh tayini gerçekleştirildi. Ölçüm

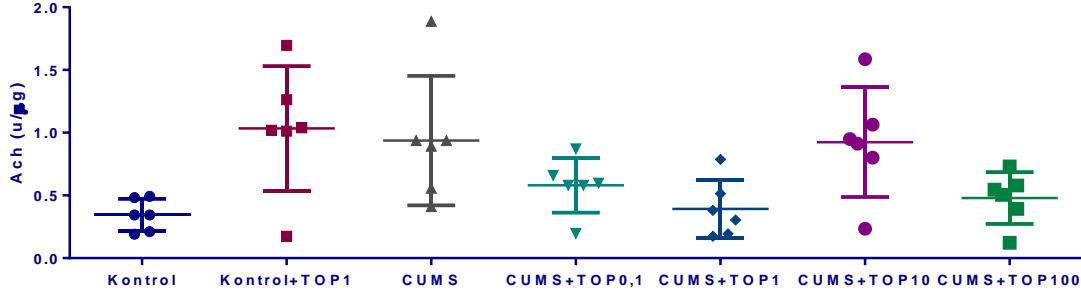
sonuçlarına göre veriler normal dağılım göstermemiştir. Buna göre BDNF seviyelerinde kontrol ve CUMS+TOP1 grubunda CUMS grubuna göre azalmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.15). Glutamat seviyeleri sonuçlarına göre CUMS ( $p<0,0001$ ) ve CUMS+TOP10 ( $p<0,05$ ) gruplarında kontrol grubuna göre artmıştır. CUMS+TOP0.1 ( $p<0,05$ ), CUMS+TOP1 ve CUMS+TOP100 ( $p<0,01$ ) gruplarında CUMS grubuna göre azalmıştır (Şekil 4.16). ACh tayini seviyelerinde veriler normal dağılım göstermemiş ve gruplar arasında fark görülmemiştir (Şekil 4.18).



**Şekil 4.15.** Sıçanların sağ hipokampus' lerinden ELISA yöntemi ile tayin edilen BDNF seviyelerinin gösterilmesi. +p<0,05: CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



**Şekil 4.16.** Sıçanların sağ hipokampus' lerinden ELISA yöntemi ile tayin edilen Glutamat seviyelerinin gösterilmesi. \*p<0,05; \*\*\*\*p<0,0001: Kontrole göre, +p<0,05; ++p<0,01: CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

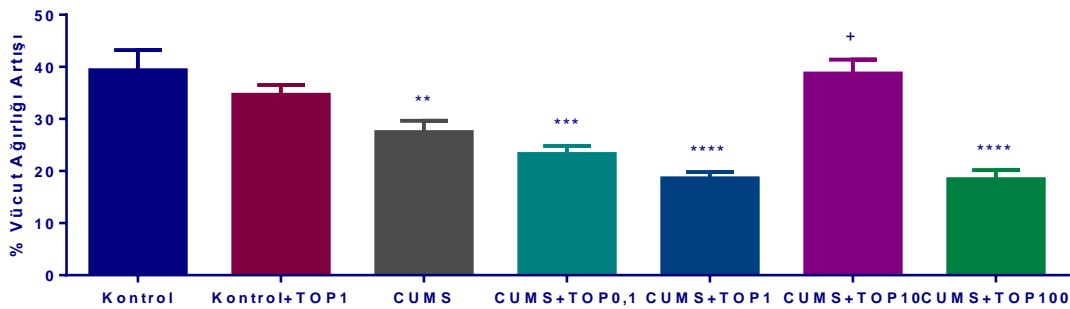


**Şekil 4.17.** Sıçanların sağ hipokampuslarından ELISA yöntemi ile tayin edilen ACh seviyelerinin gösterilmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

### 4.3. Morfolojik Analiz Bulguları

#### 4.3.1. Vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi

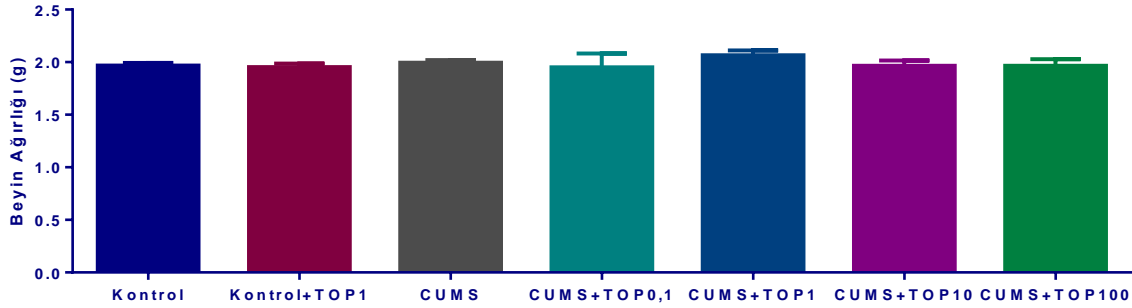
Sıçanların vücut ağırlıkları stres protokolü başlamadan hemen önce ve sonrasında her hafta başında tartıldı ve kaydedildi. Gruplar arasındaki vücut ağırlığı değişimi 1. hafta ve 10. haftada ölçülen ağırlıklar arasındaki artış % olarak ifade edildi. Bu testin sonuçlarına göre; CUMS ( $p < 0,01$ ), CUMS+TOP0,1 ( $p < 0,001$ ), CUMS+TOP1 ve CUMS+TOP100 ( $p < 0,0001$ ) gruplarında kontrol grubuna göre vücut ağırlıklarının ilk ve son haftaya göre % ağırlık artışı azalmıştır. CUMS+TOP10 grubunda ise CUMS grubuna göre % ağırlık artışı artmıştır ( $p < 0,05$ ) fakat kontrol grubuna göre fark oluşmamıştır ( $p$ : ns) (Şekil 4.18.).



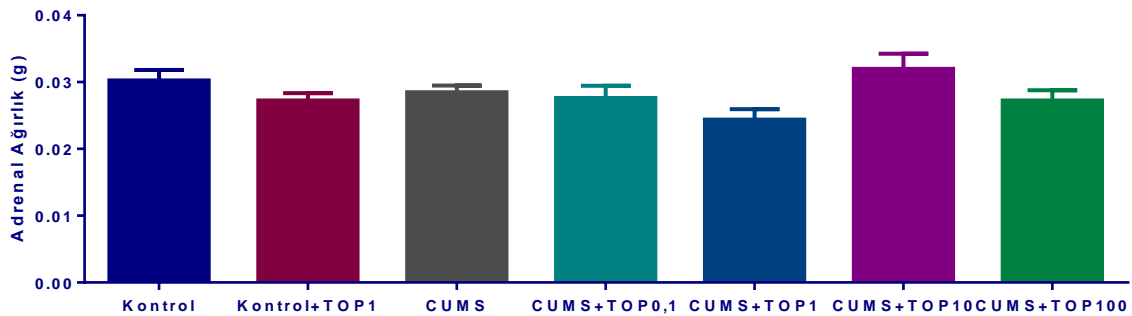
**Şekil 4.18.** Tüm gruplarda sıçanların vücut ağırlıklarının 1. ve 10. haftadaki vücut ağırlığının artışının (%) gösterimi. \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ : Kontrolle göre, + $p < 0,05$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

#### 4.3.2. Beyin ve adrenal ağırlıklarının ve adrenal/ beyin ağırlığı, adrenal/ vücut ağırlığı oranlarının değerlendirilmesi

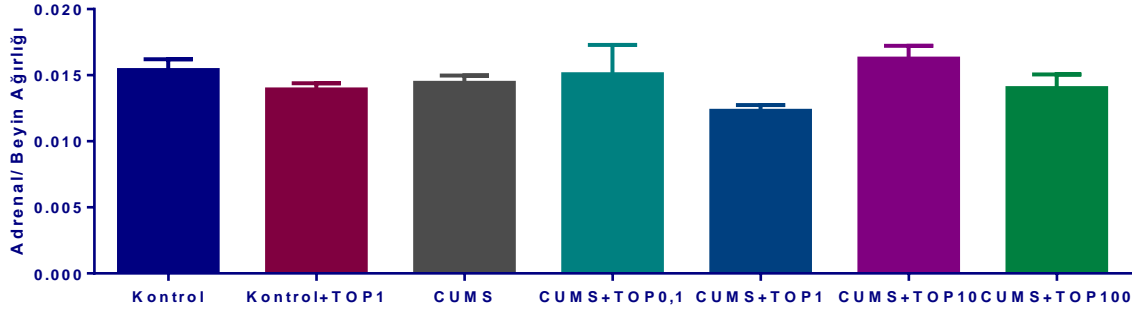
Sıçanlar stres protokolü, ilaç tedavileri ve davranış deneylerinin sonunda anestezi altında dekapite edildikten sonra tüm beyin ağırlıkları ve sağ adrenal ağırlıkları tartıldı. Buna göre sıçanların beyin ağırlıkları, adrenal ağırlıkları ve adrenal/beyin ağırlık oranları arasında gruplar arasında bir fark görülmedi (Şekil 4.19, 4.20. ve 4.21.). Adrenal/vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında ise CUMS+TOP1 grubu ( $p<0,05$ ) kontrol grubuna göre azalırken CUMS+TOP10 grubunda artma görülmüştür. CUMS+TOP10 grubu aynı zamanda CUMS grubuna göre de artış göstermiştir (Şekil 4.22) ( $p<0,001$ ).



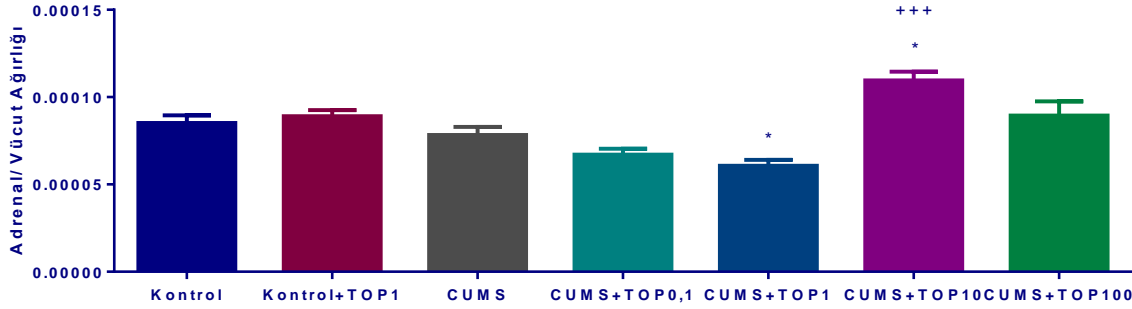
Şekil 4.19. Tüm gruplarda sıçanların tam beyin ağırlıklarının gösterilmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



Şekil 4.20. Tüm gruplarda sıçanların adrenal bezlerinin ağırlıklarının gösterilmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



**Şekil 4.21.** Tüm gruplarda sıçanların adrenal bezlerinin ağırlıklarının beyin ağırlığına oranlarının gösterilmesi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.



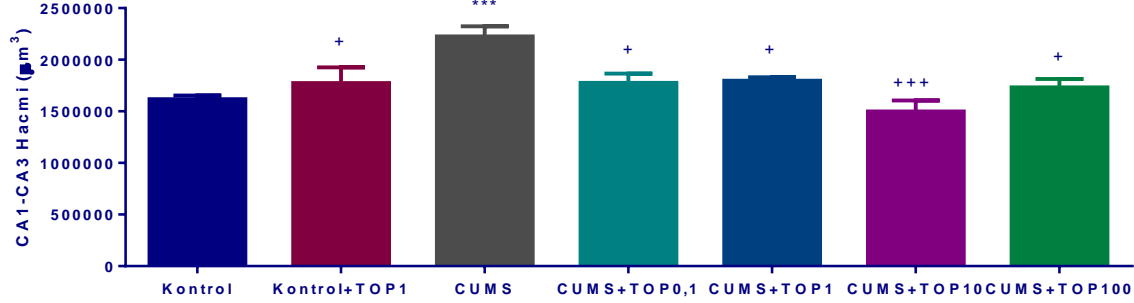
**Şekil 4.22.** Tüm gruplarda sıçanların adrenal bezlerinin ağırlıklarının vücut ağırlıklarına oranlarının gösterilmesi. \* $p<0,05$ : Kontrole göre, +++ $p<0,001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

### 4.3.3. Hipokampus hacim bulguları

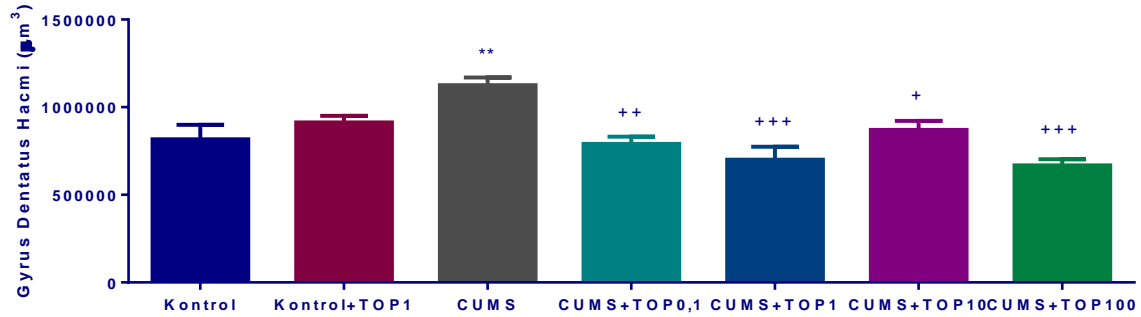
Sıçanların sol hipokampus' lerinde CA1-CA3 ve GD' de hacim ölçümleri gerçekleştirildi. Bunun sonuçlarına göre CA1-CA3 bölgesinde gerçekleştirilen hacim hesabına göre CUMS grubu kontrol grubuna göre hacminde artış gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Kontrol+TOP1, CUMS+TOP0,1, CUMS+TOP1 ( $p<0,05$ ), CUMS+TOP10 ( $p<0,001$ ) ve CUMS+TOP100 ( $p<0,05$ ) gruplarında CUMS grubuna göre azalma görülmüştür. Fakat bahsedilen gruplarda kontrol grubuna göre bir farklılık gözlenmemiştir ( $p$ : ns) (Şekil 4.23.).

GD bölgesinde; CUMS grubunda kontrol grubuna göre hacminde artış gözlenmiştir ( $p<0,01$ ). CUMS+TOP0,1 ( $p<0,01$ ), CUMS+TOP1 ( $p<0,001$ ),

CUMS+TOP10 ( $p<0,05$ ) ve CUMS+TOP100 ( $p<0,001$ ) gruplarında CUMS grubuna göre azalma görülmüştür. Fakat bahsedilen gruplarda kontrol grubuna göre bir farklılık gözlenmemiştir ( $p: ns$ ) (Şekil 4.24.).



**Şekil 4.23.** Tüm gruplarda sıçanların sol hipokampus' lerinde CA1-CA3 bölgelerinin hacimlerinin gösterilmesi. \*\*\* $p<0,001$ : Kontrole göre, + $p<0,05$ ; +++ $p<0,001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, TOP: Topiramet.

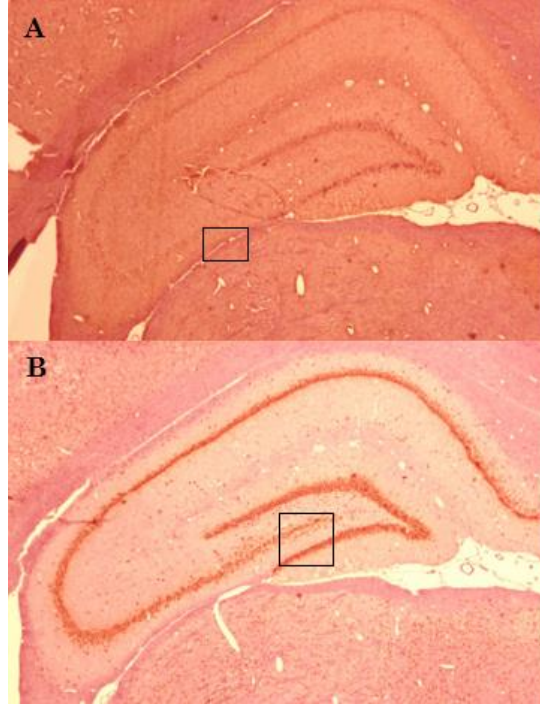


**Şekil 4.24.** Tüm gruplarda sıçanların sol hipokampus' lerinde GD bölgelerinin hacimlerinin gösterilmesi. \*\* $p<0,01$ : Kontrole göre, + $p<0,05$ ; ++ $p<0,01$ ; +++ $p<0,001$ : CUMS' a göre. CUMS: Chronic unpredictable mild stres, Top: Topiramet.

#### 4.3.4. İmmünohistokimyasal bulgular

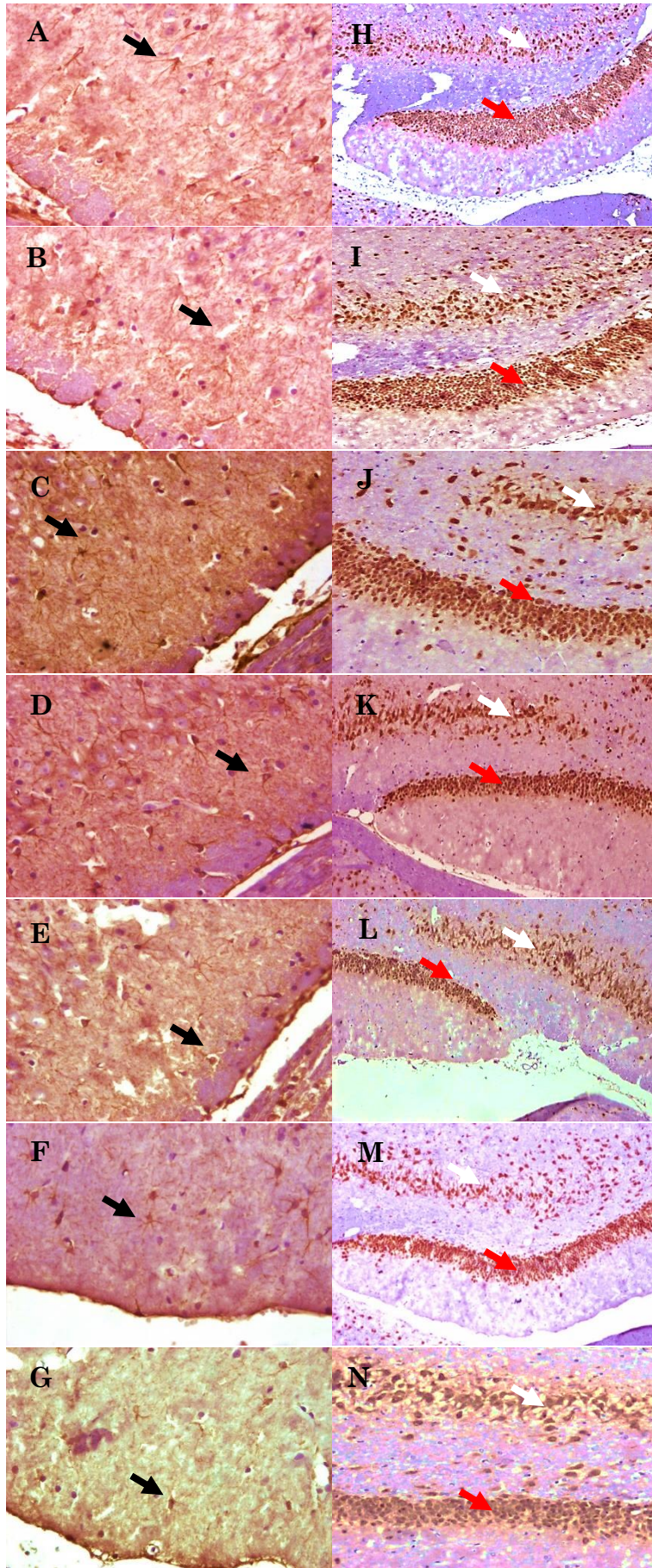
GFAP ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda CUMS, CUMS+TOP1, CUMS+TOP10 ve CUMS+TOP100 gruplarında kontrol grubuna göre azalma gözlenmiştir. NeuN ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda

CUMS grubunda piramidal hücre ve granüler hücre tabakasının genişlediği gözlenmiştir. CUMS+TOP (0,1, 1, 10 ve 100) gruplarında granüler hücre tabakasının CUMS grubuna göre incelendiği gözlenmiş ve piramidal hücrelerin hücre tabakası kalınlıklarının özellikle CUMS+TOP10 ve CUMS+TOP100 gruplarında CUMS ile benzer olduğu gözlenmektedir.



**Şekil 4.25.** Hipokampus kesitlerinin GFAP (A), NeUN (B) antikorları kullanılarak boyanan kesitlerinden alınan fotomikrograflar. (2,5x büyütme kullanılarak çekilmiştir).

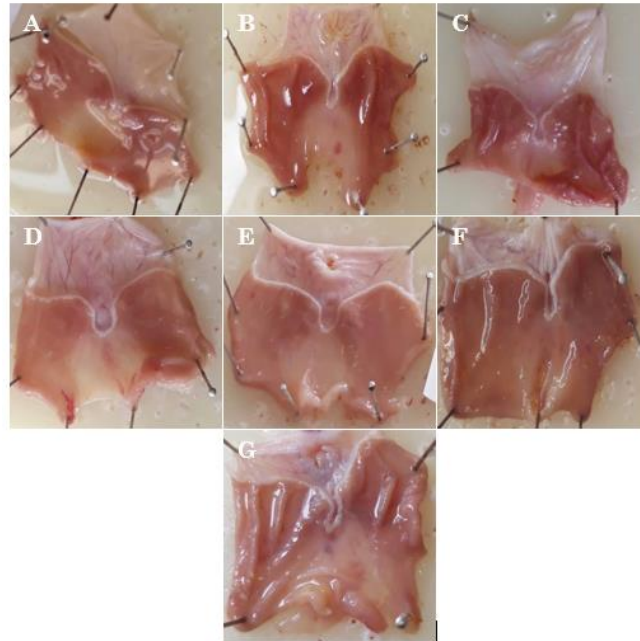




**Şekil 4.26.** Hipokampus'un GFAP (A-G) ve NeUN (H-N) antikorları kullanılarak boyanmış kesitlerinin büyük (40x) büyütme görüntüleri. Siyah ok: glia hücrelerini, beyaz ok: piramidal hücre tabakasını ve kırmızı ok: granüler hücre tabakasını göstermektedir. (A-H: Kontrol, B-I: Kontrol+TOP1, C-J: CUMS, D-K: CUMS+TOP0,1, E-L: CUMS+TOP1, F-M: CUMS+TOP10, G-N:CUMS+TOP100). CUMS: Chronic unpredictable mild stress, TOP: Topiramate.

#### **4.3.5. Topiramate ve kronik stresin mide üzerine etkileri**

Kırk beş günlük CUMS protokolü ve 21 gün devam eden TOP' un 0,1, 1, 10 ve 100 mg/kg' lık dozlarının gavaj yoluyla uygulanmasının ardından kronik stresin ve TOP' un farklı dozlarının mide üzerine etkileri incelendiğinde peteşi ve ülser indeksi açısından mide üzerine herhangi bir olumsuz etkisi gözlenmemiştir (Şekil 4.27.).



**Şekil 4.27.** CUMS ve TOP 0,1, 1, 10 ve 100 mg/kg' lık dozlarının mide üzerine etkilerinin morfolojik olarak gösterilmesi. A) Kontrol, B) Kontrol+TOP1, C) CUMS D) CUMS+TOP0,1 E) CUMS+TOP1 F) CUMS+TOP10 G) CUMS+TOP100. CUMS: Chronic unpredictable mild stress, TOP: Topiramate.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TOP' un düşük (0,1 ve 1 mg/kg) ve yüksek (10 ve 100 mg/kg) dozlarının CUMS protokolüne bağlı olarak geliştirilen depresyon modelinde anhedoni, öğrenme-hafıza, anksiyete, lokomotor aktivite ve motor koordinasyon olmak üzere davranış testlerinde; kortikosteron, glutamat, ACh ve BDNF olmak üzere nörobiyolojik faktörler ve en sonunda hipokampus üzerine olan morfolojik etkilerini araştırdık.

Stres protokolünün hemen ardından anhedoni davranışını değerlendirmek üzere kontrol ve CUMS grubunun sükroz tercih testini gerçekleştirdik. Bu testin sonuçlarına göre; kontrol ve CUMS grubunun sükroz solüsyonunu tercih etme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak bir fark görülmedi (Şekil 4.1.). Bu model dünyadaki diğer araştırmacılar tarafından çalışılmaya başlandığında, hedonik süreçle ilgili olarak sükroz tüketiminin azalmasıyla uyumlu ve uyumsuz sonuçlar kaydedilmiştir. Sükroz tüketimindeki azalmanın, kronik strese maruz kalma ile eşzamanlı olarak gıda tüketimi ve vücut ağırlığının azalmasının bir yansıması olarak düşünülebileceği ileri sürülmüştür (Matthews, Forbes, & Reid, 1995). Strekalova ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada sıçanların sükroz tercihlerinin %65' in altında olması anhedoni davranışının göstergesi olarak kabul edilmiştir (Strekalova vd., 2004). Bu koşulun kabul edilmesindeki çıkış noktası, genel olarak sükroz tüketiminin strese bağlı olarak değişiminin çalışıldığı farklı çalışma gruplarının verilerinde, kontrol gruplarının sükroz tercih yüzdelerinin ağırlıklı olarak %65' in üstünde çıkmasıdır. Bizim sükroz tercih testi sonuçlarımıza göre kontrol ve CUMS grubu arasında Tablo 4.1.' de gösterildiği gibi kontrol grubunda sıçanlar %1' lik sükroz solüsyonunu %67,06 oranında tercih ederken, stres grubundaki sıçanlar %62,23 oranında tercih etmişlerdir.

Aktivitemetre ile değerlendirilen lokomotor aktivite testinde sıçanların stereotipik, vertikal, horizontal, ambulatuvar ve total hareketleri değerlendirilmiştir. Buna göre, CUMS ve TOP' un düşük ve yüksek dozlarındaki uygulamalarının sıçanların stereotipik hareketleri üzerine bir fark görülmemiştir (Şekil 4.2.). Stereotipinin gelişmemesi bulgularımız açısından

kıymetlidir. Uygulamış olduğumuz CUMS protokolü ve TOP uygulamalarının dopamierjik sistem üzerinden etki göstermedikleri düşünülebilir. Sıçanların arama ve merakla ilgili göstergesi olan vertikal hareketlerinde ise gruplar içinde verilerin standart sapmalarının da yüksek olmasından dolayı gruplar arasında fark görülmemiştir. Buna karşın özellikle CUMS' un ardından uygulanmış olan TOP' un 10 ve 100 mg/kg' lık dozlarında vertikal hareket eğilimleri geniş dağılım göstermesi bakımından farklılık göstermiştir (Şekil 4.3.). Ancak istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır. Horizontal hareket bulguları değerlendirildiğinde CUMS ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 0,1 mg/kg' lık dozu horizontal hareket sayısını kontrol grubuna göre artırmıştır. Bu durum keşfetme davranışını artırdığının göstergesidir. CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg' lık dozunun CUMS grubuna göre ise keşfetme davranışını azalttığı görülmüştür (Şekil 4.4.). Gezinme davranışının göstergesi olan ambulatuvar hareket sonuçlarına baktığımızda horizontal hareket ile paralel olmakla birlikte TOP 1 mg/kg' lık dozu CUMS uygulanmaksızın tek başına uygulandığında ambulatuvar hareket sayısında kronik stres grubuna göre azalma meydana gelmiştir. Fakat kontrol grubundan farklı değildir (Şekil 4.5.). Sonuç olarak, TOP 1 mg/kg' lık dozu tek başına gezinme, arama, merak ve keşif davranışlarını etkilememektedir. CUMS ile ise tüm bu davranışlarda artma görülmektedir. CUMS+TOP 0.1 mg/kg ile ise bu davranışlar daha fazla artmıştır. CUMS' un ambulatuvar, horizontal ve total harekette lokomotor aktiviteyi artıran sonucunu TOP' un 10 mg/kg' lık dozu kontrole geri çevirmiştir. Ambulatuvar ve horizontal harekette TOP 1 mg/kg' da aynı şekilde etkiyi tersine çevirmiştir. Sıçanların total hareketleri değerlendirildiğinde ise CUMS ve TOP' un düşük dozlarının CUMS' un ardından uygulandığı gruplarda total hareketleri kontrol grubuna göre artmıştır. CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg' lık dozu ise CUMS grubuna göre bu davranışları azaltmış ve kontrol grubu düzeyine getirmiştir. (Şekil 4.6.). Katz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik strese maruz kalan sıçanlarda, lokomotor aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Katz 1982). Benzer şekilde, kronik stres uygulanan sıçanlarda total, vertikal ve horizontal hareket sayısının stres grubunda kontrol grubuna göre azaldığı bildirilmiştir (Hu vd., 2017). Sıçanların total hareketlerinin stres ve

kontrol grubunda değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır (Abelaira vd., 2013; Sahin vd., 2015). Ayrıca bizim bulgumuza benzer şekilde kronik stresin lokomotor aktiviteyi artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (Harris, Zhou, Youngblood, Smagin, & Ryan, 1997). TOP' un lokomotor aktivitede total, vertikal ve horizontal hareketleri (Barker-Haliski, Vanegas, Mau, Underwood, & White, 2016) değiştirmediğine dair çalışmalar olduğu gibi TOP' un 20 ve 30 mg/kg' lık dozlarında lokomotor aktiviteyi azalttığına dair çalışmalar da vardır (Molina-Hernandez, Tellez-Alcantara, Olivera-Lopez, & Jaramillo, 2014). Bizim alışmamızda da TOP' un dūřuk dozlarında olmasa bile 10 mg/kg dozunda total hareketi CUMS grubuna göre azattığı grlmūřtur. CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg dozu ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 1 ve 100 mg/kg dozları tüm lokomotor aktivite hareketlerinde kontrol grubundan farklı değildir.

Motor koordinasyonun değerlendirildiği rotarod testinin sonuçlarına göre CUMS ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 ve 100 mg/kg' lık dozlarda dūřme gecikmeleri kontrol grubuna göre ileri düzeyde artmıştır. TOP 0,1 mg/kg dozu ise CUMS grubuna göre dūřme gecikmesini dūřrmūřtur, fakat kontrol grubu ile motor koordinasyon performansı açısından fark görülmemektedir (şekil 4.7.). Yapılan bir araştırmada kronik stresin özellikle 4. haftadan itibaren rotarod testinde rotarod performansını azalttığı grlmūřtur. Aynı çalışmada eř zamanlı olarak bakılan lokomotor aktivite testi ile karşılaştırıldığında stres grubunda total hareketin 1. haftanın sonunda dūřtę sonraki haftalarda kontrol grubu gibi performans sergiledikleri rapor edilmiş ve stres grubunun bir antidepresan ajan olan tradazon ile tedavi edildiğinde rotarod performansının düzeldiği gösterilmiştir (Mizoguchi, Yuzurihara, Ishige, Sasaki, & Tabira, 2002). Bizim bulgularımıza göre ise tam aksi söz konusudur. Kronik stres, sıçanların rotarod performansını artırmıştır ve TOP' un yüksek dozları da yine stres durumundaki bu performansı bozmamıştır.

Sıçanların anksiyetelerinin değerlendirildiği yükseltilmiş artı labirent testi sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (şekil 4.8.). Hem CUMS hem de TOP' un dūřuk ve yüksek dozlarının anksiyeteye yol amadığı görülmektedir. Bizim bulgularımıza benzer şekilde kronik stresin

anksiyete üzerine bir etkiye sahip olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (Critchley, Njung'e, & Handley, 1992; Handley & McBlane, 1993) tam aksine kronik stresin anksiyeteyi artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (Jacinto, Mata, Novais, Marques, & Sousa, 2017; (Hu vd., 2017). Hatta kronik stresle indüklenen anksiyete modelinde; beyindeki habenula bölgesinin stresli ve rahatsız edici olaylar ile aktive edildiği durumda keşif hareketinin inhibisyona uğradığı gösterilmiştir (Jacinto vd., 2017). Verilerin dağılımı incelendiğinde ise TOP' un yüksek dozlarının açık kolda geçirilen sürelerinin daha yüksek eğilimde oldukları görülmektedir. Dozun düşmesiyle birlikte verilerin dağılımı değişmiştir. CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg dozunun ise karanlık kolda kalma eğilimi diğer gruplara göre daha ağır basmaktadır (Şekil 4.8.) Bir araştırmada TOP'un 10 mg/kg dozunun akut uygulamasında anksiyolitik etki görülmezken, 40 mg/kg dozunda anksiyolitik etki görülmüştür (Junqueira-Ayres vd., 2017). Yine başka araştırmalarda; TOP' un 20 ve 40 mg/kg'lık dozlarının akut i.p. uygulanması anksiyete benzeri davranışları azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda TOP' un 20 mg/kg'lık dozunun etanol kesilmesi ile indüklenen anksiyetede etkili olduğu da gösterilmiştir (Cagetti, Baicy, & Olsen, 2004). Bu sonuçlara göre TOP' un anksiyolitik etkisi; GABAerjik transmisyonun potansiyasyonunu gerçekleştirilmesi ve eksitator yolaktaki AMPA resptörlerinin inhibisyonuna yol açması ile açıklanmaktadır (Perucca, 1997). Yine TOP' un insanlarda GABAerjik transmisyonun artırılmasıyla ve eksitator glutamaterjik transmisyonun azaltılması yoluyla sedatif, ajitasyonu önleyen ve anksiyolitik etkilerine katkı sağladığı düşünülmektedir (Gibbs, Sombati, DeLorenzo, & Coulter, 2000; Kuzniecky vd., 1998). Buna rağmen TOP' un jeneralize ve panik anksiyete bozukluğunun tedavisi için kullanıldığına dair klinik araştırmalar yoktur (Junqueira-Ayres vd., 2017). Bizim çalışmamızda ise CUMS' un ardından uygulanan TOP' un yüksek dozlarının açık kolda geçirilen zamanı TOP' un düşük dozlarına göre artırdığı söylenebilir (Şekil 4.8.). Ancak genel bir değerlendirme yapacak olursak CUMS ve TOP un tek ve kombinasyonlarının anksiyete üzerine istatistiksel olarak etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Depresyonun değerlendirildiği zorlu yüzdürme testinin sonuçlarına göre sıçanların immobil kaldığı süreler karşılaştırıldığında CUMS ve CUMS' un

ardından uygulanan TOP 0,1 mg/kg dozunun uygulandığı grubun immobil kaldıkları süre kontrol grubuna göre artmıştır. Burada CUMS grubunda depresyon davranışının ortaya çıktığı görülmektedir ve TOP 0,1 dozu bu davranışı düzeltmemiştir. Kronik strese maruziyetin depresyona yol açtığı ve bu depresyon modelinin dünyadaki pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmekte ve kullanılmakta olduğu bilinmektedir. (Hill vd., 2012; Strekalova vd., 2004; Willner, 1997; Willner vd., 1987). CUMS' un ardından uygulanan TOP 1 mg/kg ve tek başına uygulanan TOP 1 mg/kg' lık dozları kontrol grubundan farklı değil iken aynı zamanda CUMS ile ortaya çıkan depresyonu geri çevirmiştir. TOP' un yüksek dozlarının da CUMS ile ortaya çıkan depresyonu geri çevirdikleri görülmüştür. Burada TOP' un 10 ve 100 mg/kg' lık dozlarının antidepresan etkiye sahip oldukları söylenebilir (Şekil 4.9.). TOP' un gerek insan gerek de hayvan araştırmalarında antidepresan etkiler gösterdiğine dair pek çok çalışma da vardır. Örneğin MDB ve tedaviye dirençli depresyon tanısı almış hastalarda SSRI kullanımıyla birlikte randomize ve plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, TOP' un 100 ve 200 mg/kg' lık dozlarının 8 haftalık uygulanmasının ardından ortaya çıkan sonuçları, TOP' un SSRI' ların etkisini potansiyelize ettiğini göstermiştir. Aynı çalışmada insomnia, ajitasyon, anksiyete gibi majör depresyonun bazı semptomlarının üzerinde etkili olduğu da gösterilmiştir (Mowla & Kardeh, 2011). Yine deney hayvanlarıyla yapılan pek çok çalışmada TOP' un 15, 20, 30 mg/kg' lık dozlarının antidepresan etkiyi ortaya çıkardığı görülmüştür (Molina-Hernandez vd., 2014; Nowakowska vd., 2009). TOP' un antidepresan etkisi için, GABA ve glutamat mekanizmalarına ek olarak, sıçan hipokampus' lerinde nöropeptid Y' nin konsantrasyonunu artırdığı da gösterilmiştir (Husum, Van Kammen, Termeer, Bolwig, & Mathe, 2003).

Uzaysal öğrenme ve hafızanın değerlendirildiği Morris' in su tankı testinde öğrenmeyi değerlendirmek için bizim protokolümüze göre 5 gün boyunca platforma ulaşmak için geçen süreler karşılaştırıldığında TOP' un özellikle 100 mg/kg dozu öğrenmeyi kontrol grubuna göre bozmuştur. CUMS grubu ilk gün kontrol grubuna göre platformu daha geç bulmuş olsa da sonraki günlerde CUMS ve TOP' un diğer dozlarında öğrenme de bir bozukluk görülmemiştir (Şekil 4.10.). Yine öğrenmeyi değerlendirmek için sıçanların 5 gün boyunca platforma olan

uzaklıkları değerlendirildiğinde; CUMS' un ardından uygulanan TOP 100 mg/kg uygulanan grubun tüm günlerde kontrole göre platforma uzak kaldığı görülmüştür. CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg' lık dozunun ise öğrenmeyi özellikle ilk günlerden itibaren iyileştirdiği görülmüştür. TOP' un diğer dozlarında platforma olan uzaklıklar ise kontrolden farklı değildir (Şekil 4.11.).

Altıncı günde platform kadranında geçirilen süre açısından hafızaları değerlendirildiğinde CUMS grubu CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg ve CUMS ile birlikte uygulanan TOP' un düşük dozlarında 6. günde platform kadranında geçirilen süreler kontrole göre daha fazladır. TOP 100 mg/kg kontrolden farklı olmasa bile CUMS grubuna göre daha az zaman geçirmiştir (Şekil 4.12.). Yine hafızayı değerlendirmek için sıçanların 6. günde platforma olan uzaklıkları değerlendirildiğinde CUMS' un ardından uygulanan TOP 100 mg/kg' lık dozunun kontrol ve CUMS grubuna göre hafızayı bozduğu, CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg' lık dozunun ise kontrolden daha anlamlı şekilde hafızayı güçlendirdiği görülmüştür (Şekil 4.13.).

Kronik hafif stres modeli sadece depresyon benzeri davranışlara yol açtığı gösterilmek ile birlikte aynı zamanda Morris su tankı ve nesne tanıma testi gibi pek çok öğrenme ve hafıza süreçlerinin değerlendirildiği testlerde bozulmuş bilişsel fonksiyonların araştırılmasına da olanak sağlar. Bunun yanında, kronik stresle indüklenen bilişsel disfonksiyon ve buna yönelik tedavilerin geliştirilmesinde model olarak kullanılmaktadır (Hu vd., 2017; Loprinzi & Frith, 2019). Bizim uyguladığımız CUMS modeline göre CUMS grubu kontrol grubuna göre özellikle platform kadranında geçirilen süreler açısından karşılaştırıldığında hafızayı iyileştirmektedir. Platforma olan uzaklıkları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre bir fark görülmemektedir. Öğrenmeleri değerlendirildiğinde de CUMS ve kontrol grupları arasında fark yoktur. TOP' un öğrenme ve hafıza üzerindeki etkileri literatür ile karşılaştırıldığında; deney hayvanlarında yapılan çalışmalara göre bilişsel fonksiyonlar üzerinde doz bağımlı olarak etki göstermiştir. Buna göre TOP sıçanlarda yeni nesne tanıma testinde düşük dozlarda (0,01 ve 0,1 mg/kg) hafızayı iyileştirmiş, yüksek dozlarda (10 ve 100 mg/kg) ise hafızayı kötüleştirmiştir (Martins de Lima vd., 2007).



Başka bir çalışmada ise TOP 30 mg/kg'lık dozunun Morris su tankı testinde uzun süreli hafızayı artırdığı rapor edilmiştir (Hoover vd., 2004). Bizim test sonuçlarımıza göre de TOP 1 mg/kg dozunda hem öğrenmeyi, hem de hafızayı iyileştirmiş, stres varlığında ise özellikle 100 mg/kg dozunda öğrenme ve hafızayı kötüleştirmiştir. TOP kullanımı ile ilgili olarak, deney hayvanlarında yapılmış olan araştırmalar ile klinik bulgular arasında farklar olduğu gözükmemektedir. Klinik kullanımında, TOP yüksek antiepileptik etkiye sahip olmasına rağmen bilişsel advers etkiler gösterebilmektedir. Bu advers etkilerin çoğunluğu kelime bulma hafızası ile ilişkilidir (Brandt, Lahr, & May, 2015). Bilişsel advers etkiler, tedavinin kesilmesi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu yüzden geniş antiepileptik etkinliği nedeniyle fokal ve jeneralize epilepsilerde ve özellikle Lennox-Gastaut sendromu ve zihinsel engeli olan hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir (Sachdeo vd., 1999). TOP'un kelime bulma hafızasını bozmasının yanında dikkat eksikliği, hafızada kötüleşme, konuşma akıcılığında bozulma gibi pek çok klinik advers etki ile karşılaşıldığı görülmektedir (Brandt vd., 2015). Bu sonuçlar TOP'un deney hayvanlarında yapılan nöroprotektif etkileri ve özellikle hipokampus'te piramidal ve granüler hücreler üzerinde olumlu yapılanmalara yol açtığına dair bulgular ile (Motaghinejad vd., 2017) çelişmektedir. Ancak TOP'un antiepileptik amaçla kullanılan dozunun bizim dozlarımıza göre yüksek olduğu gerçeğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Sıçanların stres protokolü ve ilaç tedavilerinin ardından saat 10:00-12:00 arasında intrakardiyak kanları alınarak değerlendirilen serum kortikosteron seviyeleri arasında CUMS'un ardından uygulanan TOP 100 mg/kg dozunda kontrole göre bir azalma olmuştur (Şekil 4.14). Stres-kortikosteron arasındaki ilişki; strese maruziyet, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive ederek hipotalamustan kortikotropin salınım faktörünün (CRF) sekresyonunu artırır. CRF ise ön hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırır. ACTH da adrenal bezden glukokortikoid (GC) salınımını artırır. Böylece kanda ve serebrospinal sıvılarda GC miktarı artar (de Kloet vd., 2005). Fakat bizim sonuçlarımızda kortikosteron seviyeleri stres ve kontrol grubunda değişmemiştir. Stres düzeylerinin kronik stresin stresörleri ve uygulama süresine göre kortikosteron seviyesi üzerine farklı sonuçları olduğu

görülmektedir. Hangi tür stres olduğu ve ne sıklıkta uygulandığı da önemlidir (Lopez-Lopez vd., 2016). Sıçanlarda kronik strese bağlı olarak günlere göre değişen kortikosteron seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada kronik stresin 20, 40 ve 60. günlerinde ölçülen kortikosteron seviyeleri kontrol grubuna göre artmıştır (Lopez-Lopez vd., 2016). Yine sıçanlarda 5 hafta boyunca uygulanan stresin ardından kortikosteron seviyeleri bakıldığında; stres grubunda kontrol grubuna göre kortikosteron seviyelerinin arttığı görülmüştür (Wang vd., 2015) Farelerle yapılan başka bir çalışmada 8 hafta boyunca uygulanan kronik stresin ardından kortikosteron seviyelerine bakıldığında kontrol grubu ile stres grubu arasında bir fark görülmemiştir (H. Li vd., 2019). Çalışmamızda TOP' un kortikosteron seviyeleri üzerindeki etkisi ise kontrol ve CUMS grubuna göre 0,1, 1 ve 10 mg/kg dozlarında değişmezken, 100 mg/kg dozunda kortikosteron seviyesinin azalmış olduğu görüldü. TOP' un vücut ağırlığı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 10 ve 40 mg/kg dozlarının 80 gün uygulanmasının ardından 40 mg/kg dozun bu süre sonunda kortikosteron seviyesini kontrol grubuna göre azalttığı gösterilmiştir (York, Singer, Thomas, & Bray, 2000). Bu açıdan değerlendirildiğinde bizim bulgularımıza yakın bir sonuç gözlemlendiği söylenebilir. Yukarıda bahsi geçen çalışmada TOP' un kortikosteron seviyesi üzerinde meydana getirdiği etki ile alakalı olarak; HPA eksenine ait olan birkaç komponentden biri olan hipotalamik CRH seviyesi gen ifadesi olarak mRNA düzeyinde incelendiğinde, hipotalamik CRH, mRNA ve serum kortikosteronundaki azalmanın nedeni olarak, TOP' un HPA eksenini downregüle etmesi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, tip II glukokortikoid reseptörü için mRNA seviyesinin, TOP ile tedavi edilen sıçanların hem hipokampus' ünde hem de hipotalamusunda azaldığı görülmüştür. Böylece TOP' un HPA ekseninde doğrudan etkisi olduğu düşünülebilir (York vd., 2000). Ancak bu çalışmada belki de steroid reseptör ekspresyonunu (CREB) ölçebilseydik sonuçlarımız daha farklı olabilirdi.

BDNF seviyeleri değerlendirildiğinde, CUMS grubunda kontrol ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 1 mg/kg' lık grubuna göre yüksek çıkmıştır (Şekil 4.15.). Tüm hipokampus içinde, kronik stres BDNF, mRNA ekspresyonunu azaltırken (Q. Q. Mao, Ip, Ko, Tsai, & Che, 2009) hipokampusün alt bölgelerine

bakıldığında, CA1' de azaldığı CA3 ve GD' de değişmediği (Elizalde vd., 2010) ya da CA3 ve GD bölgelerinde arttığını gösteren çalışmalar vardır (Bergstrom et al., 2008). Bu farklılıklar, mRNA seviyeleri oldukça dinamik olduğundan BDNF ekspresyonunu incelemek için kronik stres sonrası seçilen zamandan kaynaklanıyor olabilir (Nibuya, Takahashi, Russell, & Duman, 1999). Yapılan başka bir çalışmada, TOP' un BDNF üzerindeki etkisi; metilfenidat ile indüklenen bir nörotoksisite çalışmasında, metilfenidat ile verilen TOP' un 10, 30, 50, 70 ve 100 mg/kg dozları doz bağımlı olarak hipokampus' teki BDNF ekspresyonlarını artırmıştır (Motaghinejad vd., 2017). Bizim çalışmamızdaki CUMS grubundaki BDNF artışının adaptasyon sürecinden de kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Sıçanların hipokampus' lerindeki glutamat seviyelerine baktığımızda da; CUMS ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg' lık dozunda glutamat seviyeleri artarken, stresle birlikte uygulanan TOP 0,1, 1 ve 100 mg/kg' lık dozlarında glutamat seviyeleri CUMS grubundan düşük iken kontrol grubundan farklı değildir (Şekil 4.16.) Kronik stresin, glutamatın veziküler ve sinaptik seviyelerine dair araştırmalar, hipokampus' te glial glutamat transporter-2 ve veziküler glutamat transporter-1' in ekspresyonlarını arttığını göstermektedir (Raudensky & Yamamoto, 2007). Hipokampus' te kronik stresin, glutamatın sinaptik klirensinde azalma ve glutamat salınımında artma yoluyla glutamat sinyal mekanizmalarını açık bir şekilde etkilediği görülmüştür (Hill vd., 2012). TOP ise beyinde eksitatör bir aminoasit olan glutamat salınımını AMPA/kainat reseptörlerini antagonize ederek inhibe etmek suretiyle glutamat salınımını azaltmaktadır (Mowla & Kardeh, 2011). Glutamat seviyeleri açısından bizim bulgularımızla hem CUMS hem de TOP' un etkileri paralel görünmektedir. Burada da özellikle CUMS grubundaki glutamat artışı adaptasyondan kaynaklanıyor olabilir.

ACh seviyelerine bakıldığında ise gruplar arasında normal dağılım ve istatistiksel olarak bir fark görülmesi de CUMS, CUMS olmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg' lık dozu ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg' lık dozunda diğer gruplara göre ACh seviyelerinde artma eğilimi olduğu görülmektedir (Şekil 4.17.). Kronik strese maruz kalınması durumunda,

hipokampus' te kolinesteraz ekspresyonunda artma rapor edilmişken (Dang vd., 2009); korteks, hipotalamus ve striatumda kolinesteraz aktivitesinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (Das vd., 2005). Başka bir çalışmada kronik stres modelinde ise hipokampus ve kortekste muskarinik kolinerjik reseptörlerde azalma kaydedilmiştir (Zhang vd., 2007).

Sıçanların vücut ağırlıkları, stres protokolü başlamadan hemen önce ve sonrasında her hafta başında tartıldı ve kaydedildi. Gruplar arasındaki vücut ağırlığı değişimi 1. hafta ve 10. haftada ölçülen ağırlıklar arasındaki artışı % olarak ifade edildi. Vücut ağırlığı bulgularında CUMS grubunda stresörler arasında yemek ve su kısıtlaması olmamasına rağmen vücut ağırlığının son haftada kontrole göre düştüğü görülmektedir. Bununla birlikte CUMS' un ardından uygulanan TOP 0,1, 1 ve 100 mg/kg' lık dozlarında da vücut ağırlığı artışı kontrol grubuna göre düşmüştür. Burada karşılaşılan beklenmedik durum ise CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg' lık dozunda stres grubuna göre vücut ağırlığında artış gözükmemektedir. Fakat kontrol grubuna göre bir fark gözükmemektedir. Benzer şekilde CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg' lık dozunda vücut ağırlığında artış görülmemiş olup kontrolden farklı değildir (Şekil 4.18.). Kronik stresin vücut ağırlığına olan etkisinin sonuçlarına dair bulgular farklılık göstermektedir. Bazı araştırmalarda kronik stres vücut ağırlığı üzerine etki göstermezken (Liu vd., 2014; Willner, Moreau, Nielsen, Papp, & Sluzewska, 1996) bazı araştırmalarda azalttığı görülmüştür (H. Li vd., 2019; Wang vd., 2015). Bu farklılığa bireysel faktörler, deney koşulları ve stres süresi ve stresörlerin çeşitliliği gibi pek çok faktörün sebep olabileceği düşünülmektedir (Pothion, Bizot, Trovero, & Belzung, 2004). TOP' un vücut ağırlığına olan etkisi ise vücut ağırlığını azaltması yönünde olup bizim bulgularımızla tutarlılık göstermektedir. TOP' un klinik kullanımları arasında özellikle obezite ve/veya aşırı yeme bozukluklarının tedavisini gösterebiliriz. TOP ile fentermin kombinasyonu 2012 yılında FDA tarafından kilo-kaybettirici ajan olarak onay almıştır (Woloshin & Schwartz, 2014). TOP' un sıçanlarda vücut ağırlığı üzerine etkisinin çalışıldığı bir araştırmada TOP 10 mg/kg' ın 80. günde yapılan ölçümlerde vücut ağırlığı üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmişken, 100 mg/kg dozun vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (York vd., 2000). Bizim

çalışmamızla bu sonuçlar tutarlı olup, buna ek olarak çalışmamızda TOP' un düşük dozlarının da kilo kaybedilmesinde etkili olduğu görülmektedir.

Sıçanların beyin ağırlıkları, adrenal ağırlıkları ve adrenal ağırlık/beyin ağırlıkları arasında gruplar arasında bir fark görülmezken (Şekil 4.19., 4.20. ve 4.21.), adrenal/vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında CUMS' un ardından uygulanan TOP 1 mg/kg' lık dozunda kontrole göre azalırken TOP 10 mg/kg' lık dozunda artmıştır ve TOP 10 mg/kg CUMS grubuna göre de artış göstermiştir (Şekil 4.22.). Adrenal bezin ağırlığı HPA ekseninin aktivasyonunun parametresi olarak indirekt olarak değerlendirilebilir. Adrenal bezin ağırlığı genellikle kronik strese maruz kalındığı durumlarda glukokortikoid hormonların salınımının sonucu olarak, adrenal bezin psikolojik ve fizyolojik strese cevabının göstergesi olarak artmaktadır (Rezin vd., 2010). Rezin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada adrenal ağırlık stres grubunda kontrol grubuna göre artmıştır. Vücut ağırlıkları da stres grubunda değişmemiştir (Rezin vd., 2010). Bizim çalışmamızda CUMS grubu ile kontrol arasında fark yoktur. Adrenal/vücut ağırlıklarında CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg dozunda adrenal ağırlıkta artış olduğu görülmektedir. CUMS' un ardından uygulanan TOP 1 mg/kg dozunda ise bu oran kontrol grubuna göre azalmaktadır.

Sıçanların sol hipokampus' lerinde CA1-CA3 ve GD' de hacim ölçümlerinin sonuçlarına göre CA1-CA3 bölgesinde CUMS grubunda hacmin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür, CUMS' un ardından uygulanan TOP' un tüm dozlarında CUMS grubuna göre hacimleri azalmışken kontrol grubundan farklı değildir (Şekil 4.23.). GD' de ise yine CUMS grubunda kontrol grubuna göre hacmin arttığı görülmüştür ve CUMS' un ardından uygulanan TOP' un tüm dozlarında CUMS grubuna göre hacimlerin azaldığı görülmüştür (Şekil 4.24.). Bizim bulgularımızın aksine kronik hafif strese maruziyetin hipokampus hacminde azalmaya neden olduğu pek çok araştırma da gösterilmektedir (Maller vd., 2018). Yine başka bir çalışmada da CUMS grubunun hipokampus CA1-CA3 ve GD alt bölgelerinde hacimlerinde azalmalar gösterilmiştir (Pinto vd., 2015). Bizim uyguladığımız kronik hafif stres modelinde CA1-CA3 ve GD hacimleri artmaktadır. Bunun sebebi uygulanan beklenmedik hafif stres protokollerindeki stresörlerin farklılığı ve uygulanan stresin süresi ve kullanılan sıçan türlerinin

farklı olmasının katkılarının olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca adaptasyona bağlı bir sonuç da olabilir. Bu nedenle daha ileri çalışmalar yapılması gerekir. Sonuçlarımıza benzer şekilde anhedoni, vücut ağırlığı ve kortikosteron düzeyleri gibi bulgularda da dünyanın çeşitli ülkelerindeki araştırmacıların bulgularında farklı sonuçlara yol açtığı görülmektedir (Lopez-Lopez vd., 2016); Pothion vd., 2004).

Sıçanlarda metilfenidat ile indüklenen nörotoksositeye TOP' un etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da; metilfenidat CA1 bölgesindeki piramidal hücreler ve GD' de granüler hücrelerin yoğunluğunda önemli ölçüde kayıplara yol açarken aynı zamanda bu hücrelerde büzülme ve vakuollerin oluştuğu gözlenmiştir. TOP 100 mg/kg' lık dozunun metilfenidat ile indüklenmiş olan nörodejenerasyonu önlediği ve hipokampus' teki nöronal yapılanmayı koruduğu gösterilmiştir (X. Mao vd., 2012; Raffa vd., 2010). Bizim sonuçlarımızda ise CUMS' un ardından uygulanan TOP' un düşük ve yüksek dozları CUMS grubuna göre CA1-CA3 ve GD' de hacimleri azaltmıştır fakat kontrol grubuna göre değiştirmemiştir (Şekil 4.23., 4.24.).

Çalışmamızda immünohistokimyasal boyamalarda CUMS grubunda piramidal hücrelerin tabakasının hacimsel olarak değişiklik gösterdiği ve granüler hücre tabakasının genişlediği gözlenmiştir. Glia hücre sayıları karşılaştırıldığında ise CUMS grubunda kontrol grubuna göre azaldığı görülmektedir. CUMS' un ardından uygulanan TOP gruplarında GD granüler hücre tabakasının CUMS grubuna göre incelendiği gözlenmiştir. Yapılan bir araştırmada uzaysal öğrenme için hipokampus' te granüler hücre sayısı artmaktadır. Piramidal hücre sayısının ise dolaylı olarak CA1-CA3 hipokampus bölgelerinde öğrenmeye katkı sağladığı düşünülmektedir (McNaughton, Barnes, Meltzer, & Sutherland, 1989). Hipokampus' ün CA bölgesindeki piramidal ve GD bölgesindeki granüler hücre tabakası ve glia hücreleri hakkında daha fazla yorum yapabilmek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kırk beş günlük kronik hafif stres ve yirmi bir gün boyunca gavaj yolu ile uygulanan TOP' un düşük ve yüksek dozlarının mide üzerine etkilerinin makroskobik olarak incelenmesinde de ne uyguladığımız stresin ne de TOP' un

mide üzerine herhangi bir negatif etkisinin olmadığı görülmüştür (Şekil 4.27.) Fonksiyonel dispepsi hastalığı, gastrointestinal sistem bozukluklarında yaygın görülen bir hastalıktır ve gastrik hipersensitivitenin gelişmesine stresin katkısının olduğu düşünülmektedir (Van Oudenhove vd., 2007). Deney hayvanlarında yapılan bir araştırmada da kronik stresin gastrik hipersensitiviteyi indüklediği görülmüştür (Jing vd., 2017). Bu bulguyu destekleyen başka bir araştırmada ise, strese maruz kalan farelerin yemek tüketimleri ve vücut ağırlıkları azalmıştır, bu azalmanın da gastrik hipersensitivite ile ilgisi olduğu düşünülmektedir (H. Li vd., 2019). Bizim makroskopik mide değerlendirmemizde midede bir patoloji ya da ülseratif bir alan görülmemesi, uyguladığımız stresin hafif stres olduğunu da destekler niteliktedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızı genel olarak değerlendirdiğimizde;

1-Uyguladığımız stres protokolünde kontrol ve CUMS gruplarında fark görülmemektedir. Anhedoni davranışı bizim uyguladığımız stres protokolünde meydana gelmemiştir.

2-Lokomotor aktiviteyi değerlendirdiğimizde; stereotipik ve vertikal hareketlerde gruplar arasında fark görülmezken, CUMS ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 0,1 ve 1 mg/kg dozunda total hareketlerde kontrol grubuna göre artma olduğu dolayısıyla keşfetme ve gezinme davranışlarını artırdığı söylenebilir. CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg dozu CUMS grubunda artan keşfetme ve gezinme davranışlarını normale döndürmüştür. CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg, CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında genel olarak bir bozulma ortaya çıkmadığı sonucuna varılmıştır.

3-Rotarod testinde motor koordinasyonları açısından değerlendirildiğinde; CUMS, CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 ve 100 mg/kg dozlarında motor koordinasyon ve dengelerinin oldukça iyi olduğu diğer gruplarda ise kontrolden farklı olmadığı görülmüştür.

4-Anksiyolitik etkileri değerlendirdiğimizde; uygulamış olduğumuz CUMS protokolü ve CUMS' un ardından uygulanan TOP' un düşük ve yüksek dozlarında ve CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg dozunda kontrol grubuna göre fark görülmemiştir. Fakat verilerin normal dağılıma sahip olmadıkları göz önünde bulundurulduğunda CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 ve 100 mg/kg dozlarının yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda geçirilen süreyi CUMS ve TOP' un diğer dozlarına göre artırmışlardır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5-Antidepresan etkileri değerlendirdiğimizde; CUMS ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 0,1 mg/kg dozunda depresyon benzeri davranış görülürken, CUMS' un ardından uygulanan 10 ve 100 mg/kg dozları CUMS' un ortaya çıkarmış olduğu etkiyi geriye çevirerek antidepresan benzeri etki göstermiştir.



Fakat CUMS ile birlikte ortaya çıkan depresyon benzeri etki aynı zamanda bu grupta hafızanın iyileşmesi ve hipokampus hacminde artışın meydana gelmesi, depresyonun nörojenez ve/veya nöroplastisite hipotezleri ile zıt düşmektedir. Burada depresyona yol açan daha farklı bir patolojiden söz edilebilir. Ya da adaptif bir durum söz konusudur.

6-Morris su tankı testinde öğrenmeyi değerlendirdiğimizde; CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg dozunun öğrenmeyi artırdığını, CUMS' un ardından uygulanan TOP 100 mg/kg dozunun ise öğrenmeyi bozduğunu söyleyebiliriz. Hafızayı değerlendirdiğimizde ise CUMS, CUMS' un ardından uygulanan TOP 0,1 ve 1 mg/kg dozlarının ve CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg dozunun ise özellikle hafızayı iyileştirdiğini CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg dozunun hafızayı bozmadığını ve TOP 100 mg/kg dozunun ise hafızayı bozduğunu söyleyebiliriz.

7-Kan serumlarında tayin edilen kortikosteron düzeylerini değerlendirdiğimizde; CUMS' un ardından uygulanan TOP 100 mg/kg dozunda ise azalma gözlenmiştir. Bu sonuç TOP 100 mg/kg dozunda ortaya çıkan antidepresan etkiyi desteklemiş ve bu etkide HPA eksenindeki düzenlemeden kaynaklanacağı düşünülebilir.

8-Vücut ağırlığını % artış olarak değerlendirdiğimizde; uygulamış olduğumuz CUMS protokolü vücut ağırlığını azaltmaktadır ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 0,1, 1 ve 100 mg/kg dozlarında yine vücut ağırlığını azaltmaktadır. CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg dozunu vücut ağırlığında bir değişikliğe yol açmamıştır. Bu sonucun ortaya çıkmasına yol açan TOP' un vücut ağırlığına olan etkilerinin doz bağımlı olarak farklılık göstermesinin altında yatan mekanizmaların araştırılması gerekmektedir.

9-CUMS grubunda BDNF ve glutamat seviyelerinin arttığını, ACh seviyesinde bir değişiklik yapmadığını, CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg dozunun ise yine glutamat seviyelerini artırdığı görülmüştür. ACh seviyelerini genel olarak değerlendirdiğimizde ise CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP 1 mg/kg, CUMS ve CUMS' un ardından uygulanan TOP 10 mg/kg dozlarında ACh seviyelerinde artma eğiliminin olduğu görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

10- Midede makroskopik olarak yapılan ülseratif lezyon ne CUMS ne de TOP gruplarında gözlenmemiş olup midede gastropatiye yol açmamışlardır. Bu durum uyguladığımız stresin hafif stres olduğunu da destekler niteliktedir.

11-Hipokampus'un CA1-CA3 ve GD bölgelerinde hücre hacimlerini değerlendirdiğimizde; hipokampus' un her iki bölgesinde de bizim uygulamış olduğumuz CUMS protokolünün hücre hacimlerini artırdığı görülmektedir. CUMS' un ardından ya da CUMS uygulanmaksızın uygulanan TOP' un 0,1, 1, 10 ve 100 mg/kg dozlarında hücre hacimlerinde kontrol grubuna göre bir değişikliğe yol açmamışken CUMS ile artmış olan hücre hacmi geriye çevrilmiştir.

CA1-CA3 ve GD' de CUMS ile birlikte artan hacim TOP kullanımını ile geri çevrilmiştir. TOP' un bu etkinin ortaya çıkmasına yol açan ilgili mekanizmalar ile alakalı daha kapsamlı morfometrik araştırmalar yapılması gerekmektedir. Buna atrofinin mi yoksa bozulmuş olan nörojenezin mi ya da daha farklı mekanizmaların mı yol açtığının araştırılması gerekmektedir. Aynı zamanda hipokampus' un CA1, CA3 ve GD bölgelerindeki farklı hücre tiplerini (piramidal, granüler ve glia) nasıl etkilediğiyle ilgili araştırmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abelaira, H. M., Reus, G. Z., Ribeiro, K. F., Steckert, A. V., Mina, F., Rosa, D. V., . . . Quevedo, J. (2013). Effects of lamotrigine on behavior, oxidative parameters and signaling cascades in rats exposed to the chronic mild stress model. *Neurosci Res*, *75*(4), 324-330. doi:10.1016/j.neures.2013.02.002
- Anderson, G. D. (1998). A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother*, *32*(5), 554-563. doi:10.1345/aph.17332
- Armagan, A., Kutluhan, S., Yilmaz, M., Yilmaz, N., Bulbul, M., Vural, H., . . . Naziroglu, M. (2008). Topiramate and vitamin e modulate antioxidant enzyme activities, nitric oxide and lipid peroxidation levels in pentylenetetrazol-induced nephrotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *103*(2), 166-170. doi:10.1111/j.1742-7843.2008.00271.x
- Arnone, D. (2005). Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry*, *4*(1), 5. doi:10.1186/1744-859x-4-5
- Aydemir, C., Yalcin, E. S., Aksaray, S., Kisa, C., Yildirim, S. G., Uzbay, T., & Goka, E. (2006). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *30*(7), 1256-1260. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.03.025
- Ayensu, W. K., Pucilowski, O., Mason, G. A., Overstreet, D. H., Rezvani, A. H., & Janowsky, D. S. (1995). Effects of chronic mild stress on serum complement activity, saccharin preference, and corticosterone levels in Flinders lines of rats. *Physiol Behav*, *57*(1), 165-169. doi:10.1016/0031-9384(94)00204-i
- Banasr, M., Chowdhury, G. M., Terwilliger, R., Newton, S. S., Duman, R. S., Behar, K. L., & Sanacora, G. (2010). Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry*, *15*(5), 501-511. doi:10.1038/mp.2008.106
- Barker-Haliski, M. L., Vanegas, F., Mau, M. J., Underwood, T. K., & White, H. S. (2016). Acute cognitive impact of antiepileptic drugs in naive rodents and corneal-kindled mice. *Epilepsia*, *57*(9), 1386-1397. doi:10.1111/epi.13476
- Bassani, T. B., Turnes, J. M., Moura, E. L. R., Bonato, J. M., Coppola-Segovia, V., Zanata, S. M., . . . Vital, M. (2017). Effects of curcumin on short-term spatial and recognition memory, adult neurogenesis and neuroinflammation in a streptozotocin-induced rat model of dementia of Alzheimer's type. *Behav Brain Res*, *335*, 41-54. doi:10.1016/j.bbr.2017.08.014
- Beghi, E. (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol*, *3*(10), 618-621. doi:10.1016/s1474-4422(04)00882-8
- Bergstrom, A., Jayatissa, M. N., Mork, A., & Wiborg, O. (2008). Stress sensitivity and resilience in the chronic mild stress rat model of depression; an in situ hybridization study. *Brain Res*, *1196*, 41-52. doi:10.1016/j.brainres.2007.12.025
- Bischofs, S., Zelenka, M., & Sommer, C. (2004). Evaluation of topiramate as an anti-hyperalgesic and neuroprotective agent in the peripheral nervous system. *J Peripher Nerv Syst*, *9*(2), 70-78. doi:10.1111/j.1085-9489.2004.009205.x
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, *72*(1), 3-12. doi:10.1111/pcn.12604
- Bowers, G., Cullinan, W. E., & Herman, J. P. (1998). Region-specific regulation of glutamic acid decarboxylase (GAD) mRNA expression in central stress circuits. *J Neurosci*, *18*(15), 5938-5947.
- Brandt, C., Lahr, D., & May, T. W. (2015). Cognitive adverse events of topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav*, *45*, 261-264. doi:10.1016/j.yebeh.2014.12.043
- Brown, E. S., Jeon-Slaughter, H., Lu, H., Jamadar, R., Issac, S., Shad, M., . . . Thomas, B. P. (2015). Hippocampal volume in healthy controls given 3-day stress doses of hydrocortisone. *Neuropsychopharmacology*, *40*(5), 1216-1221. doi:10.1038/npp.2014.307
- Cagetti, E., Baicy, K. J., & Olsen, R. W. (2004). Topiramate attenuates withdrawal signs after chronic intermittent ethanol in rats. *Neuroreport*, *15*(1), 207-210. doi:10.1097/00001756-200401190-00040

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., . . . Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, *3*(7), 619-627. doi:10.1016/s2215-0366(16)30065-7
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*(5631), 386-389. doi:10.1126/science.1083968
- Cheeta, S., Ruigt, G., van Proosdij, J., & Willner, P. (1997). Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biol Psychiatry*, *41*(4), 419-427. doi:10.1016/s0006-3223(96)00058-3
- Critchley, M. A., Njunge, K., & Handley, S. L. (1992). Actions and some interactions of 5-HT<sub>1A</sub> ligands in the elevated X-maze and effects of dorsal raphe lesions. *Psychopharmacology (Berl)*, *106*(4), 484-490. doi:10.1007/bf02244819
- Czeh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., & Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *64*, 293-310. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.04.004
- Czeh, B., Simon, M., Schmelting, B., Hiemke, C., & Fuchs, E. (2006). Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, *31*(8), 1616-1626. doi:10.1038/sj.npp.1300982
- D'Aquila, P. S., Brain, P., & Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol Behav*, *56*(5), 861-867. doi:10.1016/0031-9384(94)90316-6
- Daly, E. J., Singh, J. B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R. C., . . . Drevets, W. C. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *75*(2), 139-148. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
- Dang, H., Sun, L., Liu, X., Peng, B., Wang, Q., Jia, W., . . . Xiao, P. (2009). Preventive action of Kai Xin San aqueous extract on depressive-like symptoms and cognition deficit induced by chronic mild stress. *Exp Biol Med (Maywood)*, *234*(7), 785-793. doi:10.3181/0812-rm-354
- Das, A., Rai, D., Dikshit, M., Palit, G., & Nath, C. (2005). Nature of stress: differential effects on brain acetylcholinesterase activity and memory in rats. *Life Sci*, *77*(18), 2299-2311. doi:10.1016/j.lfs.2005.02.020
- Davis, L. L., Kabel, D., Patel, D., Choate, A. D., Foslien-Nash, C., Gurguis, G. N., . . . Petty, F. (1996). Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, *32*(4), 647-652.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, *6*(6), 463-475. doi:10.1038/nrn1683
- Demirci, S., Kutluhan, S., Naziroglu, M., Uguz, A. C., Yurekli, V. A., & Demirci, K. (2013). Effects of selenium and topiramate on cytosolic Ca<sup>2+</sup> influx and oxidative stress in neuronal PC12 cells. *Neurochem Res*, *38*(1), 90-97. doi:10.1007/s11064-012-0893-z
- DiazGranados, N., Ibrahim, L. A., Brutsche, N. E., Ameli, R., Henter, I. D., Luckenbaugh, D. A., . . . Zarate, C. A., Jr. (2010). Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, *71*(12), 1605-1611. doi:10.4088/JCP.09m05327blu
- Domorakova, I., Burda, J., Mechirova, E., & Ferikova, M. (2006). Mapping of rat hippocampal neurons with NeuN after ischemia/reperfusion and Ginkgo biloba extract (EGb 761) pretreatment. *Cell Mol Neurobiol*, *26*(7-8), 1193-1204. doi:10.1007/s10571-006-9080-6
- Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, *338*(6103), 68-72. doi:10.1126/science.1222939
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*, *22*(3), 238-249. doi:10.1038/nm.4050
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, *59*(12), 1116-1127. doi:10.1016/j.biopsych.2006.02.013

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*, *102*(1), 75-90. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.013
- Edmonds, H. L., Jr., Jiang, Y. D., Zhang, P. Y., & Shank, R. (2001). Topiramate as a neuroprotectant in a rat model of global ischemia-induced neurodegeneration. *Life Sci*, *69*(19), 2265-2277.
- Elizalde, N., Pastor, P. M., Garcia-Garcia, A. L., Serres, F., Venzala, E., Huarte, J., . . . Tordera, R. M. (2010). Regulation of markers of synaptic function in mouse models of depression: chronic mild stress and decreased expression of VGLUT1. *J Neurochem*, *114*(5), 1302-1314. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06854.x
- Elkashaf, A., Kahn, R., Yu, E., Iturriaga, E., Li, S. H., Anderson, A., . . . Johnson, B. A. (2012). Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addiction*, *107*(7), 1297-1306. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03771.x
- Fitzgerald, P. J. (2013). Gray colored glasses: is major depression partially a sensory perceptual disorder? *J Affect Disord*, *151*(2), 418-422. doi:10.1016/j.jad.2013.06.045
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, *81*(3), 484-503. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.027
- Fritz, N., Glogau, S., Hoffmann, J., Rademacher, M., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2005). Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, *6*(3), 373-381. doi:10.1016/j.yebeh.2005.01.002
- Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*, *52*, 24-37. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.012
- Gardell, L. R., Vanover, K. E., Pounds, L., Johnson, R. W., Barido, R., Anderson, G. T., . . . Bonhaus, D. W. (2007). ACP-103, a 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonist, improves the antipsychotic efficacy and side-effect profile of haloperidol and risperidone in experimental models. *J Pharmacol Exp Ther*, *322*(2), 862-870. doi:10.1124/jpet.107.121715
- Gibbs, J. W., 3rd, Sombati, S., DeLorenzo, R. J., & Coulter, D. A. (2000). Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, *41 Suppl 1*, S10-16.
- Gundersen, H. J., & Jensen, E. B. (1987). The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc*, *147*(Pt 3), 229-263.
- Handley, S. L., & McBlane, J. W. (1993). An assessment of the elevated X-maze for studying anxiety and anxiety-modulating drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods*, *29*(3), 129-138.
- Harris, R. B., Zhou, J., Youngblood, B. D., Smagin, G. N., & Ryan, D. H. (1997). Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress. *Physiol Behav*, *63*(1), 91-100. doi:10.1016/s0031-9384(97)00425-3
- He, H. L., Zhang, M., Gu, C. Z., Xue, R. R., Liu, H. X., Gao, C. F., & Duan, H. F. (2019). Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Improving the Cognitive Function in Major and Minor Depression. *J Nerv Ment Dis*, *207*(4), 232-238. doi:10.1097/nmd.0000000000000954
- Henter, I. D., de Sousa, R. T., & Zarate, C. A., Jr. (2018). Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry*, *26*(6), 307-319. doi:10.1097/hrp.0000000000000183
- Herman, J. P., Renda, A., & Bodie, B. (2003). Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons. *Biol Psychiatry*, *53*(2), 166-174.
- Hill, M. N., Hellems, K. G., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(9), 2085-2117. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.001
- Hoover, R. C., Motta, M., Davis, J., Saatman, K. E., Fujimoto, S. T., Thompson, H. J., . . . McIntosh, T. K. (2004). Differential effects of the anticonvulsant topiramate on neurobehavioral and histological outcomes following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*, *21*(5), 501-512. doi:10.1089/089771504774129847

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Hu, C., Luo, Y., Wang, H., Kuang, S., Liang, G., Yang, Y., . . . Yang, J. (2017). Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *PLoS One*, *12*(9), e0185129. doi:10.1371/journal.pone.0185129
- Husum, H., Van Kammen, D., Termeer, E., Bolwig, G., & Mathe, A. (2003). Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. *Neuropsychopharmacology*, *28*(7), 1292-1299. doi:10.1038/sj.npp.1300178
- Ionescu, D. F., & Papakostas, G. I. (2016). Current Trends in Identifying Rapidly Acting Treatments for Depression. *Curr Behav Neurosci Rep*, *3*(2), 185-191.
- Jacinto, L. R., Mata, R., Novais, A., Marques, F., & Sousa, N. (2017). The habenula as a critical node in chronic stress-related anxiety. *Exp Neurol*, *289*, 46-54. doi:10.1016/j.expneurol.2016.12.003
- Jing, F. C., Zhang, J., Feng, C., Nian, Y. Y., Wang, J. H., Hu, H., . . . Yin, X. R. (2017). Potential rat model of anxiety-like gastric hypersensitivity induced by sequential stress. *World J Gastroenterol*, *23*(42), 7594-7608. doi:10.3748/wjg.v23.i42.7594
- Junqueira-Ayres, D. D., Asth, L., Ayres, A. S., Lobao-Soares, B., Soares-Rachetti, V. P., & Gavioli, E. C. (2017). Topiramate reduces basal anxiety and relieves ethanol withdrawal-induced anxious behaviors in male rats. *Exp Clin Psychopharmacol*, *25*(2), 105-113. doi:10.1037/pha0000118
- Kadriu, B., Musazzi, L., Henter, I. D., Graves, M., Popoli, M., & Zarate, C. A., Jr. (2019). Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*, *22*(2), 119-135. doi:10.1093/ijnp/pyy094
- Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N., & La Harpe, R. (2005). Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*, *136*(1-2), 29-37. doi:10.1016/j.molbrainres.2004.12.020
- Katz, R. J. (1981). Animal models and human depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, *5*(2), 231-246.
- Katz, R. J. (1982). Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behav*, *16*(6), 965-968. doi:10.1016/0091-3057(82)90053-3
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). The assessment of dependence in the study of stressful life events: validation using a twin design. *Psychol Med*, *29*(6), 1455-1460.
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*, *48*, 191-214. doi:10.1146/annurev.psych.48.1.191
- Kilic, F. S., Ismailoglu, S., Kaygisiz, B., & Oner, S. (2014). Effects of single and combined gabapentin use in elevated plus maze and forced swimming tests. *Acta Neuropsychiatr*, *26*(5), 307-314. doi:10.1017/neu.2014.17
- Koleske, A. J. (2013). Molecular mechanisms of dendrite stability. *Nat Rev Neurosci*, *14*(8), 536-550. doi:10.1038/nrn3486
- Kraus, C., & Kadriu, B. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *9*(1), 127. doi:10.1038/s41398-019-0460-3
- Krugers, H. J., Lucassen, P. J., Karst, H., & Joels, M. (2010). Chronic stress effects on hippocampal structure and synaptic function: relevance for depression and normalization by anti-glucocorticoid treatment. *Front Synaptic Neurosci*, *2*, 24. doi:10.3389/fnsyn.2010.00024
- Kudin, A. P., Debska-Vielhaber, G., Vielhaber, S., Elger, C. E., & Kunz, W. S. (2004). The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia*, *45*(12), 1478-1487. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.13504.x
- Kutluhan, S., Naziroglu, M., Celik, O., & Yilmaz, M. (2009). Effects of selenium and topiramate on lipid peroxidation and antioxidant vitamin levels in blood of pentylenetetrazol-induced epileptic rats. *Biol Trace Elem Res*, *129*(1-3), 181-189. doi:10.1007/s12011-008-8287-4

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kuzniecky, R., Hetherington, H., Ho, S., Pan, J., Martin, R., Gilliam, F., . . . Faught, E. (1998). Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology*, *51*(2), 627-629. doi:10.1212/wnl.51.2.627
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, *357*(9251), 216-222. doi:10.1016/s0140-6736(00)03600-x
- Lang, U. E., & Borgwardt, S. (2013). Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*, *31*(6), 761-777. doi:10.1159/000350094
- Langtry, H. D., Gillis, J. C., & Davis, R. (1997). Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs*, *54*(5), 752-773. doi:10.2165/00003495-199754050-00009
- Lee, S. R., Kim, S. P., & Kim, J. E. (2000). Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia in the gerbils. *Neurosci Lett*, *281*(2-3), 183-186.
- Lepine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *7*(Suppl 1), 3-7. doi:10.2147/ndt.s19617
- Li, H., Buisman-Pijlman, F. T. A., Nunez-Salces, M., Christie, S., Frisby, C. L., Inserra, A., . . . Page, A. J. (2019). Chronic stress induces hypersensitivity of murine gastric vagal afferents. *Neurogastroenterol Motil*, e13669. doi:10.1111/nmo.13669
- Li, H. F., Zou, Y., Xia, Z. Z., Gao, F., Feng, J. H., & Yang, C. W. (2009). Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatr*, *98*(9), 1521-1525. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01349.x
- Liu, D., Wang, Z., Gao, Z., Xie, K., Zhang, Q., Jiang, H., & Pang, Q. (2014). Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Behav Brain Res*, *271*, 116-121. doi:10.1016/j.bbr.2014.05.068
- Lloyd, C. (1980). Life events and depressive disorder reviewed. II. Events as precipitating factors. *Arch Gen Psychiatry*, *37*(5), 541-548. doi:10.1001/archpsyc.1980.01780180055005
- Lloyd, R. B., & Nemeroff, C. B. (2011). The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: therapeutic implications. *Curr Top Med Chem*, *11*(6), 609-617.
- Lopez-Lopez, A. L., Jaime, H. B., Escobar Villanueva, M. D. C., Padilla, M. B., Palacios, G. V., & Aguilar, F. J. A. (2016). Chronic unpredictable mild stress generates oxidative stress and systemic inflammation in rats. *Physiol Behav*, *161*, 15-23. doi:10.1016/j.physbeh.2016.03.017
- Loprinzi, P. D., & Frith, E. (2019). Protective and therapeutic effects of exercise on stress-induced memory impairment. *J Physiol Sci*, *69*(1), 1-12. doi:10.1007/s12576-018-0638-0
- MacQueen, G., & Frodl, T. (2011). The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry*, *16*(3), 252-264. doi:10.1038/mp.2010.80
- Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, *69*(1), 89-98. doi:10.1016/0306-4522(95)00259-1
- Maller, J. J., Broadhouse, K., Rush, A. J., Gordon, E., Koslow, S., & Grieve, S. M. (2018). Increased hippocampal tail volume predicts depression status and remission to antidepressant medications in major depression. *Mol Psychiatry*, *23*(8), 1737-1744. doi:10.1038/mp.2017.224
- Mao, Q. Q., Huang, Z., Zhong, X. M., Feng, C. R., Pan, A. J., Li, Z. Y., . . . Che, C. T. (2010). Effects of SYJN, a Chinese herbal formula, on chronic unpredictable stress-induced changes in behavior and brain BDNF in rats. *J Ethnopharmacol*, *128*(2), 336-341. doi:10.1016/j.jep.2010.01.050
- Mao, Q. Q., Ip, S. P., Ko, K. M., Tsai, S. H., & Che, C. T. (2009). Peony glycosides produce antidepressant-like action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *33*(7), 1211-1216. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.07.002

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Mao, X., Ji, C., Sun, C., Cao, D., Ma, P., Ji, Z., . . . Cao, Y. (2012). Topiramate attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils via activating GABAergic signaling and inhibiting astrogliosis. *Neurochem Int*, *60*(1), 39-46. doi:10.1016/j.neuint.2011.10.015
- Martin, R., Kuzniecky, R., Ho, S., Hetherington, H., Pan, J., Sinclair, K., . . . Faught, E. (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*, *52*(2), 321-327. doi:10.1212/wnl.52.2.321
- Martins de Lima, M. N., Presti-Torres, J., Dornelles, A., Bromberg, E., & Schroder, N. (2007). Differential effects of low and high doses of topiramate on consolidation and retrieval of novel object recognition memory in rats. *Epilepsy Behav*, *10*(1), 32-37. doi:10.1016/j.yebeh.2006.09.007
- Matthews, K., Forbes, N., & Reid, I. C. (1995). Sucrose consumption as an hedonic measure following chronic unpredictable mild stress. *Physiol Behav*, *57*(2), 241-248. doi:10.1016/0031-9384(94)00286-e
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., & Cryan, J. F. (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *34*(46), 15490-15496. doi:10.1523/jneurosci.3299-14.2014
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Meltzer, J., & Sutherland, R. J. (1989). Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Exp Brain Res*, *76*(3), 485-496. doi:10.1007/bf00248904
- Meador, K. J., Loring, D. W., Ray, P. G., Murro, A. M., King, D. W., Nichols, M. E., . . . Goff, W. T. (1999). Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia*, *40*(9), 1279-1285.
- Mineur, Y. S., & Picciotto, M. R. (2010). Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends Pharmacol Sci*, *31*(12), 580-586. doi:10.1016/j.tips.2010.09.004
- Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., & Tabira, T. (2002). Chronic stress impairs rotarod performance in rats: implications for depressive state. *Pharmacol Biochem Behav*, *71*(1-2), 79-84. doi:10.1016/s0091-3057(01)00636-0
- Molina-Hernandez, M., Tellez-Alcantara, N. P., Olivera-Lopez, J. I., & Jaramillo, M. T. (2014). The antidepressant-like effects of topiramate alone or combined with 17beta-estradiol in ovariectomized Wistar rats submitted to the forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)*, *231*(17), 3343-3350. doi:10.1007/s00213-013-3251-1
- Moreau, J. L., Jenck, F., Martin, J. R., Mortas, P., & Haefely, W. (1993). Effects of moclobemide, a new generation reversible Mao-A inhibitor, in a novel animal model of depression. *Pharmacopsychiatry*, *26*(1), 30-33. doi:10.1055/s-2007-1014338
- Moreau, J. L., Jenck, F., Martin, J. R., Mortas, P., & Haefely, W. E. (1992). Antidepressant treatment prevents chronic unpredictable mild stress-induced anhedonia as assessed by ventral tegmentum self-stimulation behavior in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, *2*(1), 43-49.
- Motaghinejad, M., Motevalian, M., & Fatima, S. (2017). Mediatory role of NMDA, AMPA/kainate, GABAA and Alpha2 receptors in topiramate neuroprotective effects against methylphenidate induced neurotoxicity in rat. *Life Sci*, *179*, 37-53. doi:10.1016/j.lfs.2017.01.002
- Mowla, A., & Kardeh, E. (2011). Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *35*(4), 970-973. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.01.016
- Mula, M., Trimble, M. R., Thompson, P., & Sander, J. W. (2003). Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology*, *60*(7), 1104-1107. doi:10.1212/01.wnl.0000056637.37509.c6
- Muscat, R., Papp, M., & Willner, P. (1992). Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. *Psychopharmacology (Berl)*, *109*(4), 433-438.
- Nibuya, M., Takahashi, M., Russell, D. S., & Duman, R. S. (1999). Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, *267*(2), 81-84. doi:10.1016/s0304-3940(99)00335-3



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Nowakowska, E., Kus, K., Czubak, A., & Jedrzejewska, J. (2009). Memory improving and antidepressant effects of topiramate in rats. *Arzneimittelforschung*, *59*(10), 487-492. doi:10.1055/s-0031-1296431
- Numakawa, T., Richards, M., Nakajima, S., Adachi, N., Furuta, M., Odaka, H., & Kunugi, H. (2014). The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. *Front Psychiatry*, *5*, 136. doi:10.3389/fpsy.2014.00136
- Oncken, C., Arias, A. J., Feinn, R., Litt, M., Covault, J., Sofuoglu, M., & Kranzler, H. R. (2014). Topiramate for smoking cessation: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Nicotine Tob Res*, *16*(3), 288-296. doi:10.1093/ntr/ntt141
- Papp, M., Willner, P., & Muscat, R. (1991). An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology (Berl)*, *104*(2), 255-259.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*, *14*(3), 149-167.
- Perucca, E. (1997). A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res*, *35*(4), 241-256. doi:10.1006/phrs.1997.0124
- Pinto, V., Costa, J. C., Morgado, P., Mota, C., Miranda, A., Bravo, F. V., . . . Sousa, N. (2015). Differential impact of chronic stress along the hippocampal dorsal-ventral axis. *Brain Struct Funct*, *220*(2), 1205-1212. doi:10.1007/s00429-014-0713-0
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*, *47*(4), 379-391.
- Pothion, S., Bizot, J. C., Trovero, F., & Belzung, C. (2004). Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behav Brain Res*, *155*(1), 135-146. doi:10.1016/j.bbr.2004.04.008
- Raffa, R. B., Finno, K. E., Tallarida, C. S., & Rawls, S. M. (2010). Topiramate-antagonism of L-glutamate-induced paroxysms in planarians. *Eur J Pharmacol*, *649*(1-3), 150-153. doi:10.1016/j.ejphar.2010.09.021
- Raudensky, J., & Yamamoto, B. K. (2007). Effects of chronic unpredictable stress on monoamine transporter immunoreactivity and methamphetamine-induced dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Synapse*, *61*(5), 353-355. doi:10.1002/syn.20374
- Reha Erzurumlu, G. Ş., Emel Ulupınar. (2019). *Nöroanatomi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Rezin, G. T., Goncalves, C. L., Daufenbach, J. F., Carvalho-Silva, M., Borges, L. S., Vieira, J. S., . . . Streck, E. L. (2010). Effect of chronic administration of ketamine on the mitochondrial respiratory chain activity caused by chronic mild stress. *Acta Neuropsychiatr*, *22*(6), 292-299. doi:10.1111/j.1601-5215.2010.00500.x
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *53*, 23-34. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.01.013
- Rubio, G., Ponce, G., Jimenez-Arriero, M. A., Palomo, T., Manzanares, J., & Ferre, F. (2004). Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*, *37*(1), 37-40. doi:10.1055/s-2004-815473
- Sachdeo, R. C., Glauser, T. A., Ritter, F., Reife, R., Lim, P., & Pledger, G. (1999). A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology*, *52*(9), 1882-1887. doi:10.1212/wnl.52.9.1882
- Sahin, T. D., Karson, A., Balci, F., Yazir, Y., Bayramgurler, D., & Utkan, T. (2015). TNF-alpha inhibition prevents cognitive decline and maintains hippocampal BDNF levels in the unpredictable chronic mild stress rat model of depression. *Behav Brain Res*, *292*, 233-240. doi:10.1016/j.bbr.2015.05.062
- Sapolsky, R. M., Meaney, M. J., & McEwen, B. S. (1985). The development of the glucocorticoid receptor system in the rat limbic brain. III. Negative-feedback regulation. *Brain Res*, *350*(1-2), 169-173.
- Silberstein, S. D. (2017). Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*, *57*(1), 165-178. doi:10.1111/head.12997

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sirmagul, B., Kilic, F. S., Batu, O., & Erol, K. (2004). The effects of verapamil on stress- and histamine-induced gastric lesions in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *26*(10), 763-767.
- Skolnick, P., Popik, P., & Trullas, R. (2009). Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci*, *30*(11), 563-569. doi:10.1016/j.tips.2009.09.002
- Small, J. G. (1990). Anticonvulsants in affective disorders. *Psychopharmacol Bull*, *26*(1), 25-36.
- Spina, E., & Perugi, G. (2004). Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord*, *6*(2), 57-75.
- Strekalova, T., Spanagel, R., Bartsch, D., Henn, F. A., & Gass, P. (2004). Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 2007-2017. doi:10.1038/sj.npp.1300532
- Thomas, S. P., Nandhra, H. S., & Jayaraman, A. (2010). Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *J Ment Health*, *19*(2), 168-175. doi:10.3109/09638230903469269
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., . . . Fava, M. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, *163*(1), 28-40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28
- Ulupinar, E., Erol, K., Ay, H., & Yucel, F. (2015). Rearing conditions differently affect the motor performance and cerebellar morphology of prenatally stressed juvenile rats. *Behav Brain Res*, *278*, 235-243. doi:10.1016/j.bbr.2014.10.003
- Uzday, T. (2007). *Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı* (1. Baskı ed.). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
- Van Oudenhove, L., Vandenbergh, J., Geeraerts, B., Vos, R., Persoons, P., Demyttenaere, K., . . . Tack, J. (2007). Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosom Med*, *69*(5), 455-463. doi:10.1097/PSY.0b013e3180600a4a
- Vasudev, K., Macritchie, K., Geddes, J., Watson, S., & Young, A. (2006). Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd003384. doi:10.1002/14651858.CD003384.pub2
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, *161*(11), 1957-1966. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.1957
- Vogel, G., Neill, D., Hagler, M., & Kors, D. (1990). A new animal model of endogenous depression: a summary of present findings. *Neurosci Biobehav Rev*, *14*(1), 85-91.
- Wang, J. M., Yang, L. H., Zhang, Y. Y., Niu, C. L., Cui, Y., Feng, W. S., & Wang, G. F. (2015). BDNF and COX-2 participate in anti-depressive mechanisms of catalpol in rats undergoing chronic unpredictable mild stress. *Physiol Behav*, *151*, 360-368. doi:10.1016/j.physbeh.2015.08.008
- Wilkinson, S. T., Ballard, E. D., Bloch, M. H., Mathew, S. J., Murrrough, J. W., Feder, A., . . . Sanacora, G. (2018). The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, *175*(2), 150-158. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17040472
- Wilkinson, S. T., & Sanacora, G. (2019). A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today*, *24*(2), 606-615. doi:10.1016/j.drudis.2018.11.007
- Willmore, L. J. (2005). Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles. *Epilepsy Behav*, *7 Suppl 3*, S25-28. doi:10.1016/j.yebeh.2005.08.006
- Willner, P. (1995). Animal models of depression: validity and applications. *Adv Biochem Psychopharmacol*, *49*, 19-41.
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)*, *134*(4), 319-329. doi:10.1007/s002130050456
- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, *52*(2), 90-110. doi:10.1159/000087097

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Willner, P., Moreau, J. L., Nielsen, C. K., Papp, M., & Sluzewska, A. (1996). Decreased hedonic responsiveness following chronic mild stress is not secondary to loss of body weight. *Physiol Behav*, *60*(1), 129-134. doi:10.1016/0031-9384(95)02256-2
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*, *93*(3), 358-364.
- Woloshin, S., & Schwartz, L. M. (2014). The new weight-loss drugs, lorcaserin and phentermine-topiramate: slim pickings? *JAMA Intern Med*, *174*(4), 615-619. doi:10.1001/jamainternmed.2013.14629
- Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. A. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama*, *311*(1), 74-86. doi:10.1001/jama.2013.281361
- Yau, J. L., Noble, J., Hibberd, C., Rowe, W. B., Meaney, M. J., Morris, R. G., & Seckl, J. R. (2002). Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats. *J Neurosci*, *22*(4), 1436-1442.
- Yazir, Y., Utkan, T., & Aricioglu, F. (2012). Inhibition of neuronal nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase prevents depression-like behaviour in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *111*(3), 154-160. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00877.x
- York, D. A., Singer, L., Thomas, S., & Bray, G. A. (2000). Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. *Nutrition*, *16*(10), 967-975.
- Zaccara, G., Messori, A., Cincotta, M., & Burchini, G. (2006). Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand*, *114*(3), 157-168. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00705.x
- Zanos, P., Piantadosi, S. C., Wu, H. Q., Pribut, H. J., Dell, M. J., Can, A., . . . Gould, T. D. (2015). The Prodrug 4-Chlorokynurenine Causes Ketamine-Like Antidepressant Effects, but Not Side Effects, by NMDA/GlycineB-Site Inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*, *355*(1), 76-85. doi:10.1124/jpet.115.225664
- Zanos, P., Thompson, S. M., Duman, R. S., Zarate, C. A., Jr., & Gould, T. D. (2018). Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. *CNS Drugs*, *32*(3), 197-227. doi:10.1007/s40263-018-0492-x
- Zhang, X., Dong, Y. L., Yang, N., Liu, Y. Y., Gao, R. F., & Zuo, P. P. (2007). Effects of ning shen ling granule and dehydroepiandrosterone on cognitive function in mice undergoing chronic mild stress. *Chin J Integr Med*, *13*(1), 46-49.

# ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Arş. Gör. Şule AYDIN

**Doğum Tarihi:** 25. 03. 1987

**Öğrenim Durumu:** Doktora (Devam ediyor)

| Derece                                | Bölüm/Program           | Üniversite                       | Yıl                     |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Lisans                                | Fen Fakültesi Biyokimya | Ege Üniversitesi                 | 2006-2010               |
| Y. Lisans                             | Tıbbi Farmakoloji ABD   | Eskişehir Osmangazi Üniversitesi | 2010-2012               |
| Doktora/S.Yeterlik/<br>Tıpta Uzmanlık | Tıbbi Farmakoloji ABD   | Eskişehir Osmangazi Üniversitesi | 2013-<br>(Devam ediyor) |
| Doc. / Prof.                          |                         |                                  |                         |

**Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışman(lar)ı :**

İlaç Salım Sistemleri Katalaz Nanopartikülü Hazırlanması/ **Doç. Dr. Şenay BAYSAL**

**Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışman(lar)ı:**

Simvastatinin Deneysel Nöropatik Ağrı Modelinde Etkisinin Araştırılması ve Nitrik Oksidin Rolü/ **Doç. Dr. Engin YILDIRIM**

**Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı ve Danışman(lar)ı :**

**Görevler:**

| Görev Unvanı | Görev Yeri   | Yıl  |
|--------------|--|------|
| Arş.Gör.     | Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD | 2012 |
| Dr.Arş.Gör.  |  |      |
| Yar.Doç.     |  |      |

**Projelerde Yaptığı Görevler : Yardımcı Araştırmacı**

- Galanginin bilişsel fonksiyonlar ve şizofreni modelleri üzerine etkisinin araştırılması. ESOGÜ BAP projesi (Proje No: 201211027) (B) -2017
- Galanginin sıçanlarda öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerinin araştırılması. ESOGÜ BAP projesi (Proje No: 201311019) (B) -2017
- Sıçanlarda siyatik sinir kronik konstriksiyon hasarına bağlı nöropatik ağrı modelinde curcuminin, tramadolün ve cerrahi serbestleştirme yönteminin etkinliklerinin karşılaştırılması :Davranışsal-mekanik, biyokimyasal ve morfolojik çalışma. ESOGÜ BAP projesi (Proje No: 201411022) (B) -2016
- Pregabalinin deneysel inflamasyon modelindeki antiinflamatuvar etkisi. ESOGÜ BAP projesi (Proje No: 201611D01) (D) -2016

5. Pregabalinin sıçanlarda mide mukus salgısı, ülser indeksi ve antioksidanlar üzerine etkisi. ESOGÜ BAP Projesi (Proje No: 201511D22) (D) -2016
6. Sisplatinle sıçanda oluşturulan nöropatik ağrı üzerine anandamid ve agmatinin etkileri. ESOGÜ BAP projesi (Proje No: 201611D06) (D) -2017
7. Sisplatinin in vitro nörotoksitesinde kannabinoidlerin etkisi. ESOGÜ BAP projesi (Proje Kodu: 201411001) (B) -2015
8. Endomorfin-1 içeren polimerik misel oral formülasyonların akut ağrı ve nöropatik ağrı üzerine etkilerinin farmakokinetik parametreler ile birlikte değerlendirilmesi. TÜBİTAK. -2018
9. Topiramatin öngörülemez hafif kronik strese maruz kalan sıçanlarda öğrenme ve hafıza üzerine etkileri. (Proje Kodu: 2017-1771)

#### **Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler :**

- 1- Türk Farmakoloji Derneği
- 2- Türkiye Beyin Araştırmaları ve Sinirbilimleri Derneği
- 3- Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

## **ESERLER**

### **A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

**A1.** S. Aydın, E. Yildirim and K. Erol. Effects of Simvastatin on Experimental Neuropathic Pain Model and the Role of Nitric Oxide. *Journal of The Analgesics*, 2013, 1, 5-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.14205/2311-0317.2013.01.01.2>

**A2.** Ceyhan D1, Kocman AE, Yildirim E, Ozatik O, Aydın S, Kose A. Comparison of the Effects of Curcumin, Tramadol and Surgical Treatments on Neuropathic Pain Induced by Chronic Constriction Injury in Rats. *Turk Neurosurg.* 2018;28(2):288-295. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.19824-17.0.

**A3.** Donertas B1, Cengelli Unel C1, Aydın S1, Ulupinar E2, Ozatik O3, Kaygisiz B1, Yildirim E1, Erol K1. Agmatine co-treatment attenuates allodynia and structural abnormalities in cisplatin-induced neuropathy in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 Jun;32(3):288-296. doi: 10.1111/fcp.12351. Epub 2018 Mar 13.

**A4.** Samur DN1, Arslan R2, Aydın S3, Bektas N4. Valnoctamide: The effect on relieving of neuropathic pain and possible mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2018 May 15;827:208-214. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.006. Epub 2018 Mar 6.

**A5.** Arslan R1, Aydın S2, Nemutlu Samur D3, Bektas N1. The possible mechanisms of protocatechuic acid-induced central analgesia. *Saudi Pharm J.* 2018 May;26(4):541-545. doi: 10.1016/j.jsps.2018.02.001. Epub 2018 Feb 2.

**A6.** Kilic FS1, Kaygisiz B1, Aydın S1, Yildirim C1, Karimkhani H2, Oner S3. Pregabalin Attenuates Carrageenan-Induced Acute Inflammation in Rats by Inhibiting Proinflammatory Cytokine Levels. *Eurasian J Med.* 2018 Oct;50(3):156-159. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.17261.

**A7.** Fatma Sultan Kılıç 1 , Şule Aydın 1 , Cafer Yıldırım 2 , Başak Dönertaş 1 , Setenay Öner 3 , Bilgin Kaygisiz 1. Effects of gabapentin on carrageenan-induced inflammation, acute phase reactants and gastric mucus secretion in rats. *European Journal of Therapeutics.* DOI: 10.5152/EurJTher.2018.543.

**B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :**

**B1.** B Kaygisiz, Fs Kılıc, S Aydın, A Musmul, K Erol. Investigation of the effects of gabapentin on the inflammatory response and gastric mucus secretion in rats. 6th European Congress of Pharmacology EPHAR. July 17-20 2012. Granada Spain

**B2.** Aydın S., Yildirim E., Erol K. Effects of simvastatin on experimental neuropathic pain model and the role of nitricoxide. 17th World Congress of Basic&Clinical Pharmacology WCP 13-18 July 2014 Cape Town South Africa.

**B3.** Kaygisiz B., Kılıc F., Erol K., Yildirim E., Aydın S., Musmul A. The effect of Galangin in prepulse inhibition in rats. 17th World Congress of Basic&Clinical Pharmacology WCP 13-18 July 2014 Cape Town South Africa.

**B4.** Erol K., Cengelli C., Aydın S., Toprak C. The effects of cannabinoids on cisplatin induced neurotoxicity in vitro. 17th World Congress of Basic&Clinical Pharmacology WCP 13-18 July 2014 Cape Town South Africa.

**B5.** Aksu E., Durceylan E., Boztepe H., Cengelli C., Aydın S., Sivrikoz M. The protective role of pentoxifylline on lung injury due to one lung ventilation. 17th World Congress of Basic&Clinical Pharmacology WCP 13-18 July 2014 Cape Town South Africa.

**B6.** Bilgin Kaygisiz, Sule Aydın, Cigdem Cengelli, Cigdem Toprak, Kevser Erol. The role of nitric oxide on the anticonvulsant activity of agmatine, valproic acid, gabapentin and phenytoin in mice. 30th CINP (International Journal of Neuropsychopharmacology) World Congress 3rd – 5th July 2016 in Seoul, Republic of Korea.

**B7.** Nurcan Bektas Türkmen, Rana Arslan, Sule Aydın. The possible action mechanisms of central analgesic effects of protocatechuic acid. 30th CINP (International Journal of Neuropsychopharmacology) World Congress 3rd – 5th July 2016 in Seoul, Republic of Korea.

**B8.** Fatma Sultan Kılıc, Bilgin Kaygisiz, Sule Aydın, Hadi Karimkhani, Cafer Yildirim, Setenay Oner. Investigation of the antiinflammatory and gastric side effects of pregabalin. 30th CINP (International Journal of Neuropsychopharmacology) World Congress 3rd – 5th July 2016 in Seoul, Republic of Korea.

**B9.** Sule Aydın, Basak Donertas, Fatma Sultan Kılıc, Setenay Oner, Bilgin Kaygisiz. Antiinflammatory and gastric side effect of gabapentin. 30th CINP (International Journal of Neuropsychopharmacology) World Congress 3rd – 5th July 2016 in Seoul, Republic of Korea.

**B10.** Fatma Sultan Kılıc, Bilgin Kaygisiz, Sule Aydın, Engin Yildirim, Hulya Yilmaz, Kevser Erol. The effects and mechanism of action of galangin on spatial memory in the Morris water maze test in rats. 30th CINP (International Journal of Neuropsychopharmacology) World Congress 3rd – 5th July 2016 in Seoul, Republic of Korea.

**B11.** Nurcan Bektas Türkmen, Rana Arslan, Dilara Nemutlu, Sule Aydın. The role of opioidergic mechanisms on the anti-allodynic and antihyperalgesic effect of valnoctamide in rats. 7th European Congress of Pharmacology June 20-30 2016, Istanbul, Turkey.

**B12.** Bilgin Kaygisiz, Cigdem Cengelli, Sule Aydın, Basak Donertas, Engin Yildirim, Emel Ulupinar, Kevser Erol. Effects of agmatine on cisplatin-induced neuropathy and neurotoxicity. 7th European Congress of Pharmacology June 20-30 2016, Istanbul, Turkey.

**B13.** Bilgin Kaygisiz, Basak Donertas, Sule Aydin, Cigdem Cengelli, Engin Yildirim, Emel Ulupinar, Kevser Erol. Effects of anandamide on cisplatin-induced neuropathy and neurotoxicity. 7th European Congress of Pharmacology June 20-30 2016, Istanbul, Turkey.

**B14.** Sule Aydin, Basak Donertas, Cafer Yildirim, Setenay Oner, Bilgin Kaygisiz, Fatma Sultan Kilic. Antidepressant and anxiolytic effects of Euterpe Oleracea in rats and comparison with reference antidepressant and anxiolytic drugs. CINP (International Journal of Neuropsychopharmacology) Thematic meeting: Treatment Resistant Depression. 20-22 July 2017. Prague.

**B15.** Kilic FS, Aydin S, Yildirim E, Oner S, Erol K, Kaygisiz B. The role of nicotinic receptors in the effects of galangin in the Morris water maze. 8th World Pharmacology and Toxicology Conference. 24 - 26 July 2017 Melbourne/ Australia.

**B16.** S. Aydin, E. Polat Corumlu, B. Ercelen, B. Kaygisiz, F.S. Kilic, E. Ulupinar. Anxiety and prepulse inhibition levels of adult rats exposed to diverse rearing conditions. 11th FENS Forum of Neuroscience. 7-11 July 2018 Berlin/Germany.

**B17.** Cigdem Cengelli Unel, Sule Aydin, Basak Donertas, Emel Ulupinar, Orhan Ozatik, Bilgin Kaygisiz, Engin Yildirim, Kevser Erol. Effects of Chronic Anandamide Administration and The Role of Nitric Oxide on Cisplatin Induced Peripheral Neuropathy in Rats. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 1-6 July 2018 Kyoto/ Japan.

**B18.** Cafer Yildirim, Sule Aydin, Basak Donertas, Setenay Oner, Fatma Sultan Kilic. Effects of Euterpe oleracea on Learning and Memory in adult male rats. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 1-6 July 2018 Kyoto/ Japan.

**B19.** Sanli ZG., Civgin ME , **Aydin S**, Kilic C., Oner S., Yildirim C, Kilic FS.: Antidepressant and anxiolytic effects of pregabalin and Its comparison with reference antidepressant and anxiolytic drugs in rats FENS 10-13 July 2019. Belgrad/ Sirbistan

**B20.** Yildirim C., **Aydin S**, Donertas B., Oner S, Kaygisiz B, Kilic FS.: Antidepressant and anxiolytic effects of Euterpe Oleracea in rats and comparison with reference antidepressant and anxiolytic drugs. FENS 10-13 July 2019. Belgrad/ Sirbistan

**B21.** **Aydin S.**, Ercelen B, Sanlı ZG, Kilic C, Kilic FS.:Effects of Topiramate on learning and memory in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. FENS 10-13 July 2019. Belgrad/ Sirbistan

**B22.** Kilic FS., **Aydin S.**, Polat-Corumlu E., Ercelen B, Kaygisiz B, Ulupinar E.:Anxiety and prepulse inhibition levels of adult rats exposed to diverse rearing conditions FENS 10-13 July 2019. Belgrad/ Sirbistan

#### **D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

**D1.** Cafer Yıldırım, Şule Aydın, Fatma Sultan Kılıç. “Euterpe Oleracea” nın Antioksidan ve Öğrenme –Bellek Üzerindeki Etkileri. Osmangazi Tıp Dergisi 2018, 40(1):116-120 Doi: 10.20515/otd.304318

**D2.** 1Bilgin Kaygisiz, 1Sule Aydin, 2Cafer Yildirim, 3Hadi Karimkhani, 4Setenay Oner, 1Fatma Sultan Kilic. The Effects of Pregabalin on Gastric Ulcer Formation and Antioxidant Parameters. Osmangazi Journal of Medicine, 2018. Doi: 10.20515/otd.475139

## **E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

**E1.** Bilgin Kaygısız, Fatma Sultan Kılıç, Şule Aydın, Ahmet Musmul, Kevser Erol. Sıçanlarda gabapentinin antienflamatuvar etkinliğinin ve mide mukus salgısı üzerine etkisinin araştırılması. 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi 19-22 Ekim 2011 Eskişehir

**E2.** 1 Şule Aydın, 1 Engin Yıldırım, 1 Kevser Erol. Simvastatinin Deneysel Nöropatik Ağrı Modelinde Etkisinin Araştırılması ve Nitrik Oksidin Rolü. 11. Ulusal Sinirbilim Kongresi 28 Nisan - 1 Mayıs 2013 İzmir

**E3.** S. Aydın\*, E. Yildirim and K. Erol. Simvastatinin Deneysel Nöropatik Ağrı Modelinde Etkisinin Araştırılması ve Nitrik Oksidin Rolü. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 4-7 Kasım 2013. Antalya

**E4.** Ceyhan D, Koçman AE, Yıldırım E, Aydın Ş, Özatik O, Köse A. Sıçanlarda nöropatik ağrı modelinde medikal ve cerrahi yönteminin karşılaştırılması. 13. Sinirbilim Kongresi 30 Nisan-3 Mayıs 2015. Konya

Ceyhan D1, Koçman AE2, Yıldırım E3, Aydın Ş3, Özatik O4, Köse A2 Comparison of curcumin administration and surgical treatment on model of neuropathic pain in rat. *Anatomy* 2015; 9(Suppl 1):S1-S69 ©2015 Turkish Society of Anatomy and Clinical Anatomy (TSACA). doi:10.2399/ana.15.001s. **(supplement-anatomy)**

**E5.** Bilgin Kaygısız, Fatma Sultan Kılıç, Engin Yıldırım, Şule Aydın, Ahmet Musmul, Kevser Erol. Galanginin pre-pulse inhibisyon ve deneysel şizofreni modelleri üzerindeki etkisinin araştırılması. 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 7-10 Eylül 2015. Ankara (SÖZLÜ SUNUM)

**E6.** Bilgin Kaygısız, Şule Aydın, Çiğdem Çengelli Ünel, Çiğdem Toprak, Kevser Erol. Agmatin, valproik asit, gabapentin ve fenitoinin antikonvulsan etkilerinde nitrik oksidin rolü. 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 7-10 Eylül 2015. Ankara

**E7.** Fatma Sultan Kılıç, Bilgin Kaygısız, Şule Aydın, Hadi Karimkhani, Cafer Yıldırım, Setenay Öner. Pregabalinin sıçanlarda antiinflamatuvar, mide mukusu ve ülser indeksi üzerine etkilerinin araştırılması. 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 7-10 Eylül 2015. Ankara

**E8.** Dilek Ceyhan, Emre A. Koçman, Engin Yıldırım, Şule Aydın, Orhan Özatik, Aydan Köse. Sıçanlarda Nöropatik Ağrı Modelinde Medikal ve Cerrahi Yöntemin Karşılaştırılması. 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 7-10 Eylül 2015. Ankara

**E9.** Bilgin Kaygısız, Şule Aydın, Engin Yıldırım, Setenay Öner, Kevser Erol, Fatma Sultan Kılıç. Morris Su Labirenti Testinde Galanginin Nikotinik Reseptörler Üzerindeki Rolü. 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi. 7-10 Mayıs 2017. Sakarya

Bilgin Kaygısız1, Sule Aydın1, Engin Yıldırım1, Setenay Öner2, Kevser Erol1, Fatma Sultan Kılıç1. The role of nicotinic receptors in the effects of galangin in the Morris water maze. *Anatomy* 2017;11(Suppl 1):S1-S86 ©2017 Turkish Society of Anatomy and Clinical Anatomy (TSACA). doi:10.2399/ana.17.001s. **(supplement-anatomy)**

**E11.** Sule Aydın1, Basak Dönertas1, Cafer Yıldırım1, Setenay Öner2, Bilgin Kaygısız1, Fatma Sultan Kılıç1. Antidepressant and anxiolytic effects of Euterpe oleracea in rats and comparison



with reference antidepressant and anxiolytic drugs. *Anatomy* 2017;11(Suppl 1):S1–S86 ©2017 Turkish Society of Anatomy and Clinical Anatomy (TSACA). doi:10.2399/ana.17.001s. **(supplement-anatomy)**

**E10.** Çiğdem Çengelli Ünel1, Şule Aydın1, Başak Dönertaş1, Bilgin Kaygısız1, Engin Yıldırım1, Emel Ulupınar2, Kevser Erol1. Kronik Agmatin Uygulamasının Sıçanlarda Sisplatinle İndüklenen Nöropati Üzerine Etkileri. 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi. 7-10 Mayıs 2017. Sakarya

Çiğdem Çengelli Ünel1, Sule Aydın1, Basak Dönertas1, Bilgin Kaygisiz1, Engin Yildirim1, Emel Ulupınar2, Kevser Erol1. Effects of chronic agmatine administration on cisplatin induced neuropathy in rats. *Anatomy* 2017;11(Suppl 1):S1–S86 ©2017 Turkish Society of Anatomy and Clinical Anatomy (TSACA). doi:10.2399/ana.17.001s. **(supplement-anatomy)**

**E11.** Başak Dönertaş1, Şule Aydın1, Çiğdem Çengelli Ünel1, Bilgin Kaygısız1, Engin Yıldırım1, Emel Ulupınar2, Kevser Erol1. Kronik Anandamid Uygulamasının Sıçanlarda Sisplatinle İndüklenen Nöropati Üzerine Etkileri. 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi. 7-10 Mayıs 2017. Sakarya

Basak Dönertas1, Sule Aydın1, Çiğdem Çengelli Ünel1, Bilgin Kaygisiz1, Engin Yildirim1, Emel Ulupınar2, Kevser Erol1. Effects of chronic anandamide administration on cisplatin induced neuropathy in rats. *Anatomy* 2017;11(Suppl 1):S1–S86 ©2017 Turkish Society of Anatomy and Clinical Anatomy (TSACA). doi:10.2399/ana.17.001s. **(supplement-anatomy)**

**E12.** Başak Dönertaş1, Çiğdem Çengelli Ünel1, Şule Aydın1, Emel Ulupınar2, Orhan Özatik3, Bilgin Kaygısız1, Engin Yıldırım1, Kevser Erol1. Sisplatin Nöropatisine Karşı Anandamidin Koruyucu Etkilerinin Sıçanlarda Araştırılması. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 17-20 Ekim 2017. Trabzon

**E13.** Çiğdem Çengelli Ünel1, Başak Dönertaş1, Şule Aydın1, Emel Ulupınar2, Orhan Özatik3, Bilgin Kaygısız1, Engin Yıldırım1, Kevser Erol1. Sisplatin Nöropatisine Karşı Agmatinin Koruyucu Etkilerinin Sıçanlarda Araştırılması. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 17-20 Ekim 2017. Trabzon (SÖZLÜ SUNUM)