

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELLAGİK ASİT'İN FARE DEPRESYON MODELLERİNDE
BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR/PI3K/AKT
ARACILI SİNYAL YOLAKLARINA ETKİSİ**

Hatice Aslı BEDEL

DOKTORA TEZİ

2023-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ELLAGİK ASİT'İN FARE DEPRESYON MODELLERİNDE
BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR/PI3K/AKT
ARACILI SİNYAL YOLAKLARINA ETKİSİ

Hatice Aslı BEDEL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Coşkun USTA

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2020-5128 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2023-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji Programında doktora tezi olarak kabul edilmiştir. 30/01/2023

İmza

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Coşkun USTA
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Dr.Öğr. Üyesi Devrim DEMİR DORA
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Prof.Dr. Nazmi YARAş
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Prof.Dr. Mehmet Ensari G¼NELİ
Dokuz Eyl¼l Üniversitesi

¼ye : Dr. Öğr. Üyesi ř¼kriye YEşİLOT
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Melike CENGİZ

Enstit¼ M¼d¼r¼

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Hatice Aslı BEDEL

İmza

Tez Danışmanı

Prof.Dr.Coşkun USTA

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince akademik gelişimime katkı sağlayan, tez çalışmasının her aşamasında özveriyle destek veren, ders anlatım tarzına hayran olduğum kıymetli danışman hocam Prof.Dr. Coşkun USTA'ya üzerimdeki emekleri için çok teşekkür ederim. Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini aktaran anabilim dalımızın bütün öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Anabilim dalımızın tüm araştırma görevlilerine ve A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Aynı odada bilgisayarımın hemen arkasından dile kolay 10 yıldır kendisini görerek çalıştığım, varlıklarıyla şu hayatta şanslı olduğumu hissettiren arkadaşlarım arasında yer edinen Arş.Gör.Dr. Esra Akçabağ'a sonsuz teşekkürler.

Eşime, annem, babam ve kardeşime hayatımı kolaylaştırdıkları için çok teşekkür ederim.

Son olarak teşekkürlerin en büyüğü enerji kaynağım oğluma...

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı farelerde ellagik asidin (EA) antidepresan-benzeri aktivitesinde hipokampal BKNF-PI3K-AKT sinyal yolağının olası rolünü araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmada 15-30 gr ağırlığında, erkek balb/c fareler kullanıldı. Hayvanlar 5 gruba ayrıldı; taşıyıcı (0,1 ml/gün), sertralin (5mg/kg), EA (1 mg/kg), EA+BKM120 (PI3K inhibitörü), EA+MK2206 (AKT inhibitörü) ve 14 gün boyunca EA, sertralin ve taşıyıcı intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Lokomotor aktivite tayini açık alan testi ile yapıldı. Antidepresan-benzeri etkinin tespiti için kuyruk asma testi kullanıldı. Davranış testlerinden sonra fareler servikal dislokasyonla sakrifiye edilip BKNF ve pAKT1 için western blot analizleri yapıldı.

Bulgular: Sertralin ve EA kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kuyruk asma testinde antidepresan-benzeri etkinin bir göstergesi olarak immobilité süresinde azalma sağlamıştır. BKM120 ve MK2206 uygulaması EA ile oluşan bu etkiyi tersine çevirmiştir. Lokomotor aktivite açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. EA tedavisinin farelerin hipokampal BKNF ve pAKT1 düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. İnhibitör ajan uygulamaları EA'nın oluşturduğu BKNF artışını etkilemezken MK2206 uygulaması EA ile gözlenen pAKT1 artışını tersine çevirmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada EA'nın lokomotor aktiviteyi değiştirmeden farelerde antidepresan-benzeri etki oluşturduğu ve bu etkiye BKNF-PI3K-AKT sinyal yolağının aracılık edebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ellagik asit, depresyon, BKNF, PI3K, AKT

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the possible role of the hippocampal BDNF-PI3K-AKT signaling pathway in the antidepressant-like activity of ellagic acid (EA) in mice.

Method: Male balb/c mice weighing 15-30 g were used in the study. The animals were divided into 5 groups; vehicle (0.1 ml/day), sertraline (5mg/kg), EA (1 mg/kg), EA+BKM120 (PI3K inhibitor), EA+MK2206 (AKT inhibitor). EA, sertraline and vehicle were injected intraperitoneally for 14 days. Locomotor activity was determined by open field test. The tail suspension test was used to detect the antidepressant-like effect. After behavioral tests, mice were sacrificed by cervical dislocation and western blot analyzes were performed for BDNF and pAKT1.

Results: Sertraline and EA provided a reduction in immobility time as an indicator of antidepressant-like effect in the tail suspension test when compared with the control group. BKM120 and MK2206 administration reversed this effect of EA. No statistical difference was found between groups in terms of locomotor activity. It was determined that EA treatment caused an increase in hippocampal BDNF and pAKT1 levels in mice. While inhibitory agent administrations did not affect the increase of BDNF induced by EA, MK2206 administration reversed the increase in pAKT1 observed with EA.

Conclusion: In this study, it has been shown that EA has an antidepressant-like effect in mice without changing locomotor activity, and this effect may be mediated by the BDNF-PI3K-AKT signaling pathway.

Key words: Ellagic acid, depression, BDNF, PI3K, AKT

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Depresyon	2
2.1.1. Depresyon Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Depresyon Nörobiyolojisi	4
2.1.3. Depresyonda Monoamin Hipotezi	5
2.1.4. Depresyonda Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks Hipotezi	7
2.1.5. Depresyonda İnflamasyon Hipotezi	8
2.1.6. Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi	9
2.1.7. Depresyon ve komorbiditeleri	14
2.1.8. Depresyon Tedavisi	16
2.2. Bitkisel Preparatların Antidepresan Etkinliğine Dair Çalışmalar	18
2.3. Tedaviye dirençli depresyon	19
2.4. Depresyonda Yeni İlaç Araştırmaları	20
2.5. BKNF /TrkB-PI3K/AKT yolağı	21
2.6. Ellagik Asit	25
2.6.1. Ellagik Asidin Biyoyararlanımı	28
2.6.2. Ellagik Asidin Terapötik Etkileri	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. Deney Hayvanları	34
3.2. Davranış Deneyleri	35
3.2.1. Açık Alan Testi	35
3.2.2. Kuyruk Asma Testi	35
3.3. Hipokampusun Çıkarılması	36

3.3.1. Hipokampus dokularının homojenizasyonu	36
3.4. Hipokampal BKNF ve pAKT1 Ekspresyonunun Western Blot Yöntemi ile Belirlenmesi	36
3.5. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	
4.1. Açık Alan Testi Sonuçları	40
4.2. Kuyruk Asma Testi Sonuçları	40
4.3. BKNF Proteinini İçin Western Blot Sonuçları	41
4.4. AKT1 Proteinini Aktivasyonu İçin Western Blot Sonuçları	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	75

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Memelilerde PI3K sınıflandırması	23
Tablo 3.1.	Çalışmadaki gruplara ait özellikler.	35



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Türkiye’de yıllara göre depresyon görülme sıklığının cinsiyete göre dağılım yüzdesi	3
Şekil 2.2.	Depresyonun moleküler nörobiyolojisi ile ilişkili faktörler	5
Şekil 2.3.	İnsan beyinde hipokampus	10
Şekil 2.4.	BKNF-TrkB-PI3K-AKT sinyal yolağı	24
Şekil 2.5.	AKT yapısı ve fosforilasyon noktaları	25
Şekil 2.6.	Fenolik antioksidanların sınıflandırılması	26
Şekil 2.7.	Ellagik asidin çeşitli farmakolojik etkileri	30
Şekil 3.1.	Western blot aşamaları	38
Şekil 4.1.	EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının açık alan testindeki etkileri	40
Şekil 4.2.	EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının kuyruk asma testindeki etkileri	41
Şekil 4.3.	EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının fare hipokampusunda BKNF düzeylerine etkisi	42
Şekil 4.4.	EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının fare hipokampusunda AKT1 fosforilasyonuna etkisi	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
Ar-Ge	: Araştırma-geliştirme
BCL-2	: B-cell lymphoma 2 (B-hücre lenfoma 2)
BKNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BSA	: Bovine Serum Albumine (Sığır Serum Albümini)
CA	: Cornu Ammonis
CHARLS	: China Health and Retirement Longitudinal Study (Çin Sağlık ve Emeklilik Boylamsal Çalışması)
COVID-19	: Corona Virus Disease- 2019 (Corona Virüs Hastalığı-2019)
CREB	: cAMP response element-binding protein (siklikAMP yanıt elemanı bağlanma proteini)
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
EA	: Ellagik asit
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim-bağlı immünosorbent deneyi)
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
GAPDH	: Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz

GMP	: Good manufacturing practice (İyi üretim uygulamaları)
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HPA	: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (Hipotalamus-hipofiz-adrenal)
HRP	: Horseradish Peroxidase (yaban turpu peroksidaz)
ICD	: International Classification of Diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
sIL-2R	: solubl İnterlökin-2 Reseptörü
i.p.	: intraperitoneal
KAT	: Kuyruk Asma Testi
KÖHS	: Kronik Öngörülemeyen Hafif Stres
KSYS	: Kronik Sosyal Yenilgi Stresi
LPS	: Lipopolisakkarit
LTD	: Long Term Depression (Uzun süreli baskılanma)
MAO	: Monoamin Oksidaz
MAP kinaz	: Mitojenle aktive protein kinaz
MDB	: Majör Depresif Bozukluk (Major Depressive Disorder)
mRNA	: mesajcı Ribonükleik Asit
mTOR	: mammalian Target Of Rapamicin (Rapamisinin memeli hedefi)
mTORC	: mammalian Target of Rapamycin Complex (Rapamisinin memeli hedefi kompleksi)

NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi)
NLRP3	: NACHT [<u>N</u> AIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), <u>C</u> IITA (MHC class II transcription activator), <u>H</u> ET-E (incompatibility locus protein from <i>Podospora anserina</i>) and <u>T</u> P1 (telomerase-associated protein)], LRR(leucine-rich-repeat), and PYD (Pyrin Domain) domains-containing protein 3 (NACHT, LRR ve PYD domainini içeren protein)
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
p75NTR	: 75 kDa pan-nörotrofin reseptörü
pAKT	: Fosforillenmiş AKT
PK1	: Phosphoinositide-dependent kinase-1 (Fosfoinozotide bağımlı kinaz-1)
PH	: Plekstrin Homoloji
PHLPP	: Pleckstrin Homology domain Leucine-rich repeat Protein Phosphatase (Plekstrin Homoloji alanı Lysin açısından zengin tekrar Protein Fosfataz)
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase/ phosphatidylinositol 3-kinase (Fosfatidilinozitol 3-kinaz)
PI(4,5)P₂	: Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP ₂)
PI(3,4,5)P₃	: Fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat (PIP ₃)
PLCγ	: Phospholipase Cγ (Fosfolipaz C gama)
PP2A	: Protein phosphatase 2 (protein fosfataz 2)
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog (fosfataz and tensin homolog)

PVDF	: Poliviniliden florür
Ser	: Serin aminoasidi (S)
SH2	: Src Homoloji 2
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
STAR*D	: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (Depresyonu Tedavi Etmek İçin Sıralı Tedavi Alternatifleri)
TBST	: Tris buffered saline with Tween 20 (Tween 20 içeren Tris tamponlu salin)
Thr	: Treonin aminoasidi (T)
TNFα	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TrkB	: Tirozin kinaz reseptör B
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VPS34	: Veziküler Protein Sınıflama 34
ZYT	: Zorlu Yüzme Testi

1. GİRİŞ

Depresyon çevresel, genetik, sosyal, biyokimyasal değişikliklerin zemin hazırlayabildiği multifaktöriyel bir psikiyatrik hastalıktır. Herkes zaman zaman üzüntü duygusuna kapılacağı olaylarla karşılaşsa da depresyonda üzüntü duygusu sürekli ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini olumsuz anlamda etkilemektedir. Hatta kişide intihar düşünceleri de baş gösterebilir. Depresyon toplum açısından maddi ve manevi yük oluşturmaktadır. Bu yükü ortadan kaldırmak için farmakoterapi, psikoterapi, elektrokonvülf terapi (EKT), derin beyin stimölasyonu, yaşam tarzı değişiklikleri gibi yöntemlere başvurulmaktadır. Farmakoterapide kullanılan ilaçların çoğunluğu monoamin hipotezi ışığında geliştirilmiştir ve nörotransmitter düzeylerinde artış oluşturmayı hedeflemektedir. Depresyonun multifaktöriyel doğasını anlayabilmek için nöroplastisite hipotezi, inflamasyon hipotezi gibi başka hipotezler de öne sürülmüştür. Nöroplastisite hipotezine göre depresyonda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) düzeyleri azalmakta ve bu azalma antidepresan tedavisiyle tersine çevrilmektedir.

Ellagik asit (EA) bitkilerde serbest halde ya da tanenler halinde bulunan sekonder bir metabolittir. Çeşitli klinik ve prelinik çalışmalarda değişik hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ve sağlık üzerine yararlı etkileri özellikle antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği ile ilişkilendirilmiştir. EA'nın antidepresan etkinliğine dair henüz klinik bir çalışma yapılmamış olsa da çeşitli hayvan çalışmalarında antidepresan-benzeri etkisi olduğu gösterilmiş ve bu etkinin altında yatan mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır. Biz de yüksek lisans tez çalışmamızda EA'nın antidepresan-benzeri etkisine hipokampal BKNF artışının eşlik ettiğini göstermiştik. Bu doktora tezinde de EA'nın antidepresan-benzeri etkisinde BKNF-PI3K(fosfatidilinozitol 3-kinaz)-AKT sinyal yolağının etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

Majör depresif bozukluk (MDB) iki haftadan fazla süren, çaresizlik, umutsuzluk, düşük özgüven, değersizlik duygusu dâhil olmak üzere uzamış bir üzüntü durumunu ifade eder (Belmaker ve Agam, 2008). Depresyon tanısında kullanılan uluslararası majör sistemler DSM-5 (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) ve ICD-11'dir (Uluslararası Hastalık Sınıflaması). Birincisi 1952'de yayımlanan DSM-1'in son versiyonu olan DSM-5 2013 yılında yayımlanmıştır. Depresyon semptomları bireysel değerlendirmeye ortaya çıkarılması gereken subjektif semptomlardan (değersizlik duygusu, suçluluk, yorgunluk, intihar eğilimi gibi) tarafsızca gözlemlenebilen objektif semptomlara (iştah değişiklikleri, uyku düzenindeki değişiklikler, intihar girişimi gibi) kadar genişleyen bir aralıktadır (Malhi ve ark., 2020).

DSM-5'te belirtilen depresyon semptomları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

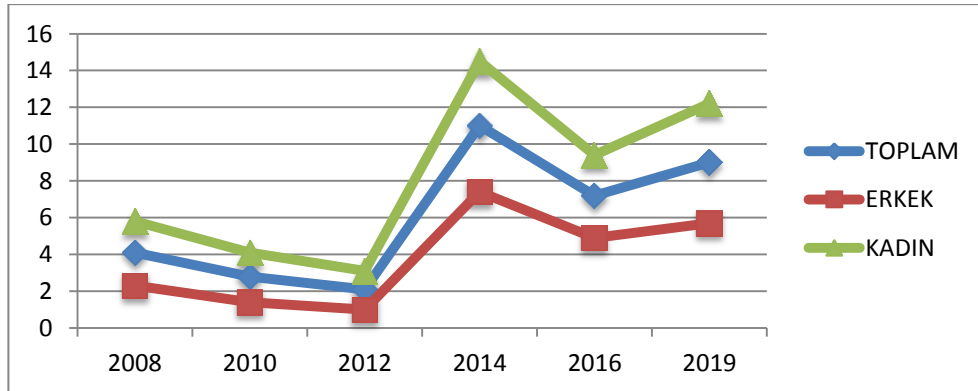
1. Duygusal (anhedoni, suçluluk ve değersizlik hissi)
2. Aktivite (yorgunluk ya da enerji kaybı, uyku azalması ya da artması, kilo/iştah kaybı ya da artışı)
3. Bilişsel (psikomotor retardasyon, düşünme ve konsantre olma yeteneğinde azalma, intihar düşüncesi) (Malhi ve ark., 2021)

MDB tanısı Hamilton Depresyon Ölçeği ve DSM-5 kriterleri ile bağlantılı olarak davranıştaki gözlemlere ve hasta tarafından bildirilen semptomlara dayanır. Depresyon tanısı için kullanılabilecek kabul edilmiş moleküler bir biyomarker günümüzde bulunmamakla birlikte birçok aday biyomarker üzerinde çalışmalar mevcuttur (Targum ve ark., 2022). Klinik uygulamada, depresif semptomların şiddetini ölçmek için kendi kendine uygulanan anketlerin kullanılması daha olasıdır (Maj ve ark., 2020). Standardize depresyon tanı testleri arasında Beck Depresyon Envanteri, Majör Depresyon Envanteri, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hasta Sağlığı Anketi-9, Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon Ölçeği, Zung Öz Değerlendirme Depresyon Ölçeği, yaşlı erişkinlerde Geriatrik Depresyon Ölçeği ile postpartum ve gebe kadınlarda Edinburgh Postnatal Depresyon Ölçeği bulunur (Shafer, 2006; Siu ve ark., 2016).

2.1.1. Depresyon Epidemiyolojisi

Prevalans, belirli bir hastalığa sahip popülasyonun oranıdır. Belirli bir zaman noktasında (nokta prevalans), belirli bir dönemde (periyot prevalansı; genellikle 12 ay) veya yaşamın herhangi bir noktasında (yaşam boyu prevalans) o duruma sahip olunması şeklinde tespit edilebilir ("What is prevalence?,").

Depresyon farklı yaş gruplarında farklı oranlarda görülse de 1 yıllık prevalansı ortalama %7'dir (Chand ve Arif, 2022). Depresyon dünya genelinde yaklaşık 280 milyon kişiyi etkilemektedir ("Depression," 2021). 10-19 yaş arası ergenlerde MDB nokta prevalansı global ölçekte %8 olarak bulunmuştur (Shorey ve ark., 2022). Türkiye'de TÜİK Türkiye Sağlık Araştırması 2019 verilerine göre 15 yaş ve üzeri bireylerin son 1 yılda geçirdiği başlıca hastalık/sağlık sorunları arasında depresyon erkek popülasyonda %5,7; kadın popülasyonda %12,2; toplam popülasyonda %9 olarak bildirilmiştir. İlk kez 2008 yılında yapılan TÜİK Türkiye Sağlık Araştırması sonuçlarına göre depresyon görülme sıklığının yıllar içindeki değişimi grafikte belirtilmiştir (Şekil 2.1) (Türkiye İstatistik Kurumu, 2020). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2,14 kat daha fazladır. Global ölçekte de kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla görülmektedir. Bu duruma kadınlarda görülen hormonal dalgalanmaların sebep olabileceği ve depresyon ile ilişkili olan postpartum depresyon, premenstrual disforik bozukluk ve postmenopozal depresyonun kadın prevalansına eklenmesinin bu fazlalığı açıklayabileceği düşünülmüştür. Ancak bu farkın altında yatan mekanizma henüz belirsiz olduğu için kadınlara özel bir tedavi geliştirilmemiştir (Albert, 2015).



Şekil 2.1. Türkiye’de yıllara göre depresyon görülme sıklığının cinsiyete göre dağılım yüzdesi

COVID-19'un etkileri nedeniyle global ölçekte MDB prevalansında %27,6'lık artış olduğu tahmin edilmiştir. 2020'de pandemiden en çok etkilenen ülkelerde MDB prevalansındaki artışın en fazla olduğu düşünülmüştür. Türkiye için bu değişimin %39,8 olduğu tahmin edilmiştir. Kadınlar erkeklere kıyasla, genç bireyler daha yaşlılara kıyasla pandemi sürecinde MDB'den daha fazla etkilenmiştir ("Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the covid-19 pandemic," 2021). COVID-19 pandemisi sırasında hastalığın orta ile şiddetli formlarına yakalananların %23'ünde depresyon ya da anksiyete geliştiği bildirilmiştir (C. Huang ve ark., 2021).

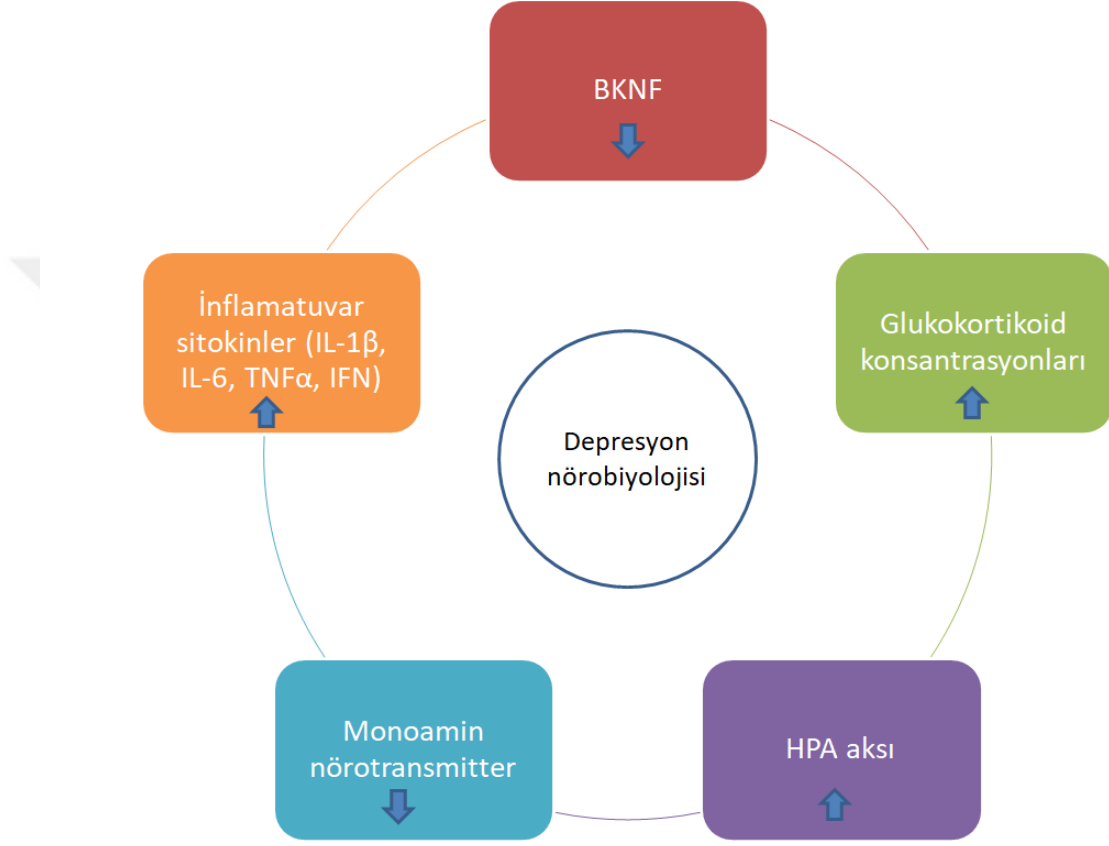
Depresyon yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Yaşam kalitesi hastalık başlangıcından önce düşmekte, hastalık sırasında daha da düşüp remisyonla düzelmektedir (Hohls ve ark., 2021). Ölüme yol açmayan ancak ideal olmayan sağlık koşullarında yaşanan yılları belirtmek için kullanılan "Engellilikle Geçirilen Yaşam Yılı" açısından önde gelen üçüncü neden depresyondur ("Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017," 2018).

2.1.2. Depresyon Nörobiyolojisi

2016 yılında, büyük bir çalışma ile insan genomunda depresyon gelişimiyle ilişkili 15 farklı bölge keşfedilmiştir (Hyde ve ark., 2016). 2019 yılında yapılan 807.553 kişinin (246.363 vaka ve 561.190 kontrol) verilerinin dâhil edildiği metaanalizde depresyon 102 varyant ile ilişkili bulunmuştur (Howard ve ark., 2019).

Çoklu ve karmaşık faktörler (biyolojik, genetik ve çevresel faktörler gibi) depresyon gelişiminde rol oynar. Bireyin hem genetik yatkınlığı hem de yaşamın erken yıllarında karşılaştığı olumsuz olaylar gelecekte depresyona duyarlılığını arttırabilir. Nitekim çocukluk çağında maruz kalınan kötü muamelenin kişinin ileriki yıllarda depresyon geliştirme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Nelson ve ark., 2017). Ancak yine de depresyona tam olarak neyin neden olduğu günümüzde bilinmemektedir ve altında yatan mekanizma birden fazla olabilir. Depresyon; psikolojik, sosyolojik, çevresel olgulardan etkilenmekle birlikte patofizyolojik değişikliklerin de depresyon gelişiminde

etkili olduğu bilinmektedir. Bu çerçevede monoamin hipotezi, nöroplastisite hipotezi gibi hipotezlerle depresyon nörobiyolojisi hakkında bilgi edinmeye çalışmaktayız (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Depresyonun moleküler nörobiyolojisi ile ilişkili faktörler

2.1.3. Depresyonda Monoamin Hipotezi

Monoamin hipotezinin gelişmesi 1950’li yıllarındaki rezerpin ve tüberküloz tedavisi ile ilgili çalışmalarda gözlemlere dayanır. Antihipertansif ilaç olarak *Rauwolfia serpentina* bitkisini (majör bileşeni rezerpin) kullanan hastalarda depresyon geliştiği gözlenmiştir (Quetsch ve ark., 1959). Monoaminlerin monoaminerjik nörondan sinaptik aralığa boşaltılması için presinaptik uçtaki veziküllerin içine girmeleri gerekmektedir. Bu veziküller daha sonra hücre zarı ile birleşerek (füzyon) içeriğindeki nörotransmitteri sinaptik boşluğa salıverir (Henry ve ark., 1998). Rezerpin; veziküler monoamin transportunu inhibe ederek veziküllere monoaminlerin girişini engeller ve böylece sinaptik boşluğa veziküllerden monoamin salınamaz ve bu durum monoamin (serotonin,

dopamin, noradrenalin) düzeylerinin düşüşüne neden olur. Rezerpinin bu etkisinin depresyon oluşumuna neden olduğu ileri sürülmüştür. Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada rezerpinin hipokampal BKNF düzeylerinde azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (Zong ve ark., 2019).

1950'li yıllarda tüberküloz tedavisinde kullanılan kimyasalların bazı hastaların ruh halini önemli ölçüde iyileştirdiği gözlenmiştir. Bu iyileşme önceleri tüberküloz hastalığının kötü etkilerinden kurtulma ile ilişkilendirilmiştir. Ancak sonrasında Loomer ve arkadaşlarının iproniazidi depresif hastalara kullanmaları ve hastaların %70'inde düzelme görülmesi üzerine, bu ilacın depresif hastaları sedatize etmekten ziyade enerji verici (neşe ve iyimserlik duygusu verici) olduğu belirtilmiştir. Böylece iproniazid antidepresan olarak ilk kullanıma giren ilaç olmuştur (Loomer ve ark., 1957). İproniazidin monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe ettiğinin keşfedilmesi sonrasında depresyonun ilk etyopatolojik hipotezi olan monoamin hipotezi ortaya çıkmıştır (Ruiz-Grosso ve ark., 2020). Monoamin hipotezi ışığında başka MAO inhibitörleri de geliştirilmiştir. Klinik kullanımdaki ilaçlar birkaç gün boyunca verildiğinde beyinde MAO enziminin %90 oranında baskılandığı saptanmıştır (Finberg ve Rabey, 2016). MAO enziminin 2 formu mevcuttur. MAO-A'nın substratları adrenalin, noradrenalin, serotonin, dopamin ve tiramin; MAO-B'nin substratları ise dopamin ve tiramindir. MAO-A'nın noradrenalin ve serotonine afinitesi daha fazladır. Bu nedenle depresyonda ön planda olan hedef moleküldür. Böylece ilerleyen yıllarda nonselektif MAO inhibitörleri yerine geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleri (moklobemid) geliştirilmiştir (Derek G. Waller, 2021). İlk klinik kullanıma giren antidepresanların (MAO inhibitörleri) bu nörotransmitterleri arttırdığının tespit edilmesiyle depresyon için monoamin hipotezi gündemini korumuştur. Günümüzde halen mevcut depresyon anlayışımızı, tanı ve tedavisini monoamin hipotezi çerçevesinde değerlendirmekteyiz. Bu nedenle MDB tedavisi için geliştirilen ilaçların çoğunluğunu monoaminleri hedefleyen ilaçlar oluşturmaktadır. Noradrenalin, serotonin ve dopamin reuptake inhibisyonu bu hipotezin önemli hedefleri arasındadır. Ancak bu ilaçlar monoamin düzeylerini saatler içerisinde değiştirebilme özelliğine sahipken klinik anlamda semptomların iyileşmesi için 2-4 hafta geçmesi gerekmektedir. Bu da bu hipotezin önemli yetersiz olduğu noktalardan biridir. Bu ilaçların kronik tedavisi sonucu

beyin gen ekspresyonunda meydana gelebilecek değişiklikler bu gecikmeyi açıklayabilir. Keza antidepresan kullananların üçte birinde tedaviye direnç görülmesi depresyon patogeneğinde aydınlatılmayı bekleyen başka unsurlar olduğuna işaret etmektedir. Etkili tedavilerin ortaya çıkabilmesi için gerekli olabilecek yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi depresyon patofizyolojisinin aydınlatılmasına bağlıdır (Maes ve ark., 2012).

Monoamin hipotezi halen ilgi çekici olsa da depresyon gibi multi-faktöriyel bir hastalığın tek ve basit bir hipoteze indirgenmesi günümüzde pek olası görünmemekte ve yeni hipotezlerin oluşmasına neden olmaktadır.

2.1.4. Depresyonda Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks Hipotezi

Depresyon çoğu zaman stresle-ilişkili hastalık olarak tanımlanmıştır. Negatif yaşam olayları strese yol açar. Vücut olumsuz yaşam olaylarını homeostazına karşı bir tehdit olarak algılar ve bu zorlu durumlara adapte olabilmek için fizyolojik yanıtlar üretir (allostaz). Strese tekrarlı maruziyetlerde allostatik sistem fazla çalışır ya da hiç çalışmazsa HPA aksında bozulmalar gibi fizyolojik sonuçlar ortaya çıkabilir (McEwen, 1998). İnsan ve hayvanlarda strese yanıt olarak HPA aksı aktive olur. Bu aktivasyon hipotalamustan kortikotropin salıverici faktör salınmasıyla başlatılır. Bu da ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına neden olur. Dolaşımdaki ACTH artışına yanıt olarak adrenal korteksten kana glukokortikoid ve mineralokortikoid salınımı gerçekleşir. Artan kortizol ise negatif feedback mekanizması ile daha fazla kortikotropin salıverici faktör üretimini engeller. Böylece HPA sisteminin kontrolü hipokampus, hipotalamus ve ön hipofizde bulunan kortikosteroid reseptörlerinin sağladığı inhibitör negatif geri bildirim sayesinde düzenlenmiş olur. Hipokampuste eksprese edilen glukokortikoid reseptörleri sayesinde hipokampus, dolaşımdaki glukokortikoid konsantrasyonlarına göre HPA aksının -negatif feedback ile-inhibisyonuna neden olur (Jankord ve Herman, 2008). Depresyon, HPA eksenindeki hiperaktivite ve negatif feedback inhibisyonundaki bozulma ile ilişkili bulunmuştur (Barden, 2004). HPA aksı vücut homeostazının korunmasında ve vücudun strese tepkisinde önemli bir rol oynar. Depresyon tedavisinde HPA aksını hedef alan ilaçlarla ilgili klinik çalışmalar bulunmaktadır ancak sonuçlar ilaç geliştirecek düzeyde değildir

(Ding ve ark., 2021). HPA aksının fonksiyonunu düzenleyen ilaçların depresyondaki etkinliğine dair daha kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

2.1.5. Depresyonda İnflamasyon Hipotezi

İnflamasyon; enfeksiyon ve fiziksel hasar gibi etkenlere karşı vücudun tepkisi olarak düşünülebilir. Vücudun, homeostazı yeniden sağlamaya çalışma çabasıdır. İnflamatuvar hasar karşısında fizyolojik bir yanıt ve patolojik sonuçlar ortaya çıkar. Enfeksiyon nedeniyle oluşan inflamasyonun fizyolojik bir karşılığı olduğu varsayılırken diğer birçok inflamatuvar yanıt patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Genel olarak kontrollü bir inflamatuvar yanıtın vücut için faydalı olduğu ancak disregüle haldeki inflamatuvar yanıtın vücut için zararlı etkilere yol açabileceği düşünülmektedir (Medzhitov, 2008). Psikolojik stresin de inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Depresyonda inflamatuvar sitokinlerde artış olduğu belirtilmiş ayrıca inflamatuvar hastalıklarda da depresyon görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte sitokin düzeylerinin arttığı otoimmün hastalıklarda depresyon görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (Isik ve ark., 2007). Depresyon hastalarında antidepresan tedaviye direnç inflamatuvar markerlardaki artış ile ilişkilendirilmiştir (Haroon ve ark., 2018).

Metaanalizlerde MDB'li hastaların kan (Haapakoski ve ark., 2015) ve serebrospinal sıvısında (Enache ve ark., 2019) interleukin-6 (IL-6) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Nöron-glia iletişimi, sinaptik iletim ve nöroenezde rol oynayarak nöroinflamatuvar etkileşimi düzenleyen kemotaktik sitokinlerin depresyondaki düzeylerinin değerlendirildiği bir metaanalizde, 73 çalışma dâhil edilmiş ve bazı kemokinlerin depresif hastalarda sağlıklı kişilerle kıyaslandığında daha farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (Leighton ve ark., 2018). 2020 yılında yapılan bir metaanalizde inflamatuvar markerlardan CRP, IL-3, IL-6, IL-12, IL-18, sIL-2R ve TNF α düzeylerinin depresif hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Osimo ve ark., 2020). Daha önce antidepresan ilaç almamış ve hastalığın ilk epizodunu yaşayan MDB hastalarının sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandığı bir metaanalizde depresif hastaların CRP, IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeyleri daha yüksek IL-8 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. İmmün faktörlerin disfonksiyonunun hastalığın başlangıcında var olduğu tespit edilmiştir (Çakici ve ark., 2020).

İnterferon (IFN); antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif özelliklere sahip güçlü bir sitokindir (Miyaoka ve ark., 1999). Tedavisinde interferon alan hastaların %33'ünde MDB geliştiği saptanmıştır (Hauser ve ark., 2002). 2020 yılında yayınlanan randomize çift kör bir klinik çalışmada başlangıçta depresyonu olmayan Hepatit C hastalarına interferon ve ribavirin başlanmıştır. Hepatit C tedavisi devam ederken depresyon tanısı alanlar olmuş ve depresyon tedavisi için verilen antidepresan ile olumlu etkiler görülmüştür (Shakeel ve ark., 2020).

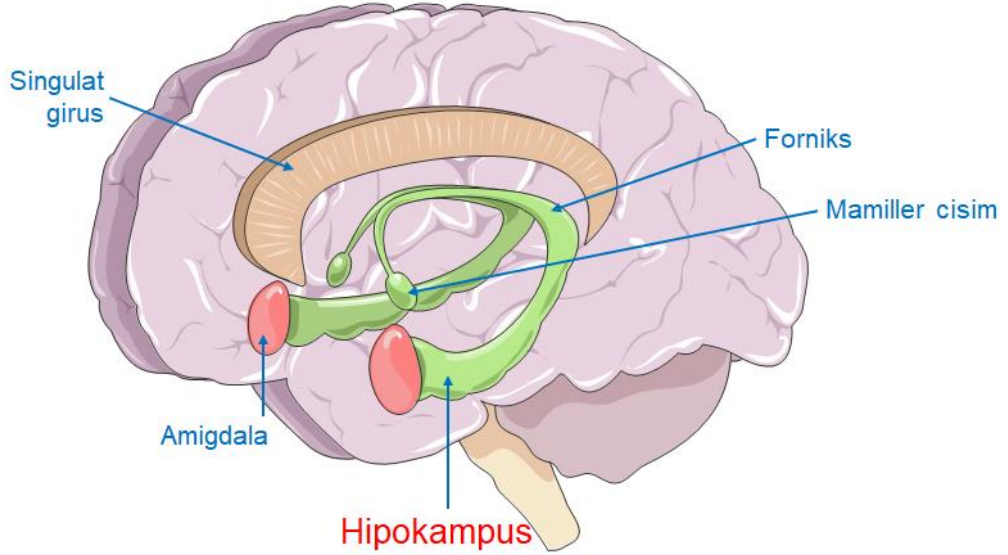
Bütün bu verilerden depresyonda vücutta ciddi inflamatuvar değişikliklerin olduğu görülmektedir. Depresyonda hangi inflamatuvar markerların azalıp arttığının saptanmasıyla tedavi stratejileri geliştirilebilmesi olasıdır. Bununla birlikte bu markerlar depresyon tanısında ve tedavinin takibinde oldukça yararlı olabilir. Ancak henüz inflamatuvar mekanizmalar üzerinden ilaç geliştirecek kadar prelinik ve klinik veriler elde edilememiştir. Depresyonda inflamasyon konusunda önümüzdeki yıllarda çok sayıda çalışmaya gereksinim söz konusudur.

2.1.6. Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi

Nöroplastisite; n rogenesis, yeni sinapsların geliştirilmesi ve long term potansiyalizasyon-depresyon gibi yeniden yapılandırma yeteneği olarak ifade edilebilir (Li ve Hidalgo, 2021). Genel olarak prekürsörlerinden fonksiyonel nöron üretimi olarak tanımlanan n rogenesisin memelilerin sadece embriyonik ve perinatal döneminde g r ld ğu kabul edilmektedir. Ancak, yetişkin beyinde de yeni nöronların oluşumunu sağlayabilecek pluripotent kök hücrelerin varlığı saptanmıştır. Lateral ventrikülün subventriküler alanı ve hipokampustaki dentat girus; yetişkin n rogenesisin tespit edildiği iki spesifik alandır (Eriksson ve ark., 1998; Lledo ve ark., 2006). Ayrıca yeni çalışmalarda striatumda da yetişkin n rogenesisi tespit edilmiştir (Ernst ve ark., 2014).

Hipokampus limbik sistemin bir parçasıdır (şekil 2.3). Hipokampal oluşum medial ventral temporal lobda bulunur. Bu oluşumun içinde hipokampus, dentat girus ve subikulum vardır. Hipokampus, ko  boynuzu görünümüne benzediği için ilk zamanlarda Cornu Ammonis (CA) olarak adlandırılmıştır. Hücre morfolojisindeki farklılıklar nedeniyle CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere 4 bölüme ayrılmıştır (Richard L. Drake, 2020). Dentat girus, CA3 ve CA1 birbirlerine kanonik trisinaptik döngü oluşturan güçlü

ileri bağlantılar ile bağlıdır (Hainmueller ve Bartos, 2020). Dentat girus yetişkin dönemdeki nörogenezin görüldüğü sayılı bölgelerden biridir. Bu açıdan hipokampus oldukça önem kazanmaktadır. İnsanda yetişkin dönemde nörogenez 80’li yaşlara kadar devam etmektedir. Nöroplastisite yaşa bağlı olarak zamanla azalmaktadır (Boldrini ve ark., 2018).



Şekil 2.3. İnsan beyinde hipokampus. Şekil Creative Commons Attribution 3.0 lisansı altında lisanslanan Servier tarafından sağlanan Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) kullanılarak oluşturulmuştur (31.10.2022’de erişilmiştir).

Nörotrofinler sinir sisteminde nöronal büyümeyi, sağ kalımı ve farklılaşmayı düzenleyen büyüme faktörleridir (Nasrolahi ve ark., 2022). Nörotrofin ailesinde sinir büyüme faktörü, BDNF, nörotrofin-3 ve nörotrofin-4 yer alır (Sathyanesan ve Newton, 2022). BDNF yetişkin beyindeki predominant nörotrofik faktördür ve üzerinde çok fazla araştırma yapılmaktadır. Santral sinir sistemi gelişimindeki rolünün yanı sıra sinaptik plastisitede de önemli rol oynamaktadır. BDNF ilk kez 1982 yılında Barde ve arkadaşları tarafından domuz beyninden izole edilmiştir (Barde ve ark., 1982). Sekretuar bir protein olan BDNF hem nöronlarda hem de periferik hücrelerde, astrositler, Schwann hücreleri, periferik sinir fibroblastları ve olasılıkla düz kas hücrelerinde eksprese edilir (Q. R. He ve ark., 2022). BDNF, diğer sekrete edilen proteinler gibi endoplazmik retikulumda perkürsörü olan pre-proBDNF şeklinde sentez

edilir. Pre-domain kesildikten sonra proBKNF golgi aparatına taşınır. Buradaki proBKNF ya salgılanır ya da intrasellüler ya da ekstrasellüler olarak matür BKNF (mBKNF) oluşumunda kullanılır. proBKNF'nin mBKNF'ye dönüşümü hücrenin değişik kompartmanlarında farklı mekanizmalar aracılığıyla olur. Bu mekanizmalar arasında; endoplazmik retikulumdaki furin enzimi, düzenlenmiş salgı veziküllerindeki prokonvertaz enzimi, ekstrasellüler sıvıda plazmin enzimi aracılı kesilmesi yer almaktadır (Pang ve ark., 2004). Ekstrasellüler alana salgılanan proBKNF'nin ise kendi reseptörüne bağlanarak endositoz ile endozomlarda BKNF'ye dönüşmesi ve sonrasında hücre yüzeyine gönderilmesi söz konusudur (Barker, 2009). proBKNF sadece mBKNF prekürsörü değildir ve kendisinin de santral etkileri vardır. proBKNF şeklinde salıverilerek 75kDa pan-nörotrofin reseptörüne (p75NTR) yüksek afiniteyle bağlanır ve apoptoza, long term depresyona, sinaptik budanmaya yol açar (Lee ve ark., 2001). 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise p75NTR'nin TrkB reseptörü ile birlikte çalışmasının hipokampal nöronlardaki BKNF varlığına yanıt olarak aktive olan PI3K-AKT yolağının optimal şekilde çalışması için gerekli olduğu gösterilmiştir (Zanin ve ark., 2019).

Beyinde hipotalamus, hipofiz, hipokampus, prefrontal korteks ve serebellumda BKNF tespit edilmiştir (Lin ve ark., 2022). mBKNF ve proBKNF santral sinir sistemi dışında periferde de özellikle karaciğerde yüksek miktarda bulunmaktadır. BKNF ayrıca endotel hücrelerinden de eksprese edilip salıverilir (Cefis ve ark., 2020). BKNF iki türlü sentez edilip salıverilmektedir. İlk olarak yapısal salıverilme adı verilen sürekli bir salınımdır. İkincisi ise nöronal uyarıya yanıt olarak salıverilmesidir (Bjorkholm ve Monteggia, 2016). BKNF her iki durumda da vezikül içine paketlenip aktivite-bağımlı olarak salıverilir (Duman ve ark., 2021). BKNF santral sinir sistemi ve periferdeki etkilerini TrkB reseptörü aracılığıyla gerçekleştirir. BKNF ve reseptörü olan TrkB hem periferde hem de santral sinir sisteminde eksprese edilmektedir (Porter ve O'Connor, 2022). TrkB reseptörleri ~145 kDa ağırlığında membrana bağlı glikoproteinlerdir. TrkB reseptörünün budanmış (truncated) formu da bulunmaktadır. Bu budanmış formunun ekstrasellüler domaini tam uzunluklu reseptör ile birebir benzerken intrasellüler domaininin büyük bir kısmı yoktur (Middlemas ve ark., 1991). Bu budanmış reseptör formuna BKNF bağlanmasıyla ortamdaki BKNF azalır ve tam uzunluklu TrkB reseptörü aracılı

etkiler ortaya çıkmadığı için totalde BKNF aracılı yanıt azalır (Eide ve ark., 1996; Saarelainen ve ark., 2000).

BKNF'nin TrkB reseptörünün ekstrasellüler bölgesine bağlanması sonucunda reseptörün intrasellüler bölgesi dimerize olur. Bu dimerizasyon 3 tirozin kalıntısından birinin otofosforilasyonuna neden olur. 3 tirozinin her birinin fosforlanması üç farklı sinyal yolağının aktive olmasını sağlar: Ras-PI3K-Akt, Ras-MAP kinaz-Erk, ve fosfolipaz C γ (PLC γ) (Gupta ve ark., 2013). Günümüzde, en iyi çalışılmış BKNF/TrkB aracılı sinyal yollarından ikisi PI3K ve MAP kinaz yoludur. Hem MAP kinaz hem de PI3K sinyal yolları, hücre sağ kalımında önemli rolü olduğu bildirilen bir transkripsiyon faktörü olan siklik AMP yanıt elemanı bağlanma proteininin (CREB) düzenlenmesine yol açar (Patapoutian ve Reichardt, 2001). Dahası, CREB'in aktivasyonu sırayla BKNF'nin transkripsiyonunun artmasına yol açacaktır (X. Tao ve ark., 1998). CREB aktivasyonu BKNF geninin yanı sıra antiapoptotik BCL-2 geninin ekspresyonunu sağlar. Böylece BKNF-TrkB sinyali nöronların sağ kalımı, gelişmesi ve fonksiyonunda rol alır. Dendritik sinaptik çıkıntılar, sinaps oluşumunu sağlar ve sinapsların transmisyon verimliliğini arttırarak sinaptik plastisitede düzenleyici rol oynar (Bathina ve Das, 2015). Her ne kadar sinaptik plastisitede görevli birçok nöromodülatör faktör olsa da diğer faktörlerden farklı olarak BKNF, sinaptik plastisitenin basit bir modülatöründen ziyade gerçek bir aracı olarak hizmet edebilir (Pape ve Pare, 2010).

BKNF'nin depresyon ve antidepresan etkideki rolüne dair ilk çalışmalar 1995'te Nibuya ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanmaktadır. Bu öncü çalışmada sertralin (10 mg/kg) dâhil sıçanlara uygulanan antidepresanlar akut (1 gün) ya da kronik (21 gün) intraperitoneal yoldan verilmiştir. Kronik sertralin uygulaması hipokampusta BKNF, NF- κ B ve TrkB mRNA düzeylerinde bir artış oluşturmuştur (Nibuya ve ark., 1995). Bundan sonraki süreçte depresyonda nörotrofik hipotezi ilk kez Duman ve arkadaşları 1997 yılında önermiştir (Duman ve ark., 1997). 2021 yılında Cell dergisinde yayınlanan bir makalede antidepresanların TrkB reseptörlerine bağlandığı ilk kez gösterilmiştir. Böylece antidepresanlar BKNF'nin TrkB'ye bağlanma olasılığını arttırarak TrkB reseptörünün aktivasyonuna aracılık etmektedirler. Ayrıca TrkB reseptör mutasyonunun (Y433F) tipik antidepresanların ve hızlı etkili ketaminin TrkB reseptörüne bağlanmasını

önleyerek antidepresan etkiyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bundan dolayı hızlı etkili ve tipik antidepresanların etki mekanizmasının kesişme noktasının TrkB'ye bağlanmaları olduğu öne sürülebilir (Casarotto ve ark., 2021).

Depresyonun semptomlarından olan zevk ve motivasyon kaybı depresyon patogenezinde mezolimbik dopamin yolağının rolüne (disregülasyonu) işaret etmektedir (Nestler ve Carlezon, 2006). Depresyonda beyin BKNF düzeyleri değişik beyin bölgelerinde farklılıklar gösterebilir. Depresyonda hipokampustaki düşük BKNF düzeylerinin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu belirsizdir. Depresif hastalardan elde edilen postmortem verilere göre BKNF düzeyleri hipokampus ve prefrontal kortekste azalmışken nükleus akumbenste artmıştır (V. Krishnan ve ark., 2007). Benzer şekilde hayvan çalışmasında lipopolisakkarit (LPS) uygulaması sonrası hipokampusun CA3 ve dentat girus bölgelerinde ve prefrontal kortekste BKNF düzeyleri azalmıştır, nükleus akumbenste ise tam tersi artmıştır. LPS uygulaması ile depresyon-benzeri davranış gösteren hayvanlara TrkB agonisti verildiğinde antidepresan-benzeri etki gözlenmiştir. Bu etki, öncesinde TrkB antagonisti (ANA-12) uygulandığında bloke olmuştur. TrkB antagonisti (ANA-12) tek başına uygulandığında ise ilginç bir şekilde antidepresan-benzeri etki göstermiştir. ANA-12'nin nükleus akumbense infüzyonu da antidepresan-benzeri etki oluşturmuştur. TrkB'nin farklı etkiye sahip ligandları ile gözlenen benzer antidepresan etki LPS uygulamasının nükleus akumbens ve diğer beyin bölgelerindeki BKNF düzeylerinde zıt etki oluşturmaya bağlanabilir (J. C. Zhang, Wu, ve ark., 2014). Depresyonlu ve kontrol gruplarından elde edilen postmortem doku örneklerinde nükleus akumbenste BKNF düzeylerinin depresif grupta daha fazla olduğu saptanmıştır. Depresif hastaların kronik antidepresan kullanımlarının bu etkiye neden olup olmadığını araştırmak için farelere 28 gün boyunca imipramin verilmiş ve nükleus akumbensteki BKNF düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla bir fark tespit edilememiştir (V. Krishnan ve ark., 2007). İntihar eden ve psikolojik otopsi sonrası depresyonu olduğu tespit edilen 61 kişinin hipokampal BKNF düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan 21 sağlıklı kişi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada intihar grubunda hipokampal BKNF düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Erbay ve ark., 2021).

2017 yılında yapılan bir metaanalizde 12 haftaya kadar antidepresan kullanımının serum/plazma BDNF düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak alt grup analizlerinde 4 hafta sonra ölçüm yapılan çalışmalarda başlangıç BDNF düzeylerinin anlamlı bir şekilde değişmediği tespit edilmiştir (C. Zhou ve ark., 2017). Sertralin 6 hafta süreyle uygulandığında BDNF düzeylerini azaltırken (Brunoni ve ark., 2008) 8 hafta süreyle uygulanan başka bir çalışmada BDNF düzeylerini arttırmıştır (Wolkowitz ve ark., 2011). Bu çalışmalardan da anlaşılabileceği üzere sertralinin etkisi süre ile ilişkili olarak değişmektedir. Aynı şekilde yakın tarihte yapılan bir metaanalizde EKT uygulamasının depresif semptomları anlamlı şekilde azaltmasına ilave olarak kan BDNF düzeylerinde artış sağladığı gösterilmiştir (Pelosof ve ark., 2022). Dolayısıyla depresyon ve BDNF arasındaki ilişki çok yönlü ve zamanla ilişkisi olan bir etki gibi görünmektedir. Bu nedenle bu konuda farklı moleküllerin BDNF üzerine etkilerini ortaya çıkarmak için çok çalışmaya gereksinim vardır.

Protein yapısındaki tam boyutlu BDNF, büyük moleküler boyutu nedeniyle ekzojen olarak verildiğinde kan-beyin bariyerini geçmekte zorlanır ve kısa yarılanma ömrüne sahip olması (Z. Zhang, Liu, ve ark., 2014; Wurzelmann ve ark., 2017) ile gözlenen farmakokinetikteki bu sorunlar (Di Rosa ve ark., 2021) etki için direkt kullanımını sınırlandırır ("A controlled trial of recombinant methionyl human bdnf in als: The bdnf study group (phase iii)," 1999). Bu nedenle BDNF'nin beyne geçebilen düşük moleküler ağırlıklı mimetikleri geliştirilerek bu ajanların antidepresan etkileri çalışılmaktadır (Chang ve ark., 2016).

2.1.7. Depresyon ve komorbiditeleri

Komorbidite, iki veya daha fazla hastalığın eş zamanlı olarak hastada bulunmasıdır. Depresyonun kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı, diyabet, demans gibi hastalıkların morbiditesini arttırdığına dair veriler söz konusudur. Ancak depresyonun mu bu hastalıkların oluşumuna zemin hazırladığı ya da bu hastalıkların mı depresyona neden olduğu belirsizdir. Depresyon ve kardiyovasküler hastalık komorbiditesinin iki yönlü bir etkileşimi olduğu düşünülmektedir. Çin'de CHARLS isimli ulusal kohort çalışmasında ikişer yıl aralıklarla 3 kez depresyon semptomları ölçülmüştür. Son ölçümden sonra kardiyovasküler hastalıklara depresif semptomların süreç içindeki farklı

eğilimlerinin (kalıcı, artan, azalan, depresif semptom olmaması) etkisi incelenmiştir. Uzun süreli depresif semptomları yaşamayan (kalıcı ve artan grup) takip süresi sonunda kardiyovasküler hastalık riskini arttıracak belirtilmiştir (Han ve ark., 2021). Çift kör randomize kontrollü klinik çalışmaların sistematik derlemesi ve metaanalizinden elde edilen sonuçlara göre beta-blokör (metoprolol, propranolol gibi) kullanımı sırasında en fazla rapor edilen psikiyatrik yan etki depresyon olmasına karşın bu durumun plasebo kolundan farkı bulunamamıştır (Riemer ve ark., 2021). Depresif kişilerin koroner kalp hastalığına yakalanma riski genel popülasyonun 1,6-1,8 katıdır (Rugulies, 2002; Nicholson ve ark., 2006).

Depresyon, diabetes mellitus riskinde ise %41'lik bir artış ile ilişkilendirilmiştir (M. Yu ve ark., 2015). Brezilya'da 60.202 yetişkinin dâhil edildiği geniş kapsamlı bir taramada depresyon ve diyabet gelişiminde ortak nedenler olması sebebiyle bu iki hastalığı sindemik hastalıklar olarak tanımlanmışlardır (Diderichsen ve Andersen, 2019). Depresyon ve diyabetin çift yönlü olarak birbirlerini etkiledikleri; depresyonun diyabet için risk faktörü olduğu, diyabetin de depresyona yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir (Renn ve ark., 2011).

Depresyon ve demans arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda yaşlılık çağı depresyonuna ek olarak orta-yaş depresyonu ve yaşam boyu süren depresyonu olanlarda demans riskinde artış tespit edilmiştir. Bireylerin daha fazla süre eğitim almasının orta yaş depresyonu ile ilişkili demans riskini azalttığı bulunmuştur (Yang ve ark., 2021). ABD'de 60 yaş üstü 8.082 katılımcının dâhil edildiği prospektif kohort çalışmada (NHANES - Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) ortalama 63 aylık takip süresince yaşlılık çağı depresyonu kardiyovasküler ve tüm-nedenli mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda yaşlılık çağı depresyon prevalansında da belirgin bir artış tespit edilmiştir (Wei ve ark., 2022). Depresyona eşlik eden bu hastalıklarla depresyon arasında ortak molekülün BKNF olduğu ileri sürülmektedir (Eyileten ve ark., 2017; H. Jin ve ark., 2018). Bütün bu çalışmalardan BKNF'nin santral ve periferik hastalıkların patogeneğinde önemli bir molekül olması nedeniyle üzerinde çok fazla sayıda araştırma yapılacağı öngörülebilir.

2.1.8. Depresyon Tedavisi

Depresyon tedavisinin temel amacı, fonksiyonel anlamda tam bir iyileşme hâlinin görülmesi ve bütün bir remisyona ulaşmaktır. Tedavi neticesinde beklenen etkiye ulaşamazsa (i) antidepresanın dozunu arttırma, (ii) farmakoterapiyi psikoterapi ile kombine etme, (iii) farklı antidepresanları birlikte kullanma gibi stratejilere başvurulabilir (Malhi ve Mann, 2018). Remisyon hastalığın hafiflemesi, azalmasıdır. Depresyon tanısı için kullanılan bir ölçekteki toplam semptom puanı, önceden belirlenmiş bir eşik değerin altına düştüğünde (örneğin, MADRS'de ≤ 10 veya HAM-D'de ≤ 7 puan), bireyin remisyonunda olduğu düşünülür. Remisyondayken tedavi devam etmektedir. Tedaviye ihtiyaç kalmayacak şekilde eski normal hâline döndüyse iyileşmeden (İng. *recovery*) bahsedilir. Ancak tedavinin profilaktik etkileri söz konusuysa iyileşme sürecinde de tedaviye devam edilebilir. Böylece klinik pratikte iyileşme, hastanın önemli bir süre boyunca sürekli klinik ve fonksiyonel remisyon yaşaması olarak tanımlanabilir. Tedavi etkinliği için değerlendirilen parametre yıllar içinde değişmiştir (yanıt, remisyon, iyileşme). İleride karşılaşılabilecek relapsları önlemek için dayanıklılık (İng. *resilience*) geliştirmek de oldukça önemlidir (Malhi ve ark., 2020). Depresyon epizodları tedavi edilmezse aylarca devam edebilir. Hatta bazen tedavi ile bile tam iyileşme bir yıl kadar zaman alabilir (Keller ve ark., 1992).

Çoğunluğunu orta dereceli depresyon tanılı hastaların oluşturduğu 101 randomize klinik çalışmanın dâhil edildiği metaanalizde farmakoterapi ile psikoterapi arasında etki açısından bir fark bulunmamıştır. Farmakoterapi ile psikoterapi birlikte uygulandığında ise hem daha etkili hem de hasta tarafından daha tolere edilebilir bulunmuştur. Şiddetli depresyonu olan hastalarda ise az sayıda çalışma olsa da aynı şekilde kombine tedavi farmakoterapiden üstün bulunmuştur (Cuijpers ve ark., 2020). En yaygın psikoterapiler arasında bilişsel davranışçı terapi, davranışçı aksiyon terapisi, psikodinamik terapi, sorun çözme terapisi, kişilerarası ilişkiler terapisi, bilinçli farkındalık (İng. *mindfulness*) temelli terapi sayılabilir (Otte ve ark., 2016).

Modern psikofarmakoloji 1950'de klorpromazinin sentezi ile başlamıştır. Daha önceleri hastalığı tedavi etmek yerine hastayı sakinleştirip yatıştırdığı için sedatif ve hipnotikler kullanılmaktaydı. Klorpromazin ise psikiyatristlerin, yalnızca altta yatan hastalığı

maskelemek yerine, hastalarının akıl hastalıklarını gerçekten tedavi ettiğine inandıkları ilk psikoaktif ajandır. Antidepresan ilaçlar ise 1950’lerde şans eseri keşfedilmiştir. İzoniazid ve iproniazidin klinik olarak tüberküloz tedavisinde etkinliği olduğu ve şaşırtıcı bir şekilde, iproniazidin hastaların ruh halini yükselten bir yan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Frank Ayd ve George Crane, depresif tüberküloz hastalarının iproniazid kullanırken depresif semptomlarının azaldığını gözlemlemiştir. Tüberkülozu olmayan depresyonlu hastalarda iproniazidin etkilerini ilk bildiren kişi Nathan S. Kline’dır (Braslow ve Marder, 2019).

Amin yapısındaki nörotransmitter farmakolojisi, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kritik öneme sahiptir. Bu nörotransmitterlerin sentezini, reseptör bağlanmasını veya katabolizmasını etkileyen ilaçlar günümüz psikofarmakolojisinin temel hedeflerini oluşturmaktadır. Günümüzde antidepresanların çeşitli etki mekanizmaları bulunmaktadır: (i) Santral sinir sistemindeki monoamin düzeylerini arttırmak, (ii) Postsinaptik monoamin reseptörünün ekspresyonunu ve sinyalizasyonunu etkilemek, (iii) Kortikotropin salıverici hormon üretimini düzenlemek, (iv) NMDA reseptör antagonizması (Derek G. Waller, 2021).

Metaanaliz ile ikili karşılaştırmalar yapılabilir. Ancak “Hangi tedavi hasta için en iyidir?” gibi sorulara yanıt verebilmek için çoklu karşılaştırmalar yapmak gerekir. Bunun için en kapsamlı etkinlik ve tolere edilebilirlik değerlendirmesi “network (ağ) metaanaliz” ile yapılmıştır. Lancet dergisinde 2018 yılında Cipriani ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir network metaanalizde depresyon tedavisi için klinik kullanımdaki 21 antidepresan ilacın hepsi de 18 yaş üstü hastalarda plasebo karşısında daha etkili bulunmuştur. Agomelatin, amitriptilin, essitalopram, mirtazapin, paroksetin, venlafaksin ve vortiksetin en etkili bulunan antidepresanlardandır. Antidepresanların çoğunun tolere edilebilirliği plasebo ile benzerken klomipramin daha az tolere edilmiş; fluoksetin ve agomelatin ise plasebodan daha fazla tolere edilebilmiştir (Cipriani ve ark., 2018). Çocuk ve adölesanlarda ise 14 antidepresan ilaçtan sadece fluoksetin etkili bulunmuştur (Cipriani ve ark., 2016). 2021 yılında yapılan network metaanalizde de fluoksetin, sertralin, essitalopram ve duloksetin çocuk ve adölesanlarda ilk seçenek olarak değerlendirilebileceği kanısına varılmıştır (Hetrick ve ark., 2021).

Depresyon tedavisinde yeni onay almış ilaçlardan esketamin (tedaviye dirençli depresyon için) ve brexanolon (doğum sonrası depresyon için) hariç piyasadaki mevcut antidepresanların etki göstermesi için genellikle birkaç hafta geçmesi gerekir (A. J. Rush ve ark., 2006).

Depresyon tedavisinde transkraniyel manyetik stimülasyon, EKT, derin beyin stimülasyonu, vagus sinir stimülasyonu gibi yöntemlere de başvurulmaktadır. Yakın tarihli bir metaanalizde (n:778) EKT uygulamasının depresif semptomları anlamlı şekilde azaltmasına ilave olarak kan BKNF düzeylerinde artış sağladığı gösterilmiştir. Alt grup analizlerinde ise bu artış serumdan ziyade plazmada tespit edilmiştir (Pelosof ve ark., 2022).

2.2. Bitkisel Preparatların Antidepresan Etkinliğine Dair Çalışmalar

Dünya Sağlık Örgütü dünya üzerindeki ülkelerin %88'inin geleneksel tıptan (akupunktur, bitkisel tedavi vb.) faydalandığını öngörmektedir. Günümüzde onaylı farmasötik ilaçların %40'ının kaynağı aspirin örneğinde olduğu gibi bitkisel ürünlerdir (WHO, 2022). İlaç şirketleri, güvenilir klinik öncesi değerlendirme araçlarının eksikliğini ve aday ilaçlarda görülen yüksek başarısızlık oranlarını öne sürerek, son yirmi yılda çok az sayıda hatta yok denecek kadar az sayıda psikiyatrik ilaç geliştirmişlerdir. Ancak bununla birlikte son yıllarda bitkisel ilaç çalışmalarındaki artış psikiyatri alanında da gözlenmektedir. Bu konuda en çok araştırılan bitki sarı kantaron (*Hypericum perforatum*)'dur. St. John's Wort olarak da bilinen bu bitkinin etken maddesi olan hiperisin, antidepresan özellikleri nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da reçetesiz satılan bitkisel bir ilaçtır. Huperizin A'nın (*Huperzia serrata* bitkisinde bulunan etken madde), hipokampal HT22 hücrelerinde oluşturulan oksidatif glutamat toksisitesini düzelttiğinin gösterilmesi yeni bitkisel çalışmalara örnek olarak verilebilir. Bu nöroprotektif etkide BKNF/TrkB bağımlı PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının modülasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (X. Y. Mao, Zhou, ve ark., 2016). Depresyon benzeri semptomların hafifletilmesi için Çin'de popüler olarak reçete edilen bir bitkisel karışımın essitalopram ile kıyaslandığı 2021 yılındaki klinik çalışmada her iki grubun da MDB'li hastaların depresyon semptomlarında 4 haftalık tedavi sonrasında iyileşme sağladığı saptanmıştır (Y. Zhang ve ark., 2021).

Nütrasötikler ve fitosötiklerin monoterapi ya da ilave tedavi olarak psikiyatrik hasatlıkların tedavisinde kullanımı; metaanaliz ve klinik çalışmaların değerlendirildiği yakın tarihli bir klinik kılavuzda araştırılmıştır. Majör depresyonda nütrasötik olarak omega-3 yağ asitleri (özellikle eikosapentaenoik asit: EPA), D vitamini, probiyotikler, çinko, folat bazlı bileşikler, S-adenosil-metionin, C vitamini, triptofan ve 5-hidroksitriptofan, kreatin, inozitol ve magnezyumun; fitosötik olarak St. John's wort, safran, kurkumin, rhodiola ve lavantanın kullanımına dair literatür taraması yapılmıştır. 1-2 gr EPA içeren omega-3 preparatları monoterapi için henüz tavsiye edilmese de antidepresan ilaçlara ilave olarak kullanımı tavsiye edilmektedir. Folik asit, inozitol, magnezyum, C vitamini, kreatin, triptofan ve 5-hidroksitriptofan MDB için önerilmemektedir. St. John's Wort hafif-orta depresyonda monoterapi olarak önerilmektedir. Ancak kabul edilebilir güvenlik verileri olmasına karşın oral kontraseptifler gibi yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlarla etkileşime dikkat edilmelidir. P-glikoprotein pompası ve sitokrom P450 3A4'ü indükleyebileceği için birlikte alındığı ilaçların serum seviyelerini düşürebilir ve fotosensitivite nedeni olabilir. Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü (SSRI) ve Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü (SNRI) ile birlikte kullanılması halinde serotonin sendromu görülme potansiyelinden dolayı birlikte kullanılmamalıdır. Safran (*Crocus sativus*) ve kurkuminin (*Curcuma longa*'nın etken maddesi) hafif-orta depresyonda monoterapi ya da ilave tedavi olarak kullanımı provizyonel olarak önerilmektedir. Lavanta (*Lavandula officinalis*) MDB'de kullanımı zayıf da olsa önerilmektedir ancak rhodiola (*Rhodiola rosea*) şu anki bilgiler ışığında önerilmemektedir (Sarris ve ark., 2022).

2.3.Tedaviye dirençli depresyon

Depresyon tedavisinde farmakoterapi önemli bir yere sahip olsa da değişik oranlarda tedaviye direnç söz konusudur. WHO'nun Dünya Mental Sağlık anketinde 16 ülkeden MDB tanısı alıp tedavi görmüş olan katılımcıların %68,2'si tedavinin yararlı olduğunu bildirmiştir (Harris ve ark., 2020). Güney Kore'de farmasötik tedavi alan 834.694 depresyon hastasının %2'sinde (N. Kim, Cho, ve ark., 2019) tedaviye direnç geliştiği, Amerika'da da bu oranın %6 (X. Liu ve ark., 2021), Tayvan'da %21 (Fife ve ark., 2017) olduğu tespit edilmiştir. Depresyonu Tedavi Etmek İçin Sıralı Tedavi Alternatifleri (STAR*D) isimli çalışma, depresyon konusundaki en geniş çaplı çalışmalar arasında yer

almaktadır. Bu çalışmanın elde ettiği bulgulara göre uygulanan dört tedavi basamağı sonrasında bile kümülatif remisyon yalnızca %67 olarak bulunmuştur (A. J. Rush ve ark., 2006). Bu nedenle tedaviye dirençli vakalarda yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Bu amaçla son zamanlarda geliştirilen NMDA antagonisti olan esketaminin nazal sprey formülasyonu subanestezi dozlarında tedaviye dirençli depresyonda oral bir antidepresan ile birlikte verilmesi halinde etkili bulunmuştur ve yakın zamanda bu endikasyonla FDA onayını almıştır (Popova ve ark., 2019).

2.4. Depresyonda Yeni İlaç Araştırmaları

2009 ve 2018 yılları arasında FDA tarafından onaylanan 355 yeni terapötik ilaç ve biyolojik ajandan 63'ünün (vilazodon, aripiprazol lauroksil, vd.) Ar-Ge maliyetleri incelenmiştir. Başarısız denemeler için yapılan harcamalar da dâhil olmak üzere ürün başına ortalama değer 985 milyon dolar bulunmuştur (Wouters ve ark., 2020). Bu nedenle, yeni ilaç geliştirmektense piyasadaki mevcut ilaçların başka etkinliklerinin araştırılması gibi bir yaklaşım benimsenmektedir. Sildenafil ve azidotimidinin ilk araştırıldığı hastalıktan farklı olarak yeni endikasyonda kullanılması bu konudaki en iyi örneklerdendir. Bir ilacın keşfinden piyasaya çıkana kadar 12-16 yıl geçmektedir. Bu durum zaman kaybına yol açmakta ve parasal anlamda oldukça masraflı bir süreç olmaktadır. Üstelik insan genomunun sekanslanması sonrası “ilaçların etki edebileceği hedeflerin” sayısı orantılı olarak artmamıştır (Wang ve ark., 2020). Mevcut ilaçların ya da faz 2 çalışmalarında etkisiz bulunan ilaçların yeniden farklı endikasyonlarda denenmesi ise hem zaman (~6 yıl) hem de para (~300 milyon dolar) açısından daha kârlı olduğu için ilaç firmalarının dikkatini çekmektedir (Nosengo, 2016). Esketamin ve atipik antipsikotiklerden ketiapin, aripiprazol ve brekspiprazolün dirençli MDB tedavisi için antidepresanlarla birlikte kullanılması da bu konuya örnek teşkil etmektedir (Mohammad Sadeghi ve ark., 2021).

FDA, esketamini "çılgır açan bir terapi" olarak belirlemiştir; bu, tipik olarak uzun süren ilaç geliştirme sürecini hızlandırabileceği ve daha hızlı piyasaya sürülebileceği anlamına gelir. Ketamin 1960'lardan beri disosiyatif anestezi olarak kullanılmaktadır. 2000'li yıllardan sonra ketaminin hızlı etkili antidepresan etkinliğine dair çalışmalar

yoğunlaşmış ve FDA tarafından esketamin tedaviye dirençli depresyon tedavisi için onaylanmıştır (J. Kim, Farchione, ve ark., 2019).

Son zamanlarda bitkisel terapilerin depresyon tedavisinde denendiği ve bu konuda ciddi gelişmeler sağlandığı bilinmektedir. Bu konuya en iyi örneğin sarı kantaron olduğu bilinmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda hafif ila orta şiddetteki majör depresyonda etkin olduğu saptanmıştır (Linde ve ark., 2008). Bununla birlikte safran gibi bitkilerin antidepresan özelliği araştırılmaktadır (Marx ve ark., 2019).

2.5. BKNF /TrkB-PI3K/AKT yolağı

Hücre içi sinyal yollarındaki proteinlerin fosforilasyonu önemli bir posttranslasyonel modifikasyondur (Hornbeck ve ark., 2015). Proteinlerin fosforilasyonundan sorumlu olan enzim protein kinazdır, lipidlerin fosforilasyonundan sorumlu olan enzim lipid kinazdır ve bu enzimlerin katalitik aktivitesi ile meydana gelen fosforilasyon sinyal transdüksiyonu açısından önemlidir (Hunter, 2000). PI3K ile ilgili çalışmaların çoğu lipid kinaz aktivitesi üzerine yoğunlaşmış olsa da protein kinaz aktivitesinin olduğu da bilinmektedir (Foukas ve Shepherd, 2004). AKT; bir serin/treonin kinazdır (protein kinaz).

Reseptör aktivasyonuna yanıt olarak lipidlerde yapısal dönüşüm gerçekleştiren iki enzim bulunmaktadır. Birincisi Gq-kenetli reseptör ya da büyüme faktörü reseptörü aktivasyonuna yanıt olarak aktive olan PLC enzimi diğeri de büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonuna yanıt olarak aktive olan PI3K enzimidir. PLC; PI(4,5)P₂'nin diaçilgliserol ve inozitol trifosfat olmak üzere iki potent sekonder mesajcıya dönüşümünü katalizler. PI3K (sınıf1) ise plazma membranındaki PI(4,5)P₂'nin PI(3,4,5)P₃'e dönüşümünde görevlidir. 1987'de Staal ilk olarak bir proto-onkogen olan AKT1 genini keşfettikten (Staal, 1987) sonra, birçok çalışmada PI3K ve AKT hücre içi sinyal iletim yolağının tüm basamakları ortaya çıkarılarak PI3K/AKT sinyal yolağı olarak isimlendirilmiştir. PI3K/AKT sinyal yolağında süreç esas olarak ligantların reseptörlere bağlanması ile başlar, reseptör aktivasyonuna yanıt olarak PI3K fosforile olur ve sonuçta AKT'nin PI3K'la indüklenen fosforilasyonu efektör proteinlerin fosforilasyonunu sağlar (Manning ve Toker, 2017). PI3K/AKT yolağı hücre sağ kalımı, proliferasyonu, hücre iskeletinin yeniden yapılandırılması ve salgılanma

olaylarında rol oynar (Ghigo ve ark., 2012). PI3K/AKT yolağının aktivasyonu kanserde, inaktivasyonu ise tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıklarda rol oynamaktadır (Hers ve ark., 2011). AKT2 delesyonlu farelerde depresyon ve anksiyete-benzeri davranışlar görülmüştür (Leibrock ve ark., 2013). Ayrıca MDB hastalarının ventral prefrontal kortekslerinde AKT aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir (Karege ve ark., 2007).

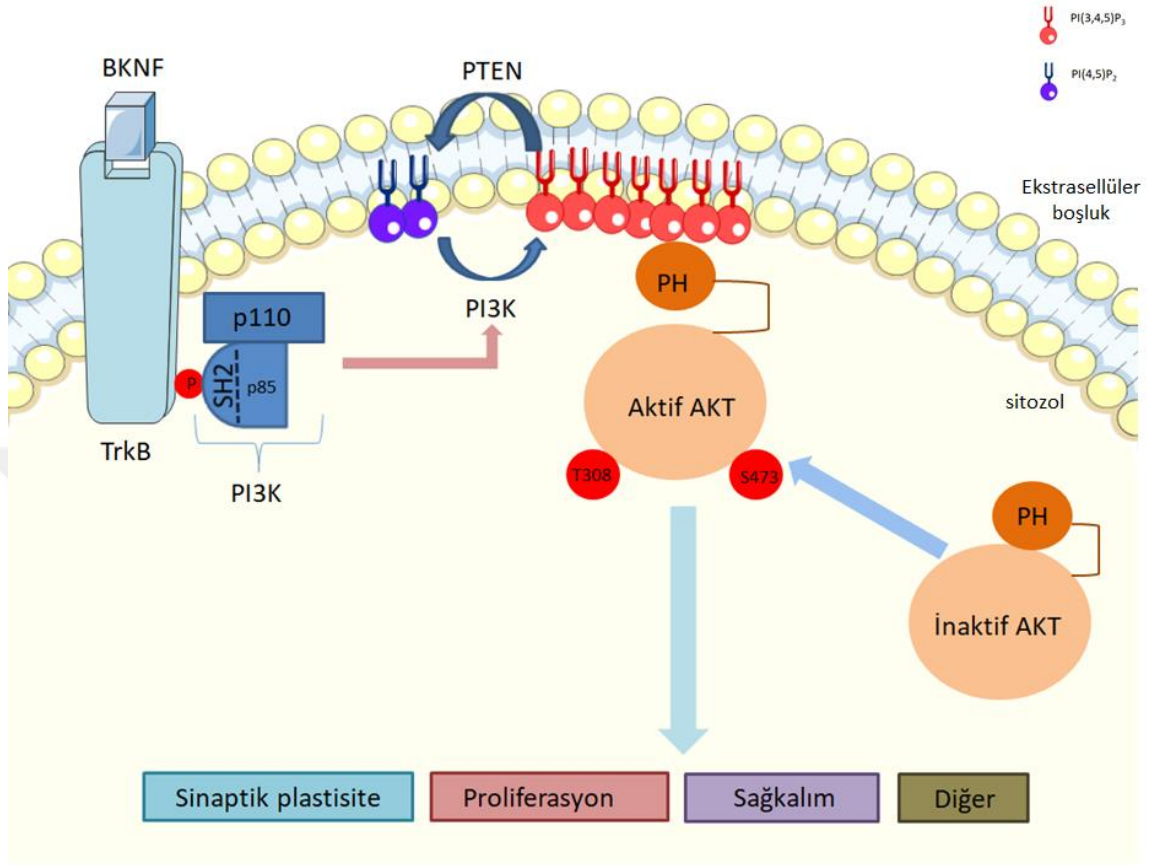
BKNF'nin sinyal yollarında görevli PI3K, fosfatidilinozitolün inozitol halkasının üçüncü konumundaki hidroksil grubunu fosforile eder. Aktive haldeki PI3K, fosfatidilinozitol-4,5-bifosfatı (PIP2) fosforile ederek onun fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfata (PIP3) dönüşümünde rol alır. PTEN (fosfataz ve tensin homolog) enzimi ise PIP3'ü tekrar PIP2'ye dönüştürerek PI3K'nin negatif düzenleyicisi gibi davranır. PI3K iki alt birimden oluşur: p85 (düzenleyici alt birim) ve p110 (katalitik alt birim). Düzenleyici alt birim, katalitik alt birimin genel yapısını stabilize eder ve lipit kinaz aktivitesinin inhibisyonundan sorumludur (J. Yu ve ark., 1998). p85–p110 heterodimeri PI3K'ın sitozolde inaktif halde beklemesine neden olur. Tirozin kinaz reseptörlerine ligant bağlanması sonucu reseptörün sitoplazmik ucundaki tirozinler fosforile olur. Bu fosforile tirozinlere Sınıf IA PI3K'lerin p85 alt ünitesinde bulunan SH2 (Src homoloji 2) domaini bağlanır ve böylece sitoplazmada yerleşik olan PI3K plazma membranına alınır. Böylece, p110 katalitik alt birimi aktif hale geçerek lipit substratlarını fosforile edebilme yeteneğine kavuşur. İnsan hücrelerinde 3 farklı PI3K eksprese edilir (Tablo 2.1).

SINIF	KATALİTİK ALT BİRİM	REGÜLATÖR ALT BİRİM	LİPİT SUBSTRAT
IA	p110 α , p110 β , p110 δ	p85 α , p85 β , p55 α , p55 γ , p50 α	PI, PI4P, PIP ₂
IB	p110 γ	p101, p84/87	PI, PI4P, PIP ₂
II	PI3K-C2 α , - C2 β , -C2 γ		PI, PI4P
III	Vps34	p150	PI

Tablo 2.1. Memelilerde PI3K sınıflandırması (Fox ve ark., 2020).

PI4P: Fosfatidilinozitol 4-fosfat, PIP₂: fosfatidilinozitol (4,5)-bifosfat, VPS34: veziküler protein sınıflama 34, PI: Fosfatidilinozitol

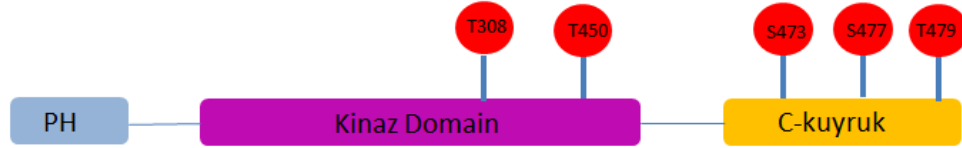
Kanserde en sıklıkla mutasyona uğrayan yolak PI3K yolağıdır. Bütün kanserlerde en sık karşılaşılan mutasyonlar arasında PIK3CA genindeki mutasyon 2. sıradadır (Lawrence ve ark., 2014). PI3K inhibitörleri kanser tedavisinde araştırılmaktadır. Pan-PI3K inhibitörleri arasında sadece copanlisib FDA onayı almıştır. Deneyimizde kullanılan başka bir pan-PI3K inhibitörü olan buparlisipin (BKM120) de kanser tedavisindeki rolü klinik çalışmalarla araştırılmış ancak PI3K izoformlarının hepsini seçici olmayan bir şekilde inhibe ettiği için açığa çıkan advers etkiler nedeniyle FDA onayı alamamıştır. PI3K-izoform spesifik inhibitörlerden olan alpelisib, idelalisib, umbralisib ve duvelisib ise toksisitelerinin daha az olmasının da etkisiyle çeşitli kanser türleri için FDA onayı almıştır (Mishra ve ark., 2021). PI3K'nın kanser dâhil çeşitli hastalıklar açısından önemi bu enzim katalizörlüğünde meydana gelen sekonder mesajcı PIP3'ün güçlü etkilerinden kaynaklanmaktadır (Madsen, 2023). PIP3; AKT gibi protein kinazlardaki plekstrin homoloji (PH) domain ile elektrostatik etkileşime girer ve bu kinazları hücre membranına çeker böylece downstream sinyal kaskadının başlamasına öncülük eder (Dickson ve Hille, 2019) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. BDNF-TrkB-PI3K-AKT sinyal yolağı. Şekil Creative Commons Attribution 3.0 lisansı altında lisanslanan Servier tarafından sağlanan Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) kullanılarak oluşturulmuştur (10.12.2022’de erişilmiştir). BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, TrkB: Tirozin kinaz B reseptörü, SH2: Src homoloji 2 domaini, PI3K: Fosfoinozitol 3-kinaz, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu, PI(3,4,5)P₃: Fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat, PI(4,5)P₂: Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat, PH: Plekstrin homoloji alanı

AKT’nin PH domaini AKT’nin otoinhibisyonunda rol oynar. PH domaini hücre membranındaki PI(3,4,5)P₃’e bağlanabilir. Reseptör aktivasyonuna yanıt olarak AKT’nin hücre membranındaki akümüasyonu geçicidir ve reseptör aktivasyonundan sonraki 2-5 dakika içinde pik yapar. Plazma membranına çekilen AKT iki farklı amino asidi üzerinden fosforillenerek aktif hale geçer. Fosfoinozitide bağımlı kinaz-1 (PDK1) Thr308’i fosforillerken mTORC2 Ser473’ü fosforiller. Böylece fosforillenen AKT aktive olur ve alt sinyal yollarındaki çeşitli proteinleri fosforilleyen bir kinaz olarak görev yapar. Günümüzde AKT’nin 200’den fazla substratı tanımlanmıştır. T308 ve S473 fosforilasyonu stimülasyondan sonraki 2-3 saate kadar devam eder (Yudushkin, 2020;

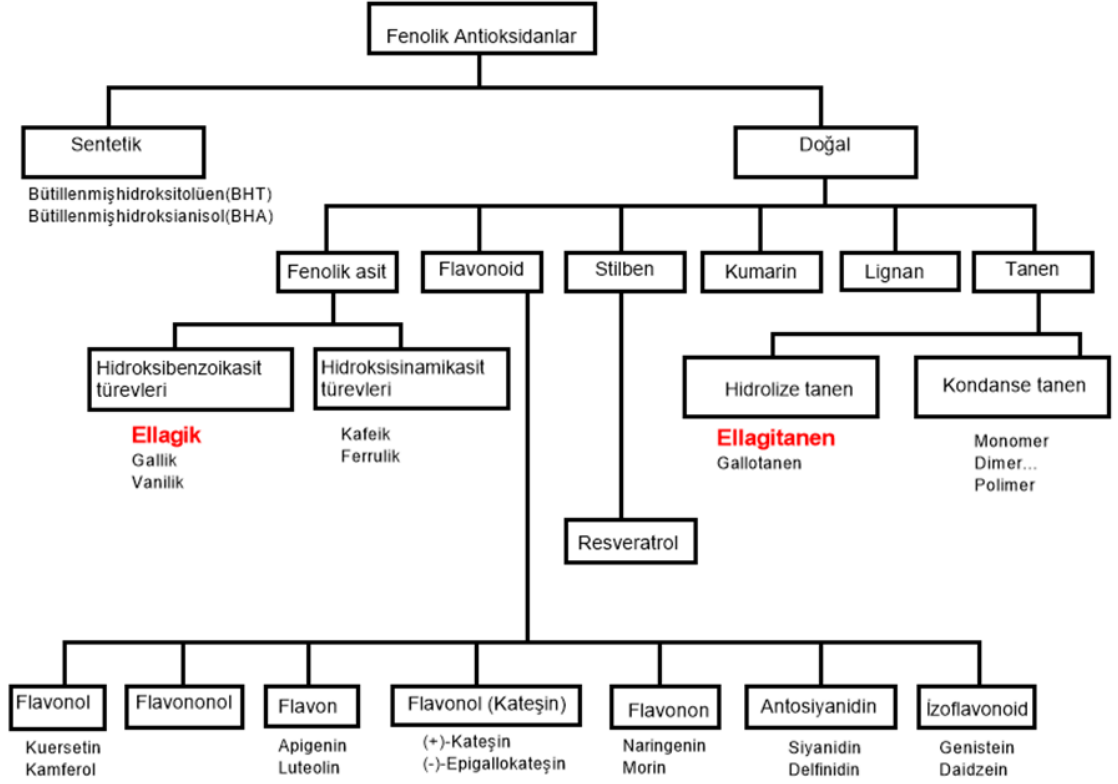
Tsai ve ark., 2022). AKT'nin her iki aminoasidinin fosforilasyonu AKT'nin kinaz aktivitesini arttırarak hedef proteinlerin sentezi için transkripsiyonel faktörlerin aktivasyonunu sağlar (Manning ve Toker, 2017). Lipit uyararı yokluğunda AKT yapısal olarak T450 üzerinden fosforile olur. Bu fosforilasyon AKT'nin stabilizasyonunu sağlar (Facchinetti ve ark., 2008). S477 ve T479 üzerinden fosforilasyonu C-kuyruk konformasyonunun optimizasyonunu sağlar ve böylece AKT'nin S473 üzerinden fosforilasyonunu kolaylaştırır (P. Liu ve ark., 2014) (Şekil 2.5). AKT'nin defosforilasyonu ise T308 üzerinden PP2A (protein fosfataz 2) enzimi tarafından, S473 üzerinden ise PHLPP (Plekstrin homoloji alanı lösin açısından zengin tekrar protein fosfataz) enzimi tarafından gerçekleştirilir (Alessi ve ark., 1996; Gao ve ark., 2005). AKT'nin 3 izoformu vardır: AKT1, AKT2 ve AKT3. Yetişkin fare beyindeki AKT'nin yarısı AKT3, üçte biri AKT1, kalan kısmı AKT2 formunda tespit edilmiştir. Hipokampustaki predominant izoform da western blot sonuçlarına göre AKT3 olarak bulunmuştur (Easton ve ark., 2005).



Şekil 2.5. AKT yapısı ve fosforilasyon noktaları (Tsai ve ark., 2022).
PH: Plekstrin homoloji alanı

2.6. Ellagik Asit

EA $C_{14}H_6O_8$ kimyasal formülüne sahip bir gallik asit dimeridir. Erime noktası $350^{\circ}C$ olması nedeniyle termostabil bir moleküldür (Sharifi-Rad ve ark., 2022). EA simetrik bir polifenoldür. (Poli)fenoller, basit fenolik asitlerden kompleks ellagitanenlere kadar çok çeşitli yapılara sahip geniş bir fitokimyasallar grubudur (Şekil 2.6). Polifenollerin görece düşük toksisiteleri ve özellikle antioksidan etkileri nedeniyle sağlığa yararlı etkilerinin olup olmadığını araştıran çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.



Şekil 2.6. Fenolik antioksidanların sınıflandırılması (Shahidi ve Ambigaipalan, 2015'ten değiştirilerek ve Türkçe'leştirilerek) (Shahidi ve Ambigaipalan, 2015)

Bitkiler, birincil (primer) metabolitleri canlılıklarını sürdürebilmek için fotosentez, protein sentezi gibi hayati süreçlerde kullanır. Bitkiler, normal metabolik süreçler sırasında veya yaralanmalar, sıcaklık, ultraviyole radyasyonu, enfeksiyon gibi belirli çevresel koşullara yanıt olarak ise ikincil (sekonder) metabolitler olarak adlandırılan birkaç organik bileşiği sentezleyebilir (Taiz ve Zeiger, 2010). Primer metabolitlerin aksine canlının temel yaşamsal fonksiyonları açısından doğrudan ilişkisi olmayan ikincil metabolitler, kimyasal olarak farklı üç ana gruba ayrılabilir: terpenler, fenolik bileşikler ve azot bileşikler. EA; fenolik bileşikler grubuna girmektedir. Fenolik bileşikler ultraviyole ışınlar, patojenler ve diğer zararlılara karşı bitki savunmasında görev alır. Fenolik bileşikler bitkilerde pentoz fosfat, şikimat ve fenilpropanoid yollarından sentezlenir (Randhir ve ark., 2004). EA, çeşitli küçük yuvarlak sulu meyvelerde (İng. *berry*, Türkçe. bakka, üzüksü meyve) (örneğin çilek, ahududu, böğürtlen, yaban mersini, goji meyveleri, Turna yemişi), narda, üzümde, cevizde, kestane ve bir tür yenilebilir mantarda (*Fistulina hepatica*) serbest halde ya da kompleks bir türevi olan

ellagitanenler halinde bulunur (Do Carmo Barbosa Mendes De Vasconcelos ve ark., 2007; Ribeiro ve ark., 2007; Truzzi ve ark., 2021). Ríos JL ve arkadaşları EA'nın farmakolojik güncellemesini derledikleri yayınlarında EA içeren 43 bitkinin varlığından bahsetmişlerdir (Ríos ve ark., 2018).

EA doğada çoğunlukla kondanse formu olan ellagitanenler şeklinde bulunan bir polifenoldür. Tanen açıl hidrolaz, tanenleri EA'ya hidrolize edebilir. EA da bağırsakta bulunan *Gordonibacter* ve *Ellagibacter* türleri tarafından ürolitinlere metabolize edilir (M. Zhang ve ark., 2022). EA'dan ürolitin oluşturduğu tespit edilen başka bir bakteri türü de *Bifidobacterium pseudocatenulatum*'dur. Bu metabolizasyon yeteneğinden ötürü bu bakteri potansiyel bir probiyotik olarak değerlendirilmiştir (Gaya ve ark., 2018).

500'den fazla ellagitanen rapor edilmiştir (Sallam ve ark., 2021). Ellagitanen içeren bitki örnekleri:

- 1) *Punica granatum* (nar): Punikalajin, kasuarktin, pedunkalajin (Seeram ve ark., 2006).
- 2) *Fragaria ananassa* (çilek): Sanguin (Truchado ve ark., 2012)
- 3) *Quercus* türleri (meşe) ve *Castanea* türleri (kestane): Veskalajin, Kastalajin (Cerde ve ark., 2005; Ricci ve ark., 2016)

Ellagitanenler insan vücudunda fizyolojik koşullar altında *in vivo* olarak EA'ya hidrolize olur ve EA daha sonra bağırsak mikrobiyotası tarafından kademeli olarak metabolize edilerek farklı ürolitin türleri üretilir (Cardona ve ark., 2013). Aseptik farelere EA oral yoldan verildiğinde ürolitin üretimi olmazken (Doyle ve Griffiths, 1980) gönüllülerden alınan fekal örneklerle EA ilave edildiğinde Ürolitin A üretimi gerçekleşmiştir (Cerdá ve ark., 2005). Bu da EA'nın metabolizasyonu ile ürolitin oluşabilmesi için mikrobiyotadaki bakterilerin gerekli olduğuna işaret etmektedir.

Birçok sekonder metabolitte olduğu gibi polifenollerin biyoyararlanımı da düşüktür (Manach ve ark., 2005). Kolona ulaştıktan sonra bağırsaktaki mikroplar tarafından metabolize edilerek biyoyararlanımı yüksek, sistemik ve lokal etkileri olan postbiyotikler haline dönüştürülür (Cortés-Martín ve ark., 2020). Ürolitinler, EA'nın bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilmesiyle oluşmuş biyoaktif postbiyotiklerdir.

Polifenoller bağırsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edilerek sağlık üzerine etkileri olan farklı metabolitler oluşturulur. Bireyler arasındaki bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik nedeniyle farklı polifenol metabolize edici fenotipler (metabotipler) tespit edilmiştir (Bolca ve ark., 2013). EA'nın farklı metabolitini oluşturabilen 3 metabotip belirlenmiştir: A (sadece Ürolitin A konjugatları üretenler), B (Ürolitin A ve izoürolitin A ve/veya ürolitin B üretenler), 0 (yukarıdaki ürolitinlerin üretimi tespit edilemeyenler, sadece ürolitin M5 ve ürolitin M6 üretenler) (Tomás-Barberán ve ark., 2014). 5-90 yaş aralığındaki 839 bireyde yaşa bağlı olarak bu metabotiplerin görülme yüzdesinin değiştiği de tespit edilmiştir (Cortés-Martín ve ark., 2018).

2.6.1. Ellagik Asidin Biyoyararlanımı

Doyle ve Griffiths tarafından EA'nın sıçanlardaki hızlı absorpsiyonu ve metabolizması gösterilmiş (Doyle ve Griffiths, 1980) olmasına rağmen Smart ve arkadaşları CD-1 farelerdeki çalışmalarında tam tersi bulgulara rastlamışlardır (Smart ve ark., 1986) Smart ve arkadaşları CD-1 farelerine oral EA uyguladıktan sonra kan, akciğer ve karaciğerlerde EA'yı ya tespit edememişler ya da çok az EA'ya rastlamışlardır. Bu durum da bu hayvanlarda EA'nın düşük absorpsiyonunu ve hızlı eliminasyona uğradığını düşündürmüştür. Zayıf absorpsiyon çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bunlar arasında EA'nın fizyolojik pH'da iyonize olması, magnezyum ve kalsiyum iyonlarıyla birleşerek düşük çözünürlüklü kompleksler oluşturması, intestinal epitelyuma yaygın bir şekilde bağlanması sayılabilir. İnsan intestinal hücre dizisi olan Caco-2 ile yapılan bir çalışmada EA'nın hücre DNA'sında ve hücre içi organellerde biriktiği gösterilmiştir. Böylece apikalden bazolaterale EA geçişi oldukça düşük bulunmuştur (Whitley ve ark., 2003). EA'nın bizim deneyimizdeki gibi farelere intraperitoneal olarak uygulandığı bir çalışmada böbrek ve karaciğerde EA dağılımı en fazla gözlenirken en az dağılım beyinde tespit edilmiştir (Teel, 1987).

Yüksek moleküler ağırlıklı tanenler, göreceli olarak büyük moleküler boyutlarından ötürü orijinal formlarında nadiren absorbe edilir (Kawabata ve ark., 2019). İnsanlarda yapılan bir çalışmada nar suyu tüketiminden sonra fizyolojik pH ve/veya bağırsak

mikrobiyotasının etkisiyle ellagitanenin hidrolizi sonucu EA açığa çıktığı gösterilmiştir (Seeram ve ark., 2004).

Diyetle alınan serbest EA'nın sadece küçük bir fraksiyonu midede emilir, ellagitanenler ise asit hidrolize ve bozunmaya dirençlidir ve bağırsakta serbest EA'ya metabolize olur. Serbest EA ince bağırsaktaki nötr ya da hafif bazik pH nedeniyle serbest haldeyken bozunmadan emilebilir (Lipinska ve ark., 2014). EA'nın bağırsaklarda taşıyıcı sistemler aracılı değil de pasif difüzyonla emildiği düşünülmektedir (González-Barrio ve ark., 2010). Ancak, bir Caco-2 hücreli monolayer modeli değerlendirildiğinde EA'nın emiliminin, organik anyon taşıyan polipeptit ve sodyum/glukoz kotransporter 1 inhibitörlerinin varlığında azaldığı gösterilmiştir. Bu da EA alımının sadece pasif difüzyon yoluyla değil, aynı zamanda protein aracılı taşınma yoluyla da gerçekleştiğini düşündürmektedir (X. Mao, Wu, ve ark., 2016).

Absorbe edilen EA metil esterlere, dimetil esterlere veya glukuronitlere dönüştürülür ve bu metabolitler ellagitanen alımından 1-5 saat sonra insan plazmasında ve idrarda tespit edilebilir (Mertens-Talcott ve ark., 2006; Seeram ve ark., 2006).

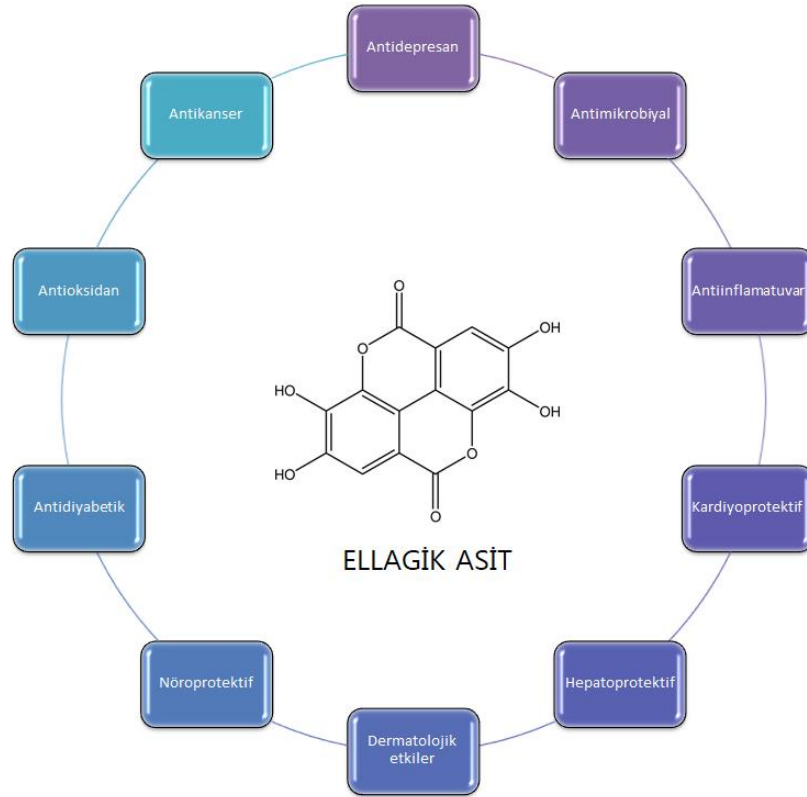
Absorbe edilemeyen ellagitanenler ve serbest EA'nın, kolona ulaşarak bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolizasyonu ile oluşan ürolitinler serbest EA ile karşılaştırıldığında daha yüksek lipofiliteye sahip oldukları için, daha yüksek bir absorpsiyon oranına sahiptir (Espin ve ark., 2007; González-Sarrias ve ark., 2017).

Gönüllü tek bir insanda yapılan biyoyararlanım ve farmakokinetik çalışmalarında 180 ml nar suyu konsantresi (25 mg serbest EA ve 318 mg ellagitanen içerir) tüketiminden 1 saat sonra maksimum plazma EA konsantrasyonuna ulaşılmış (31,9 ng/ml) ancak EA 4 saat içinde hızla elimine olmuştur (Seeram ve ark., 2004). Aynı yıl nar suyu ile yapılan başka bir çalışmada ise tek bir gönüllüyle yapılan öncü çalışmada 4 saat içinde plazmada EA tespit edilememiştir. Bunun üzerine 6 gönüllüye 5 gün boyunca günde 1 litre nar suyu verilmiş ve yine 6 gün boyunca plazmada EA tespit edilememiştir (Cerde ve ark., 2004). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllülere bir doz 500 mg serbest EA ya da bir porsiyon nar suyu (237 mL, ~ 120 mg EA) rastgele verilmiştir. Plazma EA konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Bu da nar suyu içerisindeki EA'nın serbest

EA'dan daha iyi emildiğini ve biyoyararlanımının daha iyi olduğunu düşündürmüştür (Long ve ark., 2019). Bütün bu çalışmalardan EA'nın biyoyararlanımının oldukça düşük olduğu ancak bağırsakta oluşan metabolitleri aracılı etkiler ortaya koyabileceği düşünülmüştür.

2.6.2. Ellagik Asidin Terapötik Etkileri

EA son yıllarda antioksidan (Kilic ve ark., 2014), anti-inflamatuvar (Bhattacharjee ve ark., 2021), antikanserojen (Mohammadinejad ve ark., 2021) özellikleri ile ilgi uyandıran bir moleküldür. Tüm bu etkileri çeşitli hastalıkların tedavisindeki terapötik potansiyeli nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Ellagik asidin çeşitli farmakolojik etkileri

Antimikrobiyal etkiler: EA bakımından zengin olan nar ekstraktı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkinlik göstermiş ve moksifloksasinin bakterisidal etkisini sinerjistik bir şekilde arttırmıştır (Dahash ve ark., 2021). EA *Bacillus luteus* and *Listeria monocytogenes*'e karşı antibakteriyel etkinlik göstermiştir. Ayrıca

serbest EA'ya kıyasla EA-siklodekstrin kompleksi *Bacillus luteus* için daha fazla inhibisyon alanı oluşturmuştur. Bu etki artışının nontoksik ve biyoyumlu bir taşıyıcı olan siklodekstrinin EA'nın suda çözünürlüğünü arttırması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (Savic ve ark., 2019).

Antidiyabetik etkiler: Ortalama 6 yıldır diyabet tanısı olan ve metformin kullanmakta olan 42 hasta randomize bir şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Enerji ve makro besin alımı, fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi açısından fark bulunmayan bu 2 gruptan birine 2 ay boyunca günde bir defa 180 mg EA verilmiştir. Plasebo grubuna kıyasla EA kan şekeri, HbA1C, kan lipidleri ve insülin direncinde azalma sağlamıştır. Ayrıca oksidatif stres markerlarında ve inflamatuvar faktörlerde de azalma gözlenmiştir (Ghadimi ve ark., 2021).

Antikanser etkileri: Prostat kanser hastalarına EA verildiğinde geleneksel ilaçlara daha iyi yanıt gözlenirken sistemik toksisitede azalma tespit edilmiştir (Falsaperla ve ark., 2005).

Nöroprotektif etkileri: Mikroglia da oldukça fazla lokalize olan NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu nöroinflamasyona neden olarak Parkinson hastalığının patogeneğinde rol oynamaktadır. EA'nın mikrogial NLRP3 inflamazom aktivasyonunu baskılayarak dopamin nöronlarını LPS ile indüklenen nörotoksositeye karşı koruduğu gösterilmiştir (X. M. He ve ark., 2020). Alzheimer hastalığında görülen moleküler mekanizmaların başlıcaları ekstrasellüler amiloid-beta birikimi ve intrasellüler nörofibriler yumak (tau proteininin hiperfosforilasyonu ile oluşan) oluşumudur. EA'nın amiloid-beta plaklarını ve tau hiperfosforilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhong ve ark., 2018).

Hepatoprotektif etkiler: Sıçanlarda valproik asit ile indüklenen hepatotoksositeye karşı EA etkili bulunmuştur (Abdelkader ve ark., 2020).

Gastrointestinal etkiler: İrritabil bağırsak sendromu olan hastalara 2 ay boyunca günde bir defa 180 mg EA verildiğinde EA almayan kontrol grubuna göre gastrointestinal semptomlarda düzelme ve uyku kalitesinde artış tespit edilmiştir (Mirzaie ve ark., 2021).

Kardiyoprotektif etkiler: 10 gün boyunca As₂O₃ (arsenik trioksit) verilen sıçanlarda elektrokardiyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemlerle kardiyotoksisite olduğu tespit edilmiştir. Kardiyotoksik ajandan 1 saat önce 30 mg/kg EA oral yoldan verildiğinde EA'nın kardiyoprotektif etkiler gösterdiği saptanmıştır. Bu etkinin EA'nın antioksidan etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Hemmati ve ark., 2018).

Dermatolojik etkiler: Melazma tedavisinde etkinliği önceden kanıtlanmış olan arbutin ile sentetik ve doğal EA'nın karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada her üç grupta da pigmentasyonun azaldığı tespit edilmiştir. EA'nın non-toksik olması ve UV-koruyucu özelliği nedeniyle melazma tedavisinde alternatif oluşturabileceği düşünülmüştür (Ertam ve ark., 2008).

Antidepresan etki: EA'nın antidepresan etkinliğine dair ilk çalışmalar 2012 yılında 2 çalışma grubundan gelmiştir. Dhingra D ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tek doz EA uygulaması (17,5 ve ya 35 mg/kg, oral) 150 dakika boyunca immobilize halde tutulan farelerde (stres grubu) ve stres uygulanmayan farelerde kuyruk asma testi (KAT) ve zorlu yüzme testinde (ZYT) immobilité sürelerini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltarak antidepresan-benzeri etki göstermiştir. Bu etkinin altında yatan mekanizmayı inceleyen araştırmacılar α_1 -adrenoseptör antagonisti (prazosin) veya serotonin sentez inhibitörü (p-klorofenilalanin) varlığında EA'nın etkisinin strese maruz kalmayan farelerde tersine çevrildiğini tespit etmişlerdir. Bu da EA'nın serotonerjik ve adrenerjik reseptörler ile etkileşerek serotonin ve noradrenalin seviyelerinde artışa neden olabileceğini düşündürmüştür (Dhingra ve Chhillar, 2012). 2012 yılında yayınlanan diğer çalışmada Girish ve arkadaşları 2-3 aylık dişi fareler kullanmıştır. Gavajla 25, 50, 100 mg/kg dozlarda EA akut ya da kronik olarak (14 gün) verilmiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan fluoksetin gibi EA da ZYT ve KAT'de immobilité süresini akut uygulamada kısaltmıştır. Klinik antidepresan etkiyi daha fazla yansıtan kronik uygulama ile de EA antidepresan-benzeri etki göstermiştir. EA lokomotor aktivitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturamamıştır. Bu da EA ile oluşan immobilité süresindeki kısalmanın antidepresan-benzeri etkisinden kaynaklandığını (yanlış pozitif sonuç vermediğini) göstermektedir. Çeşitli inhibitör ajanlar varlığında EA'nın ZYT'deki akut etkisi incelendiğinde EA'nın antidepresan-

benzeri etkisinin serotonerjik ve noradrenerjik sistem aracılığıyla olduğu, opioidlerjik sistemin katkısının olmadığı düşünülmektedir (Girish ve ark., 2012).

Huang X ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada kronik öngörülemez hafif stres (KÖHS) ile oluşan depresyon-benzeri fenotipleri ve hipokampal hasarı EA'nın tersine çevirdiğini dahası EA'nın BDNF ve serotonin düzeylerini arttırdığını göstermişlerdir (X. Huang ve ark., 2020). Lorigooini ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada 6,25 ve 12,5 mg/kg dozlardaki EA intraperitoneal yoldan akut uygulandığında ZYT'de immobilité süresini kontrol grubuna kıyasla değıştirmezen 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda verilen EA immobilité süresini azaltmıştır. Açık alan testinde 100 mg/kg doz hariç anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar EA'nın antidepresan etkisinin altında yatan mekanizmayı araştırırken en azından kısmen NMDA-NO yolağının varlığına vurgu yapmışlardır (Lorigooini ve ark., 2019).

Overioktomize sıçanlara 14 gün boyunca EA farklı dozlarda verilmiştir (0,001; 0,01; 0,1; 1; 10 mg/kg). İlginç bir şekilde en düşük 2 doz ZYT'de antidepresan-benzeri etki gösterirken 1 mg/kg dozun da dâhil olduğu daha yüksek dozlarda bu etki görülmemiştir. Farklı dozların oluşturduğu bu farklı etkilerde erkek yerine dişi, fare yerine sıçan, oral uygulama yerine intraperitoneal uygulamanın etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür (Cervantes-Anaya ve ark., 2022).

Biz de daha önce yapmış olduğumuz çalışmada EA'nın antidepresan-benzeri etkisini ZYT ve KAT'de göstermiştir. Ve bu etkiye hipokampal BDNF artışının aracılık ettiğini western blot deneyleri ile tespit etmiştir (Hatice Asli Bedel ve ark., 2018). Bu tez çalışmasında da EA'nın antidepresan-benzeri etkisinin altında yatan mekanizmalarına dair araştırmalarımızı biraz daha derinleştirerek BDNF-PI3K-AKT yolağının bu etkideki rolünü tespit etmeyi amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilen ve aynı ünite de barındırılan erkek 2-3 aylık albino fareler (15-30 gr) kullanıldı. Hayvanlar deney süresince 22-25°C oda sıcaklığında ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlıkta olacak şekilde kafeslerinde barındırıldı. Standart bir şekilde su ve yiyecek ile beslendi. Çalışma protokolü Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Deney hayvanları 5 gruba ayrıldı (Tablo 3.1). Test edilecek ajan olan EA'nın dozu yüksek lisans tezinden elde edilen sonuçlara göre (KAT'de antidepresan-benzeri etki gösterip hipokampal BKNF düzeyinde artış sağlayan en düşük doz) belirlendi (Hatice Aslı BEDEL, 2016). Her bir gruptaki farelere 14 gün boyunca günde 1 defa intraperitoneal yoldan ilk gruba 0,1 ml taşıyıcı (%10 DMSO); ikinci gruba sertralin (5 mg/kg), üçüncü gruba EA (1 mg/kg) uygulaması yapıldı. Dördüncü gruba (EA+BKM120) 14 gün EA uygulaması üzerine son gün BKM-120 (PI3K inhibitörü) verildi. Beşinci gruba (EA+MK2206) 14 gün EA uygulaması üzerine son gün MK-2206 (AKT inhibitörü) uygulandı. 14. gün son ilaç uygulamasının ardından hayvanlar davranış testlerinin yapılacağı odaya getirilip yarım saat odaya alışmaları için bekletildi. Sonrasında sırasıyla açık alan testi ve KAT uygulandı. Davranış deneylerinden sonra hayvanlar sakrifiye edilerek hipokampusları çıkarıldı. Hipokampustaki BKNF ve AKT1 protein düzeylerini belirlemek için western blot analizi yapıldı.

	Grup adı	Kullanılan ilaç	Günlük dozu	Tedavi süresi	Uygulama yolu	Hayvan sayısı
Grup 1	Kontrol	Taşıyıcı	0,1 ml	14 gün	i.p.	10
Grup 2	Sertralin	Sertralin	5mg/kg	14 gün	i.p.	10
Grup 3	EA 1 mg/kg	Ellagik asit	1mg/kg	14 gün	i.p.	10
Grup 4	EA+BKM120	Ellagik asit BKM120	1mg/kg 2mg/kg	14 gün Son gün	i.p. i.p.	10
Grup 5	EA+MK2206	Ellagik asit MK2206	1mg/kg 20mg/kg	14 gün Son gün	i.p. i.p.	10

Tablo 3.1. Çalışmadaki gruplara ait özellikler

3.2. Davranış Deneyleri

3.2.1. Açık Alan Testi

Antidepresan benzeri etkisi araştırılan ajanların olası yanlış pozitif sonuçlarını önlemek amacıyla spontan lokomotor aktivite testi yapılmaktadır. Çünkü lokomotor aktiviteyi arttıran ajanlar amfetamin örneğinde olduğu gibi KAT’de immobilité süresini azaltmakta ve yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır (Slattery ve Cryan, 2012). 40 cm yüksekliğinde siyah akrilik malzemeden yapılmış kenarları 40 cm olan kare alan 16 eşit parçaya bölündü. Fareler düzeneğin ortasına yerleştirilip 5 dakika boyunca alanı keşfederken video kaydı yapıldı. Her bir fareden sonra alan %70’lik etanolle temizlendi. Farelerin bitişik kareleri geçiş sayısı kaydedildi. Böylece lokomotor aktivitenin KAT’de immobilité süresini etkileyip etkilemediğini değerlendirmiş oluyoruz.

3.2.2. Kuyruk Asma Testi

Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde KAT ilaçların antidepresan benzeri etkisini test etmek için en geçerli test olarak değerlendirilmiştir. Bu tip deneylerde akut intraperitoneal yolla verilen ajanların etkisini araştırmak amacıyla yetişkin erkek fareler kullanılarak 6 dakikalık testler uygulanmaktadır. Bu tip antidepresan etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda pozitif kontrol olarak genellikle imipramin ve fluoksetin kullanılmıştır. 6 dakikalık testin son 4 dakikasında (4/6) immobilité skorlamasının yapıldığı protokol doz-etki büyüklüğü arasındaki ilişkiyi tespit etme açısından etkili bulunmuştur (Stukalin ve ark., 2020). Bu çalışmada fareler kuyruğundan asılarak vücudu

havada baş aşağı gelecek şekilde sarkıtıldı. Test boyunca deneklerin havada asılı durumdayken hareketsiz kalma süreleri video kaydı aracılığıyla 6 dakika boyunca kayıt altına alındı. Deneyin ilk 2 dakikası alıştırma periyodu olarak değerlendirildi ve son 4 dakika içerisinde deney hayvanının hareketsiz (immobil) kaldığı süre saniye cinsinden kaydedildi (Steru ve ark., 1985).

3.3. Hipokampusun Çıkarılması

Davranış testleri tamamlanan farelere eter anestezisi altında servikal dislokasyon uygulandı. Farelerin kafatası açılarak beyin dokuları çıkarıldı. Sağ ve sol hipokampus dokuları, beyin dokusundan diseke edilerek ayrıldı. Cryo tüplere alınan hipokampus dokuları sıvı nitrojen ile dondurulduktan sonra western blot deneylerine kadar -80° C'deki buzdolabında saklandı.

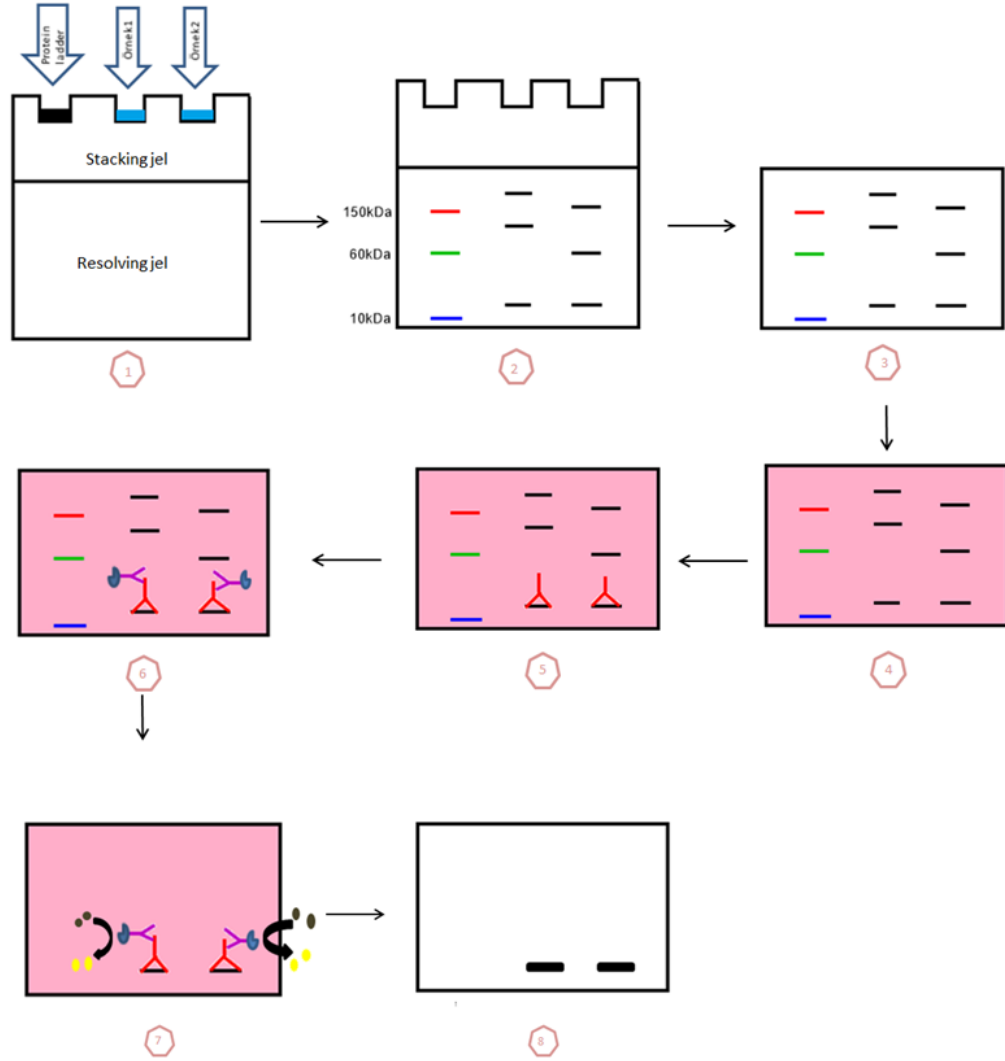
3.3.1. Hipokampus dokularının homojenizasyonu

Hipokampus dokuları tartıldıktan sonra her 200 mg doku için 600 µl proteaz inhibitörü içeren lizis tamponu eklendikten sonra mekanik olarak ezildi. Ependorflara aktarılan hipokampus lizatları vortekslendikten sonra sonikasyon yapıldı. 10 dakika 10.000 rpm'de +4°C'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar başka ependorflara aktarılarak lizis tamponu ile 4 kat sulandırıldı. Bradford yöntemi ile protein miktar tayini yapıldı. Her örnekte eşit miktarda protein olacak şekilde hesaplamalar yapıldı.

3.4. Hipokampal BKNF ve pAKT1 Ekspresyonunun Western Blot Yöntemi ile Belirlenmesi

Western blot deneyleri yüksek lisans tezimizde kullanılmış olan protokole benzer şekilde gerçekleştirildi (Hatice Aslı BEDEL, 2016) (Şekil 3.1.). Örneklerle 1:1 oranında 2X loading dye eklenip vortekslendi. 10.000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi. 4 dakika boyunca 95°C 'de kaynatıldı. Örnekler hazırlanmış olan %10'luk poliakrilamid jele yüklendi ve 120 Volt'da stacking (kümelenme) jeli geçene kadar sonrasında 150 Volt'da elektroforez yöntemi ile +4°C'de ayrıştırıldı. Proteinler jelden PVDF membrana gece boyu +4°C'de 40 Volt'da transfer edildi. Transfer işlemi bitiminde membran kontrol amaçlı ponceau boyası ile boyandı ve ardından yıkama tamponu ile yıkandı. Sonrasında

BKNF (Elabscience, E-AB-18244) ve GAPDH (Elabscience, E-AB-40337) tayini için %5 süt tozu içeren bloklama tamponu ile pAKT1 (Thr308) (Elabscience, E-AB-21082) ve AKT1 (Elabscience, E-AB-63467) tayini için %5 BSA içeren bloklama tamponu ile 2 saat oda sıcaklığında çalkalayıcıda bekletildi. Bloklama solüsyonu membranın üzerinden alınarak hedeflenen proteine özgü primer antikörler ile gece boyu +4 °C’de çalkalayıcıda bekletildi. Primer antikörler 1:1.000 oranında %1 BSA içinde hazırlandı. Ertesi sabah membran 3 kez 10’ar dakika TBST ile yıkandı. Primer antikora uygun sekonder antikör (Anti-tavşan, Elabscience, E-AB-1003) 1:5.000 oranında hazırlanarak oda sıcaklığında, çalkalayıcıda 1 saat inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile yıkandıktan sonra protein-primer antikör-sekonder antikör kompleksinin görünür hale gelmesi için membran kemiluminesans (kimyasal bir reaksiyon sırasında, enerjinin elektromanyetik ışın hâlinde açığa çıkması) ajan ile oda sıcaklığında 4 dakika inkübe edildi. Biyoanalitik görüntüleme sistemi (Azure Biosystems Model: c280) ile bantlar görüntülenip ImageJ yazılım programıyla gerekli hesaplamalar yapıldı.



Şekil 3.1. Western blot aşamaları. 1. Resolving jel ve stacking jel hazırlandıktan sonra ilk kuyucuğa protein ladder diğer kuyucuklara örnekler kılcal pipet ucu yardımıyla eklenir. 2. Elektroferez yöntemiyle proteinler stacking jelden geçtikten sonra resolving jelde moleküler ağırlıklarına göre birbirlerinden ayrılır. Protein ladderın içeriğindeki proteinler bilinmektedir ve içinde bulunan farklı kilodaltonlardaki proteinler farklı boylarla boyanmış olup referans protein olarak kullanılmaktadır (örneğin mavi 10kDa’luk bir protein, yeşil 60 kDa, kırmızı 150 kDa’luk bir protein). 3. Transfer aşamasında jeldeki proteinler, protein bağlama yeteneği olan membrana elektriksel ortamda aktarılır. 4. Bloklama aşamasında, daha sonraki aşama olan primer antikor ilavesinde, primer antikoru membran yüzeyindeki boş alanlara bağlanarak yanlış sonuçlar oluşturmaması için membran BSA gibi ajanlarla inkübe edilerek bloklanır. 5. Tespit edilmek istenen proteine özgü primer antikor ile membran inkübe edilir. 6. Primer antikoru tanıyıp ona bağlanabilen ve yapısında HRP enzimi barındıran sekonder antikor ile membran inkübe edilir. 7. Membran kemiluminesans ajan ile muamele edilince HRP enzimi katalizörlüğünde bir ışımaya meydana gelir. 8. Bu ışımaya biyoanalitik görüntüleme sistemi tarafından algılanıp aranan proteine ait bantlar şeklinde tespit edilir.

3.5. İstatistiksel Analiz

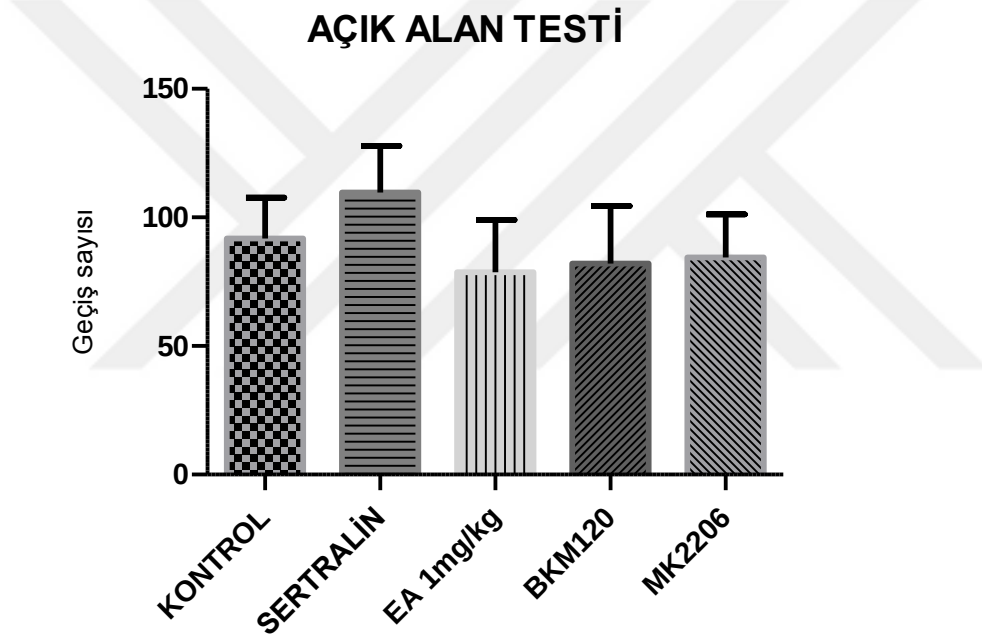
Graph-Pad bilgisayar programında sonuçların istatistiksel analizi tek yönlü Varyans analizini (One-way ANOVA) takiben Dunnett testi kullanılarak yapıldı. p değerleri 0,05'in altında bulunan değerler anlamlı kabul edildi. Tüm değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi.



4. BULGULAR

4.1. Açık Alan Testi Sonuçları

Farelere uygulanan tedavilerin farelerin lokomotor aktivitelerini değiştirip değiştirmediğini tespit etmek için açık alan testi gerçekleştirildi. EA 1mg/kg, sertralin, EA+BKM120 ve EA+MK2206 grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında motor hareketlilik açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark görülmemiştir (Şekil 4.1).

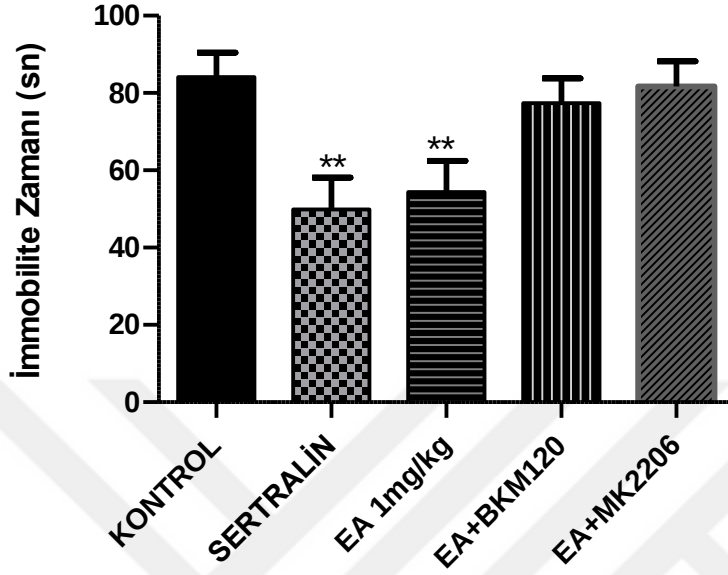


Şekil 4.1. EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının açık alan testindeki etkileri.

4.2. Kuyruk Asma Testi Sonuçları

Antidepresan-benzeri etkiyi test etmek için yapılmış olan KAT'de hayvanların hareketsiz kalma (immobilite) süreleri tespit edilmiştir. İmmobilite süresinde kontrol grubuna kıyasla EA 1mg/kg ve sertralin tedavisiyle istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Ancak EA+BKM120 ve EA+MK2206 grubunda kontrol grubuna kıyasla immobilite süresini azaltsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Şekil 4.2).

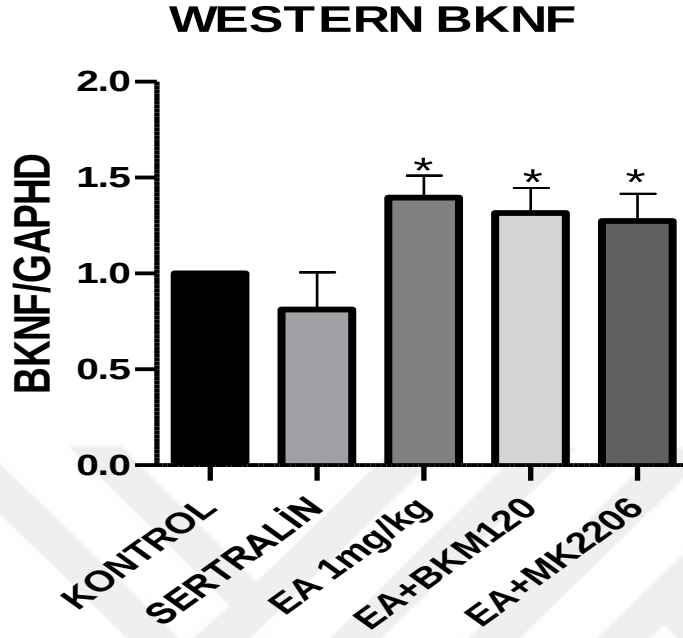
KUYRUK ASMA TESTİ



Şekil 4.2. EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının kuyruk asma testindeki etkileri. ** $p < 0,01$ (kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

4.3. BKNF Proteinini İçin Western Blot Sonuçları

Fare hipokampusundaki BKNF düzeyleri GAPDH ile oranlanmıştır ve kontrol grubunun oranı 1 kabul edilerek diğer gruplar normalize edilmiştir. Sertralin grubunda kontrol grubuna kıyasla BKNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir. EA 1 mg/kg, EA+BKM120 ve EA+MK2206 grupları ise BKNF düzeylerini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmıştır ($p < 0,05$) (Şekil 4.3).

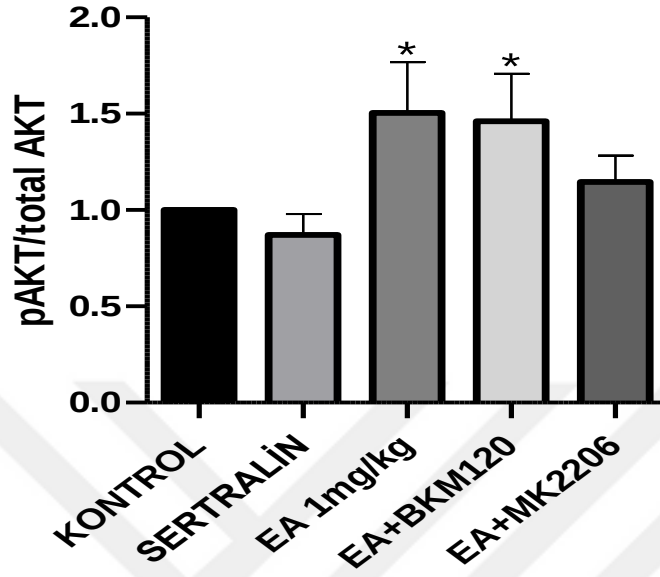


Şekil 4.3. EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının fare hipokampusunda BKNF düzeylerine etkisi. * $p<0,05$ (kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

4.4. AKT1 Proteini Aktivasyonu İçin Western Blot Sonuçları

Fare hipokampusundaki pAKT1 düzeyleri total AKT1 ile oranlanmıştır ve kontrol grubunun oranı 1 kabul edilerek diğer gruplar normalize edilmiştir. EA 1 mg/kg ve EA+BKM120 grupları AKT1 fosforilasyonunu kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmıştır ($p<0,05$). Sertralin ve EA+MK2206 grubunda AKT1 fosforilasyonunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir (Şekil 4.4).

WESTERN PAKT



Şekil 4.4. EA, EA+BKM120, EA+MK2206 ve sertralin uygulamasının fare hipokampusunda AKT1 fosforilasyonuna etkisi * $p < 0,05$ (kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

5. TARTIŞMA

Depresyon günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek kadar günlerce süren aşırı üzüntü ve umutsuzluk hâlidir (American Psychological Association, 2022). Türk Dil Kurumu sözlüğüne göre depresyonun tanımı ruh bilimi çerçevesinde “bunalım”dır. Depresyon değişik formlarda [majör depresyon, minör depresyon, distimi (kalıcı depresif bozukluk)] karşımıza çıkabilir (R. Krishnan, 2022). En yaygın mental hastalık olan depresyonun risk faktörleri arasında duygusal faktörler (düşük özgüven, erken başlangıçlı anksiyete bozukluğu vb.), davranışsal faktörler (madde kötüye kullanımı vb.) ve zorlayıcı faktörler (ebeveyn kaybı, çocukluk dönemindeki travma vb.) yer almaktadır (Kendler ve ark., 2006). Depresyon rekürrens oranının, morbidite oranının ve yeti yitimi oranının yüksek olması ile karakterize bir hastalık olup intihara meyil ile sonuçlanarak mortal seyredebilir. Ayrıca uzun tedavi döngüleri ve küratif tedavi eksikliği nedeniyle hastalara ve ailelerine mental ve ekonomik bir yük oluşturmaktadır.

Depresyon patogenezi ve nörobiyolojisi hakkında yeni bilgiler elde etmek beynin yapısı gereği oldukça zordur. Depresyon nörobiyolojisi hakkındaki önemli veriler postmortem çalışmalarından elde edilmiştir. Hayvan çalışmaları da psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojik temelleri hakkında bilgi edinmemizde etkili yöntemlerden bir diğeridir. İnsanlarda tespit etmesi zor olan (etik nedenlerden ötürü) moleküler mekanizmalar hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile daha kolay bir şekilde elde edilebilmektedir. Biz de bu tez çalışmamızda bir hayvan modeli üzerinde nöroplastisite hipotezi ışığında EA’nın antidepresan-benzeri etkilerini araştırmayı planladık.

Antidepresan ilaçlar duygudurum bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresan ilaçlar çeşitli yan etkilere (QT uzaması, gastrointestinal toksisite, antikolinergik etkiler, kilo alımı, seksüel disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, insomnia/ajitasyon, uyuşukluk vd.) neden olmaktadır (A John Rush, 2022). Bu yan etkiler antidepresan kullanımının hasta tarafından bırakılmasının en yaygın nedenlerinden biridir (Goethe ve ark., 2007; Marasine ve Sankhi, 2021). Bununla birlikte bu ilaçlara yanıt vermeyen hastaların olması, ilaçların çoğunluğunda klinik etkinin tedavi başlangıcından belli bir süre sonra görülmesi gibi olumsuzlukları

nedeniyle depresyonun patofizyolojisi daha derinlemesine araştırılmalı ve yeni terapötik hedeflerin bulunmasıyla yeni ilaçların keşfinin önü açılmalıdır. Çeşitli çalışmalar, tıbbi bitkilerden elde edilen biyoaktif moleküllerin, farklı yollar üzerinden etki göstererek antidepresan potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (Can Ö ve ark., 2017; Diniz ve ark., 2019). BKNF'nin depresyon patofizyolojisindeki rolü son 20 yıldır yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. BKNF düzeylerinin depresyonda azaldığı ve antidepresan tedaviyle arttığı düşünülmektedir. Ancak periferden ölçülen BKNF'nin santral sinir sistemindeki BKNF seviyelerindeki değişiklikleri yansıtmayı yansıtmadığı hâlâ netlik kazanmamıştır (Zhao ve ark., 2022).

Depresyon tanısı için kullanılabilecek moleküler biyobelirteçleri beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında tespit etmek en ideal olan yöntemdir. Uzun yıllardır MDB için geçerli bir tanı testi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenden dolayı son zamanlarda, BKNF'nin depresyon için bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmaktadır (Cattaneo ve ark., 2016; Rana ve ark., 2021). Çünkü birçok nörodejeneratif hastalıkta beyindeki BKNF düzeyleri etkilenmektedir. BKNF ve TrkB sinyalizasyonundaki düzensizlikler Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Castrén ve Hen, 2013). Ayrıca başka hastalıkların da patofizyolojisinde BKNF karşımıza çıkmaktadır. Örneğin diyabet (Sharma ve ark., 2021), astım, kanser, koroner arter hastalığı gibi... BKNF değerleri hakkında sadece kan veya serebrospinal sıvı örnekleri üzerinden ölçümler yapılabilmektedir. Dolayısıyla beyindeki gerçek BKNF'nin düzeyleri ile depresyon arasındaki korelasyon bu örneklerden alabileceğimiz ölçümlere dayanmaktadır. Beyindeki protein ya da mRNA düzeyleri hakkındaki direkt bilgilerimiz postmortem doku örneklerinden ve hayvan çalışmalarından gelmektedir. Kanda, BKNF esas olarak plateletlerde depolanır (Fujimura ve ark., 2002). Ayrıca kan-beyin bariyeri bulunmayan hipotalamik nöronlardaki BKNF salınımı olasılıkla kan BKNF düzeylerine katkıda bulunmaktadır (Brigadski ve Leßmann, 2020). Hayvan çalışmalarında; sıçanlarda BKNF'nin beyin ve serum düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Karege ve ark., 2002). Bununla birlikte, sağlıklı bireylere kıyasla unipolar depresyonu olanların serebrospinal sıvıdaki BKNF düzeyleri düşük bulunmuştur (Moustien ve ark., 2022).

BKNF protein düzeyleri kan ya da serebrospinal sıvıdan ve postmortem dokulardan alınan örneklerde ELISA ya da western blot yöntemi kullanılarak tespit edilir (Brigadski ve Leßmann, 2020). Hipokampus depresyon nörobiyolojisi araştırmalarında sıklıkla incelenen bir beyin bölümüdür. Bu nedenle bu tez çalışmasında hipokampusteki BKNF miktarları üzerine EA'nın etkisi araştırılmıştır. Çok sayıda çalışmanın nörogörüntüleme sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde MDB hastalarındaki hipokampus gri madde hacim kaybının diğer psikiyatrik bozuklukları (bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve anksiyete bozuklukları) olan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Goodkind ve ark., 2015).

Çalışmamızda fare hipokampal BKNF protein düzeyleri western blot yöntemiyle saptanarak EA'nın etkileri araştırılmıştır ve fare hipokampusünde sertralinin (5 mg/kg, 14 gün) BKNF miktarını değiştirmedeği saptanmıştır. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak aynı gün ve dozda sertralin (5 mg/kg, 14 gün) uygulanan sıçanların hipokampuslarında BKNF düzeylerinde ELISA testi sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Amidfar ve ark., 2017). Başka bir SSRI olan fluoksetin 4 hafta boyunca farelere uygulanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hipokampusteki BKNF düzeyleri western blot sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim oluşturmamıştır. Ancak KÖHS uygulaması kontrol grubuna kıyasla hipokampal BKNF düzeylerini azaltmış ve KÖHS uygulanan gruba sonrasında 4 hafta fluoksetin verildiğinde bu azalma tersine çevrilmiştir (Mu ve ark., 2016). Bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere kontrol grubu hayvanlarda SSRI grubu antidepresanlar BKNF düzeylerini etkilemezken, kronik depresyon modellerinde azalan BKNF miktarlarını arttırmaktadır.

Farmasötik GMP kurallarına göre üretilmiş, standardize ve optimize haldeki doğal ürünlerden besin bazlı olanlarına "nütrasötikler"; bitki bazlı olanlarına "fitosötikler" denir. Nütrasötikler ve fitosötiklerin monoterapi ya da ilave tedavi olarak psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanımı; yakın tarihli bir klinik kılavuzda araştırılmıştır. Bu kılavuza göre majör depresyonda nütrasötik olarak omega-3 yağ asitleri, D vitamini, probiyotikler, çinko, folat bazlı bileşikler, S-adenosil-metionin, C vitamini, triptofan ve 5-HTP, kreatin, inozitol ve magnezyumun; fitosötik olarak St. John's wort, safran,

kurkumin, rhodiola ve lavantanın kullanımına dair veriler elde edilmiştir (Sarris ve ark., 2022). Bitkisel tedaviler ile antidepresan etkide BKNF aracılı yanıtlar oluşabileceği ortaya konmuştur. Örneğin, meyan kökünde bulunan likitigeninin davranış testlerinde fluoksetinle benzer şekilde antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiği; bu etkiye hipokampustaki BKNF/TrkB aracılı PI3K/AKT/GSK3 sinyalinin aracılık ettiği gösterilmiştir (W. Tao ve ark., 2016). Karotenoitler, likopen ve zeaksantin tüketimi anti-depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca alfa-karoten, likopen, zeaksantin, kapsaisin gibi karotenoitlerin *in silico* ortamda BKNF ile etkileşimleri olduğu gösterilmiştir (Park ve ark., 2021).

EA ve ellagitanenlerin değişik hastalıklardaki etkisini inceleyen birçok preklinik ve klinik çalışma mevcuttur. Yapılan bir hayvan çalışmasında sıçanlara 50 mg/kg dozda oral EA verilmiş ve kontrol grubuna kıyasla hipokampal BKNF, pAKT ve pPI3K düzeylerinin kronik EA uygulaması ile arttığı tespit edilmiştir (Alfaris ve ark., 2021). 45-55 yaş aralığındaki orta yaşlı erkeklerle yapılan bir klinik çalışmada 12 hafta boyunca günde 50 mg EA verildiğinde kognitif fonksiyonlarda artış tespit edilmiştir. Ayrıca her ne kadar normal kilolu olanlarda bir fark bulunamasa da fazla kilolu olanlarda plazma BKNF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla artmıştır (Y. Liu ve ark., 2018).

Yukarıdaki çalışmalardan da anlaşılacağı gibi fitoterapötikler BKNF düzeylerini etkileyerek antidepresan etkiye katkıda bulunmaktadır. Biz de daha önceki çalışmamızda fare hipokampusünde EA'nın BKNF düzeylerini arttırdığını ve buna bağlı olarak antidepresan-benzeri etki gösterdiğini saptamıştık. Bu çalışmamızda EA'nın etkisinde BKNF-PI3K-AKT yolağının rol oynayıp oynamadığını saptamayı amaçladık. Nitekim çalışmamızda antidepresan-benzeri etkinin bir göstergesi olarak KAT'de immobilité süresinde EA (1mg/kg) grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, EA BKNF ve pAKT1 düzeylerini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmıştır. Dolayısıyla EA'nın antidepresan-benzeri etkisinde bu yolağın kullanılmış olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik sosyal yenilgi stresi (KSYS) depresyonun altında yatan mekanizmaları incelemek ve ilaçların antidepresan etkisini ölçmek için kullanılan bir hayvan modelidir

(Huhman, 2006). KSYS modeli uygulanan farelerde KAT ve ZYT’de immobilité sürelerinde artış gözlenmiştir ve bu model uygulanan farelere geleneksel Çin bitkisel ilacı olan Shen Yuan verildiğinde immobilité süresini KSYS grubuna kıyasla azaltarak antidepresan-benzeri etki göstermiştir. KSYS grubunda hipokampal BKNF ve pAKT düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir ve KSYS+Shen Yuan grubunda bu düşüş tersine çevrilmiştir. Bu bitkisel ilaç ile birlikte K252a (TrkB inhibitörü) verildiğinde ise bitkisel ilacın hipokampal BKNF ve pAKT düzeylerini arttırıcı etkisi ve immobilité süresindeki azaltıcı etkisi baskılanmıştır. Bu da bu bitkisel ilacın antidepresan-benzeri etkisinde BKNF-TrkB yolağının önemli olduğunu göstermektedir (Jiang ve ark., 2021).

Başka bir depresyon modeli olan KÖHS modelinde de davranış testleri ile konfirme edilen depresyon-benzeri davranışlar gözlenmiştir. Bu model uygulanan farelere tek doz ketamin (pozitif kontrol) ya da izofluran (30 dakika) uygulaması ile antidepresan-benzeri etkiler görülmüştür. Hipokampal BKNF, pTrkB, pAKT, pmTOR düzeyleri KÖHS uygulanan farelerde kontrol grubuna kıyasla azalmışken ketamin ya da izofluran uygulaması bu azalmaları tersine çevirmiştir. Dahası izofluran uygulanan gruba öncesinde K252a (TrkB inhibitörü) verildiğinde izofluranla gözlenen davranışsal ve proteomik etkiler bloke olmuştur. Bu da TrkB fosforilasyonu ve downstream sinyal yolağının, izofluranın antidepresan-benzeri etkisinin altında yatan mekanizmalardan olduğunu göstermektedir (S. S. Zhang ve ark., 2019). BKNF hücre içi sinyal yollarından PI3K/AKT yolağının çeşitli bileşiklerin antidepresan-benzeri etkisi ile ilişkili olduğuna dair yayınlar artmaktadır. Total saikosaponin uygulanan hayvanlarda KAT ve ZYT’de antidepresan-benzeri etki görülmüş ve bu etkiye BKNF/pPI3K/pAKT upregülasyonunun aracılık ettiği gösterilmiştir (Z. Zhou ve ark., 2022). Daha önceki çalışmamızda EA’nın antidepresan benzeri etkisini ve bu etkide BKNF miktarının arttığını gösterdiğimiz için, bu çalışmamızda EA’nın etkisinde BKNF sinyal yollarından PI3K/AKT yolağının rolünün olup olmadığını araştırdık. Yukarıdaki çalışmamalarla uyumlu olarak çalışmamızda EA uygulamasının KAT’de immobilité süresini azalttığı ve bu etkinin PI3K inhibitörü (BKM120) ya da AKT inhibitörü (MK2206) varlığında bloke olduğunu tespit ettik.

Pochwat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tek doz hiperforin uygulaması sonrasında KAT'de immobilité süresi azalmıştır. Hiperforin uygulaması öncesinde bizim çalışmamızda kullanılan dozda MK2206 (20mg/kg) verilen grupta ise hiperforin ile görülen etkiler bloke olmuştur (Pochwat ve ark., 2018). Benzer şekilde vanilik asitle gözlenen antidepresan-benzeri etkiler de MK-2206 (60mg/kg) ile ortadan kalkmıştır (Chuang ve ark., 2020).

BKM120 (buparlisib) ile yapılan klinik çalışmalarda depresyon ve anksiyete gibi duyudurumda değişikliklere yol açabilecek yan etkiler gözlenmiştir (Baselga ve ark., 2017). Bu etkilerde BKM120'nin kan beyin bariyerini kolayca geçebilmesinin rolü olduğu düşünülmektedir (de Gooijer ve ark., 2018). BKM120 bizim çalışmamızdaki dozda (2 mg/kg) ve 5 mg/kg dozda farelere intraperitoneal yoldan tek seferde ya da tekrarlanarak (12 saat arayla 5 defa) verilmiştir. Tek doz uygulandığında ZYT'de immobilité süresinde değişikliğe neden olmazken tekrarlı uygulandığında immobilité süresinde artışa neden olmuştur. Depresyon-benzeri davranışların tespitinde kullanılan başka bir test olan sükröz tercih testinde her iki uygulama yönteminde de taşıyıcı grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Hwang ve ark., 2022). KÖHS modelinde izofluran antidepresan-benzeri etkiler göstermiştir. Ayrıca TrkB inhibitörü varlığında izofluran KÖHS ile oluşan davranışsal defisitleri tersine çevirememiştir (S. S. Zhang ve ark., 2019). Bütün bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere kullanılan inhibitörlerin ve deney modellerinin farklılığı ortaya çıkan etkilerin farklı olmasına neden olabilir.

Çalışmamızda EA hipokampal AKT1 fosforilasyonunu arttırmıştır. EA tedavisi alan hayvanlara BKM120 uygulaması bu artışı değiştirmemişken MK2206 uygulaması istatistiksel anlamlılığın kaybolmasına neden olmuştur. Bizim çalışmamızla uyumlu bir şekilde Roy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BKM120 uygulaması hipokampustaki AKT^{T308} ve AKT^{S473} fosforilasyonunu kontrol grubuna kıyasla değiştirmemiştir (Roy ve ark., 2015). Ancak farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Biyoyararlanımı yüksek olan BKM-120 hayvanlara oral yoldan 1/2/5 mg/kg dozlarda verildikten sonra beyin dokusundaki AKT^{S473} fosforilasyonu western blot yöntemi ile tespit edilmiş ve yüksek doz BKM-120 AKT fosforilasyonunda azalmaya neden olmuştur (de Gooijer ve ark.,

2018). 2 mg/kg BKM-120 12 saat arayla 3 kez ya da 5 kez uygulandığında hipokampal pAKT düzeylerinde western blot sonuçlarına göre azalmaya neden olmuştur (Hwang ve ark., 2022).

Jin X ve ark. yaptığı bir çalışmada kronik öngörülemez stres uygulaması ile ZYT'de immobilité süresinde artış tespit edilmiştir. 14 günlük rozmarinik asit (biberiye, adaçayı gibi bitkilerin etken maddesi) uygulaması davranış testlerinde antidepresan-benzeri etki göstermiştir. Benzer şekilde rozmarinik asit kronik öngörülemez stres ile oluşan hipokampal BDNF düzeylerindeki azalmayı tersine çevirmiştir. 14 gün boyunca rozmarinik asitten 30 dakika önce U0126 (ERK1/2 fosforilasyon inhibitörü) uygulandığında ise kronik öngörülemez stres modeli uygulanan hayvanlarda görülen rozmarinik asidin BDNF üzerindeki etkisi bloke olmuştur (X. Jin ve ark., 2013).

Farelere 7 gün 1 mg/kg siringik asit (karadutun etken maddesi) oral yoldan verildikten sonra siringik asit kontrol grubuna kıyasla açık alan testinde lokomotor aktiviteyi değiştirmeksizin KAT'de immobilité süresinin kısılmasını sağlamıştır. Kontrol grubu ve siringik asit grubundan 7 günlük tedavi sonunda hipokampal kesitler alınmış ve 1 saat boyunca 10 mM glutamat ile inkübe edilmiştir. Glutamaterjik eksitotoksiste, hipokampal AKT fosforilasyonunun azalmasına neden olmuş siringik asit grubunda ise glutamatın bu etkisi tersine çevrilmiştir (Dalmagro ve ark., 2019).

Ferulik asit (bitki hücre duvarı komponenti) ya da fluoksetin uygulaması (4 hafta) ZYT'de immobilité süresini kontrol grubuna kıyasla azaltmıştır. Ayrıca KÖHS modeli uygulanan grupta gözlenen immobilité süresindeki artışı ferulik asit ve fluoksetin tersine çevirmiştir. KÖHS modeli uygulanan hayvanlarda hipokampal BDNF düzeyleri azalmış ve bu azalma 4 hafta boyunca ferulik asit ya da fluoksetin uygulanan gruplarda tersine çevrilmiştir. Fluoksetin ve ferulik asit KÖHS modeli uygulanan hayvanlarda BDNF düzeylerinde artışa neden olurken bu model uygulanmayan hayvanlarda aynı tedavi süresi sonunda bu ajanlar BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturamamıştır (Y. M. Liu ve ark., 2017). Akut ferulik asit uygulamasıyla KAT'de antidepresan-benzeri etki görülmüş ve bu etki ferulik asit öncesinde intraserebroventriküler LY294002 (PI3K inhibitörü) verildiğinde bloke olmuştur. Bu da

ferulik asidin akut antidepresan-benzeri etkisinde PI3K'ın rol oynadığını düşündürmüştür (Zeni ve ark., 2012).

Bütün bu çalışmalardan anladığımız kadarıyla bizim çalışmamızda bazı açığa çıkarılması gerekli noktalar söz konusudur. Örneğin depresyonun semptomlarından biri olan öğrenilmiş çaresizliği hayvanlarda KAT ile ölçmeye çalıştık ancak anhedoni gibi başka semptomlara dair testleri uygulamadık. BKM120 ve MK2206 gibi inhibitör ajanları tek başına uyguladığımız grup yoktu. İnhibitör ajanlar son gün tek doz şeklinde verildi ancak EA uygulamasıyla eş zamanlı 14 gün boyunca inhibitör ajan uygulanan bir grup yoktu.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Depresyonun monoamin hipotezinden günümüze kadar bir çok farklı hipotez değerlendirilmiş ve depresyonun kompleks yapısı aydınlatılmaya çalışılmıştır. Depresyonun etiyolojisinin karmaşık olması; tedavi için araştırılan ilaçların etkinliği konusundaki eksikliği (tedaviye dirençli depresyon) açıklayabilir. Bireyler arası görülen polimorfizmler, çevresel farklılıklar, biyolojik parametrelerdeki değişiklikler depresyonun multifaktöriyel doğasına eşlik ediyor gibi görünüyor. Gelecekte bireyselleştirilmiş tedaviler depresyonun heterojen doğası nedeniyle karşılaşılan tedaviye dirençli vakalar için umut vad edebilir. Tedaviye dirençli hastaları dışarsak günümüzde kullanılan antidepresanların plaseboya üstünlükleri olmasına karşın çok sayıda yan etkilerinin olması nedeniyle daha güvenli ilaç adaylarının eksikliğini gündeme getirmektedir. EA genel olarak güvenli kabul edilen bitkisel sekonder metabolittir. Çeşitli çalışmalar EA'nın sağlık üzerine yararlı etkilerine vurgu yapmaktadır. Biyoyararlanım sorunları olmasına karşın bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerinin de sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca klinik etkinlikte karşılaşılan düşük biyoyararlanım sorunu katı dispersiyonlar, mikro ve nanopartiküller, inklüzyon kompleksleri ve polimorflar gibi yöntemlerle aşılmaya çalışılmaktadır (Zuccari ve ark., 2020). Biz daha önceki çalışmamızda EA'nın antidepresan-benzeri etkisine hipokampal BKNF artışının aracılık ettiğini tespit etmiştik. Bu çalışmada ise EA'nın hayvan modellerindeki antidepresan-benzeri etkilerinde BKNF hücre içi yollarından PI3K-AKT yolağının rol oynayabileceği ve hipokampusteki BKNF ve AKT düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. PI3K ya da AKT knockout hayvanlarla yapılacak ileriki çalışmalarla da EA'nın bu yolak üzerindeki etkinliği hakkında daha geniş bilgiye sahip olabiliriz. EA'nın olası antidepresan etkinliği ve altta yatan mekanizmaları hakkında çok az sayıda çalışma vardır. Antidepresan etkinliği ile ilgili yapılmış klinik bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçların klinik çalışmalara zemin hazırlayıp hazırlayamayacağının daha detaylı değerlendirilebilmesi için bu konuda yapılacak daha fazla preklinik çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdelkader, N. F., Elyamany, M., Gad, A. M., Assaf, N., Fawzy, H. M., & Elesawy, W. H. Ellagic acid attenuates liver toxicity induced by valproic acid in rats. *Journal of pharmacological sciences*. 2020; 143 (1): 23-29.
- Albert, P. R. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. 2015; 40 (4): 219-221.
- Alessi, D. R., Andjelkovic, M., Caudwell, B., Cron, P., Morrice, N., Cohen, P., & Hemmings, B. A. Mechanism of activation of protein kinase b by insulin and igf-1. *Embo j*. 1996; 15 (23): 6541-6551.
- Alfaris, N. A., Alshammari, G. M., Altamimi, J. Z., Aljabryn, D. H., Alagal, R. I., Aldera, H., . . . Yahya, M. A. Ellagic acid prevents streptozotocin-induced hippocampal damage and memory loss in rats by stimulating nrf2 and nuclear factor- κ b, and activating insulin receptor substrate/pi3k/akt axis. *J Physiol Pharmacol*. 2021; 72 (4).
- American Psychological Association. (2022). Depression. Retrieved from <https://www.apa.org/topics/depression>
- Amidfara, M., Réus, G. Z., Quevedo, J., Kim, Y. K., & Arbabi, M. Effect of co-administration of memantine and sertraline on the antidepressant-like activity and brain-derived neurotrophic factor (bDNF) levels in the rat brain. *Brain Res Bull*. 2017; 128: 29-33.
- Barde, Y. A., Edgar, D., & Thoenen, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1 (5): 549-553.
- Barden, N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004; 29 (3): 185-193.
- Barker, P. A. Whither proBDNF? *Nat Neurosci*. 2009; 12 (2): 105-106.
- Baselga, J., Im, S. A., Iwata, H., Cortés, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z., . . . Campone, M. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, her2-negative, advanced breast cancer (belle-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2017; 18 (7): 904-916.
- Bathina, S., & Das, U. N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science : AMS*. 2015; 11 (6): 1164-1178.

- BEDEL, H. A. Ellagik asit'in fare depresyon modellerinde beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeylerine etkileri Akdeniz University, (master), 2016, Antalya
- Bedel, H. A., Kencebay Manas, C., Özbey, G., & Usta, C. The antidepressant-like activity of ellagic acid and its effect on hippocampal brain derived neurotrophic factor levels in mouse depression models. *Natural product research*. 2018; 32 (24): 2932-2935.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008; 358 (1): 55-68.
- Bhattacharjee, A., Kulkarni, V. H., Chakraborty, M., Habbu, P. V., & Ray, A. Ellagic acid restored lead-induced nephrotoxicity by anti-inflammatory, anti-apoptotic and free radical scavenging activities. *Heliyon*. 2021; 7 (1): e05921.
- Bjorkholm, C., & Monteggia, L. M. Bdnf - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016; 102: 72-79.
- Bolca, S., Van de Wiele, T., & Possemiers, S. Gut metabolites govern health effects of dietary polyphenols. *Current opinion in biotechnology*. 2013; 24 (2): 220-225.
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., . . . Mann, J. J. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell stem cell*. 2018; 22 (4): 589-599.e585.
- Braslow, J. T., & Marder, S. R. History of psychopharmacology. *Annual review of clinical psychology*. 2019; 15: 25-50.
- Brigadski, T., & Leßmann, V. The physiology of regulated bdnf release. *Cell and tissue research*. 2020; 382 (1): 15-45.
- Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and bdnf levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2008; 11 (8): 1169-1180.
- Can Ö, D., Turan, N., Demir Özkay, Ü., & Öztürk, Y. Antidepressant-like effect of gallic acid in mice: Dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life Sci*. 2017; 190: 110-117.
- Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*. 2013; 24 (8): 1415-1422.
- Casarotto, P. C., Girych, M., Fred, S. M., Kovaleva, V., Moliner, R., Enkavi, G., . . . Castrén, E. Antidepressant drugs act by directly binding to trkb neurotrophin receptors. *Cell*. 2021; 184 (5): 1299-1313.e1219.

- Castrén, E., & Hen, R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci.* 2013; 36 (5): 259-267.
- Cattaneo, A., Cattane, N., Begni, V., Pariante, C. M., & Riva, M. A. The human *bdnf* gene: Peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Translational psychiatry.* 2016; 6 (11): e958.
- Cefis, M., Quirié, A., Pernet, N., Marie, C., Garnier, P., & Prigent-Tessier, A. Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats. *Vascular pharmacology.* 2020; 128-129: 106674.
- Cerda, B., Espin, J. C., Parra, S., Martinez, P., & Tomas-Barberan, F. A. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6h-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *Eur J Nutr.* 2004; 43 (4): 205-220.
- Cerdá, B., Periago, P., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds. *J Agric Food Chem.* 2005; 53 (14): 5571-5576.
- Cerda, B., Tomas-Barberan, F. A., & Espin, J. C. Metabolism of antioxidant and chemopreventive ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts, and oak-aged wine in humans: Identification of biomarkers and individual variability. *J Agric Food Chem.* 2005; 53 (2): 227-235.
- Cervantes-Anaya, N., Azpilcueta-Morales, G., Estrada-Camarena, E., Ramírez Ortega, D., Pérez de la Cruz, V., González-Trujano, M. E., & López-Rubalcava, C. Pomegranate and its components, punicalagin and ellagic acid, promote antidepressant, antioxidant, and free radical-scavenging activity in ovariectomized rats. *Front Behav Neurosci.* 2022; 16: 836681.
- Chand, S. P., & Arif, H. (2022). Depression. In *Statpearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Chang, H. A., Wang, Y. H., Tung, C. S., Yeh, C. B., & Liu, Y. P. 7,8-dihydroxyflavone, a tropomyosin-kinase related receptor b agonist, produces fast-onset antidepressant-like effects in rats exposed to chronic mild stress. *Psychiatry Investig.* 2016; 13 (5): 531-540.
- Chuang, H. W., Wei, I. H., Lin, F. Y., Li, C. T., Chen, K. T., Tsai, M. H., & Huang, C. C. Roles of akt and erk in mtor-dependent antidepressant effects of vanillic acid. *ACS omega.* 2020; 5 (7): 3709-3716.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., . . . Geddes, J. R. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs

- for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391 (10128): 1357-1366.
- Cipriani, A., Zhou, X., Del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., . . . Xie, P. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis. *Lancet*. 2016; 388 (10047): 881-890.
- A controlled trial of recombinant methionyl human bdnf in als: The bdnf study group (phase iii). *Neurology*. 1999; 52 (7): 1427-1433.
- Cortés-Martín, A., García-Villalba, R., González-Sarriás, A., Romo-Vaquero, M., Loria-Kohen, V., Ramírez-de-Molina, A., . . . Espín, J. C. The gut microbiota urolithin metabolites revisited: The human metabolism of ellagic acid is mainly determined by aging. *Food Funct*. 2018; 9 (8): 4100-4106.
- Cortés-Martín, A., Selma, M. V., Tomás-Barberán, F. A., González-Sarriás, A., & Espín, J. C. Where to look into the puzzle of polyphenols and health? The postbiotics and gut microbiota associated with human metabolites. *Mol Nutr Food Res*. 2020; 64 (9): e1900952.
- Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C. H., Cipriani, A., & Furukawa, T. A. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2020; 19 (1): 92-107.
- Çakici, N., Sutherland, A. L., Penninx, B., Dalm, V. A., de Haan, L., & van Beveren, N. J. M. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: A meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020; 88: 547-558.
- Dahash, S. L., Al-Windy, S. B., Al-Kuraishi, A. H., Hussien, N. R., Al-Niemi, M. S., & Al-Kuraishy, H. M. Ellagic acid-rich pomegranate extracts synergizes moxifloxacin against methicillin resistance staphylococcus aureus (mrsa). *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021; 71(Suppl 8) (12): S88-s92.
- Dalmagro, A. P., Camargo, A., Severo Rodrigues, A. L., & Zeni, A. L. B. Involvement of pi3k/akt/gsk-3 β signaling pathway in the antidepressant-like and neuroprotective effects of morus nigra and its major phenolic, syringic acid. *Chem Biol Interact*. 2019; 314: 108843.
- de Gooijer, M. C., Zhang, P., Buil, L. C. M., Çitirikkaya, C. H., Thota, N., Beijnen, J. H., & van Tellingen, O. Buparlisib is a brain penetrable pan-pi3k inhibitor. *Scientific reports*. 2018; 8 (1): 10784.

- Depression. (2021). Retrieved from <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/depression>
- Derek G. Waller, A. S., Andrew Hitchings. Medical pharmacology&therapeutics (6th ed.): Elsevier; 2021, p: 292-307.
- Dhingra, D., & Chhillar, R. Antidepressant-like activity of ellagic acid in unstressed and acute immobilization-induced stressed mice. *Pharmacol Rep.* 2012; 64 (4): 796-807.
- Di Rosa, M. C., Zimbone, S., Saab, M. W., & Tomasello, M. F. The pleiotropic potential of bdnf beyond neurons: Implication for a healthy mind in a healthy body. *Life* (Basel, Switzerland). 2021; 11 (11).
- Dickson, E. J., & Hille, B. Understanding phosphoinositides: Rare, dynamic, and essential membrane phospholipids. *Biochem J.* 2019; 476 (1): 1-23.
- Diderichsen, F., & Andersen, I. The syndemics of diabetes and depression in brazil - an epidemiological analysis. *SSM - population health.* 2019; 7: 002-002.
- Ding, Y., Wei, Z., Yan, H., & Guo, W. Efficacy of treatments targeting hypothalamic-pituitary-adrenal systems for major depressive disorder: A meta-analysis. *Frontiers in pharmacology.* 2021; 12: 732157.
- Diniz, L. R. L., Souza, M. T. S., Barboza, J. N., Almeida, R. N., & Sousa, D. P. Antidepressant potential of cinnamic acids: Mechanisms of action and perspectives in drug development. *Molecules.* 2019; 24 (24).
- Do Carmo Barbosa Mendes De Vasconcelos, M., Bennett, R. N., Rosa, E. A., & Ferreira Cardoso, J. V. Primary and secondary metabolite composition of kernels from three cultivars of portuguese chestnut (*castanea sativa* mill.) at different stages of industrial transformation. *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (9): 3508-3516.
- Doyle, B., & Griffiths, L. A. The metabolism of ellagic acid in the rat. *Xenobiotica.* 1980; 10 (4): 247-256.
- Duman, R. S., Deyama, S., & Fogaça, M. V. Role of bdnf in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci.* 2021; 53 (1): 126-139.
- Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54 (7): 597-606.
- Easton, R. M., Cho, H., Roovers, K., Shineman, D. W., Mizrahi, M., Forman, M. S., . . . Birnbaum, M. J. Role for akt3/protein kinase bgamma in attainment of normal brain size. *Molecular and cellular biology.* 2005; 25 (5): 1869-1878.

- Eide, F. F., Vining, E. R., Eide, B. L., Zang, K., Wang, X. Y., & Reichardt, L. F. Naturally occurring truncated trkb receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci.* 1996; 16 (10): 3123-3129.
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun.* 2019; 81: 24-40.
- Erbay, L. G., Karlıdağ, R., Oruç, M., Çiğremiş, Y., & Celbiş, O. Association of bdnf / trkb and ngf / trka levels in postmortem brain with major depression and suicide. *Psychiatria Danubina.* 2021; 33 (4): 491-498.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine.* 1998; 4 (11): 1313-1317.
- Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., . . . Frisén, J. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell.* 2014; 156 (5): 1072-1083.
- Ertam, I., Mutlu, B., Unal, I., Alper, S., Kivçak, B., & Ozer, O. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: A randomized, prospective, open-label study. *The Journal of dermatology.* 2008; 35 (9): 570-574.
- Espin, J. C., Gonzalez-Barrio, R., Cerda, B., Lopez-Bote, C., Rey, A. I., & Tomas-Barberan, F. A. Iberian pig as a model to clarify obscure points in the bioavailability and metabolism of ellagitannins in humans. *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (25): 10476-10485.
- Eyileten, C., Kaplon-Cieslicka, A., Mirowska-Guzel, D., Malek, L., & Postula, M. Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research.* 2017; 2017: 2823671.
- Facchinetti, V., Ouyang, W., Wei, H., Soto, N., Lazorchak, A., Gould, C., . . . Jacinto, E. The mammalian target of rapamycin complex 2 controls folding and stability of akt and protein kinase c. *Embo j.* 2008; 27 (14): 1932-1943.
- Falsaperla, M., Morgia, G., Tartarone, A., Ardito, R., & Romano, G. Support ellagic acid therapy in patients with hormone refractory prostate cancer (hrpc) on standard chemotherapy using vinorelbine and estramustine phosphate. *European urology.* 2005; 47 (4): 449-454; discussion 454-445.

- Fife, D., Feng, Y., Wang, M. Y., Chang, C. J., Liu, C. Y., Juang, H. T., . . . Wang, B. Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in taiwan. *Psychiatry Res.* 2017; 252: 277-283.
- Finberg, J. P., & Rabey, J. M. Inhibitors of mao-a and mao-b in psychiatry and neurology. *Frontiers in pharmacology.* 2016; 7: 340.
- Foukas, L. C., & Shepherd, P. R. Phosphoinositide 3-kinase: The protein kinase that time forgot. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32 (Pt 2): 330-331.
- Fox, M., Mott, H. R., & Owen, D. Class ia pi3k regulatory subunits: P110-independent roles and structures. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48 (4): 1397-1417.
- Fujimura, H., Altar, C. A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., . . . Tandon, N. N. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 2002; 87 (4): 728-734.
- Gao, T., Furnari, F., & Newton, A. C. Phlpp: A phosphatase that directly dephosphorylates akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. *Molecular cell.* 2005; 18 (1): 13-24.
- Gaya, P., Peirotén, Á., Medina, M., Álvarez, I., & M.Landete, J. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* inia p815: The first bacterium able to produce urolithins a and b from ellagic acid *Journal of functional foods.* 2018; 45 (4): 95-99.
- Ghadimi, M., Foroughi, F., Hashemipour, S., Rashidi Nooshabadi, M., Ahmadi, M. H., Ahadi Nezhad, B., & Khadem Haghighian, H. Randomized double-blind clinical trial examining the ellagic acid effects on glycemic status, insulin resistance, antioxidant, and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes. *Phytother Res.* 2021; 35 (2): 1023-1032.
- Ghigo, A., Morello, F., Perino, A., & Hirsch, E. Phosphoinositide 3-kinases in health and disease. *Sub-cellular biochemistry.* 2012; 58: 183-213.
- Girish, C., Raj, V., Arya, J., & Balakrishnan, S. Evidence for the involvement of the monoaminergic system, but not the opioid system in the antidepressant-like activity of ellagic acid in mice. *Eur J Pharmacol.* 2012; 682 (1-3): 118-125.
- Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the covid-19 pandemic. *Lancet.* 2021; 398 (10312): 1700-1712.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2018; 392 (10159): 1789-1858.

- Goethe, J. W., Woolley, S. B., Cardoni, A. A., Woznicki, B. A., & Piez, D. A. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: Side effects and other factors that influence medication adherence. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007; 27 (5): 451-458.
- González-Barrio, R., Borges, G., Mullen, W., & Crozier, A. Bioavailability of anthocyanins and ellagitannins following consumption of raspberries by healthy humans and subjects with an ileostomy. *J Agric Food Chem*. 2010; 58 (7): 3933-3939.
- González-Sarrias, A., García-Villalba, R., Romo-Vaquero, M., Alasalvar, C., Örem, A., Zafrilla, P., . . . Espín, J. C. Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomized clinical trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61 (5).
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., . . . Etkin, A. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA psychiatry*. 2015; 72 (4): 305-315.
- Gupta, V. K., You, Y., Gupta, V. B., Klistorner, A., & Graham, S. L. Trkb receptor signalling: Implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders. *International journal of molecular sciences*. 2013; 14 (5): 10122-10142.
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and c-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 49: 206-215.
- Hainmueller, T., & Bartos, M. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nat Rev Neurosci*. 2020; 21 (3): 153-168.
- Han, L., Shen, S., Wu, Y., Zhong, C., & Zheng, X. Trajectories of depressive symptoms and risk of cardiovascular disease: Evidence from the china health and retirement longitudinal study. *Journal of psychiatric research*. 2021; 145: 137-143.
- Haroon, E., Daguanno, A. W., Woolwine, B. J., Goldsmith, D. R., Baer, W. M., Wommack, E. C., . . . Miller, A. H. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 95: 43-49.
- Harris, M. G., Kazdin, A. E., Chiu, W. T., Sampson, N. A., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., . . . Kessler, R. C. Findings from world mental health surveys of the perceived helpfulness of treatment for patients with major depressive disorder. *JAMA psychiatry*. 2020; 77 (8): 830-841.

- Hauser, P., Khosla, J., Aurora, H., Laurin, J., Kling, M. A., Hill, J., . . . Howell, C. D. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis c. *Mol Psychiatry*. 2002; 7 (9): 942-947.
- He, Q. R., Cong, M., Yu, F. H., Ji, Y. H., Yu, S., Shi, H. Y., & Ding, F. Peripheral nerve fibroblasts secrete neurotrophic factors to promote axon growth of motoneurons. *Neural Regen Res*. 2022; 17 (8): 1833-1840.
- He, X. M., Zhou, Y. Z., Sheng, S., Li, J. J., Wang, G. Q., & Zhang, F. Ellagic acid protects dopamine neurons via inhibition of nlrp3 inflammasome activation in microglia. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 2963540.
- Hemmati, A. A., Olapour, S., Varzi, H. N., Khodayar, M. J., Dianat, M., Mohammadian, B., & Yaghooti, H. Ellagic acid protects against arsenic trioxide-induced cardiotoxicity in rat. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 412-419.
- Henry, J. P., Sagné, C., Bedet, C., & Gasnier, B. The vesicular monoamine transporter: From chromaffin granule to brain. *Neurochem Int*. 1998; 32 (3): 227-246.
- Hers, I., Vincent, E. E., & Tavaré, J. M. Akt signalling in health and disease. *Cellular signalling*. 2011; 23 (10): 1515-1527.
- Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., Bailey, A. P., Sharma, V., Moller, C. I., Badcock, P. B., . . . Meader, N. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 5 (5): Cd013674.
- Hohls, J. K., König, H. H., Quirke, E., & Hajek, A. Anxiety, depression and quality of life-a systematic review of evidence from longitudinal observational studies. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18 (22).
- Hornbeck, P. V., Zhang, B., Murray, B., Kornhauser, J. M., Latham, V., & Skrzypek, E. Phosphositeplus, 2014: Mutations, ptms and recalibrations. *Nucleic acids research*. 2015; 43 (Database issue): D512-520.
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T. K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., . . . McIntosh, A. M. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019; 22 (3): 343-352.
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., . . . Cao, B. 6-month consequences of covid-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220-232.
- Huang, X., Li, W., You, B., Tang, W., Gan, T., Feng, C., . . . Yang, R. Serum metabonomic study on the antidepressant-like effects of ellagic acid in a chronic

- unpredictable mild stress-induced mouse model. *J Agric Food Chem.* 2020; 68 (35): 9546-9556.
- Huhman, K. L. Social conflict models: Can they inform us about human psychopathology? *Horm Behav.* 2006; 50 (4): 640-646.
- Hunter, T. Signaling--2000 and beyond. *Cell.* 2000; 100 (1): 113-127.
- Hwang, Y., Kim, H. C., & Shin, E. J. Bkm120 alters the migration of doublecortin-positive cells in the dentate gyrus of mice. *Pharmacol Res.* 2022; 179: 106226.
- Hyde, C. L., Nagle, M. W., Tian, C., Chen, X., Paciga, S. A., Wendland, J. R., . . . Winslow, A. R. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of european descent. *Nat Genet.* 2016; 48 (9): 1031-1036.
- Isik, A., Koca, S. S., Ozturk, A., & Mermi, O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26 (6): 872-878.
- Jankord, R., & Herman, J. P. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1148: 64-73.
- Jiang, N., Huang, H., Wang, H., Lv, J., Zeng, G., Wang, Q., . . . Liu, X. M. The antidepressant-like effects of shen yuan: Dependence on hippocampal bdnf-trkb signaling activation in chronic social defeat depression-like mice. *Phytother Res.* 2021.
- Jin, H., Chen, Y., Wang, B., Zhu, Y., Chen, L., Han, X., . . . Liu, N. Association between brain-derived neurotrophic factor and von willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC cardiovascular disorders.* 2018; 18 (1): 23.
- Jin, X., Liu, P., Yang, F., Zhang, Y. H., & Miao, D. Rosmarinic acid ameliorates depressive-like behaviors in a rat model of cus and up-regulates bdnf levels in the hippocampus and hippocampal-derived astrocytes. *Neurochem Res.* 2013; 38 (9): 1828-1837.
- Karege, F., Perroud, N., Burkhardt, S., Schwald, M., Ballmann, E., La Harpe, R., & Malafosse, A. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase b and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biol Psychiatry.* 2007; 61 (2): 240-245.
- Karege, F., Schwald, M., & Cisse, M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002; 328 (3): 261-264.

- Kawabata, K., Yoshioka, Y., & Terao, J. Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols. *Molecules*. 2019; 24 (2).
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I., Endicott, J., Coryell, W., Hirschfeld, R. M., & Shea, T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49 (10): 809-816.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (1): 115-124.
- Kilic, I., Yeşiloğlu, Y., & Bayrak, Y. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of ellagic acid. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*. 2014; 130: 447-452.
- Kim, J., Farchione, T., Potter, A., Chen, Q., & Temple, R. Esketamine for treatment-resistant depression - first fda-approved antidepressant in a new class. *N Engl J Med*. 2019; 381 (1): 1-4.
- Kim, N., Cho, S. J., Kim, H., Kim, S. H., Lee, H. J., Park, C. H. K., . . . Ahn, Y. M. Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in south korea. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0221552.
- Krishnan, R. (2022). Unipolar depression: Pathogenesis. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-pathogenesis>
- Krishnan, V., Han, M. H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., . . . Nestler, E. J. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*. 2007; 131 (2): 391-404.
- Lawrence, M. S., Stojanov, P., Mermel, C. H., Robinson, J. T., Garraway, L. A., Golub, T. R., . . . Getz, G. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014; 505 (7484): 495-501.
- Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K., & Hempstead, B. L. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*. 2001; 294 (5548): 1945-1948.
- Leibrock, C., Ackermann, T. F., Hierlmeier, M., Lang, F., Borgwardt, S., & Lang, U. E. Akt2 deficiency is associated with anxiety and depressive behavior in mice. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2013; 32 (3): 766-777.
- Leighton, S. P., Nerurkar, L., Krishnadas, R., Johnman, C., Graham, G. J., & Cavanagh, J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2018; 23 (1): 48-58.

- Li, G., & Hidalgo, A. The toll route to structural brain plasticity. *Frontiers in physiology*. 2021; 12: 679766.
- Lin, L., Herselman, M. F., Zhou, X. F., & Bobrovskaya, L. Effects of corticosterone on bdnf expression and mood behaviours in mice. *Physiol Behav*. 2022; 247: 113721.
- Linde, K., Berner, M. M., & Kriston, L. St john's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2008 (4): Cd000448.
- Lipinska, L., Klewicka, E., & Sojka, M. The structure, occurrence and biological activity of ellagitannins: A general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2014; 13 (3): 289-299.
- Liu, P., Begley, M., Michowski, W., Inuzuka, H., Ginzberg, M., Gao, D., . . . Wei, W. Cell-cycle-regulated activation of akt kinase by phosphorylation at its carboxyl terminus. *Nature*. 2014; 508 (7497): 541-545.
- Liu, X., Mukai, Y., Furtek, C. I., Bortnichak, E. A., Liaw, K. L., & Zhong, W. Epidemiology of treatment-resistant depression in the united states. *The Journal of clinical psychiatry*. 2021; 83 (1).
- Liu, Y., Yu, S., Wang, F., Yu, H., Li, X., Dong, W., . . . Liu, Q. Chronic administration of ellagic acid improved the cognition in middle-aged overweight men. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2018; 43 (3): 266-273.
- Liu, Y. M., Hu, C. Y., Shen, J. D., Wu, S. H., Li, Y. C., & Yi, L. T. Elevation of synaptic protein is associated with the antidepressant-like effects of ferulic acid in a chronic model of depression. *Physiol Behav*. 2017; 169: 184-188.
- Lledo, P. M., Alonso, M., & Grubb, M. S. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7 (3): 179-193.
- Long, J., Guo, Y., Yang, J., Henning, S. M., Lee, R. P., Rasmussen, A., . . . Li, Z. Bioavailability and bioactivity of free ellagic acid compared to pomegranate juice. *Food Funct*. 2019; 10 (10): 6582-6588.
- Loomer, H. P., Saunders, J. C., & Kline, N. S. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatric research reports*. 1957; 8: 129-141.
- Lorigooini, Z., Salimi, N., Soltani, A., & Amini-Khoei, H. Implication of nmda-no pathway in the antidepressant-like effect of ellagic acid in male mice. *Neuropeptides*. 2019.

- Madsen, R. R. (2023). Wellcome trust–funded monographs and book chapters principles of pi3k biology and its role in lymphoma. In O. A. O'Conner, S. M. Ansell, & J. F. Seymour (Eds.), *Targeting oncogenic drivers and signaling pathways in hematologic malignancies: From concept to practice*. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell.
- Maes, M., Fišar, Z., Medina, M., Scapagnini, G., Nowak, G., & Berk, M. New drug targets in depression: Inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates--nrf2 activators and gsk-3 inhibitors. *Inflammopharmacology*. 2012; 20 (3): 127-150.
- Maj, M., Stein, D. J., Parker, G., Zimmerman, M., Fava, G. A., De Hert, M., . . . Wittchen, H. U. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2020; 19 (3): 269-293.
- Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., . . . Murray, G. The 2020 royal australian and new zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2021; 55 (1): 7-117.
- Malhi, G. S., Bell, E., Singh, A. B., Bassett, D., Berk, M., Boyce, P., . . . Murray, G. The 2020 royal australian and new zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Bipolar disorders*. 2020; 22 (8): 788-804.
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. Depression. *Lancet*. 2018; 392 (10161): 2299-2312.
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81 (1 Suppl): 230s-242s.
- Manning, B. D., & Toker, A. Akt/pkb signaling: Navigating the network. *Cell*. 2017; 169 (3): 381-405.
- Mao, X., Wu, L. F., Zhao, H. J., Liang, W. Y., Chen, W. J., Han, S. X., . . . Zhang, L. Z. Transport of corilagin, gallic acid, and ellagic acid from fructus phyllanthi tannin fraction in caco-2 cell monolayers. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016: 9205379.
- Mao, X. Y., Zhou, H. H., Li, X., & Liu, Z. Q. Huperzine a alleviates oxidative glutamate toxicity in hippocampal ht22 cells via activating bdnf/trkb-dependent pi3k/akt/mtor signaling pathway. *Cellular and molecular neurobiology*. 2016; 36 (6): 915-925.

- Marasine, N. R., & Sankhi, S. Factors associated with antidepressant medication non-adherence. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*. 2021; 18 (2): 242-249.
- Marx, W., Lane, M., Rocks, T., Ruusunen, A., Loughman, A., Lopresti, A., . . . Dean, O. M. Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2019.
- McEwen, B. S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 840: 33-44.
- Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 428-435.
- Mertens-Talcott, S. U., Jilma-Stohlawetz, P., Rios, J., Hingorani, L., & Derendorf, H. Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*punica granatum* L.) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. *J Agric Food Chem*. 2006; 54 (23): 8956-8961.
- Middlemas, D. S., Lindberg, R. A., & Hunter, T. Trkb, a neural receptor protein-tyrosine kinase: Evidence for a full-length and two truncated receptors. *Molecular and cellular biology*. 1991; 11 (1): 143-153.
- Mirzaie, Z., Bastani, A., Hesami, S., Pouryousefi, E., Kavianpour, M., & Haghighian, H. K. Improving effect of ellagic acid on sleep quality and gastrointestinal symptoms in patient with irritable bowel syndrome: Randomized double-blind clinical trial. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2021; 32 (11): 937-944.
- Mishra, R., Patel, H., Alanazi, S., Kilroy, M. K., & Garrett, J. T. Pi3k inhibitors in cancer: Clinical implications and adverse effects. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22 (7).
- Miyaoka, H., Otsubo, T., Kamijima, K., Ishii, M., Onuki, M., & Mitamura, K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis c. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (7): 1120.
- Mohammad Sadeghi, H., Adeli, I., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., & Abdollahi, M. Drug repurposing for the management of depression: Where do we stand currently? *Life (Basel, Switzerland)*. 2021; 11 (8).
- Mohammadinejad, A., Mohajeri, T., Aleyaghoob, G., Heidarian, F., & Kazemi Oskuee, R. Ellagic acid as a potent anticancer drug: A comprehensive review on in vitro, in vivo, in silico, and drug delivery studies. *Biotechnology and applied biochemistry*. 2021.
- Mousten, I. V., Sørensen, N. V., Christensen, R. H. B., & Benros, M. E. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with unipolar depression compared with healthy

- control individuals: A systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2022; 79 (6): 571-581.
- Mu, R. H., Fang, X. Y., Wang, S. S., Li, C. F., Chen, S. M., Chen, X. M., . . . Yi, L. T. Antidepressant-like effects of standardized gypenosides: Involvement of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233 (17): 3211-3221.
- Nasrolahi, A., Javaherforoozshadeh, F., Jafarzadeh-Gharehzaadineh, M., Mahmoudi, J., Asl, K. D., & Shabani, Z. Therapeutic potential of neurotrophic factors in Alzheimer's disease. *Molecular biology reports*. 2022; 49 (3): 2345-2357.
- Nelson, J., Klumparendt, A., Doebler, P., & Ehring, T. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: Meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2017; 210 (2): 96-104.
- Nestler, E. J., & Carlezon, W. A., Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*. 2006; 59 (12): 1151-1159.
- Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. S. Regulation of bdnf and trkb mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995; 15 (11): 7539-7547.
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006; 27 (23): 2763-2774.
- Nosengo, N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016; 534 (7607): 314-316.
- Osimo, E. F., Pillinger, T., Rodriguez, I. M., Khandaker, G. M., Pariante, C. M., & Howes, O. D. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 901-909.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., . . . Schatzberg, A. F. Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*. 2016; 2: 16065.
- Pang, P. T., Teng, H. K., Zaitsev, E., Woo, N. T., Sakata, K., Zhen, S., . . . Lu, B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. 2004; 306 (5695): 487-491.
- Pape, H. C., & Pare, D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiological reviews*. 2010; 90 (2): 419-463.

- Park, S. J., Jaiswal, V., & Lee, H. J. Dietary intake of flavonoids and carotenoids is associated with anti-depressive symptoms: Epidemiological study and in silico-mechanism analysis. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2021; 11 (1).
- Patapoutian, A., & Reichardt, L. F. Trk receptors: Mediators of neurotrophin action. *Current opinion in neurobiology*. 2001; 11 (3): 272-280.
- Pelosof, R., Santos, L. A. D., Farhat, L. C., Gattaz, W. F., Talib, L., & Brunoni, A. R. Bdnf blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: An updated systematic review and meta-analysis. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2022: 1-10.
- Pochwat, B., Szewczyk, B., Kotarska, K., Rafał-Ulińska, A., Siwiec, M., Sowa, J. E., . . . Nowak, G. Hyperforin potentiates antidepressant-like activity of lanicemine in mice. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2018; 11: 456.
- Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., . . . Singh, J. B. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2019; 176 (6): 428-438.
- Porter, G. A., & O'Connor, J. C. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? *World journal of psychiatry*. 2022; 12 (1): 77-97.
- Quetsch, R. M., Achor, R. W., Litin, E. M., & Faucett, R. L. Depressive reactions in hypertensive patients; a comparison of those treated with rauwolfia and those receiving no specific antihypertensive treatment. *Circulation*. 1959; 19 (3): 366-375.
- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Srivastava, P., & Bungau, S. Unfolding the role of bdnf as a biomarker for treatment of depression. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2021; 71 (10): 2008-2021.
- Randhir, R., Lin, Y. T., & Shetty, K. Phenolics, their antioxidant and antimicrobial activity in dark germinated fenugreek sprouts in response to peptide and phytochemical elicitors. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2004; 13 (3): 295-307.
- Renn, B. N., Feliciano, L., & Segal, D. L. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical psychology review*. 2011; 31 (8): 1239-1246.

- Ribeiro, B., Valentão, P., Baptista, P., Seabra, R. M., & Andrade, P. B. Phenolic compounds, organic acids profiles and antioxidative properties of beefsteak fungus (*fistulina hepatica*). *Food Chem Toxicol.* 2007; 45 (10): 1805-1813.
- Ricci, A., Lagel, M. C., Parpinello, G. P., Pizzi, A., Kilmartin, P. A., & Versari, A. Spectroscopy analysis of phenolic and sugar patterns in a food grade chestnut tannin. *Food Chem.* 2016; 203: 425-429.
- Richard L. Drake, A. W. V., Adam W.M. Mitchell. *Gray's anatomy for students* (4th ed.): Elsevier; 2020, p:
- Riemer, T. G., Villagomez Fuentes, L. E., Algharably, E. A. E., Schäfer, M. S., Mangelsen, E., Fürtig, M. A., . . . Kreutz, R. Do β -blockers cause depression?: Systematic review and meta-analysis of psychiatric adverse events during β -blocker therapy. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979).* 2021; 77 (5): 1539-1548.
- Ríos, J.-L., Giner, R. M., Marín, M., & Recio, M. C. A pharmacological update of ellagic acid. *Planta medica.* 2018; 84 (15): 1068-1093.
- Roy, A., Skibo, J., Kalume, F., Ni, J., Rankin, S., Lu, Y., . . . Millen, K. J. Mouse models of human pik3ca-related brain overgrowth have acutely treatable epilepsy. *eLife.* 2015; 4.
- Rugulies, R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *American journal of preventive medicine.* 2002; 23 (1): 51-61.
- Ruiz-Grosso, P., Cachay, R., de la Flor, A., Schwalb, A., & Ugarte-Gil, C. Association between tuberculosis and depression on negative outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15 (1): e0227472.
- Rush, A. J. (2022). Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., . . . Fava, M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A star*d report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (11): 1905-1917.
- Saarelainen, T., Pussinen, R., Koponen, E., Alhonen, L., Wong, G., Sirviö, J., & Castrén, E. Transgenic mice overexpressing truncated trkb neurotrophin receptors in neurons have impaired long-term spatial memory but normal hippocampal ltp. *Synapse (New York, N.Y.).* 2000; 38 (1): 102-104.

- Sallam, I. E., Abdelwareth, A., Attia, H., Aziz, R. K., Homsy, M. N., von Bergen, M., & Farag, M. A. Effect of gut microbiota biotransformation on dietary tannins and human health implications. *Microorganisms*. 2021; 9 (5).
- Sarris, J., Ravindran, A., Yatham, L. N., Marx, W., Rucklidge, J. J., McIntyre, R. S., . . . Berk, M. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The world federation of societies of biological psychiatry (wfsbp) and canadian network for mood and anxiety treatments (canmat) taskforce. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2022; 23 (6): 424-455.
- Sathyanesan, M., & Newton, S. S. Antidepressant-like effects of trophic factor receptor signaling. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2022; 15: 958797.
- Savic, I. M., Jovic, E., Nikolic, V. D., Popsavin, M. M., Rakic, S. J., & Savic-Gajic, I. M. The effect of complexation with cyclodextrins on the antioxidant and antimicrobial activity of ellagic acid. *Pharmaceutical development and technology*. 2019; 24 (4): 410-418.
- Seeram, N. P., Henning, S. M., Zhang, Y., Suchard, M., Li, Z., & Heber, D. Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J Nutr*. 2006; 136 (10): 2481-2485.
- Seeram, N. P., Lee, R., & Heber, D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*punica granatum l.*) juice. *Clin Chim Acta*. 2004; 348 (1-2): 63-68.
- Shafer, A. B. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, ces-d, hamilton, and zung. *Journal of clinical psychology*. 2006; 62 (1): 123-146.
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – a review. *Journal of Functional Foods*. 2015; 18.
- Shakeel, U., Shamim, S., Azam, Z., Arshad, H. M., & Asgher, A. Double blind, randomised trial to compare efficacy of escitalopram versus citalopram for interferon induced depression in hepatitis c patients. *Contemporary clinical trials communications*. 2020; 19: 100622.
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Castillo, C. M. S., Caroca, R., Lazo-Vélez, M. A., Antonyak, H., . . . Cho, W. C. Ellagic acid: A review on its natural sources, chemical stability, and therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 3848084.

- Sharma, E., Behl, T., Mehta, V., Kumar, A., Setia, D., Uddin, M. S., . . . Arora, S. Exploring the various aspects of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in diabetes mellitus. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2021; 20 (1): 22-33.
- Shorey, S., Ng, E. D., & Wong, C. H. J. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *The British journal of clinical psychology*. 2022; 61 (2): 287-305.
- Siu, A. L., Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Baumann, L. C., Davidson, K. W., Ebell, M., . . . Pignone, M. P. Screening for depression in adults: Us preventive services task force recommendation statement. *Jama*. 2016; 315 (4): 380-387.
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc*. 2012; 7 (6): 1009-1014.
- Smart, R. C., Huang, M. T., Chang, R. L., Sayer, J. M., Jerina, D. M., & Conney, A. H. Disposition of the naturally occurring antimutagenic plant phenol, ellagic acid, and its synthetic derivatives, 3-o-decylellagic acid and 3,3'-di-o-methylellagic acid in mice. *Carcinogenesis*. 1986; 7 (10): 1663-1667.
- Staal, S. P. Molecular cloning of the akt oncogene and its human homologues akt1 and akt2: Amplification of akt1 in a primary human gastric adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84 (14): 5034-5037.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85 (3): 367-370.
- Stukalin, Y., Lan, A., & Einat, H. Revisiting the validity of the mouse tail suspension test: Systematic review and meta-analysis of the effects of prototypic antidepressants. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 112: 39-47.
- Taiz, L., & Zeiger, E. *Plant physiology* (5th ed.): Sinauer Associates; 2010, p:
- Tao, W., Dong, Y., Su, Q., Wang, H., Chen, Y., Xue, W., . . . Chen, G. Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating pi3k/akt/mtor mediated bdnf/trkb pathway. *Behavioural brain research*. 2016; 308: 177-186.
- Tao, X., Finkbeiner, S., Arnold, D. B., Shaywitz, A. J., & Greenberg, M. E. Ca²⁺ influx regulates bdnf transcription by a creb family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron*. 1998; 20 (4): 709-726.
- Targum, S. D., Schappi, J., Koutsouris, A., Bhaumik, R., Rapaport, M. H., Rasgon, N., & Rasenick, M. M. A novel peripheral biomarker for depression and antidepressant response. *Mol Psychiatry*. 2022; 27 (3): 1640-1646.

- Teel, R. W. Distribution and metabolism of ellagic acid in the mouse following intraperitoneal administration. *Cancer Lett.* 1987; 34 (2): 165-171.
- Tomás-Barberán, F. A., García-Villalba, R., González-Sarrias, A., Selma, M. V., & Espín, J. C. Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: Consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. *J Agric Food Chem.* 2014; 62 (28): 6535-6538.
- Truchado, P., Larrosa, M., García-Conesa, M. T., Cerdá, B., Vidal-Guevara, M. L., Tomás-Barberán, F. A., & Espín, J. C. Strawberry processing does not affect the production and urinary excretion of urolithins, ellagic acid metabolites, in humans. *J Agric Food Chem.* 2012; 60 (23): 5749-5754.
- Truzzi, F., Tibaldi, C., Zhang, Y., Dinelli, G., & E, D. A. An overview on dietary polyphenols and their biopharmaceutical classification system (bcs). *International journal of molecular sciences.* 2021; 22 (11).
- Tsai, P. J., Lai, Y. H., Manne, R. K., Tsai, Y. S., Sarbassov, D., & Lin, H. K. Akt: A key transducer in cancer. *Journal of biomedical science.* 2022; 29 (1): 76.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2020). Türkiye sağlık araştırması, 2019. *15 yaş ve üstü bireylerin son 12 ay içerisinde yaşadığı başlıca hastalık/sağlık sorunlarının cinsiyete göre dağılımı.* Retrieved from <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661#:~:text=Cinsiyet%20ayr%C4%B1m%C4%B1nda%20bak%C4%B1ld%C4%B1%C4%9F%C4%B1nda%3B%202019%20y%C4%B1l%C4%B1nda,sinin%20obez%20%C3%B6ncesi%20oldu%C4%9Fu%20g%C3%B6r%C3%BCld%C3%BC.&text=%C3%87ocuklarda%20son%206%20ay%20i%C3%A7inde,%C3%BCst%20solunum%20yolu%20enfeksiyonu%20g%C3%B6r%C3%BCld%C3%BC>.
- Wang, J., Yazdani, S., Han, A., & Schapira, M. Structure-based view of the druggable genome. *Drug discovery today.* 2020; 25 (3): 561-567.
- Wei, J., Lu, Y., Li, K., Goodman, M., & Xu, H. The associations of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality: The nhanes 2005-2014. *J Affect Disord.* 2022; 300: 189-194.
- What is prevalence? Retrieved from <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/what-is-prevalence#:~:text=Definition,in%20a%20given%20time%20period>.
- Whitley, A. C., Stoner, G. D., Darby, M. V., & Walle, T. Intestinal epithelial cell accumulation of the cancer preventive polyphenol ellagic acid--extensive binding to protein and DNA. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66 (6): 907-915.

- WHO. (2022). Who global centre for traditional medicine. Retrieved from <https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine>
- Wolkowitz, O. M., Wolf, J., Shelly, W., Rosser, R., Burke, H. M., Lerner, G. K., . . . Mellon, S. H. Serum bdnf levels before treatment predict ssri response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35 (7): 1623-1630.
- Wouters, O. J., McKee, M., & Luyten, J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *Jama*. 2020; 323 (9): 844-853.
- Wurzelmann, M., Romeika, J., & Sun, D. Therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) and a small molecular mimics of bdnf for traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2017; 12 (1): 7-12.
- Yang, W., Li, X., Pan, K. Y., Yang, R., Song, R., Qi, X., . . . Xu, W. Association of life-course depression with the risk of dementia in late life: A nationwide twin study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2021; 17 (8): 1383-1390.
- Yu, J., Zhang, Y., McIlroy, J., Rordorf-Nikolic, T., Orr, G. A., & Backer, J. M. Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: Stabilization and inhibition of the p110alpha catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Molecular and cellular biology*. 1998; 18 (3): 1379-1387.
- Yu, M., Zhang, X., Lu, F., & Fang, L. Depression and risk for diabetes: A meta-analysis. *Canadian journal of diabetes*. 2015; 39 (4): 266-272.
- Yudushkin, I. Control of akt activity and substrate phosphorylation in cells. *IUBMB life*. 2020; 72 (6): 1115-1125.
- Zanin, J. P., Montroull, L. E., Volosin, M., & Friedman, W. J. The p75 neurotrophin receptor facilitates trkb signaling and function in rat hippocampal neurons. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2019; 13: 485.
- Zeni, A. L., Zomkowski, A. D., Maraschin, M., Rodrigues, A. L., & Tasca, C. I. Involvement of pka, camkii, pkc, mapk/erk and pi3k in the acute antidepressant-like effect of ferulic acid in the tail suspension test. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 103 (2): 181-186.
- Zhang, J. C., Wu, J., Fujita, Y., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., . . . Hashimoto, K. Antidepressant effects of trkb ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2014; 18 (4).

- Zhang, M., Cui, S., Mao, B., Zhang, Q., Zhao, J., Zhang, H., . . . Chen, W. Ellagic acid and intestinal microflora metabolite urolithin a: A review on its sources, metabolic distribution, health benefits, and biotransformation. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022: 1-23.
- Zhang, S. S., Tian, Y. H., Jin, S. J., Wang, W. C., Zhao, J. X., Si, X. M., . . . Jin, J. Y. Isoflurane produces antidepressant effects inducing bdnf-trkb signaling in cums mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236 (11): 3301-3315.
- Zhang, Y., Cui, B., Wang, T., Lu, Y., Chen, Z., Zou, Z., . . . Chen, G. Early enhancement of neuroplasticity index, the ratio of serum brain-derived neurotrophic factor level to hamd-24 score, in predicting the long-term antidepressant efficacy. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15: 712445.
- Zhang, Z., Liu, X., Schroeder, J. P., Chan, C. B., Song, M., Yu, S. P., . . . Ye, K. 7,8-dihydroxyflavone prevents synaptic loss and memory deficits in a mouse model of alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39 (3): 638-650.
- Zhao, X. P., Li, H., & Dai, R. P. Neuroimmune crosstalk through brain-derived neurotrophic factor and its precursor pro-bdnf: New insights into mood disorders. *World journal of psychiatry*. 2022; 12 (3): 379-392.
- Zhong, L., Liu, H., Zhang, W., Liu, X., Jiang, B., Fei, H., & Sun, Z. Ellagic acid ameliorates learning and memory impairment in app/ps1 transgenic mice via inhibition of β -amyloid production and tau hyperphosphorylation. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018; 16 (6): 4951-4958.
- Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., . . . Lei, T. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral bdnf concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0172270.
- Zhou, Z., Chen, H., Tang, X., He, B., Gu, L., & Feng, H. Total saikosaponins attenuates depression-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress in rats by regulating the pi3k/akt/nf-kb signaling axis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022: 4950414.
- Zong, Y., Chen, T., Dong, H., Zhu, L., & Ju, W. Si-ni-san prevents reserpine-induced depression by inhibiting inflammation and regulating cyp450 enzymatic activity. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 1518.
- Zuccari, G., Baldassari, S., Ailuno, G., Turrini, F., Alfei, S., & Caviglioli, G. Formulation strategies to improve oral bioavailability of ellagic acid. *Applied Sciences*. 2020; 10 (10): 3353.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hatice Aşlı	Uyruğu	T.C.
Soyadı	BEDEL	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Burdur Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi	2003
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2007
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2016
Önlisans	Anadolu Üniversitesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği	2019

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Eczacı	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	2,5yıl(2008-2011)
Eczacı (Mesul Müdür)	Burdur Bucak Aşlı Eczanesi	2 yıl (2011-2013)
Araştırma Görevlisi	Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	1 ay(2013-2013)
Araştırma Görevlisi	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD	10 yıl(2013-2023)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL	86,25

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
ELLAGİK ASİT'İN FARE DEPRESYON MODELLERİNDE BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BKNF) DÜZEYLERİNE ETKİLERİ	Akdeniz Üniversitesi Blimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi	2014-2016

POLİFENOLİK EKSTRAKT YENİDOĞAN SIÇANLARDA SEVOFLURANLA OLUŞAN NÖROTOKSİSİTEYİ AZALTABİLİR Mİ?	Akdeniz Üniversitesi Blimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi	2019-2021
ELLAGİK ASİTİN FARE DEPRESYON MODELLERİNDE BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR(BKNF)/PI3K/AKT ARACILI SİNYAL YOLAKLARINA ETKİSİ	Akdeniz Üniversitesi Blimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi	2020-2023