

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROBİYOTİK *Lactobacillus rhamnosus* GG'NİN
ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Musab IŞIK

Enstitü Anabilim Dalı: Fizyoloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cahit BAĞCI

HAZİRAN – 2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROBİYOTİK *Lactobacillus rhamnosus* GG'NİN
ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Musab IŞIK

Enstitü Anabilim Dalı: Fizyoloji

**“Bu tez 21/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği/Oyçokluğu ile
kabul edilmiştir.”**

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA
Prof. Dr. Cahit BAĞCI		
Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU		
Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM		
Prof. Dr. Şerif DEMİR		
Doç. Dr. Songül DOĞANAY		

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 12/01/2022 tarihinde 07 sayılı karar ile onay alınarak hazırlanmıştır, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:2022-9-32-13). Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynakgösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

21/06/2023
Musab IŞIK

TEŞEKKÜR

Sevgili anneciğim ve babacığım, en büyük teşekkürüm sizlere. Bugüne kadar her anda ve her şartta yanımda oldunuz, hakkınızı asla ödeyemem. Sizi tüm kalbimle seviyorum.

Doktora tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi birikimi ve tecrübesiyle değerli katkıları olan danışman hocam Prof. Dr. Cahit BAĞCI'ya, yardıma ihtiyacım olduğunda hep yanımda olan ve hocadan ziyade bana abla olan, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden sevgili Doç. Dr. Cansu ÖZBAYER hocama, hem hocalık hem abilik yapan Dr. Öğr. Üyesi Özcan BUDAK hocama, Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU'na, Doç. Dr. Songül DOĞANAY'a, Doç. Dr. Gamze GÜNEY ESKİLER'e, Dr. Öğr. Üyesi Rümeysa Keleş KAYA'ya, Muş Alparslan Üniversitesi'nden Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Arif DEMİRCİ kardeşime, ESOGÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı'ndan üzerimde emeği olan hocalarıma ve yine aynı fakültenin Farmakoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Başar SIRMAGÜL hocama, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Kevser EROL hocama, SÜDETAM sorumlu veteriner hekimi Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU'na ve SÜDETAM görevlisi İbrahim ULUSOY abime, asistan arkadaşım Fadime KÖSE'ye, Gamze ZENGİN'e, Sevda AYDIN'a, Aleyna Ceren KÜÇÜK'e teşekkür ederim. İLKO İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş'den Teknik Operasyonlar Direktörü Ramazan BAKAL Bey'e, CHR. HANSEN A/S şirketine teşekkür ederim.

Başta ilkokul öğretmenlerim Şerafettin BİLMİŞ ve Radiye TURGUT olmak üzere bugüne kadar üzerimde emeği olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xv
RESİMLER.....	xvi
ÖZET.....	xviii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. STRES	4
2.2. STRES KAYNAKLARI (Stresörler)	4
2.2.1. Çevresel Stresörler.....	4
2.2.1.1. Afet Olayları	4
2.2.1.2. Daha Az Kişiyi Etkileyen Değişiklikler	4
2.2.1.3. Günlük Zorluklar	4
2.2.2. Kişisel Stres	5
2.2.3. Yapısal Özelliklerine Göre Stresörler.....	5
2.2.3.1. Fiziksel Stresörler	5
2.2.3.2. Psikososyal Stresörler	5
2.2.3.3. Metabolik Stresörler	5
2.3. STRESİN SAFHALARI	5
2.3.1. Alarm Aşaması	6
2.3.2. Direnme Aşaması.....	6
2.3.3. Tükenme Aşaması (Burnout Syndrome)	6
2.4. STRES TÜRLERİ	6
2.4.1. Östres	6
2.4.2. Akut Stres	7
2.4.3. Kronik Stres	7

2.5. ALLOSTAZ-ALLOSTATİK (Kakostatik) YÜK ve ALLOSTAZ-STRES TEORİSİ.....	8
2.5.1. Allostaz ve Allostatik (Kakostatik) Yük.....	8
2.5.2. Allostaz ve Stres Teorisi	8
2.6. VÜCUDUMUZUN STRES SİSTEMİ.....	9
2.6.1. Vücudumuzun Stres Sistemi Organizasyonu.....	9
2.6.2. Günlük Nöroendokrin Stres Sistemi Aktivitesi	9
2.6.3. Cinsiyete Bağlı HPA Eksen Aktivitesi	10
2.7. STRES YANITININ NÖROENDOKRİNOLOJİSİ	10
2.8. STRES YANITININ PATOFİZYOLOJİSİ ve KLİNİK YANSIMALARI....	11
2.8.1. Stres Sisteminin Hiperaktivasyonu ve Hipoaktivasyonu.....	12
2.8.2. Stres Yanıtının Patofizyolojisindeki Moderatörler (değişkenler).....	12
2.9. STRESİN SONUÇLARI.....	13
2.9.1. Duygusal-Zihinsel Stres Sonuçları	13
2.9.2. Düşünsel-Bilişsel Stres Sonuçları.....	13
2.9.3. Sosyal-Davranışsal Stres Sonuçları	13
2.9.4. Fizyolojik (Fiziksel)-Çevresel Stres Sonuçları	13
2.9.5. Psikolojik-Ruhsal Stres Sonuçları	14
2.10. STRESLİ BEYİN	14
2.10.1. Serebral Korteks	14
2.10.2. Amigdala.....	15
2.10.3. Hipokampus	16
2.10.3.1. Hipokampal Anatomi ve Hipokampusun Bağlantıları.....	17
2.10.3.1.1. Entorhinal Korteks.....	18
2.10.3.1.2. Perforant Yol.....	18
2.10.3.1.3. Schaffer Kollateral Lifleri.....	19
2.10.3.1.4. Tekrarlayan Kollateral Lifleri	19
2.10.3.1.5. Dentat Girus	19
2.10.3.2. Hipokampal Fizyoloji	19
2.10.3.2.1. Öğrenme ve Hafıza	20
2.10.3.2.2. Diğer Roller	20
2.10.3.3. Hipokampal Farmakoloji	20

2.10.3.4. Kronik Stres ve Hipokampal Nöroenez	21
2.10.3.5. Kronik Stres, Nöronal Plastisite ve Hipokampal Atrofi	23
2.10.3.5.1. Beta Amiloid (A_{β}) Birikimi	25
2.10.3.5.2. Hipokampal Nöroenezin Bastırılması.....	25
2.10.3.5.3. Uzun Süreli Güçlenmenin Bozulması	25
2.10.3.5.4. Oksidatif stres	25
2.10.3.5.5. Metabolik Stres	25
2.10.3.5.6. Kronik Stres ve Nörodejenerasyon	25
2.10.3.5.7. Kronik Stres, Dendritik Farklılaşma ve Sinaptik Fonksiyon	26
2.10.3.5.8. Klinik Anlamı; Kronik Stresin Davranışsal Sonuçları	27
2.11. DEPRESYON ve SEMPTOMLARI	28
2.11.1. Depresyonun Tarihçesi	31
2.11.2. Depresyonun Etiyolojisi	33
2.11.2.1. Akut Stres	33
2.11.2.2. Kronik Stres	33
2.11.2.3. Genetik Faktörler	34
2.11.2.4. Erken Travma	35
2.11.2.5. Somatik Hastalıklar.....	35
2.11.2.6. Diğer Faktörler.....	35
2.11.3. Depresyonun Epidemiyolojisi ve Demografik Faktörler.....	37
2.11.3.1. Epidemiyoloji.....	37
2.11.3.2. Demografik Faktörler	37
2.11.3.2.1. Cinsiyet	37
2.11.3.2.2. Yaş	37
2.11.3.2.3. İrk Ve Etnik Köken.....	38
2.11.3.2.4. Barınma ve Mevsimsel Faktörler.....	38
2.11.3.2.5. Sosyal ve Medeni Durum	38
2.11.4. Depresyonun Temel ve Spesifik Olmayan Belirtileri, Depresyon İçin Risk Faktörleri	38
2.11.4.1. Temel Belirtiler.....	38
2.11.4.2. Spesifik Olmayan Belirtiler	39
2.11.4.3. Risk Faktörleri	39

2.11.5. Depresyonun Klinik Tanısı ve Beck Depresyon Ölçeği	39
2.11.5.1. Depresyonun Klinik Tanısı	39
2.11.5.1.1. Çökkün/Depresif Duygudurum	39
2.11.5.1.2. İlgi Kaybı veya Zevk Alamama (anhedoni)	39
2.11.5.1.3. İştah Değişikliği	39
2.11.5.1.4. Uyku Bozukluğu	39
2.11.5.1.5. Psikomotor Ajitasyon veya Retardasyon	40
2.11.5.1.6. Enerji Kaybı	40
2.11.5.1.7. Değersizlik veya Suçluluk Duyguları	40
2.11.5.1.8. Odaklanmada Güçlük Çekme	40
2.11.5.1.9. Tekrarlayan Ölüm veya İntihar Düşüncesi	40
2.11.5.2. Beck Depresyon Ölçeği	40
2.11.6. Depresyon Türleri	44
2.11.6.1. Semptom Temelli Alt Gruplar	44
2.11.6.1.1. Majör Depresyon	44
2.11.6.1.2. Melankolik Depresyon	44
2.11.6.1.3. Psikotik Depresyon	44
2.11.6.1.4. Anksiyete Depresyonu	45
2.11.6.2. Başlangıç Temelli Alt Gruplar	45
2.11.6.2.1. Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu	45
2.11.6.2.2. Postpartum (doğum sonrası) Depresyon	46
2.11.6.2.3. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon	48
2.11.6.3. Hastalık Temelli Alt Grupların Seyri	48
2.11.6.3.1. Tek Epizod	48
2.11.6.3.2. Tekrarlayan Epizod ve Kronik Depresyon	48
2.11.6.3.3. Distimik Bozukluk	49
2.11.6.3.4. Siklotimik Bozukluk	50
2.11.6.4. Şiddet Temelli Alt Gruplar	50
2.11.7. Depresyonun Patofizyolojisi	51
2.11.7.1. Depresyonun Nöral Devresi	51
2.11.7.2. Stres Yanıt Devreleri	51
2.11.7.3. Genetik Yatkınlık ve Çevresel Etkileşim	52

2.11.7.4. Biyojenik Monoamin Hipotezi ve Nörotransmitter Reseptörleri	53
2.11.7.4.1. Serotonerjik Sistem Hipotezi ve 5-HT _{1A} Reseptörü	54
2.11.7.4.2. Dopaminerjik Sistem Hipotezi ve DRD ₁	60
2.11.7.4.3. Noradrenerjik Sistem Hipotezi ve ADRA-2A (α -2A) Reseptörü.....	64
2.11.7.4.4. Gama-Aminobütirik Asit (GABA) ve GABA-A α ₁ Reseptörü	69
2.11.7.5. İnflamasyon ve Depresyon	71
2.11.7.5.1. NOD Benzeri Reseptör Protein 3 (NLRP3) İnflamazomu	72
2.11.7.5.2. Glial Hücre Aktivasyonu	74
2.11.7.6. Nörotrofik Hipotez ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)....	78
2.11.7.7. Endokannabinoid Sistem ve Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB ₁ /CNR ₁)	80
2.11.7.7.1. CB ₁ Reseptörü Sinyali ile Ruh Hali, Biliş ve Stresin Düzenlenmesi	82
2.11.7.8. Melanokortin Sistemi ve Melanokortin 4 Reseptörü (MC _{4R}).....	83
2.11.7.9. HPA Eksen Disfonksiyonu	85
2.11.7.9.1. Glukokortikoid (GR) ve Mineralokortikoid (MR/NR _{3C2}) Reseptörleri.....	85
2.11.7.10. Bağırsak-Beyin Ekseninin İşlev Bozukluğu Hipotezi	88
2.11.7.10.1. Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Domain Proteini 1 (NOD ₁) Reseptörü	93
2.11.8. Depresyon Tedavisi	93
2.11.8.1. Depresyon Tedavisindeki Seçenekler	95
2.11.8.1.1. İlaç Tedavisi.....	95
2.11.8.1.1.1. Antidepresan İlaçlar	95
2.11.8.1.1.1.1. Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü Venlafaksin....	95
2.11.8.1.1.1.2. Dopamin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü Bupropion.....	96
2.11.8.1.1.1.3. Trimonoaminerjik Modülatörler	97
2.11.8.1.1.1.4. Diğer İlaçlar	97
2.11.8.1.1.1.5. Etki Mekanizmasına Göre Antidepresan İlaçların Yan Etkileri .	97
2.11.8.1.2. Somatik Tedavi	98
2.11.8.1.3. Psikoterapi	98
2.11.8.1.4. Kombine Tedaviler	98

2.11.8.1.5. Psikobiyotikler	99
2.11.8.1.5.1. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	101
2.11.9. Deneysel Depresyon Modelleri	102
2.11.9.1. Kronik Öngörülemez Hafif Stres Modeli	103
3. GEREÇ ve YÖNTEM	105
3.1. GEREÇ	105
3.1.1. Deney Hayvanları	105
3.1.2. Probiyotik Bakteri: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	105
3.1.3. Antidepresan İlaçlar	105
3.1.4. Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	105
3.1.5. Cihazlar	107
3.2. YÖNTEM	110
3.2.1. Bakteri İçeriğinin Hazırlanması	110
3.2.2. Venlafaksin HCl İçeriğinin Hazırlanması	112
3.2.3. Bupropion (WELLBUTRIN XL 150 mg) İçeriğinin Hazırlanması	112
3.2.4. Deney Planı	113
3.2.4.1. Deney Grupları	113
3.2.4.2. Kronik Öngörülemez Hafif Stres (KÖHS) Modeli	114
3.2.4.3. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi	128
3.2.4.4. Davranış Testleri	128
3.2.4.4.1. Sükroz Tercih Testi (STT)	128
3.2.4.4.2. Üç Odalı Sosyallık Testi (Sosyal etkileşim testi)	129
3.2.4.4.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	131
3.2.4.4.4. Zorunlu Yüzme Testi	133
3.2.4.5. Deney Hayvanlarından Çalışılacak Örneklerin Alınması	134
3.2.4.6. pH Ölçümü	134
3.2.4.7. BDNF Seviyelerinin Belirlenmesi	135
3.2.4.7.1. Doku Homojenizasyonu	135
3.2.4.7.2. BDNF Analizi	135
3.2.4.8. Hipokampus Dokusunda 5-HT _{1A} , DRD ₁ , ADRA-2A, GABA-A α ₁ , CNR ₁ , MC4R, NR3C2, NLRP3; İnce Bağırsak Dokusunda NOD1 Reseptörü Ekspresyon Seviyelerinin RT-PCR Yöntemi İle Belirlenmesi	136

3.2.4.8.1. Doku Homojenizasyonu	136
3.2.4.8.2. RNA Bağlama ve Elüsyon.....	137
3.2.4.9. Korteks Dokusunda Histopatolojik İnceleme	141
3.2.4.9.1. Hematoksilen ve Eosin Boyama (H-E).....	142
3.2.4.9.1.1. Histopatolojik Değerlendirme.....	143
3.2.4.9.2. İmmünohistokimya Boyama Protokolü	143
3.3. İstatistiksel Analiz	144
4. BULGULAR	145
4.1. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi	145
4.2. Davranış Testlerinin Sonuçları	148
4.2.1. Sükroz Tercih Testi (STT)	149
4.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	151
4.2.3. Zorunlu Yüzme Testi	152
4.2.4. Üç Odalı Sosyallik Testi (Sosyal etkileşim testi)	152
4.3. pH Ölçümü	156
4.4. BDNF Seviyeleri	158
4.5. RT-PCR Sonuçları	159
4.5.1. 5-HT _{1A} Reseptörü Ekspresyon Seviyesi	163
4.5.2. DRD1 Ekspresyon Seviyesi	164
4.5.3. ADRA-2A Reseptörü Ekspresyon Seviyesi	165
4.5.4. GABA-A α 1 Reseptörü Ekspresyon Seviyesi	166
4.5.5. CNR1 Ekspresyon Seviyesi	167
4.5.6. MC4R Ekspresyon Seviyesi	168
4.5.7. NR3C2 Reseptörü Ekspresyon Seviyesi	169
4.5.8. NLRP3 Reseptörü Ekspresyon Seviyesi	170
4.5.9. NOD1 Reseptörü Ekspresyon Seviyesi	171
4.6. Histopatoloji Sonuçları	171
4.6.1. H-E Boyama Sonuçları	171
4.6.2. İmmünohistokimyasal Analiz Sonuçları	176
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	183
KAYNAKLAR	216
EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

Ek.1: Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Onay
Belgesi**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ÖZGEÇMİŞ**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**



KISALTMALAR VE SİMGELER

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HPA	Hipotalamik hipofiz adrenal eksen
OSS	Otonom sinir sistemi
SSS	Sempatik sinir sistemi
SAM	Sempatoadrenomedüler sistem
PSS	Parasempatik sinir sistemi
GK	Glukokortikoid
GR	Glukokortikoid reseptörü
MR/NR3C2	Mineralokortikoid reseptörü
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
HPG	Hipofiz gonadal eksen
AVP	Arginin vazopressin
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
GABA	Gama-aminobütirik asit
DHEA	Dehidroepiandrosteron
NMDA	n-metil d-aspartat
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
5-HT	Serotonin
DSM-III	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-3
DSM-IV	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-4
DSM-V	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-5
ICD	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
IL-1	İnterlökin-1

IL-6	İnterlökin-6
IL-1 beta	İnterlökin-1 β
TNF	Tümör nekroz faktörü
NF- κ B	Nükleer faktör kappa B
5-HTT	Serotonin taşıyıcısı
5-HTTLPR	Serotonin taşıyıcısı genin promotör bölgesi
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
TPH1	Triptofan hidroksilaz 1
TPH2	Triptofan hidroksilaz 2
CRF	Kortikotropin salgılatıcı faktörün
5-HTR	Serotonerjik reseptör
GIRK	G-protein-bağlı içe doğru düzeltici potasyum
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
L-DOPA	Dihidroksifenilalanin
DR	Dopaminerjik reseptör
ADRA-2A	α -2A adrenerjik reseptör
PRR	Kalıp tanıma reseptörü
NLRP3	NOD Benzeri Reseptör Protein 3
ATP	Adenosin trifosfat
TrkB	Tropomiyozin reseptör kinaz B
CB1/CNR1	Kannabinoid Tip 1 Reseptör
MC4R	Melanokortin 4 reseptörü
POMC	Proopiomelanokortin
AgRP	Agouti ile ilişkili peptidi
MSH	Melanosit uyarıcı hormon

NOD1	N�kleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Domain
	Proteini 1
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)
cfu	Koloni oluşturan birimler
PBS	Fosfat tamponlu salin
mmHg	Milimetre civa
mM	Milimolar
mg	Miligram
gr	Gram
H-E boyama	Hematoksilen-Eozin Boyama
CH4	Metan
H2S	Hidrojen s�lf�r
NO	Nitrik Oksit
CO	Karbonmonoksit
NaH2P04	Monosodyum Fosfat
Na2HP04	Disodyum fosfat
H2O2	Hidrojen peroksit
K	Kontrol grubu
S	Stres grubu
B	Bupropion (Wellbutrin) grubu
BS	Bupropion (Wellbutrin) + Stres grubu
V	Venlafaksin grubu
VS	Venlafaksin + Stres grubu
L	Probiyotik grubu
LS	Probiyotik + Stres grubu

ŞEKİLLER

Şekil 1. Deney süresince deney gruplarına ait vücut ağırlıklarının toplam değişim değerleri (gr).....	146
Şekil 2. 14., 35. ve 56. günlerde vücut ağırlığındaki değişim (gr).....	147
Şekil 3. Vücut ağırlığında azalma oranı (%).....	147
Şekil 4. Tüm deney gruplarındaki sıçanların sükrözlu su tüketim oranı (%).....	150
Şekil 5. Tüm deney gruplarındaki sıçanların sükrözlu su tüketiminin haftalık değişimi (%).....	150
Şekil 6. Tüm deney gruplarındaki sıçanların açık kollarda geçirdiği süre (sn).	151
Şekil 7. Tüm deney gruplarındaki sıçanların suda hareketsiz kalma süresi (sn).	152
Şekil 8. Tüm deney gruplarındaki sıçanların merkezde geçirdiği süre (sn).....	153
Şekil 9. Tüm deney gruplarındaki sıçanların sağ ve sol odalarda geçirdiği süre (sn)	154
Şekil 10. Tüm deney gruplarındaki sıçanların yabancı partnerlerle etkileşim süresi (sn)..	155
Şekil 11. Tüm deney gruplarındaki sıçanların şahlanma sayısı..	156
Şekil 12. Tüm deney gruplarındaki sıçanların gastrik pH seviyeleri	157
Şekil 13. Tüm deney gruplarındaki sıçanların BDNF seviyesi (ng/ml).....	159
Şekil 14. 5-HT1A reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T).....	163
Şekil 15. DRD1 ekspresyon seviyesi (ΔC_T).....	164
Şekil 16. ADRA-2A reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T).....	165
Şekil 17. GABA-A $\alpha 1$ reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T).....	166
Şekil 18. CNR1 ekspresyon seviyesi (ΔC_T).....	167
Şekil 19. MC4R ekspresyon seviyesi (ΔC_T)	168
Şekil 20. NR3C2 (MR) ekspresyon seviyesi (ΔC_T).....	169
Şekil 21. NLRP3 reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T).	170
Şekil 22. NOD1 reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T).....	171
Şekil 23. Kırmızı nöron sayısı.....	174
Şekil 24. Nöronal satellitozis oranı	175
Şekil 25. Kaspaz-3 immunohistokimyasal boyama (H-Skor).....	179
Şekil 26. Ki-67 immunohistokimyasal boyama (H-Skor).....	182

TABLÖLAR

Tablo 1. Beck Depresyon Ölçeği	40
Tablo 2. Psikobiyotik bakteri türleri	101
Tablo 3. Birinci Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları	116
Tablo 4. İkinci Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları	117
Tablo 5. Üçüncü Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları.....	118
Tablo 6. Dördüncü Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları	119
Tablo 7. Beşinci Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları	120
Tablo 8. Altıncı Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları	121
Tablo 9. İlgili genlere ait primerler	139
Tablo 10. Doku takip aşamaları	141
Tablo 11. H-E boyama aşamaları.....	142
Tablo 12. Sıçanların Vücut Ağırlıkları.....	145
Tablo 13. Davranış Testlerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	148
Tablo 14. Davranış Testlerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	149
Tablo 15. pH Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları	157
Tablo 16. BDNF Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları	158
Tablo 17. 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A Reseptörü Ekspresyon Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	160
Tablo 18. GABA-A $\alpha 1$, CNR1, MC4R Ekspresyon Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	161
Tablo 19. NR3C2, NLRP3, NOD1 Reseptörü Ekspresyon Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	162
Tablo 20. Korteks Dokusunda Kırmızı Nöron Sayısı	173
Tablo 21. Korteks Dokusunda Nöronal Satellitozis Oranı	174
Tablo 22. Korteks Dokusunda Kaspaz-3 İmmunohistokimyasal Boyama Sonuçları.....	178
Tablo 23. Korteks Dokusunda Ki-67 İmmunohistokimyasal Boyama Sonuçları....	181

RESİMLER

Resim 1. Ülkelere göre depresyon oranları.....	29
Resim 2. İnsan ömrü boyunca mikrobiyal çeşitlilikteki değişiklikleri gösteren zaman çizelgesi grafiği.	91
Resim 3. MRS Broth besiyeri	110
Resim 4. MRS Broth besiyerinin etüvde 121 °C’de steril edilmesi.....	111
Resim 5. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG bakterisinin etüvde 37 °C’de MRS Broth besiyerinde çoğaltılması.....	112
Resim 6. 45° kafes eğimi.....	122
Resim 7. 45° kafes eğimi.....	122
Resim 8. Islatılmış kafes, yiyecek ve su mahrumiyeti	123
Resim 9. 12x12x15 ebatında 35 adet küçük odadan oluşan stres kafesi.....	123
Resim 10. 12x12x15 ebatında 35 adet küçük odadan oluşan stres kafesi.....	124
Resim 11. +4 °C’de immobilizasyon.	124
Resim 12. +4 °C’de immobilizasyon	125
Resim 13. Kafes değiştirme (yabancı partnerlerle bir araya gelme).	126
Resim 14. Gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet).....	126
Resim 15. Gürültü (85-90 dB)	127
Resim 16. Yanıp sönen ışık (300 kez/dk).	127
Resim 17. Sükrozlu suyu tercih eden sıçanlar	129
Resim 18. Hem sükrozlu suyu hem çeşme suyunu tercih eden sıçanlar	129
Resim 19. Üç odalı sosyallik testi (sosyal etkileşim testi).....	130
Resim 20. Bir adet yabancı partnerin olduğu kafeste şahlanma durumundaki sıçanlar	131
Resim 21. Bir adet yabancı partnerin olduğu kafeste sosyal etkileşim halindeki sıçan (A), iki adet yabancı partnerin olduğu kafeste sosyal etkileşim halindeki sıçan (B).	131
Resim 22. Yükseltilmiş artı labirentin açık kolunda gezen sıçan	132
Resim 23. Yükseltilmiş artı labirent testine ait görüntüler	132
Resim 24. Zorunlu yüzme testine ait görüntüler.....	133
Resim 25. Sıçan hipokampusu	134

Resim 26. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sistemi.....	140
Resim 27. Korteks dokusunun histolojik değ�erlendirmesi.. ..	172
Resim 28. Korteks dokusunun histolojik değ�erlendirmesi.	173
Resim 29. İnce bağırsak dokusunun histolojik değ�erlendirmesi.....	176
Resim 30. Korteks dokusunda Kaspaz-3 aktivitesi.....	177
Resim 31. Korteks dokusunda Kaspaz-3 aktivitesi.....	178
Resim 32. Korteks dokusunda Ki-67 aktivitesi.....	180
Resim 33. Korteks dokusunda Ki-67 aktivitesi.....	181



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada kronik öngörülemez hafif stres modeliyle depresyon oluşturulan sıçanlarda probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), antidepresan ilaçlar olan bupropionun ve venlafaksin tedavisi edici etkileri araştırıldı ve elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Her biri n=7 olmak üzere kontrol, stres, bupropion, venlafaksin, LGG, bupropion + stres, venlafaksin + stres, LGG + stres gruplarında toplam 56 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanların deney süresince vücut ağırlıklarındaki değişimler ağırlık ölçümü yapılarak belirlendi. Depresif davranışları değerlendirmek amacıyla dört farklı davranış testi uygulandı (sükroz tercih testi, üç odalı sosyallik testi (sosyal etkileşim testi), yükseltilmiş artı labirent testi, zorunlu yüzme testi). Gastrik pH seviyeleri ölçüldü. Hipokampus dokusunda 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A, GABA-A $\alpha 1$, CNR1, MC4R, NR3C2, NLRP3; ince bağırsak dokusunda NOD1 reseptör ekspresyon seviyeleri RT-PCR yöntemiyle belirlendi. Hipokampus dokusunda BDNF seviyeleri elisa kit kullanılarak belirlendi. Korteks ve ince bağırsak dokularında histopatolojik incelemeler yapıldı.

BULGULAR: LGG, bupropion ve venlafaksin tedavisinin davranış testlerinin sonuçlarına göre antidepresan etkiye neden oldukları görüldü ($p<0,05$). LGG pH ve BDNF seviyelerini, 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A, GABA-A $\alpha 1$, CNR1, NOD1 reseptör ekspresyon seviyelerini artırarak ($p<0,05$); bupropion BDNF seviyesini, ADRA-2A, CNR1, NOD1 reseptör ekspresyon seviyelerini artırarak ve NLRP3 reseptör ekspresyon seviyesini azaltarak ($p<0,05$); venlafaksin BDNF seviyesini, DRD1, ADRA-2A, GABA-A $\alpha 1$, CNR1 ekspresyon seviyelerini artırarak ve MC4R, NLRP3 reseptör ekspresyon seviyesini azaltarak ($p<0,05$) antidepresan etkilerin ortaya çıkmasına neden oldu. LGG, bupropion ve venlafaksin nörodejenerasyon seviyesini ve glial hücre aktivitesini azalttı.

SONUÇ: LGG, potansiyel bir psikobiyotik bakteridir ve depresyon tedavisinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, kronik stres, LGG, nörodejenerasyon, nörotransmitter reseptörleri

SUMMARY

Investigation of the antidepressant effects of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)

INTRODUCTION AND AIM: In this study, the therapeutic effects of probiotic LGG, antidepressant drugs bupropion and venlafaxine were investigated in rats with chronic unpredictable mild stress model and the results were compared.

MATERIALS AND METHODS: A total of 56 male Wistar albino rats were used in the control, stress, bupropion, venlafaxine, LGG, bupropion + stress, venlafaxine + stress, LGG + stress groups, each n=7. Changes in body weights of rats during the experiment were determined by measuring weight. Four different behavioral tests were performed to evaluate depressive behaviors (sucrose preference test, three-chamber sociability test (social interaction test), elevated plus maze test, forced swimming test). Gastric pH levels were measured. 5-HT_{1A}, DRD₁, ADRA-2A, GABA-A α ₁, CNR₁, MC4R, NR3C2, NLRP3 in hippocampus tissue; NOD1 receptor expression levels in small intestine tissue were determined by RT-PCR method. BDNF levels in hippocampus tissue were determined using the elisa kit. Histopathological examinations were performed on cortex and small intestine tissues.

RESULTS: It was observed that LGG, bupropion and venlafaxine treatment caused antidepressant effects according to the results of behavioral tests ($p<0.05$). LGG caused antidepressant effects by increasing pH and BDNF levels, 5-HT_{1A}, DRD₁, ADRA-2A, GABA-A α ₁, CNR₁, NOD1 receptor expression levels ($p<0.05$); bupropion caused antidepressant effects by increasing BDNF level, ADRA-2A, CNR₁, NOD1 receptor expression levels and decreasing NLRP3 receptor expression level ($p<0.05$); venlafaxine caused antidepressant effects by increasing BDNF level, DRD₁, ADRA-2A, GABA-A α ₁, CNR₁ expression levels and decreasing MC4R, NLRP3 receptor expression level ($p<0.05$). LGG, bupropion and venlafaxine decreased neurodegeneration level and glial cell activity.

CONCLUSION: LGG is a potential psychobiotic bacteria and can be used to treat depression.

Keywords: Chronic stress, depression, LGG, neurodegeneration, neurotransmitter receptors

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Stres, kelime anlamı olarak günümüze kadar dert, keder, baskı, güç gibi farklı anlamlar yüklenen (1), günümüzdeki anlamıyla tehdit edici veya artan talep olarak algılanan bir durumla karşılaşıldığında çeşitli savunma mekanizmalarının devreye girdiği (2), çevredeki değişiklikleri (özellikle homeostaz için tehdit oluşturanları) izleyen ve bunlara yanıt veren biyolojik sistemleri harekete geçiren ve bunu yapmak için bir dizi hormonal, nörofizyolojik ve davranışsal ayarlamaları düzenleyen (3), vücudun herhangi bir talebe spesifik olmayan fizyolojik tepkisidir (4) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 21. yüzyılın salgın hastalığı olarak nitelendirilmektedir (5).

Kronik stres, 12 aydan uzun süredir devam eden stres olarak tanımlanır ve bireyin fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Stres etkenleri, belirli bir süre boyunca tekrar tekrar ortaya çıkan aynı stres etkeni veya kısa bir süre içinde biriken farklı türde stres etkenleri olabilir; bu durum kişinin stres etkeniyle başa çıkmasını engelleyerek bunaltıcı bir zihin durumu hissine neden olur (6, 7). Kronik stres, ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Uzun vadede, kronik stresli deneyimler, fizyolojik ve davranışsal sağlığı, bilişi, ruh halini ve uzun ömürlülüğü zayıflatan uyumsuz değişikliklere yol açabilir. Yaygın kronik stresörler fiziksel (çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik uyaranlar), psikolojik (çatışma, hayal kırıklığı, nefret, korku vb.) ve sosyal (mesleki rekabet, iş yükü vb.) olarak sınıflandırılır (8, 9). Kronik stres, özellikle ruh sağlığı söz konusu olduğunda önemli olan bir stres türüdür ve araştırmalar yalnızca depresyonla değil, aynı zamanda tükenmişlik ve bilişsel bozulma gibi diğer bozukluklar ve semptomlarla da ampirik bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Kronik stres, beyin fizyolojisi ve işleyişindeki değişikliklerle bağlantılıdır, merkezi sinir sistemini etkileyerek depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklara neden olur (10, 11).

Depresyon (majör depresif bozukluk), zihinsel ve fiziksel sağlığa zarar verebilen, uzun süreli düşük ruh hali dönemleri, konsantrasyon ve hafıza bozukluğu, belirgin kararsızlık, kendini değersizleştirme ve aşırı suçluluk, ölüm veya intihar düşünceleri (bilişsel); izolasyon, yavaşlık (psikomotor retardasyon) veya ajitasyon, intihara

teşebbüs (davranışsal); iştah ve kiloda azalma veya artış, uyku bozuklukları, üzüntü, cinsel istek kaybı, ilgi ya da zevk kaybı (anhedoni), yorgunluk veya enerji kaybı (somatik); metabolik, endokrin ve inflamatuvar değişiklik gibi semptomlarla karakterize edilen ciddi ve kronik bir beyin hastalığıdır. Bu semptomların en az beşi ile birlikte en az iki haftalık bir süre boyunca ortaya çıkması ve kişinin yaşamını önemli ölçüde etkilemesi gerekir. Psikiyatrinin soğuk algınlığı olarak tanımlanan depresyon uzun süreli veya tekrarlayıcı olabilir. Dünya çapında yaklaşık 350 milyon insan depresyondan muzdariptir. DSÖ, 2030'dan itibaren, sağlık alanında ciddi ekonomik yükün başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilen depresyonun en büyük hastalık yüküne sahip hastalık olacağını öngörmektedir (12-20).

Dünya çapında sağlığın bozulmasının başlıca nedeni olan, bilişsel ve duygusal alanlarla ilgili hafif düzeyden başlayıp şiddetli düzeye kadar ilerleyebilen çok sayıda belirtiyi kapsayan depresyon (21, 22), bir kişinin hayattan zevk alma yeteneğini ortadan kaldırabilen ve en basit günlük işleri bile üstlenme kapasitesinde düşüşe neden olabilen en yaygın duygudurum bozukluğudur ve ayrıca hastaların duygusal, bilişsel, psikomotor, otonomik, nöroendokrin ve nörokimyasal sistemlerindeki değişiklikler gibi birçok biyolojik sistem ve yolaktaki geniş bir değişiklik yelpazesi ile ilişkilidir. Kronik doğası dışında, semptomlar sıklıkla tekrar eder ve yaşamı tehdit eder. En şiddetli durumda, depresyon intihara yol açabilir, yılda 800.000'e yakın intihar ölümlerine de en büyük katkıyı yapmaktadır. DSÖ, intihar girişimlerinin tamamlanmış intiharlardan 20 kat daha sık olduğunu ve depresyonun tüm intihar vakalarının % 90'ından fazlası ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (23, 19, 24, 14, 25). Depresyonu olan kişilerin % 10-40'u tedaviye dirençli olup şu anda mevcut olan ilaçlara yanıt vermemektedirler ve bu kişiler düşük yaşam kalitesine ve işlevsel bozulmalara sahiptir (20, 26). Antidepresan ilaçlar terleme, taşikardi, titreme, cinsel işlev bozukluğu, ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık, bulantı, kusma ve ishal, sedasyon veya uykusuzluk, psikomotor aktivasyon, postural hipotansiyon ve baş dönmesi, intihar gibi ciddi yan etkilere sahiptir (27, 28).

Hipokampus, hipotalamusun yanı sıra stres ve glukokortikoidlerin hedefi olarak kabul edilen ilk beyin bölgesidir (29). Hipokampus serotonin, norepinefrin ve dopaminerjik nöronlar içeren projeksiyonlar alır. Kolinerjik ve GABAerjik olan

önemli bir projeksiyon medial septal bölgeden gelir ve hipokampusun tüm kısımlarını innerve eder. Bu projeksiyon, fizyolojik durumun korunmasında özel bir rol oynayabilir (30). NLRP3 inflamazomu, stres kaynaklı depresyonda çok önemli bir rol oynar, bu da NLRP3'ün depresif hastalıkla mücadele için yeni bir terapötik hedefi temsil edebileceğini düşündürür (31). BDNF, merkezi sinir sisteminin normal gelişiminde önemli bir rol oynar, nöron popülasyonlarının hayatta kalmasını ve farklılaşmasını artırır (32). Endokannabinoid sistem, CB1 reseptörü aktivasyonu yoluyla ruh hali, duygu, hafıza, biliş ve stres tepkilerini düzenler (33). MC4R HPA ekseninin aktivitesini büyük oranda etkiler, stres ve stresle ilgili davranışların önemli bir aracısı olan CRF ile işlevsel ve anatomik bir etkileşim içindedir (34). MC4R, anksiyete ve depresyon gibi strese bağlı bozuklukların tedavisi için olası bir terapötik hedeftir (35). Depresyon hastaları, hipokampusta ve prefrontal kortekste azalmış MR ekspresyonu sergiler ve MR geninin (NR3C2) birkaç polimorfizmi ve haplotipi depresyon ile ilişkilendirilmiştir (36). MR muhtemel bir ilaç hedefi olabilir (37). NOD1, gastrointestinal sistemin fizyolojik olarak işlevini sürdürmesi için önemlidir, merkezi ve periferik serotonerjik biyolojiyi, biliş, kaygı ve HPA eksenini aktivasyonunu düzenler, NOD1 reseptörlerinin bağırsak epitel hücre ifadesi davranışı düzenler. NOD1 reseptörünün bloke edilmesi stres kaynaklı anksiyete, bilişsel bozulma ve depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (38). Stresli koşullar ve yüksek kortikosteroid düzeyleri, hızlanmış hasar ve nihayetinde nöronların kaybı ile ilişkilidir (39). Mikroglialinin aşırı aktivasyonu otizm, nörodejeneratif bozukluklar, nöropatik ağrı ve depresyon dahil olmak üzere çok çeşitli beyin hastalıklarında rol oynamaktadır. Mikroglialinin neden olduğu inflamasyon veya stresle tetiklenen işlev bozuklukları genellikle depresyonda ortaya çıkar (40).

Günümüzde kullanılan antidepresanların ciddi yan etkilerinin olması ve istenilen düzeyde tedavi yanıtı alınamaması, yan etki bakımından güvenilir ve tedavi edici özelliği yönünden etkin olabilecek alternatif yöntemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda depresyonun patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar üzerinde *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisinin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. STRES

Stres, kelime anlamı olarak günümüze kadar dert, keder, elem, musibet, felaket, bela, baskı, güç, zor gibi farklı anlamlar yüklenen (1), günümüzdeki anlamıyla tehdit edici veya artan talep olarak algılanan bir durumla karşılaşıldığında çeşitli savunma mekanizmalarının devreye girdiği (2), çevredeki değişiklikleri (özellikle homeostaz için tehdit oluşturanları) izleyen ve bunlara yanıt veren biyolojik sistemleri harekete geçiren ve bunu yapmak için bir dizi hormonal, nörofizyolojik ve davranışsal ayarlamaları düzenleyen (3), vücudun herhangi bir talebe spesifik olmayan fizyolojik tepkisidir (4) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 21. yüzyılın salgın hastalığı olarak nitelendirilmektedir (5). Stres, günlük insan deneyimimizin bir parçasıdır, ancak cerrahi travma, yanıklar, duygusal uyarılma, zihinsel/fiziksel çaba, yorgunluk, ağrı, korku, konsantrasyon ihtiyacı, aşağılanma/hayal kırıklığı, kan kaybı, sarhoşluk, uyuşturucular/çevresel kirleticiler, bir bireyin yaşam tarzını değiştirmesi gerektiği beklenmedik durumlar gibi temelde farklı çok çeşitli sorunlarla ilişkilidir (29).

2.2. STRES KAYNAKLARI (Stresörler)

2.2.1. Çevresel Stresörler

2.2.1.1. Afet Olayları: Ani, benzersiz yaşam olaylarından oluşan, çoğunlukla çok sayıda insanı etkileyen, genellikle bireylerin veya grupların kontrolünün dışında olan ve evrensel olarak az ya da çok stresli olduğu varsayılan afet olaylarıdır (41).

2.2.1.2. Daha Az Kişiyi Etkileyen Değişiklikler: Daha az kişiyi veya tek bir kişiyi etkileyen ancak yine de ilgili kişi veya kişiler üzerinde aynı güçlü ve ani etkiye sahip olan yaşam olaylarını veya değişiklikleri içerir. Bu olaylardan bazıları yas, ciddi ve güçten düşürücü veya ölümcül bir hastalığa yakalanma veya işten atılma olabilir (41).

2.2.1.3. Günlük Zorluklar: Devam eden yoksulluk stresi, kalabalıklaşma, sanitasyon eksikliği, yetersiz beslenme, sağlık ve diğer problemler gibi diğer çevresel

stres faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Günlük zorluklar, önemli aile kararları üzerindeki anlaşmazlıklar, eşler arasındaki statü-tutarsızlık çatışmaları, cinsiyet rolü çatışmaları, çocuklarla veya yaşlı ebeveynlerle uğraşma gibi aile yaşamının sıradan sorunlarını ve ırksal veya etnik düşüncelere dayalı olanlar da dahil olmak üzere diğer rol stresi biçimlerini de içerir (41).

2.2.2. Kişisel Stres: Evlilik veya emeklilik gibi yaşam döngüsündeki kritik geçiş noktalarıyla bağlantılı stresli tepkileri içerir.

1. Kişi aşırı sorumluluk (çevresel) ve bununla başa çıkmak için yetersiz kaynaklar (özel) nedeniyle stres altında hisseder.
2. Çok fazla işin çok az zamanda yapılması gibi iş yükü baskısı (çevresel ve özel).
3. Bir kişinin performansı ile ilgili geribildirimler (çevresel) karşısında, bir işi gerektiği kadar iyi (özel) yapma yeteneği ile ilgili endişeler.
4. İş arkadaşlarının beklentilerinden (çevresel) veya iş ile iş dışı arasındaki çatışmalardan kaynaklanan kişilerarası stresler, örneğin, aile (özel) (41).

2.2.3. Yapısal Özelliklerine Göre Stresörler: Fiziksel, psikososyal, metabolik olmak üzere 3 gruba ayrılır (42):

2.2.3.1. Fiziksel Stresörler: Egzersiz, hareketsiz kalma vb. (42).

2.2.3.2. Psikososyal Stresörler: Yalnız kalma, anksiyete, korku, bilişsel hayal kırıklığı vb. (42).

2.2.3.3. Metabolik Stresörler: Sıcağa/soğuğa maruz kalma, hipoglisemi, hemoraji vb. (42).

2.3. STRESİN SAFHALARI

Hans Selye bedenin stresli durumlara karşı verdiği tepkiyi “Genel Uyum Sendromu” olarak ifade etmiştir ve bu stres tepkilerini alarm, direnme ve tükenme aşamaları olarak sınıflandırmıştır, stresli olayın süresine göre akut veya kronik olarak tanımlamıştır (1, 43).

2.3.1. Alarm Aşaması: Dış uyaranın (stres faktörü) birey tarafından stres olarak algılandığı durumdur ve birey ve “savaş” ya da “kaç” tepkisi verir. Uyarana karşı tepki olarak göz bebeklerinde büyüme, yüzde solma, kalp atışında hızlanma, tansiyon yükselmesi, damarlarda büzülme, solunumda hızlanma, soğuk ter boşalması, kan şekeri yükselmesi ve midenin asit salgısında artma meydana gelebilir. Eğer stres faktörü ortadan kalkarsa vücut hareketlerinde yavaşlama görülür, stres durumu devam ederse direnme aşamasına geçilir (44, 1).

2.3.2. Direnme Aşaması: Bu aşamada birey stresöre karşı ya “uyum” sağlar ya da “direnir”. Stresörlere rağmen uyuma elverişli bir durum ortaya çıkarsa direnç oluşur, alarm aşamasındaki durumlar normale dönmeye başlar. Eğer birey direnç gösteremezse yoğun ve sürekli gerilim bireyin savunmasını zayıflatır ve tükenme aşamasının oluşmasına neden olur (44, 1).

2.3.3. Tükenme Aşaması (Burnout Syndrome): Bireyin stresöre karşı gösterdiği direnç tepkisi azalır ve birey hayal kırıklığı içine girer, hayatı çekilmez olarak görür. Bu dönemde birey, başka stresörlerin etkilerine açık hale gelir. Tükenme aşamasındaki bireyde uykusuzluk, yaşama sevincini kaybetme, baş ve göğüs ağrıları, ani öfke patlamaları, sürekli sinirlilik hali, yardım istememe, yalnızlık duygusu, çaresiz hissetme, engellenmişlik, şüpheli olma, cesaretsizlik ve can sıkıntısı gibi durumlar görülebilir (1, 44).

2.4. STRES TÜRLERİ

İnsanlar her gün farklı düzeylerde stres yaşayabilirler ve bu yaşanan stresin üç farklı türü vardır: östres, akut stres ve kronik stres (7).

2.4.1. Östres: Klinik ve bilimsel bağlamda stres terimi genel olarak sıkıntıyı ifade etse de tüm stres durumları mutlaka zararlı veya olumsuz değildir, östres iyi stres olarak adlandırılır. Östres durumuna hafif, kısa ve kontrol edilebilir zorluklar, hoş veya heyecan verici uyaranlar neden olabilir ve birey için olumludur. Östres, stres faktörlerine karşı yapıcı ve olumlu bir bilişsel tepki olarak görülmektedir (45, 7).

Sınava girmeden önce kişinin hissettiği stres, elinden gelenin en iyisini yapabilmesi için odaklanmaya yardımcı olur (46).

2.4.2. Akut Stres: Akut stres kısa vadeli, bireye nispeten zararsız olan ve genellikle stresli dönemde ihtiyaç duyulan ekstra bir enerji patlaması veren pozitif strestir (25). Kısa vadede, akut stresli deneyimler, vücut homeostazını korumaya yardımcı olan fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri harekete geçirir (9). Fiziksel veya psikolojik olarak hızla algılanıp çözülebilen ani ve hızlı sürprizler veya olaylardan kaynaklanır (7). Akut stres dışarıdan gelebilecek tehditlere karşı vücudu tetikte tutarak bireyi savaşıma hazır hale getirdiğinden dolayı genellikle stres sonucunda patolojik durum oluşmaz (5).

2.4.3. Kronik Stres: 12 aydan uzun süredir devam eden stres olarak tanımlanır ve bireyin fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Stres etkenleri, belirli bir süre boyunca tekrar tekrar ortaya çıkan aynı stres etkeni veya kısa bir süre içinde biriken farklı türde stres etkenleri olabilir; bu durum kişinin stres etkeniyle başa çıkmasını engelleyerek bunaltıcı bir zihin durumu hissine neden olur (6, 7). Kronik strese neden olan durumlara örnek olarak tehditler, talepler, yapısal kısıtlamalar, karmaşıklık, belirsizlik, çatışma, seçim kısıtlaması, yetersiz ödül ve kaynak yoksunluğu verilebilir (47). Kronik stres, ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Uzun vadede, kronik stresli deneyimler, fizyolojik ve davranışsal sağlığı, bilişi, ruh halini ve uzun ömürlülüğü zayıflatan uyumsuz değişikliklere yol açabilir. Yaygın kronik stresörler fiziksel (çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik uyarılar), psikolojik (çatışma, hayal kırıklığı, nefret, korku vb.) ve sosyal (mesleki rekabet, iş yükü vb.) olarak sınıflandırılır (8, 9). Kronik stres, özellikle ruh sağlığı söz konusu olduğunda önemli olan bir stres türüdür ve araştırmalar yalnızca depresyonla değil, aynı zamanda tükenmişlik ve bilişsel bozulma gibi diğer bozukluklar ve semptomlarla da ampirik bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Kronik fiziksel ve psikolojik stres çok zararlıdır, çünkü gevşeme ve homeostaz mekanizmalarını önleyen kalıcı bir uyarılma biçimini temsil eder. Kronik stres, beyin fizyolojisi ve işleyişindeki değişikliklerle bağlantılıdır, merkezi sinir sistemini etkileyerek depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklara neden olur (10, 11).

2.5. ALLOSTAZ-ALLOSTATİK (Kakostatik) YÜK ve ALLOSTAZ-STRES TEORİSİ

2.5.1. Allostaz ve Allostatik (Kakostatik) Yük: Allostaz, kronik stresin bir bileşeni olup stresörler karşısında homeostazı sağlayan nöral, nöroendokrin ve bağışıklık sistemlerinin aktivasyonunun oluşturduğu adaptif süreçlerin tümünü temsil eder (48, 29). Stresöre karşı adaptif tepkiler uygunsuz, aşırı veya uzun süreli ise adaptasyon sürecinin kişiye etkisi olumsuz (patofizyolojik) olabilir ve bu da allostatik yük durumuna yol açar. Allostatik yük kavramı, kronik stres süresince hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksenini veya sempatik sinir sistemi gibi vücuttaki stres sistemlerinin tekrarlanan veya uzun süreli aktivasyonu ile ilişkili vücutta ve beyinde oluşan hasar ile sonuçlanan kümülatif değişiklikleri ifade eder. Bu nedenle, stresli olaylarla yeterince başa çıkamama, adaptif tepki sürecini olumsuz etkileyebilir ve stresle ilgili çeşitli patolojilere zemin hazırlayabilir (49, 48, 29).

2.5.2. Allostaz ve Stres Teorisi: McEwen'in stres ve allostasis teorisi, stresin hasarlı ve iyileşen beyin üzerindeki etkisini incelemek için yeni bir bakış açısı sağlar. Stres, ciddi ve uzun vadeli sonuçları olabilen bir olaydır. Allostasis sistemi, vücut homeostazını korumak için beyni ve destekleyici yapıları etkinleştirir veya devre dışı bırakır. Öncelikle beyin tarafından düzenlenen allostatik sistem, fiziksel durumlara (egzersiz, açlık, uyarılma ve pozisyon değişiklikleri), çevre koşullarına (gürültü, kalabalık) ve tehlikeye (travma veya istismar) yanıt verir. Bu tepkiye, kişinin fiziksel sağlık durumu ve stres olayını algılaması aracılık eder. Bir stres olayı göz önüne alındığında, birincil yanıt sempatik sinir sistemini ve HPA eksenini aktive etmektir. HPA eksenini, kortizol salgısını aktive ederek veya hipokampusta bulunan reseptörlerle salınımını engelleyerek sinir sistemi, bezler ve bağışıklık sistemi arasındaki dengeyi etkin bir şekilde yönetebilir. Yine de, allostatik yük olarak adlandırılan allostatik sistemin uzun süreli düşük veya aşırı aktivitesi, işlevini bozabilir. Allostatik yük durumu uzarsa depresyon, hafıza kaybı (amnezi) ve stresle ilgili diğer hastalıklar ortaya çıkabilir (50).

2.6. VÜCUDUMUZUN STRES SİSTEMİ

2.6.1. Vücudumuzun Stres Sistemi Organizasyonu: İnsan stres sistemi, merkezi ve çevresel bileşenleri içerir. Bu sistemin merkezi, büyük ölçüde birbirine bağlı bileşenleri, sırasıyla HPA eksenini ve uyarılma ve otonom sinir sistemi (lokus seruleus-norepinefrin/OSS) dahil olmak üzere hipotalamus ve beyin sapında bulunur. Çevresel bileşenleri, sempatik sinir sisteminden ve sempatoadrenomedüller (SSS, SAM) sisteminden ve parasempatik sinir sisteminden (PSS) oluşur. Stres sisteminin bileşenleri ödül ve motivasyonla ilgili mezokortikal ve mesolimbik dopaminerjik sistem, korku ve öfke oluşumuyla ilgili amigdalanın merkezi çekirdeği, bilişsel ve fizyolojik düzenlemeyle ilgili endokannabinoid sistem ve merkezi zamansal organizasyonda yer alan sirkadiyen sistem gibi diğer birkaç büyük beyin çekirdeği ve nöromodülatör sistemle etkileşime girer. HPA ekseninin uygun regülasyonu, kısmen otonom sinir sistemine ve özellikle vagal etkilere bağlıdır. Başlıca periferik efektör moleküller HPA eksenini hormonları, glukokortikoidler (GK'ler; insanlarda kortizol) ve sempatoadrenomedüller tarafından düzenlenen katekolaminler norepinefrin ve epinefrindir. Glukokortikoidler, pleiotropik etkilerini esas olarak genomik (genlerin transaktivasyonu veya transrepressyonu), nongenomik ve mitokondriyal etkileri glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri (sırasıyla, GR'ler ve MR'ler) yoluyla gösterir (51).

2.6.2. Günlük Nöroendokrin Stres Sistemi Aktivitesi: İnsan sirkadiyen sistemi, organizmayı uyanma evresinin daha yüksek enerji talebine hazırlamak için stres sistemi aktivitesinin önemli bir zamansal modülatörüdür. Suprakiazmatik çekirdekten doğrudan ve dolaylı nöronal projeksiyonlar, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve vazopressin sekresyonunu modüle eden medial parvosellüler paraventriküler çekirdeğin CRH ve vazopressin içeren nöronlarına, beyin sapı ve omurilikteki otonomik merkezleri ve dolaylı olarak da adrenal medullayı ve dolayısıyla katekolamin salınımını etkileyen preotonomik hipotalamik nöronlara ulaşır. Bu nedenle, insanlarda stres sistemi aktivitesi, "dinlenme" durumunda belirgin bir günlük model gösterir, dolaşımdaki glukokortikoid seviyeleri gecenin ikinci bölümünde keskin bir artış sergiler, sabahın erken saatlerinde zirve yapar ve inaktif fazdan önce en düşük değerdedir (51).

2.6.3. Cinsiyete Bağlı HPA Eksen Aktivitesi: Cinsiyet farklılıklarını açıklayan önemli bir faktör, kadın ve erkeklerin iki farklı endokrin sisteminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, farklı cinsiyet steroidlerini (testosterona karşı östrojenler ve progestojenler), bunların düzeylerini, dinamiklerini (adet döngüsünün aşaması, hamilelik, menopoz) ve önceki veya yaşam boyu maruziyeti (menarş/ergenlik yaşı, gebelik sayısı, menopoz yaşı, hormonal kontraseptif ve replasman tedavisi gibi ekzojen uygulama) hesaba katmak önemlidir. HPA eksen ve seks hormonlarının son ürünler olduğu hipotalamo hipofiz gonadal (HPG) eksen arasında çift yönlü etkileşimler vardır. Kortizol, HPG ekseninin her üç seviyesinde de engelleyici etkilere sahipken, HPA ekseninin hipotalamik düzenlenmesi testosteron tarafından engellenir. Bu, cinsiyetlerin neden strese bağlı HPA aktivitesine göre farklılık gösterdiğini açıklayabilir (52).

2.7. STRES YANITININ NÖROENDOKRİNOLOJİSİ

Adaptif stres tepkisi hem davranışsal hem de fiziksel değişikliklerle karakterize edilir. İlki, artan uyarılma ve uyanıklık, artan dikkat, cinsel ve beslenme davranışlarının bastırılmasını içerir. İkincisi, enerjinin, yani oksijenin ve besinlerin, en çok ihtiyaç duyulan stresli vücut bölgesine ve merkezi sinir sistemine yeniden yönlendirilmesine yol açar. Stres yanıtı sırasında otonom sinir sistemi, sempatik sinir sistemi/semptoadrenomedüler sistemin aktivasyonu ve HPA ekseninin merkezi aktivasyonu yoluyla anında yanıt verir. HPA eksen, akut strese yanıt vermemize yardımcı olur, ancak aynı zamanda tekrarlanan stres deneyimlerine yanıt olarak uzun vadeli değişikliklere uğrar. Bu uzun vadeli değişiklikler özellikle depresyon etiolojisinde önemli olabilir. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinin parvosellüler CRH ve arginin vazopressin (AVP) nöronları, paragigantosellüler CRH nöronları ve medullanın diğer çekirdekleri ve lokus seruleusun katekolaminerjik nöronları, medulla ve ponsun diğer hücre grupları stres sisteminin merkezi koordinatörleridir, HPA eksen ve efferent sempatik/adrenomedüler sistem ise periferik koordinatörleridir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu norepinefrin salınımını (nöral/lokal olarak) ve semptoadrenomedüler sistemin norepinefrin ve epinefrin salınımını (sırasıyla sempatik sinir sistemi terminallerinin sonunda ve

sistemik olarak adrenal medulladan) uyarır. Paraventriküler çekirdeğin merkezi HPA eksenini aktivasyonu, CRH ve AVP'nin hipofiz portal sistemine salınmasını uyarır. CRH ve AVP, hipofiz kortikotroplarından adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını sinerjistik olarak uyarır, bu daha sonra sistemik dolaşıma salınarak adrenal kortekse ulaşır ve glukokortikoidlerin hem üretimini hem de salgılanmasını aktive eder. Hem CRH hem de noradrenerjik nöronlar serotonin ve asetilkolin tarafından uyarılır ve glukokortikoidler, gamaaminobütirik asit (GABA), kortikotropin ve opioid peptid tarafından inhibe edilir. Glukokortikoidler, HPA eksenini ve sempatik sinir sisteminin çeşitli seviyelerindeki etkileri yoluyla stres tepkisinin aktivasyonu, sürdürülmesi ve aşağı regülasyonu (ACTH salınımının negatif geri beslemesi) için gerekli olan stres tepkisinin ikinci bir dalgasını temsil eden çok sayıda eyleme sahiptir. Stres sistemi aktivitesindeki bu farklı günlük değişiklikler göz önüne alındığında, farklı zamanlarda strese maruz kalma, stres sistemini farklı şekilde etkileyebilir. Yüksek beyin alanlarını ve limbik sistemi içeren akut psikolojik stres ve ayrıca akut fiziksel dış stres, HPA ekseninin daha az tepki verdiği dinlenme aşamasında en büyük stres tepkisini ortaya çıkarır. Tersine, paraventriküler çekirdeğe ve beyin sapına iletilen akut fizyolojik iç stres (hipoglisemi, kanama), HPA ekseninin stimülasyona en duyarlı olduğu aktivite fazının başlangıcında en büyük stres tepkisini ortaya çıkarır. Sempatik sinir sisteminin kronik stres altında sürekli aktivasyonu glukokortikoid, epinefrin ve norepinefrinin ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde yükseltir. Kronik ve tekrarlanan stresörler, kortizol sekresyonunu ve son organ fonksiyonunu etkileyerek bir veya daha fazla HPA eksenini düzensizliğine yol açabilir. Bir zihinsel/duygusal stres etkenine HPA eksenini tepkisinin büyüklüğünü belirleyen dört anahtar faktör; 1) bireye yönelik yeniliği, 2) öngörülemezlik, 3) kişinin kişiliğine veya egosuna yönelik tehdit, 4) kontrol kaybı duygusudur (53, 51, 54, 8, 55).

2.8. STRES YANITININ PATOFİZYOLOJİSİ ve KLİNİK YANSIMALARI

Akut stres faktörlerine karşı normalde zaman sınırlı stres tepkisinin aksine, kronik psikolojik ve/veya fiziksel stresörlere bağlı stres sistemi aktivasyonu sıklıkla uzun süreli veya tekrarlayan bir aktivasyona yol açar, bu da zihinsel ve fiziksel sağlık

üzerinde uzun vadeli, zararlı etkilere sahip olabilir, hastalık gelişimi, hastalığın doğal seyri ve hastalığın sonuçları üzerine etki edebilir. Stres yanıtının ilk aşamaları hayatta kalmayı teşvik etmeyi amaçlasa da, aşırı veya kronik stres (uzun süreli kalıcı veya tekrarlanan) organizmanın fizyolojik düzenleyici kapasitesini aşabilir ve strese karşı nöroendokrin tepkileri olumsuz yönde değiştirebilir ve bu da karakteristik psikofizyolojik değişikliklerle karakterize hassas bir fenotipe yol açabilir (51).

2.8.1. Stres Sisteminin Hiperaktivasyonu ve Hipoaktivasyonu: Normal olarak, kronik stres altında, uzun süreli bir adaptif yanıt, CRH'un aşırı salgılanması ile ilişkili olarak daha yüksek hipotalamik uyarılma ile artan HPA eksenini aktivasyonuna yol açar ve hipofiz bezi tarafından ACTH'un ve adrenal korteks tarafından kortizolün yüksek seviyede salgılanmasına ve ayrıca dehidroepiandrosteron (DHEA) tükenmesine yol açar. Stres sisteminin bu kronik hiperaktivasyonu, uzun süreli yüksek kortizol seviyeleri (hiperkortizolemik faz) ve GK'ler tarafından negatif geri besleme düzenlemesinin azalması, Dekametazon Bastırma Testine (DST) göre dolaşımdaki kortizol baskılanmasının azalması (kortizol direnci) ile sonuçlanır. Melankolik depresyonda hiperkortizolemi görülür. Hipokortizolemik durum hem travmatik hem de kronik strese maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir ve sıklıkla yüksek stres duyarlılığı, kronik yorgunluk ve kronik ağrıyı içeren bir "hipokortizolemik semptom üçlüsü" ile birlikte görülür. Atipik depresyon, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, hipotiroidizm, nikotin yoksunluk sendromu, erken yaşam stresi veya çocukluk çağı travma deneyimleri ve travma sonrası stres bozukluğu olan hastalar sıklıkla bu kategoriye girer (51).

2.8.2. Stres Yanıtının Patofizyolojisindeki Moderatörler (değişkenler): Artmış nöroplastisite ve stresin epigenetik etkilerine karşı artan hassasiyet ile karakterize edilen beyin gelişiminin kritik dönemlerinde strese maruz kalma, kalıcı nöroendokrin değişikliklere yol açan belirli nöronal ağlar üzerinde uzun süreli bir programlama etkisi uygulayabilir. Özellikle yaşamın ilk 2-3 yılındaki erken yaşam stresi veya çocukluk çağı travma deneyimleri, ergenlikte HPA ekseninde hiperaktiviteye ve aşırı duyarlılığa ve yaşamın sonraki evrelerinde hipoaktif ve hipotepkisel bir HPA eksenine yol açabilir. HPA eksenini plastisitesindeki bu yaşa bağlı farklılıklar, yetişkinlikte bir zihinsel bozukluk için spesifik riske de yansıyabilir. Bu nedenle,

erken çocuklukta erken yaşam stresi/çocukluk çağı travma deneyimlerine maruz kalmak, depresyon geliştirme riskini yetişkinlikte travma sonrası stres bozukluğuna göre daha yüksek hale getirebilirken, erken çocuklukta erken yaşam stresi/çocukluk çağı travma deneyimlerine maruz kalma ergenlikte gerçekleştiğinde, travma sonrası stres bozukluğu geliştirme riski depresyondan daha fazladır (51).

2.9. STRESİN SONUÇLARI

Stresin sonuçları duygusal-zihinsel, düşünsel-bilişsel, sosyal-davranışsal, fizyolojik (fiziksel)-çevresel, psikolojik-ruhsal sonuçlar olmak üzere beş gruptan oluşur (1, 44, 56, 57):

2.9.1. Duygusal-Zihinsel Stres Sonuçları: Bir şeyleri hatırlamada güçlük çekmek, muhakemede zayıflama, kızgınlık, hayal kırıklığı, savunma hissi, aniden öfkelenme, sürekli olumsuz konuşma, aşırı derecede hayal kurma, huzursuzluk, tek bir fikir veya düşünceyle meşgul olma (1, 57).

2.9.2. Düşünsel-Bilişsel Stres Sonuçları: Karar vermede zorlanma, problem çözme konusunda zayıf hale gelme, odaklanamamak ve motivasyon eksikliği, bahane bulmak, suçlamak, sınav stresi, birşeyleri erteleme veya öncelik verememe (1, 57).

2.9.3. Sosyal-Davranışsal Stres Sonuçları: Dışarı çıkmak istememek, insanlarda hata bulmaya çalışmak, hata yapmak, benlik ya da güvenlik tehdidi, gerginlik, engellenme, çabuk sinirlenme, öfke patlamaları, ilaç kullanma, aşırı harcama, utangaçlık, başkalarını suçlamak, saldırganlık, geçimsizlik, yalnız hissetmek, bir konuşmayı takip etmede güçlük çekmek, unutkanlık, aşırı alkol tüketimi veya sigara içmek, uyuşturucu kullanımı, kaza eğilimi ve şiddet (1, 44, 58, 57).

2.9.4. Fizyolojik (Fiziksel)-Çevresel Stres Sonuçları: Dolaşım sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları (solunum bozukluğu, nefes almada zorluk, astım, aşırı terleme), kalp ve damar hastalıkları (kalp çarpıntısı, kalpte ritim bozukluğu, göğüs ağrısı, hipertansiyon), sindirim sistemi hastalıkları (aşırı yeme, iştahsızlık, hazımsızlık, ishal, gastrit, mide bulantısı, mide krampları, ülser, kabızlık, kolit),

üreme sistemi hastalıkları (cinsel işlev bozukluğu, psikojenik yetersizlik ve tükenmişlik), iç salgı bezleri hastalıkları (şeker hastalığı (diyabet), tiroid salgısının artması), kas ve hareket sistemi hastalıkları (kireçlenme, sırt ağrıları, kas gerilimine bağlı hastalıklar), bağışıklık sisteminin zayıflaması, normalin üstünde fiziksel ağrı ve acı çekme, baş dönmesi ve baş ağrısı, kilo almak/vermek, kronik yorgunluk, halsizlik, uyku bozukluğu, sıcak veya soğuk basması, titreme, aşırı duyarlılık, migren, alerji, döküntü, çene kasılması veya diş gıcırdatma, göz yorgunluğu, işitme duyusunda kaybın oluşması, mevsimsel duygudurum bozukluğu (1, 44, 58, 56, 57).

2.9.5. Psikolojik-Ruhsal Stres Sonuçları: Çaresiz, umutsuz ve güçsüz hissetmek, her şeyin boş olduğuna inanma, yaşamdan zevk almama, odaklanamama, kötümser olma, korku ve endişe, aşırı tedirginlik, keyifsizlik, alınganlık, bireysel sıkıntı, aile sorunları, anksiyete (kaygı), depresyon (1, 44, 58, 56, 57).

2.10. STRESLİ BEYİN

Beyin içindeki sinirsel devre, birey için neyin tehdit edici ve dolayısıyla potansiyel olarak neyin stresli olduğunu belirler ve aynı zamanda uyum sağlanabilir veya zarar verici olabilecek fizyolojik ve davranışsal tepkileri düzenler. Bu devre özellikle üç limbik sistem alanını içerir: prefrontal korteks, hipokampus ve amigdala (29).

2.10.1. Serebral Korteks: İnsan serebral korteksi, karmaşık bir lokal devreler ağı ve geniş alanlara yayılmış uzun lif yolları halinde düzenlenmiş yaklaşık 16 milyar nörondan oluşur. Bu karmaşık ağ, özel beyin sistemleri arasında dağıtılmış etkileşimler için yapısal alt tabakayı oluşturur (59). Kortikal bağlantıların büyük bir kısmı lokal olarak yapılır, sadece birkaç yüz mikrometre ile ayrılan nöronları birbirine bağlar ve genellikle benzer tepki özelliklerini paylaşır. Bağlantıların bir diğer büyük kısmı, farklı kortikal bölgelerde bulunan nöronları birbirine bağlayarak daha uzun mesafelere uzanır. Bölgeler arası yolların büyük ölçekli ağlarını oluşturan bu bağlantılar, uzak kortikal bölgelerin, genellikle onlarca veya yüzlerce milisaniye içinde, dinamik geçici korelasyon kalıpları oluşturmak için hızlı bir şekilde etkileşime girmesini sağlar (60). Serebral korteks, insanlarda dil, algı, karar verme ve motor planlama dahil olmak üzere birçok üst düzey bilişsel işlevden sorumludur.

Anatomik olarak serebral korteks, hipokampus ve koku alma korteksi gibi yapıları içeren bir kortikal alan içeren neokorteks (veya izokorteks) ve allokorteks olarak iki bölüme ayrılır. Neokorteks, gelişim sırasında bir noktada, değişken hücre yoğunluğuna (katman I, III ve V nispeten seyrek hücre yoğunluğuna sahiptir ve katman II, IV ve VI nispeten fazla miktarda yoğunluğuna sahiptir) sahip kortikal yüzeye paralel altı farklı anatomik katmanın varlığı ile tanımlanır (61).

Prefrontal korteks, yüksek bilişsel işlevlerle ilgilidir. Bunlardan biri, hipokampus, amigdala ve hipotalamus dahil olmak üzere subkortikal limbik alanların aracılık ettiği stresle ilgili yanıt verme ve baş etme süreçlerinin yukarıdan aşağıya düzenlenmesidir. Prefrontal korteks topografik bir şekilde organize edilmiştir, öyle ki duyguları düzenleyen bölgeler ventral ve medial olarak yer alırken, düşünce ve eylemi düzenleyen bölgeler daha dorsal ve lateral olarak yer alır. Dorsolateral prefrontal devre, ruh hali düzenlemesini ve bilişsel yeteneği modüle eder. Devre dorsolateral prefrontal korteksten (Brodmann'ın 9 ve 10. alanları) başlar, kaudat çekirdeğin dorsolateral başına uzanır, daha sonra lateral dorsomedial globus pallidusa ve son olarak ventral anterior ve mediodorsal talamusa doğru devam eder. Mediodorsal talamus daha sonra lifleri dorsolateral prefrontal kortekse geri gönderir. Bu nedenle, duygusal ve stres tepkileri esas olarak medial prefrontal korteks ve özellikle onun ventral bölgeleri tarafından modüle edilir. Yine de, tüm prefrontal korteks bölgeleri, beynin davranış, düşünce ve duygu düzenleme faaliyetini düzenlemek için birbirine bağlanır. Medial prefrontal korteks, stres tepkisinde yer alan subkortikal yapılarla kapsamlı bağlantılara sahiptir. Kortikal limbik devrenin disfonksiyonu, depresif duygu ve buna eşlik eden depresyondaki bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Stres koşulları altında, amigdala ve diğer subkortikal yapıların aktivasyonu, sonunda bozulmuş prefrontal düzenlemeye yol açar. Dorsolateral prefrontal devrenin hasar görmesi, depresif yaşlı kişilerde görülen yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkilidir (29, 62, 63).

2.10.2. Amigdala: Amigdala, duygusal anıların oluşmasının yanı sıra çevredeki tehditleri algılama ve bunlara yanıt vermede önemli roller oynayan farklı çekirdeklerden oluşur. Kısaca, duysal girdiler beyin sapı, talamik ve kortikal talamik yollardan amigdalar çekirdeklerin bazolateral kompleksine iletilir: lateral

çekirdek, bazal veya bazolateral çekirdek ve yardımcı bazal veya bazomedial çekirdek. Amigdalanın bazolateral kompleksi aynı zamanda stresle ilgili bilgilerin işlenmesinde yer alan (alt) kortikal alanlarla, hipokampus ve prefrontal korteks ile bağlantılıdır. Bu nedenle, amigdala duyuşal girdileri işlemek, bunları geçmiş deneyimlerle ilişkilendirmek ve duyuşal olarak yüklü olayların anılarını oluşturmakta rol oynar (29). Amigdala, stres ve stres hormonlarının duyuşal davranışlar üzerindeki bazı etkileri için kritik bir bölgedir. Kronik stres, artan lateral amigdala nöronal aktivitesi ile tutarlı olabilecek bir şekilde anormal derecede gelişmiş duyuşal davranışa neden olur. Kronik stres kaynaklı ruhsal hastalığı bulunan kişilerde amigdala aşırı duyarlıdır (64).

2.10.3. Hipokampus: Hipokampus, serebral korteksin temporal kısmının bir uzantısıdır. Dıştan, temporal lobun kenarında S şeklinde bir yapıya kıvrılan yoğun nöron tabakası olarak ayırt edilir (30). Hipokampus ğrenme ve hafızada, duyuşal düzenlemede rol oynayan, limbik sistemin bir parçasıdır, HPA eksenini dahil olmak üzere iç organların işlevlerinin düzenlenmesinde önemli roller oynar. Hipokampus; hem anatomik hem de işlevsel olarak amigdala ile yakından bağlantılıdır, talamus ve bazal ganglionlar gibi önemli beyin bölgelerine nöral bağlantılarla duyuşu işlemede önemli bir rol oynar. Ayrıca, hipotalamus ve beyin sapı gibi istem dışı çalışan beyin alanları ve özellikle prefrontal korteks gibi daha yüksek kortikal alanlar ile bağlantılıdır (65, 29, 66).

Hipokampus, hipotalamusun yanı sıra stres ve glukokortikoidlerin hedefi olarak kabul edilen ilk beyin bölgesidir. Papez, duyuşal tepkinin hipokampusta organize edildiğini ve mamiller cisimler yoluyla singulat girusta ifade edildiğini ne sürmüştür. Hipokampus, bilişsel süreçleri iyileştirebilen, ruh halini ve motivasyonu etkileyebilen ve uyarılabilirliği ve sinirsel korumayı destekleyen glukokortikoidler ve diğer stres aracıları için reseptörlerle zenginleştirilmiştir. Yine de bu aynı moleküller, uzun süreli stres koşulları altında hipokampus üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir. Hipokampus, birçok nöropsikiyatrik bozuklukta en erken ve en ciddi şekilde etkilenen yapıdır. Yetişkin depresyon hastalarında ve tekrarlayan depresyonu olan veya daha erken yaşta depresyon başlangıcı olan kişilerde sağlıklı kişilere göre daha küçük hipokampal hacimler görülmüştür (29, 30, 66).

2.10.3.1. Hipokampal Anatomi ve Hipokampusun Bağlantıları: Hipokampus iki bölümden oluşur: Cornu ammonis ve dentat girus. Bu parçaların her ikisi de hipokampal sulkus ile ayrılır ve birbirine doğru kıvrılır. Sulkusun altında subikulum bulunur. Hipokampus allokorteksin bir parçası olduğu için onu neokorteksten ayıran bir bölge vardır. Hipokampusun üst yüzeyi dış bükeydir (dentat girus, subikulum ve entorhinal korteksi içerir). Hipokampus baş, gövde ve kuyruğa bölünmüştür; baş, genişleyen kısım iken kuyruk, ince kavisli bir kısımdır. Hipokampus medial temporal loblarda yer alır ve entorhinal, parahipokampal ve perirhinal kortekslerle çevrilidir. Papez devresinin bir parçasıdır ve bu nedenle anterior talamik çekirdekler, mamiller cisimler, bazal ön beyin septal çekirdekleri, retrosplenial korteks ve parahippokampal korteks gibi birkaç subkortikal ve kortikal yapıyla bağlantılıdır. Dentat girus fasya dentata ve hilusu içerirken, cornu ammonis CA1, CA2, CA3 ve CA4'e ayrılır. CA1, CA2 ve CA3 bölgelerine hipokampal girus veya Ammon boynuzu denir. CA1'in hemen karşısında, ventrikülde hipokampusu entorhinal kortekse bağlayan subikulum bulunur; hipokampus koroid pleksus ile kaplıdır. Cornu Ammonis (CA1, CA2, CA3, CA4): CA1, esas olarak piramidal hücreler içerir ve CA3'ten elde edilen bilgilerin eşleşmesinde ve eşleşmemesinde önemli rol oynar. CA1 bölgesindeki piramidal hücreler, aksonlarını entorhinal korteksin çevredeki derin kortikal katmanlarına ve hipokampal mikrodevrelerin son işlem aşaması olan subikuluma gönderir. Bu ana trisaptik devreye ek olarak, entorhinal korteksin yüzeysel katmanlarından CA3 ve CA1 alanlarına doğrudan bağlantılar ve hipokampus içindeki inhibitör GABAerjik internöronlardan eksitator glutamaterjik piramidal ve granül hücrelere sinaptik bağlantılar vardır. CA1 ve CA2 bölgelerindeki piramidal hücreler hipoksiye duyarlıyken, CA3 bölgesi hipokampustaki fiziksel stresörlerin ve kronik strese maruz kalmanın etkisine karşı hassastır, bu da depresyona, hipokampus ve amigdalada hafızayı daha da azaltan nöron ve bilişsel işlev kaybına neden olur. Dentat girustaki granül hücreler, çevreleyen entorhinal korteksten projeksiyonlar alır ve yosunsu lifler adı verilen aksonlarını CA3 alanına gönderir. CA3 alanındaki piramidal hücreler, Schaffer kollateralleri olarak bilinen aksonları CA2 ve CA1 alanlarına yansıtır. CA2 küçük bir alandır ve epileptik hasara bağlı hipokampal skleroza karşı yüksek direnci dışında çok önemli bir hipokampal alt alan olarak kabul edilmez. Piramidal hücreler ayrıca hipomkampusun dentat girusunda da görülür. Hipokampus anterior, orta ve

posterior olmak üzere üç dalı olan posterior serebral arter tarafından beslenir. Besleme ayrıca anterior koroidal arter tarafından da güçlendirilir. Hipokampus damarları bazal vene akar (30, 67-69, 65).

Hipokampal devrede 2 tip ana hücre vardır: Ammon boynuzu ve subikulum bölgelerindeki glutamaterjik piramidal hücreler ve dentat girustaki glutamaterjik granül hücreler. Genellikle diğer glutamaterjik ve GABAerjik, ayrıca monoaminerjik (serotonin, norepinefrin, dopamin), kolinerjik ve histaminerjik hücreler dahil olmak üzere akson terminallerini gönderdikleri nöronlar üzerinde uyarıcı etkilere sahiptirler. Kalsiyum bağlayıcı proteinler parvalbumin, calbindin ve calretininin ekspresyonu ile tanımlanabilen GABAerjik inhibe edici internöronların 3 ana popülasyonu da vardır. Bu internöronlar, morfolojilerine ve nöropeptitler ve diğer nörotransmitterler için reseptörlerin varlığına göre alt bölümlere ayrılabilir. Toplamda, hipokampusta farklı ateşleme özellikleri ve işlevlerine sahip en az 16 farklı internöron alt tipi tanımlanmıştır. Bu internöron alt popülasyonlarının her biri, ağ içinde ayrı bir yerleşime ve ayrıca piramidal nöronların davranışını modüle etmede ayrı bir role sahiptir (68).

Hipokampus, beynin çeşitli bölgelerine hem ileri hem de geri bağlantılara sahiptir:

2.10.3.1.1. Entorhinal Korteks: Dentat girusa entorhinal korteks girişinin (perforant yolun II. katmanı), kalıp tanıma ve anıların kodlanmasında önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir (30).

2.10.3.1.2. Perforant Yol: Perforant yolda bulunan aksonlar, entorhinal korteksin II. ve III. katmanlarında ortaya çıkar ve daha derin katmanlar IV ve V'den çok az katkı alır. II. ve IV. tabakanın aksonları CA3'ün granül hücrelerine ve piramidal hücrelerine uzanırken, III ve IV. tabakanın aksonları CA1 ve subikulumun piramidal hücrelerine uzanır. Daha da önemlisi, bilginin alınması CA3'e entorhinal korteks girdisi ile sağlanır (perforant yolun III. katmanı). Ayrı bir yol da entorhinal korteksten CA1 nöronlarına gider. CA1'in piramidal hücreleri, aksonlarını entorhinal korteksin (perforant yolun III. katmanı) subikulumuna ve derin katmanlarına gönderir. Subiküler nöronlar aksonlarını esas olarak entorhinal kortekse gönderir.

Alzheimer hastalığı bulunan hastalarda görülen ciddi dejenerasyon için perforant yol dikkat çekicidir (30).

2.10.3.1.3. Schaffer Kollateral Lifleri: Bunlar, hipokampus korunasının CA3 hücrelerinin verdiği ve CA1 bölgesine yansıyan akson kollateralleridir. Hipokampal trisinaptik döngünün önemli bir parçası olmasının yanı sıra; bu kısım hafıza oluşumunda ve ayrıca Papez devresinin duygusal ağında önemli bir rol oynar. Bu devrelerdeki iletim uyarıcıdır (glutaminerjik) ve bunlar aktiviteye bağlı nöronal plastisite ile ilgilidir (30).

2.10.3.1.4. Tekrarlayan Kollateral Lifleri: Bunlar CA3'e uyarıcı girdi gönderir ve tekrarlayan kollateraller olarak adlandırılır. Bu lifler hafızada tutmada hayati bir rol oynar. Örneğin, bir hoca öğrencilere ders veriyorsa ve bir telefon zili çalarsa daha sonra CA3 bölgesi, hocanın öğrencilere verdiği bilgileri geçici olarak hatırlayacaktır ve bu kollaterallerin işlevidir (30).

2.10.3.1.5. Dentat Girus: Hipokampus içinde derin bir bölgedir ve cornu ammonis ile çevrilidir. Bu, entorhinal korteksten CA3'e bilgi işlemcisi olarak çok önemli bir rol oynar. Dentat girusta bulunan hücreler, düşük bir frekansta boşalırlar ve fazla enerji gerektirmeyen bir depolama işlemi olduğuna inanılan CA3'ün düşük yoğunluklu uyarımını sağlarlar. Kalıp ayırımında ve ortak hafızada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (30).

2.10.3.2. Hipokampal Fizyoloji: Hipokampus, yetişkinlikte bile nöroenezin devam ettiği beyindeki eşsiz bölgelerden biridir. Beyindeki nöroenez işlevsel olarak önemlidir. Üretilen nöronlar ana akım nöronlara entegre olur. Nöroenez, çekici bir ilaç hedefi olabilir.

Hipokampus sadece öğrenme ve hafızada değil, aynı zamanda şu konularda da önemlidir:

- a. Uzamsal oryantasyon
- b. Duygusal davranış
- c. Hipotalamik fonksiyonların düzenlenmesi (30).

2.10.3.2.1. Öğrenme ve Hafıza: Hipokampus öğrenme, hafıza ve uzamsal oryantasyon için hayati önem taşır. Hipokampus ve neokorteks arasındaki bağlantılar, bilinçli bilgi hakkında farkındalık için önemlidir. Anıların hipokampusta kodlanması ve deneyimlerin frontal lobdan geri çağırılması sırasında karmaşık bir denge korunur. Öğrenme ve hafıza döngüsü için öne çıkan iki yol vardır: polisinaptik yol ve doğrudan yol. Polisinaptik yolda, hipokampus parietal, temporal ve oksipital alanlardan entorhinal korteks yoluyla afferent bağlantılar alır ve ardından dentat girus → CA3 → CA1 → subikulum → alveus → fimbria → fornix → mamillotalamik yol → ön talamus → arka singulat → retrosplenial kortekse gider. Doğrudan intrahipokampal yolda, girdisini temporal asosiasyon korteksinden perirhinal ve entorhinal alan yoluyla CA1'e alır. Buradan projeksiyonlar subikulum ve entorhinal korteks aracılığıyla inferior temporal kortekse, temporal kutba ve prefrontal kortekse doğru hareket eder. Polisinaptik yolun semantik (anlamsal) bellekte önemli olduğunu, direkt intrahipokampal yolun ise epizodik ve uzamsal bellekte önemli olduğunu hatırlamak önemlidir (30).

2.10.3.2.2. Diğer Roller: Hipokampus ventral striatal döngünün bir parçasıdır, dolayısıyla motor davranışı etkileyebilir. Duygusal davranış esas olarak amigdala tarafından düzenlense de, hipokampus ve amigdala karşılıklı bağlantılara sahiptir ve bu nedenle birbirlerini etkileyebilirler (ikincisi öncekinden daha fazla etkiler). Hipokampusun hipotalamusa projeksiyonları olduğundan, adrenokortikotropik hormonların salınımını etkileyebilir. Bu nedenle körelmiş hipokampuslu hastalarda kortizol artışı olur (30).

2.10.3.3. Hipokampal Farmakoloji: Hipokampus serotonin, norepinefrin ve dopaminerjik nöronlar içeren projeksiyonlar alır. Kolinerjik ve GABAerjik olan önemli bir projeksiyon medial septal bölgeden gelir ve hipokampusun tüm kısımlarını innerve eder. Bu projeksiyon, fizyolojik durumun korunmasında özel bir rol oynayabilir ve bu projeksiyonun yok edilmesi, hipokampal teta ritmini bozarak hafızanın ciddi şekilde bozulmasına neden olabilir. Entorhinal alan, nesnelerin görsel olarak tanınmasında önemli bir rol oynar. Tam amnezi, hem hipokampus hem de entorhinal alan tahrip olduğunda ortaya çıkar. İki taraflı hipokampal yıkım ile tam amnezi meydana gelebilir. Ancak tek taraflı hasar (örn; inme) veya hipokampal

rezeksiyon (örneğin; epilepsi için temporal lobektomi) ile hafıza korunabilir. Dentat girusun granül hücreleri temel olarak uyarıcıdır ve glutaminerjik çıkıntılar içerir. Bazı hücreler aynı zamanda dinorfin ve endorfinler gibi afyonlara karşı immün tepki veren çıkıntılar da gösterir. Bunların nöronal uyarılabilirlik üzerinde karşıt etkileri vardır. Hipokampal n-metil d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin öğrenme, hafıza ve uzamsal navigasyonda önemli olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bunlar ayrıca hipokampustaki uzun süreli güçlendirmede hayati derecede önemlidir. Benzer şekilde, glukokortikoidler ve mineralokortikoid reseptörleri, son zamanlarda stresin tanımlanması ve hipokampal atrofidaki rolü nedeniyle önemli bir rol üstlenmiştir. Hipokampus, asetilkolinin muskarinik ve nikotinik reseptörleri ile zengin bir şekilde innerve edilir. Medial septal çekirdek, hipokampusa giden ana kolinerjik çıktı kaynağıdır. Hem ana nöronlara hem de ara nöronlara doğrudan bir girişi temsil eder. Bu projeksiyon dışında bazı seyrek kolinerjik projeksiyonlar da mevcuttur. Septo-hipokampal projeksiyonun aktivitesi, hipokampal kalp pili işlevinde ve ayrıca hipokampal teta ritmi oluşturmada önemli kabul edilmiştir. Muskarinik M1 ve M3 reseptörleri, ana hücrelerde ifade edilirken, M2 ve M4, inter nöronlarda bulunur. Nikotinik reseptörler ayrıca septo-hipokampal yollar tarafından da aktive edilir. Asetilkolin klasik olarak piramidal hücreleri tonik olarak aktive eder. Adenosin, inhibe edici A1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, nöromodülatör etkiye katkıda bulunur. Benzer şekilde, A_{2A} reseptörlerini aktive ederek, adenosin uyarıcı nörotransmitter sistemini kolaylaştırabilir. Hipokampusta iki farklı tipte GABAerjik mekanizma tanımlanmıştır: tonik ve fazik. Genel olarak GABA beyinde inhibitör bir nörotransmitter olmasına rağmen, hipokampusta GABA alt birimlerinin öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynadığına dair çalışmalar vardır. GABA reseptörleri, hipokampusun piramidal hücrelerinde bulunur ve nöronlar arası devreler arasındaki nöral bağlantılarda önemlidir (30).

2.10.3.4. Kronik Stres ve Hipokampal Nöroenez: Nöroenez, insan beyinde yeni nöronların oluşumunu ifade eder. Çoğu beyin bölgesinde, nöronlar yalnızca belirli bir gelişim döneminde üretilir. Ancak, dentat girusta granül nöronlar yetişkinlik boyunca üretilmeye devam eder. Embriyonik gelişime benzer şekilde, yetişkin hipokampusundaki nöroenez, progenitör hücrelerin proliferasyonu ile başlayan, ardından morfolojik ve fizyolojik olgunlaşma ve son olarak hipokampal

ağa fonksiyonel entegrasyon ile başlayan çok aşamalı bir süreci içerir. Nöral progenitör hücrelerden gelen yeni hücreler, dentat girustaki eski hücrelere yeni hücrelerin eklendiği hipokampustaki subgranüler bölge dahil olmak üzere beynin birkaç bölgesinde lokalizedir. Olgunlaşma sırasında, yeni hücreler granül hücre katmanına girer, fissüre doğru göç eder ve birkaç haftalık bir süre içinde piramidal nöronlarla sinaptik temaslar yoluyla devreye entegre olur. Hipokampal nöroenez, deneyimin işlenmesi, depolanması ve hatırlanmasını içeren bu beyin yapısının spesifik işlevleriyle ilgilidir. Yetişkinlerde nöroenez uzamsal öğrenmenin kazanılmasında, model ayırımında (hipokampusa gelen benzer bilgilerin farklı bir şekilde hafızaya alınması) ve kaygıda rol oynar. Ayrıca nöroenez seviyesinde meydana gelecek bir azalma beyni depresyona yatkın duruma getirebilir ve depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabilir (70, 39, 71).

Beynin hipokampal oluşumu epizodik, bildirimsel, uzamsal ve bağlamsal öğrenme ve hafıza ile ilgilidir, aynı zamanda, özellikle beynin adrenal steroid stres hormonları için yüksek düzeyde reseptör ifade eden hassas ve duyarlı bir bölgesidir. Stres, yetişkin nöroenezinin güçlü bir inhibitörüdür; psikososyal ve/veya fiziksel stres faktörlerinin tümü, nöroenetik sürecin bir veya daha fazla aşamasını engeller. Hem kısa süreli öngörülemeyen strese maruz kalma hem de kronik hafif öngörülemeyen stres, proliferasyonu güçlü bir şekilde baskılar. Uzun süreli hafif strese maruz kalma, yeni doğan hücrelerin hayatta kalmasını engeller. Proliferasyondaki bu stres kaynaklı azalmaların nedeni, örneğin progenitör hücrelerin apoptozundan hücre döngüsünün durmasına kadar çeşitli olabilir. Apoptoz stresten etkilenir. Adrenal glukokortikoid hormonları, glukokortikoid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla bu süreçte önemli bir rol oynar. Glukokortikoidler, özellikle yetişkin nöroenezinin yüksek seviyede olduğu hayatın ilk evrelerinde, hücre proliferasyonunun ilk baskılanmasında rol oynayabilir, ancak bu etkinin sürdürülmesi için her zaman gerekli değildir. Nöroenez seviyesinde azalmaya neden olan kortizolün etkisini önleyen NMDA reseptörlerinin bloke edilmesi de nöroenezin stres kaynaklı inhibisyonuna aracılık edebilir. Stresin ayrıca GABA, serotonin, norepinefrin, dopamin, kannabinoidler, opioidler, nitrik oksit ve yetişkin nöroenezini düzenlediği bildirilen birkaç nöropeptit gibi çeşitli nörotransmitterlerin seviyelerini etkilediği bilinmektedir. Ayrıca stres, nöroenezini etkileyebilen bir dizi büyüme ve nörotrofik faktörün

ifadesini azaltır. Gelişmekte olan nöronların hayatta kalmasını destekleyen astrositler, glukokortikoid reseptörlerine sahiptir ve uzun süreli psikososyal stresten önemli ölçüde etkilenir. Depresyonlu hastaların hipokampusunda ölüm sonrası yapılan araştırmalarda genellikle çoğalan hücrelerde azalmalar bulunmuştur (72, 70).

2.10.3.5. Kronik Stres, Nöronal Plastisite ve Hipokampal Atrofi: Nöral plastisite, sürekli değişen çevrede bireysel işlevin yeterli olması için kesinlikle gereklidir. Bununla birlikte, örneğin duygudurum bozukluğu olan hastaların beyinlerinde değişen yapı ve işlev, tüm nöral plastisitenin yararlı olmadığını göstermiştir. Stres, hipokampal CA3 piramidal nöronların dendritlerinde geri dönüşümlü bir atrofiye neden olur; bu, stresli durumlarda salgılanan yüksek dolaşımdaki adrenal steroidlerin morfolojik değişikliklerin tetiklenmesinde rol oynayabileceğini gösterir. Glukokortikoidlerin, uyarıcı amino asitlerle sinerjistik olarak hareket ettiği gösterilmiştir. Hipokampal CA3 bölgesine güçlü bir uyarıcı amino asit girişi, dentat girusun granüler nöronlarından köken alan yosunsu lifler sayesinde olur. Dendritik atrofi bilişsel bozukluklara katkıda bulunabilir. Glukokortikoid hormonlar ve uyarıcı amino asitlerin yanı sıra, serotonin ve nöronal plastisite arasında potansiyel olarak önemli bir bağlantı vardır. Serotonin, nörit büyümesini ve sinaptogenezi inhibe eder ve uyarıcı amino asitlere nöronal tepkileri kolaylaştırır. Noradrenerjik sistem içinde de kronik psikososyal stres sırasında dinamik değişiklikler gözlemlenebilir. $\alpha 2$ adrenoseptörleri, otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde yer alan hipotalamus ve amigdala gibi beyin bölgelerinde ve lokus seruleus (mavi nokta) ve traktus solitarius çekirdeğinin noradrenerjik merkezlerinde stres süresine bağlı bir şekilde aşağı regüle edilir. Altta yatan mekanizmalar, bireyin tekrarlayan stresli deneyimlere uyum sağlamasını sağlayan nöronal düzenleyici sistemin önemli bileşenleri olabilir (73, 39).

Hipokampal formasyonda adrenal steroidlerin rol oynadığı üç tip plastisite vardır. İlk olarak, adrenal steroidler, hipokampal nöronların uyarılabilirliğini geri dönüşümlü ve iki fazlı olarak modüle eder ve uzun süreli depresyon üretmenin yanı sıra uzun süreli güçlenmenin büyüklüğünü etkiler. Nöronal tepkiler üzerindeki bu etkiler, adrenal sekresyonun günlük ritim sırasında ve stres sonrasında uyarılabilirlik, bilişsel işlev ve hafıza üzerindeki bifazik etkilerinde yer alabilir. İkincisi, adrenal steroidler, akut stresli deneyimlerin devam eden nörojenezi baskılayabildiği dentat girus granül

nöronunun nörogenezinin düzenlenmesinde uyarıcı amino asitlerle birlikte yer alır. Devam eden nörogenez yetişkin insanlarda dentat girusun bir özelliğidir. Dentat girus ile amigdala arasındaki anatomik ve fonksiyonel bağlantılar nedeniyle bu etkiler korku nedenli öğrenme ve hafızayla ilgili olabilir. Nörogenez, çeşitli akut ve kronik stres türleri tarafından inhibe edilir. Ayrıca, hipokampal aktivasyonu içeren tepkisel koşullanma ve uzamsal öğrenme sırasında, yeni oluşan nöronlar korunur ve deneyimin bir sonucu olarak farklılaşır ve daha uzun süre hayatta kalır, bu da bu sürecin olayların hafızaya alınmasında rol oynadığını düşündürür. Üçüncüsü, adrenal steroidler uyarıcı amino asitlerle birlikte, hipokampusun CA3 bölgesindeki dendritlerin geri dönüşümlü stres kaynaklı yeniden şekillenmesinde yer alır, bu, sadece apikal dendritleri etkileyen, uzamsal ve kısa süreli bellek görevlerinin öğrenilmesinde bilişsel bozulma ile sonuçlanan bir süreçtir (72).

Hipokampus özellikle strese karşı hassastır ve glukokortikoid, östrojen ve progesteron reseptörleri bakımından zengindir. Bir dizi mekanizma hipokampal atrofi ile ilişkilendirilmiştir. Hipokampal atrofiye katkıda bulunan bir dizi nörokimyasal ve vasküler değişim tanımlanmıştır. Bunlar arasında glukokortikoidler, serotonin, uyarıcı amino asit (glutamat ve taşıyıcıları vb.) bulunur. Hipokampal atrofi için açıklanan açık mekanizmalardan biri, stres kaynaklı hipokampal atrofidir. Dolaşımdaki glukokortikoidler, uyarıcı amino asitler ve serotonin ile birlikte atrofi üreten mekanizmada yer alır. Nöritik plakların ve nörofibriler yumakların birikmesi bariz bir mekanizma gibi görünmektedir. Hipokampusun bazı bölgeleri (örn; CA1) fokal (veya global) iskemiye karşı özellikle savunmasızdır. Kılcal anormalliklere, nöronal nekroz, mikrogliya ve makrofaj oluşumuna yol açan vasküler hasar da potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Kronik stresin etkisiyle dentat girusta sinaptik yoğunluk azalır. Hipokampal atrofünün boyutu, bir hastanın maruz kaldığı depresif epizodların (atakların) süresi ve sayısı ile doğrudan ilişkilidir ve bir epizod düzeldikten sonra bile hipokampal atrofi nöronlarda geri dönüşü olmayan bir değişikliğe neden olur. Tedavi edilmeyen depresyon, stres duyarlılığının artmasına ve sonuç olarak depresif atakların tekrarlama riskinin artmasına neden olabilecek hipokampal hacim kaybına yol açar. Hipokampal hacim azalması ile depresif dönemlerin tedavi süreçlerinin uzaması arasında bir ilişki vardır. Depresif atakların sayısı ile hipokampal hacim arasındaki korelasyon, hipokampal hacimde azalmanın

hastalık süresi boyunca artan morfolojik bir reaksiyon olduğunu düşündürür. Hem kronik ağrı hem de depresyon sırasında, uzun süreli nörokimyasal, otonomik ve HPA eksen disfonksiyonu, hipokampal atrofi gibi nöronal değişikliklerin ilerlemesine sebep olur. Hipokampus atrofisinin potansiyel mekanizmalarından bazıları (30, 15):

2.10.3.5.1. Beta Amiloid (A_{β}) Birikimi: Beta amiloid dendritlere spesifik olarak bağlanır. Hipokampusun A_{β} 'ya maruz kalması sonucunda dendritik atrofi gelişir. Azalan dendritik sinaps yoğunluğu, uyarıcı sinapsların kaybına yol açabilir (30).

2.10.3.5.2. Hipokampal Nörogenezin Bastırılması: Glukokortikoid uygulaması ve/veya kronik stres ile indüklenebilir. Hipokampustaki nörogenez, belki de dış çevreye tepkiler sergileme mekanizmasıdır. Hafızada hipokampal nörogenezin oynadığı kesin rol bilinmemektedir. Bununla birlikte, nörogenez baskılanırsa, uzamsal ve bağlamsal hafıza bozulur. Bu nedenle hipokampal atrofi, hücre kaybı ve nörogenezin baskılanmasının bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (30).

2.10.3.5.3. Uzun Süreli Güçlenmenin Bozulması: Presinaptik stimülasyonun ardından postsinaptik potansiyellerin artmasının, öğrenme ve hafızanın nöral substratı olduğuna inanılmaktadır. Kronik stres ve glukortikoid uygulamasının uzun süreli güçlenmeyi bozduğu ve uzun süreli depresyona neden olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli güçlenmenin bozulması, erken dönemde, hipokampusta önemli ölçüde amiloid birikimi meydana gelmeden çok önce oluşur. A_{β} 'ya maruz kalmak, uzun süreli güçlenmenin bozulmasına neden olabilir (30).

2.10.3.5.4. Oksidatif stres: A_{β} ve stres, beyinde serbest radikal üretimini artırabilir (30).

2.10.3.5.5. Metabolik Stres: Stres nöronlarda glikoz taşınmasını bozar. Enerji metabolizmasının bozulması hafif bilişsel bozukluğa yol açabilir (30).

2.10.3.5.6. Kronik Stres ve Nörodejenerasyon: Stresli koşullar ve yüksek kortikosteroid düzeyleri, hızlanmış hasar ve nihayetinde hipokampal piramidal nöronların kaybı ile ilişkilidir. Hipokampal nöronların dejenerasyonu stresin neden olduğu bilişsel işlevlerdeki bozulmalara neden olur. Hipokampustaki piramidal nöronlarda, iki tip kortikosteroid reseptörü; mineralokortikoid reseptörü ve

glukokortikoid reseptörü yüksek miktarda bulunduğundan, glukokortikoid etkisi için piramidal nöronlar önemli bölgelerdir. Bu nöronlar, uzun süreli limbik HPA sistem aktivasyonuna ve bunun sonucunda dolaşımdaki yüksek glukokortikoidin hipokampusta nöron kaybına neden olmasında rol oynar. Depresyonda görülen bilişsel anormallikler, hipokampusun nöroenezindeki azalmayla ilişkilidir. Depresyondaki nöronal kaybın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak genel olarak çalışmalar glukokortikoidler ve/veya glutamata bağlı artan nörotoksitenin ya da beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi azalan nörotrofik faktörlerin hipokampus düzeyinde nöroenezini azalttığını göstermektedir. Aslında, hipokampal nöroenezin azalması, depresyonun etiyolojisinde yer alır. Bu nedenle, depresyonda hipokampusta gözlenen hacim kaybı, nöronların küçülen boyutuna ve/veya hücre sayısının azalmasına (hipoplazi) bağlıdır (39, 15).

2.10.3.5.7. Kronik Stres, Dendritik Farklılaşma ve Sinaptik Fonksiyon:

Nöroenez üzerindeki güçlü etkilere ek olarak, uzun süreli strese maruz kalma da dendritik farklılaşmayı dinamik olarak düzenler. Dendritik yapıdaki bu stres kaynaklı değişiklikler sadece hipokampusla sınırlı değildir, aynı zamanda amigdala ve prefrontal kortekste de gözlemlenebilir. Ayrıca stres, beyin bölgesine bağlı olarak dendritik farklılaşmayı hem artırabilir hem de azaltabilir. Stres kaynaklı hipokampal yapısal plastisite, özellikle hipokampal CA3 alanında görülür. Glukokortikoidlere uzun süre maruz kalma ve uzun süreli psikososyal stres hücre sayısını azaltmaz, ancak toplam hipokampal CA3 hacminde küçük bir azalmaya neden olur. Ayrıca, uzun süreli psikososyal strese ve glukokortikoid maruziyetine maruz kaldıktan sonra glial süreçler dokunun daha büyük bir bölümünü oluşturur. Yapısal düzeyde, glukokortikoidlere ve strese uzun süre maruz kalma, CA3 piramidal nöronlarının apikal (ancak bazal değil) dendritik farklılaşmasını ve uzunluğunu azaltır. Hipokampal dendritik morfolojideki bu değişikliklerin gelişmesi için birkaç hafta gerekir. Dendritik yapının stres ve glukokortikoid kaynaklı farklılaşmasında eksitator amino asitler kritik bir rol oynar. Serotonin, GABA, doku plazminojen aktivatörü ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör de stresin neden olduğu dendritik farklılaşmada rol oynar. Apikal dendritik uzantılardaki değişikliklere ek olarak, uzun süreli stres veya glukokortikoid maruziyeti yosunsu lif sinapslarının kaybına yol açar. Sinaptik düzeydeki bu değişikliklere dikenli çıkıntıların geri çekilmesi eşlik eder. Presinaptik

olarak, uzun süreli stres/glukokortikoid maruziyeti, sinaptik mitokondri ve veziküllerin aktif bölgelere yakın lokalize, daha yoğun paketlenmiş vezikül kümeleri ile yeniden düzenlenmesine neden olur. Birlikte ele alındığında bu, kronik strese ve glukokortikoidlere uzun süre maruz kalmanın hem presinaptik hem de postsinaptik yapısal yapıyı belirgin şekilde değiştirdiğini gösterir. Kronik stres sadece hipokampal morfolojiyi etkilemez. Prefrontal korteks ve amigdala da strese karşı oldukça hassastır. Kronik stres ve glukokortikoid maruziyeti, medial prefrontal kortekste katman II/III piramidal nöronlarda dendritik retraksiyona yol açar. İlginç bir şekilde, stresin prefrontal kortekste yapısal plastisite üzerindeki etkilerinde bir ikilik vardır, çünkü tersine öğrenmede rol oynayan orbital frontal kortekste piramidal hücrelerde dendritik farklılaşma uzun süreli stresten sonra artar (70).

Hipokampusun CA1, CA3 ve dentat girus bölgelerinde, kronik stres veya kronik kortikosteroid maruziyetinden sonra uzun süreli güçlendirme indüksiyonu büyük ölçüde bozulur. Bu durum, öğrenme ve hafıza oluşumu ile bağlantılı olduğu düşünülen sinapsların aktiviteye bağlı güçlenmesinin, her koşulda kronik stres sonrası büyük ölçüde bozulduğunu göstermektedir. Sinaptik güçlendirmedeki değişiklikler kronik stres sonrası glutamaterjik iletim, GABAerjik ağ veya kalsiyum akışındaki değişikliklerden kaynaklanabilir. Kronik stres aynı zamanda CA1 piramidal nöronlarının serotonine tepkisini de etkiler. Yüksek seviyelerde kortizol veya kronik stres, 5-HT1A reseptörü aracılı tepkileri zayıflatır (70).

2.10.3.5.8. Klinik Anlamı; Kronik Stresin Davranışsal Sonuçları: Kronik stres sonrası CA1 hipokampal nöronlarının serotonin (5-HT) yanıtındaki kademeli azalma, duygudurum bozukluklarının gelişmesine katkıda bulunabilir. Çeşitli hipokampal bölgelerdeki morfolojik değişiklikler, kronik stres ve glukokortikoid maruziyetinden sonra ortaya çıkan hipokampal fonksiyondaki değişikliklerle ilişkilidir. Azalmış dendritik uzunluk, hipokampus yoluyla sinyallerin transferini ve dolayısıyla bilgiyi öğrenme ve ezberleme kapasitesini sınırlandırır. Azalan nörogenez de büyük bir etkiye sahip olabilir, çünkü genç (olgunlaşmamış) ve olgun granül hücreler bağlamsal korku hafızası, uzamsal model ayrımı ve uzamsal öğrenme gibi davranışsal işlevlere önemli ölçüde katkıda bulunur. Uzun süreli güçlendirme, kronik stresin ardından üç hipokampal alt bölgenin hepsinde büyük ölçüde

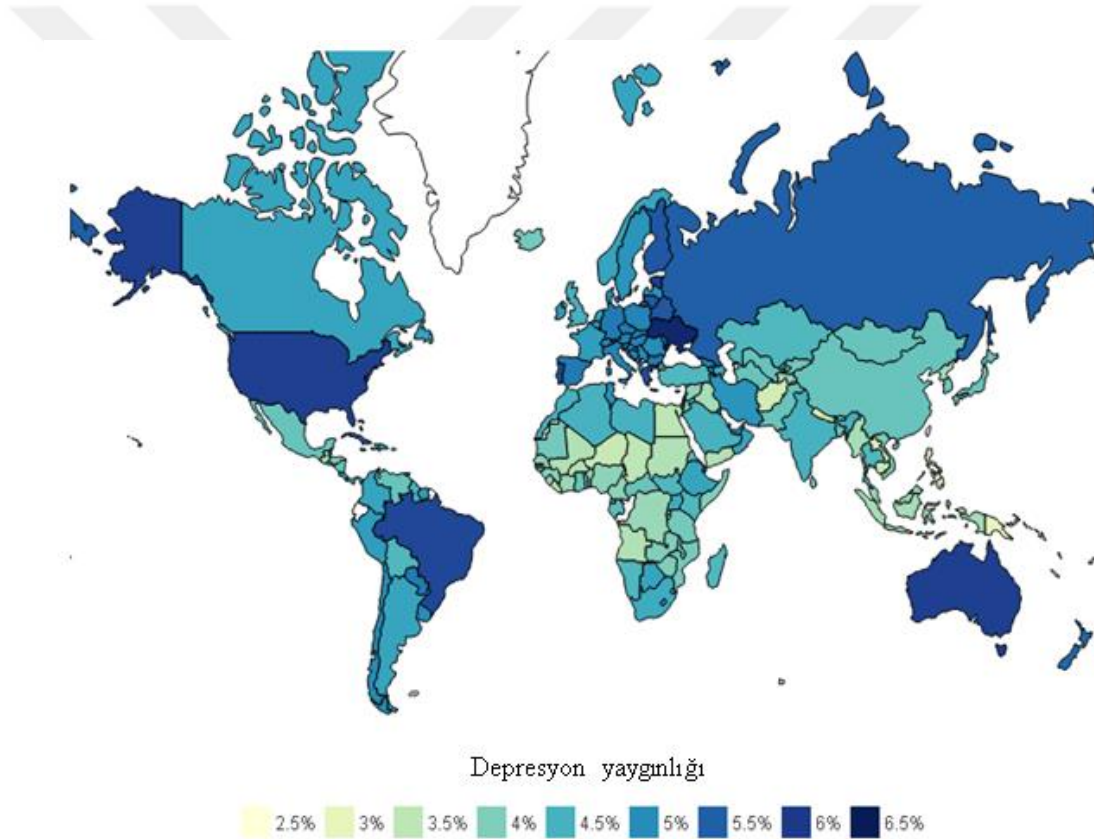
engellendiğinden, uzun süreli strese maruz kalmayla birlikte bildirimsel bellekteki bozuklukların gelişmesi beklenir. Depresif hastalarda bildirimsel bellek işlevinde genel bir düşüş görülür. Kronik stres sonrası hücresel değişiklikler ve dolayısıyla bunların davranışsal sonuçları hipokampusla sınırlı değildir. Örneğin, bazolateral amigdaladaki ana hücrelerin yayılan dendritik uzantıları kaygıyı büyük ölçüde artırabilir. Dendritik değişikliklere neden olan kronik stres koşullarında artan kaygı görülürken, dendritik yapıyı etkilemeyen koşullar kaygıyı artırmaz. Medial prefrontal kortekste (orbital frontal korteks değil) dendritik farklılaşma, medial prefrontal korteks işlevine bağlı davranışsal özellikler olan dikkat ve bilişsel (davranışsal) esneklikle ilişkilidir. Tersine, kronik stres orbital frontal korteksin işlevine bağlı olan tersine öğrenmeyi etkilemez, bu durum kronik stresten sonra orbitofrontal korteksteki piramidal nöronlarda artan dendritik farklılaşmayla ilgilidir (70).

2.11. DEPRESYON ve SEMPTOMLARI

Depresyon (majör depresif bozukluk) zihinsel ve fiziksel sağlığa zarar verebilen, uzun süreli düşük ruh hali dönemleri, konsantrasyon ve hafıza bozukluğu, belirgin kararsızlık, kendini değersizleştirme ve aşırı suçluluk, ölüm veya intihar düşünceleri (bilişsel); izolasyon, yavaşlık (psikomotor retardasyon) veya ajitasyon, intihara teşebbüs (davranışsal); iştahsızlık ve kiloda azalma veya artış, uyku bozuklukları, üzüntü, cinsel istek kaybı, ilgi ya da zevk kaybı (anhedoni), yorgunluk veya enerji kaybı (somatik); metabolik, endokrin ve inflamatuvar değişiklik gibi semptomlarla karakterize edilen ciddi ve kronik bir beyin hastalığıdır. Bu semptomların en az beşi ile birlikte en az iki haftalık bir süre boyunca ortaya çıkması ve kişinin yaşamını önemli ölçüde etkilemesi gerekir. Psikiyatrinin soğuk algınlığı olarak tanımlanan depresyon uzun süreli veya tekrarlayıcı olabilir. Dünya çapında yaklaşık 350 milyon insan depresyondan muzdariptir. DSÖ, 2030'dan itibaren, sağlık alanında ciddi ekonomik yükün başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilen depresyonun en büyük hastalık yüküne sahip hastalık olacağını öngörmektedir (12-20).

Psikiyatride depresyon için üç farklı tanımlama vardır. İlk tanımlamada depresyon; sağlıklı bireylerde bir kayıp sonrası ortaya çıkabilen, duygusal, üzüntülü ve kederli

ruh halidir. İkinci tanımlamada depresyon; bireyin günlük yaşamda üzgün, hüzünlü ve mutsuz olduğu ruhsal belirtileri ifade etmek için kullanılan bir duygudurumdur (mod). Üçüncü tanımlamada ise depresyon; bireye özgü ve belli semptomları olan ruhsal bir rahatsızlıktır (74). Depresyon kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülmektedir. Ülkemizde depresyon görülme oranı kadınlarda % 10,7 ve erkeklerde % 6,4 oranında iken, dünya genelinde kadınlarda % 10-25, erkeklerde % 5-12'dir, 25-44 yaşları arasında depresyon görülme sıklığı en yüksek orandadır. 15 ila 44 yaş arasındaki bireylerde tüm tıbbi durumlar arasında ikinci büyük iş göremezlik nedeni olarak kabul edilir, depresyon teşhisi konulan kişilerin yaklaşık % 25'i 19 yaşın altındadır (75, 76, 14, 26).



Resim 1. Ülkelere göre depresyon oranları (77).

Dünya çapında sağlığın bozulmasının başlıca nedeni olan, bilişsel ve duygusal alanlarla ilgili hafif düzeyden başlayıp şiddetli düzeye kadar ilerleyebilen çok sayıda belirtiyi kapsayan depresyon (21, 22), bir kişinin hayattan zevk alma yeteneğini ortadan kaldırabilen ve en basit günlük işleri bile üstlenme kapasitesinde düşüşe

neden olabilen en yaygın duygudurum bozukluğudur ve ayrıca hastaların duygusal, bilişsel, psikomotor, otonomik, nöroendokrin ve nörokimyasal sistemlerindeki değişiklikler gibi birçok biyolojik sistem ve yolaktaki geniş bir değişiklik yelpazesi ile ilişkilidir. Kronik doğası dışında, semptomlar sıklıkla tekrar eder ve yaşamı tehdit eder. En şiddetli durumda, depresyon intihara yol açabilir, yılda 800.000'e yakın intihar ölümlerine de en büyük katkıyı yapmaktadır. DSÖ, intihar girişimlerinin tamamlanmış intiharlardan 20 kat daha sık olduğunu ve depresyonun tüm intihar vakalarının % 90'ından fazlası ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (23, 19, 24, 14, 25). Depresyonu olan kişilerin % 10-40'u tedaviye dirençlidir, şu anda mevcut olan ilaçlara yanıt vermemektedirler ve bu kişiler düşük yaşam kalitesine ve işlevsel bozulmalara sahiptir (20, 26).

Depresyon genetik, epigenetik ve çevresel katkıları olan zayıflatıcı, heterojen bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Depresyon, iştah ve uyku gibi homeostatik işlevleri modüle ederek çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir ve bu da ruh halini daha da değiştirebilir. Anksiyete çoğu durumda depresyona eşlik eder ve daha kötü bir ruh sağlığı prognozunun göstergesidir. En yaygın şekli olan melankolik depresyon; hipofaji, hiposomnia ve anhedoni ile ayırt edilir. Anhedoniye ek olarak, depresyonun atipik alt tipinin özellikleri arasında hiperfaji, uyuşukluk ve hipersomnia bulunur (78, 79). Diyabet, kalp hastalığı, otoimmün bozukluklar ve ağrı gibi çeşitli tıbbi hastalıklar yaygın eşlik eden tanılardır (80).

Toplum sağlığını en çok tehdit eden psikiyatrik hastalık olan depresyonun semptomları hafif düzeylerde olsa bile, bireyi hareketsizliğe, verimsizliğe, mutsuzluğa itebilir ve dolayısıyla hayatı fazlasıyla etkileyebilmektedir (81). Depresyon hastalığının temelinde bireyde daha önceden isteyerek ve severek yaptığı günlük aktivitelere karşı isteksizlik ve yaşamdan zevk alamama durumu hakimdir. Birey her şeyi olumsuz olarak değerlendirir, geçmişi ve geleceği düşünmeye başlar, umutsuzluğa ve karamsarlığa kapılır (82), bu durumlara sıklıkla kendini suçlama ve değersizlik düşünceleri eşlik eder (83). Çok sayıda depresif hasta mutsuzluk ve umutsuzluk şikayetiyle psikiyatriste başvurur, bu hastaların % 78'den fazlası geleceğe olumsuz baktığını belirtmiştir (84). Umutsuzluk duygusu, depresyonun

şiddetinin ve intihar riskinin belirlenmesinde etkilidir, çünkü depresyon ve intihar arasında korelasyon vardır (75).

Stresörlere tekrar tekrar maruz kalan kişilerde depresif bozukluk riski yüksektir (85). Yaygın olarak bilinen stresli yaşam olayları ve kronik olumsuz koşullar, depresif dönemlerin en güçlü katalizörleri arasındadır (86). Depresyon, görülme şekli olarak kişiden kişiye göre değişmektedir ve çoğu hastada depresyon tekrarlayan ataklarla seyreder (87, 88). Depresyon kronik bir hastalığın gidişatını kötüleştirebilir veya kronik bir hastalık depresyona neden olabilir (89). Yoğun süreli (ağır ameliyatlar) koşullarla ilişkili kronik stres faktörleri depresyona yatkınlığı artırır (90). Aynı zamanda en yaygın geriatrik psikiyatrik bozukluklardan biri olarak yaşlı hastalarda sakatlık ve ölüm için önemli bir risk faktörüdür (91). Sağlıklı bireylerde de subklinik depresif belirtilerle ortaya çıkan depresyon için dünya genelinde ülkeler, sağlık için bir öncelik olarak belirlenen depresyon program hedeflerine sahiptir (92, 93).

2.11.1. Depresyonun Tarihçesi

Depresyonun tanımı milattan öncesine kadar uzanmaktadır ve Hipokrat (M.Ö. 460-357) uyku bozukluğu, çabuk sinirlenme, kederli olmak, iştahsızlık, ümitsizlik, umutsuzluk ve huzursuzluk gibi semptomlar için melankoli (siyah safra) terimi ile depresyonu tanımlayan ilk kişidir. Hipokrat, vücuttaki sıvılardan (kan, sarı safra, kara safra, lenf) kara safra fazlalığının melankoli gelişimine sebep olduğunu ileri sürmüştür. Depresyon gibi ruhsal bozuklukların vücut sıvılarıyla beynin etkileşimi nedeniyle ortaya çıktığını belirtmiştir. İbni Sina (M.S. 980-1037) duygudurum bozuklukları üzerine biyolojik nedenleri ilk kez tanımlayarak kitaplarında çok sayıda olgu örneği vermiştir, depresif semptomların vücut sıvılarının farklı oranlarda karışımından kaynaklandığını söylemiştir. Psikiyatrik terimlerin çoğu tarih boyunca anlam değiştirmiştir. Melankoli, İngiliz Rönesans yazarı Richard Burton'ın ilk kez 1621'de yayınlanan *The Anatomy of Melancholy* adlı eserinde, daha modern melankoli veya umutsuzluk fikriyle ilişkilendirilmiştir. 1854 yılında Fransız psikiyatristler ruhsal hastalığın döngülü olabileceğini öne sürerek bu durumu “folie circulaire” (döngüsel delilik) terimi ile tanımlamıştır. Alman psikiyatrist Emil Kraepelin 1899 yılında, seleflerinin ruhsal hastalıklarla ilgili çalışmalarını temel alıp

psikiyatrik bozuklukların modern sınıflandırmasının temellerini çizecek şekilde basitleştirmiştir ve başlıca kategorilerden biri olarak manik-depresif delilik tanımını yapmıştır. Kraepelin klinik depresyonu, düşük bir ruh hâli (düşük duygudurum), fiziksel ve zihinsel süreçlerde yavaşlama gibi semptomlarla tanımlamıştır. Ayrıca kadınlarda menapoz sonrası, erkeklerde ergenlik döneminde başlayan sinirlilik ve ajitasyon semptomlarının olduğu bir depresyon türünü tanımlamıştır. Psikolojik ve biyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan depresyon türlerini sınıflandırmış ve yaptığı tüm sınıflandırmalar ile psikiyatride birleştirici bir rol oynamıştır. Kraepelin ve diğerleri, tıbbi bir modele ve organik etiyoolojiye dayalı olarak hastalıklar açısından majör psikiyatrik bozuklukların genel kabul görmüş bir sınıflandırmasını oluştururken, aynı zamanda, başka Avrupalı psikiyatristler çok farklı bir yaklaşım geliştiriyordu. Bunlar psikanalistlerdi. Algısal bir çalışma grubunda Freud ve Abraham, bir sevgi nesnesinin gerçek veya sembolik kayıplarıyla ilgili olarak depresyonun kökenine dair bir teori geliştirdi. Depresyon semptomlarının birçok kaynağının psikojenik olduğuna dair bir teori vardı. Psikolojik nedensellik teorileri bu bozukluklar için daha yaygın olarak kabul edildi. Bleuler 1930’larda ruhsal hastalıklarla ilgili çeşitli sınıflamalar yapmıştır. Psikiyatrist Adolf Meyer, kesin hastalık varlıkları fikrinden uzaklaşarak tüm psikiyatrik bozuklukları organizmanın strese tepki türleri veya psikobiyolojik tepkileri olarak gördü. Hem psikolojik hem de organik faktörlerin dikkate alınması gerekiyordu. Diğer psikiyatristler, iki tür psikiyatrik bozukluğu ayrı tutan bir görüşü korumayı tercih etti. Bir tarafta psikozlar; akıl hastanesine kabul edilmeyi gerektiren ve organik nedenleri olduğu varsayılan ağır hastalıklar vardı. Diğer tarafta nevrozlar; daha hafif, bir kuruma kabul gerektirmeyen, psikolojik stresle daha fazla ilişkili görülen ve psikolojik tedaviye uygun görülenlerdi. Psikiyatrist Louis Delasiauve düşük ruh hali, yaşamdan zevk alamama, karamsar düşüncelere sahip olma, genel hareketlerde azalma gibi anlamlara gelen depresyon terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir. 19. yüzyılda ruhsal bozukluklar, klinik ve anatomik yaklaşımla açıklanmaya çalışılmış, depresif semptomların nedenlerinin varlığı ya da yokluğuna göre oluşturulan sınıflandırma, 1980 yılında Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-3 (DSM-III) ile birlikte semptom kümelerinin varlığına dayanarak tanı koyma noktasına gelmiştir. 1994 yılında yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve

Sayımsal Elkitabı-4 (DSM-IV) depresyonun şiddetini hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayırmıştır. Günümüzde psikiyatrik hastalıklara tanı koymada 2013 yılında kullanıma giren Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-5 (DSM-V) ve Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD) sistemleri duygulanım bozukluklarını unipolar bozukluk (tek uçlu depresyon) ve bipolar bozukluk (iki uçlu depresyon) olarak ayırmışlardır (87, 94, 95, 96).

2.11.2. Depresyonun Etiyolojisi

Depresyonun etiyolojisi karmaşıktır ve kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, biyokimyasal, biyolojik, büyüme hormonu, çocukluktaki nöroendokrin değişiklikler, psikolojik, çevresel ve sosyokültürel faktörler gibi çok sayıda etken depresyon etiyolojisinde olası etkenlerdir ve bu etkenlerin etkileşimi depresyona yol açabilir. Genetik faktörler, bir takım nörokimyasal ve nörofizyolojik etkenler biyolojik yatkınlığı olan kişilerde depresyon gelişimine sebep olabilir. Depresyon spontan gelişebilir, ancak sıklıkla travmatik bir duygusal deneyimi takip eder veya çoğunlukla nörolojik (felç, multipl skleroz veya Parkinson hastalığı) veya endokrin (Cushing hastalığı, hipotiroidizm) sistem kaynaklı hastalıkların bir belirtisi olabilir (97, 96, 98, 99, 17). Depresyonun etiyolojisinde bulunan diğer etkenler şu şekilde sıralanabilir;

2.11.2.1. Akut Stres: Depresyona neden olan faktörlerden biri akut strestir. İlk depresyon epizodlarının çoğundan önce bir akut stres deneyimi veya olumsuz bir yaşam olayı gelir (97).

2.11.2.2. Kronik Stres: Kronik stres veya sorunlu yaşam koşulları, depresyonun bilinen ikinci nedenidir. Psikolojik bir tuzağa düşme boyutuyla (görünüşe göre çözülemez psikososyal zorluklar veya talepler arasında sıkışıp kalmak) veya bir aşağılanma boyutuyla ilişkili kronik stresin özellikle depressojenik olduğu bilinmektedir. Hastalık, sosyal destek eksikliği, boşanma, sevilen birinin kaybı ve iş kaybı gibi kronik stresler, artan depresyon riski ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Akut veya kronik stresin depresyona yol açıp açmayacağı bireyin strese tepki olarak depresyon geliştirme eğilimine bağlıdır. Bu değişkenlikte iki etiyolojik faktör çok önemlidir: genetik faktörler ve erken travmatik yaşantılar (97, 25).

2.11.2.3. Genetik Faktörler: Aile çalışmaları, depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon riskinin arttığını bildirmektedir. Çoğu çalışma göreceli riski 1,5-3 kat olarak tahmin etmektedir. Daha erken başlangıç, artan akrabalık bağı ile ilişkili görünmektedir. İkizlerde yapılan çalışmalar, sürekli olarak hastalığa karşı yatkınlıkta genetik bir bileşen olduğunu göstermektedir. Genetik olarak yatkın bireylere yönelik sürekli stres, monoamin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin işlev bozukluklarına yol açar ve bu da depresif hastalarda ventral tegmental alan, akumbens çekirdeği, prefrontal korteks ve amigdala gibi beyin ödül devrelerinde nöron atrofisine neden olur. Monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki majör depresyon uyum oranlarını karşılaştıran araştırmalar, yaklaşık % 37'lik bir kalıtım derecesini ortaya koymaktadır, bu, bipolar bozukluk veya şizofreninin kalıtım derecesinden çok daha düşüktür. Depresyon üzerindeki genetik etkilerin araştırıldığı ikiz çalışmaları, monozigotik ikizlerin (tek yumurta ikizleri), dizigotik ikizlere (çift yumurta ikizleri) göre daha yüksek depresyon prevalansı gösterdiğini ortaya koymuştur. Tek yumurta ikizlerinden birinde depresyon görüldüğünde, diğer ikizin de aynı hastalığa yakalanma olasılığı % 50 ile 100 arasında değişir. Depresyon tanısı alan hastaların birinci derece akrabalarının hastalanma riski genel nüfusa göre iki üç kat fazladır. Zarardan kaçınma, kaygı ve karamsarlık gibi normal kişiliğin bazı yönleri de kısmen kalıtsaldır. Kısmen kalıtsal depresyon eğilimli kişilik özelliklerinden kaynaklansa da depresyonun aynı zamanda kişilikten bağımsız kalıtsal faktörlerin de sonucu olduğu gösterilmiştir. Erken başlangıçlı, şiddetli ve tekrarlayan depresyon, diğer depresyon türlerinden daha yüksek bir kalıtsallığa sahip olabilir. Epidemiyolojik araştırmalar, majör depresif bozukluğun orta derecede kalıtsal olduğunu, kadınlarda yaklaşık % 40 ve erkeklerde % 30 olduğunu göstermektedir. Yine de, bugüne kadar depresyona neden olan hiçbir spesifik gen veya bir dizi gen güvenilir bir şekilde tanımlanmamıştır. Bunun yerine, polimorfizm adı verilen belirli gen varyasyonları, depresyon riskini artırabilir. Bununla birlikte, araştırılan genlerin çoğu, depresif bozukluğa özgü değildir, ancak diğer psikiyatrik durumlar ve uyuşturucu kullanımı ile örtüşür. Aileler üzerinde yapılan araştırmalardan, majör depresyonun tek bir genden kaynaklanmadığı, karmaşık genetik özelliklere sahip bir hastalık olduğu açıkça görülmektedir. Birden fazla majör depresyon vakası olan soyağacı çalışmaları,

bozuklukla bağlantılı kromozomal bölgeleri tanımlamıştır ve bu lokuslardan bazıları birden fazla çalışmada çoğaltılmıştır, ancak depresyondaki genetik bağlantının her aile çalışmasında tek bir kromozomal bölge kopyalanmamıştır. Tekrarlayan, erken başlangıçlı depresyonun 15q25-q26 kromozomu ile bağlantılı olduğuna dair kanıt bulunmuştur, ancak popülasyona atfedilen risk küçüktür (16, 97, 29, 87).

2.11.2.4. Erken Travma: Çocuk istismarı gibi yaşamın erken dönemindeki ciddi olumsuz deneyimler, depresyona ve daha sonraki yaşamlarında bir dizi anksiyete bozukluğuna karşı savunmasızlığı artırır. İstismara uğramamış popülasyonun % 6,3'ü ile karşılaştırıldığında, çocukken cinsel istismara maruz kalan kadınların % 20'sinin psikiyatrik bozukluklara sahip olduğu, ağırlıklı olarak depresif oldukları ortaya konmuştur (97).

2.11.2.5. Somatik Hastalıklar: Somatik hastalıklar, depresyon prevalansının güçlü bir şekilde artmasıyla ilişkilendirilebilir. Hastalık spesifik olmayan bir stres etkeni olarak davranabilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda depresyon genellikle somatik hastalığın başlangıcından önce ortaya çıkar ve bu, her ikisi arasında doğrudan bir biyolojik bağlantı olduğunu gösterir. İskemik kalp hastalığı, ağrı, kronik hastalık ve sakatlık, böbrek yetmezliği ve bulaşıcı hastalıklar ve beyin hastalıkları depresyon ile yüksek bir komorbidite göstermektedir. Çoğu durumda, depresyon tedavi edilmezse somatik bozukluğun prognozunu kötüleştirir (100, 16, 101, 97).

2.11.2.6. Diğer Faktörler: Kişilik özelliği (mükemmeliyetçi, bağımlı, endişeli veya kaçınan, düşük benlik saygısı, aşırı bağımlılık ve karamsarlık) depresyon gelişiminde önemli bir faktördür. Mükemmeliyetçilik, depresyonun etiyolojisinde, sürdürülmesinde ve seyrinde önemli bir rol oynayan bilişsel-kişilik faktörüdür. Kronik stres, mükemmeliyetçileri diğerlerinden daha olumsuz etkiler ve özellikle devam eden kronik stresörlerle karşılaştıklarında depresyona karşı savunmasızdırlar. Mükemmeliyetçiler, küçük eksiklikleri büyük kişisel başarısızlıklar olarak görür ve olumsuz sonuçlarını benliğe aşırı genelleştirir. Sorunlarla karşılaştıklarında, kaçınma ve ruminasyon gibi uyumsuz tepkiler kullanırlar. Ayrıca, amaç ve beklentilerini esnek bir şekilde ayarlamak yerine, kararlılıkla hedeflerine ulaşmaya çalışırlar.

Sonuç olarak, devam eden stres, kalıcı bir başarısızlık duygusuna, olumsuz öz değerlendirmelere ve depresyona yol açar (100, 102, 103).

Stres yaşayan herkes duygudurum bozukluğu geliştirmmez. Strese duyarlılık, pasif başa çıkma becerileri ve yüksek duygusal tepkisellik gibi psikolojik faktörlerle ilişkilidir, ancak aynı zamanda stres tepki sisteminin düşük duyarlılığı veya aşırı duyarlılığı, gonadal seks hormonları, merkezi ve periferik bağışıklık aktivasyonu ve glukokortikoid direnci gibi biyolojik faktörlerle de ilişkilidir (104). Yaşlılarda depresif hastalık için risk faktörleri psikososyal (yas, finansal başarısızlıklar, yalnızlık vb.), biyolojik, kişilik özellikleri, ilaçlar ve sosyodemografik faktörler olarak gruplandırılabilir (102). Yaşlılık döneminde fiziksel hastalıkların ortaya çıkması, sevilen kişilerin kaybı, hasta eş veya akrabaların bakımı gibi stresli durumlar daha sık görülür ve buna bağlı olarak depresyon sıklığı artar. Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, vasküler demans, diabetes mellitus (şeker hastalığı) gibi hastalıklara sahip yaşlılarda depresyon sıklığının arttığı gösterilmiştir (105).

İnflamasyon ve bağışıklık tepkileri, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere birçok tıbbi hastalığın etiyolojisine ve patofizyolojisine katkıda bulunan ana faktörlerdir (106). Klinik öncesi ve klinik araştırmalar, inflamasyon öncesi sitokinlerin merkezi ve periferik yükselmesinin depresif benzeri davranışlara katkıda bulunabileceğini göstermiştir (107). Nöroinflamasyon ve nörotrofin disfonksiyonu depresyon etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Depresyon hastalarında, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerinde artış olurken, BDNF seviyesinde azalma bildirilmiştir (108).

Merkezi sinir sisteminde monoamin oksidaz enzim inhibisyonu depresyonun etiyolojisinde rol oynar. Monoamin nörotransmitterlerinin (norepinefrin, serotonin ve dopamin) eksikliği işlev bozuklarına ve depresyona neden olabilir. Nörotransmitter reseptörlerinin fonksiyonel bozuklukları depresyonun sebebi olarak tanımlanmaktadır (99, 88).

Depresyon farmakolojik ajanlar veya ilaç kötüye kullanımı tarafından tetiklenebilir veya hızlandırılabilir (17). Anksiyolitikler, sakinleştiriciler, antiinflamatuvar ve antienfektif ajanlar, beta ve kalsiyum kanal blokerleri, hormonal ajanlar, kardiyotonik ilaçlar ve alkol depresyona yol açabilir (102). Folat ve B12 vitamini eksikliği, düşük D vitamini seviyeleri depresyonla ilişkilendirilmiştir. D vitamini beyindeki nörotoksik kalsiyum seviyelerini azaltarak nöroprotektif olabilir (102, 109). Depresyon, genetik ve çevre dahil etiyolojisini etkileyen birçok faktörle ilişkili karmaşık bir kronik duygudurum bozukluğu olmasına rağmen, son zamanlarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının, özellikle vagus siniri üzerinde olmak üzere, bağırsak-beyin ekseninin hümorale ve nöral mekanizmaları yoluyla beyni etkilediği ileri sürülmektedir (110).

2.11.3. Depresyonun Epidemiyolojisi ve Demografik Faktörler

2.11.3.1. Epidemiyoloji: Dünya Sağlık Örgütü depresyonun giderek artış gösterdiğini ve 2030 yılına kadar dünya çapında hastalık yükü bakımından ilk sırada yer alacağını öngörmektedir. Depresyon, bebeklik döneminden itibaren yaşamın her döneminde ortaya çıkabilmektedir. 20-44 yaşları arasında daha sık görülebilen bir hastalıktır. Depresyon insidansının 45-55 yaş arasında en yüksek noktaya ulaştığı epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur. Kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülür. Depresyon gelişme olasılığı kadınlarda % 10-25, erkeklerde % 5-12'dir. Kişinin ailesinde depresyon geçirmiş aile bireylerinin bulunması sağlıklı aile bireyleri için hastalık riskini 1,5-3 kat artırmaktadır (111, 87).

2.11.3.2. Demografik Faktörler

2.11.3.2.1. Cinsiyet: Depresyon epizodunun ortaya çıkışı önemli ölçüde cinsiyete bağlıdır. Genellikle depresyona yakalanma risk faktörleri kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır (102).

2.11.3.2.2. Yaş: Yaş, depresyonun yaygınlığına büyük ölçüde katkıda bulunan ana demografik özelliktir. Depresif bozukluk, 45 yaş öncesinde daha yaygın görülür. Kronikleşen depresyonun ortalama başlangıç yaşı 30-35'tir. Kadınlarda depresyon

18-44 yaşları arasında görülür ve 25 yaşından sonra daha siktir. Kadınlarda depresyon prevalansı yaşa göre farklılık göstermektedir, 65 yaş üstü kadınların % 3,1'i depresyondan muzdariptir ve 12-24 yaş grubu için depresyon görülme oranı % 9,6'dır (102, 112).

2.11.3.2.3. Irk Ve Etnik Köken: Depresyon, ırk ve etnik köken yönünden farklılık göstermemektedir. Ancak coğrafik bölgelere göre değişiklik olabilir. Amerika'da depresyon prevalansı yaklaşık % 3-5,8'dir. Avrupa'daki ruhsal bozuklukların % 20'sinin depresyondan kaynaklandığı ve bu oranın bazı ülkelerde % 26'ya ulaştığı bildirilmektedir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre, Türkiye'de depresyon yaygınlığı kadınlarda % 5,4, erkeklerde % 2,3'tür (113, 112).

2.11.3.2.4. Barınma ve Mevsimsel Faktörler: Depresyon, nüfus yoğunluğu olan kentlerde kırsal kesime göre daha siktir. İlkbahar ve sonbahar mevsimlerinde yaz ve kış mevsimlerine göre depresyon görülme oranında artış görülür (113).

2.11.3.2.5. Sosyal ve Medeni Durum: Depresyonla ilişkili sosyo-demografik faktörler, kötü ekonomik durum, düşük eğitim durumu (liseden daha az eğitime sahip olmak) ve dulluktur. Bekarlık, tek başına yaşama ve işsizlik depresyon için önemli risk faktörleridir. Medeni durum depresyon prevalansındaki varyansa katkıda bulunan başlıca faktördür. Depresyon boşanmış, ayrılmış veya dul bireylerde en siktir. Birçok çalışma, ruhsal bozukluk ile sosyoekonomik durum arasında güçlü bir zıt ilişki olduğunu göstermiştir (102, 114, 113).

2.11.4. Depresyonun Temel ve Spesifik Olmayan Belirtileri, Depresyon İçin Risk Faktörleri

2.11.4.1. Temel Belirtiler: DSÖ, DSM-V ve ICD-10'a göre depresyonun temel belirtileri şunlardır:

Depresif duygudurum (ruh hali), zevk veren etkinliklere karşı ilgide azalma (anhedoni), sürekli mutsuzluk ve düşük moral, güven veya benlik saygısı kaybı, değersizlik veya suçluluk duygusu, düşük özgüven, enerji kaybı, yorgunluk, iştah kaybı, kilo kaybı veya alımı, dikkat ve konsantrasyonda azalma veya kararsızlık, uykusuzluk veya hipersomnia, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama, umutsuzluk,

tükenmişlik, stresli veya endişeli olma durumu, tekrarlayan ölüm veya intihar düşünceleri (29, 115, 95, 116).

2.11.4.2. Spesifik Olmayan Belirtiler: Baş ağrısı, boyun ağrısı, karın ağrısı, sırt ağrısı, eklem ağrısı, kabızlık (116).

2.11.4.3. Risk Faktörleri: Kronik tıbbi hastalık, kronik minör günlük stres, kronik ağrı sendromu, travmatik beyin hasarı, ailede depresyon öyküsü, kadın olmak, düşük gelir/iş kaybı, kendine güvensiz hissetme, düşük sosyal destek, önceden yaşanan depresyon, bekar/boşanmış/dul olma durumu, küçük yaş (116).

2.11.5. Depresyonun Klinik Tanısı ve Beck Depresyon Ölçeği:

2.11.5.1. Depresyonun Klinik Tanısı: Kişiye klinik olarak depresyon teşhisi koyabilmek için aşağıda belirtilen semptomlardan en az 5'inin kişide bulunmuş olması ve 5 semptomdan en az biri çökkün/depresif duygudurum veya ilgi kaybı ya da zevk alamama olmalıdır. Bu semptomların en az iki hafta sürmesi gerekir (83, 117, 96).

2.11.5.1.1. Çökkün/Depresif Duygudurum: Hasta neredeyse her gün ve gün boyu kendisini üzgün, ümitsiz ya da boşlukta hisseder ve kendisinde bulunan bu depresif ruh hali durumunu kendisi bildirir ya da başkası bu durumu gözlemler. Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum/kızgınlık bulunabilir (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.2. İlgi Kaybı veya Zevk Alamama (anhedoni): Hasta hemen her gün günün büyük bir bölümünde günlük aktivitelere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk almama durumu yaşar (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.3. İştah Değişikliği: Hastada neredeyse her gün iştahın azalması veya artması ya da önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (bir ayda vücut kilosunun % 5'inden daha çok olan değişiklik). Çocuklarda yetişkinlerden farklı olarak beklenen kilo alımının olmaması (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.4. Uyku Bozukluğu: Hastada görülen neredeyse her gün aşırı uyuma isteği ya da uykusuzluk çekme halidir (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.5. Psikomotor Ajitasyon veya Retardasyon: Hastanın hareketlerinde hemen her gün gözlemlenen dışarıdan görülebilir bir yavaşlama ya da hızlanma durumudur. Ayrıca düşünmede ve konuşmada yavaşlama, konuşma içeriğinde veya tonunda azalma ve cevap öncesi uzun duraklamalar gözlenebilir (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.6. Enerji Kaybı: Hastada neredeyse her gün ortaya çıkan yorgunluk, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması durumudur (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.7. Değersizlik veya Suçluluk Duyguları: Hasta hemen her gün kendisinin değersiz olduğunu düşünür, kendisini suçlar (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.8. Odaklanmada Güçlük Çekme: Hasta belirli bir konu üzerine düşünmekte veya odaklanmakta güçlük çeker ya da kararsızlık yaşar, bu durumlar hemen her gün günün büyük bir bölümünde gözlenir (83, 22, 96, 87).

2.11.5.1.9. Tekrarlayan Ölüm veya İntihar Düşüncesi: Hasta planlanmamış, tekrarlayan ölüm veya intihar etme düşüncelerine sahiptir, intihar girişiminde bulunabilir (83, 22, 96, 87). Bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer, klinik açıdan belirli bir sıkıntıya, kişisel ve toplumsal alanlarda işlev kaybına sebep olur. Depresif belirtilerin ortaya çıkması genellikle üzücü bir olay sonrasına denk gelir ve çoğu zaman hastaların ilk şikâyetleri çeşitli bedensel belirtilerle başlar. Depresyonun şiddetli yaşandığı dönemlerde intihar planları sıklıkla görülür. Depresif dönem, bir madde kullanımının ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlı değildir (83, 22, 96, 87).

2.11.5.2. Beck Depresyon Ölçeği: Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir, 21 maddeden oluşur ve her maddede 4 seçenek vardır, seçeneklerdeki soruların puanları 0, 1, 2 ve 3'tür ve kişi bu seçeneklerdeki sorulara verdiği cevaplara göre değerlendirilir (118).

Tablo 1. Beck Depresyon Ölçeği

Puanlama	Depresyon Seviyesi
0-9	Minimal depresyon
10-16	Hafif depresyon
17-29	Orta derecede depresyon
30-63	Şiddetli (majör) depresyon

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.

- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum

- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim (119).

2.11.6. Depresyon Türleri

2.11.6.1. Semptom Temelli Alt Gruplar

2.11.6.1.1. Majör Depresyon: Bu tip depresif bozukluğu olan hastalar, tipik olarak kilo kaybı veya alımı, iştah artışı veya azalması, uyku düzeninde değişiklik ve sürekli yorgunluk gibi fiziksel değişikliklerin eşlik ettiği disforik ruh hali ve anhedoni gösterir. Bilişsel ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar, aynı zamanda, ölüm ve intihar düşünceleriyle marazi bir meşguliyetin yanı sıra, konsantrasyon ve tutarlı düşünme eksikliği ile de kendini gösterir. Bu semptomların çoğu normalde neredeyse her gün mevcuttur ve ciddi sıkıntıya, sosyal yaşamda ve mesleki performansta bozulmaya neden olur (23).

2.11.6.1.2. Melankolik Depresyon: Tarihsel olarak melankoli, depresyon kavramından önce gelen alt gruptur. Modern melankolik depresyon kavramı, büyük ölçüde içsel depresyonla örtüşür ve yaşam stres faktörlerine bir tepki olarak ortaya çıktığı düşünülen dışsal depresyondan ayrılır. Hızlı göz hareketlerinin gecikmesi, aşırı kortizol salgılanması ve diğer hormonal ve biyolojik değişiklikler dahil bazı biyolojik parametreler melankolik semptom özellikleri olan hastaları diğer depresif hastalardan ayırır. Zevk alma konusunda neredeyse mutlak bir kayıp vardır. Psikomotor gerilik ve sabahın erken saatlerinde ruh halinin kötüleşmesi, sabah çok erken uyanıp yeniden uyuyamama, kilo kaybı, suçluluk bu hasta alt grubunda belirgindir. Bu tip depresyon daha çok yaşlılarda, depresyonun daha şiddetli formları ve psikotik depresyonu olan hastalarda görülür (120, 23, 94).

2.11.6.1.3. Psikotik Depresyon: Psikotik depresyon, genellikle ruh hali ile uyumlu sanrılar veya halüsinasyonlarla (örneğin somatik veya günahkarlık sanrıları veya aşağılayıcı işitsel halüsinasyonlar) karakterize edilir, çok şiddetli ve psikotik semptomların eşlik ettiği bir depresif bozukluk türüdür ve tipik olarak şiddetli depresif belirtiler bildiren hastalarda ortaya çıkar. Genellikle psikoz ve depresyonun ikisinden birine ayrılamayan bir kombinasyonu olarak görülür. Majör depresyon hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık % 18'i psikotik özelliklere sahiptir. Psikotik depresyon, şiddeti dışında uzun süreli seyir, mevcut ilaçlara zayıf yanıt ve daha yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. Psikotik ve melankolik alt tipler, depresyonun diğer

alt tiplerinden, hiperkortizolemi ve önemli bilişsel eksiklikler (örneğin, yeni bilgilerin işlenmesi, sözel bellek ve yürütme işlevi) ile ayırt edilir. Klinik deneyim, psikotik depresyonu olan hastaların tedaviye daha dirençli olduğunu ve özellikle psikotik özellikler ruh hali ile uyumsuzsa, uzun vadeli prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir (120, 23).

2.11.6.1.4. Anksiyete Depresyonu: Anksiyete depresyonu, belirgin anksiyete semptomları olan majör depresif bozukluk veya eşlik eden anksiyete bozukluğu olan majör depresif bozukluk olarak çeşitli şekillerde tanımlanan bir alt gruptur. Demografik olarak, anksiyete depresyonu olan hastalar önemli ölçüde daha az eğitilmiş, daha yaşlı ve işsiz olma olasılıkları daha yüksektir. Klinik olarak anksiyete depresyonu alt grubu, depresyon şiddeti için tedavi yapıldıktan sonra bile daha şiddetli bir şekilde depresif özellik gösterir ve intihar düşüncesine sahip olma olasılığı daha yüksektir. Anksiyete depresyonu olan hastaların melankolik özelliklere sahip olma olasılığı daha yüksek ve atipik belirti özelliklerini bildirme olasılığı daha düşüktür. Anksiyete depresyonu eşzamanlı panik atak, somatoform bozukluk ve hipokondriyazis riskinde önemli ölçüde artış ile ilişkilidir. Anksiyete depresyonunun potansiyel olarak en önemli sonuçlarından biri, antidepresan tedavi sonrası kalıcı anksiyetenin devam etmesidir. Bu tür kalıcı kaygı semptomları, artan nüksetme riskinin göstergesidir (120).

2.11.6.2. Başlangıç Temelli Alt Gruplar

2.11.6.2.1. Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu: Her yıl sonbaharda veya kış başlarında tekrarlayan bir depresyon türüdür. Bu "kış hüznü" veya mevsimsel duygudurum bozukluğu, diğer depresif bozukluklarla paylaşılan semptomlar olan düşük ruh hali, suçluluk ve değersizlik duyguları ve artan sinirlilik ile karakterizedir. Ek olarak, hastalar kilo alımına neden olan karbonhidrat içeriği yüksek gıdalar için iştah ve istekte önemli bir artış gösterirler. Mevsimsel duygudurum bozukluğu, ancak tekrarlayan epizodların, epizodun başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında, tipik olarak sonbaharda, düzenli bir zamansal ilişki göstermesi durumunda teşhis edilebilir. Çoğu zaman, depresif belirtiler mevsimsel dönemler arasında tamamen geçer. Duygudurumun subsendromal mevsimsel kötüleşmesi, mevsimsel

semptomlardan en az 2 ila 3 kat daha yaygın görünmektedir. Mevsimsel duygudurum bozukluğu, nöroendokrin işlev bozukluğu veya nörotransmitter seviyelerindeki belirli farklılıklar veya belirli bir sirkadiyen düzensizlik modeli (örneğin, faz gecikmesi veya ilerlemesi) ile ilişkilendirilmemiştir. Son 20 yıldır parlak ışığa maruz kalma (günde 30–120 dakika için 2000–10.000 lüks), mevsimsel duygudurum bozukluğu için önerilen farmakolojik olmayan tedavi olmuştur. Parlak ışığın, aynı zamanda antidepresanlarla tedavi edilen mevsimsel olmayan depresyon hastalarında etkili bir yardımcı tedavi olmadığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, parlak ışık terapisi ve mevsimsel duygudurum bozukluğu için bir dereceye kadar özgüllük olduğunu göstermektedir (23, 120).

2.11.6.2.2. Postpartum (doğum sonrası) Depresyon: Doğum sonrası depresyon, doğum yapan kadınların %13'ünde meydana gelen, doğumun en yaygın ciddi komplikasyonudur. Bu, anneleri etkileyen heterojen bir depresif semptom grubunu tanımlar. Belirtiler doğumdan önce veya sonra ortaya çıkabilir. Doğum sonrası bölümlerin yarısı doğumdan önce başlar. Bu nedenle, toplu olarak peripartum dönemler olarak adlandırılır. Hamilelik sırasındaki duygudurum dalgalanmaları ve anksiyete semptomlarının yanı sıra "annelik hüznü (baby blues)" doğum sonrası majör depresif dönem riskini artırır. Bununla birlikte, bu hastaların bir kısmı aslında doğumdan önce depresyon geçirmiştir. Başlangıç doğum sonrası olduğunda, genellikle doğumdan sonraki ilk 4 ila 8 hafta içinde ortaya çıkar ve ortalama süre 7 ila 8 aydır, ancak bireylerin % 20'sinde 2 yıl veya daha uzun süreli kronik bir seyir görülür. Sonraki gebeliklerde nüks oranı yüksek görünmektedir (~% 50). Doğum sonrası depresyonun risk altındaki kadınlarda doğum sonrası üreme hormonlarındaki keskin düşüşle tetiklendiği düşünülmektedir. Risk altındaki kadınlar, güçlü aile veya kişisel depresyon (doğum sonrası olmayan) öyküleri olan veya menopoz öncesi disforik bozukluk öyküsü olan kadınlar gibi görünmektedir. Doğum sonrası depresyon, 500 ila 1000 doğumda 1 ortaya çıkan doğum sonrası psikozdan farklı bir durumdur ve sonrasında bipolar bozukluğa neden olma olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır. Genel olarak, doğum sonrası depresyonu olan kadınların, diğer depresyon türleri olan kadınlardan farklı bir klinik seyir veya eştanı (komorbidite) modeline sahip olup olmadığı belirsizdir (120, 23).

Kadınlarda gebelik (antenatal), doğum ve doğum sonrası dönemler psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkması bakımından riskli dönemlerdir. Bu dönemlerde en sık görülenlerden bir tanesi doğum sonrası ölümlerin yaklaşık % 20'sini oluşturan intiharlara neden olan doğum sonrası depresyondur. Doğum sonrası depresyon, annede ve çocuklarında ciddi sorunlara yol açabilir, bu hastalığa sahip anne, ailesine ve bebeğine karşı olumsuz duygular taşır. Doğum yapmış kadınlar, kendilerinde ortaya çıkan duygusal değişiklikleri doğal bir süreç olarak algılayabilir ve hatta bu değişikliklerden dolayı kendilerini suçlayabilirler. Depresyonun sıklığı gebelik döneminde % 12,8, postpartum dönemdeki ilk altı hafta içinde % 11,8, postpartum dönemdeki ilk altı ay içinde % 10,1'dir. Gebelik süresince ve postpartum dönemde östradiol ve progesteron hormonlarının artışı ve sonra azalması bazı kadınlarda hormonal bozukluklara yol açar. Perinatal dönemde kortizol salınımında meydana gelen değişimlerin tetiklemesiyle HPA ekseninin düzen mekanizması bozulur ve kortizol salgısında azalma görülür, bu durum stres yanıtında etkilidir. Stres yanıtının zayıflaması duygudurum değişikliklerine sebep olur. Doğum sonrası depresyon oluşmasında etkili olan psikolojik risk faktörleri arasında annenin daha önce yaşadığı depresyon, cinsel istismar, fiziksel şiddet, duygusal şiddet ve lohusalık döneminde veya süregelen anksiyetesi olması sayılabilir. Bu faktörlerin niteliğine ve türüne göre doğum sonrası depresyon semptomları ağırlaşabilir. Doğum sonrası depresyon hastalarının yaklaşık üçte birinde semptomlar gebelik döneminde ortaya çıkmaya başlar. Doğum sonrası depresyon; gebelik, doğum ve doğumdan sonraki dört hafta içinde veya üç ay, altı ay veya 12 aya kadar ortaya çıkabilir. Uyku bozukluğu, coşkulu ruh hali anksiyete, sinirlilik, bunalım, intihar düşünceleri, bebeğe zarar verme kaygıları, bebeğin sağlığı ve beslenmesi hakkında saplantılı düşünceler doğum sonrası depresyon hastalığında görülen semptomlardır. Bu hastalık, evlilikte çatışmalara, bozulmuş bebek-anne bağlılığına, çocukta duygusallığa, sosyal ve bilişsel gelişim bozukluğuna, nadir de olsa intihar ya da bebeği öldürmeye sebep olabilir. Doğum sonrasında anne ilk birkaç gün içerisinde ağlamaklı olabilir, duygudurum değişikliği yaşayabilir ve annede kafa karışıklığı ya da anksiyete belirtileri ortaya çıkabilir. Yaygın görülen doğum sonrası depresyon, annede özkıyım ve infantisid düşüncelerini kapsayacak kadar ilerleyebilir, nöropsikiyatrik fonksiyon kayıplarına yol açabilir, ancak tedavi edilebilir bir ruhsal bozukluktur. Bu duygular

genelde doğum sonrası ilk iki hafta içerisinde kendiliğinden düzelir. İki haftalık süreç içerisinde düzelmeyen duygudurum bozuklukları için hekimlerden yardım alınmalıdır (121, 115).

2.11.6.2.3. Erken ve Geç Başlangıçlı Depresyon: Erken ve geç başlangıçlı depresyon (18 yaşından önceki dönem), yaygın olarak bildirilen bir alt gruptur. Bu hastalığa sahip kişilerde ailesel depresyon yükü, bipolar bozukluk riskinde artış, daha yüksek komorbidite oranları (özellikle anksiyete bozuklukları) ve artan intihar eğilimi vardır. Hastaların yaklaşık % 38'inde, 18 yaşından önce ortaya çıkan ilk epizod olarak tanımlanan, depresyonun erken başlangıcı görülür. Erken başlangıçlı depresyon klinik ve demografik değişkenler nedeniyle ortaya çıkabilir. Erken başlangıçlı depresyon ayrıca daha yüksek obsesif-kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu oranları ve daha fazla sinirlilik ve intihar düşüncesi ile ilişkilidir (120).

2.11.6.3. Hastalık Temelli Alt Grupların Seyri: 5 farklı uzun süreli yani kronik hastalık modeli tanımlanmıştır: tek epizod, tekrarlayan epizod, kronik depresyon, veya üzerine akut depresyon epizodlarının eklendiği kronik majör depresif bozukluk ve distimik bozukluk. Tekrarlayan alt tip, akut epizodlar arasındaki iyileşme derecesine bağlı olarak 2 farklı model sergiler (120).

2.11.6.3.1. Tek Epizod: Tek bir majör depresif bozukluk epizodu, aynı iki haftalık süre içinde düşük bir ruh hâli ve/veya zevk kaybı, değersizlik duyguları ve intihar düşüncesi gibi ilişkili semptomlar dahil olmak üzere en az beş semptomun mevcut olması olarak tanımlanır. Semptomlara ayrıca klinik olarak belirgin bir sıkıntı veya fonksiyonel bozukluk eşlik etmelidir (122).

2.11.6.3.2. Tekrarlayan Epizod ve Kronik Depresyon: Depresyonu olan çoğu kişi, tekrarlayan veya kronik hastalıklardan muzdariptir. Depresif bozuklukların en az dörtte üçü nihayetinde tekrarlayan bir seyir izler. Tekrarlayan depresyon formları, daha erken başlangıç yaşına ve daha büyük ailesel duygudurum bozukluğu riskine sahip olma eğilimindedir. Ayrıca, tekrarlayan depresif epizodlar, tek veya ilk depresif epizodlara göre daha fazla uyku bozukluğu ve hormonal bozukluk ile ilişkilidir. Tekrarlayan depresyon alt tipine sahip hastalar daha şiddetli depresif

semptomlara ve daha endişe verici, somatik ve bilişsel semptomlara sahip olma eğilimindedir. Kronik depresyon alt tipinin, tekrarlayan depresyona kıyasla ilk dönem depresyonda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (% 44'e karşı % 19). 2 yıl veya daha uzun süren bir depresyon döneminin meydana gelmesi olarak tanımlanan kronik depresyon, depresyon hastalarının yaklaşık % 20'sinde ortaya çıkar. Kronik depresyon, önemli ölçüde daha yüksek eş zamanlı yaygın anksiyete bozukluğu oranları, daha büyük genel tıbbi hastalık yükü ve intihar girişimi öyküsü ile ilişkilidir. Kronik depresyon, siyahi ve Hispanik hastalarda daha yaygındır ve sosyoekonomik dezavantajla ilişkilidir. Kronik depresyonu olan bireylerde yüksek oranda komorbid kişilik bozukluğu, yaşam boyu madde kullanım öyküsü, ailede duygudurum bozuklukları öyküsü ve psikiyatri hastanesine yatış öyküsü vardır. Tedavi edilmeyen ataklar tipik olarak 6 ila 9 ay içinde düzelse de, bireylerin yaklaşık % 40'ı 1 yıl sonra tanı kriterlerini karşılamaya devam eder. Majör depresyonu olan bireylerin % 15 ila % 20'si 2 yıl veya daha uzun süren epizodlar yaşar. Bireylerin yaklaşık % 60'ı ikinci bir depresif dönem yaşamaya devam eder. Nüks riski (önceki epizodtan kurtulduktan sonra yeni bir epizodun ortaya çıkması) zamanla ve sonraki her epizodta artar. Profilaktik tedavi olmadan, 2 veya 3 epizodtan sonra nüks oranları % 60 ila % 85 arasında değişebilir. Ayrıca, kronik hastalık, birçok kişinin tedavi edilmemesi veya yeterli tedavi görmemesi (tam remisyon tedavisi) gerçeğinden kaynaklanabilir. Kroniklik, işlevsel bozulmaya ve sosyal, iş ve aile rollerini yeterince yerine getirememeye neden olur. Kronik depresif bozuklukların yaşam kalitesi, hizmet kullanımı ve ekonomik maliyetler üzerinde önemli ölçüde daha fazla olumsuz etkisi vardır ve çoğu durumda yaşamın erken dönemlerinde başladıkları için akut depresif bozukluklara göre daha sık intihar girişimleri ve hastaneye yatışlarla sonuçlanır. Ayrıca, kronik depresif bozukluklar genellikle ömür boyu sürer ve depresyonla ilişkili hastalık yükünün önemli bir kısmından sorumludur (120, 123-126).

2.11.6.3.3. Distimik Bozukluk: Kronik unipolar (tek kutuplu) depresyonun iki ana kategorisi vardır: kronik depresyon ve distimik bozukluk. Distimik bozukluk ve bir majör depresif dönem ve epizodik iyileşme olmaksızın tekrarlayan depresyon, kronik depresyon formları olarak kabul edilir, kalıcı depresif bozukluk olarak da bilinir. Distimik bozukluk, depresyon için şiddet eşiğinin altındaki semptomlarla ilişkili,

yetişkinlerde en az 2 yıl, çocuklarda ve ergenlerde bir yıl süreyle, günün büyük bölümünde devam eden kronik depresif bir ruh hali ile karakterizedir. Kısa remisyon dönemleri ile kesinti olduğu için hastaların çoğu depresyon için tam kriterleri karşılamamaktadır. Bununla birlikte, hastaların depresyon tanısı aldıkları tüm kriterleri karşıladığı durumlar vardır. Distimik bozukluğu olan bireyler genellikle üst üste yaşanan majör depresif dönemler ve uzun süreli klinik seyir yaşarlar. Daha ileri yaş, daha düşük eğitim seviyeleri, eşlik eden anksiyete bozukluğu, kronik depresyon için daha fazla aile yükü ve çocuklukta cinsel istismar öyküsü daha fazla depresif belirti şiddetine ve daha kötü psikososyal işlevsellığe yol açabilir. Kronik depresyon seyrinin sonuçları ciddidir; intihar eğilimi, diğer psikiyatrik eksen I ve II bozukluklarıyla komorbidite ve fiziksel ve psikososyal işlevsellikte artan bozulma riskiyle birlikte ciddidir. Kronik depresyon, distimiden daha şiddetlidir. Prospektif araştırmalar, distimi hastalarının çoğunun sonunda, depresyon kriterlerini karşıladıkları daha uzun veya daha kısa süreler boyunca şiddetlenmeler yaşadıklarını göstermiştir, bu da distimi ve çifte depresyonun aynı bozukluğun farklı evreleri olabileceğini düşündürmektedir (125, 23, 127, 126).

2.11.6.3.4. Siklotimik Bozukluk: Siklotimik bozukluk, hafif depresif ve hipomanik semptomların kronik bir sunumu ile karakterize edilen bipolar bozukluğun alt tipidir. Siklotimi, huysuzluk ve sinirlilik ile ilişkili bir mizaç tarzı olarak da düşünülebilir. Siklotimik mizaç, psikopatoloji ve özellikle bipolar spektrum bozuklukları için bir risk faktörüdür. Siklotimik mizaç, bipolar I veya II geliştirme riskini önemli ölçüde artırabilir. Afektif mizaç stilleri arasında, siklotimik mizaç, bipolar spektrum bozukluğu teşhisi konan kişilerde en sık bulunur. Siklotimi, psikopatoloji ile doğrudan herhangi bir ilişkisi olmayan bir kişilik tanımlayıcısı olan karakter özelliği olarak da düşünülebilir. Siklotimik çocuklar, ergenler ve yetişkinler yüksek ruh hali değişkenliği ve duygusal aşırı aktivitenin yanı sıra dürtüsel, agresif, duygusal olarak düzensiz davranışlar, aşırı duyarlılık gibi semptomlar gösterirler (128, 129).

2.11.6.4. Şiddet Temelli Alt Gruplar: Klinikte, depresyonu hastalık şiddeti açısından kavramsallaştırmak yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek şiddet, daha düşük remisyon elde etme olasılığının önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Depresyon şiddeti, remisyonu negatif yönde etkiler (120).

2.11.7. Depresyonun Patofizyolojisi: Depresyonun patofizyolojisine ışık tutmaya çalışan çok sayıda çalışma vardır ve depresyona neden olan etkenler oldukça çeşitlidir. Bu, aslında depresyona karşı yavaş ilerleyen ilaç gelişiminin ana nedenidir. Majör depresyonun patofizyolojisi, nörobilim ve biyoinformatikteki gelişmeler, dolaylı belirteçlerin ölçümü, ölüm sonrası çalışmalar ve nörogörüntüleme tekniklerine dayanan çeşitli teoriler ile aydınlatılmaktadır (23, 130).

2.11.7.1. Depresyonun Nöral Devresi: Beyin ile ilgili çeşitli yapısal ve işlevsel çalışmalar ruh halinin, ödül tepkisinin ve yürütme işlevlerinin düzenlenmesinden sorumlu alanlardaki anormallikleri ortaya çıkarmaktadır. Postmortem (ölüm sonrası) ve nörogörüntüleme çalışmaları, depresyon üzerine hayvan araştırmalarında en çok dikkat çeken bölgeler olan prefrontal korteks ve hipokampusta gri madde hacmi ve glial yoğunlukta azalmalar ile gösterilen morfolojik değişiklikleri bildirmiştir. HPA ekseninde inhibitör etkisi olan hipokampal fonksiyondaki azalma, depresyonda görülen hiperkortizolemiden potansiyel olarak sorumlu olabilir. Nükleus akumbens ve ventral tegmental alandan oluşan mezolimbik dopamin sisteminin de depresyon patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır. Bu beyin bölgeleri, yiyecek, seks ve hatta uyuşturucu gibi haz veren uyarılara verilen ödül tepkisine aracılık eder. Depresif hastalardaki haz eksikliği, muhtemelen bu beyin ödül devresindeki bir işlev bozukluğu olarak açıklanabilir. Diğer çalışmalar da bazı depresif ve intihar durumlarında lokus seruleus nöron yoğunluğunda bir azalma olduğunu göstermiştir (23).

2.11.7.2. Stres Yanıt Devreleri: Kronik stres ve HPA ekseninin hiperaktivitesinin (kronik hiperkortizolemiye neden olan) depresyon insidansında ve hatta tam remisyondan sonra nükste belirgin bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kortikosteroid seviyeleri yüksek olan hastalarda yapısal beyin anormallikleri görülmüştür. Etkilenen beyin yapılarından biri, esas olarak duygusal reaktiviteyi ve bir dereceye kadar stres tepkisini düzenleyen amigdaladır. Kortikosteroidlerin kronik uygulanmasıyla boyutunun küçüldüğü gösterilen bir başka beyin bölgesi, beyinin HPA eksenine engelleyici bir sinyal uyguladığına inanılan alanı olan hipokampustur. (23).

2.11.7.3. Genetik Yatkınlık ve Çevresel Etkileşim: Depresyonun aydınlatılması için, stresli yaşam durumlarına verilen bireysel tepkiyi değiştiren karmaşık bir gen-çevre etkileşimi olması gerektiğine dair ikna edici bir kanıt vardır. Polimorfizm adı verilen genlerdeki belirli varyasyonlar depresyon riskini artırabilir. Genler, bireyleri birçok yönden majör depresif bozukluğa yatkın hale getirebilir. Örneğin genler, nörotransmitterlerin ve reseptörlerinin metabolizmasını, belirli tipteki nöronların sayısını ve sinaptik bağlantılarını, nöronal sinyallerin hücre içi iletimini ve çevresel stres faktörlerine yanıt olarak tüm bunların değişme hızını kontrol etmeye yardımcı olur. Depresyona neden olan tek bir gen polimorfizmi sorumlu görünmemektedir, genetik faktörlerin bazı bireyleri stresli çevresel faktörlere karşı savunmasızlıklarını artırarak depresyona duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir. Yıllardır ilgi odağı olan bir genetik polimorfizm, serotonin taşıyıcısını (5-HTT) kodlayan genin promotör bölgesindeki alelik varyasyondur. Serotonin taşıyıcı geninin (SLC6A4), promotör bölgesindeki (5-HTTLPR) bir 44-bp tekrar polimorfizmi, in vitro olarak serotonin taşıyıcısının ekspresyon seviyelerini etkilemiştir. 5-HTTLPR, transkripsiyon başlangıç bölgesinin yukarıdaki promotör bölgesinde uzun/kısa bir varyantla sonuçlanan fonksiyonel bir polimorfizm içerir, bu polimorfik varyantı, beyindeki presinaptik hücrelere nörotransmitter serotonin alımının azalmasına neden olur. Kısa alel, serotonin taşıyıcısının sentezini yavaşlatır. Bunun, serotonin nöronlarının uyarılmalarındaki değişikliklere uyum sağlama hızını azalttığı düşünülmektedir. Akut bir stres etkeninin serotonin salınımını artırdığı göz önüne alındığında, polimorfizm kişinin strese duyarlılığını etkileyebilir. Gerçekten de, kısa alleli olan sağlıklı insanlar, stres uyandıran uyarılara maruz kaldıklarında abartılı amigdala aktivasyonu gösterirler. Bu insanlarda ayrıca triptofan tükenmesinin ardından ruh halinin kötüleşme olasılığı daha yüksek olabilir. 5-HTT'nin kısa alelinin düşük bir aktivitesi vardır ve stresli yaşam olaylarına yanıt olarak taşıyıcıları daha büyük bir depresyon geliştirme riskine soktuğu gösterilmiştir. Bu alel ayrıca antidepresan farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerden sonra daha kötü sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir. Serotonin biyosentezindeki hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz, iki ayrı gen Tph1 ve Tph2 tarafından kodlanır ve depresif bozuklukların ve intiharın patogeneğinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Tph2 genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), artan depresyon insidansı ve ölümle sonuçlanan

intihar girişimleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, baskın olarak pineal bezde eksprese edilen Tphl geninin, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinden sorumlu bir hormon olan melatonin sentezini bozarak intihar riskini artırdığı düşünülmektedir. Bebeklik ve çocukluk döneminde vücudun stres tepkisindeki kalıcı değişikliklerin, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yaşanan nispeten düşük tehditli olumsuz olaylara bile tepkileri artırdığı düşünülmektedir. Olumsuz olaylara duyarlılık, tekrarlayan depresif dönemlerin neden stresten bağımsız olarak ortaya çıkma olasılığının ilk epizodtan daha olası olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir. Serotonin disfonksiyonu, strese aşırı duyarlılık ve majör depresif bozukluk geliştirmeye yatkınlık arasında karmaşık bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (23, 131, 80, 16).

2.11.7.4. Biyojenik Monoamin Hipotezi ve Nörotransmitter Reseptörleri:

Depresyonun monoaminerjik nörotransmisyonadaki bir eksiklikten kaynaklandığını öne sürer, merkezi sinir sistemindeki bazı monoaminlerin (norepinefrin, serotonin ve dopamin) azalmasının veya inaktivasyonunun depresyon gelişiminde etkili olabileceğini açıklayan bir hipotezdir, diğer tıbbi durumlar için geliştirilen ilk antidepresan ilaçların tesadüfen keşfinden sonra ortaya çıkmıştır. Bu klinik gözlemler, depresif bireylerin beyinlerinde meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır. İlaçların, ya bir monoamin parçalayıcı enzim; monoamin oksidaz inhibitörünü (MAOI) bloke ederek ya da nörotransmitterlerin presinaptik nörona geri alımını bloke ederek beyindeki monoamin nörotransmitterlerinin miktarını artırması hedeflenmiştir. Nörotransmitterler beyinde ve davranışta çok önemli bir rol oynar. Depresyon, nörotransmitter dengesizliğiyle bağlantılıdır. Monoaminerjik nörotransmitter eksikliği hipotezi, mutluluk dahil olumlu ruh hallerinin monoamin nörotransmitterleri serotonin, norepinefrin ve dopamin ile ilişkili olduğunu ve depresyon semptomlarının bu nörotransmitterlerin yetersiz düzeylerinden kaynaklandığını öne sürer. Bu nörotransmitter seviyelerinin geri kazanılması antidepresif etki sağlar. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, depresyon gelişiminde nörotransmitterlerin rolünün sadece monoamin hipoteziyle açıklanamayacağını göstermiştir, aynı zamanda reseptörler ve gen ekspresyonunu düzenleyen moleküler olayların depresyon etiolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (25, 12, 87, 23, 130). Nöronların presinaptik ve postsinaptik zarlarındaki bu nörotransmitterlerin varlıkları

ve işlevleri, çoğu beyin fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Azalmaları, monoamin nörotransmitter reseptörünün bozulmuş sentezi, salınımı veya aşağı regülasyonuna bağlı olabilir. Bazı araştırmalarda serotonin, norepinefrin ve dopamin seviyelerindeki değişiklikler ile iştah, uyku, ağrı tepkisi ve sirkadiyen ritim gibi davranışsal yönler arasında depresyon ile bağlantılı ilişkiler bulunmuştur. Noradrenerjik ve serotonerjik sistemler beyin derinliklerinde ortaya çıkar ve neredeyse tüm beyine yayılarak birçok duygu, düşünce ve davranış alanını modüle edebilen bir sistem oluşturur. Monoamin eksikliğine ek olarak, iletimdeki bir anormallik, alıcı işlevindeki değişikliklerden de kaynaklanabilir; bu, vericiler ve alıcılar arasındaki bağlantıdaki değişiklikler veya aşağı akış sinyal iletim kademesindeki değişiklikler anlamına gelir. Reseptörler statik varlıklar değildir: sayıları ve afiniteleri, örneğin reseptör proteininde dengeleyici aşağı veya yukarı regülasyona yol açan transmitter konsantrasyonu gibi birçok faktör tarafından düzenlenir (12, 16, 132).

2.11.7.4.1. Serotonerjik Sistem Hipotezi ve 5-HT_{1A} Reseptörü: Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), merkezi sinir sisteminde geniş bir dağılıma sahip olan, merkezi sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında ve gastrointestinal sistemin enterokromaffin hücrelerinde triptofan hidroksilaz ve aromatik amino asit dekarboksilaz tarafından triptofandan sentezlenen bir monoamin nörotransmitteridir. Serotonin sentezi beyin, omurilik, gastrointestinal sistemin enterokromaffin hücreleri, bronşlar, tiroid, pankreas ve timusta gerçekleşir. Serotonin bir nörotransmitter olarak fizyolojik fonksiyonlarda (kan basıncının düzenlenmesi, nöroendokrin işlevler, ağrı, uyku, iştah, migren, kusma, cinsel aktivite, dürtü; özellikle cinsel ya da saldırgan kökenli, yönlendirilmiş bir eğilim ya da içgüdü) ve psikiyatrik bozukluklarda (ruh hali, depresyon, şizofreni, saldırganlık, anksiyete bozuklukları, intihar, kognitif fonksiyonlar) rol oynar (133, 23, 134, 87, 135-137). Ayrıca serotoninin, fonksiyonel bağırsak bozuklukları (irritabl/huzursuz bağırsak sendromu), karsinoid, diyare ve kemoterapi kaynaklı kusma dahil olmak üzere çeşitli klinik antitelerin patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Enterokromaffin hücreleri tarafından salınan serotonin, enterik nöronların birkaç alt tipini (iç ve dış çevreden uyarıları alan duyuşal nöronların yanı sıra motor ve sekretomotor nöronlar) ve efektör hücreleri (düz kas hücreleri ve enterositler) etkileyebilir (138).

Hidroksil ve primer amin azot grubu içeren serotonin, fizyolojik pH'da proton alıcısı olarak davranan hidrofilik bir amin olduğu için kan beyin bariyerini geçemeyen bir nörotransmitter olarak çeşitli fizyolojik işlevlerde ve diğer önemli beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynarken, periferik bir hormon olarak diğer birçok organ sisteminde merkezi bir rol oynar. Merkezi olarak üretilen serotonin miktarı, periferik olarak mevcut olan ve kan beyin bariyerini geçebilen triptofan miktarına bağlıdır. Vücuttaki serotoninin çoğu, kan dolaşımında trombositler tarafından taşınır. Periferik serotoninin çoğu, bağırsağın enterokromaffin hücrelerinde triptofan hidroksilaz 1 (TPH1) tarafından sentezlenir, kan dolaşımına salgılanır ve daha sonra dolaşımdaki trombositler tarafından alınır. Trombositler, yoğun granüllerinde çok yüksek konsantrasyonlarda serotonin depolar ve aktivasyon üzerine bunu salgılar. Dinlenme plazma serotonin konsantrasyonları (yaklaşık 10 nM), trombüs oluşumunda veya inflamasyon bölgesinde trombositler aktive olduğunda hızla 10 μ M veya daha fazlasına yükselebilir. TPH1 tarafından sentezlenen serotoninin periferik etkileri vasküler ton, düz kas kasılması, kan basıncının düzenlenmesi, hemostaz, hücre yenilenmesi, kalp fonksiyonları, organ gelişimi, bağırsak hareketliliği, immün modülasyon ile ilgiliyken, triptofan hidroksilaz 2 (TPH2) tarafından sentezlenen serotoninin merkezi etkileri uyku, saldırganlık, besin alımı, psikoz (ruhsal denge bozukluğu), anksiyete ve depresyon ile ilgilidir (96, 139, 133-135).

Beynin serotonerjik sistemi stres, anksiyete, depresyon ve bilişsel işlevle ilgili kortikolimbik sistemleri innerve etmek için yaygın olarak projekte olan beyin sapındaki dorsal ve medyan rafe çekirdeklerinden kaynaklanır. Bu nöronlardan gelen projeksiyonlar, amigdala ve hipokampus dahil olmak üzere limbik sistemin çeşitli yapılarını innerve eder ve bu projeksiyonlar aracılığıyla serotonerjik sistem, bölgeye özgü bir serotonin salınımı ile strese karşı savaş ya da kaç tepkisini düzenler (140, 141). Serotonerjik sistemdeki disfonksiyon veya azalan serotonerjik aktivite duygudurum ve anksiyete bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (23, 142).

Yaygın olarak limbik yapılara ve neokortekse projekte olan serotonerjik sistem dorsal rafe çekirdeği-ön beyin yolu, amigdala, akumbens çekirdeği ve diğer ön beyin yapılarını innerve eder. Bu sistem, alarm durumlarında adaptif bir işleve sahip olan

beklentisel kaygı durumuna aracılık eder. Limbik sisteme, bir uyaran veya durumun hoş olmayan deneyimlerle ilişkili olduğu ve bunlara karşı duygusal tepkileri kontrol etmede rol oynadığı konusunda bilgi verir. Dorsal rafe çekirdeği-ön beyin yolunun işlevini yitirmesi, fobik ve yaygın anksiyete bozuklukları ile ilişkilidir. Medyan rafe çekirdeği-ön beyin yolu, en belirgin olarak hipokampus olmak üzere, dorsal rafe çekirdeği tarafından innerve edilenlere tamamlayıcı yapıları innerve eder. Bu sistem, kaçınılmaz, kalıcı ve caydırıcı uyaranlara karşı toleransa aracılık eder ve böylece akut savunma tepkileri tekrarla zayıflar; gevşeme, memnuniyet ve atalet oluşturarak olumsuz duygusal deneyimler üzerinde nötralize edici kontrol sağlamada rol oynar. Medyan rafe çekirdeği-ön beyin yolunun işlev bozukluğu, öğrenilmiş çaresizlik ve depresyon ile ilişkilidir. Dorsal rafe çekirdeğinden ve medyan rafe çekirdeğinden gelen serotonerjik lifler, tamamen hipotalamusta bulunan serotonerjik nöronlarla birlikte paraventriküler çekirdekdeki kortikotropin salgılatıcı hormon nöronlarını innerve eder. Merkezi serotonerjik sistemlerin HPA eksenini ve otonom sinir sistemi üzerinde pozitif bir kontrol uyguladığına ve karşılıklı olarak glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin merkezi serotonerjik sistemlerde stres kaynaklı değişikliklere aracılık ettiğine dair kanıtlar vardır (45).

Serotonin, HPA eksenini aktivitesinin düzenlenmesinde ve stresle başa çıkmada önemli bir rol oynar ve stres ile serotonin fonksiyonu arasında karşılıklı güçlü ilişkiler vardır. Preklinik çalışmalarda serotoninin kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) salınımını uyarak HPA eksenini aktive etmede, ACTH salınımını tetiklemede ve kortikosteroid salınımını uyarmada önemli olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda da serotonerjik sistemin aktivasyonu HPA eksenini aktive eder. Beyindeki serotoninin artan salınımı önemlidir, çünkü stres adaptasyonu için biyolojik bir mekanizma olarak HPA eksenini üzerindeki kortizolün negatif geri besleme kontrolünü artırır. Tersine, işlevsiz beyin serotonerjik sistemi, HPA işlevini bozabilir ve stres adaptasyonunu azaltabilir. Preklinik çalışmalarda, sürekli strese maruz kalmanın veya kronik stresin serotonerjik sistem üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Azalan serotonin işlevi, azalan stres adaptasyonu ve bunu takiben ruh halinin bozulmasına karşı artan hassasiyet arasında açık bir karşılıklı ilişki vardır, beyinde serotonin miktarındaki artış strese duyarlı bireylerde stresle başa çıkmayı güçlendirir (143).

Serotonin tükenmesi veya serotonin sentezindeki düşüş, yetişkin hipokampal nöroenez üzerinde uzun vadeli düzenleyici etkilere sahiptir (144). Serotonin, aktiviteye bağlı hipokampal nöroenezde doğrudan ve akut düzenleyici bir rol oynar (145). Serotonin miktarındaki azalma depresyona neden olur (87). Spesifik olarak, triptofanın tükenmesi hızla beyin serotonin seviyelerinin düşmesine yol açar ve bu da savunmasız bireylerde depresif semptomları hızlandırabilir (134). Ayrıca serotonin, sinaptik plastisiteyi güçlü bir şekilde etkileyen önemli bir nöromodulatördür, sinaptik plastisiteyi düzenlemek için karşılık gelen reseptörle etkileşime girerek bu değişiklikleri tersine çevirebilir. Hücre dışı serotonin seviyeleri hızla artabilir, bu da birçok beyin bölgesinde postsinaptik ve presinaptik serotonin reseptörlerinin (5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörleri) aktivasyonuna ve tepkisine yol açar (146).

Hipokampus, mekansal öğrenme ve hafızada, kaygı ve depresif davranışların düzenlenmesinde önemlidir, duygusal ve bilişsel işlemede önemli bir rol oynar ve bu alanların her ikisi de majör depresif bozukluğu olan hastalarda etkilenir. Gelişim sırasında serotoninin tükenmesi, olgun hipokampal sinapsların oluşumu ve nöroenez, apoptoz ve hücre farklılaşması üzerinde derin etkilere sahiptir. Gelişim sırasında hipokampal serotonerjik sinyalleme bozulması, yetişkinlikte duygusal davranış ve hafızada derin anormalliklere neden olur. Yetişkinlikte, serotonindeki artışlar hipokampal nöroenezi teşvik eder ve ayrıca sinaps oluşumunu ve dendritik plastisiteyi etkiler. Yetişkinlikte artan serotonerjik sinyalleme, antidepresanların davranışsal etkilerinde rol oynar (68, 147).

Serotonin fizyolojik etkilerini serotonerjik reseptörler (5-HTR) aracılığıyla göstermektedir. Serotonerjik reseptörler sirkadiyen ritim, uyku, analjezi, migren, besin alımı, obezite, bulantı ve kusma, agresif davranışlar, cinsel işlev bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, madde bağımlılığı, anksiyete ve depresyon gibi durumlarda rol oynar (96).

Yedi ana 5-HTR (5-HT₁ - 5-HT₇) türü vardır (hem işlevsel hem de yapısal özelliklere göre yedi sınıfa ayrılır). Alt tipler dahil olmak üzere, spesifik ligandlara karşı farmakolojik tepkilerine, gen ve amino asit seviyelerindeki dizi benzerliklerine, gen organizasyonuna ve ikinci haberci eşleşme yollarına göre toplam en az 14 farklı

reseptör vardır. 5-HT sinyalinin özgüllüğü ve çeşitliliği bu reseptörlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (25, 136, 68). Hipokampus, yüksek konsantrasyonda postsinaptik 5-HT reseptörlerine sahiptir ve 5-HT reseptörleri, özellikle hipokampus olmak üzere limbik bölgeleri yoğun bir şekilde innerve eder ve muhtemelen HPA eksenini aktivitesini etkileyerek stres tepkisine aracılık etmede önemli bir rol oynar (148, 149). 5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR2A, 5-HTR3 ve 5-HTR4 dahil olmak üzere birçok alt tip, nörotransmitter dopamin salınımını kolaylaştırmada rol oynar. Depresyon ve ilişkili bozukluklarda önemli olan 5-HTR alt tipleri 5-HT1A, B ve 5-HT2'dir (25, 87).

5-HT1A reseptörü, G proteininin Gi/o sınıfına ait bir reseptör alt tipidir. Merkezi sinir sisteminde iki farklı 5-HT1A reseptör popülasyonu vardır: serotonerjik nöronların hücre gövdesi ve dendritlerinde presinaptik veya otoreseptör olarak ve serotonerjik innervasyon alan hedef bölgelerde (beyin ve omurilikte) postsinaptik veya heteroreseptör olarak bulunur ve her iki yerde de aktivasyonları nöronal hiperpolarizasyona ve düşük ateşleme hızına yol açar. Dorsal ve medyan rafe çekirdeklerindeki hücrelerde ifade edildikleri beyin sapında, hücre ateşlemesini engellemek için somatodendritik otoreseptörler olarak işlev görürler. Bu hücreler yükselen serotonin liflerini ön beynin tüm bölgelerine gönderir ve ateşleme hızlarındaki düşüş dolayısıyla beyindeki bu projeksiyon alanları boyunca serotonin biyosentezini ve salınımını azaltır. Serotonin her iki reseptör alt tipine bağlanması, nöronal hiperpolarizasyonu indüklese de, sürekli reseptör stimülasyonunun etkisi, sinaptik öncesi ve sinaptik sonrası 5-HT1A reseptör alt tipleri arasında farklılık gösterir. Çalışmalar ayrıca rafedeki 5-HT1A otoreseptörlerinin sıklık adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini etkilemediğini, postsinaptik 5-HT1A reseptörlerinin ise artan adenilat siklaz aktivitesini indüklediğini göstermiştir. Bir heteroreseptör olarak, beyin duygusal kontrol ve strese tepkilerde önemli bir rol oynayan kısımları olan prefrontal korteks, hipokampus ve amigdalada yüksek oranda ifade edilir. Bu reseptörle ilişkili sinyal yolu, $G\alpha$ izoformları tarafından belirlenirken, bazı kaskadlar $\beta\gamma$ sinyalini içerir. 5-HT1A otoreseptörünün aşırı ekspresyonu, antidepresan yanıt azaltırken, strese karşı savunmasızlığı artırır. Hipokampal CA1 piramidal internöronlardan GABA salımı, 5-HT1A reseptörü aktivasyonu ile azalır. 5-HT1A reseptörlerinin aracılık ettiği fonksiyonel tepkiler, dolaşımdaki glukokortikoidler

tarafından modüle edilir. Preklinik çalışmalarda mineralokortikoid (MR) ve glukokortikoid (GR) reseptörlerinin aktivasyonunun, hipokampusta 5-HT1A reseptörüne bağlı hiperpolarizasyonu modüle ettiği gösterilmiştir (68, 150, 151, 73, 140).

Tüm 5-HT reseptör alt tipleri arasında 5-HT1A reseptörleri, 5-HT için en yüksek afiniteye sahiptir. Hipokampusta, serotonerjik olmayan hücrelerde heteroreseptörler olarak bulunurlar ve GIRK kanallarını aktive ederek hücresel aktiviteyi inhibe ederler. Postsinaptik 5-HT1A reseptörleri, beyin hipokampus ve septum gibi limbik bölgelerinde ve entorhinal kortekste yüksek yoğunlukta eksprese edilir. Hipokampusta, CA1 ve CA2 alanlarında ve dentat girusta yüksek oranda ifade edilirler. Ayrıca frontal kortekste katman II ve VI'da yüksek yoğunlukta, diğer katmanlarda daha az ifade edilirler. 5-HT1A reseptörleri hem ana (glutamaterjik) nöronları hem de GABAerjik ara nöronları inhibe edebilir. GABAerjik internöronların inhibisyonu, ana hücreleri etkisiz hale getirir ve böylece ana nöronlar üzerinde eksprese edilen 5-HT1A reseptörlerinin doğrudan etkilerini ortadan kaldırır (68, 153).

5-HT1A heteroreseptörleri korku, kaygı, stres ve biliş üzerindeki serotonin eylemlerine aracılık etmek için prefrontal korteks, amigdala ve hipokampusta bol miktarda postsinaptik olarak eksprese edilir. Depresyonda 5-HT1A reseptörü patolojisinin doğrudan kanıtı, depresyonlu hastalarda 5-HT1A reseptörü bağlanmasının azaldığını gösteren Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanılarak yapılan görüntüleme çalışmalarından gelmektedir (142, 143). Önemli kanıtlar, 5-HT1A reseptörünün depresyonun patofizyolojisi ve farmakoterapisindeki kritik rolünü desteklemektedir. En yaygın olarak incelenen bir reseptör alt tipi olan 5-HT1A reseptörünün, depresyon patogenezinde ve antidepresan ilaçların terapötik etkilerinde kritik rol oynadığı bilinmektedir (152). Hipokampus ve amigdala gibi 5-HT terminal bölgelerine yapılan enjeksiyonlar anksiyojenik etkilere neden olurken, 5-HT1A otoresseptörlerinin bulunduğu dorsal veya medyan rafe çekirdeklerine yapılan enjeksiyonlar anksiyolitik etkilere yol açar. Bu sonuç modeli, postsinaptik 5-HT1A reseptörü ve 5-HT1A otoresseptörünün, kaygı benzeri davranışın düzenlenmesinde farklı şekilde yer aldığını göstermektedir (154).

5-HT_{1A} reseptörü, beyinde en çok ifade edilen alt tiplerden biridir. Nöronal gelişim ve plastisitede, çeşitli davranış türlerinin kontrolünde, strese tepkide, bağışıklık sisteminin modülasyonunda, madde kullanımı ve uyuşturucu bağımlılığı, Parkinson, Alzheimer, şizofreni, anksiyete, depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıkların gelişiminde veya tedavisinde önemli bir rol oynar. Ayrıca presinaptik 5-HT_{1A} reseptörleri, beyindeki 5-HT nöronlarının otoregülasyonunda yer alır. 5-HT_{1A} reseptörü agonistlerinin klinik olarak etkili anksiyolitik ve antidepresan ilaçlar olduğu gösterilmiştir. 5-HT_{1A} reseptörünün seçici agonistleri ve antagonistleri mevcuttur (155).

2.11.7.4.2. Dopaminerjik Sistem Hipotezi ve DRD1: Dopamin presinaptik nöronların sitoplazmasında fenilalanin ve tirozin amino asitlerinden sentezlenir (156). Dopamin sentezinin öncüsü aromatik amino asit tirozindir. Tirozin iki reaksiyonun gerçekleşmesi sonucunda dopamine dönüşür: İlki, tirozini 1-3,4-dihidroksifenilalanine (l-DOPA) dönüştüren tirozin hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir. Tirozin hidroksilaz, bu yolda hız sınırlayıcı enzim olarak kabul edilir. İkinci adım, dopamin üreten aromatik l-amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimi tarafından katalize edilen DOPA'nın dekarboksilasyonudur. Dopamin, beyindeki katekolamin içeriğinin yaklaşık % 80'ini oluşturur. Esas olarak orta beyinde yer alan dopamin nöronları, konumlarına, projeksiyon bölgelerine ve davranışsal işlevlerine göre alt bölümlere ayrılabilir. Bu nörotransmitteri sentezleyen beyin bölgelerinden kaynaklanan projeksiyonlar dört aksonal yola yol açar: (1) nigro-striatal; (2) mesolimbik; (3) mezokortikal; ve (4) tuberoinfundibular. Bu nöronlar, istemli hareket, beslenme, duygulanım, ödül, uyku, dikkat, çalışma belleği ve öğrenme dahil olmak üzere çeşitli hayati merkezi sinir sistemi işlevlerinde kritik olarak yer alır. Dopamin nöronları, bazal aktivite durumlarını koruyan kendiliğinden, yavaş depolarize edici bir membran akımı olan bir kalp pili iletkenliği sergiler (157, 158, 159).

Dopamin beyinde en bol bulunan katekolaminerjik nörotransmitterdir ve mezokortikolimbik yolak yoluyla duyguların, motivasyonun, ödül ve pekiştirme davranışının düzenlenmesinde rol oynar. Ventral tegmental alandan kaynaklanan mezokortikal ve mesolimbik dopamin yolakları, duygusal süreçlerde ve hafıza ile ilgili durumlarda yer alır. Preklinik ve klinik çalışmalar, duygudurum bozukluklarına

dopaminerjik sistemde meydana gelen fonksiyon bozukluğunun neden olduğunu ortaya koymuştur. Klinik öncesi araştırmalardan elde edilen kanıtlar, depresyonun patofizyolojisinde mezolimbik dopamin işlevindeki bozuklukları ortaya koymuştur. Ayrıca, mezolimbik dopamin sistemi strese oldukça duyarlı görünmektedir. Son olarak, mezolimbik dopamin iletiminin, caydırıcı uyaranlara karşı savunma yanıtlarında ve ayrıca ödüllendirici uyaranlara verilen yanıtlarda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Dopaminerjik sistemin hiperfonksiyonu manik davranışa neden olabilirken, hipofonksiyonu depresif semptomlara yol açabilir (25, 160, 73). Depresyon hastalığının nedenlerinin aydınlatılmasında beyin ödül sisteminin etkili olduğu düşünülmektedir ve beyin ödül sistemindeki en etkili nörotransmitter dopamindir. Dopamin, hem motor hem de duygusal davranışları kontrol eden beyin süreçlerini etkiler ve aynı zamanda beyin ödül mekanizmasında da rol oynar. Dopaminerjik işlev bozuklukları motivasyon kaybına neden olur ve bunun sonucunda anhedoni durumu ortaya çıkar. Beyinde tuberoinfundibuler, nigrostriyal, mezokortikal ve mezolimbik yollar ödüllendirme sistemi ile ilişkilidir ve özellikle mezolimbik yolak insanlarda duygudurum ve haz ile ilgili davranışlarda rol oynar. Psikomotor yavaşlığı olan ve intihara eğilimli depresif hastaların beyin omurilik sıvısında dopaminin metaboliti olan homovanilik asit düzeyleri düşük bulunmuştur (87, 161).

Dopamin, sinir sisteminde nörotransmitter ve nöromodülatör olarak önemli bir rol oynar ve dopamin sistemi, nörotransmisyon, hareket (lokomotor aktivite), pozitif güçlendirme, gıda alımı, endokrin salgılar, bağışıklık tepkisi, uyuşturucu bağımlılığı, ağrı algısı, zevk alma dahil olmak üzere çeşitli işlevleri kontrol eder (159, 162-164). Dopamin, bilişle ilgili beyin işlevlerinde çok sayıda role hizmet eder; duygu ve davranış, çalışma belleği, öğrenme ve biliş, hafızayı, motivasyonu, ruh halini, motor aktiviteyi ve nöroendokrin entegrasyonu düzenler. Dopamin yeni ve göze çarpan duygusal, caydırıcı veya teşvik edici (ödül) uyarlardan sonra salınır (158, 165, 166).

Dopamin, ana kaynağı oluşturan ventral tegmental alan ile orta beyin kaynaklarından köken alan, hipokampusta bulunan akson terminallerinden salınır. Serbest bırakma, hipokampusta yeni bir durum meydana geldikten birkaç dakika sonra hipokampusta

gerçekleşir. Bu, dopaminin hipokampusta yeni bilgilerin işlenmesini sağlamada kilit bir bileşen olduğu anlamına gelir (158). Dopamin beyinde endojen nöroenezin düzenlenmesinde ve hipokampal sinaptik plastisiteyi modüle etmede kritik bir rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir (167).

Dopamin, HPA ekseninin strese bağlı düzenlenmesinde yer alır. Dopaminerjik sistem, adaptasyon süreçlerinde yer alan mezolimbik ve mezokortikal gibi çeşitli alt sistemlere bölünmüştür. Stresli deneyimler, mezolimbik sistemde dopamin metabolizmasını ve salınımını değiştirir. Ayrıca, strese tekrar tekrar maruz kalma, stres etkenine bağlı olarak sonraki stresli deneyimlere karşı farklı tepkilere yol açarak mezolimbik sistemin işlevinde farklı değişikliklere yol açabilir. Tekrarlanan stresin, ventral tegmental bölgeden kaynaklanan ve diğer alanların yanı sıra prefrontal kortekse ve nükleus akumbense yansıyan mezolimbik dopamin sistemi üzerinde önemli olumsuz sonuçları vardır. Gerçekten, strese maruz kalma, hipokampus ve medial prefrontal kortekste nöronal dejenerasyonu ve disfonksiyonu hızlandırmak için yüksek kortikosteron salgılanması yoluyla glukokortikoid sinyalini artırır. Glukokortikoidler dopamin nöronlarının ateşlenmesini modüle ettiğinden ve glukokortikoid aracılı atrofiye maruz kalan strese duyarlı bölgeler (hipokampus, prefrontal korteks) mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yolların anahtar düzenleyicileri olduğundan, bu etkilerin dopamin işlevi üzerinde doğrudan etkisi vardır. Mezolimbik sistemde stresli deneyimlerin dopamin işleyişi üzerindeki etkileri, durumun kontrol edilebilirliğine, kişinin genetik özelliklerine ve yaşam öyküsüne bağlı olarak çok farklı veya hatta zıt olabilir (45, 168).

Dopamin farklı immün efektör hücreler tarafından sentezlenir ve reseptörleri hemen hemen tüm bağışıklık hücrelerinde eksprese edilir. Reseptörlerinin dopamin veya agonistlerle aktivasyonunun immün hücrelerde aktivasyonu, proliferasyonu ve sitokin üretimini modüle ettiği bildirilmiştir (169, 170). Dopamin metabolizması üzerindeki sitokin etkileri, inflamasyona bağlı depresyonun patofizyolojisinde de önemli olabilir (134).

Dopaminerjik sistem, merkezi sinir sisteminde çok önemli bir role sahiptir, ancak aynı zamanda periferde, özellikle endokrin sistemde önemli roller oynar ve özellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin fizyolojik düzenlenmesinde çok önemli bir role

sahiptir. Dopamin, fonksiyonlarını G proteinine bağılı membran reseptörleri kategorisine ait, biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerine göre D1 benzeri (D1 ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4) olmak üzere beş farklı reseptör aracılığıyla gerçekleştirir. D1 ve D5 reseptörleri postsinaptik olarak yerleşmiştir, D2, D3 ve D4 reseptörleri ise presinaptik olarak ve postsinaptik olarak yerleşmiştir ve presinaptik olarak yerleşen reseptörler inhibitör otoreseptörler olarak etkilerini gösterir. D1 benzeri reseptörler genellikle bir uyarıcı fonksiyonla ilişkiliyken, D2 benzeri reseptörler genellikle bir inhibitör fonksiyonla ilişkilidir. Dopamin reseptörleri esas olarak ve yaygın olarak merkezi sinir sisteminde dağılmıştır. Özellikle, substantia nigra, tegmental alan ve hipotalamustaki dopaminerjik nöronlar üç ana yola köken verir: nigrostriatal, mezolimbokortikal ve tuberoinfundibular yollar. Dopamin reseptörleri bu nedenle esas olarak striatumda, limbik sistemde, beyin korteksinde ve infundibulumda lokalizedir. Dopamin reseptörleri, nörotransmisyon ve hormon sentezi ve salgılanması dahil olmak üzere farklı işlevleri uyardıkları veya engelledikleri farklı hücre, doku ve organlarda heterojen olarak eksprese edilir. Dopamin reseptörleri, bir dizi farklı sinyal iletim mekanizması yoluyla dopamin ve dopaminerjik bileşiklerin etkilerine aracılık eder. Bunlar arasında en önemlisi, siklik AMP birikiminin uyarılması veya inhibisyonu ile sonuçlanan adenilil siklaz aktivitesinin modülasyonudur. Bu mekanizmaya, uyarım için G_{α} ve adenilil siklaza inhibisyonu için $G_{i\alpha}$ olmak üzere farklı G proteinlerinin aktivasyonu aracılık eder. D1 benzeri reseptörler genellikle uyarırken, D2 benzeri reseptörler adenilil siklaz aktivitesini ve siklik AMP birikimini inhibe eder (171, 157, 25, 73).

Beyinde, D1 dopamin reseptörleri en bol bulunan reseptör tipidir, kaudat-putamen (striatum), nükleus akumbens, substantia nigra, olfaktör bulbus, amigdala, lateral septal alan, stria terminalisin yatak çekirdeği ve frontal, singulat, parietal, piriform, temporal, entorhinal korteksler gibi nigrostriatal, mezolimbik ve mezokortikal alanlarda yüksek bir yoğunluk seviyesinde; hipokampus, beyincik, talamik alanlar ve hipotalamik alanlarda daha düşük seviyelerde eksprese edilir (172-174).

DRD1, dopaminerjik nöronların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen ve nükleus akumbenste bol miktarda dağılmış olan kilit dopamin reseptörleridir (175). DRD1 mRNA, nigrostriatal ve mezolimbokortikal yolların tüm dopaminerjik nöron

projeksiyon alanlarında ifade edilen en bol olanıdır, DRD1 stimülasyonu, neostriatum ve nükleus akumbensten orta dikenli nöronlarda GABA reseptör aktivasyonunu azaltır. DRD1, psikostimülan ilaçların lokomotor aktive edici etkilerinde kritik bir rol oynar (162, 176). DRD1 aktivasyonu, yetişkin hipokampusunda yeni doğan hücrelerin hayatta kalmasını destekler, hipokampusa bağlı sinaptik plastisite ve hafızanın modülasyonu için oldukça önemlidir (177, 158). Preklinik çalışmalar, stres faktörlerine maruz kalma sırasında DRD1 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir; örneğin, stresörlerin neden olduğu anhedoni benzeri davranışların, lezzetli yiyeceklere karşı dopaminerjik tepkinin azalması ve nükleus akumbenste DRD1'in duyarlılığının azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). DRD1 reseptörü, dopamin sisteminin işlevsel olarak spesifik bir belirteçidir. Depresyon da dahil olmak üzere afektif bozuklukları olan hastalarda daha düşük DRD1 seviyeleri bulunur (178).

2.11.7.4.3. Noradrenerjik Sistem Hipotezi ve ADRA-2A (α -2A) Reseptörü:

Norepinefrin, birçok vücut fonksiyonunu kontrol eden, uyarılma ve stres tepkilerini düzenlemek için birden fazla beyin alanında yaygın etkileri olan önemli bir monoamin nörotransmitterdir, hipotalamus, limbik sistem (amigdalada ve hipokampusta) ve pontaki lokus seruleusta yüksek konsantrasyonlarda bulunur (179, 180). Norepinefrin, beyinde (aynı zamanda kromaffin hücreleri, sempatik sinirler ve ganglionlarda) tirozin amino asidinden sentezlenir. Tirozin dolaşımında bulunur ve aktif olarak dolaşımdan alınır ve beyinde konsantre edilir. Tirozin nöron içinde ilk olarak tirozin hidroksilaz enzimi ile etkileşir ve L-DOPA'ya dönüştürülür. L-DOPA, dopamin oluşturmak için L-aromatik amino asit dekarboksilaz tarafından dekarboksile edilir. Dopamin, dopamin- β -hidroksilaz tarafından norepinefrine dönüştürülür. Adrenerjik hücrelerde, feniletanolamin-N-metil transferaz norepinefrini metile ederek adrenalini oluşturur. Dopamin- β -hidroksilaz eksikliği durumunda, norepinefrin oluşturmak üzere L-aromatik amino asit dekarboksilaz tarafından dekarboksile edilen dihidroksifenilserinden norepinefrin sentezlenebilir. Norepinefrin, monoamin oksidaz tarafından hemen dihidrofenilglükole indirgenen dihidroksifenilglükolaldehite metabolize edilir. Dihidrofenilglükol, metoksihidroksifenilglükol oluşturmak üzere katekol-O-metil transferaz tarafından metillenir (181, 180, 182).

Merkezi noradrenerjik sistem beyindeki noradrenerjik nörotransmisyonundan sorumludur (183). Beyindeki noradrenerjik nöronlar beynin iki ana bölgesinde bulunur: beyin sapında yer alan rostral ponda dördüncü ventrikülün tabanında yer alan nükleus lokus seruleus (en yüksek norepinefrin üreten nöron yoğunluğuna sahip bölge) ve yanal tegmental alan. Lokus seruleustan beynin talamus, korteks, amigdala, hipokampus ve hipotalamus dahil olmak üzere korkuyla ilgili bölgelerine yayılan bir dizi projeksiyon vardır. Bu bölgelerin tümü, başlıca psikiyatrik hastalıkların, özellikle de stres kaynaklı hastalık ve depresyonun anatomik temelini anlamak için anahtardır. Noradrenerjik nöronlar, beynin neredeyse tüm alanlarını innerve eden dağınık aksonal projeksiyonlara yol açar (184, 185, 73). Noradrenerjik sistem, ilk olarak beyin sapının dorsal tegmentumunda yer alan nükleus lokus seruleusun nöronları tarafından düzenlenir. Bu çekirdek, dorsal demet yoluyla serebral kortekse ve hem dorsal hem de ventral demet yoluyla amigdala, hipokampus ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeği dahil olmak üzere çeşitli yapılara yaygın olarak projekte olur (yansır). Bu sistemin akut aktivasyonu, beyindeki geniş bir nöron ağından norepinefrinin salınmasına yol açarak, strese adaptif tepkiler için kritik olan gelişmiş bir uyarılma durumu üretir. Uzun süreli aktivasyon, norepinefrin biyosentezinde oluşabilecek bir hasarı önleyemeye yönelik artışlara yol açar ve sonuç olarak, norepinefrin salınımında sürekli bir artış meydana gelir, öyle ki beyin norepinefrin içeriği azalmaz ve hatta artabilir. Kronik strese yanıt olarak, merkezi norepinefrin aktivitesi, etkili başa çıkma tepkilerinin mevcudiyeti gibi çevresel faktörlerden etkilenir. Özellikle, kaçınılmaz veya kontrol edilemeyen strese maruz kalmak, lokus seruleusun işlev bozukluğuna ve sonuç olarak, öğrenilmiş çaresizlik durumlarıyla ilişkilendirilen depresif norepinefrin salınımına yol açabilir. Norepinefrin sisteminin aktivasyonuna genellikle otonomik aktivasyon eşlik eder (45).

Noradrenerjik lokus seruleus nöronları, ruh hali ve duyguların yanı sıra dikkat süresinin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar (73). Noradrenerjik nöronlardan prefrontal kortekse (dürtü ve motivasyonla ilgili bir alan) ve hipokampusa (öğrenme ve hafıza ile ilgili bir alan) yapılan projeksiyonlar, depresif semptomların tipinde özellikle önemli bir rol oynayabilir. Son araştırmalar, sinaptik norepinefrindeki bir azalmanın depresif semptomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (185). Depresif

hastalarda norepinefrin seviyesinin azalması konsantrasyon kaybı, ümitsizlik, karamsarlık, ilgi kaybı, zevk alamama, enerji azalması gibi semptomlarda bir artış oluşturur. Depresyonlu hastaların bir bölümünde noradrenerjik fonksiyonların değiştiği çok sayıda araştırma ile ortaya konmuştur, bu değişiklikler şunlardır: plazma norepinefrin konsantrasyonlarında artış, norepinefrin reseptörlerinin fonksiyonlarında artış, β adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler, beyin omurilik sıvısında, plazmada ve idrarda norepinefrinin ana metaboliti olan metoksi hidroksi fenil glikol konsantrasyonlarında artış (180).

Kronik stres koşulları altında, HPA sisteminin norepinefrin sistemi aktivite düzensizliği, homeostatik bir stres tepkisini patolojik bir stres tepkisine dönüştürebilir. Veriler, serotonin sistemi ile norepinefrin etkileşiminin, anksiyete depresyonunun patofizyolojik durumunun nörobiyolojik normalleşmesini sağlayabileceğini düşündürmektedir. Buna göre, norepinefrin sistemini hedef alan farmakolojik müdahaleler, anksiyete ve depresyonu olan hastaları tedavi etmek için kullanıldığında anksiyojenik değil, anksiyolitik sonuçlara yol açabilir (179, 180).

Keşfedilen ilk nörotransmitterlerden biri olan norepinefrin, genellikle strese karşı hızlı davranışsal ve fizyolojik tepkiyle ve ayrıca adrenal korteks tarafından kortikosteroidlerin salgılanması ve adrenal medulla tarafından norepinefrin salınımı ile ilgili savaş ya da kaç tepkisi ile ilişkilidir. Beyinde bulunan norepinefrin, sempatik ganglionlarda bir nörotransmitter ve adrenal medulla tarafından salgılanmasını takiben bir hormon rolünü oynar. Merkezi sinir sisteminde norepinefrin, bir nöromodülatör olarak kabul edilir. Norepinefrin, çoklu etki modları nedeniyle duygudurum, çevreye karşı verilen tepkilerin kontrol edilmesi, kan basıncının düzenlenmesi, uyku uyanıklık döngüsü, kaygı, ağrı, kalp atış hızının ayarlanması, enerji, uyarılma, konsantrasyon, motivasyon, dürtü, dikkat, öğrenme hafıza ve bilişsel süreçler gibi çok çeşitli işlevlerde yer alan bir nöromodülatördür (181, 186, 180).

İnsanlarda stres, merkezi ve periferik olarak noradrenerjik sistemlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Kronik stres, lokus seruleusta tirozin hidroksilaz aktivitesini artıran ve ayrıca norepinefrin fonksiyonunda değişiklikler üreten CRF'yi aktive eder. Merkezi sempatik sinir sistemi aktive edildikten sonra, derin periferik değişiklikler meydana

gelir. Spesifik olarak, kortizol ve norepinefrin seviyeleri yükselir. Kronik stresin etkileri antidepresanlar tarafından tersine çevrilebilir. Çok sayıda preklinik çalışma, beyindeki noradrenerjik aktivitenin stres sırasında yükseldiğini ve bunun depolanmış norepinefrinin tükenmesine neden olabileceğini göstermiştir. Stres, depresyonda önemli bir tetikleyici faktördür. Stres hormonu olarak adlandırılan CRF'nin, merkezi norepinefrin sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (187). Merkezi sinir sistemi içinde CRF ve norepinefrin içeren nöronlar arasında önemli etkileşimler vardır. İntraserebral olarak uygulanan norepinefrin ve adrenerjik agonistler, CRF içeren nöronların aktivitesini değiştirebilir ve tersine, CRF'nin uygulanması noradrenerjik nöronların aktivitesini değiştirebilir (188).

Norepinefrin sisteminin temel işlevi, duygudurum ile ilgili özelliklerin düzenlenmesidir (180). Norepinefrinin psikiyatri alanında son derece önemli olan bir dizi fizyolojik süreçte yer aldığı iyi bilinmektedir; bunlar öğrenme ve hafıza, uyku, uyarılma ve adaptasyonu içerir. Bu süreçler özellikle depresyon ve stres tepkisinin otonomik düzenlemesi ile ilgilidir. Norepinefrinin depresyon ve stresteki rolü, merkezi noradrenerjik sistemin nöroanatomik yapısıyla bağlantılıdır. Noradrenerjik nörotransmisyonun düzensizliği depresyon, travma sonrası stres bozukluğu ve diğer anksiyete bozuklukları gibi stresle ilişkili psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (184, 189). Norepinefrinin depresyona dahil olduğuna dair kanıtlar çoktur ve nöronal yollar ve semptomlar üzerine yapılan son araştırmalar, norepinefrinin bu hastalıktaki spesifik rolünü vurgulamaktadır. Norepinefrin, sosyal ilişkilerde temel olan biliş, motivasyon ve zekayı düzenleyen yürütücü işlevlerde belirleyici bir rol oynar. Depresyonlu hastalarda yaşam kalitesini etkileyen belki de en önemli faktörlerden biri sosyal işlev bozukluğudur (186).

Noradrenerjik nöronlardaki reseptörler α veya β adrenerjik alt tipler olarak sınıflandırılmıştır. Bu alt tiplerin her birinin en az 2 ikincil alt tipi vardır (α_1 ve α_2 ; β_1 , β_2 , β_3 ve β_4). α adrenerjik etkiler vasküler tonusu artırır, ancak kalp debisini ve özellikle kutanöz, splanknik ve renal yataklarda bölgesel kan akışını azaltabilir (185, 181, 190). α_2 reseptör alt tipleri ise α_2A , α_2B , α_2C ve α_2D reseptörleridir. α_1 reseptörleri postsinaptiktir ve protein kinaz C yolunun aktivasyonu yoluyla uyarıcıdır. α_2 reseptörleri merkezi ve periferik sinir sistemlerindeki sempatik sinir

terminallerinde hem presinaptik hem de postsinaptik nöronlarda bulunur ve burada merkezi ve periferik sinir sistemlerinde inhibe edici bir role aracılık ederler. Beyindeki $\alpha 2$ reseptörleri (otoreseptörler), merkezi noradrenerjik fonksiyonun önemli presinaptik modülatörleridir ve katekolaminlerin ve ilgili ilaçların yaygın etkilerinin çoğunun postsinaptik araçlarıdır. Merkezi sinir sisteminde $\alpha 2$ reseptörü, noradrenerjik sinir terminallerinde bulunduğu bir otoreseptör olarak veya noradrenerjik olmayan sinir terminallerine bağlandığında bir heteroreseptör olarak nörotransmitter salınımını düzenleyebilir. Presinaptik $\alpha 2$ otoreseptörlerinin aktivasyonu, norepinefrin salınımının inhibisyonuna yol açar, böylece hücre dışı norepinefrin konsantrasyonlarını sınırlamak için bir negatif geri besleme freni görevi görür (181, 191, 192).

$\alpha 2$ reseptörlerinin uyarılması nörotransmitter salınımının modülasyonu, iyon kanallarının aktivasyonu ve hücresel homeostazı, inflamatuvar süreçleri ve büyüme faktörlerinin yukarı regülasyonunu etkileyebilen aşağı akış sinyal kaskadlarının uyarılması dahil olmak üzere sayısız etkiyle sonuçlanır. En yaygın $\alpha 2$ reseptör alt tipi beyin sapı, korteks, hipokampus, septum, hipotalamus, amigdala ve omurilikte de ifade edilen birincil inhibitör otoreseptör olan $\alpha 2A$ reseptörüdür. $\alpha 2A$ reseptörleri, noradrenerjik iletimin düzenlenmesinde yer alan en önemli reseptör ailesini oluşturur (204). Presinaptik $\alpha 2A$ otoreseptörleri, norepinefrin sentezinin inhibisyonundan ve negatif geri besleme döngüsünün bir parçası olarak noradrenerjik terminallerden norepinefrin salınmasından sorumludur ve noradrenerjik olmayan terminallerdeki $\alpha 2A$ reseptörleri, glutamat dahil diğer önemli nörotransmitterlerin salınımını düzenler. Postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörlerinin aktivasyonu, nöronal uyarılabilirliği modüle eder. Postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri sedasyon, analjezi ve çalışma belleğinin güçlendirilmesi gibi etkilere aracılık eder. $\alpha 2A$ reseptörlerinin nöronal fonksiyona göre genel olarak inhibe edici doğası, $\alpha 2A$ reseptör aktivasyonunun epileptogenezi azaltma yeteneği ile de gösterilir ve ayrıca $\alpha 2A$ reseptörü depresyonun nörobiyolojisinde ve antidepresan farmakolojisinde potansiyel rollere sahiptir (183). $\alpha 2A$ reseptörleri norepinefrin bağlayarak, bir dizi merkezi sinir sistemi aracılı yanıtı etkiler. Bunlar arasında kan basıncının düşürülmesi, ağrı algısının zayıflaması ve opioid yoksunluk, anestezi tasarrufu, nosisepsiyon, sedasyon, strese tepki, duygudurum ve bilişsel süreçlerin modülasyonu yer alır. İlginç bir şekilde, $\alpha 2A$

reseptörleri hem serotonerjik hem de noradrenerjik beyin bölgelerinde eksprese edilir ve her iki nörotransmitterin salınımını düzenleyebilir. Bu nedenle, $\alpha 2A$ reseptörleri, potansiyel olarak, antidepresan ve anksiyolitik ilaç geliştirme için değerli terapötik hedeflerdir, çünkü depresyon ile ilgili hem ruh halini hem de motivasyonel özellikleri etkileyebilirler. Noradrenerjik sistem, ruh halinin modülasyonu da dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve psikolojik sürecin düzenlenmesinde yer alır. Birçok çalışma, hem majör depresif bozukluğu olan hastalarda hem de prelinik depresyon modellerinde, hipokampus dahil limbik beyin bölgelerinde artmış $\alpha 2$ adrenoseptör ekspresyonu, bağlanma ve fonksiyonel tepkiler meydana geldiğini göstermiştir. Kronik antidepresan tedavileri, farmakolojik antidepresanlarla ilişkili terapötik gecikmenin süresini etkilemek için önerilen bir süreç olan $\alpha 2$ adrenoreseptörünün aşağı regülasyonunu veya desensitizasyonunu uyandırır. Depresif hastalarda $\alpha 2$ reseptör yoğunluğu azalır ve bunun sonucunda tedavi edilmeyen depresif hastalarda norepinefrin salınımında azalma görülür. Prelinik kanıtlar, depresyon hastalarının tedavisi için αA reseptörlerini hedeflemenin faydalı olduğunu göstermektedir (193-196, 180).

2.11.7.4.4. Gama-Aminobütirik Asit (GABA) ve GABA-A $\alpha 1$ Reseptörü: Gama-aminobütirik asit merkezi sinir sistemindeki birincil inhibitör nörotransmitterdir, nöronal uyarılabilirliği azaltma sürecinden sorumludur. Tüm merkezi sinir sistemi nöronlarının üçte birinin GABAerjik olduğu düşünülmektedir. GABA, omurilikte ve beyin tüm bölgelerinde nispeten yüksek konsantrasyonlarda bulunur, ancak merkezi sinir sistemi dışındaki nöronlarda yoktur. GABA'nın merkezi sinir sistemindeki nöronal aktivite üzerindeki inhibitör etkisi, uyarıcı nörotransmitter glutamatin etkisini dengeler. GABA, kortikal nöronal sinyalleme yanıt verebilirliği, uyarılabilirliği ve senkronizasyonunun düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir, bu nedenle duygusal durumlar, biliş ve hafıza, sirkadiyen ritimler ve nöral gelişim gibi faktörleri düzenler. Buna göre, GABA sinyalleme disfonksiyonu, birçok nörolojik ve psikiyatrik durumda nedensel bir faktör olarak gösterilmiştir ve GABA sinyalleme modülasyonu, psikiyatri ve nörolojideki çoklu farmakolojik terapötik gelişmelerin temelini oluşturmuştur. GABA sentezi, presinaptik GABAerjik nöronların sitoplazmasında, astrosit tarafından üretilen glutaminin, glutaminaz enziminin etkisiyle glutamata parçalanmasıyla başlatılır. Daha sonra glutamat, glutamik asit

dekarboksilaz (GAD) enzimi aracılığıyla alfa-dekarboksilasyona uğrar. GABA daha sonra veziküler GABA taşıyıcısı (vGAT) tarafından sinaptik veziküllere aktarılır ve membran depolarizasyonu üzerine sinaptik yarığa salınır (197, 198).

Beyinde GABA'yı nörotransmitter olarak kullanan sinapsların yaklaşık % 25-40'ı bulunurken, periferik sinir sisteminde çok az miktarda GABA bulunur (199). GABA, davranış, biliş ve vücudun strese tepkisinde önemli bir rol oynar. Ek olarak GABA, uykusuzluğun ve depresyonun iyileştirilmesinde, bağışıklığın artırılmasında, kaygı ve menopoz sendromunun giderilmesinde, kan basıncının düzenlenmesinde, obezite ile mücadelede ve görsel kortikal fonksiyonun iyileştirilmesinde rol oynar (200). GABA beyindeki plazma konsantrasyonunu, büyüme hormonlarını ve protein sentezini artırır. Ayrıca GABA'nın hipotansiyon indüksiyonu, sakinleştirici, diüretik ve antidiyabetik etkileri vardır (201, 202). GABA antikanser etki, antioksidan etki, antiinflamatuvar etki, antimikrobiyal etki, antialerjik etki, hepatoprotektif etki, renoprotektif etki, bağırsak koruyucu etki. nöroprotektif etki ve nörolojik hastalık önleme gibi fizyolojik etkilere de sahiptir. Nörotransmitter olarak GABA; nörodejenerasyonu, hafıza kaybını, nöronal yanıtları, kognitif bozukluğu, uykusuzluğu ve depresyon oluşumunu engeller (203). Klinik çalışmalarda depresyonu bulunan hastaların serebrospinal sıvılarında GABA konsantrasyonunun düşük olduğu ve postmortem çalışmalarda depresif hastaların beyinlerinde GABA konsantrasyonunun düşük olduğu bulunmuştur (87).

GABAerjik nöronlar, HPA ekseninin düzenlenmesi yoluyla stres yanıtının sonlandırılmasında önemli bir rol oynar ve bu düzenleyici yanıtın bozulması, kronik strese maruz kalmanın anormal etkilerine katkıda bulunur (204). Enterik GABAerjik lifler, bağırsak duvarının gangliyonlu ve gangliyonsuz enterik sinir ağları boyunca dallanarak bol miktarda bulunur. Enterik GABAerjik sistem, bazı istisnalar dışında birçok açıdan merkezi sinir sistemi ile aynıdır. Enterik GABAerjik nöronlar, merkezi sinir sistemdeki inhibe edici rolünün aksine, GABA'yı uyarıcı bir nörotransmitter olarak serbest bırakan özel internöronlardır (205).

GABAerjik sistem, sinir sisteminde her yerde bulunur ve birincil inhibisyon aracıdır. GABA'nın fizyolojik işlevlerinde GABA-A, GABA-B ve GABA-C olmak

üzere 3 GABA reseptör alt tipi rol oynar (197). GABA-A reseptörleri sinaptik (sinaptik yarık içinde yer alır) veya ekstra sinaptik (sinaptik yarık dışında yer alır) olabilir (206). Postsinaptik nöron üzerindeki GABA-A reseptörleri, hızlı postsinaptik membran hiperpolarizasyonu yoluyla hızlı inhibe edici sinyallere aracılık eden iyonotropik reseptörlerdir ve GABA-A reseptörleri, nöronların hücre zarlarına gömülü büyük proteinlerdir. Her reseptör, kompleksin merkezinde bir kanal oluşturacak şekilde bir araya gelen beş protein molekülü veya alt birimden oluşur. (198, 207). GABA-A reseptörleri beyinde geniş alanlara yayılmıştır, beyin uyarılabilirliğini kontrol etmek için çok önemlidir. Bu geniş dağılım, bu reseptörleri aktive eden ajanlar tarafından üretilen çok sayıda davranıştan (örneğin, sedasyon, anksiyetenin giderilmesi ve motor koordinasyon bozukluğu) sorumludur (207, 208). GABA-A reseptörü anksiyete, epilepsi, alkolizm ve diğer psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda rol oynar, bilişsel fonksiyon ve duygulanımın birincil düzenleyicisidir. GABA-A reseptör sistemleri, steroid hormon ve nörosteroid sistemleri ile ve anksiyete ve depresif bozukluklarda rolü olduğu varsayılan hemen hemen her ana nörotransmitter sistemi ile iletişim halindedir. GABA-A reseptör ifadesindeki ve işlevindeki değişiklikler insanlarda duygudurum bozuklukları, depresif ve kaygı benzeri davranışlarla ilişkilidir (197, 204, 209).

2.11.7.5. İnflamasyon ve Depresyon: İnflamasyon, depresyon patogeneğinde önemli bir nedensel faktördür. Depresif semptomlar, yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinler ve düşük düzeyde antiinflamatuvar sitokinler ile karakterize edilir. Depresyonun inflamatuvar bir hastalık olduğu iddiası günümüzde giderek popülerlik kazanmaktadır. Bu, depresif hastalarda birçok proinflamatuvar belirteç seviyesinin yüksek olduğunun bildirilmesi gerçeğiyle desteklenmektedir. Bu belirteçlerin örnekleri; C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-1 ve TNF- α 'dır. Proinflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu, nöronlarda bir inflamasyon tepkisine neden olabilir. TNF- α , IL-6 ve interlökin-1 β (IL-1 β) konsantrasyonları depresyonlu hastaların periferik sisteminde, beyin omurilik sıvısında ve hipokampusta önemli ölçüde yükselir. Nöronlardaki inflamasyon, depresyona yol açabilen nöroendokrin ve nörokimyasal değişimleri tetikleyebilir. Güçlü bir inflamatuvar sitokin olan ve hepatit C hastalarına tedavi amaçlı verilen interferon alfa (IFN- α)'nın depresyon benzeri semptomlar ürettiği gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonu, DNA ve protein hasarı dahil oksidatif

ve nitrozatif stresin neden olduğu hasar oluşumunda artış da görülür. Proinflamatuvar sitokinlerdeki bir artış, nöronal plastisite yetersizliğine ve nihai olarak nörodejenerasyona neden olur. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler büyüme faktörlerinin aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilir, bu da glial hücrelere ve nöronlara zarar verebilecek bağışıklık değişikliklerine ve sonuç olarak nöroenezin azalmasına neden olur (210, 23).

2.11.7.5.1. NOD Benzeri Reseptör Protein 3 (NLRP3) İnflamazomu: Bağışıklık sistemi doku hasarı, metabolik stres ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere sağlığa zarar verici çok çeşitli durumları tespit etme yeteneğine sahiptir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, bu tür tehlikeleri tespit edebildiği çok sayıda germ hattı kodlu kalıp tanıma reseptörü (PRR'ler) ailesine sahiptir. İnflamazomlar, güçlü inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonuna aracılık eden proteinlerin sitozolik komplekslerinin bir sınıfıdır. Bunlar, istilacı patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin ayrılmaz parçalarıdır ve çok sayıda proinflamatuvar sitokinin ekspresyonuna, olgunlaşmasına ve salınmasına yol açan hücresel enfeksiyonlar veya stresörler üzerine aktive edilerek bir inflamatuvar yanıtlar dizisini tetikler. Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler), C tipi lektinleri (CTL'ler) ve galektinleri içeren, PRR türü olan nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon (NOD) benzeri reseptörler (NLR'ler) patojenik mikropları ve diğer endojen veya eksojen patojenleri saptamak için doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ve inflamasyonların önemli bileşenleridir; sitoplazma içinde bulunurlar ve patojen/hasar ilişkili moleküler kalıpları (PAMP'ler/DAMP'ler) tanırlar. NLR'ler, çeşitli PAMP'leri ve DAMP'leri tanıyan doğuştan gelen sitozolik reseptörlerdir. NLR'ler arasında, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4, NLRP6, NLRP7, NLRP12 ve Aim2 dahil olmak üzere bir a   ye, multimerik inflamatuvar kompleksler oluşturabilir ve hepsi NLR ailesine ait bir PRR içerir. NLRP3 (kriyopirin ve NALP3 olarak da bilinir) en iyi karakterize edilen inflamazomdur ve esas olarak miyeloid hücreleri tarafından eksprese edilir. NLRP3 TLR aktivasyonu, sitokin uyarımı ve diğer sinyallerin uyarılmasıyla indüklenebilir. NLRP3 inflamazomu, birçok yaygın inflamatuvar hastalıkta hem bağışıklık tepkilerinin şekillenmesinde hem de bağırsak homeostazının bütünlüğünün düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Multiprotein kompleksi olan NLRP3, bir amino-terminal pirin bölgesi (PYD), bir merkezi NAIP, CIITA, HET-E ve adenosin trifosfatı adenosin difosfata hidrolize

eden nükleotit bağlama ve oligomerizasyon bölgesi TP1 (NACHT) veya NOD, bir C-terminal lösin açısından zengin tekrar bölgesi (LRR), sistein proteaz kaspaz-1 içeren apoptozla ilişkili olan bir adaptör apoptoz benek benzeri protein; CARD (ASC)'den oluşan bir proteindir (211-217).

NLRP3, merkezi sinir sisteminde bol miktarda eksprese edilir ve hücrel mikro ortamdaki zararlı ajanları tespit edebilir, oldukça geniş çapta tehlike sinyali tanıma özelliğine sahiptir. NLRP3, makrofaj ve mikroglia gibi immün sistem hücrelerine ulaşan tehlike sinyallerini tanıyarak IL-1 β ile IL-18 aracılı inflamatuvar yanıtların başlamasını sağlayan sitozolik bir reseptör proteindir. Tehlike sinyali; patojenle ilişkili moleküler yapılar veya hücrel hasarlanma ile ilişkili moleküler sinyallerdir. Tehlike sinyallerinin makrofaj ya da glia hücre zarında bulunan Toll benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınması sonucunda IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. NLRP3 inflamatuvar aktivasyonu, çok çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarının başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkilidir. PAMP'ler (patojenle ilişkili moleküler modeller) ve DAMP'ler (hücrel hasarla ilişkili moleküler modeller) tarafından uyarıldığında, NLR, apoptozla ilişkili benek benzeri protein (ASC) gibi bir adaptör molekülün yardımıyla veya yardımı olmadan pro-kaspaz-1 ile bir protein kompleksi oluşturur ve inflamazom oluşumunu başlatır. TLR'lerin uyarılmasıyla pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in nükleer faktör kapp B (NF- κ B) aracılı gen transkripsiyonu meydana gelir, aktive edilmiş NLRP3 inflamazomu, sitokin öncülleri pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i sırasıyla olgun ve biyolojik olarak aktif IL-1 β ve IL-18'e dönüştürür. NLRP3'un aktive olması için hücre zarında bulunan katyon kanalı ile kenetli iyonotropik P2X7 reseptörlerinin adenosin trifosfat (ATP) aracılı aktive olması ve K⁺ iyonunun hücre içine girmesi gereklidir. Aktif NLRP3 proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18'in üretimine ve hızlı bir hücre ölümü olan piroptoz formunun başlatılmasına aracılık eden kaspaz-1'in aktivasyonunu tetikler. Etkinleştirildiğinde aktif IL-1 β ve IL-18 glial hücreleri, nöronlar ve endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve sonunda inflamatuvar kaskadı ve doku hasarını şiddetlendirir, bir dizi inflamatuvar yanıtı ve piroptotik hücre ölümünü başlatır. Bu nedenle, NLRP3 inflamazomu, merkezi sinir sisteminde inflamatuvar yanıtların geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, yapılan çalışmalar NLRP3 sinyalinin çeşitli nörolojik bozukluklara dahil olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, NLRP3

inflamazomu aynı zamanda antidepresyon tedavisinin rasyonel bir hedefidir. Nörodejeneratif hastalıklara her zaman, beyin yapısı ve işlevi için yıkıcı sonuçları olan IL-1 β ve IL-18 proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile kronik nöroinflamasyon eşlik eder. NLRP3 inflamazomu, inflamatuvar yanıtların gelişiminde ayrı bir öneme sahiptir (213, 218, 212, 211, 215, 214).

NLRP3, bağışıklık tepkilerini değiştirerek veya bağırsak homeostazının bütünlüğünü düzenleyerek çeşitli inflamatuvar hastalıklarda hayati bir rol oynar (212). Beyin içinde NLRP3 inflamazomları yoğun olarak bir dizi nörodejeneratif hastalıkta nöroinflamasyonu indükleyen glial hücreler içinde (mikroglia, astrositler), endotel hücrelerinde ve nöronlarda bulunur (219, 220, 221). NLRP3 aktivasyonu nöronal apoptoza aracılık eder ve dolayısıyla nörolojik bozukluğa yol açar (222). NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu yüksek bir depresyon riski ile ilişkilidir, bu da immün/inflamatuvar aktivasyon ve stres arasında bir bağlantı olduğunu gösterir (214). Depresyon hastalarında NLRP3 aktive olmuş olarak bulunur. NLRP3 inflamazomu, stres kaynaklı depresyonda çok önemli bir rol oynar, bu da NLRP3'ün depresif hastalıkla mücadele için yeni bir terapötik hedefi temsil edebileceğini düşündürür (31).

2.11.7.5.2. Glial Hücre Aktivasyonu: Glial hücre, aslında birçok alt tipten oluşan, merkezi sinir sistemindeki nöronal olmayan tüm hücreleri ifade eder. Bu hücreler insan beynindeki sinir hücrelerinin % 90'ından fazlasını temsil eder. Merkezi sinir sisteminin glial hücreleri, gelişmekte olan omuriliğin lümenini ve beyin ventriküllerini kaplayan ventriküler bölge adı verilen bir germinal tabakanın nöral öncü hücrelerinden gelişir. Sinir sisteminin tüm kısımlarında, glial hücrelerin sayısı nöronlardan fazladır ve sinir dokusunun büyük bir bölümünü oluştururlar. Örneğin, glial hücreler beyin hacminin yaklaşık yarısını kaplar. Bu hücreler, hem sinir sisteminin gelişimi sırasında hem de gelişimi tamamlandıktan sonra birçok vazgeçilmez işlevi yerine getirir. Ayrıca sinir sisteminin hastalık ve travmaya tepkisinde de önemli oyuncular (223, 224). Glial hücreler nörotransmisyonu yanıt verebilir, nörotransmisyonu modüle edebilir ve sinapsların gelişimi, onarımı ve yeniden oluşturulmasında rol oynarlar (225). Sinapslarla ilişkili glial hücreler, sinaptogenezi ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen büyüme faktörlerini ve nöromodülatörleri serbest bırakmanın yanı sıra nöronal girdileri entegre eder. Bazı

glial hücreler, sinaptik iletim sırasında nöronlar tarafından salınan fazladan nörotransmitterleri uzaklaştırmak ve lokal nöronal ortamın iyonik gücünü dengelemek için temizlik görevi görür, sinir hasarı veya nöronal ölümden sonra birikintileri gidermek için süpürücü olarak işlev görür. Glial hücrelerin iyi bilinen işlevlerinden biri, beynin kılcal damarlarında ve venüllerinde, kandaki toksik maddelerin beyne girmesini önleyen, kan-beyin bariyeri olan geçirimsiz bir astarın oluşmasına yardımcı olmaktır. Ayrıca glial hücreler, glutamat ve dopamin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini kontrol eder, nöronları hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilen GABA, glutamat ve sitokinler gibi gliotransmitterleri serbest bırakır. Bu maddelerin üçlü sinapslarda etki ettiği bilinmektedir (226, 227).

Glial hücreler hem nöronlara yapısal ve metabolik destek sağlayan hücrelerdir hem de merkezi sinir sisteminin tüm önemli süreçlerinde aktif oyuncular. Glial hücreler nöroaktif maddeler salarak nöronal aktiviteyi doğrudan modüle edebilir. (228, 229). Glial hücreler, beyin dokusu homeostazının ve nöronal bütünlüğün korunmasında çeşitli roller oynar. Glial hücreler yüksek plastisite yeteneğine sahiptir ve beyindeki yaralanmaya veya hasara yanıt olarak topluca fenotipik değişiklikler olarak adlandırılan proinflamatuvar nörotoksik veya antiinflamatuvar nöroprotektif değişikliklere uğrayabilir (230). Glial hücreler, nöronal hasar sinyallerini algılayabilir ve entegre edebilir, sitokinleri serbest bırakabilir, bağışıklık hücrelerini inme bölgesine çekebilir ve diğer bağışıklık hücreleriyle etkileşime girebilir ve onların durumunu etkileyebilir (231).

Glial hücreler, makroglia ve mikroglia olmak üzere iki ana hücre grubundan oluşur. Makroglialar oligodendrositler, Schwann hücreleri, astrositler ve ependimal hücrelerden (ventrikülleri kaplayan özel bir glia) oluşur (232, 223). Oligodendrositler merkezi sinir sisteminde ve Schwann hücreleri periferik sinir sisteminde elektrik sinyallerini ileten sinir hücresi aksonlarını izole eden ve hızlı sinyal iletimi için gerekli olan miyelin kılıflarını oluşturur (232, 226, 233). Oligodendrositler, uzun aksonları esas olarak beyaz cevherde miyelinle kaplar ve Schwann hücreleriyle birlikte gri cevherde perinöronal oligodendrositler olarak trofik ve beslenme desteğinde rol oynar (234, 233). Oligodendrosit ölümü demiyelinizasyon, bozulmuş aksonal iletim ve nihayetinde akson kaybı ile sonuçlanır (235).

Monosit-makrofaj soydan kaynaklanan mezodermal kökenli mikroglia, yaralanma veya hastalığa yanıt olarak immünomodülatör işlevler gerçekleştirir. İmmünokompetandırlar ve majör histokompatibilite kompleksi gibi molekülleri eksprese edebilirler. Toplam beyin hücresi sayısının yaklaşık % 5-12'sini oluştururlar ve merkezi sinir sisteminin farklı alt bölgeleri arasında eşit olmayan bir sayı dağılımına ve muhtemelen farklı özelliklere sahip heterojen bir hücre popülasyonunu temsil ederler. Mikroglia belirgin bir şekilde olfaktör telensefalon, bazal ganglionlar, substantia nigra ve hipokampusta bulunur. Fizyolojik koşullar altında mikroglial hücreler dinlenme durumundadır, ancak sinir sisteminin herhangi bir rahatsızlığından sonra aktive olur ve sitotoksik ve fagositik bir hücreye dönüşürler. Hızla aktive edilirler ve enfeksiyon, nörodejenerasyon ve inflamasyon bölgelerine hareket ederler (234, 236, 235). Mikroglialar, merkezi sinir sistemini tehlikeye atabilecek mikropları, ölü hücreleri, gereksiz sinapsları, protein agregatlarını ve diğer partiküllü ve çözünür antijenleri ortadan kaldıran fagositik hücrelerdir, bağışıklık yanıtının ve doku onarımının farklı yönlerine katkıda bulunan çeşitli çözünebilir faktörleri salgırlar. Glial hücrelerin en küçüğü olan mikroglialar enfeksiyon, yaralanma ve nöbet sırasında aktive olur ve bir araya gelir. Aktive edilmiş mikroglia, merkezi sinir sisteminde ana antijen sunan hücre olarak görev yapabilen bir dizi antijen ifade eder (231, 226, 232).

Mikroglia çeşitli sitokinler, nörotransmitterler, modülatörler, nörotoksinler, hücre dışı matris molekülleri ve proteazlar tarafından uyarılır. Mikroglia hücreleri çok aktif ve çok yönlüdür; sitokinleri, kemokinleri, komplemanı, hücre adezyon proteinlerini, reaktif oksijen radikallerini ve nörotrofinleri sentezlerler. Mikroglial hücreler mikroglialın bölgelerini verimli bir şekilde taramasına izin veren nörotransmitterler, nöropeptitler, hormonlar, bağışıklık sinyalleri ve diğer moleküller için reseptörler ile donatılmıştır. Mikroglial hücreler, beyin hasarının detektörleridir. Mikroglia hücreleri sürekli olarak çevrelerini tarar ve yapısal olarak ifade edilen yüzey reseptörleri ile belirli bir hasara verilen tepkileri tetikleyebilir veya güçlendirebilir. Glial aktivasyon, lokal bir hasar sonucu veya sistemik bir hasara verilen bir yanıt olabilir (235, 237, 238). Mikroglia, hem nörotoksik hem de nöroprotektif olan çeşitli kimyasal araçlar üretebilir. İki tip mikroglia aktivasyon fenotipi tanımlanmıştır: M1 (klasik aktivasyon) ve M2 (alternatif aktivasyon). Genellikle, merkezi sinir sistemi

hasarından sonra, mikroglia M1 fenotipi tarafından koordine edilen bir inflamatuvar yanıt başlar. Bu aktivasyon, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen türleri (artan indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) yoluyla), araşidonik asit türevleri, prostaglandin E2 (PGE2), proteazlar, kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere oksidatif ve inflamatuvar mediatörler üretir; bunlardan IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve interferon-gama (IFN- γ) en önemlileridir. Mikroglia tarafından koordine edilen inflamatuvar yanıt genellikle TLR4 aktivasyonu ile başlar ve iki ana proinflamatuvar sinyal yolunun aktivasyonunu tetikler: NF- κ B ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolları. TLR4 aktivasyonunun sonucu, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IFN- γ ve monosit kemoatraktan protein-1–MCP-1/CCL2) gibi haberci moleküllerin ekspresyonu artar. M2 polarizasyonu esas olarak IL-4 ve IL-13 tarafından indüklenir ve IL-4, IL-13, IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile ilişkilidir. M2 mikroglia normal gelişim sırasında gereklidir ve öğrenme, hafıza oluşumu ve nörogenez sırasında rol oynayabilir. M2a, M2b ve M2c fenotipleri olan M2 mikroglia ayrıca hücre kalıntılarının fagositozunda, nöron korunmasında ve doku onarımında rol oynar (224, 239, 240, 40).

Yaralanma veya hastalık meydana geldiğinde, dallanmış mikroglia, artan fagositik aktiviteler ve yüksek sitokin üretimi ile birlikte hızla şişmiş soma ve kısaltılmış süreçlerle amoeboid morfolojisine dönüşür. Bu süreç mikrogliyal aktivasyon olarak bilinir. Mikroglialın aşırı aktivasyonu nörodejeneratif bozukluklar, nöropatik ağrı ve depresyon dahil olmak üzere çok çeşitli beyin hastalıklarında rol oynamaktadır. Mikroglialın neden olduğu inflamasyon veya stresle tetiklenen işlev bozuklukları genellikle depresyonda ortaya çıkar (40). Hipokampus, özellikle CA1 bölgesinde yüksek yoğunluklu mikrogliyal hücrelere sahip bir bölgedir ve hipokampal mikrogliyal aktivasyonun stresten kaynaklandığı gösterilmiştir, mikrogliyal aktivasyon diğer psikiyatrik ve stresle ilişkili bozuklukların yanı sıra depresyonun patofizyolojisinde yer alır (241). Mikroglia, depresyona yol açan inflamasyon ile ilişkilidir, ruhsal bozuklukları tetikler veya şiddetlendirir. Periferik immün hücreler, depresyonda sürekli aktive olan sempatik nöronlar tarafından stres kaynaklı hormon düzenlemelerine ve immün organların innervasyonuna yanıt verir. Periferik miyeloid hücreler, kanda dolaşan ve mikrogliayı etkilemek için kan beyin bariyerini geçen proinflamatuvar sitokinlerin ana kaynağıdır. Mieloid hücrelerin bir alt popülasyonu

olan monositler, depresyonla ilişkili kronik strese maruz kaldığında beyne bile sızabilir (40, 242). Depresyon ve depresif benzeri davranışların gelişiminde ortak bir faktör olan stres, mikrogliayı, özellikle M1 fenotipini aktive edebilir ve proinflamatuvar (IL-6, IL-1 β ve TNF- α) sitokinlerin ve oksidatif (ROS ve NO) araçların salınmasını uyarabilir. Depresif hastalarda bu mediatörlerin fazla miktarda bulunması yaygın bir durumdur (224).

2.11.7.6. Nörotrofik Hipotez ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF):

Prefrontal korteksin ve hipokampusun belli bölgelerinde belirgin atrofi ve BDNF gibi sinir büyüme faktörlerinin düzeylerinde azalma depresyon hastalarında gözlenmiştir ve bunun sonucunda nörotrofik hipotez ortaya çıkmıştır (23). Nörotrofinler, periferik ve merkezi sinir sistemlerinin işlevinin geliştirilmesi ve sürdürülmesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (243). Nörotrofinler hücre farklılaşması, nöronal hayatta kalma, göç, dendritik dallanma, sinaptogenez ve sinaptik plastisitenin aktiviteye bağlı formlarında kritik rolleri olan merkezi sinir sisteminin fonksiyonunun birçok yönü için merkezidir (244).

BDNF küçük dimerik nöroprotektif bir proteindir ve sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5), nörotrofin-6 (NT-6) ve nörotrofin-7'yi içeren nörotrofin ailesinin bir üyesidir. BDNF sadece bir nörotrofin olarak değil, aynı zamanda bir immünotrofin, epiteliyotrofin ve metabotrofin olarak da kabul edilir. BDNF, beyinde yaygın olarak bulunur ve çok fazla eksprese edilir, ayrıca endotel hücreleri, kardiyomiyositler, vasküler düz kas hücreleri, lökositler, megakaryositler, aktif eozinofiller ve trombositler dahil olmak üzere birkaç nöronal olmayan dokuda, karaciğer ve yağ dokusunda, iskelet kasında eksprese edilir. BDNF, etkilerini iki farklı reseptör aracılığıyla gösterir; nörotrofinleri bağlayan p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR) ve nörotrofin ailesinin üyelerine özgüllük gösteren tropomyozin ile ilişkili kinaz reseptör ailesi (Trks). BDNF, merkezi sinir sisteminin normal gelişiminde önemli bir rol oynar, nöron popülasyonlarının hayatta kalmasını ve farklılaşmasını artırır (245-250, 32).

BDNF paraventriküler çekirdek, ventromedial hipotalamik çekirdek, dorsomedial hipotalamik çekirdek ve lateral hipotalamik alan dahil olmak üzere hipotalamusun

çeşitli alanlarında sentezlenir. BDNF ayrıca hipokampus ve amigdala boyunca; ventral tegmental alan da dahil olmak üzere talamusun seçili alanları ve dorsal vagal kompleks dahil arka beyin bölgelerinde, neokortekste ve serebellumda yaygın olarak ifade edilir (249, 251). Beyinde, BDNF esas olarak nöronların ve glial hücrelerin hücre gövdelerinde sentezlenir ve daha sonra presinaptik terminallere ve postsinaptik dendritlere taşınır. BDNF salgılanması aktiviteye bağlıdır ve BDNF'nin farklı uyarı yoğunluklarında olmasına rağmen hem presinaptik hem de postsinaptik terminaller tarafından salgılandığı gösterilmiştir. BDNF ve reseptörü olan tropomiyozin reseptör kinaz B'nin (TrkB) glutamat sinapslarına lokalizasyonu nörotransmitter salınımını, iyon kanalı aktivitesini, aksonal yol bulmayı ve nöronal uyarılabilirliği düzenler (252, 253).

BDNF hem uzun hem de kısa vadeli etkilere sahiptir, çok düşük konsantrasyonlarda bile postsinaptik nöronların hızlı depolarizasyonuna yol açan güçlü bir uyarıcı nörotransmitter görevi görürken aynı zamanda sinaptik plastisite, nörotransmitter ve nöropeptid üretimi ve uyarılabilirliğinde uzun süreli değişikliklere neden olur. BDNF'nin uzun vadeli etkilerinin öğrenme, hafıza ve davranışta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (32). BDNF merkezi sinir sistemi içinde birçok kritik fonksiyonda rol oynayan bir büyüme faktörüdür, beyinde en bol bulunan nörotrofindir, nöronal gelişim ve plastisitenin önemli bir moleküler düzenleyicisidir. Dendritlerin büyümesini uyarır ve dendrit yoğunluğunu artırır ve ayrıca uyarıcı sinapsların olgunlaşmasında, öğrenme ve hafızada önemli olan süreçlerde (nöronal plastisite) ve depresyonda gerekli olan uyum süreçlerinde rol oynar (253, 247, 23, 254). BDNF yeni nöronların gelişimini ve farklılaşmasını uyarır ve uzun vadeli güçlenmeyi destekler (249), sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite gibi süreçlerde (253), yetişkin beyinde nöronların entegrasyonunda (247), glikoz metabolizmasında ve enerji homeostazında önemli bir rol oynar (255, 256). BDNF glutamaterjik stimülasyon, serebral iskemi, hipoglisemi ve nörotoksisite gibi olumsuz koşullarda nöroprotektif etki gösterir, nöral kök hücrelerden yeni nöronların büyümesini (nörogenez) uyarır ve kontrol eder (254).

Kronik stres BDNF ekspresyonunu olumsuz yönde etkiler. BDNF, stres yanıtının patofizyolojisinde ve stresle ilişkili duygudurum bozukluklarının patogenezinde önemli bir rol oynar. BDNF kan-beyin bariyeri boyunca taşınır ve kan beyin

bariyerini geçebildiği için dolaşımdaki BDNF, kortikal BDNF konsantrasyonları ile ilişkilidir ve depresyon tedavisinde serum BDNF seviyelerine bakılır (23, 257, 258). Depresyon hastalarında BDNF seviyeleri, sağlıklı insanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür ve antidepresan tedavi, periferik BDNF seviyelerini normalleştirir (259). BDNF, azalmış hipokampal hacim veya bilişsel eksiklikler gibi depresyonlu bireylerde gözlenen yapısal beyin anormalliklerinde önemli bir rol oynar (251). Hipokampustaki azalmış BDNF seviyesi, hipokampal nöronların proliferasyonunun azalmasından ve bunun sonucunda depresyonun başlamasından sorumludur. Çevresel stresörler hipokampal BDNF seviyesini etkileyerek depresif etkilere yol açabilir (260). BDNF konsantrasyonu ve gen ekspresyonu, bağırsak mikrobiyotası tarafından da düzenlenir (261), gastrointestinal sıkı bağlantı proteini ekspresyonu ve regülasyonunun önemli bir düzenleyicisidir (262). Gastrointestinal mikrobiyota merkezi sinir sisteminde BDNF üretimini modüle ederek davranışı etkiler (263). BDNF, merkezi sinir sisteminin dejeneratif bozuklukları için potansiyel terapötik bir ajandır (264).

2.11.7.7. Endokannabinoid Sistem ve Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB1/CNR1):

Endokannabinoid sistem; kannabinoid reseptörleri CB1 (CNR1) ve CB2 (CNR2), endojen ligandları anandamid (AEA), 2-araşidonil gliserol (2-AG) ve 2-araşidonoil eter (noladin eter), taşıyıcı proteinler ve bunların sentezinde ve parçalanmasında yer alan enzimlerden oluşur. Bazı bileşikler de endokannabinoidler olarak rol oynayabilir: N-dihomo- γ -linolenoiletanolamin, N-dokosatetraenoiletanolamin, O-araşidonoiletanolamin (virodhamin), oleamid, N-araşidonoil dopamin ve N-oleoil dopamin. Anandamid ve 2-araşidonoil gliserol, hücre içi kalsiyum artışlarına yanıt olarak sentezlenir. Endokannabinoid sistem hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan ve Hint keneviri (*Cannabis sativa*) bitkisinde doğal olarak bulunan analjezik madde olan Δ^9 -tetrahidrokannabinolün (Δ^9 -THC) psikoaktif bileşeninin etkilerine aracılık eden, çeşitli fizyolojik süreçlerin önemli bir düzenleyicisidir, sinir sisteminin gelişimine katılır ve doğum sonrası yaşamda sinaptik iletimi modüle eden (265-269), beyinde uyarıcı ve engelleyici nörotransmisyonu düzenleyen, nöroendokrin ve davranışsal tepkileri düzenleyen, duygusal, bilişsel, nörovegetatif ve motivasyonel süreçleri

düzenleyen ve çoklu fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan nöromodülatör bir sistemdir (270-272).

Endokannabinoidler analjezi, antikonvülsiyon, immünsüpresyon, göz içi basıncı ve kusmanın azaltılması gibi hem psikoaktif hem de sistemik fizyolojik etkilere aracılık eden geniş ve çeşitli bir lipofilik bileşik grubudur (273). Endokannabinoidler, gerek duyulduğunda zar fosfolipidlerinden sentezlenen ve veziküllerde depolanmadan hemen salınan lipofilik moleküllerdir. Anandamid ve 2-araşidonilgliserol postsinaptik nöronlarda üretilir. Endokannabinoidler çeşitli fizyolojik, farmakolojik ve patolojik süreçlerde yer alan endojen lipid araçlarıdır ve sinaptik fonksiyonun anahtar modülatörleridir. Bu lipid haberciler merkezi sinir sisteminde ifade edilen kannabinoid reseptörlerini aktive ederek, birkaç sinirsel işlevi ve davranışı düzenleyebilir. Endokannabinoid sistem, duygusal davranışın kontrolü için önemlidir. Endokannabinoidler biliş, motor kontrol, beslenme davranışları ve ağrı dahil olmak üzere çok çeşitli nöral fonksiyonları düzenleyebilir. Ayrıca, endokannabinoid sisteminin düzensizliği ağrı ve inflamasyon, obezite, metabolik, gastrointestinal, hepatik, nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir ve ayrıca depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik durumlarda rol oynar (274-276, 268, 277).

Kannabinoid reseptör ailesi iki tip içerir: Nöronal hücrelerde ve beyinde karakterize edilen CB1 reseptörü; bağışıklık hücrelerinde ve dokularda karakterize edilen CB2 reseptörü. Kannabinoid reseptörleri G proteinine bağlı reseptörlerdir, Gi/Go ailesinin (Gi1,2 ve 3 ve Go1 ve 2) G proteinleri ile ilişkilidir. Gi yoluyla sinyal iletimi çoğu doku ve hücrede adenilil siklazı inhibe eder, ancak Gs yoluyla sinyal iletimi adenilil siklazı uyarır (278, 269). Sinapslarda, CB1 reseptörleri, nöronların aksonları ve terminalleri üzerinde presinaptik lokalizasyon gösterir. Serbest bırakıldıktan sonra, endokannabinoidler presinaptik zarda bulunan CB1 reseptörlerine bağlanır. Bu kannabinoid reseptörleri, adenilat siklazı inhibe eder. CB1 reseptörü aktivasyonu, potasyum kanallarının ve mitojenle aktiveleşen protein kinazın aktivasyonu yoluyla voltaja bağlı N ve P/Q tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesine neden olur (274).

Endokannabinoidler, aktiviteye bağı bir şekilde postsinaptik nöronlardan salınır ve çeşitli akson terminallerinden nörotransmitter salınımını azaltan veya artıran presinaptik CB1 reseptörlerine bağlanır (279, 280). Beyindeki en bol cannabinoid reseptörü olan CB1 reseptörü nöronlarda, glial hücrelerde, gabaerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve noradrenerjik nöronal terminallerde eksprese edilir; serebellum, habenula, serebral korteks, bazal ganglionlar, striatum, hipotalamus, amigdala, limbik sistem ve hipokampus gibi stresle ilgili davranışlarda yer alan tüm ana beyin yapılarında ifade edilir ve HPA ekseninin kontrolüne katılır, CB1 reseptörü ayrıca kardiyovasküler sistem, üreme sistemi ve gastrointestinal sistem gibi periferik dokuda da bulunur. CB1 reseptörünün bloke edilmesi, hipokampusta nöronların kaybına ve nöroenezin yetersiz seviyede olmasına, nörotoksik durumlara karşı duyarlılığın artmasına ve nöronal plastisite bozukluklarına sebep olur (265, 266, 275). Endokannabinoid sistemin farmakolojik olarak bloke edilmesi, depresyon ve anksiyete bozukluklarının patogeneğinde bir risk faktörüdür. Kronik trisiklik antidepresan tedavisi ile hipokampus ve hipotalamustaki CB1 reseptör yoğunluğu yukarı regüle edilir (281). Endokannabinoid sistem, CB1 reseptörü aktivasyonu yoluyla ruh hali, duygu, hafıza, biliş ve stres tepkilerini düzenler. CB1 antagonisti rimonabant, obezite tedavisine yönelik klinik deneylerde anksiyete ve depresyon insidansını artırırken, kenevir insanlarda ruh halini iyileştirir ve sentetik CB1 agonistleri anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkiler üretir. Bu nedenle endokannabinoid sistem, antidepresan ilaçlar için umut verici bir hedefi temsil etmektedir (33). CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, anksiyete ve depresyonda yer alan nörotransmitterlerin salınımını engeller (282). Kronik stres hipokampusta hem CB1 reseptör yoğunluğunu hem de endokannabinoid içeriğini azaltır, buna karşın trisiklik bir antidepresan ile kronik tedavi, hipokampustaki endokannabinoid aktivitesini artırır. Hipokampusun dentat girusundaki CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, antidepresan benzeri bir tepki ile sonuçlanır (283).

2.11.7.7.1. CB1 Reseptörü Sinyali ile Ruh Hali, Biliş ve Stresin Düzenlenmesi:

CB1 reseptörü, ruh hali ve depresyonun düzenlenmesinde rol oynar. Stres tepkilerinin ve ruh halinin düzenlenmesi için endokannabinoid/CB1 reseptör sinyali gereklidir. CB1 reseptör blokajı, HPA ekseninin stresle aşırı ve uzun süreli

aktivasyonuna neden olur. Azalmış endokannabinoid/CB1 reseptör sinyali azalmış davranışsal esneklik ve anhedoni ile ilişkilidir. Kronik stres, psikopatolojinin gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve endokannabinoid sistem bozukluğunun depresyon ve anksiyete semptomlarına yol açtığını gösteren önemli veriler vardır. Bu nedenle, endokannabinoid sistem bozukluğu kronik stres tarafından indüklenebilir ve muhtemelen takip eden olumsuz sonuçlara katkıda bulunur. Kronik stres CB1 reseptörünün ifadesini değiştirir. Kronik strese maruz kalma, hipokampusta CB1 reseptörünün bağlanma bölgesi yoğunluğunda % 50'lik bir azalmaya neden olur. Kronik strese maruz kalma, hipokampusta CB1 reseptör ekspresyonunu ve endokannabinoid sinyalini azaltır. Hipokampusta GABA salınımının endokannabinoid sistem aracılı regülasyonundaki azalmanın, kronik strese maruz kalmayla değişen uzamsal öğrenme ve plastisite üzerinde önemli etkileri olabilir. CB1 reseptör sinyali strese duyarlıdır ve güçlü endokannabinoid/CB1 reseptör sinyalinin sürdürülmesi, stresle ilgili patolojilerin gelişimine karşı direnç sağlar. Güçlü bir endokannabinoid/CB1 reseptör sinyali özellikle kronik stres karşısında, uygun stres tepkileri ve duygusal homeostazın sürdürülmesi için hayati önem taşır (284, 285).

2.11.7.8. Melanokortin Sistemi ve Melanokortin 4 Reseptörü (MC4R): Beynin melanokortin sistemi sinir hücrelerinden beynin diğer bölümlerine sinyaller gönderen ve arkuat çekirdekte bulunan iki farklı nöronal grup olan anoreksijenik proopiomelanokortini (POMC) eksprese eden nöronlardan ve melanokortinlerin endojen bir antagonisti olan oreksijenik nöropeptit Y/agouti ile ilişkili peptidi (NPY/AgRP) üreten nöronlardan, melanokortinleri algılayan merkezi sinir sistemi devrelerinden ve melanokortin reseptörlerinden oluşur. POMC nöronlarından iştahı baskılayan peptitler salgılanır ve POMC nöronları enerji tüketimini artırır, agouti ile ilişkili nöronlardan ise oreksijenik etkili peptitler salgılanır ve AgRP nöronları enerji tüketimini azaltır (286-288). Melanokortin sistemi beslenme ve metabolizmanın düzenlenmesi, enerji homeostazı, boy uzaması, kemik ve mineral yoğunluğu, hormon sentezi, pigmentasyon, cinsel fonksiyon, analjezi, termoregülasyon, inflamasyon, insülin salgısı, ekzokrin sekresyon, immünomodülasyon, kardiyovasküler düzenleme, nöromüsküler rejenarasyon ve steroidogenez gibi çok sayıda fizyolojik fonksiyonla ve aynı zamanda duygusal süreçlerin patolojik değişiklikleri ile

karakterize edilen, genellikle bilişsel bozulma, değişen hafıza ve azalan sosyal etkileşimin eşlik ettiği, yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan nöropsikiyatrik bozukluklarla, özellikle anksiyete ve depresyon gibi stresin önemli bir rol oynadığı hastalıklarla ilişkilidir. Melanokortin sistemi etkilerini melanokortin reseptörleri aracılığıyla gösterir (288, 289, 286, 34, 290, 291). MC1R, MC2R ve MC5R esas olarak periferde bulunurken, MC3R ve MC4R özellikle merkezi sinir sisteminde bol miktarda bulunur. MC4R, merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. MC4R hipotalamusta, vagal komplekste, beyin sapında güçlü bir şekilde ve orta derecede korteks, amigdala, striatum, hipokampus, talamus ve omurilikte ifade edilir. MC4R, az miktarda periferik sinir sisteminde bulunur (291, 288).

Melanokortinerjik nöral devre, anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere stres ve stres kaynaklı psikiyatrik bozukluklarda rol oynar. En büyük katkı, stres tepkilerinin kontrolünde yer alan beyin bölgelerinde yüksek oranda ifade edilen MC4R alt tipi tarafından verilmektedir. MC4R HPA ekseninin aktivitesini büyük oranda etkiler, stres ve stresle ilgili davranışların önemli bir aracısı olan CRF ile işlevsel ve anatomik bir etkileşim içindedir. MC4R, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinin hem parvosellüler hem de magnosellüler yapısında bulunur, bu da vazopressinerjik ve kortikotropik nöronlar yoluyla HPA ekseninin aktivitesinin düzenlenmesinde bir rolü olduğunu kanıtlar (291, 34). MC4R sinyallemedeki azalma, ventromedial hipotalamusta BDNF ifadesinin aşağı regülasyonu ile sonuçlanır (292). BDNF gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltır ve glikoz toleransını artırır. Paraventriküler çekirdekte etkili olan BDNF, katabolik bir faktör olarak etki ederek hem enerji alımının hem de harcanmasının düzenlenmesinde fizyolojik bir rol oynar (293).

MC4R hipokampusun dentat girus, CA1 ve CA2 bölgelerinde bulunur, ancak CA3 ve CA4 bölgelerinde bulunmaz. Sinaptik plastisite, yeni bir deneyime yanıt olarak nöronlar arasındaki sinaptik iletimin etkinliğini değiştiren önemli bir hücresel mekanizmadır. Sinaptik plastisite, nörotransmitterler (örneğin, dopamin, serotonin ve norepinefrin) ve nöropeptitler dahil olmak üzere çeşitli nöromodülatörler tarafından düzenlenebilir. Hipokampustaki MC4R, yapısal ve fonksiyonel plastisitenin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. MC4R, nöronlara ek olarak mikroglia ve

astrositlerde eksprese edilir, MC4R'nin aktivasyonu gliada BDNF'nin yukarı regülasyonuna yol açar, bu da nöroinflamasyon tepkisini azaltır (294-296).

MC4R'nin bloke edilmesi, anksiyete ve depresyon gibi stresle ilişkili bozuklukları olan deneklerin tedavisinde yararlı bir yol olabilir. MC4R, anksiyete ve depresyon gibi strese bağlı bozuklukların tedavisi için olası terapötik bir hedeftir (34).

2.11.7.9. HPA Eksen Disfonksiyonu: HPA eksen, stres yanıt sisteminin önemli bir parçasıdır ve HPA ekseninin işlevsizliği, depresyona yol açan en önemli mekanizmalardan biridir. Hem psikolojik hem de fizyolojik stres, HPA eksenini aktive eder ve hipotalamus tarafından CRF ve AVP salınımını uyarır. CRF ve AVP ön hipofiz bezini, glukokortikoid dahil olmak üzere adrenokortikal hormonların salınımını artıran ve dolaşımdaki glukokortikoid düzeylerinde bir artışa neden olan ACTH salgılaması için indükler, hipotalamus tarafından CRF ve AVP salgılanmasını engelleyen negatif bir geri besleme devresi oluşturulur. Bununla birlikte, depresif hastaların yarısından fazlası, dolaşımdaki glukokortikoid ve ACTH'da kronik bir artış da dahil olmak üzere HPA ekseninin negatif geri besleme disfonksiyonuna sahiptir ve hatta bazı hastalar hiperkortizolemiden muzdariptir. Dolaşımda artmış glukokortikoid (kortizol) seviyeleri stres etkenine karşı duyarlılığı ve depresif ruh halini artırır, hafıza ve diğer bilişsel işlevleri bozar. Dolaşımdaki aşırı glukokortikoid, GR'nün duyarlılığını azaltırken; antidepresan tedaviler glukokortikoid reseptör ifadesini artırır, GR fonksiyonunu geliştirir ve GR aracılı negatif geri bildirim mekanizmasının düzenli çalışmasını sağlar (130, 297).

2.11.7.9.1. Glukokortikoid (GR) ve Mineralokortikoid (MR/NR3C2)

Reseptörleri: Kortikosteroidler beyinde iki reseptöre bağlanır: MR ve GR. Bu reseptörler, HPA eksen aktivitesini düzenlemek için tamamlayıcı bir şekilde çalışır. GR ve MR'nün aktivasyonu, genomik transkripsiyonel düzenleme yoluyla bir dizi hücresel, immünolojik ve fiziksel değişiklik içeren bir sinyal yolunu tetikler. GR beynin genelinde ifade edilirken, MR ağırlıklı olarak hipokampus ve amigdala gibi limbik alanlarda ifade edilir. Hipokampusta, mineralokortikoid reseptörleri glukokortikoid reseptörleriyle birlikte lokalizedir (37). Mineralokortikoid reseptörleri, kortizole glukokortikoid reseptörlerinden 10 kat daha yüksek bir afinite

gösterir ve büyük ölçüde bazal kortizol seviyelerinin kontrolünde işlev görürken, glukokortikoid reseptörleri kortizol pik seviyeleri aracılığıyla (örn. sirkadiyen pik, akut stres) kademeli olarak işlev görür, bu da HPA eksenini aktivasyonu ve stres duyarlılığı için düzenleyici bir mineralokortikoid reseptörü ile ilişkili eşik ile sonuçlanır. İlginç bir şekilde, glukokortikoid reseptörleri beyinde ifade edilirken, mineralokortikoid reseptörleri duygusal süreç, uyarılma ve hafıza (yani, hipokampus, amigdala, prefrontal korteks) ile ilgili limbik beyin yapılarında bol miktarda ifade edilir, bu nedenle, muhtemelen glukokortikoid salgılanması üzerinde bir bazal inhibitör ton uygular (51).

Tip I veya MR (NR3C2), ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerinin steroid/tiroid/retinoid nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve Tip II veya GR ile birlikte steroid reseptörü (SR) alt ailesine aittir (298-300). NR3C2 geni, sadece aldosteron ile değil, ilginç bir şekilde beyin de dahil olmak üzere birçok organda stres hormonu kortizol ile etkileşime giren mineralokortikoid reseptörünü kodlar. NR3C2 duygusal hafıza, kaygı, depresyon, ruminasyon ve umutsuzluk ile ilişkilendirilmiştir (301).

Hipokampusta MR ve GR uzamsal bellek ve biliş, ruh hali ve davranış modülasyonu için çok önemlidir (302). Hipokampus, glukokortikoid seviyelerine özellikle duyarlıdır ve normalde HPA işlevi üzerinde tonik bir negatif düzenleme sergiler (303). MR ve GR ekspresyonu özellikle hipokampal nöronlarda bol miktarda bulunur. Hipokampal oluşumun nöronlarında, lateral septumda, medial ve merkezi amigdalada, koku alma çekirdeğinde, korteksin II. tabakasında ve beyin sapı duyu ve motor nöronlarında çok sayıda MR bulunur. Özellikle hipokampus olmak üzere limbik nöronlarda eksprese edilen mineralokortikoid reseptörleri hem aldosteronu hem de kortizolu tutar. MR hipokampal CA1, CA2 ve glukokortikoid reseptörlerinin lokalize olduğu dentat girustadır. Her iki reseptör tipi de koordine bir şekilde, davranışsal adaptasyon için kritik olan bilgi işleme üzerindeki kortizol etkisine ve strese bağlı nöroendokrin tepkilere aracılık eder. Mineralokortikoid reseptörleri stres yanıt sisteminin hassasiyetini belirleyen proaktif modda çalışırken, glukokortikoid reseptörleri reaktif modda stresten kurtulmayı kolaylaştırır (304).

Strese maruz kalma, sempo-adrenomedüller sistem yoluyla adrenalinin salınmasına ve HPA eksenini yoluyla kortikosteroidlerin salınmasına neden olur. Kronik stresin ardından uzun süreli veya aşırı HPA eksenini aktivitesi, bireyin allostatik yükünü aşabilir ve daha sonra psikiyatrik ve somatik bozuklukların gelişmesine neden olabilir. Hipokampusta ve amigdalada MR'nün aşağı regülasyonu nöronal bütünlüğü etkileyebilir, böylece hipotalamusa giden limbik sistem çıktılarını bozabilir ve stresle ilişkili psikiyatrik bozukluk riskini artırabilir. Stresli koşullar altında HPA eksenini aktivitesi üzerindeki sönümleyici MR etkisi, inhibe edici hipotalamik internöronlar üzerinde etkili olan hipokampal mineralokortikoid reseptörlerinin uyarıcı eşığının bir sonucu olabilir. Depresyon hastalarının beyinlerinin ölüm sonrası analizi hipokampusta, alt frontal girusta ve singulat girusta MR mRNA ifadesinde bir azalma olduğunu göstermiştir. Aynı sonuç, intihar vakalarında hipokampal MR ifadesini inceleyen bir çalışmada da bulunmuştur (37).

Hipokampal mineralokortikoid reseptörleri, yeni durumların değerlendirilmesinin altında yatan bilişsel süreçlerde ve bir zorlukla başa çıkmak için uygun davranışsal tepkilerin seçilmesinde rol oynar. MR, norepinefrin gibi stres hormonlarının neden olduğu artan uyarılabilirliği güçlendirir (305). Limbik MR, kronik stres ve depresyon sırasında azalır, ancak antidepresanlar tarafından indüklenir. Artan MR aktivitesi HPA eksenini aktivitesini engeller, yavaş dalga uykusunu destekler, kaygıyı azaltır ve başa çıkmayı desteklemek için devre bağlantısını değiştirir. Bu nedenle MR aktivasyonu, depresyon ve bilişsel işlev bozukluğunu hafifletmek için bir hedef sunabilir (306).

MR'nün erkeklerde ve kadınlarda davranış ve ruh hali üzerinde farklı etkileri vardır. Kronik stres cinsiyete bağlı olarak MR ifadesini modüle eder. Kadın steroid hormonu progesteron MR ekspresyonunu değiştirebilir (307). Yüksek düzeyde MR işlevselliği, özellikle stres yaşayan kadınlarda nispeten daha düşük depresyon oranlarıyla sonuçlanır. Depresyon hastalarında MR ekspresyonu azalır. Yüksek MR ekspresyonu olan yetişkin insanlarda daha düşük depresyon oranları görülür (308). Depresyon hastaları, hipokampusta ve prefrontal kortekste azalmış MR ekspresyonu sergiler ve MR geninin (NR3C2) birkaç polimorfizmi ve haplotipi depresyon ile ilişkilendirilmiştir (36). MR muhtemel bir ilaç hedefi olabilir (37).

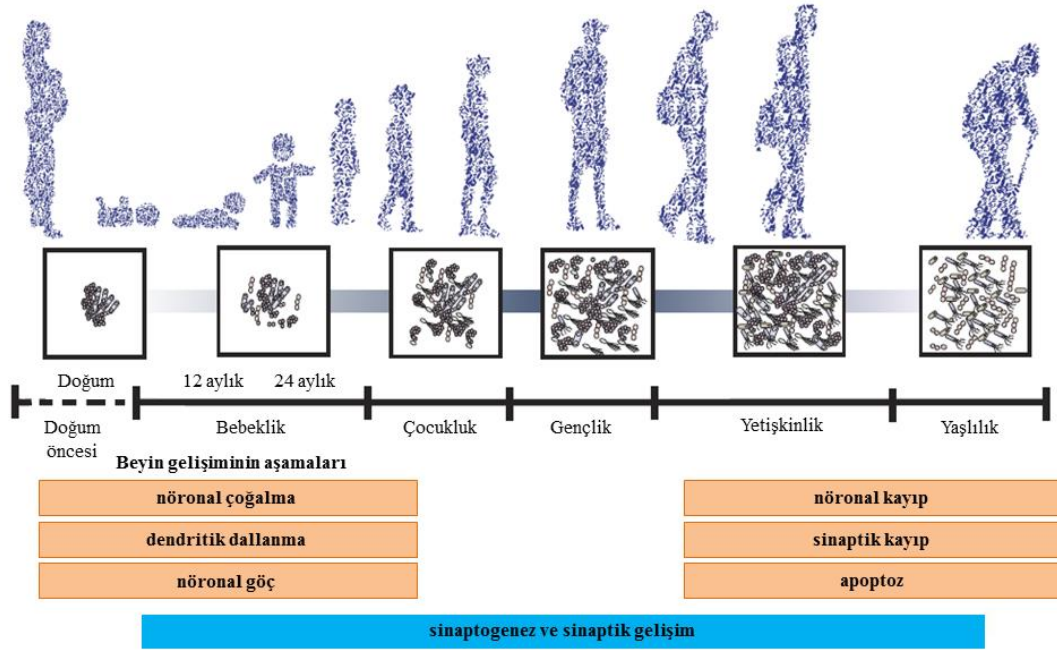
2.11.7.10. Bağırsak-Beyin Ekseninin İşlev Bozukluğu Hipotezi: Bağırsak mikrobiyotası hipotezi, depresyonun bağırsak mikrobiyotası ile yakından ilişkili olduğunu ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini disfonksiyonunun depresyonun ana patolojik temeli olduğunu öne sürer. Bağırsak mikrobiyota anormallikleri, çevresel ve genetik risk faktörlerinde saklanan doğrudan tetikleyici ve anahtar bir risk faktörüdür ve mikrobiyotanın düzenlenmesi, depresyon tedavisi ve önlenmesi için umut verici bir yöntemdir. Son yıllarda bağırsak-beyin eksenini araştıran çok sayıda çalışma, bu hipotezi farklı yönlerden desteklemektedir (130). Beyin ve bağırsak arasındaki iletişim, beyin-bağırsak eksenini olarak adlandırılan ve birçok yoldan oluşan ağın sayesinde gerçekleşir. Bağırsak-beyin eksenini gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişim sistemidir, nöral (hem enterik hem de merkezi sinir sistemleri), hormonal ve immünolojik sinyalleşme arasındaki dengede önemli bir rol oynar. Beyin-bağırsak eksenini merkezi sinir sistemini, enterik sinir sistemini, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarını, nöroendokrin ve nöroimmün yolları ve bağırsak mikrobiyotasını kapsar. Bu karmaşık ağ aracılığıyla bağırsak, visseral mesajlar yoluyla beyni etkileyebilir ve bunun tersine, beyin, mukozal bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından sitokin üretiminin modülasyonu gibi gastrointestinal fonksiyonları (hareketlilik, salgı ve müsin üretimi gibi) ve bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebilir. Gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasındaki efferent ve afferent liflerden oluşan karmaşık bir refleks ağ, eksen içindeki etkileşimleri kolaylaştırır. Hormonal, nöral ve bağışıklık yolları boyunca çift yönlü iletişim, merkezi sinir sisteminin gastrointestinal yolun motor, duyu ve salgı fonksiyonlarını etkilemesine ve bunun tersine, gastrointestinal yoldan kaynaklanan sinyallerin merkezi sinir sisteminin fonksiyonunu etkilemesine olanak tanır (309, 310).

Duyusal bir organ olarak bağırsak, 200 ila 600 milyon nöron içeren otonom sinir sisteminin kapsamlı bir bölümünü oluşturan enterik sinir sisteminin bir parçasını oluşturur. Vagus siniri (otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünün ana siniri), gastrointestinal sistem ve sinir sistemi arasındaki çift yönlü sinyalleşmede kritik bir rol oynar. Enterik sinir sistemi tüm gastrointestinal sistem boyunca yerleşik, tüm gastrointestinal fonksiyonu (örneğin; bağırsak motilitesi, mukus salgılanması, kan akımı, immünolojik ve endokrin aktivite) düzenleyen sinir sisteminin bir alt

bölümüdür. Enterik sinirlerin düzenlenmesi, sinir regülasyonunun dört seviyesinden oluşur. İlk seviye, enterik sinir sisteminin lokal düzenlenmesidir. Enterik sinir sistemi, miyenterik ve submukozal plexus olmak üzere iki sinir plexusundan oluşur ve enterik sinir sisteminin motor nöronları ve duyu nöronları, beyin ve omuriliğin durumuna benzer şekilde bağımsız bir bilgi entegrasyonu ve işleme işlevi gerçekleştirmek için birbirine bağlanır. İkinci seviye, hem enterik sinir sistemi hem de merkezi sinir sistemi sinirlerinden iletilen bilgileri alan prevertebral ganglionlarda bulunur. Üçüncü seviye merkezi sinir sistemidir. İç veya dış çevresel değişikliklerle ilgili sinyaller alındığında, beyin ve omuriliğin farklı merkezlerinden gelen çeşitli bilgileri entegre ettikten sonra, merkezi sinir sistemi düzenleyici bilgilerini enterik sinir sistemine iletir veya düz kas, bezler ve kan damarlarını düzenleyen otonom sinir sistemi ve nöroendokrin yollarla doğrudan gastrointestinal efektör hücreler üzerinde etki gösterir. Dördüncü seviye gelişmiş beyin merkezlerinden oluşur; korteks ve subkortikal bölgeden gelen bilgi aşağı doğru, bazal ganglionlardan spesifik beyin sapı çekirdeklerine doğru birleşir. Afferent spinal ve vagal duyu nöronları, bağırsaktan torasik ve üst lomber omuriliğe ve kaudal beyin sapı içindeki soliter yolun çekirdeğine visseral geribildirim taşır, hipotalamus ve limbik ön beyin dahil olmak üzere daha yüksek beyin bölgelerine polisinaptik girdiler sağlar. Çift yönlü kontrol, tümü bağırsağa vagal ve spinal otonomik çıkışı değiştirmek üzere konumlandırılan singulat ve insular korteksler, amigdala, stria terminalinin yatak çekirdeği ve hipotalamustan inen preotonomik nöral projeksiyonlarla sağlanır. Toplu olarak, mikrobiyota beyin-bağırsak ekseninin sadece bu nöral yollarla değil, aynı zamanda humoral sinyal molekülleri ve hormonal bileşenler aracılığıyla da iletişim kurduğu düşünülmektedir. Gastrointestinal sistemi merkezi sinir sistemine farklı seviyelerde bağlayan bu tip nöroendokrin ağ, mikrobiyota bağırsak beyin ekseninin işlevinin yapısal temelidir. Birlikte, bu karmaşık ağ, hem gastrointestinal sistemi hem de beyin işlevini değiştiren etkiler uygular (311, 297, 309, 312).

Yaklaşık 1800 farklı filum ve 40.000 bakteri türünden oluşan insan bağırsağı mikrobiyal popülasyonunun yaklaşık 100 trilyon bakteri olduğu tahmin edilmektedir (313, 314). Bağırsak mikrobiyomu, sağlıklı insan bağırsağında 4 baskın filum olan gram-negatif Bacteroidetes (*B. fragilis* en önemlisi), Proteobacteria (*E. coli*, salmonella, yersinia, shigella, vibrio, hemophilus vb.) ve gram-pozitif Firmicutes

(180'den fazla *Lactobacillus* türü), *Actinobacteria* (diğerlerinin yanı sıra *Bifidobacteriae*) bakterilerinden oluşur. *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları mikrobiyotanın yaklaşık % 70-75'ini oluştururken; *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* filumları nispeten düşük miktarlarda bulunur. Mikrobiyota ayrıca çok sayıda virüs, protozoa, arke ve mantar içerir. Bu bağırsak mikrobiyomunun toplam ağırlığı, insan beyninin ağırlığına benzer şekilde 1-2 kg'dır. Bu simbiyotik mikroorganizmalar birbirleriyle ve konakçıyla iletişim kurarak insan sağlığında önemli bir rol oynarlar. Bağırsak mikrobiyotası, her insanda kendine özgüdür. Bağırsak mikrobiyal bileşimi genetik, bebeğin doğum şekli (sezaryen veya vajinal doğum), prematürelilik ve doğum yeri (ev ve hastane), emzirme, yaş, coğrafya, yaşam tarzı, evcil hayvan sahipliği, beslenme, ilaç kullanımı, geçirilen hastalıklar ve stres gibi kişinin yaşamı boyunca karşılaştığı endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişebilir. İnsanlarda bağırsak mikrobiyotası, doğum ile birlikte oluşmaya başlar. Fetal dönemde intestinal sistem steril kabul edilir ancak yeni bilimsel çalışmalar ile intrauterin ortamda da bakteri olabileceği gösterilmiştir. Vajinal doğum, bebeğin intestinal mikrobiyotasının vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma (*Lactobacillus* ve *Prevotella* türleri) ile oluşmasını sağladığı için çok önemlidir. Ayrıca anne sütü ile beslenen bebeklerde mikrobiyotanın çoğunu *Bifidobakteri*'ler oluştururken, hazır mamalar ile beslenen bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*'lar daha baskındır (312, 315-319).



Resim 2. İnsan ömrü boyunca mikrobiyal çeşitlilikteki değişiklikleri gösteren zaman çizelgesi grafiği (317).

Bağırsak mikrobiyomu tarafından beyin fonksiyonunu etkileyebilecek şu moleküller oluşturulur: nörotransmitterler (serotonin, asetilkolin, dopamin, GABA, glutamat, norepinefrin ve diğerleri), kısa zincirli yağ asitleri (butirat, propiyonat ve asetat), indoller (triptofan ve metabolitleri), safra asitleri, kolin ve metabolitler, laktat, vitaminler ve ayrıca diğer bazı metabolitler; laktonlar, peptit feromonlar, furanonlar, proteinler, peptitler, amino asitler, nükleik asitler, nükleotitler gibi düşük moleküler ağırlıklı metabolitler, nükleositler, uçucu yağ asitleri ve diğer organik asitler, gaz halindeki bileşikler (CH_4 , H_2S , NO ve CO), vitaminler, aminler, poliaminler, hormon benzeri maddeler, polisakaritler, oligosakkaritler, peptidoglikanlar, lipoteikoik asitler, glikopeptitler, lipopolisakaritler, antimikrobiyal bileşikler, lektinler, biyosümfaktanlar, pigmentler. Bu moleküller, doğrudan ve dolaylı mekanizmalar yoluyla depresif davranışı etkileyebilir: beyindeki reseptörlerin doğrudan uyarılması; periferde nöral, endokrin ve bağışıklık araçlarının uyarılması ve epigenetik düzenleme (histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu) (320, 321, 309).

Mikrobiyal ürünler (örn: peptidoglikan) plasenta, beyin ve dolaşımda bulunan kalıp tanıma reseptörleri tarafından tanınır ve kan beyin bariyerini geçebilir. Ayrıca,

bağırsak mikrobiyotasının kan beyin bariyeri oluşumuna ve homeostazına, mikrogial gelişime ve fonksiyona, karmaşık davranışlara ve miyelinasasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin işlev bozukluğunun depresyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (322, 316). Klinik çalışmalar, depresif hastaların bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı insanlara göre önemli ölçüde farklı olduğunu ortaya koymuştur. Bazı araştırmalar, hastalarda hem mikrobiyota çeşitliliğinin hem de zenginliğinin azaldığını kanıtlamıştır. Filum düzeyinde, Bacteroidetes ve Proteobacteria zenginliğinin arttığı, Firmicutes zenginliğinin azaldığı; aile düzeyinde, Prevotellaceae'nin nispi bolluğunun arttığı; cins düzeyinde Prevotella miktarının arttığı, Faecalibacterium ve Ruminococcus miktarının azaldığı bulunmuştur (130).

Bağırsak mikrobiyotası insan gelişimi ile değişmekte ve yararlı bakteri miktarındaki değişimler bireylerin sağlığını önemli ölçüde etkileyebilirken; enfeksiyon, ilaç, hastalık, beslenme, çeşitli stres faktörleri de mikrobiyomu değiştirebilmektedir (323). Stres bağırsak mikrobiyotasında uzun vadeli değişikliklere yol açabilir (324). Mikrobiyal dengedeki bozukluklar, strese karşı artan tepki ve strese bağlı bozuklukların görülme sıklığının artması dahil olmak üzere ruh hali ve davranışta uyumsuz değişikliklere yol açabilen kronik bir inflamatuvar duruma neden olabilir (312).

Klinik ve klinik öncesi çalışmalar, mikrobiyota ve metabolitlerinin stres tepkisi, duygusal davranış, ağrı modülasyonu, sindirim davranışı ve beyin biyokimyası dahil olmak üzere davranışları ve beyin süreçlerini modüle etmede rol oynadığını, psikolojik stresin bağırsak duyarlılığı, hareketliliği, salgısı, geçirgenliği ve mukozal bağışıklık aktivasyonu üzerinde büyük bir etkisi olduğunu göstermektedir (325, 315). Psikolojik stres ve yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri bağırsak geçirgenliğinde bir artışa ve dolayısıyla bağırsak disbiyozuna yol açar, bu durumlar depresyonda, depresyonla ilişkili nöro-bağışıklık koşullarında belirgindir. Anksiyete ve depresyon hastalarının yaklaşık % 60'ında bağırsak fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmektedir (326, 327). Mikrobiyom ve psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki çift yönlüdür. Bu nedenle mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, genel sağlık ve zihinsel sağlık bozukluklarının korunmasında önemli bir rol oynar (328). Preklinik ve klinik

çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının duygudurum modülasyonu üzerindeki önemli rolünü desteklemektedir (329).

2.11.7.10.1. Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Domain Proteini 1 (NOD1)

Reseptörü: Nod benzeri reseptörler (NLR) gastrointestinal fizyolojinin düzenlenmesinde önemli olan, bağırsakta ve beyinde eksprese edilen, doğuştan gelen bağışıklık kalıp tanıma reseptörleridir (38). NLR ailesinden NOD1 reseptörü bağırsak-beyin sinyalleme için önemlidir. NOD1 gibi PRR'ler, mikrobiyota ve sinir sistemi arasındaki bağlantıların potansiyel düzenleyicileridir (322).

NOD1; bağırsak epitel hücreleri ve mukozal bağışıklık hücreleri, hipokampus ve piramidal nöronlar, astrositler ve mikroglia gibi çeşitli hücre türlerinde bulunur (38). NOD1, klasik kalıp tanıma reseptörü olarak lenfoid doku oluşumu, bağırsakta Paneth hücre fonksiyonu, nötrofil aktivasyonu, hematopoez ve 5-HT sinyali dahil olmak üzere bakteri-konak ilişkisine aracılık etmede önemli bir rol oynar (330). NOD1, ağırlıklı olarak gram-negatif bakteriyel organizmalardan salınan γ -d-glutamil-mezodiaminopimelik asidi spesifik olarak tanır ve bu peptidoglikanın tespit edilmesinden sonra proinflamatuvar sinyali indükler (331, 332). NOD1 antimikrobiyal peptidleri, proinflamatuvar sitokinleri, otofajiyi ve kazanılmış bağışıklığı modüle ederek bağırsak homeostazının ve epitel bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesini destekler (322). NOD1, gastrointestinal sistemin fizyolojik olarak işlevini sürdürmesi için önemlidir, merkezi ve periferik serotonerjik biyolojiyi, biliş, kaygı ve HPA eksenini düzenler. NOD1 reseptörlerinin bağırsak epitel hücre ifadesi davranışı düzenler. NOD1 reseptörünün bloke edilmesi stres kaynaklı anksiyete, bilişsel bozulma ve depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (38).

2.11.8. Depresyon Tedavisi: Depresyonun tedavisi için öncelikle hastanın öyküsü bilinmelidir. Öykü alınırken depresyon belirtileri, hastada yol açtığı işlevsel sorunlar, hastayı etkileyen yakın dönem yaşam olayları, depresyonu tetikleyici ve altta yatan etkenler, hastanın erken yaşlarda olumsuz bir durum yaşayıp yaşamadığı ve destekleyici aile ortamının olup olmadığı bilinmelidir (87). Antidepresanlar, depresyon tedavisinin temelidir, ilk antidepresanlar, tüberküloz tedavisi için geliştirilen bir ilaç olan iproniazidin ruh halini yükseltici etkiler gösterdiğine dair

kesin klinik gözlemlerin ardından tesadüf eseri keşfedildi, 1950'lerin sonlarında piyasaya sürüldüklerinden beri depresyon semptomlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Hepsi merkezi sinir sistemindeki monoamin nörotransmitterlerinin nörokimyasal dengesini etkileyen ilaçlardan oluşur. Monoaminler, antidepresanlardan etkilenen ana nörotransmitterlerdir. Farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli ilaç türleri halinde düzenlenen antidepresanlar, yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilimsel çalışmalar antidepresanların kısa vadede orta derecede faydalı olduğunu ve uzun vadede etkilerinin yetersiz olduğunu gösterdiğinden, antidepresanların etkinliği hakkında hala devam eden bir tartışma ve endişe vardır. Depresyon tedavisi için geliştirilmiş çok sayıda ilaç olmasına rağmen, bu hastalıkla mücadeledeki zorluklardan biri, antidepresan alan hastaların önemli bir bölümünün tam remisyona ulaşamamasıdır. Bazı hastalarda, mevcut ilaçlara veya diğer terapötik yaklaşımlara yanıt vermeyen, tedaviye dirençli depresyon da gelişir (333, 334, 23). Bazı hastalar, yan etki profili veya tedaviye yeterli yanıtta daha az yanıt nedeniyle belirli bir ilaç sınıfıyla başlangıç tedavisinden fayda görmeyebilir (134). Depresyon hastalarının % 60 kadarında ilaç tedavisine yanıtızsızlık derecesi, depresyon tedavisinde büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Psikoterapi nispeten pahalıdır ve şiddetli depresyonda etkisizdir. Farmakoterapi ve psikoterapinin hastalık yükünü hafifletme konusundaki sınırlı yeteneği ışığında, depresyonun önlenmesi ve tedavisinde alternatif yollar arayışı giderek artan bir ilgi görmüştür. Yaşam tarzı, depresyon da dahil olmak üzere zihinsel bozuklukların görülme sıklığını ve sonuçlarını etkileyen potansiyel olarak değiştirilebilir bir faktör olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır (92). Preklinik çalışmalar, mikrobiyomun depresyonun etkilerine duyarlı olduğunu göstermiştir. Son yıllarda ortaya çıkan klinik veriler, depresyon hastalarında bağırsak mikrobiyotasının da değiştiğini ortaya koymuştur. Mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninin anlaşılmasına dayalı olarak, probiyotiklerle depresyon veya stresle ilişkili semptomatolojinin başarılı bir şekilde hafifletildiğini gösteren klinik çalışmalar vardır. Probiyotiklerle yapılan çalışmalar, depresyon tedavisi için yeni yollar açabilir (79).

Majör depresyonu olan tüm hastalar akut (12 hafta), devam (4-9 ay) ve idame (1 yıl veya daha fazla) evrelerinde yeterli tedaviye ihtiyaç duyar. Akut ve uzun süreli tedavi sırasında antidepresanlarla tedavi edilen tüm hastalarda yan etkilerin tedaviye

uyum üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Son birkaç yılda yeni antidepresanların geliştirilmesi, akut ve uzun süreli tedavi sırasında daha güvenli ve daha tolere edilebilir tedavi seçenekleri sunmuştur. Bu yeni antidepresanların bazılarıyla ilişkili bulantı, anksiyete, uykusuzluk ve uyuklama gibi erken başlangıçlı yan etkiler, tedavinin ilk birkaç haftasında genellikle azalır ve doz ayarlamaları veya diğer farmakolojik müdahalelerle kolayca yönetilir (335). Antidepresan ilaçların yan etkileri önemli ve yaygın bir tıbbi endişe oluşturmaktadır, yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilidir ve ilaç sınıflarında farmakoterapinin kesilmesinin nedeni olarak sıklıkla belirtilmektedir. Birçok hasta yan etkiler nedeniyle antidepresan tedavisini sonlandırmaktadır (336).

2.11.8.1. Depresyon Tedavisindeki Seçenekler

2.11.8.1.1. İlaç Tedavisi: İlaçlar kökenlerine veya kaynaklarına, fizyolojik etkilerine, terapötik kullanımlarına, etki bölgelerine, kimyasal yapılarına veya etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir (134).

2.11.8.1.1.1. Antidepresan İlaçlar: Trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri, dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri, serotonin ve norepinefrin disinhibitörleri olan $\alpha 2$ antagonistler, serotonin antagonistleri/geri alım inhibitörleri, melatonin agonistleri (29, 337, 28).

2.11.8.1.1.1.1. Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü Venlafaksin: Venlafaksin, serotoninin ve norepinefrinin presinaptik geri alımını bloke ederek beyindeki nörotransmisyonu kolaylaştıran bir feniletilamin türevidir ve dopamin geri alımının zayıf bir inhibitörüdür, güvenli, hızlı etkili ve yaygın olarak kullanılan bir antidepresan olarak kabul edilmektedir. Oral olarak hızla emilir ve insanlarda ortalama 5 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Muskarinik, nikotinik, histaminerjik veya kolinerjik-adrenerjik reseptörlerle etkileşime girmez ve bu nedenle ağız kuruluğu, hipotansiyon ve sedasyon gibi rahatsız edici olumsuz olayları önler. Dopamin reseptörleri ile çok zayıf etkileşime girer, yüksek dozlarda zayıf dopamin geri alımı yeteneğine sahiptir, daha düşük dozlarda, ilaç esas olarak 5-HT geri alımını bloke

eder ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi davranır. Bu ilaca bir doz yanıtı vardır ve daha yüksek dozlarda ilacın adrenerjik etkileri artar. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, uyuklama ve ağız kuruluğudur. Yavaş salımlı venlafaksin gastrointestinal yan etkilere (Effexor XR) daha az neden olur. Serotonin geri alım inhibitörlerinde olduğu gibi cinsel işlev bozukluğu meydana gelebilir. Venlafaksin aniden kesilirse bulantı, uyuşukluk, uykusuzluk ve anksiyete ile birlikte kesilme sendromu ortaya çıkabilir. Bu sendromu önlemek için venlafaksin XR, birkaç gün ila haftalar arasında kademeli olarak azaltılmalıdır. Özellikle daha yüksek dozlarda venlafaksin XR ile hipertansiyon oluşabilir. Doktorlar, bu ilacı hipertansiyonu olan hastalara reçete ederken dikkatli olmalıdır. Özellikle venlafaksin XR'yi günde 225 mg veya daha fazla dozlarda kullanırken, kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Aritmiler, birinci derece kalp bloğu, atriyoventriküler blok ve dal bloğu nadir görülen durumlardır. Özellikle daha yüksek dozlarda verildiğinde, venlafaksin sırtüstü diyastolik kan basıncını artırma eğilimindedir. 300 mg/gün'ün üzerindeki dozlarla 6 haftalık tedaviden sonra kan basıncındaki ortalama artış 7 mmHg seviyesinde olur. Venlafaksin ve metabolitlerinin atılımı esas olarak böbrek yoluyla ve uygulanan dozun sadece % 4,7'si değişmemiş ilaç olarak idrarda görülür. Mevcut klinik veriler, majör depresyonlu hastaların 6 haftalık tedavisi sırasında venlafaksin antidepresan etkinliğini göstermiştir (337-339, 28, 340, 341).

2.11.8.1.1.2. Dopamin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü Bupropion:

Bupropion (Wellbutrin) birçok açıdan atipik bir antidepresandır, Wellbutrin XL 150 ve 300 mg olarak bulunan yavaş salımlı, dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörüdür, ilgili taşıyıcılarını bloke ederek hem norepinefrinin hem de dopaminin nörotransmisyonunu artırır, norepinefrinin tüm vücut döngüsünü artırır ve daha az ölçüde dopaminin geri alımını bloke eder, sigarayı bırakmayı kolaylaştırmak için etkili bir ajandır. Ağız kuruluğu, uykusuzluk, ajitasyon, baş ağrısı, kabızlık, bulantı, kilo kaybı, titreme ve mide bulantısı bupropionun yaygın yan etkileridir ve serotonerjik antidepresan ilaçların cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı ve sedasyon gibi yaygın yan etkilerine neden olmadığı için iyi bir ilaç olarak kabul edilir. Bupropion, bazı hastalarda kan basıncını yükseltebilir, önceden kalp hastalığı olan hastalarda kardiyak iletim, kasılma veya ortostatik hipotansiyon ile ilgili herhangi bir soruna neden olmaz. Olguların % 2'sinde çarpıntı bildirilmiştir. Bupropion, monoamin

oksidazı inhibe etmez, histaminik, kolinerjik ve $\alpha 1$ adrenoseptörlerle etkileşime girmez, bu da tolere edilebilirliği artırır. Klinik araştırmalar, bupropionun ciddi depresyonda yatan ve ayakta tedavi gören hastalarda etkin olduğunu göstermiştir. Böbrek veya karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu koşullar plazma bupropion düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Bupropion, kardiyovasküler yan etki bakımından güvenli profile sahip olan, cinsel yan etkileri az olan ve iştah artışına veya kilo alımına neden olmama eğiliminde olan ve hem bir antidepresan hem de sigara bıraktırmada bir ajan olarak etkinliği yüksek olan bir ilaç olarak, antidepresanlar arasında benzersizdir (342, 28, 343, 340, 337).

2.11.8.1.1.1.3. Trimonoaminerjik Modölatörler: Östrojen, L-metilfolat, S-adenozin-metionin, tiroit hormonu, lityum (96).

2.11.8.1.1.1.4. Diğer İlaçlar: Melatonerjik; agomelatin, HPA eksenini hedefleyenler (GR antagonistleri, CRH-R1 antagonistleri, V-1B antagonistleri, $\beta 3$ -adrenoreseptör agonistleri), nörokinin antagonistleri (örn. P maddesi), amino asit nörotransmitter modölatörleri (NMDA antagonistleri, AMPA reseptör güçlendiricileri), hücre içi sinyal kaskadlarının modölatörleri (CREB aktivatörleri (fosfodiesteraz inhibitörleri), Glikojen sentaz kinaz-3 inhibitörleri), mitokondriyal benzodiazepin reseptör agonisti, nöronal nikotinik reseptör antagonisti, melanosit inhibe edici faktörün (MIF-1) pentapeptit analogu, histon düzenleyiciler (histon deasetilaz inhibitörleri) (29).

2.11.8.1.1.1.5. Etki Mekanizmasına Göre Antidepresan İlaçların Yan Etkileri: Norepinefrin taşıyıcı blokajına neden olan ilaçlar endişe, semptomimetik aminlerin baskılayıcı etkilerinin artırılması, terleme, taşikardi, titreme; serotonin geri alım inhibisyonuna neden olan ilaçlar tedavide erken anoreksiya ve daha sonra kilo alımı, kaygıda doza bağlı artış veya azalma, boşalma bozuklukları, anorgazmi ve libido azalması, ekstrapiramidal yan etkiler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve triptofan ile etkileşim, bulantı, kusma ve ishal, sedasyon veya uykusuzluk, serotonin sendromu; dopamin geri alım inhibisyonuna neden olan ilaçlar psikozun aktivasyonu ve alevlenmesi, parkinsonizm, psikomotor aktivasyon; α -1 adrenerjik reseptör blokajına neden olan ilaçlar postural hipotansiyon ve baş dönmesi, diğer ilaçların antihipertansif etkisinin güçlendirilmesi, refleks taşikardi; dopamin D2 reseptör

blokajına neden olan ilaçlar ekstrapiramidal yan etkiler (akatzizi, distoni, parkinsonizm), geç diskinezi, endokrin etkiler (prolaktin yüksekliği); histamin H1 reseptör blokajına neden olan ilaçlar uyuşukluk, yaşıllarda düşme, ortostatik hipotansiyon, sedasyon, kilo alma; muskarinik asetilkolin reseptör blokajına neden olan ilaçlar bulanık görme, merkezi etkiler (hafıza ve bilişsel bozulma), ağır vakalarda deliryum, gastrointestinal etkiler (tükürük salgısında azalma, ağız kuruluğu, azalmış peristalsis, kabızlık), dar veya kapalı açılı glokomun oluşması, sinüs taşıikardisi, idrar yapmada zorluk ve retansiyon gibi yan etkilere yol açar (337). Trisiklik antidepresanlar ağız kuruluğu, başı dönmesi, bulanık görme, kabızlık, belirgin antikolinerjik ve yatıştırıcı yan etkiler ve ortostatik hipotansiyonun yanı sıra önemli kardiyak aritmi riski ile ilişkilidir. Aşırı dozda ölümcül olma potansiyeli yüksek olan trisiklik antidepresanların kardiyovasküler etkileri, intihara meyilli hastalarda özellikle endişe vericidir. Monoamin oksidaz inhibitörleri tiramin ile etkileşime girerek potansiyel olarak ölümcül hipertansiyona neden olabileceğinden, bunları alan hastalar tiramin içeren gıdaları kısıtlayan veya içermeyen bir diyeteye uymalıdır. Monoamin oksidaz inhibitörlerinin diğer yan etkileri arasında hipotansiyon, kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğu bulunur. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri zamanla etkinliğini kaybetme eğilimindedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleriyle akut tedavi sırasında gastrointestinal rahatsızlıklar, başı ağrısı, sedasyon, uykusuzluk, aktivasyon, aşırı terleme, parestezi ve cinsel işlev bozukluğu (libido azalması/yokluğu, gecikmeli boşalma ve orgazma ulaşamama dahil) sıklıkla rapor edilir. Kilo alımı, uyku bozuklukları, apati (ilgisizlik, kayıtsızlık), yorgunluk ve cinsel işlev bozukluğu kronik tedavinin nispeten yaygın yan etkileridir; ancak bazı çalışmalarda bu uzun vadeli yan etkilerin ortaya çıkışı, plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdir (27, 28).

2.11.8.1.2. Somatik Tedavi: Elektrokonvulsif tedaviler, yineleyici transkraniyal manyetik uyarım, derin beyin uyarımı, vagal sinir uyarımı, ışıık tedavisi, uyku yoksunluğu tedavisi (96).

2.11.8.1.3. Psikoterapi (80).

2.11.8.1.4. Kombine Tedaviler: İlaç ve psikoterapi (96).

2.11.8.1.5. Psikobiyotikler: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü ve DSÖ tarafından yapılan tanımlamaya göre probiyotikler, yeterli miktarlarda tüketildiğinde (yaklaşık 1×10^9 cfu (koloni oluşturan birim)/ml/gün) kişiye sağlık açısından faydalı bir etki sağlayan canlı mikroorganizmalardır (344). İdeal bir probiyotiğin sahip olması gereken özellikler vardır: İnsan kaynaklı olmalıdır, güvenli olmalıdır, endüstriyel özellikte olmalıdır; tüketilmeye kadar yeterli sayıda canlı mikroorganizma içeriğini sağlayacak raf ömrü olmalıdır, gastrointestinal sistemde epitelyum yüzeyine tutunabilmeli, çoğalabilmelidir, kolonize olabilmelidir, kolonizasyon sağlayabilmesi için mide asidinden, duodenum salgılarından ve safra tuzlarından etkilenmemelidir, istenen bölgede canlı ve yeterli sayıda olmalıdır, doğal bağırsak florasının yerine geçmemek için bağırsaklarda geçici olarak kolonize olmalıdır, hızlı metabolize olmalıdır ve hızlı gelişebilmelidir, konakta yararlı etkiler göstermelidir, konakçıda patojenik ve toksik etkiler göstermemelidir, patojen bakterilere karşı antagonist etki göstermelidir, mukozal ve sistemik bir immün yanıt oluşturabilmelidir ve bağışıklık sistemini iyileştirmelidir, proteolitik aktivite göstermelidir, antimikrobiyal maddeleri üretebilmelidir, antibiyotiklere karşı dirençli olmalıdır (345-349). Probiyotikler mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla merkezi sinir sistemi ve davranışlar üzerinde etkilere sahiptir. Özellikle, bağırsak mikrobiyotası ile stres tepkisi arasında bir ilişki vardır ve probiyotiklerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine humoral, immün, nöral ve metabolik yollar aracılık edebilir. Çeşitli probiyotiklerin stres kaynaklı anormal davranışları normalleştirme, HPA eksenini ve inflamatuvar yanıtları düzenleme üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (350). Probiyotik olarak en sık kullanılan bakteriler gram pozitif Bifidobacterium ve Lactobacillus familyalarıdır. Bifidobacteria ve Lactobacilli, proinflamatuvar lipopolisakkarit zincirlerine sahip değildir ve bu nedenle bağırsakta yayılmaları, immünolojik reaksiyonları tetiklemez. Bu tür bakterilerin varlığı ile, bağışıklık sistemi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar varlıkları ayırt etmeyi öğrenir ve proinflamatuvar elemanları antijenik olarak tanımlayarak uygun immünojenik tepkiler geliştirir (297). Depresyonun oluşumuna ve gelişimine sıklıkla Bifidobacterium ve Lactobacillus türlerinin azalması eşlik eder (351).

Psikobiyotikler, yeterli miktarda alındığında mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini ilişkilerini etkileyen, sadece gastrointestinal fonksiyonu değil, aynı zamanda

antidepresan ve anksiyolitik kapasiteyi de iyileştirmek için bağırsak beyin ekseninin aracılık ettiği merkezi sinir sistemi ile ilgili işlev ve davranışları bağışıklık, hümmoral, nöral ve metabolik yollar aracılığıyla etkileyen, sinirsel uyarıcı-engelleyici denge, duygudurum, bilişsel işlevler, öğrenme ve hafıza süreçlerinin kontrolünde önemli roller oynayan, GABA, serotonin, glutamat ve BDNF dahil olmak üzere nörotransmitterleri ve proteinleri düzenleyebilen, psikiyatrik hastalığı olan hastalarda ruh sağlığı üzerine yararlı etkileri olan bir grup probiyotiktir (352-354). Psikobiyotiklerin etkilerini göstermek için kullandığı üç ana yol vardır: vagus siniri yolu (% 80 oranında bağırsaktan merkezi sinir sistemine bilgi taşıyan duyuusal nöronlardır), kan beyin bariyerini geçebilen nöroaktif sitokinleri ve diğer bileşikleri üreten bağışıklık sistemi yolu, bağırsak kan bariyeri ve kan beyin bariyeri. Psikobiyotik potansiyele üç yolla ulaşılabilir: hipotalamik-hipofiz-adrenal eksene stres yanıtı ve sistemik inflamasyonda azalma ile; bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan bir etki ile ve metabolitler (nörotransmitterler, proteinler ve kısa zincirli yağ asitleri) aracılığıyla (321, 355, 344). Bağırsakta bulunan psikobiyotik bakteriler enterik sinir sisteminin sinapslarında nörotransmisyonu modüle eden dopamin, serotonin, norepinefrin ve GABA gibi nörotransmitterlerin üretimini artırır, stres kaynaklı HPA eksenini aktivitesini azaltır, proinflamatuvar sitokinlerin etki gücünü zayıflatarak bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korur ve inflamasyonu azaltan antiinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu artırır (356), bağırsak ve beyin arasındaki sinir yollarını doğrudan aktive eder, nöropeptid üretimi üzerinde dolaylı etkiye sahiptir, nörotrofik maddelerin modülasyonunu sağlar, lokal ve sistemik antioksidan üretimini sağlar ve lipid peroksidasyonunu azaltır, yararlı besin maddelerinin (örneğin, omega-3 yağ asitleri, mineraller) emilimini artırır, ince bağırsakta aşırı bakteri üremesini sınırlandırır, mide veya bağırsak patojenlerini inhibe eder, genel bağırsak mikrobiyotasında stres kaynaklı değişiklikleri önler, amin veya üremik toksin yükünü azaltır, inflamatuvar sitokin üretimini sınırlandırır, karbonhidrat malabsorpsiyonunu sınırlandırır (357).

Tablo 2. Psikobiyotik bakteri türleri (357)

Nörolojik Durum	Bakteri	Psikobiyotik Türler
Stres	Lactobacillus spp	<i>L. casei</i> Shirota , <i>L. helveticus</i> , <i>L. helveticus</i> R0052 , <i>L. plantarum</i> PS128 , <i>L. rhamnosus</i>
	Bifidobacterium spp	<i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> R0175
Depresyon	Lactobacillus spp	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> W37 , <i>L. brevis</i> W63 , <i>L. casei</i> , <i>L. casei</i> Shirota , <i>L. casei</i> W56 , <i>L. gasseri</i> OLL2809 , <i>L. helveticus</i> NS8
	Lactococcus	<i>L. lactis</i> W19 , <i>L. lactis</i> W58
	Bifidobacterium spp	<i>B. infantis</i> , <i>B. Bifidum</i> , <i>B. bifidum</i> W23 , <i>B. lactis</i> W52 , <i>B. longum</i> R0175
Anksiyete	Lactobacillus spp	<i>L. fermentum</i> NS9 , <i>Lactobacillus casei</i> Shirota , <i>L. rhamnosus</i> JB-1 , <i>L. helveticus</i> ROO52
	Bifidobacterium spp	<i>B. breve</i> 1205 , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> 1714 , <i>B. longum</i> NCC3001 , <i>B. longum</i> R0175

2.11.8.1.5.1. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103): *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ideal bir probiyotik için gerekli özellikleri karşılayan bir *Lactobacillus* suşunu izole etme girişiminin bir parçası olarak 1985 yılında keşfedilmiştir, sağlıklı insan bağırsak mikrobiyotasından izole edilmiştir, *Lactobacillus* cinsine ait ilk suş olup 1989 yılında patenti alınmıştır (358-360). LGG, gastrointestinal sistemde ve vajinal sistemde bulunan çubuk şeklinde, fakültatif heterofermentatif ve anaerobik, gram pozitif, katalaz negatif bir kommensal bakteridir, spor oluşturmaz, bakteriyosin ve başlıca fermantasyon nihai ürünü olarak laktik asit üretir. LGG selobiyoz, fruktoz, glikoz, manitol, mannoz, melezitoz, rhamnoz, riboz, salisin, sorbitol, trehaloz ve ksilozu fermente eder, laktoz, maltoz, sakaroz, amigdalın, arabinoz, eritritol, glikojen, inositol, melibiyoz veya afinozu

fermente etmez (198, 361, 358). LGG, spesifik gram pozitif bakterilerde bulunan, hücre yüzeyinin uzun ve ince proteinli çıkıntıları olan spesifik yapışkan pili (fimbria) yapılarına sahip olduğundan dolayı hem yetişkinlerde hem de çocuklarda gastrointestinal mukozaya etkili bir şekilde tutunur, abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşturabilir, 8000 g santrifüj kuvvetine maruz kalan hücreler pili yapılarını kaybeder. Mide asiditesine ve safra tuzlarına direnme yeteneği, bakterinin oral alımdan sonra bağırsaklara geçişinde daha fazla hayatta kalma kapasitesi sağlayan antistres proteinleri üretme yeteneğinin bir sonucudur. LGG penisilin, ampisilin, imipenem ve eritromisin gibi yaygın olarak kullanılan birçok antimikrobiyale duyarlıdır ancak bu antibiyotiklerle eş zamanlı tüketildiğinde bağırsakta kolonize olma yeteneğini hala korur (358, 362, 363).

LGG, klinik olarak en iyi çalışılan, en yaygın kullanılan, hızlı çoğalma özelliklerine sahip probiyotik suşlardan biridir, ağızdan alındıktan sonra bağırsaklarda bulunma süresi bir haftadan fazladır, ağızda da kolonize olabilir (359, 364). LGG bir probiyotik olarak, bağırsak florasının düzenlenmesinde ve bağırsak bütünlüğünün korunmasında, bağışıklık modülasyonunda, antibakteriyel bileşik üretiminde ve nörotransmitter modülasyonunda işlev görür, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, obezite, gastrointestinal enfeksiyonlar, alerji, ishal ve bebeklerde atopik hastalıklar üzerinde klinik faydaları olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, LGG'nin hamile kadınlara oral yoldan uygulanmasının, bebeklerinde 24 aya kadar kolonizasyona neden olduğu bildirilmiştir. LGG ile ilgili çok sayıda araştırma verisi, bu probiyotiğin insan sağlığı için kullanımına temel oluşturmaktadır (198, 365, 364, 366, 359, 367, 360).

2.11.9. Deneysel Depresyon Modelleri: Depresyon hastalığı hakkında edinilen bilgiler artmış olmasına rağmen tedaviye tam yanıt alınamaması veya gecikmiş olarak yanıt alınması nedeniyle klinik öncesi çalışmalar önem arz etmektedir. Bu nedenle hastalığın patofizyolojisi hakkında bilgi edinmek için deneysel depresyon modelleri kullanılmaktadır. Özellikle kliniğe başvuran hastalardaki nöronal durumu anlayabilmek, yeni tedavi yöntemleri belirleyebilmek için deneysel depresyon modellerine ihtiyaç duyulmaktadır (368, 87).

Günümüzde kullanılan deneysel depresyon modelleri şunlardır: Öğrenilmiş çaresizlik, kuyruktan asma, zorunlu yüzme, rezerpin etkisi, 5-hidroksitriptofana bağlı davranış değişiklikleri, apomorfine bağlı hipotermi, psikostimulan yoksunluğu, olfaktör bulbektomi, genetik modelleme, sosyal stres modeli, psikososyal stres modelleri, kronik kortikosteron uygulaması, sirkadiyen ritim modelleri, kronik ve subkronik değişken stres modeli, kronik kısıtlama stresi, kronik hafif stres modeli, kronik öngörülemez hafif stres modeli (369-372).

Hayvanlar üzerinde uygulanan depresyon modellerinin karşılaması gereken ölçütler şunlardır:

- İnsanlarda görülen depresif bozukluğa görünüm ya da belirtiler açısından benzerlik göstermelidir.
- Meydana gelen davranış değişiklikleri nesnel olarak değerlendirilip gözlenebilmelidir.
- İnsanlarda uygulanıp etkili olan tedaviler deneysel modellerde kullanıldığında etkili olmalıdır.
- Uygulanan depresyon modeli farklı araştırmacılar tarafından tekrarlanabilmelidir.
- Bağımsız ve alanında uzman gözlemciler depresyon ölçütleri açısından fikir birliğine sahip olmalıdır (87, 368).

2.11.9.1. Kronik Öngörülemez Hafif Stres Modeli: Yaşamdaki stresli olaylara uzun süre maruz kalmak depresyona neden olabilir. Bu nedenle klasik bir hayvan depresyon modeli olan kronik öngörülemez hafif stres modeli, depresyonu ve çeşitli tedavileri incelemek için popüler bir şekilde 20 yılı aşkın bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk kronik öngörülemez hafif stres modeli Katz ve arkadaşları tarafından geliştirildi. Daha sonra ilk modeldeki stres etkenleri ağır olduğu için, Willner bu modeli modifiye ederek yeni bir model geliştirdi ve bu model ile stres etkenini azaltmayı ve anhedoni oluşturmaya amaçlamıştır. Kronik öngörülemez hafif stres modeli yönteminin amacı, öngörülemez stres uyaranlarına yanıt olarak depresif durumu kronik olarak geliştirmektir. Birkaç hafta boyunca öngörülemez hafif stresörler uygulanır.

Bu modeldeki en önemli nokta düzensiz HPA eksen aktivitesi, ödöl duyarlılığının azalması, kilo ve iştah kaybı ve anhedoninin gelişmesidir (108, 373, 371).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada, sağlıklı 2 aylık Wistar albino erkek sıçanlar arasından rastgele seçimle her birinde n=7'şer sıçan olmak üzere 8 grupta toplam 56 adet sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi'nden (SÜDETAM) alınmıştır. Deney SÜDETAM'da yapılmıştır. Uygulamaların yapılacağı yeni yaşam ortamlarına alınan sıçanların uyum sağlaması için 1 hafta beklenmiştir. Strese maruz bırakılan gruplardaki sıçanlar diğer gruplardan ayrı ve uzak odada barındırıldı. Uygulamalar süresince tüm deney hayvanları 12/12 aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, sıcaklığı (22±2 °C) ve nemi (% 45-50) optimize edilmiş odalarda, polikarbonat şeffaf kafeslerde standart pellet yem ile beslenip çeşme suyu verilerek yaşatılmıştır.

3.1.2. Probiyotik Bakteri: *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103)

Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103) probiyotik bakterisi CHR. HANSEN A/S şirketinden alınmıştır.

3.1.3. Antidepresan İlaçlar

Venlafaksin; İLKO İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den, Bupropion (WELLBUTRIN XL 150 mg) eczaneden temin edilmiştir.

3.1.4. Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

- Cerrahi box önlüğü
- Maske
- Eldiven
- Kaynakçı eldiveni
- Havlu
- Kağıt havlu
- MRS Broth (Merck)

- Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)
- Steril enjeksiyonluk su
- Venlafaksin (İlko İlaç Sanayi ve Tic A.Ş)
- Bupropion (WELLBUTRIN XL 150 mg) (Pelin Eczanesi)
- Fosfat tamponlu salin (PBS)
- Distile su
- Baryum klorit ($\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
- Sülfürik asit (H_2SO_4)
- Sodyum klorür (NaCl)
- Sükroz (sakkaroz veya çay şekeri)
- Alkol (%70-80-90-96-100'lük seriler)
- Ksilol
- Parafin
- Hematoksilen
- Entellan
- Formaldehit (% 37)
- Nötral formaldehit
- Toluen
- Metanol
- Sitrat tamponu
- Kromojen
- Hemalun
- AEC substrat
- Aqueous Mounting Medium
- Kaspaz-3 Antibody
- Ki67 Antibody
- Rabbit Kaspaz-3 ve KI-67
- Biotinlated Goat anti-Rabbit sekonder antikoru
- Streptavidin Peroxidase
- 96 kuyucuklu mikrolaka
- ELK Biotechnology BDNF Elisa Kit
- Monarch Total RNA Miniprep Kit

- Monarch gDNA Removal Columns
- Monarch RNA Purification Columns
- Monarch Collection Tubes II
- Monarch DNA/RNA Protection Reagent (2X)
- Monarch RNA Lysis Buffer
- Monarch Proteinase K
- Monarch Proteinase K Resuspension Buffer
- Monarch Proteinase K Reaction Buffer
- Monarch DNase I
- Monarch DNase I Reaction Buffer
- Monarch RNA Priming Buffer
- Monarch RNA Wash Buffer (5X)
- Monarch Nuclease-free Water
- Quick Protocol Card
- GoTaq qPCR Master Mix, 2X
- CXR Reference Dye, 30 μ M
- qPCR Primerleri
- BRYT Green

3.1.5. Cihazlar

- Giyotin
- Buz makinesi
- Buzdolabı (+4)
- Derin dondurucu (-20)
- Derin dondurucu (-80)
- Distile su cihazı
- Enjektör (1 ml - 5 ml - 10ml – 50 ml)
- Etüv
- Falkon
- Bunsen beki
- Mutfak tüpü
- Öze

- Çakmak
- Otoklav (Hirayama, HG-801)
- Mikrodalga fırın
- MTP yarı kapalı sistem otomatik doku takip cihazı
- SM-N9000Q Galaxy Note 3 cep telefonu
- Hassas terazi
- Hayvan kafesi
- Homojenizatör
- Laboratuvar Saati
- Saç kurutma makinesi
- Isıtıcı
- Mikrotom
- Makas
- Bistüri
- Penset
- Dişli penset
- Klemp
- Otomatik pipetler
- Otomatik pipet uçları
- Parafilm
- pH metre
- Pipet (10ml)
- Santrifüj tüpleri
- Santrifüj
- Soğutmalı santrifüj
- Spektrofotometre
- Spektrofotometre tüpleri
- Olympus BH22 mikroskop
- Olympus DP-70 dijital kamera
- Desibelmetre
- Cetvel
- Plate

- Plate membran
- Histoloji kaseti
- Vorteks
- McFarland Birimi Hücre Densitometresi
- McFarland 5-standart tüpü
- Beher
- Balon joje
- Cam kalemi
- Cam fanus
- Elisa Reader
- Işık mikroskobu
- Polilizinli lam
- Rodajlı lam
- Lamel
- Mezür
- Pamuk
- Plastik doku takip kaseti
- Deney tüpü
- Plastik ve metal tüplük
- Vial (2 ml)
- Yatay ve dikey şale
- Metal süzgeç
- Radyo
- Stres kafesi; 5x25 ebatında silindirik immobilize kafesler
- Alüminyum kafes
- Artı labirent testi düzeneği
- Zorunlu yüzme testi düzeneği
- Sosyal etkileşim testi düzeneği
- Tripod

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Bakteri İçeriğinin Hazırlanması

MRS Broth sıvı besiyeri (Merck) 52,2 g/L baz alınarak istenilen miktarda taze olarak hazırlandı, deney tüplerine konuldu, 121 °C’de etüvde 15 dk kuru ısı ile sterilizasyon sağlandı. Daha sonra soğumaya bırakıldı. Soğuduktan sonra *Lactobacillus rhamnosus* GG MRS Broth sıvı besiyerine ekildi. 24 saat süre ile 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. 24 saatin sonunda içerisinde bakteri bulunan deney tüpleri 2500 rpm’de 3 dk santrifüjlenerek bakterilerin çökmesi sağlandı. Sıvı kısım olan besiyeri atıldı. Böylece deney tüplerinde sadece bakterilerin kalması sağlandı. Bakteriler steril PBS ile 2 defa yıkandı ve besi yerinin tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Deney tüplerine steril enjeksiyonluk su eklendi ve McFarland birimi hücre densitometresinde yoğunluğu belirlenen McFarland-5 standartına göre ve Wickerham card kullanılarak bakteri içeriği hazırlandı. Bakterinin en yüksek oranda etkinliğini göstermesi için her gün bakteri ekimi yapıldı ve aktif bakteri içeriği deney hayvanlarına gavaj yoluyla uygulandı (374, 375).



Resim 3. MRS Broth besiyeri



Resim 4. MRS Broth besiyerinin etüvde 121 °C’de steril edilmesi



Resim 5. *Lactobacillus rhamnosus* GG bakterisinin etüvde 37 °C’de MRS Broth besiyerinde çoğaltılması

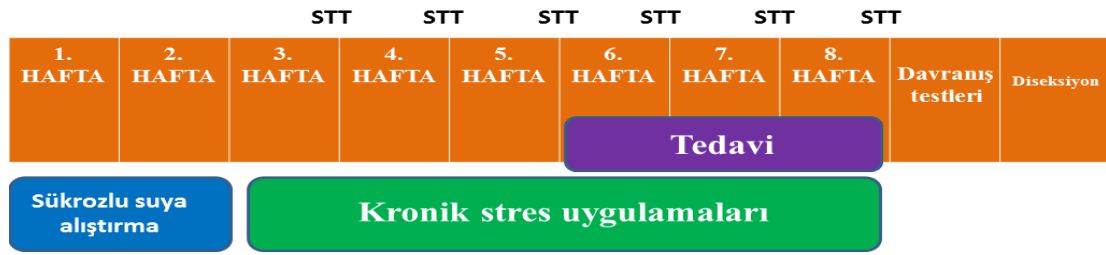
3.2.2. Venlafaksin HCl İçeriğinin Hazırlanması

Liyofilize toz halinde saf madde olarak 32 mg Venlafaksin HCl, 8 ml steril enjeksiyonluk su içerisinde çözdürüldü ve 4 mg/ml Venlafaksin HCl içeriği elde edildi. Venlafaksin HCl içeriği her gün taze olarak hazırlandı ve deney hayvanlarına gavaj yoluyla uygulandı.

3.2.3. Bupropion (WELLBUTRIN XL 150 mg) İçeriğinin Hazırlanması

150 mg’lık Bupropion (WELLBUTRIN XL 150 mg) tableti 37,5 ml steril enjeksiyonluk su içerisinde çözdürüldü ve 4 mg/ml Bupropion (WELLBUTRIN XL 150 mg) içeriği elde edildi. Bupropion (WELLBUTRIN XL 150 mg) içeriği her gün taze olarak hazırlandı ve deney hayvanlarına gavaj yoluyla uygulandı.

3.2.4. Deney Planı



GRUPLAR	UYGULANAN MADDE	DOZ	HACİM	VERİLİŞ YOLU	VERİLİŞ SIKLIĞI	UYGULAMA SÜRESİ
KONTROL (K)	ENJEKSİYONLUK SU	1 ml	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR
STRES (S)	ENJEKSİYONLUK SU	1 ml	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR
BUPROPİON (B)	BUPROPİON	20mg/kg	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR
BUPROPİON +STRES (BS)	BUPROPİON	20mg/kg	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR
VENLAFKSİN (V)	VENLAFKSİN	20mg/kg	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR
VENLAFKSİN +STRES (VS)	VENLAFKSİN	20mg/kg	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (L)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	15x10 ⁸ cfu	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG + STRES (LS)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	15x10 ⁸ cfu	1 ml	GAVAJ	1XGÜN	6,7 ve 8. HAFTALAR

3.2.4.1. Deney Grupları

Tüm deney gruplarındaki deney hayvanları deney süresince sadece sıçan yemi ile beslendi ve çeşme suyu verildi.

- 1. Kontrol Grubu (K):** Oral yolla 6. haftadan itibaren enjeksiyonluk su (1 ml/gün) verildi.
- 2. Stres Grubu (S):** Oral yolla 6. haftadan itibaren enjeksiyonluk su (1 ml/gün) verildi. Sıçanlar 6 hafta boyunca kronik stres uygulamasına maruz bırakıldı.

3. Bupropion (Wellbutrin) Grubu (B): Sıçanlara gavaj yoluyla 6. haftadan itibaren bupropion (20 mg/kg/gün) verildi.

4. Bupropion (Wellbutrin) + Stres Grubu (BS): Sıçanlar 6 hafta boyunca kronik stres uygulamasına maruz bırakıldı. Sıçanlara gavaj yoluyla 6. haftadan itibaren bupropion (20 mg/kg/gün) verildi.

5. Venlafaksin Grubu (V): Gavaj yoluyla 6. haftadan itibaren venlafaksin (20 mg/kg/gün) verildi.

6. Venlafaksin + Stres Grubu (VS): Sıçanlar 6 hafta boyunca kronik stres uygulamasına maruz bırakıldı. Sıçanlara gavaj yoluyla 6. haftadan itibaren venlafaksin (20 mg/kg/gün) verildi.

7. Probiyotik Grubu (L): Gavaj yoluyla 6. haftadan itibaren probiyotik LGG (15×10^8 cfu/ml/gün) verildi.

8. Probiyotik + Stres Grubu (LS): Sıçanlar 6 hafta boyunca kronik stres uygulamasına maruz bırakıldı. Gavaj yoluyla 6. haftadan itibaren probiyotik LGG (15×10^8 cfu/ml/gün) verildi.

Diseksiyon: 8. haftanın sonunda yapılan davranış testlerinden sonra sıçanlar ketamine (80 mg/kg) – xylazine (5 mg/kg) anestezisi altında sakrifiye edilerek planlanan dokular (hipokampus, korteks, ince bağırsağın ileum kısmı) alınmıştır.

3.2.4.2. Kronik Öngörülemez Hafif Stres (KÖHS) Modeli

Willner protokolüne göre kronik stres protokolü (modifiye edilmiş olarak) (372, 376-378):

- 45° kafes eğimi, haftada 2 kez; 21-24 saat süreyle
- 21 saat boyunca ıslatılmış kafeste duracak, haftada 1 kez
- Haftada 1 kez 1-2 saat tek başına 12x12 ebatında kafeste bırakma, 3 saat +4 °C’de (buzdolabında) immobilizasyon
- Haftada 1 kez kafes değiştirme (yabancı partnerlerle bir araya gelme), 2-3 saat süreyle

- 21-24 saat yiyecek ve su mahrumiyeti,
- Haftada 1 kez; 1 saatlik gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet)
- Geceleyin 12 saat boyunca ışık yanacak, haftada 2 kez
- Haftada 3 kez sıçanların bulunduğu odada 3 saat gürültü (85-90 dB) ,
- Haftada 3 kez 3 saat yanıp sönen ışık (300 kez /dk)

Kronik stres uygulanan sıçanların strese girip girmediği 3. haftadan itibaren yapılan sükröz tercih testinin sonuçlarına göre belirlendi ve elde edilen sonuçlar neticesinde depresyon tedavisine 6. haftada başlandı.



Tablo 3. Birinci Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları

	GÜNLER	STRESÖR	BAŞLANGIÇ SAATİ	SÜRESİ
1. HAFTA	1. Gün	Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat
	2. Gün	Islatılmış kafes	13:30	21 saat
		Gürültü (85-90 dB)	13:30	3 saat
	3. Gün	Tek başına karanlık fazda bırakma	12:15	1 saat
		45° kafes eğimi	13:45	24 saat
	4. Gün	Gürültü (85-90 dB)	14:00	3 saat
	5. Gün	Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	01:00	3 saat
		Kafes değiştirme	14:00	2 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat
	6. Gün	Gürültü (85-90 dB)	11:00	3 saat
		Yiyecek ve su mahrumiyeti	14:00	21 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	21:00	3 saat
	7. Gün	+4 °C'de (buzdolabında) immobilizasyon	11:00	3 saat
		Sükroz testi	14: 15	1 saat
		Gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet)	15: 15	1 saat
		45° kafes eğimi	17: 15	24 saat

Tablo 4. İkinci Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları

	GÜNLER	STRESÖR	BAŞLANGIÇ SAATİ	SÜRESİ
2. HAFTA	1. Gün	Islatılmış kafes	17:15	21 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat
	2. Gün	Gürültü (85-90 dB)	12:30	3 saat
	3. Gün	45° kafes eğimi	15:30	24 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat
	4. Gün	Tek başına karanlık fazda bırakma	15:45	1 saat
		Gürültü (85-90 dB)	17:15	3 saat
	5. Gün	Kafes değiştirme	10:00	2.5 saat
	6. Gün	Gürültü (85-90 dB)	11:00	3 saat
		Yiyecek ve su mahrumiyeti	16:00	21 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	00:00	3 saat
	7. Gün	+4 °C’de (buzdolabında) immobilizasyon	13:00	3 saat
		Sükroz testi	16:15	1 saat
		Gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet)	17:15	1 saat
		45° kafes eğimi	18:15	21 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat

Tablo 5. Üçüncü Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları

	GÜNLER	STRESÖR	BAŞLANGIÇ SAATİ	SÜRESİ
3. HAFTA	1. Gün	Gürültü (85-90 dB)	14:30	3 saat
		Islatılmış kafes	17:30	21 saat
	2. Gün	Tek başına karanlık fazda bırakma	15:00	1.5 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	23:30	3 saat
	3. Gün	45° kafes eğimi	12:30	24 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat
	4. Gün	+4 °C’de (buzdolabında) immobilizasyon	12:30	3 saat
		Gürültü (85-90 dB)	16:00	3 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	01:30	3 saat
	5. Gün	Kafes değiştirme	14:00	2 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat
	6. Gün	Gürültü (85-90 dB)	9:30	3 saat
		Yiyecek ve su mahrumiyeti	9:30	24 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	22:30	3 saat
	7. Gün	Sükroz testi	9:45	1 saat
		Gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet)	10:45	1 saat
		45° kafes eğimi	16:00	24 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:00	12 saat

Tablo 6. Dördüncü Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları

4. HAFTA	GÜNLER	STRESÖR	BAŞLANGIÇ SAATİ	SÜRESİ
	1. Gün	Gürültü (85-90 dB)	11:45	3 saat
		Islatılmış kafes	16:00	21 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	00:30	3 saat
	2. Gün	Kafes değiştirme	13:00	2 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:30	12 saat
	3. Gün	45° kafes eğimi	16:00	24 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	02:00	3 saat
	4. Gün	Gürültü (85-90 dB)	13:00	3 saat
	5. Gün	Tek başına karanlık fazda bırakma	12:00	2 saat
	6. Gün	Gürültü (85-90 dB)	11:30	3 saat
		Yiyecek ve su mahrumiyeti	11:30	21 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	22:30	3 saat
	7. Gün	+4 °C’de (buzdolabında) immobilizasyon	8:30	3 saat
		Sükroz testi	11:45	1 saat
		Gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet)	12:45	1 saat
		45° kafes eğimi	14:30	24 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:30	12 saat

Tablo 7. Beşinci Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları

5. HAFTA	GÜNLER	STRESÖR	BAŞLANGIÇ SAATİ	SÜRESİ
	1. Gün	Gürültü (85-90 dB)	09:00	3 saat
		Islatılmış kafes	12:30	21 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	20:00	3 saat
	2. Gün	Kafes değiştirme	10:30	2 saat
		Yiyecek ve su mahrumiyeti	13:00	21 saat
	3. Gün	+4 °C'de (buzdolabında) immobilizasyon	10:00	3 saat
		Sükroz testi	13:15	1 saat
		Gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet)	14:30	1 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	20:00	3 saat
	4. Gün	45° kafes eğimi	13:30	23 saat
		Gürültü (85-90 dB)	09:40	3 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	21:30	3 saat
	5. Gün	Gece boyu aydınlatma	19:30	12 saat
	6. Gün	Gürültü (85-90 dB)	11:00	3 saat
		Tek başına karanlık fazda bırakma	12:00	2 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk)	22:30	3 saat
	7. Gün	Gece boyu aydınlatma	19:30	12 saat
		45° kafes eğimi	14:30	24 saat

Tablo 8. Altıncı Haftaya Ait Kronik Stres Uygulamaları

6. HAFTA	GÜNLER	STRESÖR	BAŞLANGIÇ SAATİ	SÜRESİ
	1. Gün	Gürültü (85-90 dB)	11:40	3 saat
		Tek başına karanlık fazda bırakma	15:00	2 saat
	2. Gün	Yiyecek ve su mahrumiyeti	11:30	21 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk	23:30	3 saat
	3. Gün	+4 °C'de (buzdolabında) immobilizasyon	08: 30	3 saat
		Sükroz testi	11:45	1 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk	21:30	3 saat
	4. Gün	Gürültü (85-90 dB)	10:00	3 saat
		Islatılmış kafes	14:45	24 saat
	5. Gün	45° kafes eğimi	15:00	21 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:30	12 saat
	6. Gün	Gürültü (85-90 dB)	11:45	3 saat
		Kafes değiştirme	15:00	2 saat
		Yanıp sönen ışık (300 kez /dk	00:30	3 saat
	7. Gün	45° kafes eğimi	17:00	24 saat
		Gece boyu aydınlatma	19:30	12 saat



Resim 6. 45° kafes eğimi



Resim 7. 45° kafes eğimi: Bu yöntemle sıçanların suya ve gıdaya erişimi zorlaştı.



Resim 8. Islatılmış kafes, yiyecek ve su mahrumiyeti: Stres uygulanan sıçanların bulunduğu her kafes için ayrı ayrı 100 gr talaş tartıldı ve 200 ml çeşme suyu ile ıslatıldı.



Resim 9. 12x12x15 ebatında 35 adet küçük odadan oluşan stres kafesi: Sirkadiyen ritmi bozmak için sıçanlar gündüz tek başına karanlık fazda bırakıldı. Her odanın üzerinde sıçanların hava almasını sağlayacak küçük delikler yapılmıştır.



Resim 10. 12x12x15 ebatında 35 adet küçük odadan oluşan stres kafesi



Resim 11. +4 °C’de immobilizasyon: Sıçanlar 5x25 cm çapında olan silindir şeklindeki stres kafeslerinde buzdolabında bekletildi, stres kafesleri sıçanlar farklı boyutta olsa bile hareketsiz kalmasını sağlayacak şekilde dizayn edildi.



Resim 12. +4 °C’de immobilizasyon



Resim 13. Kafes değiştirme (yabancı partnerlerle bir araya gelme): Farklı deney grupları bir araya getirildi.



Resim 14. Gıdaya kısıtlı erişim (5 mikroplet): 24 saatlik gıdaya ve suya erişim kısıtlamasından sonra 7 adet sıçanın bulunduğu kafeslere 5 adet pelet yem konuldu.



Resim 15. Gürültü (85-90 dB): Sıçanların duyduklarında rahatsız olacağı avcılarının sesleri, çeşitli irrite edici sesler hazırlanarak flash belleğe yüklendi ve özel ses sistemine sahip radyo ile sıçanlara dinletildi. Ses seviyesi basıncını ölçmek için desibelmetre kullanıldı.



Resim 16. Yanıp sönen ışık (300 kez/dk): Elektronik yazılımla hazırlanan, sıçanları irrite edecek yüksek parlaklığa sahip lambaların kullanıldığı, dakikada 300 defa yanıp sönen ve istenilen saat aralığında çalışmak üzere programlanabilen düzenek kullanıldı.

3.2.4.3. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi (gr)

İkinci, beşinci ve sekizinci (14. , 35. ve 56. günler) haftaların sonunda elektronik terazi kullanılarak sıçanların gruplar halinde vücut ağırlıkları ölçüldü.

3.2.4.4. Davranış Testleri

Sükroz tercih testi haftada 1 kez yapıldı, diğer testler deney sonunda yapıldı.

3.2.4.4.1. Sükroz Tercih Testi (STT)

Bazal seviyelere göre sükroz tercihinde bir azalma olarak tanımlanan anhedoniye değerlendirmek için kullanıldı. Anhedoni, STT kullanılarak KÖHS'e maruz kalma sırasında haftalık olarak değerlendirildi. Sıçanlar, normal su yerine sükrozlu suyu tercih ederler, sükrozlu su tercihi % 65'in altında ise sıçanların anhedoni gösterdiği kabul edilir. Sıçanlar sükrozlu suya ilgi göstermediğinde, depresyonun klasik bir özelliği olan anhedoni yani zevk veren şeylere karşı ilgi kaybı sergilediği kabul edilir. 6 hafta boyunca sükroz tercihinin test etmek için, 24 saat süreyle yiyecek ve sudan yoksun bırakılan sıçanların su içmesi için biri çeşme suyu ve diğeri % 1 sükroz çözeltisi içeren 200 ml'lik iki su şişesi 1 saat süreyle kafeslere yerleştirildi. 1 saatin sonunda sükrozlu su tüketimi şu formüle göre hesaplandı:

Sükroz tercihi $= [\text{sükrozlu su tüketimi} / (\text{sükrozlu su tüketimi} + \text{çeşme suyu tüketimi})] \times 100$ (379-381, 373).

Sükroz tercih testine başlamadan önce, 2 hafta süreyle tüm deney hayvanlarına sükrozlu su eğitimi verildi. 500 ml, % 1' lik sükrozlu su hazırlandı.

1. gün sükrozlu su bulunan 2 adet şişe kafeslere yerleştirildi.
2. gün 500 ml çeşme suyu içeren şişeye bir adet sükrozlu su şişesi değiştirildi.
3. gün 24 saat süreyle yem ve su şişeleri alındı.
4. gün 1 adet sükrozlu su şişesi ve 1 adet çeşme suyu içeren şişe kafeslere yerleştirildi, 1 saatlik süre sonunda sükrozlu su tüketimi hesaplandı (382).



Resim 17. Sükrozlu suyu tercih eden sıçanlar

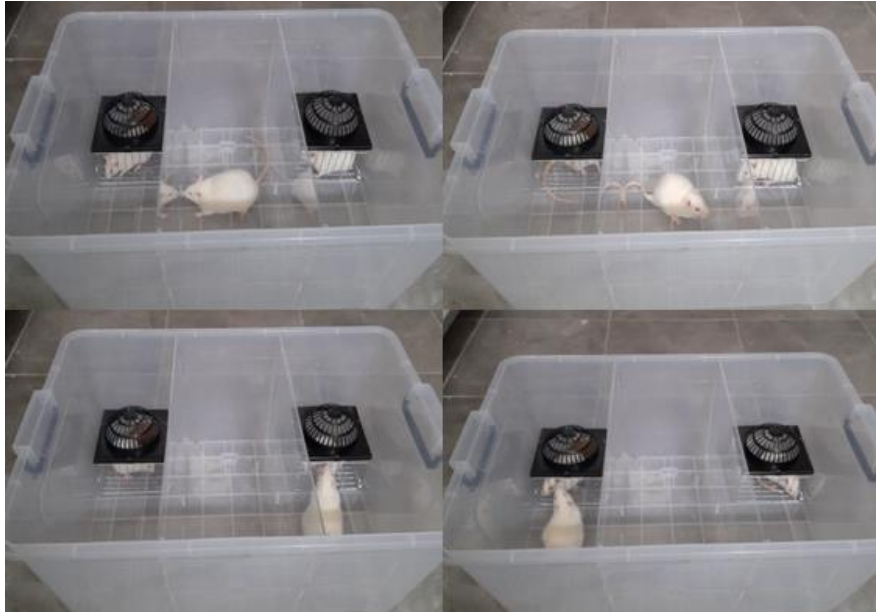


Resim 18. Hem sükrozlu suyu hem çeşme suyunu tercih eden sıçanlar

3.2.4.4.2. Üç Odalı Sosyalite Testi (Sosyal etkileşim testi)

Sosyal davranışsal tepkileri inceleyen bir kaygı modelidir (testidir). Hem anksiyolitik hem de anksiyojenik etkilere duyarlı, etolojik temelli bir testtir. Anksiyeteyi etkileyebilecek bir dizi çevresel ve fizyolojik faktöre duyarlıdır. Bağımlı değişken, erkek sıçan çiftlerinin sosyal etkileşimde geçirdikleri süredir (örn. partneri koklamak, takip etmek veya tımar etmek). Motor aktivitede bir artış olmadan sosyal etkileşimdeki bir artış, anksiyolitik bir etkinin göstergesidir; sosyal etkileşimdeki belirli bir azalma, anksiyojenik bir etkiyi gösterir. Test koşulları, farklı kaygı seviyeleri oluşturmak için modüle edilebilir; hem ışık seviyesi hem de test alanı

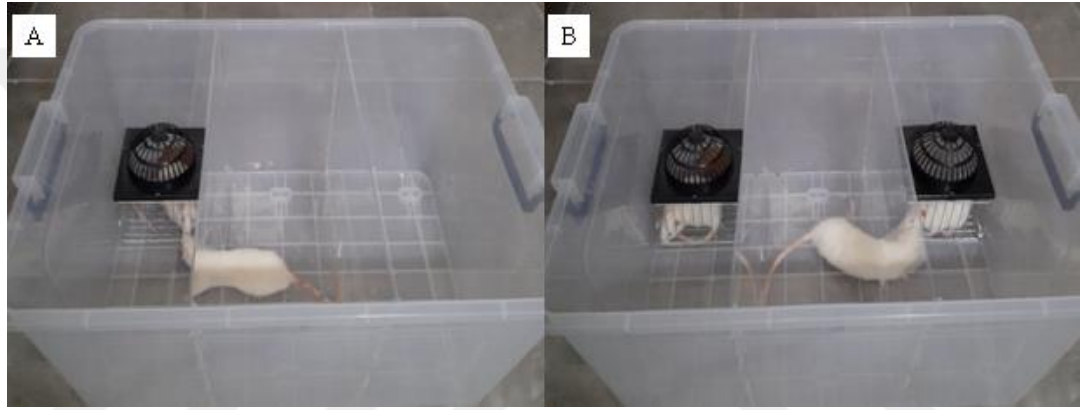
değiştirilebilir. Bu nedenle, dört test koşulu vardır: loş ışık, alışılmış alan (en düşük kaygı düzeyini oluşturur); parlak ışık, alışılmış alan ve loş ışık, yabancı alan (orta düzeyde kaygı üretir); parlak ışık, yabancı alan (en yüksek düzeyde kaygı üretir). Sıçanlar, düşük ışıkla aydınlatılan tanıdık bir alanda test edildiğinde sosyal etkileşim en yüksek seviyededir ve test koşulları daha itici veya endişe verici hale geldikçe sosyal etkileşim azalır. Çalışmada, test koşulu olarak orta düzeyde kaygı üreten loş ışık, yabancı alan seçildi (383-385). Test için 40x35x60 cm ölçülerinde şeffaf sert plastik malzemeden yapılmış ve 40x35 cm ölçülerinde iki adet şeffaf pleksiglas plaka ile üç eşit bölgeye ayrılmış (40x35x20 cm'lik bölgeler) kafes kullanıldı. Sıçanların bölmeler arasında geçiş yapabilmeleri için pleksiglas plakaların alt kısmında tam ortada bulunan 5x5 cm büyüklüğünde geçit delikleri yapıldı (386-389). Her sıçan ilk önce orta bölmeye yerleştirildi ve aynı anda düzeneğin sol bölümüne kafes içinde yabancı bir erkek sıçan yerleştirildi. 150 saniye sonra sağ bölmeye kafes içinde ikinci yabancı bir erkek sıçan yerleştirildi. Sıçanın gözlem kafesindeki 3 farklı bölmedeki etkileşimi ve şahlanma sayıları 5 dakika süreyle kaydedildi. Yabancı sıçanların bulunduğu kafesler, burunla temasa izin verecek fakat sıçanlar arasında olası bir kavgayı önleyecek şekilde tasarlandı. Karşılıklı koklaşma ve süslenme, takip, birbirini üzerine tırmanma, yaklaşma, birbirini izleme süreleri sosyal etkileşim süreleri olarak kaydedildi. Aşağı-yukarı tırmanma/shahlanma sayıları kaydedildi.



Resim 19. Üç odalı sosyallik testi (sosyal etkileşim testi)



Resim 20. Bir adet yabancı partnerin olduğu kafeste şahlanma durumundaki sıçanlar



Resim 21. Bir adet yabancı partnerin olduğu kafeste sosyal etkileşim halindeki sıçan (A), iki adet yabancı partnerin olduğu kafeste sosyal etkileşim halindeki sıçan (B).

3.2.4.4.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

İki açık (50x10 cm) ve iki kapalı (50x10x40 cm) koldan oluşan, merkezinde bu kolları bağlayan 10x10 cm boyutlarında bir alan olan, artı şeklinde, yerden genellikle 50-70 cm yüksekliğinde olan bir düzenek ile kaygı benzeri davranışlar test edilir. Sıçanlar aydınlık yerlerden kaçınma eğilimindedir, ancak aynı zamanda yeni alanları keşfetme eğilimindedirler. Bu test, sıçanların yeni bir çevreyi keşfetme dürtüsü ile açık yüksek alanlardan korkma arasındaki çatışmaya dayanan, en çok tercih edilen anksiyete testidir. Anksiyetenin azalmasına bağlı olarak açık kollarda geçen süre ve açık kollara girme sayısı artar. Yükseltilmiş artı labirent testi, çoğunlukla depresyon çalışmalarında kullanılan zorunlu yüzme testi ile birlikte kullanılır. Test düzeneği, 10x110 cm ölçülerinde iki adet açık kol ile 10x40x50 cm ölçülerinde iki

adet kapalı koldan oluşan ve yerden yüksekliği 50 cm olan cam+metal karışımı malzeme ile yapılmıştır ve koyu siyah renge boyanmıştır (379, 382, 390-392). Deney hayvanları açık kola bakacak şekilde artı labirent şeklindeki düzeneğin merkezine yerleştirildi, 5 dakika boyunca açık kollarda ve kapalı kollarda geçirdiği süre kaydedildi. Açık ve kapalı kollar her sıçandan sonra % 10' luk alkol ile temizlendi ve kurulandı.



Resim 22. Yükseltilmiş artı labirentin açık kolunda gezen sıçan



Resim 23. Yükseltilmiş artı labirent testine ait görüntüler

3.2.4.4.4. Zorunlu Yüzme Testi

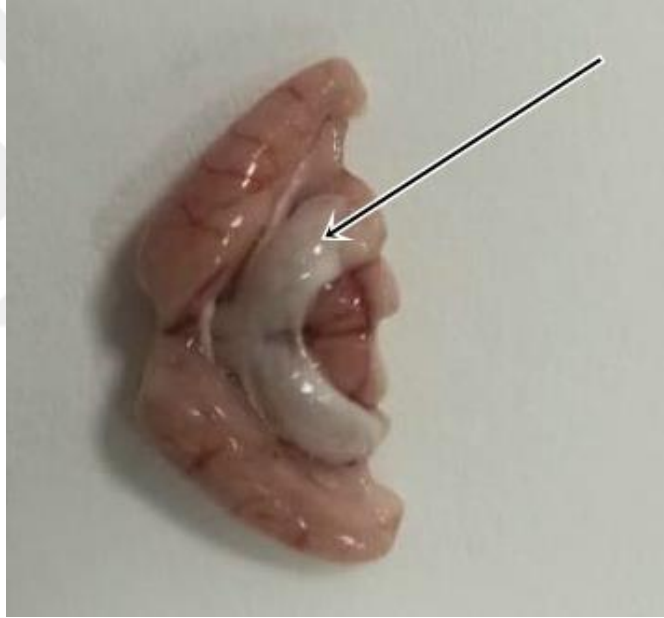
Zorunlu yüzme testi (Porsolt testi olarak da bilinir; davranışsal umutsuzluk testi), klinik açıdan antidepresan aktiviteyi tespit etmek için en yaygın ve en sık kullanılan deneysel modeldir. Sıçanlar, suyla dolu bir silindir içinde ilk kaçış hareketlerini takiben hareketsiz bir duruş geliştirirler. Testten önce antidepresan tedaviler verilirse denekler, daha uzun süreler boyunca kaçmaya yönelik davranışlarda bulunmaya aktif olarak devam eder. Test için, silindir şeklinde, 20x60 cm ebatında şeffaf pleksiglas malzemeden yapılmış üç adet su tankı kullanıldı. Test iki seanstan oluşur (393-395, 391). Her iki seansta 24–26 °C sıcaklığında temiz su kullanıldı ve su kirlendiğinde temiz su ile değiştirildi. 15 dakika süren ilk seans, sıçanları test ortamına alıştırmak için yapıldı. 15 dakika süren ilk seans, tedavi uygulanmadan önce ve davranış kaydı yapılmadan gerçekleştirildi. 24 saat sonra, 5 dakika süren ikinci seansta sıçanların tamamen hareketsiz kaldıkları süreler kaydedildi. 5 dk sonunda sıçanlar havluyla kurulandı ve daha sonra saç kurutma makinesi kullanılarak tamamen kurulanmaları sağlandı, ayrıca üşümemeleri için kafeslerinin hemen yanına ısıtıcı yerleştirildi.



Resim 24. Zorunlu yüzme testine ait görüntüler

3.2.4.5. Deney Hayvanlarından Çalışılacak Örneklerin Alınması

Tüm deney gruplarındaki sıçanlardan anestezi altında intrakardiyak yolla kalpten kan alındı ve daha sonra mideleri alındı, mideler alınmadan önce kardial ve pilor bölümlerinden klemp ile tutturuldu ve pH ölçümü için 2 ml enjeksiyonluk su (pH:7) mide içine enjekte edildi. Daha sonra ince bağırsak dokuları alındı. Giyotin kullanılarak sıçanların kafaları kesildi ve kafatası açılarak korteks ve hipokampus dokuları alındı. İnce bağırsağın ileum kısmı ve sağ hipokampus moleküler incelemeler için, sol hipokampus biyokimyasal inceleme için -80 °C’de saklandı. Histolojik incelemeler için ince bağırsak ve korteks dokuları histoloji kasetlerine alındı ve % 10’luk formaldehit içerisinde konuldu.



Resim 25. Sıçan hipokampusu

3.2.4.6. pH Ölçümü:

Klemp ile tutturulan mide içerisindeki sıvı pH ölçümü için klempler alınarak deney tüpüne döküldü. pH metre ile pH seviyeleri ölçüldü ve midedeki asidite oranı belirlendi.

3.2.4.7. BDNF Seviyelerinin Belirlenmesi

Hipokampus dokusunda BDNF seviyeleri ELK Biotechnology Rat BDNF Elisa Kit (ELK5459) kullanılarak belirlendi.

3.2.4.7.1. Doku Homojenizasyonu

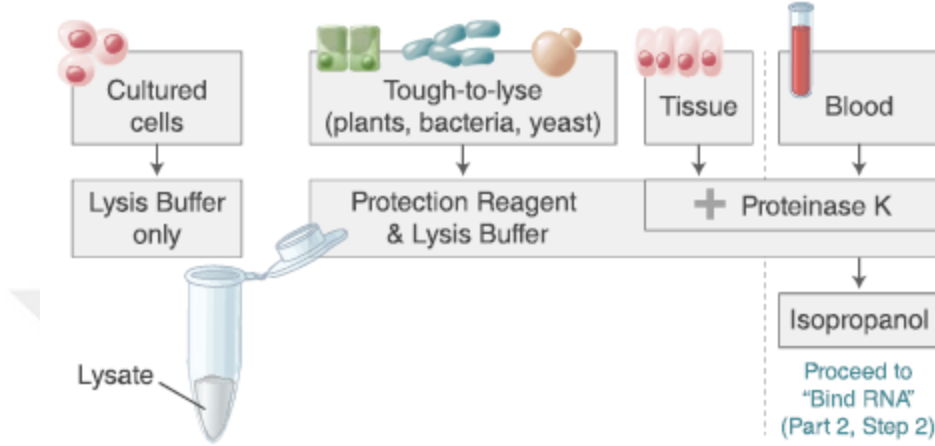
- Dokular kanlı ise kanı tamamen uzaklaştırmak için dokular önceden soğutulmuş PBS (pH:7,4) içine kondu ve kandan temizlenen dokular tartıldı.
- Dokular PBS içinde homojenize edildi (100 mg doku örneğine 900 µl PBS eklendi).
- Elde edilen süspansiyona, çözelti berraklaşana kadar ultrasonik homojenizatör ile ultrasonografi yapıldı.
- Ardından homojenatları 5 dakika 10000 x g'de santrifüjlendi ve süpernatant toplandı.

3.2.4.7.2. BDNF Analizi

- 4°C'de muhafaza edilen kitin ısısı oda sıcaklığına ulaştıktan sonra her kuyucuğa 100 µl numune eklendi ve 37°C'de 80 dk inkübe edildi.
- Plakadaki sıvı atıldı, her kuyucuğa 200 µl 1×Wash Buffer eklendi ve plaka 3 kez yıkandı.
- Plaka ters çevrilerek kurutuldu ve sonra, her kuyucuğa 100 µl Biotinylated Antibody Working Solution (1×) eklendi, 37°C'de 50 dk inkübe edildi.
- Plakadaki sıvı atıldı, her kuyucuğa 200 µl 1×Wash Buffer eklendi ve plaka 3 kez yıkandı.
- Plaka kuruduktan sonra her kuyucuğa 100 µl 1×Streptavidin-HRP Working Solution eklendi, 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
- Plakadaki sıvı atıldı, her kuyucuğa 200 µl 1×Wash Buffer eklendi ve plaka 5 kez yıkandı.
- Plaka ters çevrilerek kurutuldu ve sonra, her kuyucuğa 90 µl TMB Substrate Solution eklendi, karanlıkta 20 dakika 37°C'de inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50 µl Stop Solution eklendi, karıştırmak için plaka çalkalama cihazı üzerinde 1 dk bekletildi.
- Optik yoğunluk hemen 450 nm'de kaydedildi, sonuçlar hesaplandı.

3.2.4.8. Hipokampus Dokusunda 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A, GABA-A α 1, CNR1, MC4R, NR3C2, NLRP3; İnce Bağırsak Dokusunda NOD1 Reseptörü Ekspresyon Seviyelerinin RT-PCR Yöntemi İle Belirlenmesi

3.2.4.8.1. Doku Homojenizasyonu



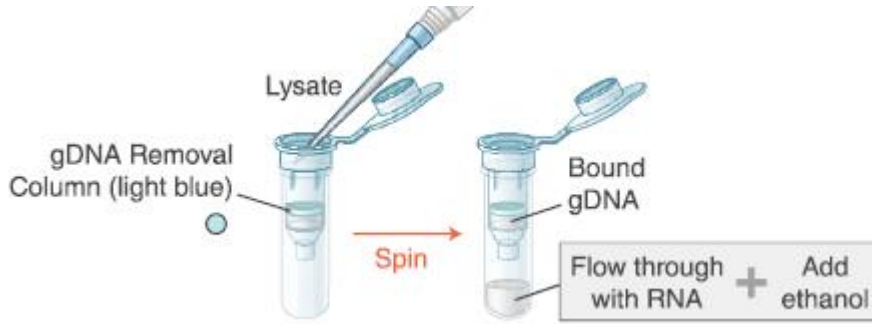
Örnek Miktarı	1X DNA/RNA Protection Reagent Hacmi
Doku (up to 10 mg)	300 μ l
Doku (10-30 mg)	300-600 μ l
Doku (30-50 mg)	$\geq$ 600 μ l

- Hipokampus dokuları ve ince bağırsak dokuları tartıldı ve ortalama 40 mg ağırlığa sahip dokular için 600 μ l 1X DNA/RNA Protection Reagent kullanıldı.
- Gerekli çözeltiler ilgili prosedüre göre hazırlandı, soğukta saklanması gereken çözeltiler buzdolabında veya -20 °C’de saklandı.
- Numune miktarına göre 300 μ l moleküler grade water + 300 μ l DNA/RNA Protection ile birlikte iki adet krom boncuk ve doku yuvarlak uçlu viallere aktarıldı. Tissuelyser LT cihazında 2 dk içinde doku homojenizasyonu sağlandı.
- 60 μ l Proteinase K Reaction Buffer + 20 μ l Proteinase K (Prot K) (-20 °C’de saklanır) eklendi ve kısa süre vortekslendi.

- 55 °C’de 5 dk inkübasyona bırakıldı ve daha sonra hafif ve kısa süre vortekslendi.
- 16.000 x g/2 dk santrifüj edildi.
- Süpernatant RNase içermeyen tüpe aktarıldı ve eşit hacimde (600 µl) RNA lizis tamponu eklendi ve kısa süre vortekslendi.

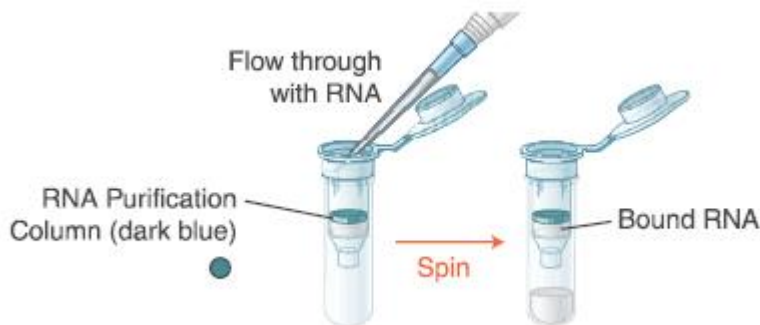
3.2.4.8.2. RNA Bağlama ve Elüsyon

gDNA’yı ayırma:



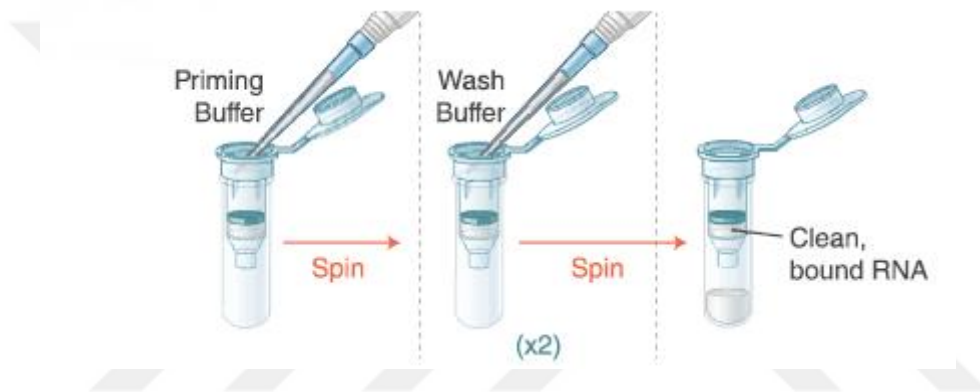
- Açık mavi renkli filtrelere sahip tüpler kullanıldı.
- 800 µl numune toplama tüpüne açık mavi renkli filtreye sahip tüpler takıldı, toplama tüpleri etiketlendi.
- 16.000 x g/30 sn santrifüj edildi.
- Kalan içerik tekrar açık mavi filtreden geçirildi.
- 16.000 x g/30 sn santrifüj edildi.
- Açık mavi renkli filtreye sahip tüpler atıldı ve numune toplama tüpüne 600 µl etanol eklendi ve içerik ile karışması sağlandı.

RNA Bağlama:



- Yeni numune toplama tüplerine koyu mavi renkli filtreye sahip tüp yerleştirildi ve numaralandırma yapıldı.
- Etanol ile karıştırılan içerik koyu mavi renkli filtreye sahip tüpe aktarıldı.
- 16.000 x g/30 sn santrifüj edildi.
- Altta kalan kısım atıldı ve geriye kalan içerik koyu mavi renkli filtreye sahip tüpe aktarıldı.
- 16.000 x g/30 sn santrifüj edildi.
- Altta kalan kısım atıldı.

RNA Yıkama:



- 500 µl Priming buffer koyu mavi renkli filtreye sahip tüpe eklendi.
- 16.000 x g/30 sn santrifüj edildi.
- 500 µl Wash buffer koyu mavi renkli filtreye sahip tüpe eklendi.
- 16.000 x g/30 sn santrifüj edildi.
- Tekrar 500 µl Wash buffer koyu mavi renkli filtreye sahip tüpe eklendi.
- 16.000 x g/2 dk santrifüj edildi.

RNA'nın Uzaklaştırılması:



- Koyu mavi renkli filtreye sahip tüpler sivri uçlu viallere yerleştirildi.
- 50 µl Nuclease-free water eklendi.
- 16.000 x g/30 sn santrifüj edildi.
- cDNA elde edildi.
- Mikrospektrofotometre cihazında; Nükleik asit seçilir ve daha sonra RNA40 seçildi. Nuclease-free water ile kalibre edildi ve örnekler okutuldu ve daha sonra -20 °C’de saklandı.

Primerleri Ekleme:

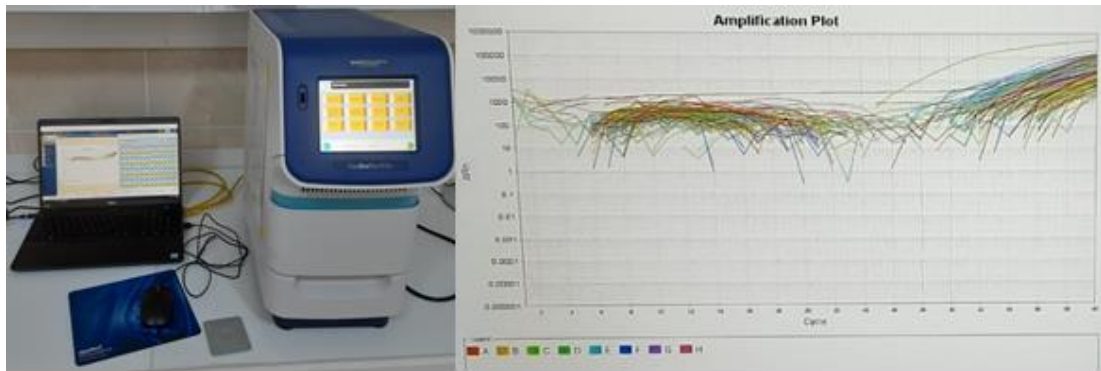
Tablo 9. İlgili genlere ait primerler

GEN	PRİMER	SEKANS
5-HT1A (388 bp)	Forward	5'-CCAAAGAGCACCTTCCTCTG-3'
	Reverse	5'-TACCACCACCATCATCATCA-3'
DRD1 (108 bp)	Forward	5'-GACACAAGGTTGAGCA-3'
	Reverse	5'-CTGGGCAATCCTGTAGATA-3'
ADRA-2A (112 bp)	Forward	5'-TTCTTTTTCACCTACACGCTCA-3'
	Reverse	5'-TGTAGATAACAGGGTTCAGCGA-3'
GABA-A α1 (304 bp)	Forward	5'-AGCTATACCCCTAACTTAGCCAGG-3'
	Reverse	5'-AGAAAGCGATTCTCAGTGCAGAGG-3'
CNR1 (306 bp)	Forward	5'-ATGAAGTCGATCCTAGATGGCCTTG-3'
	Reverse	5'-GTTCTCCCCACACTGGATG-3'
MC4R (431 bp)	Forward	5'-AGTCTCTGGGGAAGGGGCA-3'
	Reverse	5'-CAACTGATGATGATCCCGAC-3'
NR3C2 (260 bp)	Forward	5'-GCTCAACATTGTCCAGTACA-3'
	Reverse	5'-GCACAGGTGGTCCTAAGATT-3'
NLRP3 (313 bp)	Forward	5'-TCTGTTTCATTGGCTGCGGAT-3'
	Reverse	5'-GCCTTTTTTCGAACTTGCCGT-3'
NOD1 (149 bp)	Forward	5'-TAGCCTTCTGCAATGCTTGTTTC-3'
	Reverse	5'-CCGTGAGACGGCTAAAGCAA-3'
β-actin (150 bp)	Forward	5'-CCTGTGGCATCCATGAAACTAC-3'
	Reverse	5'-CCAGGGCAGTAATCTCCTTCTG-3'

Component	Volume	Final Concentration
GoTaq® qPCR Master Mix (2X)	10µl	1X
Forward Primer (20X)	1µl	200nM–1µM
Reverse Primer (20X)	1µl	200nM–1µM
Supplemental CXR Reference Dye (if required)	0.2µl per reaction	300nM
Nuclease-Free Water	to a final volume of 16µl	

Nuclease-Free Water ve primerler listelenen sıraya göre birleştirilerek reaksiyon karışımı (master mix) hazırlandı. Tüm işlemler buz üzerinde yapıldı.

- Her bir reaksiyon kuyucuğuna dikkatlice 1 µl cDNA pipetlendi.
- Her bir reaksiyon kuyucuğuna dikkatlice 1 µl Forward primeri ve 1 µl Reverse primeri pipetlendi.
- 0.2 µl BRYT Green her bir reaksiyon kuyucuğuna dikkatlice pipetlendi.
- Plate kapatıldı ve düşük hızda 1dk santrifüj edildi.
- Termal döngüleyiciyi, üreticinin talimatlarına göre istenen termal döngü koşullarına göre programlandı.
- Plate termal döngüleyiciye yerleştirildi ve işlem başlatıldı.
- Sonuçlar ΔC_T üzerinden değerlendirildi.



Resim 26. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sistemi

3.2.4.9. Korteks Dokusunda Histopatolojik İnceleme

Alınan tüm doku örnekleri ışık mikroskopik incelemeler için % 10'luk tamponlanmış nötral formaldehit solüsyonuna (formaldehit 100 cc; çeşme suyu 900 cc; NaH₂PO₄ H₂O 4 g; Na₂HPO₄ 46.5 g) konuldu ve 48 saat tespit için bekletildi. Tamponlanmış nötral formaldehit ile tespit edilen doku örnekleri 48 saat sonunda trimleme işlemini takiben çeşme suyunda yıkandıktan sonra MTP yarı kapalı sistem otomatik doku takip cihazında aşağıdaki doku takip basamaklarından geçirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Doku takip aşamaları

SIRA	YAPILAN İŞLEM	SÜRE
1	% 70 alkol	1 saat
2	% 80 alkol	1 saat
3	% 96 alkol	1 saat
4	% 96 alkol	1 saat
5	% 96 alkol	1 saat
6	Absolü alkol	1 saat
7	Absolü alkol	1 saat
8	Absolü alkol	1 saat
9	Ksilen	1 saat
10	Ksilen	1 saat
11	Parafin ı	2 saat
12	Parafin ıı	2 saat

Doku takip işlemleri tamamlanan doku örnekleri parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 4 µm kalınlığında kesitler H-E boyama için rodajlı lamlara alınarak boyama işlemine kadar kurumak üzere oda sıcaklığında bekletildi.

3.2.4.9.1. Hematoksilen ve Eosin Boyama (H-E)

Tablo 11. H-E boyama aşamaları

Deparafinizasyon	30 dakika(Etüvde)
Ksilol-1	2 dakika
Ksilol-2	2 dakika
% 100 Alkol -1	1 dakika
% 100 Alkol-2	1 dakika
% 96 Alkol-1	1 dakika
% 96 Alkol-2	1 dakika
Akan su	3 dakika
Hema toksilen	3 dakika
Akan su	3 dakika
Asit alkol	2*2 saniye
Akan su	3 dakika
% 80 Alkol	1.5 dakika
Eosin	20 saniye
% 96 Alkol	2 dakika
% 96 Alkol	2 dakika
% 100 Alkol	2 dakika
% 100 Alkol	2 dakika
Ksilol	2 dakika
Ksilol	2 dakika

H-E boyama basamakları tamamlandıktan sonra, lamalar entellan ile kapatılarak mikroskopta incelenecek duruma hazır hale getirildi.

3.2.4.9.1.1. Histopatolojik Değerlendirme

Hazırlanan preparatlarda kronik stres uygulaması sonrası serebral korteks bölgelerinde oluşan nöral hasar alanları incelendi. Stresin etkilerini histolojik olarak değerlendirirken asidofilik nöronal sitoplazma, piknotik çekirdek ve karyoreksiz ile tanımlanan kırmızı nöron varlığı ve sayısını kullandık. Hasar alan nöronlar asidofilik karakterde sitoplazması dikkati çeker ve kırmızı nöronlar olarak isimlendirilir. Bununla beraber hasarlı nöronların etrafında toplanan nörogial hücre kümelerinin oluşturduğu alanlar satellitozis ve spongiosis olarak adlandırılan nöropilde süngerimsi ayrışma alanları kullandığımız ikinci parametremizdi, bu alanlar hasarlı bölgeler olarak değerlendirildi. Hasarlanma değerlendirilirken ışık mikroskopunda 5 farklı alanda hasarlı nöronlar sayıldı ve 20X büyütme alanına düşen hasarlı nöronların sayısı belirlendi (396-398).

3.2.4.9.2. İmmünohistokimya Boyama Protokolü

Dokuda hasar görmüş hücre sayısını göstermek için Kaspaz-3 (Kaspaz-3 Antibody Marka: Genetex) ve hücre proliferasyonunu göstermek için Ki-67 (Ki-67 Antibody Marka: Genetex) antikorları kullanıldı. Parafin bloklardan alınan 4-5 mikronluk parafin kesitler polilizinli lamlara alındı. Lamlar 1 saat 56 °C etüvde tutularak ısıl işlem olarak parafinleri giderildi. Sırasıyla toluen 2x10 dakika, saf alkol 2x5 dakika, % 96 alkol 2x5 dakika, % 90 alkol 2x5 dakika, % 70 alkol 2x5 dakika, saf su 1x5 dakika serilerinden geçirilerek saf suya alındı. Endojen peroksidazı maskelemek için kesitler karanlıkta % 0,5 H₂O₂ – metanolde 10 dakika bekletildi. 2 defa PBS ile yıkandı. Antijenin geri dönüşümünü sağlamak için kesitler, içinde 10 mM sitrat tamponu (pH=6) olan şaleye konularak mikrodalga fırında 10'ar dakikalık periyotlarla 2 kere kaynatıldı. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakıldı. 2 defa PBS ile yıkandı. İmmünohistokimya kabına konulan kesitlere 30 dakika Ultra V Block (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulandı. 30 dakika 1/200 oranında sulandırılmış primer antikor (Neomarkers marka Rabbit Kaspaz-3 ve Ki-67) uygulandı. 2 kere PBS ile yıkandı. 30 dakika Biotinlated Goat anti-Rabbit (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) sekonder antikorunu uygulandı. 2 kere PBS ile yıkandı. 30 dakika Streptavidin

Peroxidase (LabVision marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulandı. 2 kere PBS ile yıkandı. Karanlıkta dokulara 20 dakika kromojen (LabVision marka AEC Substrat System) uygulandı (20 ml AEC kromojen + 1 ml AEC substrat iyice karıştırıldı). Saf su ile çalkalandı. 10 dakika hemalun ile zıt boyama yapıldı. 7 dakika çeşme suyunda bekletildi. Preperatlar kurulanıp kapatıcı (ScyTek marka Aqueous Mounting Medium) ile kapatıldı.

Kaspaz-3 ve Ki-67 boyanma yüzdeleri H-Skor yöntemi ile tespit edildi. Rastgele seçilen beş alanda boyanma derecesi skorlaması yapıldı ve skoru en yüksek olan alan tespit edildi. Her iki grupta, her 40X büyütme alanında en az 200 hücre işaretlendi. Kesitlerde, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesi kriter olarak alındı. Semikantitatif bir yöntemle, skorlama yapıldı. Boyanma derecesi: 0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma) olarak değerlendirildi. Her kesit için immünohistokimyasal boyanma skorlaması, H-Skor adı verilen ve $(I \times PC)$, (I: boyanmanın derecesi, PC: her derecede boyanan hücrelerin yüzdesi) formülüyle hesaplanan bir skorlama algoritması kullanılarak yapıldı.

H Skor = $(3 \times \text{güçlü boyanan çekirdek yüzdesi}) + (2 \times \text{orta derecede boyanan çekirdek yüzdesi}) + (1 \times \text{zayıf boyanan çekirdek yüzdesi})$ (399).

3.3. İstatistiksel Analiz

Analizler GraphPad Prism 8 programı üzerinden yapıldı. Veri setinin normal dağılım sergilediği durumlarda parametrik testler kullanılmaktadır. Parametrik testler parametrik olmayan testlere göre daha güçlü testlerdir. Grupların normal dağılıma uygunluğuna Shapiro Wilk testi, ortalama ve medyan değerlerinin birbirine yakınlığı, çarpıklık ve basıklık kriterleri ile karar verildi. Gruplar normal dağılım sergilediği için gruplar arası karşılaştırmada parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) kullanıldı. Çoklu karşılaştırmada kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılmasında Dunnet testi kullanılırken kontrol grubu dışında kalan diğer grupların karşılaştırılmasında Tukey'in HSD testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 alınarak, ortalamalar arası farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına % 95 güvenle karar verildi.

4. BULGULAR

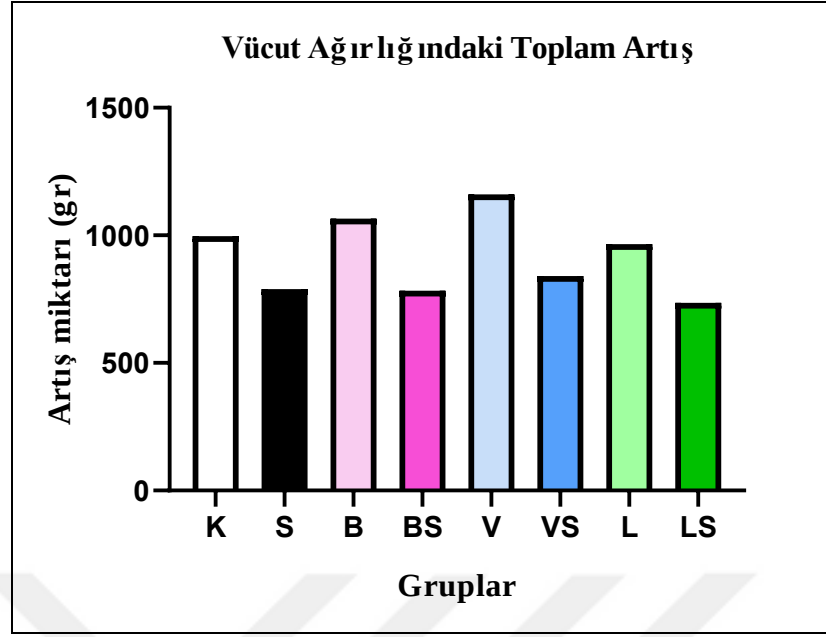
4.1. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi (gr)

Depresyonun semptomlarından olan iştah değişikliğinin (vücut ağırlığında artma veya azalma) sonucunu belirlemek için 2., 5. ve 8. haftanın sonunda deney gruplarının vücut ağırlıkları gruplar halinde ayrı ayrı ölçüldü. Sonuçlar Tablo 12, Şekil 1-3’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Sıçanların Vücut Ağırlıkları

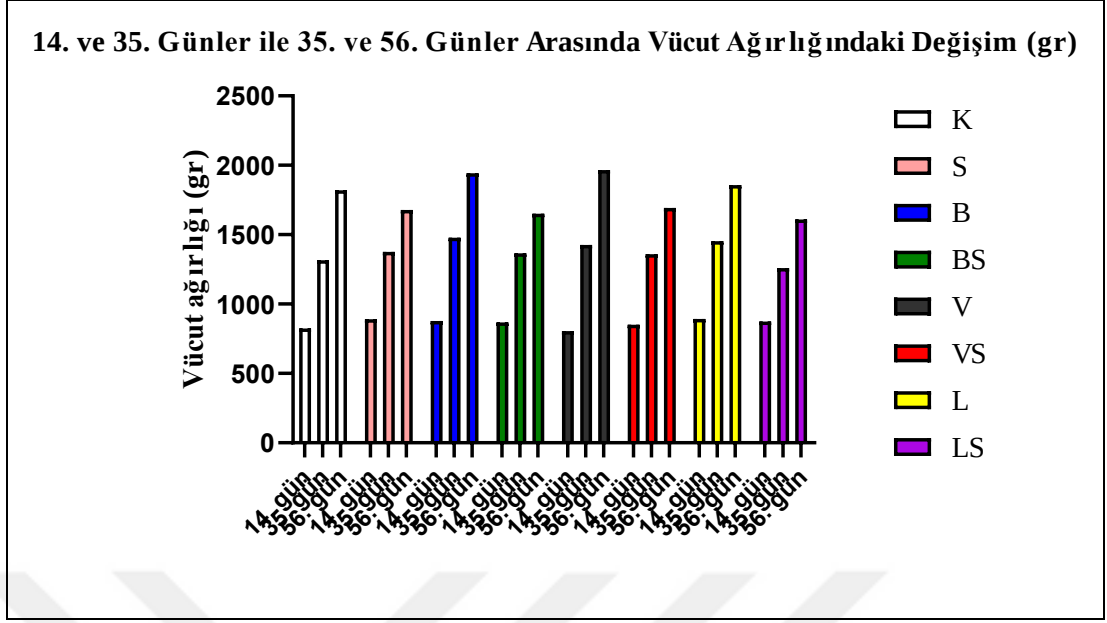
GRUPLAR	K	S	B	BS	V	VS	L	LS
GÜNLER								
14	823	890	878	868	806	852	893	874
35	1316	1376	1478	1365	1426	1359	1454	1259
56	1820	1679	1943	1651	1966	1692	1858	1610
14. ve 35. günler arasında vücut ağırlığında artış (gr)	493	486	600	497	620	507	561	385
35. ve 56. günler arasında vücut ağırlığında artış (gr)	504	303	465	286	540	333	404	351
14. ve 35. günler ile 35. ve 56. günler arasında vücut ağırlığındaki değişim (%)	2,18 artma	37,65 azalma	22,5 azalma	42,45 azalma	12,90 azalma	34,31 azalma	27,98 azalma	8.83 azalma

Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).



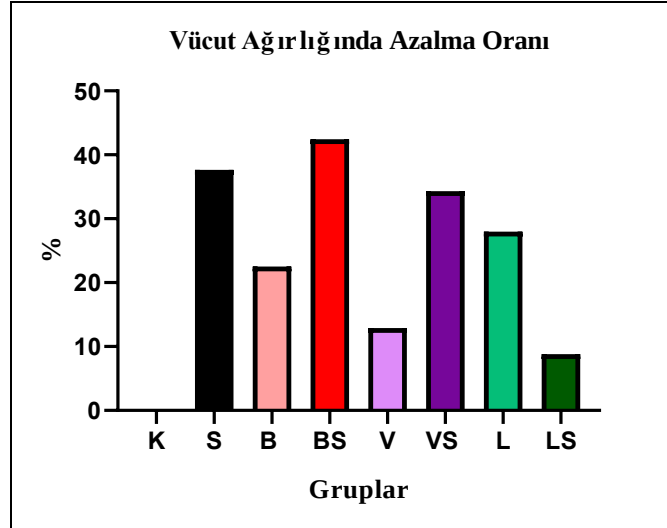
Şekil 1. Deney süresince deney gruplarına ait vücut ağırlıklarının toplam değişim değerleri (gr). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

Stres uygulanan gruplarda toplam vücut ağırlığı değişimi birbirine yakın seviyelerde bulundu ve vücut ağırlığında artış K grubuna kıyasla daha az oranda gerçekleşti, B ve V gruplarında K grubuna göre daha yüksek oranda vücut ağırlığı artışı görülürken, K ve L gruplarında birbirine yakın oranda vücut ağırlığı artışı görüldü (Tablo 12, Şekil 1).



Şekil 2. 14., 35. ve 56. günlerde vücut ağırlığındaki değişim (gr). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

14., 35. ve 56. günlerde yapılan ölçüme göre tüm deney gruplarının vücut ağırlıklarında farklılıklar gözlemlendi (Tablo 12, Şekil 2).



Şekil 3. Vücut ağırlığında azalma oranı (%). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

K grubunda vücut ağırlığı artışında azalma görülmezken, 14. ve 35. günler ile 35. ve 56. günler arasında vücut ağırlığında en fazla azalma sırasıyla BS, S ve VS gruplarında görüldü. Vücut ağırlığında en az azalma sırasıyla LS ve V gruplarında görüldü (Şekil 3).

4.2. Davranış Testlerinin Sonuçları

Davranış testlerine ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 13 ve Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 13. Davranış Testlerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları

GRUPLAR	n	Sükroz Tercih Testi (%)	Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (sn)	Zorunlu Yüzme Testi (sn)
K	7	64,16±6,92	67±27,22	8,27±4,57
S	7	47,25±10,63	64,43±17,5	19,43±8,89
B	7	65,07±6,78	118,7±54,2	6,86±2,27
BS	7	66,11±8,75	128,4±68,84	6,14±3,67
V	7	64,3±12,68	157,1±56,05	3,71±2,63
VS	7	62,23±14,1	106,9±39,78	6,14±3,34
L	7	69,31±9,00	102,3±46,18	3,27±1,25
LS	7	63,89±15,03	122,6±23,67	4±2,27
F DEĞERİ		2,21	3,37	10,67
p DEĞERİ		0,05	0,01	<0,001
ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA			K-V, S-V	K-S, S-B, S-BS S-V, S-VS S-L, S-LS

Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS) gruplarına uygulanan sükroz tercih testi, yükseltilmiş artı labirent testi, zorunlu yüzme testine ait istatistiksel analiz sonuçları.

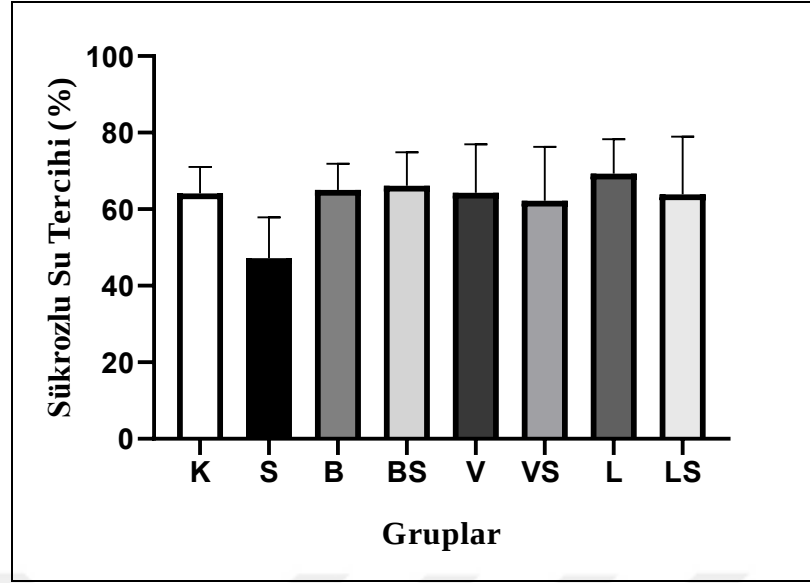
Tablo 14. Davranış Testlerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları

Üç Odalı Sosyallik Testi (Sosyal Etkileşim Testi)					
GRUPLAR	n	Merkezde Geçirilen Süre (sn)	Sağ Ve Sol Odalarda Geçirilen Süre (sn)	Yabancı Partnerlerle Etkileşim Süresi (sn)	Şahlanma Sayısı
K	7	97,71±76,28	202,3±76,28	63,86±22,26	14,43±7,46
S	7	67±26,45	233±26,45	60,86±17,1	6,43±3,31
B	7	187,7±96,85	112,3±96,85	52,71±17,38	13,86±3,44
BS	7	84,29±27,9	215,7±27,9	59,14±14,26	9±3,32
V	7	73,29±40,34	226,7±40,34	70,43±14,35	18,14±6,49
VS	7	123,7±70,69	176,3±70,69	55,14±9,72	14,57±5,22
L	7	127±50,59	173±50,59	72,43±23,71	15,57±7,37
LS	7	102,6±90,26	197,4±90,26	73,29±29,91	13,71±5,74
F DEĞERİ		2,48	2,48	1,14	3,17
p DEĞERİ		0,03	0,03	0,35	0,01
ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA		S-B, B-V	S-B, B-V		S-V, S-L BS-V

Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS) gruplarına uygulanan üç odalı sosyallik (sosyal etkileşim testi) testine ait istatistiksel analiz sonuçları.

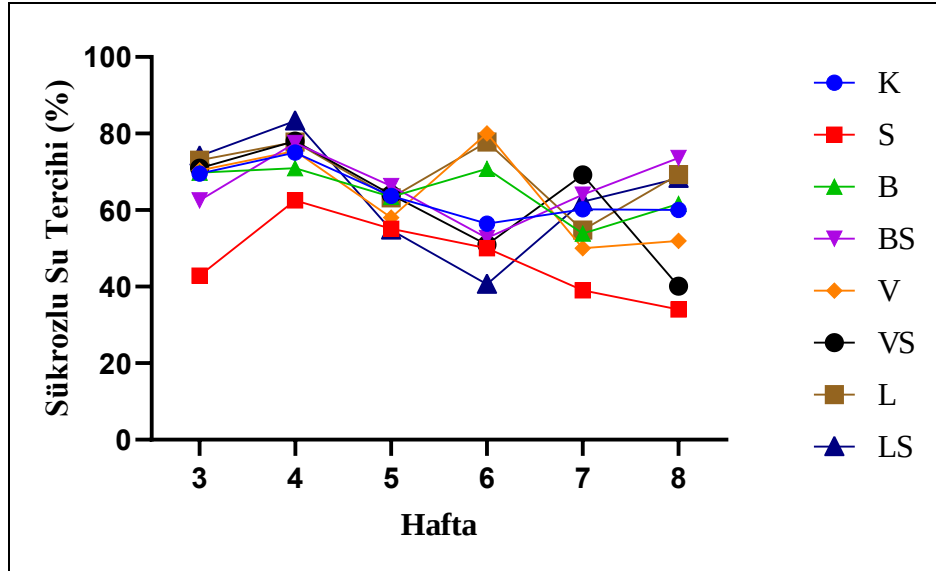
4.2.1. Sükroz Tercih Testi (STT)

Deney gruplarındaki sıçanların sükroz tercih testinde sükrozlu suyu tercih yüzdeleri Şekil 4 ve Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 4. Tüm deney gruplarındaki sıçanların sükrozlu su tüketim oranı (%). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), ($p>0,05$).

Sükrozlu su tüketim oranı K grubuna göre S grubunda azalma gösterdi, en yüksek sükrozlu su tüketim oranı L grubunda görülürken, B, BS, V ve LS gruplarında benzer oranda sükrozlu su tüketim oranı gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F:2,21$; $p>0,05$), (Tablo 13, Şekil 4).

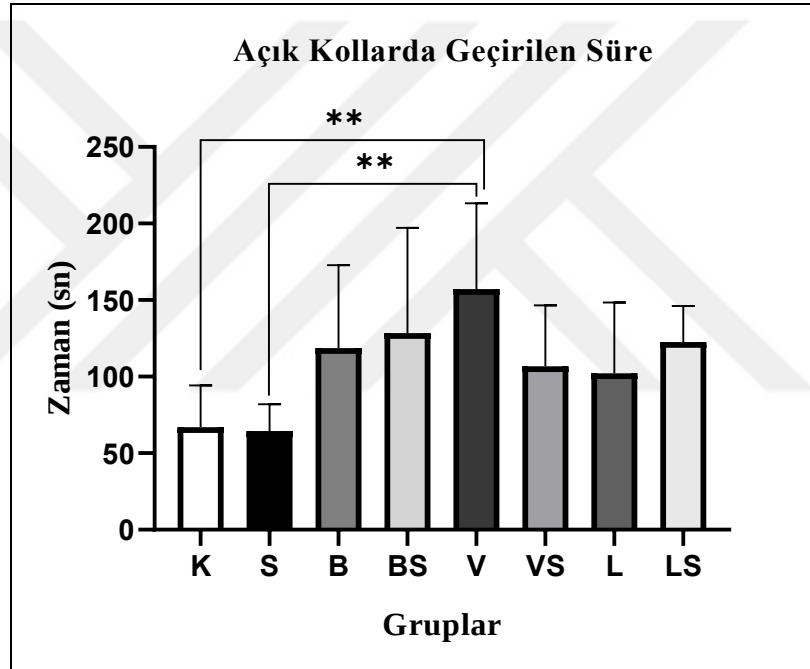


Şekil 5. Tüm deney gruplarındaki sıçanların sükrozlu su tüketiminin haftalık değişimi (%). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

S grubunda sükrözü su tüketimi 4. Haftadan itibaren sürekli düşüş eğilimindeydi. K, B, V ve L gruplarında 6 haftalık periyotta dalgalanmalar görüldü. BS ve LS gruplarında bupropion ve *Lactobacillus rhamnosus* GG tedavisi başladıktan bir hafta sonra sükrözü su tüketiminde artış görüldü, VS grubunda venlafaksin tedavisi başladıktan bir hafta sonra sükrözü su tüketiminde artış yaşanırken son hafta düşüş görüldü (Şekil 5).

4.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testine ait sonuçlar Şekil 6’da verilmiştir.

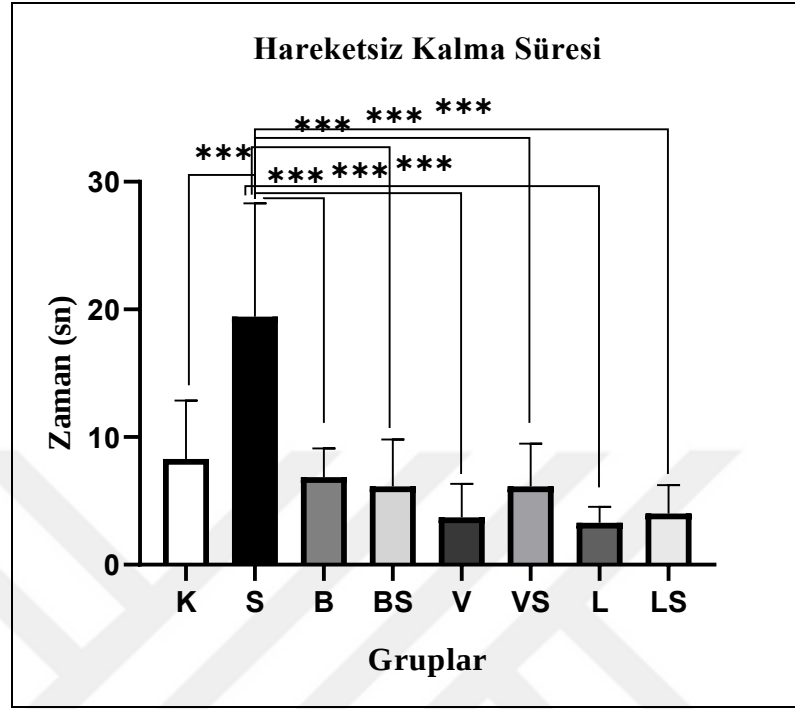


Şekil 6. Tüm deney gruplarındaki sıçanların açık kollarda geçirdiği süre (sn). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (**p<0,01).

K ve S grupları açık kollarda birbirine benzer sürelerde bulunurken, diğer tüm deney grupları K ve S gruplarından daha fazla süre açık kollarda kaldı. Açık kollarda en fazla süre geçiren grup V grubudur. BS, B ve LS grupları birbirine yakın sürelerde açık kollarda bulundu. K-V ve S-V grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (F:3,37; **p<0,01), (Tablo 13, Şekil 6).

4.2.3. Zorunlu Yüzme Testi

Zorunlu yüzme testine ait sonuçlar Şekil 7’de verilmiştir.

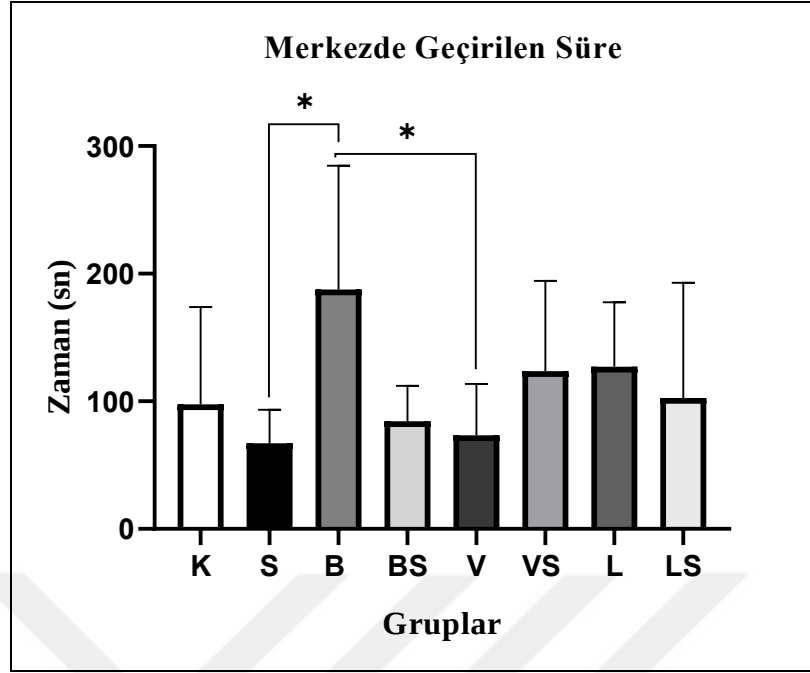


Şekil 7. Tüm deney gruplarındaki sıçanların suda hareketsiz kalma süresi (sn). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

S grubundaki sıçanlar K grubundaki sıçanlara göre oldukça fazla süre hareketsiz kaldı, B, BS ve VS gruplarında hareketsiz kalma süresi K grubuna benzerlik gösterdi. En az hareketsiz kalma süresi L, LS ve VS gruplarında gözlemlendi ve bu üç gruptaki hareketsiz kalma süresi K grubuna göre daha azdı. K-S, S-B, S-BS, S-V, S-VS, S-L ve S-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:10,67$; $***p < 0,001$), (Tablo 13, Şekil 7).

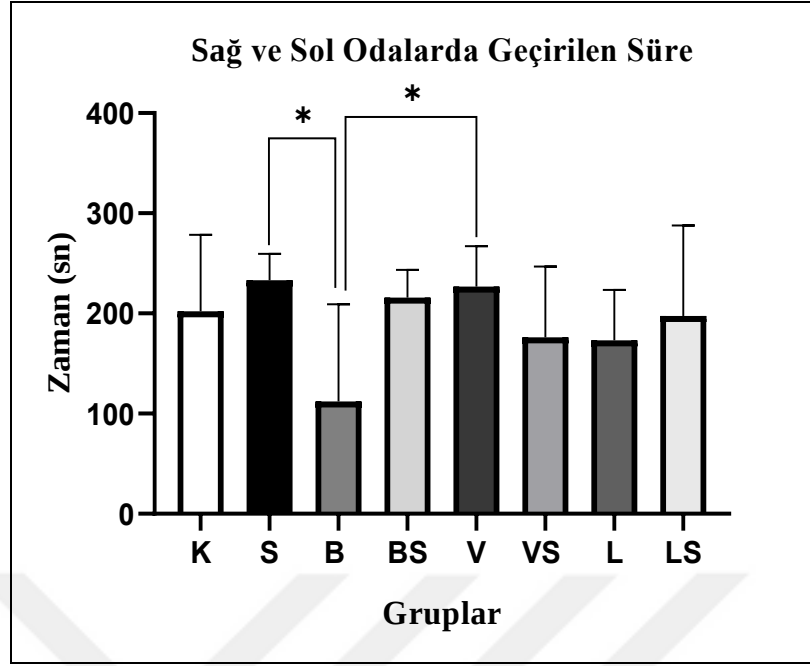
4.2.4. Üç Odalı Sosyallik Testi (Sosyal etkileşim testi)

Üç odalı sosyallik testine ait sonuçlar Tablo 14’te ve Şekil 8-11’de verilmiştir.



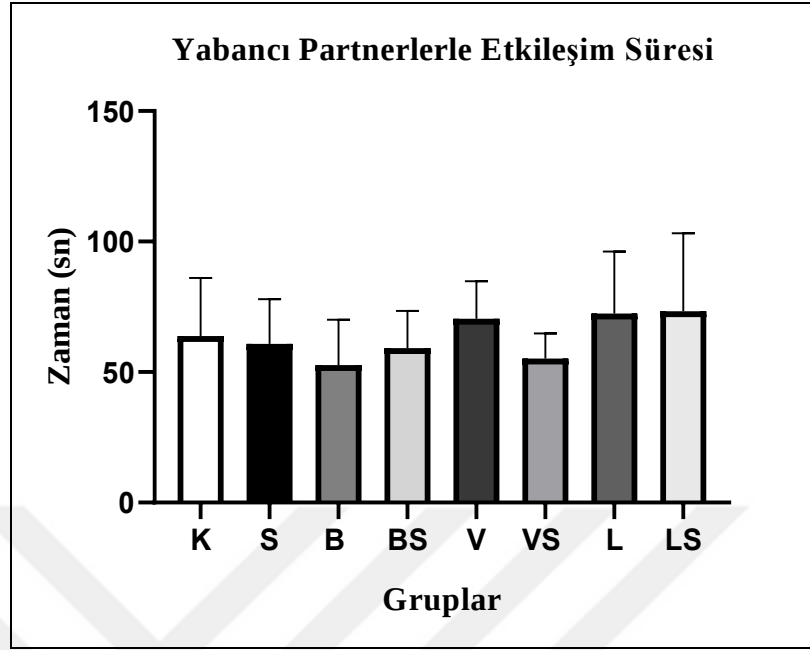
Şekil 8. Tüm deney gruplarındaki sıçanların merkezde geçirdiği süre (sn). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (* $p < 0,05$).

Merkezde en fazla süre geçiren grup B grubu oldu, K grubuna göre biraz fazla süre merkezde kalan VS ve L grupları birbirine yakın sürelerde merkezde kaldı, K ve LS grupları yaklaşık olarak eşit süre merkezde kalırken, sırasıyla S, V ve BS grupları merkezde en az süre geçiren gruplar oldu. S-B ve B-V grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:2,48$; * $p < 0,05$), (Tablo 14, Şekil 8).



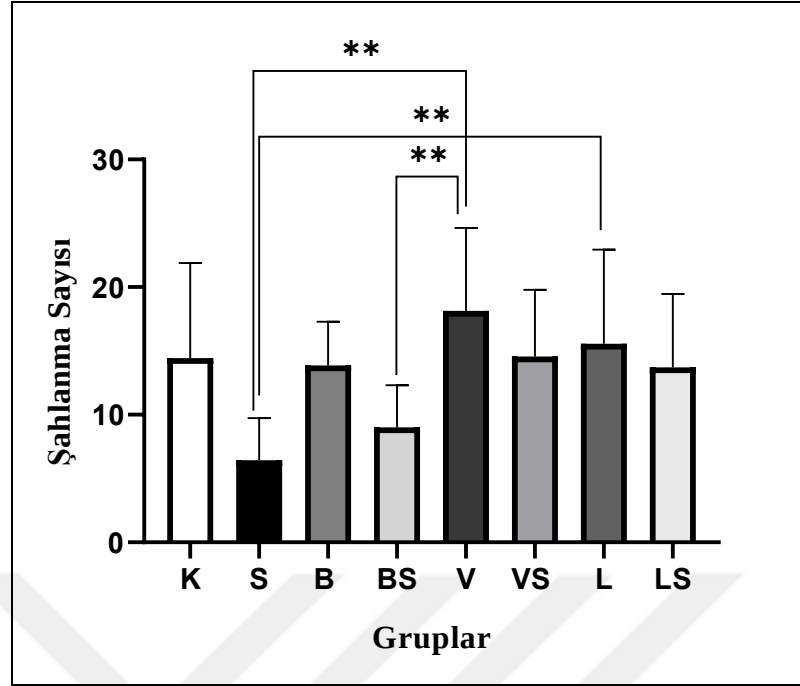
Şekil 9. Tüm deney gruplarındaki sıçanların sağ ve sol odalarda geçirdiği süre (sn). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (* $p < 0,05$).

Sağ ve sol odalarda geçirilen süre K grubuna göre S ve V gruplarında fazla olurken, B, L ve VS gruplarında daha az olarak gözlemlendi. LS ve BS gruplarında sağ ve sol odalarda geçirilen süre K grubuna benzer süredeydi. S-B ve B-V grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:2,48$; * $p < 0,05$), (Tablo 14, Şekil 9).



Şekil 10. Tüm deney gruplarındaki sıçanların yabancı partnerlerle etkileşim süresi (sn). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), ($p>0,05$).

K grubuna göre yabancı partnerlerle daha fazla süre geçiren gruplar LS, L ve V grubudur, diğer gruplar K grubuna göre yabancı partnerlerle daha az sürede etkileşimde bulundu. B ve VS grupları S grubuna göre yabancı partnerlerle daha az sürede etkileşimde bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F:1,14$; $p>0,05$), (Tablo 14, Şekil 10).



Şekil 11. Tüm deney gruplarındaki sıçanların şahlanma sayısı. Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (**p<0,01).

S grubunda K grubuna göre çok az sayıda şahlanma görüldü ve BS grubunda S grubuna yakın sayıda şahlanma görüldü. B, VS ve LS gruplarında K grubu ile benzer sayıda şahlanma görüldü. En fazla şahlanma görülen grup V grubu oldu. S-V, S-L ve BS-V grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (F:3,17; **p<0,01), (Tablo 14, Şekil 11).

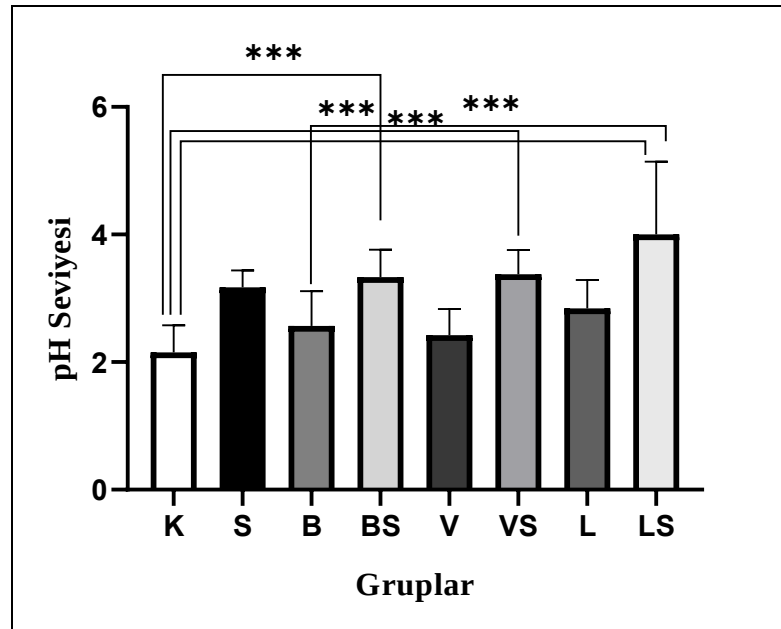
4.3. pH Ölçümü

Mide pH seviyelerine ait istatistiksel analiz sonuçları ve pH ölçüm sonuçları Tablo 15 ve Şekil 12’de verilmiştir.

Tablo 15. pH Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları

GRUPLAR	n	pH Seviyesi
K	7	2,15±0,43
S	7	3,17±0,26
B	7	2,57±0,55
BS	7	3,74±0,82
V	7	3,14±1,33
VS	7	3,38±0,38
L	7	2,84±0,44
LS	7	4,00±1,14
F DEĞERİ		4,41
p DEĞERİ		<0,001
ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA		K-BS, K-VS K-LS, B-LS

Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS) gruplarına ait pH seviyelerinin istatistiksel analiz sonuçları.



Şekil 12. Tüm deney gruplarındaki sıçanların gastrik pH seviyeleri. Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

S, BS ve VS gruplarında birbirine benzer pH seviyeleri gözlenirken, V, B ve L gruplarında birbirine benzer pH seviyeleri gözlemlendi. En düşük pH seviyesi K grubunda görülürken en yüksek pH seviyesi LS grubunda görüldü. K-BS, K-VS, K-LS ve B-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:4,41$; $***p<0,001$), (Tablo 15, Şekil 12).

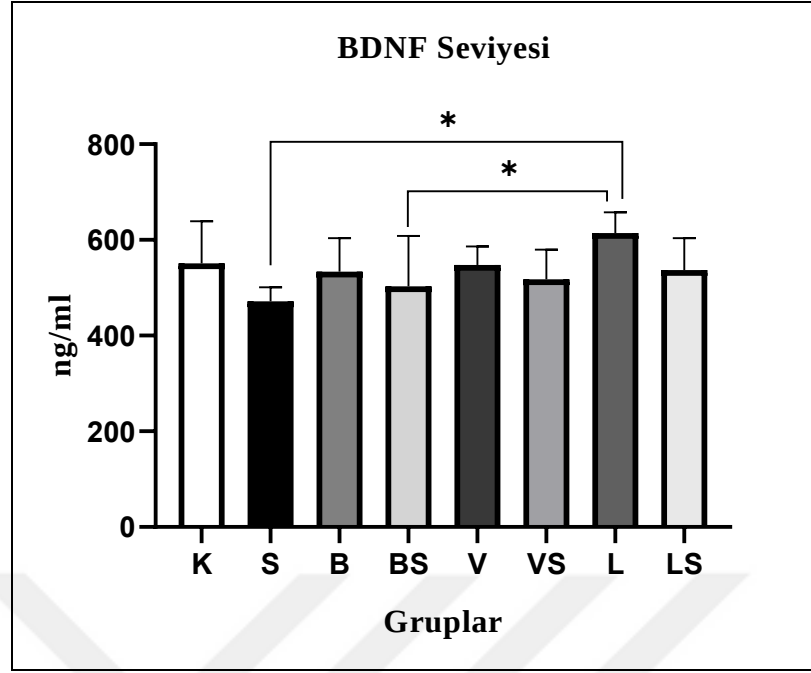
4.4. BDNF Seviyeleri

BDNF seviyelerine (ng/ml) ait istatistiksel analiz sonuçları ve BDNF ölçüm sonuçları Tablo 16 ve Şekil 13'te verilmiştir.

Tablo 16. BDNF Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları

GRUPLAR	n	BDNF Seviyesi (ng/ml)
K	7	551±88,27
S	7	471,6±29,27
B	7	533,6±69,95
BS	7	503,2±105,5
V	7	547,7±38,89
VS	7	517,7±61,91
L	7	614,2±43,37
LS	7	537,1±66,32
F DEĞERİ		2,65
p DEĞERİ		0,02
ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA		S-L, BS-L

Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS) gruplarına ait BDNF seviyelerinin istatistiksel analiz sonuçları.



Şekil 13. Tüm deney gruplarındaki sıçanların BDNF seviyesi (ng/ml). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (* $p < 0,05$).

BDNF seviyesi K grubuna kıyasla S grubunda azalma gösterdi. BS, V ve LS gruplarında S grubundan biraz fazla BDNF seviyesi görüldü. B ve VS gruplarında BDNF seviyesi K grubuna benzer seviyede bulundu. En yüksek BDNF seviyesi L grubunda görüldü. S-L ve BS-L grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:2,65$; * $p < 0,05$), (Tablo 16, Şekil 13).

4.5.RT-PCR Sonuçları

5-HT1A, DRD1, ADRA-2A, GABA-A $\alpha 1$, CNR1, MC4R, NR3C2, NLRP3, NOD1 reseptörü ekspresyon seviyelerine (ΔC_T) ait istatistiksel analiz sonuçları Tablo 17-19'da, ekspresyon seviyelerine ait sonuçlar Şekil 14-22'de verilmiştir.

Tablo 17. 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A Reseptörü Ekspresyon Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları

GRUPLAR	n	5-HT1A (ΔC_T)	DRD1 (ΔC_T)	ADRA-2A (ΔC_T)
K	5	15,97 $\pm$ 2,71	14,95 $\pm$ 2,49	11,89 $\pm$ 4,11
S	5	11,75 $\pm$ 4,55	12,29 $\pm$ 4,83	10,02 $\pm$ 3,47
B	5	9,68 $\pm$ 5,50	9,62 $\pm$ 2,92	11,37 $\pm$ 2,05
BS	5	12,03 $\pm$ 5,70	10,79 $\pm$ 0,72	11,11 $\pm$ 0,87
V	5	16,39 $\pm$ 1,14	15,25 $\pm$ 2,55	13,33 $\pm$ 1,82
VS	5	12,11 $\pm$ 3,23	13,67 $\pm$ 1,85	13,96 $\pm$ 0,80
L	5	0,26 $\pm$ 2,90	-0,20 $\pm$ 1,23	2,85 $\pm$ 0,85
LS	5	13,67 $\pm$ 2,92	13,88 $\pm$ 5,29	12,99 $\pm$ 1,52
F DEĞERİ		8,55	13,12	12,11
p DEĞERİ		<0,001	<0,001	<0,001
ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA		K-L, S-L, B-L BS-L, V-L, VS-L, L-LS	K-L, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L, L-LS	K-L, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L, L-LS

Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS) gruplarına ait 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A reseptörü ekspresyon seviyelerinin istatistiksel analiz sonuçları.

Tablo 18. GABA-A $\alpha 1$, CNR1, MC4R Ekspresyon Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları

GRUPLAR	n	GABA-A $\alpha 1$ (ΔCt)	CNR1 (ΔCt)	MC4R (ΔCt)
K	5	14,5±1,55	-6,25±3,71	14,45±1,90
S	5	13,26±4,10	-9,6±3,1	15,13±2,93
B	5	15,65±1,74	6,51±12,59	16,44±1,06
BS	5	13,75±1,92	13,03±4,50	16,86±1,66
V	5	18,1±1,49	12,34±7,77	19,41±0,91
VS	5	15,97±1,53	15,34±5,49	13,92±2,98
L	5	6,68±2,79	6,40±2,38	4,71±2,12
LS	5	16,11±1,47	17,16±4,85	14,87±4,16
F DEĞERİ		11,58	12,21	15,59
p DEĞERİ		<0,001	<0,001	<0,001
ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA	K-L, S-V, S-L, B-L	K-B, K-BS,	K-L, K-V, S-L	
	BS-L, V-L	K-V	B-L, BS-L, V-L	
	VS-L, L-LS	K-VS, K-L,	VS-L, V-VS, L-LS	
		K-LS		
		S-B, S-BS,		
		S-V		
		S-VS, S-L,		
		S-LS		

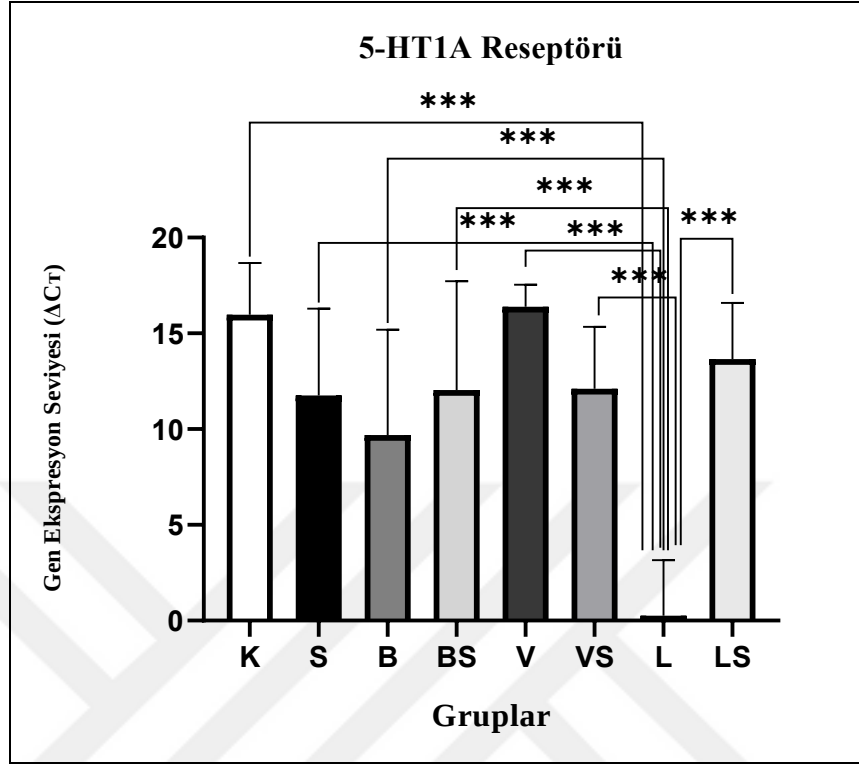
Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS) gruplarına ait GABA-A $\alpha 1$, CNR1, MC4R ekspresyon seviyelerinin istatistiksel analiz sonuçları.

Tablo 19. NR3C2, NLRP3, NOD1 Reseptörü Ekspresyon Seviyelerine Ait İstatistiksel Analiz Sonuçları

GRUPLAR	n	NR3C2 (ΔCt)	NLRP3 (ΔCt)	NOD1 (ΔCt)
K	5	-10,41 $\pm$ 1,87	-1,31 $\pm$ 10,63	4,39 $\pm$ 1,38
S	5	-12,17 $\pm$ 4,29	11,6 $\pm$ 6,08	3,79 $\pm$ 0,76
B	5	-8,72 $\pm$ 3,64	-1,50 $\pm$ 15,69	4,38 $\pm$ 0,79
BS	5	-13,33 $\pm$ 3,33	-7,55 $\pm$ 14,58	4,18 $\pm$ 1,53
V	5	-4,49 $\pm$ 5,01	2,65 $\pm$ 15,96	2,51 $\pm$ 1,05
VS	5	-12,19 $\pm$ 5,86	-0,39 $\pm$ 4,47	2,19 $\pm$ 2,02
L	5	-21,11 $\pm$ 4,35	6,04 $\pm$ 2,55	6,27 $\pm$ 3,56
LS	5	-8,46 $\pm$ 3,86	12,54 $\pm$ 11,26	4,28 $\pm$ 1,80
F DEĞERİ		6,75	1,88	2,39
p DEĞERİ		<0,001	0,11	0,04
ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA	K-L, S-L, B-L BS-V, V-L VS-L, L-LS			VS-L

Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS) gruplarına ait NR3C2, NLRP3, NOD1 reseptörü ekspresyon seviyelerinin istatistiksel analiz sonuçları.

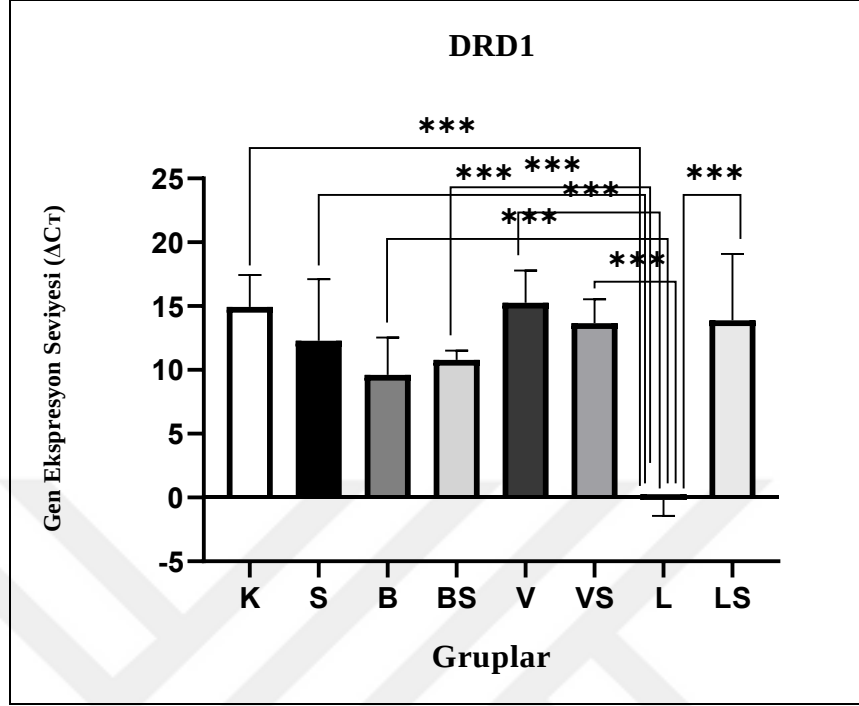
4.5.1. 5-HT1A Reseptörü Ekspresyon Seviyesi



Şekil 14. 5-HT1A reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

5-HT1A reseptörü ekspresyon seviyesi S grubunda K grubuna oranla azalma görülürken, BS ve VS gruplarında S grubuna benzer sonuçlar bulundu. L grubunda 5-HT1A reseptör ekspresyonu çok düşük seviyede görüldü. LS grubunda stresin etkisiyle azalan 5-HT1A reseptörü ekspresyon seviyesinin arttığı görüldü. En yüksek ekspresyon seviyesi V grubunda görülürken B grubunda S grubuna göre azalma görüldü. K-L, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L ve L-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:8,55$; (***) $p < 0,001$), (Tablo 17, Şekil 14).

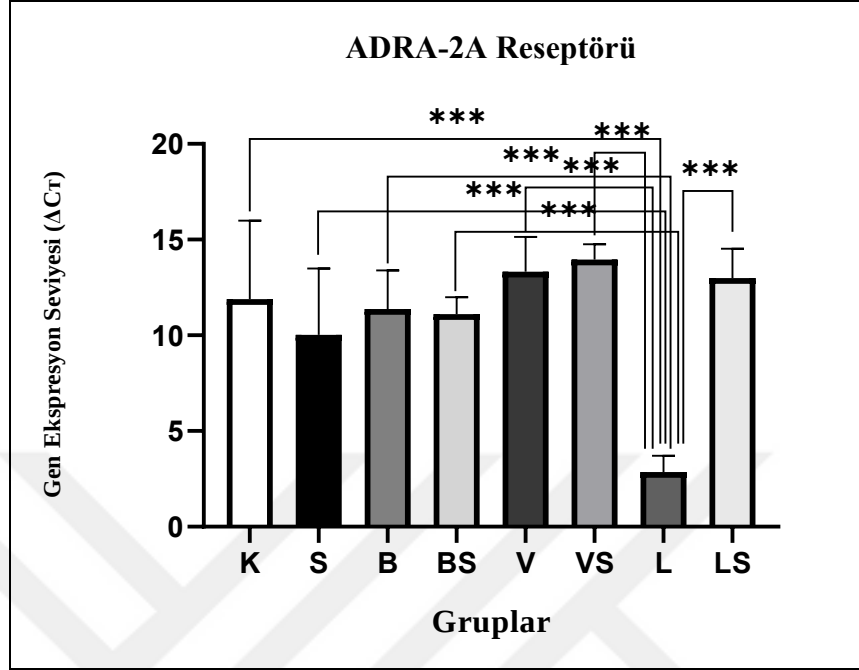
4.5.2. DRD1 Ekspresyon Seviyesi



Şekil 15. DRD1 ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

DRD1 ekspresyon seviyesinde S grubunda K grubuna oranla azalma görülürken, B ve BS gruplarında ise S grubuna oranla azalma görüldü. VS ve LS gruplarında K grubuna yakın ekspresyon seviyesi bulunurken V grubunda K grubundan biraz fazla ekspresyon seviyesi bulundu. L grubunda DRD1 ekspresyonunun aşağı regüle olduğu görüldü. K-L, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L ve L-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:13,12$; (***) $p < 0,001$), (Tablo 17, Şekil 15).

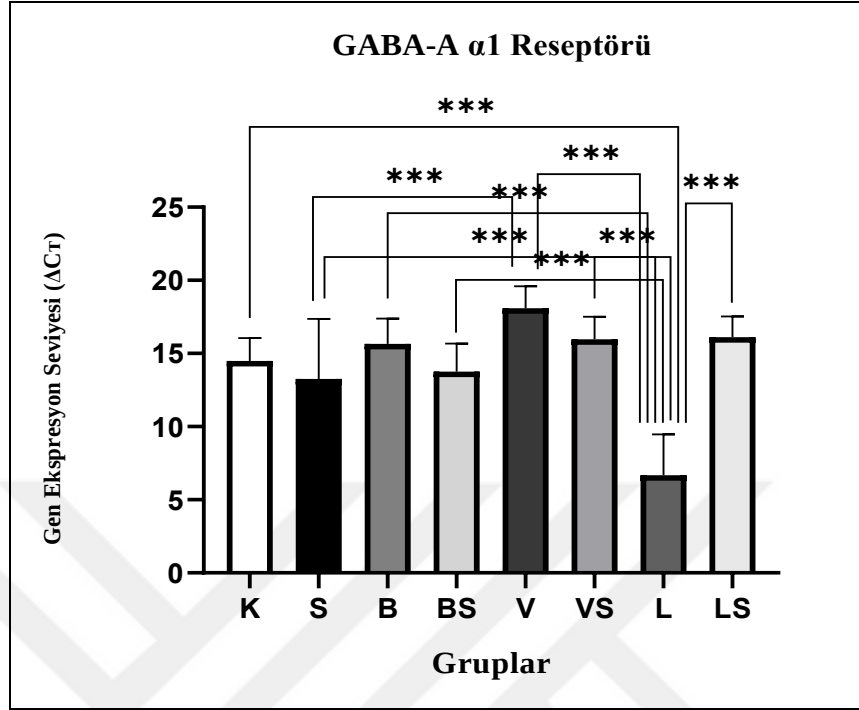
4.5.3. ADRA-2A Reseptörü Ekspresyon Seviyesi



Şekil 16. ADRA-2A reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

ADRA-2A reseptörü ekspresyon seviyesinde S grubunda K grubuna oranla azalma görülürken, B ve BS gruplarında ise S grubuna oranla artış görüldü. V, VS ve LS gruplarında K grubundan daha yüksek oranda ekspresyon seviyesi bulundu. L grubunda ADRA-2A reseptör ekspresyonu düşük seviyede görüldü. K-L, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L ve L-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (F:12,11; ***) $p < 0,001$), (Tablo 17, Şekil 16).

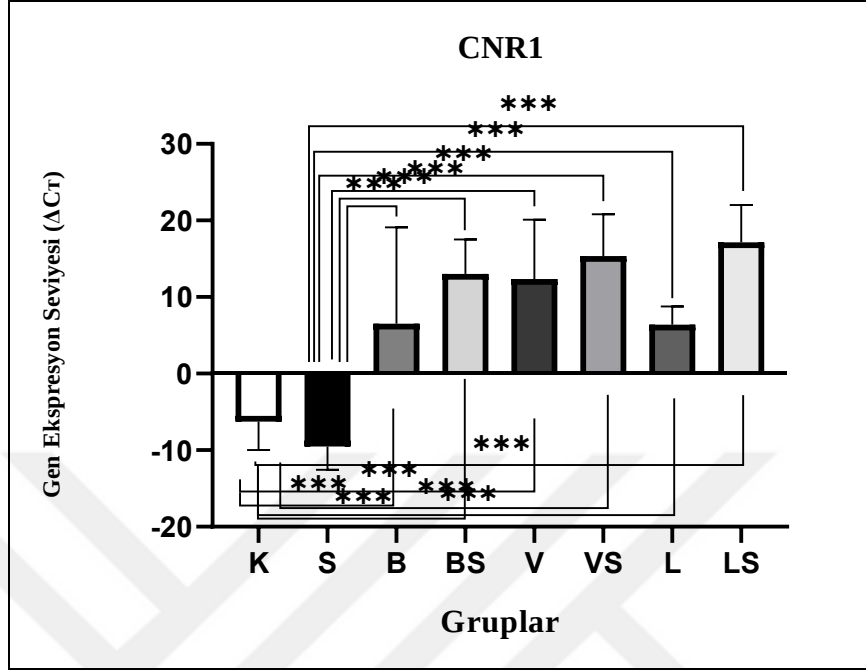
4.5.4. GABA-A $\alpha 1$ Reseptörü Ekspresyon Seviyesi



Şekil 17. GABA-A $\alpha 1$ reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

GABA-A $\alpha 1$ reseptörü ekspresyon seviyesinde S grubunda K grubuna oranla azalma görülürken, L grubunda S grubuna oranla azalan ekspresyon seviyesi görüldü. BS grubunda S grubuna oranla çok az artış görülürken B, VS ve LS gruplarında birbirine benzer oranda ve K grubundan daha yüksek oranda ekspresyon seviyesi görüldü. En yüksek GABA-A $\alpha 1$ reseptörü ekspresyon seviyesi V grubunda bulundu. K-L, S-V, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L ve L-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:11,58$; ***) $p < 0,001$), (Tablo 18, Şekil 17).

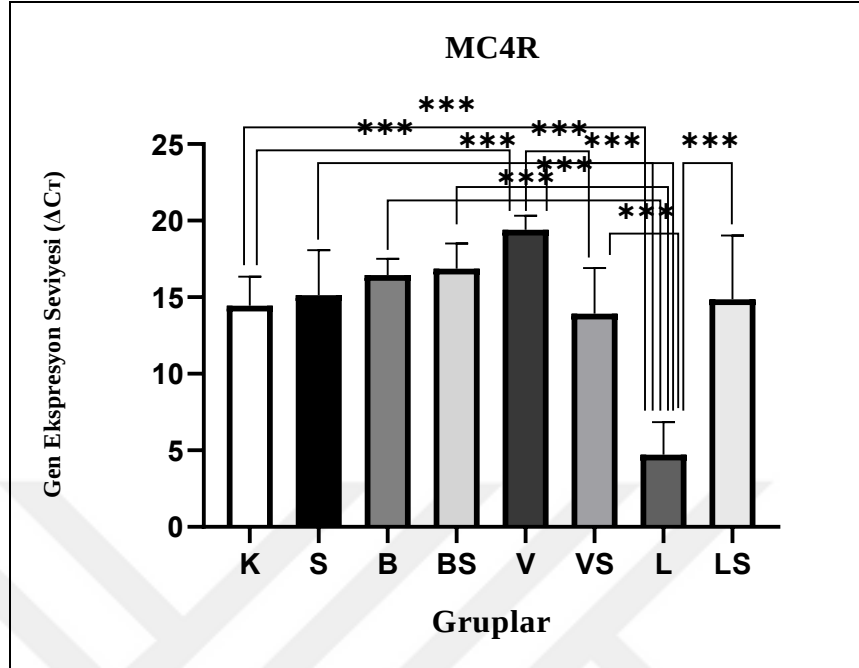
4.5.5. CNR1 Ekspresyon Seviyesi



Şekil 18. CNR1 ekspresyon seviyesi (ΔC_t). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

CNR1 ekspresyon seviyesinin S grubunda daha fazla olmakla birlikte K ve S grubunda aşağı regüle olduğu bulunurken diğer tüm gruplarda yukarı regüle olduğu bulundu. B-L ve BS-V gruplarında birbirine benzer sonuç görülürken VS ve LS gruplarında en yüksek oranda CNR1 ekspresyon seviyesi görüldü. K-B, K-BS, K-V, K-VS, K-L, K-LS, S-B, S-BS, S-V, S-VS, S-L ve S-L grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:12,21$; ***) $p < 0,001$), (Tablo 18, Şekil 18).

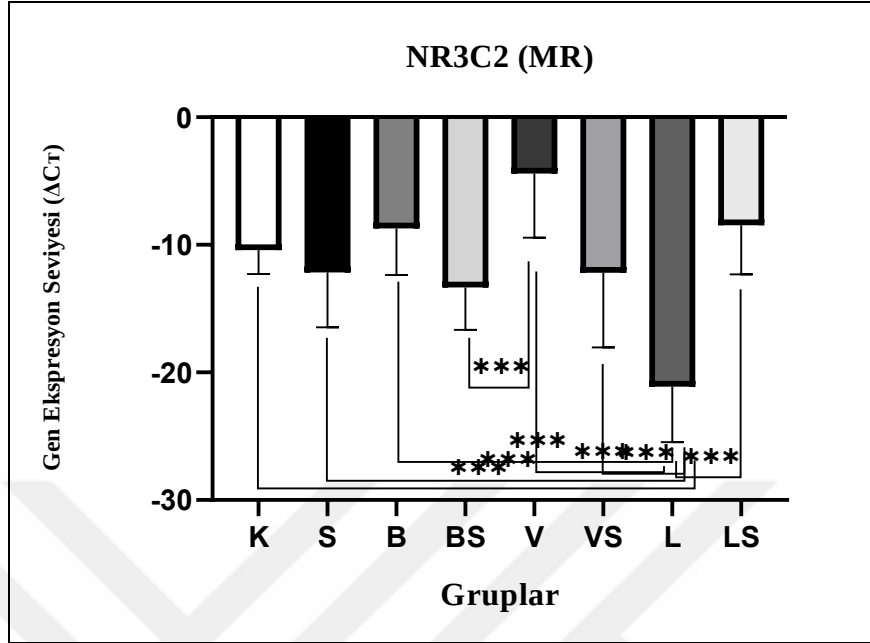
4.5.6. MC4R Ekspresyon Seviyesi



Şekil 19. MC4R ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

MC4R ekspresyon seviyesinde S grubunda K grubuna oranla biraz artış bulunurken B, BS ve V gruplarında S grubundan daha yüksek oranda ekspresyon seviyesi bulundu. LS grubunda K grubuna benzer oranda sonuç görülürken VS grubunda S ve K grubuna oranla azalmış ekspresyon seviyesi bulundu. En düşük MC4R ekspresyon seviyesi L grubunda görüldü. K-L, K-V, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L, V-VS ve L-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:15,59$; (***) $p < 0,001$), (Tablo 18, Şekil 19).

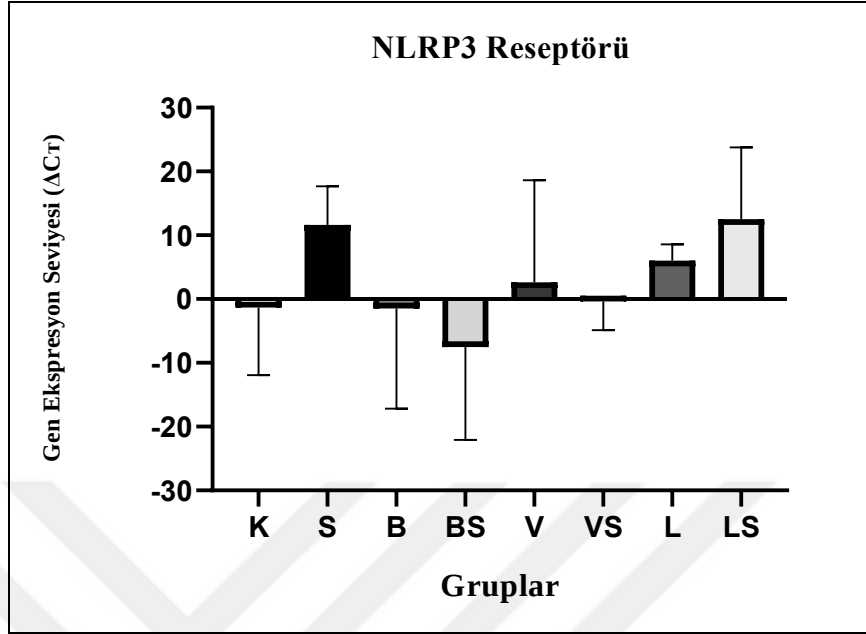
4.5.7. NR3C2 Reseptörü Ekspresyon Seviyesi



Şekil 20. NR3C2 (MR) ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (***) $p < 0,001$).

NR3C2 (MR) ekspresyon seviyesinin tüm gruplarda aşağı regüle olduğu görüldü. K-L, K-V, S-L, B-L, BS-L, V-L, VS-L, V-VS ve L-LS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:6,75$; ***) $p < 0,001$), (Tablo 19, Şekil 20).

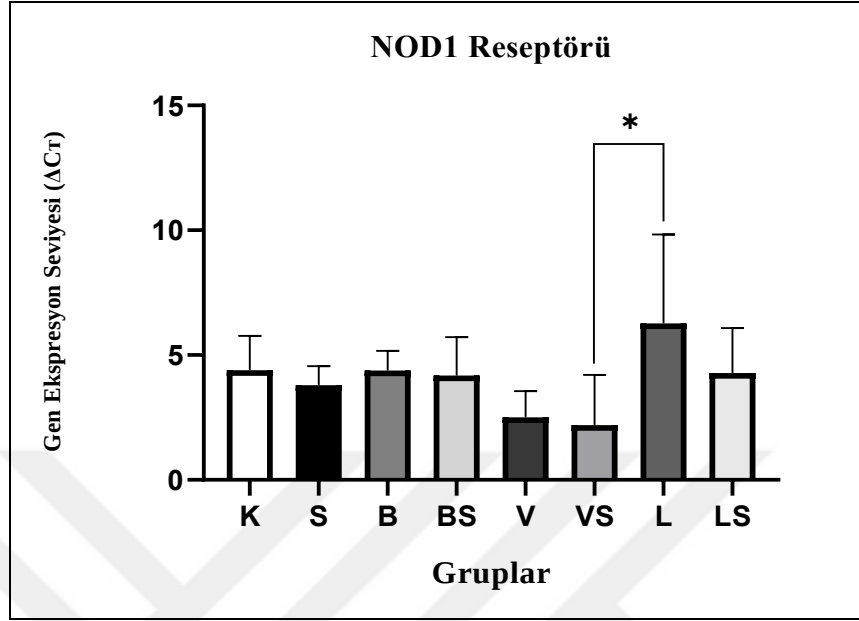
4.5.8. NLRP3 Reseptörü Ekspresyon Seviyesi



Şekil 21. NLRP3 reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), ($p>0,05$).

NLRP3 reseptörü ekspresyon seviyesinin BS grubunda en yüksek seviyede olmakla birlikte K ve B gruplarında aşağı regüle olduğu görüldü. S ve LS gruplarında K grubuna oranla artmış ekspresyon seviyesi bulunurken V ve L gruplarında K grubuna oranla daha az oranda artmış ekspresyon seviyesi bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F:1,88$; $p>0,05$), (Tablo 19, Şekil 21).

4.5.9. NOD1 Reseptörü Ekspresyon Seviyesi



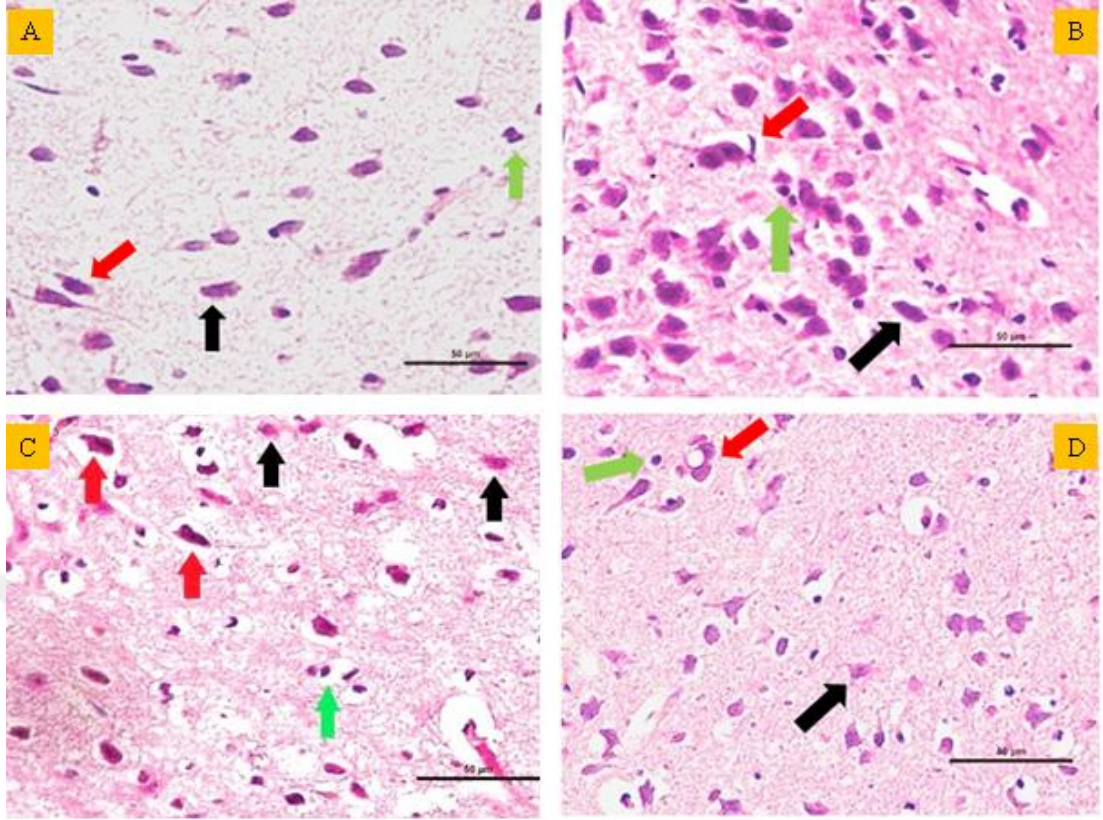
Şekil 22. NOD1 reseptörü ekspresyon seviyesi (ΔC_T). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS), (* $p < 0,05$).

NOD1 reseptörü ekspresyon seviyesi S grubunda K grubuna oranla azalırken V ve VS gruplarında S grubuna göre azalan ekspresyon seviyesi görüldü. B, BS ve LS gruplarında K grubuna yakın sonuçlar bulunurken en yüksek ekspresyon seviyesi L grubunda bulundu. VS-L grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F:2,39$; * $p < 0,05$), (Tablo 19, Şekil 22).

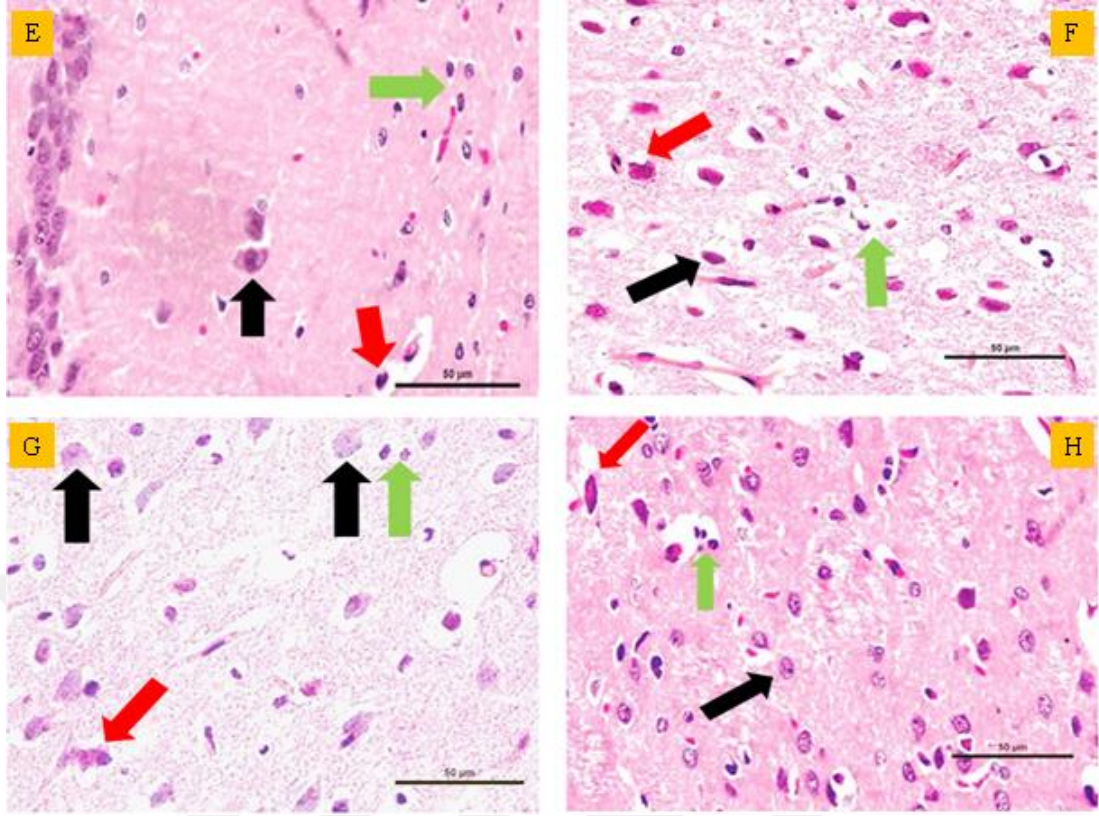
4.6. Histopatoloji Sonuçları

4.6.1. H-E Boyama Sonuçları

Histopatolojik inceleme sonuçları ve sayısal veriler Resim 27-28'de, Tablo 20 ve Tablo 21'de, Şekil 23 ve Şekil 24'te gösterilmiştir.



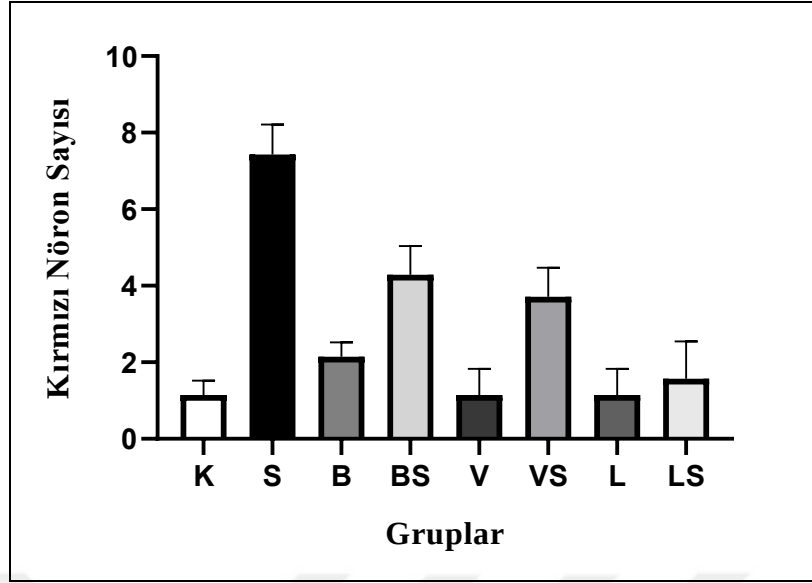
Resim 27. Korteks dokusunun histolojik değerlendirmesi. Kontrol grubu (A), stres grubu (B), bupropion grubu (C), bupropion + stres grubu (D), (bar: 50.0μm, 20X, HE). Siyah oklar normal nöronları, kırmızı oklar hasar gören nöronları, yeşil oklar sayısı artan nöroglial hücreleri (nöronal satellitozis) göstermektedir.



Resim 28. Korteks dokusunun histolojik değerlendirmesi. Venlafaksin grubu (E), venlafaksin + stres grubu (F), LGG grubu (G), LGG + stres grubu (H), (bar: 50.0µm, 20X, HE). Siyah oklar normal nöronları, kırmızı oklar hasar gören nöronları, yeşil oklar sayısı artan nöroglial hücreleri (nöronal satellitozis) göstermektedir.

Tablo 20. Korteks Dokusunda Kırmızı Nöron Sayısı

Kırmızı Nöron Sayısı							
K	S	B	BS	V	VS	L	LS
1	8	2	5	1	3	1	2
1	6	2	4	2	3	1	3
1	7	2	5	2	4	2	2
1	8	2	4	1	4	1	2
2	7	3	4	1	5	2	1
1	8	2	5	0	3	0	0
1	8	2	3	1	4	1	1

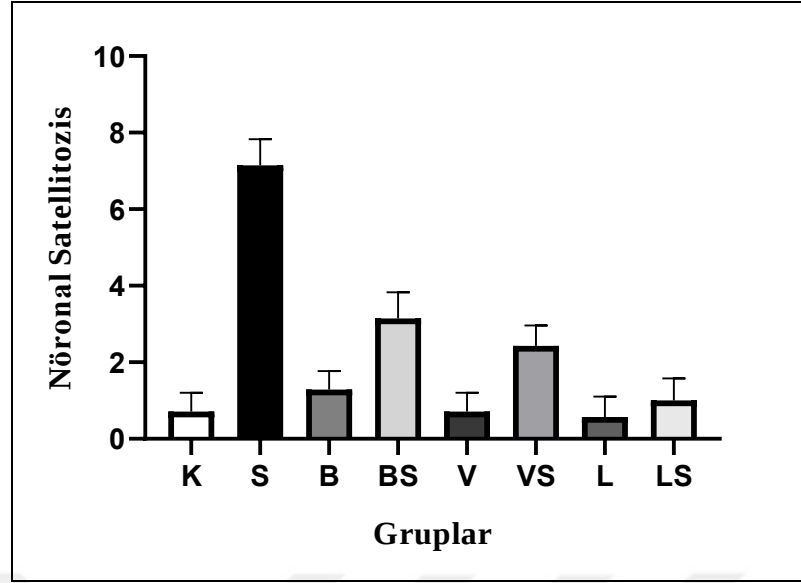


Şekil 23. Kırmızı Nöron Sayısı. Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

Kırmızı nöronlar nöronal hasarın yani nörodejenerasyonun derecesini gösterir. V, L ve LS gruplarında kırmızı nöron sayısı K grubuna benzer sayıda, B grubunda K grubuna göre biraz fazla sayıda kırmızı nöron tespit edildi. VS ve BS gruplarında K grubuna göre fazla sayıda kırmızı nöron tespit edildi. S grubunda ise oldukça yüksek sayıda kırmızı nöron gözlemlendi (Tablo 20, Şekil 23, Resim 27-28).

Tablo 21. Korteks Dokusunda Nöronal Satellitozis Oranı

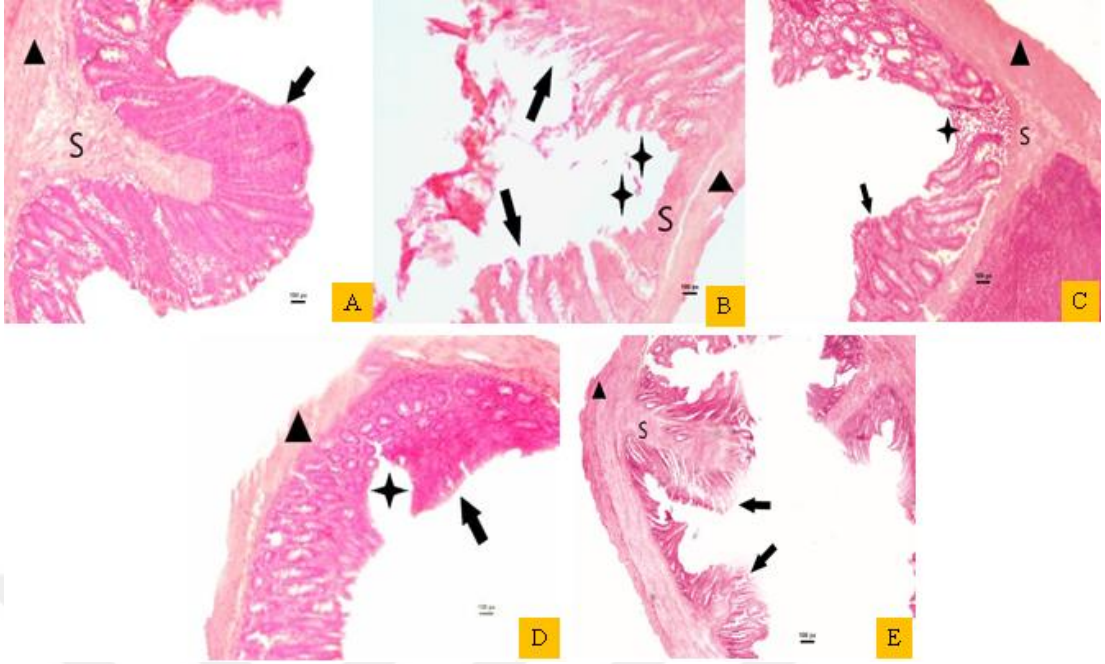
Satellitozis							
K	S	B	BS	V	VS	L	LS
1	7	2	4	1	2	1	1
0	8	1	4	0	3	0	1
1	8	1	3	1	2	1	1
1	7	2	3	1	3	1	1
1	7	1	3	1	2	1	1
1	6	1	3	0	2	0	0
0	7	1	2	1	3	0	2



Şekil 24. Nöronal satelitozis oranı. Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

Satelitozis, hasarlanan nöron hücrelerinin çevresinde çok sayıda oligodendroglia veya mikrogliyanın toplanmasını ifade eder. V, L ve LS gruplarında nöronal satelitozis oranı K grubu ile benzerdir, B grubunda K grubuna göre biraz yüksek orandadır. VS ve BS gruplarında K grubuna göre yüksek oranda nöronal satelitozis tespit edildi. S grubunda ise oldukça yüksek oranda nöronal satelitozis gözlemlendi (Tablo 21, Şekil 24, Resim 27-28).

İnce bağırsak dokusunda bağırsak geçirgenliği ile ilgili histopatolojik inceleme sonuçları Resim 29’da verilmiştir.



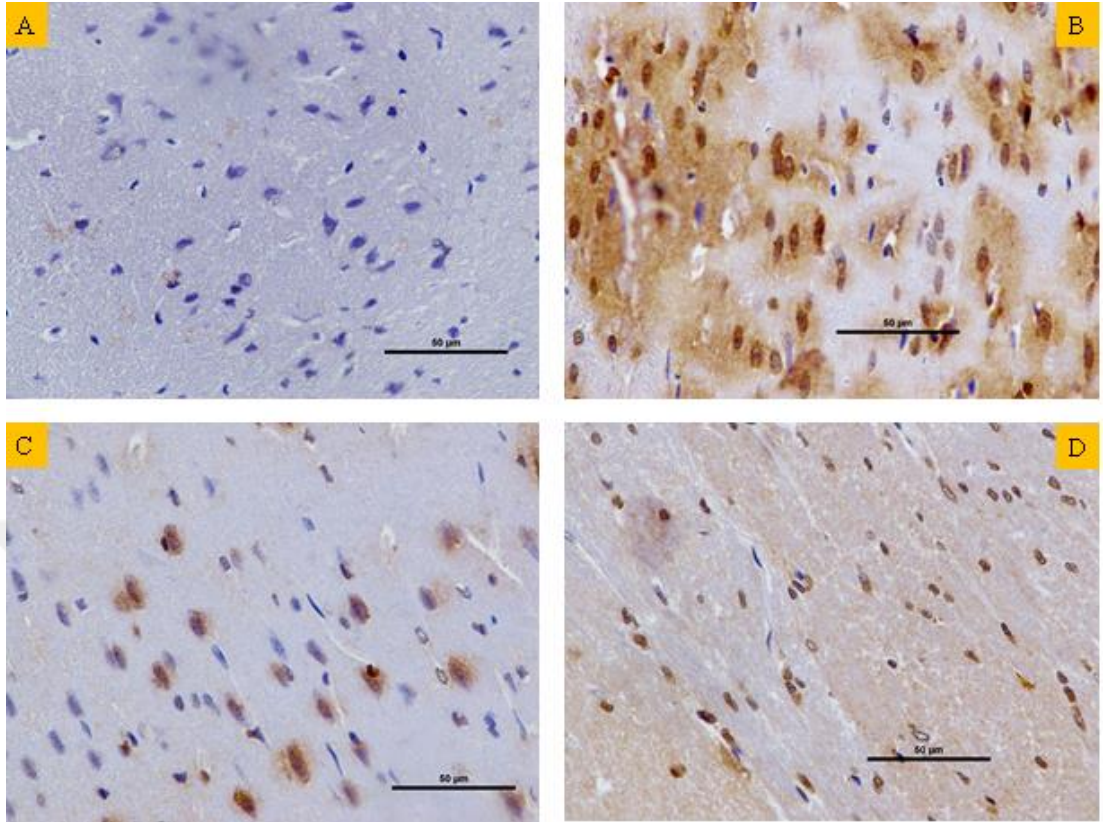
Resim 29. İnce bağırsak dokusunun histolojik değerlendirmesi. Kontrol grubu (A), stres grubu (B), bupropion + stres grubu (C), venlafaksin + stres grubu (D), LGG + stres grubu (E), (bar: 100.0μm, 20X, HE).

S: Submukoza, ▲: Muskularis tabakası, ↑: Villus tabakası, ★: Ülserasyon alanı

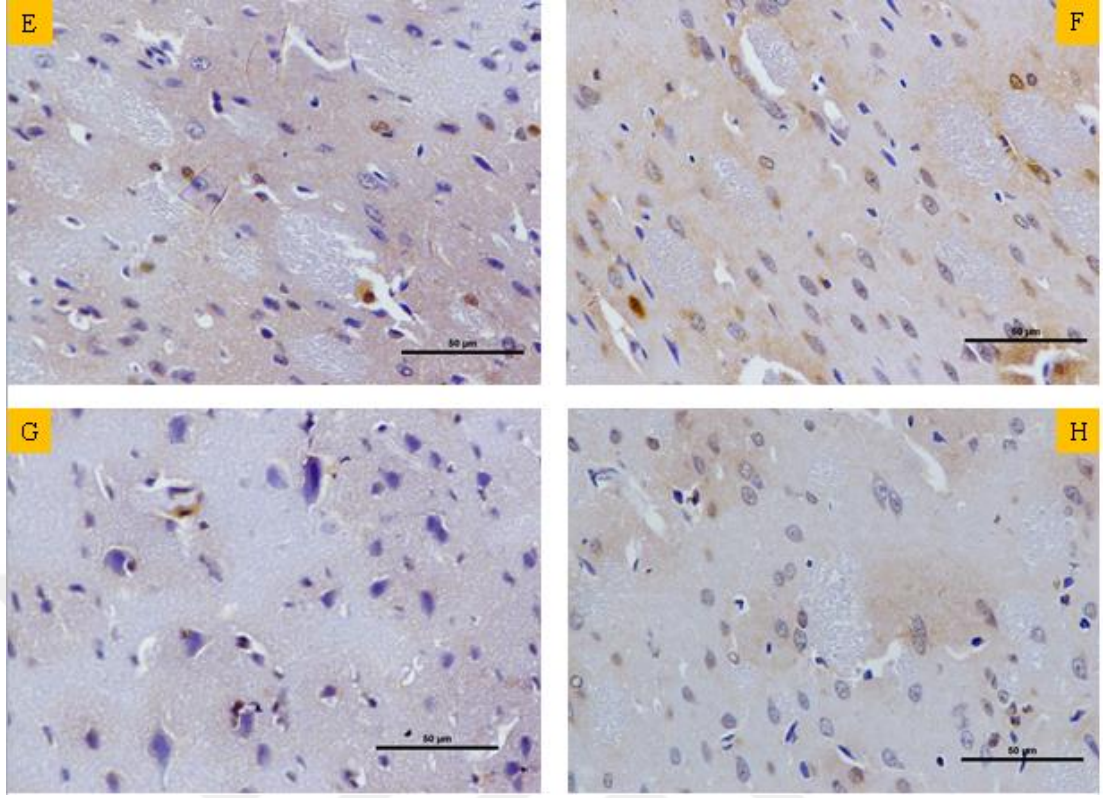
K grubunda, sağlıklı villus, submukoza ve mskularis tabakaları gözlemlendi. S grubunda ülserasyon alanları görüldü, ayrıca mikrovillus tabakaları yüksek olarak gözlemlenmedi. LS grubunda, kontrol grubuna yakın histolojik yapı görülse de kontrol grubuna göre daha alçak ve seyrelmiş villus yapıları görüldü. VS grubunda, submukoza tabakasına kadar olmasa da bozulmuş epitelyal alanlar görüldü. Ayrıca daha alçak villus yapıları görüldü. BS grubunda, submukoza tabakasına kadar inen ülserasyon alanları görüldü. Alçak epitelyal tabakalarda genel olarak izlendi (Resim 29).

4.6.2. İmmünohistokimyasal Analiz Sonuçları

Kaspaz-3 aktivitesi ile ilgili histopatolojik sonuçlar Resim 30-31’de, Tablo 22 ve Şekil 25’te verilmiştir.



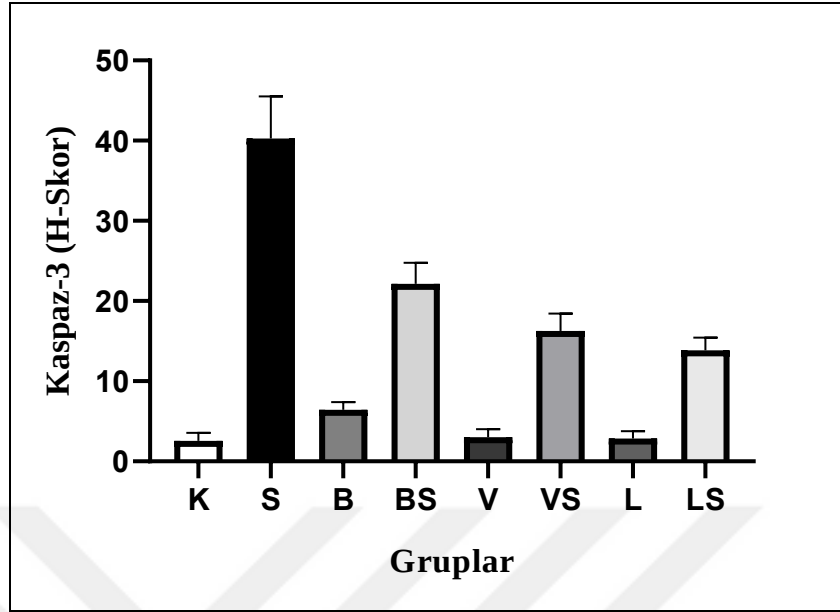
Resim 30. Korteks dokusunda Kaspaz-3 aktivitesi. Kontrol grubu (A), stres grubu (B), bupropion grubu (C), bupropion + stres grubu (D), (bar: 50.0µm, 40X).



Resim 31. Korteks dokusunda Kaspaz-3 aktivitesi. Venlafaksin grubu (E), venlafaksin + stres grubu (F), LGG grubu (G), LGG + stres grubu (H), (bar: 50.0µm, 40X).

Tablo 22. Korteks Dokusunda Kaspaz-3 İmmunohistokimyasal Boyama Sonuçları

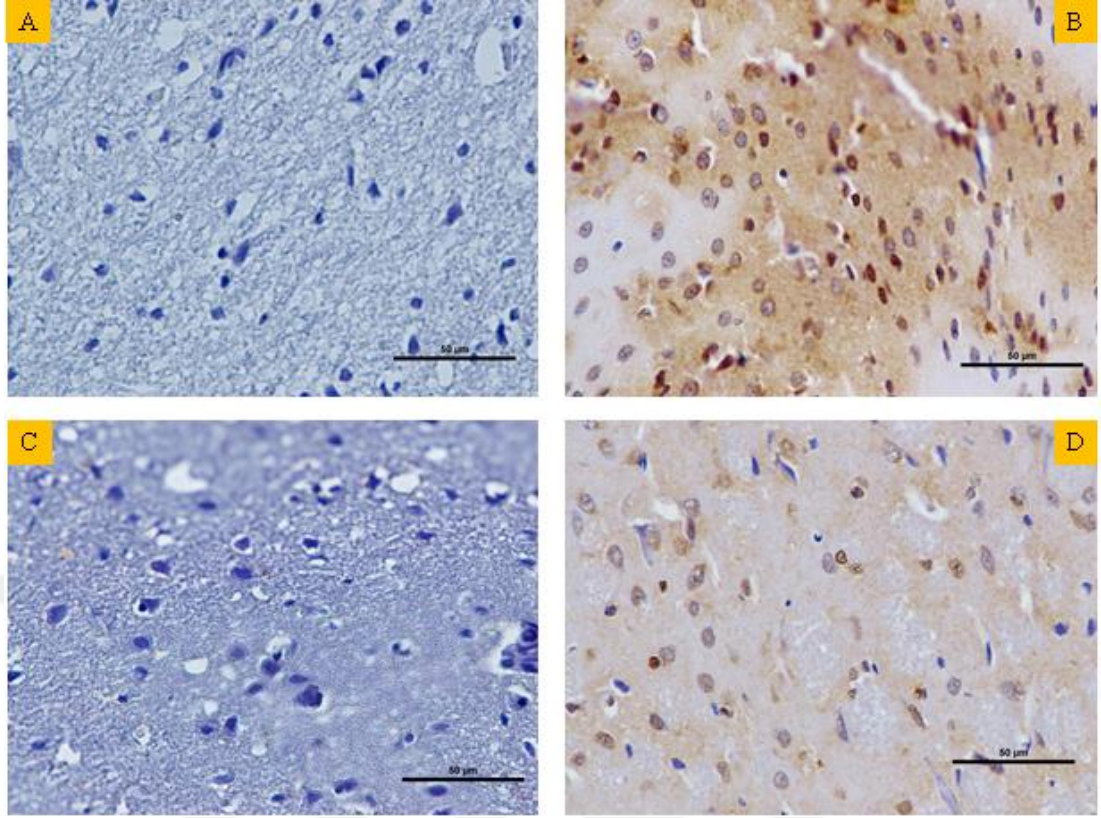
Kaspaz-3							
K	S	B	BS	V	VS	L	LS
3	38	6	17	4	17	4	12
3	39	7	21	4	16	3	13
2	42	7	23	2	14	2	14
3	32	8	22	4	13	4	15
4	38	5	24	2	19	2	15
1	45	6	25	3	18	3	16
2	48	6	23	2	17	2	12



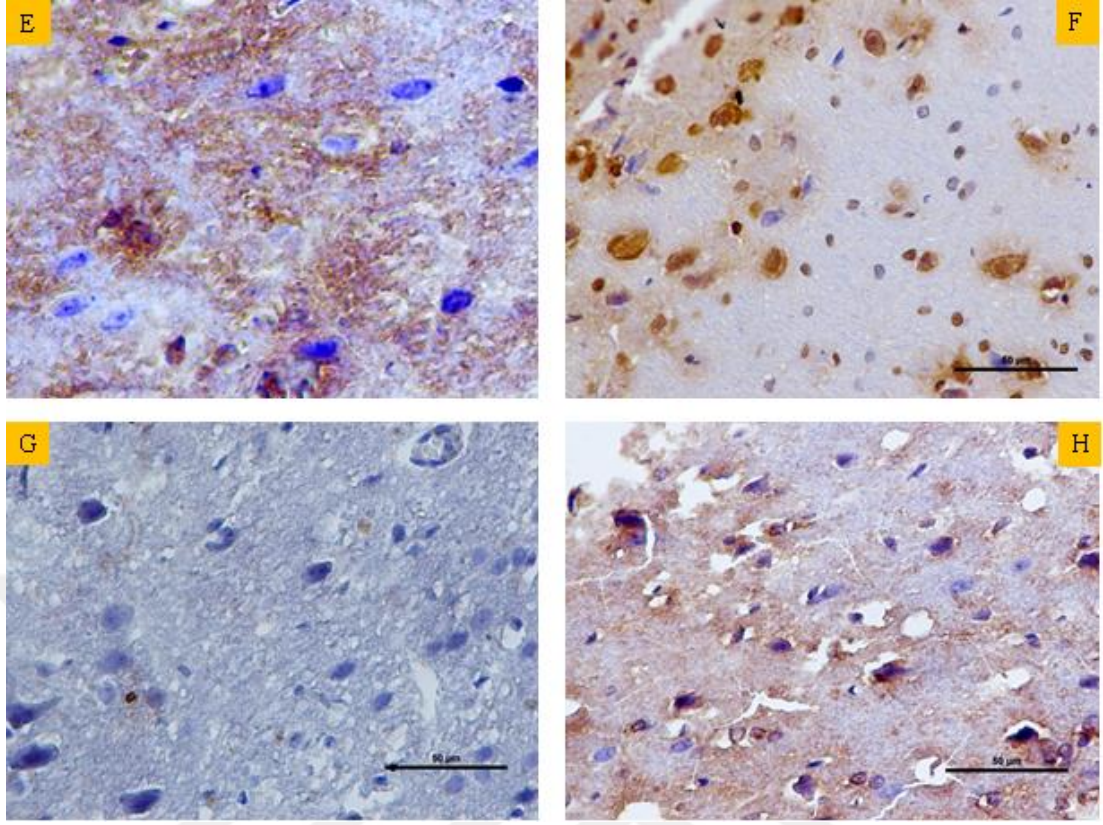
Şekil 25. Kaspaz-3 immunohistokimyasal boyama (H-Skor). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

Korteks dokusunda apoptoza uğrayan nöron sayısını göstermek için Kaspaz-3 kullanıldı. V ve L gruplarındaki apoptoza uğrayan nöron sayısı K grubu ile benzerlik gösterdi ancak B grubunda K grubuna göre apoptoza uğrayan nöron sayısı biraz fazlaydı. Sırasıyla LS, VS ve BS gruplarında K grubuna kıyasla daha fazla apoptotik nöron hücresi tespit edildi. En fazla sayıda apoptotik nöron hücresi S grubunda bulundu (Tablo 22, Şekil 25, Resim 30-31).

Ki-67 aktivitesi ile ilgili histopatolojik sonuçlar Resim 32-33'te, Tablo 23 ve Şekil 26'da verilmiştir.



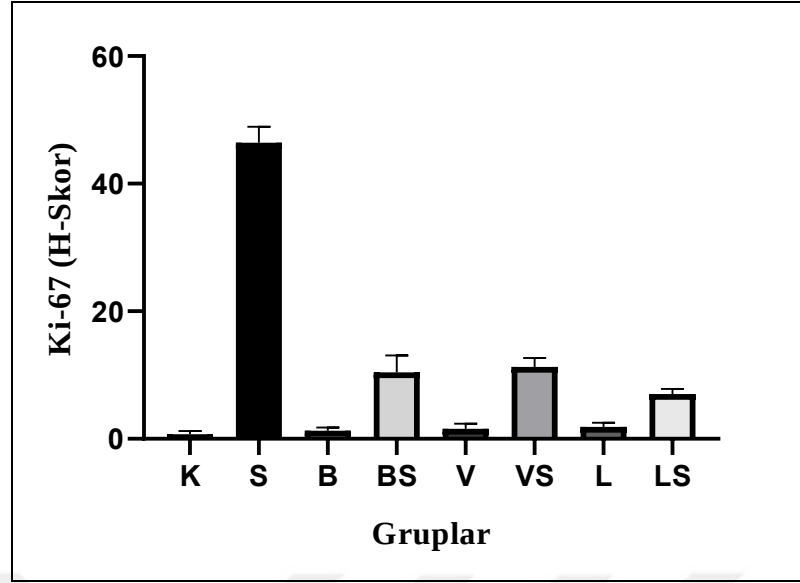
Resim 32. Korteks dokusunda Ki-67 aktivitesi. Kontrol grubu (A), stres grubu (B), bupropion grubu (C), bupropion + stres grubu (D), (bar: 50.0µm, 40X).



Resim 33. Korteks dokusunda Ki-67 aktivitesi. Venlafaksin grubu (E), venlafaksin + stres grubu (F), LGG grubu (G), LGG + stres grubu (H), (bar: 50.0µm, 40X).

Tablo 23. Korteks Dokusunda Ki-67 İmmunohistokimyasal Boyama Sonuçları

Ki-67							
K	S	B	BS	V	VS	L	LS
1	44	2	10	1	13	2	6
0	45	1	8	2	12	2	7
1	47	1	7	1	10	1	8
1	48	2	10	2	9	3	8
1	50	1	11	3	12	1	7
1	43	1	12	1	12	2	7
0	48	1	15	1	11	2	6



Şekil 26. Ki-67 immunohistokimyasal boyama (H-Skor). Kontrol (K), stres (S), bupropion (B), bupropion + stres (BS), venlafaksin (V), venlafaksin + stres (VS), LGG (L), LGG + stres (LS).

Korteks dokusunda hücre proliferasyonunu yani glial aktivasyonu göstermek için Ki-67 kullanıldı. B, V ve L gruplarındaki glial aktivasyon seviyesi K grubu ile benzer bulundu. LS grubunda K grubuna göre biraz artmış glial aktivasyon seviyesi bulunurken, BS ve VS gruplarında LS grubuna göre artmış glial aktivasyon seviyesi bulundu. En yüksek seviyedeki glial aktivasyon S grubunda bulundu (Tablo 23, Şekil 26, Resim 32-33).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan bu çalışmada kronik öngörüleemeyen hafif stres modeliyle depresyon oluşturulan sıçanlarda probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin, antidepresan ilaçlar olan bupropionun ve venlafaksinin tedavi edici etkileri araştırıldı ve elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Sıçanların deney süresince vücut ağırlıklarındaki değişimler ağırlık ölçümü yapılarak belirlendi. Hipokampus dokusunda 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A, GABA-A α 1, CNR1, MC4R, NR3C2, NLRP3; ince bağırsak dokusunda NOD1 reseptör ekspresyon seviyeleri RT-PCR yöntemiyle belirlendi. Hipokampus dokusunda BDNF seviyeleri elisa kit kullanılarak belirlendi. Korteks ve ince bağırsak dokularında histopatolojik incelemeler yapıldı. Gastrik pH seviyeleri ölçüldü. Depresif davranışları değerlendirebilmek için sükröz tercih testi, üç odalı sosyallik testi (sosyal etkileşim testi), yükseltilmiş artı labirent testi, zorunlu yüzme testi olmak üzere dört farklı davranış testi yapıldı.

Depresyon, bir kişinin nasıl düşündüğünü ve hissettiğini etkileyen, uzun süreli bir üzüntü ve çaresizlik duygusuyla kendini gösteren ruhsal bir hastalıktır. Kronik psikiyatrik stres, depresyonun önemli bir etiyolojisidir (400). Depresyon, tekrarlama oranı yüksek olan en yaygın, ciddi duygudurum bozukluklarından biri olup, hipokampustaki nörokimyasal değişikliklerle ilişkili yaygın bir tıbbi durumdur. Hipokampus, bilişsel ve duygusal davranışları birleştirir ve stres yanıtının fizyolojisinde işlev görür. Hipokampus ve prefrontal korteks, stres ve inflamasyona karşı savunmasız olan ve depresyon hastalarında derinden etkilenen beyin bölgeleridir (401-403). Depresyon, önemli işlevsel yetersizlik ile ilişkili olup yüksek intihar oranları ile güçten düşürmede en etkili olan, sosyal ve ekonomik yük oluşturan psikiyatrik bozukluklar arasındadır (404, 403). Kronik stres, insanlarda depresyonun başlamasında sadece predispozan ve hızlandırıcı bir faktör olarak hareket etmekle kalmaz, aynı zamanda klinik depresyona benzeyen davranışsal değişikliklerin meydana gelmesine yol açar (404). Stres psikiyatrik bozukluklara neden olabilir (405).

Stresli veya depresif insanlarda kronik stres, iştah artışına ve vücut ağırlığında artışa veya iştahın azalmasına ve vücut ağırlığı kaybına neden olur (406). Deneysel depresyon modellerinde kronik stresin vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (403, 404). Antidepresan ilaçların kullanımı vücut ağırlığında değişikliğe neden olmaktadır (407). Bupropion, dopaminerjik iletimi artıran, hiçbir ciddi yan etki veya hayati belirtilerde klinik olarak anlamlı değişiklikler olmaksızın iyi tolere edilen bir antidepresan ilaç olmakla birlikte vücut ağırlığında doza bağlı bir azalmaya yol açmaktadır (408, 409). Sıçanlarda kronik bupropion alımının vücut ağırlığını değiştirmedığı gösterilmiştir. Sıçanlarda bupropionun neden olduğu nörokimyasal ve davranışsal etkilerin araştırıldığı çalışmada bupropionun vücut ağırlığı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Bir diğer çalışmada bupropion tedavisinin besin alımını azalttığı bulunmuştur (407, 410, 411). Venlafaksin, 5-HT ve norepinefrin geri alımını inhibe etme ve beyin 5-HT düzeylerini fluoksetinden daha fazla artırma özelliği olan, depresyon hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antidepresandır. Venlafaksin tedavisinin, kronik öngörülemez hafif stresin neden olduğu ağırlık kaybını engellediği bildirilmiştir (401). Bir başka çalışmada da depresyonun yol açtığı ağırlık kaybını venlafaksin önlediği gösterilmiştir (402). Gebelik öncesi stresin ve doğum öncesi venlafaksin uygulamasının sıçan yavrularının kardiyovasküler sistemi üzerine etkisini inceleyen çalışmada venlafaksin ve stresin vücut ağırlığı üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (412). *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin TiO₂ nanopartiküllerinin neden olduğu oksidatif stres kaynaklı ağırlık kaybını engellediği bildirilmiştir (413). *Lactobacillus rhamnosus* NCDC17 bakterisi ise vücut ağırlığı artışını engellemiştir (414). Bir diğer çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5957, *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5897 bakterilerinin streptozotosin kaynaklı ağırlık kaybını önlediği gösterilmiştir (415).

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, kronik stres uygulamalarının başladığı 3. haftanın başlangıcından itibaren yapılan vücut ağırlığı ölçümlerinde K grubuna oranla S grubunda vücut ağırlığında azalma görüldü. BS, VS ve LS gruplarında S grubuna benzer sonuç görüldü. L grubu vücut ağırlığı artışında K grubuna benzer oran gösterirken, B ve V gruplarında K grubuna göre vücut ağırlığında artış görüldü. Ancak 14. ve 35. günler ile 35. ve 56. günler arasında vücut ağırlığındaki değişim

oranları ciddi farklılıklar gösterdi. 35. ve 56. günler arasında vücut ağırlığı artışı, 14. ve 35. günler arasındaki vücut ağırlığı sonuçları ile karşılaştırıldığında K grubunda herhangi bir azalma görülmezken kronik stresin etkisiyle VS, S ve BS gruplarında vücut ağırlığında yüksek oranda azalma görüldü. LS grubunda ise *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin kronik stresin etkisini azaltarak vücut ağırlığı kaybını büyük oranda azalttığı görüldü. V grubunda LS grubuna yakın sonuç bulunurken B ve L gruplarında bu iki gruptan daha fazla oranda vücut ağırlığında azalma görüldü. Bu farklı değişimlere MC4R'nün etkisi olmuş olabilir. MC4R ekspresyon seviyesinin artması enerji harcanmasını artırarak vücut ağırlığı kaybına yol açarken, MC4R ekspresyon seviyesinin azalması enerji harcanmasını azaltarak vücut ağırlığı artışına yol açmaktadır. S, BS, VS ve LS gruplarında K grubuna göre hipokampusta artan MC4R ekspresyon seviyesi bu gruplarda vücut ağırlığındaki azalmaya neden olmuş olabilir. S grubuna göre daha fazla vücut ağırlığı artışı gösteren L grubunda azalmış MC4R ekspresyon seviyesi bu etkiye neden olmuş olabilir. B ve V gruplarında artan MC4R aktivitesi olmasına rağmen vücut ağırlığında artış görülmüştür, burada MC4R aktivitesi dışında başka faktörlerin etkisi olmuş olabilir. Bupropion ve venlafaksin stres uygulanmayan gruplarda vücut ağırlığında artışa yol açarken stres uygulanan gruplarda stresin neden olduğu vücut ağırlığındaki azalmayı tersine çevirecek bir etki göstermedi. Bulduğumuz sonuçlar yukarıda örnek gösterilen çalışmaların sonuçlarıyla hem paralellik hem de farklılık göstermektedir.

Depresif benzeri davranışları değerlendirmek için birkaç depresyon modeli vardır. Kronik öngörülemez hafif stres, en yaygın ve sık kullanılan depresyon modelidir ve sükröz tercih testi, anhedoniye değerlendirmek için uygulanan en yaygın testlerden biridir. Ödüllendirici veya eğlenceli aktivitelerden zevk alamama durumu olan anhedoni, insanlarda depresyonun temel bir semptomudur. Sükröz, dopamin sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı deneysel çalışmalarda ödül amaçlı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Sükröz çözeltileri verildiğinde çoğu deney hayvanı, ödüllendirici özelliklerinden dolayı bunları su yerine içmeyi seçer. Sükröz, sıçanlar için oldukça lezzetlidir, bu nedenle sükröz tüketimindeki azalmalar, depresyonun önemli bir semptomu olan anhedoniye yani ödüllendirici uyaranlara karşı duyarlılığın azaldığını yansıtır. Strese maruz kalan deney hayvanları, ödüle duyarlılıkta genel bir düşüş (anhedonik davranış) gösterir ve bu nedenle sükröz tercihinde azalma görülür. Stresli

hayvanlarda süzkroz tüketiminin ve süzkroz tercihinin düşük seviyeleri, bir anhedoni belirtici olarak yorumlanır. Süzkroz çözeltisinin konsantrasyonu minimal fakat aynı zamanda hayvanların çözeltiyi tercih etmesi için yeterli olmalıdır. Öngörülemeyen kronik hafif strese maruz bırakılan deney hayvanlarının süzkroz çözeltilerini daha az oranda tercih ettikleri gösterilmiştir. Süzkroz tercihindeki azalma, antidepresanların kronik uygulamalarıyla tersine çevrilebilir (416, 417, 400, 418, 419).

Eşzamanlı olarak, vücut ağırlığının hayvanlar tarafından süzkroz çözeltisi tüketimini büyük ölçüde belirlediği ve gıda yoksunluğuna bağlı vücut ağırlığı kaybının tatlı çözelti tüketimini önemli ölçüde etkilediği öne sürülmüştür. Su ve gıda yoksunluğu olmadığında süzkroz çözeltisi tüketiminde bir azalma meydana gelmez. Bu nedenle, bilim insanlarına göre, su ve yiyecek yoksunluğu, hayvanlar tarafından süzkroz çözeltisi tüketimini azaltmak için gerekli ve yeterli koşullardır (416).

Çalışmamızda süzkroz tercih testinden önce deney hayvanlarına 24 saatlik yiyecek ve su mahrumiyeti uygulanmıştır, süzkroz tercih testi 3. ve 8. haftalar arasında haftalık olarak yapıldı. Yapılan bir çalışmada kronik stresin sıçanlarda süzkroz tercih yüzdesini düşürdüğü, diğer çalışmalarda kronik strese maruz kalan farelerde yapılan tercih testinde süzkroz tercih yüzdesinin % 60 seviyelerine düştüğü gözlenirken kronik stres uygulanan farelere fluoksetin uygulanması süzkroz tercih yüzdesini % 80 seviyelerine çıkardığı görülmüştür (420, 400, 421). Kronik öngörülemeyen hafif stresli fare modelinde bitkisel karışımın kronik uygulanmasının antidepresan etkilerinin araştırıldığı çalışmada kronik stresin neden olduğu azalan süzkroz tercih yüzdesini antidepresan ilaçlar olan fluoksetin ve bupropionun uygulanması stres grubuna göre artırmıştır (422). Ultrason kaynaklı depresyon modelinde antidepresanların etkisinin araştırıldığı çalışmada seçici serotonin geri alım inhibitörü fluoksetin ve seçici dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörü bupropion stresin neden olduğu azalan süzkroz tüketimini artırmıştır (423). Sıçanlarda deneysel olarak indüklenen kronik hafif strese karşı vanilinin olası antidepresan etkilerinin araştırıldığı çalışmada depresyon ve obsesif hastalıkların tedavisinde kullanılan selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü venlafaksin, tedavi edilmeyen stres grubuna kıyasla süzkroz tüketiminde önemli artışa yol açmıştır (424). Venlafaksin tedavisinden sonra, depresyon grubundaki sıçanlarda artan süzkroz tüketimi gözlenmiştir (425). Sosyal yenilgi stresi ile depresyona girmesi sağlanan

erkek C57BL/6 farelerinde *Lactobacillus reuteri* stres grubuna kıyasla sükröz tüketiminin artmasını sağlamıştır (426). Bir diğer çalışmada *Lactobacillus helveticus* NS8 takviyesinin sükröz tercihini kronik stres grubuna kıyasla artırdığı gösterilmiştir (427).

Çalışmamızda, gruplar arasında 6 haftalık toplam sükröz tüketimi karşılaştırıldığında S grubunda sükröz tüketiminde kronik stres kaynaklı azalma görülürken, stres uygulanan diğer gruplarda tedavilerin etkisiyle sükröz tüketiminde artış görüldü. L grubunda K grubuna oranla biraz fazla sükröz tüketimi gözlenirken, diğer gruplar K grubu ile benzerlik gösterdi. Depresyonun temel bir semptomu olan anhedoniye olumsuz etkileyen kronik stresin etkisini bupropion, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG tersine çevirmede etkili oldu. Anhedoninin ortaya çıkmasında norepinefrin, dopamin ve serotonin eksikliği rol oynar. VS grubunda venlafaksin ve LS grubunda *Lactobacillus rhamnosus* GG DRD1 ekspresyonunu artırırken, BS grubunda bupropion, VS grubunda venlafaksin ve LS grubunda *Lactobacillus rhamnosus* GG ADRA-2A ekspresyonunu artırdı. Ayrıca BS ve VS gruplarında S grubuna göre 5-HT1A ekspresyonunda çok az artış görülürken LS grubunda S grubuna kıyasla daha yüksek seviyede 5-HT1A ekspresyonu görüldü. Sükröz tüketimi haftalık olarak karşılaştırıldığında K, B, V ve L gruplarında dalgalı bir seyir görülürken, S grubunda 4. haftadan itibaren sürekli düşüş gözlemlendi. Venlafaksin VS grubunda tedavi başlangıcından bir hafta sonra sükröz tüketimini artırırken son hafta sükröz tüketiminde düşüş görüldü. Bupropion BS grubunda ve *Lactobacillus rhamnosus* GG LS grubunda tedavi başlangıcından bir hafta sonra sükröz tüketimini sürekli artırdı. Bu sonuçlara göre bupropion ve *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisi venlafaksinden daha etkili bulundu. Bu etkiler kronik stresin neden olduğu anhedoni seviyesini azaltmaya yardımcı olmuştur ve ortaya çıkan sonuçlar bupropionun, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisinin depresyon semptomlarını hafifletebileceğini göstermektedir. Bulduğumuz sonuçlar yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Sosyal etkileşim testi, sosyal davranışsal tepkileri inceleyen bir kaygı modelidir, hem anksiyolitik hem de anksiyojenik etkilere duyarlı, etolojik temelli bir test sağlamak için geliştirilmiştir. Anksiyeteyi etkileyebilecek bir dizi çevresel ve fizyolojik faktöre duyarlıdır. Sosyal etkileşim testi, iki bağımsız (kaygı benzeri davranışlar ve

lokomotor aktivite) ölçüm sağladığı için tercih edilmektedir. Her bir deney hayvanının aynı ortamdaki yabancı partnerlerle olan sosyal etkileşim süreleri (karşılıklı koklaşma, partneri takip etme, birbirini izleme süreleri), merkezde, sağ ve sol odalarda geçirdikleri süreler ve şahlanma sayıları kaydedilir. Kaygıya sahip deney hayvanlarının sosyal etkileşim süreleri ve lokomotor aktivitesinde azalma görülür (383, 384, 154, 388).

Kronik hafif stresin anksiyete ve depresyonla ilgili davranışsal testlerdeki performans üzerindeki etkilerini araştıran çalışmada strese maruz kalan sıçanlarda sosyal etkileşim sürelerinin kontrol grubuna göre azaldığı bildirilmiştir (428). Başka bir çalışmada kronik strese maruz kalan sıçanlarda yabancı partnerlerle etkileşim süresinin azaldığı, merkezde, sağ ve sol odalarda geçirilen sürenin kontrol grubuna göre fazla olduğu gösterilmiştir (429). Deneysel depresyon çalışmasında bupropion farelerde sadece bir tane yabancı partner varken sosyal etkileşimi etkilemezken ikinci partner de ortamda bulunduğunda kontrol grubuna göre sosyal etkileşim süresini artırdığı, keşif davranışlarını ise etkilemediği gösterilmiştir (430). Bupropion ve psikostimulanların davranışsal etkilerinin karşılaştırıldığı deneysel çalışmada yüksek dozda uygulanan bupropionun lokomotor aktiviteyi artırdığı ancak daha düşük dozlarda lokomotor aktivite üzerine etkisiz olduğu bildirilmiştir (431). Venlafaksin kullanıldığı bir anksiyete çalışmasında venlafaksin lokomotor aktivite üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur (432). Kronik sosyal yenilgi stres modeli: davranışsal özellikler, antidepresan etki ve biyolojik risk faktörleriyle etkileşim konulu çalışmada tedavi olarak uygulanan venlafaksin lokomotor aktivitede stres kaynaklı azalmayı tersine çevirdiği ancak sosyal etkileşim üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (433). Kronik fluoksetin, reboksetin ve venlafaksin sıçanlarda açık alan davranışı ve uzamsal hafıza üzerindeki ilaca, doza ve cinsiyete bağlı etkilerinin araştırıldığı çalışmada venlafaksin şahlanma sayısını kontrol grubuna göre artırdığı görülmüştür (434). *Lactobacillus helveticus* CCFM1076 bakterisinin sosyal etkileşimi önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (435). *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175 bakterilerinin kontrol gruplarında sosyal etkileşim sürelerini etkilemediği ancak depresif sıçanlarda sosyal etkileşim sürelerini artırdığı ve şahlanma sayıları üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (436).

Bizim çalışmamızda deney hayvanlarının merkezde geçirdikleri süre gruplar arasında farklılık gösterdi. S, BS ve V gruplarında K grubuna göre daha az süre tespit edildi. LS ve K gruplarının merkezde geçirdikleri süre birbirine yakındı. VS ve L grupları K ve S grubuna göre daha fazla merkezde kaldı. Merkezde en çok zaman geçiren grup B grubu oldu. S, BS ve V grupları sağ ve sol odalarda K grubuna göre daha fazla süre geçirirken VS ve L grupları K ve S grubuna göre daha az süre geçirdi. Sağ ve sol odalarda en az zaman geçiren grup B grubu oldu. Sağ ve sol odalarda bulunan yabancı partnerlerle etkileşim süreleri karşılaştırıldığında K grubuna göre S, B, BS ve VS gruplarında etkileşim sürelerinin azaldığı görüldü. V, L ve LS gruplarında K grubuna göre etkileşim sürelerinin arttığı görüldü. Merak ve yeni çevreyi tanıma bakımından önemli olan şahlanma sayıları K grubuna göre S grubunda oldukça düşük sayıda kaldı. BS grubunda S grubundan daha fazla olmakla birlikte K grubuna göre düşüş gözlemlendi. B, VS ve LS grupları K grubu ile benzer sayıda şahlanma aktivitesine sahipti. L grubu K grubundan biraz fazla şahlanma sayısına sahipken en yüksek şahlanma sayısı V grubunda gözlemlendi. S, BS ve V grupları merkezde K grubundan daha az süre kalmasına ve sağ ve sol odalarda K grubundan daha fazla süre geçirmelerine rağmen S ve BS gruplarında K grubundan az süre yabancı partnerlerle etkileşim gözlemlendi, bu durum S ve BS gruplarındaki sıçanların bulundukları yerde sabit kaldıklarını göstermektedir. Ayrıca S ve BS gruplarındaki sıçanların K grubuna göre daha düşük sayıda şahlanma sayısına sahip olmaları bu sonucu desteklemektedir. L ve LS gruplarının sağ ve sol odalarda S grubuna göre daha az süre kalmalarına rağmen yabancı partnerlerle etkileşim sürelerinin daha fazla olduğu ve şahlanma sayılarının oldukça yüksek olduğu görüldü. LS grubunda *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisi stresin neden olduğu sosyal etkileşimde ve lokomotor aktivitede meydana gelen azalmayı tersine çevirmede etkili oldu. Bulduğumuz sonuçlar yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarıyla genellikle benzerlik göstermektedir.

Yükseltilmiş artı labirent testi doğal ve şartsız anksiyete oluşturmada en çok tercih edilen anksiyete testidir. Artan anksiyeteye bağlı olarak deney hayvanlarının kapalı kolda geçirdiği süre, kapalı kola girme sayısı, kapalı kolda geçirdiği sürenin yüzdesi artar. Anksiyetenin azalmasına bağlı olarak da deney hayvanlarının açık kolda geçirdiği süre ve açık kola girme sayısı artar. Bunların dışında şahlanma sayısı, tımar

süresi, dışkılama sayısı gibi parametrelere de bakılabilir. Anksiyeteyi test etme dışında öğrenme testi ve madde bağımlılığını doğrulama modeli olarak da kullanılmaktadır. Yükseltilmiş artı labirent testi sıklıkla depresyon testi olan zorunlu yüzme testi ile birlikte kullanılır (392). Kemirgenler açık ve aydınlatılmış yerlerden güçlü bir şekilde kaçınma eğilimindedir, ancak aynı zamanda yeni alanları keşfetme eğilimindedirler. Böylece bu karşıt uyaranların oranı değerlendirilir (390). Anksiyete ve depresyon için hayvan modellerinde erkek Wistar sıçanlarının bireysel yanıt profillerinin araştırıldığı bir çalışmada anksiyeteye sahip sıçanların açık kollarda geçirdiği sürenin kapalı kollarda geçirilen süreye göre daha az olduğu (437), bir başka çalışmada ise kronik hafif stres modeli uygulanan sıçanların açık kollarda geçirdiği sürenin kontrol grubundaki sıçanların açık kollarda geçirdiği süreden daha fazla olduğu bildirilmiştir (438). Farelerde akut bupropion uygulamasının açık kollarda geçen süreyi artırdığı bulunurken (439), OF1 erkek farelerde saldırganlık ve kaygı üzerine bupropionun etkilerini araştıran çalışmada bupropion ile tedavi edilen farelerle kontrol grubundaki fareler arasında açık kollara girişlerin yüzdesi veya açık kollarda geçirilen süre açısından önemli bir fark bulunmamıştır (440). Venlafaksin kısıtlama stresi altındaki farelerde anksiyete ve depresyon benzeri davranışları ve hafıza bozukluğunu etkili bir şekilde önlediğini gösteren çalışmada açık kollarda kontrole göre stresin neden olduğu azalan süreyi venlafaksin tedavisinin artırdığı bildirilmiştir (405). Bir diğer çalışmada kronik hafif strese maruz kalan sıçanlarda venlafaksin tedavisinin açık kollarda geçen süreyi artırdığı gösterilmiştir (441). Erkek BALB/c farelerinde *Lactobacillus rhamnosus JB-1*'in davranışsal etkilerinin araştırıldığı çalışmada bakterinin açık kollarda geçen süreyi artırdığı gösterilmiştir (442). Wistar-Kyoto farelerinde anksiyete/depresyon davranış testlerinde *Lactobacillus brevis ProGA28* bakterisinin etkilerini araştıran çalışmada bakterinin artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süreyi artırdığı gösterilmiştir (443).

Çalışmamızda sıçanların açık kollarda geçirdiği süre en az S grubunda olmakla birlikte S ve K gruplarının açık kollarda geçirdiği süre birbirine yakındı. Diğer tüm gruplar K ve S gruplarından daha fazla süre açık kollarda kaldı. En yüksek süreye sahip grup V grubu oldu ancak stres uygulanan VS grubunda açık kolda kalma süresi V grubuna göre düştü ve bu durum venlafaksin etkisinin strese bağlı olarak azaldığını göstermektedir. Stres uygulanan BS grubunda ise B grubuna göre açık

kolda geçen sürede artış gözlendi ve bu durum bupropionun stresli durumlarda etkili olduğunun göstergesidir. Stres uygulanan LS grubu BS grubu ile benzer sonuca sahiptir, *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisi stresli durumda stressiz duruma göre daha etkili olmuştur. Tedavide uygulanan venlafaksin, bupropion ve *Lactobacillus rhamnosus* GG artı labirent testinde stresli gruplarda S grubu ile karşılaştırıldığında etkili olmakla birlikte bu etki bupropion ve *Lactobacillus rhamnosus* GG uygulanan gruplarda daha belirgindir. Bulduğumuz sonuçlar literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

Zorunlu yüzme testi temel ve preklinik araştırmalarda antidepresan ilaçların etkinliğini ve çeşitli davranışsal ve nörobiyolojik manipölasyonların etkilerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Umutsuzluk davranışının ortaya çıkmasını sağlar; deney hayvanı stresli ortamdan kurtulma umudunu kaybeder (444, 445). Zorunlu yüzme testi araştırmacılar tarafından yeni antidepresan ilaçları araştırmak için en sık kullanılan testlerden biridir, antidepresanlar için birincil tarama testi olacak şekilde tasarlanmıştır, antidepresanların etkilerini incelemek için belki de en iyi modeldir. Zorunlu yüzme testi, monoamin değişikliklerine karşı güçlü bir duyarlılık gösterir, insanlarda depresyon semptomlarıyla doğrudan, deneysel bir ilişkisi olmayan, ancak yine de monoaminerjik manipölasyonlara karşı son derece hassas olan stres kaynaklı davranışların çok özel bir kümesini modeller. Bu test aynı zamanda stres ve antidepresan yanıtların altında yatan nörobiyolojik ve genetik mekanizmaları incelemek için yararlı bir model sağlar (446, 447). Test, sıçanların kaçamayacakları sınırlı bir alanda yüzmeye zorlandıklarında, görünürdeki kaçma girişimlerini eninde sonunda durduracakları ve başlarını suyun üzerinde tutmak için gerekli küçük hareketler dışında hareketsiz hale geldikleri gözlemine dayanmaktadır. Bu karakteristik ve kolayca tanımlanabilen davranışsal hareketsizlik sıçanlarda bir umutsuzluk durumunu yansıtır ve hareketsizlik süresi depresyonda terapötik olarak etkili olan çeşitli ajanlarla azalır (448). Kronik öngörülemeyen stres uygulanan sıçanlarda hareketsizlik süresinin stres grubundaki sıçanlarda kontrol grubundakilere göre arttığı bildirilmiştir (449). Tekrar eden kortikosteron uygulamasına maruz kalan sıçanlarda depresyon benzeri davranışı araştıran çalışmada kortikosteron uygulanan grup kontrol grubuna göre daha fazla süre hareketsiz kalmıştır (450). Nitrik oksit ve majör depresyon ilişkisini inceleyen çalışmada bupropionun zorunlu yüzme testinde

hareketsizlik süresini azalttığı bulunmuştur (451). Pozitif ve negatif test koşulları altında farelerde çaba gerektiren davranışlar üzerinde bupropionun enerji verici etkilerini araştıran çalışmada tetrabenazin uygulanan sıçanlarda artan hareketsizlik süresini azalttığı gösterilmiştir (452). Venlafaksin farelerde antidepresan testi sırasında hipokampusta stres kaynaklı oksidatif DNA hasarına karşı koruma sağladığını gösteren çalışmada venlafaksin ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuna göre hareketsizlik süresi azalmıştır (453). Kronik öngörülemez hafif stres modeli uygulanan deney hayvanlarında depresyonu tedavi etmek için kronik tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonun uzun süreli etkilerini araştıran çalışmada tedavide kullanılan venlafaksin stres uygulanmayan grupta hareketsizlik süresine etki etmediği ancak stres uygulanan grupta hareketsizlik süresini azalttığı gösterilmiştir (454). *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG bakterisinin farelerde kronik öngörülemez hafif stres kaynaklı depresyon üzerindeki sinerjistik etkileri üzerine yapılan çalışmada bakteri tedavisinin stres grubunda artan hareketsizlik süresini azalttığı gösterilmiştir (455). Probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 bakterisinin davranışsal ve nöroendokrin stres yanıtlarını etkilediğini gösteren çalışmada bakteri tüketen farelerde hareketsizlik süresinin kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir (456).

Bizim çalışmamızda kronik stres uygulanan S grubundaki sıçanlarda hareketsizlik süresi K grubuna göre oldukça yüksek bulundu. Tüm tedavi grupları K grubuna göre hareketsizlik süresinde azalma gösterdi. En az hareketsizlik süresine sahip gruplar stres uygulanmayan ve venlafaksin uygulanan V grubu ile *Lactobacillus rhamnosus* GG tedavisi uygulanan L grubu oldu. Bupropion BS grubunda B grubuna göre daha etkili olurken venlafaksin V grubuna göre VS grubunda hareketsizlik süresinin artmasını önleyemedi. Stres uygulanan gruplarda bupropion BS grubunda ve venlafaksin VS grubunda benzer etkilere neden olurken ve *Lactobacillus rhamnosus* GG tedavisi LS grubunda en güçlü etkiye neden oldu. Bulduğumuz sonuçlar bupropion, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisinin kronik stresin neden olduğu depresif davranışları tersine çevirmede etkili olduğunu göstermektedir ve literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Ameliyat, travma ve duygusal stres depresyona neden olabilir ve HPA eksenini, stresli durumları algılayan ve reaksiyonları kontrol eden nöroendokrin sistemin önemli bir parçasıdır. HPA ekseninin stres tepkisi, çeşitli bilişsel, fiziksel, duygusal ve davranışsal etkilere sahip çoklu hormonların salınımını içerir. Deneysel kronik stres modeli, gastrik pH'nın azalmasına ve ACTH seviyelerinin yükselmesine yol açar. Kronik stres altında strese bağlı mide ülseri ve depresyon arasındaki çift yönlü etkileşimi araştıran çalışmada strese bağlı gastrik asiditenin arttığı ve sonuç olarak pH seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (11). Çinko-kurkumin kompleksinin stresin neden olduğu depresyonda mide koruyucu ve antidepresan etkilerinin araştırıldığı çalışmada stresin gastrik asiditeyi artırdığı ve pH seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (457). Omeprazol ile fluoksetin tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada fluoksetin tedavisi alan hastalarda gastrik asiditenin azaldığı ve pH seviyesinin arttığı (458), başka bir çalışmada depresyon tedavisinde Mirtazapin uygulanan hastalarda pH seviyesinin arttığı bildirilmiştir (459). Venlafaksin nonsteroid antiinflatuvar ilaçlarla birlikte kullanıldığında, üst gastrointestinal sistem kanaması riskini artırdığı gösterilmiştir (460). *Lactobacillus rhamnosus GG* bakterisi prostaglandin E₂ seviyesini artırarak gastrik asit sekresyonunu inhibe edici özelliğe sahiptir (374).

Çalışmamızda S grubunda K grubuna göre daha yüksek pH seviyesi bulunurken, tüm tedavi gruplarında K grubuna göre daha yüksek pH seviyesi bulundu. Stres uygulanmayan gruplar S grubuna göre daha düşük pH seviyesine sahipti. Stres uygulanan tedavi grupları S grubuna göre ise daha yüksek pH seviyesine sahipti ancak BS ve VS gruplarının ortalama pH değeri S grubuna yakın değerde bulundu. En yüksek pH değeri LS grubunda bulundu ve *Lactobacillus rhamnosus GG* bakterisi stresli durumda gastrik asiditeyi azaltarak pH değerinin yükselmesine neden oldu.

BDNF, merkezi sinir sisteminde nörotrofinler arasında en geniş dağılıma sahiptir ve hipokampus ve serebral kortekste en yüksek seviyelerde eksprese edilir. BDNF, merkezi sinir sistemi nöronlarının gelişimini, onarımını, nöronal büyümeyi ve hayatta kalmayı desteklemeye, nöronların plastisitesinde önemli roller oynar ve yaşam boyunca nöronların yapısını ve işlevini korumak ve düzenlemek için çok önemlidir. Hipokampusta azalmış bir BDNF seviyesi, hipokampal nöronların

proliferasyonunun azalmasına neden olur ve azalmış BDNF seviyeleri, depresyonun patogeneğinde rol oynar. Tekrarlanan strese maruz kalmanın sıçanlarda hipokampal BDNF düzeylerini azalttığı ve BDNF'nin depresyonlu hastaların serumunda ve amigdalasında azaldığı bulunmuştur. Yetişkin sıçanlarda hipokampus, en yüksek BDNF mRNA ve protein seviyelerini içeren beyin bölgesidir. Kronik öngörülemez stres modeliyle depresyon oluşturulan sıçanlarda uyku yoksunluğunun davranışlar ve anormal hipokampal BDNF/miR-10B ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştıran çalışmada stres grubunda kontrol grubuna göre BDNF seviyesinde azalma meydana gelmiştir (461, 245, 462, 463). 21 gün süren kronik bupropion tedavisinin, sıçan hipokampusunda BDNF ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (464). Kuyruktan asma stresi uygulanan farelerde bupropion tedavisinin BDNF seviyesini artırdığı görülürken yine aynı stres modeliyle yapılan bir başka çalışmada bupropion tedavisinin limbik sistemde BDNF seviyesini artırdığı bildirilmiştir (465, 466). Bupropion monoterapisinin depresyon hastalarında BDNF seviyesini artırdığı gösterilmiştir (467). Kronik öngörülemez stres uygulanan sıçanların hipokampusunda venlafaksin BDNF üzerindeki doza bağlı etkilerini araştıran çalışmada venlafaksin tedavisinin dentat girusta BDNF ekspresyonunu artırdığı, ancak CA1 ve CA3 piramidal hücre katmanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir BDNF ekspresyonunu indüklemediği bulunmuştur (468). Tekrarlanan kısıtlama stresi ile azalan hipokampal BDNF düzeyleri, kronik venlafaksin tedavisi sonucunda artış göstermiştir (469). Kronik öngörülemez stresli sıçan modelinde BDNF'nin düzenlenmesi ve kronik antidepresan tedavisinin etkilerini inceleyen çalışmada kronik venlafaksin tedavisi sonucunda dorsal hipokampusun granüler hücre tabakasında hem kontrol hem stres gruplarında BDNF seviyesi artmıştır, hipokampusun CA3 bölgesinde kontrol grubuna benzer BDNF seviyesi görülürken stresli grupta BDNF seviyesinin arttığı, ventral hipokampusun CA3 bölgesinde ise kontrol grubuna göre BDNF seviyesinde azalma görülürken stresli grupta BDNF seviyesinin arttığı gösterilmiştir (470). İn vitro çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* GG bakterisinin hipokampal nöronların gelişimi üzerine yapılan çalışmada tedaviden 6 saat sonra LGG'nin nöronal BDNF mRNA ifadesini kontrol grubuna göre önemli ölçüde artırdığı ancak 24 saat sonra kontrol grubuna göre BDNF mRNA ifadesinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (471). Öngörülemez kronik hafif stres

uygulanen farelerde *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 bakterisinin stres grubuna göre BDNF ifadesini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür (472).

Bizim çalışmamızda hipokampus dokusunda BDNF seviyesi K grubuna göre S grubunda azalma gösterdi ve diğer tüm tedavi gruplarında S grubundan daha yüksek seviyede bulundu. Stres uygulanmayan gruplarda stres uygulanan tedavi gruplarına göre BDNF seviyesi daha yüksek bulundu. B ve V gruplarında birbirine yakın sonuçlar bulunurken en yüksek BDNF seviyesi L grubunda bulundu. LS grubunda BDNF seviyesi K grubuna benzer oranda bulunurken BS ve VS gruplarında K grubuna ve LS grubuna göre biraz azalmış BDNF seviyesi bulundu. Bulduğumuz sonuçlara göre bupropion, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisi ile kronik tedavi, stres sonucu azalan BDNF seviyesini artırmada etkili oldu.

Depresyon, duygudurumla ilgili heterojen bir hastalıktır, nörotransmitter ve nörohormonal yollar depresyon patofizyolojisinde rol oynar. Monoamin nörotransmitterlerinden biri olan serotoninin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) eksikliği kaygı, obsesyon ve kompulsyonlarla ilişkilidir. Serotonin, reseptörleri aracılığıyla anksiyete ve depresyon patogeneze katılır. Özellikle 5-HT_{1A} reseptörü, hem rafe serotonerjik hücrelerde inhibe edici bir somatodendritik reseptör hem de seçici serotonerjik terminal alanlarda bir postsinaptik reseptör olarak tanımlanmıştır. 5-HT_{1A}, hipokampusta en bol bulunan serotonin reseptörüdür. Preklinik ve klinik çalışmalar, limbik sistemde bol miktarda bulunan 5-HT_{1A} reseptörünün duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını kanıtlamıştır. Kronik stres 5-HT_{1A} reseptör sayısının azalmasına neden olur. Bilimsel çalışmalar, depresyonlu hastalarda ve intihara meyilli deneklerde ve kronik stres kaynaklı depresyon oluşturulan deney hayvanlarında 5-HT_{1A} reseptörü miktarının hipokampusta azaldığını ortaya koymuştur. Antidepresan ilaç tedavisinin hipokampal 5-HT_{1A} reseptörü elektrofizyolojik yanıtını yukarı doğru düzenlediği bulunmuştur (473, 186, 474, 475). Yüzme stresi ve fluoksetinin sıçan beyin bölgelerinde 5-HT_{1A} reseptör geni ekspresyonu ve monoamin metabolizması üzerindeki etkilerini araştıran çalışmada stres gruplarında beklenenin aksine beyin sapında, frontal kortekste ve hipokampusta 5-HT_{1A} reseptör ekspresyonunun arttığı görülmüştür

(476). Sıçanlara kronik stres uygulandıktan sonra hipokampusun CA1, CA3 ve dentat girus bölgesinde 5-HT_{1A} ekspresyonunun kontrol grubuna göre azalma gösterdiği bulunmuştur (477). Bupropion ile kısa ve uzun süreli tedavinin, kontrol grubundaki farelere kıyasla 5-HT nöronlarının ortalama ateşleme hızını iki katına çıkardığı bildirilmiştir (478). Bir diğer çalışmada bupropiyonun, seçici serotonin geri alım inhibitörü paroksetinin aksine, hipokampusta 5-HT_{1A} reseptörlerinin tonik aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (479). Kronik öngörülemez hafif stres uygulanan sıçanlarda venlafaksin tedavisinin beyin 5-HT seviyesini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür (480). Venlafaksin hipokampusta hücre dışı 5-HT, dopamin ve norepinefrin üzerindeki etkilerini araştıran çalışmada venlafaksin 5-HT seviyesini artırdığı bulunmuştur (481). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *Lactobacillus paracasei* PS23 takviyesinin hipokampusta 5-HT seviyelerini önemli ölçüde artırdığı (482), bir diğer çalışmada *Lactobacillus plantarum* PS128 bakterisinin erken yaşam stresi uygulanan sekiz haftalık farelerde prefrontal kortekste ve hipokampusta 5-HT seviyesini artırdığı görülmüştür (350).

Çalışmamızda kronik stresin etkisiyle S grubundaki sıçanların hipokampusunda 5-HT_{1A} reseptör ekspresyonunun K grubuna kıyasla azaldığını bulduk. Stres uygulanmayan gruplardan L grubunda *Lactobacillus rhamnosus* GG etki göstermezken B grubunda S grubuna göre daha düşük seviyede 5-HT_{1A} reseptör ekspresyon seviyesi bulduk. En yüksek 5-HT_{1A} reseptör ekspresyon seviyesi V grubunda bulundu. Stres uygulanan tedavi gruplarında bupropion BS grubunda B grubuna göre ekspresyon seviyesini artırarak stresli durumda etkili olurken, venlafaksin VS grubunda V grubuna göre ekspresyon seviyesindeki azalmayı tersine çeviremedi. *Lactobacillus rhamnosus* GG stresli durumda oldukça etkili olarak L grubuna göre 5-HT_{1A} reseptör ekspresyon seviyesini artırdı ve S grubuna göre de LS grubunda 5-HT_{1A} reseptör ekspresyon seviyesi daha yüksekti. Bulduğumuz sonuçlara göre bupropion ve *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisi stresin etkisiyle azalan 5-HT_{1A} reseptör ekspresyon seviyesini artırmada etkili bulunmuştur.

Dopamin, merkezi sinir sisteminde önemli bir nörotransmitterdir. Dopamin, ventral tegmental alandan nükleus akumbens dahil olmak üzere limbik bölgeye, ayrıca

prefrontal kortekse uzanan mezolimbik dopaminerjik yol aracılığıyla duygusal ve motivasyonel davranışı düzenler. Dopamin sinyali, ödül beklentisi ve hedefe yönelik davranışla ilişkilidir. Dopaminerjik nörotransmisyonadaki değişikliklerin, ödül talebiyle ilişkili çeşitli çevresel uyaranlara davranışsal tepkileri değiştirdiği bulunmuştur. Bu yolun bozulması, motivasyonun azalmasına ve depresyona yol açabilen anhedoniye neden olabilir. Hem insan hem de hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, mezolimbik dopamin sisteminin strese oldukça duyarlı olduğunu ve stresli uyaranlarla değiştirildiğini ve stresle ilişkili davranışın patofizyolojisinde dopaminerjik düzenlemenin önemini göstermektedir (483, 484). Dopaminerjik nöronların, majör depresyonda değişen davranışsal ve fizyolojik işlevlerle ilişkili beyin alanlarını (örneğin, korteks, limbik yapılar ve hipofiz bezi) innerve ettiği bilinmektedir. Bu beyin bölgeleri, motivasyon ve ödülle bağlantılı davranışların biliş ve modülasyonunda yer alır. Bu davranışların bozulması, depresyonun temel psikopatolojileri olan anhedoni, sosyal izolasyon ve psikomotor retardasyon veya ajitasyon ve diğer davranışsal semptomlara yol açabilir (485). Dopamin ayrıca bağırsak hareketliliğini ve bağırsak salgısını da etkiler ve dopamin sistemi mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin işlevine dahildir (316). Dopamin, DRD1 reseptörünün aktivasyonu aracılığıyla, NLRP3 inflamazom aktivasyonunu inhibe ederek nöroinflamasyonun ilerlemesinde inhibe edici etkiler gösterir (486, 169). DRD1, merkezi sinir sisteminde en bol bulunan dopamin reseptörüdür ve dopamin sisteminin işlevsel olarak spesifik bir belirteçidir. Depresyon da dahil olmak üzere duygusal bozuklukları olan hastalarda daha düşük DRD1 seviyeleri bulunur. Kronik immobilizasyon stresi uygulanan C57BL/6 farelerinde kontrol grubuna oranla nükleus akumbens ve prefrontal kortekste DRD1 seviyelerinde azalma görülmüştür (487, 178). Kronik hafif stres uygulanan farelerde hipokampusta strese bağlı DRD1 aşağı regülasyonu gözlemlenmiştir (488). Hafif kısa süreli ayırma stresi uygulanarak annelerinden ayrılan farelerde hipokampusta DRD1 ekspresyon seviyesinde stres grubunda kontrol grubuna göre artış gözlenirken, kronik uzun süreli ayırma stresi stresli uygulanarak annelerinden ayrılan farelerde kontrol ve stres grupları arasında fark bulunmamıştır (489). Farelere uygulanan bupropion (10, 20 ve 40 mg/kg i.p.) tedavisinin doza bağlı olarak beyinde dopamin seviyesini artırdığı görülmüştür (451). Bir diğer çalışmada DRD1 ekspresyonunun, bupropion ile tedavi edilen farelerde

kontrol grubuna benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (490). Dentat girustaki dopamin D1 reseptörlerinin, farelerde antidepresan etkilerin önemli bir aracısı olarak işlev gördüğü ve fluoksetin tedavisinin DRD1 ekspresyon seviyesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (491). Venlafaksin tedavisinin, sıçan frontal korteksinde dopamin düzeylerinde artışa neden olduğu bulunmuştur (492). Anneden ayrılan fare modelinde erken yaşam stres anormallikleri ile ilgili çalışmada kontrol grubuna göre dopamin düzeylerinin stres grubunda düştüğü, *Lactobacillus paracasei* PS23 tedavisi uygulanan bakteri grubunda ise stres grubundan daha düşük bulunduğu görülmüştür (493). Yetişkin sıçanlarda neonatal inflamasyonun neden olduğu visseral aşırı duyarlılık üzerine yapılan çalışmada probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG tedavisi sonucu bakteri grubunda kontrol grubuna göre beyin sapında ve alt beyin bölgesinde (bilinçaltı bölgesi/subkorteks) dopamin düzeylerinde artış görülmüştür (494).

Bizim çalışmamızda K grubuna göre S grubunda DRD1 ekspresyon seviyesinde düşüş görüldü. En yüksek DRD1 ekspresyon seviyesi V grubunda bulunurken stres uygulanmayan B ve L gruplarında S grubuna göre DRD1 ekspresyon seviyesi azaldı, *Lactobacillus rhamnosus* GG stressiz grupta etkisini göstermedi. Stres uygulanan tedavi gruplarında BS grubunda S grubuna göre DRD1 ekspresyon seviyesi azalmasına rağmen B grubuna göre artış sağladı. Venlafaksin etkisi VS grubunda V grubuna göre azaldı. *Lactobacillus rhamnosus* GG LS grubunda DRD1 ekspresyon seviyesini K grubuna yakın seviyeye çıkarmada etkili oldu ve L grubunda etkisiz olan bakteri stresli durumda oldukça etkili bulundu. Stres koşullarında venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG DRD1 ekspresyon seviyesini artırmada etkili bulundu.

Norepinefrin, stres reaktivitesi, dayanıklılık ve uyarılma için gerekli bir nörotransmitterdir ve hipokampusta sinaptik inhibisyonu azaltır, norepinefrin sinyalinin birçok psikiyatrik bozuklukta düzensiz olduğu düşünülmektedir (495, 496). Adrenoseptörler (adrenerjik reseptörler), sempatik sinir sisteminin nörotransmitterlerinin, norepinefrinin, vücudun hemen hemen tüm bölgelerindeki çeşitli etkilerine aracılık eder. Merkezi sinir sistemindeki norepinefrin salgılayan nöronlar, depresyon ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarda önemli bir rol oynar (497). Norepinefrin sistemi ve antidepresanların rolü ile ilgili bulguların çoğu $\alpha 2$ reseptörlerine odaklanmıştır. $\alpha 2$ adrenoreseptörleri

norepinefrin nöronal hücre gövdelerinde, hem presinaptik hem de postsinaptik nöronlarda bulunur ve burada merkezi ve periferik sinir sistemlerinde inhibitör bir role aracılık ederler (498, 181). α 2-adrenerjik reseptörler, özellikle A alt tipi (ADRA-2A), beyinde yaygın olarak bulunur, merkezi noradrenerjik fonksiyonlardan birincil derecede sorumludur ve nöronal ateşlemenin düzenlenmesinde ve norepinefrin ve diğer nörotransmitterlerin salınmasında oto reseptör olarak kritik bir rol oynar. Normal davranış için α 2A-AR ifadesi gereklidir (499, 183, 500). Preklinik çalışmalarda kronik stresin hipokampusta norepinefrin salınımını ve sentezini modüle eden presinaptik α 2 reseptörlerinde duyarlılığın artmasına neden olduğu, α 2AR aktivasyonunun, antidepresan etkilere sahip olduğu, α 2A-AR geninin etkisizleştirilmesinin, kaygı benzeri davranışlarda artışa yol açtığı bildirilmiştir. Depresyon hastalarının kan trombositlerinde ve depresif, intihara meyilli hastaların frontal korteks ve diğer bölgelerinde artan ADRA-2A ifadeleri gözlenmiştir. ADRA-2A'daki fonksiyonel değişiklikler, hastaların depresif durumu ile ilişkilidir (501, 183, 499, 193, 500). Depresif erkek farelerin ventral tegmental bölgesindeki nörotransmitter sistem genleri üzerine yapılan çalışmada depresif farelerde ADRA-2A ile ilgili genin aşağı regüle olduğu bulunmuştur (502). Kronik öngörülemez hafif stres modeli ile strese sokulan sıçanlarda ADR α 2 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı ve hipokampusta norepinefrin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla azaldığı görülmüştür (503). Sıçanlara 14 gün boyunca uygulanan bupropion tedavisinin hipokampusta norepinefrinin sinaptik seviyelerini artırdığı bulunmuştur (504). Bir diğer çalışmada bupropion tedavisinin sıçanlarda beynin farklı bölgelerinde norepinefrin seviyelerini artırdığı bulunmuştur (505). Kronik öngörülemez stres modelinin kullanıldığı çalışmada fluoksetin ile terapötik tedavinin, sıçan hipokampusunda stres grubuna göre azalan norepinefrinin seviyelerini kontrol grubuna benzer düzeye çıkardığı belirtilmiştir (506). Bir başka çalışmada ne akut ne de kronik fluoksetin tedavisinin, hipokampustaki norepinefrinin bazal seviyesini değiştirmedığı görülmüştür (507). *Lactobacillus plantarum* PS128 bakterisinin striatal norepinefrin seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir (508).

Çalışmamızda ADRA-2A ekspresyon seviyesi S grubunda K grubuna göre azaldı. Stres uygulanmayan gruplardan B ve V gruplarında S grubuna göre artış gözlenirken

L grubunda S grubuna göre ADRA-2A ekspresyon seviyesinde azalma görüldü. Stres uygulanan tedavi gruplarında S grubuna kıyasla artış görüldü, VS ve LS gruplarında K grubuna göre artmış ADRA-2A ekspresyon seviyesi bulundu. Venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG ADRA-2A ekspresyon seviyesini stres şartlarında artırmada bupropiondan daha etkili oldu.

Travma ve stresli yaşam olayları gibi çevresel faktörler, beyin yapısını, kimyasını ve işlevini değiştirerek depresyon riskine katkıda bulunur. Stres ve depresyon, uyarıcı iletimin genel kontrolünden sorumlu olan beyindeki ana inhibitör nörotransmitter sistemi olan GABA'nın işlevini bozar (106). GABAerjik sistemdeki ve dolayısıyla uyarma-inhibisyon dengesindeki bozulmanın, depresyon dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisine katkıda bulunabileceği giderek daha açık hale gelmektedir (204). GABA, beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir ve GABAerjik internöronlardan salınarak işlevini esas olarak GABA-A reseptörleri yoluyla gerçekleştirir. Postsinaptik olarak, GABA-A reseptörleri, aktivasyonlarının hızlı (veya fazik) sinaptik iletime yol açtığı inhibitör sinapslarda bulunur, ancak aynı zamanda ekstrasinaptik olarak lokalize edilerek daha yavaş bir tonik inhibisyon biçimine yol açabilir (509). GABA-A reseptörleri, hem erken yaşamda hem de yetişkinlikte çevredeki hassas değişikliklere duyarlıdır, duygusal davranışın düzenlenmesinde ve/veya modülasyonunda yer alır. GABA'nın duygusal davranış üzerindeki etkisi, spesifik GABA-A reseptör alt birimlerinin aktivasyonuna bağlıdır (510, 511). Sıçanlarda GABA-A reseptörü alt birimlerinin ekspresyonu üzerinde juvenil stres etkenine maruz kalmanın kısa ve uzun vadeli etkilerini araştıran çalışmada stresörlerin hipokampusta GABA-A $\alpha 1$ reseptörü ekspresyon seviyesini kısa vadede etkilemediği ancak uzun vadede kontrol grubuna göre ekspresyon seviyesininin azaldığı bildirilmiştir (512). Diğer çalışmalarda tekrarlanan yüzmeye stresli uygulanan farelerin hipokampusunda (513), kısıtlama stresli uygulanan sıçanların prefrontal korteksinde ve hipokampusunda GABA-A $\alpha 1$ reseptörü ekspresyon seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (514). Bupropionun sıçanlara mikroiñfüzyon ile uygulanması GABAerjik ventral tegmental alan nöronal aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (515). Ventral tegmental alan dopaminerjik çıkışının kontrolünde önemli roller oynayan GABAerjik nöronların bupropion tedavisiyle bloke edildiği bulunmuştur (516). Kronik hafif strese maruz kalan

farelerin frontal korteksinde venlafaksinin GABA düzeylerini stres grubuna göre artırdığı görülmüştür (517). Erken yaşam stresinin sıçan hipokampusundaki glutamaterjik/GABAerjik devre üzerinde uzun süreli etkilerinin araştırıldığı çalışmada venlafaksin tedavisinin GABA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (518). *Lactobacillus rhamnosus JB-1*'in, kaygı davranışında bölgesel olarak bağımlı bir şekilde yer alan GABA-A $\alpha 2$, GABA-A $\alpha 1$ ve GABA-B 1b reseptörü mRNA ekspresyon seviyelerini modüle ettiği gösterilmiştir (519). *Lactobacillus rhamnosus GG*'nin erken yaşam stresine maruz kalan erkek sıçanlarda nörodavranışsal etkilerini araştıran çalışmada bakterinin hipokampusta GABA-A $\alpha 1/\alpha 2$ reseptörü ekspresyon seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (456).

Çalışmamızda GABA-A $\alpha 1$ reseptörü ekspresyon seviyesi S grubunda K grubuna yakın seviyede olmakla birlikte düşüş gösterdi. Stres uygulanmayan gruplardan B ve V gruplarında K grubuna göre ekspresyon seviyesi arttı ancak L grubunda S grubundan daha düşük düzeyde ekspresyon seviyesi bulundu. Stres uygulanan tedavi gruplarından BS grubunda S grubuna yakın düzeyde ekspresyon seviyesi görülürken, VS ve LS gruplarında S grubuna kıyasla ekspresyon seviyesi artış gösterdi ancak BS grubunda B grubuna göre ve VS grubunda en yüksek ekspresyon seviyesinin bulunduğu V grubuna göre stresin etkisiyle ekspresyon seviyesinde azalma görülürken, LS grubunda L grubuna göre artış görüldü ve bu *Lactobacillus rhamnosus GG*'nin stresli durumda koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Endokannabinoid sistem veannabinoid reseptörleri, duygudurum bozukluklarının nörobiyolojisindeki ve tedavisindeki rolleriyle ilgili olarak çok dikkat çekmiştir. Endokannabinoidler, CB1 reseptörlerini aktive eden biyoaktif lipidlerdir. Endokannabinoidlerin merkezi sinir sistemi etkisine CB1 reseptörü aracılık eder. Bilinen tüm nörotransmitter ve hormon reseptörleri arasında, CB1 reseptörü, memeli beyinde en bol olanıdır. CB1 reseptörleri, gıda alımı ve vücut ağırlığı artışı, ruh hali üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere, eksojen ve endojenannabinoidlerin merkezi etkilerine aracılık ettikleri serebral korteks, striatum, substantia nigra, serebellum, talamus, hipotalamus, hipokampus ve diğer limbik yapılarda yüksek oranda eksprese edilir (520, 281, 521, 522, 268, 523, 280). Kannabinoid CB1 reseptörü, merkezi ve periferik sinir terminallerinde eksprese edilir ve uyarıcı ve

inhibe edici nörotransmisyonun ince ayarıyla ilgili rol oynar (524, 525). Endokannabinoid sistem erkeklerde ve kadınlarda kronik strese farklı tepki verecek şekilde organize edilmiştir. CB1'in farklı stres regülasyonu, hipokampal CB1 reseptör seviyelerindeki bazal cinsiyet farkından kaynaklanır, bu durum stres ve depresyon için yeni tedaviler geliştirmek için kilit bir hedef sağlayabilir (526). Endokannabinoid sinyalleşmesinin farmakolojik olarak güçlendirilmesi, depresyonun farmakoterapisi için yeni bir hedef olabilir (271). Hayvanlarda yapılan farmakolojik ve transgenik çalışmalar, duygusal süreçlerin kontrolünde CB1 reseptörlerinin katılımını göstermektedir (520). Sıçanlar üzerinde yapılan depresyon çalışmasında depresif sıçanların hipokampusunda CNR1 ekspresyon seviyesinin azaldığı görülmüştür (527). Bir başka çalışmada kannabinoid reseptör aktivasyonunun, sıçan depresyon modelinde kronik hafif stresin etkilerini önlediği gösterilmiştir (528). Bupropionun etanole maruz kalan sıçanların prefrontal korteksinde CB1'in protein seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (529). Limbik kannabinoid reseptör ve endokannabinoid içerikleri üzerinde fluoksetin tedavisinin sıçan hipokampusunda CNR1 ekspresyon seviyesini artırdığı görülmüştür (270). Sitalopram, duloksetin, fluoksetin, mirtazapin veya venlafaksin tedavisi alan depresif hastalarda CNR1 ekspresyon seviyesinin arttığı görülmüştür (530). *Streptococcus thermophilus* DSM 24731, *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium breve* DSM 24732, *Bifidobacterium infantis* DSM 24737, *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735, *Lactobacillus plantarum* DSM 24730, *Lactobacillus paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734 bakteri karışımının zebra balıklarında CNR1 ekspresyon seviyesini artırdığı görülmüştür (531). *Lactobacillus rhamnosus* Lb102, bir fare obezite modelinde bağırsak sağlığı ve bütünlüğü ile de ilişkili olan kolondaki CB1 gen ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (532). CB1, iştah uyarısının artırılmasından sorumludur ve *Lactobacillus rhamnosus* tedavisi, CB1'in ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır (523).

Çalışmamızda S grubundaki sıçanların hipokampusunda CNR1'in kronik stresin etkisiyle aşağı regüle olduğu görüldü, K grubunda S grubundan daha az seviyede aşağı regüle oldu. Diğer tüm gruplarda K ve S gruplarına göre yukarı regüle olduğu bulundu. Stres uygulanmayan B ve L gruplarında birbirine benzer CNR1 ekspresyon seviyesi görülürken V grubunda B ve L gruplarına göre seviyesi artmış CNR1

ekspresyonu görüldü. Stres uygulanan tedavi gruplarında stres uygulanmayan gruplara göre CNR1 ekspresyon seviyesinin arttığı bulundu. En yüksek CNR1 ekspresyon seviyesi LS grubunda ve daha sonra sırasıyla VS ve BS gruplarında bulundu. Bupropion, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisi stres şartları altında CNR1 ekspresyon seviyesini artırmada etkili olarak antidepresan etkiye neden oldu. *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin CNR1 ekspresyon seviyesini artırmada en güçlü etkiye sahip olduğu görüldü.

Melanokortin sistemi, melanokortin peptitleri α , β ve γ melanosit uyarıcı hormon (α - , β - ve γ -MSH) ve adrenokortikotropik hormondan (ACTH), beş adet yedi-transmembran G proteinine bağlı melanokortin reseptörü ailesi ve endojen melanokortin antagonistleri agouti ve agouti ile ilişkili proteinden (AGRP) oluşur. Melanokortinler pigmentasyon, steroidogenez, enerji homeostazı, ekzokrin sekresyon, cinsel fonksiyon, analjezi, inflamasyon, immünomodülasyon, sıcaklık kontrolü, kardiyovasküler düzenleme ve nöromüsküler rejenerasyon dahil olmak üzere olağanüstü derecede çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda yer alır (533). Merkezi melanokortin sistemi, enerji homeostazının düzenlenmesinde yer alan en iyi karakterize edilmiş nöronal yoldur (534). MC4R omurilik, beyin sapı, korteks, talamus, hipotalamus, amigdala ve hipokampusta (dentat girus, CA1 ve CA2 bölgelerinde) lokalizedir (296). Kronik stres ruh hali ve enerji homeostazında düzensizliklere neden olur, kaygı, depresyon ve diğer ruh hali bozukluklarına karşı savunmasızlığı artırır (535). Depresyon, kilo kaybı ve iştah azalması ile ilişkilidir; MC4R sinyali beslenme davranışı, ağrı, uyuşturucu bağımlılığı HPA eksenini düzenlenmesinde, duygusal durumlar, kaygı ve depresyon üzerinde etkilidir. MC4R sinyali kaygı benzeri davranışı artırır. MC4R, anksiyete ve depresyon gibi strese bağlı bozuklukların tedavisi için olası bir terapötik hedeftir (288, 34, 536). Transgenik C57BL/6 farelerde Kronik kısıtlama stresi uygulanmaya devam ettikçe stres grubunda MC4R ekspresyon seviyesinin arttığı görülmüştür (537). Sıçanlar üzerinde yapılan anhedoni çalışmasında öngörülemez kronik hafif stresin MC4R'nün ifadesini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür (538). Medial amigdalada MC4R'nün aktivasyonunun, anksiyojenik benzeri etkilere neden olduğu gösterilmiştir (539). Bupropion tedavisinin POMC ekspresyonundaki artışlar ve/veya MC4R'lerin aktivasyonu yoluyla melanokortin tonunu artırabildiği bulunmuştur

(411). Sıçanlarda kronik hareketsizleştirme stresine bağlı depresyon benzeri davranışların incelendiği çalışmada fluoksetin tedavisinin stres grubunda artan MC4R ekspresyon seviyesini düşürdüğü görülmüştür (540). MC4R geni gıda alımını azaltmaktan sorumludur, MC4R'nin transkripsiyonel seviyesinin *Lactobacillus rhamnosus* tedavisi ile önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (523).

Bizim çalışmamızda S grubunda K grubuna göre MC4R ekspresyon seviyesinde biraz artış görüldü. Stres uygulanmayan gruplarda venlafaksin ve bupropion MC4R ekspresyon seviyesini artırırken *Lactobacillus rhamnosus* GG MC4R ekspresyon seviyesini azaltmada oldukça etkili oldu. Stres uygulanan tedavi gruplarında bupropion stresin neden olduğu MC4R ekspresyon seviyesindeki artışın daha fazla olmasına neden oldu, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG MC4R ekspresyon seviyesini azaltarak antidepresif etkinin ortaya çıkmasını sağladı. Bulduğumuz sonuçlar vücut ağırlındaki değişim ve literatürdeki çalışma sonuçları ile genel olarak örtüşmektedir.

Strese maruz kalma, HPA eksenini yoluyla kortikosteroidlerin salınmasına neden olur. Kronik stresin ardından uzun süreli veya aşırı HPA eksenini aktivitesi, bireyin allostatik yükünü aşabilir ve daha sonra psikiyatrik ve somatik bozuklukların gelişmesine neden olabilir (37). Depresyonda HPA ekseninin hiperaktivitesi, psikonöroendokrinolojinin en belirgin bulgularından biridir. HPA eksenini, ana nöroendokrin stres yanıt sistemini temsil eder (541). Kortizol, HPA ekseninin geri bildirim düzenlemesi dahil olmak üzere etkilerini MR ve GR aracılığıyla gösterir. MR, duygusal bilgilerin işlenmesinde yer alan limbik beyin alanlarında yüksek yoğunlukta ifade edilir. Bazal kortizol seviyeleri altında, negatif geri bildirim esas olarak hipokampustaki MR aracılığıyla aracılık edilirken, stres ve yüksek kortizol konsantrasyonları altında, geri bildirim hipokampus, hipotalamus ve hipofiz bezindeki daha az duyarlı GR aracılık eder. Stres sistemi üzerindeki bu MR ve GR aracılı etkilerdeki denge, HPA eksenini aktivitesinin ayar noktası için çok önemlidir. Hipokampal MR'leri, HPA eksenini üzerindeki inhibitör tonusun kontrolü açısından önemlidir. HPA eksenini disfonksiyonu, depresyonu tetiklemede anahtar rol olabilir (542, 36, 304, 11). Depresyon hastalarının anterior hipokampusunda MR seviyesinde azalma görülmüştür, MR'nün ve hipokampusun insanlarda nöroendokrin

regülasyondaki önemli fonksiyonel rolünü vurgular (543). Hipokampusta MR reseptörlerinin aktivasyonu, HPA ekseninin aktivitesini inhibe eder, beyinde MR aktivasyonu, potansiyel bir antidepresan stratejisidir (544, 545). Erken yaşam deneysel stres modelinde strese maruz kalan sıçanların hipokampusunda NR3C2 reseptörü ekspresyon seviyesinde azalma meydana geldiği görülmüştür (546). Uzun süreli stres uygulanan sıçanlarda hipokampal MR ve GR ifadelerinin incelendiği çalışmada stres grubundaki sıçanların hipokampusunda GR ifadelerinin arttığı ancak MR ifadelerinin azaldığı gösterilmiştir (547). Kronik ACTH uygulanan sıçanlarda zorunlu yüzmeye testi sırasında bupropion ile kronik tedavinin hareketsizlik süresini azalttığı ve dolayısıyla HPA aktivitesini baskıladığı görülmüştür (548). Yüzme stresine maruz bırakılan CD1 farelerinde serum ve beyin kortikosteron düzeylerinin incelendiği çalışmada stres uygulanan gruptaki farelere uygulanan bupropion stres grubuna kıyasla kortikosteron düzeylerini azaltırken, strese maruz kalmayan gruptaki farelere uygulanan bupropion kontrol grubuna kıyasla kortikosteron düzeylerini azaltmıştır (549). Erken yaşam stresine maruz bırakılan sıçanlarda Venlafaksin tedavisinin, HPA aktivitesini modüle ederek kronik stresin tüm zararlı etkilerini tersine çevirdiği gösterilmiştir (518). 9 gün boyunca venlafaksin uygulanan sıçanların hipokampusunda MR mRNA ifadesi kontrol grubuna kıyasla artış göstermemiştir (550). Zebra balığında perflorobütansülfonatın nörolojik toksisitelerini araştıran çalışmada probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin hipokampusta MR ifadesinde artışa neden olduğu bulunmuştur (551). Erken yaşam stresine maruz kalan erkek sıçanlarda probiyotik LGG tedavisinin hipokampusta MR ifadesinde stres kaynaklı azalmayı önleyemediği görülmüştür (456).

Çalışmamızda tüm deney gruplarında NR3C2 reseptörü ekspresyon seviyesinin aşağı regüle olduğu görüldü. Probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG hem K hem de S gruplarına kıyasla NR3C2 reseptörü ekspresyon seviyesinin daha düşük seviyede aşağı regüle olmasını sağladı.

İnflamazomlar, hücre içi PRR'lerin aktivasyonu ile oluşan, enfeksiyon veya stresin etkisiyle aktive olan hücresel yapılardır, inflamazom aktivasyonuna bağlı efektör enzim olan inflamatuvar kaspaz-1'i aktive eden bir multiprotein kompleksidir ve doğuştan gelen bağışıklık savunması için proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını

sağlar; prokaspaz-1 otoproteolizine ve aktif kaspaz-1 moleküllerinin oluşumuna neden olur, aktif kaspaz-1, biyolojik olarak aktif IL-1 β ve IL-18'in salınmasını destekler (552-555). Sitozolik bir model tanıma reseptörü olan NLRP3 inflamazomu, psikolojik stresli uyaranları inflamatuvar yanıtla çeviren moleküler bir mekanizmadır, hücre ölümü süreçlerinin (piroptoz, apoptoz ve nekroptoz) indüklenmesinde rol oynar (556-558). NLRP3 inflamazomu, özellikle enfeksiyon, doku hasarı ve metabolik bozukluk dahil olmak üzere çeşitli sinyallere verilen yanıtlarda yer alır, psikolojik stres sırasında IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasında çok önemli bir rol oynar, immün aktivasyon yoluyla stres kaynaklı depresyona aracılık eder (559, 560, 175). NLRP3 inflamazomu mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükler, ciddi patolojik durumlarda, NLRP3 ekspresyonu mikrogliya, astrositler ve nöronlarda bulunabilir. Bununla birlikte, kronik stres kaynaklı depresyonda, yalnızca mikrogliyanın NLRP3'ü ifade ettiği görülmüştür, hipokampal mikrogliada glukokortikoid reseptörü-NF-kB-NLRP3 yolağının aktivasyonu, kronik stres kaynaklı hipokampal nöroinflamasyona ve depresyon benzeri davranışa aracılık eder, mikrogliyal NLRP3 inflamazom aktivasyonu, depresyonda IL-1 β ile ilişkili merkezi sinir sistemindeki inflamasyonun bir aracısı olabilir (217, 557, 561, 562). NLRP3 inflamazom aktivasyonunu azaltma ya da inhibe etme ve hipokampusta mikrogliyal homeostazın yeniden sağlanması, insanlarda depresyonun yönetimi için etkili tedavilerin geliştirilmesi bakımından yeni stratejilerdir, antidepresanlar NLRP3 aktivasyonunu azaltır (561, 560, 557). Otofaji, hücre içi stresi algılayabilen ve hasarla başa çıkmak için hızlı bir yanıt oluşturabilen homeostatik hücrel bir süreçtir. Tanımlanmış üç otofaji türü vardır: tümü lizozomda sitozolik bileşenlerin proteolitik bozunmasını destekleyen makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji. Otofaji mekanizmasındaki düzensizlik birkaç nörodejeneratif ve duygudurum bozukluğu ile ilişkilidir. Otofaji, proinflamatuvar sitokinlerin temizlenmesine aktif olarak katılır, böylece inflamatuvar yanıtları dengeleyen merkezi bir dayanak noktası işlevi görür. Otofajinin depresyonun gelişimi ve tedavisinde inflamatuvar süreçle etkileşime girmesi çok muhtemeldir. Depresyon, NLRP3 inflamazomunun hiperaktivasyonu ve IL-1 β 'nin aşırı üretimi ile sıkı bir şekilde ilişkili olsa da, otofaji, inflamazom yapılarını ortadan kaldırır, çoğu durumda NLRP3 inflamazomunu inhibe eder, böylece proinflamatuvar

yanıtların sönümlenmesine katkıda bulunur. Otofaji disfonksiyonu, hiperinflamasyon ve inflamazomların aşırı aktivasyonu ile inflamatuvar hastalıklara yol açabilir. NLRP3 inflamazom aktivasyonu, otofaji indüksiyonunu düzenleyebilir ve diğer yandan otofaji, inflamatuvar aktivasyonu kontrol edebilir ve aktivitesini baskılayabilir. Otofaji ile nöroinflamasyon süreci arasındaki ilişki, özellikle NLRP3 aktivasyonu, depresyonun ilerlemesinde çok önemli bir rol oynayabilir. Birçok çalışma, otofajinin NLRP3 inflamazomunu engelleyebileceğini göstermiştir, son yıllarda, yeni araştırmalar, otofajinin bazı durumlarda NLRP3 inflamazomunun oluşmasına neden olabileceğini ve NLRP3 inflamazomunun da otofajiyi etkileyebileceğini göstermiştir (563-566). Kronik hafif stres modeliyle depresyona sokulan sıçanların beyinde interlekin-1 β üretiminin ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunun arttığı görülmüştür (567). Hipokampal glial hücrelerde P2X7 reseptörü ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunun, kronik stres kaynaklı depresif benzeri davranışlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada kronik stresin sıçan hipokampusunda NLRP3 inflamazomunu aktive ettiği bulunmuştur (568). Bupropion, lipopolisakarit ile indüklenen mikroglia M1 polarizasyonunda IL-10 seviyelerini yükseltirken, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ ve nitrik oksit seviyelerini düşürür (569). Endotoksik şoka maruz kalan farelerde bupropion tedavisinin TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ üretimini azalttığı gösterilmiştir (570). Majör depresif bozuklukta otofajiye bağımlı-NLRP3 inflamazom inhibisyonu üzerine antidepresanların etkilerini karşılaştıran çalışmada venlafaksin tedavisinin indüklediği inflamazom inhibisyonunun, IL-1 β ve IL-18'in serum seviyelerinde ve NLRP3 ve IL-1 β (p17) protein ekspresyonunda azalmaya neden olduğu görülmüştür (31). Doğum öncesi stres altındaki sıçan yavrularında venlafaksin tedavisinin hipokampusta NLRP3 seviyelerindeki değişiklikleri normalleştirdiği gösterilmiştir (571). *Lactobacillus rhamnosus GR-1*'in, NLRP3 inflamazom aktivasyonunu zayıflatarak inflamasyonu ve hücre hasarını iyileştirdiği görülmüştür (572). Bir diğer çalışmada *Lactobacillus rhamnosus GR-1* bakterisinin hücresel inflamatuvar protein NLRP3'ün aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (573). LGG ön tedavisi, progesteron metaboliti (PM5S) uygulanan farelerde TNF- α ve IL-1 β aktivasyonunu inhibe etmiştir (574). *Lactobacillus rhamnosus GG*'nin, insan makrofajlarında NLRP3 inflamazomunu ve antiviral tepkileri aktive ettiği bulunmuştur (575).

Çalışmamızda NLRP3 ekspresyon seviyesi kontrol grubunda hafif düzeyde aşağı regüle olurken ekspresyon seviyesinin stres grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek düzeyde yukarı regüle olduğu bulundu. Stres uygulanmayan gruplarda stres grubuna göre NLRP3 ekspresyon seviyesi düşüktü. Stres uygulanan tedavi gruplarından BS grubunda bupropion NLRP3 ekspresyonunu inhibe ederek en etkili sonuca neden oldu. VS grubunda venlafaksin stres grubuna kıyasla NLRP3 ekspresyonunu yüksek oranda baskıladı ve bupropion ile birlikte en etkili tedaviyi sağladı. *Lactobacillus rhamnosus* GG tedavisi stresin neden olduğu NLRP3 ekspresyonunu azaltmada etkisiz kaldı. *Lactobacillus rhamnosus* GG muhtemelen otofaji mekanizmasını aktive etmek için NLRP3 ekspresyon seviyesini artırdı ve kronik stresin neden olduğu hasara karşı koruyucu etkinin ortaya çıkmasına neden oldu.

NOD1 reseptörü, peptidoglikan tabakasının spesifik kısımlarının konak tarafından tanınmasına aracılık eden hücre içi kalıp tanıma reseptörüdür ve bakterilere karşı koruyucu bağışıklık tepkileri ortaya çıkararak bağırsak homeostazını korumada önemlidir. İnsan bağırsak epitel, zararlı mikroplara karşı koruma ve mukozal homeostazın sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Bağırsak epitel hücreleri ve mukozal bağışıklık hücrelerinde ifade edilen NOD1, birçok patojenik ve patojenik olmayan bakteri tarafından aktive edilebilir. Bağırsak homeostazı, epitel bariyer fonksiyonunu iyileştirerek ve patojenlere karşı direnci destekleyerek elde edilebilir. NOD1'in antimikrobiyal peptidleri, proinflamatuvar sitokinleri, otofajiyi ve kazanılmış bağışıklığı modüle ederek bunu desteklediği bildirilmiştir (322, 576, 38, 577). NOD1 reseptörü birçok bakteri türünün hücre duvarında bulunan korunmuş parçaları algılar ve proinflamatuvar ve antimikrobiyal tepkileri yönlendiren hücre içi sinyal yollarını etkinleştirirler (578). Mikrobiyota, yalnızca gastrointestinal sistemin modüle edilmesinde veya bakteriyel enfeksiyonda rol oynamaz, aynı zamanda nörogelişime önemli bir katkı sağlar. NOD1 gibi kalıp tanıma reseptörleri, mikrobiyota ve sinir sistemi arasındaki bağlantıların potansiyel düzenleyicileri olarak öne çıkar. Disbiyoz, psikiyatrik bozuklukları ve davranışsal sapmaları tetikler (322). Bağırsak epitelyal NOD1 reseptörü, bilişsel bozulma, kaygı benzeri ve depresif benzeri davranışlara duyarlılığı düzenler. NOD1'in etkisiz hale getirilmesi sonucu hiperaktif bir hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen bağlamında stres kaynaklı anksiyete, bilişsel bozulma ve depresyon belirtileri ortaya çıkar. NOD1'in bağırsak epitel

hücresine özgü silinmesi, strese maruz kalmanın ardından stres kaynaklı kaygı benzeri davranışa ve bilişsel bozulmaya duyarlılığı artırmıştır, NOD1'in, farelerde bağırsak-beyin eksenini sinyali için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (38). *Escherichia coli* ile indüklenen bağışıklık stresli fareler üzerinde yapılan araştırmada stres grubunda NOD1 reseptör ifadesinin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür (579). Enterotoksijenik *Escherichia coli* K88 ile enfekte IPEC-J2 hücre modelinde *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469 probiyotik bakterisi NOD1 mRNA ifadesini hem sağlıklı hücrede hem de enfekte edilen hücrede artırmıştır (580). Bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi dengesizlikleri konulu çalışmada *Escherichia coli* enfekteli deney hayvanlarında *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469 bakterisi jejunumda ve ileumda NOD1 mRNA ifadesini artırmıştır (581).

Bizim çalışmamızda NOD1 reseptörü ekspresyon seviyesi K grubuna kıyasla S grubunda azaldı. Stres uygulanmayan B ve L gruplarında NOD1 reseptörü ekspresyon seviyesi S grubuna göre artış gösterirken V grubunda azalma meydana geldi. Stres uygulanan tedavi gruplarında BS ve LS gruplarında NOD1 reseptörü ekspresyon seviyesi S grubuna göre arttı, ancak VS grubunda azaldı. Bupropion ve *Lactobacillus rhamnosus* GG tedavisi bağırsak dokusunda NOD1 reseptör ekspresyon seviyesini artırmada etkili oldu.

Apoptoz, yaşlanma sırasında nöronal ve glial ölüme katkıda bulunan ve nörodejenerasyonda önemli bir role sahip olan önemli bir süreçtir (582, 583). Klinik ve prelinik çalışmalar, hızlandırılmış apoptozun patolojik ruh hali bozukluklarına, özellikle stres kaynaklı depresyona katkıda bulunduğunu ve ayrıca antidepresan ilaçların etkinliğini azalttığını göstermiştir (584). Kronik stresin serebral kortekste apoptozu uyardığı, kaspaz proteinlerinin ekspresyon seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir (585). Özellikle prefrontal kortekste apoptotik yollar, stresle ilişkili duygudurum bozukluklarının psikopatolojisinde önemli bir rol oynayabilir (586). Kronik stres dendritlerde ve dikensi yapılarda atrofiye ve nörogenezde azalmaya neden olur. Depresyonun aynı zamanda ilerleyici bir nörodejenerasyon bozukluğu olduğuna ve nöronal hasarın depresyonun ana patolojisi olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Kronik öngörülemez hafif stresin sıçanlarda nöronal apoptozun ve kaspaz-3 ekspresyon seviyesinin artışına yol açtığı gösterilmiştir (587). Kronik hafif strese

maruz kalan ve depresyon benzeri davranışlar gösteren sıçanların prefrontal korteksinde apoptoza uğrayan hücre sayısının ve kaspaz-3 ekspresyon seviyesinin arttığı gösterilmiştir (588). Sıçanlarda bupropion ön tedavisinin, hipokampusun CA3 bölgesinde nöronal hücre ölümünü azalttığı bildirilmiştir (589). Bir diğer çalışmada bupropion tedavisinin serebral kortekste nörodejenerasyon seviyesini azalttığı görülmüştür (590). Venlafaksin tedavisinin, bir depresyon sıçan modelinde ERK1/ERK2 yolak yoluyla nöronal apoptoz seviyesini azalttığı gösterilmiştir (425). Depresif sıçanlarda venlafaksin tedavisinin apoptotik ve inflamatuvar biyobelirteç olan kaspaz-3 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (591). Öngörülemeyen kronik hafif stres modeli uygulanan farelerde *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 bakterisi ile uygulanan tedavinin kaspaz-3 ekspresyon seviyesini azalttığı gösterilmiştir (592).

Çalışmamızda nörodejenerasyonun belirteçleri olan kırmızı nöron sayısı ve kaspaz-3 aktivitesi S grubunda K grubuna göre oldukça yüksek bulundu. Stres uygulanmayan gruplardan V ve L grubunda K grubuna yakın seviyede sonuçlar bulunurken, B grubunda K grubuna göre biraz daha yüksek seviye görüldü. Stres uygulanan tedavi gruplarından LS grubunda en az oranda kırmızı nöron sayısı görülürken, BS ve VS gruplarında benzer oranda ve K grubundan daha fazla ancak S grubundan daha az oranda kırmızı nöron sayısı görüldü. VS ve LS gruplarında BS grubuna oranla daha az kaspaz-3 aktivitesi bulundu. *Lactobacillus rhamnosus* GG stresin neden olduğu nöronal hasara karşı beyni 4 kat korurken, antirepresan ilaçlar olan bupropion ve venlafaksin 2 kat koruma sağladı.

Depresyon, genellikle stresten kaynaklanan, belirli beyin bölgelerinde nöronal hasar ile ilişkili nöropsikiyatrik bir hastalık olarak kabul edilir (593). Nöronal hasarın üretiminde önemli bir faktör, bir dizi nörolojik hastalık ile ilişkili olduğu gösterilen nöroinflamasyondur (594). Glial fonksiyonlar depresyon ve manik depresif hastalık gibi psikiyatrik bozuklukların nöropatolojisinde rol oynar (595). Glia aktivasyonu ve nöroinflamasyon, çoğu nörodejeneratif hastalığın etiyolojisinde yer alan ana faktörlerdir. Glia aktivitelerinin yukarı regülasyonu stresin bir göstergesidir ve çoğu zaman dejenerasyonun ve kimyasal dengenin bozulduğunun göstergesidir. Glia aktivasyonunu incelemek için Ki-67 aktivitesi belirlenir. Çeşitli ajanların ve toksinlerin glia aktivasyonunu bir inflamatuvar yanıtı indükleyebildiği bilinmektedir;

çoğu reaktif oksijen türlerinin üretimini indükleyerek oksidatif strese neden olabilen aktif maddelerdir (596). Sinaptik plastisiteye aracılık eden nörotransmitter ve reseptör sistemleri de glial hücrelerin aktivasyonunda rol oynar (597). Sağlıklı periferik sinir dokusunda hem nöronların hücre gövdesini hem de dendritlerini çevreleyen ve nöronal satellitozis adı verilen glial hücre kümeleri tanımlanmıştır. Glial hücrelerin bu kümelenmeleri sıklıkla fizyolojik koşullarda bildirilse de, daha yaygın olarak merkezi sinir sistemi içindeki çeşitli patolojik durumların histolojik bir belirtici olarak bilinir (598). Merkezi sinir sisteminin ana glial bileşeni olan mikrogliya, proinflamatuvar sitokinler ve nitrik oksit salımı yoluyla nöroinflamasyona aracılık eder (599). Mikroglial aktivasyon, çeşitli klinik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Özellikle, çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda önemli derecede nörodejenerasyonun meydana geldiği çeşitli beyin bölgelerinde mikrogliyal aktivite görülmüştür. Sıçanlarda duygusal veya fiziksel stresin mikrogliyal aktivasyon sayesinde nöroinflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (600). Bupropionun aktif mikrogliadan NO üretimi üzerinde etkisi olmadığı hücre kültürü çalışmasında gösterilmiştir (599). Fare mikrogliyal hücrelerinin kullanıldığı hücre kültürü çalışmasında venlafaksin mikrogliyanın başlıca proinflamatuvar parametreleri üzerinde marjinal bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (601). C57BL/6 fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada venlafaksin tedavisinin mikrogliya ve astrosit aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (602). Lipopolisakkarit ile uyarılan mikrogliya üzerinde venlafaksin antiinflamatuvar etkilerinin incelendiği çalışmada venlafaksin tedavisinin etkisiz olduğu görülmüştür (603). Sıçanlarda lipopolisakkarit ile indüklenen nöroinflamasyonu *Lactobacillus rhamnosus* PTCC1637 bakterisinin azalttığı gösterilmiştir (604). *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12 ve *Lactobacillus rhamnosus* GG tedavisinin antiinflamatuvar etkiye neden olan mikrogliyal aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir (605).

Çalışmamızda stres grubunda kontrol grubuna kıyasla hem glial aktivite (Ki-67 seviyesi) hem nöronal satellitozis seviyesi oldukça yüksek bulundu. Stres uygulanmayan gruplarda Ki-67 seviyesi kontrol grubuna benzer seviyedeydi, nöronal satellitozis seviyesi V ve L gruplarında K grubuna benzer seviyedeyken, B grubunda K grubundan biraz fazla bulundu. Stres uygulanan tedavi gruplarında en düşük Ki-67 seviyesi LS grubunda bulunurken, BS ve VS gruplarında LS grubundan biraz fazla

Ki-67 seviyesi görüldü. En düşük nöronal satellitozis seviyesi LS grubunda bulunurken, VS grubunda BS grubuna kıyasla daha düşük nöronal satellitozis seviyesi görüldü. Bupropion, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus* GG glial aktivasyonu azaltmada ve bunun sonucunda nöroinflamasyonu azaltarak nöronların hasar görmesini engellemede oldukça etkili oldu, en güçlü etkiyi *Lactobacillus rhamnosus* GG probiyotik bakterisi gösterdi.

Birden fazla savunma bariyeri katmanından oluşan karmaşık bir yapı olan bağırsak bariyeri, bağırsak homeostazını korumak için dış çevre ile mukozal arayüzde taşıma ve konakçı savunma mekanizmalarını düzenler. Bağırsak bariyeri, besinlerin sindirilmesi ve emilmesinde ana role sahiptir. Bağırsak bariyeri, besinlerin, elektrolitlerin ve suyun lümeninden dolaşıma emilimini düzenlerken, patojenik mikroorganizmaların ve toksik lümen maddelerinin girişini engeller, bağışıklık tepkisinin dengesinde önemli rol oynar. Bağırsak bariyerinin bütünlüğü diyet, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, kronik psikolojik stres veya diğer faktörlerden etkilenebilir. Bunlar, mikrobiyal antijenlerin ve metabolitlerin translokasyonu yoluyla immün aktivasyona neden olma potansiyeline sahiptir (606-610). Kronik psikolojik stres, bağırsak homeostazında çeşitli değişikliklere neden olur. Kronik stresin bağırsak fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerinde gastrointestinal motilitedeki değişiklikler, artmış visseral ağrı algısı (hiperaljezi) ve bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu dahil olmak üzere önemli etkileri vardır. Kronik psikolojik stres, bağırsak geçirgenliği ve bariyer fonksiyonu dahil olmak üzere gastrointestinal sistemin çeşitli fizyolojik fonksiyonlarını etkileyen HPA eksenini aktive eder ve epitel geçirgenlik artar. Preklinik çalışmalar, kronik psikolojik stresin artan geçirgenliğe ve zararlı lümen materyalinin daha fazla alınmasına yol açan bağırsak bariyeri işlev bozukluğunu indüklediğini göstermektedir. Stres, bakteriyel translokasyona neden olur. Kronik stresten sonra artan bakteri oranı, bağırsak mukozasında artan bir antijen yüküne neden olarak hem lokal hem de genel inflamasyona yol açar. İnflamasyon, depresyon ve intihar davranışı ile ilişkilidir. Sızdıran bağırsak hipotezine göre, artan bağırsak geçirgenliği, enterositler arasında bakteriyel translokasyon yoluyla bu ilişkiye katkıda bulunabilir. Sızdıran bir bağırsak, gram-negatif bakterilerin dış zarında bulunan moleküller olan lipopolisakkaritlerin bağırsaktan dolaşıma translokasyonuna izin verir. Lipopolisakkaritler, proinflamatuvar sitokinlerin

salgılanmasının ve sistemik düşük dereceli inflamasyonun artmasına yol açan çeşitli bağışıklık hücrelerini aktive eder. Bağırsak bariyeri, depresyonun ilerlemesinde çok önemli bir rol oynar. Depresyonlu hastalarda bağırsak epitel bariyeri disfonksiyonu ve artmış bağırsak geçirgenliği gözlenmiştir. Artan bağırsak geçirgenliği, depresyon sürecinde otoimmünite oluşumuna neden olur (610, 611, 607, 606, 612, 608, 613). Bağırsak semptomatolojisi ve ruh sağlığı yakından bağlantılıdır (614). İnsan bağırsağında Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Verrumicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria ve Cyanobacteria filumları bulunur (615). Depresyon hastalarının bağırsak mikrobiyotasında Filum seviyesinde, Bacteroidetes ve Proteobacteria zenginliği artarken Firmicutes zenginliği azalır; aile düzeyinde, Prevotellaceae'nin nispi bolluğu artar; cins düzeyinde Prevotella'nın bolluğu artar Faecalibacterium ve Ruminococcus'un bolluğu azalır. Lactobacillus ve Bifidobacterium'un bolluğu azalır (130). Anksiyete ve depresyon hastalarının yaklaşık % 60'ında bağırsak fonksiyon bozukluğu tanımlanmaktadır (327). Bağırsak mikrobiyotası bağırsak bariyerinin korunmasında ve sıkı bağlantı bütünlüğünün sağlanmasında rol oynar (615). Fareler üzerinde yapılan çalışmada, 6 haftalık öngörülemez kronik hafif stres maruziyetinden sonra bozulmuş bağırsak geçirgenliği olduğu gösterilmiştir (616). Sıçanlarda kronik öngörülemez hafif stresin bağırsak geçirgenliğini artırarak kolonik inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (617). Bupropion tedavisinin sıçanlarda TNF- α 'nın inhibisyonu yoluyla bağırsak hasarını azalttığı bildirilmiştir (618). Stresli erkek sıçanlarda venlafaksin tedavisi zonula okludens-1 ve okludin ekspresyonlarını artırarak bağırsak geçirgenliğini azaltmıştır (619). LGG, gastrointestinal sistemde bulunan ve bağırsak homeostazını koruyan bir bakteridir, bağırsak florasının düzenlenmesi, antibakteriyel bileşik üretimi, nörotransmitter modülasyonu, bağışıklık yanıtı düzenlemesi üzerinde etkilidir (198). LGG, jejunum mukozal dokusunda ZO-1, okludin ve Bcl-2 mRNA seviyelerini artırır ve Bax mRNA seviyelerini azaltır, bu, LGG takviyesinin apoptozu azaltarak bağırsak geçirgenliğini iyileştirebileceğini gösterir (620). LGG, proinflamatuvar sitokin IL-1 β ve bağırsak geçirgenlik belirteçlerinin azalmasını teşvik ederek bağırsak bariyerinin yapısını iyileştirir (621). Erkek C57BL/6N fareler ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda *Lactobacillus rhamnosus* GG bakterisinin bağırsak geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (622, 623).

Bizim çalışmamızda bağırsak bariyerinde kronik stresin etkisini incelemek için histopatolojik inceleme kontrol grubu, stres grubu ve stres uygulanan tedavi gruplarında yapıldı. K grubunda sağlıklı bağırsak bariyeri gözlemlendi ancak S grubunda bozulmuş bağırsak bariyeri gözlemlendi ve bu durum stres grubunda bağırsak geçirgenliğinin arttığını göstermektedir. BS grubunda bağırsak bariyerinde hasar meydana geldiği, VS grubunda kısmi hasar olduğu gözlemlendi. LS grubunda K grubuna benzer histolojik yapı görüldü ancak K grubuna kıyasla seyrek villus yapıları gözlemlendi. Bu sonuçlara göre bupropionun ve venlafaksinin kronik stresin yol açtığı bağırsak geçirgenliğini kısmen azalttığı, *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin bağırsak bariyerinin korunmasında daha güçlü bir etki gösterdiği görüldü.

Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre, kronik stres uygulanan LS grubunda LGG tedavisi pH ve BDNF seviyelerini, 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A, GABA-A α 1, CNR1, NOD1 reseptör ekspresyon seviyelerini artırmıştır ve ayrıca nörodejenerasyon seviyesini ve glial hücre aktivitesini azaltmıştır. BDNF seviyesinin artması nöronların sağkalımını artırarak reseptörlerin sayısının artmasına, GABA salınımının artmasına; monoaminerjik nöronlar arasındaki karşılıklı etkileşim 5-HT1A, DRD1, ADRA-2A reseptör ekspresyon seviyelerinin artmasına, DRD1 aktivasyonu yoluyla dopamin seviyesinin artması ve GABA-A α 1 reseptör ekspresyon seviyesinin artması HPA ekseninin aşırı aktivasyonunun önlenmesine; CNR1 ekspresyon seviyesinin artması monoamin ve BDNF seviyelerinin artışına ve HPA aktivitesinin azalmasına; artan serotonin seviyesinin etkisiyle NOD1 reseptör ekspresyon seviyesinin artması HPA ekseninin modüle edilmesine, proinflamatuvar sitokinlerin salınımının azalmasına ve otofaji mekanizmasının aktive edilmesine; ayrıca NLRP3 reseptör ekspresyon seviyesinin artışıyla otofaji mekanizmasının aktive edilmesine ve bu etkilerin ortak sonucu olarak nörodejenerasyon seviyesinin ve glial hücre aktivitesinin azalmasına, bağırsak geçirgenliğinin ve depresif benzeri davranışların azalmasına neden olmuş olabilir. Kronik stres uygulanan BS grubunda bupropion tedavisi BDNF seviyesini, ADRA-2A, CNR1, NOD1 reseptör ekspresyon seviyelerini artırarak ve NLRP3 reseptör ekspresyon seviyesini azaltarak; VS grubunda venlafaksin tedavisi BDNF seviyesini, DRD1, ADRA-2A, GABA-A α 1, CNR1 ekspresyon seviyelerini artırarak ve MC4R, NLRP3 reseptör ekspresyon seviyesini azaltarak ve bu etkilerin ortak sonucu olarak nörodejenerasyon seviyesinin

ve glial hücre aktivitesinin azalmasına, bağırsak geçirgenliğinin ve depresif benzeri davranışların azalmasına neden olmuş olabilir. Bupropion ve venlafaksin vagus sinirinin efferent lifleri aracılığıyla gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerini göstermiş olabilir. *Lactobacillus rhamnosus GG* vagus sinirinin afferent lifleri, hümmoral, immün ve metabolik yollar aracılığıyla beyin üzerindeki etkilerini göstermiş olabilir. Ayrıca bupropion, venlafaksin *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103) CNR1 ekspresyon seviyesini artırarak güçlü bir analjezik/sedatif etkiye yol açmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda bupropion, venlafaksin ve *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103) bakterisinin çeşitli mekanizmalar yoluyla antidepresan etkilerin ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103) probiyotik bakterisinin antidepresan özelliklere sahip olduğu ilk kez bu çalışmada ortaya çıkarılmıştır ve antidepresan ilaçlar olan bupropiondan ve venlafaksinden daha etkili bulunmuştur. LGG, potansiyel bir psikobiyotik bakteridir ve depresyon tedavisinde kullanılabilir. *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103)'nin antidepresan etkilerini insanlar üzerinde görmek için klinik deneylere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yağar, S. D. Stres Ve Sağlık Çalışanları (2022). 2009-2018 Yılları Arasında Türkiye’de Yapılmış Çalışmaların İncelenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi.
2. Pozos-Radillo, B. E., de Lourdes Preciado-Serrano, M., Acosta-Fernández, M., de los Ángeles Aguilera-Velasco, M., & Delgado-García, D. D. (2014). Academic stress as a predictor of chronic stress in university students. *Psicología educativa*, 20(1), 47-52.
3. Lenow, J. K., Constantino, S. M., Daw, N. D., & Phelps, E. A. (2017). Chronic and acute stress promote overexploitation in serial decision making. *Journal of Neuroscience*, 37(23), 5681-5689.
4. Selye, H. (1956). What is stress. *Metabolism*, 5(5), 525-530.
5. Kolbaşı, B. (2019). Kronik stresin fare kan-testis bariyeri protein yapısı ve geçirgenliği üzerine etkisinin araştırılması.
6. Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 293-319.
7. Ito, N. (2021). The effects of college students' perceived social support on coping with stress and depression. Youngstown State University.
8. Liu, H. M., Li, C., Cao, B., Jiang, Y., Han, L., Xu, R., ... & Zhang, D. (2022). The molecular mechanism of chronic stress affecting the occurrence and development of breast cancer and potential drug therapy. *Translational oncology*, 15(1), 101281.
9. Gianaros, P. J., Jennings, J. R., Sheu, L. K., Greer, P. J., Kuller, L. H., & Matthews, K. A. (2007). Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage*, 35(2), 795-803.
10. Hussenoeder, F. S., Conrad, I., Pabst, A., Luppa, M., Stein, J., Engel, C., ... & Riedel-Heller, S. G. (2022). Different areas of chronic stress and their associations with depression. *International journal of environmental research and public health*, 19(14), 8773.

11. Zhang, S., Xu, Z., Gao, Y., Wu, Y., Li, Z., Liu, H., & Zhang, C. (2012). Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress. *PLoS One*, 7(12), e51148.
12. Pinto, B., Conde, T., Domingues, I., & Domingues, M. R. (2022). Adaptation of Lipid Profiling in Depression Disease and Treatment: A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2032.
13. Chen, Y., Shen, X., Feng, J., Lei, Z., Zhang, W., Song, X., & Lv, C. (2022). Prevalence and predictors of depression among emergency physicians: a national cross-sectional study. *BMC psychiatry*, 22(1), 1-8.
14. Reus, G. Z., Dos Santos, M. A. B., Strassi, A. P., Abelaira, H. M., Ceretta, L. B., & Quevedo, J. (2017). Pathophysiological mechanisms involved in the relationship between diabetes and major depressive disorder. *Life sciences*, 183, 78-82.
15. Fasick, V., Spengler, R. N., Samankan, S., Nader, N. D., & Ignatowski, T. A. (2015). The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53, 139-159.
16. Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68.
17. Villanueva, R. (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural plasticity*.
18. Goodwin, G. M. (2022). Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues in clinical neuroscience*.
19. World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.
20. Dionisie, V., Ciobanu, A. M., Toma, V. A., Manea, M. C., Baldea, I., Olteanu, D., ... & Filip, G. A. (2021). Escitalopram targets oxidative stress, Kaspaze-3, BDNF and MeCP2 in the hippocampus and frontal cortex of a rat model of depression induced by chronic unpredictable mild stress. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7483.
21. Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2022). Epigenetics and depression. *Dialogues in clinical neuroscience*.

22. Çalık, K. Y., & Aktaş, S. (2011). Gebelikte depresyon: sıklık, risk faktörleri ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(1), 142-162.
23. Fekadu, N., Shibeshi, W., & Engidawork, E. (2017). Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *J Depress Anxiety*, 6(1), 255-257.
24. Dion-Albert, L., Cadoret, A., Doney, E., Kaufmann, F. N., Dudek, K. A., Daigle, B., ... & Menard, C. (2022). Vascular and blood-brain barrier-related changes underlie stress responses and resilience in female mice and depression in human tissue. *Nature communications*, 13(1), 164.
25. Kiyohara, C., & Yoshimasu, K. (2009). Molecular epidemiology of major depressive disorder. *Environmental health and preventive medicine*, 14, 71-87.
26. Dwivedi, Y. (2022). Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*.
27. Cassano, P., & Fava, M. (2004). Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16(1), 15-25.
28. Feighner, J. P. (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(4), 4-13.
29. Dągysta, G. (2010). The stressed brain: Inquiry into neurobiological changes associated with stress, depression and novel antidepressant treatment.
30. Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 239.
31. Alcocer-Gómez, E., Casas-Barquero, N., Williams, M. R., Romero-Guillena, S. L., Cañadas-Lozano, D., Bullón, P., ... & Cordero, M. D. (2017). Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacological research*, 121, 114-121.
32. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*, 26(1), 115-123.

33. Zhong, P., Wang, W., Pan, B., Liu, X., Zhang, Z., Long, J. Z., ... & Liu, Q. S. (2014). Monoacylglycerol lipase inhibition blocks chronic stress-induced depressive-like behaviors via activation of mTOR signaling. *Neuropsychopharmacology*, 39(7), 1763-1776.
34. Chaki, S., & Okuyama, S. (2005). Involvement of melanocortin-4 receptor in anxiety and depression. *Peptides*, 26(10), 1952-1964.
35. Fani, L., Bak, S., Delhanty, P., Van Rossum, E. F. C., & Van Den Akker, E. L. T. (2014). The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *International journal of obesity*, 38(2), 163-169.
36. Wingefeld, K., & Otte, C. (2019). Mineralocorticoid receptor function and cognition in health and disease. *Psychoneuroendocrinology*, 105, 25-35.
37. ter Heegde, F., De Rijk, R. H., & Vinkers, C. H. (2015). The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 92-110.
38. Pusceddu, M. M., Barboza, M., Keogh, C. E., Schneider, M., Stokes, P., Sladek, J. A., ... & Gareau, M. G. (2019). Nod-like receptors are critical for gut-brain axis signalling in mice. *The Journal of physiology*, 597(24), 5777-5797.
39. Fuchs, E., & Flügge, G. (1998). Stress, glucocorticoids and structural plasticity of the hippocampus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23(2), 295-300.
40. Jia, X., Gao, Z., & Hu, H. (2021). Microglia in depression: current perspectives. *Science China Life Sciences*, 64, 911-925.
41. Lazarus, R. S., & Cohen, J. B. (1977). Environmental stress. *Human Behavior and Environment: Advances in Theory and Research Volume 2*, 89-127.
42. Bozkurt, M. M., (2009). Değişik Çevre Koşullarının Anne Ve Yavru Sıçanlarda Oluşturduğu Davranış Değişiklikleri Ve Hipokampus Bdnf Düzeyi Üzerine Etkilerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
43. D'Ambrosio, F., Caggiano, M., Schiavo, L., Savarese, G., Carpinelli, L., Amato, A., & Iandolo, A. (2022). Chronic stress and depression in

- periodontitis and peri-implantitis: a narrative review on neurobiological, neurobehavioral and immune–microbiome interplays and clinical management implications. *Dentistry Journal*, 10(3), 49.
44. Işıkhani, V. (1999). Sosyal Hizmet Kuruluşları Ve Stres.
 45. Tafet, G. E., & Bernardini, R. (2003). Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(6), 893-903.
 46. https://www.canton.edu/media/pdf/Frontline_September2019.pdf
 47. Wheaton, B. (1997). The nature of chronic stress. *Coping with chronic stress*, 43-73.
 48. Baum, A., Garofalo, J. P., & Yali, A. M. (1999). Socioeconomic status and chronic stress: does stress account for SES effects on health?. *Annals of the New York academy of Sciences*, 896(1), 131-144.
 49. Stefanaki, C., Paltoglou, G., Mastorakos, G., & Chrousos, G. P. (2023). Chronic Stress and Steatosis of Muscles, Bones, Liver, and Pancreas: A Review. *Hormone Research in Paediatrics*, 96(1), 66-73.
 50. Bay, E., Kirsch, N., & Gillespie, B. (2004). Chronic stress conditions do explain posttraumatic brain injury depression. *Research and theory for nursing practice*, 18(2/3), 213.
 51. Agorastos, A., & Chrousos, G. P. (2022). The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 502-513.
 52. Marin, M. F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R. P., Sindi, S., Arsenault-Lapierre, G., ... & Lupien, S. J. (2011). Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of learning and memory*, 96(4), 583-595.
 53. Stratakis, C. A., & Chrousos, G. P. (1995). Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *ANNALS-NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*, 771, 1-18.
 54. Mayer, S. E., Lopez-Duran, N. L., Sen, S., & Abelson, J. L. (2018). Chronic stress, hair cortisol and depression: A prospective and longitudinal study of medical internship. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 57-65.

55. Guilliams, T. G., & Edwards, L. (2010). Chronic stress and the HPA axis. *The standard*, 9(2), 1-12.
56. İlker, K. A. B. A. (2019). STRES, RUH SAĞLIĞI VE STRES YÖNETİMİ: GÜNCEL BİR GÖZDEN GEÇİRME. *Akademik Bakış Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler Dergisi*, (73), 63-81.
57. Güçlü, N. (2001). Stres yönetimi. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21(1).
58. Quick, J. D., Horn, R. S., & Quick, J. C. (1987). Health consequences of stress. *Journal of Organizational Behavior Management*, 8(2), 19-36.
59. Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7), e159.
60. Sporns, O., & Zwi, J. D. (2004). The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*, 2, 145-162.
61. Cadwell, C. R., Bhaduri, A., Mostajo-Radji, M. A., Keefe, M. G., & Nowakowski, T. J. (2019). Development and arealization of the cerebral cortex. *Neuron*, 103(6), 980-1004.
62. Peng, D., Shi, F., Li, G., Fralick, D., Shen, T., Qiu, M., ... & Fang, Y. (2015). Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder. *PLoS One*, 10(3), e0120704.
63. Taylor, W. D., MacFall, J. R., Payne, M. E., McQuoid, D. R., Provenzale, J. M., Steffens, D. C., & Krishnan, K. R. R. (2004). Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1293-1296.
64. Rosenkranz, J. A., Venheim, E. R., & Padival, M. (2010). Chronic stress causes amygdala hyperexcitability in rodents. *Biological psychiatry*, 67(12), 1128-1136.
65. Arjadi, F., Soejono, S. K., Maurits, L. S., & Pangestu, M. (2014). Jumlah sel piramidal CA3 hipokampus tikus putih jantan pada berbagai model stres kerja kronik. *Majalah Kedokteran Bandung*, 46(4), 197-202.

66. Zhao, Z., Taylor, W. D., Styner, M., Steffens, D. C., Krishnan, K. R. R., & MacFall, J. R. (2008). Hippocampus shape analysis and late-life depression. *PLoS One*, 3(3), e1837.
67. Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature reviews neuroscience*, 9(3), 182-194.
68. Dale, E., Pehrson, A. L., Jeyarajah, T., Li, Y., Leiser, S. C., Smagin, G., ... & Sanchez, C. (2016). Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function. *CNS spectrums*, 21(2), 143-161.
69. Cherubini, E., & Miles, R. (2015). The CA3 region of the hippocampus: how is it? What is it for? How does it do it?. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 19.
70. Krugers, H. J., Lucassen, P. J., Karst, H., & Joëls, M. (2010). Chronic stress effects on hippocampal structure and synaptic function: relevance for depression and normalization by anti-glucocorticoid treatment. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 2, 24.
71. Masi, G., & Brovedani, P. (2011). The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS drugs*, 25(11), 913-931.
72. McEwen, B. S. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 265-277.
73. Fuchs, E., & Flügge, G. (2022). Cellular consequences of stress and depression. *Dialogues in clinical neuroscience*.
74. Türkçapar, H. (2004). Anksiyete bozukluğu ve depresyonun tanısal ilişkileri. *Klinik Psikiyatri*, 4, 12-16.
75. Aydemir, Ç., Temiz, H. V., & Göka, E. Majör Depresyon ve Özk›y› mda Kognitif ve Emosyonel Faktörler.
76. Ulas, B., Tatlibadem, B., Nazik, F., Sonmez, M., & Uncu, F. (2015). Üniversite Öğrencilerinde Depresyon Sıklığı Ve İlişkili Etmenler. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(3), 71-75.

77. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/depression-rates-by-country>
78. Fulton, S., Décarie-Spain, L., Fioramonti, X., Guiard, B., & Nakajima, S. (2022). The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(1), 18-35.
79. Tian, P., O'Riordan, K. J., Lee, Y. K., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., ... & Chen, W. (2020). Towards a psychobiotic therapy for depression: Bifidobacterium breve CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of stress*, 12, 100216.
80. aan het Rot, M., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Cmaj*, 180(3), 305-313.
81. Fırat, M., Ayran, G., Yargucı, R., Yavaş, D., Balkis, E., & Gürkan, H. Genç Kuşak ve Anne Babalarda Depresyon Sıklığı. *Journal of Nursology*, 25(2), 63-68.
82. Taycan, O., Kutlu, L., Çimen, S., & Aydın, N. (2006). Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde depresyon ve tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 7(2), 100-108.
83. Özdemir, G. S. (2015). *Duygusal yemenin depresyon, anksiyete ve stres belirtileri ile olan ilişkisi* (Master's thesis, Hasan Kalyoncu Üniversitesi).
84. Dilbaz, N., & Seber, G. (1993). Umutsuzluk kavramı: Depresyon ve intiharda önemi. *Kriz Dergisi*, 1(3).
85. Ho, Y. C., Lin, T. B., Hsieh, M. C., Lai, C. Y., Chou, D., Chau, Y. P., ... & Peng, H. Y. (2018). Periaqueductal gray glutamatergic transmission governs chronic stress-induced depression. *Neuropsychopharmacology*, 43(2), 302-312.
86. Smith, A. N. (2017). *Exploring associations between chronic stress, depression, and anxiety in people with aphasia* (Doctoral dissertation).
87. Duman, T. (2017). Sıçanlarda zorunlu yüzme testi ile oluşturulan depresyon modelinde 2 boyutlu elektroforez ile tanıya yönelik proteinlerin araştırılması.

88. Çelebi, G. (2019). *Sıçanlarda kronik öngörülemez hafif stresin neden olduğu depresyon modelinde propolis vasküler fonksiyonlar üzerine etkileri* (Master's thesis, Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
89. Mete, H. E. (2008). Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 11(3), 3-18.
90. Bay, E., Hagerty, B. M., Williams, R. A., Kirsch, N., & Gillespie, B. (2002). Chronic stress, sense of belonging, and depression among survivors of traumatic brain injury. *Journal of Nursing Scholarship*, 34(3), 221-226.
91. Zenebe, Y., Akele, B., & Necho, M. (2021). Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*, 20(1), 1-19.
92. Lange, K. W., Nakamura, Y., Lange, K. M., & Zhao, H. (2022). Tea and depression. *Food Science and Human Wellness*, 11(3), 476-482.
93. Candy, B., Jones, L., Williams, R., Tookman, A., & King, M. (2008). Psychostimulants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
94. Karamustafalıoğlu, O., & Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(2), 65-74.
95. Paykel, E. S. (2022). Basic concepts of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*.
96. Özgür, B. G. (2014). *Sıçanlarda oluşturulan depresyon modelinde fluoksetin ve allopürinolün etkisinin değerlendirilmesi* (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi).
97. Claes, S. J. (2004). CRH, stress, and major depression: a psychobiological interplay. *Vitamins and hormones*, 69, 117-150.
98. Tamar, M., & Özbaran, B. (2004). Çocuk ve ergenlerde depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 2(1), 84-92.
99. Albayrak, E. Ö., & Ceylan, M. E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam*, 17(1), 27-33.
100. Barua, A., Ghosh, M. K., Kar, N., & Babilio, M. A. (2010). Socio-demographic factors of geriatric depression. *Indian journal of psychological medicine*, 32(2), 87-92.

101. Zhu, Z., Wang, G., Ma, K., Cui, S., & Wang, J. H. (2017). GABAergic neurons in nucleus accumbens are correlated to resilience and vulnerability to chronic stress for major depression. *Oncotarget*, 8(22), 35933.
102. Islam, M. R., & Adnan, R. (2017). Socio-demographic factors and their correlation with the severity of major depressive disorder: a population based study. *World Journal of Neuroscience*, 7(02), 193.
103. Békés, V., Dunkley, D. M., Taylor, G., Zuroff, D. C., Lewkowski, M., Foley, J. E., ... & Westreich, R. (2015). Chronic stress and attenuated improvement in depression over 1 year: The moderating role of perfectionism. *Behavior Therapy*, 46(4), 478-492.
104. Bear, T., Dalziel, J., Coad, J., Roy, N., Butts, C., & Gopal, P. (2021). The microbiome-gut-brain axis and resilience to developing anxiety or depression under stress. *Microorganisms*, 9(4), 723.
105. Baskak, B., Baskak, S. Ç., Özel, T., & Turan, E. (2005). 65 Yaş Üstü Hastalarda Depresyonun Sosyodemografik Özellikleri Ve Vasküler Hastalıklarla İlişkisi; Retrospektif Bir Kayıt Tarama Çalışması.
106. Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*, 102(1), 75-90.
107. Guo, L. T., Wang, S. Q., Su, J., Xu, L. X., Ji, Z. Y., Zhang, R. Y., ... & Ma, S. P. (2019). Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 1-21.
108. Peng, Z., Zhang, C., Yan, L., Zhang, Y., Yang, Z., Wang, J., & Song, C. (2020). EPA is more effective than DHA to improve depression-like behavior, glia cell dysfunction and hippocampal apoptosis signaling in a chronic stress-induced rat model of depression. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1769.
109. Verduijn, J., Milaneschi, Y., Schoevers, R. A., Van Hemert, A. M., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2015). Pathophysiology of major

- depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. *Translational psychiatry*, 5(9), e649-e649.
110. Zhou, L., & Foster, J. A. (2015). Psychobiotics and the gut–brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 715-723.
111. Wang, Q., Jie, W., Liu, J. H., Yang, J. M., & Gao, T. M. (2017). An astroglial basis of major depressive disorder? An overview. *Glia*, 65(8), 1227-1250.
112. Saruc, S., & Aslantürk, H. Depression Levels Of University Students In Terms Of Some Psychiatric And Socio-Demographic Variables In Turkey. *Turkish Journal Of Applied Social Work*, 4(2), 105-115.
113. Kaygısız, Bilgin., (2010). Ziprasidonun Deneysel Anksiyete, Depresyon, Psikoz Modelleri Üzerine Etkileri ve Nimodipinle Modülasyonu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
114. Ruiz, P. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 1, pp. 938-950). B. J. Sadock, & V. A. Sadock (Eds.). Philadelphia: lippincott Williams & wilkins.
115. Pınar, S. Perinatal Depresyon Prevalansı, Risk Faktörleri, Aile Sağlığına Etkisi, Ekonomik Maliyeti ve Tedavi Yöntemleri: Literatür Derlemesi Perinatal Depresyon. *Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1), 31-41.
116. Maurer, D. M. (2012). Screening for depression. *American family physician*, 85(2), 139-144.
117. <https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12452/7863/hatice%20solak.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
118. Önver, B. A., & Dinçer, N. Ü. Klinik Uygulama Deneyimi Yaşayan Öğrenci Hemşirelerin Depresyon Düzeyleri ve Bakım Davranışları Arasındaki İlişki. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 363-380.
119. <https://androloji.org.tr/androlojiDATA/Document/25112014164858-10-Beck-Depresyon-Envanteri.pdf>
120. Rush, A. J. (2007). The varied clinical presentations of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(8), 4.

121. Çolak, B., Ongun, F., Aras, Ö. S., & Demirkol, M. E. Gebelik ve doğum sonrası depresyon. *Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi*, 1(2), 43-49.
122. Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 140(2), 113-124.
123. Jindal, R. D., Thase, M. E., Fasiczka, A. L., Friedman, E. S., Buysse, D. J., Frank, E., & Kupfer, D. J. (2002). Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: II. Comparison during remission. *Biological Psychiatry*, 51(3), 230-236.
124. Pincus, H. A., & Pettit, A. R. (2001). The societal costs of chronic major depression. *Journal of clinical Psychiatry*, 62, 5-9.
125. Blanco, C., Okuda, M., Markowitz, J. C., Liu, S. M., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2010). The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 6501.
126. Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clinical psychology review*, 30(1), 51-62.
127. Spijker, J., van Straten, A., Bockting, C. L., Meeuwissen, J. A., & van Balkom, A. J. (2013). Psychotherapy, antidepressants, and their combination for chronic major depressive disorder: a systematic review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(7), 386-392.
128. Van Meter, A. R., Youngstrom, E. A., & Findling, R. L. (2012). Cyclothymic disorder: a critical review. *Clinical Psychology Review*, 32(4), 229-243.
129. Kochman, F. J., Hantouche, E. G., Ferrari, P., Lancrenon, S., Bayart, D., & Akiskal, H. S. (2005). Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 85(1-2), 181-189.

130. Liang, S., Wu, X., Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2018). Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1592.
131. Lohoff, F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports*, 12, 539-546.
132. Brigitta, B. (2022). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*.
133. Jonnakuty, C., & Gagnoli, C. (2008). What do we know about serotonin?. *Journal of cellular physiology*, 217(2), 301-306.
134. Shelton, R. C. (2003). Classification of antidepressants and their clinical implications. *Primary Care Companion. J Clin Psychol*, 5, 27-32.
135. Kema, I. P., de Vries, E. G., & Muskiet, F. A. (2000). Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 747(1-2), 33-48.
136. Huang, Y. Y., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Harkavy-Friedman, J., Greenhill, L., Zalsman, G., ... & Mann, J. J. (2004). Human 5-HT_{1A} receptor C (– 1019) G polymorphism and psychopathology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(4), 441-451.
137. Sternbach, H. (1991). The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*, 148(6), 705-713.
138. De Ponti, F. (2004). Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut*, 53(10), 1520-1535.
139. Herr, N., Bode, C., & Duerschmied, D. (2017). The effects of serotonin in immune cells. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 4, 48.
140. Albert, P. R., Le François, B., & Vahid-Ansari, F. (2019). Genetic, epigenetic and posttranscriptional mechanisms for treatment of major depression: the 5-HT_{1A} receptor gene as a paradigm. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 44(3), 164-176.
141. Bravo, J. A., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Early-life stress induces persistent alterations in 5-HT_{1A} receptor and serotonin transporter mRNA expression in the adult rat brain. *Frontiers in molecular neuroscience*, 7, 24.

142. Albert, P. R., Vahid-Ansari, F., & Luckhart, C. (2014). Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre-and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 199.
143. Firk, C., & Markus, C. R. (2007). Serotonin by stress interaction: a susceptibility factor for the development of depression?. *Journal of Psychopharmacology*, 21(5), 538-544.
144. Alenina, N., & Klempin, F. (2015). The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis. *Behavioural brain research*, 277, 49-57.
145. Klempin, F., Beis, D., Mosienko, V., Kempermann, G., Bader, M., & Alenina, N. (2013). Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroscience*, 33(19), 8270-8275.
146. Chen, L., Yao, Z., Qu, S., Zhang, J., Zhang, J., Zhang, Z., ... & Zhong, Z. (2020). Electroacupuncture improves synaptic plasticity by regulating the 5-HT1A receptor in hippocampus of rats with chronic unpredictable mild stress. *Journal of International Medical Research*, 48(5), 0300060520918419.
147. Nautiyal, K. M., Dailey, C. A., Jahn, J. L., Rodriguez, E., Son, N. H., Sweedler, J. V., & Silver, R. (2012). Serotonin of mast cell origin contributes to hippocampal function. *European Journal of Neuroscience*, 36(3), 2347-2359.
148. Joca, S. R. L., Padovan, C. M., & Guimarães, F. S. (2003). Activation of post-synaptic 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus prevents learned helplessness development. *Brain research*, 978(1-2), 177-184.
149. Harvey, B. H., Naciti, C., Brand, L., & Stein, D. J. (2003). Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats. *Brain research*, 983(1-2), 97-107.
150. Blier, P., & Ward, N. M. (2003). Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression?. *Biological psychiatry*, 53(3), 193-203.

151. Kaufman, J., DeLorenzo, C., Choudhury, S., & Parsey, R. V. (2016). The 5-HT1A receptor in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(3), 397-410.
152. Haleem, D. J. (2022). Glucocorticoids in the physiological and transcriptional regulation of 5-HT1A receptor and the pathogenesis of depression. *The Neuroscientist*, 28(1), 59-68.
153. Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). Serotonin receptors. *Chemical reviews*, 108(5), 1614-1641.
154. Overstreet, D. H., Commissaris, R. C., De La Garza 2nd, R., File, S. E., Knapp, D. J., & Seiden, L. S. (2003). Involvement of 5-HT1A receptors in animal tests of anxiety and depression: evidence from genetic models. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 6(2), 101-110.
155. Popova, N. K., & Naumenko, V. S. (2013). 5-HT1A receptor as a key player in the brain 5-HT system. *Reviews in the Neurosciences*, 24(2), 191-204.
156. Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 327-337.
157. Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 24(1), 125-132.
158. Hansen, N., & Manahan-Vaughan, D. (2014). Dopamine D1/D5 receptors mediate informational saliency that promotes persistent hippocampal long-term plasticity. *Cerebral Cortex*, 24(4), 845-858.
159. Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 524-532.
160. Cabib, S., & Puglisi-Allegra, S. (1996). Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, 128, 331-342.
161. Azadmarzabadi, E., Haghighatfard, A., & Mohammadi, A. (2018). Low resilience to stress is associated with candidate gene expression

- alterations in the dopaminergic signalling pathway. *Psychogeriatrics*, 18(3), 190-201.
162. Le Foll, B., Gallo, A., Le Strat, Y., Lu, L., & Gorwood, P. (2009). Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behavioural pharmacology*, 20(1), 1-17.
 163. Pacheco, R., Prado, C. E., Barrientos, M. J., & Bernales, S. (2009). Role of dopamine in the physiology of T-cells and dendritic cells. *Journal of neuroimmunology*, 216(1-2), 8-19.
 164. Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews*, 78(1), 189-225.
 165. Moriam, S., & Sobhani, M. E. (2013). Epigenetic effect of chronic stress on dopamine signaling and depression. *Genetics & epigenetics*, 5, GEG-S11016.
 166. Stojanovic, T., Orlova, M., Sialana, F. J., Höger, H., Stuchlik, S., Milenkovic, I., ... & Lubec, G. (2017). Validation of dopamine receptor DRD1 and DRD2 antibodies using receptor deficient mice. *Amino Acids*, 49, 1101-1109.
 167. Duan, T. T., Tan, J. W., Yuan, Q., Cao, J., Zhou, Q. X., & Xu, L. (2013). Acute ketamine induces hippocampal synaptic depression and spatial memory impairment through dopamine D1/D5 receptors. *Psychopharmacology*, 228, 451-461.
 168. Rincón-Cortés, M., & Grace, A. A. (2020). Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress. *Behavioural brain research*, 379, 112367.
 169. Wang, T., Nowrangi, D., Yu, L., Lu, T., Tang, J., Han, B., ... & Zhang, J. H. (2018). Activation of dopamine D1 receptor decreased NLRP3-mediated inflammation in intracerebral hemorrhage mice. *Journal of neuroinflammation*, 15(1), 1-10.
 170. Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S., & Basu, S. (2010). The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain, behavior, and immunity*, 24(4), 525-528.

171. Pivonello, R., Ferone, D., Lombardi, G., Colao, A., Lamberts, S. W., & Hofland, L. J. (2007). Novel insights in dopamine receptor physiology. *European journal of endocrinology*, 156(Supplement_1), S13-S21.
172. Dailly, E., Chenu, F., Renard, C. E., & Bourin, M. (2004). Dopamine, depression and antidepressants. *Fundamental & clinical pharmacology*, 18(6), 601-607.
173. Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews*, 63(1), 182-217.
174. Gardner, E. L., & Ashby Jr, C. R. (2000). Heterogeneity of the mesotelencephalic dopamine fibers: physiology and pharmacology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 115-118.
175. Zhang, Y., Zhu, X., Bai, M., Zhang, L., Xue, L., & Yi, J. (2013). Maternal deprivation enhances behavioral vulnerability to stress associated with miR-504 expression in nucleus accumbens of rats. *PLoS One*, 8(7), e69934.
176. Neve, K. A., Seamans, J. K., & Trantham-Davidson, H. (2004). Dopamine receptor signaling. *Journal of receptors and signal transduction*, 24(3), 165-205.
177. Zhang, T., Hong, J., Di, T., & Chen, L. (2016). MPTP impairs dopamine D1 receptor-mediated survival of newborn neurons in ventral hippocampus to cause depressive-like behaviors in adult mice. *Frontiers in molecular neuroscience*, 9, 101.
178. Cao, G., Meng, G., Zhu, L., Zhu, J., Dong, N., Zhou, X., ... & Zhang, Y. (2021). Susceptibility to chronic immobilization stress-induced depressive-like behaviour in middle-aged female mice and accompanying changes in dopamine D1 and GABA A receptors in related brain regions. *Behavioral and Brain Functions*, 17, 1-9.
179. Goddard, A. W., Ball, S. G., Martinez, J., Robinson, M. J., Yang, C. R., Russell, J. M., & Shekhar, A. (2010). Current perspectives of the roles of

- the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 27(4), 339-350.
180. Uğuz, Ş., & Yurdagül, E. (2002). Noradrenerjik sistem ve depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(Supp: 4), 19-23.
 181. Drouin, Candice., Bobadilla, Ana-Clara., Tassin, Jean-Pol., (2017). Norepinephrine.
 182. Glavin, G. B. (1985). Stress and brain noradrenaline: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 9(2), 233-243.
 183. Cottingham, C., & Wang, Q. (2012). $\alpha 2$ adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: Implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2214-2225.
 184. Brunello, N., Mendlewicz, J., Kasper, S., Leonard, B., Montgomery, S., Nelson, J. C., ... & Racagni, G. (2002). The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European Neuropsychopharmacology*, 12(5), 461-475.
 185. Anand, A., & Charney, D. S. (2000). Norepinephrine dysfunction in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 16-24.
 186. Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(sup1), 9-13.
 187. Leonard, B. E. (2001). Stress, norepinephrine and depression. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 26(Suppl), S11.
 188. Dunn, A. J., Swiergiel, A. H., & Palamarchouk, V. (2004). Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1018(1), 25-34.
 189. Morilak, D. A., Barrera, G., Echevarria, D. J., Garcia, A. S., Hernandez, A., Ma, S., & Petre, C. O. (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1214-1224.
 190. De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., ... & Vincent, J. L. (2010). Comparison of dopamine and

- norepinephrine in the treatment of shock. *New England Journal of Medicine*, 362(9), 779-789.
191. Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2001). Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *CNS spectrums*, 6(8), 663-670.
 192. Nutt, D. J. (2002). The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *International clinical psychopharmacology*, 17, S1-S12.
 193. Schramm, N. L., McDonald, M. P., & Limbird, L. E. (2001). The α 2A-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *Journal of Neuroscience*, 21(13), 4875-4882.
 194. Happe, H. K., Coulter, C. L., Gerety, M. E., Sanders, J. D., O'Rourke, M., Bylund, D. B., & Murrin, L. C. (2004). Alpha-2 adrenergic receptor development in rat CNS: an autoradiographic study. *Neuroscience*, 123(1), 167-178.
 195. Husain, B. F. A., Nanavaty, I. N., Marathe, S. V., Rajendran, R., & Vaidya, V. A. (2015). Hippocampal transcriptional and neurogenic changes evoked by combination yohimbine and imipramine treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 61, 1-9.
 196. Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S. J., & Duffy, R. A. (2017). The role of norepinephrine and its α -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 8, 42.
 197. Lydiard, R. B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 21-27.
 198. Tette, F. M., Kwofie, S. K., & Wilson, M. D. (2022). Therapeutic antidepressant potential of microbial GABA produced by *Lactobacillus rhamnosus* strains for GABAergic signaling restoration and inhibition of addiction-induced HPA axis hyperactivity. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(4), 1434-1451.

199. Li, K., & Xu, E. (2008). The role and the mechanism of γ -aminobutyric acid during central nervous system development. *Neuroscience bulletin*, 24(3).
200. Cui, Y., Miao, K., Niyaphorn, S., & Qu, X. (2020). Production of gamma-aminobutyric acid from lactic acid bacteria: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 995.
201. Dhakal, R., Bajpai, V. K., & Baek, K. H. (2012). Production of GABA (γ -aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43, 1230-1241.
202. Li, H., & Cao, Y. (2010). Lactic acid bacterial cell factories for gamma-aminobutyric acid. *Amino acids*, 39, 1107-1116.
203. Ngo, D. H., & Vo, T. S. (2019). An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules*, 24(15), 2678.
204. Fogaça, M. V., & Duman, R. S. (2019). Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions. *Frontiers in cellular neuroscience*, 87.
205. Krantis, A. (2000). GABA in the mammalian enteric nervous system. *Physiology*, 15(6), 284-290.
206. Mann, E. O., & Paulsen, O. (2007). Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends in neurosciences*, 30(7), 343-349.
207. Mihic, S. J., & Harris, R. A. (1997). GABA and the GABAA receptor. *Alcohol health and research world*, 21(2), 127.
208. Kalueff, A. V., & Nutt, D. J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 24(7), 495-517.
209. Sundström Poromaa, I., Smith, S., & Gulinello, M. (2003). GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Archives of women's mental health*, 6, 23-41.
210. Rao, J., Qiao, Y., Xie, R., Lin, L., Jiang, J., Wang, C., & Li, G. (2021). Fecal microbiota transplantation ameliorates stress-induced depression-like behaviors associated with the inhibition of glial and NLRP3 inflammasome in rat brain. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 147-157.

211. Leemans, J. C., Cassel, S. L., & Sutterwala, F. S. (2011). Sensing damage by the NLRP3 inflammasome. *Immunological reviews*, 243(1), 152-162.
212. Wang, Z., Zhang, S., Xiao, Y., Zhang, W., Wu, S., Qin, T., ... & Li, L. (2020). NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
213. Komleva, Y. K., Lopatina, O. L., Gorina, I. V., Shuvaev, A. N., Chernykh, A., Potapenko, I. V., & Salmina, A. B. (2021). NLRP3 deficiency-induced hippocampal dysfunction and anxiety-like behavior in mice. *Brain Research*, 1752, 147220.
214. Guo, Y., Gan, X., Zhou, H., Zhou, H., Pu, S., Long, X., ... & Tang, H. (2020). Fingolimod suppressed the chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors via affecting microglial and NLRP3 inflammasome activation. *Life Sciences*, 263, 118582.
215. Jo, E. K., Kim, J. K., Shin, D. M., & Sasakawa, C. (2016). Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & molecular immunology*, 13(2), 148-159.
216. Paik, S., Kim, J. K., Silwal, P., Sasakawa, C., & Jo, E. K. (2021). An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & molecular immunology*, 18(5), 1141-1160.
217. Iyer, S. S., He, Q., Janczy, J. R., Elliott, E. I., Zhong, Z., Olivier, A. K., ... & Sutterwala, F. S. (2013). Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity*, 39(2), 311-323.
218. Şahin, C., & ARICIOĞLU, F. (2013). Depresyon ve sitokin hipotezinde yeni bir boyut: 'NLRP3 inflamazomu'. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 3(2), 65-68.
219. Ye, J. S., Chen, L., Lu, Y. Y., Lei, S. Q., Peng, M., & Xia, Z. Y. (2019). Honokiol-mediated mitophagy ameliorates postoperative cognitive impairment induced by surgery/sevoflurane via inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome in the hippocampus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019.

220. Hirshman, N. A., Hughes Jr, F. M., Jin, H., Harrison, W. T., White, S. W., Doan, I., ... & Purves, J. T. (2020). Cyclophosphamide-induced cystitis results in NLRP3-mediated inflammation in the hippocampus and symptoms of depression in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 318(2), F354-F362.
221. Thakkar, R., Wang, R., Sareddy, G., Wang, J., Thiruvaiyaru, D., Vadlamudi, R., ... & Brann, D. (2016). NLRP3 inflammasome activation in the brain after global cerebral ischemia and regulation by 17 β -estradiol. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
222. Li, D. X., Wang, C. N., Wang, Y., Ye, C. L., Jiang, L., Zhu, X. Y., & Liu, Y. J. (2020). NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis and apoptosis in hippocampus neurons mediates depressive-like behavior in diabetic mice. *Behavioural brain research*, 391, 112684.
223. Jessen, K. R. (2004). Glial cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(10), 1861-1867.
224. Cheiran Pereira, G., Piton, E., Moreira dos Santos, B., Ramanzini, L. G., Muniz Camargo, L. F., Menezes da Silva, R., & Bochi, G. V. (2022). Microglia and HPA axis in depression: An overview of participation and relationship. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 23(3), 165-182.
225. Auld, D. S., & Robitaille, R. (2003). Glial cells and neurotransmission: an inclusive view of synaptic function. *Neuron*, 40(2), 389-400.
226. He, F., & Sun, Y. E. (2007). Glial cells more than support cells?. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(4), 661-665.
227. Kim, Y. S., Choi, J., & Yoon, B. E. (2020). Neuron-glia interactions in neurodevelopmental disorders. *Cells*, 9(10), 2176.
228. Hirbec, H., Déglon, N., Foo, L. C., Goshen, I., Grutzendler, J., Hangen, E., ... & Escartin, C. (2020). Emerging technologies to study glial cells. *Glia*, 68(9), 1692-1728.
229. Newman, E. A. (2003). Glial cell inhibition of neurons by release of ATP. *Journal of Neuroscience*, 23(5), 1659-1666.

230. Afridi, R., Kim, J. H., Rahman, M. H., & Suk, K. (2020). Metabolic regulation of glial phenotypes: implications in neuron–glia interactions and neurological disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 20.
231. Xu, S., Lu, J., Shao, A., Zhang, J. H., & Zhang, J. (2020). Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke. *Frontiers in immunology*, 11, 294.
232. Perea, G., & Araque, A. (2005). Glial calcium signaling and neuron–glia communication. *Cell calcium*, 38(3-4), 375-382.
233. Wilton, D. K., Dissing-Olesen, L., & Stevens, B. (2019). Neuron-glia signaling in synapse elimination. *Annual review of neuroscience*, 42, 107-127.
234. Śmiałowska, M., Szewczyk, B., Woźniak, M., Wawrzak-Wleciał, A., & Domin, H. (2013). Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1572-1579.
235. Alberdi, E., Sánchez-Gómez, M. V., & Matute, C. (2005). Calcium and glial cell death. *Cell calcium*, 38(3-4), 417-425.
236. Sanguino-Gómez, J., Buurstede, J. C., Abiega, O., Fitzsimons, C. P., Lucassen, P. J., Eggen, B. J., ... & Krugers, H. J. (2022). An emerging role for microglia in stress-effects on memory. *European Journal of Neuroscience*, 55(9-10), 2491-2518.
237. Jauregui-Huerta, F., Ruvalcaba-Delgadillo, Y., Gonzalez-Perez, O., Gonzalez-Castañeda, R., Garcia-Estrada, J., & Luquin, S. (2010). Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. *Current immunology reviews*, 6(3), 195-204.
238. Hurley, L. L., & Tizabi, Y. (2013). Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotoxicity research*, 23, 131-144.
239. Pusic, K. M., Pusic, A. D., Kemme, J., & Kraig, R. P. (2014). Spreading depression requires microglia and is decreased by their M2a polarization from environmental enrichment. *Glia*, 62(7), 1176-1194.
240. Bassett, B., Subramaniam, S., Fan, Y., Varney, S., Pan, H., Carneiro, A. M., & Chung, C. Y. (2021). Minocycline alleviates depression-like symptoms by rescuing decrease in neurogenesis in dorsal hippocampus via

- blocking microglia activation/phagocytosis. *Brain, behavior, and immunity*, 91, 519-530.
241. Brites, D., & Fernandes, A. (2015). Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 476.
 242. Piirainen, S., Chithanathan, K., Bisht, K., Piirsalu, M., Savage, J. C., Tremblay, M. E., & Tian, L. (2021). Microglia contribute to social behavioral adaptation to chronic stress. *Glia*, 69(10), 2459-2473.
 243. Angelucci, F., Brene, S., & Mathe, A. A. (2005). BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular psychiatry*, 10(4), 345-352.
 244. Greenberg, M. E., Xu, B., Lu, B., & Hempstead, B. L. (2009). New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *Journal of Neuroscience*, 29(41), 12764-12767.
 245. Marmigère, F., Givalois, L., Rage, F., Arancibia, S., & Tapia-Arancibia, L. (2003). Rapid induction of BDNF expression in the hippocampus during immobilization stress challenge in adult rats. *Hippocampus*, 13(5), 646-655.
 246. Bus, B. A. A., Molendijk, M. L., Penninx, B. J. W. H., Buitelaar, J. K., Kenis, G., Prickaerts, J., ... & Voshaar, R. O. (2011). Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36(2), 228-239.
 247. Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., ... & Aznar, S. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 347-353.
 248. Yuluğ, B., Ozan, E., Gönül, A. S., & Kilic, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a minireview. *Brain research bulletin*, 78(6), 267-269.
 249. Noble, E. E., Billington, C. J., Kotz, C. M., & Wang, C. (2011). The lighter side of BDNF. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(5), R1053-R1069.

250. Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7777.
251. Zhao, M., Chen, L., Yang, J., Han, D., Fang, D., Qiu, X., ... & Pan, H. (2018). BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. *Journal of Affective Disorders*, 227, 226-235.
252. Gao, L., Zhang, Y., Sterling, K., & Song, W. (2022). Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Translational Neurodegeneration*, 11(1), 1-34.
253. Björkholm, C., & Monteggia, L. M. (2016). BDNF—a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 102, 72-79.
254. Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, 11(6), 1164-1178.
255. Krabbe, K., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., ... & Pedersen, B. K. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 431-438.
256. Han, J. C., Liu, Q. R., Jones, M., Levinn, R. L., Menzie, C. M., Jefferson-George, K. S., ... & Yanovski, J. A. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 918-927.
257. Schmitt, K., Holsboer-Trachsler, E., & Eckert, A. (2016). BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Annals of medicine*, 48(1-2), 42-51.
258. Trajkovska, V., Marcussen, A. B., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S., & Knudsen, G. M. (2007). Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain research bulletin*, 73(1-3), 143-149.
259. Bath, K. G., Schilit, A., & Lee, F. S. (2013). Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. *Neuroscience*, 239, 149-156.

260. Bai, M., Zhu, X., Zhang, Y., Zhang, S., Zhang, L., Xue, L., ... & Zhang, X. (2012). Abnormal hippocampal BDNF and miR-16 expression is associated with depression-like behaviors induced by stress during early life.
261. Liang, S., Wu, X., & Jin, F. (2018). Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Frontiers in integrative neuroscience*, 33.
262. Dalton, A., Mermier, C., & Zuhl, M. (2019). Exercise influence on the microbiome–gut–brain axis. *Gut microbes*, 10(5), 555-568.
263. Del Toro-Barbosa, M., Hurtado-Romero, A., Garcia-Amezquita, L. E., & García-Cayuela, T. (2020). Psychobiotics: mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*, 12(12), 3896.
264. Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553-1561.
265. Soriano, D., Brusco, A., & Caltana, L. (2021). Further evidence of anxiety-and depression-like behavior for total genetic ablation of cannabinoid receptor type 1. *Behavioural Brain Research*, 400, 113007.
266. Ryberg, E., Vu, H. K., Larsson, N., Groblewski, T., Hjorth, S., Elebring, T., ... & Greasley, P. J. (2005). Identification and characterisation of a novel splice variant of the human CB1 receptor. *FEBS letters*, 579(1), 259-264.
267. Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P. H., Di Marzo, V., Elphick, M. R., ... & Ross, R. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacological reviews*, 62(4), 588-631.
268. Micale, V., Tabiova, K., Kucerova, J., & Drago, F. (2015). Role of the endocannabinoid system in depression: from preclinical to clinical evidence. *Cannabinoid modulation of emotion, memory, and motivation*, 97-129.

269. Amato, G., Khan, N. S., & Maitra, R. (2019). A patent update on cannabinoid receptor 1 antagonists (2015-2018). *Expert opinion on therapeutic patents*, 29(4), 261-269.
270. Hill, M. N., Hillard, C. J., Bambico, F. R., Patel, S., Gorzalka, B. B., & Gobbi, G. (2009). The therapeutic potential of the endocannabinoid system for the development of a novel class of antidepressants. *Trends in pharmacological sciences*, 30(9), 484-493.
271. He, X., Yang, L., Wang, M., Zhuang, X., Huang, R., Zhu, R., & Wang, S. (2017). Targeting the endocannabinoid/CB1 receptor system for treating major depression through antidepressant activities of curcumin and dexamethasone-loaded solid lipid nanoparticles. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42(6), 2281-2294.
272. Hill, M. N., Hillard, C. J., & McEwen, B. S. (2011). Alterations in corticolimbic dendritic morphology and emotional behavior in cannabinoid CB1 receptor-deficient mice parallel the effects of chronic stress. *Cerebral cortex*, 21(9), 2056-2064.
273. Felder, C. C., Joyce, K. E., Briley, E. M., Mansouri, J., Mackie, K., Blond, O., ... & Mitchell, R. L. (1995). Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Molecular pharmacology*, 48(3), 443-450.
274. Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2016). Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control. *Molecular medicine reports*, 14(4), 2899-2903.
275. Aso, E., Ozaita, A., Valdizán, E. M., Ledent, C., Pazos, A., Maldonado, R., & Valverde, O. (2008). BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice. *Journal of neurochemistry*, 105(2), 565-572.
276. Xu, J. Y., & Chen, C. (2015). Endocannabinoids in synaptic plasticity and neuroprotection. *The Neuroscientist*, 21(2), 152-168.
277. Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto, Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 76(1), 70-81.

278. Howlett, A. C. (2005). Cannabinoid receptor signaling. *Cannabinoids*, 53-79.
279. Ludányi, A., Erőss, L., Czirják, S., Vajda, J., Halász, P., Watanabe, M., ... & Katona, I. (2008). Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 28(12), 2976-2990.
280. Murillo-Rodríguez, E. (2008). The role of the CB1 receptor in the regulation of sleep. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(6), 1420-1427.
281. Domschke, K., Dannlowski, U., Ohrmann, P., Lawford, B., Bauer, J., Kugel, H., ... & Baune, B. T. (2008). Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 18(10), 751-759.
282. Kirilly, E., Gonda, X., & Bagdy, G. (2012). CB 1 receptor antagonists: new discoveries leading to new perspectives. *Acta physiologica*, 205(1), 41-60.
283. McLaughlin, R. J., Hill, M. N., Morrish, A. C., & Gorzalka, B. B. (2007). Local enhancement of cannabinoid CB1 receptor signalling in the dorsal hippocampus elicits an antidepressant-like effect. *Behavioural pharmacology*, 18(5-6), 431-438.
284. Hillard, C. J. (2014, October). Stress regulates endocannabinoid-CB1 receptor signaling. In *Seminars in immunology* (Vol. 26, No. 5, pp. 380-388). Academic Press.
285. Shen, C. J., Zheng, D., Li, K. X., Yang, J. M., Pan, H. Q., Yu, X. D., ... & Li, X. M. (2019). Cannabinoid CB1 receptors in the amygdalar cholecystokinin glutamatergic afferents to nucleus accumbens modulate depressive-like behavior. *Nature medicine*, 25(2), 337-349.
286. Altun, E., & Köseoğlu, S. Z. A. (2021). Melanokortin sistemi: iştah ve enerji homeostazı etki mekanizmaları. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(3), 212-219.

287. Hill, J. W., & Faulkner, L. D. (2017). The role of the melanocortin system in metabolic disease: new developments and advances. *Neuroendocrinology*, 104(4), 330-346.
288. Bruschetta, G., Jin, S., Liu, Z. W., Kim, J. D., & Diano, S. (2020). MC4R signaling in dorsal raphe nucleus controls feeding, anxiety, and depression. *Cell reports*, 33(2), 108267.
289. Quintanilla, R. A., Pérez, M. J., Aranguiz, A., Tapia-Monsalves, C., & Mendez, G. (2020). Activation of the melanocortin-4 receptor prevents oxidative damage and mitochondrial dysfunction in cultured hippocampal neurons exposed to ethanol. *Neurotoxicity Research*, 38, 421-433.
290. Caruso, V., Lagerström, M. C., Olszewski, P. K., Fredriksson, R., & Schiöth, H. B. (2014). Synaptic changes induced by melanocortin signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(2), 98-110.
291. Di Bonaventura, E. M., Botticelli, L., Del Bello, F., Giorgioni, G., Piergentili, A., Quaglia, W., ... & Cifani, C. (2022). Investigating the role of the central melanocortin system in stress and stress-related disorders. *Pharmacological Research*, 106521.
292. Xu, B., Goulding, E. H., Zang, K., Cepoi, D., Cone, R. D., Jones, K. R., ... & Reichardt, L. F. (2003). Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature neuroscience*, 6(7), 736-742.
293. Levin, B. E. (2007). Neurotrophism and energy homeostasis: perfect together. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 293(3), R988-R991.
294. Flores-Bastías, O., Adriasola-Carrasco, A., & Karahanian, E. (2020). Activation of melanocortin-4 receptor inhibits both neuroinflammation induced by early exposure to ethanol and subsequent voluntary alcohol intake in adulthood in animal models: is BDNF the key mediator?. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 5.
295. Shen, Y., Fu, W. Y., Cheng, E. Y., Fu, A. K., & Ip, N. Y. (2013). Melanocortin-4 receptor regulates hippocampal synaptic plasticity through a

- protein kinase A-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, 33(2), 464-472.
296. Tao, Y. X. (2010). The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocrine reviews*, 31(4), 506-543.
 297. Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in neurosciences*, 39(11), 763-781.
 298. Pascual-Le Tallec, L., & Lombès, M. (2005). The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action. *Molecular endocrinology*, 19(9), 2211-2221.
 299. Fuller, P. J., & Young, M. J. (2005). Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension*, 46(6), 1227-1235.
 300. Kolber, B. J., Wieczorek, L., & Muglia, L. J. (2008). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation and behavioral analysis of mouse mutants with altered glucocorticoid or mineralocorticoid receptor function. *Stress*, 11(5), 321-338.
 301. Vrijnsen, J. N., Vogel, S., Arias-Vásquez, A., Franke, B., Fernández, G., Becker, E. S., ... & van Oostrom, I. (2015). Depressed patients in remission show an interaction between variance in the mineralocorticoid receptor NR3C2 gene and childhood trauma on negative memory bias. *Psychiatric Genetics*, 25(3), 99-105.
 302. van Weert, L. T., Buurstede, J. C., Sips, H. C., Vettorazzi, S., Mol, I. M., Hartmann, J., ... & Meijer, O. C. (2019). Identification of mineralocorticoid receptor target genes in the mouse hippocampus. *Journal of neuroendocrinology*, 31(8), e12735.
 303. Medina, A., Seasholtz, A. F., Sharma, V., Burke, S., Bunney Jr, W., Myers, R. M., ... & Watson, S. J. (2013). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 47(3), 307-314.
 304. De Kloet, E. R., Van Acker, S. A., Sibug, R. M., Oitzl, M. S., Meijer, O. C., Rahmouni, K., & De Jong, W. (2000). Brain mineralocorticoid

- receptors and centrally regulated functions. *Kidney international*, 57(4), 1329-1336.
305. Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R., & de Kloet, E. R. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in neurosciences*, 31(1), 1-7.
 306. De Kloet, E. R., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M. H. J., Hasselmann, H., ... & Joëls, M. (2016). Stress and depression: a crucial role of the mineralocorticoid receptor. *Journal of neuroendocrinology*, 28(8).
 307. Vinkers, C. H., Joëls, M., Milaneschi, Y., Gerritsen, L., Kahn, R. S., Penninx, B. W., & Boks, M. P. (2015). Mineralocorticoid receptor haplotypes sex-dependently moderate depression susceptibility following childhood maltreatment. *Psychoneuroendocrinology*, 54, 90-102.
 308. Endedijk, H. M., Nelemans, S. A., Schür, R. R., Boks, M. P., Lier, P. V., Meeus, W., ... & Vinkers, C. H. (2020). The role of stress and mineralocorticoid receptor haplotypes in the development of symptoms of depression and anxiety during adolescence. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 367.
 309. Oriach, C. S., Robertson, R. C., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*, 6, 25-38.
 310. Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 112, 399-412.
 311. Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., & Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829.
 312. Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, 7, 124-136.
 313. Capuco, A., Urits, I., Hasoon, J., Chun, R., Gerald, B., Wang, J. K., ... & Viswanath, O. (2020). Current perspectives on gut microbiome dysbiosis and depression. *Advances in therapy*, 37, 1328-1346.

314. Makris, A. P., Karianaki, M., Tsamis, K. I., & Paschou, S. A. (2021). The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones*, 20, 1-12.
315. Raskov, H., Burcharth, J., Pommergaard, H. C., & Rosenberg, J. (2016). Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut microbes*, 7(5), 365-383.
316. Du, Y., Gao, X. R., Peng, L., & Ge, J. F. (2020). Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*, 6(6), e04097.
317. Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., ... & Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*.
318. Karatay, E. (2019). Mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(3), 68-71.
319. Evrensel, A., & Tarhan, K. N. (2021). Emerging role of Gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110138.
320. Foster, J. A., Baker, G. B., & Dursun, S. M. (2021). The relationship between the gut microbiome-immune system-brain axis and major depressive disorder. *Frontiers in Neurology*, 12, 721126.
321. Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2019). Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11, 1071-1085.
322. Fernández-García, V., González-Ramos, S., Martín-Sanz, P., Garcia-del Portillo, F., Laparra, J. M., & Boscá, L. (2021). NOD1 in the interplay between microbiota and gastrointestinal immune adaptations. *Pharmacological Research*, 171, 105775.
323. Wang, H. X., & Wang, Y. P. (2016). Gut microbiota-brain axis. *Chinese medical journal*, 129(19), 2373-2380.
324. Moloney, R. D., Johnson, A. C., O'mahony, S. M., Dinan, T. G., Greenwood-Van Meerveld, B., & Cryan, J. F. (2016). Stress and the microbiota-gut-brain axis in visceral pain: relevance to irritable bowel syndrome. *CNS neuroscience & therapeutics*, 22(2), 102-117.

325. Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 125(3), 926-938.
326. Ormstad, H., Simonsen, C. S., Broch, L., Maes, M., Anderson, G., & Celius, E. G. (2020). Chronic fatigue and depression due to multiple sclerosis: Immune-inflammatory pathways, tryptophan catabolites and the gut-brain axis as possible shared pathways. *Multiple sclerosis and related disorders*, 46, 102533.
327. Liu, L., & Zhu, G. (2018). Gut–brain axis and mood disorder. *Frontiers in psychiatry*, 9, 223.
328. Zhang, F., Chen, H., Zhang, R., Liu, Y., Kong, N., Guo, Y., & Xu, M. (2020). 5-Fluorouracil induced dysregulation of the microbiome-gut-brain axis manifesting as depressive like behaviors in rats. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165884.
329. Xiao, Q., Shu, R., Wu, C., Tong, Y., Xiong, Z., Zhou, J., ... & Fu, Z. (2020). Crocin-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating “microbiota-gut-brain” axis in mice exposed to chronic restraint stress. *Journal of Affective Disorders*, 276, 476-486.
330. Xiang, C., Chen, P., Zhang, Q., Li, Y., Pan, Y., Xie, W., ... & Liu, Z. (2021). Intestinal microbiota modulates adrenomedullary response through Nod1 sensing in chromaffin cells. *Isience*, 24(8), 102849.
331. Huang, S., Wu, J., Gao, X., Zou, S., Chen, L., Yang, X., ... & Yang, D. (2018). LSECs express functional NOD1 receptors: A role for NOD1 in LSEC maturation-induced T cell immunity in vitro. *Molecular immunology*, 101, 167-175.
332. Ohlsson, C., Nigro, G., Boneca, I. G., Bäckhed, F., Sansonetti, P., & Sjögren, K. (2017). Regulation of bone mass by the gut microbiota is dependent on NOD1 and NOD2 signaling. *Cellular Immunology*, 317, 55-58.
333. de Anta, L., Alvarez-Mon, M. A., Ortega, M. A., Salazar, C., Donat-Vargas, C., Santoma-Vilaclara, J., ... & Alvarez-Mon, M. (2022). Areas of interest and social consideration of antidepressants on english tweets: a natural language processing classification study. *Journal of Personalized Medicine*, 12(2), 155.

334. Landmark, C. J., Henning, O., & Johannessen, S. I. (2016). Proconvulsant effects of antidepressants—what is the current evidence?. *Epilepsy & Behavior*, 61, 287-291.
335. Zajecka, J. M. (2000). {Clinical Issues in Long-Term Treatment With Antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 20-25.
336. Hunter, A. M., Leuchter, A. F., Morgan, M. L., Cook, I. A., Abrams, M., Siegman, B., ... & Potter, W. Z. (2005). Neurophysiologic correlates of side effects in normal subjects randomized to venlafaxine or placebo. *Neuropsychopharmacology*, 30(4), 792-799.
337. Predictable, S. E. A. U., Laurencic, G., & Malone, D. (2006). Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clin J Med*, 73(4), 351.
338. Andrews, J. M., Ninan, P. T., & Nemeroff, C. B. (1996). Venlafaxine: a novel antidepressant that has a dual mechanism of action. *Depression*, 4(2), 48-56.
339. Tian, Y., Du, J., Spagna, A., Mackie, M. A., Gu, X., Dong, Y., ... & Wang, K. (2016). Venlafaxine treatment reduces the deficit of executive control of attention in patients with major depressive disorder. *Scientific reports*, 6(1), 1-8.
340. Fernandez, A., Bang, S. E., & Vieweg, W. V. R. (2007). Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 7(3).
341. Holliday, S. M., & Benfield, P. (1995). Venlafaxine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*, 49, 280-294.
342. Kim, E. J., Felsovalyi, K., Young, L. M., Shmelkov, S. V., Grunebaum, M. F., & Cardozo, T. (2018). Molecular basis of atypicality of bupropion inferred from its receptor engagement in nervous system tissues. *Psychopharmacology*, 235, 2643-2650.
343. Foley, K. F., DeSanty, K. P., & Kast, R. E. (2006). Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert review of neurotherapeutics*, 6(9), 1249-1265.
344. Skowron, K., Budzyńska, A., Wiktorczyk-Kapischke, N., Chomacka, K., Grudlewska-Buda, K., Wilk, M., ... & Gospodarek-Komkowska, E.

- (2022). The Role of Psychobiotics in Supporting the Treatment of Disturbances in the Functioning of the Nervous System—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7820.
345. Yangılar, F. (2015). Probiyotik mikroorganizmaların biyokoruyucu özelliği. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 20(1), 119-130.
346. Merve, U. S. T. A., & URGANCI, N. (2014). Çocukluk çağında probiyotik kullanımı. *Güncel Pediatri*, 12(2), 88-94.
347. Özbek, B. (2010). Probiyotikler: Biyolojik Terapi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 40(4), 207-218.
348. Velmani, G. (2010). Probiotics as potential therapies in human gastrointestinal health.
349. Sağdıç, O., Küçüköner, E., & Özçelik, S. (2004). Probiyotik ve prebiyotiklerin fonksiyonel özellikleri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 35(3-4).
350. Liu, Y. W., Liu, W. H., Wu, C. C., Juan, Y. C., Wu, Y. C., Tsai, H. P., ... & Tsai, Y. C. (2016). Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain research*, 1631, 1-12.
351. Zhu, H., Tian, P., Zhao, J., Zhang, H., Wang, G., & Chen, W. (2022). A psychobiotic approach to the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, 91, 104999.
352. Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720-726.
353. Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., & Tsai, Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 632-648.
354. Tremblay, A., Lingrand, L., Maillard, M., Feuz, B., & Tompkins, T. A. (2021). The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105, 110142.
355. Kavvadia, M., Santis, G. L. D., Cascapera, S., & Lorenzo, A. D. (2017). Psychobiotics as integrative therapy for neuropsychiatric disorders with special emphasis on the microbiota-gut-brain axis. *Biomed. Prev*, 2(8).

356. Merve, Ö.Z.E.R., Özyurt, G., & Harsa, Ş. T. (2019). Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak-beyin aksına etkisi. *Akademik Gıda*, 17(2), 269-280.
357. Misra, S., & Mohanty, D. (2019). Psychobiotics: a new approach for treating mental illness?. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(8), 1230-1236.
358. Gorbach, S., Doron, S., & Magro, F. (2017). *Lactobacillus rhamnosus* GG. In *The microbiota in gastrointestinal pathophysiology* (pp. 79-88). Academic Press.
359. Lebeer, S., Verhoeven, T. L., Perea Vélez, M., Vanderleyden, J., & De Keersmaecker, S. C. (2007). Impact of environmental and genetic factors on biofilm formation by the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(21), 6768-6775.
360. Capurso, L. (2019). Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review. *Journal of clinical gastroenterology*, 53, S1-S41.
361. Stivala, A., Carota, G., Fuochi, V., & Furneri, P. M. (2021). *Lactobacillus rhamnosus* AD3 as a promising alternative for probiotic products. *Biomolecules*, 11(1), 94.
362. Banna, G. L., Torino, F., Marletta, F., Santagati, M., Salemi, R., Cannarozzo, E., ... & Libra, M. (2017). *Lactobacillus rhamnosus* GG: an overview to explore the rationale of its use in cancer. *Frontiers in pharmacology*, 8, 603.
363. Alander, M., Korpela, R., Saxelin, M., Vilpponen-Salmela, T., Mattila-Sandholm, T., & Von Wright, A. (1997). Recovery of *Lactobacillus rhamnosus* GG from human colonic biopsies. *Letters in Applied Microbiology*, 24(5), 361-364.
364. Segers, M. E., & Lebeer, S. (2014). Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG-host interactions. *Microbial cell factories*, 13(1), 1-16.
365. Gao, J., Li, Y., Wan, Y., Hu, T., Liu, L., Yang, S., ... & Cao, H. (2019). A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Frontiers in microbiology*, 10, 477.

366. Salminen, M. K., Tynkkynen, S., Rautelin, H., Saxelin, M., Vaara, M., Ruutu, P., ... & Järvinen, A. (2002). Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *Clinical infectious diseases*, 35(10), 1155-1160.
367. Näse, L., Hatakka, K., Savilahti, E., Saxelin, M., Pönkä, A., Poussa, T., ... & Meurman, J. H. (2001). Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries research*, 35(6), 412-420.
368. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=KsryyElXftv7B2LHBBjesw&no=vspONP1GZqwopHT_ffNiiA
369. Başar, K., & Ertuğrul, A. (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 8(3), 123-134.
370. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2011). Animal models of depression: molecular perspectives. *Molecular and functional models in neuropsychiatry*, 121-147.
371. Lopez, J., & Bagot, R. C. (2021). Defining valid chronic stress models for depression with female rodents. *Biological psychiatry*, 90(4), 226-235.
372. Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83(1), 1-16.
373. Wang, Q., Timberlake II, M. A., Prall, K., & Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 99-109.
374. Lam, E. K., Tai, E. K., Koo, M. W., Wong, H. P., Wu, W. K., Yu, L., ... & Cho, C. H. (2007). Enhancement of gastric mucosal integrity by Lactobacillus rhamnosus GG. *Life sciences*, 80(23), 2128-2136.
375. Souza, F. A., da Silva, V. G., & Bitencourt, T. B. (2017). Use of McFarland Standards and Spectrophotometry for Yarrowia Lipolytica QU69 cell counting. *Int. J. Agric. Environ. Biotechnol*, 5, 4.
376. Willner, P. (1990). Animal models of depression: an overview. *Pharmacology & therapeutics*, 45(3), 425-455.

377. Katz, R. J., & Hersh, S. (1981). Amitriptyline and scopolamine in an animal model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5(2), 265-271.
378. Ding, L., Zhang, X., Guo, H., Yuan, J., Li, S., Hu, W., ... & Wu, N. (2015). The functional study of a Chinese herbal compounded antidepressant medicine—Jie Yu Chu Fan capsule on chronic unpredictable mild stress mouse model. *PLoS One*, 10(7), e0133405.
379. Bessa, J. M., Mesquita, A. R., Oliveira, M., Pêgo, J. M., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., ... & Sousa, N. (2009). A trans-dimensional approach to the behavioral aspects of depression. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 1.
380. Strekalova, T., Spanagel, R., Bartsch, D., Henn, F. A., & Gass, P. (2004). Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 2007-2017.
381. Liu, L. L., Li, J. M., Su, W. J., Wang, B., & Jiang, C. L. (2019). Sex differences in depressive-like behaviour may relate to imbalance of microglia activation in the hippocampus. *Brain, behavior, and immunity*, 81, 188-197.
382. <http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11684/1940/10289956.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
383. Rotzinger, S., Lovejoy, D. A., & Tan, L. A. (2010). Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety. *Peptides*, 31(4), 736-756.
384. File, S. E., & Seth, P. (2003). A review of 25 years of the social interaction test. *European journal of pharmacology*, 463(1-3), 35-53.
385. Mony, T. J., Lee, J. W., Dreyfus, C., DiCicco-Bloom, E., & Lee, H. J. (2016). Valproic acid exposure during early postnatal gliogenesis leads to autistic-like behaviors in rats. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(4), 338.
386. Liu, X., Yuan, J., Guang, Y., Wang, X., & Feng, Z. (2018). Longitudinal in vivo diffusion tensor imaging detects differential microstructural alterations in the hippocampus of chronic social defeat stress-susceptible and resilient mice. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 613.

387. Iñiguez, S. D., Riggs, L. M., Nieto, S. J., Dayrit, G., Zamora, N. N., Shawhan, K. L., ... & Warren, B. L. (2014). Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *Stress*, 17(3), 247-255.
388. Aynur, K. O. Ç., & GÖRMÜŞ, Z. İ. S. (2018). Deney Hayvanlarında Anksiyete Çalışmaları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 11(2), 51-57.
389. Küçükkarapınar, M., Dönmez, A., Candansayar, S., Bozkurt, A., Akçay, E., Gülbahar, Ö., & Belen, H. B. (2020). Erken Dönem Müdahalelerin Erişkin Wistar Sıçanlarında Davranışsal ve Nörogelişimsel Etkileri.
390. Belovicova, K., Bogi, E., Csatosova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 10(1), 40.
391. Hinojosa, F. R., Spricigo Jr, L., Izidio, G. S., Brüske, G. R., Lopes, D. M., & Ramos, A. (2006). Evaluation of two genetic animal models in behavioral tests of anxiety and depression. *Behavioural brain research*, 168(1), 127-136.
392. Çalışkan, H., Fırat, A. K. A. T., & Zaloğlu, N. (2017). Şartsız hayvan anksiyete testleri. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 16(1), 35-40.
393. Cryan, J. F., & Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular psychiatry*, 9(4), 326-357.
394. Castagné, V., Moser, P., Roux, S., & Porsolt, R. D. (2010). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current protocols in pharmacology*, 49(1), 5-8.
395. Porsolt, R. D., Brossard, G., Hautbois, C., & Roux, S. (2001). Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current protocols in neuroscience*, 14(1), 8-10.
396. Vasconcelos, P. R. C. D., Guimarães, A. B. B., Campelo, M. W. S., Vasconcelos, P. R. L. D., & Guimaraes, S. B. (2015). Preconditioning with L-alanyl-glutamine upon cerebral edema and hippocampus red neurons counting in rats subjected to brain ischemia/reperfusion injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 30, 199-203.

397. Mărgăritescu, O., Mogoantă, L., Pirici, I., Pirici, D., Cernea, D., & Mărgăritescu, C. L. (2009). Histopathological changes in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol*, 50(3), 327-39.
398. Pires, V. L. D. S., Souza, J. R. F. D., Guimarães, S. B., Silva Filho, A. R. D., Garcia, J. H. P., & Vasconcelos, P. R. L. D. (2011). Preconditioning with L-alanyl-L-glutamine in a Mongolian gerbil model of acute cerebral ischemia/reperfusion injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 26, 14-20.
399. Ulloa-Padilla, J. P., Ghassibi, M. P., Dubovy, S. R., & Kerr, D. A. (2020). Clinicopathologic correlation of Kaposi sarcoma involving the ocular adnexa: immunophenotyping of diagnostic and therapeutic targets. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 36(2), 185-190.
400. Liu, M. Y., Yin, C. Y., Zhu, L. J., Zhu, X. H., Xu, C., Luo, C. X., ... & Zhou, Q. G. (2018). Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature protocols*, 13(7), 1686-1698.
401. Wang, C. H., Gu, J. Y., Zhang, X. L., Dong, J., Yang, J., Zhang, Y. L., ... & Li, Y. (2016). Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model. *Behavioral and Brain Functions*, 12(1), 1-10.
402. Yilmaz, N., Demirdas, A., Yilmaz, M., Sutcu, R., Kirbas, A., Cure, M. C., & Eren, I. (2011). Effects of venlafaxine and escitalopram treatments on NMDA receptors in the rat depression model. *The Journal of membrane biology*, 242, 145-151.
403. Lu, J., Shao, R. H., Hu, L., Tu, Y., & Guo, J. Y. (2016). Potential antiinflammatory effects of acupuncture in a chronic stress model of depression in rats. *Neuroscience letters*, 618, 31-38.
404. Wang, D., An, S. C., & Zhang, X. (2008). Prevention of chronic stress-induced depression-like behavior by inducible nitric oxide inhibitor. *Neuroscience letters*, 433(1), 59-64.
405. Lapmanee, S., Charoenphandhu, J., Teerapornpuntakit, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2017). Agomelatine, venlafaxine, and running exercise effectively prevent anxiety-and depression-like

- behaviors and memory impairment in restraint stressed rats. *PLoS One*, 12(11), e0187671.
406. Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., La Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., ... & Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(20), 11696-11701.
 407. Ulker, N., Yardimci, A., Tektemur, N. K., Colakoglu, N., Ozcan, M., Canpolat, S., & Kelestimur, H. (2020). Chronic exposure to paroxetine or bupropion modulates the pubertal maturation and the reproductive system in female rats. *Reproductive Biology*, 20(2), 154-163.
 408. Mizoguchi, K., Ishige, A., Aburada, M., & Tabira, T. (2003). Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*, 119(3), 887-897.
 409. Dwoskin, L. P., Rauhut, A. S., King-Pospisil, K. A., & Bardo, M. T. (2006). Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS drug reviews*, 12(3-4), 178-207.
 410. Santamaría, A., & Arias, H. R. (2010). Neurochemical and behavioral effects elicited by bupropion and diethylpropion in rats. *Behavioural brain research*, 211(1), 132-139.
 411. Billes, S. K., Sinnayah, P., & Cowley, M. A. (2014). Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*, 84, 1-11.
 412. Sasváriová, M., Tyukos-Kaprinay, B., Salvaras, L., Belovičová, K., Bögi, E., Knezl, V., ... & Dubovický, M. (2018). Effect of pre-gestational stress and prenatal venlafaxine administration on cardiovascular system of rat offspring. *Acta Facultatis Pharmaceuticae*, 65(2), 17-22.
 413. Nie, P., Wang, M., Zhao, Y., Liu, S., Chen, L., & Xu, H. (2021). Protective Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on TiO₂ Nanoparticles-Induced Oxidative Stress Damage in the Liver of Young Rats. *Nanomaterials*, 11(3), 803.

414. Singh, S., Sharma, R. K., Malhotra, S., Pothuraju, R., & Shandilya, U. K. (2017). Lactobacillus rhamnosus NCDC17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocintreated rats. *Beneficial microbes*, 8(2), 243-255.
415. Yadav, R., Dey, D. K., Vij, R., Meena, S., Kapila, R., & Kapila, S. (2018). Evaluation of anti-diabetic attributes of Lactobacillus rhamnosus MTCC: 5957, Lactobacillus rhamnosus MTCC: 5897 and Lactobacillus fermentum MTCC: 5898 in streptozotocin induced diabetic rats. *Microbial Pathogenesis*, 125, 454-462.
416. Markov, D. D. (2022). Sucrose preference test as a measure of anhedonic behavior in a chronic unpredictable mild stress model of depression: Outstanding issues. *Brain Sciences*, 12(10), 1287.
417. Powell, T. R., Fernandes, C., & Schalkwyk, L. C. (2012). Depression-related behavioral tests. *Current protocols in mouse biology*, 2(2), 119-127.
418. Hong, S., Flashner, B., Chiu, M., ver Hoeve, E., Luz, S., & Bhatnagar, S. (2012). Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiology & behavior*, 105(2), 269-275.
419. Sáenz, J. C. B., Villagra, O. R., & Trías, J. F. (2006). Factor analysis of forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behavioural brain research*, 169(1), 57-65.
420. Wang, J., Xu, S., Chen, X., Wang, L., Li, J., Li, G., & Zhang, B. (2020). Antidepressant effect of EGCG through the inhibition of hippocampal neuroinflammation in chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model. *Journal of Functional Foods*, 73, 104106.
421. Yin, C. Y., Li, L. D., Xu, C., Du, Z. W., Wu, J. M., Chen, X., ... & Zhou, Q. G. (2021). A novel method for automatic pharmacological evaluation of sucrose preference change in depression mice. *Pharmacological research*, 168, 105601.
422. Araghi, A., Abbasabadi, B. M., Talebpour, N., & Golshahi, H. (2021). The Chronic Administration of Persian Herbal Formulas Psycodigest Induced

The Antidepressant-Like Effect in a Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS) Mouse Model.

423. Zorkina, Y. A., Zubkov, E. A., Morozova, A. Y., Ushakova, V. M., & Chekhonin, V. P. (2019). The comparison of a new ultrasound-induced depression model to the chronic mild stress paradigm. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 146.
424. Abo-youssef, A. M. (2016). Possible antidepressant effects of vanillin against experimentally induced chronic mild stress in rats. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(2), 187-192.
425. Hou, Y., Lou, Z., Ji, Y., Ruan, L., & Gao, H. (2021). Venlafaxine inhibits neuronal apoptosis in a depression rat model via ERK1/ERK2 pathway. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 20(7), 1373-1379.
426. Xie, R., Jiang, P., Lin, L. I., Jiang, J., Yu, B., Rao, J., ... & Qiao, Y. I. (2020). Oral treatment with *Lactobacillus reuteri* attenuates depressive-like behaviors and serotonin metabolism alterations induced by chronic social defeat stress. *Journal of Psychiatric Research*, 122, 70-78.
427. Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., ... & Jin, F. (2015). Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310, 561-577.
428. Paolo, S. D., Brain, P., & Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology & behavior*, 56(5), 861-867.
429. Saavedra-Rodríguez, L., & Feig, L. A. (2013). Chronic social instability induces anxiety and defective social interactions across generations. *Biological psychiatry*, 73(1), 44-53.
430. Lipina, T. V., Fletcher, P. J., Lee, F. H., Wong, A. H., & Roder, J. C. (2013). Disrupted-in-schizophrenia-1 Gln31Leu polymorphism results in social anhedonia associated with monoaminergic imbalance and reduction of CREB and β -arrestin-1, 2 in the nucleus accumbens in a mouse model of depression. *Neuropsychopharmacology*, 38(3), 423-436.

431. Mori, T., Shibasaki, M., Ogawa, Y., Hokazono, M., Wang, T. C., Rahmadi, M., & Suzuki, T. (2013). Comparison of the behavioral effects of bupropion and psychostimulants. *European journal of pharmacology*, 718(1-3), 370-375.
432. Yang, C. H., Shi, H. S., Zhu, W. L., Wu, P., Sun, L. L., Si, J. J., ... & Yang, J. L. (2012). Venlafaxine facilitates between-session extinction and prevents reinstatement of auditory-cue conditioned fear. *Behavioural Brain Research*, 230(1), 268-273.
433. Venzala, E., García-García, A. L., Elizalde, N., Delagrangé, P., & Tordera, R. M. (2012). Chronic social defeat stress model: behavioral features, antidepressant action, and interaction with biological risk factors. *Psychopharmacology*, 224, 313-325.
434. Gray, V. C., & Hughes, R. N. (2015). Drug-, dose- and sex-dependent effects of chronic fluoxetine, reboxetine and venlafaxine on open-field behavior and spatial memory in rats. *Behavioural Brain Research*, 281, 43-54.
435. Kong, Q., Wang, B., Tian, P., Li, X., Zhao, J., Zhang, H., ... & Wang, G. (2021). Daily intake of *Lactobacillus* alleviates autistic-like behaviors by ameliorating the 5-hydroxytryptamine metabolic disorder in VPA-treated rats during weaning and sexual maturation. *Food & Function*, 12(6), 2591-2604.
436. Arseneault-Breard, J., Rondeau, I., Gilbert, K., Girard, S. A., Tompkins, T. A., Godbout, R., & Rousseau, G. (2012). Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal of Nutrition*, 107(12), 1793-1799.
437. Ho, Y. J., Eichendorff, J., & Schwarting, R. K. (2002). Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behavioural Brain Research*, 136(1), 1-12.
438. Kompagne, H., Bárdos, G., Szénási, G., Gacsályi, I., Hársing, L. G., & Lévy, G. (2008). Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behaviour in rats. *Behavioural brain research*, 193(2), 311-314.

439. Carrasco, M. C., Vicens, P., Vidal, J., & Redolat, R. (2004). Effects of acute administration of bupropion on behavior in the elevated plus-maze test by NMRI mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(7), 1135-1141.
440. Redolat, R., Gómez, M. C., Vicens, P., & Carrasco, M. C. (2005). Bupropion effects on aggressiveness and anxiety in OF1 male mice. *Psychopharmacology*, 177, 418-427.
441. Darwish, I. E., Maklad, H. M., & Diab, I. H. (2013). Behavioral and neuronal biochemical possible effects in experimental induced chronic mild stress in male albino rats under the effect of oral barley administration in comparison to venlafaxine. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 5(2), 128.
442. Liu, Y., Mian, M. F., Neufeld, K. A. M., & Forsythe, P. (2020). CD4+ CD25+ T Cells are Essential for Behavioral Effects of Lactobacillus rhamnosus JB-1 in Male BALB/c mice. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 451-460.
443. Lai, C. T., Chen, C. Y., She, S. C., Chen, W. J., Kuo, T. B., Lin, H. C., & Yang, C. C. (2022). Production of Lactobacillus brevis ProGA28 attenuates stress-related sleep disturbance and modulates the autonomic nervous system and the motor response in anxiety/depression behavioral tests in Wistar–Kyoto rats. *Life Sciences*, 288, 120165.
444. Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., & Gould, T. D. (2012). The mouse forced swim test. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (59), e3638.
445. O'Neil, M. F., & Moore, N. A. (2003). Animal models of depression: are there any?. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 18(4), 239-254.
446. Abelaira, H. M., Réus, G. Z., & Quevedo, J. (2013). Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, S112-S120.

447. Petit-Demouliere, B., Chenu, F., & Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177, 245-255.
448. Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European journal of pharmacology*, 47(4), 379-391.
449. Ye, Y. L., Zhong, K., Liu, D. D., Xu, J., Pan, B. B., Li, X., ... & Zhang, Q. (2017). Huanglian-Jie-Du-Tang extract ameliorates depression-like behaviors through BDNF-TrkB-CREB pathway in rats with chronic unpredictable stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
450. Marks, W., Fournier, N. M., & Kalynchuk, L. E. (2009). Repeated exposure to corticosterone increases depression-like behavior in two different versions of the forced swim test without altering nonspecific locomotor activity or muscle strength. *Physiology & behavior*, 98(1-2), 67-72.
451. Dhir, A., & Kulkarni, S. K. (2007). Involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway in the antidepressant action of bupropion, a dopamine reuptake inhibitor. *European journal of pharmacology*, 568(1-3), 177-185.
452. Carratalá-Ros, C., Olivares-García, R., Martínez-Verdú, A., Arias-Sandoval, E., Salamone, J. D., & Correa, M. (2021). Energizing effects of bupropion on effortful behaviors in mice under positive and negative test conditions: modulation of DARPP-32 phosphorylation patterns. *Psychopharmacology*, 238, 3357-3373.
453. Abdel-Wahab, B. A., & Salama, R. H. (2011). Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 100(1), 59-65.
454. Feng, S. F., Shi, T. Y., Wang, W. N., Chen, Y. C., & Tan, Q. R. (2012). Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression. *Behavioural brain research*, 232(1), 245-251.
455. Faucher, P., Dries, A., Mousset, P. Y., Leboyer, M., Dore, J., & Beracochea, D. (2022). Synergistic effects of *Lactobacillus rhamnosus*

- GG, glutamine, and curcumin on chronic unpredictable mild stress-induced depression in a mouse model. *Beneficial Microbes*, 13(3), 253-264.
456. McVey Neufeld, K. A., O'Mahony, S. M., Hoban, A. E., Waworuntu, R. V., Berg, B. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Neurobehavioural effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG alone and in combination with prebiotics polydextrose and galactooligosaccharide in male rats exposed to early-life stress. *Nutritional neuroscience*, 22(6), 425-434.
457. Mei, X., Xu, D., Xu, S., Zheng, Y., & Xu, S. (2011). Gastroprotective and antidepressant effects of a new zinc (II)–curcumin complex in rodent models of gastric ulcer and depression induced by stresses. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(1), 66-74.
458. Ostovaneh, M. R., Saeidi, B., Hajifathalian, K., Farrokhi-Khaje-Pasha, Y., Fotouhi, A., Mirbagheri, S. S., ... & Mirbagheri, S. A. (2014). Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(5), 670-678.
459. Pruccoli, J., Parmeggiani, A., Cordelli, D. M., & Lanari, M. (2021). The role of the noradrenergic system in eating disorders: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 11086.
460. de Abajo, F. J., & Garcia-Rodriguez, L. A. (2008). Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Archives of general psychiatry*, 65(7), 795-803.
461. Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y., Kubo, C., & Senba, E. (2005). Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience research*, 53(2), 129-139.
462. Liu, Z., Qi, Y., Cheng, Z., Zhu, X., Fan, C., & Yu, S. Y. (2016). The effects of ginsenoside Rg1 on chronic stress induced depression-like

- behaviors, BDNF expression and the phosphorylation of PKA and CREB in rats. *Neuroscience*, 322, 358-369.
463. Jiang, Y., & Zhu, J. (2015). Effects of sleep deprivation on behaviors and abnormal hippocampal BDNF/miR-10B expression in rats with chronic stress depression. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(1), 586.
464. Torregrossa, M. M., Folk, J. E., Rice, K. C., Watson, S. J., & Woods, J. H. (2005). Chronic administration of the delta opioid receptor agonist (+) BW373U86 and antidepressants on behavior in the forced swim test and BDNF mRNA expression in rats. *Psychopharmacology*, 183, 31-40.
465. Gao, C., Kong, S., Guo, B., Liang, X., Duan, H., & Li, D. (2019). Antidepressive effects of *Taraxacum officinale* in a mouse model of depression are due to inhibition of corticosterone levels and modulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (mkp-1) and brain-derived neurotrophic factor (bdnf) expression. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 25, 389.
466. Kondo, S., El Omri, A., Han, J., & Isoda, H. (2015). Antidepressant-like effects of rosmarinic acid through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and brain-derived neurotrophic factor modulation. *Journal of Functional Foods*, 14, 758-766.
467. Tafseer, S., Gupta, R., Ahmad, R., Jain, S., Bhatia, M. S., & Gupta, L. K. (2021). Bupropion monotherapy alters neurotrophic and inflammatory markers in patients of major depressive disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 200, 173073.
468. Li, J. J., Yuan, Y. G., Hou, G., & Zhang, X. R. (2011). Dose-related effects of venlafaxine on pCREB and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus of the rat by chronic unpredictable stress. *Acta Neuropsychiatrica*, 23(1), 20-30.
469. Xu, H., Luo, C., Richardson, J. S., & Li, X. M. (2004). Recovery of hippocampal cell proliferation and BDNF levels, both of which are reduced

- by repeated restraint stress, is accelerated by chronic venlafaxine. *The Pharmacogenomics Journal*, 4(5), 322-331.
470. Larsen, M. H., Mikkelsen, J. D., Hay-Schmidt, A., & Sandi, C. (2010). Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *Journal of psychiatric research*, 44(13), 808-816.
 471. Cheng, R., Xu, T., Zhang, Y., Wang, F., Zhao, L., Jiang, Y., & He, F. (2020). *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 can affect development of hippocampal neurons cultured in vitro in a strain-dependent manner. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 12, 589-599.
 472. Oh, N. S., Joung, J. Y., Lee, J. Y., Song, J. G., Oh, S., Kim, Y., ... & Kim, S. H. (2020). Glycated milk protein fermented with *Lactobacillus rhamnosus* ameliorates the cognitive health of mice under mild-stress condition. *Gut Microbes*, 11(6), 1643-1661.
 473. Kim, M. H., & Leem, Y. H. (2014). Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 18(1), 97.
 474. Jovanovic, H., Perski, A., Berglund, H., & Savic, I. (2011). Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *Neuroimage*, 55(3), 1178-1188.
 475. López, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y., & Watson, S. J. (1998). Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biological Psychiatry*, 43(8), 547-573.
 476. Shishkina, G. T., Kalinina, T. S., & Dygalo, N. N. (2012). Effects of swim stress and fluoxetine on 5-HT1A receptor gene expression and monoamine metabolism in the rat brain regions. *Cellular and molecular neurobiology*, 32, 787-794.
 477. Van Riel, E., Meijer, O. C., Steenbergen, P. J., & Joels, M. (2003). Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience*, 120(3), 649-658.

478. Guiard, B. P., Mansari, M. E., & Blier, P. (2009). Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Current drug targets*, 10(11), 1069-1084.
479. Mansari, M. E., Manta, S., Oosterhof, C., El Iskandrani, K. S., Chenu, F., Shim, S., & Blier, P. (2015). Restoration of serotonin neuronal firing following long-term administration of bupropion but not paroxetine in olfactory bulbectomized rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(4), pyu050.
480. Fenli, S., Feng, W., Ronghua, Z., & Huande, L. (2013). Biochemical mechanism studies of venlafaxine by metabonomic method in rat model of depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(1), 41-48.
481. Piacentini, M. F., Clinckers, R., Meeusen, R., Sarre, S., Ebinger, G., & Michotte, Y. (2003). Effects of venlafaxine on extracellular 5-HT, dopamine and noradrenaline in the hippocampus and on peripheral hormone concentrations in the rat in vivo. *Life sciences*, 73(19), 2433-2442.
482. Cheng, L. H., Chou, P. Y., Hou, A. T., Huang, C. L., Shiu, W. L., & Wang, S. (2022). *Lactobacillus paracasei* PS23 improves cognitive deficits via modulating the hippocampal gene expression and the gut microbiota in D-galactose-induced aging mice. *Food & Function*, 13(9), 5240-5251.
483. Leggio, G. M., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., & Drago, F. (2013). Dopamine D3 receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European journal of pharmacology*, 719(1-3), 25-33.
484. Sim, H. R., Choi, T. Y., Lee, H. J., Kang, E. Y., Yoon, S., Han, P. L., ... & Baik, J. H. (2013). Role of dopamine D2 receptors in plasticity of stress-induced addictive behaviours. *Nature communications*, 4(1), 1579.
485. Kulkarni, S. K., & Dhir, A. (2009). Current investigational drugs for major depression. *Expert opinion on investigational drugs*, 18(6), 767-788.
486. Xia, Q. P., Cheng, Z. Y., & He, L. (2019). The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation. *International Immunopharmacology*, 76, 105908.

487. Gorwood, P., Le Strat, Y., Ramoz, N., Dubertret, C., Moalic, J. M., & Simonneau, M. (2012). Genetics of dopamine receptors and drug addiction. *Human genetics*, 131, 803-822.
488. Yanovich, C., Kirby, M. L., Michaelievski, I., Yadid, G., & Pinhasov, A. (2018). Social rank-associated stress vulnerability predisposes individuals to cocaine attraction. *Scientific reports*, 8(1), 1759.
489. Köhler, J. C., Gröger, N., Lesse, A., Guara Ciurana, S., Rether, K., Fegert, J., ... & Braun, K. (2019). Early-life adversity induces epigenetically regulated changes in hippocampal dopaminergic molecular pathways. *Molecular Neurobiology*, 56, 3616-3625.
490. Sabti, M., Sasaki, K., Gadhi, C., & Isoda, H. (2019). Elucidation of the molecular mechanism underlying lippia citriodora (Lim.)-Induced relaxation and Anti-Depression. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3556.
491. Shuto, T., Kuroiwa, M., Sotogaku, N., Kawahara, Y., Oh, Y. S., Jang, J. H., ... & Nishi, A. (2020). Obligatory roles of dopamine D1 receptors in the dentate gyrus in antidepressant actions of a selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine. *Molecular psychiatry*, 25(6), 1229-1244.
492. Hudson, A. L., Lalies, M. D., & Silverstone, P. (2012). Venlafaxine enhances the effect of bupropion on extracellular dopamine in rat frontal cortex. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 90(6), 803-809.
493. Liao, J. F., Hsu, C. C., Chou, G. T., Hsu, J. S., Liong, M. T., & Tsai, Y. C. (2019). Lactobacillus paracasei PS23 reduced early-life stress abnormalities in maternal separation mouse model. *Beneficial microbes*, 10(4), 425-436.
494. Kannampalli, P., Pochiraju, S., Chichlowski, M., Berg, B. M., Rudolph, C., Bruckert, M., ... & Sengupta, J. N. (2014). Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) and prebiotic prevent neonatal inflammation-induced visceral hypersensitivity in adult rats. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(12), 1694-1704.
495. Mineur, Y. S., Cahuzac, E. L., Mose, T. N., Bentham, M. P., Plantenga, M. E., Thompson, D. C., & Picciotto, M. R. (2018). Interaction

- between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety-and depression-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*, 43(10), 2118-2125.
496. Madison, D. V., & Nicoll, R. A. (1988). Norepinephrine decreases synaptic inhibition in the rat hippocampus. *Brain research*, 442(1), 131-138.
 497. Hieble, J. P. (2009). Adrenergic receptors.
 498. Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biological psychiatry*, 46(9), 1219-1233.
 499. Shishkina, G. T., Kalinina, T. S., & Dygalo, N. N. (2004). Attenuation of α 2A-adrenergic receptor expression in neonatal rat brain by RNA interference or antisense oligonucleotide reduced anxiety in adulthood. *Neuroscience*, 129(3), 521-528.
 500. Wakeno, M., Kato, M., Okugawa, G., Fukuda, T., Hosoi, Y., Takekita, Y., ... & Kinoshita, T. (2008). The alpha 2A-adrenergic receptor gene polymorphism modifies antidepressant responses to milnacipran. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(5), 518-524.
 501. Nisenbaum, L. K., & Abercrombie, E. D. (1993). Presynaptic alterations associated with enhancement of evoked release and synthesis of norepinephrine in hippocampus of chronically cold-stressed rats. *Brain research*, 608(2), 280-287.
 502. Galyamina, A. G., Kovalenko, I. L., Smagin, D. A., & Kudryavtseva, N. N. (2017). Altered expression of neurotransmitters systems' genes in the ventral tegmental area of depressive male mice: data of RNA-Seq. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni IP Pavlova*, 67(1), 113-128.
 503. Du, Y., Ruan, J., Zhang, L., & Fu, F. (2020). Jieyu anshen granule, a Chinese herbal formulation, exerts effects on poststroke depression in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.
 504. Ghanbari, R., El Mansari, M., & Blier, P. (2011). Enhancement of serotonergic and noradrenergic neurotransmission in the rat hippocampus by sustained administration of bupropion. *Psychopharmacology*, 217, 61-73.

505. Li, S. X. M., Perry, K. W., & Wong, D. T. (2002). Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology*, 42(2), 181-190.
506. Estévez-Cabrera, M. M., Sánchez-Muñoz, F., Pérez-Sánchez, G., Pavón, L., Hernández-Díazcorder, A., Altamirano, J. L. C., ... & Bonilla-Jaime, H. (2023). Therapeutic treatment with fluoxetine using the chronic unpredictable stress model induces changes in neurotransmitters and circulating miRNAs in extracellular vesicles. *Heliyon*, 9(2).
507. Page, M. E., & Abercrombie, E. D. (1997). An analysis of the effects of acute and chronic fluoxetine on extracellular norepinephrine in the rat hippocampus during stress. *Neuropsychopharmacology*, 16(6), 419-425.
508. Liao, J. F., Cheng, Y. F., You, S. T., Kuo, W. C., Huang, C. W., Chiou, J. J., ... & Tsai, Y. C. (2020). *Lactobacillus plantarum* PS128 alleviates neurodegenerative progression in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse models of Parkinson's disease. *Brain, behavior, and immunity*, 90, 26-46.
509. Holm, M. M., Nieto-Gonzalez, J. L., Vardya, I., Henningsen, K., Jayatissa, M. N., Wiborg, O., & Jensen, K. (2011). Hippocampal GABAergic dysfunction in a rat chronic mild stress model of depression. *Hippocampus*, 21(4), 422-433.
510. Skilbeck, K. J., Johnston, G. A., & Hinton, T. (2010). Stress and GABAA receptors. *Journal of neurochemistry*, 112(5), 1115-1130.
511. Skórzewska, A., Lehner, M., Wisłowska-Stanek, A., Krząścik, P., Ziemia, A., & Płażnik, A. (2014). The effect of chronic administration of corticosterone on anxiety-and depression-like behavior and the expression of GABA-A receptor alpha-2 subunits in brain structures of low-and high-anxiety rats. *Hormones and Behavior*, 65(1), 6-13.
512. Jacobson-Pick, S., & Richter-Levin, G. (2012). Short-and long-term effects of juvenile stressor exposure on the expression of GABAA receptor subunits in rats. *Stress*, 15(4), 416-424.

513. Montpied, P., Weizman, A., Weizman, R., Kook, K. A., Morrow, A. L., & Paul, S. M. (1993). Repeated swim-stress reduces GABAA receptor α subunit mRNAs in the mouse hippocampus. *Molecular brain research*, 18(3), 267-272.
514. Zheng, G., Zhang, X., Chen, Y., Zhang, Y., Luo, W., & Chen, J. (2007). Evidence for a role of GABAA receptor in the acute restraint stress-induced enhancement of spatial memory. *Brain research*, 1181, 61-73.
515. Amirabadi, S., Ghaderi Pakdel, F., Shahabi, P., & Naderi, S. (2014). Microinfusion of bupropion inhibits putative GABAergic ventral tegmental area neuronal activity. *Basic Clin Neurosci*.
516. Tale, F., Pakdel, F. G., Shahabi, P., Osalou, M. A., & Naderi, S. (2015). Involvement of bupropion in the blockade of ventral tegmental area GABAergic neurons via the application of GABAA receptor antagonist, bicuculine.
517. Kamal, S. M., & El-Rasheed, A. H. (2006). Effect of paroxetine and venlafaxine on mice exposed to chronic mild stress. *Journal of the Egyptian Society of Toxicology*, 34, 63-69.
518. Martisova, E., Solas, M., Horrillo, I., Ortega, J. E., Meana, J. J., Tordera, R. M., & Ramírez, M. J. (2012). Long lasting effects of early-life stress on glutamatergic/GABAergic circuitry in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 62(5-6), 1944-1953.
519. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055.
520. Rodríguez-Gaztelumendi, A., Rojo, M. L., Pazos, A., & Díaz, A. (2009). Altered CB1 receptor-signaling in prefrontal cortex from an animal model of depression is reversed by chronic fluoxetine. *Journal of neurochemistry*, 108(6), 1423-1433.
521. Koethe, D., Llenos, I. C., Dulay, J. R., Hoyer, C., Torrey, E. F., Leweke, F. M., & Weis, S. (2007). Expression of CB 1 cannabinoid receptor

- in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Journal of neural transmission*, 114, 1055-1063.
522. Begg, M., Pacher, P., Bátakai, S., Osei-Hyiaman, D., Offertáler, L., Mo, F. M., ... & Kunos, G. (2005). Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacology & therapeutics*, 106(2), 133-145.
 523. Falcinelli, S., Rodiles, A., Unniappan, S., Picchietti, S., Gioacchini, G., Merrifield, D. L., & Carnevali, O. (2016). Probiotic treatment reduces appetite and glucose level in the zebrafish model. *Scientific reports*, 6(1), 18061.
 524. Ruehle, S., Remmers, F., Romo-Parra, H., Massa, F., Wickert, M., Wörtge, S., ... & Lutz, B. (2013). Cannabinoid CB1 receptor in dorsal telencephalic glutamatergic neurons: distinctive sufficiency for hippocampus-dependent and amygdala-dependent synaptic and behavioral functions. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10264-10277.
 525. Davies, S. N., Pertwee, R. G., & Riedel, G. (2002). Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 42(8), 993-1007.
 526. Reich, C. G., Taylor, M. E., & McCarthy, M. M. (2009). Differential effects of chronic unpredictable stress on hippocampal CB1 receptors in male and female rats. *Behavioural brain research*, 203(2), 264-269.
 527. Kirkedal, C., Elfving, B., Müller, H. K., Moreira, F. A., Bindila, L., Lutz, B., ... & Liebenberg, N. (2019). Hemisphere-dependent endocannabinoid system activity in prefrontal cortex and hippocampus of the Flinders Sensitive Line rodent model of depression. *Neurochemistry International*, 125, 7-15.
 528. Segev, A., Rubin, A. S., Abush, H., Richter-Levin, G., & Akirav, I. (2014). Cannabinoid receptor activation prevents the effects of chronic mild stress on emotional learning and LTP in a rat model of depression. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 919-933.
 529. Ballesta, A., Orio, L., Arco, R., Vargas, A., Romero-Sanchiz, P., Nogueira-Arjona, R., ... & Alen, F. (2019). Bupropion, a possible

- antidepressant without negative effects on alcohol relapse. *European Neuropsychopharmacology*, 29(6), 756-765.
530. Salort, G., Hernández-Hernández, E., García-Fuster, M. J., & García-Sevilla, J. A. (2020). Regulation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors, neuroprotective mTOR and pro-apoptotic JNK1/2 kinases in postmortem prefrontal cortex of subjects with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 276, 626-635.
 531. Gioacchini, G., Rossi, G., & Carnevali, O. (2017). Host-probiotic interaction: new insight into the role of the endocannabinoid system by in vivo and ex vivo approaches. *Scientific Reports*, 7(1), 1261.
 532. Le Barz, M., Daniel, N., Varin, T. V., Naimi, S., Demers-Mathieu, V., Pilon, G., ... & Marette, A. (2019). In vivo screening of multiple bacterial strains identifies *Lactobacillus rhamnosus* Lb102 and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bf141 as probiotics that improve metabolic disorders in a mouse model of obesity. *The FASEB Journal*, 33(4), 4921-4935.
 533. Gantz, I., & Fong, T. M. (2003). The melanocortin system. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
 534. Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature neuroscience*, 8(5), 571-578.
 535. Qu, N., He, Y., Wang, C., Xu, P., Yang, Y., Cai, X., ... & Xu, Y. (2020). A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia. *Molecular psychiatry*, 25(5), 1006-1021.
 536. Chaffin, A. T., Fang, Y., Larson, K. R., Mul, J. D., & Ryan, K. K. (2019). Sex-dependent effects of MC4R genotype on HPA axis tone: implications for stress-associated cardiometabolic disease. *Stress*, 22(5), 571-580.
 537. Lim, B. K., Huang, K. W., Grueter, B. A., Rothwell, P. E., & Malenka, R. C. (2012). Anhedonia requires MC4R-mediated synaptic adaptations in nucleus accumbens. *Nature*, 487(7406), 183-189.
 538. Goudarzi, M., Nahavandi, A., Mehrabi, S., Eslami, M., Shahbazi, A., & Barati, M. (2020). Valproic acid administration exerts protective effects

- against stress-related anhedonia in rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 105, 101768.
539. Liu, J., Garza, J. C., Li, W., & Lu, X. Y. (2013). Melanocortin-4 receptor in the medial amygdala regulates emotional stress-induced anxiety-like behaviour, anorexia and corticosterone secretion. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 105-120.
 540. Ma, Q., Li, X., Yan, Z., Jiao, H., Wang, T., Hou, Y., ... & Chen, J. (2019). Xiaoyaosan ameliorates chronic immobilization stress-induced depression-like behaviors and anorexia in rats: the role of the nesfatin-1–oxytocin–proopiomelanocortin neural pathway in the hypothalamus. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 910.
 541. Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 693-710.
 542. Juruena, M. F. (2014). Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy & Behavior*, 38, 148-159.
 543. Juruena, M. F., Pariante, C. M., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S., & Cleare, A. J. (2013). The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, 27(12), 1169-1179.
 544. Gądek-Michalska, A., Spyryka, J., Rachwalska, P., Tadeusz, J., & Bugajski, J. (2013). Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacological Reports*, 65(5), 1163-1175.
 545. Klok, M. D., Giltay, E. J., Van der Does, A. J. W., Geleijnse, J. M., Antypa, N., Penninx, B. W. J. H., ... & DeRijk, R. H. (2011). A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Translational psychiatry*, 1(12), e62-e62.
 546. Wang, H., Meyer, K., & Korz, V. (2013). Stress induced hippocampal mineralocorticoid and estrogen receptor β gene expression and long-term

- potentiation in male adult rats is sensitive to early-life stress experience. *Psychoneuroendocrinology*, 38(2), 250-262.
547. Zhe, D., Fang, H., & Yuxiu, S. (2008). Expressions of hippocampal mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid receptor (GR) in the single-prolonged stress-rats. *Acta histochemica et cytochemica*, 41(4), 89-95.
 548. Kitamura, Y., Fujitani, Y., Kitagawa, K., Miyazaki, T., Sagara, H., Kawasaki, H., ... & Gomita, Y. (2008). Effects of imipramine and bupropion on the duration of immobility of ACTH-treated rats in the forced swim test: involvement of the expression of 5-HT_{2A} receptor mRNA. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(2), 246-249.
 549. Viana, A. F., Rates, S. M. K., Naudin, B., Janin, F., Costentin, J., & Do Rego, J. C. (2008). Effects of acute or 3-day treatments of *Hypericum caprifoliatum* Cham. & Schltdt.(Guttiferae) extract or of two established antidepressants on basal and stress-induced increase in serum and brain corticosterone levels. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 681-690.
 550. Yau, J. L., Noble, J., Hibberd, C., & Seckl, J. R. (2001). Short-term administration of fluoxetine and venlafaxine decreases corticosteroid receptor mRNA expression in the rat hippocampus. *Neuroscience letters*, 306(3), 161-164.
 551. Liu, M., Song, S., Hu, C., Tang, L., Lam, J. C., Lam, P. K., & Chen, L. (2020). Dietary administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates the neurological toxicities of perfluorobutanesulfonate in zebrafish. *Environmental Pollution*, 265, 114832.
 552. Mauro, A. G., Bonaventura, A., Mezzaroma, E., Quader, M., & Toldo, S. (2019). NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 74(3), 175-187.
 553. https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/253777/yokAcikBilim_10274855.pdf?sequence=-1&isAllowed=y
 554. Pelegrin, P. (2021). P2X₇ receptor and the NLRP3 inflammasome: Partners in crime. *Biochemical pharmacology*, 187, 114385.
 555. Primiano, M. J., Lefker, B. A., Bowman, M. R., Bree, A. G., Hubeau, C., Bonin, P. D., ... & Hall, J. P. (2016). Efficacy and pharmacology of the

- NLRP3 inflammasome inhibitor CP-456,773 (CRID3) in murine models of dermal and pulmonary inflammation. *The Journal of Immunology*, 197(6), 2421-2433.
556. Coll, R. C., O'Neill, L. A. J., & Schroder, K. (2016). Questions and controversies in innate immune research: what is the physiological role of NLRP3?. *Cell death discovery*, 2(1), 1-5.
 557. Kaufmann, F. N., Costa, A. P., Ghisleni, G., Diaz, A. P., Rodrigues, A. L. S., Peluffo, H., & Kaster, M. P. (2017). NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain, behavior, and immunity*, 64, 367-383.
 558. Pellegrini, C., Martelli, A., Antonioli, L., Fornai, M., Blandizzi, C., & Calderone, V. (2021). NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases: Pathophysiological and pharmacological implications. *Medicinal Research Reviews*, 41(4), 1890-1926.
 559. Tan, M. S., Yu, J. T., Jiang, T., Zhu, X. C., & Tan, L. (2013). The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 48, 875-882.
 560. Huang, Q., Ye, X., Wang, L., & Pan, J. (2019). Salvianolic acid B abolished chronic mild stress-induced depression through suppressing oxidative stress and neuro-inflammation via regulating NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Food Biochemistry*, 43(3), e12742.
 561. Feng, X., Zhao, Y., Yang, T., Song, M., Wang, C., Yao, Y., & Fan, H. (2019). Glucocorticoid-driven NLRP3 inflammasome activation in hippocampal microglia mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 210.
 562. Pan, Y., Chen, X. Y., Zhang, Q. Y., & Kong, L. D. (2014). Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain, behavior, and immunity*, 41, 90-100.
 563. Jiang, P., Guo, Y., Dang, R., Yang, M., Liao, D., Li, H., ... & Xu, P. (2017). Salvianolic acid B protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammatory response: involvement of

- autophagy and NLRP3 inflammasome. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1-10.
564. Glick, D., Barth, S., & Macleod, K. F. (2010). Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of pathology*, 221(1), 3-12.
 565. Biasizzo, M., & Kopitar-Jerala, N. (2020). Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy. *Frontiers in Immunology*, 11, 591803.
 566. Cao, Z., Wang, Y., Long, Z., & He, G. (2019). Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 51(11), 1087-1095.
 567. Li, R., Wang, X., Qin, T., Qu, R., & Ma, S. (2016). Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1 β production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain. *Behavioural brain research*, 296, 318-325.
 568. Yue, N., Huang, H., Zhu, X., Han, Q., Wang, Y., Li, B., ... & Yu, J. (2017). Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *Journal of neuroinflammation*, 14(1), 1-15.
 569. Kalkman, H. O., & Feuerbach, D. (2016). Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacology & therapeutics*, 163, 82-93.
 570. Brustolim, D., Ribeiro-dos-Santos, R., Kast, R. E., Altschuler, E. L., & Soares, M. B. P. (2006). A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice. *International immunopharmacology*, 6(6), 903-907.
 571. Trojan, E., Chamera, K., Bryniarska, N., Kotarska, K., Leśkiewicz, M., Regulska, M., & Basta-Kaim, A. (2019). Role of chronic administration of antidepressant drugs in the prenatal stress-evoked inflammatory response in the brain of adult offspring rats: involvement of the nlrp3 inflammasome-related pathway. *Molecular Neurobiology*, 56, 5365-5380.
 572. Wu, Q., Liu, M. C., Yang, J., Wang, J. F., & Zhu, Y. H. (2016). *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 ameliorates *Escherichia coli*-induced

- inflammation and cell damage via attenuation of ASC-independent NLRP3 inflammasome activation. *Applied and environmental microbiology*, 82(4), 1173-1182.
573. Liu, N., Wang, X., Shan, Q., Xu, L., Li, Y., Chu, B., ... & Zhu, Y. (2022). Lactobacillus rhamnosus ameliorates multi-drug-resistant *Bacillus cereus*-Induced cell damage through inhibition of NLRP3 inflammasomes and apoptosis in bovine endometritis. *Microorganisms*, 10(1), 137.
574. Ren, L., Song, Q., Liu, Y., Zhang, L., Hao, Z., & Feng, W. (2019). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents progesterone metabolite epiallaopregnanolone sulfate-induced hepatic bile acid accumulation and liver injury. *Biochemical and biophysical research communications*, 520(1), 67-72.
575. Miettinen, M., Pietilä, T. E., Kekkonen, R. A., Kankainen, M., Latvala, S., Pirhonen, J., ... & Julkunen, I. (2012). Nonpathogenic *Lactobacillus rhamnosus* activates the inflammasome and antiviral responses in human macrophages. *Gut microbes*, 3(6), 510-522.
576. Masumoto, J., Yang, K., Varambally, S., Hasegawa, M., Tomlins, S. A., Qiu, S., ... & Inohara, N. (2006). Nod1 acts as an intracellular receptor to stimulate chemokine production and neutrophil recruitment in vivo. *The Journal of experimental medicine*, 203(1), 203-213.
577. Tsuji, Y., Watanabe, T., Kudo, M., Arai, H., Strober, W., & Chiba, T. (2012). Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity*, 37(2), 326-338.
578. Caruso, R., Warner, N., Inohara, N., & Núñez, G. (2014). NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*, 41(6), 898-908.
579. Gong, Z., Lin, L., Liu, Z., Zhang, S., Liu, A., Chen, L., ... & Xiao, W. (2019). Immune-modulatory effects and mechanism of action of L-theanine on ETEC-induced immune-stressed mice via nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor signaling pathway. *Journal of Functional Foods*, 54, 32-40.

580. Zhang, W., Zhu, Y. H., Yang, J. C., Yang, G. Y., Zhou, D., & Wang, J. F. (2015). A selected *Lactobacillus rhamnosus* strain promotes EGFR-independent Akt activation in an enterotoxigenic *Escherichia coli* K88-infected IPEC-J2 cell model. *PloS one*, *10*(4), e0125717.
581. Li, X. Q., Zhu, Y. H., Zhang, H. F., Yue, Y., Cai, Z. X., Lu, Q. P., ... & Wang, J. F. (2012). Risks associated with high-dose *Lactobacillus rhamnosus* in an *Escherichia coli* model of piglet diarrhoea: intestinal microbiota and immune imbalances.
582. Chi, H., Chang, H. Y., & Sang, T. K. (2018). Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*, *19*(10), 3082.
583. Fricker, M., Tolkovsky, A. M., Borutaite, V., Coleman, M., & Brown, G. C. (2018). Neuronal cell death. *Physiological reviews*, *98*(2), 813-880.
584. Dygalo, N. N., Kalinina, T. S., Bulygina, V. V., & Shishkina, G. T. (2012). Increased expression of the anti-apoptotic protein Bcl-xL in the brain is associated with resilience to stress-induced depression-like behavior. *Cellular and molecular neurobiology*, *32*, 767-776.
585. Bachis, A., Cruz, M. I., Nosheny, R. L., & Mocchetti, I. (2008). Chronic unpredictable stress promotes neuronal apoptosis in the cerebral cortex. *Neuroscience letters*, *442*(2), 104-108.
586. Zhao, Z., Zhang, L., Guo, X. D., Cao, L. L., Xue, T. F., Zhao, X. J., ... & Sun, X. L. (2017). Rosiglitazone exerts an anti-depressive effect in unpredictable chronic mild-stress-induced depressive mice by maintaining essential neuron autophagy and inhibiting excessive astrocytic apoptosis. *Frontiers in molecular neuroscience*, *10*, 293.
587. Qin, T., Fang, F., Song, M., Li, R., Ma, Z., & Ma, S. (2017). Umbelliferone reverses depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by attenuating neuronal apoptosis via regulating ROCK/Akt pathway. *Behavioural brain research*, *317*, 147-156.
588. Ghaffari-Nasab, A., Badalzadeh, R., Mohaddes, G., & Alipour, M. R. (2021). Young plasma administration mitigates depression-like behaviours in

- chronic mild stress-exposed aged rats by attenuating apoptosis in prefrontal cortex. *Experimental Physiology*, 106(7), 1621-1630.
589. Lin, K. C., Wang, C. C., & Wang, S. J. (2013). Bupropion attenuates kainic acid-induced seizures and neuronal cell death in rat hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 207-214.
 590. Helaly, A. M., Mokhtar, N., Firgany, A. E. D. L., Hazem, N. M., El Morsi, E., & Ghorab, D. (2018). Molybdenum bupropion combined neurotoxicity in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 98, 224-230.
 591. Saad, M. A., El-Sahar, A. E., Sayed, R. H., Elbaz, E. M., Helmy, H. S., & Senousy, M. A. (2019). Venlafaxine mitigates depressive-like behavior in ovariectomized rats by activating the EPO/EPOR/JAK2 signaling pathway and increasing the serum estradiol level. *Neurotherapeutics*, 16, 404-415.
 592. Oh, N. S., Joung, J. Y., Lee, J. Y., Song, J. G., Oh, S., Kim, Y., ... & Kim, S. H. (2020). Glycated milk protein fermented with *Lactobacillus rhamnosus* ameliorates the cognitive health of mice under mild-stress condition. *Gut Microbes*, 11(6), 1643-1661.
 593. Song, Q., Feng, Y. B., Wang, L., Shen, J., Li, Y., Fan, C., ... & Yu, S. Y. (2019). COX-2 inhibition rescues depression-like behaviors via suppressing glial activation, oxidative stress and neuronal apoptosis in rats. *Neuropharmacology*, 160, 107779.
 594. Fan, C., Song, Q., Wang, P., Li, Y., Yang, M., & Yu, S. Y. (2018). Neuroprotective effects of ginsenoside-Rg1 against depression-like behaviors via suppressing glial activation, synaptic deficits, and neuronal apoptosis in rats. *Frontiers in immunology*, 9, 2889.
 595. Rajkowska, G., & Miguel-Hidalgo, J. (2007). Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 6(3), 219-233.
 596. Ogundele, O. M., Omoaghe, A. O., Ajonijebu, D. C., Ojo, A. A., Fabiyi, T. D., Olajide, O. J., ... & Adeniyi, P. A. (2014). Glia activation and its role in oxidative stress. *Metabolic Brain Disease*, 29, 483-493.

597. Serrano, A., Haddjeri, N., Lacaille, J. C., & Robitaille, R. (2006). GABAergic network activation of glial cells underlies hippocampal heterosynaptic depression. *Journal of Neuroscience*, 26(20), 5370-5382.
598. Civita, P., Valerio, O., Naccarato, A. G., Gumbleton, M., & Pilkington, G. J. (2020). Satellitosis, a crosstalk between neurons, vascular structures and neoplastic cells in brain tumours; early manifestation of invasive behaviour. *Cancers*, 12(12), 3720.
599. Horikawa, H., Kato, T. A., Mizoguchi, Y., Monji, A., Seki, Y., Ohkuri, T., ... & Kanba, S. (2010). Inhibitory effects of SSRIs on IFN- γ induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(7), 1306-1316.
600. Sugama, S. (2009). Stress-induced microglial activation may facilitate the progression of neurodegenerative disorders. *Medical hypotheses*, 73(6), 1031-1034.
601. Dubovický, M., Császár, E., Melicherčíková, K., Kuniaková, M., & Račková, L. (2014). Modulation of microglial function by the antidepressant drug venlafaxine 28 November 2014. *Interdisciplinary toxicology*, 7(4), 201-207.
602. Zhang, Y., Bi, X., Adebisi, O., Wang, J., Mooshekhian, A., Cohen, J., ... & Li, X. M. (2019). Venlafaxine improves the cognitive impairment and depression-like behaviors in a cuprizone mouse model by alleviating demyelination and neuroinflammation in the brain. *Frontiers in pharmacology*, 10, 332.
603. Tynan, R. J., Weidenhofer, J., Hinwood, M., Cairns, M. J., Day, T. A., & Walker, F. R. (2012). A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, behavior, and immunity*, 26(3), 469-479.
604. Zolfaghari, S. I., Khorasgani, M. R., & Noorbakhshnia, M. (2021). The effects of lactobacilli (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. Plantarum*) on LPS-induced memory impairment and changes in CaMKII- α and TNF- α genes expression in the hippocampus of rat. *Physiology & Behavior*, 229, 113224.

605. Parra, I., Martínez, I., Vásquez-Celaya, L., Gongora-Alfaro, J. L., Tizabi, Y., & Mendieta, L. (2023). Neuroprotective and Immunomodulatory Effects of Probiotics in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurotoxicity Research*, 1-14.
606. Zhi-han, Z. H. A. N. G., Dan-yu, X. U., Guan-yuan, C. H. E. N., Teng, T. E. N. G., Hong-yan, W. U., & Xin-yu, Z. H. O. U. (2023). Latest Findings on the Interaction Mechanism Between Depressive Disorder and Intestinal Permeability. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 54(2).
607. Zheng, G., Wu, S. P., Hu, Y., Smith, D. E., Wiley, J. W., & Hong, S. (2013). Corticosterone mediates stress-related increased intestinal permeability in a region-specific manner. *Neurogastroenterology & Motility*, 25(2), e127-e139.
608. Fukui, H. (2016). Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation?. *Inflammatory intestinal diseases*, 1(3), 135-145.
609. Iordache, M. M., Tociu, C., Aschie, M., Dumitru, A., Manea, M., Cozaru, G. C., ... & Chisoi, A. (2022). Intestinal Permeability and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17), 5121.
610. Luo, B., Xiang, D., Nieman, D. C., & Chen, P. (2014). The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. *Brain, behavior, and immunity*, 39, 99-106.
611. Zong, Y., Zhu, S., Zhang, S., Zheng, G., Wiley, J. W., & Hong, S. (2019). Chronic stress and intestinal permeability: Lubiprostone regulates glucocorticoid receptor-mediated changes in colon epithelial tight junction proteins, barrier function, and visceral pain in the rodent and human. *Neurogastroenterology & Motility*, 31(2), e13477.
612. Ohlsson, L., Gustafsson, A., Lavant, E., Suneson, K., Brundin, L., Westrin, Å., ... & Lindqvist, D. (2019). Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(2), 185-193.
613. Mass, M., Kubera, M., & Leunis, J. C. (2008). The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased

- translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinology Letters*, 29(1), 117-124.
614. McGuinness, A. J., Davis, J. A., Dawson, S. L., Loughman, A., Collier, F., O'hely, M., ... & Jacka, F. N. (2022). A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 27(4), 1920-1935.
 615. Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature reviews microbiology*, 11(4), 227-238.
 616. Ding, F., Wu, J., Liu, C., Bian, Q., Qiu, W., Ma, Q., ... & Chen, J. (2020). Effect of Xiaoyaosan on colon morphology and intestinal permeability in rats with chronic unpredictable mild stress. *Frontiers in pharmacology*, 11, 1069.
 617. Wei, L., Li, Y., Tang, W., Sun, Q., Chen, L., Wang, X., ... & Ma, X. (2019). Chronic unpredictable mild stress in rats induces colonic inflammation. *Frontiers in physiology*, 10, 1228.
 618. Cámara-Lemarroy, C. R., Guzmán-De La Garza, F. J., Cordero-Pérez, P., Alarcón-Galván, G., Ibarra-Hernández, J. M., Muñoz-Espinosa, L. E., & Fernández-Garza, N. E. (2013, July). Bupropion reduces the inflammatory response and intestinal injury due to ischemia-reperfusion. In *Transplantation proceedings* (Vol. 45, No. 6, pp. 2502-2505). Elsevier.
 619. Charoenphandhu, N., Teerapornpuntakit, J., Lapmanee, S., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, J. (2012). Duodenal calcium transporter mRNA expression in stressed male rats treated with diazepam, fluoxetine, reboxetine, or venlafaxine. *Molecular and cellular biochemistry*, 369, 87-94.
 620. Mao, X., Gu, C., Hu, H., Tang, J., Chen, D., Yu, B., ... & Tian, G. (2016). Dietary *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation improves the mucosal barrier function in the intestine of weaned piglets challenged by porcine rotavirus. *PLoS One*, 11(1), e0146312.
 621. Bruch-Bertani, J. P., Uribe-Cruz, C., Pasqualotto, A., Longo, L., Ayres, R., Beskow, C. B., ... & Dall'Alba, V. (2020). Hepatoprotective effect

- of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG through the modulation of gut permeability and inflammasomes in a model of alcoholic liver disease in zebrafish. *Journal of the American College of Nutrition*, 39(2), 163-170.
622. Wang, Y., Liu, Y., Sidhu, A., Ma, Z., McClain, C., & Feng, W. (2012). *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 303(1), G32-G41.
623. Forsyth, C. B., Farhadi, A., Jakate, S. M., Tang, Y., Shaikh, M., & Keshavarzian, A. (2009). *Lactobacillus* GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*, 43(2), 163-172.