

ERHAN DINCER	DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	DOKTORA TEZİ	DIYARBAKIR-2025
--------------	------------------------------------	--------------	-----------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RESERPİNLE DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
RESVERATROL VE SİLİMARİNİN ÖĞRENME, BELLEK VE
BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Erhan DİNCER
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. Basra DENİZ OBAY

DİYARBAKIR- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RESERPİNLE DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
RESVERATROL VE SİLİMARİNİN ÖĞRENME, BELLEK VE
BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Erhan DİNCER
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. Basra DENİZ OBAY

DİYARBAKIR- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Erhan DİNCER'in hazırladığı “ Reserpinle Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Resveratrol ve Silimarinin Öğrenme, Bellek ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı

Üye

Üye

Üye

Üye

Prof. Dr. Mehmet AYBAK

Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

Prof. Dr. Sayad KOCAHAN

Doç. Dr. Revşa Evin CANPOLAT ERKAN

Doç. Dr. Seval MÜSÜROĞLU

İmza

Tarih: 01/07/2025

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/....../.... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Mahmut BALKAN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

16/06/2025

Erhan DİNCER

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle her zaman yönlendirici, öğretici ve eğitici olan; güler yüzünü, sabrını ve hoşgörülü yaklaşımını hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda çok önemli yardımlarını gördüğüm tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY'a teşekkürlerimi sunarım. Doktora tez izleme komitemde yer alan ve bende çok değerli emekleri olan Sayın Prof. Dr.Mehmet AYBAK ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Revşa Evin CANPOLAT ERKAN hocalarıma teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalındaki tüm Öğretim Üyelerinde ayrıca teşekkür ederim. Yaşamım boyunca bende emeği olan tüm öğretmen ve hocalarıma saygılarımı sunuyorum.

Hayat yolculuğunda beni hiç yalnız bırakmayan ve her daim bana destek olan değerli dostlarıma özellikle Dr. İbrahim Hakkı SAĞOL'a ve doktora eğitiminde beraber emek verdiğim değerli arkadaşım İhsan KARABULUT'a teşekkür ederim. Ayrıca her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiğim Sevdiklerime, Aileme ve değerli Eşime teşekkür ederim. Bana yaşam sevinci aşılayan güzeller güzeli 2 kızıma sevgilerimle...

Yükseklisans ve doktora eğitimi boyunca beraber yol yürüdüğüm bana çok şey katan; 6 Şubat depreminde kaybettiğimiz değerli arkadaşım Saadet Merve İLÇİN'i rahmetle anıyor ve bu tezimi ona ithaf ediyorum...

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.24.014 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
Özet	1
Abstract.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Depresyon	7
2.1.1. Depresyonun tanımı ve epidemiyolojisi	7
2.1.2. Depresyonun teşhisi	9
2.1.3. Depresyonun patofizyolojik mekanizması.....	10
2.1.4. Depresyonda tedavi	29
2.2. Deneysel Depresyon Modelleri	31
2.2.1. Kayıtsızlık benzeri davranışların değerlendirilmesi modeli	33
2.2.2. Koku alma bulbektomi modeli	33
2.2.3. Annenin ayrılması ve erken yaşam stresi modeli	34
2.2.4. Öğrenilmiş çaresizlik modeli.....	34
2.2.5. Tekrarlanan kısıtlama stresi modeli.....	35
2.2.6. Kronik öngörülemez/hafif stres modeli.....	35
2.2.7. Sosyal izolasyon modeli	36
2.2.8. Kronik sosyal yenilgi stresi modeli	36
2.2.9. Depresyonun kortikosteron modeli	36
2.2.10. Depresyonun genetik modelleri.....	37
2.2.11. Depresyonun reserpin modeli.....	37
2.3. Öğrenme	38

2.3.1. Öğrenme çeşitleri	38
2.4. Bellek:	39
2.4.1. Belleğin Sınıflandırılması:	40
2.5. Depresyon ve Öğrenme-Bellek İlişkisi	40
2.6. Reserpin	42
2.7. Resveratrol	44
2.8. Silimarin.....	46
2.9. Davranış ve Öğrenme Bellek Testleri.....	49
2.9.1. Zorlu yüzme testi.....	49
2.9.2. Açık alan testi.....	51
2.9.3. Pasif sakınma testi.....	52
2.9.4. Yükseltilmiş artı labirent testi	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Aletler	55
3.2. Deney Hayvanları.....	55
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	56
3.4. Zorlu Yüzme Testi	58
3.5. Açık Alan Testi	59
3.6. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	60
3.7. Pasif Sakınma Testi.....	61
3.8. Biyokimya Örnekleri.....	63
3.9. ELISA Yöntemi	64
3.10. İstatistiksel Değerlendirme	64
4. BULGULAR.....	65
4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıklarının ölçümü.....	65
4.2. Zorlu Yüzme Testi	67
4.3. Açık Alan Testi	69
4.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	71
4.5. Pasif Sakınma Testi.....	73
4.6. Serotonin	75

4.7. Dopamin.....	76
4.8. Serum Serotonin Ve Dopamin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	78
4.9. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)	80
4.10. Total Oksidan Seviyesi (TOS)	81
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ.....	93
7. KAYNAKLAR	95
EKLER	112
EK 1. Tez İle İlgili Yayın	112
EK-2. Etik Kurul Kararı.....	113
ÖZGEÇMİŞ	114
ORJİNALLİK RAPORU	115

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AAT	:Açık Alan Testi
%AKGS	:Açık Kollara Giriş Sayısının Yüzdesi
%AKGZ	:Açık Kollarda Geçirilen Süre Yüzdesi
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
ALDH	:Aldehit Dehidrogenaz
5-HT	:Serotonin
5-HIAA	:Hidroksiindolasetik Asit
BOB	:Bilateral Olfaktör Bulbektomi
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
CRH	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRF	:Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
DA	:Dopamin
DAerjik	:Dopaminerjik
DRN	:Dorsal Raphe Çekirdeği
DSM	:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	:Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi
GABA	:Gamma-Aminobutirik Asit
HPA	:Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen
ICD	:Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IL	:İnterlökin
İP	:İntraperitonel
Kg	:Kilogram
KHS	:Kronik Hafif Stres
L	:Litre
L-DOPA	:L-3,4-dihidroksifenil-L-alanin'e
Mg	:Miligram
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
MAO	:Monoamin Oksidaz
µl	:Mikrolitre

μmol	:Mikromol
mmol	:Milimol
NE	:Norepinefrin
NA	:Noradrenalin
Ng	:Nanogram
NGF	:Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	:N-metil-D-aspartat
NT	:Nörotrofin
OD	:Optik Dansite
ÖÇ	:Öğrenilmiş Çaresizlik
PST	:Pasif Sakınma Testi
SIRT1	:Sirtuin 1
Sn	:Saniye
SSRI	:Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
Vmat	:Veziküler Monoamin Taşıyıcıları
Vmat-2	:Veziküler Monoamin Taşıyıcısı-2
VTA	:Ventral Tegmentel Alan
YAL	:Yükseltilmiş Artı Labirent
ZYT	:Zorlu Yüzme Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gen çevre etkileşimi ile depresyon süreci(15).....	29
Şekil 2. Resveratrol fonksiyonel etkileri (133).	44
Şekil 3. Silimarinin fonksiyonel üçlüsü ve ilişkili farmakolojik özellikleri (148).	48
Şekil 4. Deney hayvanları	56
Şekil 5. Zorlu Yüzme Testi.....	58
Şekil 6. Açık Alan Testi.....	59
Şekil 7. Yükseltilmiş artı labirent testi.....	61
Şekil 8. Pasif sakinme testi	62
Şekil 9. Kan örnekleri alınması ve feda işlemi	63
Şekil 10. Deney gruplarına göre serum serotonin düzeylerinin karşılaştırılması	76
Şekil 11. Deney gruplarına göre serum dopamin düzeylerinin karşılaştırılması	78
Şekil 12. Serum Serotonin ve Dopamin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	79
Şekil 13. Deney gruplarına göre TAS düzeylerinin karşılaştırılması	81
Şekil 14. Deney gruplarına göre TOS düzeylerinin karşılaştırılması	83

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Deney Gruplarının Vücut Ağırlığı Ölçümleri (gr) – Min–Maks (Medyan).....	65
Tablo 2. Zorlu yüzme testi davranış değerleri, ortalama (sn).....	68
Tablo 3. Açık alan düzeği davranış ortalama değerleri (sayı/5dk).....	69
Tablo 4. Yükseltilmiş Artı Labirent testi açık/kapalı kol ortalama giriş süreleri ve sayıları	72
Tablo 5. Pasif sakınma testi ortalama min-max ve SS değerleri(sn).....	74
Tablo 6. Serotonin min-max, ortalama±SS değerleri (ng/mL).....	75
Tablo 7. Dopamin min-max, ortalama±SS değerleri (ng/mL)	77
Tablo 8. TAS Min-Max, Ortalama±SS değerleri (mmol/L).....	80
Tablo 9. TOS Min-Max, Ortalama±SS değerleri (mmol/L).....	82

Reserpinle Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Resveratrol ve Silimarinin Öğrenme, Bellek Ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Erhan DİNCER

Danışmanı: Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Depresyonun fizyopatolojik mekanizmalarının tam olarak aydınlatılamamış olması ve mevcut tedavilere verilen yanıtlardaki yetersizlik, yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, antioksidan ve nöroprotektif özelliklere sahip olan resveratrol ve silimarinin, reserpinle oluşturulmuş depresyon modelinde öğrenme, bellek ile serum serotonin, dopamin, total antioksidan seviyesi (TAS) ve total oksidan seviyesi (TOS) düzeyleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Çalışmada 50 erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar (n=10) rastgele olarak beş gruba ayrılmıştır. Gruplar; Kontrol, Reserpin, Reserpin+Resveratrol, Reserpin+Silimarin ve Reserpin+Resveratrol+Silimarin olarak ayrılmıştır. Depresyon modeli, 14 gün süreyle 0.1 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal (İP) reserpin uygulanarak oluşturulmuştur. Tedavi gruplarına 14 gün boyunca sırasıyla; resveratrol (30 mg/kg/gün, İP), silimarin (100 mg/kg/gün, İP) ve kombinasyon grubuna her iki tedavi ajanı aynı dozda birlikte uygulanmıştır. Davranışsal değerlendirmeler Zorlu Yüzme Testi (ZYT), Pasif Sakınma Testi (PAT), Açık Alan Testi (AAT) ve Yükseltilmiş Artı Labirent (YAL) testleri ile yapılmıştır. Testlerden sonra hayvanlardan alınan kan örneklerinde serum serotonin, dopamin, TAS ve TOS düzeyleri analiz edilmiştir.

Bulgular: Reserpin uygulamasıyla oluşturulan depresyon modeli, Kontrol grubuna göre davranışsal ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı değişikliklere yol açmıştır. Tüm tedavi gruplarında, Reserpin grubuna göre anlamlı düzeyde olumlu farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$). Resveratrol grubunda serotonin, dopamin, TAS ve TOS düzeylerinde Silimarin grubuna kıyasla iyileşmeye yönelik daha olumlu değişiklikler elde edilmiştir. Resveratrol+Silimarin grubunda ise Reserpin grubuna göre ZYT, PAT, AAT

ve YAL testlerinde anlamlı değişimler elde edilmiştir ($p<0,01$). Ayrıca bu grupta serum serotonin, dopamin, TAS düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak artarken serum TOS düzeyi ise anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$).

Sonuç: Elde edilen veriler, resveratrol ve silimarinin reserpinle oluşturulmuş depresyon modelinde nörokimyasal ve davranışsal düzeyde terapötik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Resveratrol+Silimarin tedavisinin sinerjik etkiler oluşturabileceği ve tamamlayıcı bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebileceği düşünölmektedir. Bu bulgular, doğal bileşiklerin depresyon tedavisinde potansiyel alternatif ajanlar olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, reserpin, resveratrol, silimarin, öğrenme, bellek

The Effects Of Resveratrol and Silymarin on Learning, Memory and Some Biochemical Parameters in Reserpine Induced Depression in Rats

Student's Name and Surname: Erhan DİNCER

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Basra DENİZ ODAY

Department: Department of Physiology

ABSTRACT

Aim: The fact that the pathophysiological mechanisms of depression have not been fully elucidated and the inadequacy of responses to current treatments have brought new treatment approaches to the forefront. In this study, the aim was to investigate the effects of resveratrol and silymarin, which have antioxidant and neuroprotective properties, on learning, memory, serum serotonin, dopamine, total antioxidant level (TAS), and total oxidant level (TOS) in a depression model induced by reserpine.

Material and Method: In this study, 50 male Wistar Albino mice (n=10) were randomly divided into five groups. The groups were: Control, Reserpine, Reserpine+Resveratrol, Reserpine+Silymarin, and Reserpine+Resveratrol+Silymarin. In the depression model, reserpine was administered intraperitoneally (IP) at a dose of 0.1 mg/kg/day for 14 days. Treatment included resveratrol (30 mg/kg/day, IP), silymarin (100 mg/kg/day, IP), and both agents were given simultaneously at the same dose in the ratio group for 14 days. Behavioral assessments were conducted using the Forced Swim Test (FST), Passive Avoidance Test (PAT), Open Field Test (AAT), and Elevated Plus Maze (ELM). After the tests, blood samples were taken from the animals for serum serotonin, dopamine, TAS, and TOS levels.

Results: The depression model induced by reserpine administration led to significant changes in behavioral and biochemical parameters compared to the control group. Significant positive differences were observed in all treatment groups compared to the reserpine group ($p<0.05$). More positive changes were observed in the resveratrol group in serotonin, dopamine, TAS, and TOS levels compared to the silymarin group. Significant changes were observed in the ZYT, PAT, AAT, and YAL tests in the

resveratrol+silymarin group compared to the reserpine group ($p<0.01$). Furthermore, serum serotonin, dopamine, and TAS levels in this group increased significantly compared to the other groups, while serum TOS levels decreased significantly ($p<0.01$).

Conclusion: The obtained data demonstrate that resveratrol and silymarin exhibit therapeutic effects at the neurochemical and behavioral levels in the reserpine-induced depression model. In particular, it is thought that Resveratrol+Silymarin treatment may produce synergistic effects and be considered as a complementary treatment approach. These findings support the potential of natural compounds as alternative agents in the treatment of depression.

Keywords: Depression, reserpine, resveratrol, silymarin, learning, memory

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon, bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, dünya genelinde oldukça yaygın görülen ve ciddi sosyoekonomik yük oluşturan bir psikiyatrik bozukluktur. Yıllardır süren kapsamlı araştırmalara rağmen, depresyonun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır(1, 2). Genetik yatkınlık, çevresel stres faktörleri ve psikososyal etkenlerin bir araya gelerek depresyonun gelişimine katkı sağladığı bilinmekle birlikte, bu süreçte yer alan biyolojik mekanizmalar halen netlik kazanmamıştır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksındaki bozulmalar, azalmış nörogenez, oksidatif stres ve monoaminerjik sistemlerdeki (dopamin, serotonin, norepinefrin) işlev bozuklukları depresyonun altında yatan temel fizyopatolojik mekanizmalar arasında yer almaktadır(1, 3, 4).

Depresyonun sadece duygudurum üzerinde değil, bilişsel işlevler üzerinde de belirgin olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Dikkat, hafıza ve bilişsel kontrolde görülen bozulmalar, bireyin çevresini algılama, değerlendirme ve tepki verme süreçlerini olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini düşürmektedir(5). Depresyonda bilişsel kontrol eksiklikleri, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık gibi belirtiler sıklıkla görülmekte olup, özellikle bellek işlevlerindeki bozulmalar hastalığın şiddetiyle doğru orantılı bir şekilde artış göstermektedir. Bu nedenle, depresyona eşlik eden bilişsel işlev bozukluklarının değerlendirilmesi, yalnızca hastalığın tanı süreci için değil, aynı zamanda uygulanan tedaviye verilen yanıtın izlenmesi açısından da kritik öneme sahiptir(4, 6, 7).

Deneyssel hayvan modelleri, depresyonun nörobiyolojik temellerini araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Reserpin, nörotransmitterlerin veziküler depolanmasını engelleyerek dopamin, serotonin ve norepinefrin düzeylerini azaltmakta; böylece depresyon benzeri davranışlara yol açmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle reserpin, antidepresan potansiyele sahip yeni farmakolojik ve doğal ajanların değerlendirilmesinde güvenilir bir model sunmaktadır(3, 8, 9).

Son yıllarda, doğal kaynaklı bazı bileşiklerin antidepresan etkileri üzerine yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir. Polifenolik bir bileşik olan resveratrol, üzüm, çilek ve yer fıstığı gibi bitkisel kaynaklarda bulunmakta olup; antioksidan, antiinflamatuvar ve

nöroprotektif etkileriyle ön plana çıkmaktadır. Resveratrolün depresyon, Alzheimer hastalığı ve bipolar bozukluk gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda terapötik potansiyel taşıdığı gösterilmiştir(10, 11). Benzer şekilde, deve dikeninden elde edilen silimarin, hepatoprotektif etkisinin yanı sıra merkezi sinir sistemi üzerinde de olumlu etkiler göstermektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında silimarinin hafıza fonksiyonunu desteklediği ve oksidatif stres kaynaklı bilişsel kayıpları azalttığı bildirilmiştir(12, 13).

Ancak mevcut literatürde, depresyon modellerinde resveratrol ve silimarinin birlikte değerlendirildiği deneysel çalışma tespit edilmemiştir. Ayrıca bu maddelerin öğrenme ve bellek işlevleri üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bununla birlikte, depresyonda sıklıkla değerlendirilen dopamin, serotonin, TAS ve TOS düzeyleri arasındaki ilişki çoğu zaman ayrı ayrı ele alınmakta; bu nörotransmitterin birlikte değerlendirilmesine ise nadiren yer verilmektedir.

Bu bağlamda, bu çalışmada reserpin ile oluşturulan deneysel depresyon modelinde, resveratrol ve silimarinin hem ayrı ayrı hem de kombine olarak öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca depresif sıçanlarda serum serotonin, dopamin, TAS ve TOS düzeyleri ölçülerek, bu biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle ve uygulanan maddelerle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Elde edilecek verilerin, hem doğal bileşiklerin antidepresan potansiyellerine dair literatüre katkı sağlaması hem de depresyonun nörobiyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasına ışık tutması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

2.1.1. Depresyonun tanımı ve epidemiyolojisi

Depresyon, dünya çapında ortaya çıkan en önemli psikiyatrik duygu durum bozukluklarından biridir. İnsanların yaklaşık yüzde 17'sinin hayatlarında en az bir kez depresyon yaşadığı bildirilmiştir. Depresyonun semptomları ve eşlik eden hastalıkları arasında; sosyal geri çekilme, uyku bozukluğu, depresif ruh hali (üzüntü), ilgisizlik, anksiyete, yiyecek tüketiminde değişiklikler, psikomotor gerilik ve hafıza bozuklukları yer alır. Depresyonun epigenetik faktörlerin yanı sıra birçok psikolojik ve sosyal faktörün karşılıklı etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir(14).

Depresyon, yaşam boyu riski %20'ye yakın olan, oldukça yaygın bir psikiyatrik bozukluktur ve yüksek düzeyde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Depresyonlu hastalar, koroner arter hastalığı ve diyabet gibi ciddi fiziksel sağlık sorunları ve diğer tıbbi durumların prognozunun kötüleşmesi açısından daha yüksek risk altındadır. Takip çalışmaları depresyonun uzun vadeli, tekrarlayan, ciddi morbidite ve mortaliteyle ilişkili ve kronikleşme eğilimi gösteren bir durum olduğunu göstermektedir. Hastaların dörtte üçü yaşamları boyunca birden fazla depresyon atağı yaşamakta ve ilk atak erken genç yaşta ortaya çıkarsa ve ailede depresyon geçmişi olması durumunda; tekrarlama riski daha da yükselmektedir(15).

Depresyonun yıllık yaygınlığı dünyada önemli ölçüde benzer olmakla birlikte yaklaşık olarak % 6 oranında görülmektedir. Yaşam boyu depresyon riski %15-18'dir. Bu sonuç ise depresif bozukluğun yaygın olduğu anlamına gelmektedir. Toplumda neredeyse her beş kişiden birinin hayatının bir noktasında bu durumu yaşadığı görülmektedir. Özellikle depresyonun 12 aylık yaygınlığına dünya genelinde bakıldığında zaman; yüksek gelirli ülkeler (%5.5) ile diğer ülkeler (%5.9) karşılaştırıldığında depresif bozukluk görülme oranları benzerdir. Bu da depresyonun ne gelişmiş ülkelerdeki modern yaşam tarzının basit bir sonucu ne de yoksulluk sonucu olduğunu gösterir(16, 17).

Depresyonun başlangıç süreci genellikle yavaş yavaş olur, ancak bazen ani de olabilir. Depresyonun yaşam boyu görülme seyri önemli kişisel olarak farklılık

göstermektedir. Çoğu hasta için hastalığın seyri dönemselidir ve akut depresif dönemler arasında kendilerini iyi hissederler. Bununla birlikte, hastalık doğası gereği önceden tahmin edilemez ve bu nedenle atakların süresi, yaşam boyu atakların sayısı ve bunların ortaya çıkma şekli bireyler arasında değişkendir. Depresyonun yaşam boyu görülme sıklığı kadınlarda %20-25, erkeklerde ise %7-12 arasında değişmektedir. Depresyon, yaşam kalitesi ve hayatta kalmanın önemli bir belirleyicisidir ve psikiyatrik başvuruların yaklaşık %50'sinden ve tüm hastaneye başvuruların %12'sinden sorumludur (18). Depresyon dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenidir(19).

Depresyon şu anda önde gelen küresel engellilik nedenidir. DSM-5'e göre; depresyon, düşük ruh hali, hemen hemen tüm aktivitelere karşı ilgi veya zevkin azalması, düşünce süreçlerinin/fiziksel hareketlerin yavaşlığı ve düşünme veya konsantre olma yeteneğinin azalması gibi çeşitli semptomların varlığıyla karakterize ciddi bir ruh hali bozukluğudur(20).

Depresyonun kadınlarda erkeklere göre görülme olasılığı daha yüksektir. Depresyon ayrıca kalp ve kan damarlarıyla bağlantılı hastalıklar nedeniyle kardiyovasküler hastalık, serebral kardiyovasküler hastalık ve diğer ölüm biçimlerinin artmış riskiyle de ilişkilendirilmiştir(21).

Depresyonda tedaviye rağmen ataklar yaklaşık 3-6 ay sürer ve çoğu hasta 12 ay içinde iyileşir. Uzun vadeli istikrarlı iyileşme, toplumun içinde olan ve doktor kontrolü altında olan hastalarda, hastane ortamlarında kalanlara göre daha yüksektir. Depresyonda uzun vadede (2-6 yıl), iyileşen kişilerin oranı çok daha azdır ve 2 yılda yaklaşık %60'a düşer. Yılda %40, 4 yılda %40 ve 6 yılda %30'da iyileşme olur. Depresyonun tekrarlama olasılığı yüksektir, risk her atakta artar ve genel olarak hastaların neredeyse %80'inde bu durum yaşanır. Yaşamları boyunca en az bir kez daha epizod atağı ve her epizodda tekrarlama olasılığı artar. Başlangıç yaşı ilerledikçe sonuç daha az olumlu olur. Üstelik depresyondan etkilenenlerin yarısından fazlası 6 ay içinde iyileşse de aylar boyunca ve bir yılın neredeyse dörtte üçünde, hastaların önemli bir kısmı (%27'ye kadar) iyileşmemekte ve başlangıçtaki hasta özelliklerine ve tedavi edildikleri ortama bağlı olarak kronik bir depresif hastalık geliştirmeye devam etmektedir(22).

Depresyon yüksek morbiditeye ve ekonomik ve sosyal sonuçlara yol açar. Depresyondan muzdarip hastalarda bilişsel bozukluklar ve işlem hızı, öğrenme, bellek, yönetim performansı ve dikkatin nörobilişsel eksiklikleri görülmektedir(23).

2.1.2. Depresyonun teşhisi

Depresyon düşünceleri, ruh halini ve fiziksel sağlığı etkileyebilen yaygın, kronik bir tıbbi hastalıktır. Düşük ruh hali, enerji eksikliği, üzüntü, uykusuzluk ve hayattan zevk alamama ile karakterizedir. Depresyon teşhisinde, iki ana tanı sistemi; Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı [DSM] ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması [ICD] bir dizi temel semptomun tanımlanmasına dayanır. Belirgin bir şekilde, gösterilen semptomların hiçbirisi depresyon için spesifik değildir. Bu semptomlar diğer psikiyatrik ve tıbbi hastalıklarda da görülür. Bu nedenle depresyon bir bozukluk olarak tanımlanır(24).

Depresyon, sendromu oluşturan ve işlevsellikte bozulmaya yol açan belirtilere dayanmaktadır. Bazı semptomlar, anhedoni (zevk alma yeteneğinin azalması) gibi depresif bir bozukluğa daha spesifiktir. Günlük değişim (yani depresyon belirtileri etkili olunan saatlerin belirli dönemlerinde daha kötüdür) ve hasta olmakla ilgili suçluluk duygusu yoğunlaşır. Yorgunluk, iştahsızlık veya kilo kaybı ve uykusuzluk gibi nörovejetatif semptomlar gibi diğer semptomlar diğer tıbbi hastalıklarda çok yaygındır(22). Kronik depresyon, tekrarlayan depresif ataklarla karakterizedir. Tanı, iki hafta veya daha uzun süren tek bir depresyon döneminden sonra konulabilir(24, 25).

Depresyon epizodları çözülmezse ve uzun süre devam ederse, bu durum kronik depresyon olarak tanımlanır. Depresif semptomlar (çoğunlukla) en az 2 yıl boyunca, 2 ayı aşan herhangi bir iyileşme dönemi olmaksızın mevcutsa, bu duruma kalıcı depresif bozukluk veya distimi adı verilir. Depresif bozukluğun mutsuzluktan veya tipik üzüntü duygularından farklı olduğunu belirtmek çok önemlidir. Kronik depresyon olarak nitelendirilebilmek için, kişinin 2 haftalık bir dönem boyunca neredeyse her gün beş veya daha fazla belirli semptomları göstermesi ve semptomların bireyin önceki genel işleyişinden açıkça farklı olması gerekir. Ayrıca, depresif bir dönem, depresif duygu durum veya anhedoni tanısının mevcut olması gerekir. Depresyon, farklı semptom

kombinasyonlarıyla birçok biçimde ortaya çıkabilir, bu da özellikle diğer hastalıklar bağlamında tespit edilmesini zorlaştırır. Bu semptom karışımı aynı zamanda depresyonun neden sıklıkla gözden kaçırıldığını veya çoğu zaman neden yanlış teşhis konulduğunu da açıklayabilir(26).

Depresyonlu bireylerde, birbirleriyle yakın etkileşim içinde olan ana bulgular monoamin (serotonin ve noradrenalin) nörotransmisyonunun azalması, düşük BDNF konsantrasyonları, sitokinlerin yükselmesi, HPA ekseninin düzensizliği, kortikal ve subkortikal fonksiyonel ve yapısal beyin değişiklikleri ve duyarlılık/koruyucu gen varyasyonlarıdır. Her ne kadar tanımlayıcı açıklamalar ve daha resmi depresyon teşhisleri yüzyıllardır yapılsa da depresif popülasyonlardaki heterojenlik fikri ancak yakın zamanda ele alınmıştır. Bir hasta, başka bir hasta ile aynı bozuklukla teşhis edilmiş olsa bile, bir dizi semptoma sahip olabilir ancak başka bir hasta ile tek bir ortak semptomu bile paylaşmayabilir. Buna rağmen, tedaviler her hastada bulunan semptomlara uyacak şekilde kişiselleştirilmemiştir; bunun nedeni kısmen, bireysel olarak semptomların altında yatan nörobiyolojiyi henüz tam olarak anlamamış olmamızdır(27).

2.1.3. Depresyonun patofizyolojik mekanizması

Son yıllarda depresif bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılması önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir, ancak hiçbir model veya mekanizma tek başına hastalığın tüm yönlerini tatmin edici bir şekilde açıklayamaz. Farklı hastalardaki atakların altında farklı nedenler veya patofizyoloji yatıyor olabilir, hatta aynı hastada farklı zamanlarda farklı ataklar da olabilir(22). Depresyonun patogenezi keşfetmek için dünya çapında giderek artan sayıda araştırmacı çalışma yapmıştır; ancak kesin patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır.

Depresyonun etiyolojisi hala belirsiz olsa da depresyonun birden fazla patojenik faktörle ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. İyi bilinen zihinsel faktörlere ek olarak, depresyonun genetik faktörler, sosyal stres ve hatta diğer yaygın kronik hastalıklarla da ilişkilidir. Bu nedenle, depresyonun etiyolojisi tek bir faktörün perspektifinden açıklanamaz(1, 4).

Depresif bozukluğun patofizyolojisini anlamak için mekanizmalara odaklanılması gerekmektedir. Depresyonun kesin patogenezi halen belirsizdir. Şu anda esas olarak nörobiyolojik mekanizma hipotezleri göz önünde bulundurulmaktadır. Özellikle monoamin hipotezi, nörotransmitter reseptör hipotezi, reseptör hipotezi, nöroendokrin fonksiyon değişikliği hipotezi ve bağışıklık sistemi anormalitesi hipotezi tartışılmaktadır(28). Birçok çalışma monoaminin azaltılmasının merkezi sinir sisteminde patolojik değişikliklerin asıl sebebi olarak görmektedir, dolayısıyla tedavinin amacına ulaşmak için çeşitli antidepresanlar, nöronların sinaptik interstisyel alanındaki monoamin nörotransmitterlerinin konsantrasyonunu farklı yollardan arttırmayı amaçlamaktadır(29).

Bu bozukluğun patogenezinin kesin mekanizmaları henüz net değildir, ancak genetik faktörler ve genetik olmayan faktörler dahil olmak üzere bazı faktörlerin depresyon ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Stres, duygusal travma, viral enfeksiyon ve nöro-ilişkili anormallikler gibi genetik olmayan faktörler depresyonun patogenezinde karmaşık rol alabilir. Serotonin, dopamin ve noradrenalin azalması gibi monoamin nörotransmitter sistemindeki bozulmalar ve sinir hasarı ve sinir hücresi kaybının da depresyonun patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir(30). Depresyon patofizyolojisinde öne çıkan hipotezler aşağıda sıralanmıştır:

2.1.3.1. Reseptör hipotezi

Reseptör hipotezi, depresyonun patogenezinin birden fazla bakış açısıyla açıklamak için başvurulmuştur. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörleri, glukokortikoid reseptörleri, serotonin reseptörleri, Gamma-Aminobutirik Asit (GABA) reseptörleri ve dopamin reseptörleri gibi iyi bilinen reseptörlerdir. Bunlara ek olarak, metabotropik glutamat reseptörleri, opioid reseptörleri ve insülin reseptörleri gibi "klasik olmayan" reseptörler de depresyonun patogenezinde önemlidir(31).

2.1.3.2. Kalıtsallık

Depresyon etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalıkla ilişkili genetik faktörleri, çevresel faktörleri ve gen-çevre etkileşimlerini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmış ve çeşitli modeller kullanılmıştır(32). İkiz ve evlat edinme

alışmaları, depresif bozukluğun orta derecede kalıtsal olduğunu göstermiştir. Depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında depresif bozukluk gelişme riski, depresif bozukluk tanısı alan birinci derece akrabası olmayanlara göre üç kat daha fazladır. Ayrıca depresyondan sorumlu genlerin güvenilir bir şekilde tanımlanmasının zor olduğu kanıtlanmıştır (33) ağır hastalığı olan daha homojen vakaları inceleyen çalışmalar da umut verici görünmektedir ve depresyon riskine katkıda bulunan etkenleri tespit etmiştir(22).

Depresyon kısmen kalıtsal bir hastalıktır. Bireye özgü çevresel etkiler de etiyolojik olarak önemlidir. Depresyon, yalnızca genetik veya çevresel etkilerden değil, her ikisinden de kaynaklanan karmaşık bir hastalıktır. Çok sayıda çalışma, depresyonun ortaya çıkması ve gelişmesinin, depresyon riskinin yaklaşık %40-50'sini oluşturan genetik temele sıkı sıkıya bağlı olduğunu göstermektedir. Depresyonda kalıtsallık daha fazla ilgi görmeye başlamıştır(31).

2.1.3.3. Monoamin hipotezi

nemli deneysel ve klinik kanıtlar, depresyon etiyolojisinde monoaminlerin temel rolleri olduğunu göstermektedir.

2.1.3.3.1 Serotonin (5-HT)

Biyokimyasal bir haberci ve düzenleyici olarak serotonin, omurgalıların ve omurgasızların sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Serotonin, L-triptofandan sentezlenir ve sinapslarda yerel bir verici görevi görür. Ayrıca, farklı uyarılara çeşitli "duruma bağlı" davranışsal tepkilere izin verir. Omurgalılarda serotonerjik sistemin eksikliği; depresyon, fobiler, obsesif kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu gibi bozukluklara yol açabilir(31, 34). Triptofan, 5-HT sentezinin öncüsü olarak, bulunduğu yerdeki seviyesine ve biyoyararlanımına bağlı olarak 5-HT retim hızını belirlemede kritik bir rol oynar. Vücuttaki anormal triptofan düzeyleri, ruh hali bozukluklarının gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. İnsan vücudu triptofan sentezleyemediğinden, düzeyleri öncelikle diyet alımından etkilenir. Araştırmacılar, hafif ila orta şiddette depresyonu olan yaşlı hastaların yiyeceklerden daha düşük triptofan alımına sahip olduğunu bulmuşlardır(35).

Merkezi sinir sisteminde (MSS), 5-HT öncelikli olarak raphe çekirdeklerinde sentezlenir. Diyet triptofanı, kan-beyin bariyerini geçmek ve merkezi sinir sistemine girmek için, nötr grup amino asitlerle rekabet eder. Triptofan, içeri girdiğinde raphe çekirdeklerindeki 5-HT sinir terminalleri tarafından alınır. Emilen triptofan daha sonra 5-HT'ye dönüştürülür. Daha sonra, sentezlenen 5-HT'nin bir kısmı veziküler monoamin taşıyıcıları (Vmat) tarafından hızla veziküllere taşınır ve depolanır. Geriye kalan hücre içi serbest 5-HT, monoamin oksidaz (MAO) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından 5-hidroksiindolasetik aside (5-HIAA) metabolize edilir(36). Özellikle, pineal bez hücreleri içindeki 5-HT enzimatik etki altında melatonine dönüştürülerek uyku-uyanıklık düzenlemesine katkıda bulunur(37).

Bir nörotransmitter olarak 5-HT, ruh hali, uyku ve uyarılma gibi çeşitli süreçlerin yanı sıra öğrenme ve hafızada da rol oynar. Ön beyne projeksiyon yapan serotoninergic sistemin ana kökü raphe çekirdeklerinde, daha net olarak orta beyinde bulunan medyan ve dorsal raphe çekirdeklerinde bulunur. Bu raphe çekirdeklerindeki 5-HT nöronları, beyin boyunca yaygın bir şekilde projeksiyon yaparak ruh hali düzenlemesi, uyku-uyanıklık kontrolü, iştah düzenlemesi, ağrı algısı ve motor koordinasyonu gibi işlevlere katılır(36, 38).

Periferik dokularda, 5-HT öncelikle enterik sinir hücreleri tarafından sentezlenir, küçük bir kısmı ise enterokromafin benzeri hücreler, mast hücreleri ve diğer hücreler tarafından sentezlenir. Diyetle alınan triptofan bağırsak lümenine girer, enterokromafin hücrelerinin amino asit taşıma sistemi yoluyla hücrelere emilir ve 5-HT'ye dönüştürülür. Enterokromafin hücreleri 5-HT'yi lamina propriaya salar, burada 5-HT'nin bir kısmı yakındaki enterositler ve goblet hücreleri tarafından yeniden emilir, başka bir kısmı enterokromafin hücrelerinin reseptörlerine bağlanır ve üçüncüsü duyuşal sinir terminalleri veya bağışıklık hücreleriyle etkileşime girer. Kalan 5-HT, trombositler tarafından kan dolaşımına emilir. 5-HT, duyuşal sinir terminallerindeki reseptörlere bağlandıktan sonra, çeşitli işlemler için merkezi sinir sistemine (spinal sinirler) ve prevertebral sempatik ganglionlara (vagal afferentler) sinyaller iletir. 5-HT, bağışıklık hücreleriyle etkileşime girdiğinde; inflamatuvar faktörlerde değişikliklere neden olur. Kan dolaşımına giren kalan 5-HT, kısmen karaciğer enzimleri tarafından serbest formda metabolize edilir. Bir kısmı

trombosit hücre granüllerinde depolanır. Doku hasarı veya akut inflamasyon meydana geldiğinde, trombositler aktive olur ve kana 5-HT salar. Bir yandan 5-HT, trombosit agregasyonunu ve periferik vazokonstriksiyonu teşvik ederek hemostaza katılır. Öte yandan 5-HT, lenfosit çoğalmasını indükleyerek, sitokin salınımını modüle eder ve enfeksiyonla mücadele için yaralanma bölgesine nötrofilleri çeker. Böylece bağışıklık sistemi tepkilerini düzenler. Ek olarak, serotonin gastrointestinal düzenleme, meme bezi gelişimi, vasküler ton düzenlemesi, kemik yoğunluğu ve kalp hızı kontrolü gibi süreçlerde yer alır(39-41).

Serotonin, ağrı, uyku, iştah ve ruh hali gibi çeşitli fizyolojik işlevleri düzenleyen temel bir nörotransmitterdir. Serotonin sentezi, metabolizması veya geri alımındaki herhangi bir anormalliğin, depresyon, şizofreni, öğrenme sorunları ve kompulsif bozuklukların belirli semptomlarından kısmen sorumlu olduğu bildirilmiştir. Birkaç araştırma, serotoninergik sistemin depresyonun patofizyolojisinde temel bir rol oynadığını göstermiştir. Bilimsel araştırmalar, serotoninergik nöronların işlevinin depresyonda azaldığını göstermiştir. Postmortem ve pozitron emisyon tomografi görüntüleme çalışmaları, ilaç kullanmayan depresif kişilerin daha düşük presinaptik ve postsinaptik serotonin seviyelerine ve amigdala ve orta beyinde daha az serotonin taşıyıcı bağlanma noktasına sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, intihar eğilimli depresyonu olan hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) majör serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asidin düşük seviyeleri tanımlanmıştır. Günümüzde klinikte kullanılan çeşitli antidepresan ilaçların serotonin reseptörlerini hedef aldığı bilinmektedir(41-43).

Serotonin, yaygın etkileri olan en güçlü nörotransmitterlerden biridir. Depresyon, anksiyete, saldırganlık, kompulsif davranış, madde bağımlılığı, bulimia, mevsimsel duygusal bozukluk, çocukluk çağı hiperaktivitesi, hiperseksüalite, şizofreni ve davranış bozuklukları dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklar, bozulmuş merkezi 5-HT fonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. 5-HT, vücutta doğal olarak bulunur. 5-HT, periferde hem gastrointestinal düzenleyici bir ajan hem de kan damarı tonusunun bir modülatörü olarak etki eder. Vücudun serotonininin sadece %2'si beyinde nörotransmitter olarak bulunur. Bir nörotransmitter olarak 5-HT, motor fonksiyonun, ağrı algısının, iştahın ve sempatik sinir sisteminden dışarı akışın modülasyonunda rol oynar. Ayrıca, araştırmacılar

depresyonlu hastaların beyin-omurilik sıvısında ve idrarında, 5-HT'nin majör metaboliti olan 5-HIAA'nın düzensiz seviyelerini gözlemlemişlerdir. Bu düzensiz seviyelerin, depresif semptomların şiddetiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir(41, 44).

Depresyonun 5-HT dengesizliğinden kaynaklandığı fikri ilk olarak 1954 yılında Edward D. Freis'in reserpin ile tedavi edilen 5 hastada ilginç gözlemler yapmasıyla ortaya çıkmıştır. Freis, hipertansiyon nedeniyle tedavi edilen 5 hastanın vakalarını analiz ettikten sonra; tüm vakalarda yüksek doz reserpin tedavisinden sonra uyku bozukluğu, anhedoni ve intihar düşünceleri gibi depresif benzeri semptomlar gözlemlemiştir. Tüm hastalarda, reserpin kesildikten sonra depresif semptomlar kaybolduğunu da fark etmiştir. Bu nedenle, depresyona yol açabilecek bilinmeyen bir reserpin mekanizması hipotezini ortaya atıldı. Reserpin kaynaklı etkilerin mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar, reserpinin serotonin, dopamin (DA) ve noradrenalin (NA) gibi monoaminler üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu ortaya koydu(43). Serotonin hipotezini ilk kez “Duygusal bozuklukların biyokimyası” adlı incelemesinde yayınlayan Alec Coppen olmuştur. Bu makalede, monoaminlerin, özellikle 5-HT'nin önemi göstermiştir. Makale özetinde, serotoninin bir öncüsü olan triptaminin depresif hastalarda azaldığını kaydedilmiştir(43). Depresyonun 5-HT hipotezi onlarca yıldır depresyonun etiyolojisine yönelik araştırmaları ileriye taşımaktadır. Depresyonlu hastalarda beyin 5- HT düzeyinde azalma ve 5- HT₂ reseptörlerinde yukarı regülasyon ve 5- HT_{1A} reseptörlerinde aşağı regülasyon gibi 5-HT reseptörlerinde değişiklikler görülebilmektedir. Beyin serotonin sistemleri, zorlu ve rahatsız edici olaylara verilen adaptif tepkilerde rol oynar(45).

Çok sayıda araştırma, 5-HT'nin depresyonun patofizyolojik süreciyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. 5-HT hipotezi, öncelikle 5-HT seviyesindeki bir azalmanın depresyon için bir risk faktörü olduğunu ileri sürer. Çoğunlukla nöronların gövde ve dendritlerinde bulunan 5-HT reseptörleri, depresyon patogenezinde rol oynar(34, 45). 5-HT, iştah, uyku, hafıza ve öğrenme, sıcaklık düzenlemesi, ruh hali, kardiyovasküler fonksiyon, kas kasılması ve endokrin düzenlemesinin düzenlenmesine katkıda bulunan bir monoamindir. MSS'de önemli bir endojen nöromodülatör olarak, 5-HT öncelikle dorsal raphe çekirdeğindeki (DRN) nöronlar tarafından salınır ve beyin boyunca yaygın olarak yansıtılır. Beyindeki 5-HT işlev bozukluğu, her biri farklı 5-HT reseptörleri tarafından

aracılık edilen majör depresyon bozukluğu, Parkinson hastalığı, obsesif-kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, migren, irritabl bağırsak sendromu, kulak çınlaması ve bipolar hastalık gibi çeşitli bozukluklara yol açabilir. En az 14 adet 5-HT reseptör alt tipi vardır. Bunların çoğu G-protein-eşli reseptörlerdir. 5-HT 3 reseptörü ise ligand kapılı katyon kanalı olarak işlev görür. Dopaminerjik nöronlar, DRN nöronları tarafından salınan 5-HT'den belirgin bir innervasyon alır. 5-HT, çeşitli reseptör alt tipleri nedeniyle beyin ortası dopaminerjik nöronlarının aktivitesi üzerinde çeşitli etkilere neden olabilir. 5-HT nöronları, ventral tegmental alan (VTA)'daki hem dopamin hem de dopamin olmayan nöronları innerve eder. Bu nöronlar çoğunlukla VTA dopamin nöronlarını inhibe ederken, GABAerjik ve glutamaterjik nöronları değiştirerek aktivitelerini de düzenleyebilirler(42).

Serotonerjik sistem, hem sağlıklı bireylerde hem de patolojik bozukluklarda öğrenme ve hafızanın nörobiyolojik kontrolünde rol oynar, ancak altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. 5-HT_{1A}, 5-HT₄ ve 5-HT₆ reseptörleri, raphe çekirdeklerinden gelen serotonerjik projeksiyonlar tarafından inerve edilen beyin bölgelerinde yoğun olarak ifade edilir. Bunlar öğrenme ve hafıza ile ilişkilidir (46). Klinik depresyonu başarıyla tedavi ettiği kanıtlanmış bir antidepresan sınıfı olan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), esas olarak antidepresan olarak etki ettiği yanlışlıkla keşfedilen ilaçların farmakolojik mekanizmasına dayanarak türetilen bu hipoteze yanıt olarak geliştirilmiştir(34).

Tek başına bir etken olmasa da 5-HT eksikliği ve metabolik düzensizlik, duygusal işlemeyi düzenleme gibi depresyonun belirli yönlerine katkıda bulunur. Hem hayvan modelleri hem de insan çalışmaları, serotonin eksikliğinin sıklıkla depresyon benzeri davranışlara yol açtığını tutarlı bir şekilde göstermiştir(44).

2.1.3.3.2. Dopamin(DA)

Beynin ekstrapiramidal sisteminde baskın bir verici olan DA aynı zamanda epinefrin ve norepinefrinin öncüsüdür ve davranışın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Giderek daha fazla insan veya hayvan çalışması, depresyon ile merkezi sinir sistemindeki dopamin iletimi arasındaki yakın bağlantıyı kanıtlamıştır. Ayrıca bazı

araştırmacılar depresyonlu hastalarda dopamin taşıyıcısının yukarı regüle edildiğini ve bunun da dopaminin presinaptik nöronlara yeniden alımını daha etkili hale getirdiğini bulmuştur(45).

DA, tirozin hidroksilaz enzimi tarafından doğrudan tirozinden veya fenilalanin hidroksilaz tarafından tirozine dönüştürülen esansiyel amino asit fenilalaninden dolayı olarak sentezlenir. Tirozin nörona girdiğinde, sitoplazmada TH tarafından katalize edilen L-3,4-dihidroksifenil-L-alanin'e (L-DOPA) dönüşür. Çalışmalar, L-DOPA'nın astrositler aracılığıyla DAerjik nöronlar üzerinde nöroprotektif bir rol oynadığını göstermiştir. DA'nın metabolik bir öncüsü olan L-DOPA, dopaminerjik (DAerjik) nörotransmisyonunda önemli bir rol oynar. Akut L-DOPA tedavisi, substantia nigra'da DA iletimini artırır bu Parkinson hastalığı için standart tedavilerden biridir. Ek olarak, klinik çalışmalar, L-DOPA'nın depresyonlu yaşlı hastaların bilişsel işleme ve yürüyüş hızlarını iyileştirdiğini göstermiştir(47).

Orta beyindeki VTA ve substantia nigra'daki dopamin nöronları, striatuma yoğun projeksiyonlar gönderirken, amigdala ve frontal korteks gibi diğer beyin bölgelerine daha az yoğun projeksiyonlar gönderir. Dopamin nöronları ise striatum, pallidum, hipotalamus ve orta beyin çekirdekleri gibi beyin bölgelerinden doğrudan girdiler alır(48-50).

DA, MSS'deki temel bir nörotransmitterdir. Beyindeki dopaminerjik yollardan biri olan mezolimbik yol, duygusal davranışta hayati bir rol oynar. Depresif hastalarda anhedoni ve değişen ödül sistemlerinin, öncelikle bu dopaminerjik yolun hipoaktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Şiddetli depresyonu olan hastalarda yapılan postmortem çalışmalar, ruh halini ve motivasyonu düzenleyen hem BOS'ta hem de beyin bölgelerinde dopamin metabolitlerinin seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Merkezi dopaminerjik sistem disfonksiyonundan kaynaklanan hastalıklar olan şizofreni ve Parkinson hastalığında depresyonun yaygınlığı, depresyonda görülen DAerjik sistem değişikliğinin bir başka kanıtıdır. Ek olarak, nörogörüntüleme ve postmortem çalışmalarda depresif hastalarda postsinaptik D2/D3 reseptör yoğunluğunda artış bulunmuştur. Bu veriler, depresif hastalarda dopamin nörotransmisyonunun azaldığını göstermektedir. DA sisteminin işlev bozukluğu depresyonun patofizyolojisiyle ilişkilendirmiştir. Ancak depresyonda görülen semptomların çoğu anhedoni ve

motivasyonsuzluk gibi DA sistemindeki işlev bozukluklarıyla daha tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir(48).

Depresyonun çeşitli hayvan modelleri, azalmış DAerjik aktivite ve anhedoni benzeri davranışla ilişkilidir. Anhedoninin depresyonun temel bir özelliği olduğu düşünülmektedir. DA, zevk ve ödül algısının yanı sıra motive olmuş davranışta da önemli bir rol oynar. DA, beyindeki en bol bulunan katekolamin nörotransmitteridir, birçok beyin bölgesinde hızlı glutamat ve GABA aracılı nörotransmisyonu düzenlemede önemli bir rol oynar. DA ayrıca, ödül değerlemesi, motivasyon, motor kontrol, davranışsal seçim, dikkat, biliş ve bazı hormon salgılanması dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve davranışsal süreçte yer alır(51). DA'nın beyin ve nöronal durumları etkilediği mekanizmalardan birinin mRNA çevirisinin düzenlenmesi olduğu belirlenmiş olsa da, bu düzenlemeyi aracılık eden sinyal yolları bilinmemektedir(49).

Dopaminerjik sistem; ödül tahminlerinde, motivasyonel uyarılda ve şartlandırılmış teşvik uyarıcılarına yanıt vermede önemli bir rol oynar. Buna uygun olarak, işlev bozukluğu, depresyon gibi ruh hali bozuklukları teşhisi konan bireylerde tanımlandığı gibi, zevk deneyimleri arama motivasyonunun bozulmasıyla ilişkilidir(52). Son yıllarda yapılan klinik araştırmalar DA sistemlerinin ve DA reseptörlerinin işlevlerinin depresyonda rol oynadığını göstermiştir. Bu şaşırtıcı değildir çünkü DA, depresyonla ilgili duygu, algı, davranış ve motivasyon gibi çeşitli işlevleri etkiler(53).

Büyük ölçekli klinik çalışmalar, hastaların önemli bir kısmının serotoninerjik veya noradrenerjik ajanlara yanıt vermediğini veya bu ilaçlarla remisyona ulaşamadığını ortaya koymuştur. Bu hastalarda, depresif ruh hali ve anksiyete gibi ruh hali semptomları çözüldükten sonra bile, isteksizlik, psikomotor gerileme, konsantrasyon eksikliği ve anhedoni gibi semptomların devam ettiği görülmektedir. Dopamin, özellikle mezolimbik dopamin sistemi, motivasyonu, psikomotor hızı, konsantrasyonu ve haz gibi duyguları düzenlediğinden, en azından bazı tedaviye dirençli hastaların, serotoninerjik veya noradrenerjik ajanlar yerine, dopamin geri alım inhibitörleri, monoamin oksidaz inhibitörleri ve dopamin reseptör agonistleri gibi ilaçların etkili olabileceği hipodopaminerjik bir durumda olduğu varsayılmıştır(54).

Depresyon hastalarının belirli beyin bölgelerindeki DA reseptör değişikliklerinin rolünü daha iyi anlamak ve depresif semptomatolojiye yol açan bu işlevsel değişikliklerin altında yatan belirli DA reseptör mekanizmalarını ve diğer moleküler kompleksleri belirlemek gerekir. Bu, depresyonun patofizyolojisini açıklığa kavuşturmaya ve daha fazla etkili ve daha az yan etkiye sahip yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır(55).

2.1.3.4. Beyinden türetilen nörotrofik faktör

Bu yüzyıldaki en önemli keşiflerden biri, yetişkin beyinde, yeni nöronların üretilebileceği pluripotent kök hücrelerin tanımlanmasıdır; bu süreç, nörojenez olarak adlandırılır. Hayvan çalışmalarında, nörojenezin sınırlandırılması antidepresan etkiyi önleyerek özellikle stresli durumlarda depresyon benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle, nörojenezin, antidepresan klinik etkilerinin temeli olabilecek strese karşı dayanıklılığı kolaylaştırdığı öne sürülmüştür(22, 38). Periferde ve beyinde bol miktarda bulunan Beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü ile ilgili proteinlerdeki nörotrofin ailesinin önemli bir üyesidir. BDNF'nin, uzun vadeli güçlenmede öğrenme ve hafızaya ilişkin hücresel mekanizmaya kritik katkılarda bulunduğu kabul edilmektedir. Nörotrofik faktörün plastisite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(56). Ayrıca nörotrofik faktörün; sinaptik bağlantı, farklılaşma, nöron büyümesi ve nöron onarımı gibi sinir sistemi üzerinde farklı etkiler gösterdiği bilinmektedir. Depresyona ilişkin bu nörotrofin hipotezi, temel olarak hipokampal BDNF seviyelerindeki azalmanın stres kaynaklı depresif davranışlarla ilişkili olduğu ve antidepresan tedavinin BDNF ekspresyonunu desteklediğine dayanmaktadır(45). Çeşitli çalışmalar BDNF'nin monoaminler, nöropeptitler ve davranış üzerindeki nöro-modülatör etkilerini göstermiştir. BDNF'nin yanı sıra nörotrofik faktör ailesindeki sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotrofin-3 (NT-3) gibi diğer üyeler, ilgili tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla hücresel fonksiyonu etkiler(57). BDNF hem periferik hem de MSS'de işlev görür ve mevcut nöronların hayatta kalmasını destekleme ve yeni farklılaşmış nöronların ve sinapsların büyümesini teşvik etmede yararlı bir etkiye sahiptir. Dahası, BDNF'nin kendisi uzun süreli hafıza için gereklidir(58).

İnsanlarda depresyon gelişimine katkıda bulunabilen akut ve kronik stres, depresyonun patofizyolojisi ve tedavisinde rol oynayan beyin bölgelerinden biri olan kemirgen hipokampusunda BDNF seviyelerinin azalmasına neden olur. Antidepresan tedavisi, kemirgenin hipokampusunda BDNF düzeylerini kronik olarak artırırken, ancak akut etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bu bulgu, ilaçların klinikte etkinliğinin gecikmeli başlamasıyla tutarlılık göstermektedir. Dahası, kemirgen depresyon modellerinde BDNF'nin hipokampusu veya orta beyne uygulanması antidepresan benzeri bir etki yaratır(59).

2.1.3.5. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen

HPA ekseninin hiperaktivitesi, organizmayı talepteki değişime adapte ederek istikrar ve sağlığın korunmasına katkıda bulunan ana nöroendokrin stres yanıt sistemini temsil eder. HPA ekseninin aşırı aktivitesi, depresyonlu hastalarda ve normal kişilerde stres sırasında bu eksenin herhangi bir seviyesinde meydana gelir. Stres ve depresyon yakından ilişkilidir. Stresli yaşam olayları sıklıkla depresif dönemlere yol açabilir. Stresin HPA eksenini aktive etmesi bilişsel ve duygusal değişikliklere neden olabilir. HPA aktivitesinde artış, depresif kişilerde en sık görülen nörobiyolojik değişikliklerden biridir. Çalışmalar, hipotalamus-hipofiz aktivitesinin yükselmesine katkıda bulunan ana faktörün kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) üretiminin artması olduğunu göstermiştir. Ek olarak, CRH'ye yanıt olarak hipofiz adrenal kortikotropik hormonu (ACTH) salgılanır ve bu da adrenal korteksin glukokortikoidleri salgılamasını tetikler(60).

HPA eksenindeki değişiklikler stresin etkilerini yansıtabilir ve depresif belirtilerin ortaya çıkışını düzenleyebilir. HPA eksenini aktivitesine vazopressin hakimdir ve hipotalamustan CRF salgılanması, hipofizden ACTH salgılanmasını aktive eder ve son olarak hipofiz bezinden glukokortikoidlerin salgılanmasını uyarır. Ve daha sonra glukokortikoidler, HPA eksenini gibi birçok hedef dokudaki reseptörleriyle etkileşime girer; burada hem hipofiz kortikotropunda doğrudan ACTH salgılanması hem de hipotalamustan CRF ve vazopressin üzerinde geri bildirim inhibisyonu görevi görürler(61). Erken travmanın uzun süreli sonuçlarının gelişiminin merkezine HPA eksenini yerleştiren kapsamlı bir nörobiyolojik model mevcuttur. Bu eksenin

hiperaktivitesinin erken yaşam programlamasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. HPA eksenini; sigara içme, anne stresi, erken yaşta ciddi kayıp, çocuk istismarı ile duyarlı hale getirilebilir ve bunların hepsi yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon gelişimine yol açabilir(62). Bazı hastalarda aşırı aktif HPA eksenini ile birlikte görülen şiddetli depresyon, kortizolün aşırı salgılanması, hipofiz ve böbrek üstü bezlerinin büyümesi ve beyin omurilik sıvısında kortikotropin salgılatıcı faktörün artmış seviyeleri ile karakterize edilir. Bunlar negatif geri bildirim sistemlerindeki eksiklikleri ve CRF veya ACTH salgılanmasını destekleyen diğer maddelerin salgılanmasının aşırı merkezi uyarılmasını temsil eder(62).

Depresyonlu hastalarda HPA ekseninin hiperaktivitesi biyolojik psikiyatrideki en tutarlı bulgulardan biridir. Özellikle, majör depresyonlu hastalarda plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında artmış kortizol konsantrasyonları; ACTH'a abartılı bir kortizol tepkisi; ve hem hipofiz hem de adrenal bezlerinin büyümesi gösterilmiştir(63).

HPA eksenini, vücuttaki bireylerin stres karşısında nasıl uyum sağladığını ve davrandığını düzenleyen önemli bir endokrin sistemdir. Bir stres faktörü ortaya çıktığında, hipotalamusun paraventriküler çekirdeği, ön hipofizden ACTH salınımını uyararak CRH salgılar. ACTH kan dolaşımına girer ve böbrek üstü bezlerinden glukokortikoidlerin (insanlarda kortizol ve hayvanlarda kortikosteron) salınımına neden olur(64).

Majör depresyondan muzdarip bireylerde serum ve plazma kortizolünün daha yüksek olduğunu göstermektedir. Resveratrol, depresyonun çeşitli hayvan modellerinde serum ve plazma kortikosteronundaki bu artışı hafifletir(30).

2.1.3.6. İnflamasyon/Sitokin hipotezi

Periferik sitokin konsantrasyonları beyin fonksiyonu, sağlığı ve biliş ile bağlantılıdır. Periferik sitokinler, kan-beyin bariyerini geçtikten sonra veya sinir hücrelerinin aracılık ettiği sinyaller yoluyla doğrudan nöronlar ve astrositler ve mikroglia gibi destekleyici hücreler üzerinde etki gösterebilir. Birkaç klinik ve hayvan çalışması, proinflamatuvar sitokinlerin depresyon gelişiminde rol oynayabileceğini bildirmiştir. Depresif semptomları olan hastaların plazmasında, sağlıklı bireylere kıyasla tümör nekroz

faktörü-alfa, interlökin (IL)-1, IL-6 ve C-reaktif protein gibi proinflamatuvar biyobelirteçlerin artmış seviyeleri tespit edilmiştir(62).

Son yirmi yılda, psikiyatri alanında yapılan bazı yeni çalışmalar, depresyonun patogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığını öne sürmektedir. Depresyonlu hastalarda T hücresi aktivasyonu, azalan serum çinko seviyeleri ve artan akut faz proteinleri ile sitokinler arasında bir ilişki vardır(45). Otoimmün hastalıkları ve ciddi enfeksiyonları olan bireylerin neden depresyona yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu ve terapötik olarak uygulanan interferon gama ve interlökin 2 gibi sitokinlerin neden depresyonu tetiklediği bildirilmiştir. Depresyonun ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde inflamasyonun rolü, çocukluk çağında artan interlökin 6 miktarının yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon gelişme riskini arttırdığı bulgusu ve mikrogial aktivasyon ve nöroinflamasyon kanıtı ile desteklenmektedir(22, 65).

İnflamasyonla ilişkili depresyon, daha fazla kalıcılık, şiddet ve azalmış motivasyonla karakterizedir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde gelişir(66). Yeni hipotezler, disfonksiyonel glukokortikoid homeostazının ve bozulmuş HPA eksenini düzenlemesinin rolünü veya hastalığın altında inflamatuvar reaksiyonların yattığı olasılığını vurgulamıştır(67).

Sitokinler ve depresyon arasındaki bağlantı, çeşitli derecelerde, aşağıdaki genelleştirilmiş sonuçlarla desteklenmektedir: (1) Hastalara ve laboratuvar hayvanlarına verilen sitokinler, bazı depresyon semptomlarına neden olur. (2) Bazı depresyon hastalarında bağışıklık sisteminin aktive edilmiş bir makrofaj/monosit tepkisi ve yükselmiş sitokin seviyeleri tespit edilmiştir. (3) Depresif bozukluklar, sıklıkla inflamatuvar bir bileşeni olan bozukluklardan muzdarip hastalarda ortaya çıkar. (4) Bazı stres faktörleri, hem periferde hem de MSS'de sitokinlerin ekspresyonunun artmasına neden olur(68).

2.1.3.7. Sirkadiyen hipotezi

1950'lerden beri depresyonlu hastalarda günlük ritimlerin bozulduğu bilinmesine rağmen, ruh hali bozuklukları ve uyku/uyanıklık döngülerindeki anormallikleri birbirine bağlayan moleküler mekanizmalar hala iyi anlaşılmamıştır (62). Bununla birlikte, sağlam

kanıtlar uyku bozuklukları ve depresyon arasında iki yönlü bir bağlantıyı doğrulamaktadır ve uykusuzluk artık depresyon geliştirmeye yatkınlık yaratan bir faktör olarak kabul edilmektedir. Dahası, depresyonun kendisinin uyku yapısını birçok şekilde değiştirebileceği gösterilmiştir(69).

Depresyonun sirkadiyen teorisi; stresli olayların uyku düzenlerini değiştirdiğini, bunun da hücrelerdeki günlük moleküler ritimleri değiştirdiğini ve bunun da savunmasız bireylerde ruh hali bozukluklarının gelişmesine yol açtığını ileri sürmektedir. Bu bozukluğa sahip hastalarda, özellikle melankolik alt tipe sahip olanlarda, depresyonun bir diğer semptomatik özelliği olan kortizol ritminde bir faz ilerlemesi gösterilmiştir. Depresyonlu hastalarda melatonin salgılanmasında belirgin sirkadiyen faz ilerlemeleri ve kan melatonin konsantrasyonlarında azalma da sıklıkla gözlenmektedir(62, 70).

Melatonin esas olarak epifiz organlarında ve retinada üretilir ve birçok durumla ilişkili olan sirkadiyen ritim saatinin işlevinde sorumludur. Ayrıca detoksifikasyon özelliğinden dolayı serbest radikaller ve ilgili oksijen türevleri uzaklaştırdığı için, melatonin hücrelerin moleküler fizyolojisini ve hücrelerin iyileştirilmesine yardımcı olur. Klinik öncesi çalışmalar melatoninin antidepresan benzeri özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Melatonin, yaşlı sıçanların hipokampusunda monoamin sentezini artırarak; serotonin, dopamin ve norepinefrin nörotransmisyonunu artırabilir. Ayrıca bilişsel ve yaşa bağlı motor beceri koordinasyon kusurlarını iyileştirir(29).

2.1.3.8. Nörotransmitter sistemleri

Duygu, günlük yaşamımızda çok önemli bir rol oynar ve sosyal etkileşimlerimizi etkiler; insan psikolojik sorunlarının %80-90'ından fazlası duygusal sorunlardır. Bununla birlikte, duygu tüm yaşam bilimleri arasında en erken çalışılan ancak en az bilinen konulardan biri olarak kabul edilir. Son zamanlarda, birçok makale duyguları monoamin nörotransmitterleriyle ilişkilendirmiştir(71). Nörotransmitter sistemleri hipotezine göre, depresif semptomlar, nörotransmitterlerinin değişen seviyelerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu hipotez, antidepresan tedavilerinin bu nörotransmitterlerden bir veya daha fazlasının nörotransmisyon tonunu artırdığına dair çok sayıda kanıta dayanarak geliştirilmiştir(62).

Nörotransmitter sistemleri, depresyon tedavisi olarak nörotransmitterlerini hedef alan ilaçlar tarafından büyük ölçüde desteklenmiştir. Bu nedenle, birinci basamak antidepressan ilaçlar monoamin nörotransmitterlerini yükseltmek için kalır. Ancak, bu antidepressanlar sınırlı klinik etkinlikleri, yan etkileri ve gecikmiş etki başlangıcı nedeniyle incelemeye alınmıştır. Depresyonun yeni etiyolojik hipotezleri, depresyonun patogenezeine ilişkin ana hipotezi açıklığa kavuşturmak için birçok vücut sistemi ve birçok beyin hücresi türü de dahil olmak üzere geniş bir alana yaymalıdır(72).

2.1.3.9. Stres kaynaklı depresyon hipotezi

Stres kaynaklı depresyon hipotezi, monoamin hipotezi tarafından açıklığa kavuşturulmayan depresyonun olası nedenlerini açıklamayı amaçlayan ilk hipotezdir. Bu teori, bozukluğun kronik stres ve depresyon patogenezinin en çok çalışılan patolojik yollarından biri olan HPA ekseninin daha sonraki işlev bozukluğundan kaynaklanabileceğini varsayar. Ancak stresin etkisi, stres faktörünün türüne, süresine, genetik geçmişine ve yaşam geçmişine bağlıdır. Uzun süreli ve orta düzeyde bir stres etkisinin, özellikle günlük olarak birden fazla öngörülemeyen rahatsız edici olay olması durumunda, tek bir güçlü stres etkisine kıyasla daha tehlikeli olabileceği düşünülmektedir. Savunma ve uyum mekanizmalarını sürekli olarak uyaran ve sonrasında tükenmelerine yol açan bu hafif stres olaylarına uyum sağlamak imkansızdır(62).

2.1.3.10. Yapısal ve işlevsel beyin değişiklikleri hipotezi

Geçtiğimiz çeyrek yüzyılda teknoloji ve bilgisayar alanında yaşanan ilerlemeler, beyin yapısı ve işlevine dair anlayışımız üzerinde çok büyük bir etki yaratmaktadır. Ancak anlamlı öngörüler, daha fazla sayıda hastayı taranması ve nörogörüntüleme verilerini güvenilir bir şekilde birleştirilmesi mümkün hale geldikçe ortaya çıkmaya başlamıştır. Nörobilimdeki önemli bir zorluk, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda rol oynayan altta yatan sinir devrelerini ve ilişkili nörotransmitterleri ve reseptörleri belirlemektir. Bu çalışmaların çoğunun odak noktası, yükselen monoaminerjik projeksiyonların aracılığıyla uyarılma seviyelerini düzenleyen belirli beyin sapı çekirdekleri olmuştur. Bu bağlamdaki son çalışmaların konusu, 'preoptin' arka beyindeki orta hat periventriküler gri merkezde bulunan ve ön beyin boyunca geniş projeksiyonlara

sahip olan GABAerjik nucleus incertus olmuştur. Nucleus incertus nöronları, CRF için reseptörlere aracılık eder. Psikolojik stres faktörleri tarafından aktive edilir ve stres tepkilerinde ve davranışsal aktivasyonda rol oynayan temel çekirdeklere projeksiyon yapar. Nucleus incertus ayrıca, uzamsal gezinme ve hafızanın kontrolüyle ilişkili olan hipokampal teta ritmini modüle edebilen sinir devrelerinde bir odaktır. Depresyonlu hastalarda yapılan yapısal çalışmalar, majör depresyonda hipokampal hacmin, depresyonu olmayan kişilerle karşılaştırıldığında daha küçük olduğunu tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur. Bazı çalışmalar, hacim kaybının derecesini, tedavi edilmemiş yaşam boyu depresyonun süresiyle ilişkilendirmiştir(73, 74).

Fonksiyonel nörogörüntüleme, duygu düzenleme, anhedoni ile ilgili bozulmuş ödül yolları ve kişisel farkındalık gibi temel süreçlerde yer alan beyin ağları hakkında bilgi sağlar. Depresif bozukluklarda bu ağları inceleyen çalışmalar genel olarak amigdalanın artan aktivite ve bağlantıya sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca depresyonlu bireylerde subgenual anterior singulat gibi diğer yapıların hiperaktif olduğu, ancak insula ve dorsal lateral prefrontal korteksin hipoaktif olduğu bulunmuştur. Fakat, depresyonda tanımlanan beyin değişiklikleri oldukça heterojen bir klinik tabloyla ilişkilidir ve dolayısıyla oldukça değişkendir(22, 75).

Kanıtlar, nöroplastisitenin zararlı veya uzun süreli stres nedeniyle değiştiğini, uzun vadeli potansiyasyonda anormallik, dendritik büzülme ve fonksiyonel değişiklikler, aksonal filizlenme ve bozulmuş nörogenez olarak karakterize edildiğini göstermiştir. Anormal nöroplastisite, depresyonla sonuçlanan, nöronal tepkilerin adaptasyonsuz ve anormal durumuna yol açar(76).

Depresif bireylerde yapılan işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları, hipokampüste ve buna kapsamlı bir şekilde bağlı olan beyin bölgelerinde istirahat kan akışı ve glikoz metabolizmasında anormallikler belirlemiştir(77).

2.1.3.11. Oksidatif stres hipotezi

Oksidasyon ve redüksiyon hücre metabolizmasının temel reaksiyonlarıdır. Oksidasyon, esas olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri olmak üzere çeşitli serbest radikaller üretir. Bununla birlikte, aşırı oksidasyon veya yetersiz

antioksidasyon, oksidatif stres (OS) olarak adlandırılan bozulmuş homeostazla sonuçlanacak önemli miktarda serbest radikal birikimine neden olur. OS koşulları altında aşırı ROS, normal fizyolojik sinyalleri bozar, nükleik asitlerin, lipidlerin ve proteinlerin peroksidasyonunu indükler ve sonunda hücre hasarına ve patolojik reaksiyonlara neden olur. Çalışmalar, OS'un Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejenerasyon hastalıklarında temel rolünü ortaya koymuştur. Depresyondaki ortaya çıkan rolü son yıllarda tanımlanmış olup giderek daha fazla ilgi görmektedir(78). Çalışmalar depresif hastalarda ve hayvanlarda önemli ölçüde azalmış antioksidanlar ve karbonil ve malondialdehit gibi peroksidasyon biyobelirteçlerinde artış bulunmuştur(78-80).

OS, oksidan sistemler ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizliktir. Oksitlenmiş proteinlere, lipitlere ve nükleik asitlere yol açar. Daha yüksek OS, vücutta dolaşan daha fazla reaktif oksijen türünün göstergesidir. Antioksidanlar, OS'un zararlı etkilerine karşı koyar. Daha düşük antioksidan durumu, moleküllerin oksidasyonunu telafi etmek için dolaşan daha az antioksidan molekül olduğunu gösterir. Yüksek OS veya düşük antioksidan durumu, kötü sağlık sonuçlarının biyolojisinde ve çok çeşitli hastalıkların ilerlemesinde giderek daha fazla yer almaktadır. Önceki araştırmalar, yüksek OS'un diyabetin, aterosklerozun, ölüm oranının başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. OS, depresyonu fizyolojik değişikliklere bağlayabilecek aday bir yoldur. Ayrıca, depresyon ve oksidatif stres arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir(80, 81).

OS, proteinlerin, lipidlerin, nükleik asitlerin ve diğer hücre yapılarının yapısını değiştiren ve sonuç olarak normal metabolizmayı bozan ve hatta hücre ölümüne neden olabilen ROS veya nitrojenli türler üretiminin sonucudur. Hafif bilişsel bozuklukta da oksidatif stresin bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Total Antioksidan (TAS), hücre, doku veya organın antioksidan bariyerinin toplam kapasitesini yansıtan enzimatik olmayan bir antioksidan belirteçidir. TAS değeri, antioksidan enzimlerin yanı sıra düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların konsantrasyonundan önemli ölçüde etkilenir. Bu parametrenin değeri, oksidan-antioksidan dengesinin bir ölçüsü veya bir efor veya hastalık seyri nedeniyle antioksidan rezervlerinin tükenmesinin bir göstergesi olabilir(82). Oksidatif-antioksidatif sistemler arasındaki dengesizlik olan OS, ruh sağlığı hastalıkları ve

aterosklerotik vasküler hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli bozuklukların patofizyolojisinde rol oynar(80).

Depresif bozukluğa, nöronlara zarar veren ve depresif bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir role sahip olan OS'ta artış ve antioksidan durumunda azalma eşlik eder. TAS, oksidanları azaltmak için gereken enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların kapasitesidir. TAS ölçümü, iyi ölçülmeyen veya iyi tanınmayan antioksidanlar da dahil olmak üzere genel antioksidan durumu hakkında yararlı bilgiler sağlar. Klinik ve klinik öncesi çalışmalar, antidepresanlar ile anksiyolitik ajanların antioksidan özellikler gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bu ajanlar, serbest radikalleri temizleyerek ve OS yollarını baskılayarak reaktif oksijen ve azot türlerini (ROS/RNS) azaltabilir. Bu mekanizma, OS kaynaklı nöronal hasara karşı koruma sağlayabilir. Sonuç olarak, depresyon ve anksiyete semptomlarında remisyon ve işlevsel iyileşme görülebilir. OS ile ilişkili moleküler mekanizmalar, depresif ve anksiyete bozukluklarının etiyolojisini etkileyen faktörlerden birini temsil edebilir. Bu bozukluklarda, endojen/ekzojen pro-oksidanlar tarafından ROS üretimi ile antioksidanlar tarafından ROS'a karşı savunma mekanizması arasında bir dengesizlik bulunmuştur. Ancak, OS'un zihinsel bozuklukların süreçlerini nasıl etkilediğine dair genel bilgiler hala belirsizdir(78, 83).

Beyin, vücuttaki toplam oksijenin %20'sini metabolize etmesine rağmen, sınırlı miktarda antioksidan kapasitesine sahiptir, bu nedenle ROS üretimine karşı özellikle savunmasızdır. Bazı beyin bölgeleri, özellikle limbik sistemdekiler, depresyon ve anksiyete semptomlarını aracılık etmek için birlikte hareket eder. Limbik bölge, oksidatif bir saldırının zararlı etkilerinden güçlü bir şekilde etkileniyor gibi görünmektedir. Depresyon ve anksiyete tedavisinde ilaçların rolünü araştırmak için çok sayıda hayvan çalışmasında OS belirteçleri ve antioksidan konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Antidepresanların oksidatif durumu iyileştirmesine rağmen, etki mekanizmaları hala tam olarak açıklanmamıştır. Klasik hipotez, antidepresanların noradrenerjik ve serotoninerjik nörotransmitter sistemlerini birincil veya doğrudan bir etki olarak normal seviyelere döndürdüğü fikri etrafında formüle edilmiştir. Antioksidan etkiler, antidepresanların belirgin bir ikincil özelliği olarak öne çıkmaktadır. Son dönemde, antidepresanların hızlı antioksidan etkilerine dair bulgular, bu ajanların etki mekanizmalarına yönelik yeni bir

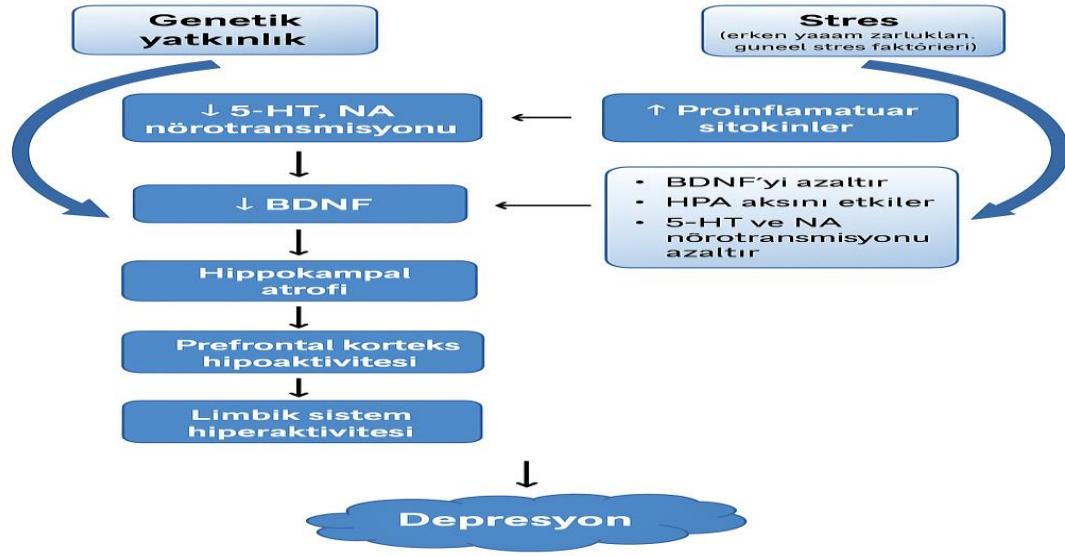
bakış açısı doğurmuştur. Bazı çalışmalar, artmış lipid peroksidasyonu ile birlikte depresyon belirtileri sırasında OS düzeylerinin de yükseldiğini göstermektedir(78, 81-83).

2.1.3.12. Çevresel etkenler

Yaşam olaylarının depresif bozukluğu hızlandırmadaki ve muhtemelen buna neden olmadaki potansiyel rolü uzun zamandır bilinmektedir. Yetişkinlerdeki stresli yaşam olayları arasında yaşamı tehdit eden olaylar arasında; kronik hastalıklar, mali zorluklar, iş kaybı, ayrılık, ölüm ve şiddete maruz kalma gibi durumlar yer alır. Bu tür çalışmalarda, olumsuzlukları katmanlandırarak bireyleri depresif bozukluğa yatkın hale getiren en az iki tür moleküler varyantı tanımlamıştır(84). Hayvan ve klinik çalışmalar, erken çocukluk travmasını, özellikle HPA eksenindeki değişiklikler yoluyla daha sonraki yaşam depresyonu ile ilişkilendirmiştir. Dolayısıyla duygusal ihmale veya cinsel ve fiziksel istismara maruz kalmanın depresyonun olasılığı, şiddeti ve kronikliği üzerinde etkisi vardır(22, 85).

2.1.3.13. Epigenetik (gen-çevre etkileşimleri)

Son yıllarda heyecan verici bir keşif olarak, çevrenin genetik bilginin yorumlanmasını doğrudan etkileyebildiği ve bazı genlerin çevresel faktörler tarafından etkinleştirildiği gösterilmiştir. Bu süreç gen-çevre etkileşimi olarak tanımlanmış olup epigenetik mekanizmalar tarafından belirlenmektedir. Bu olguyu inceleyen araştırmalar, çevresel faktörlerin, örneğin nöronal plastisiteyi değiştirerek, beyin nörobiyolojisinin modifikasyonunda rol oynayabileceği potansiyel olarak yeni yolları ve mekanizmaları ortaya çıkarmıştır. Ancak bu yeni alan, bazı sorunlarla karşı karşıyadır. Her ne kadar bu keşifler heyecan verici olsa ve genetik alanında daha fazla araştırmayı teşvik etse de, bu gözlemlere dayalı klinik müdahaleler için potansiyel ortaya çıkmadan önce, patojenik epigenetik etkileri değiştirebilecek terapötik yaklaşımlar geliştiren çalışmalara ihtiyaç vardır(86).



Şekil 1. Gen çevre etkileşimi ile depresyon süreci(15).

2.1.4. Depresyonda tedavi

Bir depresif hastayı tedavi ederken ilk hedef, depresif semptomların tamamen ortadan kaldırılmasıdır ve genel anlamda bu hedefe genellikle psikolojik terapi, farmakoterapi veya her ikisinin kullanılmasıyla ulaşılabilir. Bununla birlikte, belirli bir tedavi yoluna başlamadan önce, hastanın ruh halini potansiyel olarak düşürebilecek ilaçların uygulanmasını durdurmak, her türlü madde kullanımını engellemek ve mümkün olduğunca kaliteli uyku düzeni, düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenme gibi genel önlemleri ele almak önemlidir(87).

2.1.4.1. Psikolojik terapiler

Depresif bozukluk için çeşitli psikoterapiler mevcuttur. Her terapi tarzı, bir tedavi çerçevesi oluşturmak için kullanılan farklı kavramsal tasarımlardan yararlanır ve her terapinin akıl ve ruh için farklı hedefleri vardır. Bilişsel davranışçı terapi, depresif bozukluğu olan hastalara eğitim veren, en yaygın olarak bulunabilen ve en iyi test edilen psikoterapi yöntemidir(87, 88). Bu tür psikoterapi, bu olumsuz düşüncelerin nasıl ele alınacağına ve mümkün olduğunda bunların nasıl daha sağlıklı, olumlu fikirlerle değiştirileceğine dair teknikler sağlar. Hafif ve orta şiddette depresyonu olan hastalarda psikoterapilerin farmakoterapi kadar etkili olduğu görülmektedir. Bu etkililik şiddetli

depresyonda mevcut değildir çünkü hastalar psikoterapiye katılamayacak kadar hastadır. Bilişsel davranışçı terapi gibi bazı psikoterapilerin uzun vadeli etkilerinin tedaviden sonra bir yıl veya daha uzun süre devam ettiği, antidepresan ilaçların ise yalnızca alınırken işe yaradığı gösterilmiştir. Psikolojik tedavilerin mekanizmaları daha iyi anlaşıldıkça ve daha açıklayıcı özgüllük sağlayan modeller geliştirildikçe sonuçlar daha da geliştirilebilir. Ancak pratikte psikoterapinin ana sınırlamaları vardır. Bunlar; çok az sayıda eğitimli terapistin bulunması ve tedavinin pahalı olması nedeniyle ulaşılabilirliğin olmayışı olarak gösterilebilir(22, 87, 89).

2.1.4.2. Farmakoterapi

Depresif bozukluğun farmakoterapisi, monoaminerjik nörotransmisyonun artırılması üzerine kurulmuştur. Ancak daha yeni antidepresanlar, NMDA reseptörü, melatonin veya GABA gibi diğer beyin sistemlerini hedef alır(90).

Antidepresanların ruh halini iyileştirirken nasıl iyileştirdiğine dair kesin mekanizmalar bilinmemektedir, ancak monoaminerjik nörotransmisyonu etki eden çoğu antidepresan, sinaps içinde etkiler yaratır ve bu daha sonra hücre içi sinyalleşmeyi ve ikinci haberci yollarını etkiler. Bu yollar gen ekspresyonunda, nörojenizde ve sinaptik plastisitede değişikliklerle sonuçlanır ve sonuçta bu adaptif değişiklikler terapötik faydaya yol açar. Antidepresanların farmakolojik etkileri çeşitli ve karmaşıktır ve antidepresanların prensiplerine göre sınıflara ayrılır. Farmakolojik etki aşırı derecede basittir, ancak antidepresanların klinik etkileri geniş ve örtüştüğünde pratikte yararlı olmaya devam etmektedir(91, 92). Son çeyrek yüzyılda, SSRI'lar, ölçülebilir bir fayda sağlaması haftalar sürebilen orta düzeyde etkililiğine rağmen, birinci basamak antidepresan ilaç sınıfı haline gelmiştir. Ayrıca SSRI'lar hastaların tolere edemediği cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı, mide bulantısı ve baş ağrıları gibi yan etkilere sahiptir(22). Mevcut tedavilerin çeşitliliğine rağmen, hastaların önemli bir kısmı reçete edilen çeşitli tedavilere yeterli yanıt vermemekte, ya kısmi yanıt vermekte ya da hiç yanıt vermemektedir. SSRI'lar depresyon tedavisi için en sık reçete edilen ilaçlardır, ancak klinik uygulamaları sınırlayan çeşitli yan etkiler ve yüksek başarısızlık oranı sergilerler.

Bu nedenle, depresyona karşı daha etkili ve güvenli antidepresanlar keşfetmek için daha fazla çaba sarf edilmelidir(91, 92).

2.1.4.3. Bitkisel terapiler

Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde bitkisel bileşiklerin ve diğer doğal maddelerin değerine dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Doğal terapiler, depresyonun önlenmesinde ve tedavisinde sentetik kimyasal ilaçlara göre avantajlar sunar. Bitkisel tedaviler, potansiyel faydalar ve olası yan etkiler arasında daha uygun bir denge sunan sentetik antidepresanlara bir alternatif sağlayabilir. Bitkisel ilaçlara yeşil ilaçlar da denir çünkü zararları daha az ve etkilidirler. Geleneksel bitkisel tedavilerin depresyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Geleneksel bitkisel tedavilerin daha etkili ve daha az toksik terapötiklerin geliştirilmesi için olası aktif bileşenlerin uygulanabilir bir kaynağı olduğu yaygın olarak bilinmektedir. Olağanüstü farmakolojik faydaları, maliyet etkinliği ve yan etkilerin az olması nedeniyle, geleneksel bitkisel ilaçlar son yıllarda çok sayıda sağlık hizmeti ortamında öne çıkmıştır(93).

Geleneksel antidepresanların ya da bilişsel terapilerin hastalarda sınırlı etkinliği vardır çünkü zamanla farmakolojik etkileri azalır ve yan etkileri uzun süreli kullanımla artar. Bitkisel ilaçların insanların ruh halini düzenlemeye yardımcı olduğu ve önemli bir farmakolojik etki sağladığı iddia edilmektedir(72, 87).

2.2. Deneysel Depresyon Modelleri

Depresyon hayvan modelleri ele alındığında, 'model' terimi genellikle depresyon benzeri bir fenotipi oluşturmak için kullanılan yöntemleri ve depresyon benzeri davranışı değerlendirmek için kullanılan yöntemleri tanımlamak için kullanılır. Bir 'model' ile bir 'test' arasındaki ayrım önemlidir çünkü 'model' genellikle fenotipi doğrulamak için depresyon benzeri davranış 'testlerine' bağımlıdır. Kapsamlı araştırmalara rağmen, depresyona yol açan kesin nörobiyolojik süreçler tam olarak anlaşılmamıştır. Depresyonun altında yatan nöropatolojiye ilişkin en yaygın kabul gören hipotez, sinaptik aralıkta bozulmuş monoamin nörotransmisyonunun rolünü vurgulayan monoamin dengesizliği hipotezidir. Şu anda mevcut olan antidepresanların neredeyse tamamı, yarım yüzyıldan daha önce meydana gelen şans eseri keşiflere dayanmaktadır. Bu keşifler, ruh

hali bozukluklarının tedavisinde devrim yaratıp ve daha gelişmiş antidepresanların geliştirilmesine yol açmıştır(94, 95).

Depresif bozukluk, dünya çapında ciddi bir sosyal ve ekonomik yük getiren yaygın, karmaşık ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir ruhsal bozukluktur. Yıllar boyunca, depresyonun altında yatan patofizyolojiyi açıklamak ve yeni antidepresan tedavi stratejilerini test etmek için çok sayıda hayvan modeli oluşturulmuştur(95).

İnsan depresyonunun hayvanlarda modellenmesi, çoklu psikolojik ve fizyolojik semptomların öznel doğası ve nesnel biyobelirteçlerin eksikliği göz önüne alındığında zorlu bir iştir(95). Bir hayvan modelinin geçerliliği genellikle şu kriterlere göre değerlendirilir; 1) Semptomların ortaya çıkışı insan bozukluğuna makul derecede benzemelidir. 2) Davranış değişiklikleri nesnel olarak izlenebilmelidir. 3) Davranış değişiklikleri terapötik olarak etkili antidepresan tedavilerle tersine çevrilebilmelidir(94).

Ya da Günümüzde çoğu araştırmacı, Willner (1984) tarafından yapılan, etiyolojik geçerlilik için bir kriterle desteklenen, yüz geçerliliği, öngörücü geçerlilik ve yapı geçerliliği olmak üzere hayvan modellerinde üç geçerlilik kriteri önerisine güvenmektedir. Bu kriterleri özetlemek gerekirse: hayvan modelleri, (1) davranışsal fenotip ile klinik semptom profili arasındaki benzerlik (yüz geçerliliği). (2) Klinik olarak etkili antidepresan tedavileriyle iyileşme veya zayıflama (öngörücü geçerlilik). (3) İnsan bozukluğunu ortaya çıkarmada önemli olduğu bilinen olaylarla tetiklenme (etiyolojik geçerlilik). (4) Benzer nörobiyolojik temeller (yapı geçerliliği) dahil olmak üzere çeşitli açılardan insan durumuna benzemelidir(96).

Şu ana kadar geliştirilen hayvan modellerinin hiçbiri insanlarda gözlemlenen depresyon benzeri fenotipi mükemmel şekilde yeniden üretememektedir(94). Ayrıca, diğer psikiyatrik bozuklukların aksine, genom çapında ilişki çalışmalar depresyon ile ilişkili tek bir risk aleli tanımlamamıştır. Bu nedenle, alanda hastalığın gerçek genetik modelleri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, insan ölüm sonrası örnekleri ile translasyonel kemirgen modelleri üzerinde yapılan ve örtüşen bu çalışmalar son birkaç yılda önemli keşiflere yol açmıştır(95).

Depresif bozukluğun patogenezinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması çok önemlidir ve depresyonun altında yatan mekanizmaların ve genetik bozuklukların tanımlanması için

hayvan çalışmaları esastır. Son zamanlarda birçok araştırımcı, çeşitli depresif bozukluk modelleri aracılığıyla depresyonun patolojisini bildirmektedir. Depresyonun farklı hayvan modellerinin, depresif davranış kalıpları ve patoloji açısından farklılıklar gösterdiği gözönüne alındığında, depresyon çalışması alanında ilerleme sağlamak için depresif hayvan modelleri arasında karşılaştırma yapılması gereklidir(97). İlaç geliştirme açısından hayvan modellerinin yararlılığı tekrar tekrar sorgulanmıştır ancak aynı modeller hastalığın altta yatan patolojisini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Literatüre giren ve daha çok tercih edilen depresyon hayvan modelleri şunlardır:

2.2.1. Kayıtsızlık benzeri davranışların değerlendirilmesi modeli

İlgisizlik, gönüllü, hedefe yönelik davranışlarda bir eksiklik olarak kabul edilir. Kemirgenlerde ilgisizlik belirtileri, bozulmuş yuva oluşumu, bozulmuşz bakım nedeniyle bakımsız tüyler, yetersiz anne bakımı, azalmış sosyal ilgi ve yeniliğe karşı azalmış ilgi ile kendini gösterir. Bunlar depresif bir fenotip olarak kabul edilir. Kemirgenlerde motivasyonel vez bakım davranışını değerlendirmenin yollarından biri Splash testidir. Tımar sıklığı ve suresi, genellikle ev kafesinde, hayvanın sırt tüylerine %10 sakaroz çözeltisi serpildikten sonraki 5 dakika boyunca kaydedilir. Sakaroz zeltisinin viskozitesi, kemirgenin krkndeki kiri taklit eder ve yalama veya tırmalama yoluyla tımarlamayı tetikler. Serpme ile tımarın başlatılması arasındaki zaman gecikmesi ve tımar sıklığının azalması, depresyon benzeri fenotip ile ilişkili azalmış motivasyonel vez bakım davranışları olarak kabul edilir(98).

2.2.2. Koku alma bulbektomi modeli

Bilateral olfaktör bulbektomi (BOB), endokrin, bağışıklık ve nörotransmitter sistemlerindeki değişikliklerin yanı sıra depresyon hastalarında gözlemlenen semptomlara benzeyen davranışsal değişikliklerle sonuçlanan cerrahi bir depresyon modelidir. Cerrahi bilateral olfaktör bulbektomi son 40 yıldır hem sıçanlarda hem de farelerde antidepresan ilaçları taramak için kullanılmıştır. BOB, hareket etme, yiyecek arama ve kaçınma gibi davranışları etkileyen kortikal-hipokampal-amigdala devrelerindenemli işlev bozukluğuna neden olur(95, 99). Bilişsel eksiklikler, libido kaybı, azalmış sosyal etkileşim ve yeni bir çevrenin keşfi, BOB sıçanlarında kortikal nöronal dejenerasyonla

ilişkilendirilmiştir. BOB ile insan depresyonu arasındaki doğrudan bağlantı tartışmalı olsa da, klinik çalışmalar majör depresyonda koku duyarlılığının azaldığını bildirmiştir ve koku soğancığı hacmi ile depresyon şiddeti arasında önemli bir negatif korelasyon vardır(95, 100).

2.2.3. Annenin ayrılması ve erken yaşam stresi modeli

İnsanlar, insan olmayan primatlar ve kemirgenler gibi çeşitli türler üzerinde yapılan birçok çalışma, erken dönemdeki olumsuz doğum sonrası bakımın (veya yaşamın erken dönemindeki stresin) yetişkinlikte depresyon riskini artırdığını göstermektedir. Yaşamın erken dönemlerindeki travmatik olaylar, daha sonraki stresli olaylara tepki verme ve bunlarla başa çıkma yeteneğinde bireysel farklılıkların gelişmesine katkıda bulunur. Çocukluk çağı istismarı veya ebeveyn ihmali mağdurlarının ruh hali bozuklukları geliştirme olasılıkları önemli ölçüde daha yüksektir. Çocuklarla ilgili çalışmalar, küresel yoksunluğun kalıcı davranışsal ve bilişsel eksikliklere neden olduğunu göstermektedir(101). Kemirgenlerde, annelerinden ayrılan yavrularının daha itaatkar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, yaşam boyunca strese yanıt olarak daha pasif bir başa çıkma stratejisi benimsedikleri gösterilmektedir. Ek olarak, yalama ve tımarlama gibi anne davranışlarındaki bireysel farklılıklar, yavruların savunmasızlığıyla belirleyebilir ve stresli olaylara karşı dayanıklılıklarını artırabilir. Çalışmalarda çok yalayan ve tımar eden annelerin yavrularının yetişkin olduklarında; daha az korktukları ve strese karşı daha düşük HPA tepkileriyle karakterize oldukları belirtilmiştir(95, 102).

2.2.4. Öğrenilmiş çaresizlik modeli

İnsanlarda ve kemirgenlerde, öğrenilmiş çaresizlik (ÖÇ); kontrol edilemeyen strese daha önce maruz kalmanın neden olduğu olumsuz bir uyarandan kaçma eksikliği olarak tanımlanır. Mutsuzluk veya öğrenilmiş çaresizlik duyguları, bir hayvanı hoş olmayan, kaçınılmaz bir duruma yerleştirerek kemirgenlerde modellenir ve hayvanın bu ortamdan kaçmaya çalıştığı belirli davranışsal özelliklerin ölçülmesiyle değerlendirilir. Umutsuzluk testi için altın standart olan 2 yöntem vardır. Bunlar; hayvanın bir su tankına yerleştirildiği ZYT ve hayvanın kuyruğundan asıldığı Kuyruk Askı Testi'dir(103). Başlangıçta hayvanlar aktif olarak yüzer veya mücadele eder ve daha sonra hayvanlar hareketsizlik

dönemleri göstermeye başlar. Bir müddet sonra bu durum kademeli olarak artar. Hareketsizlik süresindeki artış depresyon benzeri davranış olarak kabul edilir(104). Çaresiz sıçanlar, yalnızca kronik antidepresan tedavileriyle tersine çevrilebilen çok çeşitli davranışsal, fizyolojik ve hormonal değişikliklerle karakterize edilir. ÖÇ'ye karşı doğuştan yatkınlık için yetiştirilen sıçan türleri normal hafıza edinimi ve hatırlama yeteneği gösterse de, insan depresyonundaki anhedoniye benzer şekilde azalmış sakkaroz tercihi gösterirler(105).

2.2.5. Tekrarlanan kısıtlama stresi modeli

Tekrarlanan kısıtlama stresi, hayvanın 21 güne kadar her gün dar bir tüpte (günde 1-6 saat) tutulduğu ÖÇ'ye benzer kaçınılmaz bir paradigmadır. Tekrarlanan kısıtlama stresine maruz bırakılan yetişkin kemirgenler, azalmış sakkaroz tercihi, anksiyete benzeri keşif eksiklikleri ve zorunlu yüzme testinde artmış hareketsizlik ile belirginleşen depresyon benzeri bir fenotip sergiler. Bu fenotiplerin bazıları yalnızca kronik antidepresan tedavileriyle tersine çevrilebilir(106). Stresle ilişkili hormonlar, özellikle kortikosteron, başlangıçta kısıtlama stresini takiben artar. Ancak tekrarlanan stresin ardından HPA yanıtında duyarsızlaşma olur. 21 gün sonra kortikosteron seviyesinde önemli bir artış gözlenmez. Bu hayvan modelinin insanlarda depresyon etiyolojisi için geçerliliği diğer paradigmlar kadar net değildir ancak yıllar içinde diğer kemirgen modelleri ve insan depresyonu ile uyumlu bulgular bildirilmiştir(95, 107).

2.2.6. Kronik öngörülemez/hafif stres modeli

Kronik hafif stres (KHS), günlük hayatta insanın deneyimleyebileceği şeylere benzer şekilde, düşük seviyeli kronik ve öngörülemez stres faktörlerinin savunmasız bireylerde depresyona neden olduğu fikrine odaklanan bir hayvan modelidir. Diğer depresyon modelleri gibi, KHS'de azalmış sakkaroz tercihi, ödül uyarıcılarına yönelik motivasyon kaybı ve cinsel davranışlarda azalma ile birlikte artmış saldırganlık, kaygı benzeri davranışlar ve değişmiş uyku düzenleri gibi çok çeşitli davranışsal eksikliklere neden olur. Davranışsal değişikliklerin çoğu, standart antidepresanlarla yapılan kronik tedavilerle tersine çevrilir. KHS, HPA eksenini bozar ve hem erkek hem de dişi sıçanlarda depresyon benzeri bir fenotip oluşturur. KHS modeli yaygın olarak kullanılmasına

rağmen, zahmetli ve zaman alıcı olabilir. Ayrıca, stresörlerin türleri ve stresin uzunluğu laboratuvarından laboratuvara büyük ölçüde değişebildiğinden, davranışsal sonuçlar her zaman tam olarak tekrarlanmayabilir(108).

2.2.7. Sosyal izolasyon modeli

İnsanlar doğası gereği sosyaldır ve aidiyet duygusunun düşük olması ruh hali bozuklukları ve depresyon benzeri semptomlar geliştirme riskinin yüksek olmasıyla ilişkilidir. Kemirgenler de insanlar gibi sosyal yaratıklardır ve yalnızlığı taklit etmek için sosyal izolasyonun kullanıldığı çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Kemirgenlerde akranlarla temasın kesilmesi, alkol tüketimini ve özellikle stresli koşullarda erkek sıçanlarda uyuşturucu bağımlılığına karşı duyarlılığı artırdığı gözlenmiştir. Bu ise insanlarda ileriki yaşlarda yaşanan keder ve eş kaybı yaşlılarda depresyon açısından benzer özellikler göstermektedir(109).

2.2.8. Kronik sosyal yenilgi stresi modeli

Sosyal bir ortamda aşırı rekabet davranışları, depresyon benzeri semptomlara yol açan strese karşı genel duyarlılığı da artırabilir. Kemirgenlerde, sosyal yenilgi stresine tekrarlanan maruz kalmalar; anhedoni ve sosyal kaçınma davranışları ile karakterize depresyon benzeri bir fenotipe neden olur(110). Bu sosyal yenilgi modeli, bir hayvan modelinin tüm temel talepleriyle iyi bir şekilde uyumlamakta ve mükemmel etiyolojik, yüz ve öngörücü geçerlilik göstermektedir(103). Ancak, bu model çok sayıda hayvanın kullanımını gerektirir, hayvan tesisinde çok yer kaplar ve ayrıca yoğun iş gücü gerektirir. Ek olarak, sosyal yenilgi stresi, saldırgan farenin saldırısı sonucu deney faresinde (davetsiz misafir) deri hasarı olasılığı da dahil olmak üzere etik endişeler doğurur(103).

2.2.9. Depresyonun kortikosteron modeli

Yüksek glukokortikoid seviyeleri kronik stresi taklit eder. Kortikosteron, hayvanlara haftalar ile aylar süren bir süre boyunca farklı yöntemlerle verilebilir: deri altı enjeksiyonla, pelet veya ozmotik pompa implantasyonu veya içme suyu veya yiyecek yoluyla uygulanır. Kronik kortikosteron tedavisi, kemirgenlerde zorla yüzme testinde artan hareketsizlik, azalmış tımarlama ve T labirentin de bozulmuş hafıza, açık alan ve

ışık/karanlık testinde anksiyete benzeri davranışlar ve düşük sakaroz tercihiyle ifade edilen anhedoni gibi çeşitli davranışsal anormalliklere neden olur(111).

2.2.10. Depresyonun genetik modelleri

İnsanlarda genom çapında ilişki çalışmalarının depresyonla ilgili tek bir risk aleli tanımlanmamış olmasına rağmen, kemirgenlerde stres duyarlılığına katkıda bulunan genetik faktörler açıkça mevcuttur. Birkaç grup, depresyon benzeri fenotiplerin belirli sıçan türleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiğini keşfetmiştir. Örneğin, Wistar Kyoto sıçan türü, davranışsal umutsuzluk, sosyal kaçınma ve anhedoni dahil olmak üzere belirgin bir pro-depresan fenotip sergilemektedir(112).

2.2.11. Depresyonun reserpin modeli

Depresyon, monoamin metabolitlerinin eksikliği, inflamatuvar faktörlerin konsantrasyonunun artması ve serumda BDNF düzeyinin azalması gibi çeşitli biyokimyasal endekslerde değişikliklere katkıda bulunur. Bu nedenle, belirli fiziksel moleküllerin konsantrasyonunu değiştirerek hayvan depresyon modelleri oluşturmak mümkündür. Vezikül geri alım inhibitörü olan reserpin, presinaptik membranın geri alım sürecini durdurabilir. Vezikül dışında bloke edildiğinde, vericiler monoamin oksidaz tarafından parçalanır. Dahası, katekolaminlerin (norepinefrin, epinefrin ve dopamin gibi) ve (5-HT) tükenmesi, hayvanlarda pitozis, hipotermi ve motor inhibisyon dahil olmak üzere morfolojik değişikliklere yol açabilir. Ek olarak, bu modelin fenotipleri, pitozis, hipomotilite ve ishal dahil olmak üzere kolayca gözlemlenebilir. Bu modeldeki depresyon, antidepresanların önceden alınmasıyla tersine çevrilebilir; bu da reserpin indüksiyonunun antidepresanların etkisini değerlendirebilen depresyon modellemesi için potansiyel bir yöntem olduğunu gösterir(113, 114).

Reserpin, dopamin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin depolama veziküllerine bağlanır. Özellikle, reserpin adrenerjik nörotransmisyon yolunda veziküler monoamin taşıyıcı-2'yi geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Katekolamin pompalarının inhibisyonu, serotonin, norepinefrin ve dopaminin presinaptik depolama veziküllerine alınımının bloke edilmesine neden olur. Bu etki daha sonra periferik ve merkezi sinapslardan sitoplazmik monoamin oksidaz tarafından tükenmelerine yol açar. Reserpin lipitte çözünür, bu nedenle

kan-beyin bariyerini geçebilir ve sinir sisteminin aktivitesini yavaşlatabilir. Bunun sonucunda kalp atış hızı azalır, kalp debisi azalır, periferik direnç azalır ve kan basıncı düşer(9).

Reserpin kaynaklı modelin şu avantajları vardır: (1) Daha az zaman alıcıdır. (2) Genel antidepresanların farmakolojik etkileri ile diğer psikoaktif ilaçların farmakolojik etkileri arasında ayırım yapabilir. (3) Orta düzeyde öngörücü geçerliliğe sahiptir. (4) Etik hususlar açısından, hayvan modelleri için yalnızca biraz acı vericidir(115).

2.3. Öğrenme

Beyin, zihin dediğimiz şeyden sorumlu organdır. Düşünmenin, hissetmenin, istemenin, algılamının, öğrenmenin, hafızanın, merakın ve davranışın temelidir. Hafıza temel bir zihinsel süreçtir ve hafıza olmadan basit refleksler ve basmakalıp davranışlardan başka bir şey yapılamaz(116).

Öğrenme, uygulama veya deneyimle ortaya çıkan nispeten kalıcı bir davranış değişikliğidir. Ancak, bir süreç olarak öğrenme, bu sürecin davranışsal sonuçlarından veya ürünlerinden tanımlanmalı ve ayırt edilmelidir. Öğrenme, davranışta mutlaka bir değişiklik üretmez; onu ortaya çıkaran uyaranların etkinliğinde bir değişiklik olsa bile davranış nispeten değişmeden kalabilir. Uygulama ve deneyim gibi belirsiz sözcükler, öğrenme sırasında olanları daha açık bir şekilde temsil eden sözcüklerle değiştirilir. Ya da öğrenme, duyular aracılığıyla işlevsel çevresel etkileşimin bir sonucu olarak uyaran-tepki ilişkilerinde nispeten istikrarlı bir değişikliğin geliştirildiği süreçtir(117).

2.3.1. Öğrenme çeşitleri

2.3.1.1. Non-asosiyatif öğrenme:

Bu tür öğrenmede sadece tek bir uyarıcıya maruz kalmak yeterlidir. Yani, herhangi bir şeyin başka bir şeyle bağlantısı kurulmaz. İki temel şekli vardır:

1-Ahşkanlık (Habitüasyon): Canlı, sürekli tekrar eden ve zararsız bir uyarıcıya karşı zamanla tepki vermemeye başlar. Başta fark edilen bir uyarı, zamanla dikkate alınmaz hale gelir. Bu durum, sinir hücrelerinde uyarıyı ileten kalsiyum kanallarının

kapanmasıyla olur. Beynin ilgili bölgesinde aktivite azalır. Örneğin: Saatin tik tak sesi ilk başta dikkat çeker, ama zamanla artık fark edilmez.

2- Duyarlılık (Sensitizasyon): Bu durum, alışmanın tam tersidir. Canlı, önemli veya rahatsız edici bir uyarana karşı daha da hassas hale gelir. Aynı uyarıcıya karşı daha hızlı ve güçlü tepkiler oluşur. Örneğin: Bebeğinin ağlama sesini, kalabalıkta bile annenin hemen fark etmesi.

2.3.1.2. Asosiyatif Öğrenme:

Bu öğrenme türü, iki farklı uyarıcı arasında bağlantı kurulmasıyla gerçekleşir. Yani bir uyarı diğerini hatırlatır hale gelir. İki alt türü vardır: **1- Klasik (Şarh) Koşullanma:** Klasik koşullanmada reflekste iki farklı uyarıcı söz konusudur.

a- Koşulsuz uyarıcı (Unconditional stimulus)

b- Koşullu uyarıcı (Conditional stimulus)

Bu öğrenme şekli, Ivan Pavlov'un köpeklerle yaptığı deneyle tanınır. Bir canlı, başlangıçta tepki vermediği bir uyarıcı, doğal olarak tepki verdiği başka bir uyarıcıyla birlikte almaya başlarsa, bir süre sonra ilk uyarıcı tek başına da aynı tepkiyi oluşturur. Örneğin: Zil sesi köpek için anlamsızdır. Ama her zil sesinden sonra yemek gelirse, köpek zil çalınca da salya akıtmaya başlar.

2- Edimsel (Operan) Koşullanma: Bu yöntemde davranışlar, sonuçlarına göre öğrenilir. Eğer bir davranış ödülle sonuçlanıyorsa, tekrar edilme olasılığı artar. Ceza ile sonuçlanıyorsa, davranış terk edilir. B.F. Skinner tarafından yapılan deneylerde, fareye bir düğmeye bastığında yemek verilmiştir. Fare bu bağlantıyı öğrenmiştir. Ancak daha sonra düğmeye bastığında elektrik şoku verilince, fare bu davranışı bırakmıştır. Örneğin: Çocuk, ödevini yapınca ödül alırsa bu davranışı sürdürür. Ama yapmadığında ceza alırsa, ödev yapmayı öğrenir(114, 118, 119).

2.4. Bellek:

İnsan, yaşadığı deneyimlerden öğrenerek davranışlarını değiştirme yeteneğine sahiptir. Bu öğrenilen bilgiler, unutulmaması ve gerektiğinde tekrar kullanılabilmesi için bellekte saklanır. Kısaca bellek, bilgilerin kaydedilmesi ve gerektiğinde hatırlanması sürecidir.

2.4.1. Belleğin Sınıflandırılması:

1- Kısa Süreli Bellek: Bilginin sadece birkaç saniye veya dakika kadar tutulduğu bellektir. Eğer bu bilgi uzun süreli belleğe aktarılmazsa, hızla silinir. Örneğin: Bir telefon numarasını sadece arama yapmak için birkaç saniyeliğine akılda tutmak. Kısa süreli belleğin nasıl çalıştığı tam olarak bilinmese de sinir hücreleri arasındaki geçici iletişim değişiklikleri (presinaptik kolaylaştırma veya baskılama) ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

2- Orta Süreli Bellek: Bu bellek türü, birkaç dakikadan başlayıp haftalara kadar sürebilir. Eğer öğrenilen bilgi pekiştirilmezse, zamanla unutulur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, bu belleğin oluşumunda sinapslarda meydana gelen kimyasal ve fiziksel değişimlerin rol oynadığını göstermiştir. Bu değişimler, sinir hücrelerinin uç noktalarında ya da hücre zarında gerçekleşebilir.

3- Uzun Süreli Bellek: Bilgilerin yıllar boyunca saklanabildiği kalıcı bellek türüdür. Bu belleğin oluşabilmesi için sinir hücrelerinde yapısal değişikliklerin meydana gelmesi gerekir. Bu değişiklikler şunları içerebilir: Sinir hücrelerinden daha fazla kimyasal iletilici (nörotransmitter) salınabilmesi için özel bölgelerin sayısının artması, nörotransmitter taşıyan vezikül (kesecik) sayısında artış, Sinir uçlarının (presinaptik sonlanmaların) çoğalması, hücrelerin uzantılarında (dendritlerde) daha güçlü iletişime olanak tanıyan yapısal gelişmelerin olmasıdır(114, 118, 119).

2.5. Depresyon ve Öğrenme-Bellek İlişkisi

Öğrenme-bellek güncel ve önemli bir araştırma alanıdır. Çünkü bu süreçler sadece normal insan davranışını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda bağımlılıklar, anksiyete, depresyon, şizofreni ve Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar gibi bozukluklarda temel anormal davranış bileşenleridir. Günümüzde, öğrenme ve hafıza bozuklukları için etkili bir tedavi yoktur, bu nedenle yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmeye yönelik önemli bir ilgi vardır.

Öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçlerin depresyonda etkilendiği genel olarak kabul edilmektedir.

Serotonerjik sistem, hafıza ve öğrenme süreçlerinin düzenlenmesinde önemli olan belirli ön beyin bölgelerini innerve eder. Bu innervasyon, bir dizi 5-HT reseptörünün ifadesiyle yakından ilişkilidir bu da serotonini araştırma için açık bir hedef haline getirir. Serotonerjik sistemin önemli özellikleri, raphe çekirdeklerinde bulunan ayrı nöron kümelerinden türetilen ön beyin innervasyonunun kapsamlı doğası ve 14 tane olan reseptörlerinin çeşitliliğidir. Bu reseptörler arasında, hepsi öğrenme ve hafıza ile ilişkili beyin bölgelerinde yoğun olarak ifade edilen ve çeşitli insan bilişsel bozukluklarında rol oynayan 5-HT 1A, 5-HT 4 ve 5-HT 6 bulunur. Dahası, seçici agonist ve/veya antagonist bileşiklerin, her biri serotonerjik terminallere göre postsinaptik olarak yer alan bu üç reseptör üzerinde etki ederek, klinik öncesi davranış paradigmalarında güçlü pro-bilişsel etkilere sahip olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerin reseptörlerine bağlanması, benzer nörotransmitter sistemlerini de modüle ederek, 5-HT salınımını değiştirmek yerine, öğrenmeyi ve hafızayı kontrol ettiği düşünülen kolinerjik, γ -aminobütirik asit GABAerjik ve/veya glutamaterjik yolları dolaylı olarak değiştirir(46).

Hafıza bozukluğu, uzun süreli stresle ilişkili yaygın ve olağan bir eş morbiditedir. Kronik stresin çeşitli psikiyatrik hastalarda bilişsel performansı etkilediği bilinmektedir. Kronik stres, HPA ekseninin düzensizliğine ve hipokampüse bağlı öğrenme ve hafıza süreçlerinin bozulmasına neden olan kortikosteron salgılanmasını artırır. Kortikosteron salgılanması ayrıca, nihayetinde hafıza eksikliklerine yol açan oksidatif streste bir artışı tetikler(120).

Klinik çalışmalar, depresif hastaların kendileriyle ilgili görevlerde olumludan çok olumsuz duygusal bilgileri hatırlama olasılıklarının daha yüksek olduğunu ve duyguların yüz ifadeleri gibi temel sosyal sinyalleri sağlıklı gönüllülerden daha olumsuz veya daha az olumlu olarak yorumladıklarını göstermiştir(121).

Depresyonlu hastalar depresyona girmeyenlerden mutlaka farklı bir çevre deneyimlemezler; bu da çevreyle etkileşimlerinin ve öğrenme ve hafıza üzerindeki olumsuz bilişsel önyargıların etkisinin hastalığın gelişmesine ve devam etmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, otobiyografik bellek ve depresyon fenotipi üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın olumlu bilgiler yerine olumsuz bilgileri hatırlama eğilimi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir(122). Depresyonlu hastalar ayrıca azalmış

ödöl deneyimi göstermektedir Antidepresan ilaç etkisinin bilişsel nöropsikolojik hipotezi ile birlikte ele alındığında, bu gözlemler belleğin öğrenme anındaki duygusal duruma göre önyargılı olabileceğini ileri sürmektedir. Dolayısıyla, olumlu bir deneyimin mutlak değeri aynı olsa da, öğrenme anındaki duygusal durum bunu değiştirecektir; böylece bu deneyimin daha sonraki hatırlanması olumlu veya olumsuz bir önyargı ile ilişkilendirilecektir(122, 123).

Depresyondaki bireyler genellikle olumlu olaylar için zayıf hafıza, olumsuz olaylar için güçlendirilmiş hafıza ve bozulmuş hatırlama gösterirler. Bu olgular klinik olarak önemlidir ancak yeterince anlaşılmamıştır. Stres ve depresyon arasındaki ikna edici bağlantılar, umut verici aday mekanizmalar olduğunu göstermektedir. Stres, hipokampal nörojenezi baskılayabilir, dopamin nöronlarını engelleyebilir ve amigdalayı duyarlı hale getirebilir. Bu olguların sırasıyla desen ayırımını bozabileceğini, olumlu deneyimlerin kodlanmasını bozabileceğini ve olumsuz olaylara yönelik önyargıyı geri çağırabileceğini ve böylece depresyondaki hafıza bozulmasının temel yönlerini özetleyebileceğini savunuyoruz. Cesaret verici bir şekilde, olumlu anların kodlanması sırasında devreye giren hücrelerin optogenetik yeniden aktivasyonu, klinik öncesi modellerde depresif davranışı hızla azaltır. Bu nedenle, depresyondaki birçok hafıza eksikliği, kronik stresin alt akış sonuçları gibi görünmektedir ve hafıza bozulmasının ele alınması terapötik değere sahip olabilir(124).

2.6. Reserpin

Reserpin, Rauwolfia serpentina bitkisinin kökünden elde edilen bir alkaloiddir. Reserpin, merkezi ve otonom sinir sistemindeki biyojenik amin depolarını tüketerek hem kalp debisini hem de periferik vasküler direnci azaltır(125).

Reserpin, hipertansiyonu olan kişiler de antihipertansif olarak kullanılmıştır. Ancak tedaviden sonra hastalarda depresyon bildirimlerinin ardından kullanımı önemli ölçüde düşmüştür. Reserpinin potansiyel bir ajan olarak insanlarda depresyona dair ilk raporları 1950'lerin başında ortaya çıkmıştır. Yüksek dozda reserpinle tedavi edilen hipertansiyonlu beş hastada üzüntü, yorgunluk ve intihar düşünceleri dahil olmak üzere psikiyatrik komplikasyonlar gözlenmiştir. Bu belirtiler diğer antihipertansif alan hastalarda

gözlenmemiş ve oluşan semptomlar reserpinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır(126, 127).

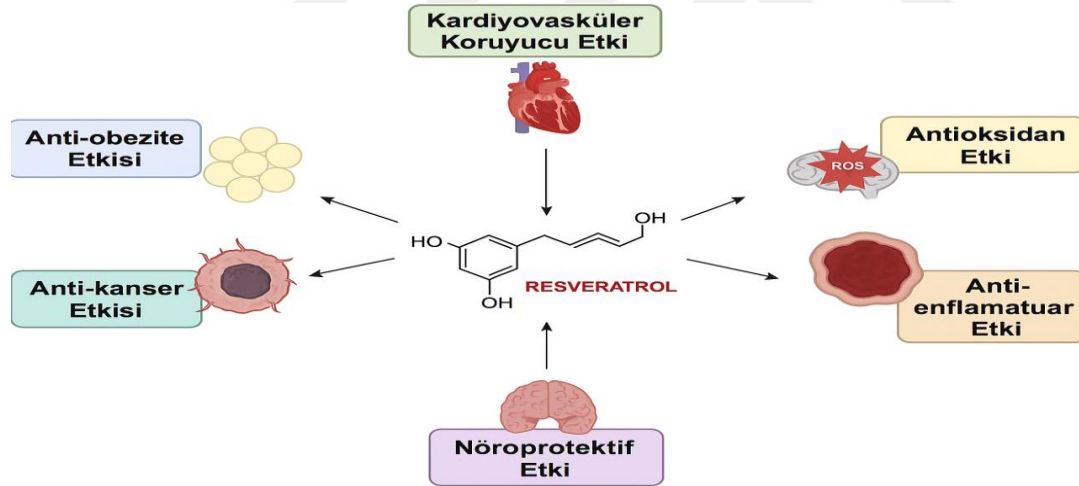
Reserpinin esasen katekolamin tükenmesi yoluyla depresyonu tetiklediği düşünülen mekanizması ise şöyle açıklanır. Reserpin, dopamin ve norepinefrin gibi katekolamin depolama veziküllerine geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve veziküler monoamin taşıyıcı-2'yi geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek adrenerjik nörotransmisyonu engeller. Adrenerjik nörotransmisyon yolundaki bu müdahale, katekolamin pompalarını tüketir ve sonuçta nörotransmitterlerin pre-sinaptik depolama veziküllerine alınmasının engellenmesine yol açar. Periferik ve merkezi sinapslardan katekolaminlerin bu şekilde parçalanması, sitoplazmada intranöronal monoamin oksidaz yoluyla gerçekleşir(9). Ayrıca Reserpin, monoaminerjik nöronlardaki depo keseciklerine geri dönülemez şekilde bağlanır. Veziküller "sızdıran" hale gelir ve vericinin sitoplazmaya sızmasıyla sonuçlanır, burada ya intranöronal monoamin oksidaz tarafından yok edilir ya da sinaptik yarığa yayılır. Sonuçta depolarizasyonun ardından sinapta çok az aktif verici salınır veya hiç aktif verici salınmaz. Reserpinin etkilerinden kurtulmak, yeni depolama keseciklerinin sentezini gerektirir ve tedavinin kesilmesinden sonra bunun gerçekleşmesi birkaç gün sürebilir(128).

Son zamanlarda, birçok araştırmacı ilaç taraması ve mekanik çalışmalar için depresyon hayvan modelleri oluşturmak amacıyla reserpini kullanmıştır. Reserpin enjeksiyonu, hayvan beyinlerindeki monoamin nörotransmitter seviyelerini azaltarak hızlı ve etkili bir model ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, reserpin'in hayvanlarda neden olduğu pitozis ve azalmış hareketlilik gibi morfolojik değişiklikler modelin fenotipinin kolayca gözlemlenebilir olmasını sağlar(129). Reserpin, monoamin pre-sinaptik geri alımını ve depolanmasını inhibe ederek monoamin tükenmesine ve depresif bozukluklara yol açar. Reserpin, deneysel hayvan modellerinde depresyon indüksiyonu için yaygın olarak kullanılır(130). Reserpine bağlı katalepsi, pitoz ve rektal sıcaklıktaki düşüş, depresyonun standart tedavisiyle önlenir. Reserpin, monoaminlerin veziküler taşınmasını geri dönüşümsüz olarak bloke eder ve bu da monoaminlerin oluşumunu tetikler(131).

Rserpin depresyon modeli, kısa süreli olması ve iyi öngörü geçerliliği nedeniyle; yeni geliştirilen ilaçların ve bitkisel bileşiklerin antidepresan etkisini değerlendirmek için klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır(103).

2.7. Resveratrol

Resveratrol, üzüm kabuklarında, çilekte ve fıstıkta bulunan bir polifenol ve fitoaleksindir. Antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Resveratrol ayrıca nöroprotektif özellikleri nedeniyle de dikkat çekmiştir. Antioksidan, anti-inflamatuar ve antikarsinojenik özellikleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir(132). Nefroloji alanında, resveratrol hayvan temelli deneylerde renal sitotoksitenin etkilerini iyileştirmede büyük bir umut vadetmektedir. Resveratrol çoğunlukla antioksidan etkisi nedeniyle çeşitli böbrek hasarı türlerine karşı koruyucu etkiler göstermiştir(132).



Şekil 2. Resveratrol fonksiyonel etkileri (133).

Resveratrol, anti-inflamatuar etkilerinin yanı sıra nöronların ve oligodendrositlerin hayatta kalmasında önemli bir rol oynayan glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerin üretimini de indüklemiştir. Resveratrol, kontrol kültürlerine kıyasla astrositlerle zenginleştirilmiş kültür ortamlarında nörotrofik faktörlerin üretimini dört ila altı kat artırmada etkili olmuştur. İn vitro ve hayvan çalışmaları, resveratrolün çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda yararlı etkilere sahip olduğuna dair artan kanıtlar sunmaktadır(134).

Resveratrolün hem insan klinik çalışmalarında hem de laboratuvarındaki deney hayvanı modellerinde kolon kanserine karşı antikanser aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Meme kanseri, resveratrol tedavisinin deneysel modellerde yararlı yanıtlar gösterdiği ve yıllar içinde resveratrolün moleküler mekanizmalarına ilişkin doğrudan kanıtların biriktiği bir diğer onkoloji araştırma alanıdır(135).

Diyetle oluşturulan obezitenin hayvan modelleri kullanılarak yapılan birçok çalışmada resveratrolün insülin duyarlılığını ve obeziteyi iyileştirmede yararlı etkisi olduğu gösterildiğinden, insanlarda antidiyabetik bir ajan olarak etkisini tahmin etmek için birçok klinik çalışma yapılmıştır(132, 135).

Resveratrolün başlıca koruyucu etkilerinden biri, kullanımının çeşitli kardiyak ve hemodinamik işlevleri iyileştirdiği kardiyovasküler sistem üzerindedir. Aslında, kardiyoprotektif etkilerinin keşfi, resveratrol ile tedavinin artırılmasının iyi kabul görmüş bir kavram haline gelmesinin birincil nedenidir. Resveratrol tedavisi, trombosit kümelenmesi, iskemi-reperfüzyon hasarı ve ateroskleroz gibi vasküler etkileri azaltırken, hem kardiyak fonksiyonu hem de mimariyi iyileştirerek geniş kapsamlı kardiyovasküler koruma sağlar(132).

Resveratrol ayrıca nörojenezi artırma yeteneğine sahip bir nöroprotektif ajan olarak da nitelendirilmiştir. Yakın zamanlarda, resveratrol uyku kalitesini iyileştirmek, yorgunluğu azaltmak ve anksiyete ve depresyonu iyileştirmek için potansiyel bir yardımcı olarak incelenmiştir. Resveratrolün hayvan modellerinde depresyonla ilişkili depresif davranışları ve biyokimyasal belirteçleri azalttığı gösterilmiş olsa da, bu bulguları tekrarlamak için çok az insan çalışması bulunmaktadır(10).

Son araştırmalar, resveratrolün kan ve beyindeki en yüksek seviyelerinin oral uygulamadan yaklaşık 20-30 dakika sonra tespit edilebildiğini ve bu sürenin 60 dakikaya kadar korunduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, resveratrol nörolojik etkileri temsil eden kan-beyin bariyerini geçebilir. Resveratrolün zihinsel bozukluklarda kullanılmasının farmakolojik ilgisi, bu hastalıklar üzerindeki potansiyel etkilerine ek olarak anti-inflamatuar özelliğinden kaynaklanmaktadır(136, 137).

Depresyonun hayvan modellerinde, resveratrol doza bağlı bir şekilde sakaroz tüketimini artırarak, resveratrolün depresyonla birlikte ortaya çıkma eğiliminde olan ödül

arama davranışındaki azalmayı önleme yeteneğini göstermektedir. Hayvanlar ayrıca ZYT 'de hareketsizlik süresinin azaldığını göstermektedir ve resveratrol tedavisi 15-80 mg/kg/gün aralığında değişmektedir. Üstelik, resveratrolün kemirgenlerde depresif davranışları fluoksetin, desipramin ve ketamin gibi antidepresanlar ile benzer bir oranda azalttığı gösterilmiştir. Birkaç çalışma, resveratrolün AAT'deki lokomotor aktivite üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını ortaya koyarak, özgüllüğünü gösterirken, diğerleri ise azalmış lokomotor aktivitenin tersine döndüğünü göstererek, resveratrolün depresyonla ilişkili anksiyete benzeri davranışları azaltma yeteneğini ortaya koymaktadır(138, 139).

Çalışmalar, depresyondan muzdarip bireylerde serum ve plazma kortizolünün daha yüksek olduğunu göstermektedir. Resveratrol, depresyonun çeşitli hayvan modellerinde serum ve plazma kortikosteron artışını hafifletir(138).

Resveratrol, HPA eksenini, BDNF ve sinaptik vezikül proteinleri, inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres ve tiroid hormonlarını düzenleyerek antidepresan benzeri bir etki gösterebilir. RES tüketimi, birden fazla farmakolojik aktivite yoluyla depresyonun ve depresif benzeri semptomların başlangıcını ve ilerlemesini geciktirmek için alternatif bir strateji olabilir(140).

Güncel literatüre göre resveratrol, depresyon tedavisi için umut vadeden yeni bir tedavi ajanıdır. Bu doğal polifenol, depresyonun davranışsal semptomlarını azaltır ve hayvan modellerinde depresyonla ilişkili biyolojik parametreleri iyileştirir. Resveratrol tedavisinin etkileri klasik antidepresanların etkilerine benzerdir ve bu da terapötik bir ajan olarak potansiyel kullanımını doğrular. Birçok kişi için antidepresanların yan etkileri zararlıdır. Bu durum, hastanın refahını tehlikeye atmadan depresyon semptomlarını iyileştirebilecek yeni tedavilere acil ihtiyaç yaratmıştır(10, 135, 138).

2.8. Silimarin

Deve dikenini; kalın, basit veya hafif dallanmış olabilen ayakta duran bir gövdeye sahip mat yeşil renkli ve dikenli bir bitkidir. Geleneksel olarak, süt salgısını artırmak, adet kramplarını hafifletmek, depresyonu azaltmak, safra kesesi taşlarını ve sarılığı azaltmak ve ayrıca karaciğer, dalak ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirmek için kullanılmıştır. Deve dikenini tohumu olan silimarin, silibum marianum'dan elde edilen flavonoid kompleksi, Çin

ve Avrupa'da binlerce yıldır kullanılmaktadır. Farklı etiyolojilere sahip karaciğer hastalıklarından muzdarip hastalarda kullanıla gelmekte ve en değerli tıbbi bitkilerden biri olarak kabul görmektedir(141).

Deve dikenini meyvelerinde çeşitli flavonoidler üretilir ve depolanır; bunların miktarı konuma, iklime ve bitki türüne göre değişir. Bitkinin ana bileşimi, genellikle silimarin olarak adlandırılan ve çok güçlü antioksidan etkilere sahip olan flavonolignanların bir karışımıdır. Silimarindeki başlıca flavonolignan, %50'sini oluşturan silibindir, bunu %20 ile sili krizantem, %10 ile silidianin ve %5 ile izosilibin takip eder (142). Silimarin, gastrointestinal sistemden hızla emilir ve 2-4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu ilacın çoğu laboratuvar hayvanında yarı ömrü 6-8 saattir ve %80'den fazlası safra ile bir kısmı da idrarla atılır(143).

Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, silimarinin yüksek kan lipitleri, damar tıkanıklığı ve ateroskleroz oluşumu, toksisite ve böbrek bozuklukları, ilaç zehirlenmesi, karaciğer bozuklukları, yem zehirlenmesi, kimyasal toksisite, viral hastalıklar ve nörolojik bozukluklarda tedavi edici etkisini göstermiştir. Ayrıca kan şekerinin düzenlenmesinde, kanser önleyici özelliklerde ve kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin hemolizinin önlenmesinde olumlu etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır(141). Silimarin lipofiliktir ve plazma membran bileşiklerine sıkıca bağlanır, böylece plazma membran dayanıklılığını artırır ve membranların parçalanmasını ve dağılmasını önler. Klinik çalışmalar silimarinin hiperkolesterolemili hastalarda kolesterol düşürücü bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir(144). Deve dikenini bitkisinin kökleri ve toprak üstü kısımları acımsı ve iştah açıcı bir tada sahiptir ve geleneksel tıpta dalak veya karaciğer rahatsızlıkları olan hastaların yanı sıra kronik kabızlığı olan hastaların tedavisinde kullanılır(141).

Silimarin bir flavonolignan bileşimidir. Çalışmalar, flavonoidlerin çeşitli mekanizmalar aracılığıyla inflamatuvar yanıtları önlemek ve azaltmak ve kalp hastalığı ile sinir sisteminde önleyici ajanlar olarak hareket ettiğini göstermiştir. Silimarin %50 silibin içerdiğinden, serum inflamatuvar sitokin düzeylerini iyileştirmede ve azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar, silibinin pre-inflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu engellediğini doğrulamıştır. Sinir hücrelerinin iltihabı, beyin hücresi

hasarını şiddetlendirmede önemli bir faktördür. Silimarin, beyin hücrelerinin iltihabını engelleyerek bu lezyonları önlemede etkilidir. Ayrıca, serebral arterlerdeki kan pıhtılarının (trombüs) neden olduğu beyin hasarını engeller(141, 145). Önceki çalışmalar, silimarinin terapötik etkisinin esas olarak antioksidasyon, radikal temizleme, immünregülasyon ve antifibrozis ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Ancak, silimarinin bazı hastalıklarda, özellikle depresyonda etkinliği nispeten bilinmemektedir(76).

Silimarinin prostat, akciğerler, merkezi sinir sistemi, böbrekler, pankreas ve cilt gibi farklı organların çeşitli hastalıklarında da etkileri gösterilmiştir. Silimarinin, serbest radikalleri temizleyerek ve glutatyon konsantrasyonlarını arttırarak antifibrotik, immünomodülatör, antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra antioksidan özellikleri de vardır. Bu nedenle hepatit ve karaciğer sirozu tedavisinde ve mantar zehirlenmesinde kullanılabilir(146). Farmakolojik çalışmalara göre silimarinin güvenli bir bitkisel ürün olduğu kabul edilmiştir, çünkü silimarinin fizyolojik dozları, terapötik dozajların uygunsuz uygulanması dışında toksik değildir(147).



Şekil 3. Silimarinin fonksiyonel üçlüsü ve ilişkili farmakolojik özellikleri (148).

Silimarin uygulamasının anksiyete ve depresyon benzeri davranışları azalttığını gösterilmiştir. Dahası, sonuçlar bu davranışsal değişikliklerin muhtemelen monoamin

sisteminin yanı sıra 5-HT sisteminin düzenlenmesi yoluyla meydana geldiğini gösterilmiştir. Birlikte ele alındığında, bu bulgular silimarinin depresyon dahil olmak üzere travmayla ilişkili hastalıkların tedavisi için yararlı bir terapötik bileşen olabileceğini düşündürmektedir(149).

2.9. Davranış ve Öğrenme Bellek Testleri

2.9.1. Zorlu yüzme testi

Zorlu yüzme testi (ZYT) modeli ilk olarak 1977'de Porsolt ve meslektaşları tarafından oluşturulmuş ve daha sonra farelerde davranış testleri yapmak için kullanılmıştır. ZYT, psikiyatrik bozuklukların hayvan modellerinde depresif benzeri davranışların değerlendirilmesinde kullanılır. ZYT sırasında kaçınılmaz yüzme periyodu sonucu ortaya çıkan öğrenilmiş çaresizlik durumundaki hayvanların davranışsal ve biyokimyasal özellikleri, bazı araştırmacıları bu durumun kendi başına depresyon için yararlı bir hayvan modeli olduğunu göstermiştir. ZYT, ilaçların antidepresan potansiyelini test etmek için onlarca yıldır kullanılmaktadır(150).

ZYT, antidepresan ilaçların, yeni bileşiklerin antidepresan etkinliğinin ve depresif benzeri durumları oluşturmayı veya önlemeyi amaçlayan deneysel manipülasyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir kemirgen davranış testidir. Sıçanlar, suyla dolu, kaçınılmaz, şeffaf bir tanka yerleştirilir ve kaçışla ilgili hareketlilik davranışları ölçülür. ZYT'nin güvenilir bir şekilde yürütülmesi kolaydır ve asgari düzeyde özel ekipman gerektirir. ZYT'nin başarılı bir şekilde uygulanması, belirli prosedürel ayrıntılara uyulmasını ve sıçanlara yönelik haksız stresin en aza indirilmesini gerektirir. Güvenilir bir ZYT için şu ekipmanlara ve önemli noktalara dikkat edilmelidir(151, 152).

Termometre: Suyu dayanıklı bir kızılötesi termometre tercih edilir, çünkü sıcaklığın hızlı ölçümü testin gerçekleştirilmesi için gereken süreyi azaltır. Ancak, cam civalı bir termometre de bu görev için yeterli olacaktır. Dikkate alınması gereken etkili parametre su sıcaklığıdır, çünkü artan su sıcaklığının hayvanlar için yüzülen süreyi azalttığı bulunmuştur. Bu açıkça görünebilir, çünkü daha soğuk su beklendiği gibi daha itici olur ve bu nedenle daha güçlü bir kaçma isteği yaratır, ayrıca hareket yoluyla ısı üretme ihtiyacını artırır.(151). Su sıcaklığının ZYT'deki davranış üzerindeki etkisi çeşitli

çalışmalarda araştırılmıştır. Test için tercih edilen su sıcaklığı 23–25  C'dir. Daha soğuk suda test edilen sıçanlar hem test öncesi hem de test seansları sırasında daha az zaman hareketsiz geçirirler. Su daha sıcak olduğunda (yani 30  C), sıçanların daha az aktif olduğu gözlenmiştir(152).

Cinsiyet: Geçmişte,  strus döngüsü ve cinsiyete bağlı farklılıklar gösteren hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini nedeniyle ortaya çıkan fizyolojik dalgalanmaların ek bir değişkenlik kaynağı oluşturabileceği düşüncesiyle, araştırmacılar dişi hayvanların deneylere dahil edilmesi konusunda temkinli davranmış ve bu nedenle dişi bireylerin kullanımı oldukça sınırlı kalmıştır(153).

Tank boyutları: ZYT'de tank boyutları davranışı belirlemede önemli bir rol oynar. Porsolt testinin orijinal versiyonunda tank 40 cm yüksekliğinde, 18 cm çapında ve 15 cm derinliğinde olacak şekilde tasarlanmıştır. Bu da sıçanın arka pençeleri ve kuyruğuyla dibi hissedebileceği kadar sığdır. Bu durum sıçanlarda hızla yüzen bir duruş geliştirerek, ikinci test seansı sırasında daha fazla hareketsizliğe neden olmuştur. ZYT'nin modifiye edilmiş versiyonu su derinliğini 30 cm'ye çıkarmayı içermektedir, bu nedenle sıçanlar tankın tabanına dokunmadan ve daha aktif davranışlar sergiler(154).

Ayırıcılar: Laboratuvarda iki set bölücüsü olması gerekir (35 cm yükseklik x 22 cm genişlik x 22 cm derinlik). Bunlar hem arka plan olarak hem de test sırasında sıçanların birbirlerini görmesini ve davranışlarını potansiyel olarak değiştirmesini önlemek için tanklar arasında bölücü olarak kullanılır(155).

Porsolt orijinal sıçan protokolünde yalnızca toplam hareketsizlik süresini ilgili sonuç parametresi bildirmiş olsa da zaman içinde bira ek sonuç ilgi görmeye başlamıştır. Örneğin, 2002'den itibaren tırmanma ve yüzmenin ek olarak gözlemlenen parametreler olarak bildirilmesinde belirgin bir artış gözlenmiştir(156).

ZYT, hayvanların kaamayacakları 25  C su içeren bir silindire yerleştirildiği iki seanstan oluşur. İlk seans, 15 dakikalık bir ön testi takip eden 24 saat sonra 5 dakikalık bir testtir. Hayvanlar test seansı ilerledikçe daha hareketsiz hale geldiklerinden, davranışsal umutsuzluk veya pasif stresle başa çıkma stratejisi durumu oluşturduğu düşünülen bir stres faktörüdür. Tipik hareketsizlik duruşu, yalnızca burnu yüzeyin üstünde tutmak için gerekli hareketlerle suda y zmekle karakterize edilir. Hareketsizlik süresi ve ayrıca ilk

hareketsizlik dönemine kadar geçen süre, birincil bağımlı ölçümlerdir. Ön test ve test dönemleri arasında enjekte edilen çok çeşitli antidepresan ilaçlar, testteki hareketsizlik süresini azaltır, yani sıçanları daha aktif hale getirir (157, 158).

Farklı çalışmalarda ZYT'de çeşitli vücut ağırlıklarına sahip hayvanlar kullanılmıştır. Porsolt ve ark.'nın orijinal çalışmasında, yazarlar 160-180 g ağırlığındaki sıçanları kullanmışlardır. ZYT için yeni protokollerde ise, farklı ağırlıktaki sıçanların kullanımı önerilmiştir(157, 159).

ZYT'nin avantajları şunlardır: (1) çok sayıda bileşiği uygulayan ucuz ve hızlı bir yöntemdir. (2) Son derece otomatiktir ve bir model grubunu test etmek için etkili bir araç sağlar. (3) Güçlü öngörücü geçerliliğe sahiptir. Bundan dolayı antidepresanların ve çeşitli bitkilerin etkinliğini test etmek için geniş spektrumlu bir yöntemdir(115, 160).

2.9.2. Açık alan testi

Hayvanların duygusal durumları, tamamen izole edilmiş ve yabancı bir ortama maruz kaldıklarında sergiledikleri ilk davranışlar üzerinden değerlendirilebilir. Açık Alan Testi (AAT), hayvanların doğal ortamlarında karşılaşabilecekleri tehdit edici koşulları taklit eder; bu sayede onların spontan keşif davranışlarını, ortama karşı geliştirdikleri tepkileri ve anksiyete düzeylerini objektif olarak ortaya koyar. Genellikle, hayvanlar yeni bir ortamdan korkarlar ve sürekli olarak bir kara kutunun çevresinde ve nadiren de merkezi bölgesinde hareket ederler. Bununla birlikte, keşif girişimlerinde bulunma gibi doğal özellikleri, araştırmacıların sıçanların depresif durumlarını gözlemlemelerine olanak tanıyan merkezi bölgeyi keşfetmelerini teşvik etmektedir. AAT, hem farelerde hem de sıçanlarda keşif davranışının ve genel aktivitenin hem niteliğinin hem de niceliğinin ölçülebildiği yaygın bir ölçüdür. Temel olarak AAT kutusu, kaçışı engelleyen çevreleyen duvarlara sahip, genellikle kare, dikdörtgen veya dairesel şekilli bir muhafazadır. İlgi duyulan en temel ve yaygın sonuç "hareket"tir. Motor çıktısı, keşif dürtüsü, donma veya diğer korkuyla ilgili davranışlarda test edilebilmektedir. Fakat tüm bu parametreler hastalık, sirkadiyen döngüdeki göreceli zaman ve diğer birçok değişkenden etkilenebilir. Hareket edilen mesafe, hareketle geçirilen zaman, dikleşme ve zaman içindeki aktivitedeki değişiklik, ölçülebilen ve raporlanabilen ölçüler arasındadır. Bazı sonuçlar,

özellikle dışkılama, merkezde geçiriline zaman ve ilk 5 dakikadaki aktivite, kaygı dahil olmak üzere duygusallığın bazı yönlerini ölçer. AAT ayrıca bileşiklerin yatıştırıcı, toksik veya uyarıcı etkilerini değerlendirmek için bir mekanizma olarak yaygın olarak kullanılır. Bu nedenle, AAT basit hareketin ötesinde bir dizi davranış yönünü ölçer. Bu nedenle testin birçok kullanım alanı vardır ve kemirgen davranışlarının kapsamlı analizinde neredeyse her zaman yer alır(161).

Deney odasına alışmış kemirgenleri, yalnızca bir test odası mevcutsa tek tek veya test için birden fazla otomatik oda mevcut ise ev kafesinde grup halinde nakledilir. Her sıçan bir odanın ortasına yerleştirilir. Eğer araştırmacı test odasında kalmayı planlıyorsa, test oturumu başladıktan sonra mümkün olduğu kadar uzak ve hareketsiz olmaya dikkat edilmelidir. Ani hareket veya gürültü, keşif faaliyetini büyük ölçüde etkileyebilir. Test oturumu süresince kemirgenlerin odayı serbestçe keşfetmesine izin verilir. Geçilen her çizgi veya fotosel ışın kırılması, bir aktivite birimi olarak puanlanır. Yeni çevre araştırmalarını değerlendirmek için 5 dakikalık bir test uzunluğu tipiktir. Testin tamamlanmasının ardından kemirgen kafesine geri konulur. Yatay aktivite birimlerine ek olarak yetiştirme davranışı, dışkılama ve tımarlama aktivitesi de puanlanabilir. Bu parametreler genel fiziksel motor yeteneklerin ve çevredeki yeniliklere olan ilginin düzeyinin ölçümlerini sağlar(162).

AAT'nin avantajları şunlardır: (1) yarı otomatik çalışması onu diğer testlerden daha etkili ve kullanışlı hale getirir. (2) Hayvanlara daha az zarar verir. (3) Terapötik benzerlik için büyük bir öngörücü etkiye sahiptir. (4) Korku ve umutsuzluğu ölçmek için çok iyi bir yöntemdir. (5) Kaygı benzeri hayvan modellerini test etmek için kullanılabildiği için ikili bir işlevi vardır(162).

2.9.3. Pasif sakınma testi

Pasif sakınma/kaçınma testi, kemirgenlerde uzun süreli hafızayı ve duygusal öğrenmeyi ölçmeyi amaçlayan bir davranış testidir. Pasif sakınma aynı zamanda en hızlı bellek testlerinden biridir. Pasif kaçınma aygıtı, kayan bir kapı ile ayrılmış, parlak ışıklı ve karanlık bir bölmeden oluşur. Test, negatif güçlendirmeye dayanır ve hayvanlar, daha önce bu bölmede cezalandırılmış olmalarına rağmen, görünüşte daha güvenli olan

karanlık bir bölmeye giden bir kapıdan geçmekten kaçınmayı öğrenirler. Edinim aşamasında, parlak ışıklı ve karanlık bölmeler sürgülü kapı ile ayrılır. Kemirgenler cihazın aydınlatılmış bölmesine yerleştirilir ve yeni alanı serbestçe keşfetmelerine izin verilir. Belirli bir süre sonra sürgülü kapı açılır ve kemirgenlerin karanlık bölmeye girmesine izin verilir. Karanlık bölmeye girdikten sonra sürgülü kapı kapanır ve hafif bir elektrik ayak şoku uygulanır. Bu nedenle, hayvanlar cihazın karanlık bölmesini olumsuz bir deneyimle ilişkilendirmeyi öğrenirler. Bellek oluşumunu ve geri çağırmaı değerlendirme için, edinim aşamasından 24 saat sonra tutma testi yapılır. Hayvanlar, sürgülü kapı açıkken düzeneğin aydınlatılmış bölmesine geri yerleştirilir ve hayvanların daha önce olumsuz bir deneyimle ilişkilendirilen karanlık bölmeyi ziyaret etmelerine izin verilir. Hayvanın karanlık bölmeyi ziyaret etmesine kadar geçen süre (latent) ölçülür. Bu duygusal belleğin bir endeksi olarak işlev görür(163, 164).

Bu testte kullanılan aparat, biri aydınlık diğeri karanlık olmak üzere iki ayrı bölmeden oluşur. Karanlık bölüm, tabanındaki metal ızgaralar aracılığıyla ayak şoku uygulanacak şekilde düzenlenmiştir; buna karşılık, aydınlık bölme hayvan için güvenli olup herhangi bir şok içermez. Testin ilk aşamasında yani edinim denemesinde hayvan aydınlık bölme yerleştirilir. Doğal olarak karanlık alanlara yönelme eğiliminde olan sıçan, karanlık bölmeye geçtiği anda düşük şiddette bir elektrik şokuna maruz bırakılır. Bu davranışın gerçekleşmesine kadar geçen süre (latens süresi) kayıt altına alınır. Eğer hayvan, 300 saniyelik gözlem süresi içinde karanlık bölgeye geçmezse, testten çıkarılır. Bu aşamadan 24 saat sonra gerçekleştirilen retansiyon denemesinde, hayvan yeniden aydınlık bölmeye alınır ancak bu kez herhangi bir şok uygulanmaz. Eğer hayvan, önceki gün deneyimlediği olumsuz uyarımı hatırlayarak karanlık bölmeye geçmekten kaçınırsa, bu öğrenmenin gerçekleştiğini gösterir. Bu ikinci oturumda karanlık bölgeye geçiş süresinin daha uzun olması, bellek işlevinin etkinliğini ve öğrenilen bilginin korunduğunu düşündürür(165).

2.9.4. Yükseltilmiş artı labirent testi

Yükseltilmiş Artı Labirent testi (YAT), sıçanların anksiyete düzeylerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş davranışsal bir yöntemdir. İlk kez File (1985)

tarafından tanımlanan bu test, hayvanların tanımadıkları bir ortamda karşılaştıkları yükseltilmiş platformun oluşturduğu doğal kaygı tepkilerini ölçmeyi hedefler. YAT düzeneği, artı (“+”) şeklinde ve yerden yüksekte konumlandırılmış dört kollu bir labirentten oluşur. Bu kolların ikisi kenarları kapalı ve güvenli, diğer ikisi ise kenarları açık ve yüksek yapıdadır. Doğaları gereği açık ve yüksek alanlardan kaçınma eğiliminde olan sıçanlar, testin başında labirentin merkezi platformuna yerleştirilir ve başları açık kollara dönük şekilde konumlandırılır. Deney süresince sıçanların açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süreler, bu kollara yaptıkları giriş sayıları ve merkezi platformda geçirdikleri zaman kayıt altına alınır. Anksiyete düzeyini değerlendirmek için özellikle açık kollara girişlerin azalması, kapalı kollarda geçirilen sürenin artması, dona kalma davranışının uzaması ve çevresel koklama davranışlarının (sniffing) sıklaşması gibi parametreler analiz edilir. Bu ölçümler, hayvanın tehdit algısına ve çevresel keşif davranışına dair önemli ipuçları sunar(166, 167).

YAT testi, ilaçların veya çeşitli biyolojik bileşiklerin kaygı düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla sıkça kullanılan bir davranışsal analiz yöntemidir. Bu testin yorumlanmasında iki temel ölçüt dikkate alınır: Deney hayvanının 5 dakikalık (300 saniyelik) test süresi boyunca açık kollara yaptığı giriş sayısının, toplam (açık + kapalı) kollara giriş sayısına oranlanarak elde edilen yüzde değer. Deney hayvanının açık kollarda geçirdiği sürenin, toplam test süresi olan 5 dakikaya oranlanarak hesaplanan yüzdesi. YAT verilerinin değerlendirilmesinde, bu iki göstergenin aynı yönlü değişiklik göstermesi ve bu ölçütlerden birinin ya da her ikisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması yeterli kabul edilir. Uygulamada, bu iki parametreden herhangi birinde gözlenen anlamlı farklılık, test edilen maddenin anksiyete düzeyine etkisini ortaya koymak açısından yeterli sayılmaktadır(166, 167).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 31/02/2024 tarih ve 2023/35 protokol numaralı etik onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma Ocak–Şubat 2025 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezinde yürütülmüştür. Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TIP.24.014 kodu ile desteklenmiştir.

3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Aletler

Sarf malzemesi	Firma	Katalog Numarası
ELISA Yıkama Cihazı	BIOTEK, ABD	ELX 50
ELISA Okuma Cihazı	SPECTRA, ABD	MaxPLUS384MicroplateReader
Santrifüj	CENCE	L530R
Serotonin	SUNRED, ÇİN	RAT ELİSA 201-11-1683
Dopamin	SUNRED, ÇİN	RAT ELİSA 201-11-0220
Oto analizör	NÜVE	1200R
Reserpin	Sigma B3580-1G	
Resveratrol	%99.9 saflıkta	
Silimarin	SO292-106	
TAS	Rel Assay Diagnostics, Türkiye	EL241156A RL0017
TOS	Rel Assay Diagnostics, Türkiye	EL 241710 RL0024

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmaya 50 adet 8-12 haftalık erkek Wistar albino sıçan dahil edildi. Deney hayvanları Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi DÜSAM den temin edildi. Sıçanlar, su ve yiyeceğe serbest erişimin sağlandığı, 12 saatlik ışık/karanlık döngüsünde plastik kafeslerde (kafes başına beş hayvan) tutuldu. Hayvan odası sabit 23-25°C sıcaklık aralığında ve %50-60 bağıl nem aralığında tutuldu. Çevresel stresin etkisini en aza indirmek için tüm sıçanlar deney başlamadan önce 1 hafta boyunca ortama alıştırdı. Hayvanlar deney protokolünden; Veteriner hekimin (insani gerekçeler) uygun görmesi, vücut ağırlığının %35'ten fazla azalması, yeterli düzeyde besin ve su alımının sağlanamaması ya da çevresel uyaranlara karşı belirgin tepkisizlik gibi

durumların gözlemlenmesi halinde, hayvanın deneyden çıkarılması planlandı. Tüm hayvanlar deneyin ilk gününden itibaren haftada bir tartıldı. Deney süresince reserpin grubundaki sıçanlardan 1 tane, resveratrol grubundaki sıçanlardan 1 tane olmak üzere toplamda 2 sıçan kaybı olmuştur.

3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney hayvanları her grupta 10 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu (Şekil 4).



Şekil 4. Deney hayvanları

1-Kontrol grubu: Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca izotonik çözelti ve ardından deney sonuna kadar her 2 günde bir izotonik çözelti intraperitoneal (IP) olarak enjekte edildi. Sıçanlar 28. gün sonunda izotonik çözelti IP uygulaması yapıldıktan iki saat sonra ZYT'ye tabi tutuldu. ZYT yapıldıktan sonra davranış testlerine başlandı.

2- Depresyon grubu: Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca Reserpin (0,1 mg/kg/gün) IP olarak enjekte edilecektir (168). Reserpin, eser miktarda asetik asit içeren

steril damıtılmış su içerisinde çözöldü. 14. günden itibaren deney sonuna kadar depresif durumu korumak için sıçanlara 2 günde bir Reserpin çözeltisi (0,1 mg/kg) IP olarak enjekte edildi (168). 28. günde sıçanlara çaresizlik seviyelerini belirlemek için 2 günlük ZYT yapıldı. Bu teste IP uygulama yapıldıktan iki saat sonra başlandı. 28. ve 29. günlerde 2 günlük ZYT yapıldı. ZYT yapıldıktan sonra davranış testlerine başlandı.

3- Depresyon Resveratrol grubu: Bu gruptaki hayvanlara da 14 gün boyunca IP Reserpin çözeltisi (0,1 mg/kg/gün) enjekte edildi. 15. günden itibaren bu gruptaki sıçanlara 2 hafta boyunca her gün Resveratrol (30 mg/kg) (169). IP olarak enjekte edildi. Ayrıca deney sonuna kadar Reserpin çözeltisinin IP enjeksiyonu (0.1 mg/kg) her 2 günde bir uygulandı. 28. günde sıçanlara çaresizlik seviyelerini belirlemek için 2 günlük ZYT yapıldı. Bu teste IP ilaç uygulaması yapıldıktan iki saat sonra başlandı. 28. ve 29. günlerde 2 günlük ZYT yapıldı. ZYT yapıldıktan sonra diğer testlere başlandı.

4- Depresyon Silimarin grubu: Bu gruptaki hayvanlara da 14 gün boyunca IP Reserpin çözeltisi (0,1 mg/kg/gün) enjekte edildi. 15. günden itibaren bu gruptaki sıçanlara 2 hafta boyunca her gün Silimarin (100 mg/kg/gün) IP olarak enjekte edildi(149). Ayrıca deney sonuna kadar Reserpin çözeltisinin IP enjeksiyonu (0.1 mg/kg) her 2 günde bir uygulandı. 28. günde sıçanlara çaresizlik seviyelerini belirlemek için 2 günlük ZYT yapıldı. Bu teste IP ilaç uygulaması yapıldıktan iki saat sonra başlandı. 28. ve 29. günlerde 2 günlük ZYT yapıldı. ZYT yapıldıktan sonra diğer testlere başlandı.

5- Depresyon Resveratrol+Silimarin grubu: Bu gruptaki hayvanlara da 14 gün boyunca IP Reserpin çözeltisi (0,1 mg/kg/gün) enjekte edildi. 15. günden itibaren bu gruptaki sıçanlara 2 hafta boyunca her gün Resveratrol (40 mg/kg) +Silimarin (100 mg/kg/gün) IP olarak enjekte edildi. Ayrıca deney sonuna kadar Reserpin çözeltisini IP enjeksiyonu (0.1 mg/kg) her 2 günde bir uygulandı. 28. günde sıçanlara çaresizlik seviyelerini belirlemek için 2 günlük ZYT yapıldı. Bu teste IP ilaç uygulaması yapıldıktan iki saat sonra başlandı. 28. ve 29. günlerde 2 günlük ZYT yapıldı. ZYT yapıldıktan sonra diğer testlere başlandı.

3.4. Zorlu Yüzme Testi

Sıçanlarda depresyon benzeri davranış değişikliklerini test etmek için, ZYT uyguladı. Öncelikle şeffaf bir silindiri (60 × 20 cm) 30 cm derinliğe kadar 25 °C suyla dolduruldu (Şekil 5).



Şekil 5. Zorlu Yüzme Testi.

İlk gün, sıçanlar ayrı ayrı olacak şekilde silindire konuldu ve 15 dakika boyunca alışma ve öğrenme süreçleri için test edildi. Daha sonra, sıçanlar kurutuldu ve ertesi güne kadar kafeslerine geri yerleştirildi. İkinci gün, 5 dakika boyunca test edildi. Teste tabi sıçanlar bir video kamera ile 5 dakika boyunca incelendi. Kaydedilen 3 parametre şunlardır: (1) hareketsizlik süresi (sadece başını suyun üstünde tutmak için gereken hareketlerle suda yüzme) ve (2) yüzme süresi (cam silindir etrafında aktif yüzme hareketleri). (3) Tırmanma (dikey olarak yüzme). Ayrıca her test sonunda dışkı sayıları not edildi. Test sürecinin ardından, hayvanların davranışları video kayıtları üzerinden analiz edilmiştir. Bu analiz kapsamında, her bir hayvan için tırmanma, yüzme ve

hareketsiz kalma süreleri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Değerlendirme sürecinde 5 dakikalık test süresi, 5 saniyelik zaman aralıklarına bölünmüş; her zaman diliminde gözlemlenen baskın davranış esas alınarak o zaman dilimi ilgili davranış türü olarak sınıflandırılmıştır.

Hareketsiz kalma davranışı, hayvanın yalnızca başını suyun üzerinde tutarak hareket etmeden durduğu, kaçma ya da çabalama davranışı göstermediği durumlar olarak tanımlanmıştır. Bu durumda hayvan ne dalma, ne yüzme ne de tırmanma davranışı sergilememektedir. Yüzme davranışı, hayvanın yalnızca hayatta kalmak amacıyla yaptığı temel hareketlerin ötesinde, su içinde aktif bir şekilde yatay olarak hareket ettiği, su tankının bir ucundan diğerine geçmeye çalıştığı durumlar olarak tanımlanmıştır. Tırmanma davranışı ise hayvanın ön ve arka ayaklarını kullanarak tankın duvarına karşı dikey şekilde aktif çaba gösterdiği, yukarı çıkmaya yönelik belirgin kaçış davranışı sergilediği hareketler olarak değerlendirilmiştir(170).

3.5. Açık Alan Testi

AAT için, sıçanları kare bir açık alanın ortasına yerleştirildi ve bir video kamera kullanarak 5 dakika boyunca gözlemlendi. Motor aktivite, dikleşme davranışı ve bakım davranışı 300 saniye boyunca kaydedildi. Çalışmada sıçanlar için hazırlanmış olan, zemini eşit kareye bölünmüş, 50×50×30 cm ebatlarındaki açık alan test düzeneği kullanılmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Açık Alan Testi.

Beş dakika süren testin başlangıcında, her bir sıçan açık alan düzeneğinin merkez karesine yerleştirilmiştir. Deney süresince hayvanların merkez alandan çevreye doğru hareket etme sıklığı, yani çaprazlanan kare sayısı, lokomotor aktivite, keşif davranışları ve otonom sinir sistemiyle ilişkili parametreleri değerlendirmek amacıyla kaydedilmiştir. Locomotor aktivite, sıçanın dört ekstremitesiyle bir kareden diğerine tam olarak geçmesiyle tanımlanan çizgi geçme (çaprazlama) sayısı üzerinden değerlendirilmiştir. Çevreyi inceleme davranışları ise hayvanın arka ekstremiteleri üzerine kalkarak dikilme (şahlanma) hareketlerinin sayısı ile belirlenmiştir. Ayrıca, kaçınma davranışları ve dışkılama (defekasyon) sayısı, hayvanın otonom sinir sistemi aktivitesine dair dolaylı göstergeler olarak ele alınmıştır. Her bir deneme sonrasında, ortamın önceki hayvanlardan kalan koku izlerinden arındırılması amacıyla açık alan düzeneği %20'lik etil alkol ile temizlenmiştir. Sıçanların açık alandaki tüm hareketleri video kamera aracılığıyla kaydedilmiş ve analizler bu kayıtlar üzerinden, gözlem hatalarını en aza indirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir(171, 172).

3.6. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş Artı Labirent düzeneği, yerden 50 cm yükseklikte konumlandırılmış, artı (“+”) şeklinde bir platformdan oluşmaktadır. Bu düzenek, karşılıklı yerleştirilmiş iki açık kol (50×10 cm) ve iki kapalı kol ($50 \times 10 \times 40$ cm) ile ortada bulunan bir merkezi alandan (5×5 cm) oluşmaktadır. Her testin başlangıcında sıçanlar, açık ve kapalı kolların kesiştiği merkezi platforma — başları açık kola dönük olacak şekilde — dikkatlice yerleştirilmiştir (Şekil 7). Deney süresi boyunca (5 dakika), hayvanların davranışları yukarıdan konumlandırılmış bir kamera ile video kaydına alınarak izlenmiştir. Her bir hayvanın testi tamamlamasının ardından, düzenekte herhangi bir koku kalıntısının diğer hayvanlar üzerinde etkili olmaması için açık kollar, kapalı kollar ve merkezi platform, %70'lik etil alkol ile dezenfekte edilerek temizlenmiştir(167).



Şekil 7. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi.

Test süresince her bir sıçanın açık ve kapalı kollara yaptığı giriş sayıları ile bu bölgelerde geçirdiği süreler, 5 dakikalık (300 saniyelik) gözlem süresi boyunca kronometre yardımıyla kaydedilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, hayvanların anksiyete düzeylerini değerlendirmek amacıyla iki temel parametre hesaplanmıştır:

Açık Kollara Giriş Sayısının Yüzdesi (%AKGS): Hayvanın yaptığı açık kol giriş sayısının, toplam kol giriş sayısına (açık + kapalı) oranı alınarak elde edilir.

$$\%AKGS = (\text{Açık kol giriş sayısı} / \text{Toplam kol giriş sayısı}) \times 100$$

Açık Kollarda Geçirilen Sürenin Yüzdesi (%AKGZ): Hayvanın açık kollarda geçirdiği sürenin, her iki kol (açık + kapalı) toplamında geçirdiği süreye oranı alınarak hesaplanır.

$$\%AKGZ = (\text{Açık kollarda geçirilen süre} / \text{Toplam kol süresi}) \times 100$$

Bu iki ölçüt, deney hayvanlarının açık alanlarda bulunma eğilimi üzerinden anksiyete düzeylerinin belirlenmesinde kullanılmıştır(166).

3.7. Pasif Sakınma Testi

Bu deney sırasında deney hayvanları ilk gün maksimum 300 saniyelik test süresince karanlık alana geçiş süreleri kaydedildi. İkinci gün deney hayvanlarının karanlık alana geçiş süreleri karşılaştırıldı. Eğer ikinci kez aydınlık bölmeye konulan hayvan elektrik şoku alacağını anlayarak karanlık bölmeye geçmez ise öğrenmiş kabul edilmiştir. Özel yapım mekik kutusu, her biri 30x20x20 cm boyutlarında, özel kapıyla (20x15 cm) ayrılmış

iki ahşap bölmeden oluşturuldu. Kutulardan biri aydınlık olacak şekilde diğeri karanlık ve paslanmaz ızgara tabanlı (3 mm çapında, 20 mm aralık) olacak şekilde tasarlandı (Şekil 8).



Şekil 8. Pasif Sakınma Testi.

Alıştırma için hayvanlar aydınlık kısma yerleştirildi ve özel kapı 20 saniye sonra açıldı. Hayvan kapıdan geçtikten sonra kapatıldı ve hayvan 30 saniye sonra kafesine geri konuldu. Uygulama aşamasında sıçanlardan her biri kafese yerleştirilmeden kafesin iç yüzeyi ve alt tablası %10'luk etanol ile temizlendi. Bu periyotta karanlık alana geçtiklerinde herhangi bir elektro şok uygulanmadı. Otuz dakika sonra, alıştırma prosedürüne benzer şekilde bir deneme eğitim seansı gerçekleştirildi, ancak hayvan karanlık bölmeye girdiğinde ayak şoku aldı (50 Hz, 1 mA, 3 sn). Ardından hayvan kafesine geri konuldu. 24 saat sonra hayvan aydınlık bölmeye yerleştirildi ve giyotin kapısı 20 saniye sonra açıldı. Karanlık bölmeye girme gecikme süresi bir kronometre ile ölçüldü(164). Sıçan 300 saniye içinde karanlık bölmeye giremezse, testten çıkarıldı ve 300 saniyelik maksimum test gecikmesi puanı atandı. Testin sonlandırılma süresi 300 sn dir. Bu süre içinde karanlık tarafa geçmezse yani elektrik şoku almaktan kaçınırsa sıçanın öğrenmesinin bozulmadığı kabul edildi(163).

3.8. Biyokimya Örnekleri

Deney süresince, her hafta denekler tartılacak ve kilo takipleri yapıldı. Deney periyodunun sonunda sıçanlar, testler bittikten sonra 12 saatlik açlığı takiben ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve ksilazin (8 mg/kg) kas içi enjeksiyonu yapılarak anesteziye alındı. Derin anestezi altında refleks yanıtları tamamen kaybolan sıçanlarda, intraperitoneal ketamin uygulamasını takiben batin bölgesi açılmış, ardından transkardiyak eksanguinasyon yöntemiyle ventriküler boşluklardan kan örnekleri alınarak sakrifiye işlemi gerçekleştirildi (Şekil 9). Alınan kan sonrasında sıçanların hayati fonksiyonları kalmadığından dolayı post-op analjeziklere ihtiyaç duyulmadı.

Kan örnekleri tüplere alındı ve kafeslerdeki sıçanların numaralarına göre kan tüpleri etiketlendirildi. 1 saat içinde kan tüpleri çalışılmak üzere Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkezi biyokimya laboratuvarına götürüldü. Biyokimya laboratuvarında kan örneklerinde Serotonin, Dopamin, TAS ve TOS düzeyleri çalışıldı. Çalışılan kan örneklerinin sonuçları istatistiksel analiz yapılması adına kayıt altına alındı.



Şekil 9. Kan örnekleri alınması ve feda işlemi

3.9. ELISA Yöntemi

Serolojik testler arasında giderek daha yaygın şekilde kullanılan yöntemlerden biri de ELISA (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi) tekniğidir. Bu kolorimetrik yöntem, antijen ile antikor arasındaki özgül etkileşimi ortaya koymak amacıyla geliştirilmiştir. Test sisteminde, enzimle etiketlenmiş bir konjugat ve uygun bir substrat kullanılarak, bağlanma sonucu oluşan renk değişimi değerlendirilir. Elde edilen renk yoğunluğu, optik dansite (OD) değerleriyle ölçülerek nicel sonuçlar elde edilir. ELISA yöntemi sayesinde; bilinen bir antijen yardımıyla örneklerdeki spesifik antikorlar tanımlanabilirken, tersine olarak bilinen bir antikor aracılığıyla da hedef antijenin varlığı ve düzeyi belirlenebilir(173). Serotonin (SunRed Bio, Katalog No: 201-11-1683) ve Dopamin (SunRed Bio, Katalog No:201-11-0220) ELISA ticari kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), korelasyon katsayısı (r), varyasyon katsayısı (CV%), %95 güven aralığı (%95 CI), tutarlılık oranı ve ağırlıklı kappa (κ) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren üç grup karşılaştırılmasında Tek Yönlü Anova testi, ikili karşılaştırmalarda ise çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda ise Bonferoni Düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson/spearman korelasyon analizi yapıldı. Hipotezler çift yönlü alındı, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıklarının Ölçümü

Tüm sıçanlar deneyin ilk gününden itibaren haftada bir tartıldı. Sıçanlar deney protokolünden; vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı, düzgün gıda ve su almama, uyarılara belirgin derecede azalmış yanıt verme gibi durumlar olduğu takdirde çalışmadan dışlandı. Bütün veriler gruplarına göre kaydedildi. Deneyde yer alan sıçanların haftalık kilo değişimleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Deney Gruplarının Vücut Ağırlığı Ölçümleri (gr) – Min–Maks (Medyan)

Grup	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	4. Ölçüm	5. Ölçüm
Kontrol	251–310 (270.0)	250–309 (270.5)	251–311 (271.5)	252–313 (272.0)	253–312 (271.5)
Reserpin	245–300 (278.5)	244–309 (276.0)	244–304 (271.5)	242–303 (267.0)	232–290 (260.0)
Resveratrol	240–325 (282.5)	240–394 (280.0)	238–319 (277.0)	249–327 (286.5)	260–336 (302.0)
Silimarin	242–300 (269.0)	240–300 (269.0)	235–302 (265.5)	245–312 (273.5)	257–317 (283.5)
Res+Sil	250–300 (287.5)	245–300 (287.0)	242–297 (283.0)	265–312 (297.0)	278–319 (306.0)

Reserpinle oluşturulan depresyon modelinde kilo ölçümleri değerlendirildi. Friedman testi sonuçlarına göre, her grubun zaman içerisinde kilo ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bu durum, hem kontrol hem de diğer gruplarda vücut ağırlığının zamana bağlı olarak değiştiğini ortaya koymaktadır.

Kontrol grubunda, tüm ölçümler boyunca vücut ağırlığı değerleri stabil kalmış; anlamlı bir artış ya da azalma gözlenmemiştir. Grup ortalamaları yaklaşık 270 gr seviyesinde seyretmiştir. 5. ölçümde kilo aralığı (252–312)gr (271,5) ($\pm 19,7$) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda medyan değerler ilk dört ölçüm boyunca kademeli bir artış göstermiş, yalnızca 5. ölçümde çok hafif bir düşüş yaşanmıştır. Bu durum normal fizyolojik dalgalanma sınırlarında olup anlamlı bir kilo kaybı veya artışı olmadığını

göstermektedir. Kontrol grubunun bu stabil yapısı, diğer deney gruplarının değerlendirilmesi için güvenilir bir referans oluşturmaktadır.

Reserpin grubunda kilo değerleri 1. haftadan itibaren istikrarlı bir düşüş göstermiştir. Bu, reserpine bağlı olarak gelişen depresif fenotipin fizyolojik etkilerinden biridir. Medyan değerlerdeki bu sürekli azalma, istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Bu bulgu, reserpin uygulamasının sadece davranışsal değil, aynı zamanda metabolik düzeyde de bozucu etkiler yarattığını göstermektedir.

Resveratrol grubunda ilk üç ölçümde kademeli bir kilo kaybı gözlenmiş, ancak 4. ve 5. ölçümlerde medyan değerler belirgin şekilde artmıştır. Bu toparlanma, resveratrolün zamanla kilo kaybını telafi edici etkisinin ortaya çıktığını gösterir. 5. ölçümde kontrol ve reserpin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı saptanmıştır ($p = 0,0035$). Bu, resveratrolün antioksidan etkilerinin gecikmeli ama güçlü bir biçimde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Silimarin grubunda ilk iki ölçüm arasında değişim olmamış, ardından kısa süreli bir düşüş ve sonrasında belirgin bir toparlanma izlenmiştir. Özellikle 4. ve 5. ölçümlerdeki artış, silimarinin zamanla etkisini gösterdiğini düşündürmektedir. 5. ölçümde reserpin grubuyla karşılaştırıldığında, silimarin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmiştir ($p = 0,0208$). Bu durum, silimarinin kilo kaybını yavaşlatıcı ve toparlayıcı etkisini destekler.

Resveratrol + Silimarin grubunda başlangıçta gözlenen hafif düşüşe rağmen 4. ve 5. ölçümlerde medyan değerlerde güçlü bir artış gözlenmiştir. Bu grup, 5. ölçümde tüm gruplar içinde en yüksek kilo medyanına (306 gr) ulaşmıştır. Hem kontrol ($p = 0,0036$) hem de reserpin grubuna ($p = 0,0003$) göre istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı saptanmıştır. Bu, kombinasyon tedavisinin sinergistik etkiyle kilo kaybına karşı en koruyucu grup olduğunu ortaya koymaktadır.

1. Ölçümde; Tüm gruplar deney başlangıcında benzer vücut ağırlığına sahip olarak tespit edildi. Kontrol grubuna göre herhangi bir grupta anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

2. ve 3. Ölçümde; İkinci ölçümde de kontrol grubuyla kıyaslandığında gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4. ölçümde; Kontrol grubuna göre sadece resveratrol+silimarin grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0065$). Reserpin grubuna göre, tüm tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Reserpin grubuna göre; Resveratrol grubu ($p=0,0961$), Silimarin grubu ($p=0,4272$), resveratrol+silimarin grubu ($p=0,0065$) istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır.

5. ölçümde tüm tedavi gruplarında kilo değerleri zirveye ulaşmıştır: Kontrol grubuna göre: Resveratrol ($p=0,0035$), Silimarin grubu ($p=0,0208$), resveratrol+silimarin grubu ($p=0,0003$) istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Reserpin grubuna göre, tüm gruplar anlamlı fark göstermiştir: Resveratrol ($p=0,0035$), Silimarin ($p=0,0208$), resveratrol+silimarin grubu ($p=0,0003$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu ölçümde, resveratrol, silimarin ve özellikle resveratrol+silimarin tedavisi, hem reserpine bağlı kilo kaybını önlemiş hem de kontrol grubunun değerlerinin üzerine çıkmıştır. Özellikle resveratrol+silimarin grubunun kilo koruyucu ve arttırıcı etkisi anlamlı ve dikkat çekicidir.

Bu bulgular, özellikle resveratrol ve silimarin kombinasyonunun vücut ağırlığını koruyucu veya arttırıcı etkisinin güçlü olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, resveratrol, silimarin ve resveratrol+silimarin gruplarının kilo üzerindeki etkisinin reserpin grubuna göre farklılık gösterdiğini ortaya koydu.

4.2. Zorlu Yüzme Testi

ZYT antidepresan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır. ZYT sonuçları değerlendirildiğinde; yüzme, tırmanma, hareketsizlik süreleri arasında tüm gruplarda anlamlı bir fark saptanmıştır. Yüzme süreleri bakımından reserpin grubuna göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0,05$); istatistiksel olarak en büyük ve belirgin fark resveratrol+ silimarin grubunda saptanmıştır ($p=0,0003$). Tüm gruplar arasında; reserpin grubuna göre hareketsizlik süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Defekasyon sayıları değerlendirildiğinde; reserpin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Resveratrol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,0173$). ZYT davranış değerleri **Tablo 2**'de görülmektedir.

Tablo 2. Zorlu yüzme testi davranış değerleri, ortalama (sn)

	Kontrol grubu	Reserpin grubu	Resveratrol grubu	Silimarin grubu	Resveratrol+ Silimarin grubu
Yüzme (sn)	140	105	130	120	145
Tırmanma (sn)	75	60	70	65	73
Hareketsiz kalma (sn)	85	135	95	105	90
Dışkı sayısı adet	3,75	4,25	4,75	3	4

Yüzme süresi, depresyon iyileşmesini belirtmesi sebebiyle çok kritik bir öneme sahiptir. Kontrol grubuna göre reserpin grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,0002$). Bu sonuç depresyon modelinin başarılı olduğunu göstermektedir. Resveratrol+Silimarin grubu, kontrol grubuna istatistiksel olarak yakın sonuç vererek antidepresif etkinin güçlü olduğunu göstermiştir ($p=0,5708$). Tüm gruplar reserpin grubuna göre; istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla yüzme davranışı sergilediği saptanmıştır. Bu sonuç, antidepresif etkinin açık göstergesidir. Resveratrol+Silimarin kombinasyonu, hem kontrol grubu ile istatistiksel olarak fark saptanmamış, hem de reserpin grubuna göre anlamlı iyileşme göstermiştir. Bu ikili kombinasyon depresyon için en etkili kombinasyon olabilir.

Hareketsiz kalma süresi açısından, kontrol grubuna göre reserpin grubu istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,0002$). Bu bulgu depresyon davranışının başarılı oluşturulduğunu göstermektedir. Tüm gruplar, reserpin grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az hareketsiz kalma davranışı sergilediği saptanmıştır. Fakat reserpin grubuna göre, en iyi performansı Resveratrol+Silimarin kombinasyonu göstermiştir. Bu grup hem kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,2413$). Ayrıca, Resveratrol+Silimarin grubunda, reserpin grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük hareketsizlik süresi kaydedilmiştir ($p=0,0002$).

Tırmanma süreleri değerlendirildiğinde, kontrol ve reserpin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak yalnızca Resveratrol +

Silimarin grubunda, reserpin grubuna kıyasla tırmanma süresi anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p=0,0017$)

Dışkı sayılarında ise diğer gruplarda reserpin grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Elde edilen bulgular, depresyon modelinde silimarin ve resveratrolün hem yüzme, tırmanma hem de hareketsizlik süreleri üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu iki bileşik birlikte uygulandığında, davranışsal parametreler üzerindeki etkilerin daha belirgin ve istatistiksel olarak daha güçlü olduğu gözlemlenmiştir.

4.3. Açık Alan Testi

Açık Alan Testi (AAT), deney hayvanlarının kaygı düzeylerini, keşif davranışlarını ve motor aktivite düzeylerini değerlendirmek amacıyla kullanılan klasik bir davranış testidir. Test sırasında sıçanların toplam hareketlilikleri, merkez alanda geçirdikleri süreler ve dışkılama sayıları ölçülerek kaygı düzeyi hakkında bilgi edinilir. Genel olarak, merkezde daha fazla zaman geçirme ve artmış hareketlilik düşük kaygı düzeyine işaret ederken; artmış dışkılama sayısı yüksek kaygı düzeyinin göstergesi olarak kabul edilir. Bu çalışmada, reserpin ile oluşturulan depresyon modeli sonrasında uygulanan farklı tedavi protokollerinin sıçanların AAT performansı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Açık alan düzeneği davranış değerleri **Tablo 3**'te görülmektedir.

Tablo 3. Açık alan düzeneği ortalama değerleri (sayı/5dk).

	Kontrol grubu	Reserpin grubu	Resveratrol grubu	Silimarin grubu	Resveratrol+silimarin grubu
Çaprazlanan kare sayısı	19	10.7	14.4	13.8	15.1
Şahlanma sayısı	8	5.4	6.8	5.9	7,4
Kaşınma/bakım sayısı	4.8	6.6	5.9	6.2	5.1
Defekasyon sayısı	3	5	4.2	4	3.3

Çaprazlanan kare sayısı açık alan testinde hareketliliğin göstergesidir. Çaprazlanan kare sayısı sayıları değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre reserpin grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0003$). Tüm tedavi gruplarında, kontrol grubuna kıyasla çaprazlanan kare sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Ayrıca tüm gruplarda çaprazlanan kare sayısı, reserpin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgulara göre; reserpin grubu hareketliliği baskılamıştır. Resveratrol, silimarin, resveratrol+silimarin grupları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bu etkiden kurtulmuştur. Özellikle Resveratrol+Silimarin grubu reserpin grubuna göre anlamlı fark ortaya çıkardığı saptanmıştır.

Kaşınma/Bakım diğer tabiriyle temizlenme sayısı, sıçanlarda huzursuzluk ve duygusal durum ifadesi olarak kabul edilmektedir. Kaşınma/Bakım sayıları değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre; reserpin, resveratrol ve silimarin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ve resveratrol+silimarin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,5708$). Reserpin grubuna göre resveratrol ve silimarin grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Reserpin grubuna kıyasla, Resveratrol+Silimarin grubunda bakım davranışları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0028$). Bu bulgu, reserpin uygulamasının bakım davranışlarını artırarak huzursuzluk ve stres düzeylerini yansıttığını göstermektedir. Kombine tedavi grubunda ise bu davranışların normale döndüğü gözlemlenmiştir; Resveratrol ve Silimarin'in birlikte uygulanmasının sinerjistik bir etki oluşturarak antidepresif özellikler gösterdiği ortaya konmuştur.

Şahlanma davranışı, sıçanlarda çevresel keşif eğilimini yansıtan bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Şahlanma sayıları incelendiğinde; kontrol grubuna kıyasla reserpin, resveratrol ve silimarin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$). Buna karşın, Resveratrol + Silimarin grubunda şahlanma sayısı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,0890$). Reserpin grubuna göre 3 grupta da anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgulara göre reserpin grubu şahlanmayı azaltmışken resveratrol+silimarin

kombinasyonu, şahlanma sayısını kontrol seviyesine yakın bir seviyeye getirmiştir. Bu ise resveratrol+ silimarinin depresyon durumlarında keşif duygusu için dengeleyici etki oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Defekasyon sayıları değerlendirildiğinde; Kontrol grubuna göre, reserpin, resveratrol ve silimarin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı oranda fark saptanmamıştır ($p < 0,05$). Kontrol grubuna göre, resveratrol+silimarin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0,2730$). Reserpin grubuna göre, resveratrol+silimarin grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda fark saptanmıştır ($p = 0,0046$). Bu bulgulara göre reserpin grubunda en yüksek defekasyon sayısı saptanmıştır. Yani en yüksek stres oranına sahip sıçanlar bu gruptadır. Resveratrol+Silimarin takviyesi, defekasyon sayılarını hem kontrol düzeyine yaklaştırmıştır hem de reserpine grubuna göre anlamlı bir şekilde defekasyonu düşürmüştür.

AAT'de resveratrol ve silimarin karşılaştırmasında ise, reserpin grubuna göre çaprazlanan kare sayısı ve kaşınma/bakımda resveratrol takviyesi daha etkili olduğu saptanmıştır. Defekasyon sayılarında ise silimarinin daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Şahlanma sayısı açısından resveratrol ve silimarinin eşit oranda etki ettiği tespit edilmiştir. Genel olarak AAT'de Resveratrol, depresyon benzeri davranışları daha güçlü düzeyde azaltmış görünmektedir.

Bu bulgulara göre AAT'de reserpinin depresif modellemeyi başarıyla yansıtmış olduğu tespit edilmiştir. Resveratrol+Silimarin kombinasyonun, çaprazlanan kare, şahlanma sayısı ve kaşınma/bakım sayılarında anlamlı iyileşme sağladığı saptanmıştır.

4.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YAT), sıçanlarda kaygı düzeyini ölçmek amacıyla yaygın olarak kullanılan, geçerliliği yüksek bir davranış testidir. Test, açık ve kapalı kollar olmak üzere dört koldan oluşan bir platform üzerinde hayvanların davranışlarının değerlendirilmesi esasına dayanır. Açık kolda geçirilen sürenin artması ve açık kola giriş sayısının yükselmesi düşük kaygı düzeyinin, kapalı kolda geçirilen zamanın ve kapalı kola girişlerin artması ise yüksek kaygı düzeyinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada reserpin ile oluşturulan depresyon modeli sonrasında resveratrol ve silimarin

uygulamalarının, sıçanların açık ve kapalı kollarda gösterdikleri davranışlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Yükseltilmiş artı labirent testi değerleri **Tablo 4**'te görülmektedir

Tablo 4. Yükseltilmiş Artı Labirent testi açık/kapalı kol ortalama giriş süreleri ve sayıları

Grup	%AKGZ	%AKGS	Açık Kol Giriş Sayısı	Kapalı Kol Giriş Sayısı	Açık Kol Süresi (sn)	Kapalı Kol Süresi (sn)
Kontrol	80.08	54.55	1.2	1.0	240.24	59.76
Reserpin	24.71	50.0	1.6	1.6	74.12	225.88
Resveratrol	41.04	4.17	1.3	1.1	123.11	176.89
Silimarin	37.17	51.85	1.4	1.3	111.5	188.5
Resveratrol+Silimarin	53.47	54.17	1.3	1.1	160.4	139.6

YAT'te reserpin uygulaması sonrası sıçanların açık kolda kalma süresi reserpin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır ($p<0,01$). Bu bulgu, artmış anksiyete düzeyi anlamına gelmektedir. Bu sonuç ise depresyon modelinin başarıyla oluşturulduğunu göstermektedir. Reserpin grubunda, açık kol giriş sayısı kontrol grubuna göre çok az artmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı oranda fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Resveratrol grubunda, reserpin grubuna göre açık kol süresi istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgu, resveratrolün anksiyete azaltıcı etkisini göstermektedir. Açık kol giriş sayısında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Silimarin grubunda, reserpin grubuna göre açık kol süresi artırmıştır, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Açık kol giriş sayısında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Resveratrol+silimarin grubunda, reserpin grubuna göre açık kol süresi istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı saptanmıştır ($p<0,05$). Açık kol giriş sayısı da belirgin

şekilde artmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Bu, sinir sistemi üzerinde olumlu etkilerin biriktiğini ve etkili bir modülasyon sağlandığını düşündürür.

Kapalı kol giriş sayısı reserpin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). Bu, reserpine bağlı artan huzursuzluk veya kaçınma davranışını yansıtabilir. Kapalı kol süresi değerlendirildiğinde, reserpin grubunda açık kol süresindeki azalmaya paralel olarak kapalı kol süresinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, çekinme davranışının ve anksiyete benzeri belirtilerin belirginleştiğine işaret etmektedir. Ayrıca, kapalı kol süresi bakımından reserpin grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,01$).

Kapalı kol giriş sayısı; resveratrol, silimarin ve resveratrol+silimarin gruplarında reserpin grubuna kıyasla azalmış olduğu saptanmıştır. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, hayvanların ortama daha uyumlu olduğunu ve daha az kaçınma davranışı gösterdiğini düşündürülebilir. Kapalı kolda bulunma süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Resveratrol ve resveratrol+silimarin gruplarında kapalı kol giriş süresi azalmıştır. Bu açık kol süresinin arttığını ve anksiyete düzeyinin azaldığını göstermektedir. Kapalı kol süresi artışı, hayvanların daha az keşif davranışı gösterdiğini, ortamdan çekindiğini ve anksiyete benzeri davranışların arttığını gösterir. Bu parametreler tek başına depresyonun ana göstergesi değildir; ancak diğer bulgularla birlikte çekinme ve pasif davranış kalıplarının destekleyici bir yansıması olabilir. Reserpin grubundaki kapalı kol süre artışı, hipoaktivite ve kaçınma davranışının göstergesi olarak yorumlanmaktadır. Resveratrol ve resveratrol+silimarin gruplarındaki kapalı kol giriş süresindeki azalmalar, tedavi edici etkinin motor davranışları ve çekinme refleksini olumlu yönde etkilediğini düşündürmektedir.

4.5. Pasif Sakınma Testi

Pasif Sakınma Testi (PST), öğrenme ve hafıza süreçlerini değerlendirmek için kullanılan klasik bir davranış testidir. Testte, hayvanların aversif (olumsuz) bir uyararla ilişkilendirdikleri karanlık bir alana giriş gecikmeleri ölçülür. Sağlıklı hayvanlar, aversif deneyimi hatırlayarak karanlık alana geçişlerini geciktirirken, öğrenme veya hafıza

bozukluğu olan hayvanlar bu refleksi göstermez ve kısa sürede karanlık alana geçiş yaparlar. Bu çalışmada, reserpin ile oluşturulan depresyon modelinde; resveratrol ve silimarin uygulamalarının sıçanların pasif sakınma performansı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Pasif sakınma testi değerleri **Tablo 5**'de görülmektedir.

Tablo 5. Pasif sakınma testi ortalama min-max ve SS değerleri(sn)

Grup	Ortalama (sn)	Standart Sapma (sn)	Min (sn)	Max (sn)
Kontrol	150.87	32.09	107.39	186.26
Reserpin	18.21	14.92	4.29	43.24
Silimarin	34.23	10.37	23.25	49.42
Resveratrol	65.11	22.01	37.45	93.04
Resveratrol+Silimarin	102.40	16.65	81.51	127.12

Hayvan deneylerinde öğrenme bellek için sıklıkla kullanılan PST'de tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Reserpin grubunda kontrol grubuna göre latent(bekleme) süresinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$). Bu bulgu hafıza ve öğrenmenin belirgin şekilde bozulduğunu göstermektedir. Silimarinin reserpin grubuna göre latent süreyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır ($p=0,0072$).

Reserpin grubuna göre resveratrol grubunda, resveratrol'ün latent süreyi istatistiksel olarak anlamlı ve etkileyici bir şekilde arttırdığı saptanmıştır ($p=0,0152$). Kontrol grubuna göre resveratrol grubunda latent süre açısından hafif bir azalma olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmamıştır ($p=0,0560$).

Latent süre açısından, Resveratrol+Silimarin grubunda reserpin grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Ancak aynı grup ile kontrol grubu arasında latent süre açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,3887$). Bu sonuçlar, Resveratrol ve Silimarin'in birlikte uygulanmasının latent süreyi kontrol

düzeyine en yakın seviyeye getirdiğini ve bu kombinasyonun öğrenme ve hafıza üzerinde reserpine göre en belirgin iyileştirici etkiyi gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Resveratrol ve silimarin gruplarını laten süresi karşılaştırıldığında ise resveratrolün silimarinine göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu saptanmıştır ($p=0,0416$).

4.6. Serotonin

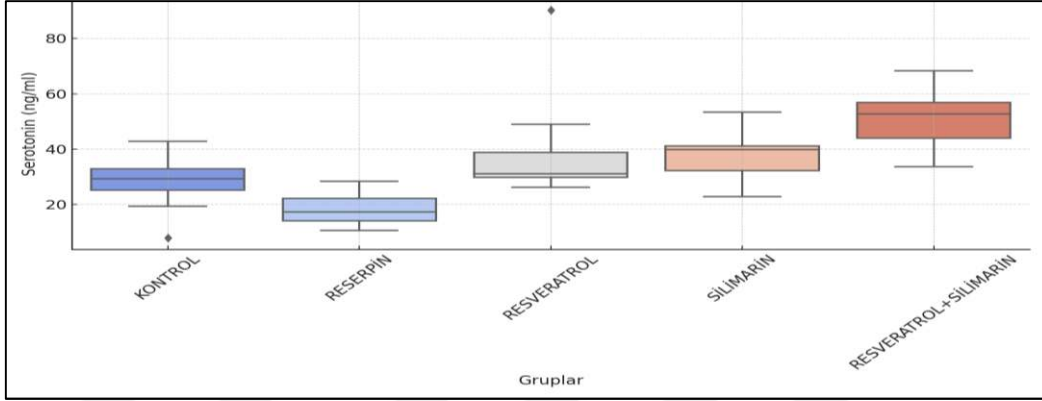
Serotonin, yaygın etkileri olan en güçlü nörotransmitterlerden biridir. Depresyon, anksiyete, saldırganlık, kompulsif davranış, madde bağımlılığı, bulimia, mevsimsel duygusal bozukluk, çocukluk çağı hiperaktivitesi, hiperseksüalite, şizofreni ve davranış bozuklukları dahil olmak üzere çoğu psikiyatrik bozukluklar, bozulmuş merkezi 5-HT fonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir(36, 43). Bu çalışmada, reserpin ile oluşturulan depresyon modelinde resveratrol ve silimarin uygulamalarının serum serotonin düzeyi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. **Tablo 6**'da grupların serotonin düzeylerinin min-max, ortalama ve standart sapma değerleri görülmektedir.

Tablo 6. Serotonin min-max, ortalama $\pm$ SS değerleri (ng/mL)

Grup	Min	Max	Ortalama	SS
Kontrol	7.94	42.77	28.69	10.25
Reserpin	10.66	28.38	18.71	6.53
Resveratrol	26.17	90.29	39.92	20.08
Silimarin	22.91	53.44	37.40	9.04
Resveratrol + Silimarin	33.67	68.32	51.06	9.82

Ölçülen serum 5 HT değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p=0,000014$). Serum 5 HT değerlerinin, reserpin grubu sıçanlarında kontrol grubu sıçanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır ($p=0,0304$). Bu sonuç, reserpin grubunda 5 HT düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığını göstermektedir. Bundan yola çıkarak 'Reserpin 5 HT depolarını boşaltarak depresyon modeli oluşturur'(36, 43) hipotezide

desteklenmiştir. Tüm bu bulgular ışığında, depresyon modelinin başarıyla oluşturulduğu görülmektedir.



Şekil 10. Deney gruplarına göre serum serotonin düzeylerinin karşılaştırılması

Resveratrol grubu sıçanlarda serum 5 HT değerlerinin reserpin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p=0,00079$). Bu bulgular; resveratrol'ün, serotonerjik sistemi etkileyerek antidepresan benzeri etkiler oluşturduğunu göstermektedir.

Silimarin grubu sıçanlarda serum 5 HT değerlerinin, reserpin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ($p=0,00126$). Bu bulgular silimarinin, nörotransmitter dengesini düzenleyerek serotonin düzeylerini artırabildiğini göstermektedir.

Resveratrol+silimarin grubu sıçanlarda serum 5 HT değerlerinin reserpin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p=0,00028$). Ayrıca, resveratrol+silimarin grubu sıçanlarda serum 5 HT değerlerinin kontrol grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p=0,00044$). Bu bulgu, Resveratrol+silimarin takviyesinin sadece reserpin kaynaklı depresyonu düzeltmekle kalmayıp, serotonin düzeylerini normalin de üzerine çıkardığını göstermektedir. Bu etki, sinergistik nöroprotektif ve serotonerjik etkiyi hipotezimizi destekler niteliktedir.

4.7. Dopamin

Dopaminerjik sistem; ödül tahminlerinde, motivasyonel uyarılda ve şartlandırılmış teşvik uyarıcılarına yanıt vermede önemli bir rol oynar. Buna uygun olarak,

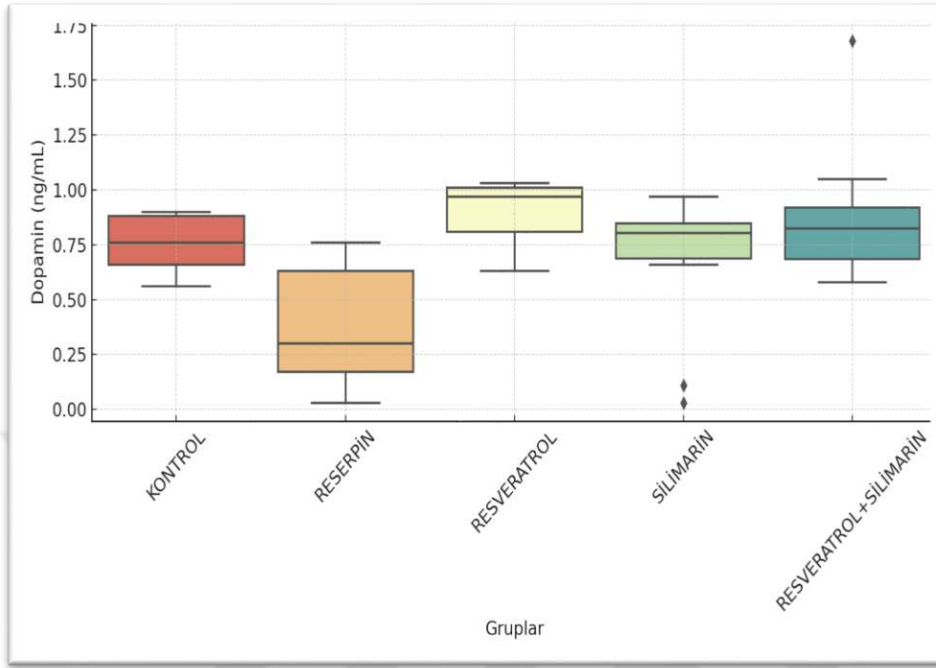
işlev bozukluğu, depresyon gibi ruh hali bozuklukları teşhisi konan bireylerde tanımlandığı gibi, zevk deneyimleri arama motivasyonunun bozulmasıyla ilişkilidir(52). Bu çalışmada, reserpin ile oluşturulan depresyon modelinde resveratrol ve silimarin takviyelerinin uygulamalarının serum dopamin düzeyi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. **Tablo 7**'de grupların dopamin düzeylerinin min–maks, ortalama ve standart sapmaları görülmektedir.

Tablo 7. Dopamin min-max, ortalama±SS değerleri (ng/mL)

Grup	Min	Max	Ortalama	SS
Kontrol	0.56	0.9	0.76	0.12
Reserpin	0.03	0.76	0.38	0.28
Resveratrol	0.63	1.03	0.89	0.15
Silimarin	0.03	0.97	0.68	0.33
Resveratrol+Silim	0.05	1.68	0.98	0.52

Ölçülen serum dopamin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gösterdiği saptanmıştır (Kruskal-Wallis H = 21,63, p=0,0002).

Reserpin grubu dopamin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olarak saptanmıştır (p=0,0042). Bu, dopaminerjik sistemde bir bozulmaya işaret eder. Ayrıca depresyon modelinin güvenilirliğini göstermektedir.



Şekil 11. Deney gruplarına göre serum dopamin düzeylerinin karşılaştırılması.

Resveratrol grubu dopamin düzeyleri, reserpine göre anlamlı şekilde daha yüksek dopamin düzeylerine sahiptir ($p=0,0017$), ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,0859$).

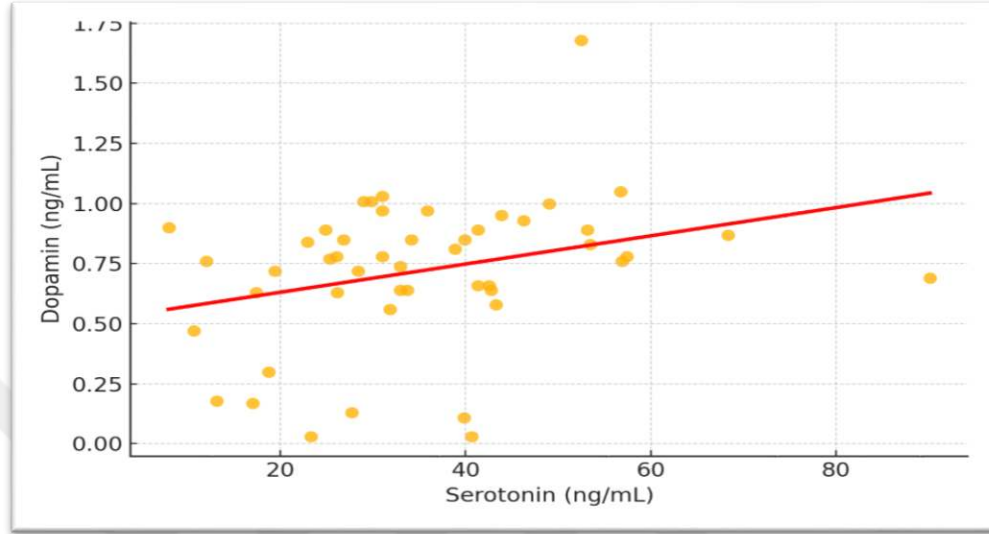
Silimarin grubu dopamin düzeyleri, reserpin grubuna göre anlamlı fark göstermiştir ($p=0,0337$), fakat kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,9096$).

Resveratrol + Silimarin grubu dopamin düzeyleri, reserpin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek dopamin düzeylerine sahiptir ($p=0,0055$), ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,1972$).

4.8. Serum Serotonin ve Dopamin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmada, deney gruplarındaki serum serotonin ve dopamin düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kontrol grubunda serotonin ile dopamin düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($r=-0,44$, $p=0,1993$). Reserpin grubunda

da benzer şekilde negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı ancak anlamlı olarak saptanmamıştır ($r=-0,28$, $p=0,4600$).



Şekil 12. Serum Serotonin ve Dopamin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.

Çalışmada, deney gruplarındaki serum serotonin ve dopamin düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kontrol grubunda serotonin ile dopamin düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($r=-0,44$, $p=0,1993$). Reserpin grubunda da benzer şekilde negatif yönde zayıf bir korelasyon bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($r=-0,28$, $p=0,4600$).

Resveratrol grubunda serotonin ve dopamin düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır ancak bu bulguda istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r=-0,24$, $p=0,5292$).

Silimarin grubunda ise korelasyon neredeyse yok denecek kadar zayıftı ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($r=-0,03$, $p=0,9338$).

Resveratrol + silimarin grubunda serotonin ve dopamin düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulundu ancak bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı düzeye olmadığı saptanmıştır ($r=0,39$, $p=0,2600$).

Bu sonuçlar, grup bazında değerlendirildiğinde serotonin ve dopamin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını, ancak resveratrol+silimarin grubunda pozitif yönde bir eğilim olduğunu göstermektedir.

4.9. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

TAS, oksidanları azaltmak için gereken enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların kapasitesidir. TAS ölçümü, iyi ölçülmeyen veya iyi tanınmayan antioksidanlar da dahil olmak üzere genel antioksidan durumu hakkında yararlı bilgiler sağlar(83). Bu çalışmada, reserpin ile oluşturulan depresyon modelinde resveratrol ve silimarin uygulamalarının TAS düzeyi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. **Tablo 8'**de grupların TAS düzeylerinin min–maks, ortalama ve standart sapmaları görülmektedir.

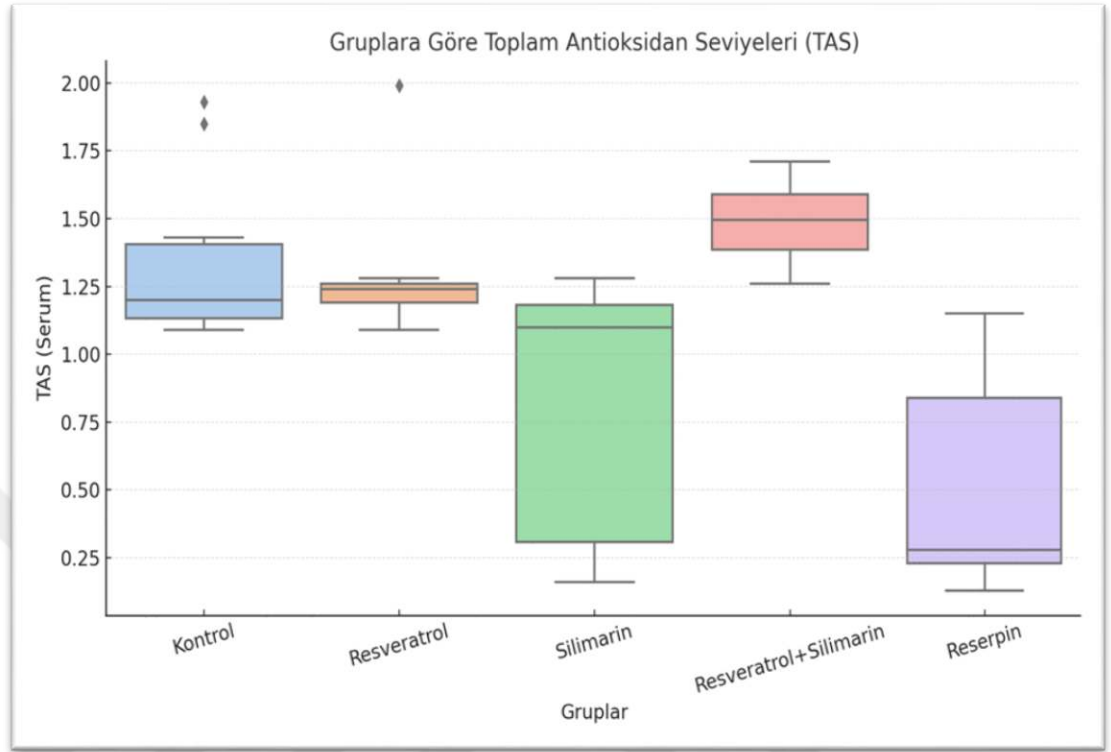
Tablo 8. TAS Min-Max, Ortalama±SS değerleri (mmol/L)

Grup	Min	Maks	Ortalama	SS
Kontrol	1.09	1.93	1.34	0.31
Reserpin	0.13	1.15	0.49	0.37
Resveratrol	1.09	1.99	1.29	0.27
Silimarin	0.16	1.28	0.82	0.47
Resveratrol+Silimarin	1.26	1.71	1.49	0.16

Gruplar arasında ölçülen toplam antioksidan düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (Kruskal-Wallis H = 28,18, p=0,00001).

Reserpin grubunun TAS düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (p=0,0011). Bu durum reserpine bağlı oksidatif stresin arttığını göstermektedir.

Resveratrol grubunda TAS düzeyleri, reserpin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (p = 0,0008); ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p>0,05). Silimarin grubu reserpin grubuna göre daha yüksek TAS düzeylerine sahip olup, bu fark anlamlılık sınırına yakın olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0.0856).



Şekil 13. Deney gruplarına göre TAS düzeylerinin karşılaştırılması

Resveratrol + Silimarin kombinasyon grubu, reserpine kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek TAS değerlerine sahiptir ($p=0,0003$). Bununla birlikte, kombinasyon grubunun TAS düzeyleri kontrol grubuyla benzer bulunmuş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p>0,05$).

Bu bulgular, resveratrol + silimarin kombinasyonunun oksidatif stres üzerine sinerjik ve koruyucu bir etki oluşturabileceğini göstermektedir.

4.10. Total Oksidan Seviyesi (TOS)

TOS, oksidatif stres ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizliktir ve oksitlenmiş proteinlere, lipitlere ve nükleik asitlere yol açar. Daha yüksek oksidatif stres, vücutta dolaşan daha fazla reaktif oksijen türünün göstergesidir. Bu çalışmada, reserpin ile oluşturulan depresyon modelinde resveratrol ve silimarin uygulamalarının TOS düzeyi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. **Tablo 9**'da grupların TOS düzeylerinin min–maks, ortalama ve standart sapmaları görülmektedir.

Tablo 9. TOS Min-Max, Ortalama $\pm$ SS değerleri (mmol/L)

Grup	Min	Maks	Ortalama	SS
Kontrol	75.40	128.77	106.36	14.86
Reserpin	171.19	299.64	260.96	40.29
Resveratrol	100.32	192.74	146.44	28.50
Silimarin	127.70	227.42	169.74	40.94
Resveratrol+Silimarin	100.20	139.37	115.10	12.17

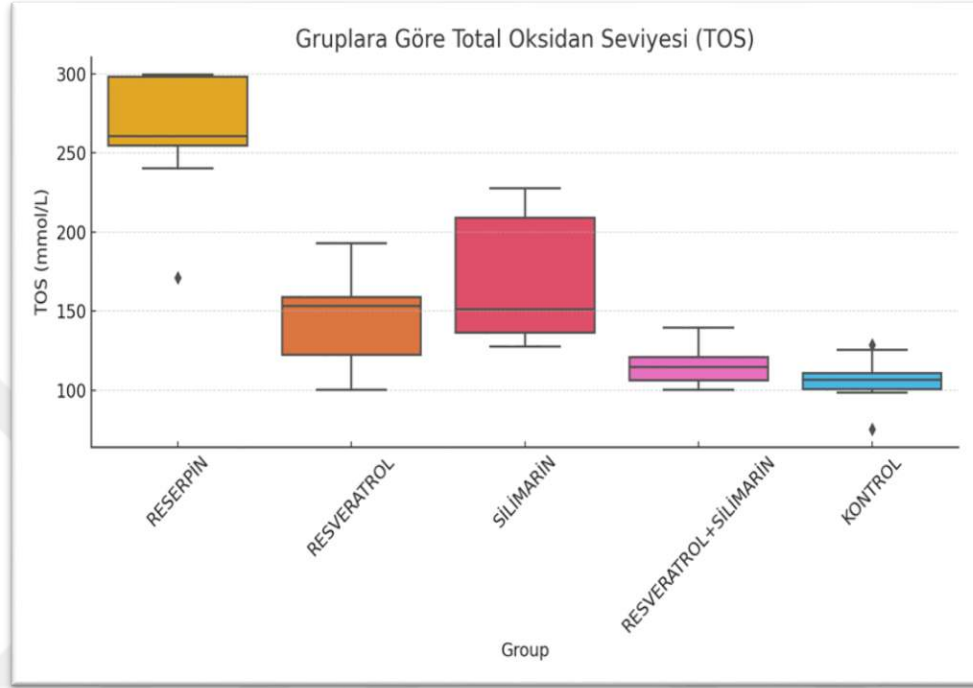
Gruplar arasında ölçülen toplam oksidan düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (Kruskal-Wallis, $H(4) = 31,38$, $p < 0,000001$).

Reserpin uygulanan grupta TOS ortalaması 261.07 ± 42.96 mmol/L olarak ölçülmüş ve bu değer, kontrol grubuna (108.37 ± 14.80) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,0002$). Bu artış, reserpinin oksidatif stres seviyesini belirgin şekilde artırdığını ve modelin başarıyla depresyon benzeri patofizyolojik bir süreç oluşturduğunu göstermektedir. Bu bulgu, reserpinin monoamin depolarını tüketerek nörokimyasal dengesizliğe yol açması ve bunun sonucunda serbest radikal üretimini artırmasıyla açıklanabilir.

Resveratrol uygulanan grupta TOS ortalaması 146.44 ± 26.99 mmol/L olup, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,0173$), bu da oksidatif stresin tamamen normale dönmediğini göstermektedir. Ancak, reserpin grubuna istatistiksel olarak belirgin düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,0002$), bu da resveratrolün antioksidan etkisiyle reserpine bağlı oksidatif artışı önemli ölçüde bastırdığını düşündürmektedir.

Silimarin grubunda TOS düzeyi 173.95 ± 38.92 mmol/L olarak saptanmış ve bu değer kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p = 0.0640$). Reserpin grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede

daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Bu da silimarinin antioksidan savunmayı desteklese de, tek başına fizyolojik düzeylere ulaşmada yetersiz kalabileceğini göstermektedir.



Şekil 14. Deney gruplarına göre TOS düzeylerinin karşılaştırılması

Resveratrol+silimarin grubunda TOS ortalaması 115.40 ± 12.60 mmol/L olup, kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,1859$). Öte yandan, reserpin grubuna kıyasla bu düşüş istatistiksel olarak oldukça belirgin ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu, resveratrol ve silimarinin birlikte kullanımının sinerjistik etkiyle oksidatif stresi en etkin biçimde baskıladığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Depresyonun birçok insanı etkilemesi, bireyler üzerinde büyük bir etkiye sahip olması ve çok büyük bir ekonomik yük getirmesi sebebiyle, teşhisi, tedavisi ve hastaların iyileşmesi için daha fazla çaba gösterilmektedir. Bu ihtiyaç özellikle sağlık kaynaklarının her düzeyde sınırlı olduğu düşük ve orta gelirli ülkeler için daha önemlidir. Ancak asıl sorun, depresyonun etyopatogenezi ve patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizin eksik olması ve (şu ana kadar) etkili tedaviler geliştirmemiş olmasıdır. Geleneksel ilaçlar; kardiyovasküler toksisite, hipotansiyon, cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı/kilo verimi ve uyku bozukluklarına neden olabilir. Bundan yola çıkarak tüm dünyada yeni bitkisel tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır(20, 25, 88, 174, 175). Bu çalışmada resveratrol ve silimarinin depresyon ve öğrenme bellek üzerindeki etkilerine odaklanmaya çalışılmıştır.

Depresyonun vücut ağırlığı üzerindeki etkisi, hem davranışsal hem de fizyolojik mekanizmalar üzerinden şekillenmekte olup, bu çalışma bulguları da literatürde tanımlanan depresif fenotip ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Reserpin uygulanan grupta gözlemlenen istikrarlı kilo kaybı, monoaminlerin sinaptik veziküllerden geri alımını engelleyen reserpinin, iştah kaybı ve enerji dengesinde bozulmaya neden olarak kilo kaybını tetiklediğini göstermektedir(9, 45, 113, 125, 176). Bu bulgu, depresyonun fizyolojik etkilerini yansıtan önemli bir parametre olup, literatürde benzer reserpin çalışmalarında da reserpin grubunun kontrol grubuna göre anlamlı kilo kaybı yaşadığı vurgulanmıştır (2, 176-179). Resveratrol grubu ise ilk üç haftadaki kilo düşüşüne karşın, sonraki haftalarda toparlanarak 5. ölçümde hem reserpin hem de kontrol grubuna göre anlamlı kilo artışı göstermiştir. Bu toparlanmanın arkasında resveratrolün SIRT1 aktivasyonu aracılığıyla metabolik dengeyi yeniden kurma potansiyeli olduğu düşünülmektedir; SIRT1'in enerji homeostazı ve yağ metabolizmasını düzenlemesi yoluyla resveratrolün obezite ya da aşırı kilo kaybına karşı koruyucu etkisi çok sayıda çalışmada belgelenmiştir(10, 138, 180, 181). Ancak farklı depresyon modellerinde, özellikle kronik öngörülemez stres gibi protokollerde resveratrolün kilo üzerindeki etkileri çelişkili bulunmuş; bazı çalışmalarda anlamlı fark saptanmazken (181, 182),

diğerlerinde kilo artışına neden olduğu belirtilmiştir(183). Bu farklılıkların model, doz ve uygulama süresinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Silimarin grubunda da 4. ve 5. ölçümlerde gözlemlenen kilo artışı, reserpine kıyasla anlamlı olup, silimarinin antioksidan ve metabolik dengeleyici etkileriyle ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir(12, 149). Bu bulgu, tekrarlayan stres modellerinde silimarinin kaybedilen kiloları telafi edici etkisi olduğu bildirilen literatürle uyumludur(184, 185). En dikkat çekici sonuç ise Resveratrol + Silimarin grubunda gözlenmiştir; bu grup 5. ölçümde hem kontrol ($p=0.0036$) hem de reserpin grubuna ($p=0.0003$) göre en yüksek medyan kilo değerine ulaşmış ve kilo kaybına karşı en güçlü toparlanmayı sergilemiştir. Bu sinerjistik etki, mevcut literatürde doğrudan karşılaştırılabilir bir veri bulunmamakla birlikte, iki maddenin birlikte kullanımının kilo kaybı üzerinde belirgin düzeyde koruyucu ve düzenleyici bir etki yarattığını ortaya koymaktadır. Bu etkinin hangi biyolojik yollar üzerinden gerçekleştiğini daha iyi anlayabilmek için, farklı dozlarda, uzun dönemli ve moleküler düzeyde planlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Zorlu Yüzme Testi (ZYT), depresyon benzeri davranışların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan ve antidepresan etkinliğin test edilmesinde güvenilir sonuçlar sağlayan bir hayvan modeli testidir(76, 150, 156). Bu çalışmada reserpin uygulanan sıçanlarda hareketsizlik süresinde anlamlı bir artış saptanmış ($p=0.0002$), yüzme süresi ise azalmıştır; bu durum motivasyon kaybı ve çaresizlik davranışının klasik bir göstergesidir. Ayrıca, tırmanma süresinde ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, reserpinin monoamin depolarını tüketerek depresif fenotipi oluşturduğu ve bu modelin geçerliliğini kanıtladığı önceki bulgularla (170, 182, 186) tam bir uyum göstermektedir. Resveratrol grubunda, reserpin kaynaklı depresif davranışlara karşı anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmiş, hareketsizlik süresi azalırken yüzme süresi artmıştır; bu bulgular, resveratrolün fluoksetin ve ketamin gibi antidepresanlara benzer düzeyde etki gösterdiğini bildiren çalışmaları destekler niteliktedir(10, 184). Ancak tırmanma süresi açısından bu çalışmada resveratrol grubunda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Silimarin grubunda da reserpine göre anlamlı düzeyde hareketsizlik süresi azalmış; bu durum literatürde silimarinin antidepresif etkilerini ortaya koyan çalışmalarla tutarlılık göstermiştir(76, 149). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bildirilen tırmanma süresinde

artış bu çalışmada gözlenmemiş, silimarin grubunda tırmanma süresi depresyon grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Bu bulgu, silimarinin depresif davranış belirtilerinde olumlu etki sağladığını ancak motor aktivite parametrelerini her zaman anlamlı düzeyde değiştirmedini düşündürmektedir. Gruplar arası karşılaştırmada, resveratrol grubunun ZYT parametrelerinde silimarin grubuna kıyasla daha belirgin iyileşme sağladığı, dolayısıyla resveratrolün antidepresif etkinliğinin daha güçlü olduğu ortaya konmuştur. En dikkat çekici bulgu ise, resveratrol ve silimarinin birlikte uygulandığı grupta gözlemlenmiştir; bu grup tüm davranış parametrelerinde en olumlu sonucu göstermiş ve hem hareketsizlik süresini azaltarak hem de yüzme ve tırmanma davranışlarını artırarak depresyon benzeri belirtileri en etkili şekilde baskılamıştır. Literatürde ZYT’de bu iki maddenin birlikte etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmaması, bu bulgunun önemini artırmaktadır. Bu sinerjistik etki, resveratrol ve silimarinin kombinasyonunun depresyon tedavisinde tek başına kullanımından daha üstün bir davranışsal fayda sağladığını göstermekte olup, yeni farmakolojik kombinasyonların geliştirilmesi açısından değerli bir başlangıç noktası sunmaktadır.

Açık Alan Testi (AAT), kemirgenlerin keşif davranışları, motor aktivitesi ve anksiyete düzeylerini ölçmede kullanılan standart davranış testlerinden biri olup, azalmış lokomotor aktivite ve orta alandan kaçınma davranışı depresyonla ilişkilendirilmektedir(162, 171, 184, 185). Bu çalışmada, reserpin uygulanan sıçanlarda çaprazlanan kare sayısında ve şahlanma sayısında belirgin azalma, temizlik/bakım davranışlarında ise artış saptanmış; bu bulgular daha önce reserpinle yapılan deneysel çalışmalarda depresyon benzeri motor kısıtlanma bulgularını desteklemiştir(187-189). Resveratrol uygulanan grupta ise çaprazlanan kare sayısında anlamlı artış gözlenmiş, şahlanma ve temizlik davranışlarında reserpin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, resveratrolün lokomotor aktiviteyi artırıcı etkisini destekleyen çalışmalarla uyumlu olup(138, 177, 190), resveratrolün depresyonla ilişkili motor yavaşlamayı tersine çevirdiği ve anksiyete benzeri davranışları baskıladığına dair bulguları güçlendirmektedir. Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda resveratrolün lokomotor aktiviteye anlamlı etkisi olmadığı da rapor edilmiştir(191-194); bu farklılıklar, doz, süre ve model çeşitliliğine bağlı olabilir. Özellikle çalışmalarda reserpin ve

resveratrol dozları arasındaki farklar, şahlanma ve temizlik gibi bazı parametrelerdeki çelişkili sonuçların açıklanmasında etkili görünmektedir(195). Silimarin grubunda da çaprazlanan kare sayısında anlamlı artış gözlenmiş olup ($p < 0.05$), bu bulgu silimarinin lokomotor aktivite üzerindeki olumlu etkilerini gösteren önceki çalışmalarla örtüşmektedir(12, 13, 149, 196-198). Ancak şahlanma ve bakım davranışlarında reserpine kıyasla anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Bu da silimarinin özellikle motor aktiviteyi artıran, ancak anksiyete ya da obsesif-kompulsif davranışlarda daha sınırlı etki gösteren bir profil sunduğunu düşündürmektedir. Resveratrol ve silimarin grupları karşılaştırıldığında, lokomotor aktiviteyi gösteren çaprazlanan kare sayısı ve temizlik davranışlarında resveratrolün daha belirgin etki gösterdiği, şahlanma davranışında ise iki maddenin eşit düzeyde etki sağladığı görülmüştür. Bu bulgular, AAT’de depresyon benzeri davranışlar üzerinde resveratrolün daha güçlü bir düzeyde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Resveratrol + Silimarin kombinasyon grubunda ise, mevcut literatürde daha önce raporlanmamış olmasına rağmen, birçok davranış parametresinde tekli gruplara kıyasla daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmiştir. Bu sinerjistik etki, özellikle lokomotor aktivitenin restorasyonu ve anksiyete davranışlarının baskılanması açısından kombine tedavi yaklaşımının tekli uygulamalardan daha etkili olabileceğini göstermektedir.

Yükseltilmiş artı labirent (YAT) verileri doğrultusunda reserpin grubunda gözlenen açık kol sürelerindeki belirgin azalma, bu ajanın monoaminerjik sistemler üzerinde oluşturduğu baskılayıcı etkiyle açıklanabilir. Reserpin uygulamasının dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitter depolarını tükettiği ve bu durumun depresyon benzeri davranışlarla sonuçlandığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(9, 57, 176). Literatürde benzer dozlarda yapılan uygulamalarda da açık kol süresi ve giriş sayılarında anlamlı azalmalar raporlanmış olup, bu çalışmadaki bulgular bu verilerle örtüşmektedir(199, 200). Ancak bazı farklı doz ve uygulama protokollerinde açık kol davranışlarında anlamlı farklar elde edilememiştir; örneğin 1.5 mg/kg reserpin doz ile yapılan ve YAT’ın iki kez tekrarlandığı bir çalışmada anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir(201). Bu tür farklılıklar, kullanılan doz, test sayı ve zamanlaması ile hayvanın fizyolojik yanıtları gibi değişkenlerden kaynaklanabilir. Resveratrol grubunda gözlenen açık kol

davranışlarındaki düzelme, bu bileşiğin prefrontal korteks ve amigdala gibi limbik yapılarda nöroprotektif etkiler gösterdiğine dair literatür bulgularıyla paraleldir(10, 202, 203). Resveratrol'ün HPA aksı üzerindeki düzenleyici rolü ve antioksidan savunma sistemlerini aktive etme kapasitesi, anksiyete düzeyini düşürücü etkisine katkıda bulunabilir(203). Anksiyete modellerinde resveratrolün açık kol süresi ve giriş sayısında sağladığı artış daha önce de gösterilmiş olup(138, 204, 205), bu çalışmada elde edilen veriler literatürle uyumludur. Silimarin grubunda açık kol davranışlarında gözlenen olumlu değişimlerin istatistiksel düzeyde anlamlılığa ulaşmaması, bu bileşiğin farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürde silimarinle yapılan YAT çalışmalarının sayıca sınırlı olması ve reserpin modeliyle ilişkili bir çalışmanın bulunmaması bu bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Ancak farklı depresyon ve stres modellerinde silimarin uygulamasının açık kol süresi ve sayısını artırdığı bildirilmiştir(13, 118, 120, 185, 206). Bu çalışmalarda silimarinin HPA aksı üzerindeki regülatör etkilerinin ve antiinflamatuvar özelliklerinin anksiyolitik sonuçlar doğurduğu belirtilmektedir. Mevcut çalışmada gözlenen istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar, bu yöndeki etkinin varlığını işaret etmekle birlikte, daha güçlü etki için ya daha yüksek dozlara ya da kombine protokollere ihtiyaç duyulabileceğini düşündürmektedir. Resveratrol ve silimarin kombinasyonunun uygulandığı grupta elde edilen sonuçlar, bu iki bileşiğin birlikte kullanımının sinerjik bir etki yarattığını göstermektedir. Bu grupta açık kol süresi ve giriş sayısında gözlenen anlamlı artışlar, her iki bileşiğin merkezi sinir sistemi üzerinde tamamlayıcı mekanizmalarla etki ettiğini düşündürmektedir. Literatürde bu kombinasyona ilişkin doğrudan YAT verisi bulunmamakla birlikte, resveratrolün antioksidan gücü ve silimarinin HPA aksını baskılayıcı etkileri bir arada değerlendirildiğinde, sinaptik düzeyde modülasyonu güçlendirdiği ve davranışsal olarak anksiyolitik etkinin arttığı söylenebilir. Bu veriler, resveratrol + silimarin kombinasyonunun monoterapilere kıyasla daha güçlü bir etki potansiyeli taşıdığını göstermektedir. Resveratrol ve silimarin gruplarının karşılaştırmalı değerlendirilmesinde ise, silimarinin etkilerinin resveratrole kıyasla daha sınırlı kaldığı görülmektedir. Bu durum, silimarinin biyoyararlanımının düşüklüğü veya merkezi sinir sistemine geçiş kapasitesinin kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla silimarinin terapötik potansiyelinin

artırılması için kombinasyon stratejilerinin tercih edilmesi daha rasyonel bir yaklaşım olabilir. Tüm bu değerlendirmeler, polifenolik bileşiklerin özellikle depresyon modellerinde önemli bir tedavi potansiyeli taşıdığını göstermektedir.

Pasif Sakınma Testi verileri, reserpinin monoaminerjik sistemler üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle öğrenme ve hafıza süreçlerini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir; bu durum, dopamin ve serotonin düzeylerindeki azalmanın öğrenme motivasyonu, aversif uyarının hatırlanması ve davranışsal cevap verme süreci üzerinde belirgin bozulmalara yol açtığını ortaya koymaktadır(163, 202, 207-211). Bu bağlamda, PST’de gözlenen düşük latent süreler, depresyon modelinin sadece duygudurum üzerinde değil bilişsel işlevler üzerinde de ciddi etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Resveratrol grubunda gözlenen iyileşme, bu bileşiğin hipokampal plastisiteyi artıran antioksidan ve nöroprotektif etkileri ile açıklanabilir(212-214). Farklı depresyon modellerinde de benzer sonuçların raporlanmış olması, resveratrolün bellek süreçlerine yönelik terapötik potansiyelini desteklemektedir(30, 215, 216). Ek olarak, resveratrolün kolinerjik sistem aracılığıyla bellek süreçlerini desteklediği ve BDNF düzeylerini artırarak öğrenme-motivasyon döngüsünü güçlendirdiği ifade edilmiştir(195-197). Silimarin ise bu süreçlerde daha sınırlı bir etki göstermiştir; ancak çeşitli hastalık modellerinde PST’ye dair elde edilen bulgular, bu bileşiğin oksidatif stres ve nöroinflamasyonun düzenlenmesi yoluyla öğrenmeyi destekleyebileceğini ortaya koymaktadır(12, 149, 217-222). Yine de, silimarinin bilişsel etkilerinin resveratrole kıyasla daha zayıf olması, merkezi sinir sistemine geçiş kapasitesi ya da etki gücündeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Resveratrol ve silimarinin kombinasyon halinde uygulanması ise dikkat çekici bir sinerji yaratmış, bu durum muhtemelen monoaminerjik sistemler üzerindeki tamamlayıcı etkilerin bir sonucudur. Bu grubun hem öğrenme hem de serotonin düzeyinde en iyi sonuçları göstermesi, nöroprotektif ajanların birlikte kullanımının depresyon kaynaklı bilişsel bozukluklarda daha etkili bir strateji olabileceğini desteklemektedir.

Bu çalışmadaki serum 5 HT düzeylerinin karşılaştırmalı analizi, reserpinle oluşturulan depresyon modelinin serotonerjik sistem üzerindeki baskılayıcı etkisini doğrularken(38, 43, 44, 113, 125, 219, 223), bu biyokimyasal bozulmanın farmakolojik düzeyde geri döndürülebilirliğini de ortaya koymuştur. Resveratrol, serotoninin yeniden

dengelemesinde monoamin oksidaz inhibisyonu ve nörogenez uyarımı gibi çok yönlü mekanizmalarla etkili olmuş olabilir. Böylece 5 HT düzeylerini anlamlı şekilde artırarak antidepresan benzeri bir etki oluşturmuştur(10, 11, 30, 138). Bu etki, resveratrolün hipokampal plastisiteye katkısı ve prefrontal korteksteki serotonerjik aktiviteyi güçlendirmesiyle ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde silimarin de oksidatif stresin baskılanması ve hücrel nöroproteksiyon yoluyla 5 HT düzeylerini yükseltmiş; bu da silimarinin depresyonla ilişkili nörokimyasal dengesizlikleri düzenleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, silimarinin MAO aktivitesini baskılayıcı etkileri, 5 HT'nin yıkımını azaltarak bu sistemin korunmasına katkı sağlamaktadır(12, 149, 217, 219-221, 224). En dikkat çekici sonuç, resveratrol ve silimarinin kombinasyonunun tekli uygulamalardan daha güçlü bir 5 HT artışı sağlamasıdır. Her iki maddenin farklı biyolojik yollar üzerinden serotonerjik sistemi desteklemesiyle oluşan bu sinerji, serotonin metabolizmasının hem üretim hem de korunma düzeyinde iyileştirildiğini düşündürmektedir(10, 149, 194, 212, 224). Resveratrol+silimarin grubunun, 5HT düzeylerinde sadece depresyon modeline değil, kontrol grubuna göre de anlamlı artış göstermesi; doğal ajanlarla kombine tedavi stratejilerinin, klasik antidepresanlara alternatif olabilecek güçlü bir yaklaşım sunduğuna işaret etmektedir. Özellikle farmakolojik tedavilerin neden olduğu yaygın yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda (225), bu tür düşük yan etki profiline sahip bileşiklerin bir arada kullanımı, depresyon tedavisinde daha güvenli ve etkili terapötik modellerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Reserpin uygulaması sonrası dopamin düzeylerindeki anlamlı azalma, yalnızca nörotransmisyonu değil aynı zamanda öğrenme ve bellek süreçlerini de olumsuz etkilemektedir; çünkü dopaminerjik sistem, özellikle prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde kritik rol oynar(221). Bu çalışmada reserpin grubunda serum DA düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmıştır ($p=0.0042$); bu bulgu, reserpinin VMAT-2 inhibisyonu yoluyla monoamin depolarını tükettiğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur(223–227). Resveratrol grubunda DA düzeyleri reserpine göre anlamlı şekilde artmış ancak kontrol seviyesine ulaşmamıştır; bu sonuç, resveratrolün tirozin hidroksilaz ekspresyonunu artırması, DA yıkımını azaltması ve sinaptik duyarlılığı desteklemesi gibi mekanizmalarla

tutarlıdır(228–233). Ancak kontrol grubuyla anlamlı farkın olmaması, literatürde bildirilen yüksek doz etkilerinin bu çalışmada tam karşılık bulmadığını düşündürmektedir(164). Silimarin grubunda, reserpin grubuna kıyasla dopamin düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiş, ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, silimarinin dopamin sentezini doğrudan artırmaktan ziyade, hücresel düzeydeki nöroprotektif etkiler yoluyla sınırlı bir katkı sağladığını ve dopaminerjik sistemin işlevsel geri kazanımında etkisinin kısıtlı olduğunu düşündürmektedir(144, 221, 235, 236). En belirgin sonuç ise, resveratrol ve silimarinin birlikte uygulandığı grupta elde edilmiştir: bu grupta DA düzeyleri hem reserpine göre anlamlı olarak artmış hem de tüm tedavi gruplarından daha yüksek bulunmuştur. Bu sinerjik etki, resveratrolün DA sentezi ve yıkımı üzerindeki etkileriyle silimarinin hücre koruyucu özelliklerinin birleşimiyle açıklanabilir. Literatürde kombinasyon kullanımına dair bulgular sınırlı olsa da, bu sonuçlar iki ajanın dopaminerjik sistem üzerindeki tamamlayıcı etkilerinin bellek işlevleri açısından da üstünlük sağlayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, DA düzeylerinin artışıyla birlikte bu tedavi gruplarında öğrenme-bellek performansının da iyileşmiş olması, DA'nin yalnızca motor sistem değil, aynı zamanda kognitif süreçler üzerindeki düzenleyici etkisini de desteklemektedir.

Reserpin grubunda saptanan düşük TAS düzeyleri, serbest radikal üretiminin arttığını ve nöronal yapıları oksidatif hasara karşı savunmasız bıraktığını düşündürmektedir. Bu durumun, hipokampal plastisiteyi zayıflatarak bellek oluşumunu sekteye uğrattığı bildirilmektedir(230). TAS'ın öğrenme ve bellek süreçleriyle yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. TAS azalması, reaktif oksijen türlerinin birikimine bağlı olarak öğrenme kapasitesinde azalma ve bellek oluşumunda bozulma ile ilişkilendirilmektedir(205). Resveratrol grubunda gözlenen anlamlı TAS artışı, bu bileşiğin güçlü antioksidan kapasitesinin yanı sıra nöroprotektif etkilerini de desteklemektedir. Literatürde resveratrolün sinaptik plastisiteyi destekleyerek öğrenme ve bellek performansını iyileştirdiği gösterilmiştir(220). Silimarin grubunda da TAS düzeyleri reserpine göre artmış, bu artışın kognitif süreçler üzerindeki koruyucu etkileri önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir(232). En dikkat çekici sonuç,

resveratrol+silimarin kombinasyonunda gözlenmiştir. Bu grupta TAS düzeyleri hem reserpine göre anlamlı şekilde yüksek hem de kontrol düzeylerine oldukça yakın bulunmuştur. Bu durum, kombinasyon tedavisinin sinerjik antioksidan etkilerle oksidatif stresi baskılayarak öğrenme ve bellek süreçlerini daha etkin şekilde koruyabileceğini düşündürmektedir. Bulgular genel olarak, oksidatif stresin hem depresyon hem de kognitif işlevler üzerindeki olumsuz etkilerini doğrulamakta ve antioksidan tedavilerin potansiyel nöroprotektif değerine işaret etmektedir.

Oksidatif stres, depresyonun fizyopatolojisinde merkezi bir rol oynamakta olup, artmış TOS seviyeleri depresif durumlarla sıklıkla ilişkilendirilmektedir(13, 102). Bu çalışmada, reserpin uygulaması sonrası serum TOS düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmiştir; bu bulgu, reserpinin serbest radikal üretimini artırarak oksidatif dengeyi bozduğunu desteklemektedir (57, 103). Resveratrol ve silimarin uygulamaları, bu artışı anlamlı biçimde baskılayarak oksidatif yükü azaltmıştır. Her iki bileşiğin antioksidan savunma sistemlerini aktive ettiği, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve ROS üretimini azalttığı bilinmektedir (110, 112). Özellikle kombinasyon grubunda TOS düzeyinin normal sınırlara oldukça yakın seyretmesi, sinerjistik bir etkileşim ihtimalini desteklemekte ve kombine tedavi protokollerinin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (116). Bu sonuçlar, doğal antioksidanların depresyon modellerinde potansiyel terapötik ajanlar olabileceğine dair literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir.

6. SONUÇ

Depresyon, dünya genelinde en sık rastlanan psikiyatrik bozukluklardan biri olup, etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış karmaşık bir hastalıktır. Psikolojik, çevresel ve biyolojik pek çok faktörün etkileşimiyle ortaya çıktığı kabul edilen depresyonun fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması, etkili ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda, deneysel hayvan modelleri, insan depresyonunun nörobiyolojik temelini taklit edebilmek açısından önemli bir araştırma aracıdır. Bu çalışmada kullanılan reserpin ile oluşturulan depresyon modeli, majör depresyon belirtilerini ve ilişkili biyokimyasal değişiklikleri yansıması bakımından yaygın olarak kabul görmektedir.

Reserpin uygulaması, 5-HT ve DA gibi monoamin nörotransmitterlerde azalma oluşturarak depresyon benzeri davranışlara neden olmuştur. Çalışmada, reserpin uygulamasının ardından serotonin ve DA düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiş, bu durum depresif fenotipi doğrulamıştır. Resveratrol ve silimarin uygulamaları, her iki nörotransmitterin düzeylerinde de artış sağlayarak bu düşüşü kısmen tersine çevirmiştir. Bu bulgu, her iki maddenin de hem serotonerjik hem de DAerjik sistemler üzerinde düzenleyici bir etki oluşturabildiğini göstermektedir. Özellikle resveratrol uygulamasının, 5-HT düzeylerini kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyelere ulaştırması, bu bileşiğin antidepresan benzeri etkisini desteklemektedir.

Davranışsal test verileri ve biyokimyasal analizler birlikte değerlendirildiğinde, resveratrolün hem bellek koruyucu hem de antidepresif etkiler açısından silimarine kıyasla daha güçlü bir profil sergilediği görülmüştür. Bu üstünlük, resveratrolün merkezi sinir sistemi üzerinde çok yönlü etki göstermesi ve farklı beyin bölgelerinde nörotransmisyonu modüle etme kapasitesiyle ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda resveratrol, 5 HT, DA, TAS, TOS metabolizmasını etkileyerek biyokimyasal sistemlerin yeniden dengelenmesine katkı sağlamış olabilir. Bu durum, öğrenme ve bellek süreçlerinin iyileştirilmesinde de önemli rol oynamaktadır.

Silimarin, resveratrole kıyasla daha sınırlı etki göstermiştir. Bu durum, silimarinin duyudurum düzenleyici ve kaygı giderici etkilerinin büyük ölçüde uygulanan doza ve

tedavi süresine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Özellikle silimarinin biyo elverişliliğinin düşüklüğü ve metabolizmasının bireyler arası farklılıklar göstermesi, elde edilen etkinin sınırlı kalmasında rol oynamış olabilir. Bununla birlikte, resveratrol ile birlikte uygulandığında, kombinasyon grubunda oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu sinerjik etki, iki maddenin birbirini tamamlayıcı farmakolojik özellikleriyle açıklanabilir.

Bu çalışma, resveratrolün hem nöroprotektif hem de antidepresif etkiler açısından potansiyel terapötik ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Kombine tedavi yaklaşımı ile silimarinin etkisi de güçlendirilmiş ve depresyon modeli üzerinde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Gelecekte bu kombinasyonun klasik antidepresan tedavilerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, klinik geçerliliği açısından önemli katkılar sağlayabilir.

Ancak çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Kullanılan örneklem sayısının nispeten az olması, verilerin genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca yalnızca erkek sıçanlar üzerinde çalışılmış olması, cinsiyete bağlı farklılıkların değerlendirilmesine olanak vermemiştir. Bunun yanında, sadece serum düzeyleri analiz edilmiş olup, beyin dokularında 5-HT ve DA düzeylerinin ölçülmemiş olması biyokimyasal değerlendirmeyi sınırlı kılmıştır.

Resveratrol ve silimarin gibi doğal bileşiklerin, depresyon tedavisinde farmakolojik potansiyele sahip olabileceklerini ortaya koyan bu çalışma, özellikle her iki maddenin nörokimyasal sistemler üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı olarak inceleyecek ileri düzey araştırmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Doz, uygulama süresi, cinsiyet değişkeni ve beyin doku analizlerinin dahil edileceği geniş ölçekli çalışmalar ile bu potansiyel daha net ortaya konulabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Clark DA, Beck AT. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings. *TICS*. 2010; 14(9): 418-24.
2. Khadrawy YA, Sawie HG, Abdel-Salam OM, Hosny EN. Cannabis exacerbates depressive symptoms in rat model induced by reserpine. *Behav. Brain Res*. 2017; 324: 41-50.
3. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr. Physiol*. 2016 ;6(2): 603.
4. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell A. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med*. 2014; 44(10): 2029-40.
5. Squires M, Tao X, Elangovan S, Gururajan R, Zhou X, Acharya UR, Li Y. Deep learning and machine learning in psychiatry: a survey of current progress in depression detection, diagnosis and treatment. *Brain Informatics*. 2023; 10(1): 10.
6. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2012; 11(2): 141-68.
7. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2010; 6(1): 285-312.
8. Minor TR, Hanff TC. Adenosine signaling in reserpine-induced depression in rats. *Behav. Brain Res*. 2015; 286: 184-91.
9. Cheung M, Parmar M. Reserpine. StatPearls Publishing. Treasure Island. 2022.
10. Moore A, Beidler J, Hong MY. Resveratrol and depression in animal models: a systematic review of the biological mechanisms. *Mlcls*. 2018; 23(9): 2197.
11. Abd El-Fattah AA, Fahim AT, Sadik NAH, Ali BM. Resveratrol and dimethyl fumarate ameliorate depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Brain Res*. 2018; 170: 227-36.
12. Yaghmaei P, Azarfar K, Dezfulian M, Ebrahim-Habibi A. Silymarin effect on amyloid- β plaque accumulation and gene expression of APP in an Alzheimer's disease rat model. *DARU J. Pharm. Sci*. 2014; 22: 1-7.
13. El-Elimat T, Alzoubi KH, AbuAlSamen MM, Al Subeh ZY, Graf TN, Oberlies NH. Silymarin prevents memory impairments, anxiety, and depressive-like symptoms in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Planta Medica*. 2019; 85(01): 32-40.
14. Song J, Kim YK. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2021; 27(6): 633-42.
15. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br. Med. Bull*. 2012; 101(1): 127-45.

16. Sliwa K, Collaborators GBoDS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 743-800.
17. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health*. 2013; 34(1): 119-38.
18. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1545-602.
19. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *JCP*. 2003; 64(12): 1465-75.
20. American Psychiatric Association D, American Psychiatric Association D. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
21. Jiang Y, Peng T, Gaur U, Silva M, Little P, Chen Z, et al. Role of corticotropin releasing factor in the neuroimmune mechanisms of depression: examination of current pharmaceutical and herbal therapies. *Front. Cell*. 2019; 13: 290.
22. MalhiG S. Mann JJ. Depression. USA. 2018, 2299-312.
23. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A, Kessing LV. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. *J. Neuropsychol* 2012; 26(5): 642.
24. First MB. DSM-5-TR® Handbook of Differential Diagnosis: American Psychiatric Pub: 2013.
25. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *JNNP*. 2012; 83(5): 495-502.
26. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 374(9690): 609-19.
27. Lewis LR, Benn A, Dwyer DM, Robinson ES. Affective biases and their interaction with other reward-related deficits in rodent models of psychiatric disorders. *Behav. Brain Res*. 2019; 372: 112051.
28. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat. Rev. Neurosci*. 2003; 4(1): 13-25.
29. Tang Y-Q, Li Z-R, Zhang S-Z, Mi P, Chen D-Y, Feng X-Z. Venlafaxine plus melatonin ameliorate reserpine-induced depression-like behavior in zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*. 2019; 76: 106835.

30. Shayganfard M. Molecular and biological functions of resveratrol in psychiatric disorders: a review of recent evidence. *Cell Biosci.* 2020; 10(1): 128.
31. Wang H-Q, Wang Z-Z, Chen N-H. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates. *Pharmacol. Res.* 2021; 167: 105542.
32. Tsuang MT, Taylor L, Faraone SV. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38(1): 3-15.
33. Devlin B, Kelsoe JR, Sklar P, Daly MJ, O'Donovan MC, Craddock N, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat. Genet.* 2013; 45(9): 984-94.
34. De-Miguel FF, Trueta C. Synaptic and extrasynaptic secretion of serotonin. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2005; 25: 297-312.
35. Chojnacki C, Popławski T, Chojnacki J, Fila M, Konrad P, Blasiak J. Tryptophan intake and metabolism in older adults with mood disorders. *J. Nutr.* 2020; 12(10): 3183.
36. Best J, Nijhout HF, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor Biol Med Model.* 2010; 7: 1-26.
37. Xia T-J, Jin S-W, Liu Y-G, Zhang S-S, Wang Z, Liu X-M, et al. Shen Yuan extract exerts a hypnotic effect via the tryptophan/5-hydroxytryptamine/melatonin pathway in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2024; 326: 117992.
38. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity—links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Bio.Behav Rev.* 2017; 77: 317-26.
39. Kannen V, Bader M, Sakita JY, Uyemura SA, Squire JA. The dual role of serotonin in colorectal cancer. *TEM.* 2020; 31(8): 611-25.
40. Shu Y, Tian L, Wang X, Meng T, Yu S, Li Y. Decoding serotonin: the molecular symphony behind depression. *Front. Cell.* 2025; 19: 1572462.
41. Mawe GM, Sanders KM, Camilleri M, editors. Overview of the enteric nervous system. *Seminars in Neurology.* Thieme Medical Publishers: Inc. 2023 p: 25-32
42. Hou G, Hao M, Duan J, Han M-H. The formation and function of the VTA dopamine system. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(7): 3875.
43. Bremshey S, Groß J, Renken K, Maseck OA. The role of serotonin in depression—A historical roundup and future directions. *J. Neurochem.* 2024; 168(9): 1751-79.
44. Saldanha D, Kumar N, Ryali V, Srivastava K, Pawar A. Serum serotonin abnormality in depression. *Med J. Armed Forces India.* 2009; 65(2): 108-12.
45. Peng G-j, Tian J-s, Gao X-x, Zhou Y-z, Qin X-m. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression. *Curr. Neuropharmacol* 2015; 13(4): 514-23.

46. King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT_{1A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in learning and memory. *TICS*. 2008; 29(9): 482-92.
47. Cao C, Li D, Zhan S, Zhang C, Sun B, Litvak V. L-dopa treatment increases oscillatory power in the motor cortex of Parkinson's disease patients. *Neur.Clinl*. 2020; 26: 102255.
48. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rvws Nrsn*. 2016; 17(8): 524-32.
49. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *TINS*. 2012; 35(1): 47-56.
50. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychs*. 2013; 13(3): 189-95.
51. Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Caron MG. Monoamine transporter pharmacology and mutant mice. *TINS*. 2002; 23(8): 367-73.
52. Sherdell L, Waugh CE, Gotlib IH. Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *J. Abnorm. Psychol*. 2012; 121(1): 51.
53. Yeom M, Ahn S, Oh J-Y, Kim S-Y, Lee H, Hahm D-H, Park H-J. Atopic dermatitis induces anxiety-and depressive-like behaviors with concomitant neuronal adaptations in brain reward circuits in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020; 98: 109818.
54. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64(3): 327-37.
55. Hasbi A, Nguyen T, Rahal H, Manduca JD, Miksys S, Tyndale RF, et al. Sex difference in dopamine D1-D2 receptor complex expression and signaling affects depression-and anxiety-like behaviors. *Biol. Sex Differ*. 2020; 11: 1-17.
56. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker Ç, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin*. 2005; 255: 381-6.
57. Shirayama Y, Chen AC-H, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci*. 2002; 22(8): 3251-61.
58. Yan W-J, Tan Y-C, Xu J-C, Tang X-P, Zhang C, Zhang P-B, Ren Z-Q. Protective effects of silibinin and its possible mechanism of action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Bio Thres*. 2015; 23(3): 245.
59. Monteggia LM, Luikart B, Barrot M, Theobald D, Malkovska I, Nef S, et al. Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Bio Psytry*. 2007; 61(2): 187-97.

60. Dostal CR, Sulzer MC, Kelley KW, Freund GG, McCusker RH. Glial and tissue-specific regulation of Kynurenine Pathway dioxygenases by acute stress of mice. *Nuro Sts.* 2017; 7: 1-15.
61. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *TICS* 2008; 31(9): 464-8.
62. Filatova EV, Shadrina MI, Slominsky PA. Major depression: one brain, one disease, one set of intertwined processes. *Cells.* 2021; 10(6): 1283.
63. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol. Psychiatry.* 2001; 49(5): 391-404.
64. Du X, Pang TY. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? *FRONT PSYCHIATRY.* 2015; 6: 32.
65. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psytry.* 2015; 72(3): 268-75.
66. Zalli A, Jovanova O, Hoogendijk W, Tiemeier H, Carvalho L. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology.* 2016; 233: 1669-78.
67. Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 64: 293-310.
68. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2014; 169: 15-20.
69. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *DCNS.* 2008; 10(3): 329-36.
70. Zaki NF, Spence DW, BaHamam AS, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Brown GM. Chronobiological theories of mood disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin.* 2018; 268: 107-18.
71. Jiang Y, Zou D, Li Y, Gu S, Dong J, Ma X, et al. Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(10): 1203.
72. Taylor C, Fricker AD, Devi LA, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cel. Sig.* 2005; 17(5): 549-57.
73. Schmaal L, Hibar D, Sämann PG, Hall G, Baune B, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol. Psychiatry.* 2017; 22(6): 900-9.

74. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CH. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Affect. Disord.* 2011; 134(1-3): 483-7.
75. Müller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Altered brain activity in unipolar depression revisited: meta-analyses of neuroimaging studies. *JAMA psychiatry.* 2017; 74(1): 47-55.
76. Li Y-J, Li Y-J, Yang L-D, Zhang K, Zheng K-Y, Wei X-M, et al. Silibinin exerts antidepressant effects by improving neurogenesis through BDNF/TrkB pathway. *Beh. Bra. Res.* 2018; 348: 184-91.
77. Xi G, Hui J, Zhang Z, Liu S, Zhang X, Teng G, et al. Learning and memory alterations are associated with hippocampal N-acetylaspartate in a rat model of depression as measured by 1H-MRS. *PloS one.* 2011; 6(12): e28686.
78. Ji N, Lei M, Chen Y, Tian S, Li C, Zhang B. How oxidative stress induces depression? *ASN Neuro.* 2023; 15: 17590914231181037.
79. Fu X, Zunich SM, O'Connor JC, Kavelaars A, Dantzer R, Kelley KW. Central administration of lipopolysaccharide induces depressive-like behavior in vivo and activates brain indoleamine 2, 3 dioxygenase in murine organotypic hippocampal slice cultures. *J. neuroinf.* 2010; 7: 1-12.
80. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(5): 1284-90.
81. Palta P, Samuel LJ, Miller III ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom. Med.* 2014; 76(1): 12-9.
82. Talarowska M, Gałeczki P, Maes M, Bobińska K, Kowalczyk E. Total antioxidant status correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurochem. Res.* 2012; 37: 1761-7.
83. Xu Y, Wang C, J. Klabnik J, M. O'Donnell J. Novel therapeutic targets in depression and anxiety: antioxidants as a candidate treatment. *Curr. Neuropharmacol.* 2014; 12(2): 108-19.
84. Peterson RE, Cai N, Dahl AW, Bigdeli TB, Edwards AC, Webb BT, et al. Molecular genetic analysis subdivided by adversity exposure suggests etiologic heterogeneity in major depression. *Am. J. Psychiatry.* 2018; 175(6): 545-54.
85. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol.* 1997; 48(1): 191-214.
86. Bigdeli TB, Ripke S, Peterson RE, Trzaskowski M, Bacanu S-A, Abdellaoui A, et al. Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7(3): e1074-e.

87. Linde K, R  cker G, Sigterman K, Jamil S, Meissner K, Schneider A, Kriston L. Comparative effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: network meta-analysis. *BMC F. Practi.* 2015; 16: 1-14.
88. Excellence NIfC. Depression: the treatment and management of depression in adults (update). *Clin. Guidel. CG90.* 2009.
89. Mohr DC, Ho J, Duffecy J, Baron KG, Lehman KA, Jin L, Reifler D. Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. *J. Clin. Psychol.* 2010; 66(4): 394-409.
90. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965; 122(5): 509-22.
91. Willner P, Scheel-Kr  ger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(10): 2331-71.
92. Sharp T. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. *Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment.* 2013th Edition. USA, 2013: 309-25.
93. Pandey SN, Rangra NK, Singh S, Arora S, Gupta V. Evolving role of natural products from traditional medicinal herbs in the treatment of Alzheimer's disease. *ACS Chem. Neuro.* 2021; 12(15): 2718-28.
94. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7(2): 137-51.
95. M  nard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience.* 2016; 321: 138-62.
96. Keeler J, Robbins T. Translating cognition from animals to humans. *Bio. Pharm.* 2011; 81(12): 1356-66.
97. Song J, Kim YK. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS neurosci. ther.* 2021; 27(6): 633-42.
98. Isingrini E, Camus V, Le Guisquet A-M, Pingaud M, Devers S, Belzung C. Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. *PloS One.* 2010; 5(4): e10404.
99. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14(9): 609-25.
100. Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience.* 2010; 169(1): 415-21.
101. Anacker C, O'Donnell KJ, Meaney MJ. Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *DCNS.* 2014; 16(3): 321-33.

102. Tang AC, Reeb-Sutherland BC, Romeo RD, McEwen BS. On the causes of early life experience effects: evaluating the role of mom. *FIN*. 2014; 35(2): 245-51.
103. Becker M, Pinhasov A, Ornoy A. Animal models of depression: what can they teach us about the human disease? *Diagnostics*. 2021; 11(1): 123.
104. Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Dormann C, Vollmayr B, Gass P. Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice. *Bra. Res. Prot.* 2005; 16(1-3): 70-8.
105. Vollmayr B, Bachteler D, Vengeliene V, Gass P, Spanagel R, Henn F. Rats with congenital learned helplessness respond less to sucrose but show no deficits in activity or learning. *Behavioural brain research*. 2004; 150(1-2): 217-21.
106. Yu H, Wang D-D, Wang Y, Liu T, Lee FS, Chen Z-Y. Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism alters vulnerability to stress and response to antidepressants. *J. Neuro.* 2012; 32(12): 4092-101.
107. Kim KS, Han PL. Optimization of chronic stress paradigms using anxiety-and depression-like behavioral parameters. *J. Neuro. Res.* 2006; 83(3): 497-507.
108. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. 2005; 52(2): 90-110.
109. Ehlers CL, Walker BM, Pian JP, Roth JL, Slawecki CJ. Increased alcohol drinking in isolate-housed alcohol-preferring rats. *Beh. Neuros.* 2007; 121(1): 111.
110. Golden SA, Covington III HE, Berton O, Russo SJ. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nature Protocols*. 2011; 6(8): 1183-91.
111. Zhao Y, Lin Z, Chen L, Ouyang L, Gu L, Chen F, Zhang Q. Hippocampal astrocyte atrophy in a mouse depression model induced by corticosterone is reversed by fluoxetine instead of benzodiazepine diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018; 83: 99-109.
112. Solberg LC, Baum AE, Ahmadiyeh N, Shimomura K, Li R, Turek FW, et al. Sex- and lineage-specific inheritance of depression-like behavior in the rat. *Mamm. Genome*. 2004; 15: 648-62.
113. Ruiz P, Calliari A, Pautassi RM. Reserpine-induced depression is associated in female, but not in male, adolescent rats with heightened, fluoxetine-sensitive, ethanol consumption. *Beh. Bra. Res.* 2018; 348: 160-70.
114. Malki K, Keers R, Tosto MG, Lourdasamy A, Carboni L, Domenici E, et al. The endogenous and reactive depression subtypes revisited: integrative animal and human studies implicate multiple distinct molecular mechanisms underlying major depressive disorder. *BMC Med*. 2014; 12: 1-14.
115. Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y. Selecting an appropriate animal model of depression. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(19): 4827.

116. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum S, Hudspeth AJ, Mack S. Principles of neural science: McGraw-hill New York; 2000.
117. Lachman SJ. Learning is a process: Toward an improved definition of learning. *The Journal of Psychology*. 1997; 131(5): 477-80.
118. Brem A-K, Ran K, Pascual-Leone A. Learning and memory. *Hand. Clinic. Neuro*. 2013; 116: 693-737.
119. Anderson JR. Learning and memory: An integrated approach: JWSC 2000.
120. Garikapati DR, Shaik PB, Penchalaiah H. Evaluate neuroprotective effect of silibinin using chronic unpredictable stress (cus) model. *IJPPP*. 2018; 10(6): 184.
121. Amitai N, Young JW, Higa K, Sharp RF, Geyer MA, Powell SB. Isolation rearing effects on probabilistic learning and cognitive flexibility in rats. *CABN*. 2014; 14: 388-406.
122. Hales CA, Stuart SA, Anderson MH, Robinson ES. Modelling cognitive affective biases in major depressive disorder using rodents. *Br. J. Pharmacol*. 2014; 171(20): 4524-38.
123. Stuart SA, Butler P, Munafo MR, Nutt DJ, Robinson ES. A translational rodent assay of affective biases in depression and antidepressant therapy. *Neuropsychopharmacol*. 2013; 38(9): 1625-35.
124. Dillon DG, Pizzagalli DA. Mechanisms of memory disruption in depression. *TINS*. 2018; 41(3): 137-49.
125. Strawbridge R, Javed RR, Cave J, Jauhar S, Young AH. The effects of reserpine on depression: A systematic review. *J. Psychopharmacol*. 2023; 37(3): 248-60.
126. Strawbridge R, Javed RR, Cave J, Jauhar S, Young AH. The effects of reserpine on depression: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2023; 37(3): 248-60.
127. Carlsson A. A half-century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry. Nobel lecture. *Biosci Rep*. 2001; 21(6): 691-710.
128. Minor TR, Huang Q, Foley EA. Cytokine-purine interactions in behavioral depression in rats. *IPBS*. 2003; 38: 189-202.
129. Yan X, Song X, Chen W, Jia Y, Gao J, Wang X, et al. Frizzled 6 mutation regulates reserpine-induced depression-like behavior and Wnt signaling pathway in mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2023; 957: 175996.
130. El-Marasy SA, El Awdan SA, Hassan A, Ahmed-Farid OA, Ogaly HA. Anti-depressant effect of cerebrolysin in reserpine-induced depression in rats: Behavioral, biochemical, molecular and immunohistochemical evidence. *Chem. - Biol. Interact*. 2021; 334: 109329.
131. Khurana K, Bansal N. Lacidipine attenuates reserpine-induced depression-like behavior and oxido-nitrosative stress in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch*. 2019; 392(10): 1265-75.

132. Malhotra A, Bath S, Elbarbry F. An organ system approach to explore the antioxidative, anti-inflammatory, and cytoprotective actions of resveratrol. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015(1): 803971.
133. Faisal Z, Mazhar A, Batool SA, Akram N, Hassan M, Khan MU, et al. Exploring the multimodal health-promoting properties of resveratrol: A comprehensive review. *Food sci. nutr*. 2024; 12(4): 2240-58.
134. Nunes T, Almeida L, Rocha JF, Falcão A, Fernandes-Lopes C, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects. *J. Clin. Pharmacol*. 2009; 49(12): 1477-82.
135. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr*. 2011; 106(3): 383-9.
136. Sale S, Verschoyle R, Boocock D, Jones D, Wilsher N, Ruparelia KC, et al. Pharmacokinetics in mice and growth-inhibitory properties of the putative cancer chemopreventive agent resveratrol and the synthetic analogue trans 3, 4, 5, 4'-tetramethoxystilbene. *Br. J. Cancer*. 2004; 90(3): 736-44.
137. Virgili M, Contestabile A. Partial neuroprotection of in vivo excitotoxic brain damage by chronic administration of the red wine antioxidant agent, trans-resveratrol in rats. *Neurosci. Lett*. 2000; 281(2-3): 123-6.
138. Ge J-F, Xu Y-Y, Qin G, Cheng J-Q, Chen F-H. Resveratrol ameliorates the anxiety- and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT axis, HPA axis, and Wnt/ β -catenin pathway. *Fendo*. 2016; 7: 44.
139. Finnell JE, Lombard CM, Melson MN, Singh NP, Nagarkatti M, Nagarkatti P, et al. The protective effects of resveratrol on social stress-induced cytokine release and depressive-like behavior. *Brain Behav Immun*. 2017; 59: 147-57.
140. Xu Y, Liang J, Xia Q. Novel insights into the pharmacological effects of resveratrol on the management of depression: a short review. *Pharmazie*. 2017; 72(9): 499-502.
141. Khazaei R, Seidavi A, Bouyeh M. A review on the mechanisms of the effect of silymarin in milk thistle (*Silybum marianum*) on some laboratory animals. *Vet. Med. Sci*. 2022; 8(1): 289-301.
142. Kordi H, Aghdasi M, Khalafi M. An investigation on flavonolignans in different organs of *Silybum marianum* L. in Gorgan region. *IJMAPR*. 2013; 29(3): 651-65.
143. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. *Clin. Drug Investig*. 2002; 22: 51-65.
144. Basiglio CL, Pozzi EJS, Mottino AD, Roma MG. Differential effects of silymarin and its active component silibinin on plasma membrane stability and hepatocellular lysis. *Chem. -Biol. Interact*. 2009; 179(2-3): 297-303.

145. Pan M-H, Lai C-S, Ho C-T. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct.* 2010; 1(1): 15-31.
146. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *IJBMS.* 2011; 14(4): 308.
147. Wu J-W, Lin L-C, Tsai T-H. Drug–drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J. Ethnopharmacol.* 2009; 121(2): 185-93.
148. Wadhwa K, Pahwa R, Kumar M, Kumar S, Sharma PC, Singh G, et al. Mechanistic insights into the pharmacological significance of silymarin. *Molecules.* 2022; 27(16): 5327.
149. Lee B, Choi GM, Sur B. Silibinin prevents depression-like behaviors in a single prolonged stress rat model: the possible role of serotonin. *BMC Complement. Med. ther.* 2020; 20: 1-12.
150. Overstreet DH, Friedman E, Mathé AA, Yadid G. The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005; 29(4-5): 739-59.
151. Brandwein C, Leenaars CH, Becker L, Pfeiffer N, Iorgu A-M, Hahn M, et al. A systematic mapping review of the evolution of the rat Forced Swim Test. 2023; 10:5
152. Drugan RC, Eren S, Hazi A, Silva J, Christianson JP, Kent S. Impact of water temperature and stressor controllability on swim stress-induced changes in body temperature, serum corticosterone, and immobility in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005; 82(2): 397-403.
153. Gururajan A, Reif A, Cryan JF, Slattery DA. The future of rodent models in depression research. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019; 20(11): 686-701.
154. Abel EL. Behavioral and physiological effects of different water depths in the forced swim test. *Physiol. Behav.* 1994; 56(2): 411-4.
155. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The mouse forced swim test. *JoVE.* 2012; (59): e3638.
156. Brandwein C, Leenaars CH, Becker L, Pfeiffer N, Iorgu A-M, Hahn M, et al. A systematic mapping review of the evolution of the rat Forced Swim Test: Protocols and outcome parameters. *Pharma. Res.* 2023: 106917.
157. Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Beh.* 2013; 118: 227-39.
158. Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature P.* 2012; 7(6): 1009-14.
159. Drossopoulou G, Antoniou K, Kitraki E, Papathanasiou G, Papalexi E, Dalla C, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in behavioral, neurochemical and

- neuroendocrine effects induced by the forced swim test in rats. *Neuroscience*. 2004; 126(4): 849-57.
160. Molendijk ML, De Kloet ER. Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 62: 389-91.
161. Gould TD, Dao D, Kovacsics C. Mood and anxiety related phenotypes in mice: characterization using behavioral tests: Springer; 2009.
162. Olanrewaju AT. The Open Field And Animal Behaviour. *Neuroscience*. 2004; 126(4): 869-87.
163. Ögren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekström JC, Svenningsson P, et al. The role of 5-HT1A receptors in learning and memory. *Beh. Bra. Res*. 2008; 195(1): 54-77.
164. Nozari M, Nahavandi A, Zeinivand M, Gharaati ME, Godarzi M, Ahmadi M, Jamali-Raeufy N. Ibuprofen protection against restrained chronic stress-induced depression in male rats. *basic clin. neurosci*. 2020; 11(4): 413.
165. Öztürk A. Farelerde dantrolen sodyumun depresyon, anksiyete, öğrenme ve bellek üzerine etkileri= The effects of dantrolene sodium on depression, anxiety, learning and memory in mice. 2019.
166. Yücel NT, Kandemir Ü, Üçel UI, Can ÖD, Özkay ÜD. Reboksetin'in diyabetik sıçanlarda bozulmuş davranış parametreleri üzerindeki yararlı etkileri. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 47(1): 20-38.
167. Taha M, Mahmoud ME, Al-Kushi AG, Sarhan A, Abdelbagi O, Baokbah TA, et al. Anxiolytic and antidepressant like effects of Zamzam water in STZ-induced diabetic rats, targeting oxidative stress, neuroinflammation, BDNF/ERK/CREP pathway with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front. Hum. Neurosci*. 2023; 17: 1265134.
168. Shyong Y-J, Wang M-H, Kuo L-W, Su C-F, Kuo W-T, Chang K-C, Lin F-H. Mesoporous hydroxyapatite as a carrier of olanzapine for long-acting antidepressant treatment in rats with induced depression. *JCR*. 2017; 255: 62-72.
169. Gu Z, Chu L, Han Y. Therapeutic effect of resveratrol on mice with depression. *Exp Ther Med*. 2019; 17(4): 3061-4.
170. Özgür BG, Aksu H, Birincioğlu M, Dost T. Antidepressant-like effects of the xanthine oxidase enzyme inhibitor allopurinol in rats. A comparison with fluoxetine. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2015; 138: 91-5.
171. Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. *Pre-clinical models: techniques and protocols: Methods Mol Biol*; 2018. p: 99-103.
172. Rodrigues ALS, da Silva GL, Mateussi AS, Fernandes ES, Miguel OG, Yunes RA, et al. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the

- hydroalcoholic extract of *Siphocampylus verticillatus*. *Life Sci.* 2002; 70(12): 1347-58.
173. Dinçer E, Algul S, Ozcelik O. Uncovering nesfatin-1 and irisin hormones in schizophrenia and psychosis patients: A comparative investigation. *Biomark. Neuropsychiatry.* 2024; 11: 100112.
 174. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs.* 2015; 75: 577-87.
 175. Simmons WK, Burrows K, Avery JA, Kerr KL, Bodurka J, Savage CR, Drevets WC. Depression-related increases and decreases in appetite: dissociable patterns of aberrant activity in reward and interoceptive neurocircuitry. *Am. J. Psychiatry.* 2016; 173(4): 418-28.
 176. Telega LM, Berti R, Blazhenets G, Domogalla L-C, Steinacker N, Omrane MA, et al. Reserpine-induced rat model for depression: Behavioral, physiological and PET-based dopamine receptor availability validation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024; 133: 111013.
 177. Zhao J, Shi W, Lu Y, Gao X, Wang A, Zhang S, et al. Alterations of monoamine neurotransmitters, HPA-axis hormones, and inflammation cytokines in reserpine-induced hyperalgesia and depression comorbidity rat model. *BMC Psyc.* 2022; 22(1): 419.
 178. Shen R, Wang Ja, Zhao Y, Dang Z, Zhang K, Li M, et al. Polysaccharides from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. improve reserpine-induced depression-like behavior by inhibiting HTR2A/HTR2C mediated AKT/GSK3 β / β -catenin/CBP/BDNF signalling. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025; 301: 140445.
 179. Abdel-Rasoul AA, Saleh NA, Hosny EN, El-Gizawy MM, Ibrahim EA. Cardamom oil ameliorates behavioral and neuropathological disorders in a rat model of depression induced by reserpine. *J. Ethnopharmacol.* 2023; 308: 116254.
 180. Li T, Liu H, Wang X, Xie Y, Bai X, Wu L, et al. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex. *Beh. Bra Res.* 2016; 302: 191-9.
 181. de Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *BBA.* 2015; 1852(6): 1137-44.
 182. Gacar G, Gocmez SS, Halbutoğulları ZS, Kılıç KC, Kaya A, Yazir Y, Utkan T. Resveratrol improves vascular endothelial dysfunction in the unpredictable chronic mild stress model of depression in rats by reducing inflammation. *Beh. Bra. Res.* 2023; 438: 114186.
 183. Sakr HF, Abbas A, Elsamanoudy A, Ghoneim F. Effect of fluoxetine and resveratrol on testicular functions and oxidative stress in a rat model of chronic mild stress-induced depression. *J Physiol Pharmacol.* 2015; 66(4): 515-27.

184. Shayan E, Maheri F, Aflaki F, Mousavi S-E, Zarrindast M-R, Fakhraei N, et al. Synergistic effects of citicoline and silymarin nanomicelles in restraint stress-exposed mice. *Beh. Bra. Res.* 2024; 464: 114929.
185. Onaolapo AY, Sulaiman H, Olofinnade AT, Onaolapo OJ. Antidepressant-like potential of silymarin and silymarin-sertraline combination in mice: Highlighting effects on behaviour, oxidative stress, and neuroinflammation. *WJGPT.* 2022; 11(3): 27-47.
186. Kukucka T, Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, Hrtanek I, Kovacova V, et al. Mechanisms involved in the link between depression, antidepressant treatment, and associated weight change. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(8): 4511.
187. Antkiewicz-Michaluk L, Wąsik A, Możdżeń E, Romańska I, Michaluk J. Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat. *Neurotox. Res.* 2014; 26: 85-98.
188. Hurley LL, Akinfiresoye L, Kalejaiye O, Tizabi Y. Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. *Beh. Bra. Res.* 2014; 268: 1-7.
189. Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE. The open field test. Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioral tests. 2009: 1-20.
190. Stanford SC. The open field test: reinventing the wheel. *J. Psychopharmacol.* 2007; 21(2): 134-5.
191. Zong Y, Chen T, Dong H, Zhu L, Ju W. Si-Ni-San prevents reserpine-induced depression by inhibiting inflammation and regulating CYP450 enzymatic activity. *Front. pharmacol.* 2020; 10: 1518.
192. Sydorenko A, Lutsenko R, Kniazkova I, Liakhovska N, Lutsenko O. Peculiarities of motor activity of rats in simulation pharmacological depressogenic states. 2021.
193. Fahmy HM, Mohamed ER, Hussein AA, Khadrawy YA, Ahmed NA. Evaluation of the therapeutic effect of mesoporous silica nanoparticles loaded with Gallic acid on reserpine-induced depression in Wistar rats. *BMC Pharmacol Toxi.* 2022; 23(1): 40.
194. Ahmed RF, Abdel-Rahman RF, Farid OA, El-Marasy SA, Hessin AF. Combined hepatoprotective and antidepressant effects of resveratrol in an acute model of depression. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* 2014; 52(2): 191-7.
195. Ge L, Liu L, Liu H, Liu S, Xue H, Wang X, et al. Resveratrol abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior, neuroinflammatory response, and CREB/BDNF signaling in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 768: 49-57.
196. Wang X, Xie Y, Zhang T, Bo S, Bai X, Liu H, et al. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats. *Bra. Res. Bull.* 2016; 125: 134-43.

197. Ardianto C, Budiatin AS, Sumartha INB, Nurrahmi N, Rahmadi M, Khotib J. Resveratrol ameliorates physical and psychological stress-induced depressive-like behavior. *JBCPP*. 2021; 32(4): 335-40.
198. Ahmed RF, Abdel-Rahman RF, Abdallah HM, Saleh DO, Farid OA, Hessin AF. Antidepressant-like effect of resveratrol in a subchronic model of depression. *Arab Soc. Med. Res.* 2014; 9(2): 48-53.
199. Foudah AI, Alqarni MH, Alam A, Devi S, Salkini MA, Alam P. Rutin improves anxiety and reserpine-induced depression in rats. *Molecules*. 2022; 27(21): 7313.
200. Alizadehmakvandi A, Khalili M, Roghani M, Amirimoghadam S. The effect of hesperetin on depression and anxiety induced by reserpine injection in male rats. *JBCP*. 2020; 8(2): 37-43.
201. Dudau L-E, Moisa E, Sevastre-Berghian A, Moldovan R, Decea R, Donosa M, et al. The effect of curcumin on reserpine-induced depression-like behaviour in rats. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2023; 334: 111682.
202. de Oliveira MR, Chenet AL, Duarte AR, Scaini G, Quevedo J. Molecular mechanisms underlying the anti-depressant effects of resveratrol: a review. *Molecular neurobiology*. 2018; 55: 4543-59.
203. Menegas S, Keller GS, Possamai-Della T, Aguiar-Geraldo JM, Quevedo J, Valvassori SS. Potential mechanisms of action of resveratrol in prevention and therapy for mental disorders. *J. Nutr. Biochem*. 2023; 121: 109435.
204. Taheri Zadeh Z, Esmaeilpour K, Aminzadeh A, Heidari MR, Joushi S. Resveratrol attenuates learning, memory, and social interaction impairments in rats exposed to arsenic. *BioMed Res. Int.* 2021; 2021(1): 9993873.
205. Wei R, Zhang Y, Feng Y. Resveratrol ameliorates maternal separation-induced anxiety-and depression-like behaviors and reduces Sirt1-NF- κ B signaling-mediated neuroinflammation. *Front. Behav. Neurosci.* 2023; 17: 1172091.
206. Song X, Liu B, Cui L, Zhou B, Liu W, Xu F, et al. Silibinin ameliorates anxiety/depression-like behaviors in amyloid β -treated rats by upregulating BDNF/TrkB pathway and attenuating autophagy in hippocampus. *Phy. Beh.* 2017; 179: 487-93.
207. Breese GR, Knapp DJ, Moy SS. Integrative role for serotonergic and glutamatergic receptor mechanisms in the action of NMDA antagonists: potential relationships to antipsychotic drug actions on NMDA antagonist responsiveness. *Neuro. Biobeh. Rev.* 2002; 26(4): 441-55.
208. Bortolatto CF, Guerra Souza AC, Wilhelm EA, Nogueira CW. Acute treatment with bis selenide, an organic compound containing the trace element selenium, prevents memory deficits induced by reserpine in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013; 151: 92-9.

209. Fernandes VS, Ribeiro AM, Melo TG, Godinho M, Barbosa FF, Medeiros DS, et al. Memory impairment induced by low doses of reserpine in rats: possible relationship with emotional processing deficits in Parkinson disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6): 1479-83.
210. Souza RR, França SL, Bessa MM, Takahashi RN. The usefulness of olfactory fear conditioning for the study of early emotional and cognitive impairment in reserpine model. *Beh. Proc.* 2013; 100: 67-73.
211. Belviranlı M, Okudan N, Sezer T. Exercise Training Alleviates Symptoms and Cognitive Decline in a Reserpine-induced Fibromyalgia Model by Activating Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway. *Neuroscience*. 2024; 549: 145-55.
212. Farzaei MH, Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Effect of resveratrol on cognitive and memory performance and mood: A meta-analysis of 225 patients. *Pharmacol. Res.* 2018; 128: 338-44.
213. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neuro.* 2014; 34(23): 7862-70.
214. Dias GP, Cocks G, do Nascimento Bevilacqua MC, Nardi AE, Thuret S. Resveratrol: a potential hippocampal plasticity enhancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016(1): 9651236.
215. Gacar N, Mutlu O, Utkan T, Celikyurt IK, Gocmez SS, Ulak G. Beneficial effects of resveratrol on scopolamine but not mecamylamine induced memory impairment in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats. *Phar. Bioc. Beh.* 2011; 99(3): 316-23.
216. Sie Y-Y, Chen L-C, Li C-J, Yuan Y-H, Hsiao S-H, Lee M-H, et al. Inhibition of acetylcholinesterase and amyloid- β aggregation by piceatannol and analogs: Assessing in vitro and in vivo impact on a murine model of scopolamine-induced memory impairment. *Antioxidants*. 2023; 12(7): 1362.
217. Murata N, Murakami K, Ozawa Y, Kinoshita N, Irie K, Shirasawa T, Shimizu T. Silymarin attenuated the amyloid β plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010; 74(11): 2299-306.
218. Thakare VN, Aswar MK, Kulkarni YP, Patil RR, Patel BM. Silymarin ameliorates experimentally induced depressive like behavior in rats: Involvement of hippocampal BDNF signaling, inflammatory cytokines and oxidative stress response. *Phy. Beh.* 2017; 179: 401-10.
219. Neha, Kumar A, Jaggi AS, Sodhi RK, Singh N. Silymarin ameliorates memory deficits and neuropathological changes in mouse model of high-fat-diet-induced experimental dementia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* 2014; 387: 777-87.

220. Omid-Shahsavandi M, Yaghmaei P, Ahmadian S, Ebrahim-Habibi A. Effect of silibinin and trans-chalcone in an Alzheimer's disease-like model generated by insulin amyloids. *Braz J Med Biol Res.* 2023; 56: e12443.
221. Pour MG, Mirazi N, Alaei H, Radahmadi M, Rajaei Z, Esfahani AM. The effects of concurrent treatment of silymarin and lactulose on memory changes in cirrhotic male rats. *BioImpacts: BI.* 2020; 10(3): 177.
222. Haddadi R, Eyvari-Brooshghalan S, Makhdoomi S, Fadaie A, Komaki A, Daneshvar A. Neuroprotective effects of silymarin in 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in male mice: Improving behavioral deficits by attenuating oxidative stress and neuroinflammation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* 2024; 397(4): 2447-63.
223. Shayganfard M. Molecular and biological functions of resveratrol in psychiatric disorders: a review of recent evidence. *Cell Biosci.* 2020; 10: 128.
224. Liu M-Y, Ren Y-P, Wei W-L, Tian G-X, Li G. Changes of serotonin (5-HT), 5-HT_{2A} receptor, and 5-HT transporter in the Sprague-Dawley rats of depression, myocardial infarction and myocardial infarction co-exist with depression. *Chin. Med. J.* 2015; 128(14): 1905-9.
225. Kortam MA, Ali BM, Fathy N. The deleterious effect of stress-induced depression on rat liver: Protective role of resveratrol and dimethyl fumarate via inhibiting the MAPK/ERK/JNK pathway. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021; 35: 128-42

EKLER

EK 1. Tez İle İlgili Yayın



Original Article

International Journal of Basic and Clinical Studies, Dincer E. et al., 2025; 14(1): 17-23, 14103.

Relationship Between Silymarin, Resveratrol And Blood Glucose Levels In Depression Rats

Erhan DİNCER^{a,b,*}, Basra Deniz OBAY^c, İhsan KARABULUT^a, Hacer KAYHAN KAYA^c,
Revşa Evin CANPOLAT ERKAN^d, İsmail YILDIZ^e

^aDicle University, Institute of Health Sciences, Diyarbakır, Türkiye

^bBitlis Eren University, Faculty of Health Sciences, Bitlis, Türkiye

^cDicle University, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Diyarbakır, Türkiye

^dDicle University, Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Diyarbakır, Türkiye

^eDicle University, Department of Medical Biostatistics, Faculty of Medicine, Diyarbakır, Türkiye

Corresponding Authors and Address: Erhan DİNCER, Bitlis Eren University, fzterhan06@gmail.com

Abstract

Depression is among the most common psychiatric disorders worldwide and causes widespread public health problems. Individuals diagnosed with depression are at risk of developing serious diseases such as coronary artery disease and diabetes. Research shows that depression disrupts glucose metabolism and can lead to cellular damage through mechanisms involving oxidative stress. Furthermore, these disruptions have been associated with depressive symptoms in individuals with impaired glucose regulation. In recent years, natural compounds such as resveratrol and silymarin have gained increasing attention in alternative medicine for the treatment of various diseases. This study aims to investigate the effects of silymarin and resveratrol on blood glucose levels in male Wistar rats subjected to reserpine-induced depression. The study was designed in four groups with six rats in each group. The groups were determined as follows: Control, Reserpine, Reserpine + Resveratrol and Reserpine + Silymarin. According to the findings, blood glucose levels in the Reserpine group were found to be statistically significantly higher compared to the control group ($p < 0.05$). It was found that glucose levels were lower in the Silymarin group than in the Reserpine and Resveratrol groups, and that silymarin had a stronger blood glucose-lowering effect than resveratrol. In conclusion, knowledge on the physiopathology of depression is still limited and despite current treatment approaches, it is difficult to achieve satisfactory therapeutic outcomes in depressed individuals. Therefore, the therapeutic potential of plant-derived compounds should be evaluated in more effective and large-sample studies. Our study reveals that silymarin can be used as a therapeutic agent especially against glucose dysregulation that may be caused by depression.

Keywords: Depression, Glucose, Reserpine, Silymarin, Resveratrol

EK-2. Etik Kurul Kararı

T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (DÜHADEK)				
ETİK KURULU KARARI				
TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	TOPLANTI SAYISI		
31/01/2024	07	01		
KARAR: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D Prof. Dr. Basra Deniz OBAY'ın yürüttüğü olduğu Erhan DİNCER, Hacer KAYHAN KAYA, Dr. Öğr. Üyesi Revşa Evin CANPOLAT ERKAN, Dr. Öğr. Üyesi İsmail YILDIRIZ ve İhsan KARABULUT'un yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Reserpinle Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Resveratrol ve Silimarinin Öğrenme, Bellek ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri" başlıklı ve 2023/35 protokol numaralı çalışma; istenilen düzeltmeler yapılmış olup, Etik kurulca değerlendirilmiş oy birliği ile onayına karar verilmiştir				
Deney Hayvanının	Türü	Sayısı	Cinsiyeti	Yaşı
Sıçan / Wistar Albino	50	Erkek	8-12 haft / 200-300 gr	
KATILIMCILARIN				
ÜNYANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA	
Prof. Dr.	Mehmet BOĞA	(BAŞKAN)		
Prof. Dr.	Mehmet KÖSE	(ÜYE)		
Prof. Dr.	Fesih AKTAR	(ÜYE)		
Prof. Dr.	Sadık YAYLA	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Zelal KARAKOÇ	(ÜYE)		
Doç. Dr.	Özlem DEMİRCİ TURGUNBAYIR	(ÜYE)		
Dr. Öğr. Üyesi	İsmet Rezani TOPTANCI	(ÜYE)		
Dr. Öğr. Üyesi	İsmail YILDIRIZ	(ÜYE)		
Dr. Öğr. Üyesi	Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN	(ÜYE)		
Dr. Öğr. Üyesi	Merve İnci ÇAMÇI	(ÜYE)		
Dr. Öğr. Üyesi	Mahmut Ozan TOKSOY	(ÜYE)		
Öğr. Gör. Dr.	Ömer Faruk KATANALP	(ÜYE)		
Araştır. Gör.	Nazan BAKSI	(ÜYE)		
Avukat	Erhan ÇİFTÇİ	(ÜYE)		
Öğrenci	M. Yavuz KAHRAMAN	(ÜYE)		

KYK-FRM 387/00

İletişim: DÜTTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahtyat Fak. Kargısı) 21280 Sür /DÜYARBAKIR
E-posta: dusam@diclc.edu.tr Sekreteryası: 0 412 245 8431 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2488001-16 hat (4423)

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Erhan	Soyadı	Dincer
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-posta			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora	Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı	
Tezli Yüksek Lisans	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (YI) (Tezli) (Tıp)	
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bölümü	
Lise	Van Milli Piyango Anadolu Lisesi	

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum				Süre (Yıl - Yıl)		
	Fizyoterapist	Van İpekyolu Devlet Hastanesi						
	Fizyoterapist	Van Özel Akdamar Hastanesi						
	Öğretim Görevlisi	Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon Bölümü						
Yabancı Dil Sınav Notu								
KPDS/ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	81,25							
		Sayısal		Eşit Ağırlık		Sözel		
ALES Puanı		84						

ORJİNALLİK RAPORU

Reserpinle Depresyon Oluşturulan Sıçanlarda Resveratrol ve Silimarinin Öğrenme, Bellek Ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 8	% 5	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	%1
4	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
7	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<%1
8	acikerisim.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

acikerisim.pau.edu.tr:8080