



**YENİ PİPERAZİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ ve ANTİDEPRESAN-BENZERİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Fatmanur DALKILIÇ

Eskişehir 2025

**YENİ PİPERAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve
ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Fatmanur DALKILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Farmakoloji Yüksek Lisans Programı

**Danışman: Prof. Dr. Ümide DEMİR
ÖZKAY**

**(İkinci Danışman: Doç. Dr. Derya
OSMANİYE)**

**Anadolu
Üniversitesi**

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Fatmanur DALKILIÇ'ın "Yeni piperazin türevlerinin sentezi ve antidepresan-benzeri etkilerinin araştırılması" başlıklı tezi 03/07/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Ana Bilim dalında Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

		<u>Ünvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Danışman)	:	Prof Dr Ümide Demir Özkay	
Üye	:	Prof Dr Özgür Devrim Can	
Üye	:	Dr Öğr Üyesi Ümmühan Kandemir	

Prof Dr Nafiz Öncü CAN

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

YENİ PİPERAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ANTİDEPRESAN-BENZERİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatmanur DALKILIÇ

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2025

Danışman: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Derya OSMANİYE)

Bu çalışmada, yeni sentezlenen piperazin türevlerinin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Türevlerin antidepresan-benzeri aktiviteleri modifiye zorlu yüzme ve kuyruktan asma deneyleri ile; hayvanların motor performansları üzerine etkileri ise aktivitemetre testi ile değerlendirilmiştir. Bileşik 3a, 3d, 3f ve 3i kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde hayvanların immobilité sürelerini kısaltmıştır. Bu türevler, modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların tırmanma ve yüzme davranışlarının sürelerini ise artırmıştır. Bu veriler, bileşik 3a, 3d, 3f ve 3i'nin antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Aktivitemetre testinde bileşikler, farelerin ambulator aktivite değerlerinde, toplam aktivite sayılarında ve yürüme mesafelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu sonuçlar, bileşik 3a, 3d, 3f ve 3i'nin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğunu işaret etmektedir. Söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri aktivitelerine monoaminerjik mekanizmaların katılımını incelemek üzere p-klorofenilalanin metil ester ve α -metil-para-tirozin metil ester ile çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu ajanlarla yapılan ön-uygulamalar, bileşik 3a, 3d, 3f ve 3i'nin anti-immobilité aktivitelerini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, bileşik 3a, 3d, 3f ve 3i'nin antidepresan-benzeri aktivitelerine serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin aracılık ettiğine işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Aktivitemetre testi, Antidepresan-benzeri etki, Kuyruktan asma testi, Modifiye zorlu yüzme testi, Piperazin

ABSTRACT

SYNTHESIS of NEW PIPERAZINE DERIVATIVES and INVESTIGATION of THEIR ANTIDEPRESSANT-LIKE EFFECTS

Fatmanur DALKILIÇ

Department of Pharmacology

Programme in Masters

Graduate School of Anadolu University, July 2025

Supervisor: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

(Co-Supervisor: Doç. Dr. Derya OSMANİYE)

In this study, the structures of newly synthesized piperazine derivatives were elucidated by various spectroscopic methods. The antidepressant-like activities of the derivatives were evaluated with modified forced swimming and tail suspension tests while their effects on the motor performance of animals were assessed with the activitymeter test. Compounds 3a, 3d, 3f, and 3i decreased the immobility periods of the animals in the tail suspension and modified forced swimming tests. These derivatives increased the duration of climbing and swimming behaviors of animals in the modified forced swimming test. These data point out that compounds 3a, 3d, 3f and 3i exhibit antidepressant-like activity. In the activitymeter test, the compounds did not cause any changes in the ambulatory activity values, total activity counts, or walking distances of the mice. These results indicate that the antidepressant-like effects of compounds 3a, 3d, 3f and 3i are specific. Studies were conducted with p-chlorophenylalanine methyl ester and α -methyl-para-tyrosine methyl ester to investigate the involvement of monoaminergic mechanisms in the antidepressant-like activities of these derivatives. Pretreatment with these agents abolished the anti-immobility activities of compounds 3a, 3d, 3f and 3i. These findings indicate that the antidepressant-like activities of compounds 3a, 3d, 3f, and 3i are mediated by the serotonergic and catecholaminergic systems.

Keywords: Activitymeter test, Antidepressant-like effect, Tail suspension test, Modified forced swim test, Piperazine

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Fatmanur DALKILIÇ

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis/dissertation is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “Scientific Plagiarism Detection Program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Fatmanur DALKILIÇ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren ihtiyaç duyduğum her anda desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle tez sürecimde her aşamada bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a,

Bu tez çalışması için kullandığımız kimyasal bileşiklerin sentezleri ile ilgili katkılarından dolayı Doç. Dr. Derya OSMANİYE'e,

Tez çalışmalarım sırasında deneyimleri ve her türlü bilgiyi benden esirgemeyen Arş. Gör. Cevşen YAZICI ve Arş. Gör. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK'a,

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na ve Farmakoloji Anabilim Dalı'na,

Beni bugünlere getiren canım aileme ve yüksek lisans eğitimim boyunca benden desteğini esirgemeyen nişanlıma çok teşekkür ederim.

ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ



T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 5 Dosya Kayıt No:24-09 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Yeni piperazin türevlerinin sentezi ve antidepresan benzeri etkilerinin araştırılması"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof.Dr.Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Öğr.Üy.Derya OSMANİYE, Fatmanur DALKILIÇ,
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c/(Erkek-208)

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

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof.Dr.Ümide DEMİR ÖZKAY'ın araştırma yürütücüsü olduğu 24-09 dosya kayıt no'lu ve "Yeni piperazin türevlerinin sentezi ve antidepresan benzeri etkilerinin araştırılması" başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney Hayvanları etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2024-09	KARAR TARİHİ:15.05.2024

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

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel+90 222 335 05 80-3798 Faks+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken (örneğin ChatGPT, Gemini, DALL-E vb.) üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından (örneğin çeviri, bilimsel makale vb.) desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Fatmanur DALKILIÇ

DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE

I declare that I received support from generative artificial intelligence programs (for example ChatGPT, Gemini, DALL-E, etc.) while preparing this dissertation. I have received support from generative artificial intelligence programs (for example language translation, access to scientific articles, etc.) during the preparation of the thesis/dissertation. I declare that I have checked the accuracy of the information I received from generative artificial intelligence programs.

I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Fatmanur DALKILIÇ

İÇİNDEKİLER	Sayfa
BAŞLIK SAYFASI.....	
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ.....	viii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	ix
DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ.....	xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 ALAN YAZIN.....	3
2.1 Depresyon	3
2.2 Depresyonun Tarihçesi	3
2.3 Epidemiyolojisi ve Prevalansı	3
2.4 Depresyonun Risk Faktörleri	4
2.5 Depresyonun Sınıflandırılması	4
2.6 Depresyonun Tanısı ve Değerlendirme Ölçekleri	5
2.7 Depresyonun Etiyolojisi	8

2.7.1 Biyolojik etkenler	8
2.7.1.1 Biyojenik aminler.....	8
2.7.1.2 GABA ve glutamat	10
2.7.1.3 Nöroplastisite, nörotrofik faktörler, nöropeptidler	10
2.7.1.4 Nöroendokrin etkenler ve inflamasyon.....	11
2.7.2 Genetik etkenler	12
2.7.3 Psikososyal etkenler	12
2.8 Depresyonun Tedavi Yöntemleri	12
2.8.1 Farmakoterapi	13
2.8.1.1 Trisiklik antidepresanlar	14
2.8.1.2 Seçici serotonin gerilim inhibitörleri	14
2.8.1.3 Serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri	14
2.8.1.4 Seçici noradrenalin gerilim inhibitörü	15
2.8.1.5 Noradrenalin ve dopamin gerilim inhibitörü	15
2.8.1.6 Monoamin oksidaz inhibitörleri	15
2.8.1.7 Noradrenerjik ve serotonerjik antidepresanlar	16
2.8.1.8 5-HT ₂ reseptör antagonistleri/ serotonin gerilim inhibitörleri ...	16
2.8.2 Psikoterapi	17
2.8.2.1 Davranışsal aktivasyon terapisi	17
2.8.2.2 Bilişsel davranışçı terapi	17
2.8.2.3 Kişilerarası psikoterapi	17
2.8.2.4 Problem çözme terapisi	18
2.8.3 Beyni uyarıcı cihazlarla tedavi	18
2.8.3.1 Vagus siniri stimülasyonu	18
2.8.3.2 Transkraniyal manyetik stimülasyon	18
2.8.3.3 Elektrokonyulsif terapi	18

2.9 Piperazin	19
2.9.1 Piperazinin tarihi.....	19
2.9.2 Piperazin türevlerinin farmakolojik aktiviteleri	20
3 GEREÇLER.....	26
3.1 Deney Hayvanları	26
3.2. Deneyde Kullanılan Kimyasallar ve İlaçlar	26
3.3. Kullanılan Cihazlar	27
4 MATERYAL VE METOT.....	28
4.1 Sentez Çalışmaları	28
4.1.1 1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etan-1-on/4-(4-asetilfenil)- <i>N,N</i> -dimetilpiperazin-1-karboksamid sentezi (Yöntem A).....	28
4.1.2 <i>N</i> -Süstitüehidrazinkarbotiyoamit sentezi (Yöntem B).....	28
4.1.3 Hedef bileşiklerin sentezi (3a-3j) (Yöntem C).....	29
4.2 İTK Çalışma Sonuçları ve Rf Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	30
4.3 ¹ H NMR Spektrum Değerlerinin Bulunması.....	30
4.4 ¹³ C NMR Spektrum Değerlerinin Bulunması.....	30
4.5 Kimyasal Maddelerin Uygulanması.....	30
4.6 Davranış Deneyleri.....	31
4.6.1 Kuyruktan asma testi.....	31
4.6.2 Modifiye zorlu yüzme testi	31
4.6.3 Aktivitemetre testi.....	31
4.7 Mekanizma Çalışmaları.....	31
4.8 İstatistiksel Analiz.....	32
5 BULGULAR VE TARTIŞMA.....	33
5.1 Sentez Çalışmalarının Bulguları.....	33

5.1.1 <i>N,N</i> -Dimetil-4-(4-(1-(2-(fenilkarbamotiyoil) hidraziniliden) etil) fenil) piperazin -1-karboksamit (3a).....	33
5.1.2 4-(4-(1-(2-(Benzilkarbamotiyoil)hidraziniliden)etil)fenil)- <i>N,N</i> dimetilpiperazin-1-karboksamit (3b).....	33
5.1.3 4-(4-(1-(2-((2,4-Dimetoksifenil) karbamotiyoil) hidraziniliden) etil) fenil)- <i>N,N</i> -di metilpiperazin-1-karboksamit (3c).....	34
5.1.4 4-(4-(1-(2-((2,4-Diklorofenil) karbamotiyoil) hidraziniliden) etil) fenil)- <i>N,N</i> -dime tilpiperazin-1-karboksamit (3d).....	34
5.1.5 4-(4-(1-(2-((3,4-Diklorofenil) karbamotiyoil) hidraziniliden) etil) fenil)- <i>N,N</i> -dime tilpiperazin-1-karboksamit (3e).....	35
5.1.6 2-(1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etiliden)- <i>N</i> -fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (3f).....	35
5.1.7 <i>N</i> -Benzil-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il) fenil) etiliden)hidrazin -1-karbotiyoamit (3g).....	36
5.1.8 <i>N</i> -(2,4-Dimetoksifenil)-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)eti liden)hidrazin-1-karbotiyoamit (3h).....	36
5.1.9 <i>N</i> -(2,4-Diklorofenil)-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etili den)hidrazin-1-karbotiyoamit (3i).....	37
5.1.10 <i>N</i> -(3,4-Diklorofenil)-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etili den)hidrazin-1-karbotiyoamit (3j).....	37
5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	38
5.3 In Vivo Çalışmaların Bulguları.....	38
5.3.1 Antidepresan-benzeri aktivitenin tarandığı testlerin bulguları...	38
5.3.1.1 <i>Kuyruktan asma testlerinin bulguları</i>	38
5.3.1.2 <i>Modifiye zorlu yüzme testlerinin bulguları</i>	39
5.3.2 Mekanistik çalışmaların bulguları	43
5.3.2.1 <i>PCPA ile yapılan çalışmaların bulguları</i>	44
5.3.2.2 <i>AMPT ile yapılan çalışmaların bulguları</i>	47
5.3.3 Aktivitemetre testlerinin bulguları	50
6 SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKÇA	

EKLER

ÖZGEÇMİŞ



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1	Depresyonun sınıflandırılması ve tanımı (DSM-5).....	5
Tablo 2.2	Majör depresif bozukluk tanı kriterleri (DSM-5).....	6
Tablo 2.3	Piperazin türevi ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	21



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1	Piperazin halkasının kimyasal yapısı.....	19
Şekil 2.2	Piperazin sentezi.....	19
Şekil 4.1.	Bileşikler 1a ve 1b'nin sentezi.....	28
Şekil 4.2	N-Süstitüehidrazinkarbotiyoamit (2a-2e) sentezi.....	29
Şekil 4.3	Hedef bileşiklerin (3a-3j) sentezi.....	29
Şekil 5.1	Deney gruplarının kuyruktan asma testindeki immobilité süreleri	38
Şekil 5.2	Deney gruplarının modifiye zorlu yüzme testindeki immobilité süreleri.....	40
Şekil 5.3	Deney gruplarının modifiye zorlu yüzme testindeki yüzme süreleri.....	41
Şekil 5.4	Deney gruplarının modifiye zorlu yüzme testindeki tırmanma süreleri	41
Şekil 5.5	PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3a kodlu test bileşiğı tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.	44
Şekil 5.6	PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3d kodlu test bileşiğı tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	45
Şekil 5.7	PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3f kodlu test bileşiğı tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	46
Şekil 5.8	PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3i kodlu test bileşiğı tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	46

Şekil 5.9	AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3a kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	47
Şekil 5.10	AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3d kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	48
Şekil 5.11	AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3f kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	49
Şekil 5.12	AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3i kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.	50
Şekil 5.13	Kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen toplam aktivite sayıları	51
Şekil 5.14	Kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen ambulator aktivite sayıları....	52
Şekil 5.15	Kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen dolanım mesafesi değerleri.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMPT	α -metil-para-tirozin metil ester
ANOVA	Analysis of variance (Varyans analizi)
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	Beyin omurilik sıvısı
DMSO	Dimetilsülfoksit
DSM	Diagnostic and statistical manuel of mental disorders (Ruhsal bozuklukların tanısai ve istatistiksel el kitabı)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Food and Drug Administration (ABD Gıda ve İlaç Dairesi)
GABA	Gama-aminobütirik asit
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
MAO	Monoamin oksidaz
MAOI	Monoamin oksidaz inhibitörleri
NMDA	N-metil-D-aspartat
PCPA	p-klorofenilalanin metil ester
SNRI	Serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri
SSRI	Seçici serotonin gerilim inhibitörleri
SSS	Santral sinir sistemi
TMS	Tetrametilsilana
TSA	Trisiklik antidepresanlar

^1H NMR Hidrojen nükleer magnetik rezonans

^{13}C NMR Karbon nükleer magnetik rezonans



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardan biri olan depresyon, kişinin ruh halini, düşünce biçimini, kişiler arası iletişimini ve yaşam standardını etkileyen heterojen bir hastalıktır (http-2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), depresyonun her yaş grubundaki kişileri etkileyebildiğini ve tedavisinin ülkeler için önemli ekonomik yükler oluşturabileceğini bildirmiştir (Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Cuijpers vd., 2019; http-2).

DSÖ, etkili bir depresyon tedavisi için farmakoterapinin psikoterapiyle birlikte uygulanması gerektiğini belirtmiştir (Kayaalp, 2018). Klinikte depresyon tedavisinde kullanılan çok sayıda antidepresan ilaç bulunmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkileri, tedaviye yanıtın geç başlaması ve tedaviye yüksek oranda cevap alınamaması gibi faktörler nedeniyle hasta uyuncu bozulmaktadır (Nestler vd., 2002; Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Cuijpers vd., 2019). Bu durum, daha etkili, hızlı etki gösteren ve daha az yan etkiye sahip yeni antidepresan ajanların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır.

Piperazin halkası, yapısında karşılıklı iki nitrojen atomu içeren altı üyeli organik heterosiklik bir bileşiktir. Geniş farmakolojik etki spektrumuna sahip olduğu bilinen piperazin halkası, ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir yere sahiptir. Piperazin türevi çeşitli bileşiklerin antioksidan (Xiong vd., 2022; Moreira vd., 2023), antidiyabetik (Zolotareva vd., 2024; Thirunavukarasu ve Shajahan, 2025), antiinflamatuvar (Martins vd., 2023; Saraf vd., 2024; Zha vd., 2024), antikanser (Saraf vd., 2024; Singh vd., 2025), antibakteriyel (Janowska vd., 2023; Nirusha vd., 2025), antifungal (Janowska vd., 2023; Liu vd., 2025), antiviral (Ji vd., 2024; Li vd., 2025), anti-trombotik (Marcinkowska vd., 2018; Liu vd., 2021) gibi etkiler gösterdiği bildirilmiştir.

Literatürde piperazin türevlerinin santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili etkilerine yönelik çalışmalara da rastlamak mümkündür. Yapılan çalışmalar piperazin türevi çeşitli bileşiklerin antidepresan-benzeri (Żelaszczyk vd., 2019; Moreira vd., 2021; Wang vd., 2021; Xu vd., 2021; Almeida vd., 2022; Moreira vd., 2022; Santana vd., 2022; Shang vd., 2022; Zaręba vd., 2022; Moreira vd., 2023; Sahu vd., 2023; Wu vd., 2024; Zheng vd., 2024; Zhou vd., 2024; Andreozzi vd., 2025), antikonvülzan (Kędzierska vd., 2019; Pal vd., 2022; Andreozzi vd., 2025; Tripathi vd., 2025), anksiyolitik-benzeri (Żelaszczyk vd., 2019; Moreira vd., 2020; Almeida vd., 2022; Moreira vd., 2022; Santana vd., 2022; Andreozzi vd., 2025), anti-parkinson (Ghosh vd., 2010; Thomas Broome ve Castorina,

2022) ve anti-Alzheimer (Ozkay vd., 2012; Özkay vd., 2017; Bajad vd., 2024; Mishra vd., 2024; Singh vd., 2024; Zernov vd., 2025) gibi etkiler gösterdiğine işaret etmektedir.

Piperazin türevlerinin SSS üzerindeki farmakolojik etki potansiyelinden yola çıkılarak bu tez çalışmasında yapısında piperazin halkası içeren 10 adet yeni bileşiğin sentezlenmesi ve antidepresan-benzeri etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2 ALAN YAZIN

2.1 Depresyon

Depresyon, en az iki hafta boyunca devam eden düşük ruh hali, aktivitelerden zevk alamama veya ilgi duymama, enerji eksikliği, uyku bozukluğu, iştah değişikliği, düşük özdeğer duyguları, konsantrasyon eksikliği gibi belirtiler ile karakterize bir ruhsal hastalıktır. Tekrarlayabilen bir rahatsızlık olan depresyonun morbidite ve mortalite oranları yüksektir (Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Holtzheimer ve Nemeroff, 2008; Cui, 2015; Hao vd., 2019; Beurel vd., 2020; Zieba vd., 2023; Hollon, 2024).

2.2 Depresyonun Tarihçesi

Depresyonun tarihinin Antik Yunan ve Roma yazıtlarına dayandığı düşünülmektedir. Yunan Hekim Hipokrat (MÖ 460-357), yaklaşık 2500 yıl önce depresyonu ‘melankoli’ (kara safra) olarak isimlendirmiştir. Hipokrat melankoliyi ‘yiyeceklerden kaçınma, moral bozukluğu, uykusuzluk, sinirlilik ve huzursuzluk’ olarak tanımlamıştır. Daha sonra melankoli Galen (131-201) tarafından ‘korku, hayattan zevk alamama, insanlardan nefret etme’ olarak tanımlanmıştır. Modern çağda ise melankoli tanımına ilk olarak Robert Burton’ un “Melankolinin Anatomisi” adlı kitabında rastlanmaktadır (Yetkin ve Özgen, 2007; Gilbert, 2018; Ak vd., 2023). 17. yüzyılda melankoli terimi yerini Latince bastırmak anlamına gelen “deprimere” kelimesine bırakmıştır. Yıllar içerisinde bu terim depresyon kelimesine dönüşmüştür (Gilbert, 2018).

2.3 Epidemiyolojisi ve Prevalansları

Depresyon, tüm dünyada en sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir (Koenigs ve Grafman, 2009; http-2). DSÖ, depresyonun dünya genelinde 280 milyondan fazla kişiyi etkilediğini bildirmiştir. Dünya çapında nüfusun yaklaşık %3,8'inin depresyon yaşadığı tahmin edilmektedir (Salk vd., 2017; http-2).

Depresyon genellikle 25-45 yaş aralığında bulunan kişilerde görülmektedir (Baig-Ward vd., 2023). Ancak depresyonun ergenlik dönemindeki bireylerde ve yaşlılarda daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (Son ve Kirchner, 2000; Albert, 2015). Yetişkinlerde %5 olan oranın (erkeklerde %4, kadınlarda %6) 60 yaş üstü yetişkinlerde %5,7 olduğu ileri sürülmüştür (Salk vd., 2017; http-2).

Depresyon, kadınlarda erkeklerden daha yaygın görülmektedir (Sassarini, 2016). 1970'lerde Myrna Weissman, depresyondaki cinsiyet farkını ilk kez vurgulayan kişi olmuştur. Myrna Weissman kadınların erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazla depresyon yaşadığını vurgulamıştır (Menard vd., 2015; Salk vd., 2017; Kuehner, 2017).

Depresyonun hamile ve yeni doğum yapmış kadınların %10'undan fazlasında görüldüğü bildirilmiştir (http-2). Kadınlarda artan depresyon prevalanslarının kadınlardaki hormonal değişikliklerle ilişkili olduğu (özellikle ergenlik döneminde, menstruasyon öncesinde, gebelik sonrasında ve perimenopozda) ileri sürülmüştür. Primatlar ve kemirgenlerle gerçekleştirilen çalışmalar ile östrojen gibi dişi hormonlarının depresyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Albert, 2015).

2.4 Depresyonun Risk Faktörleri

Depresyonun çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bu hastalığın en önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır. Ailesinde depresyon öyküsü bulunan bireylerde bu hastalığın görülme olasılığının arttığı bilinmektedir. Bireylerin depresyona olan yatkınlıklarını önemli ölçüde arttıran diğer faktörler arasında yakın zamanda yaşanan kayıplar, stresli yaşam olayları, travmalar, yaşam değişiklikleri, COVID-19 salgını gibi küresel ölçekte ruh sağlığını etkileyen durumlar, alkol veya madde kullanımı yer almaktadır (Yuan vd., 2023). Ayrıca nörotransmitter seviyelerinde veya işlevlerinde meydana gelen düzensizliklerin, hormonal değişikliklerin, inflamasyon artışının veya kronik hastalıkların (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik ağrı gibi) da depresyon için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Birrer ve Vemuri, 2004; Kiecolt-Glaser vd., 2015; Beurel vd., 2020; Zieba vd., 2023).

2.5 Depresyonun Sınıflandırılması

Depresyon, süresi ve şiddeti gibi bazı tanı ölçütleri kullanılarak çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Dünyada en çok kabul edilen ve kullanılan sınıflandırma sistemleri Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)'nda yer almaktadır. DSM'nin baskıları yıllar içerisinde sürekli güncellenmiştir. Günümüzde depresif bozuklukların sınıflandırılmasında en güncel versiyon olan DSM-5 kullanılmaktadır (Köroğlu, 2014; Sadock vd., 2016; Morrison, 2017; Kafes, 2021; Çelik, 2022). Tablo 2.1'de DSM-5 kriterlerine göre depresif hastalıkların sınıflandırılması ve tanımları sunulmuştur.

No	Depresyonun Sınıflandırılması	Tanımı
1	Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu	Çocuklarda ve ergenlerde, sık öfke patlamaları ve sürekli sinirlilik hali ile karakterizedir.
2	Majör Depresif Bozukluk	En az 2 hafta süren, günlük işlevselliği bozan ağır depresif belirtilerle karakterizedir.
3	Süregiden Depresif Bozukluk (Distimi)	En az 2 yıl süren, kronik ve daha hafif seyreden depresif belirtiler ile karakterizedir.
4	Premenstrüel Disforik Bozukluk	Menstruasyon öncesi dönemde ciddi ruhsal belirtiler ile karakterizedir.
5	Madde/İlaç Kaynaklı Depresif Bozukluk	Alkol, ilaçlar veya diğer maddelerin kullanımına bağlı olarak gelişen depresif semptomları içerir.
6	Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresif Bozukluk	Tiroid bozuklukları, kanser, inme gibi fiziksel hastalıklara bağlı gelişen depresif belirtileri olan bozukluktur.
7	Diğer Tanımlanmış Depresif Bozukluklar	Belirtileri depresyona uyan fakat mevcut sınıflamalara tam olarak uymayan, tanımlanmış özel durumlar için kullanılan depresif bozukluktur.
8	Tanımlanmamış Depresif Bozukluk	Klinik olarak depresyon olduğu açık olan ama diğer kategorilere tam olarak uymayan depresif durumları içerir.

Tablo 2.1 Depresyonun sınıflandırılması ve tanımı (DSM-5) (Köroğlu, 2014; Sadock vd., 2016; Morrison, 2017; Kafes, 2021; Çelik, 2022)

2.6 Depresyonun Tanısı ve Değerlendirme Ölçekleri

Depresif hastalıkların arasında en sık gözleneni majör depresif bozukluktur. DSM-5 tarafından majör depresif bozukluk için belirlenen tanı kriterleri Tablo 2.2’de sunulmuştur (Köroğlu, 2014; Morrison, 2017).

Klinikte depresyonun taranması, depresyon şiddetinin saptanması ve bu şiddetin tedavi ile olan değişimlerinin belirlenebilmesi için değerlendirme ölçeklerinden yararlanılmaktadır. Değerlendirme ölçekleri ile hastanın psikolojik durumu, davranış biçimleri, bireysel veya sosyal ilişkileri değerlendirilmektedir. Klinikte kullanılan çok çeşitli değerlendirme ölçekleri bulunmaktadır. Ölçek seçiminde amaca uygun seçim yapmak büyük önem taşımaktadır (Kılınç ve Torun, 2011; Durmaz, 2019).

Kriter	Açıklama
A	Aşağıdaki 9 belirtiden en az 5'i, en az 2 hafta süreyle ve gün boyunca mevcut olmalıdır(1. veya 2. madde mutlaka bulunmalıdır.)
A1	Depresif duygudurum
A2	Anhedoni (ilgi ve istek kaybı)
A3	İştah azalması ya da artması
A4	Uyku azalması ya da artması
A5	Psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon
A6	Enerji azalması, yorgunluk
A7	Suçluluk, değersizlik hissi
A8	Konsantrasyon güçlüğü
A9	İntihar düşünceleri, planları ya da girişimi
B	Belirtiler, sosyal, mesleki ya da diğer önemli işlevsellik alanlarında belirgin işlev kaybına yol açar.
C	Semptomlar, madde kullanımına ya da genel bir tıbbi duruma bağlı değildir.
D	Belirtiler, başka bir ruhsal bozuklukla açıklanamaz.
E	Bireyde daha önce manik ya da hipomanik nöbet görülmemiştir.

Tablo 2.2 Majör depresif bozukluk tanı kriterleri (DSM-5) (Hale, 1997; Köroğlu, 2014; Morrison, 2017; Baig-Ward vd., 2023)

Ülkemizde kullanılan değerlendirme ölçekler ‘Kendini değerlendirme’ ve ‘Klinisyen tarafından değerlendirilen’ ölçekler olmak üzere iki başlık altında ele alınırlar (Kılınç ve Torun, 2011).

Kendini değerlendirme (self-report) ölçekleri aşağıda listelenmiştir:

1961 yılında Beck ve arkadaşlarının geliştirdiği Beck depresyon ölçeği ile ergen ve yetişkin bireylerde depresyon şiddetinin, bu şiddetin tedavi ile olan değişimlerinin ve depresyona eşlik eden davranışsal semptomların ölçülmesi amaçlanmaktadır (Türk ve Işık, 2023).

Zung depresyon ölçeği, 1965 yılında Zung tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek depresyonun duygusal, zihinsel, davranışsal ve fizyolojik boyutlarını ölçmektedir (Gençdoğan, 2001).

1983 yılında Yesavage ve arkadaşlarının geliştirdiği Geriatrik depresyon ölçeği ile uyku bozukluğu, enerji eksikliği, ölüm düşüncelerinin artması ve geleceğe dair umut eksikliği gibi yaşlı hastalarda öne çıkan belirtiler değerlendirmektedir (Ertan vd., 1997; Birrer ve Vemuri, 2004; Durmaz, 2019; Türk ve Işık, 2023).

1987 yılında Cox ve arkadaşlarının geliştirdiği Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği, doğum yapmış kadınlardaki depresyon riskini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Yalçın vd., 2014).

1983 yılında Zigmond ve arkadaşlarının geliştirdiği hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, tıbbi rahatsızlığı olan bireylerde duygudurum bozukluklarının taranması amacıyla tasarlanmıştır (Tatar ve Ayhan, 2022).

Çocuklar için depresyon ölçeği, 1992 yılında Kovacs tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek, çocuklarda ve gençlerde depresyon şiddetini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçeğin çocuklara okunarak doldurulması veya çocuğun kendisinin okuyarak doldurması gerekmektedir (Son ve Kirchner, 2000; Erkan, 2014).

Klinisyen tarafından değerlendirilen (clinician-rated) ölçekler aşağıda listelenmiştir:

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Depresyonun derecesini ölçmek için tasarlanan bu ölçek, günümüzde klinikte en sık kullanılan değerlendirme ölçeğidir (Zhang vd., 2023).

Montgomery-Asberg depresyon derecelendirme ölçeği, Montgomery ve Asberg tarafından 1979 yılında depresyonun derecesini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Majör depresif bozukluğa sahip olan hastalarda kullanılmak üzere tasarlanmış olan bu ölçek geniş bir yaş aralığında (18-69 yaş) uygulanabilmektedir (Özer vd., 2001; Torun vd., 2002).

1992 yılında Addington ve arkadaşlarının geliştirdiği Calgary şizofrenide depresyon ölçeği, mevcut depresyon değerlendirme ölçekleri ile şizofreni hastalarındaki depresyon belirtilerinin yeterince değerlendirilememesi nedeniyle tasarlanmıştır (Taşçı vd., 2024).

1988 yılında Alexopoulos ve arkadaşlarının geliştirdiği Cornell demansta depresyon ölçeği, demanslı bireylerde depresyonu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (Taycan ve Eker, 2009; Kılınç ve Torun, 2011).

2.7 Depresyonun Etiyolojisi

Depresyonun etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle depresyonun etiyojisini anlamaya yönelik olarak yapılan araştırmalar son hızla devam etmektedir (Gross, 2014; Hao vd., 2019; Baig-Ward vd., 2023; Zieba vd., 2023).

Depresyonun etiolojisinde birbirleriyle ilişki içinde olan 3 ana etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar biyolojik, genetik ve psikososyal etkenlerdir (Kaya, 2018; Tokgöz, 2018a; Güner, 2021; Çelik, 2022).

2.7.1 Biyolojik etkenler

2.7.1.1 Biyojenik aminler

Depresyonun nörotransmitterlerin (başta serotonin ve noradrenalin) işlev bozuklukları ile karakterize bir hastalık olduğu düşünülmektedir (Banasr vd., 2011; Uzuner ve Akman, 2017; Duman vd., 2019; Güner, 2021). Nörotransmitter işlev bozukluklarının, çeşitli hedefleri [CREB, cAMP, BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), G protein, protein kinazlar, nöronal plastisite ve gen ekspresyonu gibi] etkileyerek depresyon oluşumunda rol oynayabileceği rapor edilmiştir (Kotan vd., 2009; Işık vd., 2013; Kayaalp, 2018).

Depresyonun etyopatogenezeine ilişkin en eski hipotez, depresyonun monoamin nörotransmitterlerinin (serotonin, noradrenalin ve dopamin) yetersizliklerine ve işlev bozukluklarına bağlı olarak geliştiğini ileri süren ‘Monoamin Hipotezi’dir (Kotan vd., 2009; Sadock ve Sadock, 2022). Geçmişte monoamin hipotezinin temelini oluşturan çeşitli bulgular elde edilmiştir. Örneğin, tüberküloz hastalığı tedavisinde kullanılan iproniazidin, tüberküloz hastalarında psikoaktif etkilere neden olduğu ve bu etkisinin monoaminlerin yıkımına neden olan monoamin oksidaz (MAO) enziminin inhibisyonu ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Tokgöz, 2018a; Kayaalp, 2018). Başka bir çalışmada ise antihipertansif bir ilaç olan rezerpinin yüksek dozda uygulandığında hastalarda depresyon benzeri etkilere sebep olduğu ve bu etkinin monoaminlerin nörotransmisyondaki değişiklikler ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Kayaalp, 2018; Çelik, 2022).

Serotonin, L-triptofandan sentezlenen bir monoamindir. Serotonin gastrointestinal kanalda ve beyinde yoğun olarak bulunmaktadır (Peng vd., 2015). Serotoninin duygudurumun düzenlenmesinin yanı sıra iştah, cinsellik, öğrenme, bellek, sindirim ve bağırsak hareketliliğinin kontrolü gibi pek çok fizyolojik olayı etkilediği bildirilmiştir (Peng vd., 2015; Berger vd., 2018; Yabut vd., 2019). Yapılan çalışmalarda depresyon hastalarının santral serotonin seviyelerinin azaldığı (Peng vd., 2015; Shah vd., 2021) ve serotonerjik nörotransmisyonundaki azalmanın hastalarda düşük duyguduruma, yapılan işlerden zevk alamamaya ve uyku bozukluklarına neden olduğu rapor edilmiştir (Kayaalp, 2018). Depresyonda G proteinine kenetli reseptörler olan 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ serotonerjik reseptör alt tiplerinin önemli rol üstlendikleri bilinmektedir (Kotan vd., 2009; Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016; Güner, 2021; Shah vd., 2021; Parajulee ve Kim, 2023). Depresyon hastalarda 5-HT₂ serotonerjik reseptörlerde up-regülasyon ve 5-HT_{1A} serotonerjik reseptörlerde down-regülasyon gibi değişiklikler meydana gelebileceği bildirilmiştir (Peng vd., 2015; Shah vd., 2021).

Noradrenalin L-tirozinden başlayarak sentezlenen bir monoamindir. Noradrenalin, 1940'larda İsveçli fizyolog Ulf von Euler tarafından, SSS'nde keşfedilen ilk nörotransmitterlerden biridir. Santral noradrenerjik nöronların somalarının çoğunluğu, beyin sapındaki locus coeruleus'ta bulunmaktadır (Kotan vd., 2009; Wang vd., 2015; Schwarz ve Luo, 2015; Obata, 2017; Kayaalp, 2018; Holland vd., 2021). Noradrenalin seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin duygudurum, hafıza, öğrenme, bağışıklık sistemi, uyarılma durumu ve uyku döngüsü gibi fizyolojik olayları etkilediği bilinmektedir (Leonard, 2001; Güner, 2021; Çelik, 2022). Depresyon hastalarında noradrenerjik nörotransmisyonun azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca hastalarda tirozin hidroksilaz aktivitesinin ve locus coeruleus'ta noradrenalin taşıyıcı kapasitesinin değiştiğine ilişkin bulgular da bulunmaktadır (Wang vd., 2015; Güner, 2021).

SSS'nde yaygın şekilde bulunan dopamin, dopa dekarboksilaz enzimi sayesinde dopa'dan sentezlenmektedir (Kotan vd., 2009). Noradrenalinin öncüsü olan dopamin, duygudurumun, öğrenmenin ve hafızanın düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Peng vd., 2015). Dopamin ayrıca beynin özellikle ödül ve haz alma süreçlerinde önemli bir rol üstlenmektedir (Güner, 2021; Kobayashi vd., 2022). Yapılan çalışmalarda, dopamin aktivitesindeki azalmanın depresyona neden olduğu bildirilmiştir (Kotan vd., 2009).

2.7.1.2 GABA ve glutamat

Amino asit yapısında olan gama-aminobütirik asit (GABA) SSS'deki en yaygın inhibitör nörotransmitterdir (Duman vd., 2019). Valproik asidin (GABA agonisti antiepileptik ilaç), bipolar depresyonda terapötik etki göstermesinin ardından, GABA'nın depresyon etiyolojisindeki rolüne dair araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, depresyon hastalarının plazmalarında, beyin omurilik sıvılarında (BOS) ve beyinlerinde GABA yoğunluklarının düşük olduğu saptanmıştır (Tokgöz, 2018a). Ayrıca depresyon hastalarında GABA ve glutamat arasındaki dengenin bozulduğuna ilişkin çeşitli bulgular da bulunmaktadır (Uzbay, 2004; Duman vd., 2019).

Glutamat, SSS'deki major eksitatör nörotransmitterdir. Beyinde yaygın olarak bulunan glutamat, 1984 yılında nörotransmitter olarak kabul edilmiştir (McIntyre ve Jain, 2024). Glutamat, iyonotropik ve metabotropik glutamaterjik reseptörler aracılığıyla nöronlarda çeşitli etkilere neden olmaktadır (Henter vd., 2021). Glutamat, nöroplastisitenin düzenlenmesinin yanı sıra öğrenme ve bellek gibi süreçleri de etkilemektedir (Kotan vd., 2009; Tokgöz, 2018a). Glutamatın depresyon etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. Depresyonda glutamat hipotezinin kökeni, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü antagonistlerinin antidepresan benzeri etkiye neden olduklarını gösteren bulgulara dayanmaktadır (Sanacora vd., 2011; Gerhard vd., 2016; Abdallah vd., 2019; McIntyre ve Jain, 2024). Nitekim günümüzde, dirençli depresyon tedavisinde NMDA reseptör antagonisti olan esketamin kullanılmaktadır (RxMedia Pharma®, 2025). Literatürde, depresyon hastalarında glutamat homeostazında, reseptörlerinde ve çeşitli dokulardaki (plazma, BOS ve beyin) glutamat seviyelerinde değişiklikler meydana geldiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Sanacora vd., 2011; Musazzi vd., 2012; Abdallah vd., 2019; Duman vd., 2019; Panczyszyn-Trzewik vd., 2023).

2.7.1.3 Nöroplastisite, nörotrofik faktörler, nöropeptidler

Nöroplastisite, çeşitli uyaranlara karşı nöronların ve sinapsların yapısal özelliklerinde ve işlevlerinde meydana gelen değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Duygudurumun düzenlenmesinde görevli olan beyin yapılarında nöroplastisitenin bozulmuş olmasının, depresyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Nöroplastisitede meydana gelen bozulmaların özellikle nöropeptitler ve nörotrofik faktörler ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Castren ve Hen, 2014; Duman ve Aghajanian, 2015).

Nöropeptidler, sinapslarda nörotransmisyonu modüle eden proteinlerdir. Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda en çok incelenen nöropeptitler; P maddesi, nöropeptit Y, kortikotropin salgılatıcı hormon, arjinin-vazopressin, galanin ve vasopressindir (Helvacı-Çelik ve Hocaoglu, 2016; Tokgöz, 2018a; Güner, 2021). Depresyon hastalarında, P maddesi ve nöropeptid Y konsantrasyonunun sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Stres durumlarında yükselen kortikotropin salgılatıcı hormon, arjinin-vazopressin, galanin ve vasopressin düzeylerinin depresyon hastalarında da arttığı ve bu durumun hastanın depresyon semptomlarını şiddetlendirdiği rapor edilmiştir (Thorsell, 2010; Borroto-Escuela vd., 2021; Mawella vd., 2021).

Nörotrofik faktörlerin, nöron gelişimi, proliferasyonu ve korunması için önemli oldukları bilinmektedir. Depresyonda en çok çalışılan nörotrofik faktör, BDNF'dir. BDNF'nin, sinirlerin büyümesini destekleyerek, plastisiteyi düzenleyerek, apoptoz mekanizmalarını engelleyerek ve hücre yaşamını destekleyen protein düzeylerini yükselterek nöronal devamlılığı sağladığı bildirilmiştir. Nörotrofik faktörler aracılığıyla nöronal plastisitenin, depresyon oluşumu ve tedavisinde önemli olduğu rapor edilmiştir. Depresyon hastalarında BDNF seviyelerinin ve tropomiyozin reseptör kinaz-B ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (Kotan vd., 2009; Helvacı-Çelik ve Hocaoglu, 2016).

2.7.1.4 Nöroendokrin etkenler ve inflamasyon

Depresyon hastalarında hipotalamik-pituitar-adrenal ekseninin aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmalar, bu eksenin aktivitesinin yükselmesine katkıda bulunan ana faktörün, kortikotropin salgılatıcı hormon üretiminin artması olduğunu göstermiştir. Kortikotropin salgılatıcı hormona yanıt olarak adrenokortikotropik hormon salındığı ve adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımının tetiklendiği rapor edilmiştir (Oğlodek vd., 2014; Ouakinin vd., 2018; Cui vd., 2024). Depresyon ile ilişkili olarak kapsamlı şekilde araştırılan diğer bir eksen, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenidir. Bu eksenindeki dengesizliklerin depresif belirtilere neden olduğu rapor edilmiştir. Depresyonda tirotropin salgılatıcı hormon infuzyonuna tiroid stimule edici hormon yanıtının azaldığı, dolaşımdaki T4 düzeyinin arttığı ve nokturnal tiroid stimule edici hormon artışının azaldığı bildirilmiştir (Helvacı-Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Depresyon etiyolojisinde inflamasyonun da önemli rol oynadığı bilinmektedir. Depresyon hastalarında inflamasyonun temel belirteçleri olan C-reaktif protein,

interferon, interlökin-6, tümör nekroz faktörü- α gibi belirteçlerin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Dowlati vd., 2010).

2.7.2 Genetik etkenler

Genetik faktörlerin depresyondaki rolünü aydınlatmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmış ve depresyonda genetiğin etkisinin yaklaşık %37 olduğu bildirilmiştir. Ailelerle gerçekleştirilen çalışmaların sonucunda, birinci derece akrabası depresyon hastası olan bireylerde depresyon görülme riskinin daha yüksek olduğu (2,84 kat) rapor edilmiştir (Flint ve Kendler, 2014; Sadock vd., 2016; Mullins ve Lewis, 2017; Nguyen vd., 2022; Zieba vd., 2023). Ayrıca depresyonun kadınlarda daha fazla kalıtsal olduğu rapor edilmiştir (Flint ve Kendler, 2014; Nguyen vd., 2022).

Depresyon hastalarında genetiğin rolünü anlayabilmek için genom çalışmaları yapılmıştır. Günümüze kadar 102 genetik varyantın depresyon yatkınlığıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Giannakopoulou vd., 2021).

2.7.3 Psikososyal etkenler

İşsizlik, yoksulluk, yas ve kayıp duygusu, yapılan hataların yol açtığı suçluluk, çocukluktan itibaren şiddete maruz kalma, toplumsal beklentiler, umutsuzluk, çaresizlik, ekonomik kayıplar, travma ve stres gibi faktörlerin, beynin yapısını, nörokimyasını ve işlevini değiştirerek depresyon gelişmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Kaya, 2018; Duman vd., 2019; Güner, 2021; Çelik, 2022).

2.8 Depresyonun Tedavi Yöntemleri

Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleri psikoterapi, farmakoterapi ve beyni uyarıcı cihazlarla yapılan tedavilerdir (Beurel vd., 2020).

Depresyon tedavisinde, hastadan kısa sürede ve yüksek oranda olumlu yanıt alınabilecek yöntemler tercih edilmelidir. Ayrıca tedavide kullanılacak ilacın dozu ve kullanım süresi gibi kriterler göz önünde bulundurulmalıdır (Gelenberg vd., 2022). Tedavinin amacı, hastalık belirtilerinin azaltılması ve nükslerin önlenmesidir (Sadock vd., 2016; Tokgöz, 2018a; Sadock ve Sadock, 2022).

Depresyon tedavisi 3 ana evreden oluşmaktadır. Bunlar akut evre, sürdürme (idame) tedavisi evresi ve koruma tedavisi evresidir. Her evrenin belirli amaçları bulunmaktadır.

Akut evrede, depresyonun belirti ve bulgularının azaltılması amaçlanmaktadır. Bu evre 4-8 hafta sürmektedir. Bu süre içinde depresyon belirtilerinde iyileşme sağlanamazsa yeni bir tedavi yaklaşımına geçilmelidir.

Sürdürme (idame) tedavisi evresinde hastalığın nüksetmesini önlemek amaçlanmaktadır. Bu evre 6-12 ay sürmektedir. Hasta yaşamı boyunca ilk kez depresyon geçirmişse, sürdürme tedavisi sonunda ilaç kademeli olarak kesilir. Ancak hastada nüks riski varsa, koruma tedavisine geçilmesi gerekmektedir.

Koruma tedavisi evresinin amacı, hastalığı tekrarlamış olan hastaları yeni depresyon ataklarından korumak ve yeni hastalık belirtisinin gelişimi engellemektir (Gelenberg vd., 2010; Köroğlu, 2012; Köroğlu, 2015; Kaya, 2018; Sadock ve Sadock, 2022; Kovich ve Kım, 2023).

2.8.1 Farmakoterapi

Depresyon tedavisinde en sık başvuru olan tedavi yöntemlerinden biri farmakoterapidir. Farmakoterapinin amacı depresyon belirtilerinin azaltılması ve hastalığın iyileştirilmesidir. Depresyon tedavisinde etkinliği kanıtlanmış çok sayıda ilaç bulunmaktadır (Sadock vd., 2016). Bu ilaçlar hastaya verilirken ilacın etkinliği, güvenilirliği ve ilacın yan etki profili göz önünde bulundurulmalıdır (Örsel, 2004). Hasta, en az yan etkiye neden olan etkin doz ile tedavi edilmelidir. Hastalarda antidepresan ilaçların büyük kısmının etkisi 2-4 hafta içerisinde görülmeye başlar (Köroğlu, 2012).

Antidepresan ilaçlar çoğunlukla gebelikte güvenli ilaçlardır. İlaçların çoğunun gebelik kategorisi C'dir. Ancak imipramin ve paroksetin gibi gebelik kategorisi D olan ilaçlar daha az güvenlidirler. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) gebelikte kullanılmaması tavsiye edilmektedir. SSRI ilaçların gebeliğin erken döneminde alınması konjenital kalp defekti riskinde bir artmaya neden olmaktadır. Bu ilaçların gebeliğin 3. trimestrinde alınmasının ise yenidoğanda kesilme sendromuna ve pulmoner hipertansiyona neden olabileceği rapor edilmiştir (Kayaalp, 2018).

1951 yılında tüberküloz hastalarına izoniyazid ve iproniyazid verilmesinin ardından hastaların duygudurumlarının düzeldiği gözlemlenmiştir. Bunun üzerine, 1952 yılında izoniyazid depresyon hastalarında denenmiş ve ilk olarak “antidepresan” terimi kullanılmaya başlanmıştır. 1958 yılında iproniyazid ve imipramin ile antidepresanların klinik kullanımı başlamıştır (Varhan, 2017).

Günümüzde depresyon tedavisinde, trisiklik antidepresanlar (TSA), SSRI, seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri, MAO inhibitörleri (MAOI), noradrenerjik ve serotonerjik antidepresanlar ile 5-HT₂ reseptör antagonistleri/geri alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaçlar kullanılmaktadır (Nestler vd., 2002).

2.8.1.1 Trisiklik antidepresanlar

İmipramin, klomipramin, desimipramin, nortriptilin, trimipramin, protriptilin, doksepin, amitriptilin, amoksapin ve opipramol bu grupta yer alan ilaçlardır. Bu ilaçlar moleküllerinde üç halka bulunması nedeniyle “trisiklik” olarak adlandırılırlar. Yapılarında kükürt içermeyen, azotlu ve yedi üyeli bir heterosiklik halka ve iki uçta benzen halkası bulunmaktadır (Kayaalp, 2018). Depresyon tedavisinde 1950’den beri tercih edilen ilaçlar arasında olan TSA’lar noradrenalin ve/veya serotonin geri alımını güçlü şekilde inhibe ederler. TSA’ların az oranda dopamin geri alımını da inhibe ettiği bildirilmiştir. TSA’ların kilo artışı, sedasyon, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, konstipasyon, taşikardi gibi yan etkileri vardır. Bu yan etkileri sebebiyle TSA’lar başlangıç tedavisinde öncelikli tercih edilmemektedirler (Birrer ve Vemuri, 2004; Örsel, 2004; Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Köroğlu, 2015; Kayaalp, 2018).

2.8.1.2 Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Sitalopram, essitalopram, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin ve sertralin bu grupta yer alan ilaçlardır. SSRI ilaçlar serotonin geri alımını güçlü şekilde önlerler. SSRI ilaçların uykusuzluk, ajitasyon, yorgunluk, sinirlilik, cinsel işlev problemleri gibi yan etkileri vardır. SSRI ilaçların sedatif, antikolinerjik ve kardiyovasküler yan etkileri daha azdır. SSRI’ler etkililikleri, güvenilirlikleri ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle farmakoterapide sıklıkla kullanılmaktadırlar. SSRI ilaçlar içerisinde plasentaya en az geçen ilaç olan sertralin, emziren annelere önerilmektedir. Bu grup içerisindeki en az güvenli ilaç ise paroksetindir. Fluoksetin ve aktif metabolitinin eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için bu ilaç dikkatle kullanılmalıdır (Hale, 1997; Birrer ve Vemuri, 2004; Örsel, 2004; Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Köroğlu, 2012; Köroğlu, 2015).

2.8.1.3 Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri

Venlafaksin, duloksetin ve milnasipran bu grupta bulunan ilaçlardır. SNRI ilaçlar noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedirler. SNRI’lerin, TSA’lardan bazı

farkları vardır. SNRİ'lerin yan etkileri TSA'lara göre azdır ve SNRİ'lerin antidepresan etkileri TSA'lardan daha hızlı başlamaktadır. Sıklıkla görülen yan etkileri baş dönmesi ve gastrointestinal yan etkilerdir. Ayrıca yüksek dozda hipertansiyona neden olmaktadır (Örsel, 2004; Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Köroğlu, 2012; Kayaalp, 2018).

2.8.1.4 Seçici noradrenalin gerialım inhibitörü

Reboksetin bu grubun pazarlanan tek ilacıdır. Etkinliği diğer antidepresanlara benzerlik göstermektedir. Reboksetinin antikolinerjik etkisi daha belirgindir. Uykusuzluk, yorgunluk, hipotansiyon, ağız kuruluğu ve konstipasyon gibi yan etkileri vardır (Örsel, 2004; Köroğlu, 2015; Kayaalp, 2018).

2.8.1.5 Noradrenalin ve dopamin gerialım inhibitörü

Bu grubun tek örneği bupropion'dur. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörüdür. Bu ilaç monosiklik fenilbutilamin yapısındadır. Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerinin nonkompetitif antagonisti olan bupropionun sigara bırakma tedavisinde kullanımı ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Kalp hastalığı olan depresyon hastalarında kullanılması güvenlidir. Bupropion hastalarda yemek yeme isteğini arttırmadığı için kilo problemi yaşayan hastalarda da kullanılabilir (Örsel, 2004; Roddy, 2004; Köroğlu, 2012; Anthenelli vd., 2016; Kayaalp, 2018; Yan ve Goldman, 2021).

2.8.1.6 Monoamin oksidaz inhibitörleri

Fenelzin, iproniazid, izokarboksozid, selegilin, moklobemid, brofaromin bu grupta yer alan ilaçlardır. MAO enzimini bloke ederek beyindeki monoaminlerin seviyelerini yükselten MAOI'ler ilk olarak geliştirilen antidepresan ilaçlardır. MAO enzimleri noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik sinir uçlarında, bağırsak epitelinde, akciğerde ve karaciğerde bulunurlar. MAO'nun MAO-A ve MAO-B alt-tipleri vardır. MAO-A'nın substratları serotonin ve noradrenalinidir. MAO-B ise daha çok polar-olmayan aromatik aminleri (feniletilamin ve benzilamin gibi) yıkmaktadır. Dopamin ve tiramin ise her iki MAO tipinin de substratıdır. Bu grupta selektif MAO-A ve non-selektif irreversibl MAO inhibitörleri (tranilspromin, fenelzin ve izokarboksazid) bulunmaktadır. Selektif MAO-A inhibitörü ilaç moklobemiddir. Bu ilaçlar tiramin içeren yiyeceklerle alındığında peynir reaksiyonuna, sinaptik aralıkta serotonin seviyelerini artıran ilaçlarla alındığında ise

serotonin sendromuna neden olabilirler (Hale, 1997; Birrer ve Vemuri, 2004; Örsel, 2004; Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Köroğlu, 2012; Köroğlu, 2015; Kayaalp, 2018). İlaça terapötik yanıt, 5-7 haftalık tedaviden sonra elde edilmektedir (Hale, 1997; Birrer ve Vemuri, 2004; Örsel, 2004; Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Köroğlu, 2012; Köroğlu, 2015; Kayaalp, 2018).

2.8.1.7 Noradrenerjik ve serotonerjik antidepresanlar

Mirtazapin, serotonerjik ve noradrenerjik sinir uçlarındaki presinaptik α_2 reseptörleri ve postsinaptik serotonerjik reseptörleri (5-HT₂ ve 5-HT₃) inhibe eder. Bu ilaç serotonin ve noradrenalin düzeylerini artırır. Eliminasyon yarılanma ömrü görece uzundur (20-40 saat). Yemek yeme isteğini arttırmaktadır. Ayrıca sedasyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkileri vardır. Bu grupta yer alan diğer ilaç olan mianserin de α_2 reseptör antagonistidir (Örsel, 2004; Köroğlu, 2015; Kayaalp, 2018).

2.8.1.8 5-HT₂ reseptör antagonistleri/ serotonin gerialım inhibitörleri

Bu grupta yer alan ilaçlar serotoninin 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini, adrenerjik reseptörleri (α_1 ve α_2) ve serotonin gerialımını bloke ederler. Trazodon, triazolopiridin türevidir ve aktif metaboliti m-klorofenilpiperazin sayesinde serotonin reseptörlerini bloke etmektedir. Trazodon, bağımlılık yapmayan ve güçlü antikolinerjik etkilere neden olmayan bir ilaçtır. Nefazodon kullanımında ise gastrointestinal yan etkiler görülmemektedir. Bu grupta yer alan ilaçların sedatif etkileri vardır. Bu nedenle uykusuzluk sorunu yaşayanlarda tercih edilebilirler. Bu ilaçlar karaciğere olan toksisiteleri nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır (Hale, 1997; Ehretraut vd., 2002; Örsel, 2004; Köroğlu, 2012; Kayaalp, 2018; El- Kasaby vd., 2024).

Yukarıda belirtilen ilaçların yanı sıra depresyon tedavisinde vilazodon, vortioksetin, agomelatin, tianeptin ve esketamin gibi ilaçlar da kullanılmaktadır. Vilazodon ve vortioksetin serotoninin modülatörü olarak bilinen antidepresan ilaçlardır. Agomelatin melatonerjik reseptör agonisti (MT₁ ve MT₂ reseptörleri) ve 5-HT_{2C} serotonerjik reseptör antagonisti bir ilaçtır. Atipik bir antidepresan olan tianeptinin hipokampusdaki piramidal hücrelerin spontan aktivitesini artırdığı, fonksiyonel inhibisyon sonrasındaki iyileşmelerini hızlandığı, korteks ve hipokampus nöronlarının serotonin geri alım oranını artırdığı ve sinaptik glutamaterjik nörotransmisyonu modüle ettiği bildirmiştir. Esketamin ise NMDA reseptörünü non-selektif bir şekilde bloke eden ve dirençli

depresyon tedavisinde nazal sprey şeklinde kullanılan bir ilaçtır (RxMedia Pharma®, 2025).

2.8.2 Psikoterapi

Psikoterapi, depresyon ve anksiyete bozuklukları için birinci basamak tedavilerdir. Ancak bu tedavilerin hastaların yaklaşık %50'sinde etkisiz olduğu bildirilmiştir (Marwood vd., 2018).

Hafif depresyonda antidepresan ilaçlara gerek olmadan psikoterapinin tek başına yeterli olduğu bildirilmiştir. Ancak orta ve şiddetli depresyonda ise psikoterapinin antidepresan ilaçlarla kombine edilerek uygulanması önerilmektedir (http-3). Psikoterapinin amacı, hastaların işlevselliğini bozan duygu durumlarını, davranışlarını, bilişlerini ve/veya diğer kişisel özelliklerini değiştirmelerine yardımcı olmaktır (Cuijpers vd., 2019).

Depresyon tedavisi için kullanılan psikoterapi yöntemleri, davranışsal aktivasyon terapisi, bilişsel davranışçı terapi, kişilerarası psikoterapi ve problem çözme terapisi. Bu yöntemler arasında en sık kullanılanı bilişsel davranışçı terapidir (Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Cuijpers vd., 2019).

2.8.2.1 Davranışsal aktivasyon terapisi

Depresyon hastalarına yönelik müdahalelerde, kanıta dayalı etkisiyle öne çıkan bir terapi modelidir (Koşan, 2023). Terapide, uyumsuz davranışların üzerinde durularak hastalara bu davranışları nasıl düzeltebilecekleri konusunda bilgi verilmektedir (Sadock vd., 2016). Davranışsal aktivasyon terapisi, hastanın davranışlarını olumlu şekilde güçlendirmekte, hastanın psikomotor gerilemesini azaltmakta ve hastanın ilgisini arttırmaktadır (Szanto ve Gujral, 2021).

2.8.2.2 Bilişsel davranışçı terapi

Bir konuşma terapisi olan bilişsel davranışçı terapinin amacı, hastaya depresyon tedavisine katkı sağlayacak düşünce kalıplarını ve varsayımları test etmeyi öğretmektir (Köroğlu, 2011; Sadock ve Sadock, 2022; Ak vd., 2023).

2.8.2.3 Kişilerarası psikoterapi

Kişilerarası psikoterapi, hastaların depresyona neden olacak veya depresyonu şiddetlendirebilecek kişiler arası sorunlarını anlamalarına ve bu sorunlarını çözmelerine odaklanmaktadır (Sadock vd., 2016; Bal, 2022).

2.8.2.4 Problem çözme terapisi

Bilişsel davranışçı terapiden geliştirilen problem çözme terapisi, hastanın depresyona neden olan stres faktörleriyle başa çıkma yeteneğini geliştiren bir yöntemdir (Nezu vd., 2013; Zhang vd., 2018). Hastaların sorun çözme odaklı bir yaklaşıma geçerek kendilerini daha az bunalmış, daha az hayal kırıklığına uğramış ve daha güçlü hissetmeleri amaçlanmaktadır (Gustavson vd., 2015; Szanto ve Gujral, 2021).

2.8.3 Beyni uyarıcı cihazlarla tedavi

Psikoterapi ve farmakoterapiye yanıt vermeyen/yanıtları yetersiz olan ya da farmakoterapi uygulanamayan depresyon hastalarının tedavisinde beyni uyarıcı cihazlar kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemleri, vagus siniri stimülasyonu, transkraniyal manyetik stimülasyon ve elektrokonvülsif terapidir.

2.8.3.1 Vagus siniri stimülasyonu

FDA tarafından onaylanan vagus sinir stimülasyonu, ilaca dirençli depresyon hastalarının tedavisinde uygulanmaktadır (Holtzheimer ve Nemeroff, 2008). Vagus sinir stimülasyonunda, hastanın sol vagus sinirine elektriksel uyarı veren bir elektrot bağlanır. Ayrıca hastanın göğsüne deri altına, sinire çeşitli frekanslarda ve akımlarda elektriksel nabız verecek şekilde programlanabilir bir nabız jeneratörü yerleştirilir (Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Güner, 2021).

2.8.3.2 Transkraniyal manyetik stimülasyon

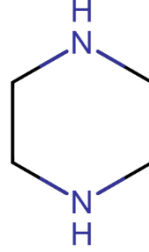
Bu yöntemde hastanın kafa derisine yerleştirilen cihaz ile hastanın beynine manyetik dalgalar iletilmektedir. Oluşturulan manyetik alanın, beyin korteksinde bulunan nöronları depolarize ederek antidepresan etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir (Doksat ve Aslan, 2006; Holtzheimer ve Nemeroff, 2006; Holtzheimer ve Nemeroff, 2008; Bal, 2022) .

2.8.3.3 Elektrokonvülsif terapi

Elektrokonvülsif terapi, antidepresan ilaçlara yanıt vermeyen depresyon hastalarında kullanılmaktadır. Elektrokonvülsif terapide, kafa derisine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla hastanın beynine elektrik akımı verilmektedir (Hale, 1997; Bal, 2022; Birrer ve Vemuri, 2004).

2.2 Piperazin

Piperazin, karşılıklı 2 nitrojen atomu içeren 6 üyeli organik heterosiklik bir bileşiktir. Kapalı formülü $C_4H_{10}N_2$ (1,4-hekzahidroprazin) olan piperazin halkasının kimyasal yapısı Şekil 2.1’de sunulmuştur (Brito vd., 2018).

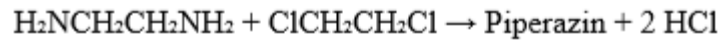


Şekil 2.1 Piperazin halkasının kimyasal yapısı (<http-4>)

Piperazin renksiz ve katı kristal formdadır. Molekül ağırlığı 86.14 g/mol’ dür. Piperazinin erime noktası 106 °C ve kaynama noktası 146 °C’dir. Piperazin halkasının ayrışma sabitleri pKa1: 9,73 (birinci azot) ve pKa2: 5,33 (ikinci azot)’ tür. Ayrışma sabitleri piperazin halkasının yapısında bulunan azot atomları sayesinde görece yüksektir. Bu yüksek değerlerin piperazinin suda çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Brito vd., 2018; Zhang vd., 2021; Çelik, 2022; Piperazine, 2025). Piperazinler, su, gliserin, etanol ve glikollerde çözünen ancak dietileterde çözünmeyen bileşiklerdir (Sarı, 2023).

2.2.1 Piperazinin tarihi

Piperazin 1944 yılında etilendiamin ile 1,2-dikloroetan’ın reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir. Piperazinin sentezi Şekil 2.2’de yer almaktadır.



Şekil 2.2 Piperazin sentezi (Kıral, 2019)

İki azot atomu içeren heterosiklik halkaya piperidin halkasına olan kimyasal benzerliği nedeniyle piperazin adı konmuştur. Piperidin halkasında bir azot atomu bulunurken piperazin halkası iki azot atomuna sahiptir. Ayrıca piperidin doğada bulunurken piperazin sadece sentetik yollarla elde edilmektedir (Ahmed vd., 2012; Romanelli vd., 2023; Sarı, 2023; Zengin vd., 2024).

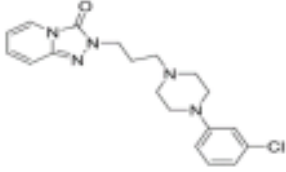
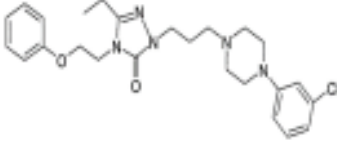
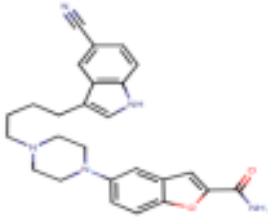
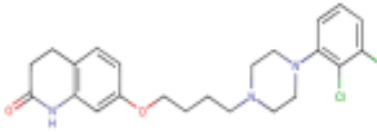
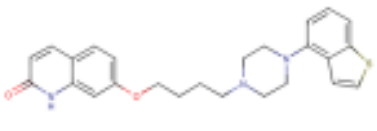
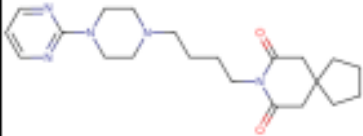
Piperazinin ilaç olarak kullanılmaya başlanması 1953 yılına dayanmaktadır. Piperazinler, sıklıkla oral yolla kullanılan ve gastrointestinal sistemden hızlı absorbe edilen bileşiklerdir. Piperazin ilk olarak *Ascaris lumbricoides* ve *Enterobius vermicularis* gibi helmintlere karşı antihelmintik ilaç olarak kullanılmaya başlamıştır (Kıral, 2019; Doğruer Akan, 2013).

Piperazin türevlerine ilişkin patent başvuruları da yapılmıştır. Örneğin 1985 yılında Nippon Chemiphar piperazin türevlerinin farmasötik formülasyonlarda kullanımı için patent almıştır (Erlitz vd., 2024; Patents, 2025).

2.2.2 Piperazin türevlerinin farmakolojik aktiviteleri

Piperazin halkası, birçok ilacın yapısında bulunan önemli bir farmakofordur. Fizikokimyasal özellikleri sayesinde ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedirler. Yapılarında taşıdıkları azot atomu hedef yapılara bağlanmayı kolaylaştırmaktadır. Güçlü iyonik ve hidrojen bağı kurma yetenekleri nedeniyle biyomoleküllerle etkileşime girme kapasiteleri de yüksektir (Bai vd., 2023; Romanelli vd., 2023; Zengin vd., 2024). Ayrıca yapısına katıldığı molekülün suda çözünürlüğünü artırmaktadır. Piperazin türevleri, ilaç araştırmalarında genellikle piperazin fosfat, piperazin sitrat ve piperazin adipat gibi tuz formlarında kullanılırlar (Kıral, 2019; Çelik, 2022). Tablo 2.3’de yapısında piperazin halkası içeren bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları sunulmuştur.

Piperazin halkası taşıyan bileşiklerin farmakolojik etkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Piperazin türevi bileşiklerin antiinflamatuvar (Martins vd., 2023; Saraf vd., 2024; Zha vd., 2024), antikanser (Saraf vd., 2024; Singh vd., 2025), antibakteriyel (Janowska vd., 2023; Nirusha vd., 2025), antiviral (Ji vd., 2024; Liv d., 2025), antifungal (Janowska vd., 2023; Liu vd., 2025), antioksidan (Xiong vd., 2022; Moreira vd., 2023), anti-trombotik (Marcinkowska vd., 2018; Liu vd., 2021), antidiyabetik (Zolotareva vd., 2024; Thirunavukarasu ve Shajahan, 2025) gibi farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir.

İlaç Adı	Kimyasal Yapı	Etki Mekanizması
Trazodon		5-HT _{2A} antagonisti, zayıf serotonin geri alım inhibitörü
Nefazodon		5-HT _{2A} antagonisti, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü
Vilazodon		Serotonin geri alım inhibitörü, 5-HT _{1A} agonisti
Aripiprazol		D ₂ ve 5-HT _{1A} parsiyel agonist, 5-HT _{2A} antagonisti
Brexpiprazol		D ₂ ve 5-HT _{1A} parsiyel agonist, 5-HT _{2A} antagonisti
Buspiron		5-HT _{1A} parsiyel agonist

Tablo 2.3 Piperazin türevi ilaçlar ve etki mekanizmaları (Kent,2000; Günkara, 2013; Zhou vd., 2023 [http-6](#); [http-7](#))

Literatürde piperazin türevlerinin SSS ile ilişkili farmakolojik etkilerine yönelik çalışmalara da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar yapısında piperazin halkası taşıyan bazı bileşiklerin antikonvülzan (Kędzierska vd., 2019; Pal vd., 2022; Andreozzi vd., 2025; Tripathi vd., 2025), anksiyolitik-benzeri (Żelaszczyk vd., 2019; Moreira vd., 2020; Almeida vd., 2022; Moreira vd., 2022; Santana vd., 2022; Andreozzi vd., 2025), anti-

parkinson (Ghosh vd., 2010; Thomas Broome ve Castorina, 2022) ve anti-Alzheimer (Ozkay vd., 2012; Özkay vd., 2017; Bajad vd., 2024; Mishra vd., 2024; Singh vd., 2024; Zernov vd., 2025) gibi etkiler gösterdiğine işaret etmektedir.

Piperazin türevi bileşiklerin antidepresan-benzeri etki gösterdiğini de bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda piperazin türevi bileşiklerin antidepresan-benzerinin rapor edildiği bazı çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Żelaszczyk ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, sentezlenen piperazin türevlerinin antidepresan-benzeri etkileri zorlu yüzme testi ile değerlendirilmiştir. Testler sonucunda serideki bazı bileşiklerin antidepresan-benzeri etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Żelaszczyk vd., 2019).

Moreira ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, piperazin türevi 2,6-di-tert-bütül-4-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil)fenolün antidepresan-benzeri etkisi zorlu yüzme testi ile araştırılmış ve bileşiğin antidepresan-benzeri etki gösterdiği belirlenmiştir. Antagonizma çalışmalarında bileşiğin antidepresan-benzeri etkisinin WAY-100635, p-klorofenilalanin metil ester (PCPA), prazosin, SCH-23390, sülpirid ve α -metil-paratirozin metil ester (AMPT) ön-uygulamaları ile geri döndüğü saptanmış ve bu etkinin monoaminerjik mekanizmalarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca bileşik ile yapılan 15 günlük tedavinin hipokampal BDNF seviyelerini artırdığı, ancak hayvanların vücut ağırlığını, karaciğerdeki glutatyon seviyelerini, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, üre ve kreatinin seviyelerini değiştirmedeği bildirilmiştir (Moreira vd., 2021).

Wang ve arkadaşlarının tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada, yapısında piperazin halkası taşıyan çeşitli bileşikler sentezlenmiş ve antidepresan-benzeri etkileri zorlu yüzme ve kuyruktan asma testleri ile araştırılmıştır (Wang vd., 2021). Deneyler sonucunda serideki çok sayıda bileşiğin antidepresan-benzeri etki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bileşiklerin farelerin beyinlerinde serotonin düzeylerini artırdığı ve moleküler docking çalışmalarında 5-HT_{1A} reseptörü ile etkileşim gösterdikleri bildirilmiştir (Wang vd., 2021)

Xu ve arkadaşlarının tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada, yeni sentezlenen piperazin türevi bileşiklerin serotonin geri alımına karşı güçlü inhibitör aktivite gösterdikleri *in vitro* çalışmalarla belirlenmiştir. Bu çalışmalarda en etkili olan bileşiğin hipotalamusta p-kloroamfetamin ile indüklenen serotonin depleksiyonunu güçlü şekilde

antagonize ettiği ve zorlu yüzme testinde sıçanların immobilité sürelerini kısalttığı rapor edilmiştir (Xu vd., 2021).

Almeida ve arkadaşlarının tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, 2-(4-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)etil asetat sentezlenmiş ve antidepresan-benzeri etkisi zorlu yüzme testi ile araştırılmıştır. Bileşiğın bu testte farelerin immobilité sürelerini azalttığı ve antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. PCPA ve WAY100635 ön-uygulamalarının bileşiğın antidepresan-benzeri etkisini geri döndürdüğü saptanmış ve serotonerjik sistemin bu etkiye aracılık ettiğı ileri sürülmüştür (Almeida vd., 2022).

Moreira ve arkadaşlarının tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, yeni sentezlenen 1-(4-metoksifenil)-4-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazinin ve onun ana metaboliti olan 4-(4-((4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenolün antidepresan-benzeri etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin zorlu yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerinde azalmaya neden olduğı ve antidepresan-benzeri etki gösterdikleri rapor edilmiştir. WAY-100635 ile yapılan ön-uygulamaların bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini ortadan kaldırdığı ve bileşiklerin 5-HT_{1A} reseptörüne orta düzeyde bir afinite ile bağlandığını bildirilmiştir. Çalışma sonucunda bileşiklerin 5-HT_{1A} reseptörler aracılıklı antidepresan-benzeri etki gösterdikleri ileri sürülmüştür (Moreira vd., 2022).

Santana ve arkadaşlarının tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, piperazin türevi olan LQFM211, LQFM213 ve LQFM214 bileşikleri tasarlanmış ve antidepresan-benzeri aktiviteleri zorlu yüzme testinde değerlendirilmiştir. LQFM211 and LQFM213'ün farelerin immobilité sürelerini kısaltarak antidepresan-benzeri etki gösterdiği rapor edilmiştir. LQFM213'ün etkisinin WAY100635 tarafından bloke edildiğı ve bileşiğın antidepresan-benzeri etkisinde serotonerjik yolağın rol oynadığı ileri sürülmüştür (Santana vd., 2022).

Shang ve arkadaşlarının tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, yeni sentezlenen piperazin türevlerinin etkileri rezepin ile indüklenen depresyon modelinde araştırılmıştır. 4-(5-kloro-1-metil-1H-indol-2-karbonil)-N-(piridin-3-il)piperazin-1-karboksamid bileşiğının rezepin ile indüklenen depresyon modelinde sıçanların azalan sükröz tercihlerini artırarak ve zorlu yüzme testinde hayvanların artan immobilité sürelerini azaltarak antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu bileşiğın hipokampüsteki BDNF

düzeşini artırarak ve hipokampus nöronlarının apoptozunu sınırlayarak antidepresan etki gösterdiği ileri sürölmüştür (Shang vd., 2022).

Zaręba ve arkadaşlarının tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, 5-HT_{1A} reseptörlere yüksek afinitesi olan 2-(6-(4-(3-klorofenil)piperazin-1-il)hekzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-on hidroklorür'ün ve 5-HT_{1A}/5-HT₇ reseptör ligandı olan 2-(6-(4-([1,1'-bifenil]-2-il)piperazin-1-il)hekzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-on hidroklorür'ün reseptörlerle olan etkileşimleri moleküler docking çalışmaları ile ortaya konmuştur. Ayrıca bileşiklerin zorlu yüzme testinde farelerin immobilité sürelerini azalttığı ve antidepresan-benzeri aktivite sergiledikleri bildirilmiştir (Zaręba vd., 2022).

Moreira ve arkadaşlarının tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada, LQFM212'nin etkileri farelerde liposakkarit ile indüklenen inflamasyon modelinde incelenmiştir. Bileşiğın antidepresan-benzeri etkisi zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testleri ile değerlendirilmiştir. Zorlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde liposakkarit uygulanan farelerin immobil davranışa kadar geçen sürelerinin azaldığı ve immobilité sürelerinin arttığı bildirilmiştir. Farelere uygulanan LQFM212 (54 µmol/kg) tedavisinin hayvanların kısalmış olan “immobilitéye kadar geçen süre” değerlerini artırarak ve artmış olan immobilité sürelerini azaltarak antidepresan-benzeri etki gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca LQFM212'nin serumda proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-α ve IL-1β) seviyelerini azalttığı, antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-4 ve IL-10) seviyelerini artırdığı, beyin korteksi ve hipokampüste oksidatif stresle ilişkili değişiklikleri iyileştiiği saptanmıştır (Moreira vd., 2023).

Sahu ve arkadaşlarının tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada, yeni piperazin türevleri sentezlenmiştir. Serideki 2-fenil-5-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol'ün ve 2-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-5-(p-tolil)-1,3,4-oksadiazol'ün güçlü, seçici ve geri dönüşümlü biçimde MAO-A enzimini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin zorlu yüzme ve kuyruktan asma deneylerinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kısaltarak antidepresan-benzeri aktivite sergiledikleri rapor edilmiştir (Sahu vd., 2023).

Wu ve arkadaşlarının tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, yeni sentezlenen piperazin türevlerinden 5-floro-3-(3-(4-(2-(metiltiyo)fenil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol hidroklorür'ün serotonerjik reseptörlere (5-HT_{1A} ve 5-HT₇) güçlü şekilde

bağlandığı ve yüksek düzeyde serotonin geri alım inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin zorlu yüzme testlerinde hayvanların immobilité sürelerini kısaltarak antidepresan-benzeri aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Wu vd., 2024).

Zheng ve arkadaşlarının tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, bir dizi yeni piperazin türevi sentezlenmiştir. Bu bileşikler arasında 5-(4-(2-(2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)etil)piperazin-1-il)benzofuran-2-karboksamid'in 5-HT_{1A} reseptör agonisti aktivite gösterdiği ve monoaminlerin geri alımını inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin zorlu yüzme testlerinde hayvanların immobilité sürelerini kısaltarak antidepresan-benzeri aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Zheng vd., 2024)

Zhou ve arkadaşlarının tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, yeni sentezlenen piperazin türevi bileşiklerden 6-(2-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-oksoetoksi)-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on'un 5-HT_{1A} reseptörlere yüksek afiniteyle bağlandığı ve farelerin santral serotonin seviyelerini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bileşiğin zorlu yüzme ve kuyruktan asma deneylerinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kısaltarak antidepresan-benzeri aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Kronik öngörülemez hafif stres ile depresyon modeli oluşturulan farelerde 5-HT_{1A}, BDNF ve protein kinase A ekspresyonlarının azaldığı ve söz konusu bileşiğin bu durumu tersine çevirdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin 5-HT_{1A} reseptörle etkileşimi moleküler docking çalışmaları ile ortaya konmuştur (Zhou vd., 2024)

Andreozzi ve arkadaşları tarafından 2025 yılında yapılan bir çalışmada, 18 yeni 4,5-dihidrotiyazol-fenilpiperazin türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerine olan afiniteleri araştırılmıştır. Reseptörlere daha iyi afinite gösteren ve selektif bağlanma profiline sahip bileşikler ile zorlu yüzme testleri gerçekleştirilmiştir. Bazı bileşiklerin testte hayvanların immobil davranışa kadar geçen sürelerini artırarak ve hareketsiz kalma sürelerini kısaltarak antidepresan-benzeri aktivite sergilediği bildirilmiştir. Bileşiklerin reseptörle olan etkileşimleri moleküler docking çalışmaları ile ortaya konmuştur (Andreozzi vd., 2025).

3 GEREÇLER

3.1 Deney Hayvanları

Deneyler Balb/c fareler (aynı yaş, 30–35 gram, erkek) ile gerçekleştirilmiştir. Deneylerde kullanılan hayvanlar, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsüne sahip, $24 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta ve iyi havalandırılan odalarda barındırılmıştır. Tüm hayvanlara, deney süresince standart laboratuvar yemi ve su ad libitum olarak sağlanmıştır. Ortam hijyenine dikkat edilmiş olup kafesler düzenli olarak temizlenmiş, su şişeleri ve yem kapları dezenfekte edilmiştir. Deneysel prosedürlerden önce, hayvanlar en az 48 saat süreyle deneylerin yürütüleceği laboratuvar ortamına alınarak çevresel koşullara adaptasyonları sağlanmıştır. Çalışmanın deneysel prosedürü, Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından onaylanmıştır.

3.2. Deneyde Kullanılan Kimyasallar ve İlaçlar

Fluoksetin hidroklorür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Reboksetin mesilat hidrat	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
AMPT	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
PCPA	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Ayçiçek yağı	(Migros, Türkiye)
Aseton	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Benzenizotiyosiyanat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Benzilizotiyosiyanat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Bütanol	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Dimetilkarbamoil klorür	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Dimetilsülfoksit (DMSO)	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Etanol	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)

Etil Asetat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Petrol Eteri	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Potasyum karbonat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum ince tabaka kromotografisi (İTK) plağı	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on	(BLDPharm, Almanya)
2-Kloro- <i>N,N</i> -dimetiletan-1-amin	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
2,4-Dimetoksifenilizotiyosiyanat	(BLDPharm, Almanya)
2,4-Diklorofenilizotiyosiyanat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
3,4- Diklorofenilizotiyosiyanat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)

3.3. Kullanılan Cihazlar

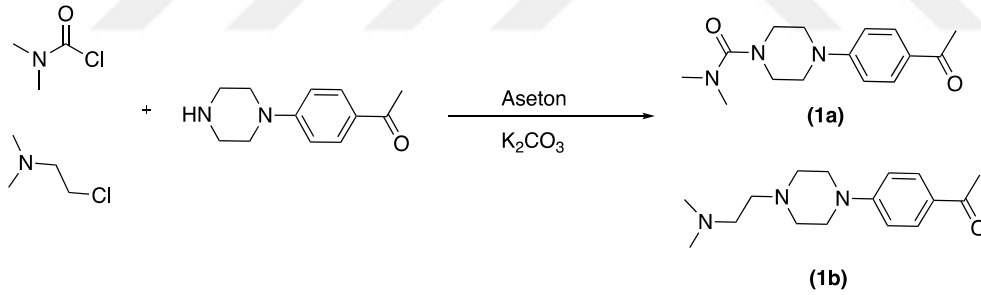
Kuyruktan asma testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Aktivitemetre cihazı	(Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye)
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heidolph, MR 3003, Almanya)
Elektronik terazi	(Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya)
Ultraviyole lambası	(Camag, Cabinet, İsviçre)
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	(Bruker, UltraShield 300 MHz, Amerika Birleşik Devletleri)
Kronometre	
Çeşitli cerrahi malzemeler	

4 MATERYAL VE METOT

4.1 Sentez Çalışmaları

4.1.1 1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etan-1-on/4-(4-asetilfenil)-N,N-dimetilpiperazin-1-karboksamid sentezi (Yöntem A)

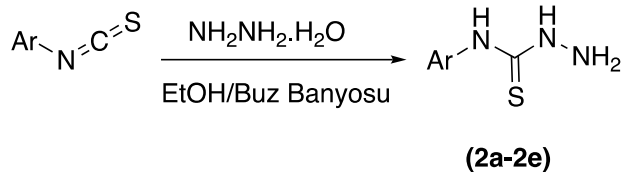
1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on (0.01 mol, 2.04 g) aseton (50 mL) içerisinde çözülmüş ve karışım içerisine dimetilkarbamoil klorür/2-kloro-N,N-dimetiletan-1-amin (0.01 mol) ilave edildikten sonra katalizör olarak potasyum karbonat (K_2CO_3) eklenerek 15 saat boyunca kaynatılmıştır. Kaynatma işlemi sirkülatör ile sağlanan bir geri çevirme sistemi altında gerçekleştirilmiştir. İTK ile başlangıçlar ve ürün içerisinden uygulanan numunelerin kontrolünden sonra reaksiyonun sonlandığına karar verilmiş ve içerik buzlu suya dökülerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Üründe tam çökme sağlamak amacıyla oda ısısında 1 saat karıştırılmış bu süre sonunda çöken bileşikler (**1a** ve **1b**) süzülerek alınmıştır ve ürünler kuruduktan sonra kristallendirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Kristallendirme için çözücü olarak etanol seçilmiş ve aktif kömür kullanılmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Bileşikler **1a** ve **1b**'nin sentezi

4.1.2 N-Süstitüehidrazinkarbotiyoamit sentezi (Yöntem B)

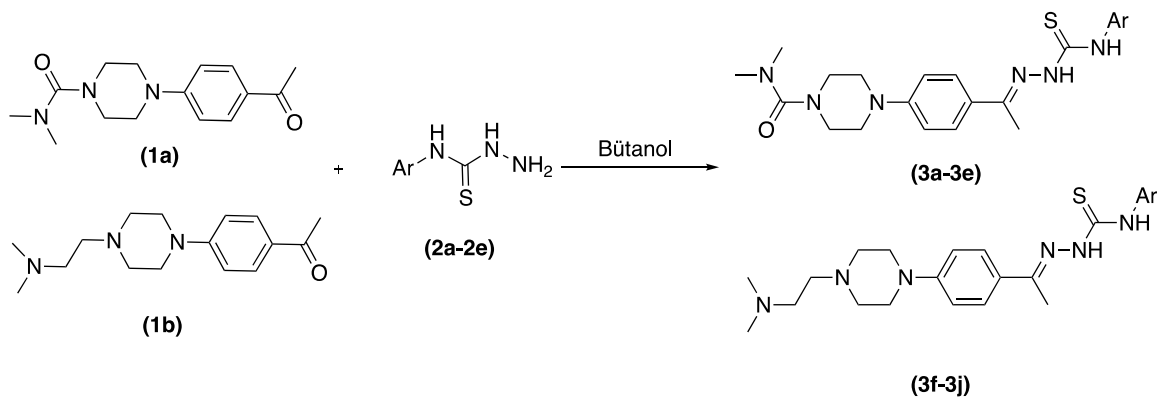
İzotiyosiyanat türevleri (0.01 mol) etanol içerisinde çözüldürülmüş ve buz banyosuna alınmıştır. Bir ayırma hunisine etanol içerisinde seyreltilmiş hidrazin hidrat (0.01 mol) ilave edilmiş ve porsiyonlar halinde reaksiyon kabına ilave edilmiştir. Damlatma işlemi bittikten sonra 2 saat oda ısısında karıştırılan reaksiyon ortamında ürün süzülerek alınmış ve soğuk etanol ile iki kez yıkanmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 *N*-Süstitüehidrazinkarbotiyoamit (**2a-2e**) sentezi

4.1.3 Hedef bileşiklerin sentezi (**3a-3j**) (Yöntem C)

1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etan-1-on/4-(4-asetilfenil)-*N,N*-dimetilpiperazin-1-karboksamid (0.002 mol) bütanol (15 mL) içerisinde çözündürülmüştür. Karışıma katalitik miktarda asetik asit ilave edilmiş ve *N*-Süstitüehidrazinkarbotiyoamit türevleri (0.002 mol) reaksiyon ortamına eklenmiş ve geri çeviren soğutucu altında reaksiyon 10 saat boyunca devam ettirilmiştir. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edilmiştir. İTK kontrolü sonrası reaksiyon sonlandırma aşamasına geçilmiştir. Sonlandırma işlemi için reaksiyon balonu soğutulmuş ve buzlu suya dökülmüştür. Bu aşamada çöken ürünler süzülerek alınmıştır. Çökmeyen ürünler için ekstraksiyon işlemine geçilmiştir. Ekstraksiyon çözücüsü olarak etilasetat tercih edilmiştir. 3 tur ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildikten sonra eksteler toplanmış ve rotavapor aracılığı ile vakum altında uçurulmuştur. Katı ürün kazınarak alınmıştır (**Şekil 4.3**).



Bileşik	R	Bileşik	R
3a	-Benzil	3f	-Benzil
3b	-Fenil	3g	-Fenil
3c	-3,4-Dimetoksifenil	3h	-3,4-Dimetoksifenil
3d	-2,4-Diklorofenil	3i	-2,4-Diklorofenil
3e	-3,4-Diklorofenil	3j	-3,4-Diklorofenil

Şekil 4.3 Hedef bileşiklerin (**3a-3j**) sentezi

4.2 İTK Çalışma Sonuçları ve Rf Değerlerinin Değerlendirilmesi

Tüm sentez çalışmaları boyunca, reaksiyonların ilerlemesi önceden belirlenmiş zaman aralıklarında ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımlarından ve başlangıç malzemelerinin etanol çözeltilerinden örnekler toplanmış ve uygun çözücü sistemleri ile önceden doyurulmuş silika jel 60 F254 alüminyum destekli plakalara uygulanmıştır. Örnekler bir kılcal tüp kullanılarak noktalar halinde plak üzerine uygulanmış ve seçilen hareketli fazlarda sürüklenmiştir. Kromatogramlar 254 nm ve 366 nm'de ultraviyole ışık altında görüntülenmiştir. İTK sonuçlarına göre, reaksiyonlar ya sonlandırılmış ya da daha fazla ilerlemesine izin verilmiştir. Her sentez için uygun hareketli fazlar çeşitli çözücü kombinasyonları test edilerek belirlenmiştir. Petrol eteri:etil asetat (1:1, v/v) Yöntem A ve B için; petrol eteri:etil asetat:etanol (1:1:1, v/v/v) Yöntem C için uygun olarak belirlenmiştir.

4.3 ¹H NMR Spektrum Değerlerinin Bulunması

Orijinal piperazin türevi bileşikleri 600 µL dötoro dimetilsülfoksit içerisinde çözündürülerek NMR tüpü içerisine konulmuştur. 300 MHz ölçüm gücündeki NMR cihazı ile 16 taramalı ¹H NMR spektrumları elde edilmiştir.

4.4 ¹³C NMR Spektrum Değerlerinin Bulunması

Orijinal piperazin türevi bileşikleri 600 µL dötoro dimetilsülfoksit içerisinde çözündürülerek NMR tüpü içerisine konulmuştur. 300 MHz ölçüm gücündeki NMR cihazı ile 2048 taramalı ¹³C NMR spektrumları elde edilmiştir.

4.5 Kimyasal Maddelerin Uygulanması

Ayçiçek yağı içinde çözülen piperazin türevi bileşikler farelere 2,5 mg/kg dozda (ip) enjekte edilmiştir (Waszkielewicz vd., 2015). Kontrol grubunda yer alan farelere ise intraperitoneal yolla ayçiçek yağı uygulaması yapılmıştır. Fluoksetin (10 mg/kg) (Can vd., 2009) ve reboksetin (20 mg/kg) (Can vd., 2011) referans ilaç olarak kullanılmıştır. Ayçiçek yağı ve piperazin türevleri testlerden önce üç kez uygulanmış (24, 5 ve 0.5 saat önce) ve son uygulamadan 30 dakika sonra deneyler gerçekleştirilmiştir.

4.6 Davranış Deneyleri

4.6.1 Kuyruktan asma testi

Sentezlenen bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini araştırmak için ilk olarak kuyruktan asma testi gerçekleştirilmiştir (Steru vd., 1985; Özkay vd., 2013). Bu deneyde hayvanlar kuyruklarından yerden 30 cm yüksekliğe asılmışlardır. 6 dakikalık deney süresinin son 4 dakikasında farelerin hareketsiz kalma davranışlarının süresi immobilité süresi olarak kaydedilmiştir.

4.6.2 Modifiye zorlu yüzme testi

Piperazin türevi bileşiklerin antidepresan-benzeri etkileri modifiye zorlu yüzme deneyleriyle de araştırılmıştır (Cryan vd., 2002 Can vd., 2018; Tokgöz vd., 2018b). Bu test için cam silindir (çap: 12 cm, yükseklik: 30 cm) 20 cm su (25 ± 1 °C) ile doldurulmuştur. Deney alıştırmaya fazı ve test fazı olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Alıştırma fazında test düzeneğinde 15'er dakika yüzdürülen hayvanların deney ortamına alışmaları sağlanmıştır. Alıştırma fazından 24 saat sonra gerçekleştirilen test fazında aynı düzeneğe bırakılan hayvanların immobilité, tırmanma ve yüzme süreleri 5 dakika boyunca kronometre ile ölçülmüştür. Deneylerden sonra fareler hızla sudan çıkartılarak kurulanmışlardır. Silindir içerisindeki su her fareden sonra değiştirilmiş, suyun sıcaklığı ve yüksekliği her deneyde kontrol edilmiştir.

4.6.3 Aktivitemetre testi

Deney hayvanlarının motor aktivitelerini değerlendirmek üzere aktivitemetre cihazı (MayAMS02, Türkiye) kullanılmıştır. Saydam pleksiglas kafes şeklinde olan aktivitemetre cihazının (40 cm x 40 cm x 31 cm) merkezine yerleştirilen her bir hayvanın toplam hareket sayısı, ambulator aktivite değeri ve yürüme mesafesi 5 dakika boyunca kaydedilmiştir (Güzelad ve ark., 2021).

4.7 Mekanizma Çalışmaları

Tez çalışmaları kapsamında, bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine monoaminerjik mekanizmaların olası katılımını aydınlatmak üzere PCPA ve AMPT adlı ajanlar ile mekanistik çalışmalar da yapılmıştır. PCPA serotonerjik sistemin, AMPT ise katekolaminerjik sistemin olası katılımını araştırmak için kullanılmıştır. PCPA çalışmalarında hayvanlara 4 gün boyunca PCPA (100 mg/kg, ip) enjekte edilmiş ve son enjeksiyondan 24 saat sonra ayçiçek yağı ve piperazin türevi uygulamaları yapılmıştır.

AMPT çalışmalarında ise farelere ayçiçek yağı ve piperazin türevi uygulamalarından 4 saat önce AMPT (100 mg/kg, ip) enjekte edilmiştir.

4.8 İstatistiksel Analiz

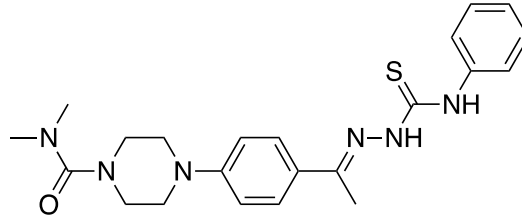
İstatistiksel analizler Graphpad Prism ver. 8.4.3 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kuyruktan asma, modifiye zorlu yüzme ve aktivitemetre deneylerinden toplanan bulgular tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey-HSD oklu karşılaştırma testleri ile; mekanistik çalışmalarından toplanan bulgular ise çift yönlü ANOVA ve ardından da Bonferroni oklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir. Sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık eşiği $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Grafiklerin çizimlerinde de aynı Graphpad Prism programı kullanılmıştır.

5 BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1 Sentez Çalışmalarının Bulguları

5.1.1 *N,N*-Dimetil-4-(4-(1-(2-(fenilkarbamotiyoil)hidraziniliden)etil)fenil)piperazin-1-karboksamit (3a)

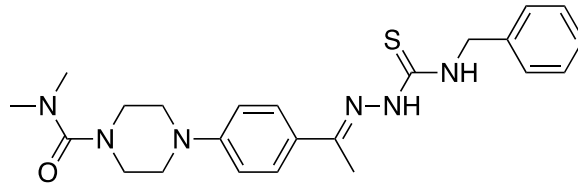


Verim %60. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.20-2.21 (6H, m), 2.31-2.32 (3H, m), 2.45 (4H, y), 3.20 (4H, y), 6.90-6.94 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 9.93 (1H, s), 10.45 (1H, s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.58, 45.71, 47.06, 47.84, 53.28, 55.85, 56.73, 114.55, 125.59, 125.94, 127.55, 128.35, 128.51, 130.52, 139.67, 149.93, 152.19, 176.82.

5.1.2 4-(4-(1-(2-(Benzilkarbamotiyoil)hidraziniliden)etil)fenil)-*N,N* dimetilpiperazin-1-karboksamit (3b)

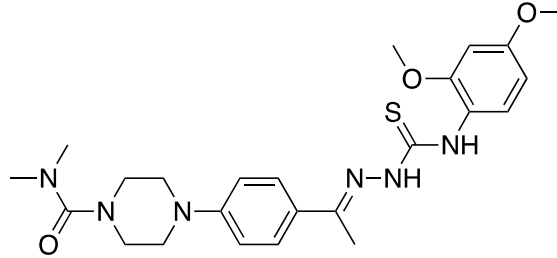


Verim %79. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.92-1.93 (3H, m), 2.76 (6H, s), 3.20-3.21 (8H, m), 4.87-4.89 (2H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.30-7.34 (5H, m), 7.80-7.83 (2H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.30, 18.61, 25.49, 34.51, 38.45, 46.64, 47.18, 47.81, 114.88, 127.13, 127.65, 127.82, 128.14, 128.60, 139.99, 148.92, 151.99, 164.15, 178.63.

5.1.3 4-(4-(1-(2-((2,4-Dimetoksifenil)karbamotiyoil)hidraziniliden)etil)fenil)-N,N-di metilpiperazin-1-karboksamit (3c)

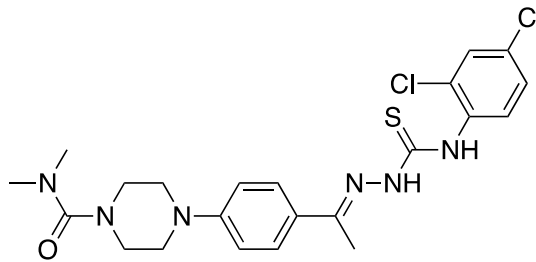


Verim %71. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.31-2.49 (3H, m), 2.77 (4H, y), 3.24 (6H, s), 3.66-3.88 (10H, m), 6.33-6.36 (1H, m), 6.50-6.55 (1H, m), 6.60-6.69 (2H, m), 6.98-7.01 (1H, m), 7.77-7.80 (2H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 38.46, 46.46, 46.64, 46.87, 47.71, 55.82, 56.57, 99.17, 99.74, 104.19, 104.58, 105.07, 113.69, 114.99, 116.46, 123.91, 127.86, 130.53, 148.75, 175.72.

5.1.4 4-(4-(1-(2-((2,4-Diklorofenil)karbamotiyoil)hidraziniliden)etil)fenil)-N,N-dime tilpiperazin-1-karboksamit (3d)

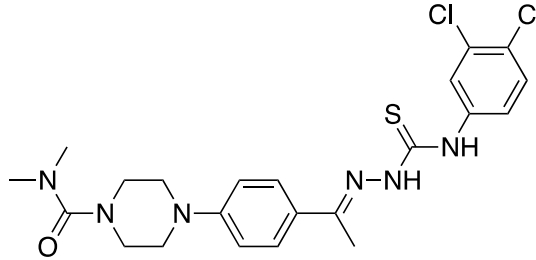


Verim %62. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.44-2.45 (3H, m), 2.76-2.77 (6H, m), 3.23 (4H, m), 3.33-3.45 (4H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 6.96-6.98 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.03, 19.01, 26.58, 30.53, 38.44, 46.46, 46.86, 113.68, 116.71, 122.51, 128.09, 128.27, 129.63, 130.53, 135.85, 144.36, 154.24, 156.96, 164.09, 196.08.

5.1.5 4-(4-(1-(2-((3,4-Diklorofenil)karbamotiyoil)hidraziniliden)etil)fenil)-N,N-dimetilpiperazin-1-karboksamit (3e)

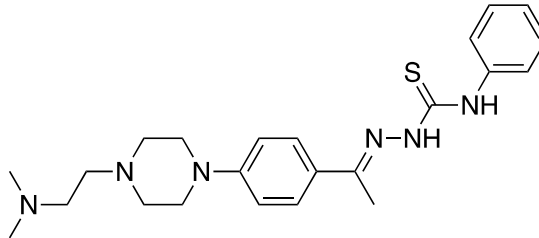


Verim %66. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.23-2.33 (3H, m), 2.78 (6H, s), 3.24 (4H, y), 3.45 (4H, y), 6.50-6.75 (1H, m), 6.94-6.99 (2H, m), 7.52-7.90 (4H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.32, 19.09, 35.14, 46.63, 47.70, 60.81, 114.51, 114.88, 115.21, 127.03, 127.95, 128.08, 128.54, 130.15, 130.94, 141.25, 150.40, 152.21, 164.13.

5.1.6 2-(1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etiliden)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (3f)

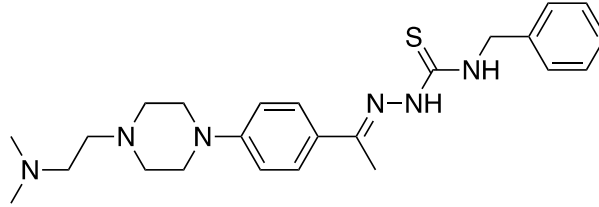


Verim %77. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.14-2.15 (6H, m), 2.38-2.40 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.52 (4H, y), 3.34 (4H, y), 6.94-6.97 (4H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.79-7.81 (4H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 26.55, 46.03, 47.09, 53.23, 56.24, 57.13, 113.48, 127.03, 127.09, 127.79, 128.33, 128.54, 128.92, 130.51, 154.33, 196.01.

5.1.7 N-Benzil-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (3g)

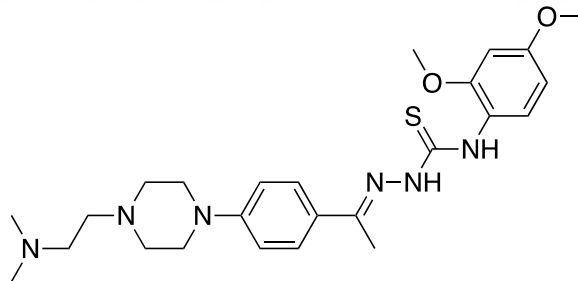


Verim %80. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.13-2.14 (6H, m), 2.31-2.32 (3H, m), 2.36-2.44 (4H, m), 2.50-2.52 (4H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.84-7.86 (2H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.59, 46.04, 47.09, 47.86, 53.24, 53.37, 56.32, 57.15, 114.51, 125.54, 125.90, 128.34, 128.51, 130.52, 139.70, 149.93, 152.19, 176.79.

5.1.8 N-(2,4-Dimetoksifenil)-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etiliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (3h)

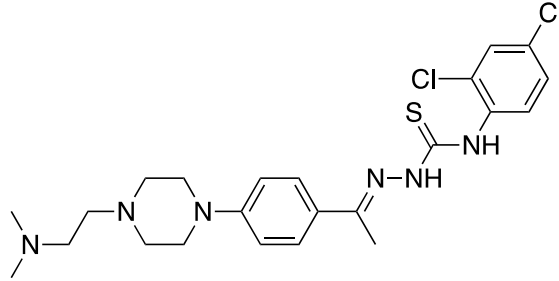


Verim %79. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1.87-1.98 (6H, m), 2.78 (4H, y), 3.24 (6H, s), 3.66-3.89 (10H, m), 6.33-6.36 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.61-6.70 (2H, m), 6.99-7.01 (1H, m), 7.78-7.80 (2H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.31, 38.46, 46.47, 46.64, 46.87, 47.72, 55.82, 56.14, 56.57, 99.17, 99.74, 104.19, 104.59, 105.07, 113.69, 114.99, 116.46, 121.74, 123.91, 127.86, 130.53, 148.75, 164.18.

5.1.9 N-(2,4-Diklorofenil)-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etili den)hidrazin-1-karbotiyoamit (3i)

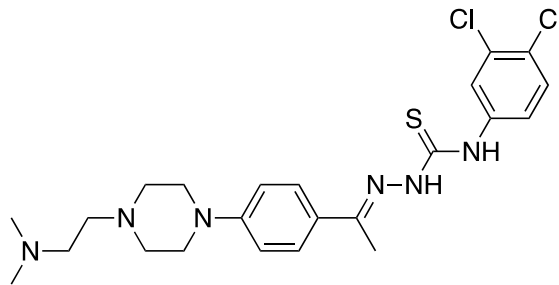


Verim %70. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.15 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.39-2.44 (4H, m), 2.51 (4H, y), 3.28-3.29 (4H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 7.81-7.85 (2H, m), 8.03-8.41 (1H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.68, 26.55, 45.97, 47.09, 47.77, 53.21, 53.34, 56.22, 57.06, 113.47, 114.51, 127.02, 127.26, 127.36, 127.62, 128.26, 128.88, 129.10, 129.71, 130.51, 135.82, 136.19, 150.36, 152.29, 154.32, 176.92, 179.63.

5.1.10 N-(3,4-Diklorofenil)-2-(1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)etili den)hidrazin-1-karbotiyoamit (3j)



Verim %73. Sentezi C yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2.16 (6H, s), 2.33-2.45 (7H, m), 2.51 (4H, y), 3.20-3.28 (4H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.81-7.85 (2H, m), 8.03-8.06 (1H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 14.68, 26.56, 45.98, 47.09, 47.78, 53.22, 53.34, 56.22, 57.06, 113.48, 114.51, 127.26, 127.36, 127.62, 128.26, 129.10, 130.51, 150.36, 152.29, 176.92, 179.63.

5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezlenen yeni piperazin türevi bileşiklerin (3a-3j) yapısal karakterizasyonu, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Spektroskopik veri sonuçları EK (2-21)'de sunulmuştur. Tüm bileşikler için toplam alifatik ve aromatik protonlar ve karbonlar tahmin edilen bölgeler gözlenmiştir.

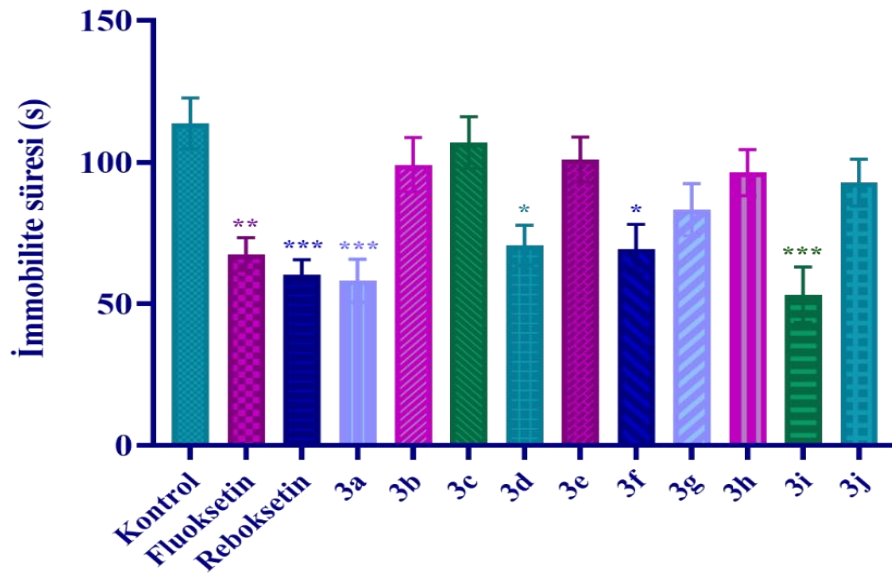
5.3 In Vivo Çalışmaların Bulguları

5.3.1 Antidepresan-benzeri aktivitenin tarandığı testlerin bulguları

Çalışmamızda, sentezlenen yeni piperazin türevi bileşiklerin antidepresan-benzeri aktivitelerini değerlendirmek amacıyla kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bu testler, antidepresan-benzeri etkinliğin prelinik düzeyde incelenmesinde yaygın olarak kullanılan, uygulaması kolay, geçerliliği ve güvenilirliği yüksek modeller olarak kabul edilmektedirler (Cryan vd., 2002; Cryan vd., 2005; Slattery ve Cryan, 2012).

5.3.1.1 Kuyruktan asma testlerinin bulguları

Şekil 5.1'de referans ilaçların ve test bileşiklerinin (3a-3j) uygulandığı hayvanların kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilité süreleri sunulmuştur [$F(12, 91) = 6,118$, $p < 0.001$].



Şekil 5.1 Deney gruplarının kuyruktan asma testindeki immobilité süreleri. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: Kontrolle göre anlamlı farklılık. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Tek yönlü ANOVA ve ardından uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları, kuyruktan asma deneylerinde 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin, kontrol grubuna kıyasla farelerin immobilité sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan fluoksetin ve reboksetin ise farelerin immobilité sürelerini anlamlı düzeyde azaltarak beklenen antidepresan etkinliğini göstermiştir. Diğer yandan, 3b, 3c, 3e, 3g, 3h ve 3j kodlu bileşiklerin uygulandığı gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Kuyruktan asma testi farelerde antidepresan-benzeri etkinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan testlerden biridir. Bu testte fareler kuyruklarından yerden 30 cm yüksekliğe baş aşağı pozisyonda asılırlar. Kısa süreli ve kaçınılmaz bir strese maruz bırakılan hayvanlar başlangıçta vücut sallama, çırpınma ve bükülme gibi daha çok kaçış odaklı davranışlar sergilerken zamanla immobil bir duruş sergilerler. Bu testte davranışsal çaresizlik olarak adlandırılan ve insan depresyonuna benzeyen bir durumu simüle ettiği kabul edilen immobilité davranışının süresi belirli bir zaman boyunca ölçülmektedir. Çeşitli antidepresan ilaçların farelerin hareketsizlik süresini azalttığı ve kaçış odaklı davranışlarını artırdığı bilinmektedir (Steru vd., 1985; Cryan vd., 2005; Can vd., 2018; Yan vd., 2018; Cnops vd., 2022; Gencturk ve Unal, 2024).

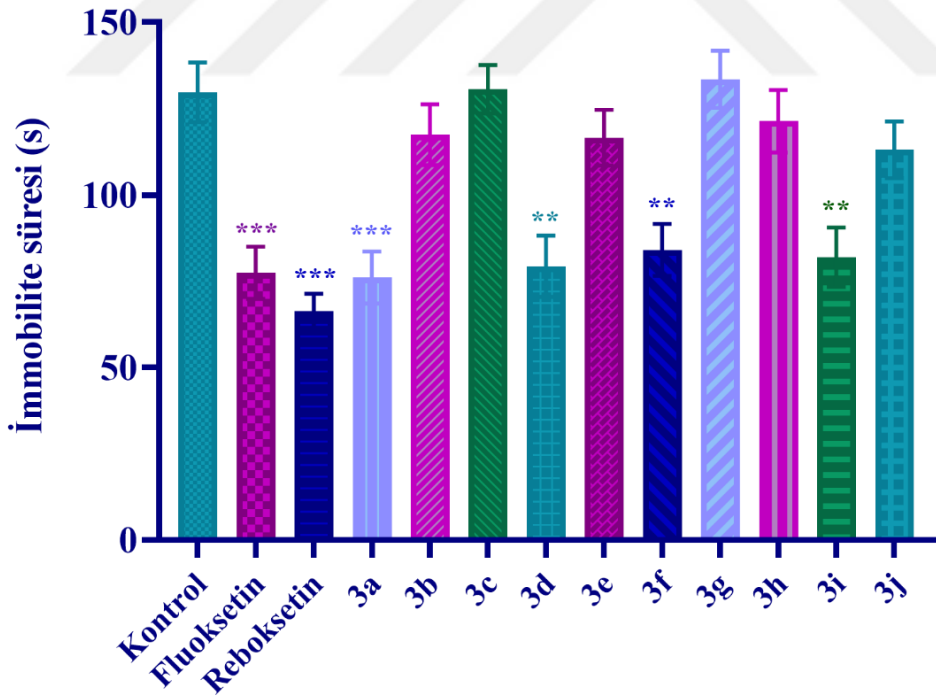
Bu tez çalışmasında, kuyruktan asma testinin sonuçlarına göre 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşikler, kontrol grubuna kıyasla farelerin immobilité süresini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Bu veriler 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduğuna işaret etmiştir.

5.3.1.2 Modifiye zorlu yüzme testlerinin bulguları

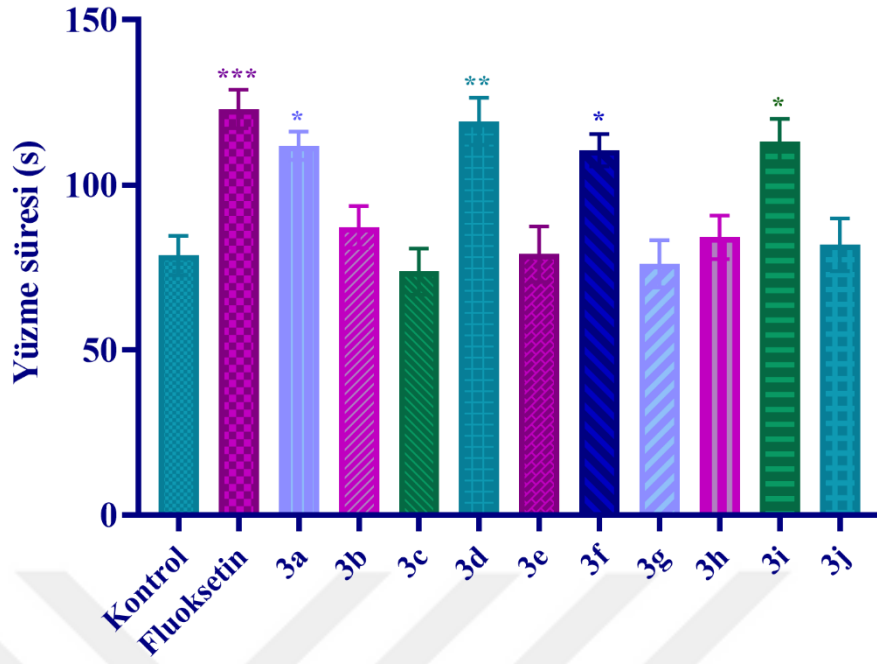
Referans ilaçların ve test bileşiklerinin (3a-3j) uygulandığı hayvanların modifiye zorlu yüzme deneyinde kaydedilen immobilité davranışlarının süreleri Şekil 5.2’de gösterilmiştir [$F(12, 91) = 9,51, p < 0.001$]. Tek yönlü ANOVA ve ardından uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda, modifiye zorlu yüzme testinde 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu test bileşiklerinin farelerin immobilité sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı saptanmıştır. Referans ilaçlar olarak kullanılan fluoksetin ve reboksetin ise farelerin immobilité sürelerini anlamlı düzeyde azaltarak beklenen antidepresan etkinliğini göstermiştir. Diğer yandan, 3b, 3c, 3e, 3g, 3h ve 3j kodlu test bileşikleri hayvanların immobilité sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

Şekil 5.3’de referans ilacın ve test bileşiklerinin (3a-3j) uygulandığı hayvanların modifiye zorlu yüzme deneyinde ölçülen yüzme davranışlarının süreleri sunulmuştur [F (11, 84) = 8,077, $p < 0,001$]. Tek yönlü ANOVA ve ardından uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları, modifiye zorlu yüzme testinde 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin ve fluoksetinin, kontrol grubuna kıyasla farelerin yüzme sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, 3b, 3c, 3e, 3g, 3h ve 3j kodlu bileşiklerin uygulandığı gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

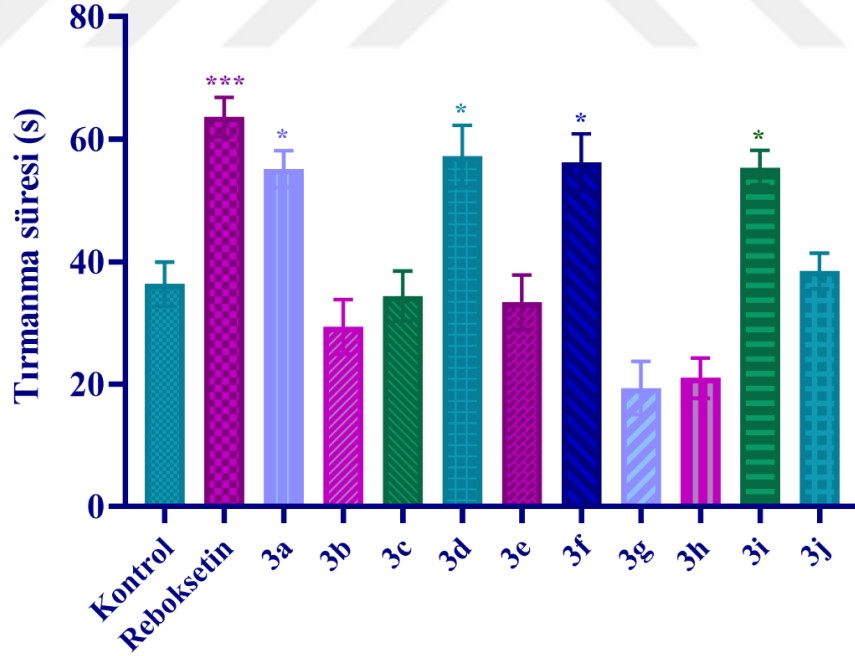
Referans ilacın ve test bileşiklerinin (3a-3j) uygulandığı hayvanların modifiye zorlu yüzme deneyinde ölçülen tırmanma davranışlarının süreleri Şekil 5.4’de gösterilmiştir [F (11, 84) = 15,22, $p < 0,001$]. Tek yönlü ANOVA ve ardından uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda, modifiye zorlu yüzme testinde 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin ve reboksetinin hayvanların tırmanma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırdığı belirlenmiştir. Diğer yandan, 3b, 3c, 3e, 3g, 3h ve 3j kodlu bileşiklerin uygulandığı gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.



Şekil 5.2 Deney gruplarının modifiye zorlu yüzme testindeki immobilite süreleri. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: Kontrole göre anlamlı farklılık. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.



Şekil 5.3 Deney gruplarının modifiye zorlu yüzme testindeki yüzme süreleri. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: Kontrole göre anlamlı farklılık. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.



Şekil 5.4 Deney gruplarının modifiye zorlu yüzme testindeki tırmanma süreleri. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$: Kontrole göre anlamlı farklılık. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

1982 yılında Porsolt ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan zorlu yüzme testi de davranışsal çaresizlik esasına dayanmaktadır (Porsolt vd., 1978). Porsolt ve arkadaşları tarafından sıçanda ve daha sonra farede geliştirilen bu test, ajanların antidepresan-benzeri aktivitelerini preklinik olarak değerlendirmek için en çok tercih edilen testlerden biridir. Bu modelin yaygın olarak kullanılmasının nedenleri, kullanım kolaylığının ve güvenilirliğinin olması ve çok sayıda antidepresan ajanın/ilacın etkinliğinin değerlendirilebilmesine olanak sağlamasıdır (Cryan vd., 2002).

Bu çalışmada test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkinliklerini araştırmak üzere Porsolt'un zorlu yüzme testinin modifiye edilmiş şekli gerçekleştirilmiştir. Bu test, kaçmalarının mümkün olmadığı, su içeren bir silindirine yerleştirilen hayvanların davranışlarındaki değişimin gözlenmesi esasına dayanmaktadır. Silindire yerleştirilen hayvanlar başlangıçtaki kaçış odaklı hareketlerinden sonra hareketsiz bir duruş (immobilite) geliştirmektedirler. Immobilite, hayvanların başlarını suyun üstünde tutmak için gerekenden başka bir aktivite göstermemesi olarak tanımlanmaktadır. Bu immobilite davranışı da kuyruktan asma testinde olduğu gibi “davranışsal çaresizlik” olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle hayvanların immobilite sayıları ya da immobilite davranışlarının toplam süresi antidepresan-benzeri etkinin değerlendirilmesinde parametre olarak kabul edilmektedir. Çeşitli antidepresan ilaçların bu testte kemirgenlerin immobilite sayılarını ya da immobilite davranışlarının toplam süresini azalttığı bildirilmiştir (Cryan vd., 2002; Girish vd., 2012; Can vd., 2018; Tokgöz vd., 2018b; Bogdanova, 2021; Pinares-Garcia vd., 2023; Gencurk ve Unal, 2024; Serefko vd., 2025).

Bu tez çalışmasında, modifiye zorlu yüzme testinin sonuçlarına göre 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşikler, kontrol grubuna kıyasla farelerin immobilite sürelerini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Bu veriler 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu test bileşiklerin antidepresan-benzeri aktivite gösterdiğini işaret etmiştir.

Modifiye zorlu yüzme testinde hayvanlar geleneksel testten farklı olarak derinliği artırılmış suda yüzdürülmektedirler. Suyun derinliğinin artışı hayvanların ayaklarının/kuyruklarının silindirin tabanına ya da kenarlarına temas etmesini ve böylece hayvanların buralardan güç almalarını önlemektedir. Sonuç olarak hayvanlar geleneksel teste göre daha az immobilite sergilemektedirler. Ayrıca modifiye zorlu yüzme testinde farelerin immobilite davranışının yanı sıra aktif davranışları da (yüzme ve tırmanma gibi) değerlendirilebilmektedir. Tırmanma davranışı hayvanların düzeneğin kenarında ön

ayakları ile yaptıkları yukarı doğru hareketler olarak; yüzme davranışı ise hayvanların düzenekte su yüzeyinde yaptıkları yatay yöndeki hareketler olarak tanımlanmaktadır (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012; Bogdanova vd., 2013). Bu aktif davranışların analiz edilip değerlendirilmesi antidepresan-benzeri aktivitede rol oynayan olası nörotransmitterlere ilişkin fikir elde etmeyi sağlamaktadır. Bu deneyde hayvanların immobilité sürelerini azaltan ve yüzme davranışlarının sürelerinin artmasına neden olan ajanların antidepresan-benzeri etkilerinin daha ziyade serotonerjik sistem ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan, hayvanların immobilité sürelerini azaltırken tırmanma davranışlarının sürelerinin artmasına neden olan ajanların antidepresan-benzeri etkilerinde ise daha ziyade katekolaminerjik sistemin rol oynadığı rapor edilmiştir (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012; Can vd., 2013; Demir Özkay vd., 2013).

Bu tez çalışmasında, modifiye zorlu yüzme deneylerinde hayvanların yüzme ve tırmanma sürelerine ait veriler değerlendirildiğinde, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin farelerin hem yüzme hem de tırmanma sürelerini anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır. Yukarıdaki bilgilerden hareketle bu bulgular, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerinde serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür.

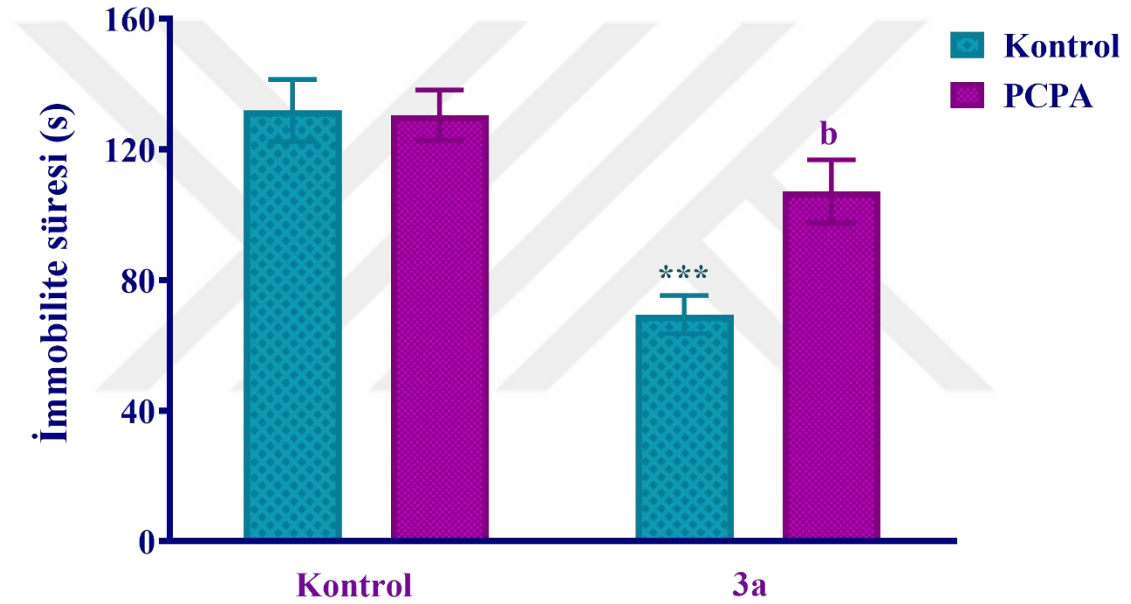
5.3.2 Mekanistik çalışmaların bulguları

Bu çalışmada antidepresan-benzeri etkinliğin tarandığı her iki testte 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin uygulandıkları 2,5 mg/kg dozda antidepresan-benzeri etki gösterdikleri belirlenmiştir. Tez çalışmaları kapsamında, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine monoaminerjik mekanizmaların olası katılımını araştırmak amacıyla PCPA ve AMPT adlı ajanlar ile mekanistik çalışmalar da yapılmıştır.

Modifiye zorlu yüzme testi ile kuyruktan asma testi kıyaslandığında kuyruktan asma testinin bazı avantajları vardır. Bu avantajlar; testin çok sayıda antidepresan ilaca karşı duyarlılığının yüksek olması, hipotermi riskinin olmaması, daha az strese neden olması, immobilitenin daha objektif ölçülebilmesi ve deney sonunda hayvanların normal spontan aktivitelerine dönüşlerinin hızlı olması şeklinde listelenebilir. Söz konusu avantajları nedeni ile mekanistik çalışmalar için kuyruktan asma testi tercih edilmiştir (Thierry vd., 1986; Cryan vd., 2005; Petit-Demouliere vd., 2005; Castagné vd., 2011; Cnops vd., 2022).

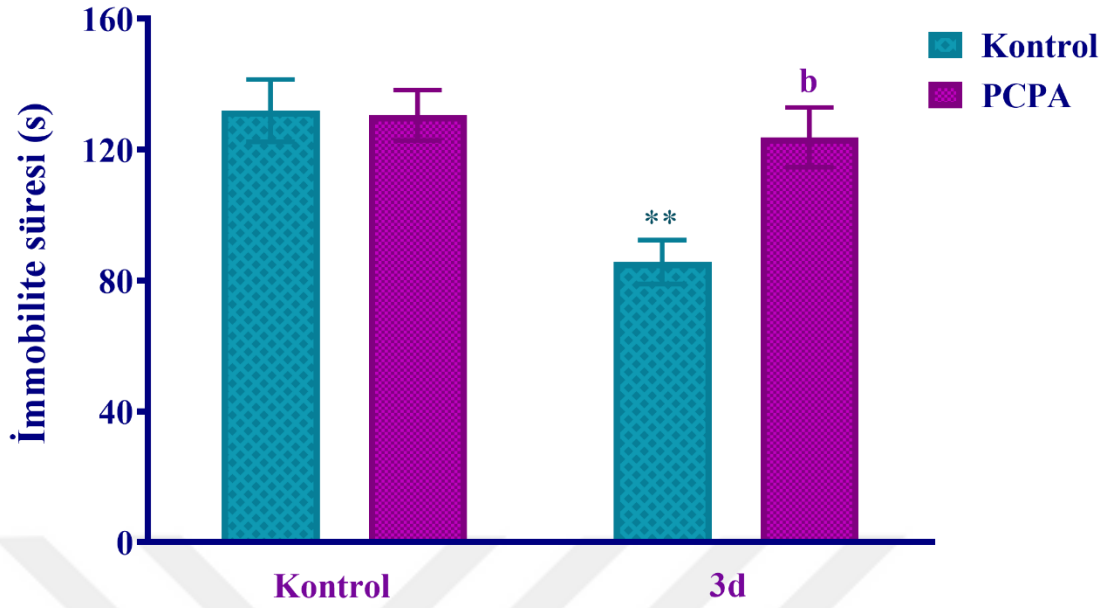
5.3.2.1 PCPA ile yapılan çalışmaların bulguları

Şekil 5.5’de, 3a kodlu test bileşiğinin kuyruktan asma testindeki anti-immobilite aktivitesi üzerine PCPA ön-uygulamasının etkisi sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilite süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 26,54, p < 0,001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 4,762, p < 0,05$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Dahası tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim bulunduğu ortaya konmuştur [$F(1, 28) = 5,509, p < 0,05$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonucunda PCPA ön-uygulamasının farelerin immobilite sürelerinde 3a kodlu test bileşiği ile indüklenen azalmayı ortadan kaldırdığı saptanmıştır.



Şekil 5.5 PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3a kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. *** $p < 0,001$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; ^b $p < 0,01$: 3a kodlu test bileşiği uygulanan gruba göre anlamlı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

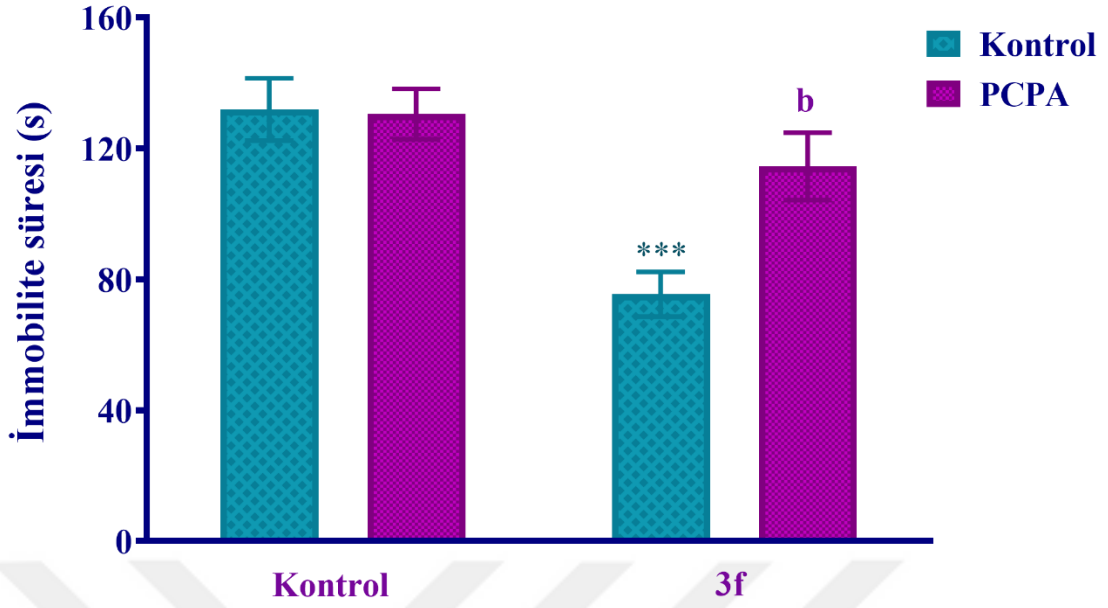
3d kodlu test bileşiğinin kuyruktan asma testindeki anti-immobilite aktivitesi üzerine PCPA ön-uygulamasının etkisi Şekil 5.6’da gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilite süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 10,08; p < 0,01$] ve antagonist [$F(1, 28) = 4,846, p < 0,05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim bulunduğunu göstermiştir [$F(1, 28) = 5,598, p < 0,05$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri, 3d kodlu bileşiğin farelerin immobilite sürelerini kısaltıcı etkisinin PCPA ön-uygulamaları ile geri döndüğünü ortaya koymuştur.



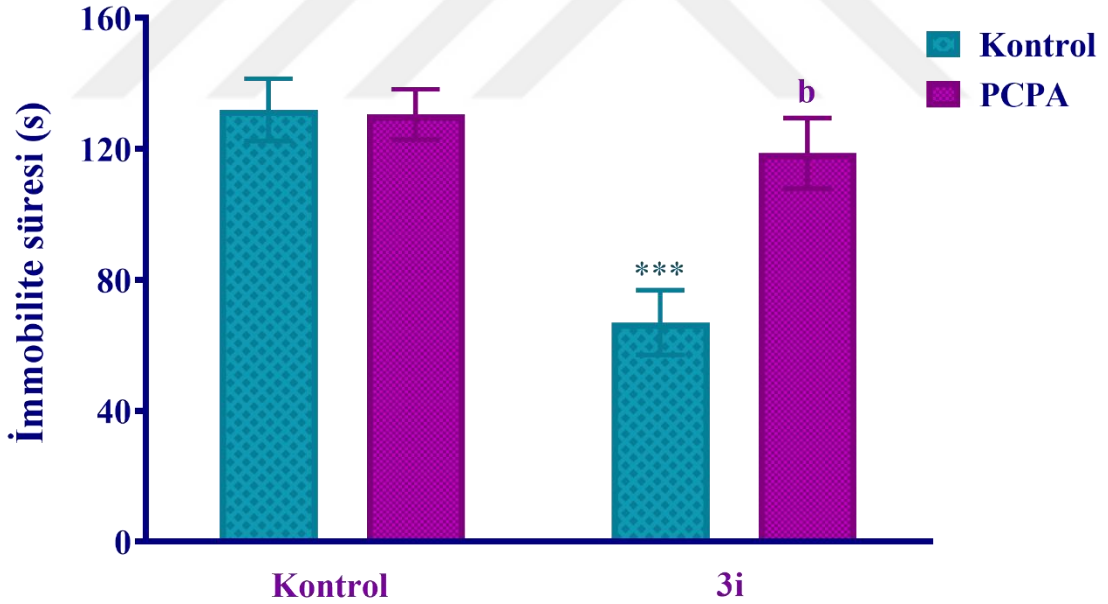
Şekil 5.6 PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3d kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. ** $p<0,01$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; ^b $p<0,01$: 3d kodlu test bileşiği uygulanan gruba göre anlamlı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.7’de, 3f kodlu test bileşiğinin kuyruktan asma testindeki anti-immobilite aktivitesi üzerine PCPA ön-uygulamasının etkisi sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilite süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 17,35, p<0,001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 4,703, p<0,05$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Dahası tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim bulunduğu ortaya konmuştur [$F(1, 28) = 5,413, p<0,05$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonucunda PCPA ön-uygulamasının farelerin immobilite sürelerinde 3f kodlu test bileşiği ile indüklenen azalmayı ortadan kaldırdığı belirlenmiştir.

3i kodlu test bileşiğinin kuyruktan asma testindeki anti-immobilite aktivitesi üzerine PCPA ön-uygulamasının etkisi Şekil 5.8’de gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilite süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 16,22, p<0,001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 6,966, p<0,05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim bulunduğunu göstermiştir [$F(1, 28) = 7,748, p<0,01$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri, 3i kodlu test bileşiğinin farelerin immobilite sürelerini kısaltıcı etkisinin PCPA ön-uygulamaları ile geri döndüğünü ortaya koymuştur.



Şekil 5.7 PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3f kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. *** $p < 0,001$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; ^b $p < 0.01$: 3f kodlu test bileşiği uygulanan gruba göre anlamlı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.



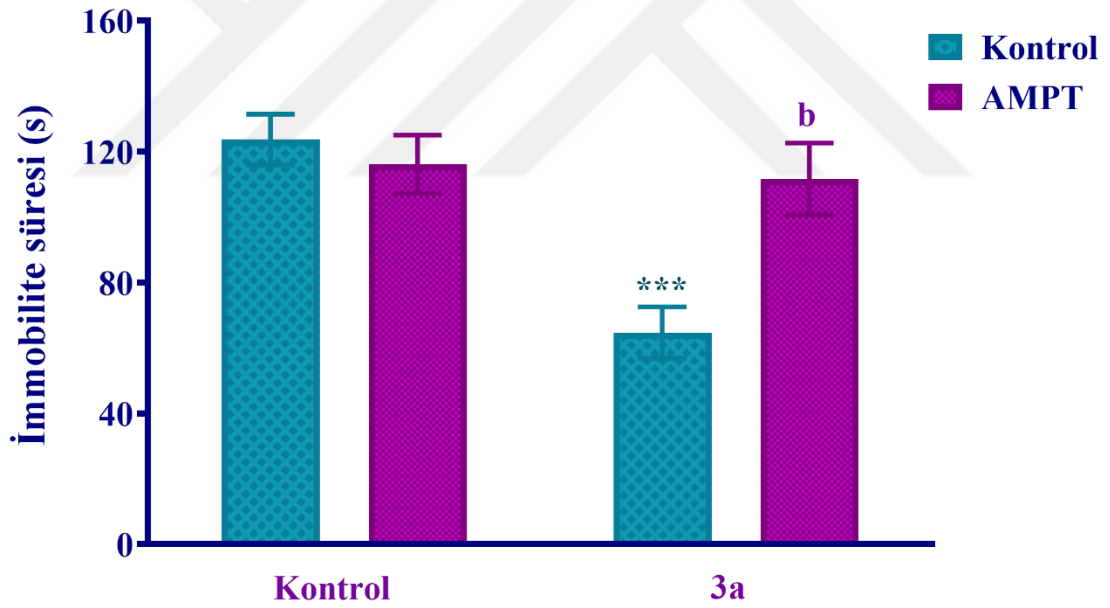
Şekil 5.8 PCPA ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3i kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. *** $p < 0,001$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; ^b $p < 0.01$: 3i kodlu test bileşiği uygulanan gruba göre anlamlı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

PCPA, serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz'ı geri dönüşümsüz olarak inhibe eden bir ajandır. Deney hayvanlarına dört gün üst üste uygulanan PCPA'nın (100 mg/kg) serotonin sentezinin engelleyerek endojen serotonin

depolarının %60-90 oranında azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. PCPA uygulamalarının ardından santral serotonin seviyeleri azalırken, noradrenalin ya da dopamin seviyelerinde değişiklik meydana gelmemektedir (Koe ve Weissman, 1966; do Abreu vd., 2018; Amaral vd., 2018). Dolayısıyla PCPA, antidepresan-benzeri etkide serotonerjik sistemin rolünün değerlendirileceği çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bu tez çalışmasında, PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalar sonucunda, PCPA ön-uygulamasının, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini ortadan kaldırdığı belirlenmiştir. Bu bulgular, söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri aktivitelerine serotonerjik sistemin aracılık ettiğine işaret etmiştir.

5.3.2.2 AMPT ile yapılan çalışmaların bulguları

Şekil 5.9'da 3a kodlu test bileşiğinin kuyruktan asma testindeki anti-immobilite aktivitesi üzerine AMPT ön-uygulamasının etkisi sunulmuştur.

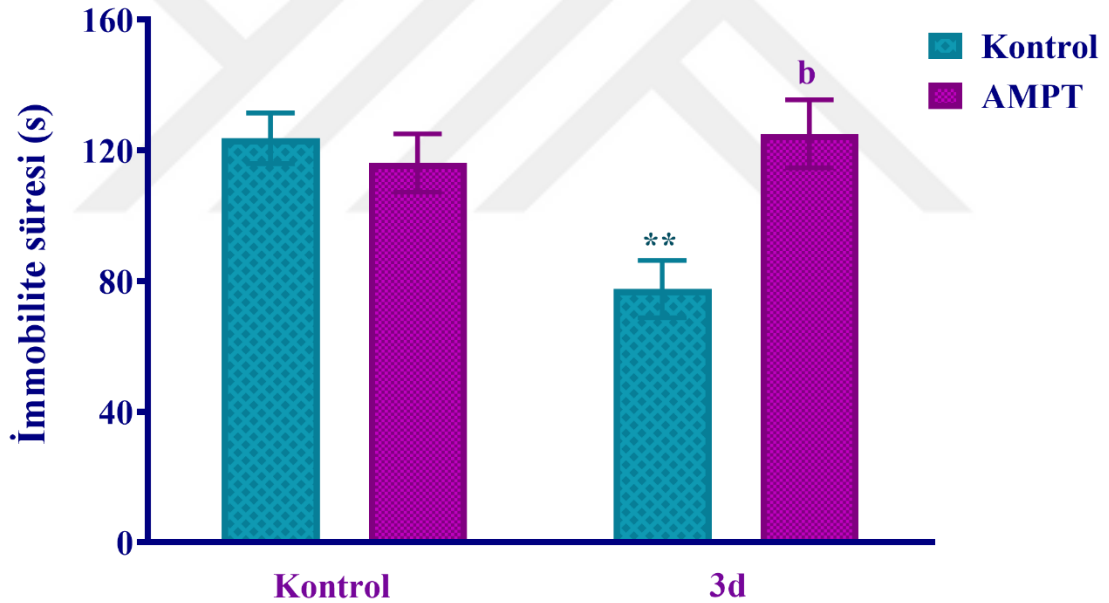


Şekil 5.9 AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3a kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. *** $p < 0,001$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; ^b $p < 0,01$: 3a kodlu test bileşiği uygulanan gruba göre anlamlı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilité süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 12,48, p < 0,01$] ve antagonist [$F(1, 28) = 4,830, p < 0,05$] faktörlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Dahası tedavi ve antagonist faktörleri arasında

anlamalı bir etkileşim bulunduğu ortaya konmuştur [$F(1, 28) = 9,196, p < 0,01$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonucunda AMPT ön-uygulamasının farelerin immobilité sürelerinde 3a kodlu test bileşigi ile indüklenen azalmayı ortadan kaldırdığı belirlenmiştir.

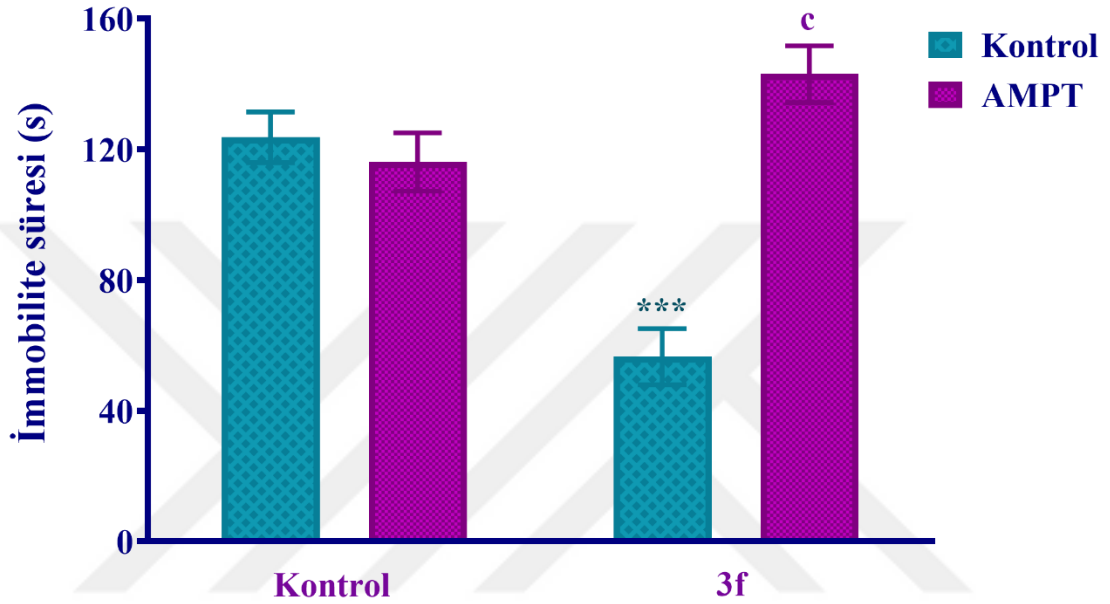
3d kodlu test bileşiginin kuyruktan asma testindeki anti-immobilité aktivitesi üzerine AMPT ön-uygulamasının etkisi Şekil 5.10'da gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilité süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 4,261, p < 0,05$] ve antagonist [$F(1, 28) = 4,914, p < 0,05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında anlamalı bir etkileşim bulunduğunu göstermiştir [$F(1, 28) = 9,290, p < 0,01$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri, 3d kodlu test bileşiginin farelerin immobilité sürelerini kısaltıcı etkisinin AMPT ön-uygulamaları ile geri döndüğünü ortaya koymuştur.



Şekil 5.10 AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3d kodlu test bileşigi tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. ** $p < 0,01$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamalı farklılık; ^b $p < 0,01$: 3d kodlu test bileşigi uygulanan gruba göre anlamalı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

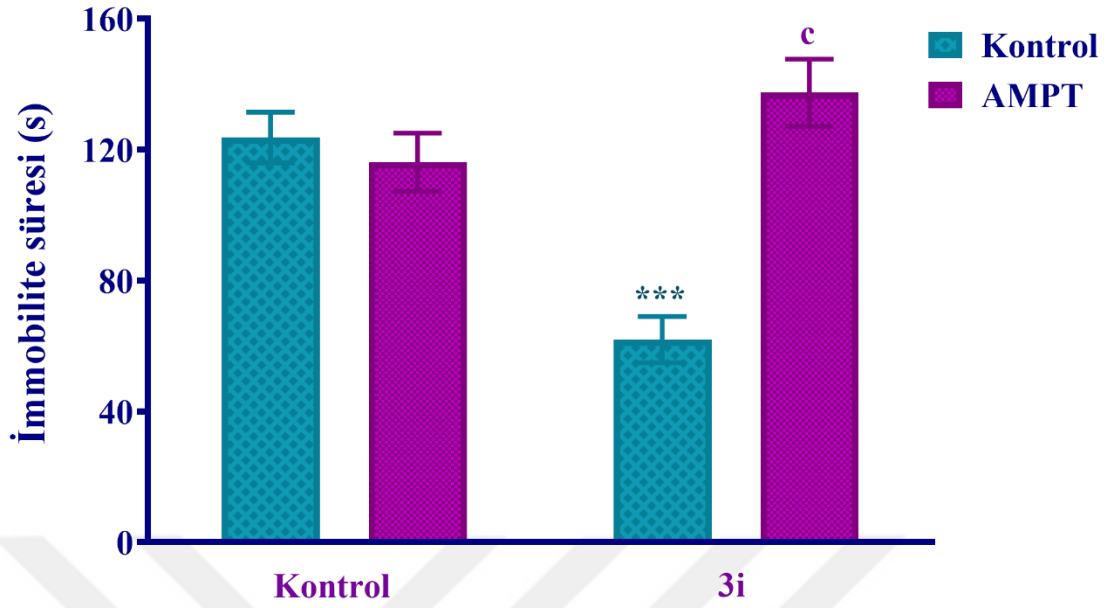
Şekil 5.11'de, 3f kodlu test bileşiginin kuyruktan asma testindeki anti-immobilité aktivitesi üzerine AMPT ön-uygulamasının etkisi sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilité süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 5,603, p < 0,05$] ve antagonist [$F(1, 28) = 21,59, p < 0,001$] faktörlerinin etkili

olduğunu göstermiştir. Dahası tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim bulunduğu ortaya konmuştur [$F(1, 28) = 30,56, p < 0,001$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonucunda AMPT ön-uygulamasının farelerin immobilité sürelerinde 3f kodlu test bileşigi ile indüklenen azalmayı ortadan kaldırdığı saptanmıştır.



Şekil 5.11 AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3f kodlu test bileşigi tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. *** $p < 0,001$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; ^c $p < 0,001$: 3f kodlu test bileşigi uygulanan gruba göre anlamlı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

3i kodlu test bileşiginin kuyruktan asma testindeki anti-immobilité aktivitesi üzerine AMPT ön-uygulamasının etkisi Şekil 5.12’de gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruktan asma testinde kaydedilen immobilité süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28) = 5,575, p < 0,05$] ve antagonist [$F(1, 28) = 15,72, p < 0,001$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim bulunduğunu göstermiştir [$F(1, 28) = 23,41, p < 0,001$]. Ardından uygulanan Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri, 3i kodlu test bileşiginin farelerin immobilité sürelerini kısaltıcı etkisinin AMPT ön-uygulamaları ile geri döndüğünü ortaya koymuştur.



Şekil 5.12 AMPT ön-uygulamasının kuyruktan asma testinde 3i kodlu test bileşiği tarafından indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. *** $p < 0,001$: Karşılık gelen kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; ^c $p < 0,001$: 3i kodlu test bileşiği uygulanan gruba göre anlamlı farklılık. Çift Yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

AMPT, katekolaminlerin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz'ın kompetitif inhibitörü olan bir ajandır. AMPT'nin katekolaminlerin sentezini engelleyerek sinir uçlarında katekolamin deplesyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Deney hayvanlarına 100 mg/kg dozda uygulanan AMPT'nin farelerin santral noradrenalin düzeylerini %53 oranında, dopamin seviyelerini ise %57 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Diğer yandan bu ajanın serotonin seviyelerini değiştirmedeği bildirilmiştir (Mayorga vd., 2001; Widerlöv ve Lewander, 1978).

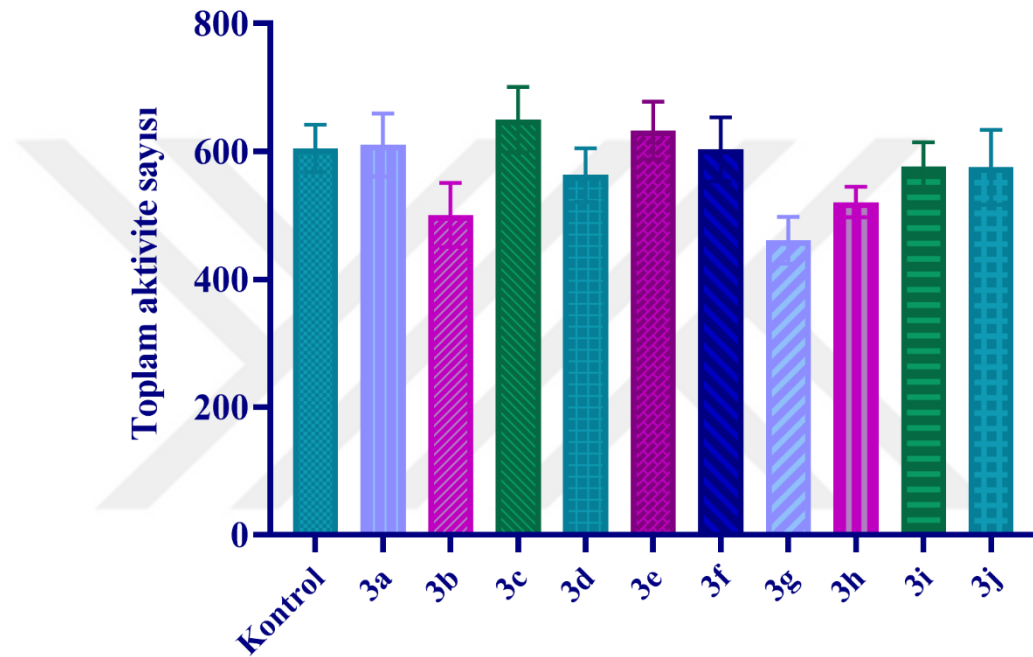
Bu tez çalışmasında, AMPT ile yapılan mekanistik çalışmalar sonucunda, AMPT ön-uygulamasının, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini geri döndürdüğü saptanmıştır. Bu bulgular, söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri aktivitelerine serotonerjik sistemin yanı sıra katekolaminerjik sistemin de aracılık ettiğine işaret etmiştir.

5.3.3 Aktivitemetre testlerinin bulguları

Psikostimülanlar, sedatifler veya motor performansı bozan bileşiklerin kuyruktan asma ve modifiye yüzme testlerinde yanlış negatif veya yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabileceği bildirilmiştir (Cryan vd., 2005; Slattery ve Cryan, 2012; Demir Özkay vd.,

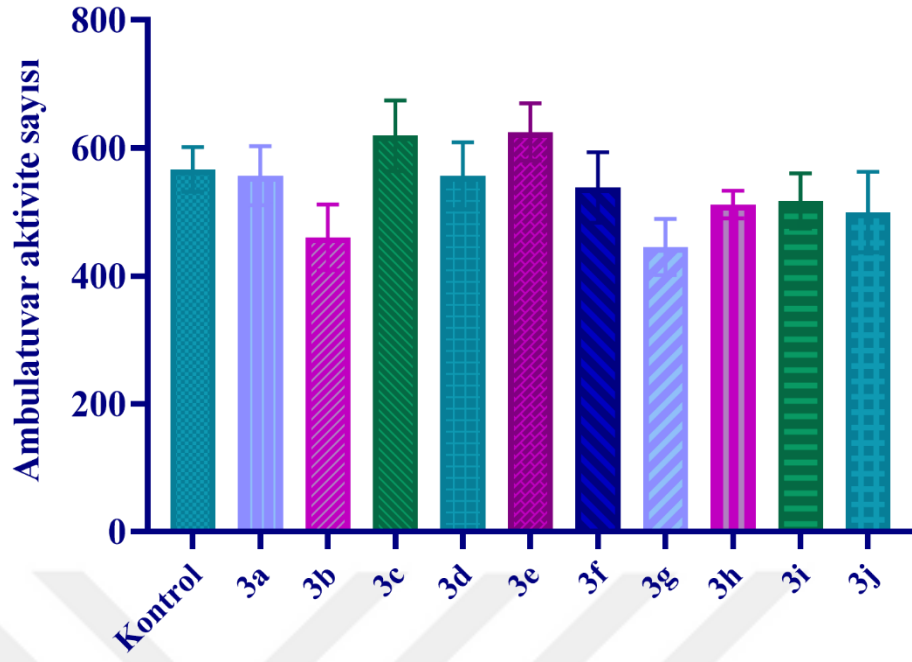
2013). Bu nedenle, bu çalışmada test bileşiklerinin farelerin motor performanslarını değiştirip değiştirmediğini belirlemek için aktivitemetre testi yapılmıştır.

Şekil 5.13’de kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen toplam aktivite sayıları sunulmuştur [$F(10, 77) = 1,658$, $p > 0,05$]. Tek yönlü ANOVA ve ardından uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları, aktivitemetre testinde test bileşiklerinin farelerin toplam aktivite sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir.

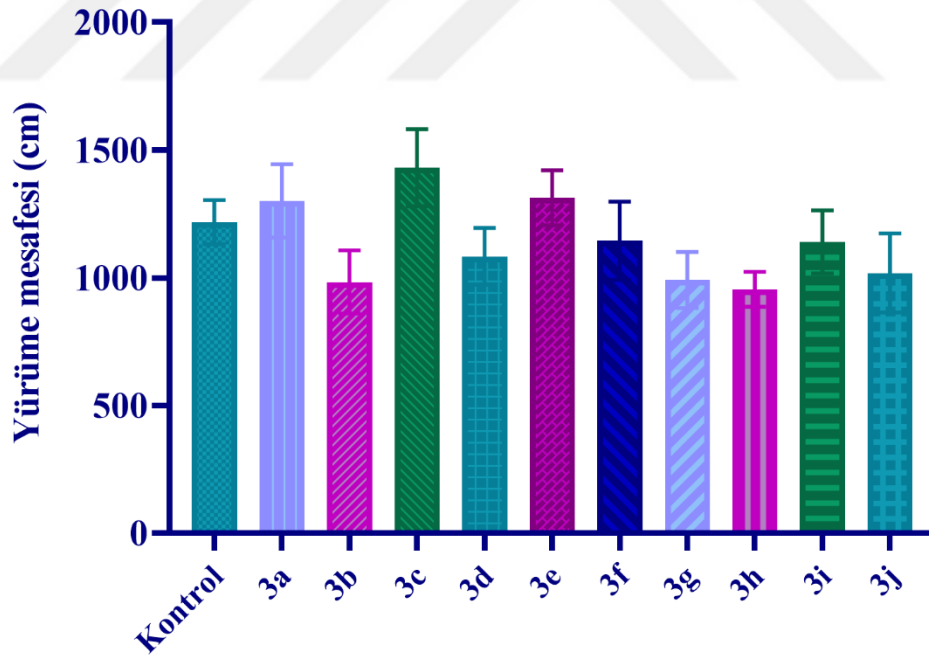


Şekil 5.13 Kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen toplam aktivite sayıları. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen ambulator aktivite sayıları Şekil 5.14.’de gösterilmiştir [$F(10, 77) = 1,448$, $p > 0,05$]. Tek yönlü ANOVA ve ardından uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri, aktivitemetre testinde test bileşikleri uygulamalarının farelerin ambulator aktivite sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.



Şekil 5.14 Kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen ambulatuvar aktivite sayıları. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.



Şekil 5.15 Kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen dolanım mesafesi değerleri. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Şekil 5.15’de kontrol solüsyonu ve test bileşikleri (3a-3j) uygulanan farelerin aktivitemetre testinde kaydedilen dolanım mesafesi değerleri sunulmuştur [$F(10, 77) = 1,587, p > 0,05$]. Tek yönlü ANOVA ve ardından uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi sonuçları, aktivitemetre testinde test bileşiklerinin farelerin dolanım mesafesi değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir.

Bu çalışmada aktivitemetre testinden toplanan veriler, test bileşiklerinin uygulandıkları dozda farelerin toplam aktivite sayılarında, ambulatuar aktivite değerlerinde ve yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Bu bulgular, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin bu tez çalışmasında ortaya koyulan antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğunu ve farelerin motor performanslarındaki herhangi bir değişiklikten etkilenmediğini ortaya koymaktadır.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında piperazin türevlerinin SSS üzerindeki farmakolojik etki potansiyellerinden yola çıkılarak, 10 adet yeni bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antidepresan-benzeri aktiviteleri *in vivo* deneylerle araştırılmıştır. Bileşiklerin antidepresan-benzeri etkileri yüksek geçerlilikleri ve güvenilirlikleri ile preklinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme deneyleri ile araştırılmıştır (Cryan vd., 2002; Cryan vd., 2005; Slattery ve Cryan, 2012). Test maddelerinin hayvanların motor performansları üzerine olan etkilerini araştırmak üzere aktivitemetre testleri gerçekleştirilmiştir.

Kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri sonucunda 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin hayvanların immobilité davranışlarının sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde kısaltarak antidepresan-benzeri etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkinliklerinin referans ilaçlar olan fluoksetin (10 mg/kg) ve reboksetin (20 mg/kg) ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu görülmüştür. Aktivitemetre testleri ile test bileşiklerinin farelerin toplam aktivite sayılarında, ambulator aktivite değerlerinde ve yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir. Bu bulgular, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu test bileşiklerinin immobilité sürelerini kısaltıcı etkilerinin farelerin motor performansdaki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığını, diğer bir ifade ile bu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğunu ortaya koyması açısından önemlidir.

Modifiye zorlu yüzme testlerinde hayvanların immobilité sürelerinin yanı sıra aktif davranışları da değerlendirilmektedir. Bu testte 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu test bileşiklerinin farelerin immobilité davranışlarının sürelerini kısaltırken, yüzme ve tırmanma davranışlarının sürelerini ise anlamlı ölçüde uzattığı belirlenmiştir. Bu bulgular, 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri aktivitelerinde serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012; Can vd., 2013; Demir Özkay vd., 2013).

Çalışma kapsamında 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine monoaminerjik mekanizmaların katılımını araştırmak için SSS’de serotonin deplesyonuna neden olan PCPA (Koe ve Weissman, 1966; do Abreu vd., 2018; Amaral vd., 2018) ve katekolamin deplesyonuna neden olan AMPT (Mayorga vd., 2001; Widerlöv ve Lewander, 1978) adlı ajanlar ile mekanistik çalışmalar da yapılmıştır. Mekanistik çalışmalar sonucunda hem PCPA hem de AMPT ön-uygulamalarının, 3a, 3d,

3f ve 3i kodlu test bileşiklerinin antidepresan-benzeri aktivitelerini geri döndürdüğü saptanmıştır. Bu veriler, bu bileşiklerin antidepresan-benzeri aktivitelerine hem serotonerjik hem de katekolaminerjik sistemin aracılık ettiğini ortaya koymuş ve modifiye zorlu yüzme testlerinin sonuçlarını doğrulamıştır. Çalışmanın devamında söz konusu türevlerin geri-alım taşıyıcı proteinleri ile olan etkileşimlerinin *in silico* yöntemler ile araştırılmasının ve bileşiklerin santral monoamin seviyeleri üzerine etkilerinin analitik yöntemler kullanılarak değerlendirilmesinin, bu çalışmadan elde edilen bulguların desteklenmesi açısından yararlı olacağının altını çizmek gerekir.

Bu çalışma sonucunda 3a, 3d, 3f ve 3i kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinde serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin rol oynadığına ilişkin bazı bulgular elde edilmiştir. Ancak söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri etkilerinin mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için ilave deneylere ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin bu türevlerin antidepresan-benzeri etkilerine katılan serotonerjik, noradrenerjik ve/veya dopaminerjik reseptör alt-tiplerinin aydınlatılabilmesi için reseptör alt-tiplerine spesifik antagonistler kullanılarak mekanistik çalışmaların yapılması oldukça önemlidir. Ayrıca antidepresan-benzeri etkide rol oynayabilecek diğer bazı endojen nöromedyatör sistemlerin (opioiderjik, GABAerjik, glutaminerjik, nitreerjik gibi) ve diğer biyolojik etmenlerin (nörotrofik faktörler, nöroinflamatuvar süreçler, nöropeptidler gibi) söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri etkilerine olası katılımlarının da araştırılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada yeni piperazin türevi bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini incelemek üzere akut tarama testleri gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda bileşiklerin antidepresan etkilerinin deneysel depresyon modeli oluşturulmuş hayvanlarda da araştırılması planlanmaktadır.

Bu tez çalışmasından elde edilen bulgular piperazin türevi bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini bildiren önceki çalışmaların bulgularını desteklemiştir (Żelaszczyk vd., 2019; Moreira vd., 2021; Wang vd., 2021; Xu vd., 2021; Almeida vd., 2022; Moreira vd., 2022; Santana vd., 2022; Shang vd., 2022; Zaręba vd., 2022; Moreira vd., 2023; Sahu vd., 2023; Wu vd., 2024; Zheng vd., 2024; Zhou vd., 2024; Andreozzi vd., 2025) ve antidepresan ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlamıştır.

KAYNAKÇA

- Abdallah, C. G., Sanacora, G., Duman, R. S., & Krystal, J. H. (2019). The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacology & Therapeutics*. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.010
- Abreu, T. M., Monteiro, V. S., Martins, A. B. S., et al. (2018). Involvement of the dopaminergic system in the antidepressant-like effect of the lectin isolated from the red marine alga *Solieria filiformis* in mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 111, 534–541. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.132>
- Aggarwal, M., Kaur, R., Saha, A., Mudgal, R., Yadav, R., Dash, P., ... Tomar, S. (2017). Evaluation of antiviral activity of piperazine against Chikungunya virus targeting hydrophobic pocket of alphavirus capsid protein. *Antiviral Research*, 146, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.08.015>
- Ahmed, A., Molvi, K., Nazim, S., Baig, I., Memon, T., & Rahil, M. (2012). The importance of six membered saturated nitrogen containing ring in psychological disorders. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 872–880.
- Ak, M., Kırpınar, İ., Atmaca, M., Erkan, A., Güler, Ö., Kesici, Ş., & Akkişi Kumsar, N. (2023). Klinik uygulamada bilişsel davranışçı terapi 1. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry Neuroscience*. 40(4):219–221 doi: 10.1503/jpn.150205
- Almeida, L. S., Santana, I. G. C., da Silva Moreira, L. K., Turones, L. C., Sanz, G., Vaz, B. G., de Carvalho, F. S., Lião, L. M., Menegatti, R., Costa, E. A., & de Brito, A. F. (2022). Neuropharmacological activity of the new piperazine derivative 2-(4-((1- phenyl-1h-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)ethyl acetate is modulated by serotonergic and GABAergic pathways. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 21(6), 520–532. <https://doi.org/10.2174/187152732066621112173233>
- Andreozzi, G., Karkoszka, N., Sparaco, R., Corvino, A., Severino, B., Santagada, V., Magli, E., Gibuła-Tarłowska, E., Kotlińska, J. H., Gawel, K., Capasso, R., Lesniak, A., Semenko, N., Kaczor, A. A., Bielenica, A., Biała, G., Caliendo, G., Kędzierska, E., & Fiorino, F. (2025). Novel 4,5-Dihydrothiazole-phenylpiperazine Derivatives: Synthesis, Docking Studies and Pharmacological Evaluation as Serotonergic Agents. *ChemMedChem*, e202500288. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202500288>
- Amani, A. (2015). Synthesis and biological activity of piperazine derivatives of phenothiazine. *Drug Research*, 65(1), 5–8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1364001>
- Anthenelli, R. M., Benowitz, N. L., West, R., Aubin, L., McRae, T., Lawrence, D., ... Evins, A. (2016). Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion,

and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)

Armario, A. (2021). The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 74–86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.06.014.

Aynacı, E. (2015). Asetilkolin biyosensörünün hazırlanması, Alzheimer tedavisi için yeni asetilkolinesteraz inhibitörlerinin sentezi, spektrofotometrik ve elektrokimyasal yöntemlerle inhibisyon özelliklerinin incelenmesi (Doktora tezi). *Gazi Üniversitesi, Türkiye*.

Bai, L., Wei, C., Zhang, J., & Song, R. (2023). Design, synthesis, and anti-PVY biological activity of 1,3,5-triazine derivatives containing piperazine structure. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms24098280>

Baig-Ward, K. M., Trivedi, M. H., & Jha, M. K. (2023). The individual and societal burden of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 46(2):211-226 doi: 10.1016/j.psc.2023.02.001.

Bal, F. (2022). Psikiyatrik/Psikolojik Bozuklukların Tanı ve Tedavi Yöntemleri. Ankara: *Nobel Akademik Yayıncılık*.

Banasr, M., Dwyer, J. M., & Duman, R. S. (2011). Cell atrophy and loss in depression: Reversal by antidepressant treatment. *Curr Opin Cell Biol*. 23(6):730-7 doi: 10.1016/j.ceb.2011.09.002.

Bajad, N. G., Singh, R. B., T A, G., Gutti, G., Kumar, A., Krishnamurthy, S., & Singh, S. K. (2024). Development of multi-targetable chalcone derivatives bearing N-aryl piperazine moiety for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 143, 107082. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.107082>

Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2018). The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 60:355-66. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802

Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron* 107(2):234-256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002

Birrer, R. B., & Vemuri, S. P. (2004). Depression in later life: A diagnostic and therapeutic challenge. *American Family Physician*. 69(10):2375-82.

Bogdanova, O. V., Kanekar, S., D'Anci, K. E., & Renshaw, P. F. (2013). Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology & Behavior*, 118, 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012>

- Borovac, J. (2016). Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: A mini-review of clinical pharmacology. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(1), 37–47.
- Borroto-Escuela, D., Pita-Rodriguez, M., Fores-Pons, R., Barbancho, M., Fuxe, K., & Narváez, M. (2021). Galanin and neuropeptide Y interactions elicit antidepressant activity linked to neuronal precursor cells of the dentate gyrus in the ventral hippocampus. *J Cell Physiol*, 236(5), 3565–3578. <https://doi.org/10.1002/jcp.30092>
- Brito, A., Moreira, L., Menegatti, R., & Costa, E. (2018). Piperazine derivatives with central pharmacological activity used as therapeutic tools. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 33, 13–24. doi: 10.1111/fcp.12408. Epub 2018 Sep 17.
- Buran, K., İnan, Y., Akyüz, G., Dervişoğlu, C., & Kocabaş, F. (2024). Phenylsulfonylpiperazines as α -glucosidase enzyme inhibitors: Design, synthesis, DFT calculations, docking and ADME studies. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 13(3), 723–730. <https://doi.org/10.17798/bitlisfen.1479292>
- Can, N. Ö., Can, Ö. D., Osmaniye, D., & Demir Özkay, Ü. (2018). Synthesis of some novel thiadiazole derivative compounds and screening their antidepressant-like activities. *Molecules*, 23(4), 716. <https://doi.org/10.3390/molecules23040716>
- Can, Ö. D., Demir Özkay, Ü., & Üçel, U. İ. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, 699(1–3), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.017>
- Cao, B., & Rodgers, R. (1997). Comparative behavioural profiles of buspirone and its metabolite 1(2pyrimidinyl)piperazine (1PP) in the murine elevated plusmaze. *Neuropharmacology*, 36(8), 1089–1097. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(97\)00094-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(97)00094-4)
- Castrén, E., & Hen, R. (2014). Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.12.010>
- Cnops, V., Iyer, V. R., Parathy, N., Wong, P., & Dawe, G. S. (2022). Test, rinse, repeat: A review of carryover effects in rodent behavioral assays. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 135, 104560. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104560>
- CorreaPadilla, E., HernándezCano, A., Cuevas, G., AcevedoBetancur, Y., EsquivelGuadarrama, F., & MartinezMayorga, K. (2023). Modifications in the piperazine ring of nucleozin affect antiinfluenza activity. *PLoS One*, 18(2), e0277073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277073>
- Cryan, J. F., Markou, A., & Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238–245. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(02\)02017-5](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)02017-5)

- Cryan, J. F., Mombereau, C., & Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 571–625. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009>
- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- Cui, R. (2015). A systematic review of depression. *Current Neuropharmacology*, 13(4):480. doi: 10.2174/1570159x1304150831123535.
- Cuijpers, P., Quero, S., Dowrick, C., & Arroll, B. (2019). Psychological treatment of depression in primary care: Recent developments. *Current Psychiatry Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1000-9>
- Çelik, O. (2022). Piperazin türevi bazı bileşiklerin serotonerjik sistem aracılığıyla antidepresan-benzeri etkilerinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). *Eskişehir Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*
- Demir Özkay, Ü., Yurttaş, L., Özkay, Y., Üçel, U. İ., Can, Ö. D., & Öztürk, Y. (2013). Synthesis of new 1-phenyl-2-(4-substituted-piperazin-1-yl)-propanol derivatives and evaluation of their antidepressant-like effects. *Archives of Pharmacol Research*, 36(7), 802–811. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0119-1>
- Demir, Z., & Türkan, F. (2022). Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimlerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11, 2386–2395.
- Depression in adults: Treatment and management. (2022). National Institute for Health and Care Excellence.
- do Amaral, J. F., Silva, M. I., de Aquino Neto, M. R., et al. (2013). Antidepressant-like effect of bis-eugenol in the mice forced swimming test: Evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 27(5), 471–482. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2012.01058.x>
- Doksat, M., & Aslan, S. (2006). Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *New/Yeni Symposium Journal*, 43, 92–99.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E., & Lanctôt, K. (2010). A metaanalysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Doğruer Akan, B. (2013). Bazı piperazin alkanol türevlerinin antinosiseptif etkinliklerinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). *Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.

- Duman, R., & Aghajanian, G. (2015). Synaptic dysfunction in depression: *Potential therapeutic targets*. *Science*, 338(6103), 68–72. <https://doi.org/10.1126/science.1222939>
- Duman, R., Sanacora, G., & Krystal, J. (2019). Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.044>
- Durmaz, B. (2019). Geriatrik depresyon ölçeği kısa formunun Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması (Doktora tezi). *Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Ehrentauf, S., Rothenhäusler, H., Gerbes, A., Rau, H., Thiel, M., Schirren, C., & Kapfhammer, H. (2002). Acute liver failure in nefazodone therapy? *A case report*. *Der Nervenarzt*. doi: 10.1007/s00115-002-1350-z
- ElKasaby, A., Boytsov, D., Kasture, A., Krüml, G., Hummel, T., Freissmuth, M., & Sandtner, W. (2024). Allosteric inhibition and pharmacochaperoning of the serotonin transporter by the antidepressant drugs trazodone and nefazodone. *Molecular Pharmacology*. doi: 10.1124/molpharm.124.000881
- Erkan, M. C. (2014). Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ölçeğinin ergen yaş grubunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*.
- Erlitz, K., Siutkina, A., Prinz, A.K., Koch, O., Kalinin, D., & Junker, A. (2024). Piperazinebased P2X4 receptor antagonists. *Archives of Pharmacal Research*. doi: 10.1002/ardp.202400860.
- Ertan, T., Eker, E., & Şar, V. (1997). Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 30(1), 62–71.
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.027.
- Fraher, J., & Ranvier, L. (2003). Norepinephrine. In *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (pp. 638–644). Academic Press. eBook ISBN: 9780123851581
- Gao, S., Song, L., Sylvester, K., Mercorelli, B., Loregian, A., Toth, K., ... Zhan, P. (2023). Design, synthesis, and biological evaluation of trisubstituted piperazine derivatives as noncovalent SARSCoV2 main protease inhibitors with improved antiviral activity and favorable druggability. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(23), 16426–16440. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01876>
- Gelenberg, A., Freeman, M., Markowitz, J., Rosenbaum, J., Thase, M., Trivedi, M., & Rhoads, R. (2010). Treatment of patients with major depressive disorder. *American Psychiatric Association*.

- Gencturk, S., & Unal, G. (2024). Rodent tests of depression and anxiety: Construct validity and translational relevance. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 24(2), 191–224. <https://doi.org/10.3758/s13415-024-01171-2>
- Gençdoğan, B. (2001). Zung Depresyon Ölçeğinin lise ve üniversite öğrencileri için geçerlik ve güvenilirliği ile faktör yapısı (Doktora tezi). Erzurum: *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı*.
- Gerhard, D. M., Wohleb, E. S., & Duman, R. S. (2016). Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discovery Today*, 21(3), 454–464. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.016>
- Ghanı, U., Ashraf, S., Ul Haq, Z., Kaplancıklı, Z., Demirci, F., Özkay, Y., & Afzal, S. (2022). The 4(dimethylaminoalkyl)piperazine inhibitors of α glucosidase: allosteric enzyme inhibition and identification of interacting chemical groups. *Turkish Journal of Chemistry*, 46(5), 1484–1492. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3453>
- Ghosh, B., Antonio, T., Reith, M. E., & Dutta, A. K. (2010). Discovery of 4-(4-(2-((5-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)(propyl)amino)ethyl)piperazin-1-yl)quinolin-8-ol and its analogues as highly potent dopamine D2/D3 agonists and as iron chelator: in vivo activity indicates potential application in symptomatic and neuroprotective therapy for Parkinson's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(5), 2114–2125. <https://doi.org/10.1021/jm901618d>
- Ghosh, B., Antonio, T., Zhen, J., Kharkar, P., Reith, M., & Dutta, A. (2010). Development of (S)N6(2(4(Isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)N6propyl4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole2,6diamine and its analogue as a D3 receptorpreferring agonist: potent in vivo activity in Parkinson's disease animal models. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(3), 1023–1035. <https://doi.org/10.1021/jm901184n>
- Giannakopoulou, O., Lin, K., Meng, X., Su, M.H., Kuo, P.H., Peterson, R. E., ... Chen, C.H. (2021). The genetic architecture of depression in individuals of East Asian ancestry. *JAMA Psychiatry*. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2099.
- Gilbert, P. (2018). Depresyon. İstanbul: *Kuraldışı Yayıncılık*.
- Girish, C., Raj, V., Arya, J., & Balakrishnan, S. (2012). Evidence for the involvement of the monoaminergic system, but not the opioid system in the antidepressant-like activity of ellagic acid in mice. *European Journal of Pharmacology*, 682(1–3), 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.02.034>
- Goldsmith, S. R. (2006). The role of vasopressin in congestive heart failure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73(1), 19–23. Doi: 10.3949/ccjm.73.suppl_3.s19.
- Gross, M. (2014). Silver linings for patients with depression? *Current Biology*. doi: 10.1016/j.cub.2014.08.059.

- Gitlow, S., Mendlowitz, M., Bertani, L., Wilk, S. & Wilk, E. (2009). Human norepinephrine metabolism. *Mount Sinai School of Medicine*. doi: 10.1172/JCI106557
- Gustavson, K. A., Alexopoulos, G. S., Niu, G. C., McCulloch, C., Meade, T., & Arian, P. A. (2015). Problemsolving therapy reduces suicidal ideation in depressed older adults with executive dysfunction. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.010.
- Güner, N. (2021). Tangeretin'in antidepresanbenzeri etkinliğinin ve ilişkili mekanizmalarının araştırılması (Yüksek lisans tezi). Eskişehir: *Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Günkara, Ö. (2013). Biyolojik aktivite gösterebilecek yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezi (Doktora tezi). Ankara: *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Güzelad, Ö., Özkan, A., Parlak, H., Sinen, O., Afşar, E., Öğüt, E., Yıldırım, F. B., Bülbül, M., Açar, A., & Aslan, M. (2021). Protective mechanism of Syringic acid in an experimental model of Parkinson's disease. *Metabolic brain disease*, 36(5), 1003–1014. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00704-9>
- Hale, A. S. (1997). ABC of mental health: depression. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.315.7099.43.
- Hao, Y., Ge, H., Sun, M., & Gao, Y. (2019). Selecting an appropriate animal model of depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4827. <https://doi.org/10.3390/ijms20194827>
- Helvacı Çelik, F., & Hocaoglu, Ç. (2016). Major depresif bozukluk tanımı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.16899/ctd.03180>
- Henter, I. D., Park, L. T., & Zarate, C. A. Jr. (2021). Novel glutamatergic modulators for the treatment of mood disorders: current status. *CNS Drugs*. doi: 10.1007/s40263-021-00816-x
- Holland, N., Robbins, T. W., & Rowe, J. B. (2021). The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awab170>
- Hollon, S. D. (2024). What we got wrong about depression and its treatment. *Behaviour Research and Therapy*. doi: 10.1016/j.brat.2024.104599.
- Holtzheimer, P. E., & Nemeroff, C. B. (2006). Advances in the treatment of depression. *NeuroRx*. doi: 10.1016/j.nurx.2005.12.007.
- Holtzheimer, P. E., & Nemeroff, C. B. (2008). Novel targets for antidepressant therapies. *Current Psychiatry Reports*.

- http-1 *Depressive disorder (depression)*. (2025, Haziran 1). World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> adresinden alındı.
- http-2 *World Health Organization*. (2025, Nisan 10). https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_2 adresinden alındı.
- http-3 *World Health Organization*. (2023, Mart 31).
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> adresinden alındı
- http-4 *Piperazine*. (2025, Haziran 3).
Drugbank: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00592> adresinden alındı
- http-5 *Patents*. (2025, Haziran 1). Piperazine derivatives and a medicine containing the same: <https://patents.google.com/patent/US4507297A/en6> adresinden alındı
- http-6 *Brexiprazole*. (2025, Haziran 1).
DrugBank: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09128> adresinden alındı.
- http-7 *Vilazodone*. (2025, Haziran 1).
DrugBank: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06684> adresinden alındı.
- Huang, W.J., Chen, W.W., & Zhang, X. (2016). Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control. *Molecular Medicine Reports*. doi: 10.3892/mmr.2016.5585.
- Janowska, S., Andrzejczuk, S., Gawryś, P., & Wujec, M. (2023). Synthesis and Antimicrobial activity of new mannich bases with piperazine moiety. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(14), 5562. <https://doi.org/10.3390/molecules28145562>
- Ji, Y., Wang, L., Zhou, R., Yang, X., Li, S., Cen, S., & Li, Y. (2024). Design, synthesis, and antiviral activity of 1-aryl-4-arylmethylpiperazine derivatives as Zika virus inhibitors with broad antiviral spectrum. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 103, 117682. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117682>
- Kafes, A. Y. (2021). Depresyon ve anksiyete bozuklukları üzerine bir bakış. *Humanistic Perspective*. <https://doi.org/10.47793/hp.867111>
- Kara Özer, S., Demir, B., Tuğal, Ö., Kabakçı, E., & Yazıcı, K. (2001). Montgomery–Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 12(3), 185–194
- Kaya, C. (2018). Bazı piperidin türevi bileşiklerin sentezi ve olası antidepresan etkilerinin incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Eskişehir: *Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.

- Kayaalp, O. (2018). Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: *Pelikan Yayıncılık*.
- Kędzierska, E., Fiorino, F., Gibuła, E., Corvino, A., Giordano, F., Herbet, M., Dudka, J., Poleszak, E., Wlaź, P., & Kotlińska, J. H. (2019). Anxiolytic-like effects of the new arylpiperazine derivatives containing isonicotinic and picolinic nuclei: behavioral and biochemical studies. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 33(3), 254–266. <https://doi.org/10.1111/fcp.12443>
- Kent, J. (2000). SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *In New Drug Classes* (pp. 911–918). doi: 10.1016/S0140-6736(99)11381-3.
- Kiecolt Glaser, J. K., Derry, H. M., & Fagundes, C. P. (2015). Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *American Journal of Psychiatry*. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15020152.
- Kimura, M., Masuda, T., Yamada, K., Mitani, M., Kubota, N., Kawakatsu, N., ... Namiki, T. (2003). Novel diphenylalkyl piperazine derivatives with high affinities for the dopamine transporter. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(18), 3953–3963. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00428-0](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00428-0)
- Kobayashi, K., Shikano, K., Kuroiwa, M., Horikawa, M., Ito, W., Nishi, A., ... Suzuki, H. (2022). Noradrenaline activation of hippocampal dopamine D1 receptors promotes antidepressant effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* doi: 10.1073/pnas.2117903119.
- Koe, B. K., & Weissman, A. (1966). p-Chlorophenylalanine: A specific depletor of brain serotonin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 154(3), 499–516.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*. doi: 10.1016/j.bbr.2009.03.004
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S., & Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatriye güncel yaklaşımlar* (pp. 22–35).
- Kovich, H., & Kim, W. (2023). Pharmacologic treatment of depression. *American Family Physician*, 107(3), 173–181
- Koşan, Y. (2023). Kökenleri eski amacı yeni bir terapi modeli: davranışsal aktivasyon terapisi. *İnsan Hakları Eğitim ve Kültür Araştırmaları Dergisi*, 28, 46–68
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2.
- Köroğlu, E. (2011). Bilişsel davranışçı psikoterapiler. Ankara: *HYB Yayıncılık*.
- Köroğlu, E. (2012). Psikiyatri ders kitabı. Ankara: *Boylam Psikiyatri Enstitüsü*.

- Köroğlu, E. (2014). DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara: *Boylam Psikiyatri Enstitüsü Hekimler Yayın Birliği*.
- Köroğlu, E. (2015). Klinik psikiyatri. Ankara: *Boylam Psikiyatri Enstitüsü*.
- Kılınç, S., & Torun, F. (2011). Türkiye'de klinikte kullanılan depresyon değerlendirme ölçekleri. *Dirim Tıp Gazetesi*, 23(1), 39–47
- Kıral, B. (2019). Piperazin türevleri ve komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, DFT çalışmaları, antimikrobiyal aktiviteleri ile glutatyon redüktaz inhibitör etkilerinin incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Ankara: *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Leonard, B. (2001). Stress, norepinephrine and depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. S11–S16.
- Li, H., Zhao, J., Jiang, F., Zheng, C., Zhang, G., Zhu, M., Cen, S., Wang, M., Wang, Y., & Wang, J. (2025). Synthesis and biological evaluation of substituted quinolines containing piperazine moieties against Influenza A virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 118, 130081. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2024.130081>
- Liu, T., Yao, X., Zhang, R., Wu, T., Liu, Z., Li, D., & Dong, Q. (2023). Design, synthesis and biological evaluation of novel indolepiperazine derivatives as antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 89, 129320. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2023.129320>
- Liu, Y., Xin, H., Wang, Y., Zhou, Q., Tian, J., Hu, C., Luo, X., Pu, H., & Xue, W. (2025). Flavonol derivatives containing piperazine and quinoxaline fragments: synthesis and antifungal activity. *Molecular Diversity*, 29(3), 2193–2208. <https://doi.org/10.1007/s11030-024-10977-8>
- Liu, X.J., Wang, Y., Wang, X., & Zhang, Z.H. (2021). Synthesis, in vitro cytotoxicity and biological evaluation of twenty novel 1,3benzenedisulfonyl piperazines as antiplatelet agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 46, 116390. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116390>
- Lucki, I. (1997). The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behavioural Pharmacology*, 8(6–7), 523–532. <https://doi.org/10.1097/00008877-199711000-00010>
- Maier, A., RiedelHeller, S. G., Pabst, A., & Luppa, M. (2021). Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237668>
- Marcinkowska, M., Kotańska, M., Zagórska, A., Śniecikowska, J., Kubacka, M., Siwek, A., ... Kołaczowski, M. (2018). Synthesis and biological evaluation of N-arylpiperazine derivatives of 4,4dimethylisoquinoline1,3(2H,4H)dione as potential antiplatelet agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 536–545. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1437155>

- Martins, A. N., de Souza Almeida, D., Florentino, I. F., da Silva Moreira, L. K., Turones, L. C., Batista, D. C., Machado, L. S., Vaz, B. G., Lião, L. M., de Almeida Ribeiro Oliveira, G., Martins, J. L. R., Fajemiroye, J. O., Menegatti, R., Costa, E. A., & da Silva, D. P. B. (2023). Pharmacological evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activities of LQFM202: a new piperazine derivative. *Inflammopharmacology*, 31(1), 411–422. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01103-x>
- Marwood, L., Wise, T., Perkins, A. M., & Cleare, A. J. (2018). Meta analyses of the neural mechanisms and predictors of response to psychotherapy in depression and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.022>
- Mawella, S., Hussein, H., Zyada, F., Abdelaal, A., Ayoub, D., & Naguy, A. (2021). Psychoendocrinology: Arginine vasopressin and resilience in patients with major depressive disorder. *Cambridge University Press*, 28(1), 41–45.
- Mayorga, A. J., Dalvi, A., Page, M. E., Zimov-Levinson, S., Hen, R., & Lucki, I. (2001). Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine (1A) and 5-hydroxytryptamine (1B) receptor mutant mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(3), 1101–1107.
- Mazzotta, S., MarrugalLorenzo, J., VegaHolm, M., SernaGallego, A., ÁlvarezVidal, J., BerasteguiCabrera, J., ... SánchezCéspedes, J. (2020). Optimization of piperazine-derived ureas privileged structures for effective antiadenovirus agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 185, 111840. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111840>
- McIntyre, R. S., & Jain, R. (2024). Glutamatergic modulators for major depression from theory to clinical use. *CNS Drugs*. [doi: 10.1007/s40263-024-01114-y](https://doi.org/10.1007/s40263-024-01114-y)
- Menard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2015). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.048>
- Mishra, C., Shalini, S., Gusain, S., Kumar, P., Kumari, S., Choi, Y.S., ... Tiwari, M. (2024). Multitarget action of benzothiazolepiperazine small hybrid molecule against Alzheimer's disease: in silico, in vitro, and in vivo investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 174, 116484. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116484>
- Moreira, L., Ferreira de Brito, A., Moreira da Silva, D., Siqueira, L., Bueno da Silva, D., Cardosa, C., ... Costa, E. (2021). Potential antidepressant-like effect of piperazine derivative LQFM212 in mice: Role of monoaminergic pathway and brain-derived neurotrophic factor. *Behavioural Brain Research*, 401, 113066. [doi: 10.1016/j.bbr.2020.113066](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113066)
- Moreira, L., Turones, L., Campos, H., Nazareth, A., Thomaz, D., Gil, E., ... Costa, E. (2023). LQFM212, a piperazine derivative, exhibits potential antioxidant effect as

well as ameliorates LPS-induced behavioral, inflammatory and oxidative changes. *Life Sciences*, 312, 121199. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121199>

- Moreira, L. K. D. S., Silva, R. R., da Silva, D. M., Mendes, M. A. S., de Brito, A. F., de Carvalho, F. S., Sanz, G., Rodrigues, M. F., da Silva, A. C. G., Thomaz, D. V., de Oliveira, V., Vaz, B. G., Lião, L. M., Valadares, M. C., Gil, E. S., Costa, E. A., Noël, F., & Menegatti, R. (2022). Anxiolytic- and antidepressant-like effects of new phenylpiperazine derivative LQFM005 and its hydroxylated metabolite in mice. *Behavioural Brain Research*, 417, 113582. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113582>
- Moreira, L. K., de Brito, A. F., Fontana, C., de Carvalho, F. S., Sanz, G., Vaz, B. G., Lião, L. M., da Rocha, F. F., Verli, H., Menegatti, R., & Costa, E. A. (2020). Neuropharmacological assessment in mice and molecular docking of piperazine derivative LQFM212. *Behavioural Brain Research*, 394, 112827. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112827>
- Morrison, J. (2017). DSM5'i kolaylaştıran klinisyenler için tanı rehberi. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Mullins, N., & Lewis, C. M. (2017). Genetics of depression: Progress at last. *Current Psychiatry Reports*. doi: 10.1007/s11920-017-0803-9
- Musazzi, L., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Glutamate hypothesis of depression and its consequences for antidepressant treatments. *Expert Review of Neurotherapeutics*. doi: 10.1586/ern.12.96
- Napoletano, F., Schifano, F., Corkery, J., Guirguis, A., Arillotta, D., Zangani, C., & Vento, A. (2020). The psychonauts' world of cognitive enhancers. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 546796. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.546796>
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*. 34(1):13-25 doi: 10.1016/s0896-6273(02)00653-0
- Nezu, A. M., Nezu, C. M., & D'Zurilla, T. J. (2013). Problem solving therapy. New York: Springer Publishing Company.
- Nguyen, T.D., Harder, A., Xiong, Y., Kowalec, K., Hägg, S., Cai, N., ... Lu, Y. (2022). Genetic heterogeneity and subtypes of major depression. *Molecular Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-021-01413-6.
- Nirusha, K., Nagendra Prasad, H. S., Lohith, T. N., Saravanan, P., Mallesha, L., & Anand, A. P. (2025). Exploration of piperazine-citral sulfonyl derivatives: antibacterial and in-silico studies against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Archives of Microbiology*, 207(3), 56. <https://doi.org/10.1007/s00203-025-04260-z>
- Obata, H. (2017). Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms18112483

- Ogłodek, E., Szota, A., Just, M., Moś, D., & Araszkiewicz, A. (2014). The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacological Reports*, 66(5), 776–781. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.04.009>
- Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 7(1), 17–24
- Ouakinin, S., Barreira, D., & Gois, C. (2018). Depression and obesity: Integrating the role of stress, neuroendocrine dysfunction and inflammatory pathways. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 9, 431. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00431>
- Ozkay, U. D., Can, O. D., Ozkay, Y., & Oztürk, Y. (2012). Effect of benzothiazole/piperazine derivatives on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits. *Pharmacological Reports*, 64(4), 834–847. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70878-2](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70878-2)
- Özkay, Ü., Can, Ö., Sağlık Özkan, B., & Yücel, N. (2017). A benzothiazole/piperazine derivative with acetylcholinesterase inhibitory activity: improvement in streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Pharmacological Reports*, 69(6), 1349–1356. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.06.009>
- Pal, R., Akhtar, J., Raj, K., Singh, S., Sharma, P., Kalra, S., ... Kumar, B. (2022). Design, synthesis and evaluation of piperazineclubbed 1,2,4triazine derivatives as potent anticonvulsant agents. *Journal of Molecular Structure*, 1257, 132587. doi: 10.1016/j.molstruc.2022.132587
- PańczyszynTrzewik, P., Czechowska, E., Stachowicz, K., & SowaKućma, M. (2023). The importance of α Klotho in depression and cognitive impairment and its connection to glutamate neurotransmission—an uptodate review. *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms242015268.
- Peng, G.J., Tian, J.S., Gao, X.X., Zhou, Y.Z., & Qin, X.M. (2015). Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression. *Current Neuropsychopharmacology*. doi: 10.2174/1570159x1304150831120428
- Petit-Demouliere, B., Chenu, F., & Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berlin)*, 177(3), 245–255. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2048-7>
- Pinares-Garcia, P., Spyrou, J., McKenzie, C. E., et al. (2023). Antidepressant-like activity of a brain penetrant HCN channel inhibitor in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 14,. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1159527>
- Polkowski, K., Skierski, J., & Mazurek, A. (2000). Anticancer activity of genistein/piperazine complex: In vitro study with HL60 cells. *Acta Polonicae Pharmaceutica*, 57(3), 223–232.

- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379–391. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
- Rao, B., Kumar, P., Ramalingam, V., Karthik, G., Andugulapati, S., & Babu, K. (2022). Piperazine tethered bergenin heterocyclic hybrids: design, synthesis, anticancer activity, and molecular docking studies. *RSC Medicinal Chemistry*, 13(8), 978–985. <https://doi.org/10.1039/d2md00116k>
- Roddy, E. (2004). Bupropion and other nonnicotine pharmacotherapies. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.328.7438.509
- Romanelli, M. N., Galeotti, N., Ghelardini, C., Manetti, D., Martini, E., & Gualtieri, F. (2006). Pharmacological characterization of DM232 (unifiram) and DM235 (sunifiram), new potent cognition enhancers. *CNS Drug Reviews*, 12(1), 39–52. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00039.x>
- Romanelli, M., Braconi, L., Gabellini, A., Manetti, D., Marotta, G., & Teodori, E. (2023). Synthetic approaches to piperazinecontaining drugs approved by FDA in the period of 2011–2023. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules29010068>
- RxMedia Pharma®, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2025
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2016). Psikiyatri Davranış Bilimleri / Klinik Psikiyatri (Çev. Bozkurt A.). Ankara: *Güneş Tıp Kitabevi*.
- Sadock, B., & Sadock, V. (2022). Comprehensive Textbook of Psychiatry. Ankara: *Güneş Tıp Kitabevi*.
- Sahu, B., Bhatia, R., Kaur, D., Choudhary, D., Rawat, R., Sharma, S., & Kumar, B. (2023). Design, synthesis and biological evaluation of oxadiazole clubbed piperazine derivatives as potential antidepressant agents. *Bioorganic Chemistry*, 136, 106544. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106544>
- Salat, K., Moniczewski, A., Salat, R., Janaszek, M., Filipek, B., Malawska, B., & Wieckowski, K. (2012). Analgesic, anticonvulsant and antioxidant activities of 3-[4-(3-trifluoromethylphenyl)-piperazinyl]-dihydrofuran-2-one dihydrochloride in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 101(1), 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.12.014>
- Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*. doi: 10.1037/bul0000102
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2011). Towards a glutamate hypothesis of depression. *Neuropharmacology*. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036
- Santana, I., Almeida, L., Moreira, L., Carvalho, F., Menegatti, R., Batista da Rocha, A., ... Galdino de Carvalho, P. (2022). Structure–activity relationship of three new

piperazine derivatives with anxiolyticlike and antidepressantlike effects. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 100(6), 521–533. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0729>

Štěpánek, O., Čmoková, A., Procházková, E., Grobárová, V., Černý, J., Slapničková, M., ... Baszczyński, O. (2022). Piperazine-modified ketoconazole derivatives show increased activity against fungal and trypanosomatid pathogens. *ChemMedChem*, 17(21). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200385>

Saraf, P., Bhardwaj, B., Verma, A., Siddiqui, M. A., Verma, H., Kumar, P., Srivastava, S., Krishnamurthy, S., Srikrishna, S., & Shrivastava, S. K. (2024). Design, synthesis, and evaluation of benzhydrylpiperazine-based novel dual COX-2/5-LOX inhibitors with anti-inflammatory and anti-cancer activity. *RSC Medicinal Chemistry*, 16(1), 200–220. Advance online publication. <https://doi.org/10.1039/d4md00471j>

Sarı, S. (2023). Yeni piperazindihidrofuran bileşiklerinin sentezi ve asetilkolinesteraz inhibisyonlarının incelenmesi (Doktora tezi). *Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Sassarini, J. (2016). Depression in midlife women. *Maturitas*. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.09.004.

Schwarz, L. A., & Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus–norepinephrine system. *Current Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.039>

Serefko, A., Lachowicz-Radulska, J., Szopa, A., et al. (2025). The novel imipramine-magnesium complex exerts antidepressant-like activity in mice subjected to the forced swim test and the tail suspension test. *Molecules*, 30(3), 519. <https://doi.org/10.3390/molecules30030519>

Shah, P. A., Park, C. J., Shaughnessy, M. P., & Cowles, R. A. (2021). Serotonin as a mitogen in the gastrointestinal tract: Revisiting a familiar molecule in a new role. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.05.008.

Sharma, A., Wakode, S., Fayaz, F., Khasimbi, S., Potttoo, F., & Kaur, A. (2020). An overview of piperazine scaffold as promising nucleus for different therapeutic targets. *Current Pharmaceutical Design*, 26(35), 4373–4385. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200417154810>

Shang, Y., Wang, M., Hao, Q., Meng, T., Li, L., Shi, J., Yang, G., Zhang, Z., Yang, K., & Wang, J. (2022). Development of indole-2-carbonyl piperazine urea derivatives as selective FAAH inhibitors for efficient treatment of depression and pain. *Bioorganic Chemistry*, 128, 106031. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106031>

- She, E., & Hao, Z. (2013). A novel piperazine derivative potently induces caspase-dependent apoptosis of cancer cells via inhibition of multiple cancer signaling pathways. *American Journal of Translational Research*, 5(6), 622–633.
- Singh, S., Kumar, R., Tripathi, S., Salahuddin, Mazumder, A., & Singh, N. (2025). Fused and substituted piperazines as anticancer agents: a review. *Chemical Biology & Drug Design*, 105(3), e70077. <https://doi.org/10.1111/cbdd.70077>
- Singh, G., Kumar, S., Panda, S. R., Kumar, P., Rai, S., Verma, H., Singh, Y. P., Kumar, S., Srikrishna, S., Naidu, V. G. M., & Modi, G. (2024). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Ferulic Acid-Piperazine Derivatives Targeting Pathological Hallmarks of Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(15), 2756–2778. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.4c00130>
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7(6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044>
- Son, S. E., & Kirchner, J. T. (2000). Depression in children and adolescents. *American Family Physician*. 62(10):2297-2308.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berlin)*, 85(3), 367–370. <https://doi.org/10.1007/BF00428203>
- Szanto, K., & Gujral, S. (2021). Problem-solving therapy effects on suicidal ideation: The role of reduction in functional disability. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 29(6):562–564 doi: 10.1016/j.jagp.2020.10.017
- Tatar, A., & Ayhan, D. (2022). Klinik olmayan Türk örnekleme Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'nin madde tepki kuramı ile değerlendirilmesi. *Cyprus Turkish Journal of Psychiatry & Psychology*. Vol.4 Issue.1 pp 84-94. <https://doi.org/10.35365/ctjpp.22.1.09>
- Taycan, O., & Eker, E. (2009). Cornell Demans'ta Depresyon Ölçeği'nin Türk demans hastalarında geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 21–34.
- Taşcı, G., Demir, B., & Özsoy, F. (2024). Adli psikiyatri servisinde takip edilen şizofreni tanılı hastaların saldırganlık, depresyon ve ... *International Journal of Tokat Medical Sciences*, 64–71.
- Thierry, B., Stéru, L., Simon, P., & Porsolt, R. D. (1986). The tail suspension test: Ethical considerations. *Psychopharmacology*, 90(3), 284–285. <https://doi.org/10.1007/BF00177496>
- Thirunavukarasu, J., & Shajahan, A. (2025). Antidiabetic and anti-inflammatory properties of NPhenyl piperazine derivatives through in vitro evaluations and molecular docking studies. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 18(2).

- Thorsell, A. (2010). Brain neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in mediating stress and anxiety. *Experimental Biology and Medicine*, 235(10), 1163–1167. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.009331>
- Thomas Broome, S., & Castorina, A. (2022). The Anxiolytic Drug Bupropion Prevents Rotenone-Induced Toxicity in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1845. <https://doi.org/10.3390/ijms23031845>
- Tokgöz, G. (2018). Yeni sentezlenen benzazol türevlerinin olası antidepresan etkilerinin incelenmesi (Yüksek lisans tezi). *Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Tokgöz, G., Demir Özkay, Ü., Osmaniye, D., Turan Yücel, N., Can, Ö. D., & Kaplancıklı, Z. A. (2018). Synthesis of novel benzazole derivatives and evaluation of their antidepressant-like activities with possible underlying mechanisms. *Molecules*, 23(11), 2881. <https://doi.org/10.3390/molecules23112881>
- Torun, F., Önder, E., Torun, S., Tural, Ü., & Şişmanlar, Ş. G. (2002). MontgomeryÅsberg Depression Rating Scale Türkçe versiyonunun özgüllüğü ve duyarlılığı. *3P Dergisi*, 229–234.
- Tripathi, S., Kumar, R., Debnath, A., Singh, H., Yadav, R. K., & Salahuddin (2025). Design, synthesis, docking, DFT, and MD simulation studies of new piperazine, 1,3,4-oxadiazole, and quinoline conjugates: A search for potent antiepileptic agents. *Bioorganic Chemistry*, 162, 108595. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108595>
- Türk, A., & Işık, A. (2023). Yaşlı bireylerin depresyon düzeyine etki eden faktörlerin incelenmesi. *Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi SBE Dergisi*.
- Uzbay, T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*.
- Uzuner, A., & Akman, M. (2017). Depresyonun nörobiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Family Medicine*, 7–14.
- Varhan, B. (2017). Kontrolsüz antidepresan kullanan hastaların Beck Depresyon, Beck Anksiyete ve Beck Umutsuzluk Ölçekleri kullanılarak şimdiki durumlarının ve ilaç kullanım alışkanlıklarının araştırılması (Yüksek lisans tezi). *Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü*.
- Wang, Y.-Q., Li, R., Zhang, M.-Q., Zhang, Z., Qu, W.-M., & Huang, Z.-L. (2015). The neurobiological mechanisms and treatments of REM sleep disturbances in depression. *Current Neuropharmacology*. doi: 10.2174/1570159X13666150310002540
- Wang, X., Zhou, H., Wang, X., Lei, K., & Wang, S. (2021). Design, Synthesis, and In Vivo and In Silico Evaluation of Coumarin Derivatives with Potential Antidepressant Effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(18), 5556. <https://doi.org/10.3390/molecules26185556>

- Wu, J., Zhang, Z., Zhang, Q., & Li, J. (2024). Design, synthesis, and biological evaluation of aralkyl piperazine and piperidine derivatives targeting SSRI/5-HT_{1A}/5-HT₇. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 104, 117698. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117698>
- Wells, B., Schwinghammer, T., Dipiro, J., & Dipiro, C. (2019). *Farmakoterapi El Kitabı*. Ankara: *Güneş Tıp Kitabevi*.
- Widerlöv, E., & Lewander, T. (1978). Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rat brain after alpha-methyl-p-tyrosine: Time- and dose-response relationships. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 304(2), 111–123. <https://doi.org/10.1007/BF00508835>
- Xiong, L., Wu, H., Zhong, T., Luo, F., Li, Q., Li, M., & Fan, Y. (2022). Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-disubstituted piperazine-2,5-dione derivatives as antioxidants against H₂O₂-induced oxidative injury via the IL-6/Nrf2 loop pathway. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 2014. <https://doi.org/10.3390/antiox11102014>
- Xu, T., Xue, Y., Lu, J., & Jin, C. (2021). Synthesis and biological evaluation of 1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)pyridin-2(1H)-one derivatives as potential SSRIs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 223, 113644. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113644>
- Yabut, J. M., Crane, J. D., Green, A. E., Keating, D. J., Khan, W. I., & Steinberg, G. R. (2019). Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: New implications for an ancient molecule. *Endocrine Society*. 40(4):1092-1107. doi: 10.1210/er.2018-00283.
- Yalçın, S., Örün, E., Özdemir, P., Mutlu, B., & Dursun, A. (2014). Türk annelerde doğum sonrası bağlanma ölçeklerinin güvenilirliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 246–251.
- Yan, K., Chen, Y. B., Wu, J. R., Li, K. D., & Cui, Y. L. (2018). Current rapid-onset antidepressants and related animal models. *Current Pharmaceutical Design*, 24(22), 2564–2572. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180727115222>
- Yan, T., & Goldman, R. (2021). Bupropion for smoking cessation in adolescents. *Canadian Family Physician*. doi: 10.46747/cfp.6710743
- Yetkin, S., & Özgen, F. (2007). Tarihsel bakış içinde depresyon. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 47.
- Yuan, M., Yang, B., Rothschild, G., Mann, J., Sanford, L. D., Tang, X., ... Zhang, W. (2023). Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: Molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 30;8(1):309. doi: 10.1038/s41392-023-01519-z

- Zaręba, P., Partyka, A., Latacz, G., Satała, G., Zajdel, P., & Jaśkowska, J. (2022). New, Eco-Friendly Method for Synthesis of 3-Chlorophenyl and 1,1'-Biphenyl Piperazinylhexyl Trazodone Analogues with Dual 5-HT_{1A}/5-HT₇ Affinity and Its Antidepressant-like Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(21), 7270. <https://doi.org/10.3390/molecules27217270>
- Zengin, M., Doğan, S., & Ünsal Tan, O. (2024). Antitüberküler bileşiklerde piperazin yapısı. *Hacettepe Üniversitesi Journal of the Faculty of Pharmacy*, 44(3), 275–288.
- Zernov, N., Melenteva, D., Ghamaryan, V., Makichyan, A., Hunanyan, L., & Popugaeva, E. (2025). N-N-Substituted Piperazine, Cmp2, Improves Cognitive and Motor Functions in 5xFAD Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(10), 4591. <https://doi.org/10.3390/ijms26104591>
- Zhang, A., Park, S., Sullivan, J. E., & Jing, S. (2018). The effectiveness of problem-solving therapy for primary care patients' depressive and/or anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Board of Family Medicine*. doi: 10.3122/jabfm.2018.01.170270
- Zhang, N., Ma, S., Wang, P., Yao, L., Kang, L., Wang, W., ... Liu, Z. (2023). Psychosocial factors of insomnia in depression. *BMC Psychiatry*. 23(1), <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05454-9>
- Zhang, X.-M., Min, X.-R., Xie, H.-X., Jiang, Y.-N., Rui, Y.-X., Li, B., ... Liu, R. (2024). Piperazine ferulate inhibits diabetic nephropathy by suppressing AGE/RAGE-mediated inflammatory signaling in rats and podocytes. *Frontiers in Pharmacology*, 1,15. doi: 10.3389/fphar.2024.1394369. eCollection 2024.
- Zheng, J., Zhou, L., Gong, X., Yang, F., Cheng, J., Ma, R., Wu, C., Xu, Z., Zhu, W., He, Y., & Shen, J. (2024). Synthesis and biological evaluation of multimodal monoaminergic arylpiperazine derivatives with potential antidepressant profile. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 275, 116564. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116564>
- Zhou, H., Li, M., Liu, H., Liu, Z., Wang, X., & Wang, S. (2024). Design, synthesis, and biological evaluation of piperazine derivatives involved in the 5-HT_{1A}/BDNF/PKA pathway. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 39(1), 2286183. <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2286183>
- Zięba, A., Dariusz, M., & Kaczor, A. A. (2023). The role of genetics in the development and pharmacotherapy of depression and its impact on drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms24032946.
- Zolotareva, D., Zazybin, A., Dauletbaev, A., Belyankova, Y., Parache, B., Tursynbek, S., ... Kairullinova, A. (2024). Morpholine, piperazine, and piperidine derivatives as antidiabetic agents. *Molecules*, 29(13), 3043. <https://doi.org/10.3390/molecules29133043>

Żelaszczyk, D., Jakubczyk, M., Pytko, K., Rapacz, A., Walczak, M., Janiszewska, P., Pańczyk, K., Żmudzki, P., Słoczyńska, K., Marona, H., & Waszkielewicz, A. M. (2019). Design, synthesis and evaluation of activity and pharmacokinetic profile of new derivatives of xanthone and piperazine in the central nervous system. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(21), 126679. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126679>

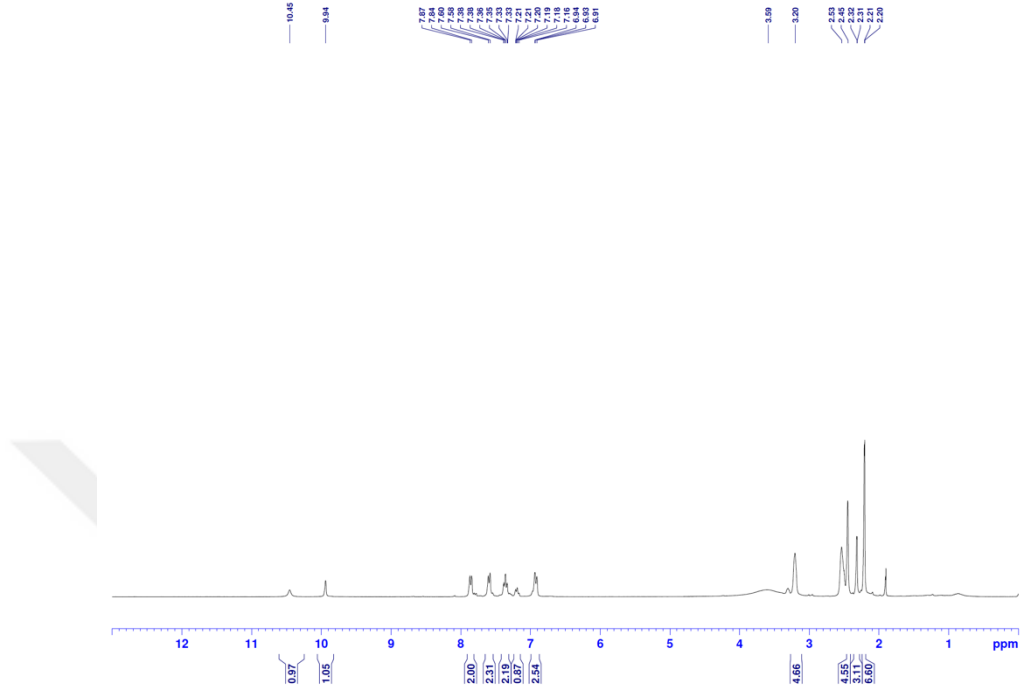


EKLER

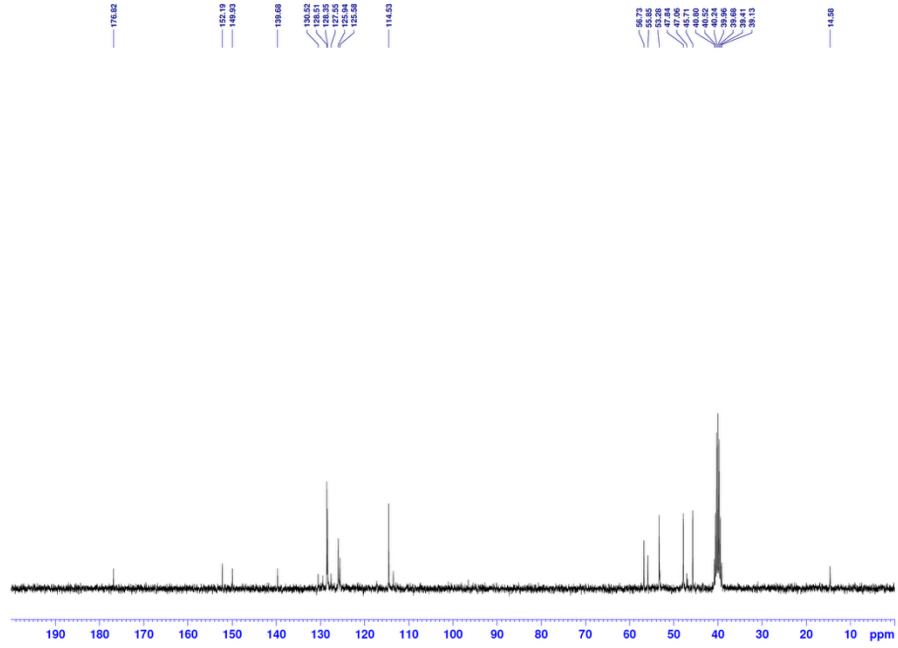
EK 1: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

	
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	
Sayın FATMANUR DALKILIÇ	
13.09.2021 - 26.09.2021 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi HADYEK tarafından Sivas İlinde düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.	
Prof. Dr. HAKİ KARA HADYEK BASKANI	Prof. Dr. Alim YILDIZ Rektör
	

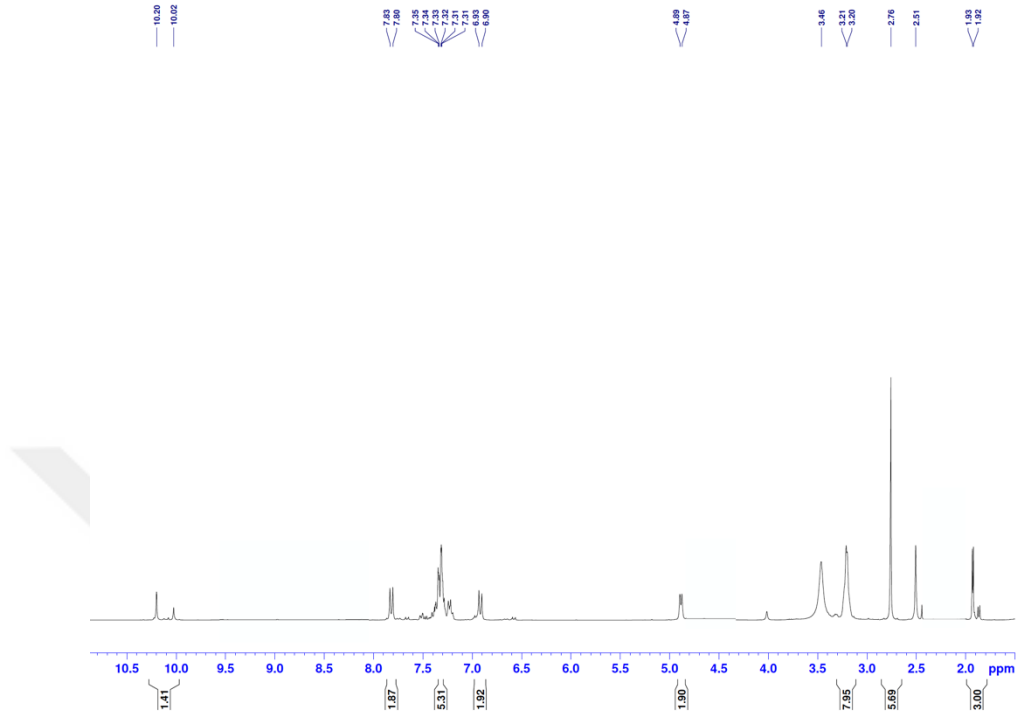
EK 2: Bileşik 3a için ^1H -NMR spektrum sonuçları



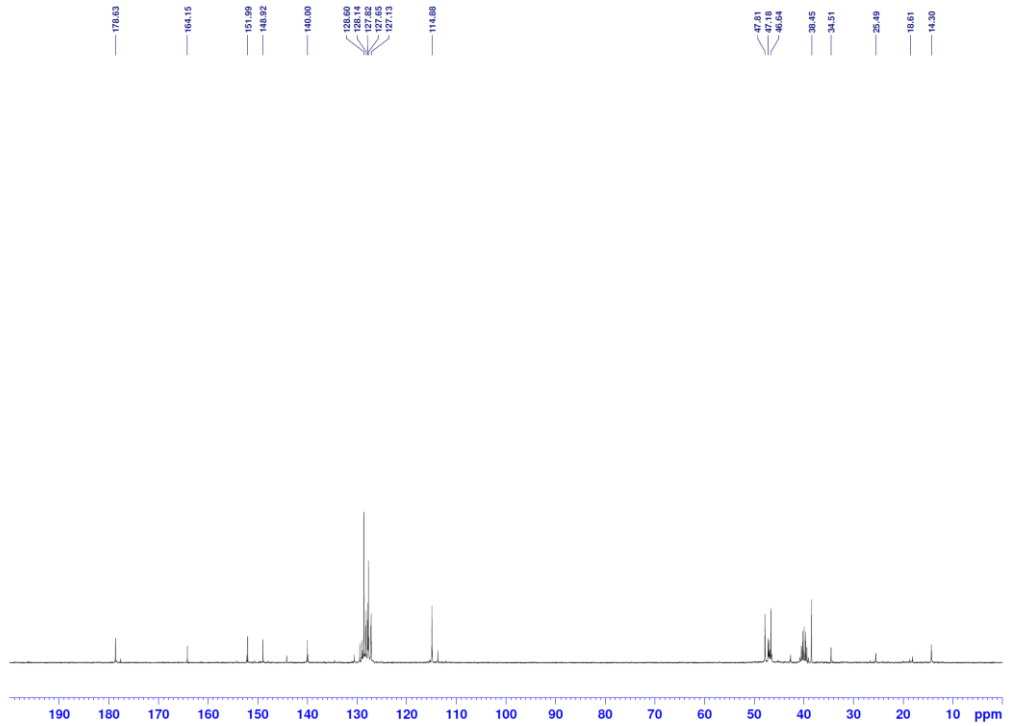
EK 3: Bileşik 3a için ^{13}C -NMR spektrum sonuçları



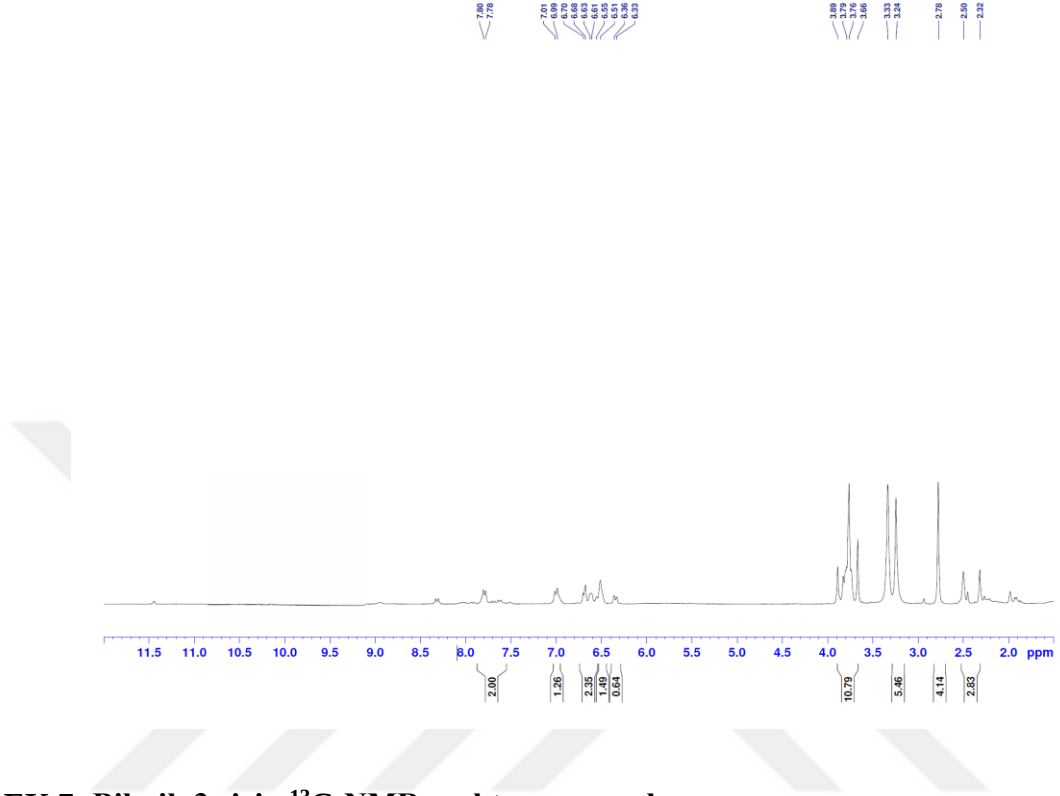
EK 4: Bileşik 3b için ^1H -NMR spektrum sonuçları



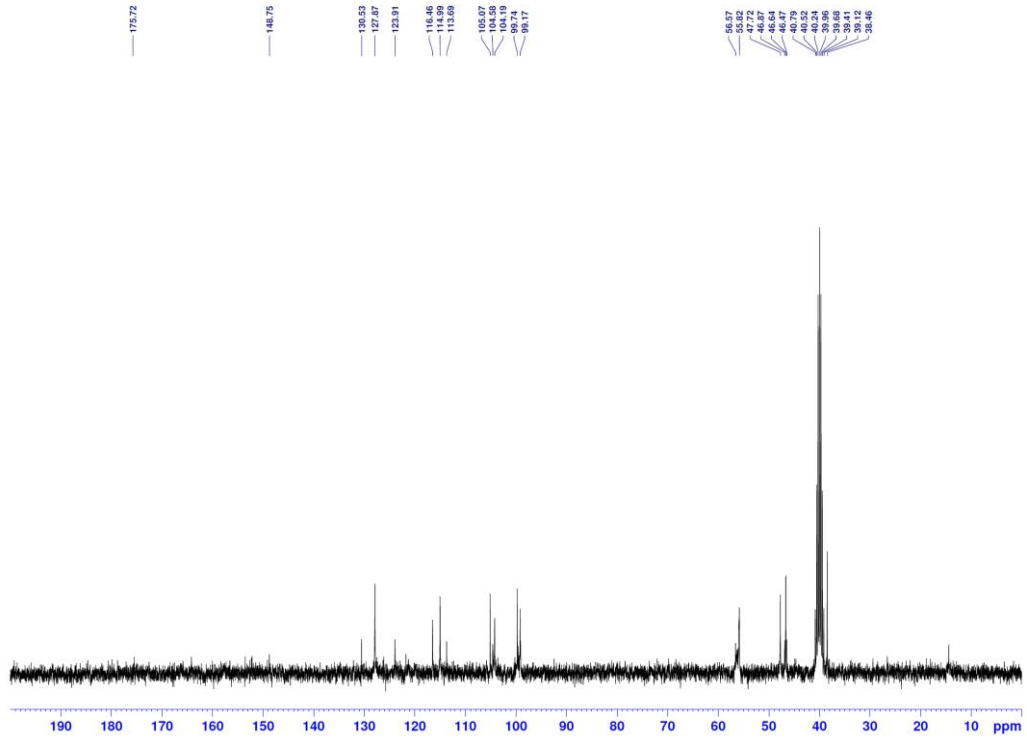
EK 5: Bileşik 3b için ^{13}C -NMR spektrum sonuçları



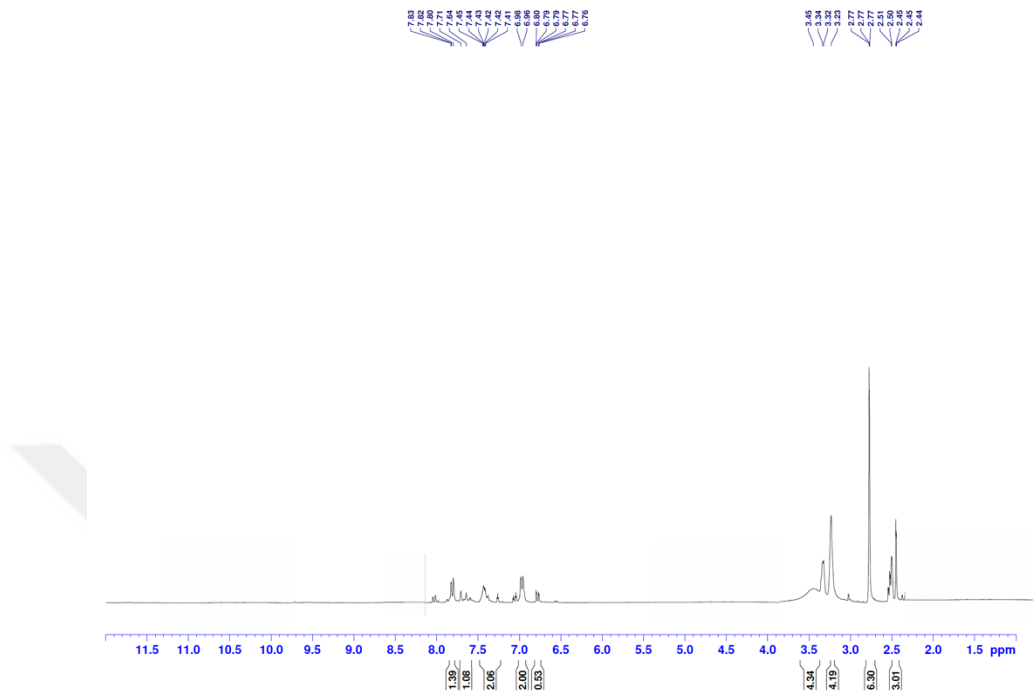
EK 6: Bileşik 3c için ^1H -NMR spektrum sonuçları



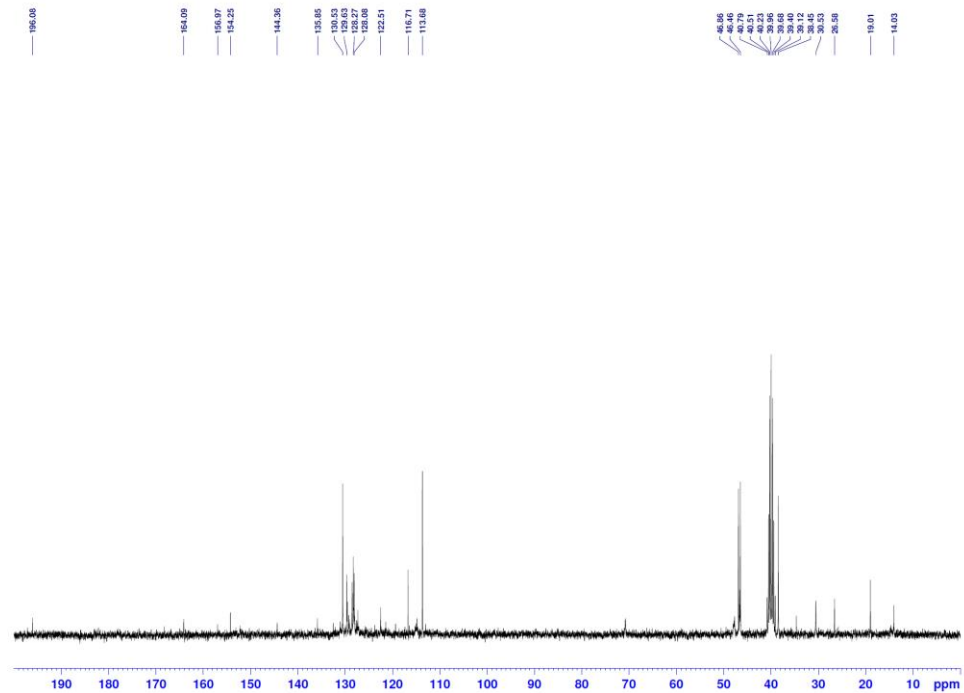
EK 7: Bileşik 3c için ^{13}C -NMR spektrum sonuçları



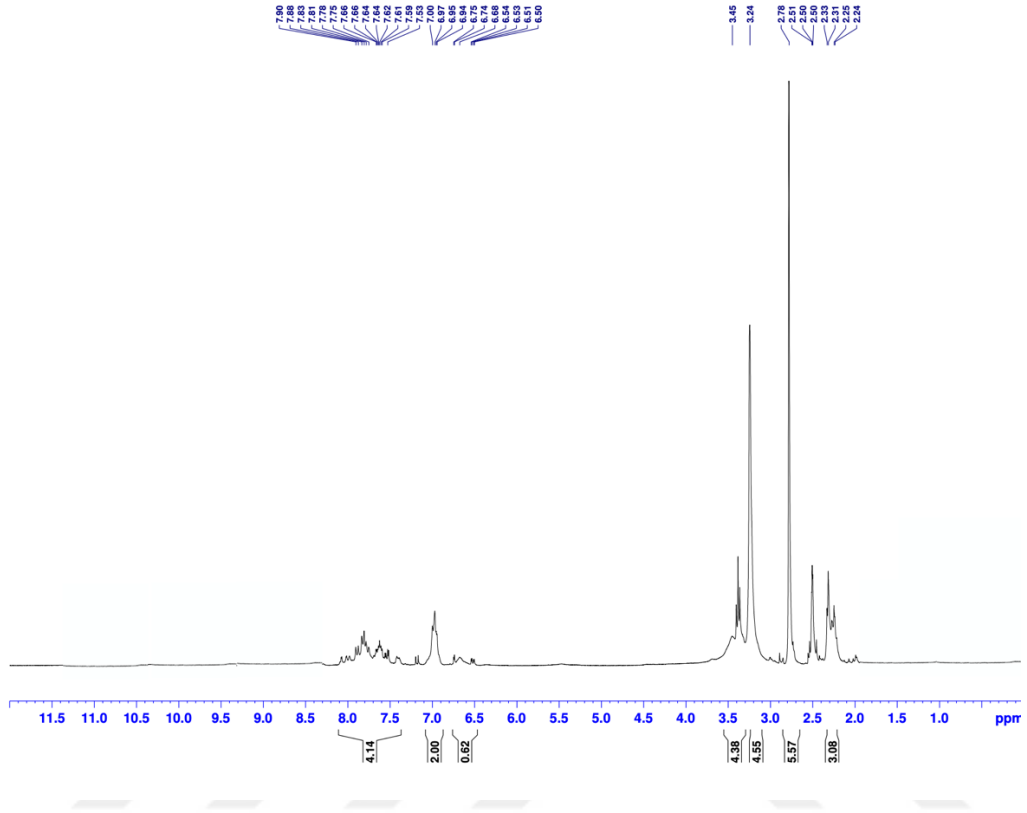
EK 8: Bileşik 3d için ¹H-NMR spektrum sonuçları



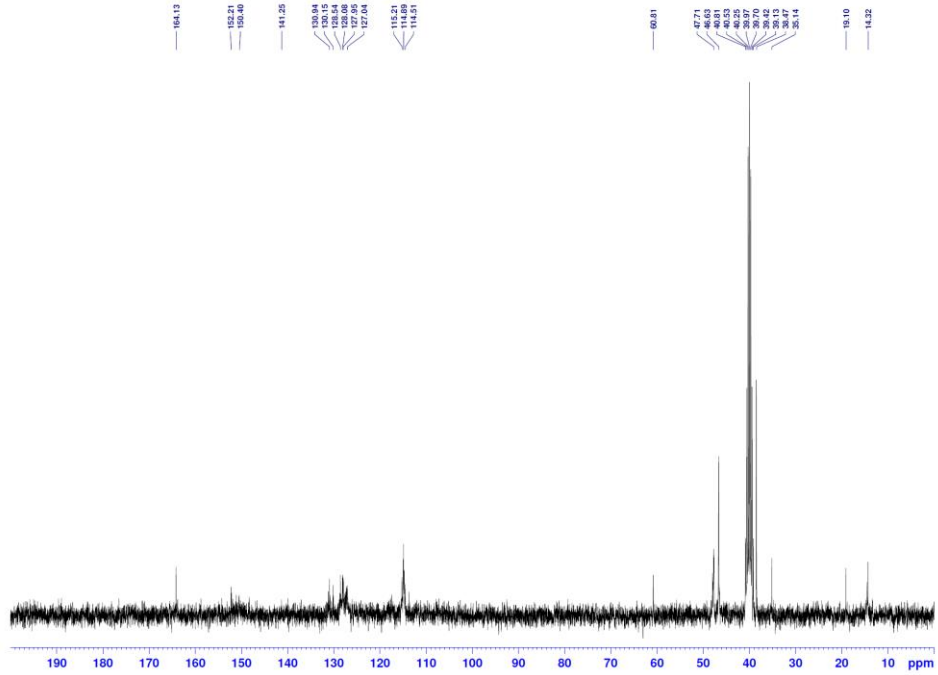
EK 9: Bileşik 3d için ¹³C-NMR spektrum sonuçları



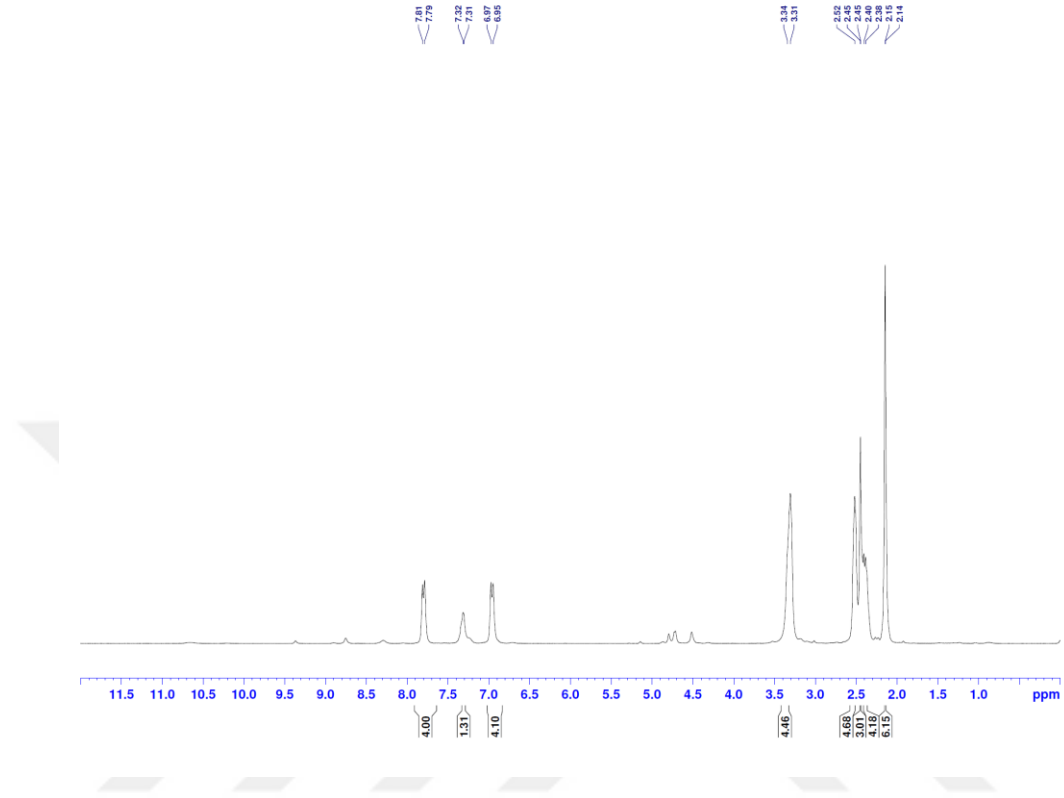
EK 10: Bileşik 3e için ^1H -NMR spektrum sonuçları



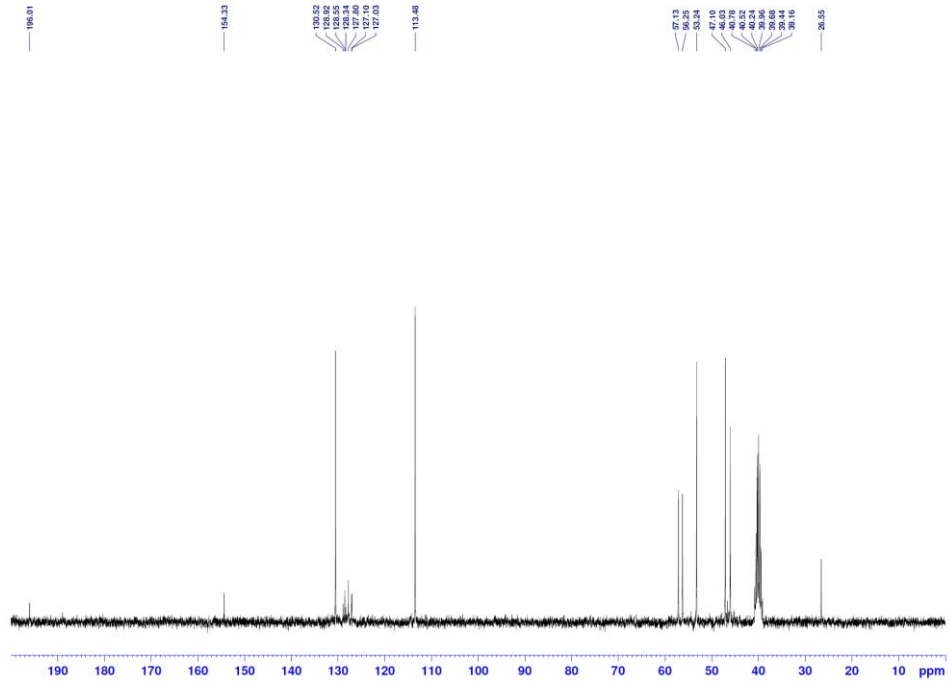
EK 11: Bileşik 3e için ^{13}C -NMR spektrum sonuçları



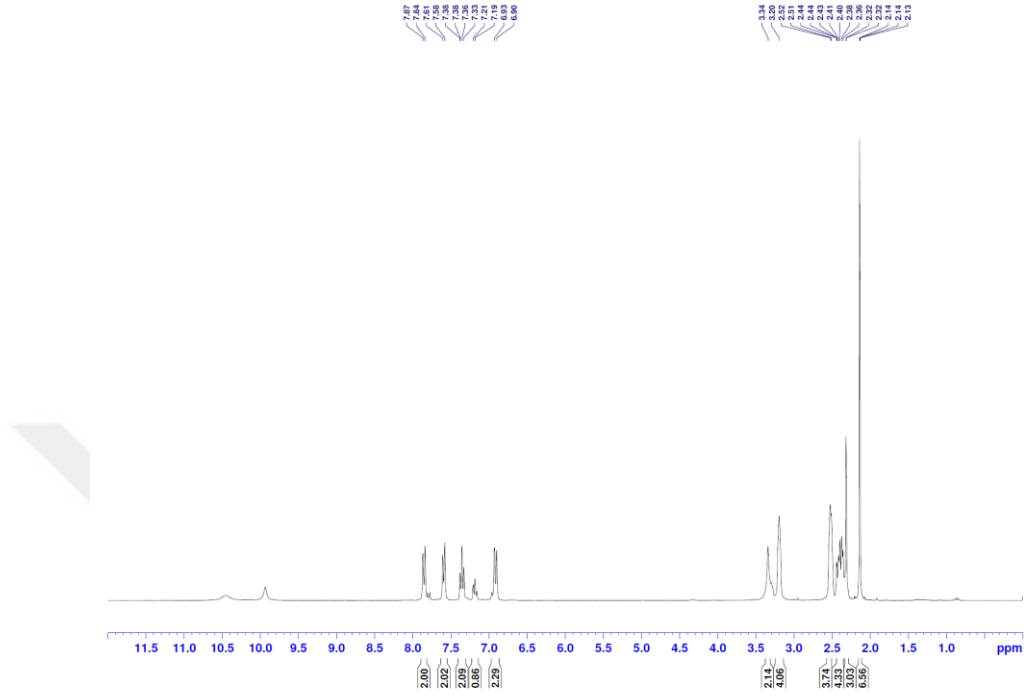
EK 12: Bileşik 3f için ^1H -NMR spektrum sonuçları



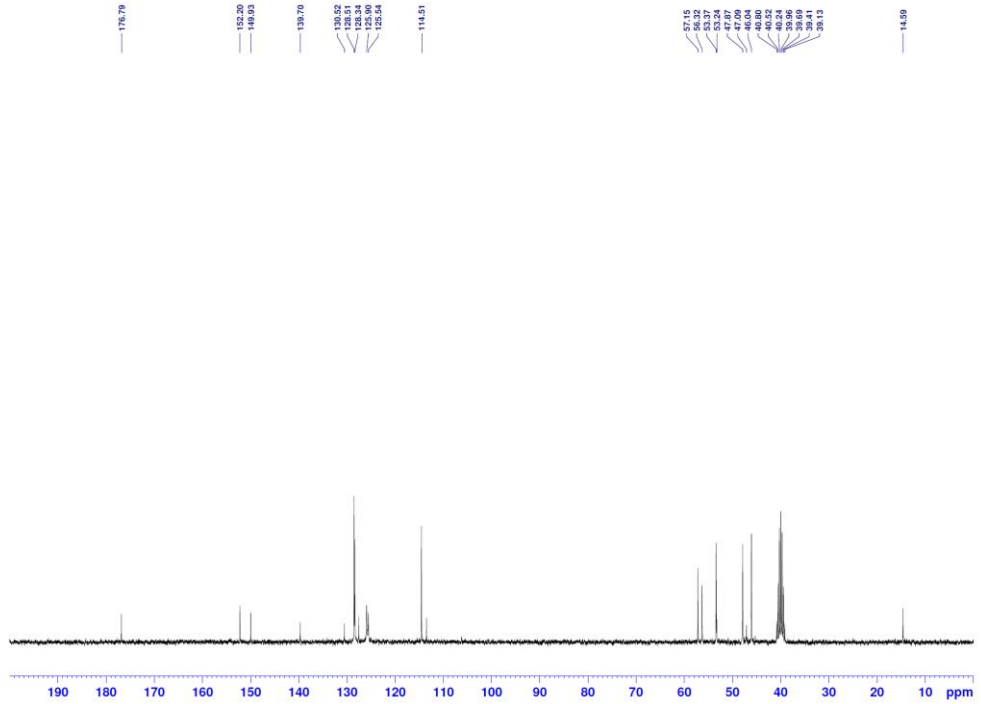
EK 13: Bileşik 3f için ^{13}C -NMR spektrum sonuçları



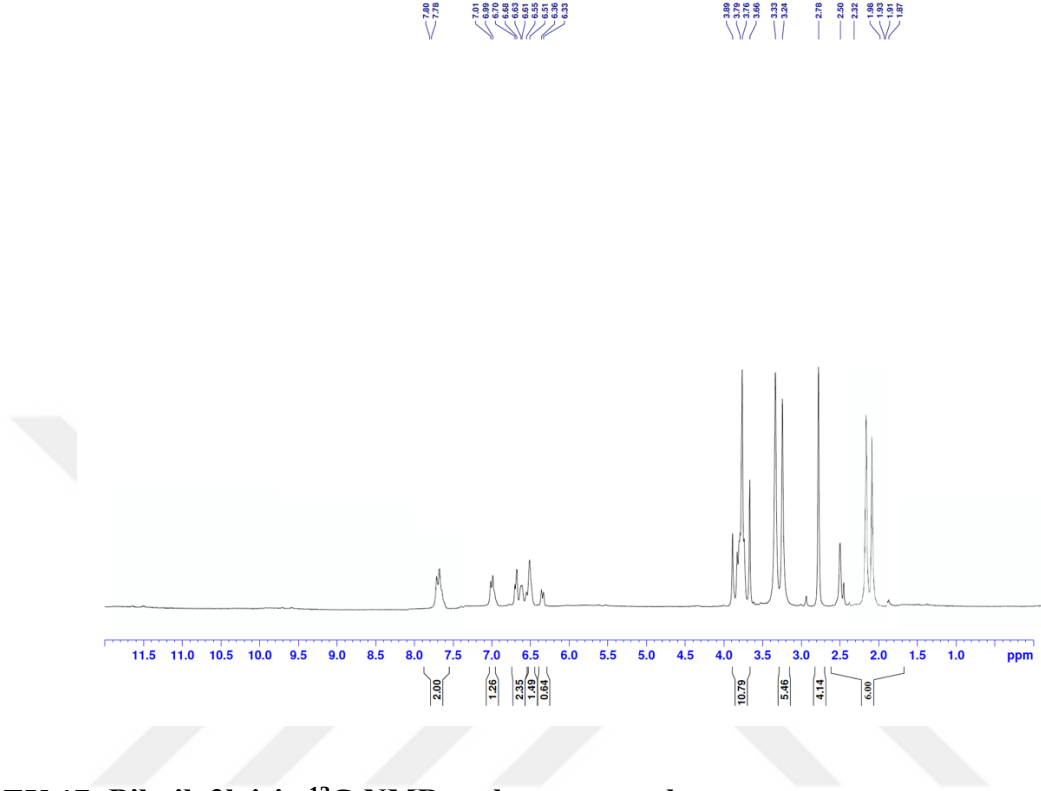
EK 14: Bileşik 3g için ^1H -NMR spektrum sonuçları



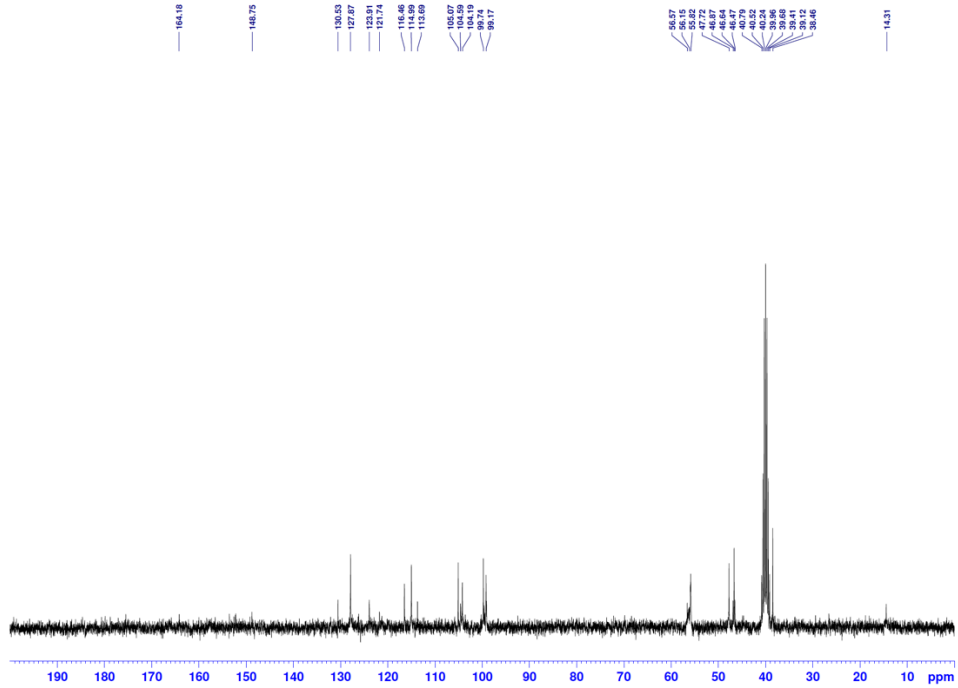
EK 15: Bileşik 3g için ^{13}C -NMR spektrum sonuçları



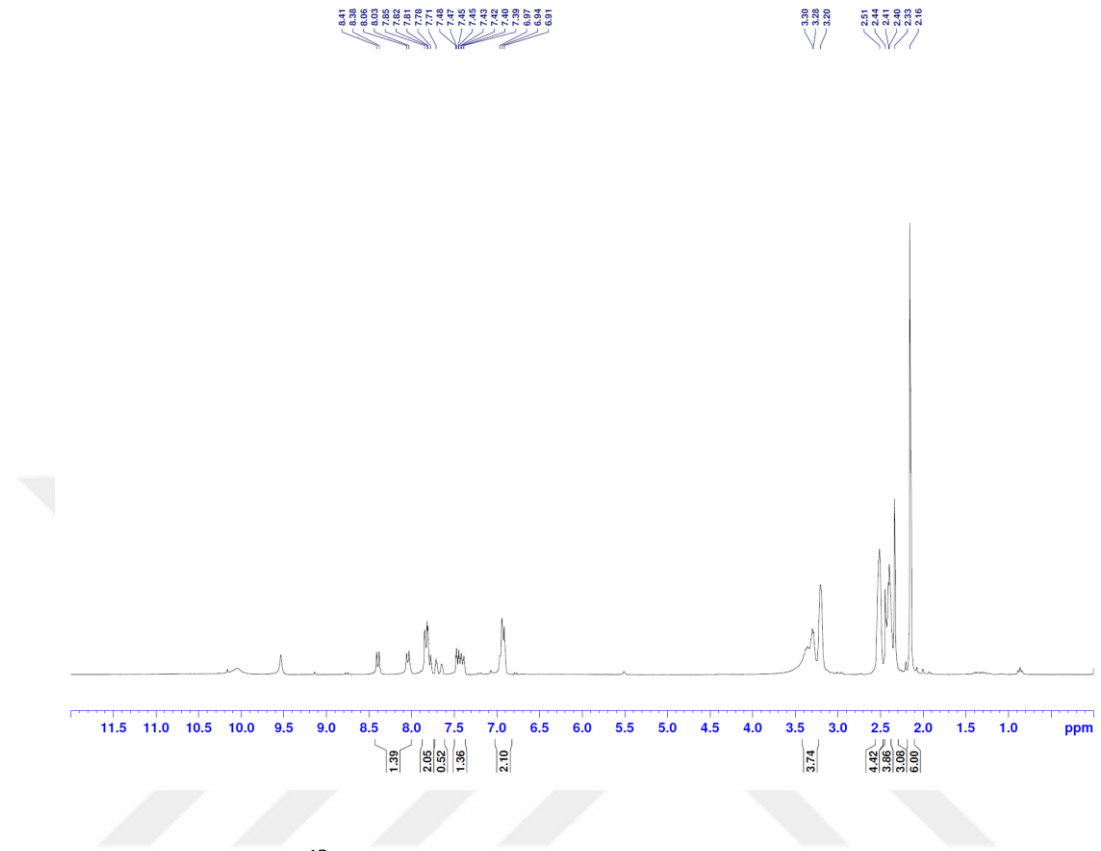
EK 16: Bileşik 3h için ^1H -NMR spektrum sonuçları



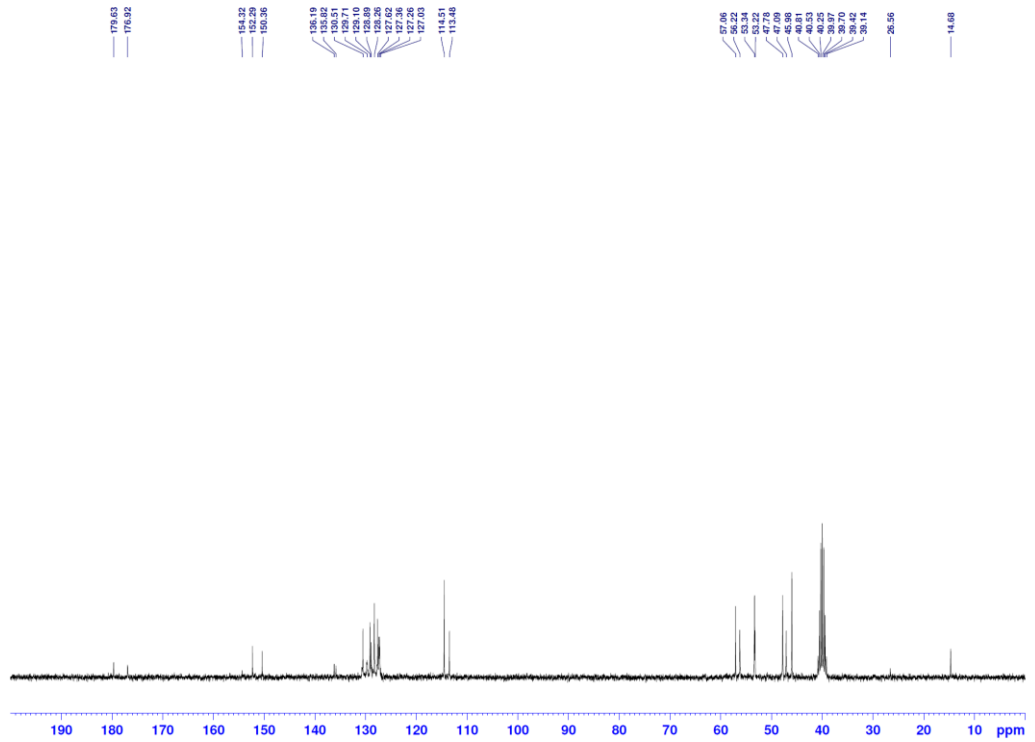
EK 17: Bileşik 3h için ^{13}C -NMR spektrum sonuçları



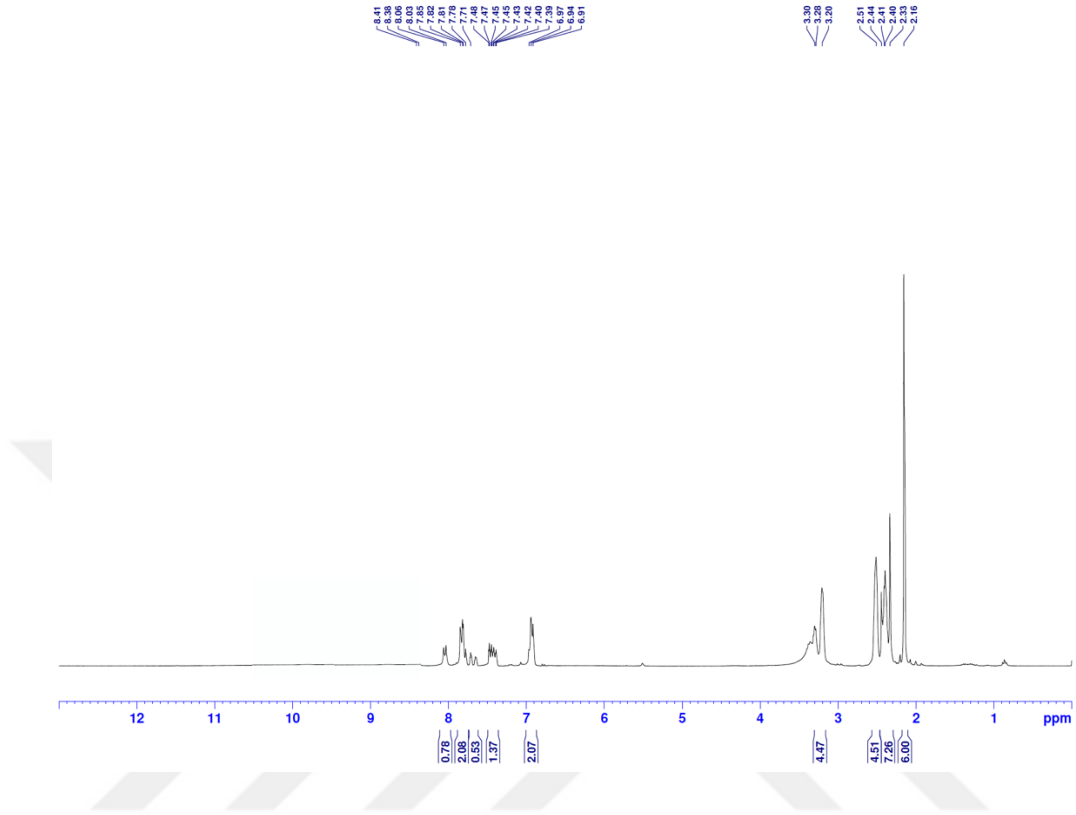
EK 18: Bileşik 3i için ^1H -NMR spektrumu



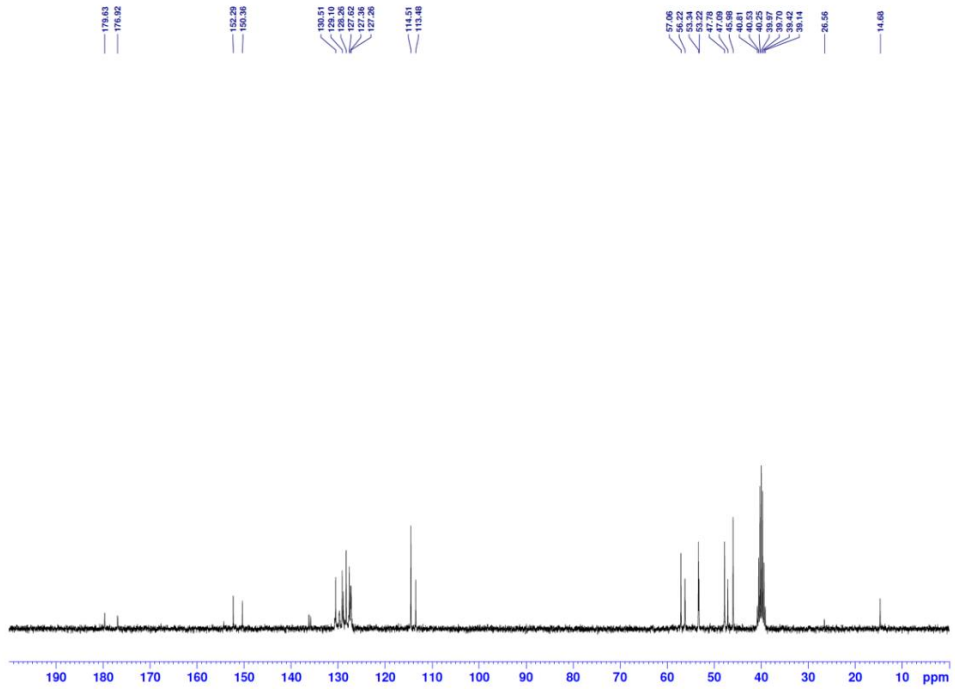
EK 19: Bileşik 3i için ^{13}C -NMR spektrumu



EK 20: Bileşik 3j için ^1H -NMR spektrumu



EK 21: Bileşik 3j için ^{13}C -NMR spektrumu



ÖZ GEÇMİŞ

FATMANUR DALKILIÇ

Aksaray, Türkiye

DENEYİM

08.2022-06.2024: Yardımcı Eczacılık, Altınsoy Eczanesi, Aksaray
09.2021-06.2022: Stajyer, Murat Eczanesi, Sivas
08.2021 - 09.2021: Stajyer, Online Endüstri Staj Eğitim Programı, TEB, Türkiye
07.2021 - 08.2021: Stajyer, Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray
06.2019 - 08.2019: Stajyer, Efe Eczanesi, Aksaray

EĞİTİM

08.2022 - Devam ediyor: Farmakoloji Tezli Yüksek Lisans, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir
08.2017 - 08.2022: Eczacılık Fakültesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
09.2013 - 08.2017: Fen Bilimleri, Hazım Kulak Anadolu Lisesi, Aksaray

SERTİFİKALAR & SEMİNERLER

2022 Certificate Of Attendance - 3. International Cancer Days, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

2022 Oral Presentation: Investigation of Cytotoxic Effect of HSP70 Inhibitor JG-98 on K562 CML Cells

2021 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası - Sivas Cumhuriyet Üniversitesi HADYEK

2021 ISO 9001:2015, GLP, GMP, ISO450001:2018, ISO 13485:2016 Sertifikaları - ASB Belgeleri

2020 TÜBİTAK 2209-A Araştırma Projesi: Hsp70 inhibitörü JG-98'in sitotoksik etkisi

2018 Trace Analysis Congress - Sivas Cumhuriyet Üniversitesi