



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**NOSKAPİNİN SIÇANLARDA MATERNAL
SEPERASYONLA OLUŞTURULAN DEPRESYON
BENZERİ DAVRANIŞLARA ETKİSİ**

Dr. MUSTAFA SEÇKİN ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

NOSKAPİNİN SIÇANLARDA MATERNAL SEPERASYONLA OLUŞTURULAN DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞLARA ETKİSİ

Dr. Mustafa Seçkin ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Arzu ERDAL

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada bana inanan ve derin hoşgörüsü ile bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Arzu Erdal'a;

Beni sürekli ileri taşıyan, bana her konuda yardımcı olan bölüm başkanım Prof. Dr. S. Sırrı Bilge'ye ve hocam Doç. Dr. Osman Kukula'ya;

Bölüme geldiğim ilk andan itibaren bana yardımcı olmaya başlayan ilk çalışmalardan son ana kadar bana kullandığımız veya kullanabileceğimiz yöntemleri, proje yürütme konusundaki detayları ve dikkat edilmesi gereken noktaları gösteren kıdemlilerim Dr. Bahar Akyüz'e ve Dr. Caner Günaydın'a;

Bu çalışmada emeği olan Prof. Dr. Tolga Güvenç'e ve Vet. Hek. M. Taha Kaya'ya ve çalışma arkadaşım Dr. Sinan Şafak'a;

En çok ise hayatıma ilk gününden itibaren en büyük etkiye bulunmuş Zekiye Ada'ya, Mustafa Ada'ya, Asuman Ada Şahin'e ve Gökalp Şahin'e ve en iyi dostum Uğur Şahin'e teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 2023

Dr. Mustafa Seçkin Şahin

BEYAN

“Noskapinin Sıçanlarda Maternal Seperasyonla Oluşturulan Depresyon Benzeri Davranışlara Etkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, 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, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim. Bu alışmam Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (PYO.TIP.1904.22.020).

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Depresyon hayat kalitesini düşüren ve intihar riskinde artışa neden olan bir hastalıktır. Erken hayat stresi beyin gelişimini etkileyerek depresyon riskini arttırmaktadır. Maternal seperasyon (MS) erken hayat stresi oluşturarak depresyon benzeri davranışlara neden olan bir hayvan modelidir. Çalışmadaki amaç noskapinin erken hayat stresine maruz bırakılmış sıçanlarda depresyon benzeri davranışlara etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 12 adet gebe Wistar Albino sıçan rastgele olarak 4 gruba ayrılmıştır; kontrol, MS, noskapin 5 mg/kg ve noskapin 10 mg/kg. Sıçanların doğum yaptıkları gün postnatal gün (PNG) 0 kabul edilmiştir. Kontrol grubu haricindeki yavrular PNG 1'den PNG 14'e kadar her gün 3 saat anne kafesinden farklı bir odada tutularak maternal seperasyon uygulanmıştır. PNG 21'de tüm yavrular sütten kesilmiş ve 14 gün boyunca tedavi gruplarına intraperitoneal olarak belirtilen dozlarda noskapin, kontrol grubu ve maternal seperasyon gruplarına ise çözücüsü uygulanmıştır. Son enjeksiyon gününün ertesinde farklı günlerde yavrulara lokomotor test, zorlu yüzdürme testi, pasif sakınma testi ve şeker tercih testi yapılmıştır. Ardından hayvan dokularının immünohistokimyasal incelemeleri yapılmıştır.

BULGULAR: Locomotor testte gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Zorlu yüzdürme testinde, MS grubunda hareketsizlik süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, 5 mg/kg noskapinin bu süreyi anlamlı olarak azalttığı ancak 10 mg/kg noskapinin anlamlı bir farklılık yaratmadığı belirlenmiştir. Pasif sakınma testinde karanlık alana geçme süresi MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısalırken, noskapin 5 mg/kg grubunda anlamlı farklılık görülmediği ancak noskapin 10 mg/kg grubunda bu sürenin anlamlı olarak artarak kontrol değerlerine döndüğü tespit edilmiştir. Şeker tercih testinde MS grubunda şekerli su tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış, noskapinin her iki dozu ise anlamlı bir farklılık yaratmamıştır. Beyin Türevli Nörotrofik Faktör düzeyleri MS grubunda kontrol grubuna kıyasla azalmış noskapin tedavisi genel olarak bu düzeyleri artırmamıştır. Tümör nekrozis faktör düzeyleri ise MS grubunda kontrol grubuna göre artmış, tedavi gruplarında ise genel olarak bu artma engellenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Bu sonuçlar, noskapinin depresyon benzeri davranışlar üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Noskapin, Depresyon, SK Kanalları, Maternal Seperasyon, TNF-a

ABSTRACT

OBJECTIVES: Depression is a disease that reduces the quality of life and increases the risk of suicide. Early life stress increases the risk of depression by affecting brain development. Maternal separation (MS) is an animal model that causes depression-like behaviors by creating early life stress. The aim of the study was to examine the effect of nescapine on depression-like behaviors in rats exposed to early life stress.

MATERIALS-METHODS: 12 pregnant Wistar Albino rats were randomly divided into 4 groups; control, MS, nescapine 5 mg/kg and nescapine 10 mg/kg. The postnatal day (PNG) on the day the rats gave birth was considered 0. Except for the control group, the offspring from other groups were kept in a different room than the mother's cage for 3 hours every day from PNG 1 to PNG 14 and maternal separation was applied therefore. In PNG 21, all pups were weaned and nescapine was administered intraperitoneally to the treatment groups, and vehicle was administered to the control and maternal separation groups for 14 days. Locomotor test, forced swimming test, passive avoidance test and sugar preference test were applied to pups on different days after the last injection day. After the last test day, animal tissues are collected and analyzed with immunochemical method.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the groups in the locomotor test. In the forced swim test, the immobility time was found to be significantly higher in the MS group compared to the control group, while 5 mg/kg nescapine significantly reduced this time, but 10 mg/kg nescapine did not make a significant difference. In the passive avoidance test, the time to enter the dark side was significantly shorter in the MS group compared to the control group, while there was no significant difference in the nescapine 5 mg/kg group, but this time increased significantly in the nescapine 10 mg/kg group and returned to the control values. In the sugar preference test, the consumption of sugary water in the MS group decreased significantly compared to the control group, and although both doses of nescapine increased the consumption of sugary water a little, it did not create a statistically significant difference. Brain-derived Neurotrophic Factor levels were decreased in the MS group compared to the control group and nescapine treatment generally had not changed this. Tumor necrosis factor levels were increased in the MS group compared to the control group and nescapine treatment generally lowered this levels closer to control group.

CONCLUSIONS: These results show that nescapine can have an effect on depression-like behaviors.

KEYWORDS: Nescapine, Depression, SK Channels, Maternal Separation, TNF- α

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİL VE TABLOLAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Depresyon	3
2.1.1. Tanımı ve önemi.....	3
2.1.2. Majör depresif bozukluk tanısı	4
2.1.3. Depresyon patofizyolojisi.....	5
2.2. Erken Hayat Stresi ve Maternal Seperasyon	10
2.3. Depresyon Hayvan Modelleri.....	12
2.4. Noskapin.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Maternal Seperasyon.....	19
3.2. Lokomotor Test.....	19
3.3. Zorlu Yüzdürme Testi	20
3.4. Pasif Sakınma Testi.....	21
3.5. Sükroz Tercih Testi.....	21
3.6. Histopatolojik İncelemeler.....	22
3.7. İmmünohistokimyasal İncelemeler.....	22
3.7.1. İmmünohistokimyasal boyama sonuçlarının analizi.....	23
3.8. İstatiksel Analizler	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Lokomotor Test Bulguları.....	25
4.2. Zorlu Yüzdürme Testi Bulguları	25
4.3. Pasif Sakınma Testi Bulguları.....	27
4.4. Sükroz Tercih Testi Bulguları.....	28
4.5. Hematoksilen Eozin Boyaması Bulguları	29
4.6. BDNF İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları	32
4.6.1. BDNF prefrontal korteks bulguları	33

4.6.2. BDNF hipokampüs bulguları.....	35
4.6.3. BDNF nükleus akkübens bulguları	37
4.7. TNF-alfa İmmünohistokimyasal Bulguları	39
4.7.1. TNF-alfa prefrontal korteks bulguları	39
4.7.2. TNF-alfa hipokampüs bulguları	41
4.7.3. TNF-alfa nükleus akkübens bulguları	43
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER	69
8.1. Ek-1 Turnitin Raporu.....	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
SK	: Küçük Kondüktanslı Kalsiyumla Aktive Potasyum Kanalı
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik faktör
TNF	: Tümör nekrozis faktör
IL	: İnterlökin
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
NMDA	: N-metil-D-Aspartat
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropiyonik Asit
HPA	: Hipotalamus Hipofiz Adrenal
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
EPSP	: Eksitatör Postsinaptik Potansiyel
TrkB	: Tropomyozin Reseptör Kinaz B
NFkB	: Nükleer Faktör Kappa B
ANOVA	: Varyans Analizi
TLR	: Toll Like Receptor
PNG	: Postnatal Gün
M1	: Muskarinik Asetilkolin Reseptör 1

ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekil 1. Lokomotor aktivite cihazı	20
Şekil 2. Pasif sakınma cihazı.....	21
Şekil 3. Spontan lokomotor aktivitelerin karşılaştırılması.....	25
Şekil 4. Zorlu yüzdürme testinde hareketsiz geçen sürelerin karşılaştırılması	27
Şekil 5. Pasif sakınma testinde karanlık odaya geçme latanslarının karşılaştırılması.....	28
Şekil 6. Sükroz tercih testinde şekerli su tüketme oranlarının karşılaştırılması	29
Şekil 7. Prefrontal korteks bölgesinde hematoksilen-eozin boyanma örneği	30
Şekil 8. Hipokampus bölgesinde hematoksilen-eozin boyanma örneği	31
Şekil 9. Nükleus akkumbens bölgesinde hematoksilen-eozin boyanma örneği	32
Şekil 10. Prefrontal korteks bölgesinde immünohistokimyasal BDNF boyanma skorlarının karşılaştırılması	34
Şekil 11. Prefrontal korteks bölgesinde immünohistokimyasal BDNF boyanma örneği	34
Şekil 12. Hipokampus bölgesinde immünohistokimyasal BDNF boyanma skorlarının karşılaştırılması	36
Şekil 13. Hipokampus bölgesinde immünohistokimyasal BDNF boyanma örneği.....	36
Şekil 14. Nükleus akkumbens bölgesinde immünohistokimyasal BDNF boyanma skorlarının karşılaştırılması	38
Şekil 15. Nükleus akkumbens bölgesinde immünohistokimyasal BDNF boyanma örneği	38
Şekil 16. Prefrontal korteks bölgesinde immünohistokimyasal TNF boyanma skorlarının karşılaştırılması	40
Şekil 17. Prefrontal korteks bölgesinde immünohistokimyasal TNF boyanma örneği.....	41

Şekil 18. Hipokampüs bölgesinde immünohistokimyasal TNF boyanma skorlarının karşılaştırılması	42
Şekil 19. Hipokampüs bölgesinde immünohistokimyasal TNF boyanma örneği.....	43
Şekil 20. Nükleus akkübens bölgesinde immünohistokimyasal TNF boyanma skorlarının karşılaştırılması	44
Şekil 21. Nükleus akkübens bölgesinde immünohistokimyasal TNF boyanma örneği	45



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken hayat stresi beyin gelişimini etkileyerek anksiyete ve depresyon gibi birçok psikiyatrik hastalığın prevalansını artırabilir (1). Maternal seperasyon erken hayat stresi oluşturarak depresyon benzeri davranışlara neden olan bir hayvan modelidir (2).

Depresyon hayat kalitesini düşüren, üzüntüye, enerji kaybına, ilgi kaybına ve intihar riskinde önemli bir artışa neden olan ve oldukça sık görülen bir hastalıktır (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) istatistiklerine göre dünyadaki hastalık yükünün %4,3'ünü oluşturmaktadır (3). 2030 Yılında bu istatistikte birinci sıraya yükseleceği beklenmektedir (3). Şu anda klinikte depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan ilaçlar her hasta için tatmin edici sonuçlar vermemektedir; çünkü bazı hastalar bu ilaçlara duyarsızdır, ayrıca ilaç tedavisinin olumlu etkileri 6-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır ve yan etkileri bazı hastalar için zorlayıcı olmaktadır (4, 5). Bu gibi nedenlerden dolayı yeni tedavi yöntemlerinin bulunması önemlidir (4).

Noskapin, Papaver somniferum (haşhaş) bitkisinde bulunan, kan beyin bariyerini rahatça geçen, hipnotik, sedatif veya bağımlılık yapıcı özellikleri olmayan, birden fazla mekanizmayla antidepresan etki gösterebilme potansiyeli bulunan ve bu anlamda umut vaat eden bir izokinolin alkaloittir (6).

In vitro çalışmalarda küçük kondüktanslı kalsiyumla aktive edilen potasyum kanallarını (SK) metil-noskapinin bloke ettiği gösterilmiştir (7). Bu kanallar aksiyon potansiyeli zirvesinden sonra oluşan hiperpolarizasyon fazının oluşumunda görev almaktadır (6, 8).

Depresyon, fizyopatolojisi halen net olarak aydınlatılamamış bir hastalık olmakla birlikte bu konuda öne sürülen çeşitli teoriler vardır (9). Monoamin hipotezi bu teorilerden en eskisi olup ayrıca yakın dönemlerde beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerindeki azalma, artan inflamatuvar sitokin türevleri gibi güncel hipotezler de ileri sürülmüştür (9, 10).

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) nöronal büyüme, proliferasyon, sinaptik nörotransmisyon ve nöroplastisitede görevleri olan önemli bir nörotrofik faktördür ve depresyonun azalan BDNF seviyelerinden kaynaklandığını, antidepresan ilaçların bu seviyeleri yükselttiğini söyleyen bir teori bulunmaktadır (11).

Tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interlökin-1 (IL), IL-6 gibi sitokinlerin beynin nörotransmitter etkinliklerinde değişiklik yaparak depresyondaki bazı semptomlar olan yorgunluk, uyku hali, iştah kaybı, libido kaybı gibi davranış değişikliklerine neden olduğu ileri sürülmüştür (12). İnflamasyon hipotezi son zamanlarda kuvvet kazanmıştır, bunda özellikle bazı antidepresanların, mood stabilizatörlerinin ve antipsikotiklerin antienflamatuvar etkilerinin gösterilmesi rol oynamıştır (13). TNF-alfa bu inflamatuvar mekanizmalar arasında özellikle göze çarpmaktadır, klinikte anti-TNF-alfa ilaçlar kullanan hastaların depresyon semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (13).

Literatürde noskapinin antienflamatuvar ve nöroprotektif etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (6).

Ancak noskapinin depresyon alanındaki etkisini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada sahip olduğu etkilerden dolayı depresyon benzeri davranışlara olumlu etki potansiyeli taşıyan bu maddenin erken hayat stresine maruz bırakılmış sıçanlarda bu davranışlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu antidepresan etkilerin gösterilmesi literatüre ve depresyon patofizyolojisini anlamaya önemli katkılarda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

2.1.1. Tanımı ve önemi

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) Beş, depresif bozukluklar başlığında çok sayıda hastalıktan bahsetmiştir (14). Bunlar, majör depresif bozukluk, madde/ilaç ilişkili depresif bozukluk, yıkıcı duygudurum düzensizliği, persistan depresif bozukluk (Distimi), premenstrüel disforik bozukluk, ayırt edilememiş depresif bozukluklar, diğer depresif bozukluklar ve tıbbi duruma bağlı depresif bozukluktur (14). Fakat halkın depresyon olarak bildiği depresyonun ana formu olan durum DSM 5'te majör depresif bozukluk başlığı altında anlatılmıştır (14, 15).

Depresyon en sık görülen psikiyatrik hastalıktır, ayrıca bir duygudurum bozukluğudur (14, 16). Hayat kalitesini düşürür ve hastanın psikososyal işlevlerini derinden etkiler (15). Üzüntüye, enerji kaybına, ilgi kaybına, dikkatsizliğe, iş gücü kaybına, intihar riskinde önemli bir artışa ve anhedoniye neden olur (3, 17). Majör depresyon tanılı hastalarda intihar girişimi riski oranı %15'lerde bulunsa da bu oranın çok daha yüksek hesaplayan araştırmacıların sayısı artmaktadır (18). Moleküler düzeyde bakıldığında ise depresyon nöroplastisiteyi olumsuz etkiler bunun sonucunda hipokampüste ve medial prefrontal kortekste nöronal atrofi ve sinaptik depresyon oluşur (19). Depresyon hastalarında görülen hafıza problemlerinin hipokampüsteki bu nöroplastisite eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (19). Anhedonide ise beynin bazı bölgelerindeki sorunlar ve özellikle nükleus akkübensdeki disfonksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (20).

DSÖ'nün 2008'deki raporunda dünyadaki toplam hasta yükünü oluşturan üçüncü sebebin depresyon olduğu belirtilmiştir ve 2030'da en çok hasta yükünü oluşturan neden olmasının beklenildiği söylenmiştir (15). Ayrıca yine DSÖ istatistiklerine göre 2030 yılında ölüme neden olan en sık sebep olacağı öngörülmektedir (21).

Depresyon ve anksiyete dünya ekonomisini de derinden etkiler, bu hastalıklara bağılı üretkenlik kaybının maliyetinin yılda 1 trilyon Amerikan dolarına ulaşabileceğı görölmüştür (22). Gelişmiş dünyada en sık maluliyet oluşturan nedenlerden biridir, ayrıca en çok maluliyet nedenli toplam yıl kaybına neden olan hastalıktır (10, 16). Buna rağmen gelişmiş ölkelerdeki ağır depresyonlu hastaların %35,5 ila %50,3 uygun tedaviye ulaşamamaktadır bu oran az gelişmiş ölkelerde %76,3 ila %85,4 çıkmaktadır (21).

Antidepresan ilaçlar Amerika Birleşik Devletleri'nin Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri'ne göre düzenli olarak en sık reçete edilen ilaçlar arasında ilk üç sıradadır (10). Bu kadar sık kullanılan ilaçlar olmalarına rağmen, 2016'da yapılan bir araştırmada hastaların sadece yarısının kullanılan antidepresan ilaçlara cevap verdiği belirtilmiştir (23). Ayrıca depresyon hastalarının relaps/rekürrens oranları da yüksektir (24).

2.1.2. Majör depresif bozukluk tanısı

DSM depresyon tanısı için ana kullanılan sistemlerden biridir, DSM 5'e göre major depresif sendrom tanısı için aşağıdaki gerekli semptomların ilk 2'sinden en az birinin ve 9 maddenin de en az 5'nin 2 hafta boyunca neredeyse her gün bulunması gerekmektedir ayrıca bu sırada bir ilaç etkisinde bulunmaması ve bu sürede manik veya hipomanik bir epizod geçirmemesi (ilaç etkisi altında kalmadan), bu semptomların günlük hayatını etkilemesi ve bu durumu daha iyi açıklayan psikotik veya şizofrenik bir sendromun olmaması gerekmektedir (15, 25).

Semptomlar(25)

- 1) Üzgün, umutsuz, boş hissetmek depresif duygudurum
- 2) Her şeye veya neredeyse her şeye karşı ilgi kaybı (anhedoni).
- 3) Ayda %5'ten fazla kilo kaybı veya alımı, iştah kaybı veya artışı
- 4) Uyku düzeni bozukluğu

- 5) Psikomotor ajitasyon veya gerileme
- 6) Yorgunluk, enerji kaybı
- 7) Değersiz hissetme, aşırı veya anlamsız şekilde suçluluk hissetme
- 8) Konsantrasyon kaybı, kararsızlık, düşünmede zorlanma
- 9) Tekrarlayan intihar veya ölüm düşünceleri, intihar teşebbüsü veya planı

2.1.3. Depresyon patofizyolojisi

Depresyon patofizyolojisi bilimdeki tüm ilerlemelere rağmen tam olarak anlaşılamamıştır (9). Çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulsa da bu mekanizmalardaki bulgular her hastada gösterilememiştir (9).

Fakat depresyon patofizyolojisini açıklamada öne çıkan bazı ana hipotezler bulunmaktadır.

2.1.3.1 Monoamin hipotezi

Monoamin hipotezi depresyonun limbik ve kortikal serotonin, norepinefrin ve dopaminin miktarı veya etkinliğinin eksikliğinden kaynaklandığını iddia eder (10).

1950'lerde hipertansiyon tedavisinde kullanılan Rauwolfia serpentina bitkisinin kökünden izole edilen rezerpinin santral monoamin depolarının azalmasına neden olduğu ve depresyonu indüklediği ileri sürülmüştür (26, 27). Ayrıca tüberküloz tedavisinde kullanılan bir monoamin oksidaz inhibitörü olan iproniazidin tüberkülozu olsun olmasın hastalarda antidepresan etkileri olduğu gözlemlenmiştir (26, 27).

Başka bir kanıt ise fluoksetin gibi serotonerjik antidepresan tedavilere cevap veren hastaların serotonin öncüsü triptofandan eksik diyet verildiğinde veya noradrenerjik ilaçlara cevap veren hastaların katekolamin depolarının tükendiğinde veya norepinefrin sentez inhibitörü ajan aldıklarında relapsa

girmesidir (10). Ayrıca depresyonlu hastalarda monoamin fonksiyon alterasyonları görülmüştür ve bu hipotezi destekleyen genetik çalışmalar mevcuttur (10).

Şüphesiz ki bu hipotezin en güçlü kanıtı uzun bir süredir klinikte kullanılan tüm antidepresan ilaçların monoamin sistemi üzerine etkilerinin olmasıdır (10).

Tüm bu kanıtlara rağmen açıklanamayan bazı olgular vardır (27). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri saatler içinde serotonin geri alımını inhibe eder ve yan etkileri ortaya çıkmaya başlar fakat antidepresan etkilerinin ortaya çıkması haftalar almaktadır (27). Monoamin hipotezi klinikte görülen depresyon varyasyonlarını ve niye bazı antidepresanların bazı hastalarda etkili iken bazılarında etkisiz olduğunu açıklayamamaktadır (15). Ayrıca bazı araştırmalar depresyonlu hastalarda monoamin düzeyi veya etkinlik düzeyi değişikliği bulamamıştır ve şu an çalışılmakta olan bazı aday antidepresanların monoamin sistem üzerinde direk etkisi yoktur (10).

Monoaminler dışında eksitator nörotransmitter glutamat da depresyon patofizyolojisinde önemli görünmektedir (10). Birçok araştırma depresyonlu hastaların serebrospinal sıvısında yükselmiş glutamat ve plazmalarında düşük glutamin/glutamat oranı bulmuştur (10).

Glutamat merkezi sinir sisteminin ana eksitator nörotransmitteridir ve etkisini N-metil-D-aspartat (NMDA), kainat, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve metabotropik glutamat reseptörleri aracılığıyla göstermektedir (28, 29). AMPA ve NMDA reseptörleri genellikle bir arada bulunurlar; glutamat sinaptik aralıkta AMPA reseptörlerini aktive eder ve postsinaptik membrandan sodyum girişine neden olur (28). Ortaya çıkan depolarizasyon NMDA reseptöründeki voltaj bağımlı magnezyum iyonu blogunu kaldırır ve NMDA reseptör aktivasyonu hücreye sodyum ve kalsiyum iyonlarının girişine neden olur (28, 29). NMDA kanallarının açılması için gerekenler reseptöre glutamat ve glisin bağlanması ve membran depolarizasyonudur (29).

2000 yılında yayınlanan bir araştırmada intravenöz 0,5 mg/kg dozda verilen NMDA antagonisti ketamin hidroklorür majör depresif sendromlu hastaların depresyon semptomlarında 72 saat içinde anlamlı düzelmelere neden olmuştur (30). Esketaminin nazal sprey versiyonu tedaviye dirençli majör depresif sendromlu hastalar için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden onay almıştır (31).

Bazı araştırmacılar ketaminin eksitatör bir yolağı bloke edeceği için aktiviteyi düşüreceğini düşünse de ketaminin sağlıklı gönüllülerde toplam prefrontal aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (32, 33). Bunun nedeni olarak ketaminin gama aminobütirik asiderjik (GABA) nöronlara afinitesinin daha fazla olduğu iddia edilmiştir (33). Sonuçta inhibitör GABAerjik sisteminin inhibisyonu glutamaterjik sistem aktivasyonuna neden olacak ve medial prefrontal kortekste ve potansiyel olarak diğer duygudurum ile alakalı kortikolimbik bölgelerde aktivasyona neden olacaktır ki sıçanlarda ketaminin düşük dozlarda (anestezik dozunun altında) prefrontal kortekste ekstraselüler glutamat düzeylerini arttırdığı görülmüştür (33).

Fakat bu hipoteze karşıt kanıtlar da bulunmaktadır. Bazı araştırmalarda GABAerjik sistemin potensiyalizasyonunun farelerde antidepresan etkilerinin olduğu veya GABAa reseptör antagonisti pikrotoksin ile bu sistem hedeflendiğinde beklenen antidepresan etkinin oluşmadığı görülmüştür (33). Bu gibi nedenlerden dolayı ketaminin antidepresan etkilerinde rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR), BDNF ve glikojen sentaz kinaz-3 gibi yolların payı olabileceği söylenmektedir (34). Fakat ketaminin fensiklidine benzer halüsinojenik etkilerinden dolayı suistimal edileceğinden endişelenildiği için antidepresan olarak kullanılmasında çekinceler bulunmaktadır (34).

2.1.3.2. Nörotrofi hipotezi

Majör depresyon patofizyolojisi hakkındaki teoriler son on yılda değişmeye başlamıştır (10). Monoaminlerin dışında endokrin ve nörotrofik faktörlerin önemi de anlaşılmaya başlamıştır (10).

Beynin plastisite yeteneği yüksektir, hızlı bir şekilde sinaps oluşturabilir veya oluşmuş sinapsları yıkabilir, bu sağlıklı nöroplastisite için gerekli faktörlerden biri de BDNF'dir (9).

BDNF aktivite bağımlı nöronal plastisitenin kritik bir mediyatrdr , sentezi ve salınımı nöronal aktiviteye bağlıdır nöronun morfolojisi, fizyolojisi, filizlenmesi ve sinaps stabilizasyonunu etkiler, uzun dönem potansiyalizasyonu artırır (35). BDNF ve reseptörü Tropomyozin Reseptör Kinaz B (TrkB) depresyon patofizyolojisi ve antidepresan ilaçların mekanizmaları ile ilişkilendirilmiştir (35). Elektrokonvülsif tedavi de konvansiyonel antidepresan ilaçlar da BDNF'yi ve TrkB mRNA ekspresyonunu hipokampüs ve kortikal bölgelerde artırır, üstelik bu artış antidepresan etkilerin başlamasıyla yakın zamanlıdır (36, 37). Orta beyne BDNF infüzyonu da sıçanlarda antidepresan etki yaratmıştır (38). Ayrıca ketamin ve diğer antidepresanlar etki gösterebilmek için BDNF ve TrkB yolağına ihtiyaç duyarlar (37).

Fakat bazı analizler bu bulguları tam olarak desteklememektedir (35). Ayrıca BDNF sinyallerindeki azalma duygudurum bozukluklarına spesifik değildir (35). BDNF knockout sıçanlarda her zaman beklenen depresif etkinin gerçekleşmediği veya sosyal stres ile beklenenin tersi olarak BDNF düzeylerinde artış görülen ya da lateral ventriküllere BDNF enjeksiyonu yapıldığında depresyon benzeri davranışlarda artış görülen araştırmalar da bulunmaktadır (10).

2.1.3.3. Nöroendokrin faktörler hipotezi

Depresyon tiroit hormonlarında, seks steroidlerinde ve hipotalamus- hipofiz-adrenal (HPA) akstaki gibi bazı hormonal düzensizliklerle ilişkilendirilmiştir (10). Özellikle HPA akstaki glukokortikoid hipersekresyonu ve negatif feedback mekanizmalardaki değişimler depresyon araştırmalarında bir odak noktası olmuştur (15, 39). Depresyonlu hastalarda HPA akstaki negatif feedback mekanizmalarının bozulduğu ve buna bağlı olarak hiperkortizoleminin geliştiği görülmüştür (40).

Depresyon hastalarının %40 ila %60'ında aynı zamanda hiperkortizolemi ya da düzleşmiş sirkadiyen ritim gibi diğer HPA bozuklukları görülür (41). Ayrıca psikotik majör depresyonlu hastalarda fludrokortizona azalmış cevap ve deksametazon ile baskılanmanın ortadan kalkması gibi belirtiler görülmüştür (41). Kronik yüksek glukokortikoid düzeylerinin görüldüğü Cushing sendromlu hastalarda %50 ila %70 oranında majör depresif sendrom da izlenmektedir, Cushing sendromunda en sık görülen psikiyatrik rahatsızlık depresyondur (42). Glukokortikoidler ve nükleer faktör kappa b (NFkB) ile SK2 kanallarının transkripsiyonunu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (43). Ayrıca kortikosteroidlerin bazı limbik hücrelerde kalsiyum influksunu arttırdığı görülmüştür (44).

Fakat HPA disregülasyonu ve depresyonla ilişkili kanıtlara rağmen bu yolu hedefleyen hiçbir ilaç tedavide onaylanmamıştır ya da bu aksın incelenmesi klinikte rutin değildir (45). Bazı depresyon hastalarında ise HPA aksındaki bu değişikliklerin olmadığı görülmüştür (45).

2.1.3.4. İnflamasyon hipotezi

IL-1 beta, IL-2, IL-6, TNF-alfa, prostaglandin e2 ve c-reaktif protein gibi inflamatuvar göstergeler depresyon hastalarında yüksek bulunmuştur (9). Ayrıca Salmonella typhi aşısı olan hastalarda IL-6 artışı ve depresif duygu durum ve interferon alfa tedavisi alan hepatit C hastalarında artmış TNF-alfa, IL-2 ve IL-6 ve kognitif işlevlerde gerileme görülmüştür (9). Psikolojik stresin de c-reaktif protein, IL-1 beta ve IL-6 gibi sitokinleri artırdığı gösterilmiştir (46). Ayrıca bazı antidepresanların, mood stabilizatörlerinin ve antipsikotiklerin antienflamatuvar etkileri gösterilmiştir (13). Koroner arter hastalığı veya romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda depresyonla komorbidite görülmüştür ve antienflamatuvar ilaçların antidepresan etkileri de araştırmalarda gösterilmiştir (47).

TNF-alfa bu inflamatuvar mekanizmalar arasında özellikle göze çarpmaktadır, klinikte anti-TNF-alfa kullanan hastaların depresyon semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (13).

2.1.3.5. İntegratif hipotez

Yukarıda bahsedilen hipotezler birbirinden bağımsız değildir (9, 10). Nöroendokrin, inflamatuvar, monoamin ve nörotrofik sistemler birbiriyle ilişkilidir ve depresyonun birleşik bir sendrom olarak görmenin yararlı olabileceği düşünülmektedir (9, 10).

Örneğin enfeksiyon veya hasarla artan durumlardaki gibi inflamatuvar sitokinler HPA aksı aktive eder (48). İlk başlarda artan glukokortikoidlerin antienflamatuvar etkileri ile nöroinflamasyon hipotezine ters düştüğü düşünülebilir ama glukokortikoidlerin proinflamatuvar etkileri de vardır (39). Glukokortikoidler, Toll benzeri reseptör (TLR) yollarını aktive eder ve TLR 2 ve TLR 4 dahil bazı TLR'lerin ekspresyonlarını artırır, lösemi inhibe edici faktör ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinler glukokortikoidlerin proinflamatuvar etkilerini potansiyelize eder, IL-6 salınımında görevli P2Y2 purinerjik reseptörlerinin ve son olarak yine inflamatuvar sitokin salınımına neden olan NLRP3 inflamazomun gen ekspresyonunu artırır (39).

Özellikle erken hayat döneminde yaşanan stres epigenetik mekanizmalarla kortizole verilen immün cevabı azaltır (48). Bu mekanizma ile çocukluk döneminde ilgisizlik ve suistimale uğramış çocuklarda artmış inflamatuvar ve metabolik hastalıklar ve depresyon görülür (48).

Hastalarda görülen düşük BDNF seviyelerini kronik inflamasyonun sonucu olarak gören çalışmalar bulunmaktadır ama nöroinflamasyon ile BDNF'nin ilişkisini açıklayan araştırmalar kısıtlıdır (49).

2.2.Erken Hayat Stresi ve Maternal Seperasyon

Stres terimi, algılanan tehdit veya mücadelelere karşı verilen psikolojik bir cevaptır (50). Tehdite karşı gerekli fizyolojik ve davranışsal değişimleri sağlar (50). Fakat kronik ve/veya aşırı stres düzensizliklere ve negatif psikolojik, fizyolojik ve davranışsal sonuçlara neden olur (50). Erken hayat stresi geniş bir kavramdır, çocukluk ve ergenlikte yaşanan erişkin hayatta yankıları olabilecek ebeveyn kaybı veya ebeveyninden ayrı kalınması, çocukluk

hastalıkları, aile şiddeti ve yemek, barınma veya sevgi eksikliği gibi travmatik olayları kapsar (51). İnfantlık ve erken çocukluk sinaptik remodelingin ve yeniden büyümenin hızlı olduğu dönemlerdir (50). Prenatal ve postnatal dönemde görülen erken hayat stresi nöral ağların oluşumunu etkiler ve çocuk gelişimini etkileyerek davranışsal, duygusal, sosyal, bilişsel ve fiziksel yön dahil bireyin hayatının her yönünde negatif değişikliklere neden olur (51, 52).

Erken hayatta görülen stres ve travma, erişkinlikte HPA aksın strese cevabını, inflamatuvar sitokinleri ve anksiyeteyi artırır (53). Anneden mahrum kalmış çocuklarda kalıcı olarak artmış duygudurum bozuklukları, azalmış dürtü kontrolü, psikoz riski görülmüştür (54). Ayrıca hem insan hem hayvan çalışmalarında prefrontal kortekste, hipokampüste ve amigdalada olumsuz değişiklikler bulunmuştur (50).

Maternal seperasyon erken hayat stresıyla oluşan moleküler ve davranışsal değişimlerin izlenmesi çalışmalarında en çok kullanılan modeldir (1). Memelilerde hayatın ilk dönemleri anneye yakın temasla geçer, bu dönem duygusal ve bilişsel fonksiyonların gelişimi için önemlidir, bu dönemdeki anne ile olan temasın kesilmesi gibi olumsuz durumlar uzun süreli değişikliklere neden olabilir (55). Hayvan modellerinde özellikle anne-yavru etkileşimlerinin kesilmesinin HPA aksını etkileyerek erişkin hayvanlarda nörobiyolojik, emosyonel ve fizyolojik değişiklikler yaptığı görülmüştür (52).

Maternal seperasyon araştırmalarında bulunan bazı değişiklikler arasında; yavruluk döneminde kilo alımında azalma, zorlu yüzdürme testinde hareketsizliğin artması, raphe nükleusunda serotonin düzeyinin düşmesi, açık alan testinde merkezde geçen sürenin azalması, plazma BDNF düzeyinin düşmesi, beyin sapında dopamin ve serotoninin bir metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit konsantrasyonlarının düşmesi, dentat girusta aktive olmuş mikrogliya sayısının artması, ikincil bir stresle hipokampüsteki inflamatuvar sitokinlerin (iNOS, TNF-alfa, IFN- γ , IL-6, IL-1b) upregülasyonu ve antienflamatuvar göstergelerde (IL-4, TGF-B, IL-1ra, YM-1, Arg1) azalma, step down avoidance testte hafıza fonksiyonlarının azalması, hipokampal dentat girusta kaspaz-3 ve apoptoz artışı, hücre proliferasyonun azalması,

yeni obje testinde hafıza işlevlerinde azalma, TNF-alfa ve IL-6 ekspresyonu artışı, şeker tercih testinde anhedonik davranışlarda artışı, hipokampüsün bir bölgesinde serotonin 1A reseptör ekspresyonunda azalma, hipokampüste pCREB ve BDNF ekspresyonunda azalma, prefrontal kortekste BDNF düzeyi düşüşü vardır (2, 5, 56-61).

2.3. Depresyon Hayvan Modelleri

Hayvan modelleri depresyon oluşumundaki mekanizmaları anlamada önemli bir yere sahiptir (62). Hayvan modellerinin yardımı ile depresyon mekanizmasındaki önemli nörofizyolojik sistemler, aday nöral ağlar ve moleküler hedefler daha iyi incelenebilmektedir (63).

Çoğu araştırmacı bir hayvan modelinin geçerliliğini kanıtlaması için genel olarak 3 ana kriteri karşılamasını beklemektedir, bu kriterler face validity (görünüş geçerliliği), predictive validity (kestirimsel geçerlilik), construct validity'dir (yapı geçerliliği) (62-65).

Görünüş geçerliliği model sonucundaki fenotipin klinikteki hastaların fenotipine benzemesidir (63-65). Kestirimsel geçerlilik tedavilere selektif ve spesifik cevap verilmesidir (63-65). Örneğin klinikte kullanılan bir antidepresan tedavinin hayvanlar üzerinde etkili olurken depresyon üzerine etkisiz bir tedavinin hayvanlarda bir etkisi olmamasıdır (63-65). Yapı geçerliliği modelin insanlarda hastalığa yol açan faktörlere benzer olmasıdır (63-65). Erken hayat stresi ve maternal seperasyon modelinden diğer bölümlerde bahsedilmiştir.

Depresyon çalışmalarında kullanılan bazı diğer modeller:

- 1) Öğrenilmiş çaresizlik modeli: İlk olarak köpeklere kaçınılamayan elektrik şoku verildiğinde köpeklerin kaçınabilir şoklardan da kaçmadıkları, depresyon benzeri davranışlar ve anhedoni gösterdikleri görülmüştür bu model bazı diğer türlere de uyarlanmıştır (23, 63).
- 2) Kronik (tekrarlanan) kısıtlama modeli: Öğrenilmiş çaresizlik modeline

benzer hayvan protokole göre değişmekle birlikte günde en az 2 saat, 2 ila 3 hafta süre ile dar bir tüpte bekletilerek depresyon benzeri davranışlar oluşturulur(23, 64).

- 3) Sosyal izolasyon modeli: Kemirgenler de insanlar gibi sosyal canlılardır, kronik sosyal izolasyonun kemirgenlerde depresyon benzeri davranışlar oluşturduğu görülmüştür (23, 66).
- 4) Sosyal yenilgi modeli: Bu modelde erkek kemirgen daha büyük ve agresif bir kemirgenin kafesinde bekletilir, her gün başka bir agresif kemirgen kullanılır ve saldırıya uğrayan kemirgende bir süre sonra depresyon benzeri davranışlar ve anhedoni görülmeye başlar (63, 64).
- 5) Kronik sosyal dengesizlik modeli: Birkaç hafta süren protokole göre 1 ila 48 saat arası süren tekrarlanan sosyal izolasyon ardından kalabalık bir kafeste bekletilme fazları ile depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar oluşturan bir modeldir (63).
- 6) Yırtıcı (avcı) stres modeli: Sosyal yenilgi modeline benzer fakat agresif bir sıçan yerine avcı bir hayvana maruz bırakılarak depresyon benzeri davranışlar oluşturulur fakat bu modeli bir post travmatik stres modeli olarak gören ve spesifik bulmayan araştırmacılar da bulunmaktadır (63).
- 7) Yenilgiye tanık olma modeli: Travmatik olaylara tanık olmanın insanlarda olduğu gibi sıçanlarda da post travmatik stres sendromu ve depresyona benzer davranışlar oluşturduğu görülmüştür (23).
- 8) Tahmin edilemeyen kronik ağır olmayan stres (Unpredictable chronic mild stress): Denekler düşük düzeyde tahmin edilemeyen rastgele bir sıra ile haftalarca çeşitli stresörlere maruz bırakılarak depresyon benzeri davranışlar oluşturulur, bu stresörler; izolasyon, kalabalık kafeslerde tutma, yem veya su kısıtlaması, ters döndürülmüş gün-gece döngüsü, eğik kafeste tutma, kafesin zemininin ıslak olması, elektrik şoku, kuyruk kırpma, buzda yürütme ve benzeri olabilir (62-

65).

- 9) Olfaktör bulbektomi modeli: Bilateral olfaktör bulbusların cerrahi veya kimyasal olarak devre dışı bırakılarak depresyon benzeri davranışları oluşturan modeldir (62-65). Bu model yüksek morbidite ve düşük kestirimsel geçerliliği yüzünden daha nadir kullanılmaktadır (62).
- 10) Rezerpin ile indüklenen model: Veziküler bir amin pompası inhibitörü olan rezerpin monoamin teorisinde bahsedildiği gibi depresyon benzeri davranışları indükleyebilir ve hayvan deneylerinde bu model kullanılabilir (62, 65).
- 11) Glukokortikoid (kortikosteron) modeli: Nöroendokrin faktörler hipotezi bölümünde HPA aksındaki bozukluklar ile depresyon arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir. HPA aksının aktivasyonu ile salınan kortikosteroidlerin hayvan deneylerinde dışarıdan kronik verilmesinde de depresyon benzeri davranışlar görülür (23, 62-64).
- 12) Lipopolisakkarit enjeksiyonu modeli: Bir bakteri endotoksini olan lipopolisakkarit inflamasyon hipotezi bölümünde bahsettiğimiz mekanizmaları kullanarak depresyon benzeri davranışları indükler ve bu davranışlar antidepresan ilaçlar ile geri döndürülebilir (63).
- 13) Bacille Calmette Guérin enjeksiyonu modeli: Bacille Calmette Guérin maddesi tüberküloz aşılarında kullanılır ve Lipopolisakkarit modeline benzer yollarla depresyon benzeri davranışlara neden olur (63).
- 14) Genetik modeller: Depresyon çalışmalarında kullanılabilecek çeşitli genetik yöntemler bulunmaktadır (23, 62-65). Örneğin gen mutasyonları ile knockout fareler veya depresyona daha hassas Wistar Kyoto gibi sıçan türleri kullanılabilir (23, 62-65).
- 15) Optogenetik model: Optogenetik yöntemler geleneksel knock-out veya knock-in genetik modellerden daha gelişmiş bir sistemdir ve nöronal yolları incelemede bir devrim niteliğindedir (63, 65). Spesifik

nöronal yollardaki aktiviteyi özel dalga boylarındaki ışık dalgalarını kullanarak kontrol etmeyi sağlar ve depresyon dahil çeşitli psikiyatrik hastalıkları araştırmada kullanılır (63, 65).

2.4. Noskapin

1803 Yılında Jean-François Derosne Papaver somniferum (haşhaş) bitkisinden içinde noskapin de bulunan narceine adını verdiği bir tuzu izole etmiştir ve 1817 yılında Pierre Jean Robiquet bu tuzdan noskapini saflaştırmıştır (67). Noskapin haşhaş bitkisinde morfinden sonra en çok bulunan alkaloidtir (68). Haşhaştan elde edilen çoğu diğer alkaloidlerin aksine analjezik, öforik, sedatif, solunum baskılayıcı veya bağımlılık yapıcı etkileri yoktur (69-71).

Noskapin 1895-1930 yılları arasında antimalaryal olarak kullanılmıştır, 1930 yılında antimalaryal olarak etkisiz olduğunu açıklayan bir makale yayınlanmıştır, aynı yıl noskapinin öksürük kesici özellikleri keşfedilmiştir (67, 72). Hollanda'da pediatrik hastalarda ilk sıralarda tercih edilen öksürük kesici ilaçlardan biridir (68, 73).

Noskapinin moleküler formülü $C_{22}H_{23}NO_7$, moleküler ağırlığı 413 gr/mol'dür, yoğunluğu 1,395g/ml'dir, erime noktası 176 santigrat derecedir, kokusuzdur, acı bir tadı vardır (67, 68). Suda nerdeyse çözünmez (0,181 mg/ml), bitkisel yağlar, alkol, eter, benzen, aseton ve bazı çözümlerle çözünürlüğü bir miktar artırabilir ama bu araştırmada kullanılan noskapin hidroklorür hidrat suda rahatça çözünür (67, 68). Noskapin ve noskapin hidroklorür hidrat kan beyin bariyerini geçer, ayrıca bu ilaçlar ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için ilaç uygulamasında intraperitoneal yol tercih edilmiştir (6, 74, 75).

Noskapinin etkilerine yönelik literatür araştırmasında değişik etki mekanizmaları üzerinden çok sayıda endikasyonda çalışmaların olduğu görülebilir. Örneğin; psöriazis, serebral iskemi, renal iskemi, anksiyete, rotenon ile indüklenen nörotoksisite (Parkinson hastalığı), serebral amiloidoz (Alzheimer hastalığı), amiotrofik lateral sklerozis, tümör, viral (koronavirüs),

epilepsi (71, 74, 76-85).

Noskapinin çok sayıdaki etki mekanizmalarından özellikle ikisi ise antidepresan etkilerini araştırmak için dikkat çekicidir (SK kanalı blokajı ve antienflamatuvar etkileri).

Metil-noskapinin SK kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir (7). Bu kanallar aksiyon potansiyeli zirvesinden sonra oluşan hiperpolarizasyon fazının oluşumunda görev almaktadır (6, 8). Bu kanalların kronik sosyal izolasyon modelinde upregüle olduğu ve serotonerjik nöronal aktiviteyi etkilediği gösterilmiştir (66). Bu kanalların bloke edilmesinin yarattığı antidepresan etkiler de daha önceki araştırmalarda ortaya konulmuştur (8, 66). İmipramin ve desipramin gibi antidepresan ilaçların SK3 kanallarını, flukosetinin ise tüm SK kanallarını bloke ettiği bilinmektedir (6, 86, 87).

SK kanalları bloke edilen farelerde öğrenme üzerine olumlu etkiler gözlenirken bu kanalların agonisti verildiğinde ya da genetik olarak SK kanalı ekspresyonu artırılmış sıçanlarda öğrenme üzerine olumsuz etkiler gözlenmiştir (88-90). Glukokortikoidler ve NFkB ile SK2 kanallarının transkripsiyonunu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (43). SK kanalı araştırmalarında genellikle kullanılan apaminin dar bir terapötik aralığa sahip olduğu düşünüldüğünde metil-noskapin gibi başka SK kanal blokörlerinin önemi artmaktadır (8).

Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin pankreastaki beta hücrelerinin endoplazmik retikulumundan kalsiyum salınımına neden olarak ve hepatoselüler karsinoma hücrelerinde de TNF-alfa'nın hücrelere ekstraselüler kalsiyum girişine neden olarak SK kanallarının aktivatörü olan sitozolik kalsiyum yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir (91, 92). Yükselen bazal intraselüler kalsiyum seviyelerinin mikrogliyal aktivasyonda önemli rol oynadığı ve kalsiyumun neonatal serebellar granüler nöronlardaki NFkB aktivitesinde kilit rolü olduğunu gösteren makaleler de bulunmaktadır (93, 94).

Literatürde noskapinin antienflamatuvar ve nöroprotektif etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (6). Noskapinin bu etkilerine aracılık eden mekanizmalar ise; TNF-alfa ve monosit kemotaktik proteini seviyelerinin azaltılması, NFkB transkripsiyon faktörü p65'in engellenmesi, NFkB indüksiyonuna neden olan İkB kinaz enzimi inhibisyonu, prostaglandin D2 salınımının engellenmesi, bromlu bir analogunun makrofajlarda TLR'leri bloke ederek nitrik oksit salınımının engellenmesi ve oksijen glikoz yoksunluk modelinde hücre içi kalsiyum artışının engellenmesi, nitrik oksit üretiminin azaltılması şeklindedir (70, 82, 95-97).

Noskapin ayrıca non kompetitif ve selektif bir bradikinin reseptör blokörüdür, histaminerjik sistemi antagonize eder, acı tat reseptörlerine bağlanır, endotelyal hücrelerde antioksidan katalaz enziminin aktivitesini artırdığı görülmüştür, asetilkolinesteraz inhibitörüdür, p-glikoprotein pompasını inhibe eder, mikrotübül hiperdinamisini azalttığı görülmüştür bu da amyotrofik lateral skleroz gibi nöronal kargo protein transportunun bozulduğu ya da kanser gibi patolojik durumlarda yararlı etkilere sebep olur (6, 76, 85, 95, 98-100). Noskapinin piramidal ve internörönlarda aksiyon potansiyeli frekansını artırdığı da gösterilmiştir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (PYO.TIP.1904.22.020). Hayvanlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 23.06.2022 tarihinde verilen 2022/33 sayılı izin ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. On iki adet gebe Wistar albino sıçan teminleri sonrasında 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünün ve 22 ± 2 °C, %60 sıcaklık ve nem koşullarının sağlandığı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji hayvan laboratuvarında barındırıldı ve çeşme suyu ve standart yem ile serbest olarak beslendi. Deneyler ve perfüzyon işlemi Tıbbi Farmakoloji laboratuvarlarında yapıldı. Hayvan dokuları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim dalındaki laboratuvarlarda incelendi.

Gebe sıçanlar rastgele olarak kontrol ve depresyon gruplarına ayrıldı. Gebe sıçanların doğum yaptıkları gün postnatal gün (PNG) 0 olarak kabul edildi. PNG 21'de tüm yavrular sütten kesildi. Sütten kesilen maternal seperasyon gruplarındaki erkek yavru sıçanlar rastgele 2.,3. ve 4. gruplara ayrıldı (60, 101). Kontrol grubundaki sıçanlar ise yine PNG 21'de annelerinden ayrılıp 1.grubu oluşturdular (60, 101). Basit rastgeleleştirme yöntemi ile her gruba eşit hayvan sağlanmaya çalışıldı fakat kontrol grubu (n=12), maternal seperasyon grubu (n=8), 5 mg/kg noskapin alan grup (n=8), 10 mg/kg noskapin alan grup (n=10) erkek yavru ile oluşturuldu.

1. grup Kontrol: Bu gruptaki dişilerden doğan yavrulara maternal seperasyon yapılmadı. 21 günlük olduklarında %10 propilen glikol (Merck)/%90 distile su karışımı (çözücü) ip olarak günde bir kez 14 gün boyunca uygulandı.

2. grup Maternal Seperasyon: Bu gruptaki dişilerden doğan yavrulara maternal seperasyon uygulandı ve 21 günlük olduklarında %10 propilen glikol/%90 distile su karışımı (çözücü) ip olarak günde bir kez 14 gün boyunca uygulandı.

3. grup Maternal Seperasyon + Noskapin hidroklorür hidrat 5 mg/kg (Sigma-Aldrich): Bu gruptaki dişilerden doğan yavrulara maternal seperasyon uygulandı ve 21 günlük olduklarında noskapin 5 mg/kg, ip dozunda günde bir kez 14 gün boyunca uygulandı.

4. grup Maternal Seperasyon + Noskapin hidroklorür hidrat 10 mg/kg: Bu gruptaki dişilerden doğan yavrulara maternal seperasyon uygulandı ve 21 günlük olduklarında noskapin 10 mg/kg, ip dozunda günde bir kez 14 gün boyunca uygulandı.

Noskapin dozları literatürde antienflamatuvar ve nöroprotektif etkilerinin gösterildiği çalışmalar dikkate alınarak seçilmiştir. Çözücü olarak %10 propilen glikol/%90 distile su kullanıldığı için kontrol ve maternal seperasyon gruplarına bu çözücü uygulanmıştır.

3.1. Maternal Seperasyon

Çoğu memelilerde hayatın ilk dönemleri anneyle yakın temasla geçer, neonatal dönemde anneden ayrı kalma travmatik bir durumdur (55). Maternal Seperasyonda, dişi sıçanların doğum yaptıkları gün PNG 0 olarak kabul edildi. MS gruplarına seçilen dişilerden doğan yavrular PNG 1'den PNG 14'e kadar her gün aynı saatte 3 saat anne kafesinden ayrıldı ve farklı bir odada tutuldu. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmadı (58-60). Ardından tüm gruplar PNG 21 olan sütten kesme gününe kadar anneleri ile aynı kafeste kaldı herhangi bir işlem yapılmadı (59). 21. günün ardından 14 gün boyunca PNG 35'e kadar ilaç gruplarına intraperitoneal noskapin 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozda, 5 ml/kg hacimde verildi diğer gruplara sadece aynı hacimde intraperitoneal çözücü (%10 propilen glikol/%90 distile su) uygulandı (75). Tedavi bitiminde davranış testlerine başlandı.

3.2. Lokomotor Test

Spontan lokomotor aktivite ölçümü PNG 36'da hayvanın zorlu yüzdürme testindeki performansını etkileyecek herhangi bir lokomotor sorun olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapıldı. Lokomotor aktivite cihazı (Ugo

Basile, Varese, İtalya) (Şekil 1) altı paslanmaz çelik barlar ile ızgara şeklinde oluşturulmuş 39x 28x 26 cm boyutlarında kapalı kutu şeklinde bir cihaz olup, zeminindeki hareket sensörleriyle hayvanın yatayda yaptığı her bir gezinme hareketini kaydetmektedir. Her sıçan sırayla cihaza yerleştirilip 5 dakika boyunca yaptığı hareket sayısı kaydedildi (102).



Şekil 1. Lokomotor aktivite cihazı

3.3. Zorlu Yüzdürme Testi

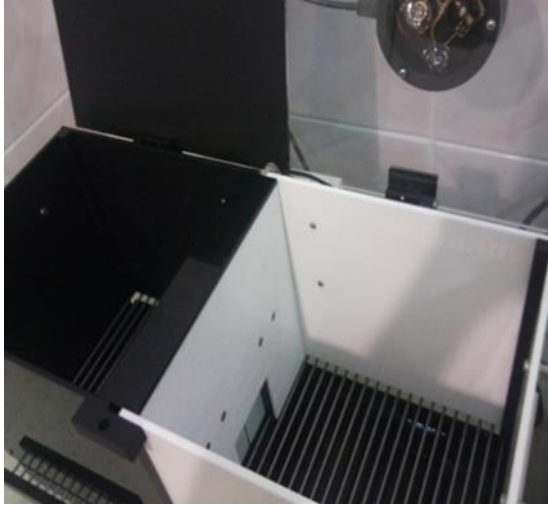
Zorlu Yüzdürme Testi PNG 37-38’de uygulandı. Kemirgenlerde antidepresan etkinin belirlenmesi için en yaygın kullanılan yöntem zorlu yüzdürme testidir, sıçanların hareketsiz geçirdiği zamanın depresif davranışları temsil ettiği düşünülür (4).

Noskapin tedavisi sonrası antidepresan tedavinin etkinliğini ölçmek için hayvanlar ilaç uygulamalarının bitiminden sonraki ikinci gün çapı 20 cm boyu 45 cm içinde 30 cm derinliğinde 23-25 derece santigrat su olan silindirde 15 dk bekletildi. Bu alıştırmanın bitiminde hayvanlar kurulanıp ve kafeslerine tekrar konuldu. 2. Gün aynı işlem 5 dk olarak uygulandı hayvanın hareketsiz geçirdiği ve hareket ettiği süre incelendi. Ardından hayvanlar tekrar kurulanıp kafeslerine yerleştirildi (4).

3.4. Pasif Sakınma Testi

Pasif Sakınma Testi PNG 39-40'ta uygulandı. Maternal seperasyonun öğrenme bellek süreçlerinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (103).

Sıçanlar giyotin bir kapı ile ayrılan biri aydınlık biri karanlık aynı boyutta iki odaya (25 x 15 x 15 cm uzunluğunda) sahip bir pasif sakınma mekanizmasında (Ugo Basile, Varese, İtalya) (Şekil 2) ilk gün aydınlık odaya konuldu, 30 saniye sonra kapı açıldı ve sıçanın karanlık odaya geçmesine izin verildi. Karanlık odaya geçen sıçana bir elektrik şoku yüzeyden otomatik olarak verildi (0.5 miliamper şiddetinde, 3 sn boyunca) ve kapı otomatik olarak kapandı. Hayvan eski kafesine geri konduktan 24 saat sonra test tekrarlandı ve karanlık odaya geçme süresi ölçüldü. Hayvan karanlık odaya geçmediğinde test 5 dk bekleme süresinden sonra bitirildi (102).



Şekil 2. Pasif sakınma cihazı

3.5. Sükroz Tercih Testi

Sükroz Tercih Testi PNG 41-42-43-44'te uygulandı. Sükrozlu su alımındaki azalma bir anhedoni göstergesi olarak kabul edilir ve anhedoni depresyonda sıklıkla görülür (104).

1. gün tüm sıçanlara 24 saat süreyle 2 adet %1'lik şekerli su kabı verildi. 2. gün 24 saat süreyle 1 normal su kabı 1 %1'lik şekerli su kabı verildi. Kapların

yeri 12. saatte bir değiştirildi. 3. gün hayvanlara 24 saat boyunca su verilmedi. Ardından hayvanlara 2 tane önceden tartılmış 1 normal su 1 şekerli su kabı verildi. 2 saat boyunca hayvanların hangi suyu tercih ettiği incelendi. Kapların yeri 1. saatte değiştirildi. Test sonunda kaplar tekrar tartıldı. Sükroz tercihi (Sükroz tercihi= sükroz tüketimi (g)/ (sükroz tüketimi (g) + su tüketimi (g))x100) formülü ile hesaplandı (3, 5).

Testlerin sonunda 45 günlük sıçanlar ketamin ve ksilazin anestezisi altında %10'luk formaldehit solüsyonu ile perfüze edildi.

3.6. Histopatolojik İncelemeler

Literatürde mevcut çalışmalar erken hayat stresinin beyinde hücre proliferasyonunu bozduğunu ve hücre apoptozuna neden olduğunu göstermiştir (2). Bu nedenle hayvanların ötenazisi sonrası alınan beyin dokularında nöronal dejenerasyon ve nöron ölümü histopatolojik olarak araştırıldı, ayrıca inflamasyonun sürece katkısını değerlendirmek adına inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme için alınan beyin dokuları, prefrontal korteks, hipokampus ve nükleus akkübens şeklinde üç parçaya ayrılarak %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Rutin alkol ksilol serilerinden geçirilip parafine gömölüp ardından bloklandı. Hazırlanan bloklardan mikrotomla (Leica, RM2125RT) 4-5 µm'lik kesitler lamlara alınıp 1 gün etüvde bekletildi. Ardından alkol ksilen serilerinden geçirilerek hematoksilan ve eozin ile boyanıp entallenle (Entellan™, Sigma-Aldrich) kaplanarak ışık mikroskobu (Nikon, Eclipse E600) altında incelendi. Histopatolojik olarak nöronal dejenerasyon ve nöroinflamasyon yönünden grupları bilmeden değerlendirildi.

3.7. İmmünohistokimyasal İncelemeler

İnflamatuvar süreçlerin oluşturulan depresyon modelindeki etkinliğini ve noskapinin antienflamatuvar rolünün süreçte katkısı olup olmadığını ve BDNF düzeylerini araştırabilmek için immünohistokimyasal boyama yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyamalar için parafine gömülen doku örnekleri mikrotomda (Leica, RM2125RT) 4-5 µm kalınlığında kesilerek 3-aminopropyltriethoxysilane (APES, Sigma-Aldrich, USA) ile kaplanmış lamalar üzerine alındı. Avidin-Biotin Peroksidaz tekniği (Epredia™ UltraVision LP Detection System) kitte öngörülen standart prosedür ile uygulandı. Antijenik reseptörlerin açığa çıkarılması için Proteinaz K (IHC Select Proteinase K, Merck) sulandırma solüsyonuyla dilüe edilerek kullanıma uygun hale getirildi. Kesitler Proteinaz K enzimi ile +37 °C etüvde 15 dakika inkübe edildi. Ardından etüvden dışarı çıkartılarak 10 dakika dışarıda bekletildi. Protein bloklanması aşaması haricinde tüm aşamalardan sonra kesitler 3 defa 5 dakika fosfat tamponlu salin solüsyonu (pH 7,4) ile yıkandı.

Endojen peroksidaz aktivitesini bloklamak için metanolde hazırlanmış % 0,3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika bekletildi. Kesitler 10 dakika protein bloklama işlemi yapıldıktan sonra belirtilen dilüsyonlarda hazırlanan TNF-alfa (Elabscience, Katolog no: E-AB-33121, Dilüsyon: 1/100) ve BDNF (Elabscience, Katalog No: E-AB-18244, Dilüsyon: 1/100) primer antikoru damlatılarak bir gece +4 °C'de inkübe edildi. Ertesi gün 30 dakika sekonder antikorda ve streptavidinle inkübe edildikten sonra kromojen (3-amino-9-etilkarbazol) (Invitrogen, AEC, Camarillo, USA) mikroskop altında kontrollü olarak uygulandı. Çekirdek boyaması Mayer's hematoksilen ile yapıldı. Daha sonra CC/Mount Aqueous Mounting Medium (Sigma-Aldrich, C9368) ile kaplanarak ışık mikroskopunda (Nikon, Eclipse E600) grupları bilmeden incelendi.

3.7.1. İmmünohistokimyasal boyama sonuçlarının analizi

İmmünohistokimyasal boyama sonuçlarının semikantitatif analizi amacı ile incelenen alanlardaki pozitif hücre sayısı temel alınan derecelendirme sistemi ile değerlendirildi.

Her alanda pozitif boyanan hücrelerin yüzde oranları kaydedilerek bu 10 sahanın ortalaması o hayvanın verisi olarak alındı. Ardından, pozitif boyanan hücrelerin yüzde oranları ile hücre boyanma yoğunlukları beraber

değerlendirilerek o örneğin immünohistokimyasal boyanma reaksiyon skoru olarak belirlendi [(0) reaksiyon yok; (1) zayıf boyanma; (2) orta boyanma; (3) yoğun boyanma] (105).

3.8. İstatiksel Analizler

Testlerde alınan sonuçlar Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile normal dağılım gösterip göstermedikleri incelendi. Normal dağılım gösteren testlerdeki varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılan ve homojen varyans gösteren lokomotor ve zorlu yüzdürme testlerinin sonuçları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılarak karşılaştırıldı P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar anlamlı kabul edildi ardından ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Tukey testi kullanılarak yapıldı P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar anlamlı kabul edildi. (106)

Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile normal dağılım göstermediği görülen pasif sakınma ve şeker tercih testlerinin sonuçları ile ordinal veriler elde edilen immünohistokimyasal sonuçlar Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı P-değerinin 0,05'in altında olduğu sonuçlar anlamlı kabul edildi. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı alınan P-değeri Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi (4 grup 6 karşılaştırma için 0,05/6 anlamlı kabul edildi). (106)

İstatiksel analizler SPSS uygulaması kullanılarak yapıldı ve tüm sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (SEM) olarak verildi.

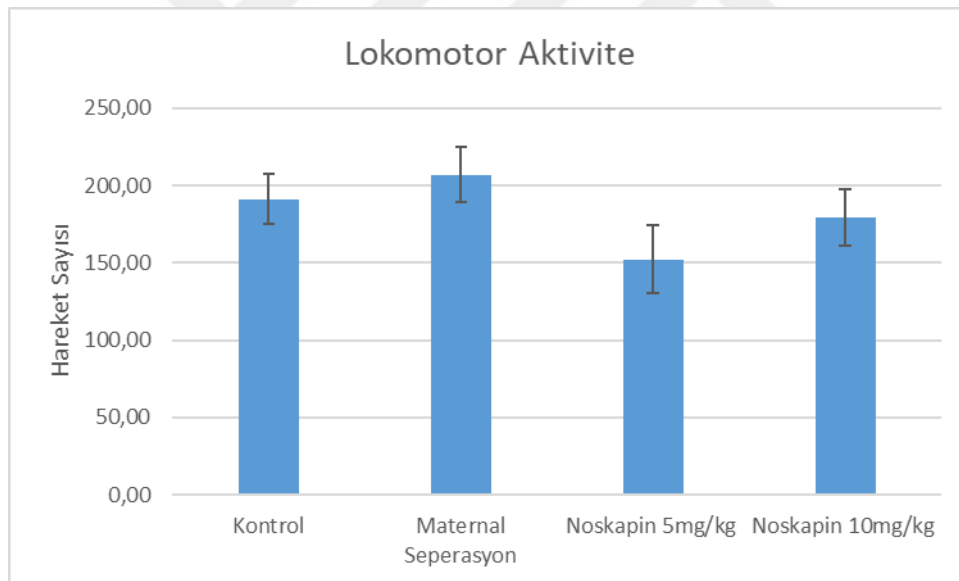
4. BULGULAR

4.1. Lokomotor Test Bulguları

Bu testte kontrol grubunun ortalaması $191,08 \pm 16,09$, maternal seperasyon grubunun ortalaması $207,0 \pm 17,74$, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalaması $152,12 \pm 21,82$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalaması $179,3 \pm 18,08$ 'dir (Şekil 3).

Bu veriler Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile normal dağılım göstermiştir ($p > 0,05$), Levene testine göre varyanslar homojen dağılmıştır ($p = 0,873$).

Tek yönlü ANOVA testi sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p = 0,265$).



Şekil 3. Spontan lokomotor aktivitelerin karşılaştırılması

4.2. Zorlu Yüzdürme Testi Bulguları

Bu testte kontrol grubunun ortalama hareketsiz kalma süresi $118,83 \pm 8,44$ saniye, maternal seperasyon grubunun ortalama hareketsiz kalma süresi $205,41 \pm 11,25$ saniye, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama hareketsiz kalma süresi $154,60 \pm 7,87$ saniye, 10 mg/kg noskapin

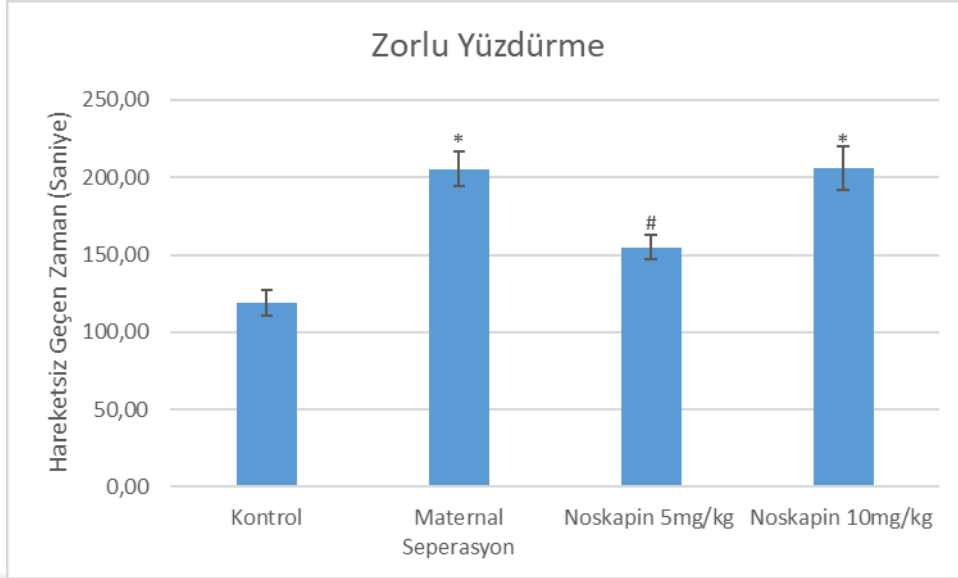
hidroklorür hidrat alan grubun ortalama hareketsiz kalma süresi $205,86 \pm 14,04$ saniyedir (Şekil 4).

Bu veriler Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile normal dağılım göstermiştir ($p > 0,05$), Levene testine göre varyanslar homojen dağılmıştır ($p = 0,127$).

Tek yönlü ANOVA testi sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p = 0,000$). Tukey testi kullanılarak yapılan ikişerli post-hoc karşılaştırmalarda kontrol grubu ile maternal seperasyon grubu ($p = 0,000$) ve 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p = 0,000$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,106$).

Maternal seperasyon grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,022$) fakat 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 1,000$).

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,013$).



Şekil 4. Zorlu yüzdürme testinde hareketsiz geçen sürelerin karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$, #MS grubu ile $p<0,05$)

4.3. Pasif Sakınma Testi Bulguları

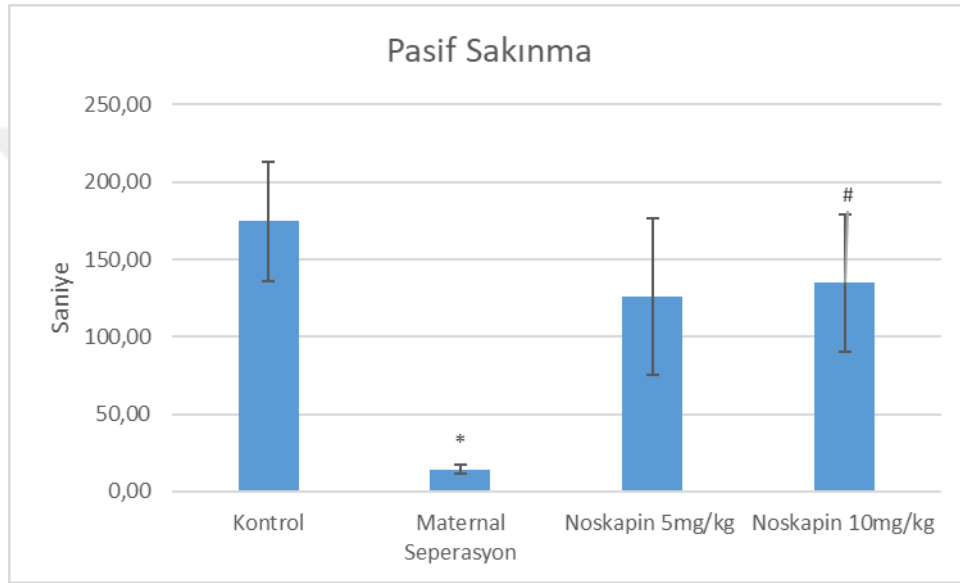
Bu testte kontrol grubunun ortalama karanlık alana geçme süresi $174,69\pm38,38$ saniye, maternal seperasyon grubunun ortalama karanlık alana geçme süresi $14,25\pm2,88$ saniye, 5 mg/kg noskabin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama karanlık alana geçme süresi $126,07\pm50,48$ saniye, 10 mg/kg noskabin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama karanlık alana geçme süresi $134,78\pm44,58$ saniyedir (Şekil 5).

Bu veriler Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile normal dağılım göstermemiştir ($p<0,05$). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,011$).

Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu ile maternal seperasyon grubu arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunmuştur ($p=0,002$). Kontrol grubu ile 5 mg/kg noskabin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,498$) veya 10 mg/kg noskabin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,657$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Maternal seperasyon grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatikselsel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,031$) fakat 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile arasında istatikselsel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,007$).

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatikselsel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,647$).



Şekil 5. Pasif sakınma testinde karanlık odaya geçme latanslarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$, #MS grubu ile $p<0,05$)

4.4. Sükroz Tercih Testi Bulguları

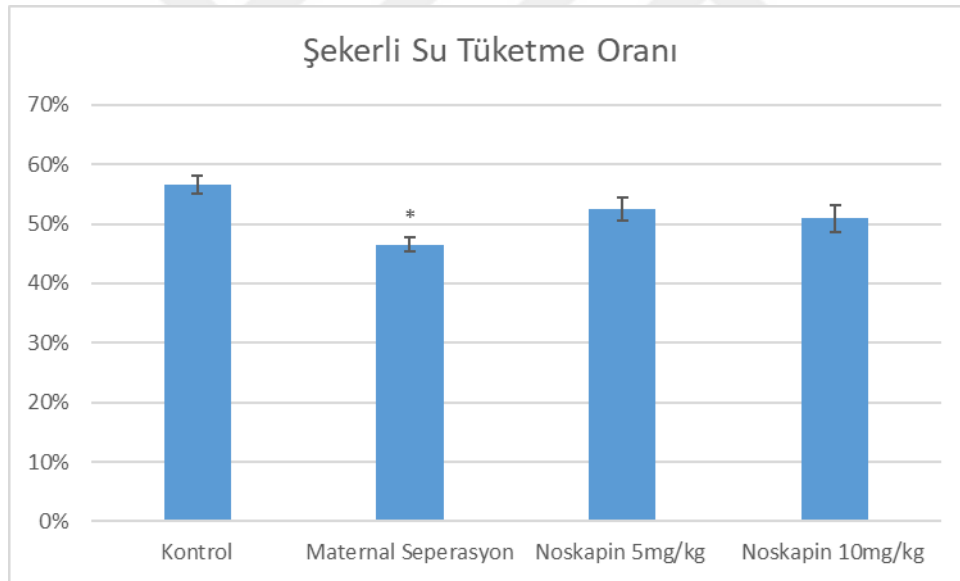
Bu testte kontrol grubunun ortalama şekerli su tüketme yüzdesi $56,58\pm1,54$, maternal seperasyon grubunun ortalama şekerli su tüketme yüzdesi $46,55\pm1,13$, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama şekerli su tüketme yüzdesi $52,48\pm2,01$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama şekerli su tüketme yüzdesi $50,88\pm2,28$ 'dir (Şekil 6).

Bu veriler Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile normal dağılım göstermemiştir ($p<0,05$). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatikselsel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,007$).

Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu ile maternal seperasyon grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,105$) veya 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,044$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Maternal seperasyon ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,046$) veya 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,142$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,657$).

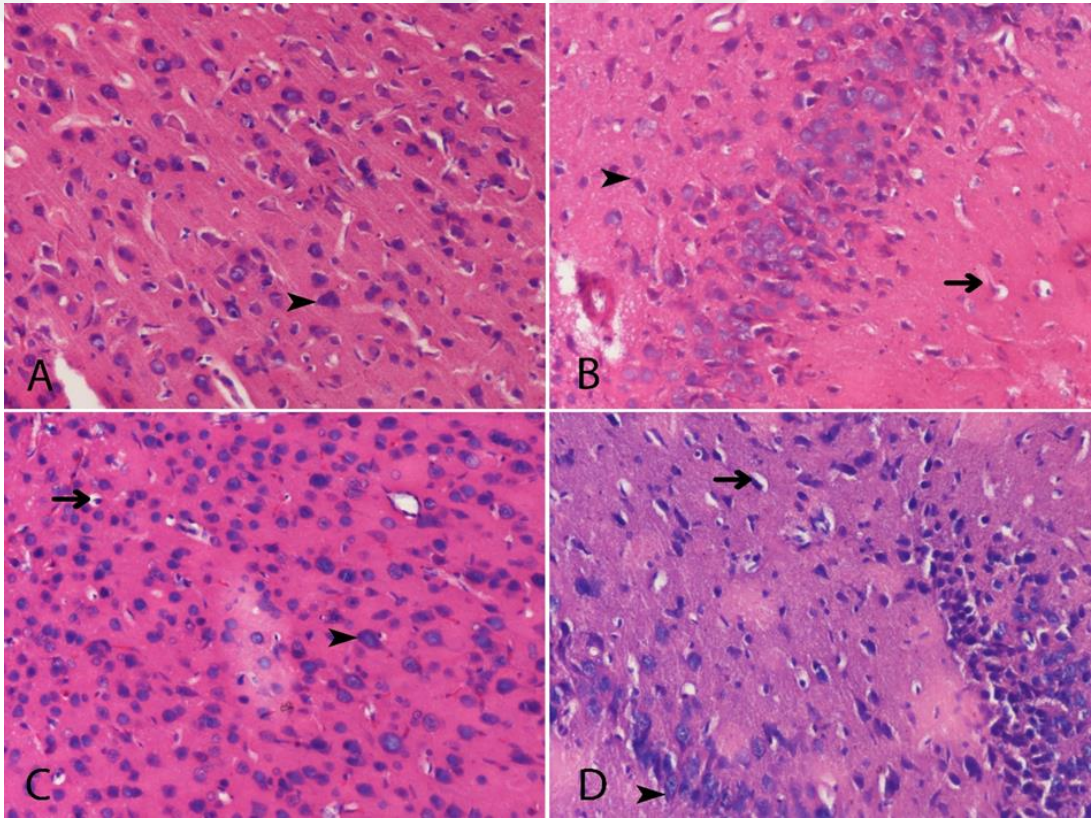


Şekil 6. Sükroz tercih testinde şekerli su tüketme oranlarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$)

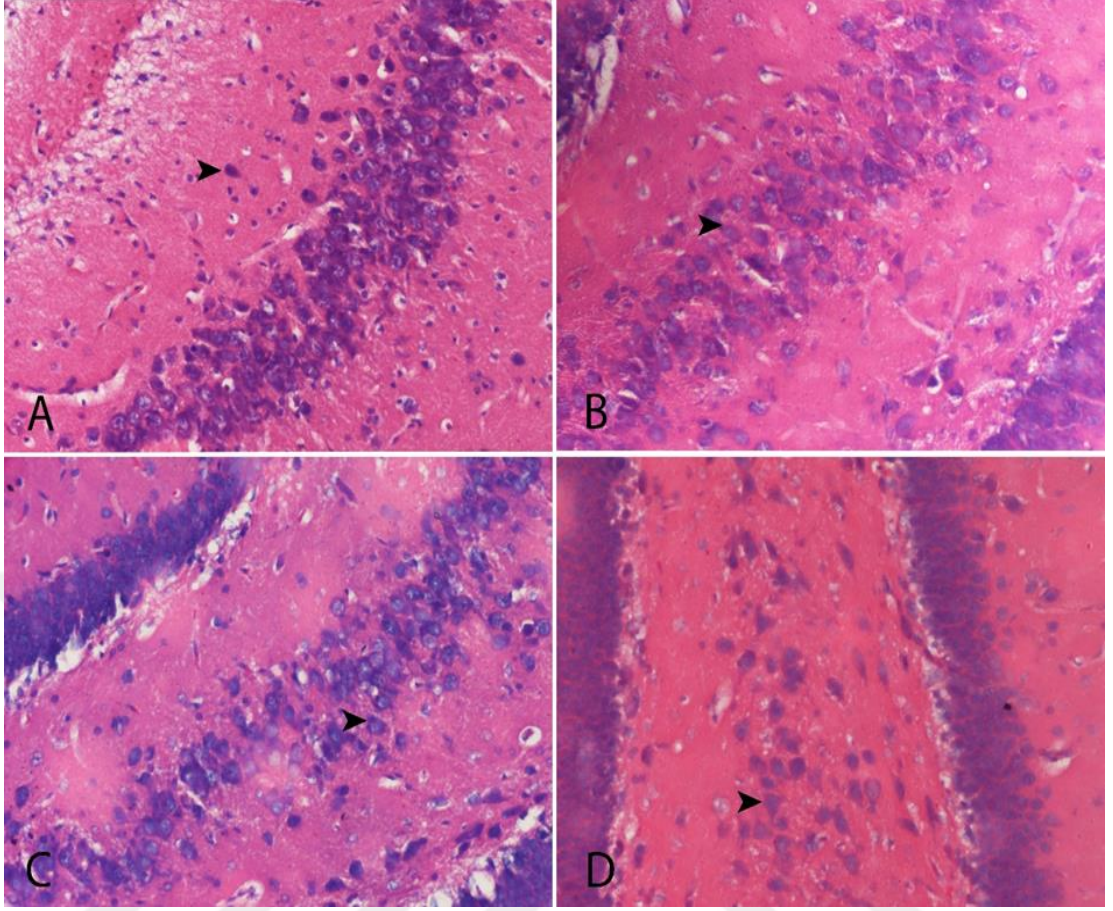
4.5. Hematoksilen Eozin Boyaması Bulguları

Gruplardaki sıçanların prefrontal korteksleri, hipokampusları ve nükleus akkübensleri ayrı ayrı incelenerek nöronal dejenerasyon ve nöroinflamasyon yönünden değerlendirilmiştir.

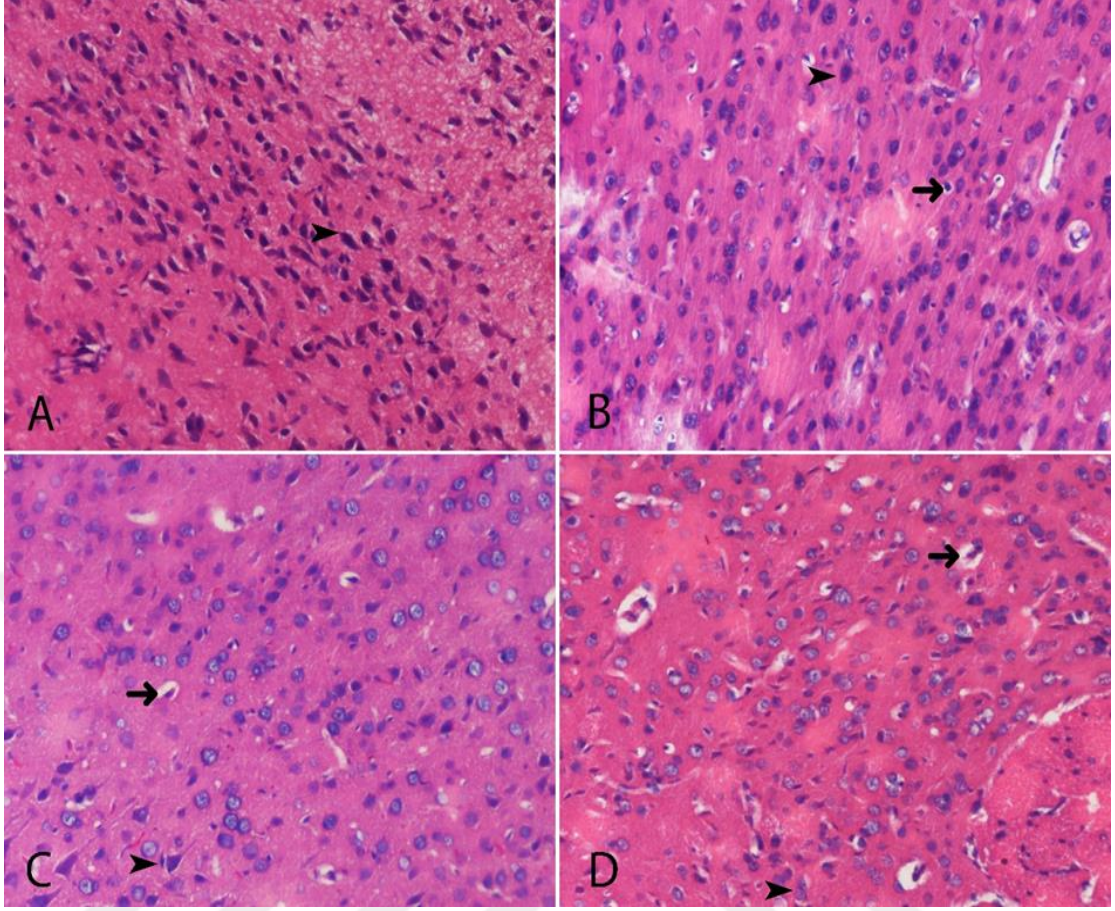
Kontrol grubundaki hayvanlarının prefrontal korteks, hipokampus ve nükleus akkübensi incelendiğinde herhangi bir bölgede nöronal dejenerasyon ve inflamasyona rastlanılmamıştır. Ancak maternal seperasyon grubuna ait hayvanların prefrontal korteks, hipokampus ve nükleus akkübens bölgelerindeki nöronlarda yer yer küçülme, büzülme ve glial hücrelerin sayısında artış olduğu dikkati çekmiştir. Bunun yanı sıra noskapin alan gruplara ait hayvanların prefrontal korteks ve nükleus akkübens bölgesindeki nöronlarda meydana gelen küçülme ve büzülme gibi dejeneratif değişikliklerle birlikte glial hücre sayısındaki artışın hafif derecede olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 7-8-9).



Şekil 7. A) Kontrol grubuna ait hayvanın prefrontal korteksi hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna ait hayvanın prefrontal korteksi hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın prefrontal korteksi hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın prefrontal korteksi hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif.



Şekil 8. A) Kontrol grubuna ait hayvanın hipokampüsü hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna ait hayvanın hipokampüsü, hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın hipokampüsü, hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın hipokampüsü, hematoxilen-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif.



Şekil 9. A) Kontrol grubuna ait hayvanın nükleus akkübensi hematoksilin-eozin boyaması. Nöron (okbaşı), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna ait hayvanın nükleus akkübensi, hematoksilin-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif. C) Noskabin-5 grubuna ait hayvanın nükleus akkübensi hematoksilin-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif. D) Noskabin-10 grubuna ait hayvanın nükleus akkübensi, hematoksilin-eozin boyaması. Nöron (okbaşı) ve büzüşmüş nöron (ok), x20'lik objektif.

4.6. BDNF İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları

BDNF antikoruna ile beyinde nöronların gelişimi ve kendilerini yenilemesi incelenmiştir. Bu amaçla pozitif hücre sayılarını belirlemek için prefrontal korteks, hipokampus ve nükleus akkübens bölgelerinden alınan örneklerde 10'ar farklı alan immünopozitiflik yönünden incelenip semikantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol, maternal seperasyon ve noskapin alan gruplara ait sıçanların prefrontal korteks, hipokampus ve nükleus akkübensi incelendiğinde nöronların sitoplazmalarında immünpozitiflik tespit edilmiştir (Şekil 11-13-15).

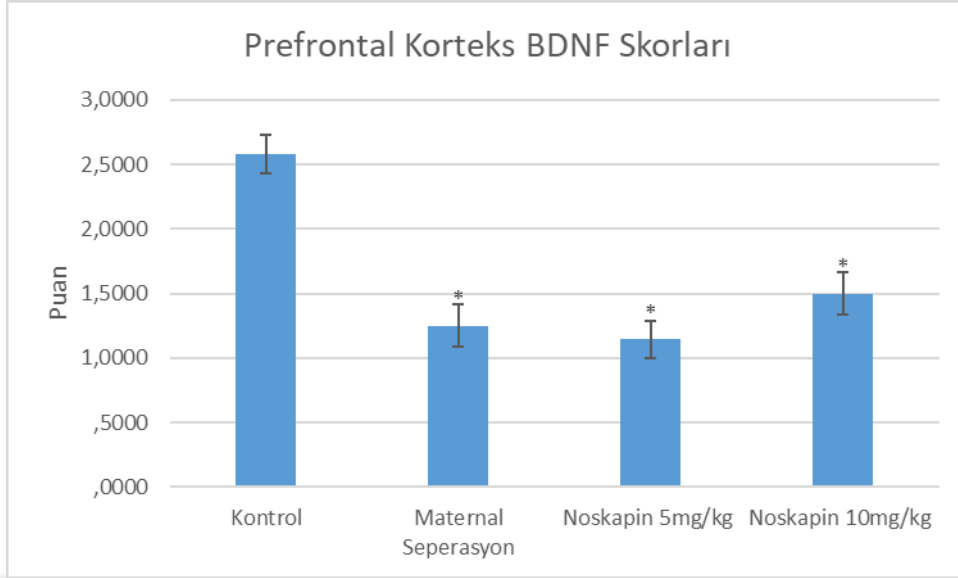
4.6.1. BDNF prefrontal korteks bulguları

Bu testte kontrol grubunun ortalama skoru $2,58 \pm 0,14$, maternal seperasyon grubunun ortalama skoru $1,25 \pm 0,16$, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,14 \pm 0,14$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,5 \pm 0,16$ 'dır (Şekil 10). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,000$).

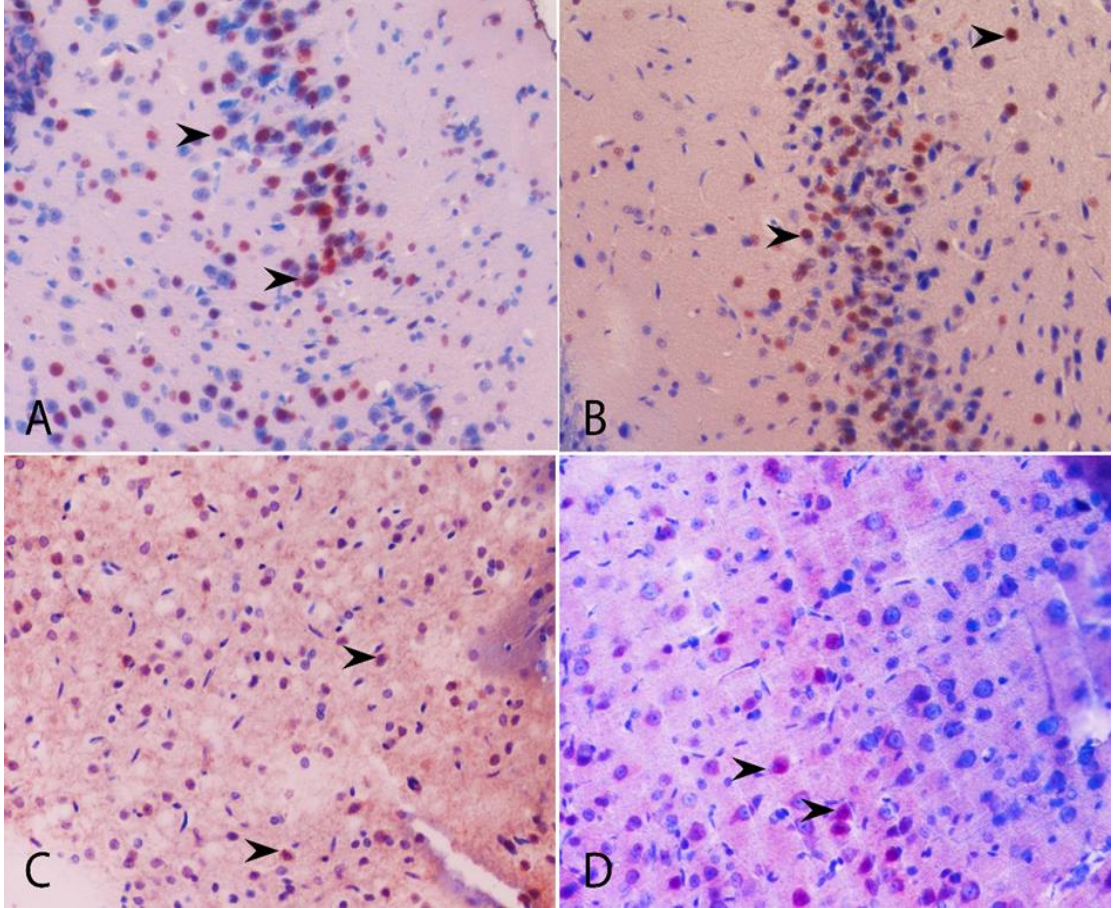
Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu ile maternal seperasyon grubu ($p=0,000$), kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,000$) ve 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,001$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Maternal seperasyon ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,617$) veya 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,293$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,141$).



Şekil 10. Prefrontal korteks bölgesinde immünohistokimyasal boyanma skorlarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p < 0,05$)



Şekil 11. A) Kontrol grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon

grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşıları), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşıları), x20'lik objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşıları), x20'lik objektif.

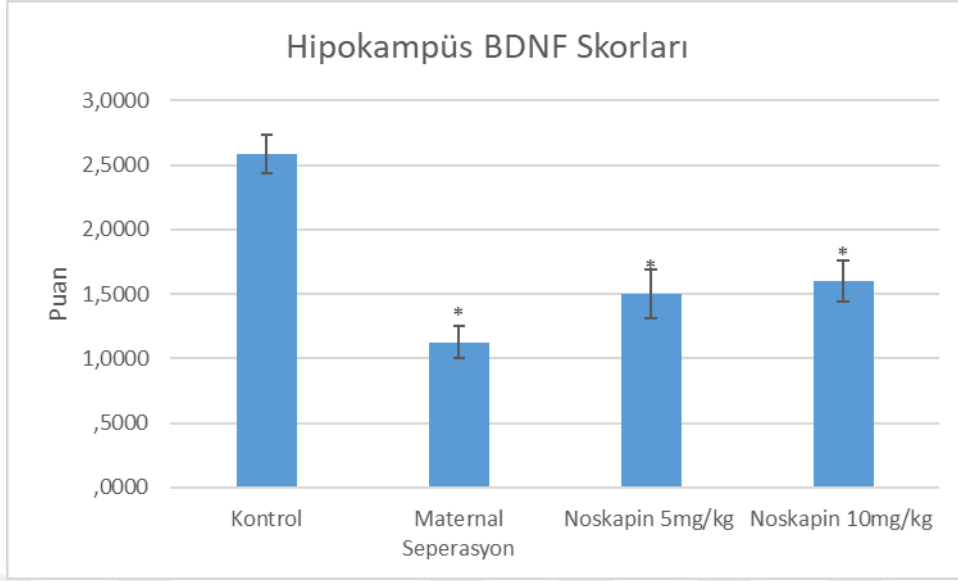
4.6.2. BDNF hipokampüs bulguları

Bu testte kontrol grubunun ortalama skoru $2,58 \pm 0,14$, maternal seperasyon grubunun ortalama skoru $1,12 \pm 0,12$, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,50 \pm 0,18$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,6 \pm 0,16$ 'dır (Şekil 12). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,000$).

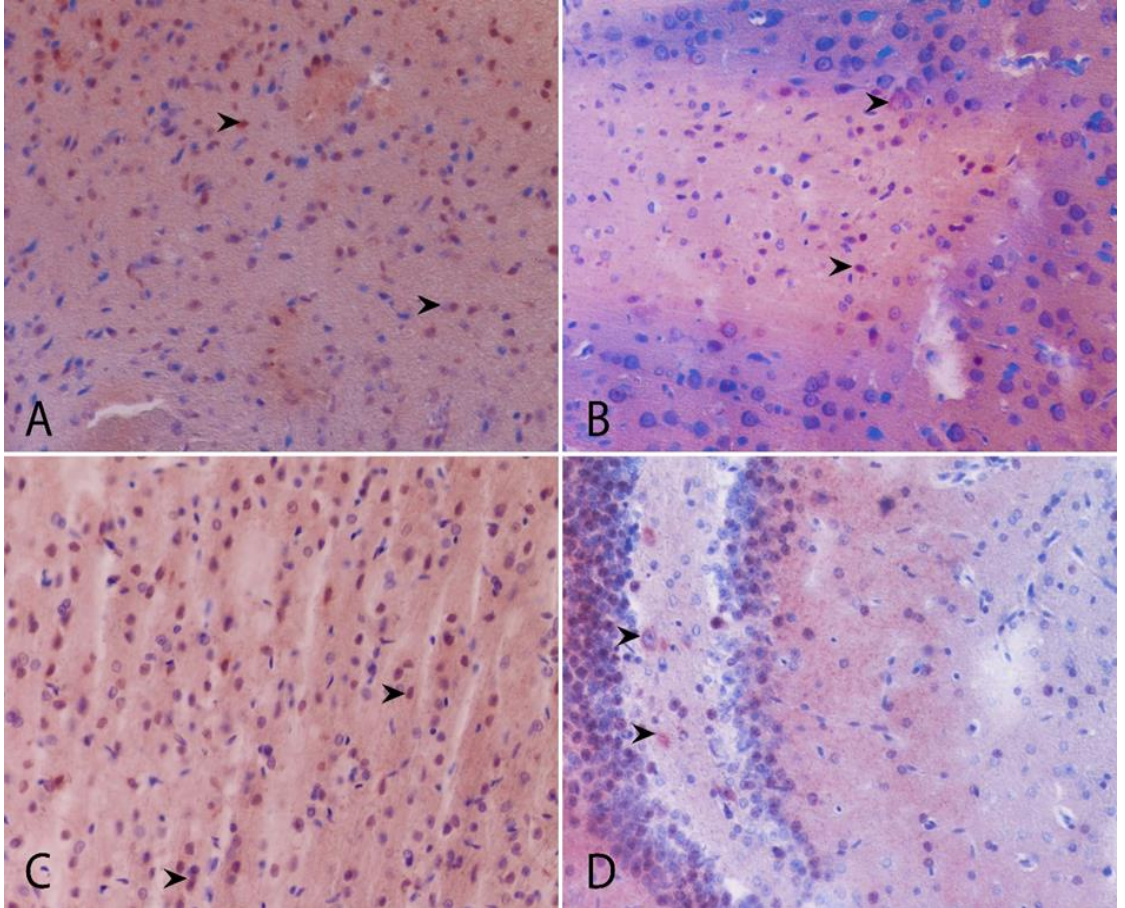
Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu ile maternal seperasyon grubu ($p=0,000$), kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,002$) ve 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,001$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Maternal seperasyon ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,117$) veya 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,046$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,680$).



Şekil 12. Hipokampüs bölgesinde immünohistokimyasal boyanma skorlarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$)



Şekil 13. A) Kontrol grubuna ait hayvanın hipokampüsünde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna

ait hayvanın hipokampüsünde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşıları), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın hipokampüsünde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşıları), x20'lik objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın hipokampüsünde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşıları), x20'lik objektif.

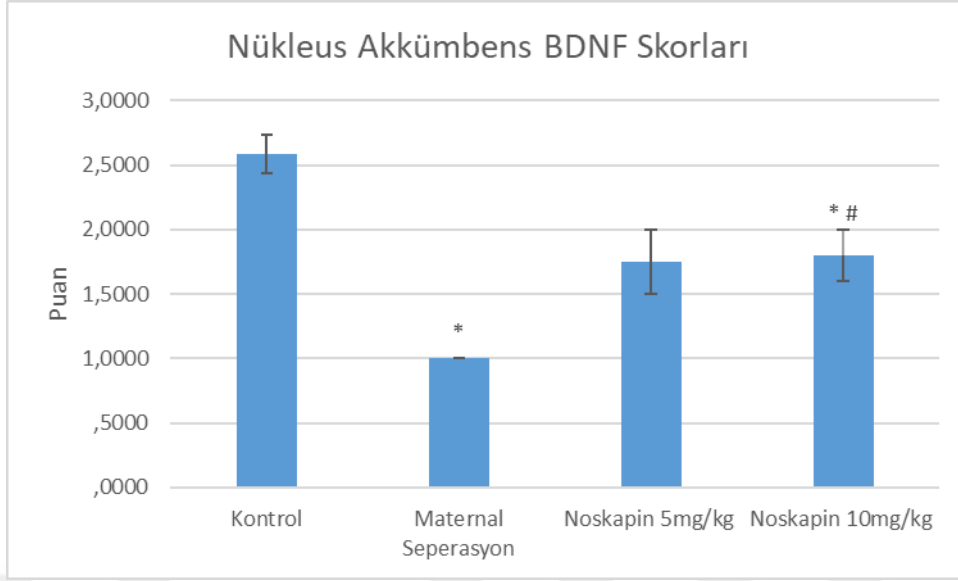
4.6.3. BDNF nükleus akkümbens bulguları

Bu testte kontrol grubunun ortalama skoru $2,58 \pm 0,14$, maternal seperasyon grubunun ortalama skoru $1,5 \text{ mg/kg}$ noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,75 \pm 0,25$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,8 \pm 0,2$ 'dir (Şekil 14). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,000$).

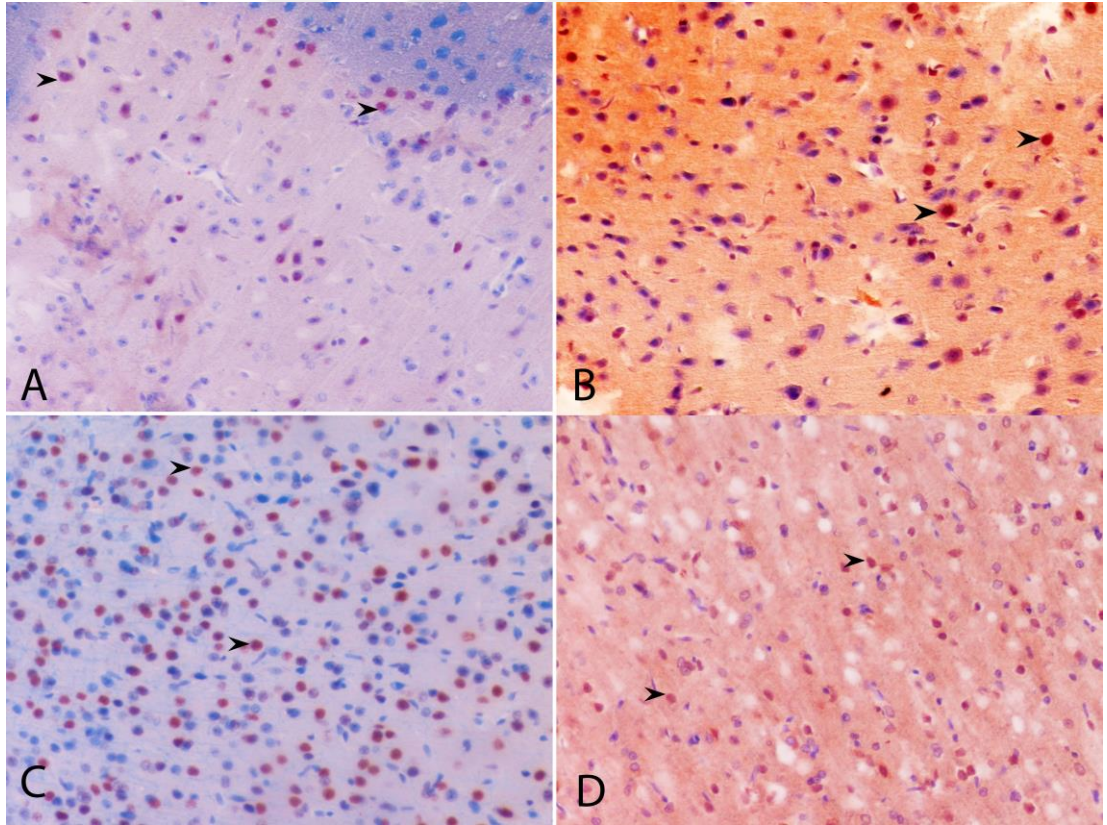
Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu ile maternal seperasyon grubu ($p=0,000$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,013$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ama 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,008$) ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Maternal seperasyon ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,01$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ama 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,004$) ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,842$).



Şekil 14. Nükleus akkümbens bölgesinde immünohistokimyasal boyanma skorlarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$, #MS grubu ile $p<0,05$)



Şekil 15. A) Kontrol grubuna ait hayvanın nükleus akkümbensinde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna ait hayvanın nükleus akkümbensinde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın nükleus akkümbensinde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik

objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın hipokampüsünde BDNF boyaması pozitif hücreler (okbaşıları), x20'lik objektif.

4.7. TNF-alfa İmmünohistokimyasal Bulguları

TNF-alfa antikoru ile beyinde inflamasyon ve dejenerasyon düzeyi incelenmiştir. Bu amaçla pozitif hücre sayılarını belirlemek için prefrontal korteks, hipokampüs ve nükleus akkumbens bölgelerinden alınan örneklerde 10'ar farklı alan immünopozitiflik yönünden incelenip semikantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol, maternal seperasyon ve noskapin alan gruplara ait sıçanların prefrontal korteks, hipokampüs ve nükleus akkumbensi incelendiğinde burada nöron ve glial hücrelerin sitoplazmalarında immünopozitiflik saptanmıştır Şekil (17-19-21).

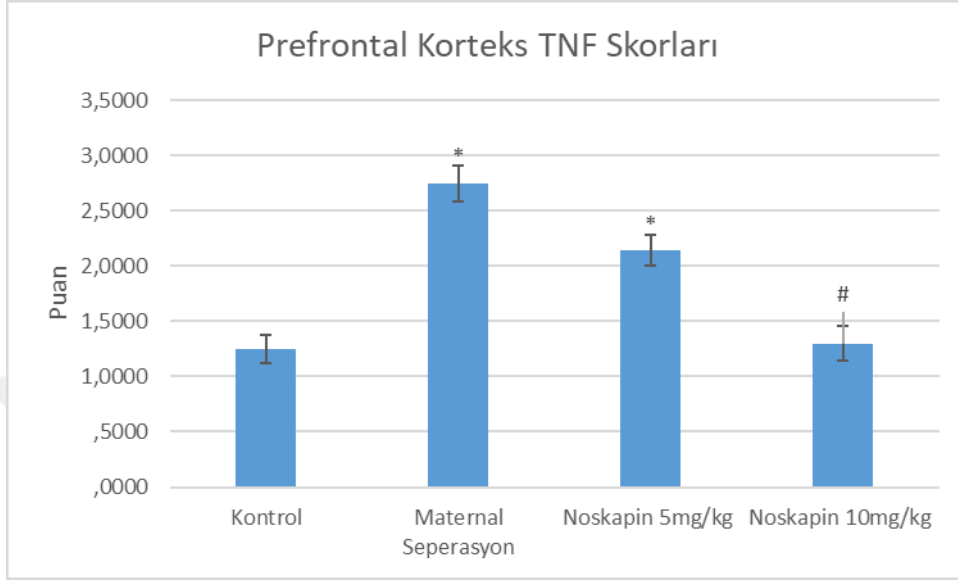
4.7.1. TNF-alfa prefrontal korteks bulguları

Bu testte kontrol grubunun ortalama skoru $1,25 \pm 0,13$, maternal seperasyon grubunun ortalama skoru $2,75 \pm 0,16$, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $2,14 \pm 0,14$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,3 \pm 0,15$ 'tir (Şekil 16). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,000$).

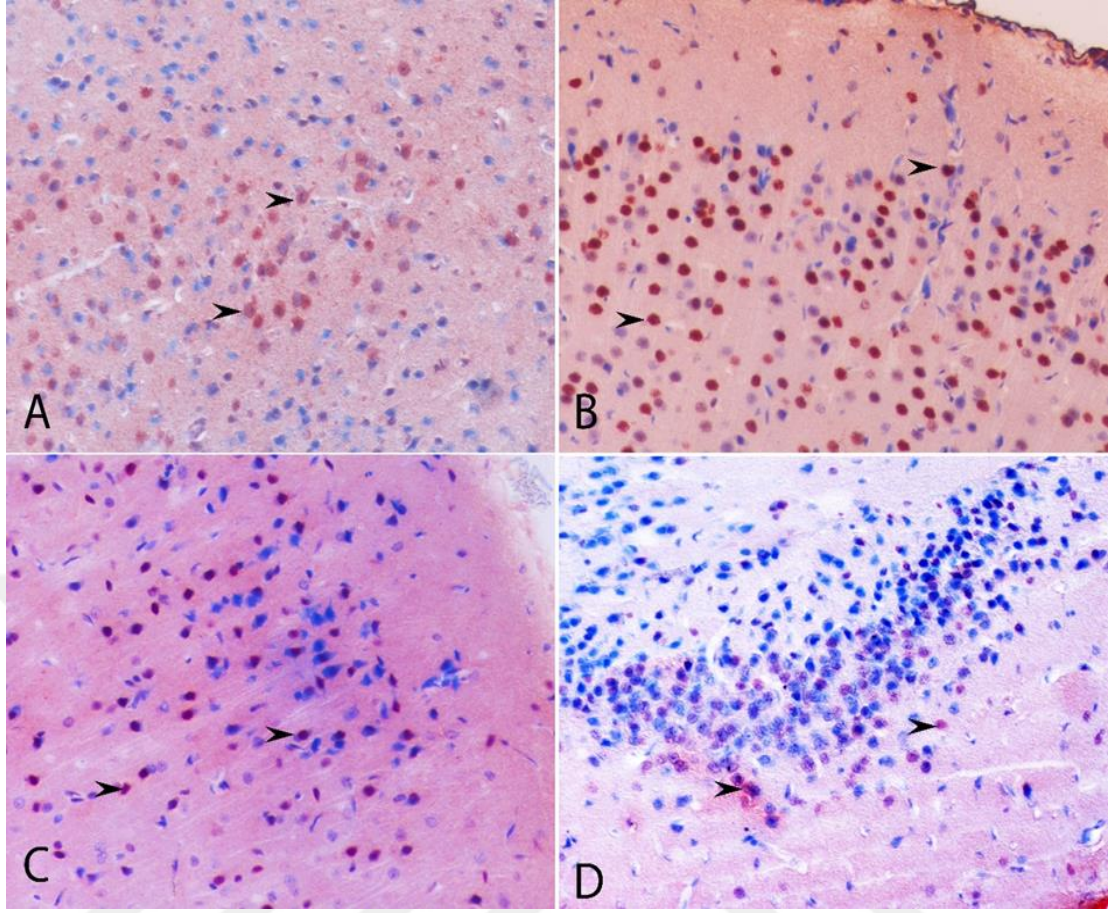
Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu ile maternal seperasyon grubu ($p=0,000$) ve kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,002$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ama kontrol grubu ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,798$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Maternal seperasyon ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,023$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ama 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,000$) ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,004$).



Şekil 16. Prefrontal korteks bölgesinde immünohistokimyasal boyanma skorlarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$, #MS grubu ile $p<0,05$)



Şekil 17. A) Kontrol grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın prefrontal korteksinde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif.

4.7.2. TNF-alfa hipokampüs bulguları

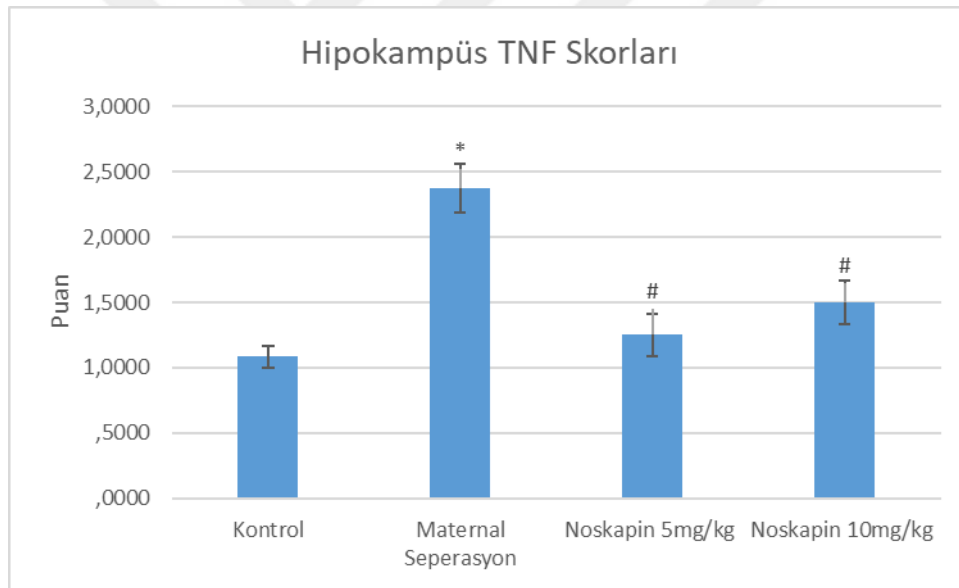
Bu testte kontrol grubunun ortalama skoru $1,08 \pm 0,08$, maternal seperasyon grubunun ortalama skoru $2,37 \pm 0,18$, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,25 \pm 0,16$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,5 \pm 0,16$ 'dır (Şekil 18). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,000$).

Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu

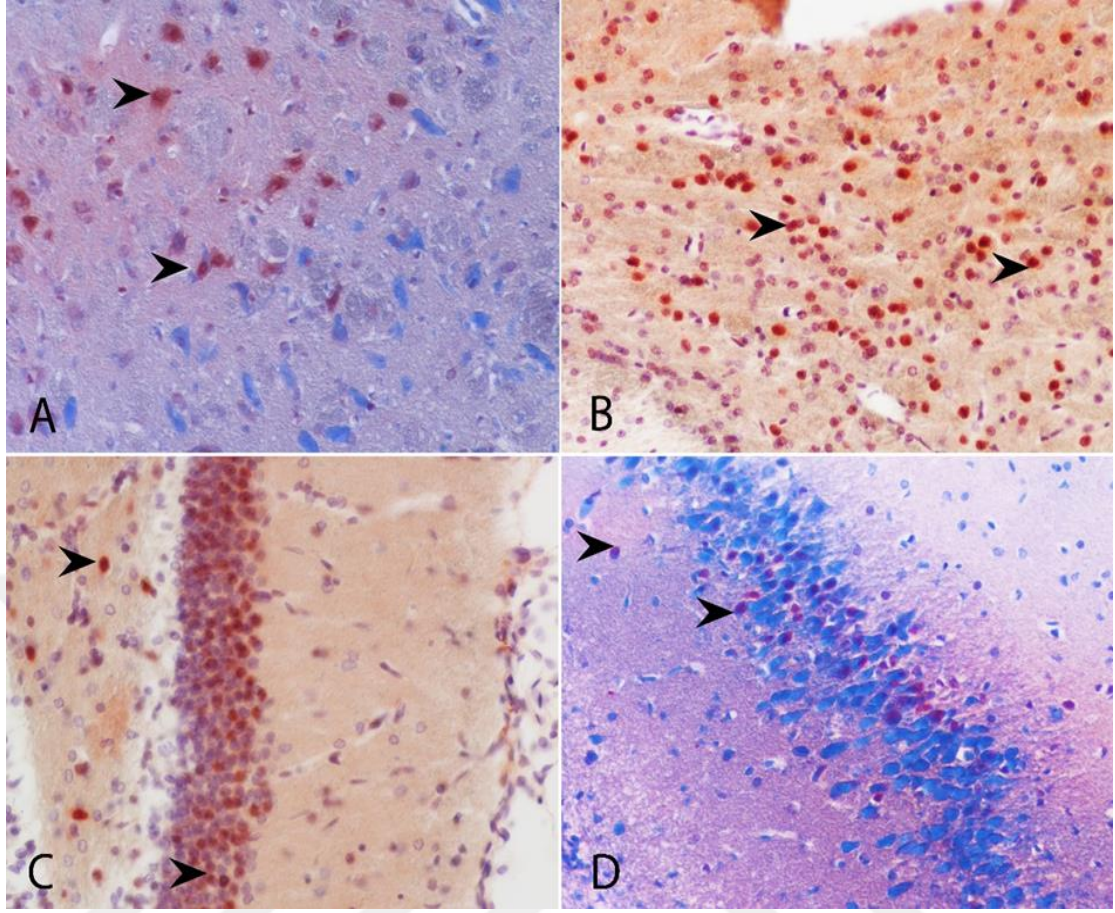
ile maternal seperasyon grubu ($p=0,000$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ama kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,319$) veya 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,033$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Maternal seperasyon grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,002$) arasında ve maternal seperasyon grubu ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,006$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,293$).



Şekil 18. Hipokampüs bölgesinde immünohistokimyasal boyanma skorlarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$, #MS grubu ile $p<0,05$)



Şekil 19. A) Kontrol grubuna ait hayvanın hipokampusünde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna ait hayvanın hipokampusünde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın hipokampusünde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın hipokampusünde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif.

4.7.3. TNF-alfa nükleus akkübens bulguları

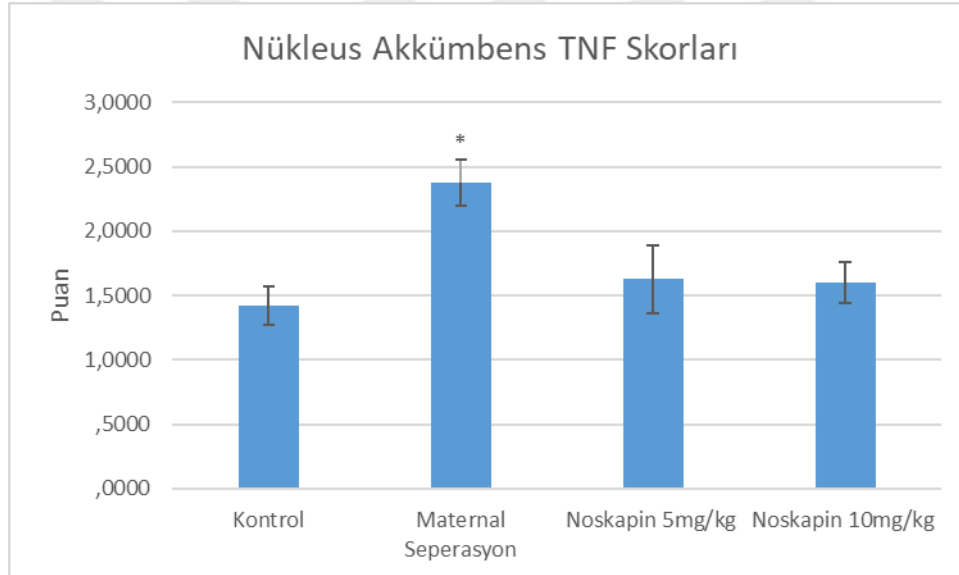
Bu testte kontrol grubunun ortalama skoru $1,41 \pm 0,14$, maternal seperasyon grubunun ortalama skoru $2,37 \pm 0,18$, 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,62 \pm 0,26$, 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grubun ortalama skoru $1,6 \pm 0,16$ 'dır (Şekil 20). Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,016$).

Mann-Whitney U testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilen sonuçlarda kontrol grubu

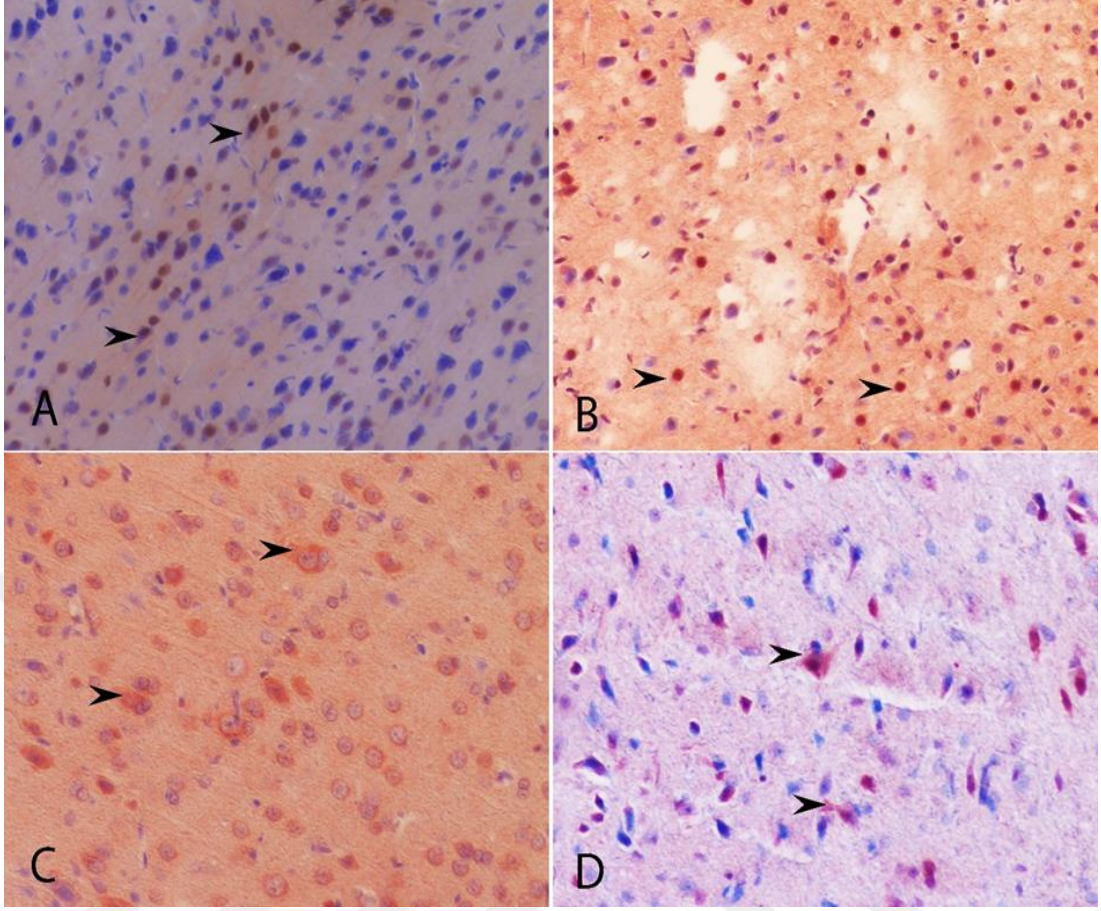
ile maternal seperasyon grubu ($p=0,003$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ama kontrol grubu ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,568$) veya 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,403$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Maternal seperasyon ile 5 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,04$) arasında veya 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup ($p=0,011$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

5 mg/kg Noskapin hidroklorür hidrat alan grup ile 10 mg/kg noskapin hidroklorür hidrat alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,92$).



Şekil 20. Nükleus akkümbens bölgesinde immünohistokimyasal boyanma skorlarının karşılaştırılması (*kontrol grubu ile $p<0,05$, #MS grubu ile $p<0,05$)



Şekil 21. A) Kontrol grubuna ait hayvanın nükleus akkümbensinde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. B) Maternal Seperasyon grubuna ait hayvanın nükleus akkümbensinde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. C) Noskapin-5 grubuna ait hayvanın nükleus akkümbensinde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif. D) Noskapin-10 grubuna ait hayvanın hipokampüsünde TNF-alfa boyaması pozitif hücreler (okbaşları), x20'lik objektif.

5. TARTIŞMA

Maternal seperasyon yöntemi ile oluşturulan erken hayat stresi, zorlu yüzdürme testi, pasif sakınma testi ve şeker tercih testlerinde depresyon benzeri davranışların istatistiksel açıdan anlamlı derece artmasına neden olmuştur. Lokomotor testte gruplar arasında anlamlı bir fark olmaması da diğer davranış testlerindeki farkın hayvanların lokomotor aktivitelerindeki bir değişimden kaynaklanmadığını göstermektedir. Zorlu yüzdürme testinde maternal seperasyon sonucu anlamlı olarak artan immobilité süresi, noskapinin 5 mg/kg dozu ile anlamlı olarak azalırken, 10 mg/kg doz ise maternal seperasyon grubuna göre anlamlı değişikliğe neden olmamıştır.

Noskapin tedavisi her iki dozda da pasif sakınma ve şeker tercih testlerinde maternal seperasyonun oluşturduğu değişimleri kontrol grubuna yaklaştırmıştır. Ancak pasif sakınma testinde 10 mg/kg noskapin uygulanan grup haricinde bu değişikliklerde istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir.

Pasif sakınma testi öğrenme ve hafızayı etkileyen mekanizmaları veya bu mekanizmaları etkileyen moleküllerin araştırılmasında en sık kullanılan hayvan testlerinden birisidir (107).

Noskapinin hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkileri daha önce gösterilmiştir (108). Elde edilen sonuçlara göre erken hayat stresinin yol açtığı bellek bozukluğunda da bu etkisi gözlenebilmektedir. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte noskapinin bu etkisinde hem SK kanalı bloke edici hem antienflamatuvar etkilerinin sorumlu olduğu ileri sürülebilir.

TNF-alfa nöroinflamasyonun önemli mediyatörlerinden biridir ve stres, enfeksiyon ya da kronik ağrı gibi durumlarda üretimi artar, TNF-alfa'nın öğrenme üzerine negatif etkileri de daha önceki araştırmalarda gösterilmiştir (109, 110). Ayrıca noskapin de etkilediği NFkB yolağının da yine hafıza sorunlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (111).

Yüksek TNF-alfa seviyelerinin dentat girusda astrositlerden glutamat salınımına ve presinaptik 2B alt tipli NMDA (NR2B) reseptörlerinde değişikliklere neden olduğu ve hafıza sorunlarına neden olduğu iddia edilmiştir (110). SK kanalları ile NMDA kanalları arasında bir feedback mekanizması olduğunu yazan araştırmalar bulunmaktadır (112, 113).

Bir araştırmaya göre SK kanalları eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) sırasında oluşan kalsiyum influksu ile aktive olur ve NMDA reseptörünün magnezyum ile blokasyonunu uyarır ve EPSP'yi azaltır ve SK kanalı blokörü apamin NMDA bağımlı kalsiyum sinyalleri üzerinden uzun dönem potansiyalizasyonu artırır, bu da hafıza ile ilişkilidir (113, 114). Başka bir araştırmada ise SK kanal inhibisyonunun medial prefrontal kortekste NMDA reseptör bağımlı eksitator sinaptik iletimi arttırdığı görülmüştür ve bu yolak bilişsel fonksiyonlar için önemlidir (112).

Diğer araştırmalarda da SK kanalları bloke edilen farelerde öğrenme üzerine olumlu etkiler gözlenirken, bu kanalların agonisti verildiğinde ya da genetik olarak SK kanalı ekspresyonu artırılmış sıçanlarda öğrenme üzerine olumsuz etkiler gözlenmiştir (88-90). SK kanal blokörü olduğu bilinen noskapinin pasif sakınma testinde yüksek dozda gösterdiği öğrenme bellek üzerindeki olumlu etkisi bu mekanizması aracılığıyla gerçekleştiği düşünülebilir.

Kemirgenlerde antidepresan etkinin belirlenmesi için en yaygın kullanılan yöntem zorlu yüzdürme testidir, sıçanların hareketsiz geçirdiği zamanın depresyon benzeri davranışlar ile ilişkili olduğu düşünülür (4).

Zorlu yüzdürme testinde noskapin 5 mg/kg dozda antidepresanlar için önemli bir özellik olan lokomotor aktiviteyi değiştirmeden antidepresan benzeri etki göstermiştir (8). Bundan da nöronal aktivite artışı sorumlu olabilir ki Xu ve arkadaşları (80) noskapininin piramidal nöronlarda ve internörönlarda aksiyon potansiyeli frekansını artırdığını göstermiştir. Eylül 2023'te yayınlanan güncel bir çalışmada da epilepsi modeli uygulanan farelerde noskapinin öğrenme, hafıza ve depresyon benzeri davranışlar üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür (115).

Zorlu yüzdürme testinde 5 mg/kg ile 10 mg/kg dozlarının etkileri karşılaştırıldığında sonuç ilk başta ilginç görünse de benzer bir sonuç Van der Staay ve arkadaşlarının (116) çalışmasında da ortaya çıkmıştır: Daha önce bahsedilen bir SK kanalları blokörü olan apaminin 0,1 mg/kg dozda zorlu yüzdürme testinde immobilité üzerine etkisi en net iken doz artırıldığında bu etki azalmıştır ve en sonunda 0,4 mg/kg de istatistiksel olarak anlamlı olmaktan çıkmıştır.

Aynı tezatlık hem NMDA kanalı blokörü ketaminin, hem de SK kanallarının inhibisyonu sonucu oluşan NMDA kanal aktivasyonun antidepresan etki göstermesinde de vardır. Bu tezat NMDA reseptör aktivasyonu ile artan kalsiyum influksu ve nöronal aktivite arasındaki ilişkiden ortaya çıkmakta olabilir.

SK kanalları ile NMDA kanalları arasındaki feedback mekanizmasından daha önce bahsetmiştik. SK kanalı inhibisyonu sonucu NMDA kanalları üzerindeki inhibitör etki ortadan kalkar (113). SK kanalı blokörü noskapin dozu fazla artırıldığında NMDA kanalları üzerinden kalsiyum girişinin aşırı artmasına ve bunun sonucunda hem SK kanallarının reaktivasyonuna hem aşağıda bahsedilen mekanizmalar ile BDNF sentezinin engellenmesine neden olacağı ileri sürülebilir.

NMDA kanalları sinaptik transmisyon sırasında kalsiyum influksunun önemli bir kaynağıdır (117). Ketamin NMDA kanal blokasyonu ve kalsiyum girişinin engellenmesi ile ökaryotik elongasyon faktörü 2 kinazı inhibe eder, bu elongasyon faktörü 2'nin defosforilasyonunu sağlar bu durum da BDNF sentezini artırır (35, 37, 117). Bunun tersini düşündüğümüzde SK kanal aşırı inhibisyonu, NMDA aşırı aktivite artışı ve kalsiyum influksu ile BDNF sentezinin azalmasına neden olabilir.

NMDA kanalları üzerinden olası başka bir açıklama ise Qiu ve arkadaşları (118) tarafından gösterilen kalpain üzerindendir: Bu araştırmada nöroinflamasyonun NMDA aşırı aktivasyonunu indüklediği ve bunun sonucu

kalpain aşırı aktivasyonu, BDNF/TrkB sinyallerinde disregölasyon ve bilişsel bozukluklar oluştuğu iddia edilmiştir.

Bu önerileri destekleyen benzer bir araştırma Bambico ve arkadaşları (119) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada skopolamin ve ketaminin SK kanalları bağımlı hiperpolarizasyonu azalttığı ve medial prefrontal kortekste eksitabilite artışına neden olduğu ve SK kanalı agonisti 1-etil-2-benzimidazolinon'un (1-EBİO) burst uyarımları baskıladığı dozda skopolaminin antidepresan etkilerini geri çevirdiğı, ayrıca prefrontal kortekste ki değışimin serotonerjik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir, skopolaminin de muskarinik asetilkolin 1 (M1) reseptörleri üzerinden sitozolik kalsiyumun azalmasına neden olduğu düşünüldüğünde, yukarıda bahsedilen mekanizmaları etkilediğı söylenebilir. Bu nedenle sadece NMDA bağımlı değıl diğ er intraselüler kalsiyum oranını değıştiren yolaklarında SK kanalları üzerinden depresyon benzeri davranışları etkilediğı söylenebilir ve bunu destekleyen bir araştırma da bulunmaktadır (112, 119).

Ayrıca bu feedbackdeki bozulmaların kalp yetmezliğinde hipotalamik nöronal aktiviteyi etkilediğı gösterilmiştir (120).

Sonuç olarak bu çalışmalar sinaptik aktivite, NMDA reseptörleri, SK kanalları, kalsiyum ve kalsiyumun etkilediğı ikincil yolakların depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynadığını ve bu mekanizmalar arasındaki dengenin korunmasının depresyondan korunmak için önemli olduğunu göstermektedir.

Tüm bu veriler düşünüldüğünde belki de en önemli bulgumuz ilk başta ilginç görünen 10 mg/kg dozda nospapin tedavisinin öğrenme üzerindeki olumlu etkilerine rağmen 5 mg/kg dozda ortaya çıkan antidepresan etkiyi yok etmesi, dendrit uçlarındaki kalsiyum düzeylerinin artışının uzun dönem potansiyalizasyon ve sinaptik plastisite üzerinde kilit rol oynarken, BDNF-Trkb yolağında kalsiyumun önceden bahsettiğimiz mekanizmalar üzerinden olumsuz etkileri olmasıyla açıklanabilir (121).

Yani araştırmamızda noskapin dozu iki katına çıktığında nöronal aktiviteye bağımlı artması beklenen BDNF düzeyleri ve antidepresan etkiler, NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ve kalsiyum artışına bağlı ikincil mekanizmalar ile azalmakta, fakat yine NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve artan kalsiyum influksu üzerinden sinaptik plastisite, uzun dönem potansiyalizasyon ve dolayısıyla öğrenme-hafıza güçlenmesi gibi etkiler artmakta veya değişmemekte olabilir. Fakat Qiu ve arkadaşlarının (118) çalışmaları öğrenme-hafıza ile NMDA reseptörleri ve kalsiyum arasındaki ilişkinin düz orantılı olmadığını göstermektedir. Qiu ve arkadaşlarının (118) iddiaları doğru kabul edilirse noskapin dozu daha da artırıldığında kalsiyum artışına ikincil mekanizmalar ile hafıza problemleri de görülmeye başlanabilir.

Bu hipotezi ketamin ve skopolaminin antidepresan etkilerine rağmen hafıza problemlerine neden olması, ama ketaminin tedaviye dirençli depresyon hastalarında bilişsel gelişmelere neden olması destekler (114, 122, 123). Çünkü bu ajanlar M1 veya NMDA blokasyonu üzerinden kalsiyum influksunu düşürüp SK kanalları üzerinden eksitabilite artışına ve nöronal aktivitenin artmasına bağımlı BDNF artışına dolayısıyla antidepresan etkilere neden olurken, aynı anda kalsiyum influksunun azalması sebebiyle bahsettiğimiz mekanizmalar üzerinden ortaya çıkan olumsuz kognitif etkilere de neden olabilir fakat kalsiyum influksunun ve NMDA aktivasyonunun aşırı arttığı durumlarda bu ajanların kognitif etkileri olumlu da olabilir (118, 119, 123). Bu da bahsettiğimiz dengenin önemini ortaya koymaktadır.

Şeker tercih testinde ortaya çıkan veriler etkin öforik etkileri bulunmayan noskapinin erken hayat stresi sonucu gelişen olumsuz değişimleri azaltarak her iki dozda da sonuçları kontrol grubuna yaklaştırdığı ve anhedoniye azalttığı söylenebilir (69). Ancak sonuçlarda istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Sargın ve arkadaşlarının (66) çalışmasında da SK kanalı blokörü apaminin anhedoniye azalttığı görülmüştür.

Depresyonun nöroplastisiteyi olumsuz etkilediğinden bunun sonucunda hipokampüste ve medial prefrontal kortekste nöronal atrofi ve sinaptik depresyon olduğundan, depresyon hastalarında görülen hafıza

problemlerinin hipokampüsteki bu nöroplastisite eksikliğinden kaynaklandığını düşünüldüğünden ve anhedoni ile nükleus akkübensdeki disfonksiyonlar arasındaki ilişkiden bahsetmiştik (19, 20). Maternal seperasyonun prefrontal korteks, hipokampus ve nükleus akkübensde nöroanatomik değişikliklere neden olduğu Monroy ve arkadaşları (54) tarafından gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da maternal seperasyon işlemi bu bölgelerin hepsinde TNF-alfa düzeylerinin yükselmesine ve BDNF düzeylerinin düşüşüne istatistiksel olarak anlamlı derecede neden olduğu immünohistokimyasal yöntem ile gösterilmiştir.

Fakat noskapin tedavisinin istatistiksel olarak BDNF üzerinde sadece nükleus akkübens bölgesinde değişikliklere neden olduğu söylenebilir. Bu bölgede 5 mg/kg dozda noskapin tedavisi maternal seperasyon oluşturduğu istatistiksel anlamlı farkın kaybolmasına neden olmuştur. 10 Mg/kg dozda noskapin tedavisi hem maternal seperasyon grubu hem kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı fark göstermiştir. Diğer bölgelerde ise noskapin tedavisi BDNF düzeylerinde anlamlı bir değişime neden olamamıştır.

Noskapin tedavisinin TNF-alfa üzerindeki etkileri de değişiklik göstermektedir. Prefrontal kortekste 5mg/kg dozdaki tedavi istatistiksel anlamlı bir değişiklik gösterememişken, 10 mg/kg dozdaki tedavi istatistiksel olarak maternal seperasyonun etkisini ortadan kaldırmıştır. Hipokampus bölgesinde ise her iki dozdaki tedavi de maternal seperasyonun etkisini istatistiksel olarak ortadan kaldırmışken, nükleus akkübens bölgesinde iki dozda da maternal seperasyonun oluşturduğu istatistiksel farkın kaybolmasına neden olmuştur. Bu veriler incelendiğinde noskapinin başarılı bir şekilde TNF-alfa artışını engellediği söylenebilir.

BDNF düzeylerinde bahsettiğimiz artışın gelişmemesi son noskapin enjeksiyonu ile perfüzyon günü arasında geçen süreden kaynaklanabileceği gibi SK kanalları üzerinden gerçekleşen antidepresan etkide BDNF'in direk etkisi olmamasıyla da açıklanabilir. Benzer sonuçlar Bambico ve

arkadaşlarının (119) alışmasında da ortaya çıkmıştır.

Tüm test sonuçları göze alındığında noskapin tedavisinin bahsettiğimiz sinaptik aktivite, NMDA reseptörleri, SK kanalları ve kalsiyum arasındaki dengede maternal seperasyon sonucu oluşan bozulmayı azaltmakta başarılı olduğu ve antidepresan benzeri etkileri olduğu söylenebilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Noskapin depresyon tedavisi ve patogenezi anlama konusunda umut vaat eden bir moleküldür. Çalışmamızda erken hayat stresinden kaynaklanan depresyon benzeri davranışları ve bazı patolojik bulguları azaltmakta başarılı olmuştur. Bu konuda daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Peng HH, Tsai TC, Huang WY, Wu HM, Hsu KS. Probiotic treatment restores normal developmental trajectories of fear memory retention in maternally separated infant rats. *Neuropharmacology*. 2019;153:53-62.
2. Baek SB, Bahn G, Moon SJ, Lee J, Kim KH, Ko IG, et al. The phosphodiesterase type-5 inhibitor, tadalafil, improves depressive symptoms, ameliorates memory impairment, as well as suppresses apoptosis and enhances cell proliferation in the hippocampus of maternal-separated rat pups. *Neurosci Lett*. 2011;488(1):26-30.
3. Zhang K, Liu R, Gao Y, Ma W, Shen W. Electroacupuncture Relieves LPS-Induced Depression-Like Behaviour in Rats Through IDO-Mediated Tryptophan-Degrading Pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:2257-66.
4. Egerton S, Donoso F, Fitzgerald P, Gite S, Fouhy F, Whooley J, et al. Investigating the potential of fish oil as a nutraceutical in an animal model of early life stress. *Nutr Neurosci*. 2022;25(2):356-78.
5. Cao K, Shen C, Yuan Y, Bai S, Yang L, Guo L, et al. SiNiSan Ameliorates the Depression-Like Behavior of Rats That Experienced Maternal Separation Through 5-HT_{1A} Receptor/CREB/BDNF Pathway. *Front Psychiatry*. 2019;10:160.
6. Altinoz MA, Guloksuz S, Ozpinar A. Immunomodifying and neuroprotective effects of nescapine: Implications for multiple sclerosis, neurodegenerative, and psychiatric disorders. *Chem Biol Interact*. 2022;352:109794.
7. Scuvee-Moreau J, Boland A, Graulich A, Van Overmeire L, D'Hoedt D, Graulich-Lorge F, et al. Electrophysiological characterization of the SK channel blockers methyl-laundanosine and methyl-nescapine in cell lines and rat brain slices. *Br J Pharmacol*. 2004;143(6):753-64.

8. Nashed MG, Waye S, Hasan SMN, Nguyen D, Wiseman M, Zhang J, et al. Antidepressant activity of pharmacological and genetic deactivation of the small-conductance calcium-activated potassium channel subtype-3. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(1):253-66.
9. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017;27:101-11.
10. DeBattista C. Antidepressant Agents. In: Katzung BG, Vanderah TW, editors. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15e. New York, NY: McGraw-Hill; 2021.
11. Rana T, Behl T, Sehgal A, Srivastava P, Bungau S. Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *J Mol Neurosci*. 2021;71(10):2008-21.
12. Berthold-Losleben M, Himmerich H. The TNF-alpha system: functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):193-202.
13. Uzzan S, Azab AN. Anti-TNF-alpha Compounds as a Treatment for Depression. *Molecules*. 2021;26(8).
14. Kafes AY. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları Üzerine Bir Bakış. *Humanistic Perspective*. 2021.
15. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018;392(10161):2299-312.
16. Brymer KJ, Romay-Tallon R, Allen J, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. Exploring the Potential Antidepressant Mechanisms of TNFalpha Antagonists. *Front Neurosci*. 2019;13:98.
17. Hoflich A, Michenthaler P, Kasper S, Lanzenberger R. Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(2):105-18.

18. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Diaz Sastre C, Saiz-Ruiz J, de Leon J. Suicidal behavior in schizophrenia and depression: a comparison. *Schizophr Res*. 2005;75(1):77-81.
19. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. 2020;25(3):530-43.
20. Liu R, Wang Y, Chen X, Zhang Z, Xiao L, Zhou Y. Anhedonia correlates with functional connectivity of the nucleus accumbens subregions in patients with major depressive disorder. *Neuroimage Clin*. 2021;30:102599.
21. Peng GJ, Tian JS, Gao XX, Zhou YZ, Qin XM. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):514-23.
22. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today*. 2020;25(7):1270-6.
23. Menard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. 2016;321:138-62.
24. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2003;77(2):97-108.
25. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
26. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7-11.
27. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4-6.

28. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay MA, Baker GB, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320916657.
29. Gray JA. Introduction to the Pharmacology of CNS Drugs. In: Katzung BG, Vanderah TW, editors. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15e. New York, NY: McGraw-Hill; 2021.
30. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):351-4.
31. Mischel NA, Balon R. Esketamine: A Drug to Treat Resistant Depression That Brings More Questions Than Answers. *J Clin Psychopharmacol.* 2021;41(3):233-5.
32. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry.* 1997;154(6):805-11.
33. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):801-11.
34. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(3):97-114.
35. Castren E, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biol Psychiatry.* 2021;90(2):128-36.
36. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995;15(11):7539-47.

37. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;102:72-9.
38. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-Like Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1997;56(1):131-7.
39. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151-71.
40. Evrensel A, Unsulver BO, Ceylan ME. Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Depression. *Psychiatry Investig*. 2020;17(1):2-8.
41. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, Jr., et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):527-36.
42. Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12(1):23.
43. Kye MJ, Spiess J, Blank T. Transcriptional regulation of intronic calcium-activated potassium channel SK2 promoters by nuclear factor-kappa B and glucocorticoids. *Mol Cell Biochem*. 2007;300(1-2):9-17.
44. Joels M, Karst H. Corticosteroid effects on calcium signaling in limbic neurons. *Cell Calcium*. 2012;51(3-4):277-83.
45. Menke A. Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Front Psychiatry*. 2019;10:101.
46. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21(7):901-12.

47. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:277-84.
48. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-56.
49. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx R, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3295-312.
50. Smith KE, Pollak SD. Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):34.
51. Juruena MF, Erer F, Cleare AJ, Young AH. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:141-53.
52. Nishi M. Effects of Early-Life Stress on the Brain and Behaviors: Implications of Early Maternal Separation in Rodents. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19).
53. Hohmann CF, Odehede G, Naidu L, Koban M. Early Life Stress Alters Adult Inflammatory Responses in a Mouse Model for Depression. *Ann Psychiatry Ment Health*. 2017;5(2).
54. Monroy E, Hernandez-Torres E, Flores G. Maternal separation disrupts dendritic morphology of neurons in prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in male rat offspring. *J Chem Neuroanat*. 2010;40(2):93-101.
55. Vetulani J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1451-61.

56. Jolodar SK, Bigdeli M, Moghaddam AH. Hypericin Ameliorates Maternal Separation-Induced Cognitive Deficits and Hippocampal Inflammation in Rats. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(9):1144-9.
57. Han Y, Zhang L, Wang Q, Zhang D, Zhao Q, Zhang J, et al. Minocycline inhibits microglial activation and alleviates depressive-like behaviors in male adolescent mice subjected to maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;107:37-45.
58. Donoso F, Egerton S, Bastiaanssen TFS, Fitzgerald P, Gite S, Fouhy F, et al. Polyphenols selectively reverse early-life stress-induced behavioural, neurochemical and microbiota changes in the rat. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;116:104673.
59. Yoo SB, Kim BT, Kim JY, Ryu V, Kang DW, Lee JH, et al. Adolescence fluoxetine increases serotonergic activity in the raphe-hippocampus axis and improves depression-like behaviors in female rats that experienced neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(6):777-88.
60. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179-88.
61. Zhang X, Li H, Sun H, Jiang Y, Wang A, Kong Y, et al. Effects of BDNF Signaling on Anxiety-Related Behavior and Spatial Memory of Adolescent Rats in Different Length of Maternal Separation. *Front Psychiatry*. 2020;11:709.
62. Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19).
63. Planchez B, Surget A, Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(11):1383-408.

64. Wang Q, Timberlake MA, 2nd, Prall K, Dwivedi Y. The recent progress in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;77:99-109.
65. Czeh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:293-310.
66. Sargin D, Oliver DK, Lambe EK. Chronic social isolation reduces 5-HT neuronal activity via upregulated SK3 calcium-activated potassium channels. *Elife*. 2016;5.
67. Rida PC, LiVecche D, Ogden A, Zhou J, Aneja R. The Noscapine Chronicle: A Pharmac-Historic Biography of the Opiate Alkaloid Family and its Clinical Applications. *Med Res Rev*. 2015;35(5):1072-96.
68. Rahmanian-Devin P, Baradaran Rahimi V, Jaafari MR, Golmohammadzadeh S, Sanei-Far Z, Askari VR. Noscapine, an Emerging Medication for Different Diseases: A Mechanistic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:8402517.
69. Vahabzadeh G, Rahbar-Roshandel N, Ebrahimi SA, Mahmoudian M. Neuroprotective effect of noscapine on cerebral oxygen-glucose deprivation injury. *Pharmacol Rep*. 2015;67(2):281-8.
70. Nadjafi S, Ebrahimi SA, Rahbar-Roshandel N. Noscapine protects OLN-93 oligodendrocytes from ischemia-reperfusion damage: Calcium and nitric oxide involvement. *Acta Physiol Hung*. 2015;102(4):351-62.
71. Khodarahmi P, Rostami P, Rashidi A, Khodarahmi I. Anxiolytic effect of noscapine in mice. *Pharmacol Rep*. 2006;58(4):568-70.
72. Chopra RN, Knowles R. The Action of Opium and Narcotine in Malaria. *Indian Journal of Medical Research*. 1930;18(1):5-13 pp.

73. Sen EF, Verhamme KM, Felisi M, t Jong GW, Giaquinto C, Picelli G, et al. Effects of safety warnings on prescription rates of cough and cold medicines in children below 2 years of age. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(6):943-50.
74. Landen JW, Hau V, Wang M, Davis T, Ciliax B, Wainer BH, et al. Noscapine crosses the blood-brain barrier and inhibits glioblastoma growth. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):5187-201.
75. Sammeta SM, Wang L, Mutyam SK, O'Loughlin K, Green CE, Werner MH, et al. Formulation approaches to improving the delivery of an antiviral drug with activity against seasonal flu. *Pharm Dev Technol*. 2015;20(2):169-75.
76. Fanara P, Banerjee J, Hueck RV, Harper MR, Awada M, Turner H, et al. Stabilization of hyperdynamic microtubules is neuroprotective in amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem*. 2007;282(32):23465-72.
77. Ni R, Kindler DR, Waag R, Rouault M, Ravikumar P, Nitsch R, et al. fMRI Reveals Mitigation of Cerebrovascular Dysfunction by Bradykinin Receptors 1 and 2 Inhibitor Noscapine in a Mouse Model of Cerebral Amyloidosis. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:27.
78. Kumar D, Kumari K, Jayaraj A, Kumar V, Kumar RV, Dass SK, et al. Understanding the binding affinity of noscapines with protease of SARS-CoV-2 for COVID-19 using MD simulations at different temperatures. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(7):2659-72.
79. Nourbakhsh F, Mousavi SH, Rahmanian-Devin P, Baradaran Rahimi V, Rakhshandeh H, Askari VR. Topical Formulation of Noscapine, a Benzyloquinoline Alkaloid, Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Lesions. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:3707647.

80. Xu X, Hu Y, Xiong Y, Li Z, Wang W, Du C, et al. Association of Microtubule Dynamics with Chronic Epilepsy. *Mol Neurobiol*. 2016;53(7):5013-24.
81. Jayaraj RL, Beiram R, Azimullah S, M FN, Ojha SK, Adem A, et al. Noscaphine Prevents Rotenone-Induced Neurotoxicity: Involvement of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Autophagy Pathways. *Molecules*. 2021;26(15).
82. Khanmoradi M, Ali Mard S, Aboutaleb N, Nobakht M, Mahmoudian M. The protective activity of noscaphine on renal ischemia-reperfusion injury in male Wistar rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(4):244-9.
83. Kawadkar M, Mandloi AS, Saxena V, Tamadaddi C, Sahi C, Dhote VV. Noscaphine alleviates cerebral damage in ischemia-reperfusion injury in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021;394(4):669-83.
84. Kawadkar M, Mandloi AS, Singh N, Mukharjee R, Dhote VV. Combination therapy for cerebral ischemia: do progesterone and noscaphine provide better neuroprotection than either alone in the treatment? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2022;395(2):167-85.
85. Jackson T, Chougule MB, Ichite N, Patlolla RR, Singh M. Antitumor activity of noscaphine in human non-small cell lung cancer xenograft model. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;63(1):117-26.
86. Terstappen GC, Pellacani A, Aldegheri L, Graziani F, Carignani C, Pula G, et al. The antidepressant fluoxetine blocks the human small conductance calcium-activated potassium channels SK1, SK2 and SK3. *Neurosci Lett*. 2003;346(1-2):85-8.
87. Carignani C, Corsi M. Inhibition of SK3 channels in the TE671 human medulloblastoma cell line by desipramine and imipramine. *Eur J Pharmacol*. 2002;448(2-3):139-42.

88. Vick KAt, Guidi M, Stackman RW, Jr. In vivo pharmacological manipulation of small conductance $\text{Ca}(2+)$ -activated $\text{K}(+)$ channels influences motor behavior, object memory and fear conditioning. *Neuropharmacology*. 2010;58(3):650-9.
89. Hammond RS, Bond CT, Strassmaier T, Ngo-Anh TJ, Adelman JP, Maylie J, et al. Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel type 2 (SK2) modulates hippocampal learning, memory, and synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2006;26(6):1844-53.
90. Adelman JP, Maylie J, Sah P. Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels: form and function. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:245-69.
91. Clark AL, Kanekura K, Lavagnino Z, Spears LD, Abreu D, Mahadevan J, et al. Targeting Cellular Calcium Homeostasis to Prevent Cytokine-Mediated Beta Cell Death. *Sci Rep*. 2017;7(1):5611.
92. Zhu J, Jin M, Wang J, Zhang H, Wu Y, Li D, et al. $\text{TNF}\alpha$ induces $\text{Ca}(2+)$ influx to accelerate extrinsic apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):43.
93. Hoffmann A, Kann O, Ohlemeyer C, Hanisch UK, Kettenmann H. Elevation of basal intracellular calcium as a central element in the activation of brain macrophages (microglia): suppression of receptor-evoked calcium signaling and control of release function. *J Neurosci*. 2003;23(11):4410-9.
94. Lilienbaum A, Israel A. From calcium to NF-kappa B signaling pathways in neurons. *Mol Cell Biol*. 2003;23(8):2680-98.
95. Ekoff M, Choi JH, James A, Dahlen B, Nilsson G, Dahlen SE. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):475-8.
96. Sung B, Ahn KS, Aggarwal BB. Noscapine, a benzyloquinoline alkaloid, sensitizes leukemic cells to chemotherapeutic agents and cytokines

by modulating the NF-kappaB signaling pathway. *Cancer Res.* 2010;70(8):3259-68.

97. Kaur K, Sodhi RK, Katyal A, Aneja R, Jain UK, Katare OP, et al. Wheat germ agglutinin anchored chitosan microspheres of reduced brominated derivative of noscapine ameliorated acute inflammation in experimental colitis. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;132:225-35.

98. Muthiah D, Henshaw GK, DeBono AJ, Capuano B, Scammells PJ, Callaghan R. Overcoming P-Glycoprotein-Mediated Drug Resistance with Noscapine Derivatives. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(2):164-72.

99. Mahmoudian M, Mojaverian N. Effect of noscapine, the antitussive opioid alkaloid, on bradykinin-induced smooth muscle contraction in the isolated ileum of the guinea-pig. *Acta Physiol Hung.* 2001;88(3-4):231-7.

100. Balint G. Data on the anticholinesterase effect of narcotin. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med.* 1967;17(3):221-4.

101. Cevik OS, Cevik K, Temel GO, Sahin L. Maternal separation increased memory function and anxiety without effects of environmental enrichment in male rats. *Behav Brain Res.* 2023;441:114280.

102. Ozyurek H, Bozkurt A, Bilge S, Ciftcioglu E, Ilkaya F, Bas DB. Effect of prenatal levetiracetam exposure on motor and cognitive functions of rat offspring. *Brain Dev.* 2010;32(5):396-403.

103. Tractenberg SG, Levandowski ML, de Azeredo LA, Orso R, Roithmann LG, Hoffmann ES, et al. An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice: Evidence from a four-stage methodological systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:489-503.

104. Liu MY, Yin CY, Zhu LJ, Zhu XH, Xu C, Luo CX, et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nat Protoc.* 2018;13(7):1686-98.

105. Ozdamar Unal G, Hekimler Ozturk K, Erkilinc G, Donmez F, Kumbul Doguc D, Ozmen O, et al. Maternal prenatal stress and depression-like behavior associated with hippocampal and cortical neuroinflammation in the offspring: An experimental study. *Int J Dev Neurosci.* 2022;82(3):231-42.
106. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik: Omega Araştırma; 2011.
107. Ögren SO, Stiedl O. Passive Avoidance. *Encyclopedia of Psychopharmacology* 2013. p. 1-10.
108. Shams B. The Improver Effect of Noscapine in Comparison with Clonazepam on Short-Term Memory in Rat. *Journal of Animal Biology.* 2018;10(2):25-36.
109. Takahashi S, Fukushima H, Yu Z, Tomita H, Kida S. Tumor necrosis factor alpha negatively regulates the retrieval and reconsolidation of hippocampus-dependent memory. *Brain Behav Immun.* 2021;94:79-88.
110. Habbas S, Santello M, Becker D, Stubbe H, Zappia G, Liaudet N, et al. Neuroinflammatory TNFalpha Impairs Memory via Astrocyte Signaling. *Cell.* 2015;163(7):1730-41.
111. Muhammad T, Ikram M, Ullah R, Rehman SU, Kim MO. Hesperetin, a Citrus Flavonoid, Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation, Apoptosis and Memory Impairments by Modulating TLR4/NF-kappaB Signaling. *Nutrients.* 2019;11(3).
112. Faber ES. Functional interplay between NMDA receptors, SK channels and voltage-gated Ca²⁺ channels regulates synaptic excitability in the medial prefrontal cortex. *J Physiol.* 2010;588(Pt 8):1281-92.
113. Ngo-Anh TJ, Bloodgood BL, Lin M, Sabatini BL, Maylie J, Adelman JP. SK channels and NMDA receptors form a Ca²⁺-mediated feedback loop in dendritic spines. *Nat Neurosci.* 2005;8(5):642-9.

114. Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV. Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):208-18.
115. Gupta R, Soni D, Upadhayay S, Dhureja M, Kumar P. Impact of nospapine on halting the progression of pentylene-tetrazole induced kindling epilepsy in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2023.
116. van der Staay FJ, Fanelli RJ, Blokland A, Schmidt BH. Behavioral effects of apamin, a selective inhibitor of the SK(Ca)-channel, in mice and rats. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(8):1087-110.
117. Monteggia LM, Gideons E, Kavalali ET. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biol Psychiatry*. 2013;73(12):1199-203.
118. Qiu LL, Pan W, Luo D, Zhang GF, Zhou ZQ, Sun XY, et al. Dysregulation of BDNF/TrkB signaling mediated by NMDAR/Ca(2+)/calpain might contribute to postoperative cognitive dysfunction in aging mice. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):23.
119. Bambico FR, Li Z, Creed M, De Gregorio D, Diwan M, Li J, et al. A Key Role for Prefrontocortical Small Conductance Calcium-Activated Potassium Channels in Stress Adaptation and Rapid Antidepressant Response. *Cereb Cortex*. 2020;30(3):1559-72.
120. Ferreira-Neto HC, Stern JE. Functional coupling between NMDA receptors and SK channels in rat hypothalamic magnocellular neurons: altered mechanisms during heart failure. *J Physiol*. 2021;599(2):507-20.
121. Stackman RW, Hammond RS, Linardatos E, Gerlach A, Maylie J, Adelman JP, et al. Small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels modulate synaptic plasticity and memory encoding. *J Neurosci*. 2002;22(23):10163-71.

122. Tang KS. The cellular and molecular processes associated with scopolamine-induced memory deficit: A model of Alzheimer's biomarkers. *Life Sci.* 2019;233:116695.

123. Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(11):1805-13.



8. EKLER

8.1. Ek-1 Turnitin Raporu

Mustafa Seçkin Şahin Tez			
ORJİNALLIK RAPORU			
% 7	% 7	% 2	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2	
2	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	% 1	
3	www.sbk2022.org İnternet Kaynağı	% 1	
4	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1	
5	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1	
6	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1	
7	earsiv.anadolu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1	
8	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1	
9	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1	

10	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	pure.uva.nl İnternet Kaynağı	<% 1
12	acikarsiv.beun.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	pesquisa.bvsalud.org İnternet Kaynağı	<% 1
14	search.bvsalud.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	tr.yesevikongresi.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
18	jams.arakmu.ac.ir İnternet Kaynağı	<% 1
19	www.iksadcongress.org İnternet Kaynağı	<% 1
20	ORUÇ, Ertan, SAĞLAM , Selim , Yavuz, CENGİZ, Mehmet and POLAT, Bülent. "Bir Köpekte Bulaşıcı Venereal Tümör Meme	<% 1

Metastazının İnce İğne Aspirasyonu ile
Sitolojik Teşhisi ve Vincristine Sülfat ile
Tedavisi", TUBITAK, 2011.

Yayın

21	sagens.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	shgmgetatdb.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	Rishav Gupta, Divya Soni, Shubham Upadhayay, Maanvi Dhureja, Puneet Kumar. "Impact of noscapine on halting the progression of pentylene-tetrazole induced kindling epilepsy in mice", Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2023 Yayın	<% 1
24	webrazzi.com İnternet Kaynağı	<% 1
25	ctad.ir İnternet Kaynağı	<% 1
26	ijhm.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.koreascience.kr İnternet Kaynağı	<% 1

29

TÜZER, Erkut, BİLGİN, Zahide, ÖTER, Kerem, ERÇİN, Süleyman and TUINAR, Recep.
"Praziquantel enjeksiyonluk çözeltinin kedi ve köpek sestodlarına etkisi", Türkiye Parazitoloji Derneği, 2010.

Yayın

<% 1

30

hdl.handle.net
İnternet Kaynağı

<% 1

Alıntıları çıkart
Bibliyografyayı Çıkart

Kapat
üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

Kapat