



EKİNATİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ

ETKİNLİK POTANSİYELİNİN *IN VIVO*

YÖNTEMLER KULLANILARAK

ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Ecz. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK

Eskişehir 2025

EKİNATİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİNLİK POTANSİYELİNİN *IN VIVO* YÖNTEMLER KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI

Ecz. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz, 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK'ın “Ekinatin'in Antidepresan-Benzeri Etkinlik Potansiyelinin *In Vivo* Yöntemler Kullanılarak Araştırılması” başlıklı tezi 01/07/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Ana Bilim Dalında Farmakoloji Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye : Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Elif Nur BARUT	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

EKİNATİN'İN ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİNLİK POTANSİYELİNİN *IN VIVO* YÖNTEMLER KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI

Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2025

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Bu tez çalışmasında, *Glycyrrhiza* (meyankökü) türlerinin kök ve rizomlarından izole edilen bir fitokimyasal olan ekinatin'in potansiyel antidepresan-benzeri etkinliği araştırılmış ve bu etkinliğe aracılık eden olası monoaminerjik mekanizmalar farmakolojik antagonizma çalışmaları ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ekinatin'in (20 ve 30 mg/kg, *i.p.*) antidepresan-benzeri aktivitesi kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile; hayvanların motor performansları üzerine olası etkisi ise Rota-rod ve aktivitemetre testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, ekinatin'in 30 mg/kg'lık dozda, farelerin motor aktivitelerini etkilemeksizin, fluoksetin (10 mg/kg, *i.p.*) ve reboksetin (20 mg/kg, *i.p.*) ile karşılaştırılabilir düzeyde antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. *p*-klorofenilalanin metil ester, α -metilpara-tirozin metil ester, WAY-100635, fentolamin, propranolol, SCH-23390 ve sulpirid ön-uygulamaları ekinatin'in kuyruktan asma testindeki anti-immobilite etkisini ortadan kaldırmıştır. Diğer yandan ketanserin ön-uygulaması etkisiz bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda, ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisinin monoaminerjik nörotransmisyonu modüle etmek suretiyle ortaya çıktığı ve bu etkinlikte α - ve β -adrenerjik, 5-HT_{1A} serotonerjik ve D₁, D₂ ve D₃ dopaminerjik reseptör alt tiplerinin rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma, ekinatin'in söz konusu nörotransmitter sistemleri aracılığıyla antidepresan-benzeri etkiler gösterebileceğine dair ilk kapsamlı farmakolojik kanıtları sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ekinatin, Antidepresan-benzeri etki, Kuyruktan asma testi, Modifiye zorlu yüzme testi, Mekanistik çalışma.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTIDEPRESSANT-LIKE EFFECT OF ECHINATIN USING *IN VIVO* METHODS

Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK

Department of Pharmacology

Graduate School of Anadolu University, July 2025

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

In this thesis study, the potential antidepressant-like activity of echinatin, a phytochemical isolated from the roots and rhizomes of *Glycyrrhiza* (licorice) species, was investigated. Additionally, possible monoaminergic mechanisms mediating this effect were explored through pharmacological antagonism studies. The antidepressant-like activity of echinatin (20 and 30 mg/kg, *i.p.*) was evaluated using the tail suspension test and the modified forced swimming test, while its potential effects on motor performance were assessed via the rota-rod and activity meter tests. The findings demonstrated that echinatin, at a dose of 30 mg/kg, exhibited an antidepressant-like effect comparable to that of fluoxetine (10 mg/kg, *i.p.*) and reboxetine (20 mg/kg, *i.p.*) without affecting the animals' motor activity. Pre-treatment with p-chlorophenylalanine methyl ester, α -methyl-para-tyrosine methyl ester, WAY-100635, phentolamine, propranolol, SCH-23390, and sulpiride abolished the anti-immobility effect of echinatin in the tail suspension test, whereas pre-treatment with ketanserin had no significant effect. Taken together, these findings suggest that the antidepressant-like effect of echinatin is mediated through the modulation of monoaminergic neurotransmission and that α - and β -adrenergic, 5-HT_{1A} serotonergic, and D₁, D₂, and D₃ dopaminergic receptor subtypes are involved in this pharmacological activity. This study provides the first comprehensive pharmacological evidence supporting the antidepressant-like properties of echinatin mediated via these neurotransmitter systems.

Keywords: Echinatin, Antidepressant-like effect, Tail suspension test, Modified forced swim test, Mechanistic study.

TEŞEKKÜR

Lisans eğitimim süresince derslerini hayranlıkla dinlediğim ve kapısını çaldığımda bana kendisiyle çalışma imkânı sunarak akademik yolculuğumun temellerini kuran, o zamandan bu zamana engin bilgi birikimi ve yol gösterici tutumuyla akademik gelişimime ışık tutan, sevgisini ve şefkatini hep hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız, kıymetli Danışman Hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN’a,

Ne zaman yanına gitsem sorularımı cevapsız bırakmayarak bilgisini ve tecrübesini aktaran, bana her daim yol gösteren ve bu süreçte kaygımı yatıştıran, çok saygı duyduğum ve sevdiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY’a,

Her daim bilgi birikimlerini ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyerek bana çok şey öğreten ve her koşulda desteklerini hissettiren kıymetli hocalarım Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL’e ve Dr. Öğr. Üyesi Ümmühan KANDEMİR’e,

Her süreçte olduğu gibi bu süreçte de daima sakinliğiyle kaygımı dindiren, tez çalışmam boyunca her türlü desteği veren, her türlü iş yükümü hafifleten, çalışmaktan çok keyif aldığım ve her zaman dostluğunu hissettiğim sevgili hocam Araş. Gör. Cevşen YAZICI’ya,

Tezimin deneysel aşamalarında yardımını esirgemeyen Ecz. Sayed Mansour AHRARI’ye ve tez çalışmalarımnda Deney Hayvanları Araştırma Birimi adına tüm destekleri ve yardımları sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ESER’e,

Farmakoloji Anabilim Dalı’nın kıymetli Öğretim Üyelerine,

Akademik yolculuğa birlikte başladığım, beni başarılarıyla gururlandıran ve onunla her konuştuğumda motive olmamı sağlayan sevgili arkadaşım Araş. Gör. Aybüke Züleyha KAYA’ya,

Bu yolda birlikte mutluluğumuzu da dertlerimizi de rahatça paylaşabildiğimiz sevgili hocalarım Araş. Gör. Kübra ÖĞÜT ve Araş. Gör. Özgenur GERİDÖNMEZ başta olmak üzere “ögle yemeği ekibi” içerisindeki araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Her kararına saygı duyan, bana koşulsuz sevgilerini sunan, bana benden daha çok inanarak varlıklarıyla bana güç veren ve tüm başarılarımı ithaf ettiğim sevgili annem Hülya TÜRKOĞLU’na, sevgili babam Turgut TÜRKOĞLU’na ve sevgili abim Taner TÜRKOĞLU’na,

Hayatıma girdiği günden beri beni hep destekleyen, her türlü fedakarlığı gösteren ve koşul ne olursa olsun hep yanımda olduğunu bildiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Emre SAĞLIK’a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



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 İntihal Tespit Programı”yla 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.

.....

Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı 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.

.....

Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 ALAN YAZIN	4
2.1 Depresyonun Tanımı.....	4
2.2 Depresyonun Epidemiyolojisi	5
2.3 Depresyonun Sınıflandırılması	6
2.4 Depresyonun Klinik Tanısı.....	7
2.5 Depresyonun Etiyolojisi.....	9
2.5.1 Biyolojik faktörler	9
2.5.1.1 Biyojenik aminler.....	9
2.5.1.2 Glutamerjik sistem	11
2.5.1.3 GABA-erjik sistem.....	11
2.5.1.4 Nöropeptitler	12
2.5.1.5 Nöroinflamasyon.....	12
2.5.1.6 Nörotrofik faktörler.....	13
2.5.1.7 Nöroendokrin düzenleme	14

2.5.1.8 Bağırsak mikrobiyotası ve beyin eksenini.....	16
2.5.2 Genetik faktörler	17
2.6 Depresyonun Tedavisi.....	17
2.6.1 Farmakoterapi	18
2.6.1.1 Monoamin oksidaz inhibitörleri	19
2.6.1.2 Trisiklik antidepresanlar	20
2.6.1.3 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri	21
2.6.1.4 Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri	21
2.6.1.5 Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri.....	22
2.6.1.6 Dopamin-noradrenalin geri alım inhibitörleri.....	22
2.6.1.7 Serotonin modölatörleri	23
2.6.1.8 GABA modölatörleri	24
2.6.1.9 Diğer ilaçlar	24
2.6.2 Psikoterapi.....	25
2.6.3 Diğer tedavi yöntemleri.....	26
2.7 Deneysel Depresyon Modelleri.....	27
2.8 Flavonoidler	29
2.9 Ekinatin	30
2.9.1 Ekinatin'in fizikokimyasal özellikleri.....	30
2.9.2 Ekinatin'in farmakokinetik özellikleri	31
2.9.3 Ekinatin'in farmakolojik etkileri	32
2.9.3.1 Antikarsinojenik etki.....	32
2.9.3.2 Kardiyoprotektif etki.....	33
2.9.3.3 Hepatoprotektif etki	34
2.9.3.4 Antiviral etki	35
2.9.3.5 Antibakteriyel etki	35
2.9.3.6 Anti-inflamatuvar ve antioksidan etki.....	35
2.9.3.7 Nöroprotektif etki	37

2.9.4 Ekinatin'in toksisitesi.....	38
3 GEREÇLER.....	39
3.1 Deney Hayvanları.....	39
3.2 Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	39
3.3 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	39
4 MATERYAL VE METOT.....	41
4.1 İlaç Uygulamaları.....	41
4.2 Deney Grupları.....	41
4.3 Davranış Deneyleri.....	41
4.3.1 Antidepresan-benzeri etki testleri.....	41
4.3.1.1 Kuyruktan asma testi	41
4.3.1.2 Modifiye zorlu yüzme testi	42
4.3.2 Motor aktivite testleri.....	42
4.3.2.1 Aktivite kafesi testi.....	42
4.3.2.2 Rota-rod testi.....	42
4.4 Mekanistik Çalışmalar.....	43
4.5 İstatistiksel Analiz	43
5 BULGULAR.....	45
5.1 Motor Aktivite Testine İlişkin Bulgular.....	45
5.1.1 Aktivitemetre testine ilişkin bulgular	45
5.1.2 Rota-rod testine ilişkin bulgular	47
5.2 Antidepresan-benzeri Etki Tarama Testlerine İlişkin Bulgular	47
5.2.1 Kuyruktan asma testine ilişkin bulgular	47
5.2.2 Modifiye zorlu yüzme testine ilişkin bulgular.....	48
5.3 Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular	50
5.3.1 PCPA çalışmalarına ilişkin bulgular	50
5.3.2 WAY-100635 çalışmalarına ilişkin bulgular.....	51
5.3.3 Ketanserin çalışmalarına ilişkin bulgular	52
5.3.4 AMPT çalışmalarına ilişkin bulgular	53
5.3.5 Fentolamin çalışmalarına ilişkin bulgular	54

5.3.6 Propranolol çalışmalarına ilişkin bulgular	55
5.3.7 SCH-23390 çalışmalarına ilişkin bulgular	56
5.3.8 Sulpirid çalışmalarına ilişkin bulgular	56
6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	58
6.1 Sonuç	58
6.2 Tartışma	58
6.3 Öneriler	67
KAYNAKÇA.....	70

EKLER

ÖZ GEÇMİŞ

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1 DSM-5'ye Göre Majör Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri.....	8
Tablo 2.2 Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması.....	18
Tablo 2.3 Deneysel Depresyon Modelleri.....	29



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Depresif Bozuklukların DSM-5'e Göre Sınıflandırılması.....	7
Şekil 2.2 Depresyon Tedavisinde İlaç Seçimini Etkileyen Faktörler.....	19
Şekil 2.3 Ekinatin'in Kimyasal Yapısı.....	31
Şekil 5.1 Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>) Farelerin Yatay Hareket Sayıları Üzerine Etkisi.....	45
Şekil 5.2 Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>) Farelerin Dikey Hareket Sayıları Üzerine Etkisi.....	45
Şekil 5.3 Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>) Farelerin Ambulatuvar Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi.....	46
Şekil 5.4 Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>) Farelerin Dolanım Mesafeleri Üzerine Etkisi.....	46
Şekil 5.5 Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>) Farelerin Dönen Milin Üzerinden Düşme Süreleri Üzerine Etkisi.....	47
Şekil 5.6 Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>), Fluoksetin (10 mg/kg, <i>i.p.</i>) ve Reboksetin (20 mg/kg, <i>i.p.</i>) Uygulamalarının Farelerin Kuyruktan Asma Testinde Kaydedilen İmmobilite Süreleri Üzerine Etkileri.....	48
Şekil 5.7 Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>), Fluoksetin (10 mg/kg, <i>i.p.</i>) ve Reboksetin (20 mg/kg, <i>i.p.</i>) Uygulamalarının Farelerin Modifiye Zorlu Yüzme Testinde Kaydedilen İmmobilite Süreleri Üzerine Etkileri.....	48
Şekil 5.8 Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>), Fluoksetin (10 mg/kg, <i>i.p.</i>) ve Reboksetin (20 mg/kg, <i>i.p.</i>) Uygulamalarının Farelerin Modifiye Zorlu Yüzme Testinde Kaydedilen Yüzme Süreleri Üzerine Etkileri.....	49
Şekil 5.9 Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, <i>i.p.</i>), Fluoksetin (10 mg/kg, <i>i.p.</i>) ve Reboksetin (20 mg/kg, <i>i.p.</i>) Uygulamalarının Farelerin Modifiye Zorlu Yüzme Testinde Kaydedilen Tırmanma Süreleri Üzerine Etkileri.....	50

Şekil 5.10 PCPA Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	51
Şekil 5.11 WAY-100635 Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	52
Şekil 5.12 Ketanserin Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	52
Şekil 5.13 AMPT Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	53
Şekil 5.14 Fentolamin Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	54
Şekil 5.15 Propranolol Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	55
Şekil 5.16 SCH-23390 Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	56
Şekil 5.17 Sulpirid Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, <i>i.p.</i> , EKN-30) Anti-immobilite Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	57

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazol-Propiyonik Asit
AMPT	: α -Metil-Para-Tirozin Metil Ester
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CK	: Kreatin Kinaz
COX	: Siklooksijenaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DA	: Dopamin
DSM	: Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKN	: Ekinatin
EKT	: Elektrokonvülsif Terapi
ER	: Endoplazmik Retikulum
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
GABA	: γ -Aminobutirik Asit
GDNF	: Glial Hücre Kökenli Nörotrofik Faktör
GSTM ₃	: Glutasyon S-Transferaz μ -3
HHA	: Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal
HHT	: Hipotalamik-Hipofizer-Tiroid
HO-1	: Hem Oksijenaz-1
HSP90	: Isı Şok Proteini 90
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IL-6	: İnterlökin-6
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<i>i.p.</i>	: İntraperitoneal

JNK	: C-Jun N-Terminal Kinaz
LC	: Locus Coeruleus
LPS	: Lipopolisakkarit
MAOI	: Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörü
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
mtROS	: Mitokondriyal ROS
NA	: Noradrenalin
NDGI	: Noradrenalin-Dopamin Geri Alım İnhibitörü
NF	: Nörotrofik Faktör
NGI	: Selektif Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
OS	: Osteosarkom
PCLO	: Piccolo Proteini
PCPA	: <i>p</i> -Klorofenilalanin Metil Ester
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PRDX ₂	: Peroksiredoksin-2
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
<i>s.c.</i>	: Subkütan
SNGI	: Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SSGI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSA	: Trisiklik Antidepresan
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VSS	: Vagus Sinir Stimülasyonu



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre depresyon, bireyin günlük yaşamını ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyen; uzun süreli melankolik ruh hali ve anhedoni ile karakterize edilen yaygın bir hastalıktır (World Health Organisation, 2023). Klinik olarak depresyon, uzun süreli üzüntü, umutsuzluk, değersizlik hissi, öfke, huzursuzluk, yorgunluk, bilişsel işlev bozuklukları, uyku ve iştah düzensizlikleri, kronik ağrılar, ilgi kaybı, sosyal çekilme ve bazı durumlarda intihar düşünceleri gibi semptomlarla kendini göstermektedir (American Psychiatric Association, 2022). Özellikle intihar düşüncelerinin eşlik ettiği depresyon vakaları, bu hastalığın intihar kaynaklı ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olmasına yol açmaktadır. Ayrıca, depresyonun kardiyovasküler hastalıklara ve diğer kronik hastalıklara bağlı mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ioannou vd., 2021).

Depresyonun gelişiminde rol oynayan risk faktörleri multifaktöriyel olup, genel olarak içsel faktörler, dışsal faktörler ve olumsuz yaşam olayları şeklinde sınıflandırılmaktadır. İçsel faktörler arasında kadın cinsiyeti, anksiyete öyküsü, düşük benlik saygısı ve nevroitiklik gibi bireysel özellikler yer alırken, dışsal faktörler genellikle madde kullanımını ve davranış bozukluklarını içermektedir. Bununla birlikte kronik hastalıklar, düşük eğitim seviyesi, çocukluk çağı travmaları, aile içi çatışmalar, boşanma ve sosyal desteğin yetersizliği gibi olumsuz yaşam olaylarının da depresyonun ortaya çıkışında önemli rol oynadığı bilinmektedir (Maurer vd., 2018).

Depresyonun nörobiyolojisi, temel olarak monoaminerjik nörotransmisyonun bozulması, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının disregülasyonu ve nörotrofik faktör eksiklikleri ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, majör depresif bozukluk (MDB) tanısı alan hastaların yalnızca %33'ünün tek bir antidepresan tedavi sonrasında tam remisyona ulaşabilmesi, depresyonun nörobiyolojik mekanizmalarının yalnızca bu üç temel süreçle açıklanamayacağını ve daha karmaşık biyolojik etkileşimlerin de bu patolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar interlekin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein düzeylerindeki artışın depresif semptomlarla ilişkisini ortaya koymuş ve nöroinflamasyonun da depresyonun patofizyolojisinde rol oynayan önemli bir mekanizma olduğuna işaret etmiştir (Troubat vd., 2021).

Depresif bozuklukların tedavisinde, bireyin klinik özelliklerine ve hastalığın şiddetine bağlı olarak çeşitli terapötik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında

farmakolojik tedaviler (özellikle antidepresan ilaçlar), psikoterapi teknikleri ve nöromodülasyon temelli beyin stimülasyon yöntemleri öne çıkmaktadır. Özellikle antidepresan ilaçlar, depresyon tedavisinde en yaygın şekilde başvurulanan tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Bu ilaçlar, etki mekanizmalarına göre çeşitli farmakolojik gruplara ayrılmaktadır. Başlıca gruplar arasında; monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), trisiklik antidepresanlar (TSA), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (NGI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI) ve noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri (NDGI) yer almaktadır (Hollon vd., 2002). Ayrıca, modern sınıflandırmalar içerisinde, melatonerjik agonist ve 5-HT_{2C} antagonist özellikli agomelatin, multi-modal serotonerjik bir ajan olan vortiksetin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör blokörü esketamin ve atipik etki profiline sahip yeni nesil antidepresanlar da bulunmaktadır (Stahl, 2021).

Günümüzde klinikte kullanılan antidepresanların tamamına yakınının terapötik etkilerinin ortaya çıkması için genellikle birkaç haftalık bir süre gerekmesi ve tedavi sürecinde karşılaşılan çeşitli yan etkilerin hastaların tedaviye uyumunu olumsuz yönde etkilemesi farmakoterapinin sınırlılıkları arasındadır. Bu nedenle, daha hızlı etki başlangıcına sahip, yan etki profili daha düşük ve klinik etkinliği daha yüksek yeni farmakolojik ajanların veya alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, klinik araştırmalarla test edilmesi ve etkinliklerinin değerlendirilmesi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Marwaha vd., 2023).

Ekinatin, *Glycyrrhiza echinata* ve *Glycyrrhiza inflata* türlerinde yaygın olarak bulunan bir flavonoiddir (Xu vd., 2021; Alsharairi, 2024). Ekinatin ayrıca, *G. glabra*, *G. uralensis*, *G. lepidota* ve *G. pallidiflora* bitkilerinde de bulunmaktadır (Kajiyama vd., 1993; Avula vd., 2022). Ekinatin'in farmakolojik etkilerini araştırmak üzere çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Bu kapsamda, ekinatin'in antibakteriyel (Haraguchi vd., 1998; Bai vd., 2022); antioksidan (Liang vd., 2018; Mittal ve Kakkar, 2020), antiinflamatuvar (Fu vd., 2013; Duan vd., 2024), antiviral (Hu vd., 2021), antikanser (Kwak vd., 2019; Oh vd., 2020), kardiyoprotektif (Niu vd., 2021), hepatoprotektif (Lin vd., 2017) ve nöroprotektif (Xu vd., 2022) etkileri olduğu bildirilmiştir.

Depresyonun etiyopatogenezinde oksidatif stres, inflamasyon ve nöronal dejenerasyon gibi süreçlerin (Beurel vd., 2020; Troubat vd., 2021) rol oynadığı göz önüne alındığında, ekinatin'in sahip olduğu anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etkilerin (Tao vd., 2024; You

vd., 2024a) bu fitokimyasala antidepresan etkinlik potansiyeli kazandırabileceği düşünölmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, bu çalışmada ekinatin'in potansiyel antidepresan-benzeri etkisinin değerlendirilmesi ve etkinliğin saptanması durumunda, olası etki mekanizmalarının farmakolojik antagonizma çalışmaları yoluyla aydınlatılması amaçlanmıştır.



2 ALAN YAZIN

2.1 Depresyonun Tanımı

Tarihsel sürece bakıldığında, depresyon kavramının ilk izlerine antik çağda rastlanmaktadır. İlk kez Hipokrat (M.Ö. 460–370), Yunanca *melan* (siyah) ve *kholé* (safra) köklerinden türetilen “melankoli” kavramı ile depresyonu tanımlamış ve etiyolojisi vücuttaki siyah safranın fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir. Melankoliye ilişkin daha ayrıntılı tanımlamalar, Hipokrat’ın görüşlerini benimseyen ve sürdüren Claudius Galenus (M.S. 130–201) tarafından yapılmıştır. Ancak, birkaç yüzyıl boyunca literatürdeki yaklaşımlar, yalnızca bu geleneksel görüş çerçevesiyle sınırlı kalmıştır. Diğer yandan, Robert Burton tarafından 1621 yılında yayımlanan “Melankolinin Anatomisi” adlı eser ile birlikte, melankoliye ilişkin yeni bir yaklaşımın temelleri atılmıştır. Günümüzde de geçerliliğini koruyan birçok depresyon belirtisi, bu eserde ilk kez sistematik biçimde tanımlanmıştır. Bu gelişmeyi takiben Pinel, Heinroth ve Esquirol gibi dönemin önemli bilim insanları da melankolinin alt türlerine ilişkin belirtileri tanımlayarak söz konusu yaklaşımı desteklemişlerdir.

19. yüzyıl sonlarına gelindiğinde Emil Kraepelin (1856–1926) psikiyatrik bozuklukları, altta yatan biyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen semptom örüntülerine göre sınıflandırmış ve bu bozuklukları, kendine özgü bir hastalık grubu olarak tanımladığı “mani-depresif psikozlar” başlığı altında toplamıştır. Bu gelişmelerin sonucunda “melankoli” kavramı tarihsel ve felsefi yükünden sıyrılarak; yerini, daha sınırlı ve tanımlanabilir bir biçim kazanan “depresyon” kavramına bırakmıştır (Engelhardt vd., 2020).

Sonunda 21. yüzyılın başlarında DSÖ tarafından geliştirilen Uluslararası Hastalıklar Sınıflandırması Sistemi (ICD-11) kapsamında, depresyon, kapsamlı ve sistematik biçimde tanımlanarak kavramsal bir netlik sağlanmıştır. ICD-11’e göre depresyon, bireyin toplumsal ve kişilerarası işlevselliğini önemli ölçüde bozan; bilişsel, davranışsal ve/veya nörovegetatif semptomlarla birlikte görülen depresif duygudurum ve anhedoni (haz yitimi) ile karakterize yaygın bir psikiyatrik bozukluktur (World Health Organization, 2019).

2.2 Depresyonun Epidemiyolojisi

Depresyon, dünya genelinde yaklaşık %4,4 oranında bir yaygınlık gösteren ve halk sağlığı üzerinde ciddi etkiler yaratan ruhsal bir bozukluktur (Reynolds vd., 2017; Marwaha vd., 2023). DSÖ, depresyonun, 2030 yılına kadar küresel ölçekte en yüksek hastalık yükü oluşturan sağlık sorunlarından biri haline geleceğini rapor etmiştir. Bu öngörü doğrultusunda yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, 1990-2019 yılları arasındaki küresel depresyon verileri incelenmiş ve bu verilerden yola çıkılarak sonraki on yılda depresyon vaka sayılarında mutlak bir artış olacağı ileri sürülmüştür. Ayrıca, 2030 yılı itibarı ile, depresyon vakalarının yaklaşık %39,7'sinin erkeklerde, %60,3'ünün ise kadınlarda görüleceği tahmin edilmektedir (Zhang vd., 2024).

Dünya genelinde, depresyonun ortaya çıkışı ile toplumsal gelişim düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (Chui vd., 2024). Bu ilişki, özellikle sosyoekonomik eşitsizlikler, eğitim ve sağlık hizmetlerine erişim gibi faktörlerle şekillenmektedir.

Depresyonun bireysel yaşam üzerindeki etkileri ise özellikle gelişimsel açıdan kritik dönemlerde daha belirgin hâle gelmektedir. Örneğin, ergenlik döneminde müdahale edilmeyen depresyonun yetişkinlik çağına kadar devam edebildiği ve bireylerin yaşam kalitelerini uzun vadede olumsuz şekilde etkilediği bildirilmiştir. DSÖ'nün 2024 verilerine göre depresyon prevalansı 10–14 yaş arası ergenlerde %1,4, 15–19 yaş arası ergenlerde ise %3,5 olarak saptanmıştır (World Health Organization, 2024). Genç-yetişkinlerde bu oranların %4-6 arasında değiştiği, 60 yaş üzeri bireylerde ise nüfusun %5,7'sinin depresyon tanısı aldığı bildirilmiştir (World Health Organization, 2023). Ayrıca, yaşla birlikte artış gösteren ekonomik güçlükler, sosyal izolasyon, bilişsel ve fiziksel yeti kayıpları gibi etkenlerin de depresyon riskini artırdığı gözlenmiştir (Bekircan ve Okanlı, 2023).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 2022 yılında gerçekleştirilen “15 yaş üstü bireylerin son 1 yıl içerisinde yaşadığı başlıca sağlık sorunlarının cinsiyete göre dağılımı” başlıklı çalışmanın sonuçlarına göre, depresyonun toplam nüfusta yaygınlığı %6,9 olarak belirlenmiştir. Bu oran, erkeklerde %4,5 ve kadınlarda %9,2 olarak saptanmıştır. (TÜİK, 2023). 2023 yılında Sağlık Bakanlığı'nın desteğiyle yürütülen “Türkiye Ruh Sağlığı Profili-2” adlı araştırmada ise Türkiye’de her 10 kişiden birinin yaşamı boyunca en az bir kez depresyon geçirdiği ve bu duruma kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık 2,5 kat daha sık rastlandığı rapor etmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023). Ayrıca, son bir yılda hastalık

oranının 18-29 yaş aralığındaki bireylerde daha yüksek olduğu ve bu dönemde depresyon tanısı alan bireylerin yalnızca %28,1'inin tedavi almak için başvuruda bulunduğu saptanmıştır.

Elde edilen veriler, depresyonun yaşam boyu görülme sıklığının kadınlarda anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu cinsiyete dayalı farklılığın nedenleri arasında, kadınlara yönelik şiddet türleri (partner şiddeti, zorbalık, cinsel istismar, işyerinde taciz vb.), kültürel normlar, ekonomik eşitsizlikler, toplumsal roller (ev işleri ve çocuk bakımından birincil derecede sorumlu olma gibi) ve hormonal değişiklikler (menstrüasyon, gebelik, lohusalık gibi) gibi çok yönlü etkenler yer almaktadır (Gao vd., 2024). Nitekim, yapılan güncel bir çalışmada, kadınlarda gebelik ve lohusalık dönemlerinde depresyon prevalansı sırasıyla %26,3 ve %27,6 olarak rapor edilmiştir (Carlson vd., 2025). Bu oranların, ekonomik olarak daha az gelişmiş ülkelerde gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksek düzeyde seyrettiği bildirilmektedir (Yılmaz ve Yar, 2021; Liu vd., 2022).

Depresyon yalnızca bireyin fizyolojik ve duygusal bütünlüğünü olumsuz şekilde etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda toplumsal düzeyde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Tüm ülkelerde her yıl artış gösteren bu yük, depresyonun küresel maliyetini daha da ağırlaştırmaktadır. Nitekim, depresyona bağlı toplam maliyetlerin 2030 yılına kadar yaklaşık 16 trilyon Amerikan dolarına ulaşabileceği rapor edilmiştir (Guan vd., 2022). Tüm bu epidemiyolojik veriler doğrultusunda, depresyonun hem bireysel hem de toplumsal düzeyde yarattığı yükün, yeni ve etkin tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini ve yaygınlaştırılmasını zorunlu kıldığı söylenebilir.

2.3 Depresyonun Sınıflandırılması

Depresyon; duygusal, bilişsel ve fiziksel belirtilerin bireyler arasında değişkenlik gösterdiği ve farklı şiddet düzeylerinde seyredebildiği bir psikiyatrik bozukluktur (Dikici vd., 2017). Depresyonun heterojen bir klinik tablo sergilemesi, resmi tanı sistemlerinde farklı alt türler altında sınıflandırılmasını gerekli kılmıştır. Bu amaçla en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayımlanan “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders, DSM)”dır (Goldberg, 2011; Dikici vd., 2017). Belli aralıklarla revize edilen bu rehber, 2022 yılında DSM-5-TR başlığıyla en güncel

versiyonu haline getirilmiştir. DSM-5-TR'ye göre depresif bozukluklar sekiz alt grupta kategorize edilmiştir (**Şekil 2.1**) (American Psychological Association, 2022).

Şekil 2.1

Depresif Bozuklukların DSM-5'e Göre Sınıflandırılması

1. Yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu
2. Majör depresif bozukluk (MDB)
3. Süreğen depresif bozukluk (Distimi)
4. Premenstrüel disforik bozukluk
5. Madde ya da ilaca bağlı depresif bozukluk
6. Başka bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk
7. Tanımlanmış diğer bir depresif bozukluk
8. Tanımlanmamış depresif bozukluk

Kaynak: American Psychological Association, 2022

2.4 Depresyonun Klinik Tanısı

Depresyon, klinik açıdan oldukça heterojen bir hastalıktır. Her bireye özgü farklılık gösteren semptomların, duygusal, fiziksel, bilişsel ve işlevsel alanlarda çeşitli biçimlerde ortaya çıkması bu durumu daha da karmaşık hâle getirmektedir (Montano vd., 2023). Hastalığın klinik tanısının doğruluğunu artırmaya yönelik olarak serum biyobelirteçleri, nörogörüntüleme yöntemleri ve multimodaliteye dayalı ölçüm yaklaşımları gibi yeni tanı yöntemleri geliştirilmiş olsa da, bu araçların sınırlılıkları nedeniyle kesin tanıya ulaşmak halen mümkün olamamaktadır (Cui vd., 2024). Bu nedenle, tanı sürecinde yaygın olarak DSM ve ICD gibi uluslararası geçerliliğe sahip tanı sistemlerinden yararlanılmaktadır (Özdemir, 2012).

Güncel DSM-5 kılavuzuna göre MDB tanı kriterleri **Tablo 2.1**'de sunulmuştur (American Psychological Association, 2022).

Her bir hastanın klinik değerlendirmesi, bireye özgü faktörler (yaş, aile öyküsü, çevresel etkenler vb.), hastalığa ilişkin faktörler (semptomların türü, hastalık şiddeti, epizot sayısı vb.) ve bağlamsal faktörler (terapötik ilişki, sağlık hizmetine erişim vb.) çerçevesinde bütüncül bir yaklaşımla yapılmalıdır. Bu tür bir değerlendirme, depresyon tanısı almış bireyi yalnızca hastalık merkezli bir yaklaşımla ele almak yerine, ona özgü tedavi

planlarının oluşturulmasına olanak sağlayacak ve kişiselleştirilmiş tedavi hedeflerini öne çıkartacaktır (Fiorillo vd., 2024).

Tablo 2.1

DSM-5'e Göre Majör Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri

A. Aşağıda yer alan kriterlerden beş veya daha fazlası, aynı 2 haftalık zaman diliminde bir arada mevcut olmalı ve önceki işlevsellik düzeyine kıyasla bir değişikliği yansıtmalı; bu semptomlardan en az biri ya (1) depresif duygu durumu ya da (2) ilgi/zevk kaybı olmalıdır. (Not: Belirgin şekilde diğer tıbbi durumlarla ilişkilendirilebilecek semptomlar dahil edilmemelidir.)

1. Neredeyse her gün depresif duygu-durumu (üzgün, boş, umutsuz hissetme durumu ve ağlamaklı bir görünüm)
(Not: Çocuk ve ergenlerde sinirli ruh hali olarak da ortaya çıkabilir.)
2. Neredeyse her gün tüm olağan etkinliklere karşı belirgin ilgi/zevk kaybı azalması (kişisel beyana ya da gözleme dayalı)
3. Neredeyse her gün iştah artışı ya da azalışı ya da diyet sürecinde değilken belirgin kilo kaybı ya da kilo artışı (örneğin, bir ay içinde toplam vücut ağırlığının %5'inden fazla değişimin görülmesi)
(Not: Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmamasını göz önünde bulundurun.)
4. Neredeyse her gün uykuda artış ya da azalma
5. Neredeyse her gün başkalarınca gözlemlenen psikomotor ajitasyon ya da retardasyon
6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji kaybı
7. Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı/uygunsuz suçluluk hissi (sanrısallı olabilir)
8. Neredeyse her gün düşünme ya da konsantrasyon olma yetisinde azalma ya da kararsızlık (kişisel ya da başkalarının gözlemine dayalı)
9. Yinelenen ölüm düşünceleri, planlanmamış şekilde yinelenen özkıyım düşünceleri, özkıyım girişimi ya da planlı özkıyım girişimi

B. Mevcut semptomlar sosyal, mesleki ya da diğer önemli işlevsel alanlarda klinik düzeyde belirgin sıkıntı ya da bozulma oluşturur.

C. Epizod, herhangi bir madde kullanımıyla ya da diğer tıbbi durumlarla ilişkilendirilemez.

(Not: A–C tanı kriterleri bir majör depresif epizodu yansıtır.)

(Not: Önemli bir kayıpta (yas, maddi çöküntü, doğal afet kaynaklı kayıplar, ciddi düzeyde tıbbi bir hastalık ya da sakatlık) görülen yoğun üzüntü, kayıp üzerine ruminasyon, uykusuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi belirtiler, A tanı kriterinde tanımlandığı gibi depresyon dönemiyle benzerlik gösterebilir. Ancak bu belirtilere, depresyon döneminin de eşlik edebileceği göz önünde bulundurulduğunda bireyin klinik açıdan dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.)

D. En az bir majör depresif epizod, şizoafektif bozukluklarla yeterince açıklanamaz.

E. Manik/hipomanik bir epizod hiçbir zaman yaşanmamıştır.

(Not: Manik/hipomanik epizodların tamamının bir madde kaynaklı ya da diğer bir tıbbi durumla ilişkili ise E maddesi geçersiz sayılır.)

Kaynak: American Psychological Association, 2022

2.5 Depresyonun Etiyolojisi

Depresyonun patofizyolojisi günümüzde hâlâ tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte; depresyonun başlangıcında ve sürdürülmesinde bir dizi moleküler ve hücrel mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde bu karmaşık süreçlere ilişkin olarak önerilen çeşitli hipotezlere rastlamak mümkündür (Marx vd., 2023).

1950’li yıllarda ortaya atılan ilk kuramsal yaklaşım, biyojenik amin hipotezi olarak adlandırılmıştır. Bu hipotez depresyonun tipik semptomlarını sinaptik aralıkta monoamin konsantrasyonlarının azalması ve/veya sinaptik iletim süreçlerinde meydana gelen bozulmalar ile ilişkilendirmiştir. Ancak bu model, depresyonun tüm klinik belirtilerini ve alt tiplerini açıklamakta yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, depresyonun etiopatogenezine ilişkin olarak genetik yatkınlık, çevresel stres faktörleri, nöroendokrin düzensizlikler, nöroinflamatuvar süreçler ve nöroenezdeki bozulmalar gibi çok sayıda etkenin birlikte rol oynayabileceği çok bileşenli yaklaşımlara odaklanılmıştır (Karabin vd., 2023).

Depresyonun etiopatogenezine ilişkin temel yaklaşımlar aşağıda özetlenmiştir.

2.5.1 Biyolojik faktörler

2.5.1.1 Biyojenik aminler

Depresyon, temel olarak üç ana monoamin olan serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA)’ın sinaptik düzeylerinin azalması ile ilişkilendirilmektedir (Cai vd., 2015). Bu düşüncenin temeli, rezerpin ile tedavi edilen hipertansiyon hastalarında ortaya çıkan üzüntü, yorgunluk ve intihar düşüncesi gibi depresif semptomların, ilacın kesilmesinin hemen ardından kaybolmasına ilişkin klinik gözlemlerdir. Diğer bir ifade ile rezerpin’in pre-sinaptik depo veziküllerine monoaminlerin girişini engelleyerek monoaminerjik eksikliğe neden olması, depresyon gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Strawbridge vd., 2023).

İlerleyen dönemlerde, antimikrobiyal bir ajan olan iproniazid’in, tüberküloz tedavisi sırasında hastaların duygu durumunda belirgin bir iyileşme sağladığı fark edilmiştir. Bu etkisinin, iproniazid’in pre-sinaptik terminalde monoamin düzeylerini artırmasına bağlı olduğu düşünülmüş ve böylece bu ilaç, monoamin eksikliği hipotezine dayanan ilk antidepresan olarak kabul edilmiştir (Hirschfeld, 2000). Sonraki araştırmalar, depresyon tanısı almış bireylerin beyin omurilik sıvılarında (BOS) monoamin metabolitlerinin düzeylerinin azaldığını ortaya koymuştur. Bu durum, söz konusu nörotransmitterlerin

monoaminerjik sinapslardaki ayrı ayrı veya eş zamanlı eksikliklerinin, depresif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğu yönündeki görüşü desteklemiştir (Ferrari ve Villa, 2017).

Serotonin, beyin çeşitli bölgelerinde ruh hali, iştah, hafıza, öğrenme, uyku ve cinsellik gibi çok sayıda fizyolojik süreci düzenleyen önemli bir nörotransmitterdir. Serotonin'in söz konusu süreçlere, serotonerjik reseptör alt tipleri (5HT₁₋₇) üzerinden aracılık ettiği bilinmektedir (Pourhamzeh vd., 2022). Serotonin hipotezi, depresyonun patogeneğinde serotonin düzeyindeki azalmanın belirleyici bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Depresyon tanısı almış bireylerde, serotonin düzeylerinin ve onun biyokimyasal öncülü olan L-triptofanın kan trombositlerinde düşük bulunması; ayrıca depresyona yatkınlığın belirli serotonin taşıyıcı gen polimorfizmleriyle ilişkili olması, serotonerjik sisteminin bu hastalıktaki rolünü destekleyen önemli bulgulardır (Cui vd., 2024).

Noradrenalin, beyinde genel davranışsal uyarılma ve çeşitli bilişsel işlevler ile ilgili önemli bir nörotransmitterdir (Brunello vd., 2002). Noradrenerjik nöronlar beyin sapında yer alan locus coeruleus (LC) çekirdeğinde yoğunlaşmıştır (Schwarz ve Luo, 2015). Majör depresyon tanısı almış bireylerden elde edilen postmortem beyin dokularında, LC bölgesinde noradrenalin taşıyıcılarına özgü ligandların bağlanma düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Klimek vd., 1997; Ordway vd., 1997). Yapılan bir çalışmada, intihar eden depresyon hastalarının frontal kortekslerinde β -adrenerjik reseptör bağlanmasının arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde, noradrenalin salınımını düzenleyen α_2A -adrenoseptörlerin yoğunluğunda ve duyarlılığında da değişiklikler gözlenmiştir (Mann vd., 1986; Ordway vd., 2003). Ayrıca depresif bireylerde noradrenalin düzeylerinin azaldığı ve bu azalmaya karşılık, noradrenalin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın aktivitesinde kompensatuvar bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, noradrenalin'in depresyon fizyopatolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir (Brunello vd., 2002; Moret ve Briley, 2011; Villas vd., 2019).

Dopamin, beyinde ödül öngörüsü, motivasyonel uyarılma ve koşullu teşvik edici uyarılara verilen yanıt gibi süreçleri düzenleyen bir nörotransmitterdir. Dopaminerjik yollardan özellikle mezolimbik yolakta gözlenen yetersiz aktivasyon ve dopamin düzeylerindeki azalma, depresyonun varsayılan endofenotiplerinden biri olan anhedoni davranışı ile ilişkilendirilmektedir (Belujon ve Grace, 2017; Delva ve Stanwood, 2021). Depresyon hastalarından elde edilen postmortem beyin dokularında yapılan

incelemelerde, amigdalanın bazal, merkezi ve lateral çekirdeklerinde D2/3 dopamin reseptörlerine artmış bağlanma, buna karşın D1 reseptörlerine azalmış bağlanma gözlenmiştir. Bu bulgular, depresyonda mezolimbik sistemdeki nörokimyasal anormalliklere işaret etmektedir (Klimek vd., 2002).

Tüm bu bulgulara rağmen, monoamin hipotezi depresyonun fizyopatolojisini açıklamakta bazı yönlerden yetersiz kalmaktadır. Bu yetersizlikler arasında; antidepresanların uygulanmasını takiben yalnızca birkaç saat içinde sinaptik aralıktaki monoamin konsantrasyonlarını artırmalarına rağmen, klinik etkilerinin ortaya çıkmasının genellikle haftalar sürmesi; etkisini monoamin geri alımı üzerinden göstermeyen mianserin gibi ilaçların da antidepresan etkilerinin bulunması ve monoamin geri alımını inhibe eden amfetamin ile kokain gibi maddelerin antidepresan özellik göstermemesi sayılabilir. Tüm bu bulgular mevcut antidepresanların etki mekanizmalarının sadece sinaptik aralıkta monoamin konsantrasyonunun artırılmasıyla açıklanamayacağını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, günümüzde depresyon tedavisinde yeni hedeflere ve alternatif mekanizmalara odaklanan yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır (Kotan vd., 2009).

2.5.1.2 Glutamerjik sistem

Glutamat, hızlı uyarıcı iletimden sorumlu başlıca nörotransmitter olup, çok sayıda biyolojik işlevin yanı sıra hücrel metabolizma ve sinaptik plastisite süreçlerinde önemli roller üstlenmektedir (Gruenbaum vd., 2022). Glutamaterjik nörotransmisyonunda meydana gelen değişikliklerin, depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, postsinaptik nöronda α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit (AMPA) ve NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun, sinaptik bağlantıların zayıflamasına yol açarak glutamaterjik nöronlarda enerji metabolizmasını bozduğunu ortaya koymuştur (Lener vd., 2017). Nitekim, uzun süreli strese maruz kalan depresyon hastalarında ve deneysel depresyon modellerinde, AMPA ve NMDA reseptör ekspresyon düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Cai vd., 2015). Bu reseptörlerin depresyondaki olası rolü temel alınarak, D-sikloserin ve esketamin gibi bazı terapötik ajanlar geliştirilmiştir (Wang vd., 2021).

2.5.1.3 GABA-erjik sistem

γ -Aminobutirik asit (GABA), beyindeki tüm nöronların yaklaşık üçte birinde bulunan başlıca inhibitör nörotransmitterdir. GABA'nın stres reaktivitesi, nöral plastisite, hafıza ve dikkat gibi çeşitli nörofizyolojik süreçlerde önemli roller üstlendiği bilinmektedir

(Sarawagi vd., 2021). Depresif hastalarda yapılan araştırmalar, beyinde GABA düzeylerinin azaldığını ve GABAerjik inhibisyona aracılık eden temel reseptörlerin alt birim kompozisyonlarında değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, bu değişikliklerin antidepresan tedaviyle kısmen tersine çevrilebildiği gösterilmiştir (Luscher vd., 2011). Glutamat ve GABA arasında hassas bir uyarıcı-inhibitör denge söz konusudur. Bu dengedeki disfonksiyonun kortiko-limbik ağlardaki hacimsel azalma, fonksiyonel aktivite bozuklukları ve bağlantısallık ile ilişkili olduğu; bunun da depresyon patofizyolojisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Vecera vd., 2023).

2.5.1.4 Nöropeptitler

Nöropeptidler genellikle affektif davranışların düzenlenmesi ve strese verilen yanıtların modülasyonu gibi işlevlerde rol oynayan önemli biyomoleküllerdir. Bu peptitlerin büyük bir kısmı, sinyal molekülleri olarak nöronlardan salınmakta ve nörotransmitterler ve/veya nöromodülatörler üzerinde etkili olmaktadır (Holmes vd., 2003). Son dönem çalışmalar, nöropeptidlerin depresyon tedavisi açısından potansiyel yeni terapötik hedefler olabileceğine işaret etmiştir (H kfelt vd., 2018; Redrobe vd., 2002; Bondy vd., 2003; Roy vd., 2007). Özellikle kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), melanin konsantre edici hormon, P maddesi, galanin, nöropeptid Y, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), kolesistokinin ve vazopressin gibi nöropeptitlerin depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rana vd., 2022).

2.5.1.5 Nöroinflamasyon

Yapılan klinik çalışmalarda, rekombinant interferon tedavisi alan bireylerde depresif semptomların geliştiği bildirilmiştir (Bonaccorso vd., 2002; Loftis ve Hauser, 2004; Johnson vd., 2019). Diğer yandan, depresyonlu hastalarda reboksetin tedavisine siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim inhibitörü bir ilaç olan selekoksib'in eklendiği bir çalışmada, reboksetin ile birlikte selekoksib verilen grubun depresif semptomlarında, sadece reboksetin verilen gruba kıyasla daha belirgin bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (M ller vd., 2006). Bu bulgular inflamasyonun depresyon etiyopatogenezinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Nitekim MDB'li hastalar ile yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde yükseldiği gösterilmiştir. Aynı  alışmada IL-6 düzeylerinin BOS'da da artış gösterdiği bildirilmiştir ki bu, inflamasyonun sadece periferik sistemle sınırlı kalmadığını ortaya koyan bir bulgudur (Keenan ve Granstein, 2025).

Nöroinflamasyon, santral sinir sisteminde (SSS) mikrogliya ve astrositler gibi glial hücreler aracılığıyla gelişen inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. Depresyonlu bireylerde artış gösteren proinflamatuvar sitokin düzeyleri, nöroinflamasyonun depresyonun patofizyolojisindeki rolünü kanıtlar niteliktedir (Sălcudean vd., 2025).

Nöroinflamasyon kaynaklı depresyon için henüz kesin bir tanı kriteri bulunmamaktadır (Hassamal, 2023). Bununla birlikte, IL-6 ve C-reaktif protein gibi inflamasyon belirteçlerinin anhedoni ve psikomotor retardasyon gibi depresif semptomlar ile yüksek düzeyde korele olduğu bildirilmiştir (Troubat vd., 2021).

Kronik stres maruziyetinin, IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak depresif epizotların ortaya çıkışını kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (Maes vd., 2009). Stres faktörleri ile bu inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin ortaya koyulduğu çalışmalarda, özellikle IL-6 düzeylerinin stres yanıtı ile birlikte anlamlı ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (Keenan ve Granstein, 2025). Dahası, kronik inflamasyonun sinaptik plastisiteyi bozarak nöronal yapıda işlevsel bozulmalara neden olabileceği ve bu durumun nörodejeneratif süreçleri tetikleyebileceği rapor edilmiştir (Hurley ve Tizabi, 2013).

Depresyonlu hastalarda proinflamatuvar sitokin aktivitesinde ve genel inflamasyon düzeylerinde artışın yanı sıra çeşitli immünolojik belirteçlerde de anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (Dowlati vd., 2010; Haapakoski vd., 2015; Köhler vd., 2017).

2.5.1.6 Nörotrofik faktörler

Nörotrofik faktörler (NF), SSS'de nöronların canlılığını korumak, işlevselliğini sürdürmek ve çevresel değişimlere karşı adaptif yanıtların verilebilmesini sağlamakla görevli düzenleyici proteinlerdir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) başta olmak üzere, sinir hücreleri tarafından ifade edilen çeşitli NF'ler, nöronal işlevlerin devamlılığında rol oynayan özgül fenotipik belirteçlerin ekspresyonunu düzenlemektedirler (Azevedo vd., 2014).

Depresyonun nörotrofik hipotezi, nörotrofinlerin serum seviyelerindeki disregülasyonların nöronal atrofiye neden olarak ve nörojenezi zayıflatarak, duygu-durum bozukluklarının gelişimine katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir (Mosiołek vd., 2021). Depresyonla ilişkili intihar vakalarına yönelik postmortem çalışmalarda, BDNF

düzeylerinin beyin prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde anlamlı ölçüde azaldığı (Karege vd., 2005; Kim vd., 2007; Youssef vd., 2018) ve bu azalmanın depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Kishi vd., 2018). Yakın tarihli çalışmalar da depresyon hastalarının beyinlerinde düşük BDNF ve GDNF seviyeleri ile hipokampal nörogenezin baskılanması ile arasında anlamlı bir ilişki olduğuna dikkat çekmiştir (Dadkhah vd., 2023). Tüm bunlarla birlikte, imipramin ve fluoksetin gibi antidepresanların, çeşitli gen ekspresyonlarını ve fosforilasyon süreçlerini modüle ederek BDNF üretimini artırdığına ilişkin veriler de nörotrofik hipotezi destekler nitelikte bulgudur (Li, X. vd., 2019; Takano vd., 2012).

2.5.1.7 Nöroendokrin düzenleme

Nöroendokrin sistemler, nöronlar ile endokrin dokuların yanı sıra, bu yapıların ürettiği ve yanıt verdiği nörokimyasallar, hormonlar ve humoral sinyallerden oluşan bir bütün olarak tanımlanmaktadır. Bu sistemler, fizyolojik ve davranışsal durumlara yönelik adaptif değişiklikleri kolektif bir biçimde düzenleyerek organizmanın iç dengesini sürdürmesine katkı sağlamaktadır. Homeostazın düzenlenmesi, bir eksen yapısı içinde birlikte işlev gören hipotalamus, hipofiz bezi ve bir uç organ/hedef doku aracılığıyla yürütülmektedir (Levine, 2012). Özellikle adrenal, tiroid ve gonadal bezlerde gözlenen belirgin nöroendokrin değişikliklerin, MDB patofizyolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Albayrak ve Ceylan, 2004; Qiu vd., 2021).

Hipotalamik-hipofizer-adrenal (HHA) eksen, organizmanın zararlı fizyolojik ya da psikolojik uyaranlara karşı adaptif yanıt geliştirmesini sağlayan primer stres yanıt sistemidir (Marx vd., 2023). HHA ekseninin strese bağlı hiperaktivitesinin depresyonun patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hiperaktivite, sırasıyla hipotalamik CRH salınımında artış, bunu izleyen hipofizer adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu ve adrenal korteksten salınan glukokortikoid (özellikle kortizol) düzeylerinin yükselmesiyle karakterize edilen bir endokrin yanıt dizisiyle ilişkilendirilmektedir (Cui vd., 2024). Nitekim, MDB'li bireylerin çeşitli vücut sıvılarında ölçülen kortizol seviyelerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir (Grynderup vd., 2013; Römer vd., 2023). Kortizol düzeylerindeki bu artışın özellikle melankolik veya psikotik özellikli depresyon alt-tiplerinde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Marx vd., 2023). Depresyon hastaları ile yapılan postmortem çalışmalar, özellikle hipotalamusun paraventriküler nükleusu gibi, HHA ekseninin düzenlenmesinde

kilit rol oynayan beyin bölgelerinde de hiperaktivasyonu destekleyen bulgular ortaya koymuştur (Waters vd., 2015; Marx vd., 2023).

Literatürde ayrıca erken yaşam stresinin, HHA eksenini işlevini yetişkinlik döneminde kalıcı biçimde etkileyebileceğine dair bulgulara rastlamak da mümkündür (Ceruso vd., 2020).

Hipotalamik-hipofizer-tiroid (HHT) eksenini, tiroid hormonlarının üretimi ve salınımında homeostatik dengeyi sağlayan temel nöroendokrin düzenleyici sistemdir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezinde tirotropin olarak da bilinen tiroid uyarıcı hormonun (TSH) biyosentezini ve sekresyonunu uyararak, tiroid bezinde hormon üretimini başlatmaktadır. Bu süreç sonucunda sentezlenen tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları, negatif geri bildirim mekanizması aracılığıyla HHT ekseninin tüm bileşenlerinin fizyolojik düzeylerini dengede tutmaktadır (Ortiga-Carvalho vd., 2016). Son araştırmalar, HHT ekseninin bazı bileşenlerinde görülen işlevsel bozulmaları depresyon patofizyolojisi ile ilişkilendirmektedir (Bode vd., 2021). Özellikle, TRH sekresyonundaki artışın, uzun süreli ve sürekli stimülasyon sonucunda hipofiz bezinde TRH reseptörlerinin down-regülasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu durum, depresyon hastalarının BOS'larında yüksek TRH seviyelerinin saptanmasına ve TRH stimülasyonuna karşın TSH yanıtının azalmış olması ile desteklenmiştir (Hirtz vd., 2021). Ayrıca, ötiroid durumdaki depresyon hastalarında yapılan bir başka çalışmada, 24 saatlik periyottaki TSH salınımının, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (Mokrani vd., 2020). Bu bulgular, HHT eksenindeki düzenleyici dengenin bozulmasının, depresyonla ilişkili nöroendokrin disfonksiyonun önemli bir bileşeni olabileceğini düşündürmektedir.

Hipotalamik-hipofizer-gonadal (HHG) eksenini cinsiyet hormonlarının sentezlenmesinden ve üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinden sorumlu temel nöroendokrin sistemlerden biridir (Oyola ve Handa, 2017). Bu ekseninde, hipotalamus tarafından salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), ön hipofiz bezini uyararak folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) salınımını başlatır. FSH ve LH ise gonadlar (ovaryum ve testis) üzerinde etkili olarak östrojen ve testosteron gibi cinsiyet hormonlarının üretimini düzenler. Bu steroid hormonlar, negatif geri bildirim mekanizması aracılığıyla hem hipotalamus hem de hipofiz bezine etki ederek GnRH, FSH ve LH salınımını modüle ederler (Mbiyzenyuy ve Qulu, 2024).

Depresyonla ilişkili bazı klinik bulgular, HHG ekseninde işlevsel bozulmaların söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, depresyonlu kadınların serum östrodiol düzeylerinin sağlıklı kadınlara kıyasla düşük, serum progesteron düzeylerinin ise yüksek bulunması HHG eksenini disfonksiyonunun depresyon patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Young vd., 2000; Holsen vd., 2011). Benzer şekilde, fonksiyonel hipogonadizm görülen erkeklerde, depresyon prevalansının artmış olması ve bu bireylerde testosteron replasman tedavisinin depresif semptomları anlamlı ölçüde iyileştirmesi, söz konusu eksenin ruhsal durumla olan bağlantısını desteklemektedir (Indirli vd., 2023).

HHG ekseninin, HHA eksenini ile karşılıklı etkileşim içerisinde olduğu da bilinmektedir. Stres durumunda salınan CRH, doğrudan veya β -endorfin aracılığıyla hipotalamustaki GnRH nöronlarını baskılayabilir. Ayrıca artan glukokortikoid düzeylerinin hem hipofiz ön lobundaki gonadotropin hücreleri üzerinde hem de gonadlar üzerinde inhibitör etki göstererek HHG eksenini baskılayabildiği bildirilmiştir (Tsigos ve Chrousos, 2002). Dikkat çeken bir diğer bulgu ise östrojenin CRH gen ekspresyonu üzerinde doğrudan uyarıcı etki gösterebiliyor olmasıdır. Bu durum, HHA ve HHG eksenleri arasında çift yönlü bir nöroendokrin etkileşim olduğunu düşündürmekte ve stres yanıtlarının cinsiyete bağlı farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Chen vd., 2008).

2.5.1.8 Bağırsak mikrobiyotası ve beyin eksenini

Bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasında çift yönlü bir iletişim ağı bulunduğu ve bu eksenindeki homeostazın bozulmasının depresyon gelişiminde rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Özellikle stresin, bağırsak mikrobiyotasında disbiyozise neden olarak, kısa zincirli yağ asitlerinde azalmaya ve pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Artan inflamatuvar belirteçler ile kinürenin yolak ürünleri gibi metabolitlerin, kan-beyin bariyerini aşarak SSS'ye ulaşabildikleri; burada NLRP3 inflammasomunu aktive ettikleri ve bu durumun da depresif semptomlara yol açan değişiklikleri tetikleyebildiği gösterilmiştir (Cui vd., 2024; You vd., 2024b).

Çeşitli çalışmalar, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen fare modellerinde, bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki çift yönlü iletişimin bozulmasının, depresif davranışların indüklenmesine neden olabileceğini göstermiştir (You, 2024b). Buna ek olarak, depresyon hastalarından elde edilen bağırsak mikrobiyotasının steril farelere

aktarılması sonucunda, bu hayvanlarda depresyon-benzeri davranışların ortaya çıkması, mikrobiyota-beyin iletişim ağının ruhsal durum üzerindeki belirleyici rolünü destekler niteliktedir (Marx vd., 2023).

2.5.2 Genetik faktörler

Aile temelli çalışmalarda, MDB tanısı almış bireylerin birinci dereceden biyolojik akrabalarında hastalığın görülme riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Özellikle, tek ve çift yumurta ikizlerini kapsayan çalışmalar, depresyonun kalıtsal bileşenini desteklemekte olup, kalıtım oranının %29 ila %49 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (Kendall vd., 2021).

Geniş örneklem gruplarını içeren genoma yönelik ilişkilendirme çalışmaları ise, depresyona yatkınlıkla ilişkili 178 kalıtsal risk lokusu ve en az 200 aday gen tanımlamıştır. Bu aday genler arasında, presinaptik aktif bölge proteini (PCLO), glutamat iyonotropik reseptör kâinat tipi alt birim 5 (GRIK₅), metabotropik glutamat reseptör 5 (GRM₅), voltaj kapılı kalsiyum kanal alt birimi 1E (CACNA1E) ve yardımcı alt birim $\alpha 2\delta 1$ (CACNA_{2D1}), dopamin reseptörünün D₂ alt-tipi (DRD₂), somatostatin (SST) ve yağ asidi desatüراز (FADS) gibi nörotransmisyon, nöroplastisite ve sinaptik aktiviteyle ilişkili genler yer almaktadır (Cui vd., 2024).

Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalar , söz konusu kalıtsal varyantların depresyon gelişimindeki etkilerinin tek başlarına %30-40 düzeyinde olduğunu; buna karşın çevresel faktörlerle etkileşim içinde değerlendirildiğinde genetik yatkınlığın çok daha belirgin bir rol üstlenebileceğini göstermektedir (Şanal Güngör ve Güngör, 2024). Örneğin, serotonin taşıyıcısının gen polimorfizmi (5-HTTLPR) ile stresli yaşam olayları arasında tespit edilen anlamlı etkileşim (Kendall vd., 2021), gen-çevre etkileşiminin depresyon patogeneziindeki önemini açıkça ortaya koymaktadır.

2.6 Depresyonun Tedavisi

Depresif bozuklukların tedavisi genellikle üç aşamada gerçekleştirilir (Emslie vd., 2005).

Akut tedavi aşaması: Tedavinin başlangıcından itibaren, depresif semptomlarda anlamlı bir düzelme ve remisyon sağlanan dönemi kapsar.

Sürdürüm tedavisi aşaması: Remisyonun ardından, semptomların yeniden ortaya çıkmasının (nüks) önlenmesine yönelik tedavi sürecini ifade eder.

Koruma/İdame tedavisi aşaması: Hastalığın uzun vadede yeniden alevlenmesini (yeni depresyon epizodlarının oluşumunu) önlemeye yönelik olarak sürdürülen tedavi dönemidir.

Depresyon tedavisinde, klinik olarak belirgin semptomların ortadan kalktığı ve bireyin işlevselliğini yeniden kazandığı remisyon dönemine ulaşabilmek amacıyla genellikle multidisipliner bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Bu bütüncül tedavi yaklaşımı; farmakoterapi, psikoterapi ve bu iki yöntemin birlikte uygulanmasını (kombine tedavi) içermenin yanı sıra, elektrokonvülsif terapi (EKT), transkraniyal manyetik stimülasyon ve ışık tedavisi gibi somatik müdahaleleri de kapsamaktadır. Ayrıca, belirli olgularda alternatif ya da tamamlayıcı tedavi seçeneklerine de başvurulabilmektedir (Montano vd., 2023).

2.6.1 Farmakoterapi

Antidepresanlar, 1950’li yıllarda klinik kullanıma girmiş ve o tarihten bu yana depresyon tedavisindeki önemini korumuş olan ilaçlardır. Depresyonun nörobiyolojisine ilişkin yeni yaklaşımların ortaya çıkmasıyla birlikte, zaman içinde tedavi seçeneklerinin sayısı da belirgin şekilde artmıştır. Günümüzde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış çok sayıda antidepresan ilaç bulunmaktadır (Montano vd., 2023). Depresyon farmakoterapisinde sıklıkla kullanılan bazı ilaçlar **Tablo 2.2**’de sunulmuştur.

Tablo 2.2

Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması

İlaç Grupları	İlaçlar
MAOI	Fenelzin, Tranilsipromin, İzokarboksazid, Moklobemid, Selegilin
TSA	Amineptin, İmipramin, Klomipramin, Maprotilin, Amitriptilin, Nortriptilin, Amoksapin, Trimipramin, Desipramin, Opipramol, Doksepin
SSGI	Paroksetin, Essitalopram, Sertralin, Fluoksetin, Sitalopram, Fluvoksamin, Dapoksetin
SNGİ	Desvenlafaksin, Duloksetin, Levomilnasipran, Milnasipran, Venlafaksin,
NGİ	Reboksetin
NDGİ	Bupropion
Serotonin Modülatörleri	Vilazodon, Trazodon, Nefazodon, Vortioksetin
GABA Modülatörleri	Breksanolon, Zuranolon
Atipik Antidepresanlar	Agomelatin, Esketamin, Mirtazapin, Tianeptin, Dekstrometorfan+Bupropion

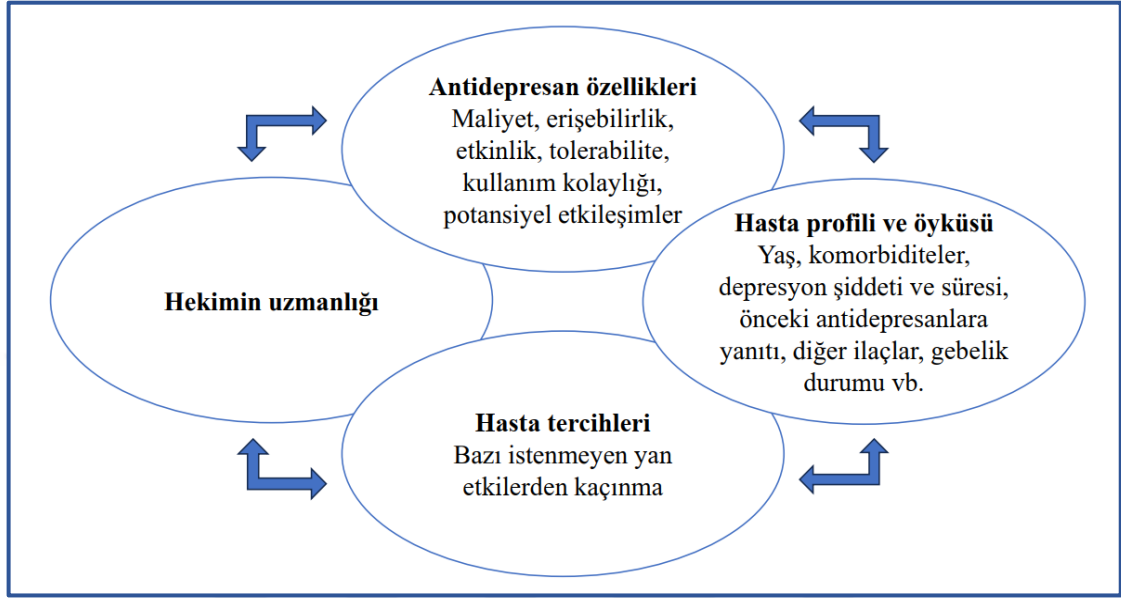
Not: MAOI: Monoamin oksidaz inhibitörleri, TSA: Trisiklik antidepresanlar, SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, SNGİ: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, NGİ: Seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri, NDGİ: Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri.*

Kaynak: RxMediaPharma®, 2025

Antidepresan seçiminde dikkate alınması gereken faktörler **Şekil 2.2**'te sunulmuştur (Montano vd., 2023).

Şekil 2.2

Depresyon Tedavisinde İlaç Seçimini Etkileyen Faktörler



Kaynak: Montano vd., 2023

Aşağıda, günümüzde depresif bozuklukların tedavisinde kullanılan başlıca antidepresan ilaç gruplarına ilişkin özet bilgiler sunulmuştur.

2.6.1.1 Monoamin oksidaz inhibitörleri

Bu grup ilaçlar antidepresan etkilerini serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminerjik nörotransmitterlerin metabolizmasından sorumlu olan MAO enzimini inhibe ederek gösterirler. MAO enziminin izoformları olan MAO-A ve MAO-B'nin her ikisi de terapötik hedef olarak değerlendirilir. Bu izoenzimler substrat özgüllükleri açısından farklıdırlar (Edinoff vd., 2022). Tipik olarak, MAO-A serotonin ve noradrenaline karşı daha yüksek afinite gösterirken; MAO-B özellikle benzilamin ve feniletilamin gibi aminlerin yıkımında etkindir. Dopamin ve tiramin, hem MAO-A hem de MAO-B izoenzimleri tarafından metabolize edilebilen substratlardır (Kayaalp vd., 2024).

Bu biyokimyasal özellikler doğrultusunda, MAOI'ler enzim seçiciliğine (MAO-A/MAO-B) ve inhibisyonun doğasına (geri dönüşümlü / geri dönüşümsüz) göre sınıflandırılırlar. MAO-A veya MAO-B enzimlerinden sadece birini selektif ve reversible şekilde inhibe eden ilaçlara örnek olarak sırasıyla, moklobemid ve selejilin verilebilir. Buna karşılık, her

iki izoenzimi de non-selektif ve irreversible şekilde inhibe eden klasik MAOI'ler arasında fenelzin, izokarboksazid ve tranilsipromin yer almaktadır (Edinoff vd., 2022; RxMediaPharma®, 2025).

MAOI'lerin tedaviye dirençli depresyon, atipik depresyon ve bazı bipolar depresyon alt-tiplerindeki etkinlikleri güçlü biçimde gösterilmiş olmakla beraber, klinik uygulamada kullanım sıklıkları çeşitli nedenlerle sınırlıdır (Shulman vd., 2013). En önemli sınırlayıcı faktörlerden biri, bu ilaçların ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden yan etki profiline sahip olmalarıdır. MAOI'ler serotonerjik ajanlarla birlikte kullanıldıklarında serotonin sendromu, tiramin içeriği yüksek gıdalarla birlikte alındıklarında ise hipertansif kriz gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilirler. Ayrıca bu ilaçların kullanımına bağlı olarak kilo alımı, cinsel işlev bozuklukları, konfüzyon, gastrointestinal rahatsızlıklar ve uyku bozuklukları yaygın olarak rapor edilmiştir. MAOI'ler günümüzde depresyon tedavi algoritmalarında üçüncü ya da dördüncü basamak seçenekler arasında yer almaktadırlar (Edinoff vd., 2022; Kayaalp vd., 2024).

2.6.1.2 Trisiklik antidepressanlar

TSA'lar, 1950'li yılların sonunda depresyon tedavisi için klinik kullanıma sunulmuştur. İlk dönemlerde TSA'lar arasında imipramin, klomipramin, amitriptilin, desipramin ve doksepin öne çıkarken; daha sonraki yıllarda bu gruba amineptin, nortriptilin, lofepramin ve trimipramin gibi ajanlar da dahil edilmiştir (Cui vd., 2024; RxMediaPharma®, 2025). TSA'lar terapötik etkilerini esas olarak presinaptik nöronlara serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek gösterirler. Ancak, bu grup ilaçlar arasında taşıyıcı proteinlere olan afiniteleri ve nörotransmitter seçicilikleri bakımından önemli farklar bulunmaktadır (Bonilla vd., 2022). Örneğin, klomipramin özellikle serotonin geri alımı üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahipken, desipramin daha seçici olarak noradrenalin geri alımını engeller (Bonilla vd., 2022; RxMediaPharma®, 2025).

TSA'ların monoamin taşıyıcıları dışında, histamin H₁, α_1 -adrenerjik ve muskarinik kolinerjik reseptörlere de yüksek afinitesi bulunur. Bu farmakolojik özellik, geniş bir advers etki profiline yol açmaktadır. Ağız kuruluğu, bulanık görme, konstipasyon, idrar retansiyonu, bilişsel bozulma, ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve uyuşukluk gibi yan etkiler bu reseptör etkileşimlerine bağlanmaktadır (Schneider vd., 2019).

TSA'ların aşırı doz alımı ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Klinik tablo genellikle konvülsiyon, kardiyak arrest ve koma gibi hayatı tehdit eden durumlarla

karakterizedir. Bu ilaçların istenmeyen yan etki profilleri ve yüksek dozlarda öldürücü olabilme potansiyelleri nedeniyle, zamanla depresyon tedavisinde kullanımları azalmıştır. Yerlerini, büyük ölçüde SSGİ/SNGİ grubu ilaçlara bırakmışlardır (Schneider vd., 2019).

2.6.1.3 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

SSGİ'ler, 1980'li yıllarda keşfedilmelerinden bu yana, tüm antidepresanlar arasında en yaygın tercih edilen farmakolojik ajanlar olma özelliğini korumuştur. Serotonin taşıyıcılarına yüksek düzeyde selektivite gösteren bu grup ilaçlar arasında fluoksetin, sertralin, paroksetin ve essitalopram bulunmaktadır (Spinks ve Spinks, 2002; Cui vd., 2024). SSGİ ilaçlar serotonin taşıyıcısını inhibe ederek, bu nörotransmitterin presinaptik terminale geri alımını engeller. Böylece serotonin'in hem somatodendritik bölgede hem de akson terminalinde birikmesini sağlayarak terapötik etkilerini gösterirler (Edinoff vd., 2021). Ayrıca bu ilaçların, histaminerjik, muskarinik ya da α -adrenerjik reseptörler üzerinde minimal etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Chu ve Wadhwa, 2023; RxMediaPharma®, 2025). Reseptör düzeyinde gösterdikleri bu seçicilik, SSGİ'lerin klinik uygulamada daha güvenli bir yan etki profiliyle öne çıkmalarına neden olmaktadır. (Anagha vd., 2021).

Bu grupta yaygın görülen ve genellikle tolere edilebilir yan etkiler arasında cinsel işlev bozuklukları, bulantı, baş ağrısı, kserostomi ve huzursuzluk sayılabilir (Edinoff vd., 2021). Bununla birlikte SSGİ'ler, diğer antidepresan sınıflarıyla karşılaştırıldığında daha iyi hasta uyuncu sağladıkları için; yaşlı bireyler, çocuklar ve birden fazla eşlik eden hastalığı bulunan kişilerde güvenle tercih edilebilmektedir (Anagha vd., 2021).

2.6.1.4 Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri

MDB tedavisi için ticari olarak kullanıma sunulan ilk ve şu an için tek NGİ grubu ilaç olan reboksetin, birçok ülkede ruhsatlandırılarak piyasaya sunulmuştur (Page, 2003). Terapötik etkisini, presinaptik noradrenalin taşıyıcısını güçlü biçimde inhibe ederek, sinaptik aralıkta noradrenalin düzeylerini artırmak suretiyle gösterir (RxMediaPharma®, 2025). Ayrıca reboksetin'in, serotonerjik, dopaminerjik, histaminik, muskarinik ve adrenerjik reseptörlere anlamlı düzeyde bir afinitesi de yoktur (Kayaalp vd., 2024).

Depresyon tedavisinde reboksetin kullanımını sınırlayan en yaygın yan etkiler arasında uykusuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı, terleme ve/veya idrar retansiyon yer alır (Scates ve Doraiswamy, 2000; Kayaalp vd., 2024).

2.6.1.5 Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

Presinaptik terminalde serotonin ve noradrenalin taşıyıcılarını inhibe ederek sinaptik yarıktaki bu önemli iki nörotransmitterin düzeyini arttıran SNGİ grubu ilaçlar arasında venlafaksin, milnasipran, duloksetin, desvenlafaksin ve levomilnasipran bulunur (RxMediaPharma®, 2025). Bu grup ilaçlar SSGİ'lerden farklı olarak etki profili doza bağlı olarak genişleyen bir farmakodinamik profile sahiptir. Bu ilaçların çoğu, düşük dozlarda öncelikle serotonin taşıyıcılarına yüksek afiniteyle bağlanarak etkilerini gösterirken, doz arttıkça noradrenalin taşıyıcılarına olan bağlanma düzeyleri de anlamlı şekilde artış göstermektedir. Bu farmakolojik profile en çarpıcı örneklerden biri olan venlafaksin, serotonin taşıyıcısına, noradrenalin taşıyıcısına kıyasla yaklaşık 30 kat daha yüksek afinitesi ile bağlanmakta; bu nedenle yalnızca yüksek dozlarda anlamlı noradrenerjik etki oluşturmaktadır (Shelton vd., 2019).

Venlafaksin ve onun etkin metaboliti desvenlafaksin'in CYP enzim sistemi üzerinde anlamlı düzeyde inhibitör etkilerinin bulunmaması, bu ilaçlara ilaç-ilâç etkileşimleri açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Bu grup ilaçlar ile klinik düzeyde en yaygın gözlenen yan etkiler bulantı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, halsizlik ve doza bağlı hipertansiyondur (Shelton vd., 2019). Bununla birlikte, SNGİ'lerin insan trombositlerinde serotonin alımını inhibe ettikleri bilinmektedir. Bu inhibitör etki, bu grup ilaçların özellikle uzun süreli ya da antitrombotik ajanlarla birlikte kullanımlarında, kanama riskinde artış görülebilmesi açısından önemlidir (RxMediaPharma®, 2025).

2.6.1.6 Dopamin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

Bupropion (Wellbutrin®), terapötik etkisini büyük ölçüde noradrenalin ve dopamin geri alımını inhibe ederek gösterdiği düşünülen ve yetişkinlerde MDB, mevsimsel duygudurum bozukluğu ve sigara bırakma tedavilerinde etkinliği kanıtlanmış olan FDA onaylı bir antidepresandır. Bupropion'un öne çıkan yan etkileri arasında, özellikle yüksek dozlarda veya predispozan bireylerde, nöbet eşiğinin düşmesi ve özkıyım düşüncelerinin

şiddetlenmesi yer almaktadır. Bununla birlikte, cinsel işlev bozukluğu oluşturma olasılığı düşük olan nadir antidepresanlardan biridir (Huecker vd., 2024).

Bupropion'un, depresyon tedavisinde bir diğer ajan olan dekstrometorfan ile kombinasyonunun etkinliği, 2022 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Dekstrometorfan, non-kompetitif bir NMDA reseptör antagonisti ve sigma-1 reseptör agonisti olarak etki gösterirken; bupropion, CYP2D6 enzimini inhibe ederek, dekstrometorfanın hızlı metabolizmasını engeller ve böylece serum düzeylerinin yükselmesini sağlayarak terapötik etkinliğini artırır (Akbar vd., 2023; RxMediaPharma®, 2025).

2.6.1.7 Serotonin modölatörleri

Trazodon, nefazodon ve vilazodon serotonerjik sistem üzerinde etkili antidepresanlardır. Vilazodon, hem serotonin taşıyıcısını inhibe etmesi hem de 5HT_{1A} reseptörlerinde parsiyel agonistik etki göstermesi nedeniyle *“seçici kısmi agonist ve geri alım inhibitörü (SKAGİ)”* olarak sınıflandırılır.

Trazodon ve nefazodon ise, serotonin geri alımını inhibe etmelerinin yanı sıra 5HT_{2A} ve 5HT_{1A} reseptörleri üzerinde antagonistik etki gösterdikleri için *“serotonin antagonistleri ve geri alım inhibitörleri (SARI)”* olarak tanımlanmaktadır (El-Kasaby vd., 2024). Trazodon kullanımına bağlı olarak sedasyon ve uyuşukluk gibi yan etkiler sık görülürken, vilazodon daha çok gastrointestinal semptomlar ile ilişkilendirilmektedir (Kayaalp vd., 2024). Öte yandan nefazodon, hepatotoksiste riski nedeniyle birçok ülkede tedavi kılavuzlarından çıkarılmış ve yaygın klinik kullanımına son verilmiştir (RxMediaPharma®, 2025).

Vortioksetin, serotonerjik sisteme çok yönlü etki eden bir antidepresan olup, 5-HT_{1B} reseptörlerine parsiyel agonist, 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT_{1D} reseptörlerine antagonist, 5-HT_{1A} reseptörlerine agonist ve aynı zamanda geri alım inhibitörü olarak görev yapmaktadır (Cuomo vd., 2024). Bu geniş reseptör profili sayesinde noradrenalin, dopamin, histamin, GABA ve glutamat gibi çeşitli nörotransmitter sistemleri üzerinde dolaylı düzenleyici etkiler göstererek hem antidepresan hem de anksiyolitik etki oluşturur. Ayrıca, vortioksetin'in bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkiler gösterdiği, özellikle depresyon hastalarında kognitif performansı anlamlı düzeyde iyileştirdiği bildirilmiştir (Huang vd., 2022).

2.6.1.8 GABA modölatörleri

GABA modölatörleri, endojen nörosteroid olan allopregnanolon'un sentetik analogları şeklinde geliştirilmiş ilaçlardır. Bu ajanlar, farmakolojik etkilerini GABA-A reseptörleri üzerinde pozitif allosterik modöstasyon oluşturarak gösterirler. Allopregnanolon düzeylerindeki değişimlerin, özellikle doğum sonrası depresyon (postpartum depresyon) patofizyolojisinde rol oynadığına ilişkin bulgular, bu hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (Sharma vd., 2024).

Bu alanda geliştirilen ilk ilaç olan breksanolon (Zulresso®) 2019 yılında FDA tarafından doğum sonrası depresyonun tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ancak, ciddi düzeyde sedasyon, bilinç kaybı ve solunum depresyonu gibi advers etkilere yol açabilmesi nedeniyle, breksanolon'un 60 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde ve tıbbi gözetim altında uygulanması gerekmektedir. Bu kısıtlamayı aşmak amacıyla geliştirilen, benzer etki mekanizmasına sahip ve 2023 yılında FDA onayı alan bir diğer ajan olan zuranolon (Zurzuvae®), oral yolla uygulanabilme avantajına sahiptir. Etkinliğini sürdürebilmesi için 14 gün süreyle, günde bir kez 50 mg dozda ve %25–50 oranında yağ içeren bir öğünle birlikte alınması tavsiye edilmektedir (Duman, 2024; Sharma vd., 2024; RxMediaPharma®, 2025).

2.6.1.9 Diğer ilaçlar

Mirtazapin, adrenerjik α_2 -otoreseptörlerin ve heteroreseptörlerin yanı sıra 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek etki gösteren, noradrenerjik ve spesifik serotonerjik etkili bir antidepresandır. Terapötik etkisinin görece hızlı ortaya çıkışı bu çift yönlü etki mekanizmasıyla açıklanmaktadır. En sık bildirilen yan etkileri arasında ağız kuruluğu, sedasyon ve iştah artışıyla birlikte vücut ağırlığında artış yer almaktadır. Ayrıca mirtazapin'in, anksiyete semptomlarının ve uyku bozukluklarının eşlik ettiği depresyon olgularında da etkili olduğu bildirilmiştir (Anttila ve Leinonen, 2001).

Tianeptin, piyasada bulunan çoğu antidepresandan farklı olarak, monoaminlerin geri alımını inhibe etmez; antidepresan etkisini büyük ölçüde glutamaterjik sistem üzerinden gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle AMPA reseptörlerin etkinliğini modüle ederek, intranöronal sinyal iletim yollarını etkilediğine dair artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Tianeptin'in, sedasyon oluşturmaksızın anksiyolitik etki gösterebilmesi, onu bazı hasta grupları açısından avantajlı kılmaktadır (Alamo vd., 2019). Erken dönem literatür incelendiğinde, tianeptin'in serotonin geri alımını artırarak ekstraselüler serotonin

düzeylerini azalttığı yönünde bazı spekülatif varsayımlar ortaya atıldığı görülebilir (Mocaër vd., 1988; Mennini vd., 1987). Ancak daha sonraki çalışmalar bu hipotezin bilimsel geçerliliğini yitirdiğini göstermiştir (Piñeyro vd., 1995; Alamo vd., 2019).

Kendine özgü etki mekanizmasına sahip bir diğer ilaç olan agomelatin, melatonergic MT₁ ve MT₂ reseptörlerine agonist olarak güçlü şekilde bağlanmasının yanı sıra, selektif bir 5-HT_{2C} reseptör antagonisti olarak da işlev görür. Bu çift yönlü etki, gözlenen sirkadiyen ritmin yeniden senkronizasyonunu ve antidepresan etkinin ortaya çıkışını açıklamaktadır (Plesničar, 2014). Agomelatin'in ayrıca 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2B} reseptörlerine belirli bir afinitesi bulunsa da, bu reseptörlerin klinik etkilerine anlamlı düzeyde katkı sağlamadığı düşünülmektedir. Yan etki profili açısından değerlendirildiğinde, agomelatin'in SSGİ'ler ile karşılaştırıldığında, cinsel işlev bozukluğu ve gastrointestinal rahatsızlık gibi advers etkileri oluşturma olasılığının daha düşük olduğu ve bu bakımdan daha olumlu bir tolerabilite profili sergilediği bildirilmiştir (Smeraldi ve Delmonte, 2013).

Esketamin, burun spreyi (Spravato®) formu ile, 2019 yılında FDA tarafından, tedaviye dirençli depresyon olgularında oral antidepresanlara ek bir tedavi ajanı olarak onaylanmıştır (Bozymski vd., 2020). Bu ilaç, antidepresan etkisini NMDA reseptörünü non-selektif şekilde bloke ederek ortaya çıkarır (RxMediaPharma®, 2025). Klinik çalışmalarda esketamin tedavisine bağlı olarak en sık bildirilen ve dikkatle izlenmesi gereken advers etkiler arasında sedasyon, kan basıncında artış ve bilişsel işlev bozuklukları yer almaktadır (Bozymski vd., 2020).

2.6.2 Psikoterapi

Depresyonda psikoterapinin, monoterapi olarak ya da farmakoterapi ile kombine şekilde uygulanabildiği bilinmektedir. Psikoterapi türleri, odaklanılan psikolojik süreçler ve uygulanan teknikler bakımından farklılık gösterebilmektedir. Depresyon tedavisinde kullanılan bazı psikoterapi yöntemleri aşağıda kısaca özetlenmiştir (Marx vd., 2023):

Bilişsel davranışçı terapi (BDT): Hastanın depresyon sürecini etkileyen olumsuz düşünce kalıplarını ayırt etmesini sağlar ve bu düşüncelerin yerine daha olumlu ve yapıcı düşünceler geliştirmesini hedefler.

Üçüncü dalga bilişsel davranışçı terapi: Geleneksel BDT'nin içerik odaklı yapısından farklı olarak, kabul, farkındalık ve metabilişsel esneklik gibi süreçleri merkeze alır. Bu

yaklaşımlar; “*kabul ve kararlılık terapisi*”, “*diyalektik davranış terapisi*”, “*metabolişsel terapi*” ve “*farkındalığa dayalı (mindfulness) terapiler*” gibi yöntemleri kapsar.

Davranışçı aktivasyon terapisi: Hastanın, kendisini ödüllendirici ve tatmin edici etkinliklere katılımını arttırarak depresif belirtileri tetikleyen etkinliklerden uzak durmasını sağlar. Bu süreçte etkinlik takibi, planlama ve pekiştirme teknikleri kullanılır.

Psikodinamik terapi: Bireyin bugünkü sorunlarının temelinde yatan bilinçdışı çatışmaları, içsel kalıpları ve geçmiş deneyimlerini fark etmesini sağlar. Bu farkındalık aracılığıyla mevcut işlevsiz örüntülerin değiştirilmesi amaçlanır.

Problem çözme terapisi: Danışanın yaşamındaki stres oluşturan durumları tanımlamasını, bu sorunlarla etkili biçimde baş etmesini ve sağlıklı karar alma becerileri geliştirmesini destekler.

Kişilerarası terapi: Depresyonun kişilerarası ilişkilerle olan bağlantısına odaklanır. Hastanın iletişim becerilerini geliştirmesine, ilişkisel sorunları tanımlayıp çözmesine ve bu yolla duygusal iyilik halini artırmasına yardımcı olur.

2.6.3 Diğer tedavi yöntemleri

Farmakoterapi ve psikoterapiye rağmen bazı olgularda semptomlar kalıcı olabilir ve bu durum, hastalarda tedaviye dirençli depresyon gelişimine yol açabilir. Bu tür olgularda, geleneksel yaklaşımların ötesine geçen bazı nöromodülasyon yöntemleri önerilmekte ve klinik olarak tercih edilmektedir. Bu yaklaşımlardan bazıları aşağıda özetlenmiştir (Somani ve Kar, 2019).

Elektrokonvülsif terapi: En az iki antidepresan tedavisinin başarısız olduğu dirençli depresyonda, ani özkıyım düşüncelerinin eşlik ettiği ağır psikoz, katatoni, ajitasyon gibi durumlarda ve ayrıca çocuklar, gebeler, yaşlılar gibi yüksek riskli popülasyonlarda EKT yöntemi tercih edilebilmektedir (Subramanian vd., 2022). En eski nöromodülasyon yöntemi olarak bilinen EKT terapötik etkisini, genel anestezi altındaki hastanın şakak bölgelerine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla kontrollü elektrik akımı uygulanması sonucu, hastada kısa süreli konvülsiyon oluşturarak gösterir. Tedavi, genellikle haftada 2–3 kez olmak üzere toplam 8–12 seans şeklinde planlanır. Ayrıca, nüksü önlemek için tedavinin kademeli bir şekilde sonlandırılması tavsiye edilmektedir (Liu vd., 2024).

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS): Beynin belirli bölgelerinde manyetik alan aracılığıyla yüksek yoğunlukta akım indüklenmesi sonucu, sinir hücrelerinin

depolarizasyonunu sağlayan non-invaziv bir nöromodölasyon yöntemidir. Kısa aralıklarla tekrarlayıcı impuls uygulamalarının, özellikle tedaviye dirençli depresyon hastalarında daha etkili olduğu bildirilmiştir (Liu vd., 2024). Anestezi gerektirmemesi, özel klinik ortamlara bağımlı olmadan uygulanabilmesi ve daha az yan etki profiline sahip olması, TMS'in EKT gibi diğer somatik tedavilere kıyasla avantajlı yönleri arasındadır (Liu vd., 2024).

Derin beyin stimölasyonu (DBS): Cerrahi bir işlemle beynin hedef bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla elektriksel uyarı uygulanmasını içeren invaziv bir yöntemdir (Njenga vd., 2024). Yalnızca deneysel protokoller kapsamında, farmakoterapi ve EKT tedavilerine yanıt vermeyen dirençli hastalar üzerinde uygulama yapıldığı bildirilmiştir (Figuee vd., 2022). Bu yöntemin düzenli aralıklarla tekrarlanan TMS'e kıyasla daha az etkili olduğu rapor edilmiştir (Njenga vd., 2024).

Vagus sinir stimölasyonu (VSS): Sol servikal bölgedeki vagus sinirine yerleştirilen cihaz aracılığıyla beyne elektriksel uyarı ileten invaziv bir yöntemdir (Liu vd., 2024). Görece yüksek maliyetli ve erişim sınırlılıkları nedeniyle depresyon tedavisinde sınırlı kullanıma sahiptir (Austelle vd., 2022).

Parlak ışık terapisi: Düşük yoğunluklu kırmızı ve yakın kızılötesi ışık uygulaması yoluyla, organizmanın biyolojik ritmini (sirkadiyen saat); serotonerjik ve katekolaminerjik sistemleri düzenlemeyi hedefleyen bir yöntemdir. Genellikle mevsimsel duygudurum bozukluğu ve postnatal depresyon gibi durumlarda kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Optimal terapötik etki için, uygulamanın uyandıktan sonraki ilk 10 dakika içerisinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (Liu vd., 2024; Nijenga vd., 2024).

2.7 Deneysel Depresyon Modelleri

Hayvan modelleri kullanılarak depresyonun etiyolojisinin araştırılması ve hedefe yönelik yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi, mevcut klinik tedavi protokollerinin etkinliğinin artırılmasına önemli katkılar sağlayabilir.

Depresyon tanı kriterlerinde yer alan; üzüntü, suçluluk duygusu ve intihara eğilim gibi semptomların deneysel hayvan modellerinde tam anlamıyla değerlendirilmesi mümkün olmasa da (Abelaira vd., 2013); anhedoni ve depresif ruh hali gibi bazı semptomlara benzeyen nörobiyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar hayvan modelleri aracılığıyla

başarılı bir şekilde taklit edilebilmektedir. Bu sayede depresyonun biyolojik temelleri ile ilişkili daha kapsamlı veriler elde edilebilmektedir (Becker vd., 2021).

Depresyon araştırmaları kapsamında geliştirilen deneysel hayvan modellerinin bilimsel güvenilirliğini ve geçerliliğini değerlendirmek amacıyla üç temel kriter kullanılmaktadır (Nestler ve Hyman, 2010; McGonigle, 2014; Hao vd., 2019).

Söz konusu temel kriterler aşağıda kısaca özetlenmiştir;

Görünüş geçerliliği (face validity): Deney hayvanlarında gözlemlenen davranışsal fenotiplerin, insanlardaki depresyonun klinik semptomlarıyla benzerlik göstermesi esasına dayanır. Diğer bir ifade ile depresyon olgularında yaygın olarak rastlanan anhedoni, psikomotor yavaşlama ya da sosyal çekilme gibi semptomların hayvanlarda da gözlenebilir ve ölçülebilir şekilde ortaya çıkıyor olması, kullanılan modelin görünüş geçerliliğinin yüksek olduğu anlamına gelir. Ancak görünüş geçerliliği, modelin altında yatan biyolojik mekanizmaların insanlardaki depresyon ile ne ölçüde paralel olduğu konusunda yeterli bilgi vermediğinden, yapısal ve öngörüselsel geçerlilik gibi kriterlerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir.

Yapısal geçerlilik (construct validity): Kullanılan deneysel modelin, depresyonun insanlardaki etiyolojik süreçlerini temsil edebilme yeterliliğini ifade eder.

Öngörüselsel geçerlilik (predictive validity): Deney hayvanlarında kullanılan terapötik ajanlara verilen yanıtların, insanlardaki klinik etkilerle tutarlılık göstermesini esas alır.

Ancak, bu üç kriterin her modelde aynı düzeyde sağlanamaması, özellikle ölçüm yöntemlerine ilişkin metodolojik zorluklar ve gen-çevre etkileşimlerinin farklılığı gibi sınırlılıklar nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından dördüncü bir kriterin eklenmesi önerilmiştir. Popülasyon geçerliliği (population validity) olarak adlandırılan bu kriter, (epi)genetik olarak çeşitlilik gösteren hayvan popülasyonlarında gözlenen depresyon-benzeri fenotiplerin insanlardaki dağılımla örtüşmesini gerektirir (Schmidt, 2011; Hao vd., 2019).

Zaman içerisinde bu temel geçerlilik kriterlerine homolojik geçerlilik, mekanistik geçerlilik, iç geçerlilik ve dış geçerlilik gibi kavramsal yaklaşımlar da eklenmiş; böylece hayvan modellerinin “ideal” olup olmadığı bu çok boyutlu kriterler ışığında değerlendirilerek literatüre kazandırılmıştır (Gururajan vd., 2019).

Yaygın olarak kullanılan bazı deneysel depresyon modelleri **Tablo 2.3**'de örnekleri ile birlikte sunulmuştur.

Tablo 2.3

Deneysel Depresyon Modelleri

Deneysel Depresyon Modelleri	Örnekler
Çevresel etkenlerle oluşturulan modeller	Erken yaşam stresi ❖ Prenatal stres ❖ Maternal yoksunluk ❖ Sütten kesim sonrası sosyal izolasyon stresi Yetişkinlik dönemi stresi ❖ Sosyal izolasyon ❖ Öğrenilmiş çaresizlik modeli ❖ Kronik öngörülemez hafif stres ❖ Tekrarlayan kısıtlama stresi ❖ Kronik sosyal yenilgi stresi ❖ Sosyal istikrarsızlık stresi
Cerrahi modeller	❖ Olfaktör bulbektomi
Farmakolojik modeller	❖ Rezerpin modeli ❖ Kortikosteron modeli
Genetik modeller	❖ Wistar Kyoto modeli ❖ Fawn-Hooded sıçan modeli ❖ Genetik olarak manipüle edilmiş depresyon modeli ❖ Yüzme testinde düşük aktiviteye sahip seçici yetiştirme modeli ❖ Genetik olarak seçilmiş Flinders Sensitive Line sıçan modeli ❖ Depresyon-benzeri ve manik-benzeri davranışlar için seçici yetiştirme modeli

Kaynak: Becker vd.,2021

2.8 Flavonoidler

Flavonoidler, bitkiler tarafından ikincil metabolitler olarak sentezlenen, polifenolik yapıya sahip biyoaktif bileşiklerdir (Shen vd., 2022). Bitkilerde, temel pigmentleri oluşturarak geniş bir renk yelpazesi kazandıran bu bileşikler; ultraviyole ışınlar, düşük sıcaklık ve ağır metaller gibi abiyotik stres etmenlerine, ayrıca patojen enfeksiyonları ve böcek istilaları gibi biyotik stres faktörlerine karşı bitkilerde koruyucu işlev görmektedirler (Liu vd., 2013). Flavonoidlerin başlıca kaynakları meyveler ve sebzeler

olmakla birlikte, bu bileşiklerin çeşitli baharatlar ile ve bitki kökenli içeceklerde de yüksek miktarda bulunduğu bilinmektedir (Park ve Pezzuto, 2012; Kopustinskiene vd., 2020).

Günümüze kadar 10.000'in üzerinde flavonoid bileşiği izole edilmiştir (Amiri vd., 2024). Bu bileşiklerin temel yapısını, üç karbonlu bir piran halkasına iki benzen halkasının bağlanmasıyla oluşan C6-C3-C6 formülüne sahip 15 karbonlu bir iskeletin oluşturduğu bildirilmiştir. Söz konusu temel iskeletten türeyen yapısal modifikasyonlara bağlı olarak flavonoidler; flavonlar, flavonoller, izoflavonlar, şalkonlar ve antosiyaninler gibi çeşitli alt gruplara ayrılmıştır (Weston ve Mathesius, 2013; Rehan, 2020; Dias vd., 2021).

Bu bileşiklerin pek çoğunun antitümör (Sun vd., 2007; Pérez-Valero vd., 2024), antimikrobiyal (Yoon vd., 2011; Nguyen ve Bhattacharya, 2022), antioksidan (Jing vd., 2015; Abarikwu vd., 2022) ve nöroprotektif (Minocha vd., 2022; Bellavite, 2023) gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalarla ortaya koyulmuştur.

2.9 Ekinatin

Ekinatin, *Leguminosae/Fabaceae* familyasına ait ve halk arasında meyan kökü olarak da bilinen *Glycyrrhiza* cinsinden izole edilmiş bir şalkon bileşiğidir. İlk kez *G. echinata* bitkisinin kallus dokusundan izole edilen ekinatin, söz konusu bitkinin adını alarak literatüre geçmiştir (Furuya vd., 1971). Daha sonraki çalışmalarda; *G. inflata*, *G. glabra*, *G. uralensis*, *G. lepidota* ve *G. pallidiflora* gibi türlerin kök ve rizomlarında da yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir (Kajiyama vd., 1993; Xu vd., 2021; Avula vd., 2022; Alsharairi, 2024).

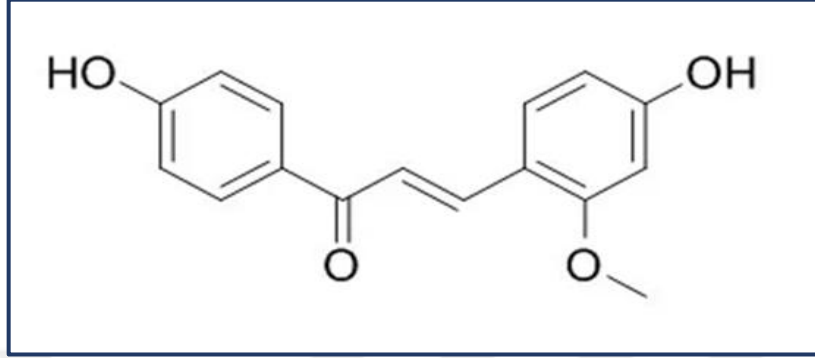
2.9.1 Ekinatin'in fizikokimyasal özellikleri

Ekinatin, kapalı formülü $C_{16}H_{14}O_4$ ve molekül ağırlığı 270.28 g/mol olan bir flavonoiddir. Bu flavonoid'in uluslararası sistematik adı ve kimyasal yapısı **Şekil 2.3**'de sunulmuştur (National Center for Biotechnology Information, 2025). Yapısında yer alan A- ve B-halkalarının ters konumlanması nedeniyle “retroşalkon” olarak da bilinmektedir. Ekinatin'i tipik şalkonlardan ayıran başlıca yapısal özellikler; C-2' pozisyonunda oksijen atomu içermemesi ve flavanona izomerleşme göstermemesidir. Ayrıca, yapılan analizler, A-halkasının fenilpropanoid, B-halkasının ise asetat-malonat kökenli olduğunu ortaya

koymakta; bu durum, ekinatin'in farklı bir biyosentetik yolla oluştuğunu düşündürmektedir (Kajiyama vd., 1993).

Şekil 2.3

Ekinatin'in Kimyasal Yapısı



Not*: [3-(4-hidroksi-2-metoksi fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on]

Kaynak: National Center for Biotechnology Information, 2025

2.9.2 Ekinatin'in farmakokinetik özellikleri

Literatürde ekinatin'in sıçanlara oral ve intravenöz yolla uygulanmasını takiben ortaya çıkan farmakokinetik profili değerlendiren yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada, oral yolla 15 mg/kg dozda uygulanan ekinatin'in maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) $123.569 \pm 27.628 \mu\text{g/L}$ ve bu konsantrasyona ulaşma süresi (T_{max}) ise 0.292 ± 0.102 saat olarak belirlenmiştir. Bu veriler, ekinatin'in hızlı bir şekilde emildiğini ve sıçanlarda potansiyel olarak hızlı bir terapötik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak, oral ve intravenöz uygulamaya dayalı olarak hesaplanan mutlak oral biyoyararlanım (F) değeri oldukça düşük bulunmuştur ($F = 6.81 \pm 4.85\%$). Bu düşük biyoyararlanım, ekinatinin barsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar tarafından biyotransformasyona uğraması, presistemik eliminasyona yüksek oranda maruz kalması ve/veya düşük intestinal permeabiliteye sahip olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Diğer yandan, sıçanlara intravenöz yolla 5 mg/kg dozda uygulanan ekinatin'in sanal dağılım hacmi (V_d) $664.737 \pm 362.114 \text{ L/kg}$ olarak tespit edilmiş ve bu değer, bileşiğin plazmaya kıyasla dokularda yaygın bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, ekinatin'in yarı ömrü ($t_{1/2}$), oral uygulamadan sonra 4.186 ± 0.991 saat, intravenöz uygulamadan sonra ise 3.084 ± 0.983 saat olarak belirlenmiş; bu bulgular, ekinatinin her iki uygulama yolunu takiben de hızla elimine edildiğini göstermiştir (Li vd., 2019).

2.9.3 Ekinatin'in farmakolojik etkileri

2.9.3.1 Antikarsinojenik etki

Ekinatin'in, özofagus skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde, hücre döngüsünü G₂/M fazında durdurduğu gösterilmiştir. Bu duruma, p21 ve p27 proteinlerinin up-regülasyonu ile birlikte siklin B1 ve cdc2'nin down-regülasyonunun aracılık ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, ekinatin'in reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini uyararak endoplazmik retikulum (ER) stresi ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ile c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonu aracılığıyla apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Kwak vd., 2019). Benzer bir çalışmada da ekinatin'in AKT/mTOR sinyal yolunu inhibe ederek hem apoptozu hem de otofajiyi indüklediği gözlenmiştir. Ayrıca, karsinom hücrelerinin göç ve invazyon kapasitelerini doza bağımlı olarak anlamlı düzeyde baskıladığı bildirilmiştir (Hong vd., 2020).

Ekinatin'in, epidermal büyüme faktörü reseptörü mutasyonları ve MET amplifikasyonu taşıyan, gefitinib'e duyarlı ya da dirençli küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde; hücre proliferasyonunu ve tutunmadan bağımsız büyümeyi baskılayarak antitümör etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, hücre döngüsünü G₂/M fazında durdurarak apoptozu indüklediği rapor edilmiştir. Buna ek olarak, ekinatin'in ROS üretimini, GRP78, CHOP, DR5 ve DR4 ekspresyonlarını indüklediği, aynı zamanda mitokondriyal membran potansiyelinde depolarizasyona yol açtığı bildirilmiştir (Oh vd., 2020).

Yapılan başka bir çalışmada ekinatin'in, PC3, MCF7 ve HepG2 kanser hücre hatlarında anlamlı düzeyde sitotoksik etki (IC₅₀=23.45-41.83 µM) gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, bu bileşiğin hücre döngüsünü G₁ ve G₂/M fazlarında durdurduğu ve apoptozu indüklediği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, ekinatin'in PC3 prostat kanseri hücrelerinde migrasyonu engellediği de rapor edilmiştir (Çevik vd., 2023).

Lu ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise ekinatin'in osteosarkom hücrelerine karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Bu flavonoid'in insan osteosarkom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve hücre döngüsünü S fazında durdurduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hücre migrasyonunu ve invazyonunu baskıladığı ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Ekinatin'in söz konusu antitümör etkileri, Wnt/β-katenin ve p38 sinyal yollarını düzenleyerek gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Lu vd., 2023).

Ekinatin'in kolorektal kanser hücreleri üzerinde etkisini incelemek üzere gerçekleştirilen bir çalışmada, bu flavanoidin hücre canlılığını, koloni büyüklüğünü ve koloni sayılarını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu flavonoid'in annexin-V ile boyanan hücre oranını artırdığı, ROS üretimini tetiklediği, hücre döngüsünü durdurduğu, JNK/p38 MAPK sinyal yollarını aktive ettiği, ER stresine yol açtığı, mitokondriyal membran potansiyelinde depolarizasyona neden olduğu ve çoklu kaspaz aktivasyonunu indüklediği rapor edilmiştir (Kwak vd., 2023).

Yapılan bir çalışmada, ekinatin'in *in vitro* ortamda mesane kanseri hücrelerinde proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonu inhibe ettiği, hücre döngüsünü G₂/M fazında durdurduğu ve apoptozu artırdığı gösterilmiştir. Bunu takiben, ekinatin'in mesane kanseri hücrelerinin oluşturduğu ksenograft tümör büyümesini ve metastazını baskıladığı *in vivo* modeller ile de doğrulanmıştır. Bu etkilerin, p38 sinyal yolunun aktivasyonu ve Wnt/ β -katenin sinyal yolunun inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca, ekinatin'in sisplatin veya gemsitabin ile kombine kullanımının mesane kanseri hücrelerinde sinerjik inhibitör etkinlik sağladığı tespit edilmiştir (Wang vd., 2023).

Yapılan diğer bir çalışmada, ekinatin'in kutanöz skuamöz hücreli karsinom üzerindeki antitümör etkileri incelenmiştir. Bu kapsamda, ekinatin'in hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği ve tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir. Ayrıca, ekinatin uygulaması, glutatyon S-transferaz μ -3 (GSTM3) ve peroksiredoksin-2 (PRDX2) proteinlerine doğrudan bağlanarak proteozomal yıkımı arttırmıştır. Bu doğrultuda, ekinatin'in mitokondriyal ROS (mtROS) üretimini artırdığı; GSTM3 aracılı ferroptozisi tetiklediği ve GSTM3 üzerinden JNK/p38 MAPK sinyal yollarını düzenleyerek hücre ölümünü indüklediği tespit edilmiştir (Kang vd., 2024).

Ekinatin'in hepatoselüler karsinom hücrelerinde de p38 ve JNK sinyal yollarını aktive ederek hücre büyümesini, migrasyonunu ve invazyonunu baskıladığı bildirilmiştir (Wang vd., 2025).

2.9.3.2 Kardiyoprotektif etki

Ekinatin'in sıçanlarda miyokard iskemisi/reperfüzyon (Mİ/R) hasarına karşı potansiyel kardiyoprotektif etkilerini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, bu flavanoidin 0.5 ve 2.5 μ g/mL dozlarının kalp fonksiyonlarını belirgin şekilde iyileştirdiği bildirilmiştir. Tedavi edilen gruplarda kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH)'ın yanı sıra; malondialdehit (MDA), IL-6 ve TNF- α gibi belirteçlerin düzeylerinde de anlamlı

azalmalar gözlenmiştir. Ayrıca tedavi grubunda, miyokard enfarktüs alanında ve hücresel apoptoz düzeylerinde, kontrol grubuna kıyasla, belirgin azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Tian vd., 2016; Niu vd., 2021). Buna ek olarak, ekinatin'in Mİ/R ile aktive edilen Hippo/YAP sinyal yolağını baskıladığı gösterilmiştir. Bu etkinin, MST1, LATS1 ve YAP proteinlerinin fosforilasyon düzeylerinde azalma ve YAP'ın nükleer translokasyonunda artış ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Niu vd., 2021).

Ekinatin'in arteriyel sertleşme ve ateroskleroz üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, bu bileşiğin damar düz kas hücreleri çevresindeki ekstraselüler matriks sertliğini azalttığı rapor edilmiştir. Adenin diyeti ile beslenen ve %5 nefrektomi uygulanan hiperlipidemik fare modelinde, ekinatin uygulamasının arteriyel sertleşmeyi ve aterosklerotik lezyonları hafiflettiği bildirilmiştir. Söz konusu kardiyovasküler koruyucu etkilerin, glutatyon metabolizmasının homeostazının sürdürülmesi ve ferroptoz ile ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesinin (matrix remodeling) inhibisyonu aracılığı ile gerçekleştiği rapor edilmiştir (Zhang vd., 2023a).

Yakın tarihli bir çalışmada ise, ekinatin'in kolajen ile indüklenen insan trombosit aktivitesini inhibe ettiği ve hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonlarını, trombosit A_2 üretimini ve integrin $\alpha IIb/\beta 3$ ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Ekinatin'in anti-trombosit etkisini; PI3K, Akt, GSK-3 α/β ve SYK fosforilasyonunu inhibe ederek ve VASP'nin Ser157 bölgesindeki fosforilasyonunu artırarak gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Kwon, 2024).

Ayrıca ekinatin'in *in vitro* koşullarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesini %72,52 oranında inhibe ettiği de gösterilmiştir (Ke vd., 2017).

2.9.3.3 Hepatoprotektif etki

Paroksetin kaynaklı inflammasom aktivasyonu sonucunda oluşan karaciğer hasarı üzerinde ekinatin'in etkisini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, bu flavonoid'in inflammasom aktivasyonunu tamamen engellediği ve TNF- α üretimini de azalttığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, inflammasom aktivasyonunda anahtar rol oynayan mtROS birikimi de, ekinatin tarafından büyük ölçüde baskılanmıştır. Aynı çalışmada, ekinatin uygulamasının, lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen idiyosenkratik karaciğer hasarı modelinde de hepatotoksisteyi anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir (Mu vd., 2022).

Yapılan bir başka çalışmada da, ekinatin'in corylifolin ve bakuchiol kaynaklı karaciğer hasarlarını hafifletmekte de etkili olduğu bildirilmiştir (Wu vd., 2022).

2.9.3.4 Antiviral etki

Ekinatin'in, SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki potansiyel etkisini araştırmak üzere yapılan bir *in vitro* çalışmada, bu flavonoid'in virüsün konak hücreye giriş sürecinin çeşitli aşamalarında etkili olduğu ve viral nükleokapsid protein ekspresyonunu büyük ölçüde baskılayarak güçlü bir antiviral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Hu vd., 2021). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da ekinatin'in SARS-CoV-2 virüsünün ana proteazı (Mpro) üzerinde doza-bağımlı bir inhibisyona neden olduğu ve anti-inflamatuvar etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Xu vd., 2023).

2.9.3.5 Antibakteriyel etki

Yapılan bir çalışmada, *in vitro* ortamda 32 µg/mL konsantrasyonda uygulanan ekinatin'in metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) bakterilerinde hemolitik aktiviteyi etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, farelerde MRSA ile oluşturulan bir *in vivo* pnömoni modelinde de anlamlı bir terapötik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Zhang vd., 2023b).

Ekinatin'in *Escherichia coli* üzerindeki antibakteriyel etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, bu flavonoid'in bakteriyel büyümeyi, biyofilm oluşumunu, ekstraselüler polisakkarit (EPS) üretimini, motiliteyi ve virülans faktörü (stx2) ekspresyonunu anlamlı düzeyde baskıladığı bildirilmiştir. Ayrıca, ekinatin'in kolistin B ve kolistin E gibi antibiyotiklerle birlikte kullanılması durumunda *E. coli*'ye karşı sinerjistik bir antibakteriyel etki oluşturduğu rapor edilmiştir (Bai vd., 2022).

2.9.3.6 Anti-inflamatuvar ve antioksidan etki

Ekinatin'in oksidatif stres kaynaklı lens epitelyal hücre hasarı üzerine etkisini araştırmak üzere yapılan *in vitro* bir çalışmada, bu bileşiğin H₂O₂ ile indüklenen oksidatif hasarı ve apoptozu, insan lens epitelyal hücrelerinde Nrf2/ hem oksijenaz-1 (HO-1) sinyal yolu aracılığıyla hafiflettiği gösterilmiştir (Ran vd., 2021).

Ekinatin'in preeklampsi modelinde gösterdiği antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler, hem *in vitro* hem de *in vivo* düzeyde yapılan analizlerle ortaya konmuştur. Bu flavonoid, oksidatif stres aracılı hücre hasarı azaltarak H₂O₂ ile indüklenen ROS üretimini baskılamış ve hücre canlılığını korumuştur. Aynı zamanda, inflamatuvar yanıtın önemli

bir düzenleyicisi olan TLR4-MyD88-NF- κ B sinyal yoluna ait proteinlerin ekspresyonunu inhibe etmiş; TNF- α , IL-6 ve IL-18 gibi proinflamatuar sitokin düzeylerini düşürerek inflamasyon sürecini belirgin biçimde hafifletmiştir. Plasental dokuda apoptoz oranını azaltan ve hücre yenilenmesini destekleyen bu etkiler, ekinatin'in preeklampsi patofizyolojisinde rol oynayan oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlere karşı koruyucu bir ajan olarak potansiyel taşıdığını göstermektedir (Deng vd., 2024).

Ekinatin'in anti-inflamatuar aktivitesini değerlendirmek üzere, LPS ile indüklenen fare kökenli makrofaj benzeri RAW 264.7 hücreleri üzerinde gerçekleştirilen bir *in vitro* çalışmada, bu flavonoid'in nitrik oksit (NO), prostaglandin E₂ (PGE₂), IL-6 ve ROS üretimini anlamlı düzeyde baskıladığı gösterilmiştir (Fu vd., 2013).

Benzer şekilde, LPS ile aktive edilen fare MH-S alveolar makrofajları ve RAW 264.7 hücrelerinde yürütülen çalışmalarda, ekinatin'in indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu baskılayarak NO ve PGE₂ düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu flavanoidin Kelch-benzeri ECH ilişkili protein 1 (Keap1) ile doğrudan etkileşime girerek nükleer faktör eritroit 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) sinyal yolunu aktive ettiği ve bu mekanizma aracılığıyla HO-1 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmanın *in vivo* kısmında ise, ekinatin'in LPS ile indüklenen akciğer inflamasyonunu hafiflettiği ve IL-1 β ile IL-6 üretimini azalttığı bildirilmiştir. Ekinatin'in bu etkileri, TAK1-MAPK/NF- κ B sinyal yolunun inhibisyonu ve Keap1-Nrf2-HO-1 yolunun aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştirdiği ortaya koyulmuştur (Luo vd., 2024).

Yakın tarihli bir araştırmada ise, ekinatin'in hem LPS ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarında hem de septik fare modellerinde, I κ B α ve nükleer p65'in fosforilasyon düzeylerini azaltarak NF- κ B sinyal yolunu inhibe ettiği; ayrıca MEK/ERK yolunun aktivasyonunu da baskıladığı bildirilmiştir. Ekinatin'in anti-inflamatuar etkilerinin, MEK sinyal yoluna özgü agonistlerin uygulanmasıyla geri döndürülebilmesi, bu sinyal yolunun ekinatin'in immün düzenleyici etkilerinde önemli bir rol oynayabileceği düşüncesini desteklemektedir. Çalışmada ayrıca, ekinatin'in *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda bakteriyel proliferasyonu etkilemediği; dolayısıyla etkilerini doğrudan antimikrobiyal bir mekanizmadan ziyade özgül bir immüno-modülasyon üzerinden gerçekleştirdiği ortaya koyulmuştur (Duan vd., 2024).

Ekinatin'in terapötik potansiyeli NLRP3 inflammasomunun anormal aktivasyonunun rol oynadığı çeşitli inflamatuvar hastalıklar üzerinde değerlendirilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen bulgular, bu flavonoid'in NLRP3 inflammasom aktivasyonunu belirgin bir şekilde baskıladığını göstermiştir. Ekinatin'in söz konusu etkiyi, ısı şok proteini 90'a (HSP90) bağlanıp, onun adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesini inhibe ederek ve bu yolla ko-şaperon SGT1 ile HSP90-NLRP3 kompleksi arasındaki etkileşimi bozarak gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Xu vd., 2021).

Ekinatin'in inflamatuvar mediatörlerin ve kıkırdak ekstraselüler matriks yıkıcı enzimlerinin ekspresyonunu NF-κB sinyal yolu aracılığıyla azalttığı *in vitro* ve *in vivo* osteoartrit modelleri üzerinde gösterilmiştir (Zhan vd., 2025). Ayrıca, farelerde LPS ile indüklenen septik şok ve dekstran sodyum sülfat (DSS) ile indüklenen kolit modellerinde de inflamatuvar yanıtı azalttığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, non-alkolik steatohepatit fare modelinde karaciğer inflamasyonu ve fibrozisi üzerinde de anlamlı düzeyde iyileştirici etki sağladığı rapor edilmiştir (Xu vd., 2021).

2.9.3.7 Nöroprotektif etki

Ekinatin'in sevofluran kaynaklı nörotoksisite ve bilişsel bozukluklar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlarda sırasıyla %4,1 ve %2 sevofluran maruziyeti oluşturulmuştur. Çalışmada, ekinatin'in hipokampal nöronlarda, hücre canlılığını artırdığı; apoptoz, oksidatif stres ve ferroptosis düzeylerini ise azalttığı gösterilmiştir. Bu flavanoid'in hipokampal nöronlarda sevofluran kaynaklı nörotoksisiteyi hafifletici etkilerinin kısmen Nrf2 ekspresyonunun modülasyonu yoluyla gerçekleştiği ileri sürülmüştür.

Çalışmanın *in vivo* bölümünde ise, yaşlı sıçanlara 5 saat %2'lik sevofluran maruziyetinden önce, *i.p.* yolla 20, 40 ve 80 mg/kg dozlarında ekinatin uygulanmıştır. Uygulamanın ardından bilişsel performans, Morris su labirenti testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, ekinatin tedavisinin kaçış süresini anlamlı ölçüde azalttığını; hedef kadranda geçirilen süreyi ve platforma ulaşma sayısını ise artırdığını göstermiştir. Çalışma sonucunda ekinatin'in sevofluran kaynaklı bilişsel bozuklukları hafifletici etkiler gösterebileceği rapor edilmiştir (Xu vd., 2022).

Ekinatin'in nöroprotektif etkinlik potansiyelinin hipoksik-iskemik beyin hasarı oluşturulan yenidoğan sıçan modelleri üzerinde araştırıldığı bir çalışmada, bu

flavonoid'in beyin ödemi ve enfarktüs hacmini anlamlı düzeyde azalttığı, beyin dokusunun morfolojisini koruduğu, uzun dönem davranışsal işlevlerde iyileşme sağladığı ve mikroglia aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, ekinatin'in oksijen-glukoz yoksunluğuna maruz bırakılan PC12 hücrelerinde, NF-κB'nin nükleusa translokasyonunu engellediği; TLR4 ilişkili proteinlerin düzeylerini, bu yolla yer alan inflamatuvar sitokinlerin ve piroptosis ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu azalttığı ve hücre zarı yıkımını önlediği gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, ekinatin'in nöroinflamasyon ve piroptosisi, TLR4/NF-κB sinyal yolunun inhibisyonu aracılığıyla hafiflettiğine işaret etmiştir (Tao vd., 2024).

Ekinatin'in iskemik inme modeli oluşturulan fareler üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan diğer bir çalışmada, bu flavonoid'in infarkt hacmini azalttığı ve IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α, iNOS ve COX-2 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını baskıladığı bildirilmiştir. Ayrıca, ekinatin'in kan-beyin bariyerindeki yapısal hasarı hafiflettiği; nöroinflamasyonu ve mikroglia aktivasyonunu önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Çalışmada ekinatin'in NLRP3 inflamazom kompleksinin oluşumunu inhibe edici etkisini NF-κB ve MAO aktivitesinden bağımsız bir şekilde gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür.

2.9.4 Ekinatin'in toksisitesi

Literatürde ekinatin'in toksikolojik profiline ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Xu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, sekiz haftalık dişi ve erkek farelere *i.p.* yolla 120 mg/kg dozda ekinatin 15 gün boyunca uygulanmasını takiben, hayvanların plazma alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) ve kreatin düzeylerinde herhangi bir anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, hayvanların vücut ağırlıklarında ya da organ morfolojilerinde toksisiteye işaret eden bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu bulgular, ekinatin'in deney hayvanları tarafından iyi tolere edildiğine ve kısa süreli uygulamalarda güvenli bir biyolojik profil sunduğuna işaret etmekle birlikte (Xu vd., 2021), bu konuda yapılacak kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

3 GEREÇLER

3.1 Deney Hayvanları

Deneylerde, Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilen, 30-35 gram ağırlığında ve aynı yaşta Balb/c türü erkek fareler kullanılmıştır. Deney hayvanları, 25 ± 1 °C sıcaklıkta, iyi havalandırılan ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsüne sahip odalarda barındırılmıştır. Deney süresince, standart hayvan yemi ile beslenen farelere, su ve yem kısıtlaması uygulanmamıştır.

Bu çalışmanın deneysel protokolü, Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 20.11.2024 tarih ve 2024-37 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.2 Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Ekinatin	(BLD Pharma, Shanghai, China)
Fluoksetin hidroklorür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Reboksetin mesilat hidrat	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
<i>p</i> -klorofenilalanin metil ester	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
α -metil-para-tirozin metil ester	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
WAY-100635	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Ketanserin (+)-tartarat	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Fentolamin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Propranolol	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
SCH-23390	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Sulpirid	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
%0,9 İzotonik NaCl çözeltisi	(Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)
Ayçiçek yağı	(Yudum, Türkiye)

3.3 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Aktivitemetre cihazı	(Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye)
Rota-rod cihazı	(Ugo Basile, 47700, Varese, İtalya)
Kuyruktan asma testi düzeneği	(Taraflımızdan hazırlanmıştır)

Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği

(Taraşımızdan hazırlanmıştır)

Hassas terazi

(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)

Kronometre

Çeşitli cam laboratuvar malzemeleri



4 MATERİYAL VE METOT

4.1 İlaç Uygulamaları

Ekinatin, potansiyel antidepresan-benzeri etkinliği araştırılmak üzere, farelere 20 mg/kg (EKN-20) ve 30 mg/kg (EKN-30) dozlarında *i.p.* enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır (Sun vd., 2024; You vd., 2024a). Kontrol grubundaki farelere, ekinatin'in çözücüsü olarak kullanılan ayçiçek yağı verilmiştir.

Antidepresan-benzeri etki testleri için referans ilaç olarak fluoksetin (10 mg/kg, *i.p.*) (Wu vd., 2016) ve reboksetin (20 mg/kg, *i.p.*) (Yaşar vd., 2013) kullanılmıştır.

Ekinatin, fluoksetin, reboksetin ve kontrol solüsyonu, deneylerden sırasıyla 24, 5 ve 0,5 saat önce olmak üzere üçer kez uygulanmış; ölçümler son uygulamalardan 30'ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir (Can vd., 2009; Sanmukhani vd., 2011).

4.2 Deney Grupları

Deney grupları şu şekilde oluşturulmuştur:

Kontrol grubu : Ayçiçek yağı uygulanan grup

Fluoksetin grubu : 10 mg/kg doz fluoksetin uygulanan grup

Reboksetin grubu : 20 mg/kg doz reboksetin uygulanan grup

EKN-20 grubu : 20 mg/kg doz ekinatin uygulanan grup

EKN-30 grubu : 30 mg/kg doz ekinatin uygulanan grup

Deneyler, her grupta sekiz fare olacak şekilde yürütülmüştür.

4.3 Davranış Deneyleri

4.3.1 Antidepresan-benzeri etki testleri

4.3.1.1 Kuyruktan asma testi

Kuyruktan asma testi, Steru ve arkadaşları tarafından tanımlanan metodolojiye uygun olarak uygulanmıştır (Steru vd., 1985).

Bu prosedürde fareler, ekinatin uygulamasından 30 dk sonra, kuyruk uçlarının yaklaşık 1 cm yukarisından, yapışkan bir bantla test aparatının askı çubuğuna sabitlenerek, yerden 30 cm yükseklikte asılı konuma getirilmiştir. 6 dakikalık test periyodunun son 4 dakikası boyunca hayvanların immobil kaldıkları yani, kaçış odaklı davranışlar (asılı olduğu

aparata ulaşmaya çalışma, vücudunu sallama gibi) sergilemedikleri süreler kronometre kullanılarak kaydedilmiştir (Cryan vd., 2005; Can vd., 2017; Trunnell vd., 2024).

4.3.1.2 Modifiye zorlu yüzme testi

Porsolt tarafından geliştirilen klasik zorlu yüzme testinin bazı sınırlılıkları nedeniyle, bu çalışmada antidepresan-benzeri etkinlik değerlendirmesi, modifiye edilmiş bir protokol esas alınarak gerçekleştirilmiştir (Palotai vd., 2014; Can vd., 2017).

Modifiye zorlu yüzme testi prosedürüne göre, şeffaf bir pleksiglas silindir (12 cm çap ve 30 cm yükseklik) içerisine 20 cm yüksekliğinde ve 25 ± 1 °C sıcaklığında su doldurulmuştur. Deneysel ölçümlerden 24 saat önce, hayvanlar alıştırma (training) amacıyla deney düzeneğine yerleştirilmiş ve 15 dakika boyunca yüzmeye tabi tutulmuştur. Deney aşamasında ise, her bir hayvanda toplam 5 dakikalık test süresi boyunca üç farklı davranış parametresi gözlemlenmiş ve kronometre yardımıyla kaydedilmiştir: (1) ön patilerin dikey hareketiyle tanımlanan tırmanma davranışı, (2) su içinde yatay eksende ilerlemeyle tanımlanan yüzme davranışı ve (3) su yüzeyinde pasif bir şekilde sabit durmayla tanımlanan immobilite davranışı (Slattery ve Cryan, 2012).

4.3.2 Motor aktivite testleri

4.3.2.1 Aktivite kafesi testi

Ekinatin'in farelerin spontan motor aktiviteleri üzerindeki etkisi aktivitemetre cihazı (Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye) kullanılarak değerlendirilmiştir. Cihaz zemininden sırasıyla 3 cm ve 12 cm yüksekliğe yerleştirilmiş kızılötesi (IR) fotoseller içermektedir. Bu fotoseller aracılığıyla cihazın merkezine yerleştirilen her bir hayvanın, yatay, dikey ve ambulatuvar aktivite sayıları ile dolanım mesafeleri 5 dakika boyunca otomatik olarak kaydedilmiştir. Her bir test arasında, bir önceki fareden kalan kalıntıları gidermek amacıyla cihaz, etanol ile temizlenmiştir (Can vd., 2017; Parlak vd., 2018).

4.3.2.2 Rota-rod testi

Ekinatin'in deney hayvanlarının motor koordinasyonları üzerinde olası etkileri Rota-rod cihazı (Ugo Basile, 47700, Varese, İtalya) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hayvanlar ilk uygulamadan önceki üç ardışık gün boyunca, 16 rpm hızında dönen bir mil üzerinde alıştırma (training) sürecine tabi tutulmuştur. Bu sürenin sonunda, deneyler için mil üzerinde 180 sn'den daha uzun süre kalabilen fareler seçilmiştir. Deney aşamasında, fareler 600 sn boyunca dönen mil üzerinde yürütülmüş ve dönen milin üzerinde kalma

süreleri motor koordinasyonlarını değerlendirmek üzere bir parametre olarak kabul edilmiştir (Iwasa vd., 2014).

4.4 Mekanistik Çalışmalar

Bu çalışmada, ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisinin 30 mg/kg'lık dozda görülmesi nedeniyle, mekanizmanın aydınlatılmasına yönelik çalışmalarda bu doz kullanılmıştır.

Ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine katekolaminerjik sistemin katılımının araştırılması amacıyla α -metil-para-tirozin metil ester (AMPT, katekolamin sentez inhibitörü) ve serotonerjik sistemin katılımının araştırılması amacıyla da *p*-klorofenilalanin metil ester (PCPA, serotonin sentez inhibitörü) ile mekanizma çalışmaları yürütülmüştür. AMPT, farelere son ekinatin ve ayçiçek yağı uygulamalarından 4 saat önce *i.p.* yolla 100 mg/kg dozunda; PCPA ise ardışık dört gün süresince *i.p.* yolla 100 mg/kg dozunda uygulanmıştır (Machado vd., 2008; Kwon vd., 2010).

Ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik reseptörlerin olası katılımını araştırmak üzere 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 (0,1 mg/kg, *s.c.*) (Kaster vd., 2005) ve 5-HT_{2A/2C} reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg, *i.p.*) (Souza vd., 2013) kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, söz konusu etkiye dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlerin olası katılımları dopamin D₁ reseptör antagonisti SCH-233900 (0,05 mg/kg, *s.c.*) (Yi vd., 2011), dopamin D₂/D₃ reseptör antagonisti sulpirid (50 mg/kg, *i.p.*) (Machado vd., 2007), non-selektif α -adrenerjik reseptör antagonisti fentolamin (5 mg/kg, *i.p.*) (Al-Yamani vd., 2022) ve non-selektif β -adrenerjik reseptör antagonisti propranolol (5 mg/kg, *i.p.*) (Gu vd., 2012) kullanılarak araştırılmıştır. Antagonistler farelere, son ekinatin ve ayçiçek yağı uygulamalarından 15'er dakika önce uygulanmıştır.

4.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler ve grafiklerin hazırlanması için Graphpad Prism ver. 8.2.1. (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) paket programı kullanılmıştır. Modifiye zorlu yüzme, kuyruktan asma, aktivitemetre ve Rota-rod testlerinden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey's HSD çoklu karşılaştırma testleriyle değerlendirilmiştir. Mekanistik çalışmalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve sonrasında Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık eşiği $p < 0,05$ olarak

kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) şeklinde sunulmuştur.



5 BULGULAR

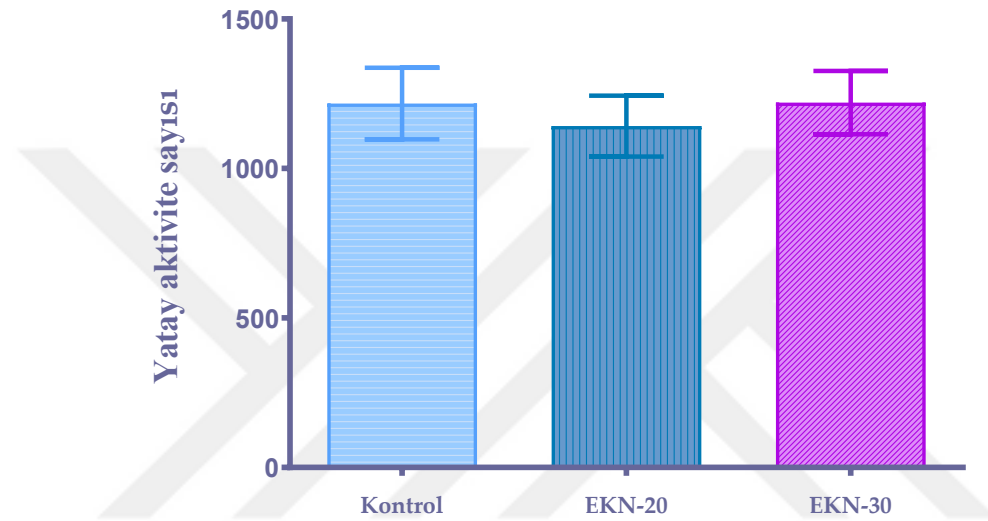
5.1 Motor Aktivite Testine İlişkin Bulgular

5.1.1 Aktivitemetre testine ilişkin bulgular

20 ve 30 mg/kg dozlarda ekinatin uygulamasının farelerin aktivitemetre testinde ölçülen yatay hareket sayıları üzerine etkileri **Şekil 5.1**'de sunulmuştur [$F(2,21) = 0.17$; $p > 0.05$].

Şekil 5.1

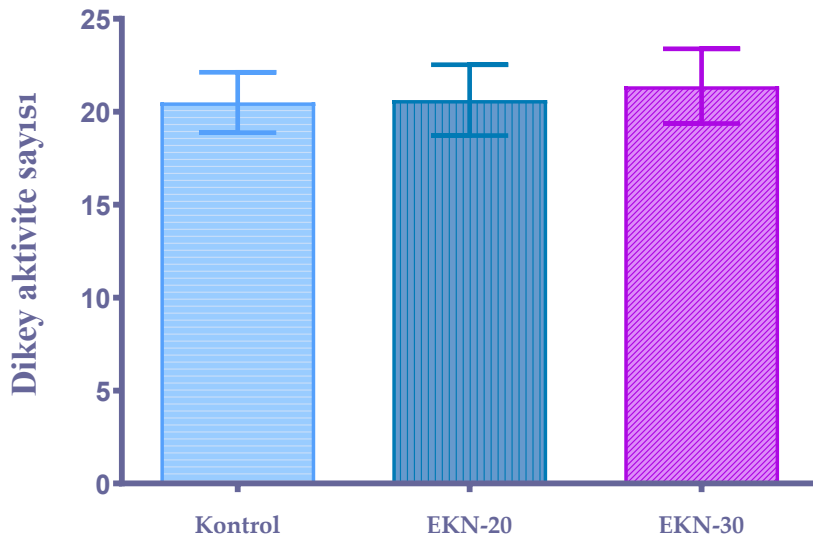
Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.) Farelerin Yatay Hareket Sayıları Üzerine Etkisi



Not: Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

Şekil 5.2

Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.) Farelerin Dikey Hareket Sayıları Üzerine Etkisi



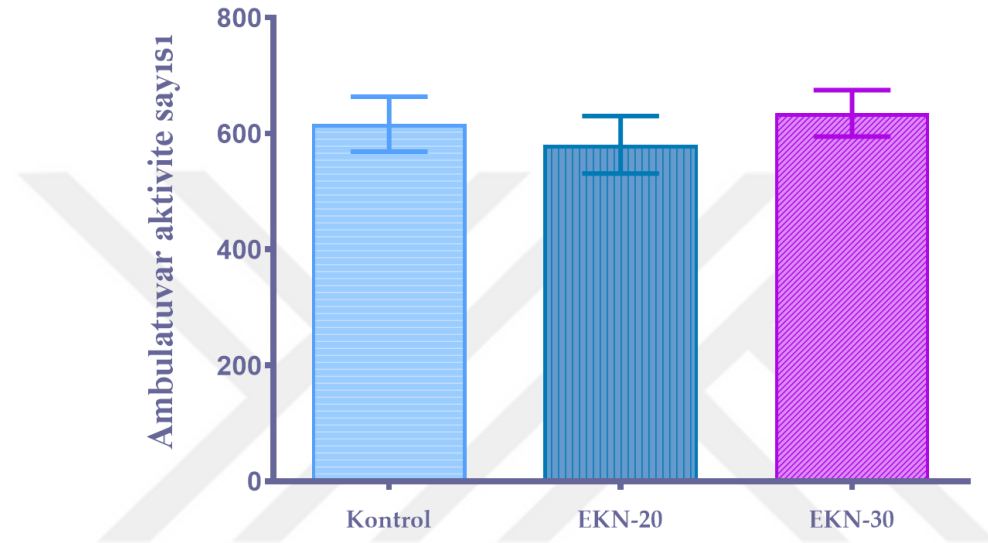
Not: Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

20 ve 30 mg/kg dozlarda ekinatin uygulamasının farelerin aktivitemetre testinde ölçülen dikey hareket sayıları üzerine etkileri **Şekil 5.2**'de sunulmuştur [$F(2,21) = 0.07$; $p > 0.05$].

Ekinatin uygulamasının (20 ve 30 mg/kg, *i.p.*) farelerin aktivitemetre testinde ölçülen ambulator aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.3**'de [$F(2,21) = 0.37$; $p > 0.05$]; dolanım mesafesi değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.4**'de [$F(2,21) = 0.18$; $p > 0.05$] sunulmuştur.

Şekil 5.3

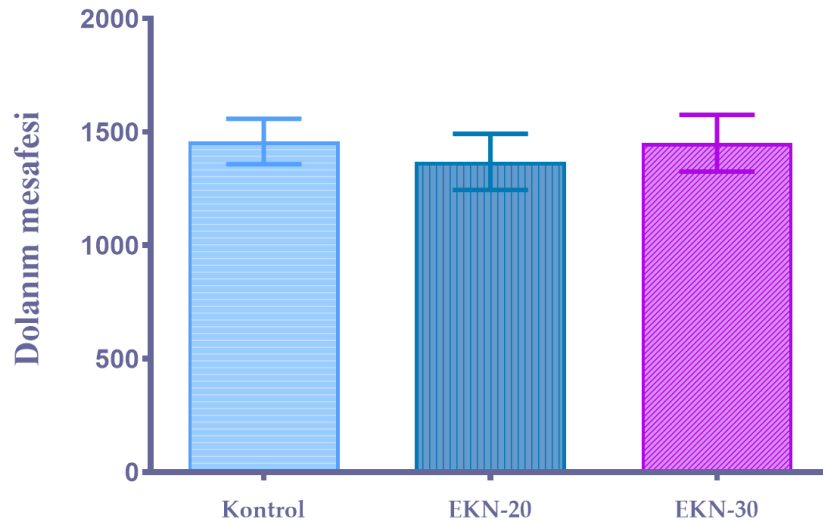
Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.) Farelerin Ambulator Aktivite Sayıları Üzerine Etkisi



Not*: Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.4

Ekinatin'in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.) Farelerin Dolanım Mesafeleri Üzerine Etkisi



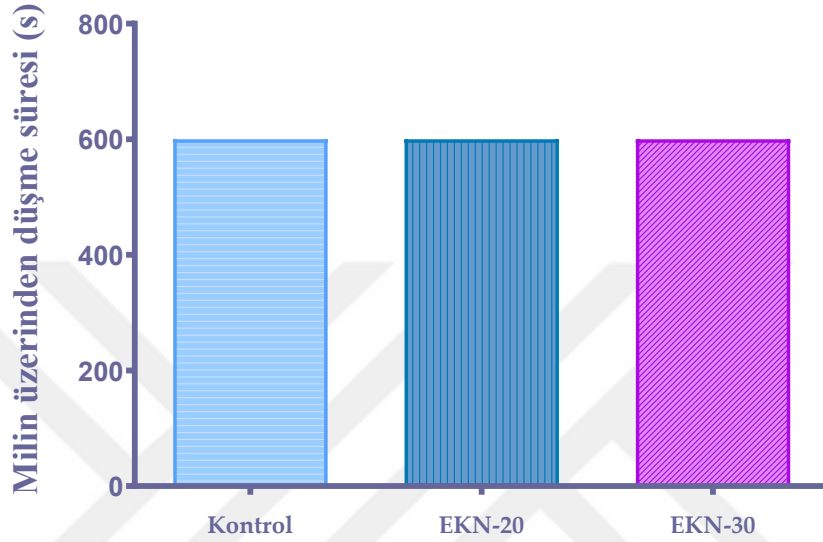
Not*: Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

5.1.2 Rota-rod testine ilişkin bulgular

20 ve 30 mg/kg dozlarda ekinatin uygulamasının farelerin Rota-rod testinde ölçülen “milin üzerinden düşme süresi” değerleri üzerine etkileri **Şekil 5.5**’de sunulmuştur.

Şekil 5.5

Ekinatin’in (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.) Farelerin Dönen Milin Üzerinden Düşme Süreleri Üzerine Etkisi



Not: Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.*

5.2 Antidepresan-benzeri Etki Tarama Testlerine İlişkin Bulgular

5.2.1 Kuyruktan asma testine ilişkin bulgular

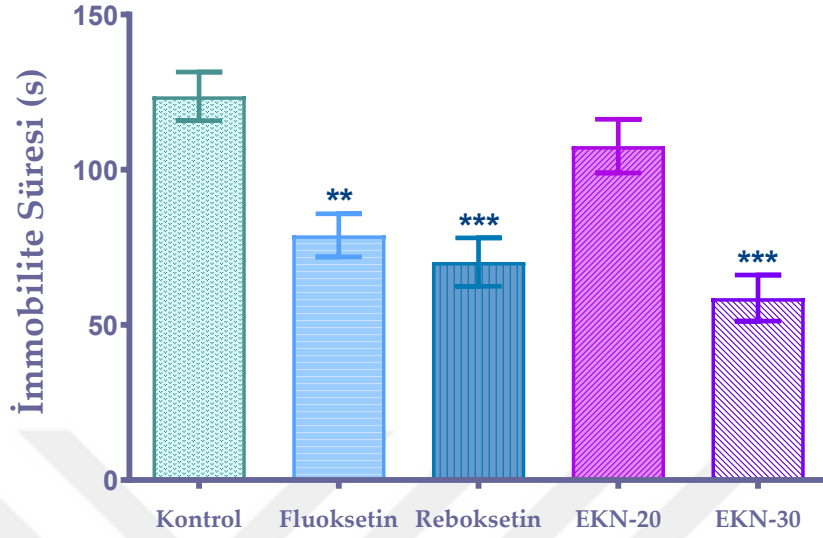
20 ve 30 mg/kg dozlarda ekinatin uygulamasının farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité üzerine etkileri **Şekil 5.6**’da sunulmuştur [$F(4,35) = 12.12$; $p < 0.001$].

Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları ekinatin’in 30 mg/kg dozunun farelerin immobilité sürelerini kontrol grubuna göre anlamlı biçimde kısalttığını ($p < 0.001$) ortaya koymuştur. Ekinatin 20 mg/kg’lık dozda uygulandığında ise immobilité süreleri üzerinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır ($p > 0.05$).

Referans ilaçlar olan fluoksetin’in ($p < 0.01$) ve reboksetin’in ($p < 0.001$) ise farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen immobilité sürelerini, kontrol grubuna göre anlamlı biçimde kısalttıkları görülmüştür.

Şekil 5.6

Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.), Fluoksetin (10 mg/kg, i.p.) ve Reboksetin (20 mg/kg, i.p.) Uygulamalarının Farelerin Kuyruktan Asma Testinde Kaydedilen İmmobilite Süreleri Üzerine Etkileri



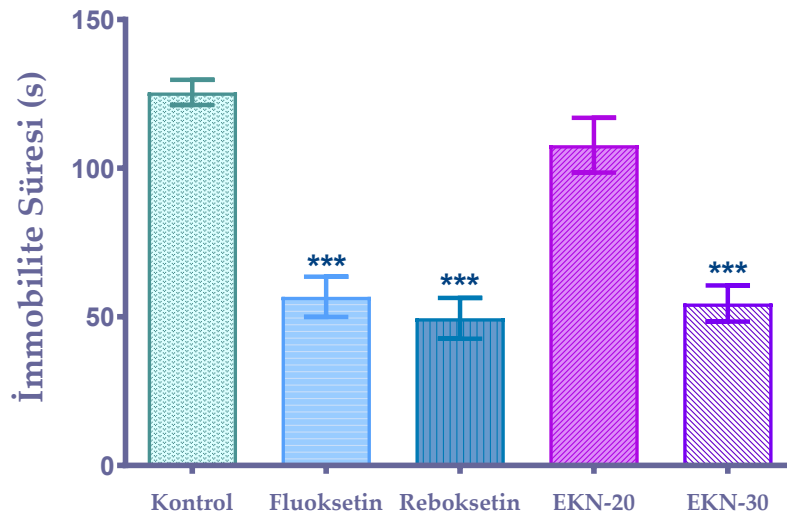
Not: Kontrol grubuna göre farklılık ** $p<0.01$; *** $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

5.2.2 Modifiye zorlu yüzme testine ilişkin bulgular

Ekinatin uygulamasının (20 ve 30 mg/kg) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen immobilite süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.7**'de sunulmuştur [$F(4,35) = 26.72$; $p<0.001$].

Şekil 5.7

Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.), Fluoksetin (10 mg/kg, i.p.) ve Reboksetin (20 mg/kg, i.p.) Uygulamalarının Farelerin Modifiye Zorlu Yüzme Testinde Kaydedilen İmmobilite Süreleri Üzerine Etkileri



Not: Kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

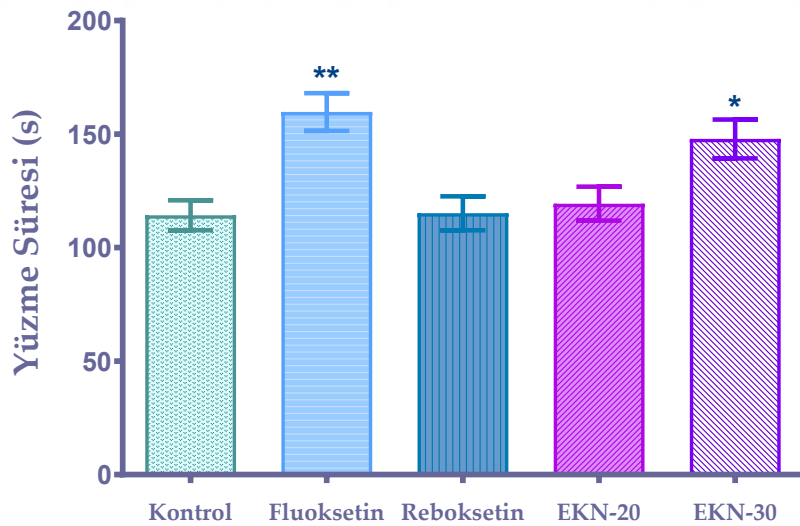
Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları ekinatin'ın 30 mg/kg dozunun farelerin immobilité sürelerini kontrol grubuna göre anlamlı biçimde kısalttığını ($p<0.001$) ortaya koymuştur. Ekinatin 20 mg/kg'lık dozda uygulandığında ise immobilité süreleri üzerinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır ($p>0.05$). Referans ilaçlar olan fluoksetin'in ($p<0.001$) ve reboksetin'in ($p<0.001$) de farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen immobilité sürelerini, kontrol grubuna göre anlamlı biçimde kısalttığı görülmüştür.

Şekil 5.8 ekinatin uygulamasının (20 ve 30 mg/kg) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen yüzme süreleri üzerine etkisini göstermektedir [$F(4,35) = 7.45$; $p<0.001$].

Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları fluoksetin'in ($p<0.01$) ve ekinatin'ın 30 mg/kg dozunun ($p<0.05$) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen yüzme sürelerini kontrol grubuna göre anlamlı biçimde uzattığını ortaya koymuştur. Diğer yandan ne reboksetin ($p>0.05$), ne de ekinatin'ın 20 mg/kg'lık dozu ($p>0.05$) yüzme süreleri üzerinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır.

Şekil 5.8

Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.), Fluoksetin (10 mg/kg, i.p.) ve Reboksetin (20 mg/kg, i.p.) Uygulamalarının Farelerin Modifiye Zorlu Yüzme Testinde Kaydedilen Yüzme Süreleri Üzerine Etkileri

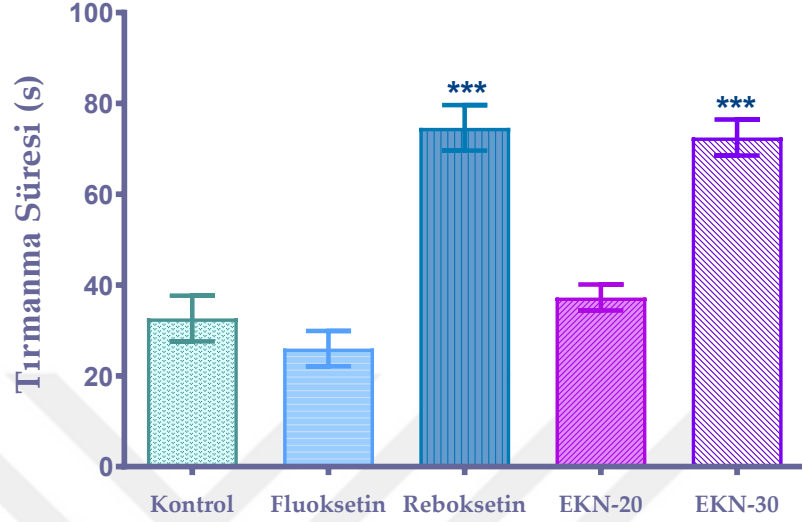


Not*: Kontrol grubuna göre farklılık * $p<0.05$; ** $p<0.01$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.9 ekinatin uygulamasının (20 ve 30 mg/kg) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen tırmanma süreleri üzerine etkisini göstermektedir [$F(4,35) = 29.94$; $p<0.001$].

Şekil 5.9

Ekinatin (20 mg/kg ve 30 mg/kg, i.p.), Fluoksetin (10 mg/kg, i.p.) ve Reboksetin (20 mg/kg, i.p.) Uygulamalarının Farelerin Modifiye Zorlu Yüzme Testinde Kaydedilen Tırmanma Süreleri Üzerine Etkileri



Not: Kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.01$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları, reboksetin'in ($p < 0.001$) ve ekinatin'in 30 mg/kg dozunun ($p < 0.001$) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen tırmanma sürelerini kontrol grubuna göre anlamlı biçimde uzattığını ortaya koymuştur. Diğer yandan ne fluoksetin ($p > 0.05$), ne de ekinatin'in 20 mg/kg'lık dozu ($p > 0.05$) tırmanma süreleri üzerinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır.

5.3 Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

5.3.1 PCPA çalışmalarına ilişkin bulgular

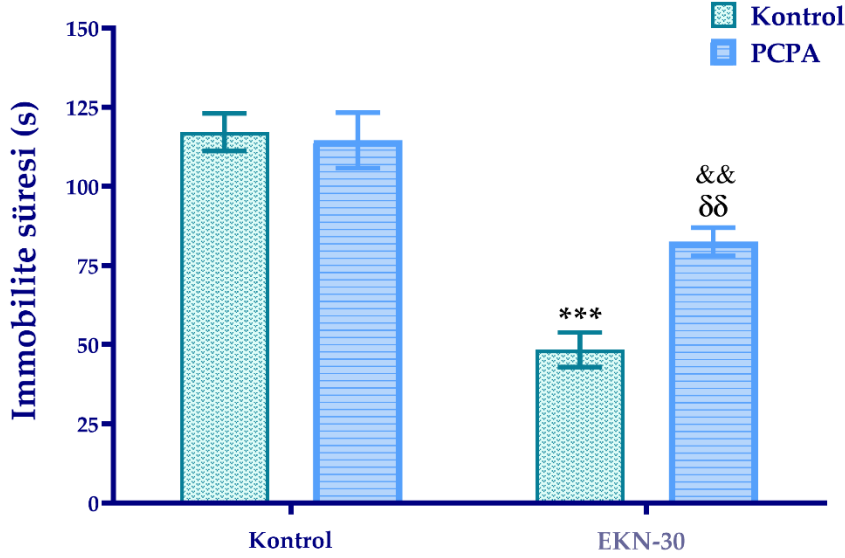
Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin PCPA ön-uygulaması (4 ardışık gün 100 mg/kg, *i.p.*) varlığındaki değişimi **Şekil 5.10**'da sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA analizleri, farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin [$F(1, 28) = 62.65, p < 0.001$] ve PCPA ön-uygulamalarının [$F(1, 28) = 6.12, p < 0.05$] etkili olduğunu ve bu iki faktör arasında da bir etkileşim bulunduğunu [$F(1, 28) = 8.34, p < 0.01$] göstermiştir. Takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları da PCPA ön-uygulamasının, farelerin immobilité sürelerinde ekinatin'in 30 mg/kg dozu ile indüklenen kısalmayı ($p < 0.001$) kısmen geri çevirdiğini ($p < 0.01$) ortaya koymuştur.

PCPA varlığında, ekinatin uygulamasını takiben ölçülen immobilité süresi değerleri, karşılık gelen kontrol grubunun değerlerinden daha kısa bulunmuştur ($p<0.01$).

Şekil 5.10

PCPA Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, i.p., EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi



Not: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan gruba göre farklılık *** $p<0.001$; PCPA ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık && $p<0.001$; kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan EKN-30 grubuna göre farklılık δδ $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

5.3.2 WAY-100635 çalışmalarına ilişkin bulgular

Ekinatin'in (30 mg/kg, i.p.) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin WAY-100635 ön-uygulaması (0,1 mg/kg, s.c.) varlığındaki değişimi Şekil 5.11'de sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA analizleri farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin [$F(1, 28) = 35.48$, $p<0.001$] ve WAY-100635 ön-uygulamalarının [$F(1, 28) = 18.81$, $p<0.001$] etkili olduğunu ve bu iki faktör arasında da bir etkileşim bulunduğunu [$F(1, 28) = 29.79$, $p<0.001$] göstermiştir.

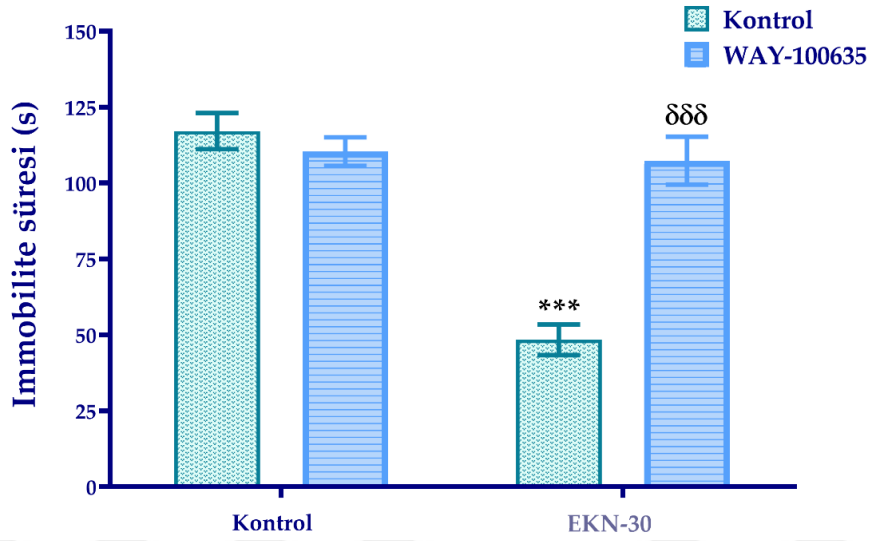
ANOVA analizlerini takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları WAY-100635 ön-uygulamasının, immobilité süresinde ekinatin'in 30 mg/kg dozu ile indüklenen kısaltmayı ($p<0.001$), karşılık gelen kontrol grubunun seviyesine geri çevirdiğini ($p<0.001$) ortaya koymuştur.

5.3.3 Ketanserin çalışmalarına ilişkin bulgular

Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin ketanserin (1 mg/kg, *i.p.*) ön-uygulaması varlığındaki değişimi Şekil 5.12'de sunulmuştur.

Şekil 5.11

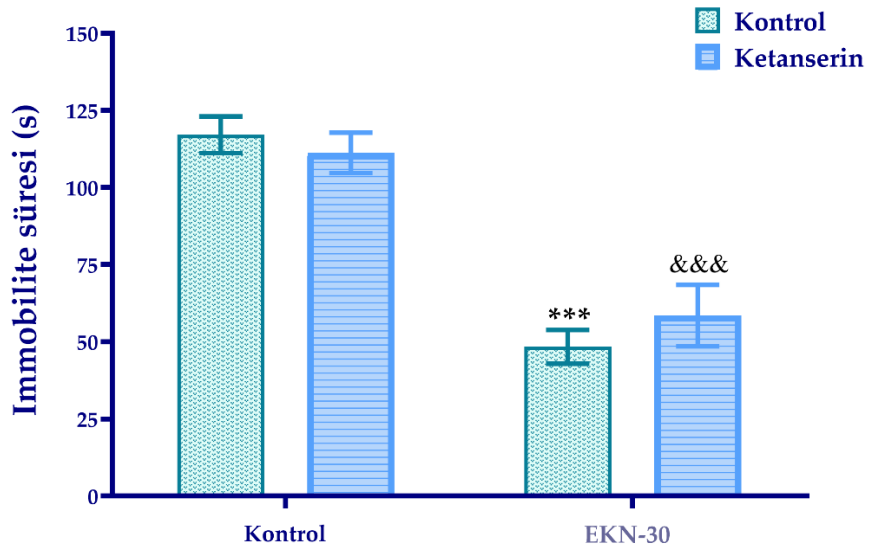
WAY-100635 Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*, EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi



Not*: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.001$; kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan EKN-30 grubuna göre farklılık δδδ $p < 0.001$. Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.12

Ketanserin Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*, EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi



Not*: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$; ketanserin ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık &&& $p<0.0001$; Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

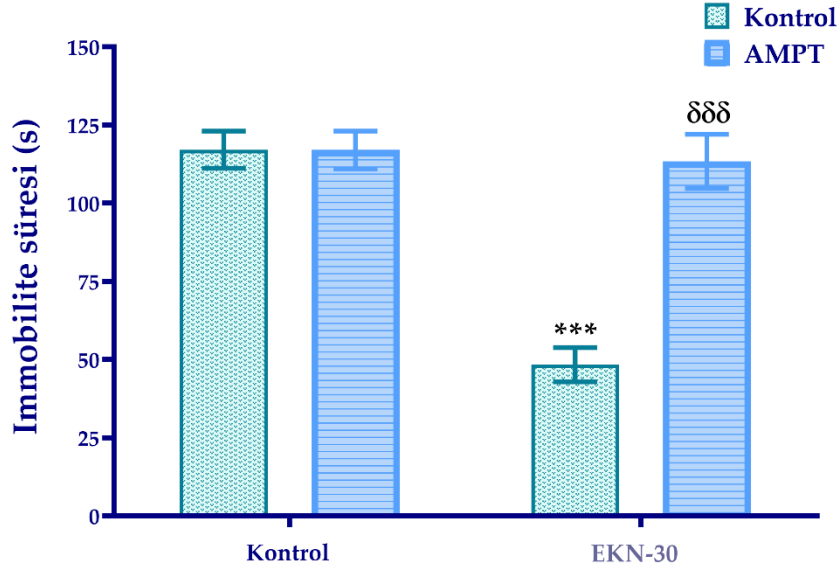
Çift yönlü ANOVA analizleri, farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin uygulamasının etkili [$F(1, 28) = 70.90, p<0.001$], ancak ketanserin ön-uygulamalarının etkisiz olduğunu [$F(1, 28) = 0.09, p>0.05$] göstermiştir. Söz konusu iki faktör arasında anlamlı bir etkileşim de bulunmamaktadır [$F(1, 28) = 1.23, p>0.05$]. Takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları ketanserin ön-uygulamasının, ekinatin'in (30 mg/kg) kuyruktan asma testindeki anti-immobilité etkinliği üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ($p>0.05$) ortaya koymuştur.

5.3.4 AMPT çalışmalarına ilişkin bulgular

Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin AMPT ön-uygulaması (100 mg/kg, *i.p.*) varlığındaki değişimi Şekil 5.13'de sunulmuştur.

Şekil 5.13

AMPT Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*, EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi



Not*: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$; kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan EKN-30 grubuna göre farklılık δδδ $p<0.001$. Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü ANOVA analizleri, farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin [$F(1, 28) = 29.59, p<0.001$] ve AMPT ön-uygulamalarının [$F(1, 28) = 23.78, p<0.001$] etkili olduğunu ve bu iki faktör arasında da bir etkileşim bulunduğunu [$F(1, 28) = 23.96,$

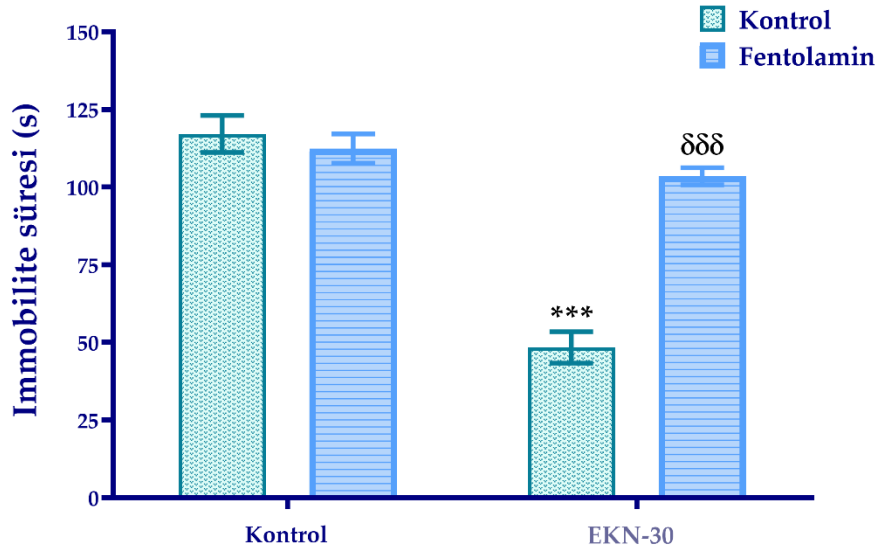
$p<0.001$] göstermiştir. Takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları AMPT ön-uygulamasının, farelerin immobilité sürelerinde ekinatin'in 30 mg/kg dozu ile indüklenen kısalmayı ($p<0.001$), karşılık gelen kontrol grubunun seviyesine geri çevirdiğini ($p<0.001$) ortaya koymuştur.

5.3.5 Fentolamin çalışmalarına ilişkin bulgular

Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin fentolamin ön-uygulaması (5 mg/kg, *i.p.*) varlığındaki değişimi **Şekil 5.14**'de sunulmuştur.

Şekil 5.14

*Fentolamin Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*, EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi*



Not: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$; kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan EKN-30 grubuna göre farklılık δδδ $p<0.001$. Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

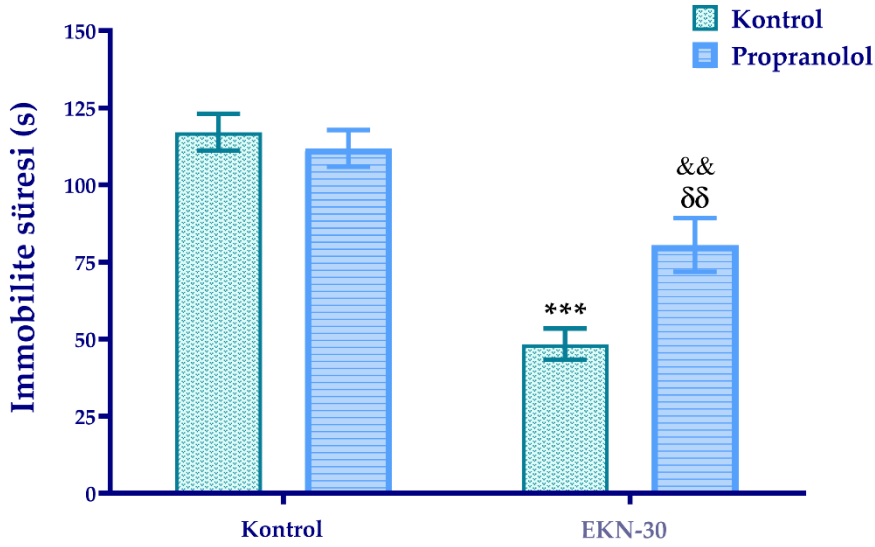
Çift yönlü ANOVA analizleri, farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin [$F(1, 28) = 66.60$, $p<0.001$] ve fentolamin ön-uygulamalarının [$F(1, 28) = 28.05$, $p<0.001$] etkili olduğunu ve bu iki faktör arasında da bir etkileşim bulunduğunu [$F(1, 28) = 39.62$, $p<0.001$] göstermiştir. Takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları da fentolamin ön-uygulamasının, immobilité süresinde ekinatin'in 30 mg/kg dozu ile indüklenen kısalmayı ($p<0.001$), karşılık gelen kontrol grubunun seviyesine geri çevirdiğini ($p<0.001$) ortaya koymuştur.

5.3.6 Propranolol çalışmalarına ilişkin bulgular

Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin propranolol ön-uygulaması (5 mg/kg, *i.p.*) varlığındaki değişimi Şekil 5.15'de sunulmuştur.

Şekil 5.15

Propranolol Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, i.p., EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi



Not*: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$; propranolol ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık && $p<0.001$; kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan EKN-30 grubuna göre farklılık $\delta\delta p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü ANOVA analizleri, farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin [$F(1, 28) = 58.42, p<0.001$] ve propranolol ön-uygulamalarının [$F(1, 28) = 4.21, p<0.05$] etkili olduğunu ve bu iki faktör arasında da bir etkileşim bulunduğunu [$F(1, 28) = 8.14, p<0.01$] göstermiştir. Takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları da propranolol ön-uygulamasının, farelerin immobilité sürelerinde ekinatin'in 30 mg/kg dozu ile indüklenen kısalmayı ($p<0.001$) kısmen geri çevirdiğini ($p<0.01$) ortaya koymuştur. Propranolol varlığında, ekinatin uygulamasını takiben ölçülen immobilité süresi değerleri, karşılık gelen kontrol grubunun değerlerinden daha kısa bulunmuştur ($p<0.01$).

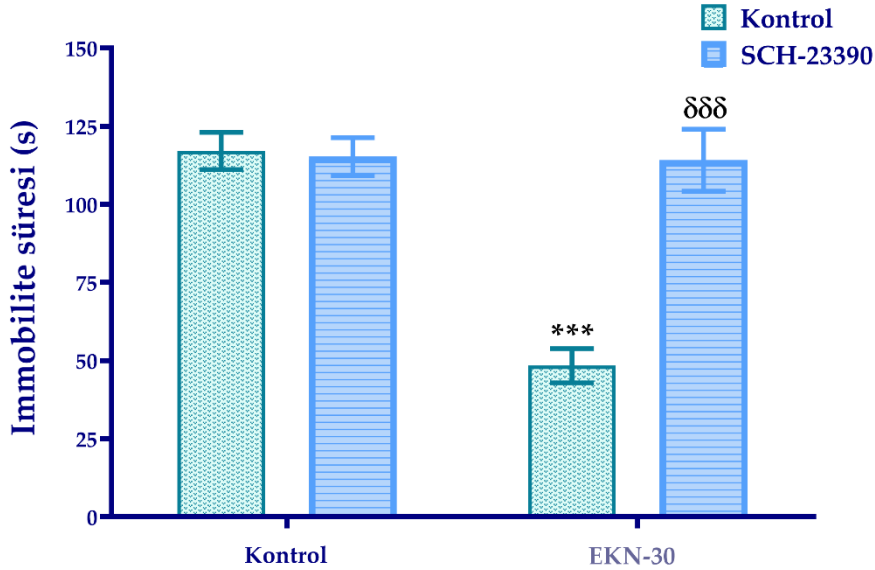
5.3.7 SCH-23390 çalışmalarına ilişkin bulgular

Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin SCH-23390 ön-uygulaması (0,05 mg/kg, *s.c.*) varlığındaki değişimi **Şekil 5.16**'da sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA analizleri, farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin [F (1, 28) = 24.36, $p < 0.001$] ve SCH-23390 ön-uygulamalarının [F (1, 28) = 20.36, $p < 0.001$] etkili olduğunu ve bu iki faktör arasında da bir etkileşim bulunduğunu [F (1, 28) = 22.82, $p < 0.001$] göstermiştir. Takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları da SCH-23390 ön-uygulamasının, farelerin immobilité sürelerinde ekinatin'in 30 mg/kg dozu ile indüklenen kısalmayı ($p < 0.001$) karşılık gelen kontrol grubunun seviyesine geri çevirdiğini ($p < 0.001$) ortaya koymuştur.

Şekil 5.16

*SCH-23390 Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*, EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi*



Not: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.001$; kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan EKN-30 grubuna göre farklılık δδδ $p < 0.001$. Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

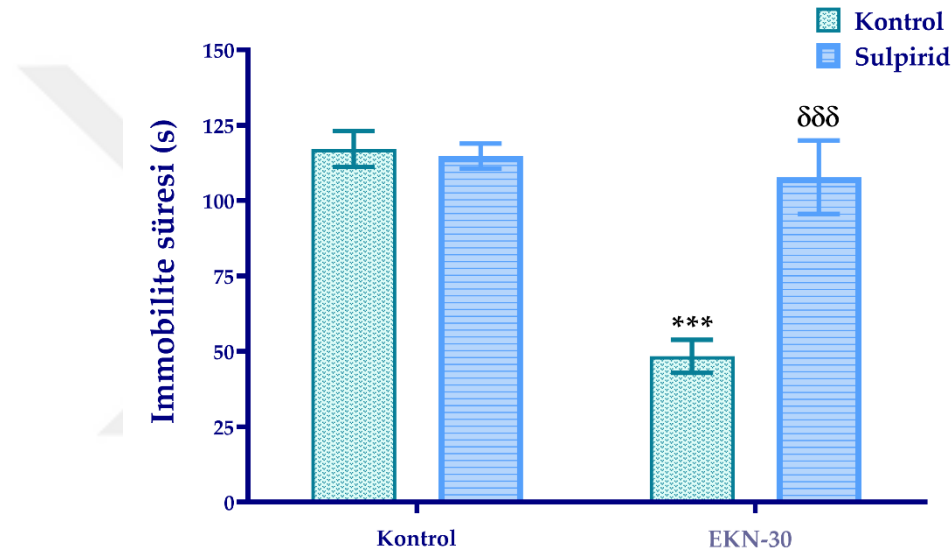
5.3.8 Sulpirid çalışmalarına ilişkin bulgular

Ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki immobilité süresini kısaltıcı aktivitesinin sulpirid ön-uygulaması (50 mg/kg, *i.p.*) varlığındaki değişimi **Şekil 5.17**'de sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA analizleri, farelerin immobilité süreleri üzerinde ekinatin [$F(1, 28) = 24.88$, $p < 0.001$] ve sulpirid ön-uygulamalarının [$F(1, 28) = 14.08$, $p < 0.001$] etkili olduğunu ve bu iki faktör arasında da bir etkileşim bulunduğunu [$F(1, 28) = 16.53$, $p < 0.001$] göstermiştir. Takiben yapılan Bonferroni çoklu karşılaştırma testlerinin sonuçları da sulpirid ön-uygulamasının, immobilité süresinde ekinatin'ın 30 mg/kg dozu ile indüklenen kısalmayı ($p < 0.001$) karşılık gelen kontrol grubunun seviyesine geri çevirdiğini ($p < 0.001$) ortaya koymuştur.

Şekil 5.17

Sulpirid Ön-uygulamasının Ekinatin'in (30 mg/kg, i.p., EKN-30) Anti-immobilité Aktivitesi Üzerine Etkisi



Not: Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.001$; Kontrol solüsyonu ön-uygulaması yapılan EKN-30 grubuna göre farklılık δδδ $p < 0.001$. Çift yönlü ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.*

6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

6.1 Sonuç

Bu çalışmada kan-beyin bariyerini geçerek SSS’de etkinlik gösterme potansiyeline sahip (Waterhouse vd., 2003; Sun vd., 2024; Tao vd., 2024) bir flavonoid olan ekinatin’in olası antidepresan-benzeri etkinliği *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen bulgular ekinatin’in 20 mg/kg dozunda etkisiz olduğunu ancak 30 mg/kg’lık dozda uygulandığında referans ilaçlar olan fluoksetin (10 mg/kg, *i.p.*) ve reboksetin (20 mg/kg, *i.p.*) ile kıyaslanabilir ölçüde antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, ayrıca, ekinatin’in antidepresan-benzeri etkinlik gösterebilmesi için kontakt bir monoaminerjik sisteme ihtiyaç olduğu ve etkisine α - ve β -adrenerjik; 5-HT_{1A} serotonerjik ve D₁, D₂ ve D₃ dopaminerjik reseptörlerin aracılık ettiği göstermiştir. Ekinatin’in monoaminerjik sistemi bütünüyle modüle edebileceğine işaret eden bu bulgular, bu flavonoid’in antidepresan tedavinin etkinliğini güçlendirebilecek çok yönlü bir etki mekanizmasına sahip olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan tüm bu sonuçların prelinik bir çalışmanın verileri olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ekinatin’in etkinliğinin ve güvenilirliğinin depresif bozukluğu olan hastalar ile yapılacak kapsamlı çalışmalar ile doğrulanması gerektiği açıktır.

6.2 Tartışma

Flavonoidlerin canlı organizmada kan-beyin bariyerini geçebildiği ve SSS üzerinde doğrudan etkili olabildiği bilinmektedir (Youdim vd., 2004). Glycyrrhiza cinsi bitkilerde bulunan doğal bir fitokimyasal olan ekinatin de kendine özgü şalkon yapısı, düşük moleküler ağırlığı ve uygun substitüentler ile sağlanan lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçtiği bilinen bir flavonoiddir (Waterhouse vd., 2003; Sun vd., 2024; Tao vd., 2024). Bu flavonoid’in kan-beyin bariyerini geçtiğinin gösterilmiş olması SSS’de etki gösterme potansiyeli olduğuna işaret etmektedir. Literatürde ekinatin’in SSS üzerine etkilerine ilişkin olarak kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte (Xu vd., 2022; Sun vd., 2024), bu flavonoid’in duygu-durum üzerine etkisi daha önce hiç araştırılmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışmasında ekinatin’in antidepresan-benzeri etkinlik potansiyeli geçerli ve güvenilir *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

Bir test maddesinin deney hayvanlarının emosyonel durumları, bilişsel performansları ya da ağrı algıları gibi parametreler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, hedeflenen etki değerlendirilmeye başlanmadan önce, bu maddenin hayvanların motor

aktiviteleri üzerindeki potansiyel etkisinin araştırılması kritik öneme sahiptir. Çünkü test maddesinin deney hayvanının motor performanslarında neden olabileceği değişikliklerin, davranış testlerinin sonuçlarını etkileyebildiği ve bulguların hatalı yorumlanmasına neden olabildiği bilinmektedir (Dunham ve Miya, 1957; Cartmell vd., 1991; Slattery ve Cryan, 2012). Bu nedenle bu çalışmaya, ekinatin'in farelerin motor aktiviteleri üzerine etkileri değerlendirilerek başlanmıştır.

Ekinatin uygulanan farelerin yatay hareket sayıları (**Şekil 5.1**), dikey hareket sayıları (**Şekil 5.2**), ambulatuvar aktiviteleri (**Şekil 5.3**) ve dolanım mesafesi değerleri (**Şekil 5.4**) aktivitemetre testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ekinatin uygulandığı dozlarda (20 ve 30 mg/kg, *i.p.*) söz konusu parametrelerin hiçbirinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Diğer yandan farelerin motor koordinasyonlarını değerlendirmek üzere gerçekleştirilen Rota-rod testlerinin sonuçları da ekinatin uygulanan farelerin dönen milin üzerinden düşme sürelerinde, kontrol grubuna göre bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur (**Şekil 5.5**). Tüm bu bulgular, ekinatin'in bu çalışmada ortaya koyulan farmakolojik etkilerinin, farelerin motor aktivitelerinde ekinatin kaynaklı herhangi bir değişiklikten kaynaklı olarak gerçekleşmediğini ortaya koymuştur.

Ekinatin'in farelerin motor performanslarını değiştirmedeği belirlendikten sonra, bu flavonoid'in antidepresan-benzeri etkinlik potansiyeli araştırılmıştır. Bu amaçla kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri kullanılmıştır.

Kuyruktan asma testi, antidepresan-benzeri etki tarama testi olarak sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (Castagné vd., 2011; Can vd., 2013; Can vd., 2017). Bu yöntem kısa süreli kaçınması mümkün olmayan stresli bir durumda bırakılan deney hayvanının, başlangıçta kaçış odaklı davranışlar sergilemesinin ardından immobil kalması (hiçbir mücadele hareketi olmaksızın asılı kalması) esasına dayanmaktadır. Hayvanlarda “davranışsal çaresizlik” olarak adlandırılan bu immobilitate davranışının, insandaki depresyona benzer bir durumu (anhedoni) modellediği varsayılmaktadır (Cryan vd., 2005; Castagné vd., 2011). Kuyruktan asma testinde, deney hayvanının toplam immobilitate süresinin kısılmasına neden olan ajanların antidepresan-benzeri etkiye sahip oldukları kabul edilmektedir (Cryan vd., 2005; Castagné vd., 2011; Can vd., 2013; Can vd., 2017).

Bu çalışmada kuyruktan asma testinden elde edilen veriler, ekinatin'in 20 mg/kg'lık dozda etkisiz olduğunu ancak 30 mg/kg dozda uygulandığında farelerin immobilitate sürelerini kontrol grubuna göre anlamlı biçimde kısalttığını; diğer bir ifade ile

antidepresan-benzeri bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Referans ilaçlar olan fluoksetin (10 mg/kg, *i.p.*) ve reboksetin (20 mg/kg, *i.p.*) de kendilerinden beklenen antidepresan etkinliği göstermişlerdir (**Şekil 5.6**). Bu çalışmada antidepresan-benzeri etkiyi taramak için kullanılan diğer bir yöntem de modifiye zorlu yüzme testidir. Geleneksel zorlu yüzme testi, 1977 yılında Porsolt ve arkadaşları tarafından, sıçan ve farelerde potansiyel antidepresan etkili yeni bileşiklerin tanınmasına olanak sağlayan görece hızlı bir yöntem olarak önerilmiştir (Porsolt vd., 1977a,b). Bu test, kuyruktan asma testine benzer şekilde, kaçması mümkün olmayan su dolu bir silindirde yüzmeye zorlanan deney hayvanının, immobil kaldığı (sadece başının suyun üstünde kalması için gerekli hareketleri yaptığı) sürenin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Antidepresan-benzeri aktiviteye sahip ajanların, söz konusu immobilité süresini, kuyruktan asma testindeki benzer şekilde, kısaltmaları beklenmektedir (Qi vd., 2016; Rosas-Sánchez vd., 2022).

Modifiye zorlu yüzme testi, geleneksel zorlu yüzme testinin çeşitli yönlerden geliştirilmiş bir versiyonudur. Bu yöntemde silindirin çapının ölçüsünün değiştirilmesi ya da suyun derinliğinin artırılması gibi modifikasyonlar ile duyarlılığın ve özgüllüğün artırılması, farklı antidepresan sınıflarının etkilerinin daha iyi ayırt edilmesi ve davranışsal parametrelerin daha ayrıntılı analizinin sağlanması amaçlanmaktadır (Sunal vd., 1994; Detke and Lucki, 1996; Qi vd., 2016; Rosas-Sánchez vd., 2022). Modifiye zorlu yüzme testinde kemirgenlerin pasif immobilité davranışlarının yanı sıra aktif davranışlarının da değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Bu amaçla test süresince hayvanların immobil olarak geçirdikleri sürelerin yanı sıra aktif yüzme (hayvanın yatay düzlemde dört çeyrek kadran arasında hareket etmesi) ve tırmanma (hayvanın ön pençeleri ile düzeneğin kenarı boyunca yukarı doğru hareket etmesi) davranışlarının süreleri de kaydedilmektedir (Can vd., 2013; Can vd., 2017; Rosas-Sánchez vd., 2022).

Bu çalışmada modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen veriler ekinatin'in 30 mg/kg dozunun, farelerin pasif immobilité davranışlarının süresini anlamlı ölçüde kısalttığını ortaya koymuştur. Referans ilaçlar olan fluoksetin (10 mg/kg, *i.p.*) ve reboksetin (20 mg/kg, *i.p.*) de farelerin immobilité davranışlarının sürelerini azaltmıştır (**Şekil 5.7**). Kuyruktan asma testinin sonucu ile paralellik gösteren bu bulgular, ekinatin'in 30 mg/kg dozunun antidepresan-benzeri etkinliğini doğrulamıştır. Ekinatin aynı testte, aynı dozda, farelerin hem yüzme (**Şekil 5.8**) hem de tırmanma (**Şekil 5.9**) davranışlarının sürelerinde ise karşılık gelen kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla anlamlı ölçüde uzamaya neden

olmuştur. Modifiye zorlu yüzme testlerinde yüzme davranışının süresindeki artışın serotonerjik sistemin aktivasyonu ile; tırmanma davranışının süresindeki artışın ise katekolaminerjik sistemin aktivasyonu ile ilişkilendirildiği (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012) bilgisinden hareketle, ekinatin'in ilk kez bu çalışmada ortaya koyulan antidepresan-benzeri etkisine hem serotonerjik hem de katekolaminerjik sistemlerin aracılık etmiş olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmanın bundan sonraki basamağında, bu öngörünün geçerliliğini araştırmak ve ekinatin'in monoaminerjik sistem ile olası ilişkilerini aydınlatmak üzere mekanizma aydınlatmaya yönelik deneyler yapılmıştır. Hipotermiye neden olmaması, duyarlılığının daha yüksek olması ve test bitiminde normal spontan aktiviteye hızlı bir şekilde geri dönüş sağlaması gibi avantajları nedeniyle (Cryan vd., 2005; Castagné vd., 2011) mekanistik çalışmalara kuyruktan asma testi ile devam edilmiştir.

Serotonin duygu-durum, davranış ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir nörotransmitterdir. Serotonin'in depresyon ile ilişkisi monoamin hipotezinin ortaya atıldığı 1900'lü yılların ortalarından beri iyi bilinmektedir (Coppen, 1967; Shu vd., 2025). O günlerden bu yana depresyon patofizyolojisinde rol oynayan başka süreçler de aydınlatılmış olmakla beraber, serotonerjik sistem disfonksiyonu hala depresyonun hem patogenezinde hem de progresinde merkezi ve etkin bir bileşen olmayı sürdürmektedir (Shu vd., 2025). Nitekim günümüzde klinikte kullanılan antidepresanların önemli bölümünün santral serotonin düzeyleri üzerinde gösterdikleri benzer etkiler, serotoninini farklı antidepresan ilaç türlerini birbirine bağlayan ortak bir hedef haline getirmiştir (Witt vd., 2023). Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisinin mekanizmasını aydınlatmaya yönelik çalışmalara serotonerjik sisteme odaklanılarak başlanmıştır.

Ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik sistemin potansiyel katılımı bu sistem üzerinde yapılan bazı manipülasyonlar ile araştırılmıştır. Bu amaçla triptofan hidroksilaz inhibitörü bir ajan olan PCPA, 5-HT_{1A} reseptör blokörü bir ajan olan WAY-100635 ve 5-HT_{2A/2C} reseptör blokörü bir ajan olan ketanserin kullanılmıştır.

Serotonin sentezinin PCPA kullanılarak inhibisyonu, yeni ilaç adaylarının antidepresan-benzeri etkilerinin altında yatan serotonerjik mekanizmaların araştırılması için sıklıkla başvurulan bir yöntemdir (Can vd., 2013; Can vd., 2017; Yin vd., 2024). PCPA'nın ardışık 4 gün boyunca günlük 100 mg/kg (*i.p.*) dozda uygulanmasının SSS'deki endojen

serotonin depolarını %60–90 oranında deplese ettiği ve bu uygulamanın santral noradrenalin veya dopamin düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Koe ve Weissman, 1966; Redrobe vd., 1998). Bu alışmada PCPA n-uygulamasının ekinatin'in 30 mg/kg'lık dozu ile indüklenen antidepresan-benzeri etkiyi kısmen geri çevirmiş olması (**şekil 5.10**), ekinatin'in etkisine serotonerjik sistemin en azından kısmen aracılık ettiğine işaret etmiştir. Bu bulgu modifiye zorlu yüzme testi verileri doğrultusunda serotonerjik sistemin aktive olduğuna ilişkin öngörümüzü de doğrulamıştır.

5-HT_{1A} reseptörler, aktive olduklarında siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini azaltarak nöronal aktiviteyi inhibe eden G_{i/o} proteini ile kenetli metabotropik reseptörlerdir (Hannon ve Hoyer, 2008). Günümüze kadar yapılan çalışmalar serotonin'in postsinaptik 5-HT_{1A} hetero-reseptörlerinin aktivasyonunun antidepresan-benzeri yanıtlar oluşturduğunu tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur (Richardson-Jones vd., 2010; Albert vd., 2014). Presinaptik 5-HT_{1A} oto-reseptörlerin aktivasyonu ise negatif geri bildirim mekanizması yoluyla raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronların ateşleme hızını azaltarak serotonin'in sentezini ya da salınımını azaltır (Sprouse ve Aghajanian, 1987; Blier vd., 1998). Diğer yandan, presinaptik 5-HT_{1A} oto-reseptörlerin aşırı uyarıya bağlı desensitizasyonunun ve/veya postsinaptik 5-HT_{1A} hetero-reseptörlerin aktivasyonunun serotonerjik projeksiyonlar ile innerve edilen beyin bölgelerinde serotonerjik sinyallemeyi artırdığı bilinmektedir (Hamon vd., 1990). Bu bilgilerden hareketle, bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine 5-HT_{1A} reseptörlerin potansiyel katılımı, bu reseptörlerin selektif blokörü olan WAY-100635 kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar WAY100635 n-uygulamasının, ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) kuyruktan asma testindeki anti-immobilite etkisini tamamen ortadan kaldırdığını göstermiştir (**şekil 5.11**). Bu bulgu, 5-HT_{1A} reseptörlerin ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisinde rol oynadığını ortaya koymuştur.

5-HT_{1A} reseptörler ile birlikte, SSS'de yaygın olarak bulunan diğer bir serotonerjik reseptör tipi olan 5-HT₂'lerin de duygu-durum ve kognisyon gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadıkları bilinmektedir (da Rocha vd., 2023). Özellikle 5-HT₂ reseptör alt-tiplerinden biri olan 5-HT_{2A}'ların depresyon tedavisinde en önemli terapötik hedeflerden biri olduğu rapor edilmiştir (Borrito-Escuela vd., 2021; Ziğba vd., 2021; da Rocha vd., 2023). Bununla birlikte, 5-HT_{2C} reseptörlerin disfonksiyonu da depresif

durumlarla ilişkilendirilmiş ve bu reseptör, yeni antidepresan ajanların taranmasında değerli bir farmakolojik hedef olarak gösterilmiştir (Chagraoui vd., 2016; da Rocha vd., 2023). Bu nedenle bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2c} reseptörlerinin olası katılımı, bu reseptörlerin selektif blokörü bir ajan olan ketanserin kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen bulgular ketanserin ön-uygulamasının ekinatin (30 mg/kg, *i.p.*) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkiyi değiştirmedigine (Şekil 5.12), dolayısıyla bu flavonoid'in etkisine 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2c} reseptörlerinin aracılık etmediğine işaret etmiştir.

Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu serotonerjik sistemi hedefliyor olsa da, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin de duygu-durumun düzenlenmesinde rol oynadıkları ve disfonksiyonlarının depresyon da dâhil olmak üzere çeşitli SSS hastalıkları ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Blier ve Mansari, 2013; Pytka vd., 2015; Moreira vd., 2021). Bu nedenle bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine bu katekolaminlerin potansiyel katkıları da araştırılmıştır. Bu amaçla hem noradrenalin hem de dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olarak görev yapan tirozin hidroksilaz enziminin inhibitörü olan AMPT adlı ajan kullanılmıştır. AMPT uygulamasından (100 mg/kg, *i.p.*) 4 saat sonra santral noradrenalin ve dopamin düzeylerinde sırasıyla %53 ve %57 oranında azalma meydana geldiği bilinmektedir (Mayorga vd., 2021). Bu çalışmada AMPT ön-uygulamasının ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisini tamamen ortadan kaldırdığı görülmüş (Şekil 5.13) ve bu veri ekinatin ile indüklenen antidepresan-benzeri etkide katekolaminerjik sistemin de katkısı olduğuna işaret etmiştir. Bu bulgu, modifiye zorlu yüzme testinde farelerin tırmanma sürelerindeki artışa bağlı olarak, katekolaminerjik sistemin aktive olmuş olabileceğine ilişkin öngörümüzü de doğrulamıştır.

Noradrenalin'in SSS'de *locus coeruleus*'tan kaynaklanan ve korteks, beyincik, amigdala, hipokampus, bazal gangliyonlar, talamus ve hipotalamus gibi ön beyin bölgelerine projekte olan sinir liflerinden salıverildiği bilinmektedir (Moreira vd., 2021). Bu nörotransmitterin emosyonel durum, uyanıklık, dikkat ve enerji düzeyleri gibi çeşitli davranışsal süreçleri α - ve β -adrenerjik reseptörleri aracılığıyla düzenlediği ve söz konusu işlevlerde meydana gelen bozuklukların depresyon ile ilişkili semptomların ortaya çıkmasına neden olabildiği bilinmektedir (Grinchii ve Dremencov, 2020; Presa vd., 2025). Genel olarak α_1 - ve β -adrenerjik reseptörlerin hücrel sinyalizasyonu uyarıcı

yönde etkilediği, α_2 -adrenerjik reseptörlerin ise baskılayıcı yönde etki gösterdikleri bilinmektedir (Chamberlain ve Robbins, 2013).

Literatürde depresif davranışların α_1 -adrenerjik reseptörler üzerinden modülasyonu ile ilişkili çelişkili raporlara rastlanmaktadır. Fujita ve arkadaşları α_1 -adrenoseptör aktivasyonunun farelerde depresyonla ilişkili davranışları indüklediğini öne sürmüştür (Fujita vd., 2021). Diğer yandan, depresyon hastalarının beyinlerinde α_1 -adrenerjik reseptörlerin yanıt verme düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiş (Moreira vd., 2021) ve hatta bu reseptörlerin klasik antidepresanların etkinliği için gerekli olduğunu rapor etmiştir (Holanda vd., 2022). Davranışsal ve nöro-farmakolojik veriler, α_{1B} -adrenerjik reseptör alt-grubunun, olumlu motivasyonla ilişkili davranışsal aktivitelerde rol oynadığını ortaya koymuştur (Stone vd., 2023). α_2 -adrenoseptörler ile ilgili olarak ise, bu reseptörlerin aktivasyonunun stres yanıtıyla ilişkili aşırı amigdala aktiviteyi azaltarak farelerde antidepresan-benzeri etki gösterdiği bildirilmiştir (Mineur vd., 2018). Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine α -adrenerjik reseptörlerin olası katılımı non-selektif α -adrenerjik reseptör blokörü bir ajan olan fentolamin kullanılarak araştırılmıştır. Fentolamin ön-uygulaması, kuyruktan asma testinde ekinatin (30 mg/kg, *i.p.*) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkiyi tamamen ortadan kaldırmıştır (**Şekil 5.14**). Bu bulgu α -adrenerjik reseptörlerin ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisinde rol oynadığına işaret etmiştir. Diğer yandan, antidepresan-benzeri etkiye aracılık eden α -adrenerjik reseptör alt-tipinin/tiplerinin, spesifik reseptör blokörleri kullanılarak yapılacak çalışmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

Literatürde noradrenalin'in diğer reseptörleri olan β -adrenoseptörlerin de depresyon ile ilişkilerine ilişkin raporlara rastlamak mümkündür. Klinik çalışmalar β -adrenerjik reseptör blokörleri ile yapılan tedaviler konusunda bazı çelişkili sonuçlar ortaya koymuş olsa da (Gupta vd., 2019), bu reseptörlerin aktivasyonunun, duygudurum ve emosyonel davranışla ilişkili olan ventral hipokampusta nöroplastisiteyi ve nörojenezi indüklediği gösterilmiştir (Bortolotto vd., 2019). Bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine β -adrenerjik reseptörlerin olası katılımını araştırmak üzere non-selektif β -adrenerjik reseptör blokörü propranolol ile yapılan çalışmalar, propranolol ön-uygulamasının ekinatin (30 mg/kg, *i.p.*) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkiyi tam olarak ortadan kaldırmadığını; ancak kısmen geri çevirdiğini göstermiştir (**Şekil 5.15**). Propranolol çalışmalarından elde edilen bu bulgular ekinatin'in antidepresan-benzeri

etkisine β -adrenerjik reseptörlerin de en azından kısmen aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Diğer yandan etkiye hangi β -adrenerjik reseptör alt-tipin/tiplerinin aracılık ettiğini aydınlatmak üzere reseptör alt-tipine selektif ajanların kullanıldığı spesifik mekanistik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Beyinde duygu-durum düzenlenmesine katkıda bulunan diğer bir sistem de dopaminerjik sistemdir. Dopaminerjik disfonksiyonun stres yanıtının, öğrenmenin, ödül sisteminin ve uykunun düzenlenmesinden sorumlu nöral devrelerin işlevlerini olumsuz şekilde etkileyerek depresyon semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Dailly vd., 2004; David vd., 2020; Zhao vd., 2022). Özellikle mezokortikal yolaktaki dopaminerjik aktivitenin zayıflamasının, depresyonun temel semptomlarından biri olan anhedoninin ortaya çıkmasında kritik rol oynadığı ileri sürülmüştür (Belujon ve Grace, 2017). Bu nedenle, dopaminerjik nörotransmisyonun modülasyonunun depresif bozukluklar için umut verici bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (Papp vd., 2019; Desormeaux vd., 2020).

Dopamin'in emosyonel durumu etkileyen fizyolojik süreçleri reseptörleri aracılığı ile düzenlediği bilinmektedir (Presa vd., 2025). Dopaminin D_1 reseptörlerinin ödül sistemi, lokomotor aktivite, öğrenme ve bellek, hipokampal nöroenez artışı ve nörotransmitter salınımının modülasyonu gibi birçok işlevde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Mishra vd., 2018). D_1 reseptör ekspresyonundaki artışın antidepresan etki ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Che vd., 2022). Yakın tarihli bir başka çalışmada (Li vd., 2020), D_1 reseptörlerin uyarılmasının sıçanlarda antidepresan-benzeri aktiviteyi sinaptik plastisiteyi destekleyerek modüle ettiği gösterilmiştir. D_1 reseptörlerin aktivasyonunun, uyarıcı sinapsların sayısında, reseptör blokajı ile geri çevrilen bir artışa yol açtığı bildirilmiştir. Uyarıcı sinyalizasyondaki güçlenmenin, kalıcı antidepresan etkinliği kolaylaştırabileceği ve dendritik atrofiyi düzelterek sinaptik plastisiteyi destekleyebileceği ileri sürülmüştür (Li vd., 2020; Presa vd., 2025).

Bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine D_1 -dopaminerjik reseptörlerin katılımı araştırmak üzere bu reseptörlerin selektif blokörü olan SCH-23390 adlı ajan kullanılmıştır. Elde edilen bulgular SCH-23390 ön-uygulamasının ekinatin (30 mg/kg, *i.p.*) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkiyi tamamen ortadan kaldırdığını göstermiştir (Şekil 5.16). Bu bulgular ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine D_1 -dopaminerjik reseptörlerin katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Hipokampusta β -adrenerjik

reseptörler ile D₁ dopaminerjik reseptörler arasında bir etkileşim olduğu ve D₁ reseptörlerin stres koşullarında β -reseptörlerin noradrenaline duyarlılığını modüle ederek antidepresan tedavilerin etkinliğini artırdığı (Kobayashi vd., 2022) bilgisinden hareketle, ekinatin'in hem β -adrenerjik hem de D₁ dopaminerjik reseptörler üzerine etkili olmasının, bu fitokimyasalın antidepresan etkinlik potansiyelini güçlendirebileceği düşünülmektedir.

D₂ dopaminerjik reseptörlerin antidepresan farmakoterapisindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu reseptörlerin ağırlıklı olarak nöron membranlarında bulunduğu ve pre- ya da postsinaptik görev üstlenebildikleri bildirilmiştir. Dopamin'in paketlenmesinde, sentezinde ve salınımında rol oynadıkları ve nöronal uyarılabilirliği azalttıkları rapor edilmiştir (Zhao vd., 2022). Çeşitli prelinik çalışmalar D₂ reseptörlerin aktivasyonun depresif belirtilerin iyileşmesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Fatima ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, D₂ reseptör agonisti bir ilaç olan ropinirol'ün, dişi sıçanlarda kronik stresle indüklenen depresif benzeri davranışları oksidatif stresi azaltarak ve hipokampal nörogenezi destekleyerek hafiflettiği bildirilmiştir (Fatima vd., 2020). Literatürde D₂ reseptörlerin blokajının çeşitli moleküllerin antidepresan-benzeri etkilerini ortadan kaldırdığına ilişkin raporlara da rastlamak mümkündür (Takahashi vd., 2018; Che vd., 2022; Cheng vd., 2023). Takahashi ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da antipsikotik bir ilaç olan aripirazol'ün olfaktor bulbektomi uygulanan farelerdeki antidepresan etkilerine, prefrontal korteksteki D₁ ve D₂ reseptörlerinin katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Takahashi vd., 2018). Bazı klinik çalışmaların sonuçları da D_{2/3} reseptör agonisti bir ilaç olan pramipeksol'ün standart antidepresan tedavilere yanıt vermeyen MDB hastalarında güvenli ve etkili bir güçlendirme stratejisi olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Cusin vd., 2013; Pae, 2014).

Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine dopaminerjik reseptörlerin katılımı, D_{2/3} dopaminerjik reseptörlerin selektif blokörü olan sulpirid adlı ajan kullanılarak araştırılmıştır. Ekinatin (30 mg/kg, *i.p.*) ile indüklenen antidepresan-benzeri etkinin sulpirid varlığında tamamen ortadan kalktığını (Şekil 5.17) ortaya koyan deneysel bulgular, bu flavonoid'in antidepresan-benzeri etkisine D₁-dopaminerjik reseptörlerin yanı sıra D₂ ve D₃ reseptörlerin de aracılık ettiğini göstermiştir.

Bu tez çalışmasında elde edilen bütün bulgular özetlendiğinde, ekinatin'in 30 mg/kg dozdaki antidepresan-benzeri etkisini monoaminerjik sistem ile ilişkili çeşitli mekanizmalar üzerinden gösterdiği sonucuna ulaşıldığı söylenebilir.

Ekinatin'in monoaminerjik sistem üzerindeki bu çok yönlü etkileri, bu flavonoid için avantajlı bir etki mekanizmasına işaret ediyor gibi görünmektedir. Çünkü depresif bozukluğu olan ve klasik antidepresan tedaviye dirençli hastalarda tedavi rejimine noradrenalin geri alım inhibitörü eklenmek ya da dopamin agonistleri kullanılmak gibi artırma stratejilerinin faydalı olabildiği bilinmektedir (Nelson vd., 2004; Seager vd., 2005; Blier ve Mansari, 2013). Bu bağlamda antidepresan etkisini monoaminerjik sistemi birbirinden farklı mekanizmalar ile manipüle ederek gösteren ekinatin gibi bir ajanın, depresyon tedavisinde etkin bir ilaç adayı olabileceği öngörülebilir.

6.3 Öneriler

Bu tez çalışmasında bir flavonoid olan ekinatin'in (30 mg/kg, *i.p.*) monoaminerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduğu ilk kez ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte bu araştırmanın bundan sonraki adımları için bazı önerilerde bulunmak da mümkündür.

Bu çalışmada ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisine α - ve β -adrenerjik; 5-HT_{1A} serotonerjik ve D₁, D₂ ve D₃ dopaminerjik reseptörlerin aracılık ettiği gösterilmiş olmakla birlikte; etkiye aracılık eden α - ve β -adrenerjik reseptörlerin alt-tiplerinin kesinleştirilmesi ve ayrıca etkiye katılmış olması mümkün olan diğer monoaminerjik reseptörlerin de araştırılması için mekanistik çalışmalara devam edilmesi mümkündür.

Antidepresan ilaçların etki mekanizmalarında monoaminerjik sistem ile ilişkileri kritik rol oynamakla birlikte, ekinatin'in bu çalışmada ortaya koyulan antidepresan-benzeri etkisine glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik, opioiderjik ve endokannabinoid sistemler gibi pek çok farklı endojen sistemin de katılmış olması mümkündür (Fogaça vd., 2013; Witkin vd., 2020; Luke vd., 2022; Müyesseroğlu ve Yıldız, 2023; Bohus vd., 2025; Chen vd., 2025). Bu nedenle bu flavonoid'in etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için antidepresan-benzeri etkiye diğer sistemlerin olası katılımlarının da incelenmesi yararlı olacaktır.

Bu çalışmanın bir sonraki adımında ekinatin'in beyindeki nörotransmitter düzeylerini ne şekilde değiştirdiği de araştırılabilir. Bu amaçla ekinatin uygulamasını takiben beyinde monoaminler başta olmak üzere duygu-durumu düzenlediği bilinen nöromediyatörlerin miktarlarının, disekte edilen beyin dokularında analitik yöntemler ile ölçümü bu flavonoid'in etki mekanizmasının aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır. Hatta ekinatin uygulamaları ile eş zamanlı olarak canlı hayvan beyninden, özellikle de limbik sistem alanlarından toplanacak örneklerde yapılacak analizlerden elde edilecek verilerin değerlendirilmesi daha yararlı olacaktır.

Bu çalışmada ekinatin *i.p.* yolla uygulanmıştır ve ilaç etken maddelerinin farklı uygulama yollarından verilmesinin farmakojik etki profilini büyük ölçüde değiştirebileceği bilinmektedir. Bu nedenle ekinatin'in farklı uygulama yollarından, farklı dozlarda verildiği çalışmalar ile indüklenen etkilerin araştırılması da bu fitokimyasalın farmakolojik etkileri ile ilgili daha fazla bilgi üretilmesine katkıda bulunabilir.

Bu çalışmada ekinatin'in akut antidepresan-benzeri etkisi araştırılmıştır. Ancak depresyon uzun süreli ve kesintisiz tedavi gerektiren bir hastalıktır. Bu nedenle, ekinatin'in etkinliğinin ve özellikle de tolerans gelişimi olasılığının, uzun dönem ve tekrarlı uygulamaları takiben yapılacak çalışmalar ile değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir.

Bu tez çalışmasında ekinatin'in antidepresan-benzeri etkisi ortaya koyulmuştur. Ancak antidepresan etkinin varlığını doğrulayabilmek için bu flavonoid'in etkinliğinin deneysel depresyon modelleri üzerinde de gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaçla ekinatin'in deneysel stres modelleri (erken yaşam stres modeli, kronik öngörülemez hafif stres modeli, sosyal yenilgi stres modeli, öğrenilmiş çaresizlik modeli gibi), inflamasyon ile oluşturulan depresyon modelleri, cerrahi modeller (olfaktör bulbektomi) ya da genetik manipülasyonlar ile oluşturulan depresyon modelleri (Özkartal ve Arıcıoğlu, 2017) üzerindeki etkinliğinin araştırılması da son derece önemlidir. Ekinatin'in özellikle antioksidan (Liang vd., 2018; Mittal ve Kakkar, 2020) ve antiinflamatuvar (Fu vd., 2013; Xu vd., 2021; Duan vd., 2024; Tao vd., 2024) etkinlikleri nedeniyle, depresyon patofizyolojisinde rol oynayan hücre aracılı bağışıklık aktivasyonu, inflamasyon ve oksidatif/nitrozatif stres (Leonard ve Maes, 2012) gibi süreçleri engellemesi mümkün görünmektedir. Bu nedenle bu flavonoid'in etkinliğinin özellikle inflamasyon ve stres ile

indüklenen depresyon modellerinde denenmesi ile önemli bulgular elde edilebileceği düşünülmektedir.

Ekinatin'in nöroprotektif (Xu vd., 2022; You vd., 2024a) etkileri nedeniyle, depresyon patogenezinde önemli rol oynayan nörotrofik destek eksikliğini düzeltme potansiyeline sahip olması mümkün görünmektedir. Bu bağlamda ekinatin uygulamasının beyinde BDNF başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin ekspresyonları ve miktarları üzerine olası etkileri de incelenebilir.

Tüm bunlar ile birlikte ekinatin'in antioksidan (Liang vd., 2018; Mittal ve Kakkar, 2020), antiinflamatuvar (Fu vd., 2013; Xu vd., 2021; Duan vd., 2024; Tao vd., 2024) ve nöroprotektif (Xu vd., 2022; You vd., 2024a) etkilerinin, bu flavonoid'i sadece depresyonun değil, patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynadığı tüm nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel bir etken madde haline getirdiğinin de altını çizmek gerekir.

Bu tez çalışmasında elde edilen prelinik bulguların klinik uygulamaya taşınabilmesi için ekinatin'in farmakokinetik özelliklerinin ayrıntılı biçimde belirlenmesinin ve depresyonlu hastalar üzerindeki etkinliğinin ve güvenliğinin kapsamlı klinik çalışmalar ile doğrulanmasının gerektiği açıktır.

KAYNAKÇA

- Abarikwu, S. O., Njoku, R. C., John, I. G., Amadi, B. A., Mgbudom-Okah, C. J., & Onuah, C. L. (2022). Antioxidant and anti-inflammatory protective effects of rutin and kolaviron against busulfan-induced testicular injuries in rats. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 68(2), 151–161. <https://doi.org/10.1080/19396368.2021.1989727>
- Abelaira, H. M., Réus, G. Z., & Quevedo, J. (2013). Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 35 Suppl 2, S112–S120. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1098>
- Akbar, D., Rhee, T. G., Ceban, F., Ho, R., Teopiz, K. M., Cao, B., Subramaniapillai, M., Kwan, A. T. H., Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2023). Dextromethorphan-bupropion for the treatment of depression: A systematic review of efficacy and safety in clinical trials. *CNS Drugs*, 37(10), 867–881. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01032-5>
- Alamo, C., García-García, P., Lopez-Muñoz, F., & Zaragozá, C. (2019). Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression: *Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión*. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12(3), 170–186. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.09.002>
- Albayrak, E. Ö., & Ceylan, M. E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 17(1), 27–33.
- Albert, P. R., Vahid-Ansari, F., & Luckhart, C. (2014). Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 199. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00199>
- Alsharairi N. A. (2024). The role of licorice chalcones as molecular genes and signaling pathways modulator-a review of experimental implications for nicotine-induced non-small cell lung cancer treatment. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(6), 5894–5908. <https://doi.org/10.3390/cimb46060352>
- Al-Yamani, M. J., Mohammed Basheeruddin Asdaq, S., Alamri, A. S., Alsanie, W. F., Alhomrani, M., Alsalman, A. J., Al Mohaini, M., Al Hawaj, M. A., Alanazi, A. A., Alanzi, K. D., & Imran, M. (2022). The role of serotonergic and catecholaminergic systems for possible antidepressant activity of apigenin. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.11.008>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.; DSM-5-TR™). American Psychiatric Publishing.
- Amiri, B., Yazdani Tabrizi, M., Naziri, M., Moradi, F., Arzaghi, M., Archin, I., Behaein, F., Bagheri Pour, A., Ghannadikhosh, P., Imanparvar, S., Akhtari Kohneshahri, A., Sanaye Abbasi, A., Zerangian, N., Alijanzadeh, D., Ghayyem, H., Azizinezhad, A., Ahmadpour Youshanlui, M., & Poudineh, M. (2024). Neuroprotective effects of flavonoids: endoplasmic reticulum as the target. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1348151. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1348151>

- Anagha, K., Shihabudheen, P., & Uvais, N. A. (2021). Side effect profiles of selective serotonin reuptake inhibitors: A cross-sectional study in a naturalistic setting. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 23(4), 20m02747. <https://doi.org/10.4088/PCC.20m02747>
- Avula, B., Bae, J. Y., Chittiboyina, A. G., Wang, Y. H., Wang, M., Zhao, J., & Khan, I. A. (2022). Chemometric analysis and chemical characterization for the botanical identification of Glycyrrhiza species (*G. glabra*, *G. uralensis*, *G. inflata*, *G. echinata* and *G. lepidota*) using liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry (LC-QToF). *Journal of Food Composition and Analysis*, 112, 104679. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104679>
- Azevedo Cardoso, T., Mondin, T. C., Wiener, C. D., Marques, M. B., Fucolo, B. de A., Pinheiro, R. T., de Souza, L. D., da Silva, R. A., Jansen, K., & Oses, J. P. (2014). Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression. *Neurochemical Research*, 39(8), 1571–1578. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1349-4>
- Bai, Y. B., Shi, M. Y., Wang, W. W., Wu, L. Y., Bai, Y. T., Li, B., Zhou, X. Z., & Zhang, J. Y. (2022). Novel quorum sensing inhibitor Echinatin as an antibacterial synergist against *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1003692. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1003692>
- Becker, M., Pinhasov, A., & Ornoy, A. (2021). Animal models of depression: What can they teach us about the human disease? . *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(1), 123. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010123>
- Bekircan, E., & Okanlı, A. (2023). Yaşlı bireylerde depresyon ve umutsuzluk düzeylerinin belirlenmesi. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 16(1), 16–22. <https://doi.org/10.46414/yasad.1284791>
- Bellavite P. (2023). Neuroprotective potentials of flavonoids: Experimental studies and mechanisms of action. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 280. <https://doi.org/10.3390/antiox12020280>
- Belujon, P., & Grace, A. A. (2017). Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(12), 1036–1046. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056>
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*, 107(2), 234–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Blier, P., & El Mansari, M. (2013). Serotonin and beyond: Therapeutics for major depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1615), 20120536. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0536>
- Blier, P., Piñeyro, G., el Mansari, M., Bergeron, R., & de Montigny, C. (1998). Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 861, 204–216. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10192.x>
- Bode, H., Ivens, B., Bschor, T., Schwarzer, G., Henssler, J., & Baethge, C. (2021). Association of hypothyroidism and clinical depression: A systematic review and

- meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(12), 1375–1383. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2506>
- Bohus, B. L., Koncz, S., & Gonda, X. (2025). Az új típusú, gyorsan ható, nem-monoaminerg antidepresszívumok farmakológiája [Pharmacology of novel, fast-acting, non-monoaminergic antidepressants]. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: A Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület Lapja = Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 27(1), 37–50.
- Bonaccorso, S., Marino, V., Biondi, M., Grimaldi, F., Ippoliti, F., & Maes, M. (2002). Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of Affective Disorders*, 72(3), 237–241. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00264-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00264-1)
- Bondy, B., Baghai, T. C., Minov, C., Schüle, C., Schwarz, M. J., Zwanzger, P., Rupprecht, R., & Möller, H. J. (2003). Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. *Biological Psychiatry*, 53(6), 538–542. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01544-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01544-5)
- Bonilla-Jaime, H., Sánchez-Salcedo, J. A., Estevez-Cabrera, M. M., Molina-Jiménez, T., Cortes-Altamirano, J. L., & Alfaro-Rodríguez, A. (2022). Depression and pain: Use of antidepressants. *Current Neuropharmacology*, 20(2), 384–402. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210609161447>
- Bortolotto, V., Bondi, H., Cuccurazzu, B., Rinaldi, M., Canonico, P. L., & Grilli, M. (2019). Salmeterol, a β_2 adrenergic agonist, promotes adult hippocampal neurogenesis in a region-specific manner. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1000. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01000>
- Bozyski, K. M., Crouse, E. L., Titus-Lay, E. N., Ott, C. A., Nofziger, J. L., & Kirkwood, C. K. (2020). Esketamine: A novel option for treatment-resistant depression. *The Annals of Pharmacotherapy*, 54(6), 567–576. <https://doi.org/10.1177/1060028019892644>
- Brunello, N., Mendlewicz, J., Kasper, S., Leonard, B., Montgomery, S., Nelson, J., Paykel, E., Versiani, M., & Racagni, G. (2002). The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European Neuropsychopharmacology*, 12(5), 461–475. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00057-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00057-3)
- Cai, S., Huang, S., & Hao, W. (2015). New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neuroscience Bulletin*, 31(1), 61–74. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1486-4>
- Can, O. D., Ozkay, U. D., Kaplancikli, Z. A., & Oztürk, Y. (2009). Effects of some 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Archives of Pharmacal Research*, 32(9), 1293–1299. <https://doi.org/10.1007/s12272-009-1915-5>
- Can, Ö. D., Demir Özkay, Ü., & Üçel, U. İ. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, 699(1-3), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.017>

- 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 Sciences*, 190, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.09.023>
- Cartmell, S. M., Gelgor, L., & Mitchell, D. (1991). A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. *Journal of Pharmacological Methods*, 26(2), 149–159. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(91\)90063-b](https://doi.org/10.1016/0160-5402(91)90063-b)
- Carlson, K., Mughal, S., Azhar, Y., & Siddiqui, W. (2025). *Perinatal depression*. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519070/>
- Castagné, V., Moser, P., Roux, S., & Porsolt, R. D. (2011). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*, Chapter 8, . <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0810as55>
- Ceruso, A., Martínez-Cengotitabengoa, M., Peters-Corbett, A., Diaz-Gutierrez, M. J., & Martínez-Cengotitabengoa, M. (2020). Alterations of the HPA axis observed in patients with major depressive disorder and their relation to early life stress: A systematic review. *Neuropsychobiology*, 79(6), 417–427. <https://doi.org/10.1159/000506484>
- Che, Y. X., Jin, X. Y., Xiao, R. H., Zhang, M., Ma, X. H., Guo, F., & Li, Y. (2022). Antidepressant-like effects of cinnamamide derivative M2 via D₂ receptors in the mouse medial prefrontal cortex. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43(9), 2267–2275. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00854-7>
- Chen, M., Jin, J., Bi, H., Zhang, Y., Sun, M., Li, X., & Wang, Y. (2025). Advances in the study of NMDA receptors in depression pathogenesis and the antidepressant efficacy of their antagonists. *Asian Journal of Psychiatry*, 108, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2025.104502>
- Chen, X. N., Zhu, H., Meng, Q. Y., & Zhou, J. N. (2008). Estrogen receptor-alpha and -beta regulate the human corticotropin-releasing hormone gene through similar pathways. *Brain Research*, 1223, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.05.043>
- Cheng, Z., Zhang, C., Zhao, F., Piao, J., Cui, R., & Li, B. (2023). Rasd2 mediates acute fasting-induced antidepressant-like effects via dopamine D2 receptor activation in ovariectomized mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 217–229. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac082>
- Chu, A., & Wadhwa, R. (2023). Selective serotonin reuptake inhibitors. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545282/>
- Coppen A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 113(504), 1237–1264. <https://doi.org/10.1192/bjp.113.504.1237>
- Cryan, J. F., Markou, A., & Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238–245. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(02\)02017-5](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)02017-5)

- Cryan, J. F., Mombereau, C., & Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 571–625. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009>
- 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 Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- Cuomo, A., Aguglia, A., De Berardis, D., Ventriglio, A., Gesi, C., & Fagiolini, A. (2024). Individualized strategies for depression: narrative review of clinical profiles responsive to vortioxetine. *Annals of General Psychiatry*, 23(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12991-024-00505-1>
- Cusin, C., Iovieno, N., Iosifescu, D. V., Nierenberg, A. A., Fava, M., Rush, A. J., & Perlis, R. H. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(7), e636–e641. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08093>
- Çevik, D., Erdogan, S., Serttas, R., Kan, Y., & Kırmızıbekmez, H. (2023). Cytotoxic and antimigratory activity of retrochalcones from *Glycyrrhiza echinata* L. on human cancer cells. *Chemistry & Biodiversity*, 20(1), e202200589. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200589>
- Dadkhah, M., Jafarzadehgharehzaaddin, M., Molaei, S., Akbari, M., Gholizadeh, N., & Fathi, F. (2023). Major depressive disorder: Biomarkers and biosensors. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 547, 117437. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117437>
- Dailly, E., Chenu, F., Renard, C. E., & Bourin, M. (2004). Dopamine, depression and antidepressants. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18(6), 601–607. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00287.x>
- David, O., Barrera, I., Gould, N., Gal-Ben-Ari, S., & Rosenblum, K. (2020). D1 dopamine receptor activation induces neuronal eEF2 pathway-dependent protein synthesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 67. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00067>
- Delva, N. C., & Stanwood, G. D. (2021). Dysregulation of brain dopamine systems in major depressive disorder. *Experimental Biology and Medicine*, 246(9), 1084–1093. <https://doi.org/10.1177/1535370221991830>
- Deng, X., Chen, H., Zhang, Y., Xu, F., & Zhou, Q. (2024). Echinatin inhibits oxidative stress and inflammatory processes in trophoblast cells by inhibiting TLR4-MyD88-NF-κB pathway in preeclampsia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2024(1), 2296727. <https://doi.org/10.1155/2024/2296727>
- Desormeaux, C., Demars, F., Davenas, E., Jay, T. M., & Lavergne, F. (2020). Selective activation of D1 dopamine receptors exerts antidepressant-like activity in rats. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(12), 1443–1448. <https://doi.org/10.1177/0269881120959613>

- Detke, M. J., & Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural Brain Research*, 73(1-2), 43–46. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00067-8](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00067-8)
- Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2021). Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(17), 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
- Dikici, D. S., Ascibasi, K., & Aydemir, O. (2017). DSM-5 depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 18(2), 51–56. <https://doi.org/10.5455/apd.238150>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Duan, M., Jie, J., Li, C., Bai, X., Hua, S., Tang, M., & Li, D. (2024). Echinatin alleviates sepsis severity through modulation of the NF- κ B and MEK/ERK signaling pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 179, 117359. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117359>
- Duman, Ç. (2024). Doğum sonrası depresyon endikasyonu onaylı ilaçlar: Breksanolon ve zuranolon. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 33(3), 126–133. <https://doi.org/10.17827/aktd.1517106>
- Dunham, N. W., & Miya, T. S. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 46(3), 208–209. <https://doi.org/10.1002/jps.3030460322>
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D., Viswanath, O., Urits, I., Boyer, A. G., Cornett, E. M., & Kaye, A. M. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurology International*, 13(3), 387–401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
- Edinoff, A. N., Swinford, C. R., Odisho, A. S., Burroughs, C. R., Stark, C. W., Raslan, W. A., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2022). Clinically relevant drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. *Health Psychology Research*, 10(4), 39576. <https://doi.org/10.52965/001c.39576>
- Emslie, G. J., Mayes, T. L., & Ruberu, M. (2005). Continuation and maintenance therapy of early-onset major depressive disorder. *Paediatric Drugs*, 7(4), 203–217. <https://doi.org/10.2165/00148581-200507040-00001>
- Engelhardt, E., Sudo, F. K., Alves, G. S., & Laks, J. (2020). Neuropsychiatric symptoms in brain diseases - historical foundations. *Dementia & Neuropsychologia*, 14(3), 324–328. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030014>
- Fatima, M., Ahmad, M. H., Srivastav, S., Rizvi, M. A., & Mondal, A. C. (2020). A selective D2 dopamine receptor agonist alleviates depression through up-regulation of tyrosine hydroxylase and increased neurogenesis in hippocampus of the prenatally stressed rats. *Neurochemistry International*, 136, 104730. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104730>

- Ferrari, F., & Villa, R. F. (2017). The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Molecular Neurobiology*, 54(7), 4847–4865. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0032-y>
- Fiorillo, A., Albert, U., Dell'Osso, B., Pompili, M., Sani, G., & Sampogna, G. (2024). The clinical utility and relevance in clinical practice of DSM-5 specifiers for major depressive disorder: A Delphi expert consensus study. *Comprehensive Psychiatry*, 133, 152502. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2024.152502>
- Fogaça, M. V., Galve-Roperh, I., Guimarães, F. S., & Campos, A. C. (2013). Cannabinoids, neurogenesis and antidepressant drugs: Is there a link? . *Current Neuropharmacology*, 11(3), 263–275. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311030003>
- Fu, Y., Chen, J., Li, Y. J., Zheng, Y. F., & Li, P. (2013). Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice. *Food Chemistry*, 141(2), 1063–1071. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.03.089>
- Fujita, S., Yoshida, S., Matsuki, T., Jaiswal, M. K., & Seki, K. (2021). The α 1-adrenergic receptors in the amygdala regulate the induction of learned despair through protein kinase C-beta signaling. *Behavioural Pharmacology*, 32(1), 73–85. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000605>
- Furuya, T., Matsumoto, K., & Hikichi, M. (1971). Echinatin, a new chalcone from tissue culture of *Glycyrrhiza echinata*. *Tetrahedron Letters*, 2567–2569. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)96921-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)96921-7)
- Gao, P., Cao, G., Liu, J., Yang, F., & Liu, M. (2024). Global, regional, and national trends in incidence of depression among women, 1990-2019: An analysis of the global burden of disease study. *Psychiatry Research*, 331, 115668. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115668>
- Goldberg D. (2011). The heterogeneity of "major depression". *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 10(3), 226–228. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00061.x>
- Gruenbaum, B. F., Zlotnik, A., Frenkel, A., Fleidervish, I., & Boyko, M. (2022). Glutamate efflux across the blood-brain barrier: New perspectives on the relationship between depression and the glutamatergic system. *Metabolites*, 12(5), 459. <https://doi.org/10.3390/metabo12050459>
- Grynderup, M. B., Kolstad, H. A., Mikkelsen, S., Andersen, J. H., Bonde, J. P., Buttenschøn, H. N., Kærgaard, A., Kærlev, L., Rugulies, R., Thomsen, J. F., Vammen, M. A., Mors, O., & Hansen, A. M. (2013). A two-year follow-up study of salivary cortisol concentration and the risk of depression. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10), 2042–2050. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.013>
- Gu, L., Liu, Y. J., Wang, Y. B., & Yi, L. T. (2012). Role for monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of ethanol extracts from *Hemerocallis citrina*. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(3), 780–787. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.059>

- Guan, N., Guariglia, A., Moore, P., Xu, F., & Al-Janabi, H. (2022). Financial stress and depression in adults: A systematic review. *PLOS ONE*, 17(2), e0264041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264041>
- Gupta, D., Chuang, J. C., Mani, B. K., Shankar, K., Rodriguez, J. A., Osborne-Lawrence, S., Metzger, N. P., & Zigman, J. M. (2019). β 1-adrenergic receptors mediate plasma acyl-ghrelin elevation and depressive-like behavior induced by chronic psychosocial stress. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1319–1327. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0334-7>
- Gururajan, A., Reif, A., Cryan, J. F., & Slattery, D. A. (2019). The future of rodent models in depression research. *Nature Reviews. Neuroscience*, 20(11), 686–701. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0221-6>
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Hamon, M., Lanfumey, L., el Mestikawy, S., Boni, C., Miquel, M. C., Bolaños, F., Schechter, L., & Gozlan, H. (1990). The main features of central 5-HT₁ receptors. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 3(5–6), 349–360.
- Hannon, J., & Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural Brain Research*, 195(1), 198–213. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.020>
- Hao, Y., Ge, H., Sun, M., & Gao, Y. (2019). Selecting an appropriate animal model of depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4827. <https://doi.org/10.3390/ijms20194827>
- Hassamal S. (2023). Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1130989. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1130989>
- Hirschfeld, R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(Suppl 6), 4–6.
- Hirtz, R., Libuda, L., Hinney, A., Föcker, M., Bühlmeier, J., Antel, J., Holterhus, P. M., Kulle, A., Kiewert, C., Hebebrand, J., & Grasemann, C. (2021). Lack of evidence for a relationship between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in adolescent depression. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 662243. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.662243>
- Holanda, V. A. D., Oliveira, M. C., da Silva Junior, E. D., & Gavioli, E. C. (2022). Tamsulosin facilitates depressive-like behaviors in mice: Involvement of endogenous glucocorticoids. *Brain Research Bulletin*, 178, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.11.005>
- Hollon, S. D., Thase, M. E., & Markowitz, J. C. (2002). Treatment and prevention of depression. *Psychological Science in the Public Interest: A Journal of the American Psychological Society*, 3(2), 39–77. <https://doi.org/10.1111/1529-1006.00008>

- Holmes, A., Heilig, M., Rupniak, N. M., Steckler, T., & Griebel, G. (2003). Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(11), 580–588. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2003.09.011>
- Holsen, L. M., Spaeth, S. B., Lee, J. H., Ogden, L. A., Klibanski, A., Whitfield-Gabrieli, S., & Goldstein, J. M. (2011). Stress response circuitry hypoactivation related to hormonal dysfunction in women with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 131(1-3), 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.024>
- Hong, P., Liu, Q. W., Xie, Y., Zhang, Q. H., Liao, L., He, Q. Y., Li, B., & Xu, W. W. (2020). Echinatin suppresses esophageal cancer tumor growth and invasion through inducing AKT/mTOR-dependent autophagy and apoptosis. *Cell Death & Disease*, 11(7), 524. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2730-7>
- Hökfelt, T., Barde, S., Xu, Z. D., Kuteeva, E., Rüegg, J., Le Maitre, E., Risling, M., Kehr, J., Ihnatko, R., Theodorsson, E., Palkovits, M., Deakin, W., Bagdy, G., Juhasz, G., Prud'homme, H. J., Mechawar, N., Diaz-Heijtz, R., & Ögren, S. O. (2018). Neuropeptide and small transmitter coexistence: Fundamental studies and relevance to mental illness. *Frontiers in Neural Circuits*, 12, 106. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00106>
- Hu, Y., Liu, M., Qin, H., Lin, H., An, X., Shi, Z., Song, L., Yang, X., Fan, H., & Tong, Y. (2021). Artemether, artesunate, arteannuin B, echinatin, licochalcone B and andrographolide effectively inhibit SARS-CoV-2 and related viruses *in vitro*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 680127. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.680127>
- Huang, I. C., Chang, T. S., Chen, C., & Sung, J. Y. (2022). Effect of vortioxetine on cognitive impairment in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(12), 969–978. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac054>
- Huecker, M. R., Smiley, A., & Saadabadi, A. (2024). Bupropion. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK466016/>
- Hurley, L. L., & Tizabi, Y. (2013). Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotoxicity Research*, 23(2), 131–144. <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9348-1>
- Indirli, R., Lanzi, V., Arosio, M., Mantovani, G., & Ferrante, E. (2023). The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1198437. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198437>
- Ioannou, M., Wartenberg, C., Greenbrook, J. T. V., Larson, T., Magnusson, K., Schmitz, L., Sjögren, P., Stadig, I., Szabó, Z., & Steingrimsdóttir, S. (2021). Sleep deprivation as treatment for depression: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(1), 22–35. <https://doi.org/10.1111/acps.13253>
- Iwasa, K., Yamamoto, S., Takahashi, M., Suzuki, S., Yagishita, S., Awaji, T., Maruyama, K., & Yoshikawa, K. (2014). Prostaglandin F_{2α} FP receptor inhibitor reduces demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 91(5), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.08.004>

- Jelen, L. A., Stone, J. M., Young, A. H., & Mehta, M. A. (2022). The opioid system in depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 140, 104800. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104800>
- Jing, L., Ma, H., Fan, P., Gao, R., & Jia, Z. (2015). Antioxidant potential, total phenolic and total flavonoid contents of *Rhododendron anthopogonoides* and its protective effect on hypoxia-induced injury in PC12 cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 287. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0820-3>
- Johnson, J. D., Barnard, D. F., Kulp, A. C., & Mehta, D. M. (2019). Neuroendocrine regulation of brain cytokines after psychological stress. *Journal of the Endocrine Society*, 3(7), 1302–1320. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00053>
- Kajiyama, K., Hiraga, Y., Takahashi, K., Hirata, S., Kobayashi, S., Sankawa, U., & Kinoshita, T. (1993). Flavonoids and isoflavonoids of chemotaxonomic significance from *Glycyrrhiza pallidiflora* (Leguminosae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 21(8), 785–793. [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(93\)90090-E](https://doi.org/10.1016/0305-1978(93)90090-E)
- Kang, Z., Wang, P., Wang, B., Yan, Y., Zhao, Z., Li, C., Wen, L., Wu, M., Yan, G., Wang, X., Zhang, G., & Zeng, Q. (2024). Echinatin suppresses cutaneous squamous cell carcinoma by targeting GSTM3-mediated ferroptosis. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 131, 155752. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155752>
- Karabin, T., Biala, G., & Kruk-Slomka, M. (2023). The monoamine theory of depression as a target to effective pharmacotherapy. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 36(2), 108–113. <https://doi.org/10.2478/cipms-2023-0019>
- Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N., & La Harpe, R. (2005). Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 136(1–2), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.12.020>
- Kaster, M. P., Santos, A. R., & Rodrigues, A. L. (2005). Involvement of 5-HT1A receptors in the antidepressant-like effect of adenosine in the mouse forced swimming test. *Brain Research Bulletin*, 67(1-2), 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.05.025>
- Kayaalp, S. O., Gümüşel, B., Babaoğlu, M. Ö., & Melli, M. (2024). Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (14. baskı, Cilt 1, ss. 816–826). Pelikan Yayınevi.
- Ke, Z., Su, Z., Zhang, X., Cao, Z., Ding, Y., Cao, L., Ding, G., Wang, Z., Liu, H., & Xiao, W. (2017). Discovery of a potent angiotensin converting enzyme inhibitor via virtual screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(16), 3688–3692. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.016>
- Keenan, E. L., & Granstein, R. D. (2025). Proinflammatory cytokines and neuropeptides in psoriasis, depression, and anxiety. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 241(3), e70019. <https://doi.org/10.1111/apha.70019>
- Kendall, K. M., Van Assche, E., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W., Luykx, J. J., Schulte, E. C., & Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, 51(13), 2217–2230. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000441>

- Kim, Y. K., Lee, H. P., Won, S. D., Park, E. Y., Lee, H. Y., Lee, B. H., Lee, S. W., Yoon, D., Han, C., Kim, D. J., & Choi, S. H. (2007). Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(1), 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.024>
- Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T., & Iwata, N. (2018). Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: Evidence from meta-analyses. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 308. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00308>
- Klimek, V., Schenck, J. E., Han, H., Stockmeier, C. A., & Ordway, G. A. (2002). Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: A postmortem study. *Biological Psychiatry*, 52(7), 740–748. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01383-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01383-5)
- Klimek, V., Stockmeier, C., Overholser, J., Meltzer, H. Y., Kalka, S., Dilley, G., & Ordway, G. A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *The Journal of Neuroscience*, 17(21), 8451–8458. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-21-08451.1997>
- Kobayashi, K., Shikano, K., Kuroiwa, M., Horikawa, M., Ito, W., Nishi, A., Segi-Nishida, E., & Suzuki, H. (2022). Noradrenaline activation of hippocampal dopamine D₁ receptors promotes antidepressant effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(33), e2117903119.
- Koe, B. K., & Weissman, A. (1966). p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 154(3), 499–516.
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S. S., & Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1(1), 36–44.
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lancôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Kwak, A. W., Choi, J. S., Lee, M. H., Oh, H. N., Cho, S. S., Yoon, G., Liu, K., Chae, J. I., & Shim, J. H. (2019). Retrochalcone echinatin triggers apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via ROS- and ER stress-mediated signaling pathways. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(22), 4055. <https://doi.org/10.3390/molecules24224055>
- Kwak, A. W., Lee, J. Y., Lee, S. O., Seo, J. H., Park, J. W., Choi, Y. H., Cho, S. S., Yoon, G., Lee, M. H., & Shim, J. H. (2023). Echinatin induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway in colorectal cancer cells. *Phytotherapy Research : PTR*, 37(2), 563–577. <https://doi.org/10.1002/ptr.7634>

- Kwon, H. W. (2024). Inhibitory effect of echinatin on collagen-induced platelet aggregation and thrombus formation. *Journal of Applied Biological Chemistry*, 67, 281-288. <https://doi.org/10.3839/jabc.2024.039>
- Kwon, S., Lee, B., Kim, M., Lee, H., Park, H. J., & Hahm, D. H. (2010). Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(2), 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.11.015>
- Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate, C. A., Jr (2017). Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biological Psychiatry*, 81(10), 886–897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>
- Levine, J. E. (2012). An introduction to neuroendocrine systems. In G. Fink, D. W. Pfaff, & J. E. Levine (Eds.), *Handbook of neuroendocrinology* (pp. 3–19). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375097-6.10001-0>
- Li, Q., Zhang, B., Cao, H., Liu, W., Guo, F., Shen, F., Ye, B., Liu, H., Li, Y., & Liu, Z. (2020). Oxytocin Exerts Antidepressant-like effect by potentiating dopaminergic synaptic transmission in the mPFC. *Neuropharmacology*, 162, 107836. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107836>
- Li, T., Ye, W., Huang, B., Lu, X., Chen, X., Lin, Y., Wen, C., & Wang, X. (2019). Determination and pharmacokinetic study of echinatin by UPLC-MS/MS in rat plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 168, 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.02.023>
- Li, X., Liang, S., Li, Z., Li, S., Xia, M., Verkhatsky, A., & Li, B. (2019). Leptin increases expression of 5-HT_{2B} receptors in astrocytes thus enhancing action of fluoxetine on the depressive behavior induced by sleep deprivation. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 734. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00734>
- Liang, M., Li, X., Ouyang, X., Xie, H., & Chen, D. (2018). Antioxidant mechanisms of echinatin and licochalcone A. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(1), 3. <https://doi.org/10.3390/molecules24010003>
- Liu, W., Feng, Y., Yu, S., Fan, Z., Li, X., Li, J., & Yin, H. (2021). The flavonoid biosynthesis network in plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12824. <https://doi.org/10.3390/ijms222312824>
- Liu, X., Wang, S., & Wang, G. (2022). Prevalence and risk factors of postpartum depression in women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Nursing*, 31(19-20), 2665–2677. <https://doi.org/10.1111/jocn.16121>
- Loftis, J. M., & Hauser, P. (2004). The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 175–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.04.002>
- Lu, Q., Huang, H., Wang, X., Luo, L., Xia, H., Zhang, L., Xu, J., Huang, Y., Luo, X., & Luo, J. (2023). Echinatin inhibits the growth and metastasis of human osteosarcoma cells through Wnt/ β -catenin and p38 signaling pathways. *Pharmacological Research*, 191, 106760. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106760>

- Luo, L., Wang, H., Xiong, J., Chen, X., Shen, X., & Zhang, H. (2024). Echinatin attenuates acute lung injury and inflammatory responses via TAK1-MAPK/NF- κ B and Keap1-Nrf2-HO-1 signaling pathways in macrophages. *PLoS One*, 19(5), e0303556. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0303556>
- Luscher, B., Shen, Q., & Sahir, N. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(4), 383–406. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.120>
- Machado, D. G., Bettio, L. E., Cunha, M. P., Santos, A. R., Pizzolatti, M. G., Brighente, I. M., & Rodrigues, A. L. (2008). Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *European Journal of Pharmacology*, 587(1-3), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.021>
- Machado, D. G., Kaster, M. P., Binfaré, R. W., Dias, M., Santos, A. R., Pizzolatti, M. G., Brighente, I. M., & Rodrigues, A. L. (2007). Antidepressant-like effect of the extract from leaves of *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(2), 421–428. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.11.004>
- Maes, M., Yirmiya, R., Norberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., & Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease*, 24(1), 27–53. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9118-1>
- Mann, J. J., Stanley, M., McBride, P. A., & McEwen, B. S. (1986). Increased serotonin2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 43(10), 954–959. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800100048007>
- Marwaha, S., Palmer, E., Suppes, T., Cons, E., Young, A. H., & Uthegrove, R. (2023). Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet (London, England)*, 401(10371), 141–153. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02080-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02080-3)
- Marx, W., Penninx, B. W. J. H., Solmi, M., Furukawa, T. A., Firth, J., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2023). Major depressive disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, 9(1), 44. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1>
- Maurer, D. M., Raymond, T. J., & Davis, B. N. (2018). Depression: screening and diagnosis. *American Family Physician*, 98(8), 508–515.
- Mayorga, A. J., Dalvi, A., Page, M. E., Zimov-Levinson, S., Hen, R., & Lucki, I. (2001). Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) receptor mutant mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(3), 1101–1107.
- Mbiydzanyuy, N. E., & Qulu, L. A. (2024). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metabolic Brain Disease*, 39(8), 1613–1636. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01393-w>

- McGonigle P. (2014). Animal models of CNS disorders. *Biochemical Pharmacology*, 87(1), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.06.016>
- Mennini, T., Mocaer, E., & Garattini, S. (1987). Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 336(5), 478–482. <https://doi.org/10.1007/BF00169302>
- Mineur, Y. S., Cahuzac, E. L., Mose, T. N., Bentham, M. P., Plantenga, M. E., Thompson, D. C., & Picciotto, M. R. (2018). Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(10), 2118–2125.
- Minocha, T., Birla, H., Obaid, A. A., Rai, V., Sushma, P., Shivamallu, C., Moustafa, M., Al-Shehri, M., Al-Emam, A., Tikhonova, M. A., Yadav, S. K., Poeggeler, B., Singh, D., & Singh, S. K. (2022). Flavonoids as promising neuroprotectants and their therapeutic potential against Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 6038996. <https://doi.org/10.1155/2022/6038996>
- Mishra, A., Singh, S., & Shukla, S. (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518779829. <https://doi.org/10.1177/1179069518779829>
- Mittal, A., & Kakkar, R. (2020). The effect of solvent polarity on the antioxidant potential of echinatin, a retrochalcone, towards various ROS: a DFT thermodynamic study. *Free Radical Research*, 54(10), 777–786. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1849670>
- Mocaër, E., Rettori, M. C., & Kamoun, A. (1988). Pharmacological antidepressive effects and tianeptine-induced 5-HT uptake increase. *Clinical Neuropharmacology*, 11 Suppl 2, S32–S42.
- Mokrani, M. C., Duval, F., Erb, A., Gonzalez Lopera, F., & Danila, V. (2020). Are the thyroid and adrenal system alterations linked in depression? . *Psychoneuroendocrinology*, 122, 104831. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104831>
- Montano, C. B., Jackson, W. C., Vanacore, D., & Weisler, R. (2023). Considerations when selecting an antidepressant: a narrative review for primary care providers treating adults with depression. *Postgraduate Medicine*, 135(5), 449–465. <https://doi.org/10.1080/00325481.2023.2189868>
- Moreira, L. K. D. S., de Brito, A. F., da Silva, D. M., Siqueira, L., da Silva, D. P. B., Cardoso, C. S., Florentino, I. F., de Carvalho, P. M. G., Ghedini, P. C., Menegatti, R., & Costa, E. A. (2021). Potential antidepressant-like effect of piperazine derivative LQFM212 in mice: Role of monoaminergic pathway and brain-derived neurotrophic factor. *Behavioural brain research*, 401, 113066. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113066>
- Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(Suppl 1), 9–13. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19619>

- Mosiółek, A., Mosiółek, J., Jakima, S., Pięta, A., & Szulc, A. (2021). Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD). *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3377. <https://doi.org/10.3390/jcm10153377>
- Mu, W. Q., Xu, G., Zhao, J., Chen, Y. Y., Bai, Z. F., & Xiao, X. H. (2022). [Makale başlığı]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica*, 47(22), 6146–6154. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20220608.402>
- Müller, N., Schwarz, M. J., Dehning, S., Douhe, A., Ceroveck, A., Goldstein-Müller, B., Spellmann, I., Hetzel, G., Maino, K., Kleindienst, N., Möller, H. J., Arolt, V., & Riedel, M. (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 680–684. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001805>
- Müyesseroglu, R. N., & Yıldız, O. (2023). Possible effects of the endocannabinoid system on the pathophysiology of depression: Medical treatment approaches based on this system. *Turkish Medical Student Journal*, 10(2), 36–40. <https://doi.org/10.4274/tmsj.galenos.2023.2023-2-1>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). *PubChem compound summary for CID 6442675, Echinatin*. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Echinatin>
- Nelson, J. C., Mazure, C. M., Jatlow, P. I., Bowers, M. B., Jr, & Price, L. H. (2004). Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biological Psychiatry*, 55(3), 296–300. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.007>
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Nguyen, T. L. A., & Bhattacharya, D. (2022). Antimicrobial activity of quercetin: An approach to its mechanistic principle. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(8), 2494. <https://doi.org/10.3390/molecules27082494>
- Niu, J., Li, Y., Song, X., Liu, Y., Li, Y., & Li, Y. (2021). Cardioprotective effect of echinatin against ischemia/reperfusion injury: Involvement of Hippo/Yes-associated protein signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 593225. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.593225>
- Oh, H. N., Lee, M. H., Kim, E., Kwak, A. W., Seo, J. H., Yoon, G., Cho, S. S., Choi, J. S., Lee, S. M., Seo, K. S., Chae, J. I., & Shim, J. H. (2020). Dual inhibition of EGFR and MET by Echinatin retards cell growth and induces apoptosis of lung cancer cells sensitive or resistant to gefitinib. *Phytotherapy Research : PTR*, 34(2), 388–400. <https://doi.org/10.1002/ptr.6530>
- Ordway, G. A., Schenk, J., Stockmeier, C. A., May, W., & Klimek, V. (2003). Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biological Psychiatry*, 53(4), 315–323. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01728-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01728-6)

- Ordway, G. A., Stockmeier, C. A., Cason, G. W., & Klimek, V. (1997). Pharmacology and distribution of norepinephrine transporters in the human locus coeruleus and raphe nuclei. *The Journal of Neuroscience*, 17(5), 1710–1719. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-05-01710.1997>
- Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C., & Wondisford, F. E. (2016). Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1387–1428. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150027>
- Oyola, M. G., & Handa, R. J. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 20(5), 476–494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>
- Özdemir, O. (2012). Psikiyatride boyutsal yaklaşım. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4(3), 315–334. <https://doi.org/10.5455/cap.20120419>
- Özkartal, C., & Arıcıoğlu, F. (2017). Deneyisel depresyon modelleri: Geçerlilik ve güvenilirlik kriterleri üzerine bir inceleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Laboratory Animals*, 1(2), 95–104.
- Pae C. U. (2014). Pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(1), 5–8. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.864556>
- Page M. E. (2003). The promises and pitfalls of reboxetine. *CNS Drug Reviews*, 9(4), 327–342. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2003.tb00258.x>
- Palotai, M., Telegdy, G., Tanaka, M., Bagosi, Z., & Jászberényi, M. (2014). Neuropeptide AF induces anxiety-like and antidepressant-like behavior in mice. *Behavioural Brain Research*, 274, 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.007>
- Papp, M., Gruca, P., Lason, M., Niemczyk, M., & Willner, P. (2019). The role of prefrontal cortex dopamine D2 and D3 receptors in the mechanism of action of venlafaxine and deep brain stimulation in animal models of treatment-responsive and treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, 33(6), 748–756.
- Park, E. J., & Pezzuto, J. M. (2012). Flavonoids in cancer prevention. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12(8), 836–851. <https://doi.org/10.2174/187152012802650075>
- Parlak, H., Ozkan, A., Dilmac, S., Tanriover, G., Ozsoy, O., & Agar, A. (2018). Neuronal nitric oxide synthase phosphorylation induced by docosahexaenoic acid protects dopaminergic neurons in an experimental model of Parkinson's disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 56(1), 27–37. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2018.0005>
- Pérez-Valero, Á., Magadán-Corpas, P., Ye, S., Serna-Diestro, J., Sordon, S., Huszcza, E., Popłoński, J., Villar, C. J., & Lombó, F. (2024). Antitumor effect and gut microbiota modulation by quercetin, luteolin, and xanthohumol in a rat model for colorectal cancer prevention. *Nutrients*, 16(8), 1161. <https://doi.org/10.3390/nu16081161>
- Piñeyro, G., Deveault, L., de Montigny, C., & Blier, P. (1995). Effect of prolonged administration of tianeptine on 5-HT neurotransmission: an electrophysiological

- study in the rat hippocampus and dorsal raphe. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 351(2), 119–125. <https://doi.org/10.1007/BF00169325>
- Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M. (1977b). Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 229, 327–336.
- Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977a). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266, 730–732.
- Pourhamzeh, M., Moravej, F. G., Arabi, M., Shahriari, E., Mehrabi, S., Ward, R., Ahadi, R., & Joghataei, M. T. (2022). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(6), 1671–1692. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>
- Presa, M. H., da Rocha, M. J., Ledebuhr, K. N. B., Zuge, N. P., Goulart, T. B., Alves, D., Bortolatto, C. F., & Brüning, C. A. (2025). Exploring the contribution of the dopaminergic and noradrenergic systems in the antidepressant-like action of 1-(2-(4-(4-ethylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)ethanone in mice. *Behavioural Brain Research*, 480, 115390. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115390>
- Pytka, K., Podkowa, K., Rapacz, A., Podkowa, A., Żmudzka, E., Olczyk, A., Sapa, J., & Filipek, B. (2016). The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacological Reports : PR*, 68(2), 263–274. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.08.007>
- Qi, C. C., Ding, Y. Q., & Zhou, J. N. (2016). Biological factors influencing the mice forced swim test. *Journal of Neurology & Neuromedicine*, 1(4), 21–24. <https://doi.org/10.29245/2572.942X/2016/4.1033>
- Qiu, W., Cai, X., Zheng, C., Qiu, S., Ke, H., & Huang, Y. (2021). Update on the relationship between depression and neuroendocrine metabolism. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 728810. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.728810>
- Ran, H., Liu, H., & Wu, P. (2021). Echinatin mitigates H₂O₂-induced oxidative damage and apoptosis in lens epithelial cells via the Nrf2/HO-1 pathway. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ of Wroclaw Medical University*, 30(11), 1195–1203. <https://doi.org/10.17219/acem/139130>
- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Abdeen, A., Ibrahim, S. F., Mani, V., Iqbal, M. S., Bhatia, S., Abdel Daim, M. M., & Bungau, S. (2022). Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 114, 110478. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110478>
- Redrobe, J. P., Bourin, M., Colombel, M. C., & Baker, G. B. (1998). Psychopharmacological profile of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine: implication of noradrenergic and serotonergic mechanisms. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 12(4), 348–355. <https://doi.org/10.1177/026988119801200404>
- Redrobe, J. P., Dumont, Y., & Quirion, R. (2002). Neuropeptide Y (NPY) and depression: from animal studies to the human condition. *Life Sciences*, 71(25), 2921–2937. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02159-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02159-8)

- Rehan, M. (2021). Biosynthesis of diverse class flavonoids via shikimate and phenylpropanoid pathway. In L. Q. Zepka, T. C. Do Nascimento, & E. Jacob-Lopes (Eds.), *Flavonoids - From biosynthesis to human health* (pp. 1–14). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96512>
- Reynolds, C. F., & Patel, V. (2017). Screening for depression: The global mental health context. *World Psychiatry*, 16(3), 316–317. <https://doi.org/10.1002/wps.20459>
- Richardson-Jones, J. W., Craige, C. P., Guiard, B. P., Stephen, A., Metzger, K. L., Kung, H. F., Gardier, A. M., Dranovsky, A., David, D. J., Beck, S. G., Hen, R., & Leonardo, E. D. (2010). 5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron*, 65(1), 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.003>
- Rømer, T. B., Jeppesen, R., Christensen, R. H. B., & Benros, M. E. (2023). Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with psychotic disorders compared to healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(6), 2277–2290. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02059-2>
- Rosas-Sánchez, G. U., German-Ponciano, L. J., & Rodríguez-Landa, J. F. (2022). Considerations of pool dimensions in the forced swim test in predicting the potential antidepressant activity of drugs. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 757348. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.757348>
- Roy, M., David, N., Cueva, M., & Giorgetti, M. (2007). A study of the involvement of melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) in murine models of depression. *Biological Psychiatry*, 61(2), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.076>
- RxMediaPharma®, (2025). İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı
- Sălcudean, A., Bodo, C. R., Popovici, R. A., Cozma, M. M., Păcurar, M., Crăciun, R. E., Crisan, A. I., Enătescu, V. R., Marinescu, I., Cimpian, D. M., Nan, A. G., Sasu, A. B., Anculia, R. C., & Strete, E. G. (2025). Neuroinflammation—a crucial factor in the pathophysiology of depression: A comprehensive review. *Biomolecules*, 15(4), 502. <https://doi.org/10.3390/biom15040502>
- Sanmukhani, J., Anovadiya, A., & Tripathi, C. B. (2011). Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: an acute and chronic study. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 68(5), 769–775.
- Sarawagi, A., Soni, N. D., & Patel, A. B. (2021). Glutamate and GABA homeostasis and neurometabolism in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 637863. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.637863>
- Scates, A. C., & Doraiswamy, P. M. (2000). Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. *The Annals of Pharmacotherapy*, 34(11), 1302–1312. <https://doi.org/10.1345/aph.19335>
- Schmidt M. V. (2011). Animal models for depression and the mismatch hypothesis of disease. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 330–338. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.001>
- Schneider, J., Patterson, M., & Jimenez, X. F. (2019). Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(12), 807–814. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19005>

- Schwarz, L. A., & Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current Biology*, 25(21), R1051–R1056. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.039>
- Seager, M. A., Barth, V. N., Phebus, L. A., & Rasmussen, K. (2005). Chronic coadministration of olanzapine and fluoxetine activates locus coeruleus neurons in rats: implications for bipolar disorder. *Psychopharmacology*, 181(1), 126–133. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2198-2>
- Sharma, R., Bansal, P., Saini, L., Sharma, N., & Dhingra, R. (2024). Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABAA receptors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 238, 173734. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2024.173734>
- Shelton R. C. (2019). Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 250, 145–180. https://doi.org/10.1007/164_2018_164
- Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L., & Jin, B. (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chemistry*, 383, 132531. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132531>
- Shu, Y., Tian, L., Wang, X., Meng, T., Yu, S., & Li, Y. (2025). Decoding serotonin: the molecular symphony behind depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 19, 1572462. <https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1572462>
- Shulman, K. I., Herrmann, N., & Walker, S. E. (2013). Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 27(10), 789–797. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0097-3>
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7(6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044>
- Song, Y. Q., Guan, X. Q., Weng, Z. M., Liu, J. L., Chen, J., Wang, L., Cui, L. T., Fang, S. Q., Hou, J., & Ge, G. B. (2021). Discovery of hCES2A inhibitors from *Glycyrrhiza inflata* via combination of docking-based virtual screening and fluorescence-based inhibition assays. *Food & Function*, 12(1), 162–176. <https://doi.org/10.1039/d0fo02140g>
- Souza, L. C., de Gomes, M. G., Goes, A. T., Del Fabbro, L., Filho, C. B., Boeira, S. P., & Jesse, C. R. (2013). Evidence for the involvement of the serotonergic 5-HT_{1A} receptors in the antidepressant-like effect caused by hesperidin in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 40, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.09.003>
- Sprouse, J. S., & Aghajanian, G. K. (1987). Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists. *Synapse (New York, N.Y.)*, 1(1), 3–9. <https://doi.org/10.1002/syn.890010103>
- Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* (5th ed.). Cambridge University Press.
- 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. <https://doi.org/10.1007/BF00428203>

- Stone, E. A., Lin, Y., Rosengarten, H., Kramer, H. K., & Quartermain, D. (2003). Emerging evidence for a central epinephrine-innervated alpha 1-adrenergic system that regulates behavioral activation and is impaired in depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1387–1399. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300222>
- Strawbridge, R., Javed, R. R., Cave, J., Jauhar, S., & Young, A. H. (2023). The effects of reserpine on depression: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(3), 248–260. <https://doi.org/10.1177/02698811221115762>
- Sun, L., Chen, D., Zhao, C., Hu, Y., Xu, Y., Xia, S., Yang, H., Bao, X., Zhang, Z., Zhou, C., Zhang, Q., & Xu, Y. (2024). Echinatin protects from ischemic brain injury by attenuating NLRP3-related neuroinflammation. *Neurochemistry International*, 175, 105676. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105676>
- Sun, M., Han, J., Duan, J., Cui, Y., Wang, T., Zhang, W., Liu, W., Hong, J., Yao, M., Xiong, S., & Yan, X. (2007). Novel antitumor activities of Kushen flavonoids *in vitro* and *in vivo*. *Phytotherapy Research: PTR*, 21(3), 269–277. <https://doi.org/10.1002/ptr.2066>
- Sunal, R., Gümüsel, B., & Kayaalp, S. O. (1994). Effect of changes in swimming area on results of "behavioral despair test". *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 49(4), 891–896. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90239-9](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90239-9)
- Şanal Güngör, B., & Güngör, A. (2024). Majör depresif bozuklukta gen-çevre etkileşimi. *Humanistic Perspective*, 6(2), 240–265. <https://doi.org/10.47793/hp.1350943>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2023, Aralık). *Türkiye ruh sağlığı profil araştırması-2: Sonuç raporu* (No.2751). T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/50332/0/trruhsagligiprofil2sonucraporu17012024pdf.pdf>
- Takahashi, K., Nakagawasai, O., Nemoto, W., Odaira, T., Sakuma, W., & Tan-No, K. (2018). Antidepressant-like effect of aripiprazole via 5-HT_{1A}, D₁, and D₂ receptors in the prefrontal cortex of olfactory bulbectomized mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 137(3), 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.06.006>
- Takano, K., Yamasaki, H., Kawabe, K., Moriyama, M., & Nakamura, Y. (2012). Imipramine induces brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in cultured astrocytes. *Journal of Pharmacological Sciences*, 120(3), 176–186. <https://doi.org/10.1254/jphs.12039fp>
- Tao, X., Hu, Y., Mao, N., Shen, M., Fang, M., Zhang, M., Lou, J., Fang, Y., Guo, X., & Lin, Z. (2024). Echinatin alleviates inflammation and pyroptosis in hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting TLR4/ NF-κB pathway. *International Immunopharmacology*, 136, 112372. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112372>
- Tian, X. H., Liu, C. L., Jiang, H. L., Zhang, Y., Han, J. C., Liu, J., & Chen, M. (2016). Cardioprotection provided by Echinatin against ischemia/reperfusion in isolated rat hearts. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16, 119. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0294-3>

- Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., Brizard, B., El Hage, W., Surget, A., Belzung, C., & Camus, V. (2021). Neuroinflammation and depression: A review. *The European Journal of Neuroscience*, 53(1), 151–171. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
- Trunnell, E. R., Baines, J., Farghali, S., Jackson, T., Jayne, K., Smith, R., & Stibbe, T. (2024). The need for guidance in antidepressant drug development: Revisiting the role of the forced swim test and tail suspension test. *Regulatory Toxicology and Pharmacology : RTP*, 151, 105666. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105666>.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865–871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2023, Haziran). *Türkiye sağlık araştırması*, 2022. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>
- Vecera, C. M., C Courtes, A., Jones, G., Soares, J. C., & Machado-Vieira, R. (2023). Pharmacotherapies targeting GABA-glutamate neurotransmission for treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(11), 1572. <https://doi.org/10.3390/ph16111572>
- Villas Boas, G. R., Boerngen de Lacerda, R., Paes, M. M., Gubert, P., Almeida, W. L. D. C., Rescia, V. C., de Carvalho, P. M. G., de Carvalho, A. A. V., & Oesterreich, S. A. (2019). Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *European Journal of Pharmacology*, 851, 99–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024>
- Wang, H. Q., Wang, Z. Z., & Chen, N. H. (2021). The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates. *Pharmacological Research*, 167, 105542. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105542>
- Wang, J., Li, Z., Han, X., Xie, Z., Hou, Y., Liu, M., Cheng, Y., Lu, Q., Luo, J., & Wang, H. (2025). Echinatin inhibits the growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells through p38 and JNK signaling pathways. *Tissue & Cell*, 95, 102907. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2025.102907>
- Wang, X., Luo, L., Xu, J., Lu, Q., Xia, H., Huang, Y., Zhang, L., Xie, L., Jiwa, H., Liang, S., Luo, X., & Luo, J. (2023). Echinatin inhibits tumor growth and synergizes with chemotherapeutic agents against human bladder cancer cells by activating p38 and suppressing Wnt/ β -catenin pathways. *Genes & Diseases*, 11(2), 1050–1065. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.03.031>
- Waterhouse R. N. (2003). Determination of lipophilicity and its use as a predictor of blood-brain barrier penetration of molecular imaging agents. *Molecular Imaging and Biology*, 5(6), 376–389. <https://doi.org/10.1016/j.mibio.2003.09.014>
- Waters, R. P., Rivalan, M., Bangasser, D. A., Deussing, J. M., Ising, M., Wood, S. K., Holsboer, F., & Summers, C. H. (2015). Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 58, 63–78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.011>

- Weston, L. A., & Mathesius, U. (2013). Flavonoids: their structure, biosynthesis and role in the rhizosphere, including allelopathy. *Journal of Chemical Ecology*, 39(2), 283–297. <https://doi.org/10.1007/s10886-013-0248-5>
- Witkin, J. M., Smith, J. L., Golani, L. K., Brooks, E. A., & Martin, A. E. (2020). Involvement of muscarinic receptor mechanisms in antidepressant drug action. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 89, 311–356. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2020.03.003>
- World Health Organization. (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th ed.). Retrieved May 4, 2025, from <https://icd.who.int/>
- World Health Organization. (2023, March). *Depressive disorder (depression)*. Retrieved April 3, 2025, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- World Health Organization. (2024, October 10). *Mental health of adolescents*. Retrieved May 5, 2025, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>
- Wu, S., Gao, Q., Zhao, P., Gao, Y., Xi, Y., Wang, X., Liang, Y., Shi, H., & Ma, Y. (2016). Sulforaphane produces antidepressant- and anxiolytic-like effects in adult mice. *Behavioural Brain Research*, 301, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.12.030>
- Wu, Y. L., Wang, X. Y., Zhang, H., Chen, Y. L., Zhang, M. L., Chen, X. F., Niu, L., Li, W. X., & Tang, J. F. (2022). Study on alleviating effect of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* on *Psoraleae Fructus*-induced liver injury based on network pharmacology and cell experiments. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica*, 47(1), 176–187. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20211025.401>
- Xu, G., Fu, S., Zhan, X., Wang, Z., Zhang, P., Shi, W., Qin, N., Chen, Y., Wang, C., Niu, M., Guo, Y., Wang, J., Bai, Z., & Xiao, X. (2021). Echinatin effectively protects against NLRP3 inflammasome-driven diseases by targeting HSP90. *JCI Insight*, 6(2), e134601. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134601>
- Xu, H., Li, S., Liu, J., Cheng, J., Kang, L., Li, W., Zhong, Y., Wei, C., Fu, L., Qi, J., Zhang, Y., You, M., Zhou, Z., Zhang, C., Su, H., Yao, S., Zhou, Z., Shi, Y., Deng, R., Lv, Q., ... Huang, L. (2023). Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(18), e2301775120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2301775120>
- Xu, Z., You, Y., Tang, Q., Zeng, H., Zhao, T., Wang, J., & Li, F. (2022). Echinatin mitigates sevoflurane-induced hippocampal neurotoxicity and cognitive deficits through mitigation of iron overload and oxidative stress. *Pharmaceutical Biology*, 60(1), 1915–1924. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2123941>
- Yaşar, S. N., Can, O. D., Oztürk, N., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., & Maggi, F. (2013). Central nervous system activities of *Hypericum origanifolium* extract via GABAergic and opioidergic mechanisms. *Phytotherapy Research*, 27(6), 877–884. <https://doi.org/10.1002/ptr.4801>

- Yılmaz, M., & Yar, D. (2021). Gebelik ve postpartum dönemde kadın ruh sağlığı: Derleme çalışması. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(1), 93–100. <https://doi.org/10.46237/amusbfd.693233>
- Yi, L. T., Xu, H. L., Feng, J., Zhan, X., Zhou, L. P., & Cui, C. C. (2011). Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of nobiletin. *Physiology & Behavior*, 102(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.10.008>
- Yin, Y. Y., Yan, J. Z., Wei, Q. Q., Sun, S. R., Ding, Y. Q., Zhang, L. M., & Li, Y. F. (2024). Serotonergic transmission plays differentiated roles in the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine. *British Journal of Pharmacology*, 181(23), 4874–4889. <https://doi.org/10.1111/bph.17324>
- Yoon, B. I., Ha, U. S., Sohn, D. W., Lee, S. J., Kim, H. W., Han, C. H., Lee, C. B., & Cho, Y. H. (2011). Anti-inflammatory and antimicrobial effects of nanocatechin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 17(2), 189–194. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0098-9>
- You, M., Chen, N., Yang, Y., Cheng, L., He, H., Cai, Y., Liu, Y., Liu, H., & Hong, G. (2024b). The gut microbiota-brain axis in neurological disorders. *MedComm*, 5(8), e656. <https://doi.org/10.1002/mco2.656>
- You, Y., Zhou, X., Tang, Q., Zhao, T., Wang, J., Huang, H., Chen, J., Qi, Z., & Li, F. (2024a). Echinatin mitigates sevoflurane-induced neurotoxicity through regulation of ferroptosis and iron homeostasis. *Aging*, 16(5), 4670–4683. <https://doi.org/10.18632/aging.205622>
- Youdim, K. A., Qaiser, M. Z., Begley, D. J., Rice-Evans, C. A., & Abbott, N. J. (2004). Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier. *Free Radical Biology & Medicine*, 36(5), 592–604. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.023>
- Young, E. A., Midgley, A. R., Carlson, N. E., & Brown, M. B. (2000). Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Archives of General Psychiatry*, 57(12), 1157–1162. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.12.1157>
- 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. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(6), 528–538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>
- Zhan, P., Huang, S., Chen, D., Li, Y., & Chen, D. (2025). Echinatin inhibits osteoarthritis through the NF-κB signaling pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 10.1007/s00210-024-03756-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03756-7>
- Zhang, J., Xie, S. A., Wang, J., Liu, J., Liu, Y., Zhou, S., Li, X., Han, L., Pang, W., Yao, W., Fu, Y., Kong, W., Ye, M., & Zhou, J. (2023a). Echinatin maintains glutathione homeostasis in vascular smooth muscle cells to protect against matrix remodeling and arterial stiffening. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 119, 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2023.03.007>

- Zhang, W., Gong, Q., Tang, Z., Ma, X., Wang, Z., Guan, J., Wang, L., Zhao, Y., & Yan, M. (2023b). The natural product, echinatin, protects mice from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia by inhibition of alpha-hemolysin expression. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1128144. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1128144>
- Zhang, Y., Jia, X., Yang, Y., Sun, N., Shi, S., & Wang, W. (2024). Change in the global burden of depression from 1990–2019 and its prediction for 2030. *Journal of Psychiatric Research*, 178, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.07.054>
- Zhao, F., Cheng, Z., Piao, J., Cui, R., & Li, B. (2022). Dopamine Receptors: Is It Possible to Become a Therapeutic Target for Depression? . *Frontiers in pharmacology*, 13, 947785. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.947785>



EKLER

EK-1 Etik Kurul İzin Belgesi



T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 9 Dosya Kayıt No:24-37 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Ekinatin'in antidepresan-benzeri etkinlik potansiyelinin in vivo yöntemler kullanılarak araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Araş. Gör. Gizem TÜRKÖĞLU SAĞLIK
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c(Erkek-328)

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	----------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özgür Devrim CAN 'ın araştırma yürütücüsü olduğu 24-37 dosya kayıt no'lu ve "Ekinatin'in antidepresan-benzeri etkinlik potansiyelinin in vivo yöntemler kullanılarak araştırılması" başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney Hayvanları etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2024-37	KARAR TARİHİ: 20.11.2024

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İmza
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr.Öğr.Üy.Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Av.İsmail KARADANA ÜYE	STK Üyesi	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	

EK-2 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası



ÖZ GEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK

Yabancı Dil: İngilizce

Doğum Yeri/Yılı:

E-Posta:

ORCID Numarası:

Eğitim Bilgileri:

Yüksek Lisans

2023-2025, Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı

Lisans

2018-2023, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Mesleki Deneyimi:

2024-Devam ediyor, Araştırma Görevlisi, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Yayınlar:

Ulusal ve Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Türkoğlu Sağlık, G., & Can, Ö. D. (2025). Ketamin'in psikiyatrik bozukluklardaki etkinlik potansiyeli. *10. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi*, Kıbrıs (KKTC).
2. Türkoğlu Sağlık, G., Osmaniye, D., Kandemir, Ü., & Demir Özkay, Ü. (2025). Serotonergic and catecholaminergic mechanisms mediated antidepressant-like effects of some thiadiazole derivatives. *32nd Young Research Fellows Meeting*, Paris, France.
3. Yazıcı, C., Türkoğlu Sağlık, G., Turan Yücel, N., & Can, Ö. D. (2025). Central and peripheral mechanisms mediated antinociceptive effects of some piperazine derivatives. *32nd SCT - Young Research Fellows Meeting*, Paris, France.

4. Y n, Ő., T rkoğlu, G., Kenar, F., & Demir  zkay,  . (2023). Anti-inflammatory effect of syringic acid: *In vivo* and *in silico* results. *International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development - DRD 2023*, İzmir, Turkey.

Sertifika, Kurs ve Eğitimler:

1. Protein Analiz Yöntemleri Uygulamalı Eğitimi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 2024
2. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Eskişehir Osmangazi  niversitesi, 2023

