



**DİHİDROKERSETİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ
ETKİSİNİN VE ETKİYE SEROTONERJİK
MEKANİZMALARIN KATILIMININ
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Mustafa ESER

Eskişehir 2024

**DİHİDROKERSETİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİSİNİN VE ETKİYE
SEROTONERJİK MEKANİZMALARIN KATILIMININ ARAŞTIRILMASI**

Vet. Hek. Mustafa ESER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz 2024

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2304S029 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Mustafa ESER'in "Dihidrokersetin'in Antidepresan-Benzeri Etkisinin ve Etkiye Serotonerjik Mekanizmaların Katılımının Araştırılması" başlıklı tezi 28 Haziran 2024 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca **Farmakoloji Anabilim Dalı Farmakoloji programında, yüksek lisans tezi olarak değerlendirilerek kabul edilmiştir.**

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : **Prof. Dr. Özgür Devrim CAN**

.....

Üye : **Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY**

.....

Üye : **Doç. Dr. Ruhi TÜRKMEN**

.....

Prof. Dr. Saime ÖNCE
Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

DİHİDROKERSETİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİSİNİN VE ETKİYE SEROTONERJİK MEKANİZMALARIN KATILIMININ ARAŞTIRILMASI

Mustafa ESER

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2024

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Bu çalışmada biyoaktif flavonoid olan dihidrokersetin'in (taksifolin) antidepresan-benzeri etkinlik potansiyeli modifiye zorlu yüzme ve kuyruktan asma testleri ile değerlendirilmiştir. Dihidrokersetin 40 mg/kg dozda her iki testte de farelerin immobilité sürelerini kısaltmış ve fluoksetin ile kıyaslanabilir düzeyde antidepresan-benzeri etkinlik göstermiştir. Dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğinin serotonerjik sistem ile ilişkisini araştırmak üzere santral sinir sisteminde serotonin depleksiyonuna neden olan bir ajan olan p-klorofenil alanin (p-CPA) kullanılmıştır. p-CPA ön-uygulamaları dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğini ortadan kaldırmış ve bu fitokimyasalın antidepresan-benzeri etkisinde intakt bir serotonerjik sistemin varlığının kritik önemini ortaya koymuştur. Mekanistik çalışmalar kapsamında dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğine 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₃ serotonerjik reseptörlerinin olası katılımları ise sırası ile WAY-100635, ketanserin ve ondansetron kullanılarak araştırılmıştır. Her üç antagonistin ön-uygulamaları da dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, dihidrokersetin'in bu çalışmada ortaya koyulan antidepresan-benzeri etkinliğine serotonerjik nörotransmisyonun aracılık ettiğine ve söz konusu etkinin gerçekleşmesine 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₃ reseptörlerin katkıda bulunduğuna işaret etmiştir. Dihidrokersetin'in serotonerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri etkinliği ilk kez bu çalışma ile ortaya koyulmuş olmakla beraber bu flavonoid'in antidepresan etkisinin depresyonlu hastalar üzerinde kapsamlı etkinlik ve güvenlik testleri ile doğrulaması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, dihidrokersetin, kuyruktan asma testi, modifiye zorlu yüzme testi, serotonerjik sistem, taksifolin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTIDEPRESSANT-LIKE EFFECT OF DIHYDROQUERCETIN AND THE PARTICIPATION OF SEROTONERGIC MECHANISMS IN THE EFFECT

Mustafa ESER

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, July 2024

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

In this study, the antidepressant-like activity potential of the bioactive flavonoid dihydroquercetin (taxifolin) was evaluated by modified forced swimming and tail suspension tests. Dihydroquercetin at a dose of 40 mg/kg showed antidepressant-like activity comparable to fluoxetine by shortening the immobility periods of mice in both tests. p-chlorophenylalanine (p-CPA), an agent that causes serotonin depletion in the central nervous system, was used to investigate the possible involvement of the serotonergic system in the antidepressant-like activity of dihydroquercetin. p-CPA pre-administrations eliminated the antidepressant-like activity of dihydroquercetin and revealed the critical importance of an intact serotonergic system in the antidepressant-like effect of this phytochemical. In the scope of mechanistic studies, the possible participation of 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} and 5-HT₃ receptors in the antidepressant-like activity of dihydroquercetin was investigated using WAY-100635, ketanserin, and ondansetron, respectively. Pre-administration of all three antagonists eliminated the antidepressant-like activity of dihydroquercetin. These findings indicated that the antidepressant-like activity of dihydroquercetin demonstrated in this study was mediated by serotonergic neurotransmission and that 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C}, and 5-HT₃ serotonergic receptors contributed to this effect. Although the serotonergic system-mediated antidepressant-like activity of dihydroquercetin was demonstrated for the first time in this study, the antidepressant effect of this flavonoid needs to be confirmed with comprehensive efficacy and safety tests on depressed patients.

Keywords: Depression, dihydroquercetin, tail suspension test, modified forced swimming test, serotonergic system, taxifolin.

TEŞEKKÜR

28.06.2024

Yüksek Lisans eğitimim süresince disiplinli çalışabilme yeteneğine ilişkin tecrübe ve bilgilerini aktarmasının yanında, her konuda karşılaştığım sorunlara çözüm odaklı yaklaşma hususunda çok önemli desteklerini gördüğüm saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Her konuda hiç çekinmeden fikrine danışabildiğim sayın hocam Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yapılan bütün deneylerin başından sonuna kadar yanımda olan ve bana desteklerini esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Ümmühan KANDEMİR, Arş. Gör. Cevşen YAZICI, Arş. Gör. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK ve Ecz. Sayed Mansour AHRARI'ye,

Tez yazımı sırasında biçimsel ve şekilsel kontrolleri yapan ve hataları düzelten Öğr. Gör. Dr. Evrim Asaf EVREN'e,

Tez çalışmamı finansal açıdan destekleyen Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Her zaman olduğu gibi bu lisansüstü eğitimim sırasında da beni cesaretlendiren sevgili eşim Ayşe ESER'e ve hayata pozitif bakabilmem için bana bir kere sarılmaları yeten canım oğullarım Ahmet Kağan ve Yusuf Atahan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

28/06/2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve hiçbir şekilde intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Mustafa ESER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ BAŞLIĞI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Depresyonun Tanımı.....	3
2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi	3
2.3. Depresyonun Klinik Tanısı	5
2.4. Depresyonun Etiyolojisi.....	8
2.4.1. Genetik etkenler	9
2.4.2. Nörotransmitter sistemleri	9
2.4.3. Hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen	12
2.4.4. Nöroinflamasyon	13
2.4.5. Nörotrofinler ve nörogenез	14
2.4.6. Metabolik bozukluklar	15
2.4.7. Mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini.....	15
2.4.8. Diğer sistemler ve yollar	16

2.5. Depresyonun Tedavisi.....	16
2.5.1. Farmakoterapi.....	16
2.5.1.1. <i>Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar)</i>	17
2.5.1.2. <i>Serotonin/Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI'ler)</i> ...	17
2.5.1.3. <i>Atipik Antidepresanlar</i>	17
2.5.1.4. <i>Serotonin Modülatörleri</i>	17
2.5.1.5. <i>Trisiklik Antidepresanlar</i>	18
2.5.1.6. <i>Monoamin Oksidaz İnhibitörleri</i>	18
2.5.1.7. <i>NMDA Antagonistleri</i>	18
2.5.2. Psikoterapi	19
2.5.3. Diğer tedavi yöntemleri	20
2.6. Flavonoidler	21
2.7. Dihidrokersetin.....	22
2.7.1. Dihidrokersetin'in fizikokimyasal özellikleri	22
2.7.2. Dihidrokersetin'in farmakokinetiği	23
2.7.3. Dihidrokersetin'in farmakolojik etkileri	24
2.7.4. Dihidrokersetin'in toksisitesi	25
3. GEREÇLER.....	26
3.1. Deney Hayvanları.....	26
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	26
3.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	26
4. YÖNTEMLER	27
4.1. İlaç Uygulamaları.....	27
4.2. Davranış Deneyleri.....	27

4.2.1. Antidepresan-benzeri Etki Testleri	27
4.2.1.1. <i>Kuyruktan asma testi</i>	27
4.2.1.2. <i>Modifiye zorlu yüzme testi</i>	28
4.2.2. Motor Aktivite Testleri.....	28
4.2.2.1. <i>Aktivitemetre testi</i>	28
4.2.2.2. <i>Mekanizma çalışmaları</i>	28
4.3. İstatistiksel Analiz	29
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	30
5.1. Antidepresan-benzeri etkinlik testlerine ilişkin bulgular.....	30
5.1.1.1. <i>Modifiye zorlu yüzme testleri</i>	30
5.1.1.2. <i>Kuyruktan asma testleri</i>	32
5.2. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular	34
5.2.1. p-CPA ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular	35
5.2.2. WAY-100635 ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular ...	36
5.2.3. Ketanserin ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular	38
5.2.4. Ondansetron ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular	39
5.3. Motor Performans Testlerine İlişkin Bulgular	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
KAYNAKÇA.....	46
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Majör Depresif Bozukluk Belirteçleri	7
Şekil 2.2. Majör Depresif Bozukluğun Yönetimi	20
Şekil 2.3. Flavonoidlerin temel iskelet yapısı ve sınıfları.	21
Şekil 2.4. Dihidrokersetin'in kimyasal yapısı	23
Şekil 4.1. Kuyruktan asma testi düzeneği	27
Şekil 4.2. Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	28
Şekil 5.1. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin yüzme testlerinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri.	30
Şekil 5.2. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin yüzme testlerinde ölçülen yüzme süreleri.	31
Şekil 5.3. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin yüzme testlerinde ölçülen tırmanma süreleri.	32
Şekil 5.4. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruktan asma testlerinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri.....	32
Şekil 5.5. p-CPA ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi.....	35
Şekil 5.6. WAY-100635 ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi.....	37
Şekil 5.7. Ketanserin ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi.....	39
Şekil 5.8. Ondansetron ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi.....	40

Şekil 5.9. Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre testlerinde kaydedilen toplam aktivite değerleri.....	41
Şekil 5.10. Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre testlerinde kaydedilen ambulator aktivite değerleri.....	42
Şekil 5.11. Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre testlerinde kaydedilen dolanım mesafesi değerleri.	42

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMPA	: 2-amino 3-hidroksil 5-metil- 4-isoksazol-propionik asit
ANOVA	: Analysis of variance (Varyans analizi)
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSM	: Ruhsal bozuklukların tanıl ve istatistiksel el kitabı (Diagnostic and statistical manual of mental disorders)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvülsif tedavi
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome-wide association studies)
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HPA	: Hipotalamus-hipofizer-adrenal eksen
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases)
I.p.	: İntraperitoneal
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry)
LPS	: Lipopolisakkarit

MDB	: Majör depresif bozukluk
MFST	: Modifiye zorlu yüzme testi (Modified forced swimming test)
NDGİ	: Noradrenalin dopamin geri alım inhibitörü
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NGİ	: Noradrenalin geri alım inhibitörü
NMDA	: N-metil-D-aspartat
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2
p-CPA	: p-klorofenilalanin metil ester
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFK	: Prefrontal korteks
ROS	: Reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species)
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon uzun süre boyunca çeşitli aktivitelerden zevk almama, ilgi kaybı, depresif ruh hali ile karakterize yaygın psikiyatrik bir bozukluktur. Günlük hayatta yaşanan anlık ruh değişiklikleri ve normal duygu-durum hallerinden farklı olan depresyon, toplumsal yaşamda aile ve arkadaşlar arası ilişkilerde ciddi sorunlara yol açabilmektedir (http-1).

Genetik yatkınlık ve strese maruziyet (yakın akrabanın kaybı/yas, geçirilen bir kaza, istismar, iş ve ev hayatında yaşanan başarısızlıklar, işsizlik gibi) depresyonun başlıca risk faktörleri arasındadır. Depresyon sosyal, psikolojik, biyolojik faktörlerden biri ile tetiklenebileceği gibi bunların birbirleri ile olan etkileşimine bağlı olarak da ortaya çıkabilir (http-1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında dünya genelinde hastalık yükünün üçüncü nedeni olarak işaret ettiği majör depresif bozukluğun (MDB), 2030 yılında ilk sıraya yükseleceğini öngörmüştür (Bains ve Abdijadid, 2023; Cui vd., 2024).

Depresyon tedavisinde hastalığın şiddetine bağlı olarak farmakolojik ve/veya non-farmakolojik tedavi yöntemleri arasından hastanın durumuna uygun olan seçilir. Psikoterapinin farmakoterapi ile kombinasyonu nükslerin gözlenme olasılığını azaltması ve tedavi sonrası olumlu sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilmektedir (Ribeiro vd., 2018a; Chand ve Arif, 2020). Farmakolojik tedavinin uzun süredir temel dayanağını oluşturan monoamin oksidaz inhibitörleri ve seçici monoamin geri alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaç grupları hastalığın klinik belirtilerini belirgin bir şekilde baskılamaktadır (NCCMH, 2010). Diğer yandan çoğu antidepresan ilaca yanıtın geç başlaması, tedavi yanıtının düşük olabilmesi ve özellikle hastanın duyarlılığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilen yan etki profili kullanılan antidepresan ilacın etkinliğini ve tolere edilebilirliğini önemli derecede değiştirmektedir (Başar ve Ertuğrul, 2005; NCCMH, 2010) Antidepresanların sayılan sınırlılıkları nedeniyle yeni antidepresan ilaçların keşfedilmesi ve geliştirilmesi amacıyla araştırmalar yürütülmektedir. Bu kapsamda özellikle ucuz ilaç kaynağı olma potansiyeline sahip olan doğal kaynaklı moleküller ilgi odağı olmaktadır (Khan vd., 2018).

Doğal kaynaklı fitokimyasallar olan flavonoidler, yapılarında benzo- γ -piron halkası taşıyan hidroksilli fenolik bileşiklerdir. *Rutaceae*, *Lamiaceae*, *Leguminosae*, *Apiaceae*, *Ginkgoaceae* ve *Asteraceae* gibi familyalara ait bitkilerin köklerinde,

gövdelerinde, yapraklarında, çiçeklerinde ve meyvelerinde yaygın olarak bulunan ikincil metabolitlerdir (Hao vd., 2024). İlk tanımlanan flavonoid olan krisin'in (5,7-dihydroxyflavone) 1814 yılında keşfinden sonra 10.000'den fazla bileşik izole edilmiştir (Kumar ve Pandey, 2013). Farmakolojik aktiviteleri en çok araştırılanlar arasında apigenin, galangin, hesperetin, kaempferol, mirisetin, naringenin ve kersetin gibi flavonoidler bulunmaktadır (Hasnat vd., 2024).

Flavonoidlerin önemli bir üyesi olan dihidrokersetin (3,5,7,3,4-pentahidroksi flavanon), taksifolin olarak da adlandırılmaktadır. Dihidrokersetin'in anti-inflamatuvar, anti-kanser, antiviral, antibakteriyel ve anti-oksidan etkiler de dâhil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir. Dihidrokersetin'in santral sinir sisteminde (SSS) A β fibril oluşumunu engellediği, nöronları koruduğu, serebral kan akışını iyileştirdiği, hayvanların bilişsel performanslarını güçlendirdiği ve diskineziyi düzelttiği gösterilmiştir (Sunil ve Xu, 2019; Liu vd., 2023; Yang vd., 2023).

Dihidrokersetin'in SSS üzerine etkinlik potansiyeli sözü edilen bu çalışmalar ile ortaya koyulmuş olmakla birlikte, literatürde bu fitokimyasalın duygu durum üzerinde etkinliğine ilişkin araştırmaların son derece kısıtlı olduğu dikkati çekmektedir (Liu vd., 2021; Mir vd., 2024). Bu çalışmada dihidrokersetin'in SSS üzerine etkinlik potansiyelinden hareketle antidepresan-benzeri etkisinin araştırılması ve bu etkiye aracılık etmesi olası bazı serotonerjik mekanizmaların aydınlatılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyonun Tanımı

Tarihte bilim insanları psikolojik rahatsızlıkları anlayabilmek amacıyla çöökkünlük, mani gibi kavramları kullanmışlardır. Hipokrat (M.Ö. 5. yy.) “kara safra”nın neden olduğunu düşündüğü melankoli terimi ile ilk çağlarda aslında depresyonu tanımlamıştır. Orta Çağ’da İbn-i Sina’da yine melankoli terimini kullanmış ve durumu vaka örnekleri ile açıklamaya çalışmıştır. “Melankolinin Anatomisi” adlı kitabında bugünkü klinik belirtileri en iyi açıklayan bilim insanı ise 16. yy’da yaşayan Robert Burton olmuştur. 19. yy’a gelindiğinde melankolinin farklı türlerinin belirtileri yazılmıştır. Depresyona ilişkin bütün belirtiler, prognoz ve teşhise ilişkin bilgiler 1896 yılında Emil Kraepelin tarafından tek başlıkta toplanmıştır (Özbay ve Vardarlı, 2024). Kraepelin’e göre depresyon; genetik, çevresel veya da metabolik bozukluklara bağlı olarak gelişen çökkün duygu-durum hali olarak tarif edilmiştir (Katırcıoğlu ve Karaaziz, 2024).

Depresyonu psikososyal işlevselliği ciddi şekilde sınırlayan ve yaşam kalitesini düşüren yaygın bir hastalık ya da bir sendrom olarak değerlendirmek mümkündür (Malhi ve Mann, 2018). Depresyon birden fazla tetikleyici faktörle oluşan duygusal, bilişsel ve psikomotor düzensizlikleri kapsayan bir dizi non-spesifik semptom ile karakterizedir (Matthews vd., 2005; Worlein, 2014). Sürekli depresif duygu-durum, anhedoni (haz yitimi), suçluluk ve değersizlik duyguları, enerji eksikliği, konsantrasyon zayıflığı, iştah değişiklikleri, psikomotor gerilik veya ajitasyon, uyku bozuklukları ve intihar düşünceleri depresyon hastalarında sıklıkla rastlanan klinik belirtilerdendir (Bains ve Abdijadid, 2023). Söz konusu belirtiler hastaların toplumsal hayata uyumlarında ciddi zorluklar yaşamalarına neden olmaktadır (http-1).

2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi

Depresyon dünyada çok yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluktur (Cimilli, 2001). MDB'nin yaşam boyu yaygınlığının dünya çapında %2 ila %21 arasında değiştiği bildirilmiştir (Sheffler vd., 2024). Bireylerin yaşam boyunca depresyona yakalanma risklerinin günümüzde geçmişe göre üç kat daha yüksek olduğu (%15-18), dünyadaki neredeyse beş kişiden birinin hayatının bir döneminde depresif epizod yaşadığı

bildirilmiştir (Malhi ve Mann, 2018). 2018 yılında depresyonun yaygınlığının belirlenmesi amacıyla otuz farklı ülke genelinde yürütülen çalışma sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analiz araştırmasında depresyonun toplumdaki yaşam boyu prevalansının %10.8 olduğu saptanmıştır (Lim vd., 2018). DSÖ'ye göre 2024 itibari ile dünyada yaklaşık 280 milyon kişi depresyon hastasıdır. Yetişkin erkeklerin %4'ü, yetişkin kadınların %6'sı ve 60 yaş üzeri bireylerin de %5,7'si olmak üzere toplam dünya nüfusunun %3.8'i depresif bozukluğa sahiptir (http-1). Yaşlılarda sağlık sorunları, yalnızlık ve ölüm kaygısı bu popülasyonda depresyonu tetikleyen ana faktörler arasında yer almaktadır (Kaçan ve Değer, 2024).

MDB'nin başlıca sosyodemografik korelasyonları boşanmış medeni durum ve kadın cinsiyeti olarak ifade edilmiştir (Gutiérrez-Rojas vd., 2020). Depresyon kadınlarda erkeklerden neredeyse iki kat daha yaygındır (Kessler ve Walters, 1998). Bu artış cinsiyetten kaynaklı yapısal (biyolojik ve psikolojik) farklılıklar nedeniyle bireylerin çevresel faktörlere karşı duyarlılığının değişmesi ile ilişkilendirilmiştir (Malhi ve Mann, 2018). Özellikle hormonal değişiklikler (menstruasyon, gebelik, çocuk doğurma gibi) ve olumsuz sosyo-kültürel durum (eşe bağımlılık, boyun eğme, cinsiyet ayrımcılığı gibi) kadınlardaki yüksek depresyon insidansı ile ilişkilendirilen ana faktörlerdendir (McIntosh vd., 2010). Gebe ve lohusa kadınların %10'undan fazlasının depresyona girdiği rapor edilmiştir (http-1). Depresyon riskinin ilk trimesterle karşılaştırıldığında ikinci ve üçüncü trimesterde arttığı bildirilmiştir. Gebede anhedoni, düşük libido, uyku, iştah ve enerji değişiklikleri; suçluluk duygusu ve intihar düşüncesi gibi semptomlar depresyonu teşhis etmekte yardımcı olur. Depresyonun gelişimi için bilinen risk faktörlerinin yanı sıra istenmeyen gebelik, annenin desteksiz bırakılması gibi durumlar da hastalığın gelişmesini tetiklemektedir (Malhi ve Mann, 2018).

Depresyona her iki cinsiyette de en çok yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarında rastlanır. Olguların %40'ında ilk belirtiler 20'li yaşlardan önce görülse de hastalık ile sıklıkla 25 yaş civarında (18-43) karşılaşıldığı bildirilmiştir. Hastalık, sonraki beşinci ve altıncı on yıllarda daha düşük bir seyir gösterir (Malhi ve Mann, 2018).

Depresyon hastalarının %20-25'inde mevsimsel değişikliğin de etkili olduğu gözlenmiştir (Akiskal, 2000). Dünya genelinde 15-29 yaş arasındaki gençlerde ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada bulunan depresyon her yıl 700.000'den fazla kişinin intiharına neden olmaktadır (http-1).

Özetle depresyonun ortaya çıkmasında genetik yatkınlık ve diğer temel biyolojik faktörlerin yanı sıra sosyal ve kültürel etkenler de dahil oldukça geniş yelpazedeki çeşitli faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir (Malhi ve Mann, 2018).

2.3. Depresyonun Klinik Tanısı

DSÖ'ye göre depresyon tek dönemli depresyon (hastanın ilk ve tek depresif dönemi), tekrarlayan depresyon (hastanın en az iki depresif dönem geçmişi vardır) ya da bipolar (iki uçlu) bozukluk gibi şekillerde ortaya çıkabilir. Bipolar bozuklukta depresif ve manik dönemler dönüşümlü olarak hissedilir. Manik dönemde hasta coşkuludur. Artan enerji ve aktivite, konuşkanlık, artan özgüven, azalan uyku, dikkat dağınıklığı ve umursamaz davranış manik döneme ait çeşitli semptomlar arasında sıralanabilir. Depresyon, depresif dönem belirtilerinin sayısına ve şiddetine, bireyin üzerindeki etkisine göre hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılabilir (http-1).

Depresyon hastalarında uygun tedavi yöntemlerini belirleyebilmek ancak doğru tanıyı koymak ile mümkün olabilmektedir (http-1). Depresif bozuklukların teşhisinde “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostik ve Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)” ve “Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases, ICD)” olarak adlandırılan iki ana sınıflandırma sisteminden faydalanılmaktadır. DSM ilk olarak 1952'de DSM-I adıyla yayımlanmıştır. DSM-2 1968'de, DSM-3, 1980'de, DSM-4 2000'de ve DSM-5 ise 2013 yılında yayımlanmış ve en son 2022 yılında DSM-5-TR başlığıyla revize edilmiştir (Katırcıoğlu ve Karaaziz, 2024).

MDB en ciddi ruhsal hastalıklardan biridir ve önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir (Sheffler vd., 2024). Depresif bozuklukların tanısı için hem DSM hem de ICD kullanılmakla birlikte MDB tanısında DSM daha sıklıkla başvurulacak kaynak olarak ön plana çıkmaktadır (Malhi ve Mann, 2018).

MDB tanısı iki hafta veya iki haftadan daha uzun süreli devam eden tek bir depresyon döneminden sonra konulabilir. Amerikan Psikiyatri Birliği DSM-5-TR tanı kriterleri aşağıda verilmiştir (Matthews vd., 2005; Worlein, 2014; Amerikan Psikiyatri Derneği, 2022).

A. Aşağıdaki kriterlerden en az beşinin en az 2 haftalık periyotta her gün mevcut olması gereklidir. Duygu-durum bozukluğu (1) ve ilgi kaybı/anhedoni (2) mutlaka bulunmalıdır.

Not: Açıkça başka bir tıbbi duruma atfedilebilen semptomlar dikkate alınmaz.

1. Her gün duygu-durum/moral bozukluğu (Üzgün, boş umutsuz hissetme. Çocuklarda ve ergenlerde sinirlilik gözlenebilir.)
2. Hemen hemen her gün çoğu aktiviteye karşı anhedoni/ilgi-istek azalması
3. Diyet yapılmadığı halde iştah azalması ya da artması (1 ayda vücut ağırlığının %5'inden fazlasında değişiklik)
4. Her gün uyku azalması ya da artması
5. Psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon (gözlenen)
6. Enerji kaybı ya da yorgunluk
7. Suçluluk ve değersizlik hissi
8. Konsantrasyon güçlüğü ve kararsızlık
9. Tekrarlayan ölüm düşüncesi, intihar eğilimi, girişimi

B. Belirtiler hastanın sosyal, mesleki ve diğer fonksiyonel alanlarında işlev kaybına neden olur.

C. Hastalığın semptomatolojisi bir madde kullanımına veya tıbbi duruma atfedilemez.

Not: A-C kriterleri majör depresyon dönemini temsil eder.

Not: Önemli bir yitime (yas, vefat, mali kayıp, felaket, ciddi bir tıbbi hastalık veya sakatlık) olağan verilen bir tepkiye ek olarak A kriterinde belirtilen yoğun üzüntü duyguları, derin düşüncelere dalma, uykusuzluk, iştahsızlık, kilo kaybı gibi belirtiler gözlenirse de majör depresyon döneminin olup olmadığını ayırt edebilmek için klinik değerlendirme gereklidir. Bireyin geçmişine ve kayıp bağlamında sıkıntının açıklanmasına ilişkin kültürel normların dikkate alınarak klinik yargının değerlendirilmesi gereklidir.

D. En az bir majör depressif dönem içindeki belirtiler başka bir psikotik bozuklukla (şizofrenik durum, şizofreni, birleşik şizofreni bozukluk, kuruntusal veya diğer tanımlanmış, tanımlanmamış şizofreni ve psikotik bozukluklar) açıklanamaz.

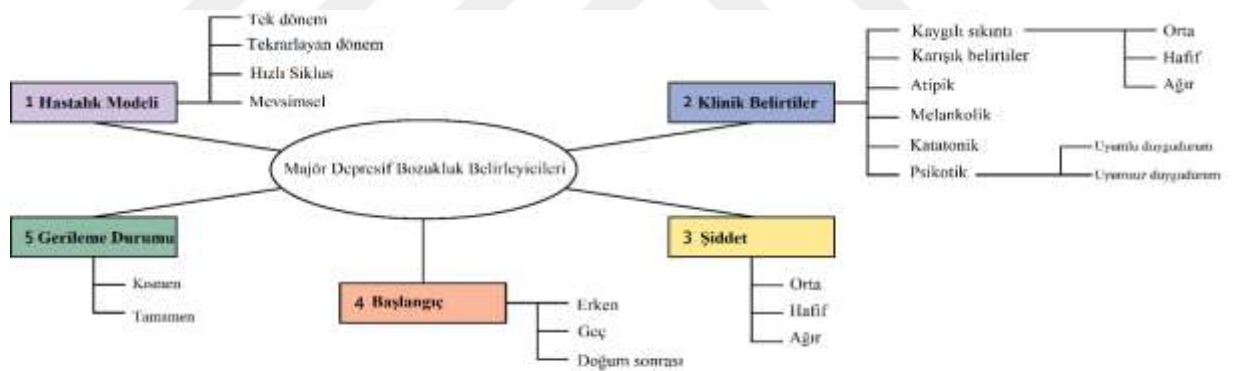
E. Hiçbir zaman manik ya da hipomanik bir nöbet yaşanmamıştır.

Not: (Hipo) Manik nöbet madde kullanımına ya da tıbbi bir duruma bağlıysa E maddesi geçerli değildir.

Yas durumunun dışlanması gerekir: DSM-V'te kaldırılmıştır.

MDB tanısı ile ilgili olarak DSM-5 ile DSM-5-TR arasında bazı küçük farklılıklar mevcuttur. DSM-5-TR'de depresyonun ana belirteçleri korunmuş ancak ayırıcı ve dışlama ölçütleri değiştirilmiştir. Örneğin “yas” MDB'nin ayırıcı tanı kriterleri arasından çıkarılmıştır. Depresyonda karışık semptom belirleyicisi bulundurulması kabul edilmiştir (Katırcıoğlu ve Karaaziz, 2024). DSM-5-TR'te MDB, bipolar bozukluklardan, manik belirtilerin yalnızca bipolar bozukluklarda ortaya çıkması temel ayrımıyla ayrılmaktadır.

MDB'nin başlıca belirleyicileri arasında hastalığın biçimi (tek dönem, tekrarlayan dönem, mevsimsel v.s.), klinik belirtileri, şiddeti, başlangıç zamanı ve hastalığın gerileme durumu (kısmen ya da tamamen) sayılabilir (**Şekil 2.1.**). Bazı klinik özellikler MDB'nin varsayılan alt tiplerini oluşturur. Örneğin melankolik tip depresyon, duygulanım ve duygu-durumda azalmış tepkisellik, sabahları daha da kötüleşen depresif duygu-durum, anhedoni, suçluluk ve psikomotor rahatsızlık ile karakterizedir. Melankoli genellikle farmakoterapiye ve elektrokonvülsif tedaviye (EKT) duyarlıdır. Benzer şekilde, psikotik depresyon diğer semptomların yanı sıra özellikle psikotik belirtilerin görülmesi ile karakterizedir ve bu alttip de EKT'ye genellikle iyi yanıt verir. Toplumdaki depresyon belirtilerinin çoğu "kaygılı sıkıntı" olarak tanımlanan anksiyete belirtilerini de içerir. Antidepresanlar sıklıkla anksiyete bozukluklarını tedavi etmek için kullanılsa da bu alttipe sahip olgular antidepresanlara daha az yanıt verirler. MDB ile ilgili bu tür alt tiplendirmelerin yapılması, tedavi şeklinin ve etkinliğinin belirlenmesi açısından yararlı olmaktadır (Malhi ve Mann, 2018).



Şekil 2.1. Majör Depresif Bozukluk Belirteçleri (Malhi ve Mann, 2018).

DSM-5-TR'ye göre MDB dışında, depresif bozukluklar kapsamında sınıflandırılan diğer depresyon türleri şunlardır (Sheffler vd., 2024);

- Eskiden distimi olarak bilinen kalıcı depresif bozukluk
- Yıkıcı duygu-durum düzensizliği bozukluğu
- Premenstrüel disforik bozukluk
- Madde/ilacın yol açtığı depresif bozukluk
- Başka bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk

- Diğer tanımlanmış depresif bozukluk
- Tanımlanmamış depresif bozukluk

Tüm bu sıralanan bozukluklarda bireyin duygu-durumunu ve işlevlerini etkileyen türde bir üzüntü ve boşlukta hissetme duygusu mevcut olmakla birlikte söz konusu bozuklukların etiyolojileri ve süreleri arasında farklılıklar bulunmaktadır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2022). Örneğin depresif semptomlar (çoğunlukla) en az 2 yıl boyunca, 2 ayı aşan herhangi bir iyileşme dönemi olmaksızın sürerse, bu duruma kalıcı depresif bozukluk veya distimi adı verilir (Malhi ve Mann, 2018).

Depresyon teşhisi koyarken bazı depresyon derecelendirme ölçeklerinden faydalanılmaktadır (Malhi ve Mann, 2018). Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği, Montgomery-Asberg derecelendirme ölçeği, Beck depresyon ölçeği, Zung depresyon ölçeği, Calgary şizofrenide depresyon ölçeği, Edinburg doğum sonrası depresyon ölçeği ve geriyatrik depresyon ölçeği ülkemizde de kullanılan, geçerliliği kabul edilmiş ölçeklerdendir (Katırcıoğlu ve Karaaziz, 2024).

Klinisyenlerin depresyon tanısı koymalarını zorlaştıran bazı etkenler söz konusudur. Hastalığın gelişiminde çok sayıda mekanizmanın rol oynaması ve patognomonik klinik belirtilerinin olmaması bunlardan biridir. Teşhisin zorluk derecesini artıran diğer bir neden de depresyona eşlik eden anksiyete gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalık veya bozuklukların varlığıdır (Matthews vd., 2005; Worlein, 2014).

2.4. Depresyonun Etiyolojisi

Depresyona kalıtsal ve psikososyal faktörlerin tek tek veya bazen birlikte neden olmaları, etiyolojisinin tam olarak aydınlatılamamasına sebep olmuştur (Malhi ve Mann, 2018).

Depresyon başlangıçta beyindeki monoaminlerin nörotransmisyonundaki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Zaman içinde psikiyatri, nöroloji ve immünoloji bilim alanlarınca birlikte yürütülen çalışmalar, bağışıklık sistem hücreleri ile sinir sistemi arasında bir ilişkinin olduğuna ve patogenezin immünstimülasyon sonucunda aktive olan sitokinlerle ilişkili olabileceğine işaret etmiştir (Üçel, 2016).

Depresyon etiopatogenezinde rol oynayan başlıca etkenler aşağıda sunulmuştur.

2.4.1. Genetik etkenler

Yapılan alışmalar MDB’li hastaların birinci dereceden akrabalarında depresif bozukluk gelişme riskinin, akrabalarında depresyon tanısı almamış kişilere oranla üç kat daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır (Malhi ve Mann, 2018). Genom apında İlişkilendirme alışmaları (Genome-wide association studies, GWAS) sonucunda depresyonla ilgili olabileceği düşünölen, her biri küçük etkiye sahip olan 178 genetik risk lokusu ve 200’den fazla aday gen önerilmiştir (Cui vd., 2024). Depresyonun kalıtıma ilişkisi bilinmekle birlikte, sorumlu genler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Malhi ve Mann, 2018).

Son on yılda yürütölen araştırmalardan elde edilen bulgular bazı genlerin çevresel faktörlerle etkinleştirildiğini ve çevrenin genetik bilginin yorumlanmasını doğrudan etkileyebildiğini ortaya koymuştur. Araştırmalar epigenetik faktörlerin beyin nörobiyolojisinin, özellikle de nöronal plastisitenin değiştirilmesinde rol oynayabildiğine işaret etmektedir. Patojenik epigenetik etkileri değiştirebilecek faktörlerin depresyon tedavisi için yararlı olabileceği düşünölmektedir (Malhi ve Mann, 2018).

2.4.2. Nörotransmitter sistemleri

Depresyonun beyinde birtakım nörotransmitterlerin işlev bozuklukları ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.

Depresyon ile en yakından ilişkilendirilen nörotransmitterler monoaminler’dir (Helvacı elik ve Hocoğlu, 2016). Depresyonun beyinde serotonin dengesizliğinden kaynaklandığı düşünösesi ilk olarak 1954 yılında Edward David Freis’in rezerpin tedavisi alan 5 hastadaki gözlemlerinden doğmuştur. Sempatolitik etkisi nedeni ile hipertansiyon tedavisi için uzun süre rezerpin kullanan hastalarda uyku bozukluğu, anhedoni ve intihar düşünöceleri gibi depresif semptomlar gözlemlenmiştir. İlacın kesilmesini takiben söz konusu etkilerin ortadan kalktığını gözlemleyen Freis, rezerpinin depresyona yol açabileceği hipotezini öne sürmüştür (Bremshey vd., 2024). Hipertansiyon tedavisi amacıyla kullanılan rezerpin’in depresyonu tetikleyebildiğinin fark edilmesi, monoaminlerin depresyonun patogenezindeki potansiyel rolü konusuna ilgi duyulmasına neden olmuştur (Malhi ve Mann, 2018). Rezerpin’in depresyon indükleyici etkisi, veziköler monoamin alımını baskılayarak beyinde monoaminerjik nörotransmisyonu

zayıflatması ile ilişkilendirilmiştir (Hillhouse ve Porter, 2015). Daha sonra yapılan ve SSS’de monoamin düzeylerini yükselten ilaçların depresyonun klinik belirtilerini azalttığı ortaya koyan çalışmalar günümüzde kullanılan antidepresan ilaçların geliştirilmesinde temel oluşturmuştur (Yalçinkaya, 2017).

Alec Coppen “Duygusal Bozuklukların Biyokimyası” adlı kitabında serotoninin depresyonla olan ilişkisine dikkat çeken ve bu konudaki çalışmalara yön veren önemli bilim insanlarından biridir (Bremshey vd., 2024). Duygu-durumun düzenlenmesi ile yakından ilişkili bir nörotransmitter olan serotonin yeme-içme, öğrenme ve uyku gibi fizyolojik olaylarda da rol oynamaktadır (Helvacı Çelik ve Hoccoğlu, 2016). Serotonin söz konusu işlevlerini presinaptik ve postsinaptik işlevlere sahip olan 7 reseptör alt-tipi (5-HT1 - 5-HT7) aracılığı ile gerçekleştirmektedir (Beliveau vd., 2020).

Mevcut deneysel tekniklerin sınırlı olması nedeniyle serotonin’in depresyon patofizyolojisindeki karmaşık rolünün belirlenmesi kolay olmamaktadır (Arnone vd., 2024). Serotonerjik fonksiyonun doğrudan belirlenmesinde Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi gelişmiş nörogörüntüleme teknikleri kullanılmış olsa da bu nörotransmitterin depresyondaki rolüne ilişkin bilgiler henüz büyük ölçüde dolaylı kanıtlara dayanmaktadır (Beliveau vd., 2020). Serotonin’in duygu-durum üzerine etkili tek nöromediyatör olmadığı; söz konusu etkinliğini beyinde duygu-durum ile ilgili diğer sistemler ile karmaşık bir şekilde etkileşerek gösterdiği bilinmektedir (Arnone vd., 2024).

Duygu-durumun düzenlenmesi üzerine etkisi olan diğer bir monoamin ise noradrenalin’dir. Noradrenalin de serotonin gibi vücutta birçok fizyolojik olayda rol oynar. Depresyonlu hastalar ile yapılan çalışmalarda, hastaların beyinlerinde verimli bir sinirsel iletim için gerekli olan noradrenalin’in yeterli seviyelerde üretilmediği belirlenmiştir (Uğuz ve Yurdagül, 2002). Bununla birlikte depresyon hastalarında beyinde presinaptik sinir uçlarından noradrenalin salınımının azaldığı ve noradrenalin geri alımından sorumlu taşıyıcıların miktarlarının arttığı; postsinaptik sinir uçlarında ise reseptör sayılarının ve reseptör duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir (Dede, 2014).

SSS’de ödül ve haz alma duygusundan sorumlu olan dopamin’in de duygu-durumun düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Albayrak ve Ceylan, 2004). SSS’deki mezolimbik dopaminerjik yolağın depresyona bağlı olarak disfonksiyona uğradığı ve tip 1 dopamin reseptörlerinin sayılarının azaldığı ileri sürülmüştür (Dede,

2014). Fakat bu durumu dopaminerjik sistem disfonksiyonuna atfetmeyen araştırmalar da bulunmaktadır (Grace, 2016).

Monoamin hipotezi genel kabul gören bir hipotez olmakla birlikte, santral monoamin miktarını artıran her ilacın antidepresan etkinlik göstermemesi ya da monoamin miktarını artırmadığı halde antidepresan etkiler gösteren ilaçların bulunması bazı soru işaretlerine neden olmuştur. Ayrıca ilaç kullanımı ile santral monoamin miktarlarında hızlı artış sağlanmasına rağmen antidepresan etkinin ortaya çıkması için birkaç haftaya gerek duyulması, antidepresan etkinliğin sadece santral monoamin miktarlarındaki artışla açıklanamayacağını ortaya koymuştur (Kayaalp, 2012; Malhi ve Mann, 2018).

Beynin ana eksitatör nörotransmitteri olarak birçok fizyolojik işleve sahip olan glutamat da çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklar ile de ilişkilendirilen bir mediyatördür (Thase, 2012). Nöronların %80'inden fazlasında sentezlenen ve beyinde monoaminlerden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutamat nöroplastisiteyi, öğrenme ve bellek işlevlerini düzenlemede kritik rol oynar (Deutschenbaur vd., 2016). Glutamat'ın SSS'deki pek çok farmakolojik etkisine iyonotropik özellikteki *N*-metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri aracılık eder. Bu nöromediyatörün metabotropik özellikte reseptörleri de bulunmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar glutamatın NMDA reseptör antagonisti bir ilaç olan ketamin'in depresyona dirençli olan bireylerde hızlı bir antidepresan etkinliğe neden olduğunu ortaya koymuştur (Thase, 2012). Günümüzde glutamaterjik sistem üzerinden etki gösterebilecek potansiyel antidepresanların keşfi için çalışmalar sürdürölmektedir (Deutschenbaur vd., 2016).

Beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-amino bütirik asit (GABA) (Thomas vd., 2006), glutamat ile birlikte SSS'de fizyolojik homeostazın sağlanmasında görev alır (Deutschenbaur vd., 2016). GABA etkisini iki farklı reseptör alt-tipi olan GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığı ile gösterir.

Yapılan çalışmalar GABA-B reseptörleri genetik ve farmakolojik olarak manöple edilmiş olan farelerde anksiyete ve depresyon gibi duygu-durum bozuklukları göröldüğünü ortaya koymuştur (Ayala-Rodríguez ve García-Colunga, 2023). Anksiyete bozukluğu olan hastalarda temporal lopda, stres bozukluğu olan hastalarda ise medial

prefrontal kortekste GABA-A reseptör defisitlerinin saptanmış olması ve şizofreni ve bipolar bozukluk başta olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda GABA seviyelerinin azaldığının görülmüş olması GABA'nın psikiyatrik hastalıklar için önemini ortaya koymuştur (MacKenzie ve Maguire, 2015).

2.4.3. Hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen

Vücut strese maruz kaldığı zaman, psikolojik stres algısına yanıt olarak kortikal beyin bölgeleri tarafından hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), salgılanır. Bu hormon, ön-hipofizden adrenokortikotropik hormon'un (ACTH) salgılanmasını sağlar. ACTH da adrenal bezin plazmaya kortizol salgılamasını uyarır.

CRH'nin belirli depresyon tiplerinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığına dair bulgular vardır. Bazı depresif kişilerde beyin omurilik sıvısındaki (BOS) CRH seviyeleri yüksektir (Nemeroff vd., 1984). Otopsi çalışmaları, depresyonda limbik beyin bölgelerinde CRH salgılayan nöronların sayısının arttığını bildirmiştir (Raadsheer vd., 1994). Diğer yandan, CRH, iştah azalması, uyku bozukluğu, libido azalması ve psikomotor değişiklikler dâhil olmak üzere majör depresyon belirtilerine benzeyen bir dizi fizyolojik ve davranışsal değişikliğe neden olur (Nemeroff, 1996). Ayrıca literatürde CRH1 reseptör antagonistlerinin depresyon ve anksiyete semptomlarını azalttığına ilişkin bazı kanıtlar da vardır (Holsboer ve Ising, 2008).

MDB'li deneklerin çoğunda hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen (HPA) işlev bozukluğuna dair bir kanıt olmasa da bazı deneklerde bu eksen ve ekstrapitalamik CRH sisteminde anormallikler görülmektedir (Pariante ve Lightman, 2008). Melankolik özelliklere sahip bireylerde HPA eksen değişikliklerini kanıtlayan en önemli veri, plazma-kortizol seviyesinin artmasıdır. Bu durumun aşırı strese bağlı olarak kortizol salınımının artışı ve bozulan glukokortikoid reseptörü aracılı geri bildirim inhibisyonu nedeniyle oluştuğu ileri sürülmektedir (Malhi ve Mann, 2018). Değişen stres hormonu salgılanmasının çocukluk travması öyküsü olan depresif kişilerde belirgin olduğu görülmektedir (Heim vd., 2008).

CRH stimülasyon testi (dex/CRH testi) depresyondaki HPA eksen işlev bozukluğunun hassas bir tarayıcısı olsa da bu testin MDB için özgüllüğü düşüktür. Bununla birlikte, dex/CRH testindeki baskılanmama, klinik remisyon sırasında depresif

nüks riskinin arttığına işaret etmektedir (Heuser vd., 1994; Schüle, 2007). Ayrıca, tükürük kortizol konsantrasyonunun ölçülmesinin depresyondaki HPA eksenini hiperaktivitesi için basit ve hassas bir test olduğu da gösterilmiştir (Bhagwagar vd., 2005). Hiperkortizolemi ise neredeyse sadece şiddetli ve psikotik depresyonu olan hastalarda görülür ve glukokortikoid antagonistleri bu hastalarda bir miktar terapötik etkiye sahip olabilir (Schatzberg ve Lindley, 2008).

2.4.4. Nöroinflamasyon

Otoimmün hastalığı ve ciddi enfeksiyonu olan bireylerin depresyona yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Malhi ve Mann, 2018). Depresyonu olmayan kişilerin bile sitokinlere maruz kaldıklarında depresif semptomlar gösterebildikleri ve antidepresanların bu rahatsızlıkları hafiflettiği gösterilmiştir (Miller ve Raison, 2016). Nitekim rekombinant interferon uygulanan hastalarda depresyon yaygınlığı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (Loftis ve Hauser, 2004).

MDB hastalarında inflamatuvar molekül seviyelerinin arttığı (Kop vd., 2002; Miller vd., 2002; Suarez vd., 2003) ve bu hastaların kan ve BOS'larında proinflamatuvar sitokinler ve reseptörleri, kemokinler ve çözünür adezyon moleküllerinin yükselmesiyle karakterize immün-inflamatuvar yanıt belirtileri görüldüğü rapor edilmiştir (Ambrósio vd., 2018; Mao vd., 2018; Enache vd., 2019).

Syed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada depresyon hastalarında inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu ve antidepresan tedavinin anti-inflamatuvar sitokin seviyelerini arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada tedaviye yanıt vermeyen hastalarda proinflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksek kaldığı bildirilmiştir (Syed vd., 2018). Li ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada da MDB hastalarında tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu ve bir antidepresan olan venlafaksin'in depresyonlu hastalarda artmış olan TNF- α seviyelerini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Li vd., 2013a). Yapılan bir meta-analiz çalışması antidepresanların periferik interlökin-6 (IL-6), TNF- α , IL-10 ve C-C motif ligand 2 kemokin seviyelerini ve dolayısıyla periferik inflamasyon belirteçlerini önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir (Köhler vd., 2018). Hayvanlarda, proinflamatuvar sitokin aracılı sinyalleme engellenmesinin (Krishnan ve Nestler, 2008)

ve monoklonal antikorlar gibi sitokin inhibitörlerinin uygulanmasının da antidepresan etkilere neden olabileceği ileri sürülmüştür (Bavaresco vd., 2020). Asetilsalisilik asidin antidepresan etkinliği artırıcı potansiyelinin ortaya koyulması (Mendlewicz vd., 2006), klinik depresyon araştırmalarında psikonöroimmünolojinin önemini destekleyen bir bulgu olmuştur.

Diğer yandan nöronal plastisitenin oluşmasına katkıda bulunan mikroglialar'ın da MDB gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir (Innes vd., 2019; Li vd., 2022). Weng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, intraperitoneal (i.p.) lipopolisakkarit (LPS) uygulanan farelerde hem depresif davranışın hem de prefrontal korteks (PFK) mikrogliya sayılarının arttığı görülmüştür (Weng vd., 2019). Aktive olan mikrogliaların PFK ve sitotoksinleri artırmak suretiyle inflamasyona ve depresyon benzeri davranışta kademeli bir artışa neden olabileceği bildirilmiştir (Sochocka vd., 2017; Innes vd., 2019). Depresyona bağlı stresin ve LPS kaynaklı inflamasyonun patogenezinde astrositlerin de rol oynadığı gösterilmiştir (Virmani vd., 2021) Tüm bu bilgiler nöroimmün sistem anormalliklerinin depresyonun etiyolojisinde rol oynadığına işaret etmektedir (Hasler, 2010; Tian vd., 2022).

2.4.5. Nörotrofinler ve nöroenez

Yapılan araştırmalar, yetişkin beyinde plastiseyi düzenleyen nörotrofik faktörlerdeki azalmanın depresyona katkıda bulunduğuna işaret etmektedir. Depresyon patogenezi ve nörotrofinler ile ilgili çalışmaların odak noktası büyük ölçüde sinaptik plastisite, farklılaşma, bakım, nöronal büyüme ve onarım gibi sinir sisteminin farklı işlevlerinde önemli roller oynayan BDNF olmuştur (Duman vd., 2016). Depresyonun nörotrofin hipotezi, stres kaynaklı depresyonda azalan hipokampal BDNF düzeylerinin antidepresan tedavi ile yükselmesi esasına dayanmaktadır (Martinowich vd., 2007). Gerçekten de yapılan araştırmalar depresyonda BDNF düzeylerinde görülen azalmaların antidepresan tedavi ile normalleştiğini (Chiou ve Huang, 2017; Li vd., 2018; Youssef vd., 2018) ve BDNF'i hedef alan ajanların antidepresan benzeri etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Wang vd., 2019; Zhang vd., 2019).

Post mortem çalışmalardan elde edilen bulgular depresyonlu hastaların kanında BDNF düzeylerinin azaldığını göstermiştir (Karege vd., 2002; Duman ve Monteggia,

2006; Dwivedi, 2009; Bocchio-Chiavetto vd., 2010; Satomura vd., 2011;). BDNF depresyonunun nörojenezi bozduğu ve MDB'nin tetiklenmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Li vd., 2013b). Antidepresanların nörojenezi uyardığı gösterilmiştir ve bu grup ilaçların MDB semptomlarını özellikle beyinde BDNF seviyelerini artırarak hafiflettikleri ileri sürülmüştür (Tian vd., 2022).

2.4.6. Metabolik bozukluklar

MDB'li hastalarda metabolik bozukluklara sık rastlanabildiği gibi; metabolik bozukluğu olan hastalarda da depresyon eğiliminin yüksek olduğu bildirilmiştir (Rao vd., 2020; Silva vd., 2020; Duarte-Silva vd., 2021). Hayvan modelleri ve klinik uygulamadaki deneysel bulgular, metabolomiklerin depresyonun patofizyolojisini ve olası biyobelirteçleri araştırmak için kullanılabileceğini göstermektedir (Shi vd., 2013). Nitekim Zheng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda MDB deneklerini sağlıklı kontrollerden ayıran ve farklı şekillerde eksprese edilen metabolitler bulunmuştur. Bunlardan 5 tanesi MDB deneklerini ayırt etmek için kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır (Zheng vd., 2013).

2.4.7. Mikrobiyom-bağırsak-beyin eksen

Güncel literatür, beyin aktivitesini düzenleme potansiyeli nedeniyle mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalar, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin kişinin ruh halini, davranışını ve beyinde nöronal iletimi düzenlemede önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur (Sandhu vd., 2017; González-Arancibia vd., 2019).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, stresin bağırsak mikroflorasının bileşimini ve çeşitliliğini değiştirebileceğini ve buna depresif davranışın eşlik ettiğini göstermiştir (García-Rodenas vd., 2006; O'Mahony vd., 2009). Depresyonlu hastalardan dışkı nakli yapılan kemirgenlerin depresif davranış gösterdiği bildirilmiştir (Zheng vd., 2016). Bazı probiyotiklerin deneklerdeki depresyon benzeri davranışları iyileştirmesi bu düşünceleri desteklemiştir (Messaoudi vd., 2011; Hao vd., 2019a; Rudzki vd., 2019).

Mikrobiyom-bağırsak-beyin ekseninin MDB ile ilişkisi klinik çalışmalar ile ortaya koyulmuştur (Forssten vd., 2022; Suda ve Matsuda, 2022; Bhatt vd., 2023).

MDB'li hastalarda, bağırsak mikrobiyomunda değişiklikler olduğu gösterilmiş (Aizawa vd., 2016; Knudsen vd., 2021) ve bu değişikliklerin depresyon benzeri davranışlara neden olduğu ileri sürülmüştür (Zheng vd., 2016; Marin vd., 2017). Hatta depresyon ve gastrointestinal bozuklukların komorbid olduğu (Whitehead vd., 2002; Kennedy vd., 2014) öne sürülmüş ve bazı antidepresanların irritabl bağırsak sendromu ve benzeri bozukluklarda semptomları hafifletebildiği gösterilmiştir (Ruepert vd., 2011; Curtis vd., 2019).

2.4.8. Diğer sistemler ve yollar

Depresyonun patofizyolojisinde oksidan-antioksidan dengesizliği (Lindqvist vd., 2017), mitokondriyal disfonksiyon (Czarny vd., 2018; Xie vd., 2020a) ve sirkadiyen ritimle ilişkili genler (Wang vd., 2020a) gibi bir dizi ek sistemin de rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin HPA ile mitokondriyal metabolizma arasındaki etkileşimlerin ve oksidatif stres ile inflamasyon arasındaki karşılıklı etkileşimlerin kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2012; Lindqvist vd., 2017; Xie vd., 2020b).

Hastalık üzerine yapılan araştırmaların çokluğuna ve üretilen çok sayıda hipoteze rağmen depresif bozuklukların nedenleri henüz tam olarak anlaşılmış değildir.

2.5. Depresyonun Tedavisi

Depresif bozuklukların tedavisinde genellikle farmakoterapi, psikoterapi ve diğer bazı yöntemlerden yararlanılır.

2.5.1. Farmakoterapi

Antidepresanlar ünipolar majör depresyon, distimi, premenstural disforik bozukluk, başka bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk gibi duygu-durum bozukluklarının ve hatta bazı anksiyete bozukluklarının (obsesif-kompulsif bozukluk, sosyal fobi, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve post-travmatik stres bozukluğu gibi) tedavileri için endikasyona sahip olan ilaçlardır (Sheffler vd., 2024). Klinik kullanımda olan hemen tüm antidepresanların sinapslarda serotoninin, noradrenalinin ya da her ikisinin birden seviyelerini artırdığına inanılmaktadır (Harmer vd., 2017).

Başlıca antidepresan ilaç grupları şunlardır (Sheffler vd., 2024);

2.5.1.1. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar)

SSRI'lar serotonin'in SERT tarafından presinaptik terminallere geri alımını engelleyen ve serotoninergic nörotransmisyonu güçlendiren ilaçlardır. SSRI'nın sürekli uygulanmasıyla, nükleer transkripsiyon faktörlerinin döngüsel AMP sinyalizasyonunda ve fosforilasyonunda ve BDNF gibi trofik faktörlerin ekspresyonlarında artışlar olduğu bilinmektedir. SSRI uygulamasının nörojenezi de güçlendiği bildirilmiştir (Santarelli vd., 2003) SSRI'lar etkinlikleri haftalar sonra ortaya çıkan; buna rağmen depresyon tedavisinde hala birinci basamak olarak tercih edilen ilaçlardır (Sanguhl vd., 2009). Bu gruptaki başlıca ilaçlar sertralin, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, sitalopram ve esitalopram olarak sıralanabilir.

2.5.1.2. Serotonin/Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI'ler)

SNRI'lar sinaptik serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek postsinaptik reseptörlerin uyarılmasını artıran ilaçlardır. SNRI'ler serotonin ve noradrenalin taşıyıcılarına olan afiniteleri bakımından farklılık gösterirler. Milnasipran ve levomilnasipran; duloksetin, venlafaksin ve desvenlafaksin'in aksine; serotonin geri alımından daha ziyade noradrenalin geri alımını inhibe eden antidepresanlardır (Lambert ve Bourin, 2002; Asnis ve Henderson, 2015).

2.5.1.3. Atipik Antidepresanlar

Atipik antidepresanlar, antidepresan etkilerini farklı mekanizmalar ile ortaya koyan ilaçlardır. Örneğin bupropion, presinaptik nörona dopamin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek etki gösterir (Horst ve Preskorn, 1998). Mirtazapin, hücre gövdeleri ve sinir terminallerindeki alfa-2 adrenerjik reseptörleri bloke ederek sinapsa noradrenalin salınımını teşvik ederek çalışan bir ilaçtır (Harmer vd., 2017). Agomelatin ise antidepresan etkisini melatonin reseptörleri MT1 ve MT2'yi aktive ederken serotoninergic 5-HT2C reseptörleri antagonize ederek gösterir (Hickie ve Rogers, 2011).

2.5.1.4. Serotonin Modülatörleri

Bu gruptan bir ilaç olan vilazodon serotoninin presinaptik geri alımını inhibe ederken, postsinaptik 5-HT1A reseptörünün de parsiyel agonisti olan bir antidepresandır. Nefazodon adlı serotonin modülatörü ise postsinaptik serotonin 5-HT2A reseptörlerini

antagonize ederken, presinaptik serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eder (Horst ve Preskorn, 1998). Trazodon da postsinaptik 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini etkileyen ve presinaptik serotonin geri alımını zayıf bir şekilde inhibe eden bir ilaçtır. Ek olarak, trazodon'un postsinaptik alfa-adrenerjik ve histaminerjik reseptör blokörü aktiviteleri de vardır.

Vortioksetin de etkisini serotonerjik reseptör aktivitesinin direkt modülasyonu ve serotonin taşıyıcısının inhibisyonu aracılığı ile gerçekleştiren bir ilaçtır. Bu ilacın 5-HT_{1A} reseptörünün agonisti; 5-HT_{1B} reseptörünün parsiyal agonisti; 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptörlerinin antagonisti etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (RxMediaPharma®, 2024).

2.5.1.5. Trisiklik Antidepresanlar

TSA'lar amitriptilin gibi, presinaptik nöronal membranda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek etki gösteren ilaçlardır. Bu grupta amitriptilin, klomipramin, imipramin, desipramin, trimipramin, protriptilin nortriptilin, maprotilin, doksepin ve amoksapin gibi ilaçlar bulunur. TSA'lar sedasyona ve antikolinerjik yan etkilere neden olabilirler (Gillman, 2007)

2.5.1.6. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

MAOI'ler serotonin, noradrenalin ve dopamin katabolizmasından sorumlu MAO enzimini inhibe ederler. MAOI'ler, olumsuz etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle depresyon için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmezler (Fiedorowicz ve Swartz, 2004). Bu grupta moklobemid, selejilin, izokarboksazid, tranilsipromin ve fenelzin gibi ilaçlar bulunmaktadır.

2.5.1.7. NMDA Antagonistleri

Depresyona ilişkin olarak yapılan klinik araştırmalarda, hastalarda glutamat ve GABA aktivitelerinin değiştiği fark edilmiştir. Çalışmalar NMDA reseptör antagonistlerinin depresyon tedavisinde faydalı olabildiğini ortaya koymuştur. Nitekim non-selektif, non-kompetitif bir NMDA reseptör blokörü olan esketamin tedaviye dirençli depresyonda endikasyona sahiptir (Singh vd., 2016)

Non-kompetitif bir NMDA reseptör antagonisti ve opioid σ reseptör agonisti bir ajan olan dekstrometorfan'ın bupropion ile kombinasyonu, MDB'si olan hastalarda hızlı bir antidepresan etkinlik sağlamaktadır (Iosifescu vd., 2022; Tabuteau vd., 2022).

MDB tedavisine yanıt genellikle "klinik olarak anlamlı düzeyde semptom azalması" olarak tarif edilir. Burada kastedilen belirtilerden genellikle en az %50' lik bir azalmadır (Rush vd., 2006; Stahl, 2021). MDB'si olan bireylerin %70 ila %80'inde semptomlar uygun tedavi ile önemli ölçüde azalabilir (Sheffler vd., 2024). Tedaviye yanıt veren hastalarının ruh halleri genellikle iyileşir ve günlük işlevsellikleri artar. Hastada tedaviye rağmen depresif semptomların kaybolmaması tablonun kötüleşebileceğinin habercisidir (Rush vd., 2006; Nierenberg vd., 2010; McAllister-Williams vd., 2020). Bu nedenle, MDB'li hastaların tedavisinde hedef, semptomların tam olarak remisyonu olmalıdır (Rush vd., 2006; Lam vd., 2016; Stahl, 2021). Remisyon, depresif semptomların “yokluğu” veya “neredeyse yokluğu” ile karakterizedir ve remisyondaki hastalar genellikle depresif epizottan önceki günlük işlevsellik düzeylerine geri dönerler. Hastada depresif semptomsuz 3 ardışık haftadan sonra remisyondan; en son epizodu takiben 4 aylık bir remisyon döneminden sonra da iyileşmeden söz edilebilir. Yeni bir epizod için kriterleri karşılayacak kadar önemli bir semptom tekrarı olduğunda ise iyileşmenin ortadan kalktığı kabul edilir (Rush vd., 2006; Parish vd., 2023).

Semptom remisyonu depresyon tedavisinin hedefi olduğundan, remisyonu sağlamak ve sürdürmek için antidepresan dozu ve tedavi süresi klinisyenler tarafından optimize edilmelidir. Antidepresana başladıktan sonra, 2-4 hafta içinde semptom iyileşmesi gözlenmeyen hastalar için, tolerans sorunu yoksa doz artırılmalıdır. Tolerans sorununun olması durumunda farklı bir ajana geçmek uygun olabilir (Kennedy vd., 2016). Bir antidepresanın maksimum tolere edilebilir dozu ile yapılan 4 haftalık tedaviden sonra yanıt alınamıyorsa o antidepresan seçiminin başarısız olduğunun kabul edilmesi gerekir. Bu durumda farklı bir antidepresana geçmenin daha uygun olacağı rapor edilmiştir (Kennedy vd., 2016; Rush ve Jain, 2019).

2.5.2. Psikoterapi

Hafif MDB vakalarında, sadece psikoterapi başarılı olabilir. MDB'de faydalanılan psikoterapilerin çok farklı çeşitleri mevcut olmakla birlikte en sık kullanılan

yöntemlerden biri kanıta dayalı psikoterapi yöntemini esas alan bilişsel davranışçı terapidir. Orta şiddetli depresyon vakalarının çoğunda psikoterapinin yanında ilaç tedavisine de ihtiyaç duyulmaktadır. Şiddetli MDB olgularında ilaç tedavisi hemen daima birinci basamak tedavi olarak tercih edilmelidir (Malhi ve Mann, 2018).

2.5.3. Diğer tedavi yöntemleri

Diğer tedavi yöntemlerinin uygulanması mümkün olmayan veya uygulandığı halde istenilen yanıtın alınamadığı hastalarda EKT, transkraniyal manyetik stimülasyon, vagus sinir stimülasyonu, ışık terapisi ya da uykusuzluk terapisi gibi yöntemlerden uygun olanlar da kullanılabilir (Alpay vd., 2005; Malhi ve Mann, 2018; Kılınç vd., 2019; Erdoğan ve Erdoğan, 2021).

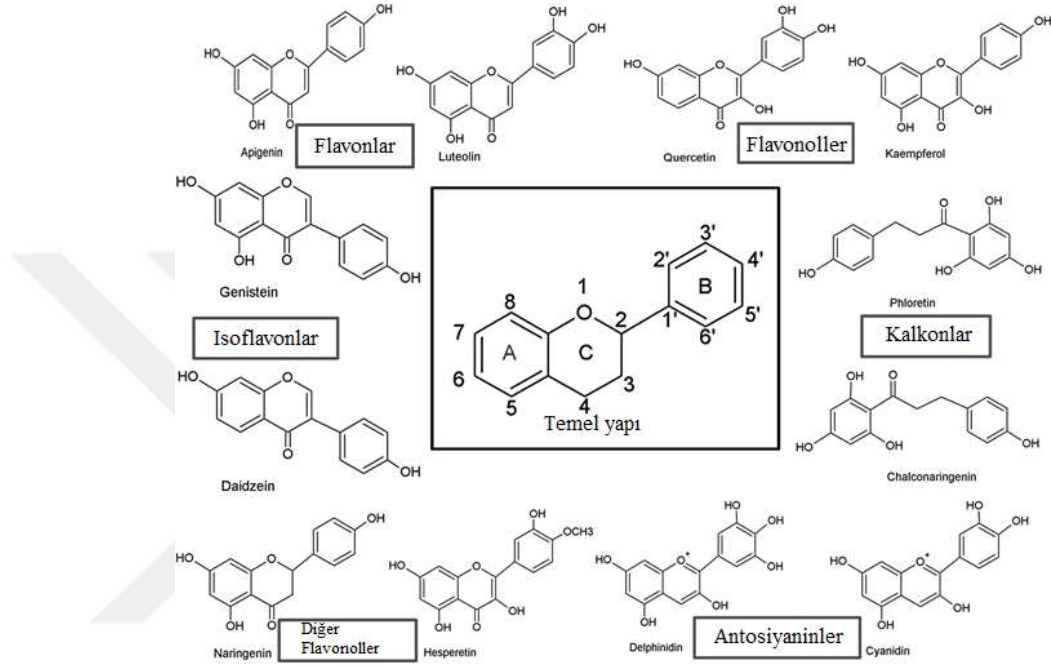
MDB'nin klinik yönetimi **Şekil 2.2.**'de özetlenmiştir.

Amaç Tedavinin temel amacı, tam fonksiyonel iyileşme ve dayanıklılığın geliştirilmesiyle birlikte depresyonun tamamen ortadan kaldırılmasıdır.															
Genel Önlemler • Potansiyel olarak ruh halini düşürebilecek ilaçları azaltın ve bırakın • Uyku hijyenini teşvik etmek ve eğer varsa madde kullanımını önleyin • Uygun yaşam tarzı değişikliklerini uygulayın (sigarayı bırakma, düzenli egzersizi yapma, sağlıklı bir diyetle beslenme gibi)															
Müdahaleler <table> <tr> <th colspan="4">Formülasyon Esaslı</th></tr> <tr> <th>Genel Psikososyal</th><th>Psikolojik Terapi</th><th>Farmakoterapi</th><th>Elektrokonvülsif Terapi</th></tr> <tr> <td> • Psikoeğitim • Aile, arkadaş, bakıcılar • Düşük yoğunluklu müdahaleler (İnternet tabanlı eğitim) • Resmi destek grupları • İş • Ev </td><td> • Bilişsel davranışçı terapi • Kişilerarası terapi • Kabul ve kararlılık terapisi • Orta farkındalık temelli bilişsel terapi </td><td> Birinci yol • SSRIs, NaSSAs, NDRIs veya SNRIs • Melatonin agonistleri, serotonin düzenleyiciler İkinci yol • Trisiklik antidepresanlar • MAOIs </td><td> Unilateral • Sağ unilateral • Ultra kısa titreşimli geniş unilateral Bilateral • Bitemporal • Bifrontal </td></tr> </table>				Formülasyon Esaslı				Genel Psikososyal	Psikolojik Terapi	Farmakoterapi	Elektrokonvülsif Terapi	• Psikoeğitim • Aile, arkadaş, bakıcılar • Düşük yoğunluklu müdahaleler (İnternet tabanlı eğitim) • Resmi destek grupları • İş • Ev	• Bilişsel davranışçı terapi • Kişilerarası terapi • Kabul ve kararlılık terapisi • Orta farkındalık temelli bilişsel terapi	Birinci yol • SSRIs, NaSSAs, NDRIs veya SNRIs • Melatonin agonistleri, serotonin düzenleyiciler İkinci yol • Trisiklik antidepresanlar • MAOIs	Unilateral • Sağ unilateral • Ultra kısa titreşimli geniş unilateral Bilateral • Bitemporal • Bifrontal
Formülasyon Esaslı															
Genel Psikososyal	Psikolojik Terapi	Farmakoterapi	Elektrokonvülsif Terapi												
• Psikoeğitim • Aile, arkadaş, bakıcılar • Düşük yoğunluklu müdahaleler (İnternet tabanlı eğitim) • Resmi destek grupları • İş • Ev	• Bilişsel davranışçı terapi • Kişilerarası terapi • Kabul ve kararlılık terapisi • Orta farkındalık temelli bilişsel terapi	Birinci yol • SSRIs, NaSSAs, NDRIs veya SNRIs • Melatonin agonistleri, serotonin düzenleyiciler İkinci yol • Trisiklik antidepresanlar • MAOIs	Unilateral • Sağ unilateral • Ultra kısa titreşimli geniş unilateral Bilateral • Bitemporal • Bifrontal												
Stratejiler • Farmakoterapi ve psikoterapinin kombine uygulanması • Yüksek dozda antidepresan kullanımı • L-triiodothyronine, lithium, antipsikotik medikasyonlu antidepresan tedavi önerisi • Kombine antidepresanlarla tedavi															

Şekil 2.2. Majör Depresif Bozukluğun Yönetimi

2.6. Flavonoidler

Flavonoidler özellikle çiçeklerde ve meyvelerde bulunan ve bitkilerde renk, tat ve kokunun oluşmasında rol oynayan renkli pigmentlerdir (Baskar vd., 2018). Flavonoidlerin temel iskelet yapısı ve sınıfları Şekil 2.3.'de sunulmuştur.



Şekil 2.3. Flavonoidlerin temel iskelet yapısı ve sınıfları. (Panche vd., 2016)

Flavonoidlerin bitkilerin büyümelerinde, gelişmelerinde ve çevresel streslere karşı savunma mekanizmalarında önemli roller üstlendikleri, onları ultraviyole ışınlarına karşı korudukları, zararlı organizmalara karşı savunarak, biyolojik aktivitelerine katkıda bulundukları bildirilmiştir (Baskar vd., 2018). Meyvelerde tozlaşmayı sağlayan canlıları cezbedici özellikleri de vardır.

Bitkiler âleminde yaygın olarak bulunan düşük moleküler ağırlıklı fenolik bileşikler sınıfına ait olan flavonoidler fenol halkası üzerine eklenmiş olan 15 karbonlu bir temel iskelet içerirler. Yüksek bitkilerdeki en karakteristik bileşik sınıflarından birini oluştururlar. Flavonoidler sebze ve meyveler başta olmak üzere üzüm, çay ve kakao gibi bitkisel gıdalarda bol miktarda bulundukları için diyet flavonoidleri olarak da isimlendirilirler. Flavonoidlerin çeşitli alt gruplarını oluşturan flavonoller, flavonlar,

flavanonlar, izoflavonlar ve antosiyaninlerin her biri farklı kimyasal yapılara ve farklı görevlere sahiptirler (Panche vd., 2016).

Yapılan çalışmalar flavonoidlerin antitümör, antibakteriyel, antioksidan, antiinflamatuvar, anti-aritmik, anti-viral, antialerjik, immunmodülatör ve kardiyoprotektif aktiviteler gibi çok çeşitli farmakolojik etkilere neden olduğunu ortaya koymuştur (Panche vd., 2016; Hao vd., 2024).

2.7. Dihidrokersetin

Dihidrokersetin sarı soğan (*Allium cepa*), ceviz (*Juglans spp.*), kıızılcık (*Vaccinium spp.*), zeytinyağı, üzüm, narenciye, sarı ahududu (*Rubus idaeus var. aureus*), sibiryalarcı ağacı kabuğu (*Larix sibirica*), Douglas köknar kabuğu, Fransız deniz çamı kabuğu, Sibiryalarladinleri, Çin tüy ağacı (*Taxus chinensis var. Maire*) ve çam ağaçlarında bulunan çam keseböceği (*Thaumetopea pityocampa*) salgısında bulunduğu rapor edilmiş olan bir flavanoittir (Kiehlmann ve Li, 1995; Willför vd., 2009).

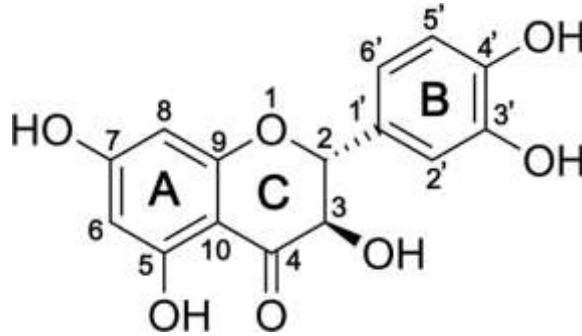
2.7.1. Dihidrokersetin'in fizikokimyasal özellikleri

Taksifolin olarak da bilinen dihidrokersetin kimyasal olarak bir kateşin türevidir ve $C_{15}H_{12}O_7$ kimyasal formülüne sahiptir. Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) dihidrokersetin'i (2R, 3R)-2-(3,4-dihidroksifenil)-3,5,7-trihidroksi 2,3-dihidroksikromen-4-on olarak isimlendirir. Anonim olarak "distilin" ismi ile de bilinmektedir.

Dihidrokersetin soluk sarımsı renkte, acı bir tada sahip, odunsu kokulu bir tozdur. Alkollerde oldukça iyi çözünürken, polar karakterli olmayan klorform gibi kimyasallarda çözünmez. Erime noktası 234-236°C, moleküler ağırlığı ise 304.25 g/mol'dur (http-2).

Dihidrokersetin'in temel yapısı **Şekil 2.4.**'de gösterilmektedir. C halkası olarak adlandırılan bir heterosiklik halka ile birbirine bağlanan iki fenil grubundan (A halkası ve B halkası) oluşur. Yapısal olarak incelendiğinde karbon-2'deki B halkasına bağlanan C halkasında 3-hidroksil grubunu içerir. 3-, 3'-, 4'-, 5- ve 7-pozisyonlarında beş hidroksil grubu içeren bir pentahidroksiflavondur. (2R, 3R)-konfigürasyonuna sahiptir ve bir (-)-taksifolinin enantiyomeri olan (+)-taksifolinin (1-) konjuge asididir. Dihidrokersetin'in C

halkası üzerinde iki stereomerkez ve 4 stereoizomeri vardır. (2R, 3R) konfigürasyonuna sahip dihidrokersetin bunlardan biridir ve 2 çift enantiyomer içerir (Das vd., 2021).



Şekil 2.4. Dihidrokersetin'in kimyasal yapısı (Das vd., 2021)

2.7.2. Dihidrokersetin'in farmakokinetiği

Oral yolla uygulanan %99 saflıktaki dihidrokersetin'in biyoyararlanımı %0,49 olarak belirlenmiştir. Oral biyoyararlanımı artırmak üzere tasarlanan bir çalışmada dihidrokersetin nanodispersiyonu'nun biyoyararlanımı ise %0,75 olarak tespit edilmiştir (Tatarinov vd., 2021). Dihidrokersetin'in düşük oral biyoyararlanımı kullanımını sınırlayıcı bir durumdur (Terekhov vd., 2019; Tatarinov vd., 2021). Pratikte tek başına kullanımı nadirdir, ancak silymarin (Legalon®) gibi preparatlarda silybin A, silybin B, izosilybin A vb. ile birlikte sıklıkla kullanılır (Ding vd., 2001). Dihidrokersetin'in karaciğerde birikme ihtimalinin yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Bu fitokimyasalın dil-altı uygulamasının güvenli ve etkili bir uygulama yolu olabileceği düşünülmektedir. (Zinchenko vd., 2011).

Dihidrokersetin hızla biyotransformasyona uğrayan oldukça kısa ömürlü bir bileşiktir. Sıçanlara 3-15 mg/kg dozlarda iv uygulanmasından sonra eliminasyon yarı ömrünün ($t_{1/2}$) 2,24 ila $\pm 0,42$ saat arasında değişebildiği gözlenmiştir. Tavşanlara 8 mg/kg dozda intravenöz uygulandığında ise $t_{1/2} = 0,56 \pm 0,06$ olarak belirlenmiştir (Orlova vd., 2022). Yapılan araştırmalar i.v. yoldan uygulanan dihidrokersetin'in oral uygulamaya göre daha hızlı elimine edildiğini ortaya koymuştur (Shekunova vd., 2020).

2.7.3. Dihidrokersetin'in farmakolojik etkileri

Sahip olduğu kompleks kimyasal yapı dihidrokersetin'e çeşitli farmakolojik aktiviteler kazandırır ve bunların başlıcaları antioksidan (Zu vd., 2014; Topal vd., 2016; Ribeiro vd., 2018b; Živković vd., 2019; Cao vd., 2020) ve antiinflamatuvar (Gupta vd., 1971; Cechinel-Filho vd., 2000; Wang vd., 2006; Pan vd., 2019; Liu vd., 2020) özelliklerdir. Dihidrokersetin'in ayrıca, antimikrobiyal (Cushnie ve Lamb, 2005; Jeong vd., 2009; Kuspradini vd., 2009; Raj vd., 2016), antikanser (Lee vd., 2007; Li vd., 2019; Wang vd., 2020b; Almasoudi vd., 2023), hepatoprotektif (Akinmoladun vd., 2018; Chen vd., 2018; Yang vd., 2019; Zeng vd., 2024), antianjiyojenik (Haque vd., 2015), antinosiseptif (Cechinel-Filho vd., 2000), antihiperürisemik (Adachi vd., 2017), antihiperglisemik (Rehman vd., 2019), kardiyoprotektif (Shu vd., 2019) ve renoprotektif (Ding vd., 2018; Wang, 2020b) aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan bu fitokimyasalın sisplatin ile indüklenen pulmoner hasara karşı koruyucu etki gösterdiği de rapor edilmiştir (Ünver vd., 2019).

Dihidrokersetin'in beyin dokusunda tespit edilmiş olması bu maddenin kan-beyin bariyerini geçebildiğini göstermektedir (Li vd., 2022; Li vd., 2023). Nitekim bu fitokimyasalın SSS ile ilgili çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir. Örneğin serebral iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulmuş sıçanlarda, infarkt boyutunu, nörolojik hasarı, oksidatif stresi ve inflamasyon belirteçlerini azalttığı ve nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Wang vd., 2006). Benzer şekilde dihidrokersetin'in HIF-1 α /AKT/NR2B sinyal yolunu düzenleyerek metabolik sendromlu sıçanlarda bozulmuş beyin fonksiyonlarını iyileştirebildiği de rapor edilmiştir (Fu vd., 2024). Dihidrokersetin'in sıçanlarda etanolla indüklenen oksidatif beyin hasarını önlemek de yararlı olabileceği rapor edilmiştir (Bilgin vd., 2018). Diğer bir çalışmada dihidrokersetin'in serebral amiloid anjiyopati modeli oluşturulan hayvanlarda amiloid- β oluşumunu, nöroinflamasyonu ve oksidatif doku hasarını inhibe ederek nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Inoue vd., 2019). Yine aynı modelde dihidrokersetin'in serebral kan akımını düzelttiği, beyin amiloid- β seviyelerini azalttığı ve bilişsel disfonksiyonu önlediği rapor edilmiştir (Saito vd., 2017). Dihidrokersetin'in, Alzheimer hastalığı'nın patogenezinde rol alan amiloid- β 1-42 agregasyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu (Sato vd., 2013a, b) in vitro çalışmalar gösterilmiş ve artan amiloid- β seviyelerini ve BACE 1 ekspresyonlarını azalttığı, proinflamatuvar reaksiyonları baskıladığı ve hücre canlılığını artırdığı bildirilmiştir (Park vd., 2016).

Dihidrokersetin'in deneysel Alzheimer modeli oluşturulan hayvanlarda sinaptik formasyon hasarını ve bilişsel disfonksiyonu önlediği ve bu etkilerin kısmen sitozolik fosfolipaz A2/prostaglandin E2 seviyelerini azaltması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Wang vd., 2018). Dihidrokersetin'in bilişsel işlev bozukluğu üzerine yararlı etkileri, hafif bilişsel bozukluğu veya hafif demansı olan hastalar üzerinde yapılan bir klinik çalışma ile de doğrulanmıştır (Hattori vd., 2023).

Dihidrokersetin'in bir başka nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı üzerine olası etkinliği de araştırılmıştır. Bu flavanoid'in rotenon ile Parkinson hastalığı indüklenmiş sıçanlarda ortaya çıkan bradikinezi, katalepsi, duruş bozukluğu, bozulmuş lokomotor davranış ve titreme gibi davranışsal belirtileri ve nörokimyasal işlev bozukluklarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Akinmoladun vd., 2022).

Literatürde dihidrokersetin'in duygu-durum üzerine etkinliğine ilişkin sadece iki çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan Liu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada dihidrokersetin'in kortikosteron maruziyeti ile depresyon modeli oluşturulmuş farelerde antidepresan etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Liu vd., 2021). Mir ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada da dihidrokersetin'in LPS ile depresyon modeli indüklenen sıçanlarda da antidepresan etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Mir vd., 2024).

2.7.4. Dihidrokersetin'in toksisitesi

Dihidrokersetin'in güvenliğine ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur (Schauss vd., 2015; Orlova vd., 2022). Toksisitesinin belirlenmesi amacıyla fare ve sıçanlar üzerinde yürütülen araştırmalarda dihidrokersetin'in intragastrik lavaj ile uygulanmasını takiben bir öldürücü doz (LD50) değeri elde edilememiştir. Oral yolla yedi gün boyunca 10-15 g/kg dozlarda yapılan uygulamalarda bile ölüm gözlenmemiştir. Gebe sıçan ve köpeklerin de dâhil edildiği bir araştırmada 150-1500 mg/kg dozlarda altı aydan uzun süreli olarak uygulama planlanan bir kronik toksisite çalışmasında, herhangi bir toksik etkiye rastlanılmamıştır. İmmunotoksisite, mutajenite ve embriyotoksisiteye neden olduğuna ilişkin de bir rapor bulunmamaktadır Tehlike sınıfı açısından değerlendirildiğinde sağlığa zarar verme açısından düşük riskli maddeler sınıfında değerlendirilmektedir. Literatürde insanlarda aşırı dozdan kaynaklanan herhangi bir toksik etki bildirilmemiştir. (Rajnochová Svobodová vd., 2017; Orlova vd., 2022).

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneyler Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nde aynı yetiştirme şartlarında barındırılan, Balb/c türünde, yaşları aynı, 30-35 g ağırlığındaki erkek fareler ile gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanları hepa filtre sistemlerine sahip havalandırma sistemleri ile iyi havalandırılan ve 24 ± 1 °C sıcaklıktaki yetiştirme odalarında barındırılmış ve standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Odalar otomatik olarak ayarlanmış olan 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsü ile aydınlatılmıştır. Deney süresince yem ve su kısıtlaması yapılmamıştır.

Araştırmanın deneysel protokolü, Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 19.12.2022 tarih ve 2022-29 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Dihidrokersetin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Fluoksetin hidroklorür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
p-Klorofenilalanin metil ester (p-CPA)	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
WAY-100635	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Ondansetron	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Ketanserin (+)-tartarat	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
%0,9 İzotonik NaCl çözeltisi	(Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)

3.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Kuyruktan asma testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Aktivitemetre cihazı	(Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye)
Hassas terazî	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Kronometre	

4. YÖNTEMLER

4.1. İlaç Uygulamaları

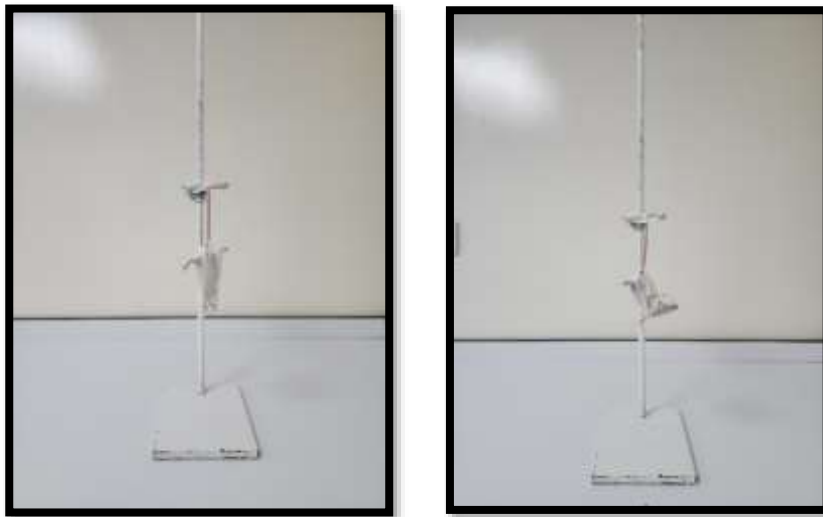
Dihidrokersetin farelere i.p. yolla 20 ve 40 mg/kg dozlarda uygulanmıştır (Wang vd., 2018). Referans ilaç olarak 10 mg/kg fluoksetin (Can vd., 2009) kullanılmıştır. Kontrol solüsyonu, dihidrokersetin ve referans ilaç deneylerden 24, 5 ve 0,5 saat önce olmak üzere üç kez uygulanmış ve ölçümler son uygulamalardan 30’ar dakika sonra yapılmıştır (Can vd., 2009; Can vd., 2011).

4.2. Davranış Deneyleri

4.2.1. Antidepresan-benzeri Etki Testleri

4.2.1.1. Kuyruktan asma testi

Kuyruktan asma testi, literatürde daha önce tarif edilen şekilde yapılmıştır (Steru vd., 1985). Fareler yerden 30 cm yüksekliğindeki kuyruktan asma test düzeneğine görme açıları duvara gelecek şekilde kuyruklarının 1 cm uç kısımlarından ipek flaster ile asılmışlardır. Altı dakikalık deney süresinin son dört dakikasında hayvanların hareketsiz kaldıkları süre (immobilite süresi) kronometre kullanılarak ölçülmüş ve kaydedilmiştir (Nielsen vd., 2004) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Kuyruktan asma testi düzeneği (solda immobilite ve sağda kaçış odaklı davranış)

4.2.1.2. Modifiye zorlu yüzme testi

Modifiye zorlu yüzme deneyleri, literatürde daha önce tarif edilen şekilde yapılmıştır (Can vd., 2017). Hayvanlar ölçümden 24 saat önce yüzdürme test düzeneğinde yüzdürülerek alıştırma (training) yapılmıştır. Deney süresince hayvanların immobilité, tırmanma ve yüzme davranışları 5 dakikalık süre boyunca 5 saniyelik periyotlarla bir kronometre yardımı ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Deney süresinin sonunda hayvanlar hızla sudan çıkartılıp kurulanmış ve ışık kaynağı yardımı ile ısıtılarak kurumaları sağlanmıştır (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği (solda immobilité ve sağda yüzme davranışı)

4.2.2. Motor Aktivite Testleri

4.2.2.1. Aktivitemetre testi

Deney hayvanlarının motor aktivitelerini belirlemek amacıyla aktivitemetre cihazı kullanılmıştır. Cihazın ortasına yerleştirilen hayvanın toplam aktivite, ambulator aktivite ve dolanım mesafesi parametreleri beş dakikalık süre boyunca kaydedilmiştir (Güzeld vd., 2021). Her ölçüm sonrasında cihaz etanol yardımıyla temizlenmiştir.

4.2.2.2. Mekanizma çalışmaları

Antidepresan-benzeri etkiye serotonerjik sistemin katılımının araştırılması amacıyla; p-CPA (serotonin sentez inhibitörü, 4 ardışık gün 100 mg/kg, i.p.), WAY-

100635 (5-HT_{1A} antagonisti, 0,5 mg/kg, i.p.), ketanserin (5-HT_{2A/2C} antagonisti, 1 mg/kg, i.p.) ve ondansetron (selektif 5-HT₃ serotonerjik reseptör blokörü, 0,3 mg/kg, i.p) ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır (Can vd., 2017).

4.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 8.01 paket programı kullanılmıştır. Modifiye zorlu yüzme, kuyruktan asma ve aktivitemetre testlerinden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Mekanistik çalışmalardan elde edilen veriler ise çift-yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından da Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 8.01 programından yararlanılmıştır. Sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

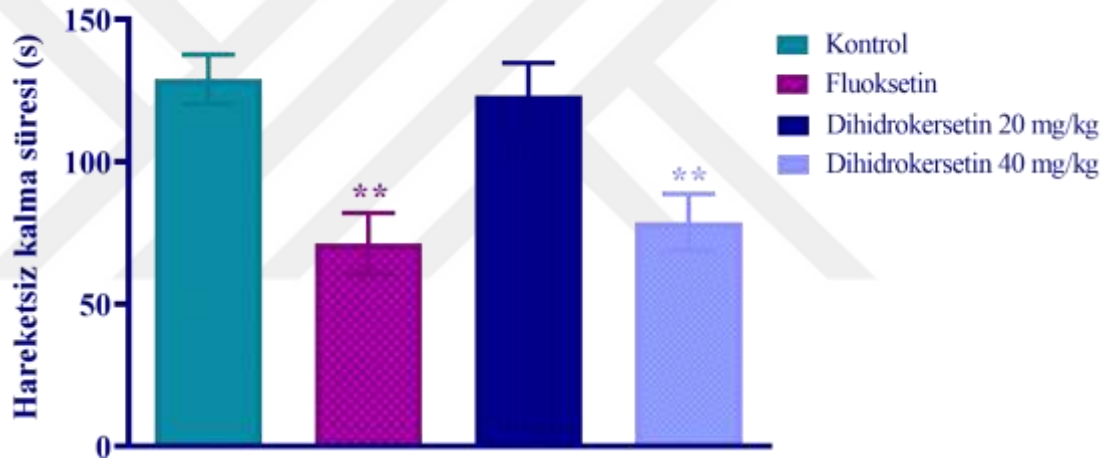
5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Antidepresan-benzeri etkinlik testlerine ilişkin bulgular

Dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri aktivitesi, geçerliliği ve güvenilirliği yüksek testler olan “modifiye zorlu yüzme” ve “kuyruktan asma” testleri kullanılarak araştırılmıştır (Steru vd., 1985; Wang vd., 2017; Hao vd., 2019b; Domingues vd., 2022).

5.1.1.1. Modifiye zorlu yüzme testleri

Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulamalarının yüzme testlerine alınan farelerin hareketsiz kalma (immobilite, farenin kafasını suyun üzerinde tutmak için gerekenden başka hiçbir ek aktivite göstermeme davranışı) süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.1.**'de sunulmuştur [$F(3, 28) = 8.40, p < 0.001$].

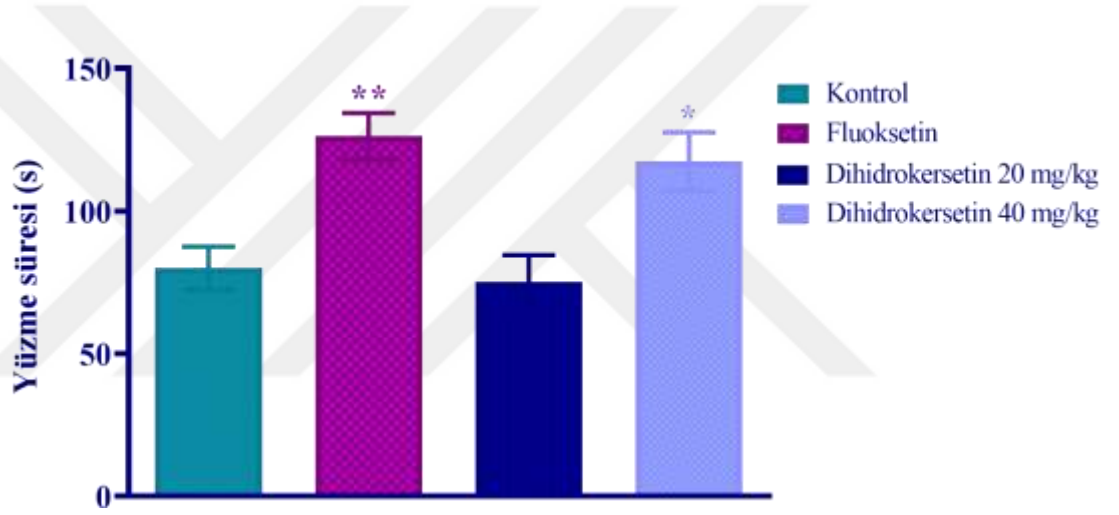


Şekil 5.1. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin yüzme testlerinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık $**p < 0.01$. Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

ANOVA ve çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları dihidrokersetin'in 20 mg/kg dozda uygulanmasını takiben modifiye zorlu yüzme testlerinde ölçülen hareketsiz kalma sürelerinin, tedavi verilmeyen kontrol grubundaki farelerin hareketsiz kalma sürelerinden farklı olmadığını ortaya koymuştur. Diğer yandan dihidrokersetin'in 40 mg/kg'lık dozu farelerin hareketsiz kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olmuştur ($p < 0.01$). Pozitif kontrol olarak 10 mg/kg dozda uygulanan fluoksetin de farelerin yüzme testlerinde ölçülen hareketsiz kalma sürelerini anlamlı ölçüde kısaltmıştır ($p < 0.01$).

Şekil 5.2. kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulamalarının yüzme testlerine alınan farelerin yüzme süreleri üzerine etkilerini göstermektedir [$F(3, 28) = 8.42, p < 0.001$].

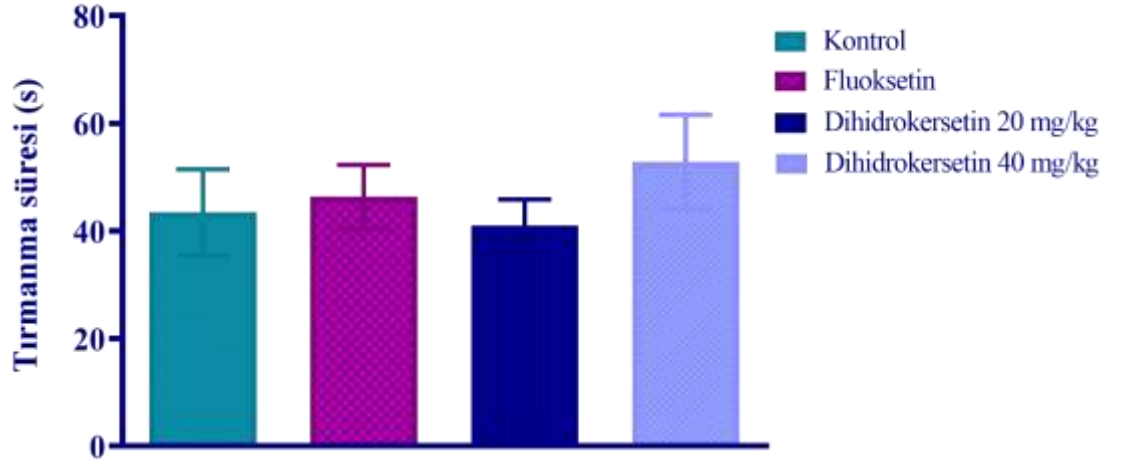
ANOVA ve çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları dihidrokersetin'in 20 mg/kg dozda uygulanmasını takiben modifiye zorlu yüzme testlerinde kaydedilen yüzme sürelerinin, tedavi verilmeyen kontrol grubundaki farelerin yüzme sürelerinden farklı olmadığını ortaya koymuştur. Diğer yandan dihidrokersetin'in 40 mg/kg'lık dozu farelerin yüzme sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur ($p < 0.05$). Pozitif kontrol olarak 10 mg/kg dozda uygulanan fluoksetin de farelerin yüzme sürelerini anlamlı ölçüde uzatmıştır ($p < 0.01$).



Şekil 5.2. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin yüzme testlerinde ölçülen yüzme süreleri. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık $*p < 0.05$, $**p < 0.01$. Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulamalarının yüzme testlerine alınan farelerin tırmanma süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.3.**'de sunulmuştur [$F(3, 28) = 0.53, p > 0.05$].

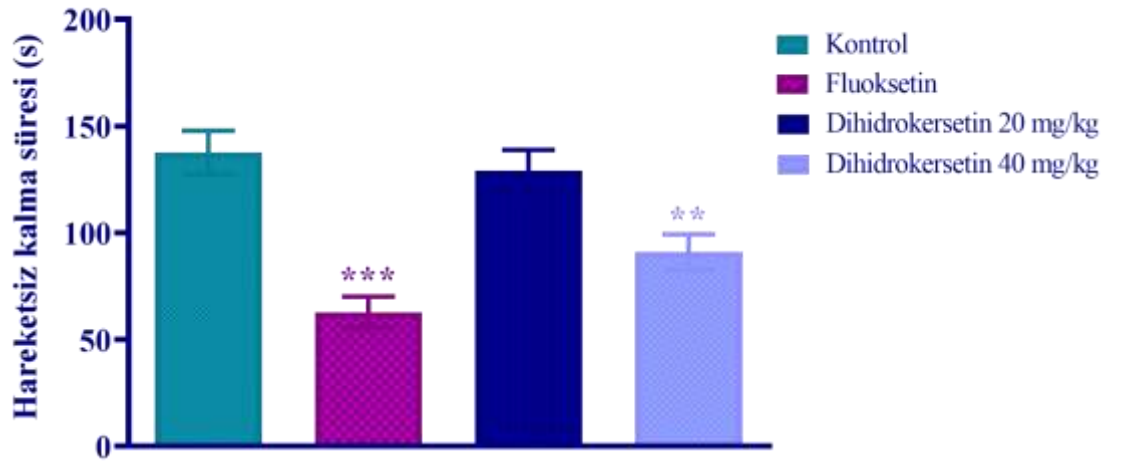
ANOVA ve çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları dihidrokersetin'in bu çalışmada uygulanan dozlarda (20 ve 40 mg/kg), farelerin yüzme testlerinde ölçülen tırmanma süreleri üzerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişime neden olmadığını ortaya koymuştur ($p > 0.05$). Pozitif kontrol olarak 10 mg/kg dozda uygulanan fluoksetin de farelerin tırmanma sürelerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir ($p > 0.05$).



Şekil 5.3. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin yüzme testlerinde ölçülen tırmanma süreleri. Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi (n=8).

5.1.1.2. Kuyruktan asma testleri

Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulamalarının kuyruktan asma testlerine alınan farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.4.**'de sunulmuştur [F (3, 28) = 15.19, p<0.001].



Şekil 5.4. Kontrol solüsyonu, fluoksetin (10 mg/kg) ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruktan asma testlerinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri. Kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık **p<0.01, ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi (n=8).

ANOVA ve çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları dihidrokersetin'in 20 mg/kg dozda uygulanmasını takiben ölçülen hareketsiz kalma sürelerinin, tedavi

verilmeyen kontrol grubundaki farelerin hareketsiz kalma sürelerinden farklı olmadığını ortaya koymuştur. Diğer yandan dihidrokersetin'in 40 mg/kg'lık dozu farelerin kuyruktan asma testlerinde kaydedilen hareketsiz kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olmuştur ($p<0.01$). Pozitif kontrol olarak 10 mg/kg dozda uygulanan fluoksetin de farelerin kuyruktan asma testlerindeki hareketsiz kalma sürelerini anlamlı ölçüde kısaltmıştır ($p<0.001$).

Modifiye zorlu yüzme ve kuyruktan asma testleri, antidepresan-benzeri etkiyi taramak için sıklıkla tercih edilen *in vivo* yöntemlerdir (Porsolt vd., 1977; Steru vd., 1985). Her iki modelde de hayvanlarda gözlenen hareketsiz kalma (immobilite) davranışının, davranışsal çaresizlikten ya da strese uyum sağlamada başarısızlıktan kaynaklandığı varsayılır ve insandaki depresif bozuklukları yansıttığı kabul edilir (Borsini vd., 1986; Willner, 1991). Nitekim antidepresan ilaçların bu testlerdeki anti-immobilite etkilerinin klinik etkililikleri ile yüksek korelasyon gösterdikleri bilinmektedir (Wang vd., 2008).

Bu çalışmada hem yüzme (Şekil 5.1.) hem de kuyruktan asma (Şekil 5.4.) testlerinden elde edilen ve dihidrokersetin'in 40 mg/kg dozda farelerin hareketsiz kalma sürelerini tedavi verilmeyen kontrol grubundaki farelere göre anlamlı ölçüde kısalttığını ortaya koyan veriler, bu flavonoid'in antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduğuna işaret etmiştir.

Liu ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada 100 mg/kg dozda dihidrokersetin uygulamasının kortikosteron maruziyeti ile depresyon modeli oluşturulmuş farelerde, azalmış sukroz tüketimini artırdığı, düşük serum serotonin düzeylerini yükselttiği ve yüksek serum kortikosteron düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Liu vd., 2021). Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızda elde edilen deneysel bulguları destekler özelliktedir. Diğer yandan Mir ve arkadaşları tarafından yapılan güncel bir çalışmada da LPS ile depresyon modeli indüklenen Sprague-Dawley sıçanlarda 20 mg/kg dozda uygulanan dihidrokersetin'in sukroz püskürtme testinde kısalan süslenme süresini uzatarak ve zorlu yüzme testlerinde de uzayan immobilité sürelerini kısaltarak antidepresan etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Mir vd., 2024). Bu çalışmanın dihidrokersetin'in antidepresan etkililiğine işaret eden sonuçları da bizim çalışmamızın bulgularını destekler özellikte olmakla birlikte; farklı yönü dihidrokersetin'in bizim çalışmamızda inaktif olan 20 mg/kg dozda etkili bulunmuş olmasıdır. Etkin dozdaki bu

farklılığın iki çalışmada kullanılan deney hayvanı türünün farklı olmasından ve/veya yöntem farklılığından (Mir ve arkadaşlarının çalışmasında inflamasyon kaynaklı depresyon modeli ile çalışılmış olmasından) kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Modifiye zorlu yüzme yöntemi, kuyruktan asma yönteminden farklı olarak, araştırılan test maddesinin etki mekanizmasına ilişkin de öngörü sağlayabilen bir yöntemdir. Bu çalışmada kullanılan modifiye zorlu yüzme testinde, Porsolt'un geleneksel zorlu yüzme testinde yapılan modifikasyonlar ile test düzeneğinin derinliği artırılmış (farenin kuyruğunu dayayıp destek alması önlenmiş) ve hayvanın baskın davranışını 5 saniyelik aralıklarla derecelendiren bir zamanlama tekniği kullanılmıştır (Cryan vd., 2002). Bu modifikasyonlar ile deney hayvanının aktif davranışlarını gözlemek ve kaydetmek mümkün olmaktadır. Modifiye zorlu yüzme testleri sırasında ölçülen iki aktif davranış "yüzme" ve "tırmanma" davranışlarıdır. Yüzme davranışı, farenin yüzme düzeneğinde genellikle yatay düzlemde dört çeyrek kadranı arasında hareket etmesini; tırmanma davranışı ise ön pençeleri ile düzeneğin kenarı boyunca yukarı doğru hareket etmesini içerir. Bu testte hareketsiz kalma süresini azaltırken yüzme davranışının süresini artıran ajanların antidepresan-benzeri etkilerini serotonerjik sistem üzerinden gösterdikleri; hareketsiz kalma süresini azaltırken tırmanma davranışının süresini artıran ajanların ise antidepresan-benzeri etkilerini katekolaminerjik sistem üzerinden gösterdikleri kabul edilmektedir (Lucki, 1997; Cryan ve Lucki, 2000). Bu tez çalışmasında, dihidrokersetin'in 40 mg/kg dozda farelerin tırmanma sürelerini değiştirmezken (Şekil 5.3.) yüzme sürelerini artırmış olması (Şekil 5.2.), dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğinin serotonerjik sistem ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

5.2. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular

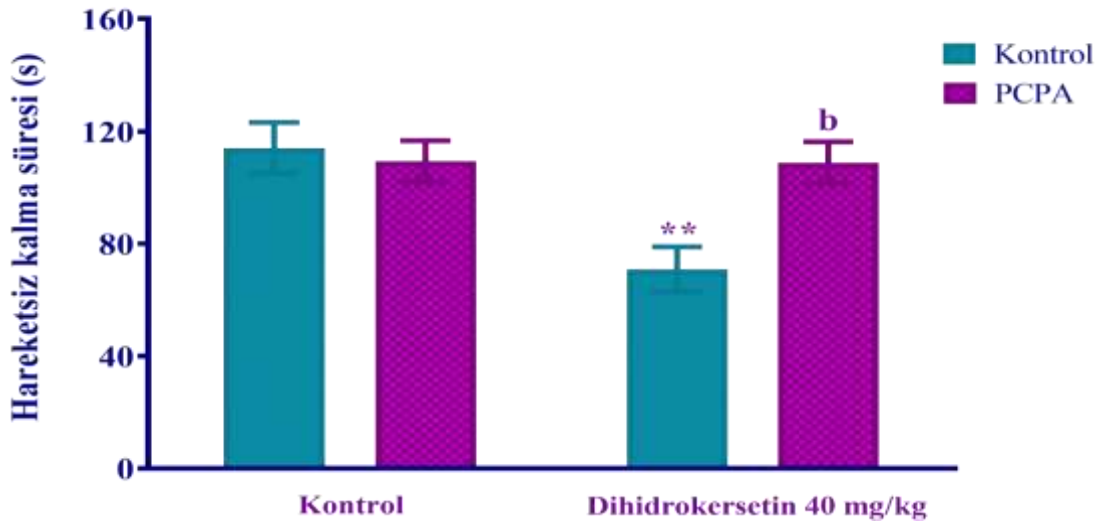
Modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen bulgular dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisinin katekolaminerjik sistemden ziyade serotonerjik sistem ile ilişkili olduğuna işaret ettiği için, bu çalışmanın bir sonraki adımında bu flavonoid'in farmakolojik etkisine serotonerjik sisteminin olası katılımı araştırılmıştır.

Kuyruktan asma testi zorlu yüzme testinden farklı olarak hayvanlarda hipotermik maruziyete neden olmadığı için zorlu yüzme testine karşı avantaja sahiptir. Kuyruktan

asma testinin diğer bir avantajı da antidepresan ilaçlara karşı duyarlılığının zorlu yüzme testinden daha yüksek olmasıdır (Cryan vd., 2005; Can vd., 2013). Söz konusu nedenlerle bu tez kapsamında mekanistik çalışmalar zorlu yüzme testi yerine kuyruktan asma testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

5.2.1. p-CPA ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

Serotonin, rafe çekirdeklerinden SSS'nin çeşitli bölgelerine projeksiyonları olan serotonerjik nöronlarda, prekürsör amino asit triptofan'dan sentezlenen bir nöromediyatördür (Kayaalp, 2012). Serotonerjik sistem uyku ve uyanıklık, ruh hali, iştah, sirkadiyen ritim ve öğrenme ve hafıza gibi çok çeşitli fizyolojik işlevler ile bağlantılıdır (Sherin ve Nemeroff, 2011). SSS'de serotonin eksikliği anksiyete, yeme bozuklukları ve depresif bozukluklar gibi patolojilerin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Gałecki ve Talarowska 2018; Pires vd., 2024). Nitekim beyinde serotonin miktarını artıran ilaçlar çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yıllardır başarı ile kullanılmaktadır (Kayaalp, 2012; RxMediaPharma®, 2024). Serotonin'in depresyon ve antidepresan etki ile yakın ilişkisinden ve bu çalışmada modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen bulgulardan hareketle, serotonerjik sistemin dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri aktivitesine olası katılımı hayvanların beyinde serotonin depleksiyonuna neden olan bir ajan olan p-CPA kullanılarak araştırılmıştır.



Şekil 5.5. p-CPA ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi. Kontrol solüsyonu uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık $**p<0.01$, Dihidrokersetin uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık ^b $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi (n=8).

p-CPA ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi **Şekil 5.5.**'de sunulmuştur. ANOVA analizlerinin sonuçları immobilité süreleri üzerine hem tedavi faktörünün [$F(1, 28) = 7.55, p < 0.05$] hem de ön-uygulama faktörünün [$F(1, 28) = 4.36, p < 0.05$] etkili olduğunu ve söz konusu faktörler arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(1, 28) = 7.21, p < 0.05$]. p-CPA ön-uygulamaları dihidrokersetin'in hareketsiz kalma süresini kısaltıcı etkisini anlamlı ölçüde geri döndürmüştür ($p < 0.01$).

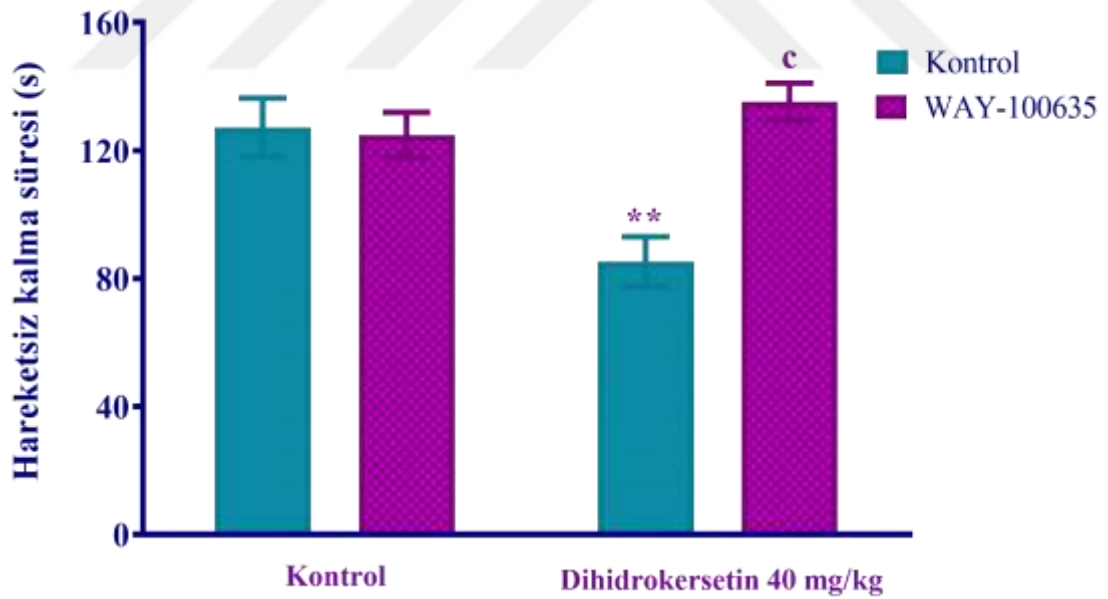
p-CPA, sinir sisteminde serotonin sentezinin başlangıcında görev alan ve hız kısıtlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz'ın geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Bu çalışmadaki protokol ile yapılan p-CPA uygulamasının farelerin beyinlerinde serotonin'in endojen depolarını büyük ölçüde (%60-90 oranında) azalttığı bilinmektedir (Koe ve Weissman, 1966; Can vd., 2013; Evsiukova vd., 2021). Bu çalışmada, p-CPA ile indüklenen serotonin depleksiyonunun dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisini ortadan kaldırmış olması, bu flavonoid'in antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik nörotransmisyonun aracılık ettiğine işaret etmiştir. Carradori ve arkadaşlarının, dihidrokersetin'in insan monoamin oksidaz A ya da B enzimleri üzerine inhibitör etkinlik göstermediğine ilişkin bulgularından hareketle (Carradori vd., 2016), bu fitokimyasalın santral serotonin seviyeleri üzerine olası etkinliğinin enzimatik yıkımdan ziyade biyosentez ya da salıverilme süreçleri ile ilişkili olabileceği öngörülebilir. Ancak bu düşüncenin yeni deneysel çalışmalar ile doğrulanması gerektiği açıktır.

SSS'de yeterli serotonin düzeyinin varlığının yanı sıra serotonerjik reseptörlerin de duygu-durumun düzenlenmesi ile yakından ilişkili olduğu; hatta bu monoaminin farklı reseptör alt-tiplerinin çeşitli antidepresan ilaçların etki mekanizmalarında rol oynadıkları bilinmektedir (Pytko vd., 2016; RxMediaPharma®, 2024). Bu nedenle bu çalışmada 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₃ serotonerjik reseptörlerinin dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisine olası katılımları da araştırılmıştır.

5.2.2. WAY-100635 ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

SSS'nin baskın serotonerjik reseptörleri arasında bulunan 5-HT_{1A} reseptörleri hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik serotonerjik nöronlarda yaygın dağılım gösteren G proteinine kenetli metabotropik reseptörlerdir. Nöronların dendritlerinde ve

somalarında ve ayrıca beyin sapında rafe çekirdeklerinde bulunan 5-HT_{1A} otoresptörlerin serotonerjik nöronların ateşlenme hızını kontrol ettikleri ve projeksiyon alanlarındaki serotonin seviyelerini düzenledikleri bilinmektedir (Salaciak ve Pytka 2021; Schneck vd., 2021). Çalışmalar depresif deneklerde çeşitli kortikal bölgelerde 5-HT_{1A} otoresptörlerinin ekspresyonlarının arttığını, postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin ekspresyonlarının ise azaldığını ortaya koymuştur. Söz konusu otoresptörlerinin artan ekspresyonu serotonerjik nöronlarının aktivitesini azaltma eğilimindeyken, post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerindeki azalma serotonin'e karşı davranışsal yanıtın azalmasına neden olur (Pires vd., 2024). 5-HT_{1A} reseptörleri ile ilgili çalışmalar MDB'nin azalmış post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptör fonksiyonu ile de ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgulardan ve 5-HT_{1A} reseptör agonistlerinin prelinik çalışmalarda kaydadeğer ölçüde antidepresan aktiviteler göstermesinden (Wieland ve Lucki 1990; Blier vd., 1998) hareketle postsinaptik 5-HT_{1A} agonistlerinin yeni bir antidepresan ilaç sınıfı olabileceği ileri sürülmüştür (Assie vd., 2010; Chilmonczyk vd., 2015; Stiedl vd., 2015; Yohn vd., 2017; Smith vd., 2023).



Şekil 5.6. WAY-100635 ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi. Kontrol solüsyonu uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık $**p<0.01$, Dihidrokersetin uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık $^cp<0.001$. Çift yönlü ANOVA, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

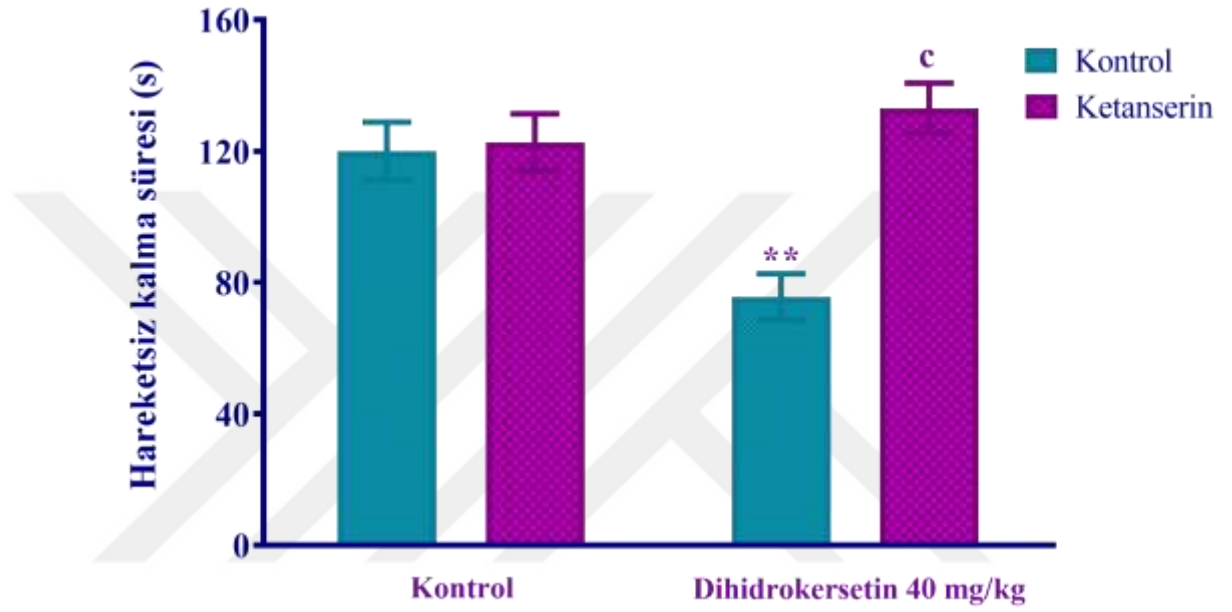
Bu çalışmada 5-HT_{1A} reseptörlerinin dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisine olası katılımı selektif 5-HT_{1A} reseptör blokörü bir ajan olan WAY-100635 kullanılarak araştırılmıştır. WAY-100635 ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi **Şekil 5.6.**'de sunulmuştur. ANOVA analizlerinin sonuçları immobilité süreleri üzerine hem tedavi faktörünün [$F(1, 28) = 4.35, p < 0.05$] hem de antagonist faktörünün [$F(1, 28) = 9.89, p < 0.01$] etkili olduğunu ve söz konusu faktörler arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(1, 28) = 12.09, p < 0.01$]. WAY-100635 ön-uygulamaları dihidrokersetin'in farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerindeki kısaltıcı etkisini anlamlı ölçüde geri döndürmüştür ($p < 0.001$). Bu bulgu dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisine 5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık ettiğine işaret etmiştir.

5.2.3. Ketanserin ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

Serotonin'in 5-HT_{1A} reseptörlerinin yanı sıra, beyinde depresyon etiyolojisi ile yakından ilişkili olan PFK ve hipokampus gibi alanlarda yaygın dağılım gösteren 5-HT₂ reseptörlerin de çeşitli SSS bozukluklarında rol oynadıkları bilinmektedir (Krishnan vd., 1991; Ishihara ve Sasa, 2001; Nestler vd., 2002; Mestre vd., 2013; Gao vd., 2018; Źmudzka vd., 2018). Literatürde bu reseptörlerin aktivasyonunun depresif bozukluklarının farmakoterapisinde rol oynayabileceğini ileri süren çalışmalara rastlamak mümkündür (Hoyer vd., 1986; Celada vd., 2004; Źmudzka vd., 2018). Nitekim 5-HT_{2A} reseptörlerinin modülasyonunun bazı antidepresan ajanların etkilerine kısmen de olsa aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Howland, 2016). 5-HT_{2A} reseptörler ile birlikte serotonerjik 5-HT_{2C} reseptörler de depresyon ve antidepresan etki ile sıklıkla ilişkilendirilen reseptör alt-tiplerindendir (Serretti vd., 2004). Söz konusu reseptör alt-tipinin sinaptik yarıktaki serotonin düzeyini artıran antidepresanların etkilerinde rolü olduğu ileri sürülmektedir (Clenet vd., 2001). 5-HT₂ serotonerjik reseptörler ile antidepresan etkinlik arasındaki ilişkileri ortaya koyan bu bilgilerden hareketle mekanistik çalışmalara 5-HT_{2A}/5HT_{2C} reseptör blokörü bir ajan olan ketanserin ile devam edilmiştir.

Ketanserin ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi **Şekil 5.7.**'de sunulmuştur. ANOVA analizlerinin sonuçları immobilité süreleri üzerine hem tedavi faktörünün [$F(1, 28) = 4.43, p < 0.05$] hem de antagonist faktörünün [$F(1, 28) = 13.91,$

$p<0.001$] etkili olduğunu ve söz konusu faktörler arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(1, 28) = 11.48, p<0.01$]. Ketanserin ön-uygulamaları dihidrokersetin'in farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerindeki kısıltıcı etkisini anlamlı ölçüde geri döndürmüştür ($p<0.001$). Ketanserin ile yapılan mekanistik çalışmalardan elde edilen veriler dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisine 5-HT_{1A} reseptörlerin yanı sıra 5-HT_{2A}/5HT_{2C} reseptör alt-tiplerinin de katıldığını ortaya koymuştur.

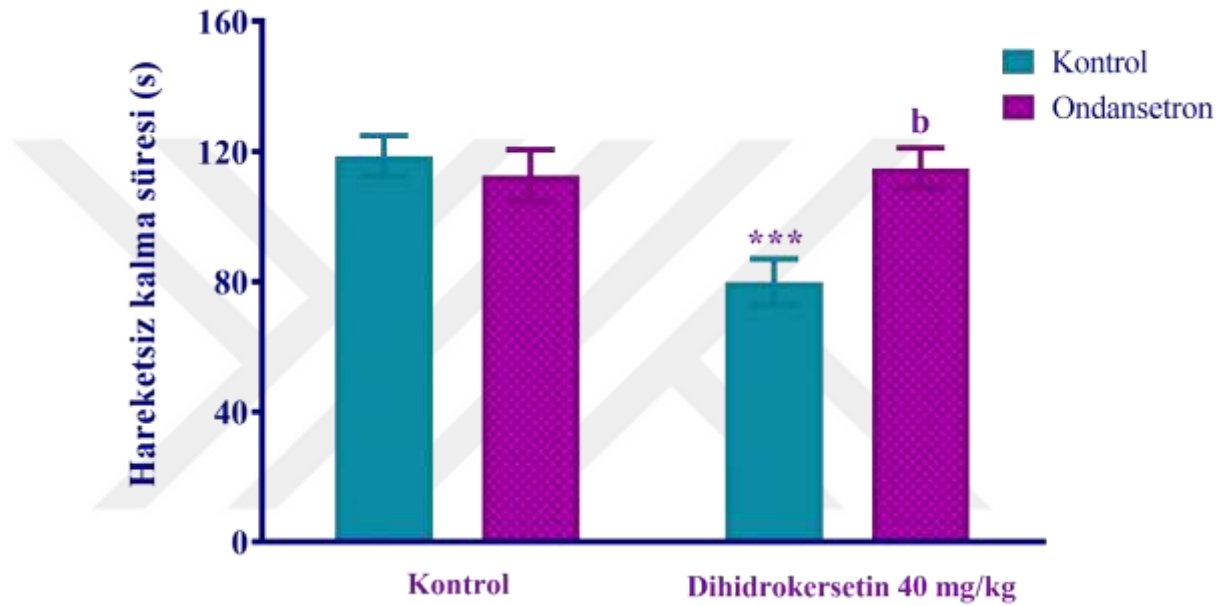


Şekil 5.7. Ketanserin ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi. Kontrol solüsyonu uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık $**p<0.01$, Dihidrokersetin uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık $^cp<0.001$. Çift yönlü ANOVA, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

5.2.4. Ondansetron ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

Yapılan çalışmalar serotonin'in iyonotropik reseptör alt-tipi olan 5-HT₃ reseptörlerin de beynin pek çok fonksiyonu ile bağlantılı olduğunu ve vazomotor refleksler, gastrointestinal fonksiyonun kontrolü, ağrı mekanizmaları, kardiyovasküler düzenleme ve nöronal ve limbik-kortikal fonksiyonlar gibi serotonin'in aracılık ettiği çeşitli işlevlerde kritik rol oynadığını ortaya koymuştur (Tonelli ve Andreatini 2000; Ye vd., 2001; Pires vd., 2024). Önceki çalışmalar, 5-HT₃ reseptör agonistlerinin kronik uygulamasının beyinde nörojenez desteklediğine ve depresif benzeri davranışları hafiflettiğine işaret etmiştir (Kondo vd., 2018; Olivas-Cano vd., 2023). Ayrıca antidepresan bir ilaç olan fluoksetin'in yetişkin nörojenezini indükleyici etkisine 5-HT₃

reseptörlerinin aktivasyonunun aracılık ettiği gösterilmiştir (Olivas-Cano vd., 2023). Diğer yandan, 5-HT₃ reseptör blokörlerinin antidepresan-benzeri etkiye sahip çeşitli ajanların bu etkilerini önledikleri bildirilmiştir (Jesse vd., 2010; Brüning vd., 2011; Girish vd., 2012; Can vd., 2017; Casaril vd., 2019; Besckow vd., 2020). Bu bilgilerin ışığında, bu çalışmada dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisine 5-HT₃ reseptörlerinin potansiyel katılımı, bu reseptörlerin selektif blokörü bir ajan olan ondansetron kullanılarak araştırılmıştır.



Şekil 5.8. Ondansetron ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi. Kontrol solüsyonu uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık *** $p < 0.01$, Dihidrokersetin uygulanan kontrol grubuna karşı anlamlı farklılık ^b $p < 0.01$. Çift yönlü ANOVA, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

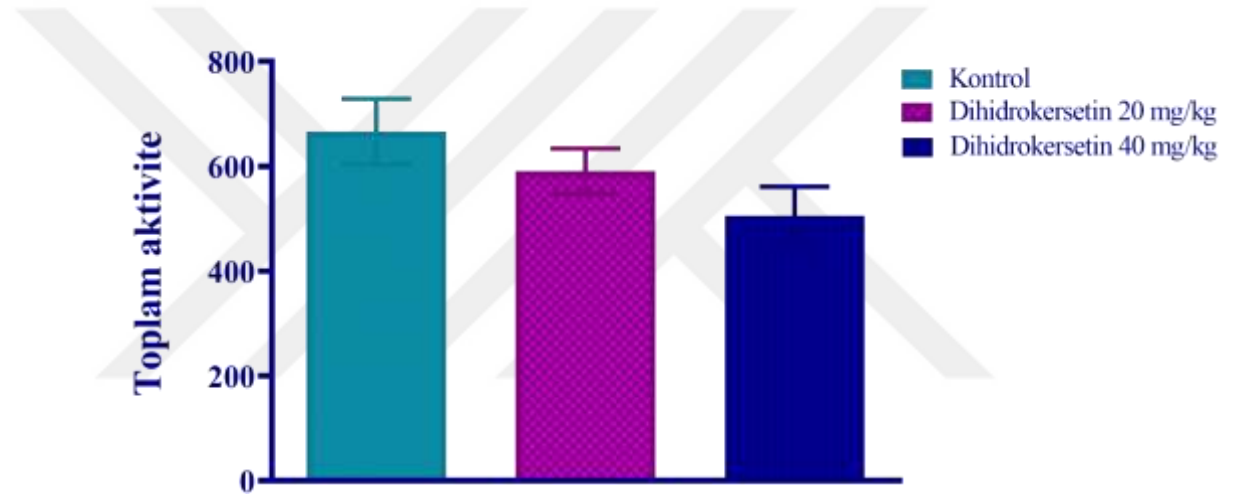
Ondansetron ön-uygulamasının farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde dihidrokersetin (40 mg/kg) ile indüklenen değişim üzerine etkisi **Şekil 5.8.**'de sunulmuştur. ANOVA analizlerinin sonuçları immobilité süreleri üzerine hem tedavi faktörünün [$F(1, 28) = 7.03, p < 0.05$] hem de antagonist faktörünün [$F(1, 28) = 4.44, p < 0.05$] etkili olduğunu ve söz konusu faktörler arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(1, 28) = 8.87, p < 0.01$]. Ayrıca ondansetron ön-uygulamaları dihidrokersetin'in farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerindeki kısaltıcı etkisini anlamlı ölçüde geri döndürmüştür ($p < 0.01$). Ondansetron ile yapılan mekanistik

Çalışmalardan elde edilen veriler dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkisinde 5-HT₃ reseptörlerin de rol oynadığını ortaya koymuştur.

5.3. Motor Performans Testlerine İlişkin Bulgular

Dihidrokersetin uygulamasının farelerin motor performansları üzerine olası etkinliği aktivitemetre cihazı ile değerlendirilmiştir.

Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre cihazı kullanılarak kaydedilen “toplam aktiviteleri değerleri” **şekil 5.9**'da sunulmuştur [$F(2, 21) = 2.20, p > 0.05$].

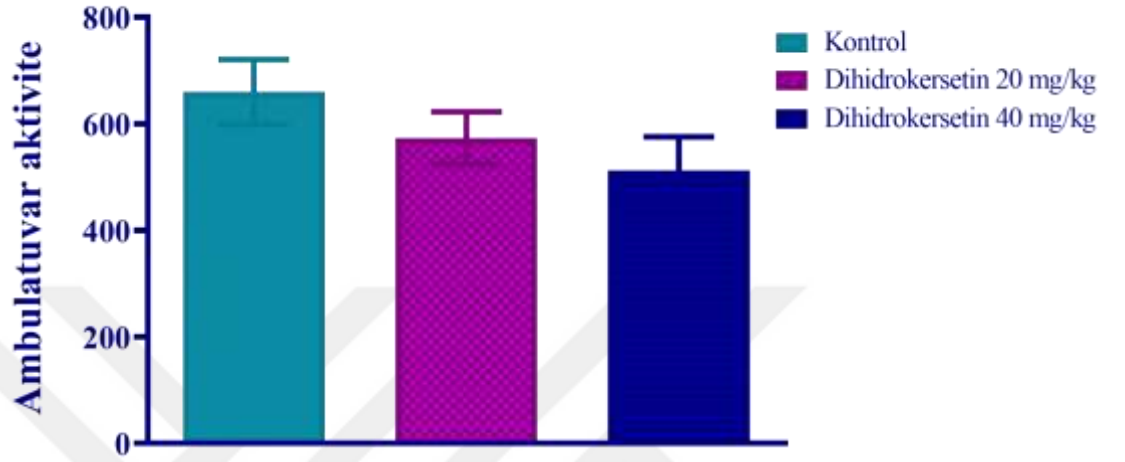


şekil 5.9. Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre testlerinde kaydedilen toplam aktiviteleri değerleri. Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD oklu karşılaştırma testi ($n=8$).

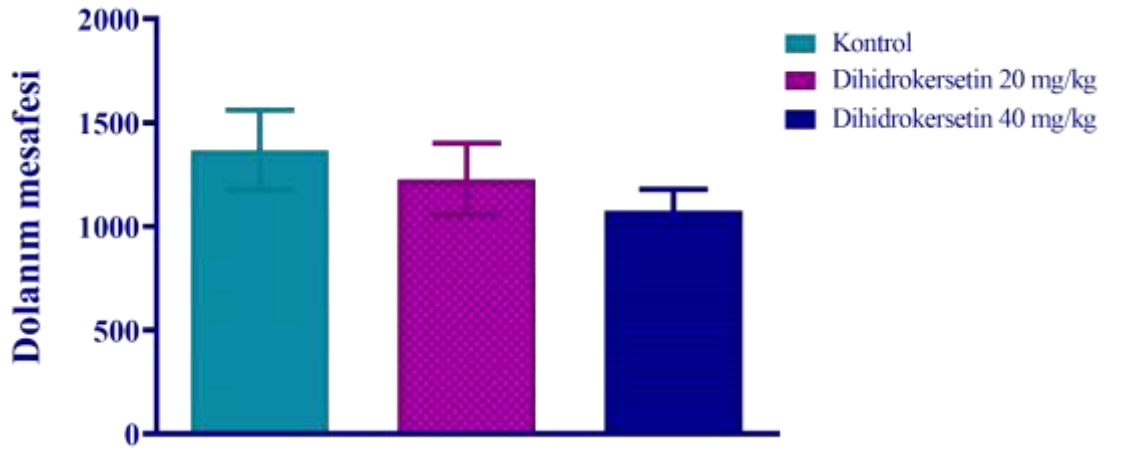
Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre cihazı kullanılarak kaydedilen “ambulator aktivite değerleri” [$F(2, 21) = 1.62, p > 0.05$] **şekil 5.10**'da “dolanım mesafesi değerleri” [$F(2, 21) = 0.83, p > 0.05$] ise **şekil 5.11**'de sunulmuştur.

Aktivitemetre testlerinin verilerinin tek yönlü ANOVA sonrası çoklu karşılaştırma testleri ile analizi sonucunda, dihidrokersetin'in uygulandığı dozlarda farelerin toplam aktivite, ambulator aktivite ve dolanım mesafesi değerlerini azaltma eğiliminde olduğu görülmüştür. Ancak farelerin motor performanslarında dihidrokersetin kaynaklı azalma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Dihidrokersetin'in farelerin motor aktivite değerlerinde anlamlı bir değişime neden

olmaması, bu fitokimyasalın davranış testlerinin sonuçlarında yanlış pozitifliğe neden olabilecek psikostimulan bir etkinliğe (Cryan vd., 2005) sahip olmadığını göstermiş olması bakımından önemlidir.



Şekil 5.10. Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre testlerinde kaydedilen ambulatuvar aktiviteleri değerleri. Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi (n=8).



Şekil 5.11. Kontrol solüsyonu ve dihidrokersetin (20 ve 40 mg/kg) uygulanan farelerin aktivitemetre testlerinde kaydedilen dolanım mesafesi değerleri. Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi (n=8).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinlik potansiyeli modifiye zorlu yüzme ve kuyruktan asma testleri ile değerlendirilmiştir. Dihidrokersetin uygulandığı 20 mg/kg dozda etkisiz bulunurken, 40 mg/kg dozda her iki testte de (**Şekil 5.1.** ve **5.4.**) farelerin immobilité sürelerini kısaltarak antidepresan-benzeri etkinlik göstermiştir. Dihidrokersetin'in 40 mg/kg dozu ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin referans ilaç fluoksetin (10 mg/kg) ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu görülmüştür. Dihidrokersetin uygulandığı dozlarda farelerin motor performanslarında kontrol grubundaki hayvanlara göre anlamlı bir değişime neden olmamıştır (**Şekil 5.9.**, **Şekil 5.10.** ve **Şekil 5.11.**). Bu bulgu, bu fitokimyasalın davranış testlerinin sonuçlarında yanlış pozitifliğe neden olabilecek (Cryan vd., 2005) psikostimülan bir etkinliğe sahip olmadığını; diğer bir ifade ile antidepresan-benzeri etkisinin spesifik olduğunu ortaya koymuş olması bakımından değerlidir.

Dihidrokersetin'in modifiye zorlu yüzme testlerine alınan farelerin immobilité sürelerini kısaltırken, tırmanma sürelerini değiştirmeksizin (**Şekil 5.3.**) yüzme sürelerini anlamlı ölçüde uzatmış olması (**Şekil 5.2.**), bu flavonoid'in antidepresan-benzeri etkinliğinin katekolaminerjik sistemden ziyade serotonerjik sistem ile ilişkili olabileceğine işaret etmiştir (Cryan vd., 2002; Can vd., 2017). Bu bulgu doğrultusunda, SSS'de serotonin biyosentezini bloke ederek serotonin depleksiyonuna neden olan bir ajan olan p-CPA ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Kuyruktan asma testlerinde p-CPA ön-uygulamasının dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğini ortadan kaldırmış olması (**Şekil 5.5.**), bu fitokimyasalın antidepresan-benzeri etkisinde intact bir serotonerjik sistemin varlığının kritik önemini ortaya koymuş ve modifiye zorlu yüzme testlerinin sonuçlarını doğrulamıştır. p-CPA çalışmaları dihidrokersetin'in etkisine serotonerjik nörotransmisyonun aracılık ettiğine işaret etmiş olmakla birlikte; dihidrokersetin uygulanmasını takiben santral serotonin seviyelerinin analitik yöntemler kullanılarak ölçülmesi santral serotonin seviyelerinde dihidrokersetin aracılıklı bir artışın olup olmadığının açıklığa kavuşturulması açısından değerli olacaktır.

Mekanistik çalışmaların bir sonraki adımında, dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğine, depresyon etyopatogenezi ve antidepresan etki ile ilişkili oldukları bilinen serotonerjik reseptör alt-tipleri olan 5-HT1A, 5-HT2A/2C ve 5-HT3 serotonerjik reseptörlerin (Hoyer vd., 1986; Wieland ve Lucki 1990; Blier vd., 1998; Celada vd., 2004;

Serretti vd., 2004; Jesse vd., 2010; Brüning vd., 2011; Girish vd., 2012; Can vd., 2017; Żmudzka vd., 2018; Casaril vd., 2019; Besckow vd., 2020; Pires vd., 2024) olası katılımları araştırılmıştır. Bu amaçla selektif 5-HT1A reseptör blokörü bir ajan olan WAY-100635, selektif 5-HT2A/2C reseptör blokörü bir ajan olan ketanserin ve selektif 5-HT3 reseptör blokörü bir ajan olan ondansetron ile farmakolojik antagonizma çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri sonucunda her üç antagonistin ön-uygulamalarının da dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğini ortadan kaldırdığı görülmüştür (Şekil 5.6., Şekil 5.7. ve Şekil 5.8.). Bu bulgular dihidrokersetin'in bu çalışmada ortaya koyulan antidepresan-benzeri etkinliğinin gerçekleşmesine 5-HT1A, 5-HT2A/2C ve 5-HT3 serotonerjik reseptörlerin katkıda bulunduğuna işaret etmiştir. Bu çalışmaya, dihidrokersetin'in söz konusu reseptör alt-tipleri ile ne şekilde etkileştiğine ilişkin öngörü sağlayabilecek *in silico* çalışmaların eklenmesinin, olası molekül-etki yöresi ilişkilerinin aydınlatılması açısından değerli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan dihidrokersetin'in söz konusu etkisine 5-HT1A, 5-HT2A/2C ve 5-HT3 serotonerjik reseptörlerin yanı sıra 5-HT4, 5-HT6 ve 5-HT7 gibi diğer serotonerjik reseptör alt-tiplerinin de katılmış olmalarının mümkün olduğunu (Carr ve Lucki, 2011; Pytka vd., 2016) ve bu reseptörlerin antidepresan-benzeri etkiye olası katılımlarının da araştırılması gerektiğini belirtmekte yarar vardır.

Bu tez çalışmasında dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğinin altında yatan mekanizmaya ilişkin bir yaklaşım geliştirilmiş olmakla beraber, bu fitokimyasalın söz konusu etkisine başka nöromediyatörlerin ve dolayısıyla başka reseptörlerin aracılık etmiş olması da mümkündür. Katekolaminejik sistem başta olmak üzere GABAerjik, glutamaterjik, kolinerjik, opioiderjik ve kannabinoiderjik gibi çeşitli endojen sistemlerin de dihidrokersetin ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinliğine katkıda bulunmuş olması olasıdır. Bu nedenle bu çalışmanın bir sonraki basamağında dihidrokersetin'in antidepresan-benzeri etkinliğine aracılık etmesi mümkün olan diğer mekanizmaların aydınlatılmasına odaklanılmalıdır.

Bu tez çalışması ile dihidrokersetin'in serotonerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri etkinliği ortaya koyulmuş olmakla birlikte, bu fitokimyasalın antidepresan etkinliğinin doğrudan deneysel depresyon modelleri üzerinde araştırılması da uygun olacaktır. Literatürde dihidrokersetin'in inflamasyon ile oluşturulan iki farklı depresyon

modelinde (Liu vd., 2021; Mir vd., 2024) antidepresan etki gösterdiği rapor edilmiş olmakla beraber bu etkinin kronik öngörülemeyen hafif stres modeli, öğrenilmiş çaresizlik modeli, erken yaşam stres modelleri, sosyal yenilgi stres modelleri, olfaktör bulbektomi gibi stres modelleri ve/veya genetik manipülasyon ile oluşturulan modeller (Özkartal ve Arıcıoğlu, 2017) üzerinde de doğrulanması yararlı olacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları dihirokersetin'in doğal kaynaklı ve ekonomik bir antidepresan ilaç adayı olabileceğine işaret etmiş olmakla birlikte, bu flavonoid'in antidepresan etkisinin depresyonlu hastalar üzerinde yapılacak kapsamlı etkinlik ve güvenlik testleri ile doğrulanması gerekmektedir.



KAYNAKÇA

- Adachi, S.I., Nihei, K.I., Ishihara, Y., Yoshizawa, F., Yagasaki, K. (2017). Anti-hyperuricemic effect of taxifolin in cultured hepatocytes and model mice. *Cytotechnology.*, 69, 329-336.
- Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., Kunugi, H. (2016). Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.*, 202, 254-257.
- Akinmoladun, A.C., Oladejo, C.O., Josiah, S.S., Famusiwa, C.D., Ojo, O.B., Olaleye, M.T. (2018). Catechin, quercetin and taxifolin improve redox and biochemical imbalances in rotenone-induced hepatocellular dysfunction: Relevance for therapy in pesticide-induced liver toxicity?. *Pathophysiology.*, 25, 365–371.
- Akinmoladun, A.C., Famusiwa, C.D., Josiah, S.S., Lawal, A.O., Olaleye, M.T., Akindahunsi, A. A. (2022). Dihydroquercetin improves rotenone-induced parkinsonism by regulating NF- κ B-mediated inflammation pathway in rats. *J Biochem Mol Toxicol.*, 36(5), e23022.
- Akiskal, H.S. (2000). *Mood disorders: clinical features. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.*
- Albayrak, E.Ö. ve Ceylan, M.E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam: Psikiyatri Nöroloji Bilim Derg.*, 17 (1), 27-33.
- Almasoudi, H. H., Hakami, M.A., Alhazmi, A.Y., Makkawi, M., Alasmari, S., Alghamdi, Y.S., Mashraqi, M.M. (2023). Unveiling the multitargeted repurposing potential of taxifolin (dihydroquercetin) in cervical cancer: An extensive MM\GBSA-based screening, and MD simulation study. *Med Oncol.*, 40(8), 218.
- Alpay, N., Karşıdağ, Ç. ve Kükürt, R. (2005). Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS). *Düşünen Adam: Psikiyatri Nöroloji Bilim Derg.*, 18(3), 136-148.
- Ambrósio, G., Kaufmann, F.N., Manosso, L., Platt, N., Ghisleni, G., Rodrigues, A.L.S., Kaster, M.P. (2018). Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. *Psychoneuroendocrinology.*, 91, 132-141.
- Amerikan Psikiyatri Derneği. (2022). Diagnostic and Statistical Manual of Mental
- Arnone, D., Wise, T., Fitzgerald, P.B., Harmer, C.J. (2024). The involvement of serotonin in major depression: nescience in disguise?. *Mol Psychiatry.*, 1-3.
- Asnis, G.M. and Henderson, M.A. (2015). Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 125-135.
- Assie, M.B., Bardin, L., Auclair, A.L., Carilla-Durand, E., Depoortere, R., Koek, W., Kleven, M.S., Colpaert, F., Vacher, B., Newman-Tancredi, A. (2010). F15599, a highly selective post-synaptic 5-HT(1A) receptor agonist: in vivo

- profile in behavioural models of antidepressant and serotonergic activity. *Int J Neuropsychoph.*, 13, 1285-1298.
- Ayala-Rodríguez, J.D. and García-Colunga, J. (2023). Maternal separation modifies spontaneous synaptic activity in the infralimbic cortex of stress-resilient male rats. *Plos one.*, 18(11), e0294151.
- Bains, N. and Abdijadid, S. (2023). Major depressive disorder. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Baskar, V., Venkatesh, R. and Ramalingam, S. (2018). Flavonoids (antioxidants systems) in higher plants and their response to stresses. *Antioxidants and antioxidant enzymes in higher plants.*, 253-268.
- Başar, K. ve Ertuğrul, A. (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klin Psikiyatr Derg.*, 8, 123-134.
- Bavaresco, D.V., Uggioni, M.L.R., Ferraz, S.D., Marques, R.M.M., Simon, C.S., Dagostin, V.S., Grande A.J., da Rosa, M.I. (2020). Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Biochem Behav.*, 188, 172838.
- Beliveau, V., Ozenne, B., Strother, S., Greve, D.N., Svarer, C., Knudsen, G.M., Ganz-Benaminsen, M. (2020). The structure of the serotonin system: a PET imaging study. *Neuroimage.*, 205, 116240.
- Besckow, E.M., Nonemacher, N.T., Schossler, C.G., Espíndola, C.N.S., Balbom, E.B., Gritzenko, F., Savegnago, L., Godoi, B., Bortolatto, C.F., Brüning, C.A. (2020). Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology.*, 237(10), 3149-3159.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., and Cowen, P.J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology.*, 182, 54-57.
- Bhatt, S., Kanoujia, J., Mohana Lakshmi, S., Patil, C.R., Gupta, G., Chellappan, D.K., Dua, K. (2023). Role of brain-gut-microbiota axis in depression: emerging therapeutic avenues. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*, 22(2), 276-288.
- Bilgin, A.Ö., Mammadov, R. ve Suleyman, B. (2018). Taksifolinin sıçanlarda etanolle indüklenen oksidatif beyin hasarına etkisi. *Sakarya Tıp Dergisi.*, 8(3), 638-643.
- Blier, P., Pineyro, G., el Mansari, M.M., de Bergeron, R.M.C. (1998). Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci.*, 861, 204-216.
- Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Gabriela Nielsen, M., Placentino, A., Giovannini, C., Rillosi, L., Ventriglia, M., Riva, M.A., Gennarelli, M. (2010). Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry.*, 11(6), 763-773.

- Borsini, F., Voltera G. and Meli, A. (1986). Does the behavioral ‘despair’ test measure ‘despair’. *Physiol Behav.*, 38, 385-9.
- Bremshey, S., Groß, J., Renken, K., Maseck, O.A. (2024). The role of serotonin in depression-A historical roundup and future directions. *J Neurochem.*, 1-29.
- Brüning, C.A., Souza, A.C., Gai, B.M., Zeni, G., Nogueira, C.W. (2011), Antidepressant-like effect of m-trifluoromethyl-diphenyl diselenide in the mouse forced swimming test involves opioid and serotonergic systems. *Eur J Pharmacol.*, 658(2-3), 145-149.
- Can, O.D., Demir Ozkay, U., Kaplancikli, Z.A., Oztürk, Y. (2009). Effects of some 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Arch Pharm Res.*, 32, 1293-1299.
- Can, O.D., Ismail, I.B., Oztürk, Y., Oztürk, N., Potoğlu-Erkara, I., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Maggi, F. (2011). New antidepressant drug candidate: Hypericum montbretti extract. *Nat Prod Res.*, 25, 1469-1472.
- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. and Üçel, U.İ. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur J Pharmacol.*, 699(1-3), 250-257.
- Can, Ö.D., Turan, N., Demir, Özkay, Ü., Öztürk, Y. (2017). Antidepressant like effect of gallic acid in mice: dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life Sci.*, 190, 110-117.
- Carr, G.V. and Lucki, I. (2011). The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology.*, 213(2-3), 265-87.
- Carradori, S., Gidaro, M.C., Petzer, A., Costa, G., Guglielmi, P., Chimenti, P., Alcaro, S., Petzer, J.P. (2016). Inhibition of human monoamine oxidase: biological and molecular modeling studies on selected natural flavonoids. *J Agric Food Chem.*, 64(47), 9004-9011.
- Casari, A.M., Domingues, M., de Andrade, Lourenço, D., Birmann, P.T., Padilha, N., Vieira, B., Begnini, K., Seixas, F.K., Collares, T., Lenardão, E.J., Savegnago, L. (2019). Depression- and anxiogenic-like behaviors induced by lipopolysaccharide in mice are reversed by a selenium-containing indolyl compound: behavioral, neurochemical and computational insights involving the serotonergic system. *J Psychiatr Res.*, 115, 1-12.
- Cechinel-Filho, V., Vaz, Z. R., Zunino, L., Calixto, J.B., Yunes, R.A. (2000). Antinociceptive and anti-oedematogenic properties of astilbin, taxifolin and some related compounds. *Arzneimittelforsch.*, 50(03), 281-285.
- Celada, P., Puig, M., Amargó's-Bosch, M., Adell, A., Artigas, F., (2004). The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci.*, 29, 252-265.
- Chand, S.P. and Arif, H. (2020). *Depression*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

- Chen, J., Sun, X., Xia, T., Mao, Q., Zhong, L. (2018). Pretreatment with dihydroquercetin, a dietary flavonoid, protected against concanavalin A-induced immunological hepatic injury in mice and TNF- α /ActD-induced apoptosis in HepG2 cells. *Food Funct.*, 9(4), 2341-2352.
- Chilmonczyk, Z., Bojarski, A. J., Pilc, A., Sylte, I. (2015). Functional selectivity and antidepressant activity of serotonin 1a receptor ligands. *Int J Mol Sci.*, 16(8), 18474-18506.
- Chiou, Y.J. and Huang, T.L. (2017). Serum brain-derived neurotrophic factors in Taiwanese patients with drug-naïve first-episode major depressive disorder: effects of antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 20(3), 213-218.
- Cimilli, C. (2001). Depresyonda sosyal ve kültürel etmenler. *Duygu-durum Bozuklukları dizisi*, 4, 157-168.
- Clenet, F., De, Vos, A. and Bourin, M. (2001). Involvement of 5-HT(2C) receptors in the anti-immobility effects of antidepressants in the forced swimming test in mice. *Eur Neuropsychopharm.*, 11(2), 145-152.
- Cryan, J. F., Mombereau, C. and Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev.*, 29(4-5), 571-625.
- Cryan, J.F. and Lucki, I. (2000). Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine (2C) receptors. *J Pharmacol Exp Ther.*, 295, 1120-1126
- Cryan, J.F., Markou, A. and Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci.*, 23(5), 238-245.
- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., Li, B. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct and Target Ther.*, 9(1), 1-32.
- Curtis, K., Stewart, C.J., Robinson, M., Molfese, D.L., Gosnell, S.N., Kosten, T.R., Petrosino, J.F., De La Garza, R., Salas, R. (2019). Insular resting state functional connectivity is associated with gut microbiota diversity. *Eur J Neurosci.*, 50(3), 2446-2452.
- Cushnie, T.T. and Lamb, A.J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.*, 26(5), 343-356.
- Czarny, P., Wigner, P., Galecki, P., Sliwinski, T. (2018). The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 80, 309-321.
- Das, A., Baidya, R., Chakraborty, T., Samanta, A.K., Roy, S. (2021). Pharmacological basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.*, 142, 112004.

- Dede, Ş. (2014). *Depresyon hastalarında apelin ve nesfatin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi.
- Deutschenbaur, L., Beck, J., Kiyhankhadiv, A., Mühlhauser, M., Borgwardt, S., Walter, M., Hasler, G., Sollberger, D., Lang, U.E. (2016). Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 64, 325-333.
- Ding, T.M., Tian, S. J., Zhang, Z.X., Gu, D.Z., Chen, Y. F., Shi, Y.H., Sun, Z.P. (2001). Determination of active component in silymarin by RP-LC and LC/MS. *J Pharm Biomed Anal.*, 26(1), 155-161.
- Ding, T., Wang, S., Zhang, X., Zai, W., Fan, J., Chen, W., Mei, X. (2018). Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome. *Phytomedicine.*, 41, 45-53.
- Disorders (5th Edition, Text Revision). American Psychiatric Publishing.
- Domingues, M., Casaril, A.M., Smaniotto, T., Birmann, P.T., Lourenço, D.A., Bampi, S.R., Vieira, B., Lenardão, E.J., Savegnago, L. (2022). Selanylimidazopyridine abolishes inflammation and stress-induced depressive-like behaviors by modulating the oxido-nitrosative system. *Eur J Pharmacol.*, 914, 174570.
- Duarte-Silva, E., de Melo, M.G., Maes, M., Chaves Filho, A.J.M., Macedo, D., Peixoto, C.A. (2021). Shared metabolic and neuroimmune mechanisms underlying type 2 diabetes mellitus and major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 111, 110351.
- 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.
- Duman, R.S. and Monteggia, L.M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.*, 59(12), 1116-1127.
- Dwivedi, Y. (2009). Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 433-449.
- Enache, D., Pariante, C.M., and Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun.*, 81, 24-40.
- Erdoğan, E. ve Erdoğan, E. (2021). Vagal sinir stimülasyonu: endikasyonlar ve sonuçlar. *Türk Nöroşir Derg.*, 31(3), 365-367.
- Evsuikova, V.S., Bazovkina, D., Bazhenova, E., Kulikova, E.A., Kulikov, A.V. (2021). Tryptophan hydroxylase 2 deficiency modifies the effects of fluoxetine and

- pargyline on the behavior, 5-HT- And BDNF systems in the brain of Zebrafish (Danio Rerio). *Int J Mol Sci.*, 22(23), 12851.
- Fiedorowicz, J.G. and Swartz, K.L. (2004). The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatr Pract.*, 10(4), 239-248.
- Forssten, S.D., Ouwehand, A.C., Griffin, S.M., Patterson, E. (2022). One giant leap from mouse to man: The microbiota-gut-brain axis in mood disorders and translational challenges moving towards human clinical trials. *Nutrients.*, 14(3), 568.
- Fu, Y., Yuan, P., Zeng, M., Zhang, Q., Hou, Y., Gao, L., Zheng, X. (2024). Dihydroquercetin regulates HIF-1 α /AKT/NR2B signalling to improve impaired brain function in rats with metabolic syndrome. *Heliyon.*, 10(9).
- Gałecki, P. and Talarowska, M. (2018). Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol.*, 52(3), 437-447.
- Gao J, Wu R, Davis C, Li M. (2018). Activation of 5-HT(2A) receptor disrupts rat maternal behavior. *Neuropharmacology.*, 128, 96-105.
- García-Ródenas, C. L., Bergonzelli, G. E., Nutton, S., Schumann, A., Cherbut, C., Turini, M., Corthésy-Theulaz, I. (2006). Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 43(1), 16-24.
- Gillman, P.K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.*, 151(6), 737-748.
- Girish, C., Raj, V., Arya, J., Balakrishnan, S. (2012). Evidence for the involvement of the monoaminergic system, but not the opioid system in the antidepressant-like activity of ellagic acid in mice. *Eur J Pharmacol.*, 682(1-3), 118-125.
- González-Arancibia, C., Urrutia-Piñones, J., Illanes-González, J., Martínez-Pinto, J., Sotomayor-Zárate, R., Julio-Pieper, M., Bravo, J.A. (2019). Do your gut microbes affect your brain dopamine?. *Psychopharmacology.*, 236, 1611-1622.
- Grace, A.A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat. Rev. Neurosci.*, (8), 524-532.
- Gupta, M.B., Bhalla, T.N., Gupta, G.P., Mitra, C.R., Bhargava, K.P. (1971). Anti-inflammatory activity of taxifolin. *Jpn J Pharmacol.*, 21(3), 377-382.
- Gutiérrez-Rojas, L., Porras-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N., Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry.*, 42, 657-672.
- Güzelad, Ö., Özkan, A., Parlak, H., Sinen, O., Afşar, E., Ögüt, E., Yıldırım, F.B., Bülbül, M., Açar, A., Aslan, M. (2021). Protective mechanism of syringic acid in an experimental model of Parkinson's disease. *Metab Brain Dis.*, 36, 1003-1014.
- Hao, Z., Wang, W., Guo, R., Liu, H. (2019a). *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild

- stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology.*, 104, 132-142.
- Hao, B., Yang, Z., Liu, H., Liu, Y., Wang, S. (2024). Advances in flavonoid research: sources, biological activities, and developmental prospectives. *Curr Issues Mol Biol.*, 46(4), 2884-2925.
- Hao, Y., Ge, H., Sun, M., Gao, Y. (2019b). Selecting an appropriate animal model of depression. *Int J Mol Sci.*, 20(19), 4827.
- Haque, W., Pattanayak, S.P. and Sinha, B.N. (2015). Evaluation of taxifolin and phloretin as antiangiogenic flavonoids: An in vivo, in vitro experimental analysis. *Int J Pharm Sci.*, 7, 5-12.
- Harmer, C.J., Duman, R.S. and Cowen, P.J. (2017). How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry.*, 4(5), 409-418.
- Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World psychiatry.*, 9(3), 155.
- Hasnat, H., Shompa, S.A., Islam, M.M., Alam, S., Richi, F.T., Emon, N.U., Ahmed, F. (2024). Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. *Heliyon.*, e27533.
- Hattori, Y., Saito, S., Nakaoku, Y., Ogata, S., Hattori, M., Nakatsuji, M., Ihara, M. (2023). Taxifolin for cognitive preservation in patients with mild cognitive impairment or mild dementia. *J Alzheimers Dis.*, (Preprint), 1-12.
- Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., Nemeroff, C.B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology.*, 33(6), 693-710.
- Helvacı Çelik, F. ve Hocaoglu, Ç. (2016). “Major depresif bozukluk” tanımı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *J Contemp Med.*, 6 (1), 51-66.
- Heuser, I., Yassouridis, A. and Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.*, 28(4), 341-356.
- Hickie, I.B. and Rogers, N.L. (2011). Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet.*, 378(9791), 621-631.
- Hillhouse, T.M. and Porter, J.H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.*, 23 (1), 1-21.
- Holsboer, F. and Ising, M. (2008). Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.*, 583(2-3), 350-357.
- Horst, W.D. and Preskorn, S.H. (1998). Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord.*, 51(3), 237-254.

- Howland, R.H. (2016). Antidepressant, antipsychotic, and hallucinogen drugs for the treatment of psychiatric disorders: A convergence at the serotonin-2A receptor. *J Psychosoc Nurs Men.*, 54(7), 21-24.
- Hoyer, D., Pazos, A., Probst, A., Palacios, J.M., (1986). Serotonin receptors in the human brain: II. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT_{1C} and 5-HT₂ Recognition sites. *Brain Res.*, 376, 97-107.
- http-1:**<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (**Erişim Tarihi:** 29.04.2024)
- http-2:**https://elib.belstu.by/bitstream/123456789/31106/1/Strupovec_Dihydroquercetin.pdf (**Erişim Tarihi:** 09.06.2024)
- Innes, S., Pariante, C.M. and Borsini, A. (2019). Microglial-driven changes in synaptic plasticity: a possible role in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.*, 102, 236-247.
- Inoue, T., Saito, S., Tanaka, M., Yamakage, H., Kusakabe, T., Shimatsu, A., Satoh-Asahara, N. (2019). Pleiotropic neuroprotective effects of taxifolin in cerebral amyloid angiopathy. *P Natl A Sci.*, 116(20), 10031-10038.
- Iosifescu, D.V., Jones, A., O’Gorman, C., Streicher, C., Feliz, S., Fava, M., Tabuteau, H. (2022). Efficacy and safety of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry.*, 83(4), 41226.
- Ishihara, K. and Sasa, M. (2001). Potentiation of 5-HT₃ receptor functions in the hippocampal CA1 region of rats following repeated electroconvulsive shock treatments. *Neurosci Lett.*, 307, 37-40.
- Jeong, K.W., Lee, J.Y., Kang, D.I., Lee, J.U., Shin, S.Y., Kim, Y. (2009). Screening of flavonoids as candidate antibiotics against *Enterococcus faecalis*. *J Nat Prod.*, 72(4), 719-724.
- Jesse, C.R., Wilhelm, E.A., Bortolatto, C.F., Nogueira C.W. (2010). Evidence for the involvement of the serotonergic 5-HT_{2A/C} and 5-HT₃ receptors in the antidepressant-like effect caused by oral administration of bis selenide in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 34(2), 294-302.
- Liu, J.H., Cao, L., Zhang, C.H., Li, C., Zhang, Z.H., Wu, Q. (2020). Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF- κ B signaling via miR-132-3p. *Pulm Pharmacol Ther.*, 64, 101934.
- Kaçan, H. ve Değer, V.B. (2024). Yaşlının kendini ihmal etmesinde yalnızlık, depresyon ve ölüm kaygısının etkisi. *Gümüşhane Univ Sağlık Bilim Derg.*, 13(1), 231-242.
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., Aubry, J.M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.*, 109(2), 143-148.

- Katırcıoğlu, E. ve Karaaziz, M. (2024). Depresyona sahip bireylerde şema terapinin kullanılması üzerine sistematik bir derleme. *Ulusal ve Uluslararası Sosyoloji ve Ekonomi Dergisi.*, 5(4), 608-644.
- Kayaalp, S.O. (2012). Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Pelikan Yayıncılık.
- Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G. (2014). Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder?. *World J Gastroenterol.*, 20(39), 14105.
- Kennedy, S.H., Lam, R.W., McIntyre, R.S., Tourjman, S.V., Bhat, V., Blier, P., CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry.*, 61(9), 540-560.
- Kessler, R.C. and Walters, E.E. (1998). Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the national comorbidity survey. *Depress Anxiety.*, 7(1), 3-14.
- Khan, H., Perviz, S., Sureda, A., Nabavi, S.M., Tejada, S. (2018). Current standing of plant derived flavonoids as an antidepressant. *Food Chem Toxicol.*, 119, 176-188.
- Kılınç, G., Atik, B. ve Mete, A. (2019). Elektrokonvülsif terapi uygulamalarında anestezi. *Pam Med J*, 12(1), 189-197.
- Kiehlmann, E. and Li, E.P. (1995). Isomerization of dihydroquercetin. *J Nat Prod.*, 58(3), 450-455.
- Knudsen, J.K., Bundgaard-Nielsen, C., Hjerrild, S., Nielsen, R.E., Leutscher, P., Sørensen, S. (2021). Gut microbiota variations in patients diagnosed with major depressive disorder-A systematic review. *Brain Behav.*, 11(7), e02177.
- Koe, B.K. and Weissman, A. (1966). p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J Pharmacol Exp Ther.*, 154(3), 499-516.
- Köhler, C.A., Freitas, T.H., Stubbs, B., Maes, M., Solmi, M., Veronese, N., de Andrade, N., Morris, G., Fernandes, B.S., Brunoni, A.R., Herrmann, N., Raison, C.L., Miller, B.J., Lancôt, K.L., Carvalho, A.F. (2018). Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol.*, 55, 4195-4206.
- Kondo, M, Koyama, Y, Nakamura, Y., Shimada, S. (2018). A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Mol Psychiatry.*, 23, 833-842.
- Kop, W.J., Gottdiener, J.S., Tangen, C.M., Fried, L.P., McBurnie, M.A., Walston, J., Newman, A., Hirsch, C., Tracy, R.P. (2002). Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.*, 89(4), 419-424.
- Krishnan, V. and Nestler, E.J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature.*, 455(7215), 894-902.

- Krishnan, K.R., Doraiswamy, P.M., Figiel, G.S., Husain, M.M., Shah, S.A., Na, C., Boyko, O.B., McDonald, W.M., Nemeroff, C.B., Ellinwood, E.H. (1991). Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 3, 387-391.
- Kumar, S. and Pandey, A.K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *Sci World J.*, 162750.
- Kuspradini, H., Mitsunaga, T. and Ohashi, H. (2009). Antimicrobial activity against *Streptococcus sobrinus* and glucosyltransferase inhibitory activity of taxifolin and some flavanone rhamnosides from kempas (*Koompassia malaccensis*) extracts. *J Wood Sci.*, 55, 308-313.
- Lam, R. W., McIntosh, D., Wang, J., Enns, M. W., Kolivakis, T., Michalak, E. E., CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 1. Disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry.*, 61(9), 510-523.
- Lambert, O. and Bourin, M. (2002). SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Rev Neurother.*, 2(6), 849-858.
- Lee, S.B., Cha, K.H., Selenge, D., Solongo, A., Nho, C.W. (2007). The chemopreventive effect of taxifolin is exerted through ARE-dependent gene regulation. *Biol Pharm Bull.*, 30(6), 1074-1079.
- Lee, C.H. and Giuliani, F. (2019). The role of inflammation in depression and fatigue. *Front Immunol.*, 10, 463031.
- Li, B., Yang, W., Ge, T., Wang, Y., Cui, R. (2022). Stress induced microglial activation contributes to depression. *Pharmacol Res.*, 179, 106145.
- Li, K., Shen, S., Ji, Y.T., Li, X.Y., Zhang, L.S., Wang, X.D. (2018). Melatonin augments the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal BDNF-TrkB signaling. *Neurosci Bull.*, 34, 303-311.
- Li, Z., Qi, D., Chen, J., Zhang, C., Yi, Z., Yuan, C., Wang, Z., Hong, W., Yu, S., Fang, Y. (2013a). Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor- α in the Chinese patients with major depressive disorder: a prospective longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology.*, 38(1), 107-114.
- Li, Z., Zhang, Y., Wang, Z., Chen, J., Fan, J., Guan, Y., Zhang, C., Yuan, C., Hong, W., Wang, Y., Wu, Z., Huang, J., Hu, Y., Cao, L., Yi, Z., Cui, D., Fang, Y. (2013b). The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatr Res.*, 47(1), 8-14.
- Li, J., Hu, L., Zhou, T., Gong, X., Jiang, R., Li, H., Li, H. (2019). Taxifolin inhibits breast cancer cells proliferation, migration and invasion by promoting mesenchymal to epithelial transition via β -catenin signaling. *Life Sci.*, 232, 116617.

- Li, Y., Su, H., Wang, W., Yin, Z., Yuan, E., Zhang, Q. (2023). Fabrication of taxifolin loaded zein-caseinate nanoparticles and its bioavailability in rat. *Food Sci Hum Wellness.*, 12(6), 2306-2313.
- Li, Y., Su, H., Yin, Z.P., Li, J.E., Yuan, E., Zhang, Q.F. (2022). Metabolism, tissue distribution and excretion of taxifolin in rat. *Biomed Pharmacother.*, 150, 112959.
- Lim, G.Y., Tam, W.W., Lu, Y., Ho, C.S., Zhang, M.W., Ho, R.C. (2018). Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.*, 8(1), 2861.
- Lindqvist, D., Dhabhar, F. S., James, S. J., Hough, C. M., Jain, F. A., Bersani, F. S., Reus, V.I., V, J.E., Epel, E.S., Mahan, L., Rosser, R., Wolkowitz, O.M., Mellon, S. H. (2017). Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology.*, 76, 197-205.
- Liu, J.H., Cao, L., Zhang, C.H., Li, C., Zhang, Z.H., Wu, Q. (2020). Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF- κ B signaling via miR-132-3p. *Pulm Pharmacol Ther.*, 64, 101934.
- Liu, Y., Shi, X., Tian, Y., Zhai, S., Liu, Y., Xiong, Z., Chu, S. (2023). An insight into novel therapeutic potentials of taxifolin. *Front Pharmacol.*, 14, 1173855.
- Liu, T., Zhou, N., Cao, Y., Xu, R., Liu, Z., Zheng, X., Feng, W. (2021). Investigating the basis for the antidepressant effects of *Gleditsiae spina* using an integrated metabolomic strategy. *Iran J Basic Med Sci.*, 24(4), 524-530.
- Loftis, J.M. and Hauser, P. (2004). The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord.*, 82(2), 175-190.
- Lucki, I. (1997). The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol.*, 8, 523-532
- MacKenzie, G. and Maguire, J. (2015). Chronic stress shifts the GABA reversal potential in the hippocampus and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Res.*, 109, 13-27.
- Malhi, G.S. and Mann, J.J. (2018). Depression. *Lancet*, 392(10161), 2299-2312.
- Mao, R., Zhang, C., Chen, J., Zhao, G., Zhou, R., Wang, F., Xu, J., Yang, T., Su, Y.I., Huang, J., Wu, Z., Cao, L., Wang, Y., Hu, Y., Yuan, C., Yi, Z., Hong, W., Wang, Z., Fang, Y. (2018). Different levels of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord.*, 237, 65-72.
- Marin, I.A., Goertz, J.E., Ren, T., Rich, S.S., Onengut-Gumuscu, S., Farber, E., Wu, M., Overall, C.C., Kipnis, J., Gaultier, A. (2017). Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep.*, 7(1), 43859.
- Martinowich, K., Manji, H., Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci.*, 10(9), 1089-1093.

- Matthews, K., Christmas, D., Swan, J., Sorrell, E. (2005). Animal models of depression: navigating through the clinical fog. *Neurosci Biobehav Rev.*, 29 (4-5), 503-513.
- McAllister-Williams, R.H., Arango, C., Blier, P., Demyttenaere, K., Falkai, P., Gorwood, P., Hopwood, M., Javed, A., Kasper, S., Malki, G.S., Soares, J.C., Vieta, E., Young, A.H., Papadopoulos, A., Rush, A.J. (2020). The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *J Affect Disord.*, 267, 264-282.
- McIntosh, E., Gillanders, D. and Rodgers, S. (2010). Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clin Psychol Psychother: An International Journal of Theory & Practice*, 17(1), 33-43.
- Mendlewicz, J., Kriwin, P., Oswald, P., Souery, D., Alboni, S., Brunello, N. (2006). Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.*, 21(4), 227-231.
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., Rougeot, C. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes.*, 2(4), 256-261.
- Mestre, T.A., Zurovski, M. and Fox, S.H. (2013). 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders. *Expert Opin Inv Drug.*, 22(4), 411-421.
- Miller, A.H. and Raison, C.L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.*, 16(1), 22-34.
- Miller, G.E., Stetler, C.A., Carney, R.M., Freedland, K.E., Banks, W.A. (2002). Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol.*, 90(12), 1279-1283.
- Mir, M., Khan, A.U., and Khan, A. (2024). Pharmacological investigation of taxifolin for its therapeutic potential in depression. *Heliyon.*, 10(9), e30467.
- National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH). (2010). Depression: The treatment and management of depression in adults (updated edition) (NICE clinical guidelines, no. 90.) Leicester (UK): British Psychological Society.
- Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walléus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C.D., Loosen, P.T., Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.*, 226(4680), 1342-1344.
- Nemeroff, C.B. (1996). The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry.*, 1(4), 336-342.
- Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Stephen, J.G., Monteggia, L.M., (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34, 13-25.

- Nielsen, D.M., Carey, G.J. and Gold, L.H. (2004). Antidepressant-like activity of corticotropin releasing factor type-1 receptor antagonists in mice. *Eur J Pharmacol.*, 499, 135-146
- Nierenberg, A.A., Husain, M.M., Trivedi, M.H., Fava, M., Warden, D., Wisniewski, S.R., Miyahara, S., Rush, A.J. (2010). Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR* D report. *Psychol Med.*, 40(1), 41-50.
- O'Mahony, S.M., Marchesi, J.R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A.M., Quigley, E.M., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2009). Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry.*, 65(3), 263-267.
- Olivas-Cano, I, Rodriguez-Andreu, J.M., Blasco-Ibanez, J.M., Crespo, Nácher, J., Varea, E. (2023). Fluoxetine increased adult neurogenesis is mediated by 5-HT3 receptor. *Neurosci Lett.*, 795,137027.
- Orlova, S.V., Tatarinov, V.V., Nikitina, E.A., Sheremeta, A.V., Ivlev, V.A., Vasil'ev, V. G., Goryainov, S.V. (2022). Bioavailability and safety of dihydroquercetin. *Pharm Chem J.*, 55(11), 1133-1137.
- Özbay, A., ve Vardarlı, C.İ. (2024). Duygu durum bozukluğu: Kısa bir gözden geçirme. *Sagakaderg.*, 11(1), 157-163.
- Özkartal, C. ve Arıcıoğlu, F., (2017). Deneysel depresyon modelleri: Geçerlilik ve güvenilirlik kriterleri üzerine bir inceleme. *Türkiye Klinikleri J Lab Anim.*, 1(2), 95-104
- Pan, S., Zhao, X., Ji, N., Shao, C., Fu, B., Zhang, Z., Wang, R., Qui Y., Jin, M., Kong, D. (2019). Inhibitory effect of taxifolin on mast cell activation and mast cell-mediated allergic inflammatory response. *Int Immunopharmacol.*, 71, 205-214.
- Panche, A.N., Diwan, A.D., and Chandra, S.R. (2016). Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.*, 5, e47.
- Pariante, C.M. and Lightman, S.L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.*, 31(9), 464-468.
- Parish, A.L., Gillis, B. and Anthamatten, A. (2023). Pharmacotherapy for depression and anxiety in the primary care setting. *J Nurse Pract.*, 19(4), 104556.
- Park, S.Y., Kim, H.Y., Park, H.J., Shin, H.K., Hong, K.W., Kim, C.D. (2016). Concurrent treatment with taxifolin and cilostazol on the lowering of β -amyloid accumulation and neurotoxicity via the suppression of P-JAK2/P-STAT3/NF- κ B/BACE1 signaling pathways. *Plos One.*, 11(12), e0168286.
- Pires, C.S., da Rocha, M.J., Presa, M.H., Zuge, N.P., Kuntz, N.E.B., Godoi, B., Bortolatto, C.F., Brüning, C.A. (2024). N-(3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)prop-2-yn-1-yl) benzamide induces antidepressant-like effect in mice: involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology.*, 10.1007/s00213-024-06588-8.

- Porsolt, R.D., Bertin, A. and Jalfre, M. (1977). Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, 229, 327-36.
- Pytko, K., Podkowa, K., Rapacz, A., Podkowa, A., Żmudzka, E., Olczyk, A., Sapa, J., Filipczak, B. (2016). The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol Rep.*, 68(2), 263-274.
- Raadsheer, F.C., Hoogendijk, W.J., Stam, F.C., Tilders, F.J., Swaab, D.F. (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology.*, 60(4), 436-444.
- Raj, U. and Varadwaj, P.K. (2016). Flavonoids as multi-target inhibitors for proteins associated with Ebola virus: In silico discovery using virtual screening and molecular docking studies. *Interdiscip Sci.*, 8, 132-141.
- Rajnochová Svobodová, A., Ryšavá, A., Psotová, M., Kosina, P., Zálesák, B., Ulrichová, J., Vostálová, J. (2017). The phototoxic potential of the flavonoids, taxifolin and quercetin. *Photochem Photobiol.*, 93(5), 1240-1247.
- Rao, W.W., Zong, Q.Q., Zhang, J.W., An, F.R., Jackson, T., Ungvari, G.S., Xiang, Y., Su, Y.Y., D'arcy, C., Xiang, Y.T. (2020). Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: results from a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.*, 267, 78-85.
- Rehman, K., Chohan, T.A., Waheed, I., Gilani, Z., Akash, M.S.H. (2019). Taxifolin prevents postprandial hyperglycemia by regulating the activity of α -amylase: Evidence from an in vivo and in silico studies. *J Cell Biochem.*, 120(1), 425-438.
- Ribeiro A., Ribeiro J.P. and von Doellinger, O. (2018a). Depression and psychodynamic psychotherapy. *Braz J Psychiatry.*, 40(1), 105-109.
- Ribeiro, D., Fernandes, E. and Freitas, M. (2018b). Flavonoids as modulators of neutrophils' oxidative burst: Structure-activity relationship. In *Polyphenols: Mechanisms of action in human health and disease* (pp. 261-276). Academic Press.
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology.*, 100, 213-222.
- Ruepert, L., Quartero, A.O., de Wit, N.J., van der Heijden, G.J., Rubin, G., Muris, J.W. (2011). Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*, (8).
- Rush, A.J., Jain S.B. (2019). Clinical implications of the STAR*D trial. Macaluso, M. and Preskorn, S.H. (Ed.), In: *Antidepressant: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action*. Springer; pp. 51-99.
- Rush, A.J., Kraemer, H.C., Sackeim, H.A., Fava, M., Trivedi, M.H., Frank, E., Ninan, P.T., Thase, M.E., Gelenberg, A.J., Kupfer, D.J., Reiger, D.A., Rosenbaum,

- J.F., Ray, O., Schatzberg, A.F. (2006). Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.*, 31(9), 1841-1853.
- RxMediaPharma®, (2024). İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı
- Saito, S., Yamamoto, Y., Maki, T., Hattori, Y., Ito, H., Mizuno, K., Ihara, M. (2017). Taxifolin inhibits amyloid- β oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol Commun.*, 5, 1-16.
- Salaciak, K., and Pytko K (2021). Biased agonism drug discovery: is there a future for biased 5-HT_{1A} receptor agonists in the treatment of neuropsychiatric diseases? *Pharmacol Therapeut.*, 227, 107872.
- Sandhu, K.V., Sherwin, E., Schellekens, H., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017). Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res.*, 179, 223-244.
- Sanguhl, K., Klein, T.E. and Altman, R. B. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors pathway. *Pharmacogenet Genomics.*, 19(11), 907-909.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science.*, 301(5634), 805-809.
- Sato, M., Murakami, K., Uno, M., Ikubo, H., Nakagawa, Y., Katayama, S., Irie, K. (2013a). Structure–activity relationship for (+)-taxifolin isolated from silymarin as an inhibitor of amyloid β aggregation. *Biosci Biotech Bioch.*, 77(5), 1100-1103.
- Sato, M., Murakami, K., Uno, M., Nakagawa, Y., Katayama, S., Akagi, K. I., Irie, K. (2013b). Site-specific inhibitory mechanism for amyloid β 42 aggregation by catechol-type flavonoids targeting the Lys residues. *J Biol Chem.*, 288(32), 23212-23224.
- Satomura, E., Baba, H., Nakano, Y., Maeshima, H., Suzuki, T., Arai, H. (2011). Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *J Affect Disord.*, 135(1-3), 332-335.
- Schatzberg, A.F. and Lindley, S. (2008). Glucocorticoid antagonists in neuropsychotic disorders. *Eur J Pharmacol.*, 583(2-3), 358-364.
- Schauss, A.G., Tselyko, S.S., Kuznetsova, V.A., Yegorova, I. (2015). Toxicological and genotoxicity assessment of a dihydroquercetin-rich Dahurian larch tree (*Larix gmelinii Rupr*) extract (Lavitol). *Int J Toxicol.*, 34(2), 162-181.
- Schneck, N., Tu, T., Falcone, H.R., Miller, J.M., Zanderigo, F., Sublette, M.E., Oquendo, M.A., Stanley, B., Burke, A., Ochsner, K., Sajda, P., Mann, J.J. (2021) Large-scale network dynamics in neural response to emotionally negative stimuli

- linked to serotonin 1A binding in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.*, 26(6), 2393-2401.
- Schüle, C. (2007). Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J Neuroendocrinol.*, 19(3), 213-226.
- Serretti, A., Artioli, P. and De Ronchi, D. (2004). The 5-HT_{2C} receptor as a target for mood disorders. *Expert Opin Ther Tar.*, 8(1), 15-23.
- Sheffler, Z.M., Patel, P. and Abdijadid, S. (2024). Antidepressants. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*
- Shekunova, E.V., Kovaleva, M.A., Makarova, M.N., Makarov, V.G. (2020). Dose selection in preclinical studies: Cross-species dose conversion. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. *Regul Res Med Evaluat.*, 10(1), 19-28.
- Sherin, J.E and Nemeroff, C.B. (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci.*, 13(3), 263-278.
- Shi, B., Tian, J., Xiang, H., Guo, X., Zhang, L., Du, G., Qin, X. (2013). A ¹H-NMR plasma metabolomic study of acute and chronic stress models of depression in rats. *Behav Brain Res.*, 241, 86-91.
- Shu, Z., Yang, Y., Yang, L., Jiang, H., Yu, X., Wang, Y. (2019). Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway. *Food Funct.*, 10(1), 203-215.
- Silva, D.A., Coutinho, E.D.S.F., Ferriani, L.O., Viana, M.C. (2020). Depression subtypes and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.*, 21(3), e12966.
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E., Xi, L., Melman, C., De Bruecker, G., Tadic, A., Sienaert, P., Wiegand, F., Manji, H., Drevets, W.C., Van Nueten, L. (2016). Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.*, 80(6), 424-431.
- Smith, A.L.W., Harmer, C.J., Cowen, P.J., Murphy, S.E. (2023). The Serotonin 1A (5-HT_{1A}) Receptor as a Pharmacological Target in Depression. *CNS drugs.*, 37(7), 571-585.
- Sochocka, M., Diniz, B.S. and Leszek, J. (2017). Inflammatory response in the CNS: friend or foe?. *Mol Neurobiol.*, 54, 8071-8089.
- Stahl, S.M. (2021). Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, 5th ed.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology.*, 85(3), 367-370.

- Stiedl, O., Pappa, E., Konradsson-Geuken, A., Ögren, S.O. (2015). The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT7 and its interaction in emotional learning and memory. *Front Pharmacol.*, 6, 162.
- Suarez, E.C., Krishnan, R.R., Ranga, R., Lewis, J.G. (2003). The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med.*, 65(3), 362-368.
- Suda, K. and Matsuda, K. (2022). How microbes affect depression: underlying mechanisms via the Gut-brain axis and the modulating role of probiotics. *Int J Mol Sci.*, 23(3), 1172.
- Sunil, C. and Xu, B. (2019). An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin). *Phytochemistry.*, 166, 112066.
- Syed, S.A., Beurel, E., Loewenstein, D.A., Lowell, J.A., Craighead, W.E., Dunlop, B.W., Mayberg, H.S., Dhabhar, F., Dietrich, W.D., Keane, R.W., de Rivero Vaccari, J.P., Nemeroff, C. B. (2018). Defective inflammatory pathways in never-treated depressed patients are associated with poor treatment response. *Neuron.*, 99(5), 914-924.
- Tabuteau, H., Jones, A., Anderson, A., Jacobson, M., Iosifescu, D.V. (2022). Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: a randomized double-blind controlled trial. *Am J Psychiatry.*, 179(7), 490-499.
- Tatarinov, V.V., Orlova, S.V., Nikitina, E.A., Prokopenko, E.V., Vodolazkaya, A.N., Pigareva, Y.A., Paliy, K.V. (2021). Dihydroquercetin as potential immunonutrient in treatment of covid-19. *Medical alphabet.*, (21), 28-32.
- Terekhov, R.P., Selivanova, I.A., Tyukavkina, N.A., Shylov, G.V., Utenishev, A.N., Porozov, Y.B. (2019). Taxifolin tubes: Crystal engineering and characteristics. *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater.*, 75(2), 175-182.
- Thase, M.E. (2012). The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry.*, 73(suppl 1), 18690.
- Thomas, C.G., Miller, A.J., and Westbrook, G.L. (2006). Synaptic and extrasynaptic NMDA receptor NR2 subunits in cultured hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.*, 95(3), 1727-1734.
- Tian, H., Hu, Z., Xu, J., Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm.*, 3(3), e156.
- Tonelli, D.G., and Andreatini, R. (2000). Antagonistas 5-HT3: uma nova classe de ansiolíticos?. O exemplo do ondansetron. *Rev Psiquiatr Clín.*, 27(5):272-279.
- Topal, F., Nar, M., Gocer, H., Kalin, P., Kocyigit, U.M., Gülçin, İ., Alwasel, S.H. (2016). Antioxidant activity of taxifolin: an activity–structure relationship. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 31(4), 674-683.
- Uğuz, Ş. ve Yurdağül, E. (2002). Noradrenerjik sistem ve depresyon. *Klin Psikiyatr Derg.*, (4), 19-23.

- Üçel, U. (2016). Depresyon etiyolojisi ve sitokinlerin rolü. *Duzce Univ. Saglik. Bilim. Enst. Dergisi.*, 6(1), 41-45.
- Ünver, E., Tosun, M., Ölmez, H., Kuzucu, M., Keskin Cimen, F., Suleyman, Z. (2019). The effect of taxifolin on cisplatin-induced pulmonary damage in rats: a biochemical and histopathological evaluation. *Mediat Inflamm.*, 3740867 (2019).
- Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M.J., Spencer, J.P. (2010). Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients.*, 2(11), 1106-1131.
- Virmani, G., D'almeida, P., Nandi, A., Marathe, S. (2021). Subfield-specific effects of chronic mild unpredictable stress on hippocampal astrocytes. *Eur J Neurosci.*, 54(5), 5730-5746.
- Wang, J.Q. and Mao, L. (2019). The ERK pathway: molecular mechanisms and treatment of depression. *Mol Neurobiol.*, 56, 6197-6205.
- Wang, X.L., Yuan, K., Zhang, W., Li, S. X., Gao, G. F., Lu, L. (2020). Regulation of circadian genes by the MAPK pathway: implications for rapid antidepressant action. *Neurosci Bull.*, 36, 66-76.
- Wang, Q., Timberlake, M.A., Prall, K., Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 77, 99-109.
- Wang, R., Zhu, X., Wang, Q., Li, X., Wang, E., Zhao, Q., Cao, H. (2020a). The anti-tumor effect of taxifolin on lung cancer via suppressing stemness and epithelial-mesenchymal transition in vitro and oncogenesis in nude mice. *Ann Transl Med.*, 8(9).
- Wang, W., Hu, X., Zhao, Z., Liu, P., Hu, Y., Zhou, J., Zhou, D., Wang, Z., Guo, D., Guo, H. (2008). Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in the forced swimming test and tail suspension test in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 32(5), 1179-1184.
- Wang, W., Ma, B.L., Xu, C.G., Zhou, X.J. (2020b). Dihydroquercetin protects against renal fibrosis by activating the Nrf2 pathway. *Phytomedicine.*, 69, 153185.
- Wang, Y., Wang, Q., Bao, X., Ding, Y., Shentu, J., Cui, W., Xu, S. (2018). Taxifolin prevents β -amyloid-induced impairments of synaptic formation and deficits of memory via the inhibition of cytosolic phospholipase A 2/prostaglandin E 2 content. *Metab Brain Dis.*, 33, 1069-1079.
- Wang, Y.H., Wang, W.Y., Chang, C.C., Liou, K.T., Sung, Y.J., Liao, J.F., Shen, Y.C. (2006). Taxifolin ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through its anti-oxidative effect and modulation of NF-kappa B activation. *J Biomed Sci.*, 13, 127-141.
- Weng, L., Dong, S., Wang, S., Yi, L., Geng, D. (2019). Macranthol attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors by inhibiting neuroinflammation in prefrontal cortex. *Physiol Behav.*, 204, 33-40.

- Whitehead, W.E., Palsson, O. and Jones, K.R. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications?. *Gastroenterology.*, 122(4), 1140-1156.
- Wieland, S. and Lucki, I. (1990). Antidepressant-like activity of 5-HT_{1A} agonists measured with the forced swim test. *Psychopharmacology.*, 101, 497-504.
- Willför, S., Ali, M., Karonen, M., Reunanen, M., Arfan, M., Harlamow, R. (2009). Extractives in bark of different conifer species growing in Pakistan. *Holzforschung.*, 63, 551-558.
- Willner, P. (1991). Animal models as stimulations of depression. *Trends Pharmacol Sci.*, 12, 131-8.
- Worlein, J.M. (2014). Nonhuman primate models of depression: Effects of early experience and stress. *ILAR J.*, 55 (2), 259-273.
- Xie, X., Shen, Q., Yu, C., Xiao, Q., Zhou, J., Xiong, Z., Li, Z., Fu, Z. (2020). Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 200, 105607.
- Xie, X., Shen, Q., Yu, C., Xiao, Q., Zhou, J., Xiong, Z., Li, Z., Fu, Z. (2020b). Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 200, 105607.
- Xie, X., Yu, C., Zhou, J., Xiao, Q., Shen, Q., Xiong, Z., Li, Z., Fu, Z. (2020a). Nicotinamide mononucleotide ameliorates the depression-like behaviors and is associated with attenuating the disruption of mitochondrial bioenergetics in depressed mice. *J Affect Disord.*, 263, 166-174.
- Yalçinkaya, C. (2017). *Ketaminin depresyon nörobiyolojisindeki rolünün sıçanlarda kronik öngörülemez stres modelinde araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yang, R., Yang, X. and Zhang, F. (2023). New perspectives of taxifolin in neurodegenerative diseases. *Curr Neuropharmacol.*, 21(10), 2097.
- Yang, C.L., Lin, Y.S., Liu, K.F., Peng, W.H., Hsu, C.M. (2019). Hepatoprotective mechanisms of taxifolin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Nutrients.*, 11(11), 2655.
- Ye, J.H., Ponnudurai, R., and Schaefer, R. (2001). Ondansetron: a selective 5-HT₃ receptor antagonist and its applications in CNS related disorders. *CNS Drug Rev.*, 7(2), 199-213.
- Yohn, C.N., Gergues, M.M., and Samuels, B.A. (2017). The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain.*, 10, 28.
- Youssef, M. M., Underwood, M. D., Huang, Y. Y., Hsiung, S. C., Liu, Y., Simpson, N. R., Bakalian, M.J., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., Arango, V., Mann, J. J. (2018). Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 21(6), 528-538.

- Zeng, Y., He, Y., Wang, L., Xu, H., Zhang, Q., Wang, Y., Wang, L. (2024). Dihydroquercetin improves experimental acute liver failure by targeting ferroptosis and mitochondria-mediated apoptosis through the SIRT1/p53 axis. *Phytomedicine.*, 128, 155533.
- Zhang, J.J., Gao, T.T., Wang, Y., Wang, J.L., Guan, W., Wang, Y.J., Wang, C.N., Liu J.F., Jiang, B. (2019). Andrographolide exerts significant antidepressant-like effects involving the hippocampal BDNF system in mice. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 22(9), 585-600.
- Zhang, L.F., Shi, L., Liu, H., Meng, F.T., Liu, Y.J., Wu, H.M., Du, X., Zhou, J.N. (2012). Increased hippocampal tau phosphorylation and axonal mitochondrial transport in a mouse model of chronic stress. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 15(3), 337-348.
- Zheng, P., Wang, Y., Chen, L., Yang, D., Meng, H., Zhou, D., Zhong J., Lei, Y., Melgiri, N.D., Xie, P. (2013). Identification and validation of urinary metabolite biomarkers for major depressive disorder. *Mol Cell Proteomics.*, 12(1), 207-214.
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, C., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N.D., Licinio, J., Wie, H., Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.*, 21(6), 786-796.
- Zinchenko, V.P., Kim, Y.A., Tarakhovskii, Y.S., Bronnikov, G.E. (2011). Biological activity of water-soluble nanostructures of dihydroquercetin with cyclodextrins. *Biophysics.*, 56, 418-422.
- Živković, L., Bajić, V., Topalović, D., Bruić, M., Spremo-Potparević, B. (2019). Antigenotoxic effects of Biochaga and Dihydroquercetin (Taxifolin) on H₂O₂-Induced DNA damage in human whole blood cells. *Oxid Med Cell Longev.*, (1), 5039372.
- Żmudzka, E., Sałaciak, K., Sapa, J., Pytka, K. (2018). Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sci.*, 210, 106-124.
- Zu, Y., Wu, W., Zhao, X., Li, Y., Wang, W., Zhong, C., Zhao, X. (2014). Enhancement of solubility, antioxidant ability and bioavailability of taxifolin nanoparticles by liquid antisolvent precipitation technique. *Int J Pharm.*, 471(1-2), 366-376.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Mustafa ESER

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu ve Mesleki Geçmişi:

- 2011-2012, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Parazitoloji A.D
- 2015- Devam ediyor, Doktor Öğretim Üyesi Anadolu Üniversitesi/Açıköğretim Fakültesi/Sağlık Programları Bölümü
- 2004-2015, Araştırma Görevlisi Afyon Kocatepe Üniversitesi/Veteriner Fakültesi/Klinik Öncesi Bilimleri Bölümü/Veteriner Parazitoloji Anabilim Dalı (Doktor)
- 2002-2003, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

- Eser, M., Çavuş, İ. (2023). In Vitro and In Silico Evaluations of the Antileishmanial Activities of New Benzimidazole-Triazole Derivatives. *Vet Sci.*, 10(11), 648-662.
- Kabu, M., Civelek T., Tunç A.C., Eser M. (2023). Evaluating the Efficacy of the Treatment in Lambs with *Cryptosporidium spp.* via Saa and Haptoglobin. *Indian J Anim Res.*, 57(6), 783-787.
- Hacan, Ö., Çelikeloglu, K., Koçak, S., Eser, M., Bozkurt, Z., Tekerli, M. (2023). Welfare of Horses in Inner West Anatolia. *Livestock Studies.*, 63(1), 55-62.
- Kabu, M., Tunç, A.C., Eser, M. (2023). Efficacy of Paromomycin Sulphate for the Treatment of Cryptosporidiosis in Goat Kids. *Indian J Anim Res.*, 57(9), 1240-1243.
- Tandoğan, M., Kara, R., Çiçek, H., Eser, M., Göksu, A. (2022). The Prevalence and Economic Importance of Hydatidosis in Slaughtered Cattle in the Afyonkarahisar Province of Turkey. *World J Business Management.*, 8(2).

- Varol, K., Eser, M. (2022). The Effects of Toltrazuril Administration on Serum Oxidative Stress Levels and Serum Haptoglobin Levels in the Treatment of Acute Natural Coccidiosis in Honamlı Kids. *Kocatepe Vet J.*, 15(3), 355-362.
- Eser, M., Varol, K. (2022). Seroprevalence of *Neospora Caninum* and *Toxoplasma Gondii* in Honamlı Goats in Burdur Province. *Kocatepe Vet J.*, 15(2), 144-150.
- Eser, M., Göksu, A., Çiçek, H., Erez, M.S., Çiçek, H. (2020). Prevalence of *Eimeria* species in sheep in Eskişehir province. *Eurasian J Vet Sci.*, 36(4), 261-266.
- Köse, M., Kartal, K., Eser, M., Dik, B. (2017). Afyonkarahisar da ev kırlangıcı *Delichon urbica* (Linnaeus, 1758) yuvalarında avrupa kırlangıç tahtakurusu *Oeciacus hirundinis* (Jenyns, 1839) in yayılışı. *Eurasian J Vet Sci.*, 33(3), 163-166.
- Çiçek, H., Çiçek, H., Keleş, H., Tandoğan, M., Eser, M. (2016). The Prevalence of Clinical Coccidiosis and the Estimation of the Costs of Disease Control and Treatment in Broiler Production. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, 22(4), 525-528.
- Çelik, H.A., Kozan, E., Eser, M., Yılmaz, O., Birdane, M.K., Sarımehtetoğlu, H.O. (2013). A research on seroprevalence of *Neospora caninum* in cattle. *Ankara Univ Vet Fak Derg.*, 60(2), 99-102.
- Köse, M., Kozan, E., Sevimli, F., Eser, M. (2007). The resistance of nematode parasites in sheep against anthelmintic drugs widely used in Western Turkey. *Parasitol Res.*, 101(3), 563-567.
- Çiçek, H., Sevimli, F., Kozan, E., Köse, M., Eser, M., Doğan, N. (2007). Prevalence of coccidia in beef cattle in western Turkey. *Parasitol Res.*, 101(10), 1239-1243.

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

- Eser, M., Kartal, K., Zemheri, Navruz, F. (2021). The Prevalence of *Dicrocoeliidae* (Digenea) Larval Stages in the First Intermediate Host *Helix lucorum*, 1758 in Eskişehir and Bartın Provinces of Turkey. *Eskişehir Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi -C Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji*, 10(1), 38-43.

- Kartal, K., Eser, M., Güzel, H., Köse, M. (2020). Investigation Of Enterobius Vermicularis Contamination İn Parks And Public Transportation Vehicles İn Eskişehir. *Kocatepe Vet J.*, 13(3), 281-285.
- Osmaniye, D., Sağlık, Begüm, N., Acar, Çevik, U., Eser, M. (2019). Evaluation of Antifungal Activity of Some Benzothiazole Derivatives. *Kocatepe Vet J.*, 12(4), 407-412.
- Eser, M., Çiçek, H. (2018). Studies on Tick (Ixodoidea) Infestation in Sheep, Goats and Cattle in Afyonkarahisar Region. *Kocatepe Vet J.*, 11(4), 1-9.
- Çiçek, H., Sevimli, F., Eser, M., Acar, A. (2016). Prevalence of Coccidial Infection of Saanen Goats in Afyonkarahisar Province. *Kocatepe Vet J.*, 9(4), 327-331.
- Kartal, K., Köse, M., Eser, M. (2015). Afyonkarahisar Yöresi nde Birinci Ara Konak Helix lucorum Linnaeus 1758 Mollusca Pulmonata da Küçük Karaciğer Kelebeği Dicrocoelium dendriticum un Larval Safhalarının Yaygınlığı. *Kocatepe Vet J.*, 8(1), 51-55.
- Çiçek, H., Babür, C., Eser, M. (2011). Afyonkarahisar İlinde Pırlak Irkı Koyunlarda Toxoplasma gondii nin Seroprevalansı. *Türkiye Parazitol Derg.*, 35, 137-139.
- Çiçek, H., Çiçek, H., Eser, M., Tandoğan, M. (2009). Current status of ruminant theileriosis and economical impact in Turkey. *Türkiye Parazitol Derg.*, 33(4), 273-279.
- Kozan, E., Sevimli, F., Köse, M., Eser, M., Doğan, N. (2007) Afyonkarahisar da Tarımsal Amaçlı Kullanılan Atık Suların Helmin Kontaminasyonu Yönünden İncelenmesi. *Türkiye Parazitol Derg.*, 31(3), 197-200.
- Sevimli, F., Kozan, E., Köse, M., Eser, M., Çiçek, H (2006). Afyonkarahisar İli merkezinde yetiştirilen Sığırların Mide Bağırsak Nematodları ve mevsimsel Dağılımları. *Türkiye Parazitol Derg.*, 31, 51-56.
- Sevimli, F., Kozan, E., Köse, M., Eser, M. (2006). Dışkı muayenesine göre Afyonkarahisar İli koyunlarında bulunan helminlerin yayılışı. *Ankara Univ Vet Fak Derg.*, 53(2), 137-140.

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

- 2021, Klinisyen Veteriner Hekimler Derneği (KLİVET)
- 2016, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Derneği
- 2004, Türkiye Parazitoloji Derneği
- 2003, Afyon Veteriner Hekimler Odası

Sertifikaları:

- 2014, Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Medipol Üniversitesi, İstanbul

