

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SIÇANLARDA KRONİK ÖNGÖRÜLMEMEYEN HAFİF STRESLE
İNDÜKLENEN DEPRESYON MODELİNDE PROPOLİSİN
ÖĞRENME BELLEK ÜZERİNE ETKİLERİ

CÜNEYT ÖZER

KOCAELİ 2019

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SIÇANLARDA KRONİK ÖNGÖRÜLMİYEN HAFİF STRESLE
İNDÜKLENEN DEPRESYON MODELİNDE PROPOLİSİN
ÖĞRENME BELLEK ÜZERİNE ETKİLERİ

CÜNEYT ÖZER

Dr.Öğr. Üyesi Fevzi UÇKAN
Danışman, Kocaeli Üniversitesi
Doç.Dr. Semil Selcen GÖÇMEZ
Eş Danışman, Kocaeli Üniversitesi
Prof.Dr. Tijen UTKAN
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi
Prof.Dr. Olga SAK
Jüri Üyesi, Balıkesir Üniversitesi
Doç.Dr. Halim Aytekin ERGÜL
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi


.....

.....

.....

.....

.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 28.05.2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek öğrenim tez çalışmam süresince desteğini ve bilgisini esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fevzi UÇKAN'a teşekkürü bir borç bilirim. Araştırmamın her döneminde yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilimsel katkılarıyla yardımcı olan araştırmamın sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen, göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüden dolayı ikinci danışman hocam Sayın Doç. Dr. Semil Selcen GÖÇMEZ'e, akademik bakış açısı ve yol göstericiliği ile gelişmemi sağlayan, şahsıma akademik bakış açısı kazandıran, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi Başkanı Sayın hocam Prof. Dr. Tijen UTKAN'a, araştırmamın laboratuvar örneklerinin incelenmesinde destek olan Biyolog Zülbiye YILMAZ ve Biyolog Rabia KELOĞLAN'a araştırmamda kullanmış olduğum propolis ürününün temininde yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Aksu Vital Doğal Ürünler A.Ş.'ne, araştırmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Kök Hücre ve Gen Tedavileri Merkez Müdürü Sayın Prof. Dr. Yusufhan YAZIR'a ve araştırmama önemli katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Gökhan DURUKSU'ya teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek için Annem Ayşe ÖZER ve Babam Ahmet ÖZER'e, göstermiş olduğu anlayış için eşim Fatma ÖZER'e, yoğun çalışma dönemimde bana enerji veren canım kızım İpek ÖZER ve canım oğlum Ahmet Kuzey ÖZER'e çok teşekkür ederim.

Mayıs - 2019

Cüneyt ÖZER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Majör Depresif Bozukluk.....	3
1.1.1. Duygudurum bozukluklarında nörotransmitterler ve beyin devreleri.....	3
1.1.2. Majör depresif bozukluğun hipotezleri	5
1.1.2.1. Monoamin hipotezi.....	5
1.1.2.2. Monoamin reseptör hipotezi ve gen ekspresyonu.....	5
1.1.2.3. Majör depresif bozuklukta nöroinflamatuvar hipotez.....	6
1.1.3. Stres ve depresyon.....	6
1.1.4. İnflamasyon ve depresyon.....	7
1.2. Öğrenme ve Bellek.....	7
1.2.1. Belleğin tipleri.....	7
1.2.2. Nörotransmitterlerin öğrenme bellek fonksiyonlarıyla ilgili santral sinir sistemindeki temel fizyolojik rolleri.....	8
1.2.3. Bellek sürecinde beynin özgül bölümlerinin rolleri.....	10
1.2.4. Nöroplastisite	10
1.2.4.1. Nöroplastisitenin beyinde gerçekleştiği bölgeler	10
1.2.4.2. Nöroplastisite sırasında hücre içerisinde gerçekleşen biyokimyasal olaylar ve nöronal mekanizmalar.....	10
1.2.4.3. Stres ve nöroplastisite.....	11
1.2.4.4. Depresyon ve nöroplastisite.....	11
1.3. Propolis.....	12
1.3.1. Propolisin fiziksel ve kimyasal özellikleri	13
1.3.2. Propolisin antiinflamatuvar etkisi	14
1.3.3. Propolisin antioksidan etkisi	14
1.3.4. Propolisin nörodejenratif ve depresif hastalıklardaki etkisi	15
1.3.5. Propolisin diğer tıbbi alanlarda kullanımı.....	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar ve Deney Grupları	17
2.2. Deneyde Kullanılan Maddeler	17
2.3. Deney Gruplarına Uygulanan Davranış Modelleri ve Testleri	18
2.3.1. Kronik öngörülemeyen stres modeli	18
2.3.2. Lokomotor aktivite testi	18
2.3.3. Zorunlu yüzme testi.....	19

2.3.4. Sükroz tercih testi.....	20
2.3.5. Morris su labirenti testi	21
2.3.6. Pasif sakınma testi.....	22
2.4. Biyokimyasal Testler.....	23
2.4.1. Serum TNF α düzeylerinin analizi	23
2.4.2. Serum kortikosteron düzeylerinin analizi	24
2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirmesi.....	25
3. BULGULAR	26
3.1. Propolis Ekstresinin GC-MS Analizi Sonuçları.....	26
3.2. Davranış Deneylerinin Sonuçları	27
3.2.1. Lokomotor aktivite testi	27
3.2.2. Zorunlu yüzme testi.....	27
3.2.3. Sükroz tercih testi.....	28
3.2.4. Vücut ağırlığı	28
3.2.5. Morris su labirenti testi	29
3.2.6. Pasif sakınma testi.....	30
3.3. Biyokimyasal Bulgular	30
3.3.1. Serum TNF α düzeyleri.....	30
3.3.2. Serum kortikosteron düzeyleri	31
4. TARTIŞMA.....	32
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	45
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER	47
ÖZGEÇMİŞ	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Lokomotor aktivite testinde kullanılan düzenek.....	19
Şekil 2.2. Zorunlu yüzme testinde kullanılan düzenek.....	20
Şekil 2.3. Sükroz tüketim testinde kullanılan düzenek.....	21
Şekil 2.4. Moris Su Labirenti testinde kullanılan düzenek.....	22
Şekil 2.5. Pasif sakınma testinde kullanılan düzenek.....	23
Şekil 3.1. Propolis ekstresinin GS-MS analizi kromotogramı.....	26
Şekil 3.2. Lokomotor aktivite testinde stres veya propolis uygulamasının total lokomotor aktivite üzerine etkileri.....	27
Şekil 3.3. Zorunlu yüzme testinde stres veya propolis uygulamasının immobilite süresi üzerine etkileri.....	27
Şekil 3.4. Sükroz tercih testinde stres veya propolis uygulamasının %sükroz tercih değerleri üzerine etkileri.....	28
Şekil 3.5. Vücut ağırlıkları üzerine stres veya propolis uygulamasının etkileri.....	28
Şekil 3.6. Morris su labirenti testinde stres veya propolis uygulamasının (A) kaçış latansı ve (B) platform kadranında geçirilen zaman değerleri üzerine etkileri.....	29
Şekil 3.7. Pasif sakınma testinde stres veya propolis uygulamasının 2. Gün retansiyon latansı değerleri üzerine etkileri.....	30
Şekil 3.8. Stres veya propolis uygulamasının serum TNF α düzeyleri üzerine etkileri.....	30
Şekil 3.9. Stres veya propolis uygulamasının serum kortikosteron düzeyleri üzerine etkileri.....	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. GS-MS analizi sonuçlarına göre propolis içeriğinin yüzde dağılımı.....26



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μL	:	Mikro Litre
μg	:	Mikro Gram

Kısaltmalar

BDNF	:	Brain-Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör)
CREB	:	cAMP Responding Element Binding Protein (sAMP Yanıt Elemanı Bağlayan Protein)
CRF	:	Kortikotropin Salıverici Faktör
DSM-V	:	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders (Ruhsal Hastalıkların Tanı ve İstatistik Manueli'nin 5. Baskısı)
GABA	:	Gama-Amino Bütirik Asit
GC-MS	:	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
HPA	:	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Eksenini
IL	:	İnterlökin
KAFE	:	Kafeik Asit Fenetil Ester
KÖHS	:	Kronik Öngörülemeyen Hafif Stres
LTP	:	Long-Term Potansiyalizasyon
MDA	:	Malondialdehid
MDB	:	Majör Depresif Bozukluk
MSLT	:	Morris Su Labirent Testi
NF κ B	:	Nükleer Faktör Kappa B
NMDA	:	N-Metil D-Aspartat
PST	:	Pasif Sakınma Testi
sAMP	:	Siklik AMP
STT	:	Sukroz Tercih Testi
TLR	:	Toll-Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)
TGF	:	Transforming Growth Factor (Transforming Büyüme Faktörü)
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
ZYT	:	Zorunlu Yüzme Testi
5-HT	:	Serotonin

SIÇANLARDA KRONİK ÖNGÖRÜLMEMEYEN HAFİF STRESLE İNDÜKLENEN DEPRESYON MODELİNDE PROPOLİSİN ÖĞRENME BELLEK ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Propolis yaygın bir şekilde kullanılan doğal tıbbi bir ürün olup, antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif etkiler gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Önceki çalışmalar psikolojik stresin bilişsel bozukluklarla ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çalışmamızda sıçanlarda propolisin bilişsel bozukluklar üzerindeki etkilerini, Kronik Öngörülemez Hafif Stres (KÖHS) modelini kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

Erkek Wistar sıçanları dört gruba ayrıldı (Her grup için n=10): kontrol, kontrol+propolis, stres, stres+propolis. Sıçanlar, KÖHS modelini oluşturmak için 35 gün boyunca günlük olarak farklı stresörlere maruz bırakıldı. Propolis ekstresi (100 mg/kg/gün), stres periyodu boyunca kontrol+propolis ve stres+propolis gruplarına oral yoldan uygulandı. Bilişsel yetenekleri değerlendirmek için Morris Su Labirent Testi (MSLT) ve Pasif Sakınma Testi (PST) kullanılırken, Zorunlu Yüzme Testi (ZYT) ve Sükröz Tercih Testi (STT) depresyon-benzeri davranışların değerlendirilmesinde uygulandı. Davranış testlerinden sonra, sıçanlar sakrifiye edildi ve daha sonra moleküler ve biyokimyasal analiz için kan ve beyin örnekleri toplandı. Propolis tedavisi sonrası depresyon-benzeri davranış ve öğrenme-bellek performanslarının düzeldiği tespit edildi. Serum kortikosteron düzeyi ve hipokampal TNF α ekspresyonu stres grubunda anlamlı olarak arttı, stres+propolis grubunda ise kontrol grubuna geri döndü.

Bulgularımız propolisin KÖHS maruziyetinde var olan depresyon-benzeri davranışlar ve bilişsel bozukluklar üzerinde yararlı etkilerinin olduğunu gösterdi. Bu çalışmada depresif sıçanların bilişsel performansındaki düzelmenin propolisin kısmen antiinflamatuvar etkisine bağlı olabilir. Propolis, depresyon tedavisinde yeni bir terapötik ajan olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bellek, Depresyon, Öğrenme, Propolis, Stres.

THE EFFECTS OF PROPOLIS ON LEARNING AND MEMORY IN CHRONIC UNPREDICTABLE MILD STRESS-INDUCED DEPRESSION MODEL OF RATS

ABSTRACT

Propolis is widely used as a natural medicinal product and possess various biological activities such as antiinflammatory, antioxidant and neuroprotective effects. Previous studies have shown that psychological stress is associated with cognitive impairments. Therefore, we aimed to evaluate the effects of propolis on cognitive deficits by chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats.

Male Wistar rats were divided into four groups (n=10 for each group): control, control+propolis, stress, and stress+propolis. The rats were subjected to different types of stressors daily for a period of 35 days to induce CUMS model. The extract of propolis (100 mg/kg/day) was administered orally to the control+propolis and stress+propolis groups during the stress period. Morris water maze test (MWMT) and passive avoidance test (PAT) were used to assess cognitive abilities, whereas forced swim test (FST) and sucrose preference test (SPT) were applied for evaluation of depression-like behaviors. After behavioral tests, the rats were sacrificed and then blood and brain samples were collected for molecular and biochemical analysis.

It was determined that depressive-like behaviors and memory performances were improved after treatment of propolis. The serum corticosterone level and hippocampal TNF α expression were significantly increased in stress group, whereas reversed to the controls in stress+propolis group.

Our findings demonstrated propolis has beneficial effects on depressive-like behaviors and cognitive deficits existing in CUMS exposure. The improved cognitive performance of depressed rats may be partly attributed to anti-inflammatory effect of propolis in the present study. Propolis may be a new therapeutic agent in the treatment of depression.

Keywords: Memory, Depression, Learning, Propolis, Stress.

GİRİŞ

Majör depresyon toplumda yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık %15 olan, en yaygın görülen ruhsal bozukluklardan olup, mesleksel, ailesel ve sosyal ağır komplikasyonları olan bir hastalıktır (Hilal-Dandan ve Brunton, 2017; Arısoy ve diğ., 2003). Kederli ruh hali, karamsarlık, endişe, kişisel özgüvende azalma, yaşam zevkinin kaybolması, uyku ve yeme bozuklukları, zihinsel yavaşlama ve odaklanma kaybı gibi belirtilerle karakterizedir (Hilal-Dandan ve Brunton, 2017). Tedavi edilmediği durumlarda şiddetli depresyonu olan hastaların yaklaşık %10-15'i intihara kalkışmaktadır (Hilal-Dandan ve Brunton, 2017).

Uzun yıllardır majör depresif bozukluğun kaynağı ve gelişmesi konusunda yapılan monoamin hipotezi kabul görmektedir. Günümüzde monoamin hipotezi tek başına majör depresif bozukluğu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar depresyon sırasında beyinde bazı bölgelerde inflamatuvar aktivitenin ve oksidatif stres düzeyinin arttığını, bu artışın hastanın bilişsel fonksiyonlarında bozuklukların gelişmesine katkıda bulunduğunu desteklemektedir (Capuron ve Miller, 2011). Günümüzde tek başına monoamin nörotransmitter sistemleri üzerinden etki eden klasik antidepresan ilaçlar tüm hastalarda aynı oranda iyileşme sağlamadığı ve depresyon sırasında eşlik eden bilişsel hasar gibi belirtileri düzeltmediği için, yeni hipotezlerden yola çıkılarak antiinflamatuvar aktiviteye sahip alternatif ilaç adaylarının araştırılması hedeflenmektedir. Diğer yandan depresyon sırasında artan oksidatif stres düzeyini düşürebilen bir ilaçla tedavi etkinliğinin artırılacağı düşünülmektedir. Propolis, halk arasında farklı tıbbi amaçlarla yüzyıllardır kullanılan arı ürünü bir karışımdır (Zabaiou ve diğ., 2017). Antibakteriyel, antimikotik, antiviral, antikanser, bağışıklığı artırıcı, yara iyileşmesini sağlayıcı birçok etkisi için uzun zamandır kullanılan propolisin son yıllarda antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin de olduğu ortaya konmuştur. Depresyon dışı diğer nedenlere bağlı olarak gelişen bilişsel bozukluklar üzerindeki propolisin etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmada, propolisin bellek hasarını azalttığı gösterilmiştir (Nanaware ve diğ., 2017; Chen ve diğ., 2008; Miyazaki ve

diğ., 2015). Tüm bu bilgi birikimi sonucu, bu çalışmada propolisin sıçanlarda kronik öngörülemeyen hafif stres modeli ile oluşturulan depresyon modelinde antidepresan-benzeri etkisini, diğer yandan depresyon sırasında bozulan bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Propolisin depresyon ve bilişsel bozukluklar tedavisinde kullanılabilir alternatif bir ilaç olabileceği düşünülmüştür.



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Majör Depresif Bozukluk

Depresyon toplumda yaygın şekilde görülen bir duygudurum bozukluğu olup, kişinin yaşam kalitesini ve sosyal ilişkilerini doğrudan etkileyen önemli psikiyatrik hastalıklardandır (Kayaalp, 2012). Belirtilerin fazla ağır olduğu durumda “Majör depresyon” dan bahsedilir (Uzby, 2005). Toplumda yaşam boyu görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde nüfusun yaklaşık %15’idir (Kayaalp, 2012; Hilal-Dandan ve Brunton, 2017). Türkiye’de ruh sağlığı bozukluğu sıklığı, 1998’de yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili Çalışması’na göre, erişkinlerde %18 (yaşam boyu bir ruhsal hastalık geçirme), çocuk ve ergenlerde ise %11 (klinik düzeyde sorunlu davranış sıklığı) olarak bildirilmiştir (Erol ve diğ., 1998).

Afektif bir hastalık olan depresyon, Amerikan Psikiyatri Derneği’ne göre (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013) depresif bozuklukları majör depresif bozukluk (MDB), distimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk olarak sınıflandırmıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Bu sınıflandırma içinde üzerinde en çok çalışılan majör depresif bozukluğun etiyolojisi halen net olmamakla birlikte, çevresel stres faktörünün majör depresif bozukluğun gelişmesinde önemli bir risk artırıcı faktör olduğu bilinmektedir. Santral sinir sistemi (SSS)’nde strese yanıt olarak nörokimyasal değişikliklerin gerçekleştiği, özellikle monoamin düzeylerindeki bu değişikliklerin depresyon gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir. Çevresel strese maruziyet sırasında bir yandan hipotalamik-hipofizeal-adrenal eksenin aktive olduğu, depresif hastaların kortizol düzeylerinin arttığı da ortaya konmuştur (Page ve diğ., 2006). Majör depresif bozukluğun etyopatogenezi halen araştırılmaktadır.

1.1.1. Duygudurum bozukluklarında nörotransmitterler ve beyin devreleri

Üç temel nörotransmitterin duygudurum bozukluklarının hem patofizyolojisi hem de tedavisi ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir: noradrenalin, dopamin ve serotonin. Bu üç nörotransmitter ortak bir isimle monoaminler olarak da adlandırılır

(Kayaalp, 2012). Duygudurum bozukluğu belirtilerinin çoğunun, bu üç sistemin çeşitli bileşimlerinin işlev bozukluğu sonucunda oluştuğu varsayılmaktadır. Duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılan tedaviler bu üç sistemin biri ya da daha fazlası üzerinden etki göstermektedir (Kayaalp, 2012; Stahl, 2015; Hilal-Dandan ve Brunton, 2017).

Duygudurum işlevinden sorumlu üç nörotransmitter sisteminden biri olan serotonerjik sistemin beyindeki nöronal uzantıları beyin sapı nörotransmitter merkezindeki farklı çekirdeklerden demetler halinde çıkar. Özellikle üst (rostral) çekirdekler dorsal ve medial rafeyi, nukleus linearis ve rafe pontisi kapsar. Duygudurum işlevinden başka, anksiyete, uyku gibi işlevleri de düzenler. Diğer bir nörotransmitter olan noradrenalin sisteminin asıl uzantılarının çoğu lokus seruleus olarak bilinen beyin sapı nörotransmitter odağından köken alır. Duygudurumu, uyarılma ve bilinç gibi işlevleri kontrol eder. Diğer nörotransmitter sistemi olan dopaminerjik sistemin ana uzantıları beyinde ventral tegmental alan ve substantia nigra başta olmak üzere beyin sapındaki nörotransmitter merkezlerinden çıkarak birçok beyin bölgesine uzanırlar. Bu nöronlar hareket sistemi, ödüllendirme, bilinç, psikoz gibi birçok işlevi kontrol ederler. Özellikle uyarılma (arousal) ve uykunun düzenlenmesinde rol oynarlar (Stahl, 2015). Limbik sistem, esas olarak motivasyon ve duygu durumun kontrolünden sorumlu olup; hipotalamus, nükleus akkumbens, hipokampus, amigdala ve septum gibi orta beyinin önemli nöroanatomik oluşumlarını içerir (Uzday, 2005; Uzday, 2004a). Depresyonla ilişkili nöroanatomik yapılar incelendiğinde, depresyonun patofizyolojisinde limbik sistemin önemli bir role sahip olduğu görülür (Özpoyraz, 2002). Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle limbik sistemin bir parçası olan hipokampus bölgesinde strese bağlı olarak apoptozis ve nörojeneziste azalma olduğunu göstermektedir. Antidepresan ilaçlarla tedavi sonrası bu olumsuz değişikliklerde düzelme olması, depresyon sırasında gelişen nöroplastisite sürecinin katkısı olabileceğini göstermiştir (Malberg ve Schechter, 2005; Slattery ve diğ., 2004). Hipokampus öğrenme bellekle ilişkili bir limbik yapı olup, yapılan hayvan deneylerinde bu yapının uzaysal bellekle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipokampusun hasarlanmasının öğrenme bellek problemlerine yol açtığı bilinmektedir (Yüksel, 2007). Rafe nükleusundan serotonerjik projeksiyonlar alan diğer bir limbik sistem yapısı amigdaladır. Amigdalanın özellikle agresyon ve anksiyete oluşumunda rolü vardır (Uzday, 2005; Uzday, 2004b). Amigdala

bölgesinin yapılan hayvan deneylerinde duygusal bellekle ilgili olduğu gösterilmiştir (Phelps ve Le Doux, 2005).

1.1.2. Majör depresif bozukluğun hipotezleri

1.1.2.1. Monoamin hipotezi

Depresyonun biyolojik etiyojisiyle ilgili klasik teze göre, depresyonun monoamin nörotransmitterlerin eksikliğiyle geliştiği varsayılmaktadır (Perez-Caballero ve diğ., 2019). Başlangıçta dopamine göre serotonin ve noradrenalin eksikliğinin ön planda olup olmadığı tartışılmıştır. Günümüzde ise hastadaki semptomlara bağlı olarak farklı nörotransmitterlerin olaya katılabileceği ve çeşitli beyin devrelerindeki her üç nörotransmitter sisteminin işlev bozukluğunun olabileceği öne sürülmektedir. Monoamin hipotezinin ilk tanımı bu nörotransmitterlerin düzeyini düşüren ilaçların depresyona neden olduğunu gösteren gözlemlere ve antidepresan ilaçların bu monoaminlerin bir yada daha fazlasının düzeyini artırmasına dayanmaktadır (Kayaalp, 2012; Perez-Caballero ve diğ., 2019). Bu hipoteze göre, monoamin nörotransmitterlerin “normal” miktarındaki azalmanın depresyon belirtilerine yol açtığı fikri mevcuttu. Ancak günümüzde bu hipotez monoaminler ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki açısından halen direk olarak kanıtlanamamıştır. Karmaşık ve kafa karıştırıcı sonuçlar araştırmaların sürmesine neden olmuştur (Stahl, 2015). Monoamin hipotezi ile ilgili iki önemli sorun söz konusudur: serotonin ve noradrenalin sistemi üzerinden etki eden hiçbir antidepresana yanıt vermeyen dirençli depresyon olgularının olması ve monoaminler üzerine zıt etkiye sahip bazı ilaçların antidepresan etkiye sahip olması (Uzbay, 2005; Perez-Caballero ve diğ., 2019).

1.1.2.2. Monoamin reseptör hipotezi ve gen ekspresyonu

Monoamin hipotezi ile ilgili bahsedilen zorluklardan ötürü duygudurum bozuklukları ile ilgili hipotezin odağı monoamin yapılı nörotransmitterlerden onların reseptörlerine ve bu reseptörlerdeki akış aşağı moleküler olaylara kaymıştır. Bu hipotez monoamin reseptörlerindeki anormalliğin depresyona yol açtığını varsaymaktadır. Monoamin reseptör hipotezi, işi monoamin depleksyonu hipotezinden bir adım ileri götürerek nörotransmitter eksikliğinin postsinaptik nörotransmitter reseptörlerinin kompensatuvar mekanizma ile upregülasyonuna neden olduğunu ileri

sürer. Bu hipoteze ait direk kanıt eksiktir. Ancak intihar eden depresyon hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste serotonin 5-HT₂ reseptör sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı beyin görüntüleme çalışmaları depresyondaki hastalarda serotonin reseptör anormallikleri olduğunu ortaya koymuş olmakla beraber, bu yaklaşım depresyondaki monoamin reseptörlerindeki kalıcı ve yinelenen moleküler lezyonların saptanmasında başarıya ulaşamamıştır (Stahl, 2015). Günümüzde bu hipotezin doğruluğunu kanıtlayan direkt kanıt eksikliğinden ötürü, normal miktarda nörotransmitter ve reseptör varlığında da depresyon gelişebildiğinin gösterilmesiyle nörotransmitterlerin downstream (aşağı akış) sinyal dönüşümünde ve nörotransmitterin postsinaptik nöronunda bir yetersizlik olabileceği olasılığı üzerinde durulmaktadır. Reseptör sonrası sinyal dönüşümü silsileleri ve buna uygun gen ekspresyonu gibi moleküler olaylar da araştırılmaktadır (Stahl, 2015).

1.1.2.3. Majör depresif bozuklukta nöroinflamatuvar hipotez

Majör depresif bozuklukdaki hipotezlerin direkt kanıt eksikliklerinden ötürü son yıllarda yeni hipotezler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu konudaki yeni çalışmalarda Majör depresif bozuklukta proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiğini gösteren bulgular ortaya konmuştur. Strese yanıt olarak IL-1, IL-6 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artış sonucu nörotransmitter mekanizmalarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Lieberman ve diğ., 2018). Sitokinler özellikle serotonin olmak üzere monoamin metabolizmasında değişikliklere yol açmaktadır. Diğer yandan artan proinflamatuvar sitokinlerin nöronlar üzerinde nörotoksositeye yol açan aşırı glutamat salınımına neden olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca BDNF gibi nörotrofik faktörler de üretimi strese bağlı olarak azalmakta, sinaptik plastisite azalmaktadır. Strese bağlı olarak gerçekleşen bu değişiklikler depresif belirtilere yol açmaktadır (Varma, 2014; Lieberman ve diğ., 2018).

1.1.3. Stres ve depresyon

Hipokampal alan ve amigdaladaki nöronlar normalde hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini baskılar. Eğer stres hipokampal ve amigdala nöronlarında atrofiye yol açıyorsa, bu durum atrofik nöronların hipotalamus üzerindeki baskılayıcı etkilerini ortadan kaldırarak, HPA ekseninin aşırı etkinlik göstermesine yol açabilir. Depresyonda artmış glukokortikoid düzeyleri ve HPA ekseninin feedback

inhibisyonuna duyarsızlaşmasını da içeren HPA eksenini anormallikleri bildirilmiştir. Bazı kanıtlar yüksek düzeylerdeki glukokortikoidlerin nöronlar üzerinde de toksik etkili olabileceğini ve devamlı stres altında bu nöronların atrofisine katkıda bulunabileceği ve nöroplastisite gelişebileceği göstermiştir (Stahl, 2015; Liberman ve diğ., 2018) Depresyon tedavisinde bugün HPA anormalliklerini durdurmak amacıyla CRF-1 reseptörlerini, vazopresin 1B ve glukokortikoid reseptörlerini hedefleyen yeni antidepresan tedaviler denenmektedir (Stahl, 2015; Uzbay, 2007)

1.1.4. İnflamasyon ve depresyon

Nörojenezisin devam ettiği beyin bölgesi olan hipokampusta proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin artmasının nörojenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. İnflamatuvar aktivite artışı sırasında mikroglialardan IL-6 salındığı, artan TNF α düzeylerinin beyinde progenitör hücreler üzerinde antiproliferatif etki yaptığı gösterilmiştir. Beyinde depresyon sırasında bu şekilde artan inflamatuvar aktivitenin özellikle hipokampus bölgesindeki nörojenezisi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Capuron and Miller, 2011).

1.2. Öğrenme ve Bellek

Genler ve çevrenin etkileşimi ile ortaya çıkan davranışların etkilenmesindeki en önemli çevresel mekanizma öğrenme ve bellektir. Öğrenme dünya hakkındaki bilginin kazanılma işlemi, diğer bir deyişle deneyime dayanarak davranışı değiştirme yeteneğidir. Bilginin kodlanması, depolanması ve daha sonra tekrar bilinçli veya bilinçsiz düzeyde hatırlanması ise bellek'tir. Öğrenme ve bellek olayları birbiriyle ilişkilidir (Barrett ve diğ., 2015; Kandel ve diğ., 2013).

1.2.1. Belleğin tipleri

Bellek tipleri farklı şekillerde sınıflandırılabilir da en yaygın sınıflandırmaya göre kısa süreli, orta uzun süreli ve uzun süreli bellek olarak gruplandırılır. Kısa süreli bellekte anılarımız saniyeler ya da en çok dakikalar süresince hatırlanabilirken, orta uzun süreli bellekte bu süre günler, haftalarla ifade edilir. Sinapslarda yapısal değişikliklerin sonucu gelişen uzun süreli bellekte ise bir anı yıllar boyu hatta yaşam boyunca hatırlanabilir (Guyton ve Hall, 2017; Barrett ve diğ., 2015). Bu genel sınıflandırmanın dışında belleğin içeriğine göre episodik bellek, semantik bellek

(Dere ve diğ., 2006) olarak ya da saklanan bilgi tipine göre bilgi verici bellek ve beceri ile ilgili bellek gibi farklı sınıflandırmalar da vardır (Guyton ve Hall, 2017). Diğer alt bellek tipleri deneysel hayvan çalışmalarında ölçülebilen uzaysal ve duygusal belleklerdir (Phelps ve LeDoux, 2005).

1.2.2. Nörotransmitterlerin öğrenme bellek fonksiyonlarıyla ilgili santral sinir sistemindeki temel fizyolojik rolleri

Öğrenme ve bellek sürecinde beynin özgül bölümlerinde uyarının ve bilginin nakledildiği bölgeler olan sinapslardaki nörokimyasal ileti üzerinde stimüle veya inhibe edici etkileri olan çeşitli nörotransmitter sistemleri bulunmaktadır. Bu nörotransmitter sistemlerinin başında asetilkolin gelmektedir. Asetilkolin normal bellek işlevinde temel bir role sahiptir (Yüksel, 2007). Kolinerjik sistem ve özellikle septumdan orijin alarak hipokampusu projeksiyon yapan kolinerjik nöronların oluşturduğu “septohipokampal yolak” öğrenme ve kısa süreli bellek fonksiyonlarının düzenlenmesi ve yürütülmesi ile ilişkilidir (Uzbay, 2004b). Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli demanslarda kolinerjik nöronlarda dejenerasyon gösterilmiştir. Diğer yandan antikolinerjik yan etkili ilaçların bellek bozukluklarına yol açtığı ya da varolan bozuklukların artmasına neden olduğu bilinmektedir (Kayaalp, 2012; Uzbay, 2004b, Yüksel, 2007).

Glutamat, beyinde hipokampus ve kortikal asosiyasyon alanlarında yoğun bir şekilde bulunan eksitatör bir nörotransmitter olup bellekte önemli bir işlevi vardır (Yüksel, 2007). Hipokampusta öğrenme ve bellek fonksiyonlarında önemli işlevi olan LTP (long-term potentiation) sırasında glutamat reseptör alt tiplerinden biri olan NMDA-reseptör aktivitesi gerekmektedir (Hardman ve diğ., 2001). Glutamaterjik aşırı uyarının ise nörotoksositeye yol açarak Alzheimer tipi demans gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Kayaalp, 2012). Strese bağlı olarak ortaya çıkan bellek hasarında da hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde glutamat düzeyinin artışının katkısının olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Moghaddam ve diğ., 1994).

Bilişsel işlevlerde rolü olduğu bilinen diğer bir nörotransmitter, duygudurum oluşumunda önemli role sahip serotonin'dir (Yüksel 2007). Raphe nükleusundan çıkan serotonerjik lifler talamus, hipotalamus, limbik sistem, striatum, serebral

korteks ve serebelluma projeksiyonlar yapmaktadır (Uzby, 2004a). Serotonin öğrenme belleği artırıcı etkisine 5-HT_{2A} reseptörlerinin aracılık ettiği, Alzheimer tipi demansta beyinde 5-HT_{2A} reseptör düzeyinin azaldığı, raphe nükleusunda nöronal kayıp olduğu gösterilmiştir (Kayaalp, 2012; Yüksel, 2007).

Duygudurumun oluşmasında önemli rolü olan noradrenalin'in bir yandan bellekle ilgili işlevleri vardır. Beyinde noradrenerjik yolakların merkezi olan lokus seruleus'dan orijin alan noradrenerjik lifler, mediyal ön beyin demetine katılarak limbik sistem, hipotalamus ve kortekse projeksiyon yapar. Noradrenerjik aktivitenin azalması sonucu depresyon geliştiği, dikkat ve konsantrasyonun azaldığı ve bellekte yetersizliklerin geliştiği bilinmektedir. Orta düzeydeki noradrenalinin belleği fasilite ettiği ancak stres sırasında yüksek düzeylere çıkan noradrenalinin ise belleğe zarar verdiği gösterilmiştir (Stahl, 2015; Uzby, 2004b).

Öğrenme ve belleğin farklı tiplerinde gerçekleşen nöronal modülasyonda rol oynayan diğer bir nörotransmitter dopamin'dir. Dopamin de duygudurum oluşumundaki komponentlerdendir. Santral sinir sisteminde dopaminerjik iletide görev yapan nöron yolaklarından olan mezolimbik ve mezokortikal yolaklar, kısmen limbik sistemde kısmen de beyin korteksinde sonlanmaktadır (Kayaalp, 2012). Beyindeki özgül bölgelerde LTP'nin gerçekleşmesinde endojen dopamin modülatör rol oynamaktadır. Dopaminin hipokampal ve prefrontal nöronal aktivitelere modülasyonu uzaysal ve çalışan bellek gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Striatal bölgedeki eksikliği ise parkinsonda gelişen bilişsel bozukluklardan sorumludur.

Nitrik oksidin (NO) serebellum, striatum, hipokampus, serebral korteks ve hipotalamus gibi beyin bölgelerindeki aşırının modülasyonunda rol oynadığı, öğrenme ve bellek fonksiyonlarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. LTP sırasında NO retrograd mesajcı olarak öğrenme işlemine katılmaktadır (Kirchner ve diğer., 2004).

Beyinin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın da, öğrenme işlevinin yoğun bir şekilde gerçekleştiği hipokampus bölgesinde glutamat NMDA reseptörleri ile zıt yönde çalıştığı gösterilmiştir. GABA-erjik ajanların belleği bozduğu ortaya konmuştur (Reis ve diğer., 2009).

1.2.3. Bellek sürecinde beyin özgül bölümlerinin rolleri

Bellek sürecinde rol oynayan beyin bölgeleri birbiriyle etkileşen sistemler bütünü olan limbik sistemde yer almaktadır. Limbik sistem, hipokampal formasyon, medial prefrontal korteks, nukleus akumbens ve amigdalaoid kompleksten oluşmaktadır (Morgane ve diğ., 2005). Limbik sistemi oluşturan sistemler arasında kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesinde ve bilginin depolanmasında özellikle hipokampal formasyonun işlevi önemlidir. Hipokampus, yeni bilginin depolanmasında önemli rol oynayan limbik ödülleme ve cezalandırma sisteminden çıkan önemli yollardan biridir (Guyton ve Hall, 2017). Belleğin depolanması ve bilginin kazanımı için gerekli olan korku yanıtının işlenmesi ve duygusal işlemler sonucu gelişen koşullu deneyimlerin oluşumu için gerekli diğer bir limbik yapı amigdaladır (Phelps ve LeDoux, 2005).

1.2.4. Nöroplastisite

1.2.4.1. Nöroplastisitenin beyinde gerçekleştiği bölgeler

Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Yaş ilerledikçe sinaps sayılarında azalma olmakla birlikte, günümüzde nörojenezis mekanizmaları ile yeni nöronların oluştuğu ve varolan nöronların nöroplastisite mekanizmaları ile kendilerini yeniledikleri bilinmektedir. Nöroplastisite santral sinir sisteminin endojen ve ekzojen uyarılara adaptasyonunu sağlamaktadır (Uzbay, 2005).

Nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgesi hipokampustur. Her türlü zihinsel egzersiz sırasında hipokampal hacimde artış olduğu, sürekli stres durumunda ise hipokampal hacimde ve nörojeneziste azalma gerçekleştiği gösterilmiştir (Stahl, 2015).

1.2.4.2. Nöroplastisite sırasında hücre içerisinde gerçekleşen biyokimyasal olaylar ve nöronal mekanizmalar

Nöronların hayatta kalmaları ve yaşamlarını sürdürmeleri sırasında beyindeki nörotrofik faktörlerin çok önemli rolleri vardır. Santral sinir sisteminde birçok nörotrofik faktör bulunmakla birlikte, özellikle BDNF detaylı bir şekilde incelenmiş, bilişsel fonksiyonlar sırasındaki rolü ortaya konmuştur (Uzbay, 2005). Kendileri

nörotransmitter görevi yapmasalar da, nöronların gelişmesi ve kendilerini yenilemesine yardımcı olurlar. Nörotrofik faktörlerin ekzojen ya da endojen nedenlerle eksilmesi, santral sinir sisteminde bir grup nöronun ölümüyle sonuçlanır (Uzby, 2005).

Nöroplastisitenin gerçekleşmesi için gerekli olan nörotrofinlerin sentezinde gerekli olan CREB proteininden (cAMP responding element binding protein) bahsedilmelidir. CREB proteini, sAMP'nin protein kinaz A'yı aktive etmesine aracılık eden, transkripsiyon faktörü gibi hareket eden bir proteindir. Adrenerjik ve serotonerjik reseptörlerin uyarılmasıyla aktive olan protein kinazlar CREB proteinini fosforile ettiklerinde nöroplastisite için gerekli olan bazı proteinlerin transkripsiyonu ve üretimi artar (Stahl, 2015; Tolbert ve diğ., 2003). Antidepresan ilaçlarla tedavi sırasında CREB proteininin arttığını, bu artışı limbik sistemde özellikle de hipokampusta BDNF düzeyinin artışının izlediğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (Vinet ve diğ., 2004). Antidepresan ilaçlarla tedavi sırasında etkinin ortaya çıkması için gerekli olan 10-21 günlük süreye eşit bir sürede CREB proteini düzeyinde artışın ortaya çıkması da, CREB proteininin ve bu proteinin aktivasyonu sonucu sentezi artan BDNF'nin depresyon tedavisindeki önemini desteklemektedir (D'Sa ve Duman, 2002; Vinet ve diğ., 2004).

1.2.4.3. Stres ve nöroplastisite

Strese maruziyet sırasında beyinin adapte olabilme yeteneği, kronik stres durumunda bozulmaktadır. Beynin yeni koşullara adapte olma özelliğindeki yetersizlik sonucu nöronlarda gelişen olumsuz remodelling (yeniden yapılanma) süreci sonucunda depresyon gelişebilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında kronik stres modelinin hipokampus hacminde ve BDNF düzeyinde azalmayla karakterize nörogeneziste azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Nöroplastisitede kronik stres sırasında gelişen olumsuz sürecin antidepresan ilaç tedavisi ile geri çevrildiği gösterilmiştir. (Uzby, 2005; D'Sa ve Duman, 2002).

1.2.4.4. Depresyon ve nöroplastisite

Strese maruziyetin etkisiyle davranışların değişebildiği, beyin yapılarında farklılaşmaların olabildiği 1960'lardan itibaren ileri sürülmüştür. Strese yanıt olarak salınan glukokortikoidlere özellikle beynin hipokampus bölgesinin duyarlılığının

yüksek olduğu ortaya konmuştur. Majör depresif bozukluk durumunda glukokortikoid düzeyinin yükseldiği, bu artışın depresif belirtileri tetiklediği bilinmektedir. Günümüzde stres yaratan durumlarda glukokortikoid ve glutamat düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin etkilerine duyarlılığı yüksek bir beyin bölgesi olan hipokampusta hacimde azalma gibi çeşitli değişikliklerin gerçekleşmesi, nöroplastisite ile depresyon ilişkisinin önemine dikkat çekmektedir. Depresyon sürecinde monoaminlerin sinaptik etkinliklerindeki değişikliklerin yanısıra, hipokampal yapı değişikliklerinin olduğu ortaya konması “depresyonda nöroplastisite hipotezi” nin ortaya atılmasına yol açmıştır. Bu hipoteze göre depresyon sırasında beyindeki hipokampus gibi önemli bölgelerde yapısal değişiklikler sonucu yeniden yapılanma (remodelling) olduğu iddia edilmektedir. Monoaminlerin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin düzeylerindeki değişikliklerin bu yeniden yapılanmaya bağlı olarak görülen değişikliklerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Antidepresan tedavileri ile bozulan monoaminergic dengenin düzelmesi sonucu remodelling süreci normal eski durumuna döner (Uzbay, 2005; Stahl, 2015).

1.3. Propolis

Propolis, yüzyıllardır halk arasında geleneksel ilaç olarak kullanılan arı ürünü bir karışımdır. Reçineli ve yapışkan bir materyal olan propolis, bal arıları tarafından toplanmaktadır (Zabaiou ve diğ., 2017). Eski Yunanca’daki pro (giriş) ve polis (şehir) kelimelerinden türetmesinin nedeni, arı kovanlarında bal arılarının kovan savunması amacıyla kullanmalarıdır (Kumova ve diğ., 2002). Toplandığı coğrafi bölgeye, toplandığı ağacın cinsine, mevsime ve hatta arı cinsine bağlı olarak farklı kompozisyonlar içermekle birlikte, propolisin içinde yaklaşık 200 farklı bileşim bulunmaktadır (Nanaware ve diğ., 2017; Zabaiou ve diğ., 2017). Propolis bileşiminde bulunan maddelerin içinde özellikle fenolik asit esterlerinin, flavanoidlerin ve terpenoidlerin propolisin tıbbi etkileri bakımından önemleri fazladır (Zabaiou ve diğ., 2017). Önceki çalışmalarda kuvvetli antiviral, antibakteriyel, antifungal, antikanser etkilere sahip olduğu gösterilen propolisin, son yıllarda yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gibi tedavi edici etkilerine odaklanılmaktadır (Moreno ve diğ., 2000; Banskota ve diğ., 2001; Zhu ve diğ., 2018). Diğer yandan alternatif tedavi yöntemlerinin yoğun bir şekilde araştırıldığı Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da tedavi değerinin olup

olmadığı araştırılmaktadır (Chen ve diğ., 2008; Nanaware ve diğ., 2017). Propolis geçmişten günümüze ilaç olarak kullanılmaya devam edilmektedir (Zabaiou, 2017; Kumova ve diğ., 2002).

1.3.1. Propolisin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Propolis oda sıcaklığında mum kıvamında elastik bir yapı gösterirken, 30-40°C gibi yüksek sıcaklıklarda yumuşayıp yapışkan hale gelir ve 80°C de erimeye başlar. Toplandığı coğrafi bölgedeki bitki kaynağına bağlı olarak rengi sarı, yeşil ve koyu kahverengi olabilir. Suda düşük miktarda çözünebilen propolis, eter, kloroform, aseton gibi organik çözücülerde kısmen, alkolde büyük ölçüde çözünmektedir (Atik ve Gümüş, 2017). Ham propolis tipik olarak %50 bitki reçinesi, %30 mum, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polenler ve %5 diğer organik maddelerden oluşur. Tüm propolis tiplerinin bileşenleri net bir şekilde ortaya konamasa da, propolis reçinesi içinde bulunan ana kimyasal gruplar; fenolik asitler ve esterleri, flavanoidler, terpenler, aromatik aldehitler ve alkoller, yağ asitleri, stilbenler ve beta-steroidlerdir (Watanabe ve diğ., 2011).

Propolis içerisinde bulunan maddelerden farmakolojik etkiden sorumlu olanları özellikle flavanoidlerdir (luteolin, kuersetin, pinosembrin, naringenin, garbanzol, alnustinol, daidzein ve medikarpin gibi). Diğer yandan Türk propolisinde de yüksek oranda bulunan terpenoidlerin de (terpinol, kamfor, ferruginol, pimarik asit, lupeol ve lanosterol gibi) biyolojik etkilerden sorumlu olduğu bilinmektedir. Türk propolisinin özellikle kafeik asit ve esterleri, pinobanksin, pinosembrin, diterpenik asitler, aromatik asitler ve flavololler içerdiği gösterilmiştir (Zabaiou ve diğ., 2017).

Propolis, tıbbi amaçla alkoldeki çözeltisi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak oral yoldan alımının kolaylığı bakımından son yıllarda uygulanan yeni formülasyon teknikleriyle sudaki propolis çözeltilerinin geliştirilmesi ve kullanımının yaygınlaşması söz konusudur.

Bitki kaynağı, arı türü, arı ırkı ve ayrıca bölgenin ekolojik koşulları gibi faktörlere bağlı olarak propolisin içeriği farklılık göstermektedir. Yapısında yaklaşık olarak 200 bileşik, bal mumu, reçine ve polen bulunmaktadır. Yapısındaki bileşiklerin bir kısmının antibiyotik, antiviral, antimikotik etkiye sahip oldukları, antioksidan,

antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri saflaştırma çalışmaları sonucunda ortaya konmuştur (Kumova ve diğ., 2002).

1.3.2. Propolisin antiinflamatuvar etkisi

Propolisin antiinflamatuvar etki mekanizmasının araştırıldığı çalışmalarda trombosit agregasyonunu önleyerek, prostoglandinler ve lökotrienler gibi eikazonoidlerin sentezini inhibe ederek inflamasyonu önlemeye yardımcı olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle propolis çözeltisi içinde bulunan kafeik asit esterlerinin dihidrofolat redüktaz enzim inhibisyonu sonucu antiinflamatuvar etki oluşturduğu belirtilmektedir (Kleinrok ve diğ., 1978; Strehl ve diğ., 1994).

Tanaka ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada kolajen ile oluşturulan fare artrit modelinde propolis kullanıldığında belirgin derecede antiinflamatuvar etki elde edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, LPS-aracılı üveit modeli oluşturulan sıçanlarda propolis uygulamasının gözdeki inflamatuvar süreci durdurarak üveit tablosunda gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir (Ertürküner ve diğ., 2016). Çeşitli hayvan modellerinde propolisin antiinflamatuvar etkisi ile nörodejeneratif hastalıklarda yararlı olabileceği saptanmıştır (Zhu ve diğ., 2018).

1.3.3. Propolisin antioksidan etkisi

Propolis için son zamanlarda üzerinde durulan özelliklerinden biri de antioksidan etkisidir (Mohammadzadeh ve diğ., 2007). Özellikle propolisteki flavonoidlerin ve kafeik asit esterlerinin antioksidan etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Rapta ve diğ., 1995; Zabaiou ve diğ., 2017). Alkol-aracılı karaciğer hasarı modelinde Küba propolisinin makrofaj apoptozisini inhibe ederek ve TNF/NFκB yolağını modüle ederek protektif etki yaptığı gösterilmiştir (Claus ve diğ., 2000). Diğer bir çalışmada Portekiz propolisinin fenol içeriğinin yüksek olduğu ve önemli düzeyde serbest oksijen radikali tutan etkisinin olduğu ortaya konmuştur (Miguel ve diğ., 2010). İnsan eritrosit hücrelerine Portekiz propolisin antioksidan etkisi üzerine yapılan bir başka çalışmada, serbest radikalleri savan ve lipid peroksidasyonunu önleyen etkisi gösterilmiştir (Valente ve diğ., 2011). Propolisin antioksidan etkisinin *in vitro* tekniklerle araştırıldığı çalışmalarda da antioksidan özelliğinin varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri etanolik propolis ekstresi ile yapılmış ve çeşitli insan tümör

hücre hatlarında (glioblastoma, over ve kolon kanseri) güçlü bir şekilde serbest oksijen radikali tutucu etki gösterilmiştir (Alencar ve diğ., 2007; de Mendonça ve diğ., 2015). Sigara maruziyeti sonucu oluşan akut akciğer inflamasyonlu C57BL/6 tipi farelerde etanolik propolis ekstresinin oksidatif stres düzeyini düşürdüğü, süperoksit dismutaz, katalaz gibi antioksidan enzim düzeylerini ise yükselttiği tespit edilmiştir (Lopes ve diğ., 2013).

1.3.4. Propolisin nörodejeneratif ve depresif hastalıklardaki etkisi

Özellikle oksidatif hasara bağlı olarak gelişen nörodejeneratif hastalıklarda hala tam bir tedavi bulunmamaktadır ve günümüzde alternatif tedavi metotları araştırılmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda antioksidan özelliği olan propolisin profilaktik olarak kullanılabileceği, hatta bazı durumlarda potansiyel terapötik ilaç olabileceği ileri sürülmüştür. Reis ve arkadaşlarının (2014) ratlarda yaptıkları bir çalışmada propolisin yağlı ekstresinin antioksidan aktivitesiyle beraber SSS'de stimülan, anksiyolitik ve antidepresan etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Lee ve arkadaşlarının (2013) Kore propolisinin etanolik ekstresi ile yaptıkları diğer bir çalışmada, ayrıca propolisin glukokortikoid reseptör fonksiyonunu artırarak antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Li ve arkadaşları (2012) ise terpenoidlerden zengin Brezilya propolisinin hipotalamo-hipofizeal eksenini modüle ederek anksiyeteye karşı terapötik etki sergilediğini göstermişlerdir.

İnsan nöroblastoma SH-SY5Y hücre hattı kullanılarak yapılan in vitro bir çalışmada propolisin H₂O₂ aracılı sitotoksisteyi anlamlı şekilde azalttığı, reaktif oksijen radikallerinin düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (Ni ve diğ., 2017). Tüm bu bulgular propolisin Alzheimer hastalığı ya da yaşlanma sırasında nöronlarda meydana gelen nörodejenerasyondan koruyabileceğini desteklemektedir (da Silveira ve diğ., 2016).

Chen ve arkadaşlarının (2008) Çin propolisi ile yaptıkları bir çalışmada skopolamin ile oluşturulan bilişsel fonksiyon hasarında, hipokampustaki asetilkolin esteraz aktivitesini inhibe ederek öğrenme bellek fonksiyonunu düzelttiğini göstermiştir.

Propolisin içinde bulunan bir flavanoid olan pinosembinin beta-amiloid peptit birikimini inhibe ettiği hem in vivo hem de in vitro tekniklerle gösterilmiştir (Liu ve diğ., 2014). Parkinson gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda propoliste bulunan KAFE'nin nörodejenerasyonu azalttığı MPTP ile oluşturulan fare Parkinson modelinde gösterilmiştir (Fontanilla ve diğ., 2011).

1.3.5. Propolisin diğer tıbbi alanlarda kullanımı

Propolis, çok çeşitli kimyasal maddeler içermesi, antibakteriyal ve antioksidan etkisinden dolayı ilaç, kozmetik, gıda sanayii ile apiterapi merkezlerinde de çok yönlü olarak kullanılan bir maddedir.

Geçmişten günümüze propolis kardiovasküler hastalıklar, solunum yolları enfeksiyonları, diş sağlığı, deri tedavileri (doku yenileme, ülser, egzama), yara tedavileri özellikle (yanık yaralar (mycosis)), müköz zar enfeksiyonları ve lezyonları, kanser tedavisi, bağışıklık sistemi tedavisi ve sağlığı ve sindirim rahatsızlıklarında kullanılmıştır (Doğan ve Hayoğlu, 2012).

Ayrıca deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda propolisin, santral sinir sistemi uyarıcı etkisi, anksiyolitik ve antidepresan etkileri ortaya konmuştur (Reis ve diğ., 2014; Filho ve diğ., 2016). Son yıllarda popüleritesi artan propolisin yeni bir tıbbi kullanım alanı ile ilgili çalışma sayısı her geçen gün artmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar ve Deney Grupları

Çalışmada Wistar albino soyu erkek sıçanlar (250-350 g) kullanıldı. Deney hayvanları Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp araştırma ve Uygulama Biriminden alındı. Deney hayvanları, sıcaklığı 22 ± 2 °C'de, nemi % 55 – 75 oranında korunan ve 12 saat aydınlık – 12 saat karanlık periyoduna sahip bir ortamda normal yemle, su kısıtlaması olmaksızın beslendi. Bu düzendeki standart gece–gündüz döngüsü stres gruplarındaki hayvanlar için, Kronik öngörülmeleyen hafif stres uygulaması sırasında deney protokolüne uygun şekilde düzenlendi. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından 30.11.2017 tarih ve KOÜ HAYDEK 11/8-2017 karar numarası ile onaylandı (Ek-A).

Çalışmanın davranış deneyleleri kısmı Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi (DETAB)'da yapılmıştır. Biyokimyasal analizler Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde ve Kök Hücre Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Deney hayvanları eşit olarak dört gruba ayrılmıştır;

1. Kontrol grubu (n = 10): Herhangi bir stres prosedürüne maruz kalmadı.
2. Kontrol+Propolis grubu (n = 10): Herhangi bir stres prosedürüne maruz kalmadı. 35 gün boyunca günde bir kez 100 mg/kg dozunda propolis oral yoldan uygulandı (0,1 mL/10 g vücut ağırlığı).
3. Stres grubu (n=10): 35 gün boyunca kronik öngörülemez stres modelindeki stresörlere maruz kaldı.
4. Stres+Propolis grubu (n=10): 35 gün boyunca kronik öngörülemez stres modelindeki stresörlere maruz kalırken günde bir kez 100 mg/kg dozunda propolis oral yoldan uygulandı.

2.2. Deneyde Kullanılan Maddeler

Propolisin sudaki çözeltisi Aksu Vital Doğal Ürünler Anonim Şirketi tarafından 10 mg/mL konsantrasyonunda hazırlanarak, ekstrenin konsantrasyonu ve içeriği Gaz

Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS, Agilent 7890A, 5975 MS; kolon: HP-5 (30mX0,25 mm;0,25 µm kalınlık); Taşıyıcı gaz: Helyum). Sıçanlara propolis ekstresi her gün 100 mg/kg dozunda oral yoldan uygulandı.

2.3. Deney Gruplarına Uygulanan Davranış Modelleri ve Testleri

2.3.1. Kronik öngörülemez stres modeli

Çalışmada depresyon modeli olarak, Willner P. tarafından tanımlanan, Kronik öngörülmez stres prosedürü aşağıdaki gibi uygulanmıştır (Willner ve diğ., 1992);

- 1) Sıcak suda yüzdürme (45°C/ 5 dakika)
- 2) Soğuk suda yüzdürme (4°C/ 5 dakika)
- 3) Kafes sallama (10 dakika)
- 4) Gündüz/gece döngüsünün ters çevrilmesi (24 saat)
- 5) Kuyruktan asma (1 dakika)
- 6) Kafes eğimlendirme (45°C/24 saat)
- 7) Kafesler arası deney hayvanı değiştirme (48 saat)
- 8) Talaş ıslatma (Kafes içerisindeki talaşın ıslanmasına yetecek kadar her kafes için ortalama 250 ml su kullanarak/24 saat)

Yukarıda belirtilen stres prosedürü 3. ve 4. grup deney hayvanlarına 35 gün boyunca her gün uygulanmıştır. Her bir stres prosedürü 6-7 kez kullanılmıştır. Deney hayvanlarının uygulanan stres prosedürünü öngörmesini engellemek amacıyla aynı prosedür iki gün üst üste uygulanmamıştır. Ayrıca stres prosedürü her gün farklı zaman dilimlerinde uygulanmıştır. Stres modelini oluşturmaya başlamadan önce ve 35 günlük maruziyet sonrası sıçanların vücut ağırlıkları saptanmıştır.

2.3.2. Lokomotor aktivite testi

Hayvanların içine konduğu 40X40 boyutunda, kare biçiminde, şeffaf plastik malzemeden yapılmış hayvanların kattığı mesafenin ve hareketlerinin sayısının izlendiği bir deney düzeneğidir. Hayvanın hareket etmesi, cihazda bulunan sensörler vasıtasıyla algılanır ve program sayesinde kaydedilir.



Şekil 2.1. Lokomotor aktivite testinde kullanılan düzenek

2.3.3. Zorunlu yüzme testi

Deney prosedürü daha önce Porsolt ve arkadaşları (1977) tarafından tanımlanan şekilde dizayn edilmiştir. Zorunlu yüzme testinde denekler içi 30-31 cm yüksekliğine kadar su ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) ile doldurulmuş 40 cm yüksekliğinde 14 cm çapında silindir fanuslar içerisine yavaşça bırakılmıştır. Denekler ilk gün deney ortamına alışmaları ve öğrenmeleri için 15 dakika, ikinci gün ise sonuçların kaydedilmesi için 5 dakika boyunca yüzdürülmüştür. Toplam hareketsizlik (başını suyun dışında tutmaya yetecek kadar küçük hareketler yapmak dışında hareketsiz kalma davranışı) süreleri video kaydı yardımıyla kaydedilmiştir.

Her bir hayvandan sonra fanusların içerisindeki su değiştirilmiş ve fanustan alınan hayvanlar bir havlu yardımıyla kurutularak sıcak bir ortama alınmıştır (Petit-Demouliere ve diğ., 2005). Sıçanların hareketsiz kalma sürelerinin uzaması depresyonun önemli belirtilerinden biri olan çaresizlik davranışıyla ilişkilendirilmekte ve depresyon-benzeri davranış olarak yorumlanmaktadır. Diğer taraftan antidepresan tedaviler ile hareketsiz kalma sürelerinin kısaldığı bilinmektedir.



Şekil 2.2. Zorunlu yüzme testinde kullanılan düzenek

2.3.4. Sükroz tercih testi

Zevk alamama (Anhedoni), major depresyonun temel belirtilerinden biridir ve deney hayvanlarında anhedoni sükroz tüketim testi ile ölçülmektedir (Jayatissa ve diğ., 2008). Sükroz tercih testi prosedürü daha önce Sarkisova ve arkadaşları (2010) tarafından tanımlanan şekilde uygulanmıştır. 35 günlük stres uygulamasının ardından 6 gün boyunca kafeslere iki tane su şişesi yerleştirilmiştir. Bu şişelerin birine %20'lik sükroz çözeltisi diğerinde ise çeşme suyu doldurulmuştur (200ml). Deney sırasında hayvanlar tek tek kafeslenmiştir. İlk 5 gün şişeler kafeslere 15'er dakika bırakılmış ve bu sürece hayvanların alışması sağlanmıştır.

6. gün 23 saat susuz bırakılan hayvanların, 1 saat boyunca şişelere erişimi sağlanmış ve su/sükroz çözeltisi tüketimi kaydedilmiştir. Ardından deney hayvanlarının sükroz tercihi $((\text{sükroz çözeltisi [g]} / (\text{sükroz çözeltisi [g]} + \text{su [g]}) \times 100)$ hesaplanmıştır.



Şekil 2.3. Sükröz tüketim testinde kullanılan düzenek

2.3.5. Morris su labirenti testi

Morris'in su labirenti deneyi, sıçanlar için tankın çapı 160 cm, derinliği 50cm, yüksekliği 50cm ve suyun sıcaklığı ortalama 25°C'de olan su ile doldurulmuş ve suyun yüzeyinde plastik malzemeden yapılmış boncuklardan oluşmaktadır. Çalışma yapılan odada duvarlarda hayvanın görebileceği şekilde üç farklı bölgede objeler yerleştirilir. Tank içinde sıçanın yüzerek bulabileceği şekilde su seviyesinin 1cm aşağısına gelecek şekilde, bölgelerden birinde 12cm çapında silindir platform yerleştirilir.

Deney sırasında hayvanların öğrenme deneyi arka arkaya dört günde yapılmıştır. Sıçanlar bu dört günde dört farklı yönden kendi becerileriyle platformu bulmaları sağlanmıştır. 60 saniye içerisinde platformu bulamayan hayvanlar 20 saniye boyunca platformun üzerine konarak platformu tanımları sağlanmıştır.

Herbir hayvan için platformu bulana kadar geçen süre kayıt edilmiştir. Son gün olan beşinci gün herbir sıçan tek bir noktadan bırakılarak doksan saniye boyunca platformun bulunduğu bölgede geçirdiği süre kaydedilmiştir (Brandies ve diğ. 1989).



Şekil 2.4. Morris su labirenti testinde kullanılan düzenek

2.3.6. Pasif sakınma testi

Bu deneyde siyah karanlık bir bölüm ve beyaz aydınlık bir bölümü bulunan tabanı metal ızgara şeklinde, aydınlık ve karanlık bölmeler arasında otomatik açılabilen bir kapı olan düzenek kullanılmıştır. Hayvanlar aydınlık bölmeye konmuş, sıçanlar karanlıkta aktif canlılar olduğundan karanlık bölmeyi tercih etmeleri beklenmiştir (300 saniye içerisinde karanlık bölmeye geçmeyen hayvanlar deney dışı bırakılmıştır). Karanlık bölmeye geçen hayvanların ayaklarına metal ızgara sayesinde belirlenen sürede çok düşük miktarda elektrik şoku uygulanmıştır. Ertesi gün yani 24 saat sonra tekrar hayvan aydınlık bölüme konur ve kapı otomatik açılmış, hayvan karanlık bölme yerine aydınlık bölme seçmesi ve burada zaman geçirmesi pasif sakınma olarak kabul edilmiştir (Saghal, 1993).



Şekil 2.5. Pasif sakınma testinde kullanılan düzenek

2.4. Biyokimyasal Testler

Davranış deneylerinin tamamlanmasının ardından hayvanlar sakrifiye edilerek kan örnekleri toplanmıştır. Toplanan kan örneklerinden ayrılan serumlarda aşağıdaki analizler gerçekleştirilmiştir.

2.4.1. Serum TNF α düzeylerinin analizi

Serum TNF α düzeylerinin tayini için TNF α ELISA kiti (Invitrogen Rat TNF alpha Coated ELISA Kit, Vienna, Austria) kullanıldı. Kit protokolüne uygun olarak temin edilen kanlar serum ayırma tüpleri kullanılarak ayrıldı. Örnekler kullanılıncaya kadar -80° de saklandı.

ELISA prosedürüne başlamadan önce serum örnekleri ve ELISA kiti 30-60 dakika oda ısısında bırakıldı. Daha sonra Biotin antikoru ve Streptavidin-HRP kit içerisinde bulunan dilüsyon solüsyonları kullanılarak 1:100 seyreltme oranı ile seyreltildi. Yıkama solüsyonu ve analiz solüsyonu da distile su kullanılarak 1:20 oranında seyreltilerek hazırlandı. Prosedüre uygun olarak örnek dilüsyon solüsyonu kullanılarak standartlar hazırlanıldı. İlk aşamada, plate kuyularına kör için 100

μL örnek dilüsyon solüsyonu, standartlar için $100 \mu\text{L}$ belirli oranlarda dilüe edilmiş standartlar, serum örnekleri için $50 \mu\text{L}$ örnek dilüsyon solüsyonu ve $50 \mu\text{L}$ serum örnekleri belirlenen kuyulara ayrı ayrı eklendi ve sonrasında her kuyuya $50 \mu\text{L}$ biotin antikoru eklenerek oda sıcaklığında 400 rpm 'de ayarlanmış bir mikropate çalkalayıcıda 2 saatlik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonucu kuyular boşaltılarak dört kere yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı. Dördüncü yıkamadan sonra kuyuların her birine $100 \mu\text{L}$ Streptavidin-HRP eklenerek oda sıcaklığında 400 rpm 'de mikropate çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı. Ardından kuyular boşaltılarak dört kere yıkama solüsyonu ile yıkama gerçekleştirildi. Dördüncü yıkamadan sonra kuyular boşaltılarak $100 \mu\text{L}$ TMB substratı eklenerek karanlık ortamda 10 dakika reaksiyonun gerçekleşmesi beklendi. Reaksiyonun sonlandırılması için $100 \mu\text{L}$ stop solüsyonu eklenerek 5 dakika içinde 450 nm dalga boyunda ELISA Plate okuyucu da absorbanslar okundu. Standartların absorbansları kullanılarak standart eğri grafiği çizildi ve serum örneklerinin hesaplamaları yapılarak sonuçlar değerlendirildi.

2.4.2. Serum kortikosteron düzeylerinin analizi

Stres belirteci olarak kan örnekleri kullanılarak kortikosteron miktarı ELİSA ile ölçüldü. Santrifüj ile kanın serum kısmı ayrıldıktan sonra kortikosteron protein miktar tayini için sandviç yaklaşımı temelli ELİSA kiti (Shanghai SunRed Biotech) kullanılarak üretici firmanın önerdiği protokole göre gerçekleştirildi. Kısaca, $40 \mu\text{L}$ örnek ve $10 \mu\text{L}$ antikor deney sıvısı içerisine eklenerek 37°C 'de, 60 dk inkübe edildi. Yıkama ve kromojen çözeltilinin eklenmesinden sonra 37°C 'de 10 dk inkübe edildi ve asidik çözelti eklenerek reaksiyon durduruldu. Oluşan renk değişiminin ölçülmesi için örnekler 450 nm dalga boyunda soğurması spektrofotometrede (SpectraMax Microplate Reader, Molecular Devices, Downingtown, PA, USA) belirlendi. Sonuçların normalizasyonu için toplam protein miktarı BCA yöntemiyle ölçüldü.

Toplam protein ölçümü için BCA yöntemi kullanıldı. $\%1$ BCA çözeltisi (Sigma) ve $\%4$ bakır sülfat (Sigma) çözeltisi $50:1$ oranında önceden karıştırılarak yeşil renkli solüsyon elde edildi. $20 \mu\text{L}$ örnek ve $200 \mu\text{L}$ BCA solüsyonu 96 -kuyucuklu platelerde, 37°C 'de 30 dk inkübe edildi. Protein varlığında mor renge dönüşen sıvının 562 nm dalga boyunda soğurması VIS-spektrofotometresi (VersaMax,

Molecular Devices, ABD) kullanılarak belirlendi. Ölçümlerde BSA çözeltisi (0,5 µg/mL – 3,0 µg/mL) standart olarak kullanıldı.

2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirmesi

Lokomotor aktivite deneyinin sonuçları, total lokomotor aktivite olarak; zorunlu yüzme testinin sonuçları immobilité süresi olarak; sükröz tercih testinin sonuçları, % sükröz tercih, olarak; vücut ağırlıkları gram olarak; Morris su labirenti testinin sonuçları, kaçış latansı ve platform kadranında geçirilen zaman olarak; pasif sakınma testinin sonuçları, retansiyon süresi olarak değerlendirildi. Biyokimyasal ölçümlerde serum TNF α düzeyleri pg/mL olarak, serum kortikosteron düzeyleri ng/mL olarak verildi. Sonuçlar “ortalama±standart hata” olarak verildi. Bu parametreler için gruplara ait sonuçlar tek yönlü ve iki yönlü varyans analizi olarak bilinen ANOVA ile analiz edildi. Gruplar arasında anlamlı fark varsa, farklılık *post hoc* Tukey testi kullanılarak kıyaslandı. Tüm istatistiksel testlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

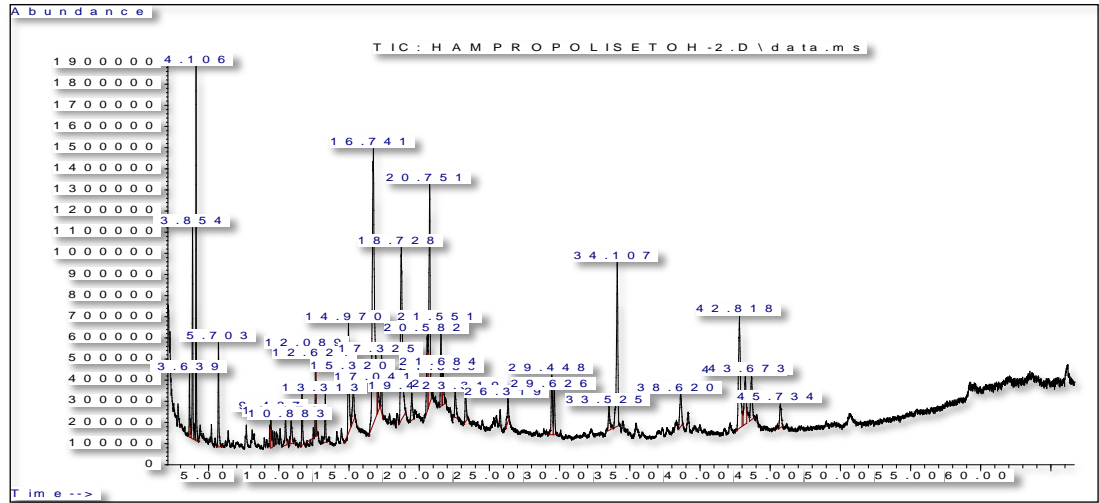
3. BULGULAR

3.1. Propolis Ekstresinin GC-MS Analizi Sonuçları

Propolisin sudaki ekstresi 10 mg/ml propolis içerecek şekilde Aksu Vital Doğal Ürünler A.Ş. tarafından deneylere başlanmadan önce taze bir şekilde hazırlandı. Ekstrenin içeriği GC-MS metodu ile analiz edildi.

Tablo 3.1. GC-MS analizi sonuçlarına göre propolis içeriğinin yüzde dağılımı

Bileşen (Fenolik asit-flavonoid)	Yüzde (%)
Pinocembrin	19,30±5
Chrysin	10,97±5
Tectochrysin	9,51±5
Alpha bisabolol	5,77±5
Pinostrobin chalcone	3,75±5
Galangin	1,12±5
Diğer safsızlıklar	49,58±5

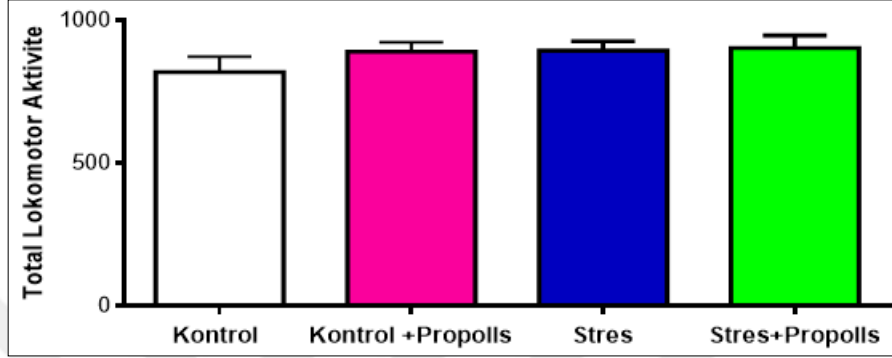


Şekil 3.1. Propolis ekstresinin GC-MS analizi kromotogramı

3.2. Davranış Deneylerinin Sonuçları

3.2.1. Lokomotor aktivite testi

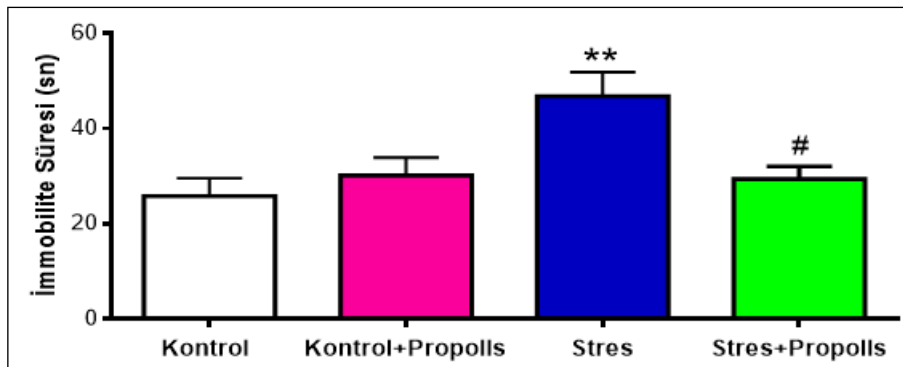
Deney hayvanlarının total lokomotor aktivitesi 35 günlük kronik stres uygulamasının ardından ölçüldü. Stres prosedürü ya da propolis uygulaması kontrol grubuna göre lokomotor aktivite değerlerini anlamlı bir şekilde değiştirmede.



Şekil 3.2. Lokomotor aktivite testinde stres veya propolis uygulamasının total lokomotor aktivite üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi (Her grup için $n=10$)

3.2.2. Zorunlu yüzme testi

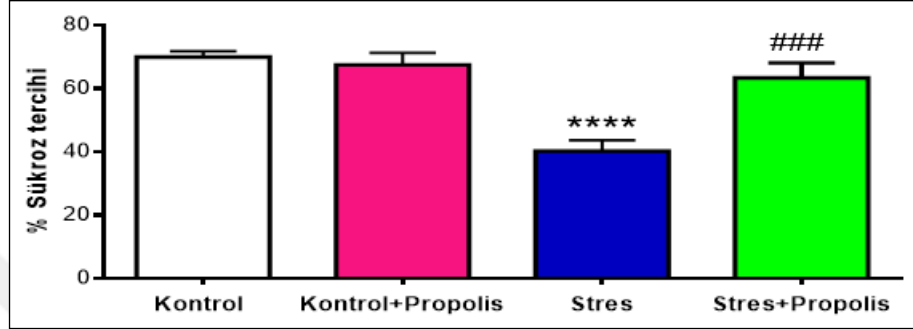
Zorunlu yüzme testinde kronik öngürülemez stres uygulanan stres grubunda immobilité süresinde anlamlı derecede artış görüldü ($p<0,01$). Bu artışın propolis tedavisi alan grupta stres grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı bulundu ($p<0,05$). Strese maruziyet ile immobil kalma süresinde artış olarak görülen çaresizlik davranışını propolis uygulamasının düzeltebileceği gösterildi.



Şekil 3.3. Zorunlu yüzme testinde stres veya propolis uygulamasının immobilité süresi üzerine etkileri. $**p<0,01$ (Kontrol grubuna göre), $\#p<0,05$ (Stres grubuna göre). Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi. (Her grup için $n=10$)

3.2.3. Sükroz tercih testi

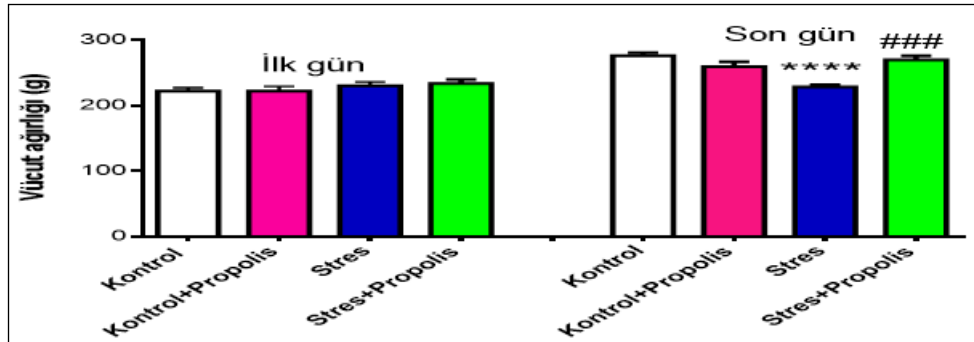
35 günlük stres maruziyeti sonrası anhedoni-benzeri davranış ölçümü için uygulanan sükroz tercih testinde stres grubunun değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,0001$). Strese maruziyet sırasında propolis tedavisi alan grupta ise azalan sükroz tercihi yüzdesi değerleri stres grubuna göre anlamlı düzeyde artarak ($p<0,001$), kontrol değerlerine geri döndü.



Şekil 3.4. Sükroz tercih testinde stres veya propolis uygulamasının %sükroz tercih değerleri üzerine etkileri. **** $p<0,0001$ (Kontrol grubuna göre), ### $p<0,001$ (Stres grubuna göre). Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir (Her grup için $n=10$)

3.2.4. Vücut ağırlığı

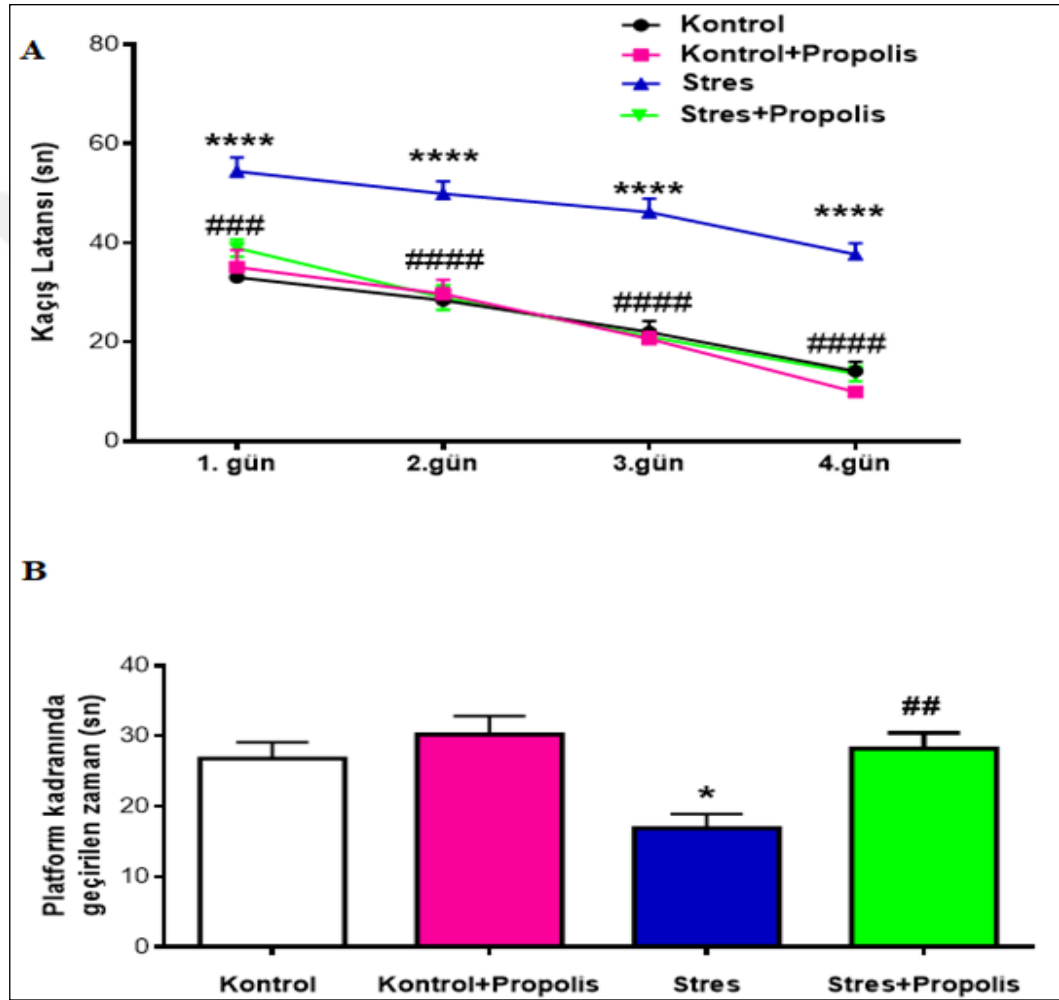
Hayvanların vücut ağırlıkları deneylere başlamadan önce ve stres uygulamasının sonunda ölçüldü. Her grup kendi başlangıç ağırlıkları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Vücut ağırlıkları kronik strese maruziyet sonrası anlamlı düzeyde azaldı ($p<0,0001$), propolis uygulamasının ardından ise kontrol değerlerine geri döndü.



Şekil 3.5. Vücut ağırlıkları üzerine stres veya propolis uygulamasının etkileri. **** $p<0,0001$ (Stres grubu ilk gün değerine göre), ### $p<0,001$ (Stres grubu son gün değerine göre). Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi (Her grup için $n=10$)

3.2.5. Morris su labirenti testi

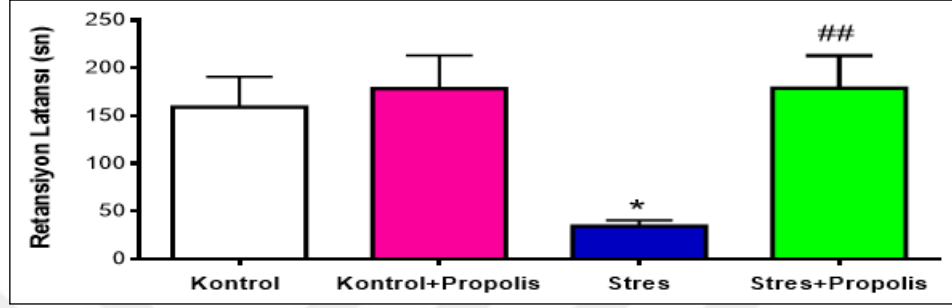
Sıçanlarda uzaysal bellek parametrelerinin ölçümü için uygulanan Morris su labirenti testinde beşinci günde uygulanan probe testinde stres grubunun platform kadranında geçirilen zaman değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0,05$), stres prosedürü uygulanırken propolis tedavisi gören Stres+Propolis grubunun değerleri ise kontrollerine geri döndü (Şekil 4.6).



Şekil 3.6. Morris su labirenti testinde stres veya propolis uygulamasının (A) kaçış latansı ve (B) platform kadranında geçirilen zaman değerleri üzerine etkileri. * $p<0,05$ (Kontrol grubuna göre), ## $p<0,01$ (Stres grubuna göre). Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi (Her grup için $n=10$)

3.2.6. Pasif sakınma testi

Emosyonel bellek ölçümü amacıyla kullanılan pasif sakınma testinde ikinci gün retansiyon latansı değerleri stres grubunda anlamlı olarak azalırken ($p<0,05$), propolis tedavisi uygulanan grubun sonuçları ise stres grubuna göre anlamlı düzeyde yükseldi ($p<0,01$).

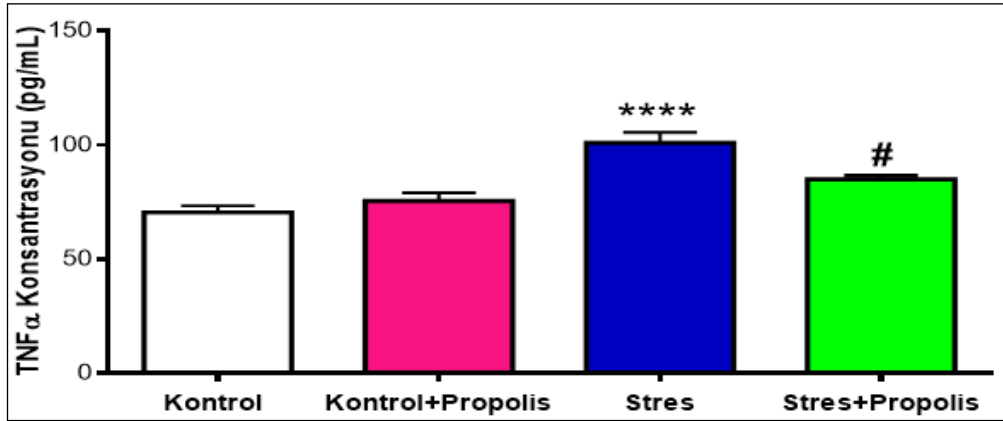


Şekil 3.7. Pasif sakınma testinde stres veya propolis uygulamasının ikinci gün retansiyon latansı değerleri üzerine etkileri. * $p<0,05$ (Kontrol grubuna göre), ## $p<0,01$ (Stres grubuna göre). Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi (Her grup için $n=10$)

3.3. Biyokimyasal Bulgular

3.3.1. Serum TNF α düzeyleri

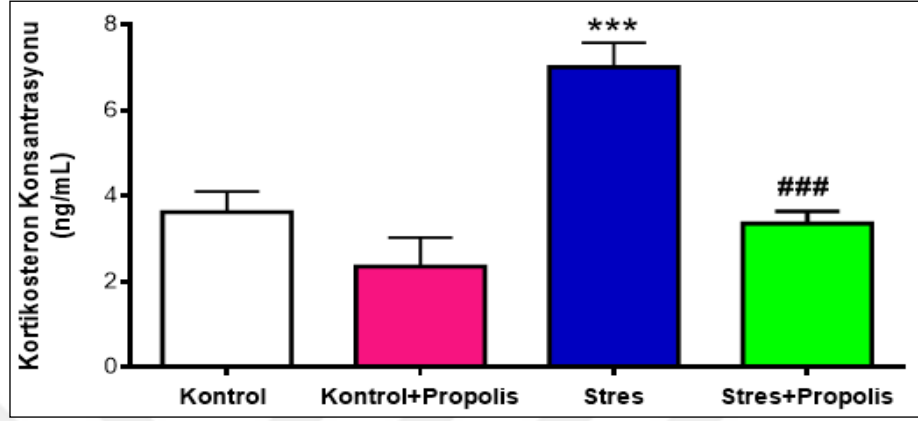
Serum TNF α düzeyleri değerlendirildiğinde stres grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış varken ($p<0,0001$), propolis tedavisinin bu artışı geri çevirdiği görüldü.



Şekil 3.8. Stres veya propolis uygulamasının serum TNF α düzeyleri üzerine etkileri. **** $p<0,0001$ (Kontrol grubuna göre), # $p<0,05$ (Stres grubuna göre). Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi (Her grup için $n=10$)

3.3.2. Serum kortikosteron düzeyleri

Serum kortikosteron düzeyleri değerlendirildiğinde, stres grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış görülürken ($p<0,001$), propolis tedavisinin ardından bu artış kontrollerine geri döndü.



Şekil 3.9. Stres veya propolis uygulamasının serum kortikosteron düzeyleri üzerine etkileri. *** $p<0,001$ (Kontrol grubuna göre), ### $p<0,001$ (Stres grubuna göre). Sonuçlar ortalama± standart hata olarak verildi (Her grup için $n=10$)

4. TARTIŞMA

Toplumda yaygın şekilde görülen psikiyatrik bir hastalık olan depresyonun, stres düzeyindeki artışla birlikte prevalansının arttığı bilinmektedir (Slavich ve Irwin, 2014). Depresyon sırasında hastanın yaşam kalitesini düşüren pek çok belirtiyile beraber öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar görülmektedir (D'Sa ve Duman, 2002; Rafferty ve diğ., 2018). Bu çalışmada kronik öngörülemeyen hafif stres uygulanarak depresyon modeli oluşturulan sıçanlarda kronik propolis uygulamasının bozulan bilişsel fonksiyonlar ve depresyon-benzeri davranışlar üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda sıçanlara bir arı ürünü olan propolisin 100 mg/kg dozunda kronik öngörülemeyen hafif stres uygulaması sırasında 35 gün boyunca uygulanmasının ardından öncelikle klinik depresyon tablosundaki temel belirtiler olan anhedoni ve çaresizlik davranışlarına etkisi araştırıldı (Willner ve diğ., 1996). Yapılan önceki çalışmalarda kronik öngörülemeyen hafif stres prosedürüne maruz kalan sıçanların vücut ağırlıklarında azalma meydana geldiği gösterildiğinden (Willner ve diğ., 1996), çalışmanın deneysel kısmından önce ve stres prosedürünün bittiği 35. günde sıçanlar tartıldı. Sıçanlarda anhedoni sükröz tercih testi ile, çaresizlik davranışı zorunlu yüzmeye testi ile ölçüldü. Propolisin her iki testteki davranışı da düzelterek normal değerlerine döndürdüğü, strese bağlı olarak azalan vücut ağırlığını anlamlı olarak arttırdığı tespit edildi.

Depresyonun temel belirtilerinden olan anhedoni deney hayvanlarında sükröz tercih testi ile ölçülmektedir (Jayatissa ve diğ., 2008). Sıçanlarda testin son günü yapılan ölçümlerde sükröz çözeltisinin tüketiminin, toplam sıvı tüketimine oranla azalması anhedoni göstergesi olarak kabul edilir (Sarkisova ve diğ., 2010). Çalışmamızda kronik öngörülemeyen hafif stres uygulanan grupta sükröz tercihi anlamlı olarak azaldı. Stres uygulaması ile birlikte kronik propolis uygulaması sonrası azalan sükröz tercihinin normal değerlerine geri döndüğü saptandı. Ayrıca çalışmanın ilk ve 35. günlerinde ölçülen vücut ağırlıkları stres grubunda anlamlı olarak azalırken, propolis tedavisinin ardından bu değerlerin kontrol değerlerine geri döndüğü görüldü. Literatürde benzer bir çalışmanın olmaması bu araştırmanın propolisin anhedoni

üzerindeki etkisini göstermesi bakımından literatüre önemli bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Sıçanlarda depresyon-benzeri diğer bir davranış olan çaresizlik davranışına propolisin etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde sağlıklı sıçanlarda propolisin yağlı ekstresinin 50-100 mg/kg'lık tek doz uygulaması ile zorunlu yüzme testindeki immobilité süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada propolisin antidepresan-benzeri etkisi olduğu, bu etkisine antioksidan aktivitesinin katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Reis ve diğ., 2014). Lee ve arkadaşlarının (2013) sağlıklı farelerde yaptıkları bir çalışmada benzer şekilde etanolik propolis ekstresinin 100 mg/kg tek doz uygulanmasının antidepresan-benzeri etkiye yol açtığı tespit edilmiştir. Propolisin bu etkisine glukokortikoid-reseptör fonksiyonunda artış aracılığıyla olan HPA ekseninin modülasyonuna bağlı olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da kanda strese bağlı olarak yükselen kortikosteron düzeyinin propolis tedavisi sonrası kontrol değerlerine dönmesi, zorunlu yüzme testindeki antidepresan etkiye HPA ekseninin modülasyonunun katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Strese maruziyet sırasında davranışsal değişikliklere yol açan farklı mekanizmaların araştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Kronik strese maruziyet sonucu TLR-2 ve TLR-4 reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinin inhibe olduğu, bu inhibisyonun inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açtığı, salınan bu sitokinlerin davranışlar ve bilişsel fonksiyonlarla ilgili beyin bölgeleri olan hipokampus ve amigdalay etkilediği gösterilmiştir. Kronik restraint stres uygulanmış farelerde yapılan bir çalışmada 14 gün stres prosedürü boyunca uygulanan propolisin immünomodülatör etkisinin olduğu, bu etkisini TLR-2 ve TLR-4 reseptör düzeylerini upregüle ederek oluşturduğu bulunmuştur (Orsatti ve Sforcin, 2012). Çalışmamızın başlangıcında hedeflenen çıktılar açısından kapsam dışında olmakla birlikte, farklı mekanizmaların da propolisin antidepresan etkisinin altında yatabileceği göz ardı edilmemelidir. Ancak bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nörodejeneratif hastalıklar sırasında oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis gibi farklı nedenlerle nöronal hücre ölümü gerçekleştiği bilinmektedir (Chen ve diğ., 2008; Nanaware ve diğ., 2017). Daha önce yapılan klinik çalışmalarda ek olarak anksiyöz bireylerin yüksek düzeyde oksidatif strese maruziyete meyilli oldukları,

ayrıca afektif bozuklukları olan hastaların yüksek MDA düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (Özcan ve diğ., 2004). Ayrıca SSS'nin oksidatif hasara açık olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres düzeyinde artışla seyreden *in vivo* serebral hasar modelinde propolisin antioksidan etkisi ile yararlı etki gösterdiği saptanmıştır (Guang ve Du, 2006). Propolisin antioksidan aktivitesinin kimyasal kompozisyonuna bağlı olduğu bilindiğinden, içeriğindeki hangi bileşen ile antioksidan etki yaptığı araştırılan propolisin, özellikle içerdiği flavanoidlerin ve fenolik bileşiklerin antioksidan etkisinin olduğu ortaya konmuştur (Moreno ve diğ., 2000; Banskota ve diğ., 2001). Çalışmamızda kullandığımız Türk propolisinin yapılan kimyasal analizlere göre flavanoid ve fenolik asit içeriğinin yüksek olması, antioksidan aktivitesinin olduğunu desteklemektedir. Tüm bu bilgilerden ve çalışmamızdaki bulgulardan yola çıkılarak saptadığımız antidepresan aktivitenin altında yatan mekanizmalardan birinin propolisin antioksidan aktivitesinin olduğu ileri sürülebilir.

Yapılan literatür araştırmasında propolisin içeriğinde bulunan biyolojik aktiviteye sahip kafeik asit fenil etil ester (KAFE)'in santral sinir sistemi üzerindeki etkileri ile ilgili bazı çalışmalar bulunmuştur. Bu çalışmalardan birinde tavşanda serebral iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuştur. KAFE'nin tavşan beyinde serebral peroksidasyonu önlediği gösterilmiştir (İlhan ve diğ., 1999). Sıçanlarda oluşturulan deneysel alerjik ensefalomiyelit modelinde de KAFE tedavisinin oksidatif stres düzeyinde artışa yol açan reaktif oksijen ürünlerinin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (İlhan ve diğ., 2004). Neonatal hipoksik-iskemi beyin hasarı modeli oluşturulmuş sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada, KAFE'in beyinde nöronal ölümü antiinflamatuvar etkisi ile inhibe ettiği saptanmıştır (Wei ve diğ., 2004). Çalışmamızda kullandığımız propolis çözeltilisinin içerdiği KAFE'nin antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitesi ile depresyon benzeri davranışları ve bilişsel fonksiyonlardaki bozuklukları düzeltmiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın iki temel hedefinden biri de kronik öngörülemez strese maruziyet sırasında gerçekleşmesi beklenen bilişsel fonksiyonların bozulmasına kronik propolis uygulamasının etkisinin araştırılmasıydı. Deneylerimizde stres ve propolisin uzaysal bellek üzerindeki etkisi Morris su labirenti testi, duygusal belleğe etkisi ise pasif sakınma testi ile tespit edildi. Kronik propolis uygulamasının her iki testte de bozulan

öğrenme bellek fonksiyonlarını düzelttiği, depresyona bağlı olarak bozulan uzaysal ve duygusal bellek tiplerini normal değerlerine geri çevirdiği tespit edildi.

Propolisin depresyon nedeniyle gelişen bilişsel bozukluklar üzerindeki etkileri dışında, farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan öğrenme ve bellek bozukluklarına etkilerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan tek çalışmada yüksek irtifada yaşayan yaşlı popülasyonunda, gönüllüler 24 ay boyunca takip edilmiş, sistemik inflamasyon artışıyla beraber orta düzeyde bilişsel bozukluklar geliştiği ortaya konmuştur. Propolis takviyesi alan gönüllülerde ise 12 ay kullanımdan itibaren anlamlı şekilde serum IL-1 β düzeyinde düşme, TGF β 1 düzeyinde artma ve bunlara paralel bir şekilde gönüllülere uygulanan mental test skorlarında anlamlı düzeyde düzelme olduğu gösterilmiştir. Çalışmada propolisin kronik kullanımı sonucu görülen antiinflamatuvar etkisi ile sistemik inflamasyon düzeyinde düşüş sağlayarak yararlı olduğu ileri sürülmüştür (Zhu ve diğ., 2018). Araştırmamızda serumdaki TNF α düzeyinde strese maruziyet sonrası görülen artışın, kronik propolis tedavisinin ardından kontrol değerlerine düşmesi, kullandığımız propolis ekstresinin antiinflamatuvar etkisinin bilişsel hasarı önlemede etkili olduğunu desteklemektedir.

Chen ve arkadaşları (2008) skopolamin-aracılı öğrenme bellek bozukluğu oluşturulmuş farelerde oral yol ile tek doz propolis uygulayarak skopolamin nedeniyle oluşan amnezinin düzeltildiğini göstermişlerdir. Özellikle 100 mg/kg dozunda uygulandığında propolisin Morris su labirentindeki öğrenme performansını artırdığı, beyin hipokampus bölgesindeki asetilkolin esteraz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak propolisin yaşlı hastalarda Alzheimer hastalığı ve benzeri diğer nörodejeneratif hastalıklardan beyini koruma potansiyeli olan bir farmasötik olduğunu ileri sürmüşlerdir (Chen ve diğ., 2008). Söz konusu çalışmada propolisin antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitesi araştırılmamış olup, tek doz propolisin akut etkisi incelenmiş olmakla birlikte, çalışmamızda propolisin strese bağlı bilişsel hasar üzerindeki etkilerini araştırma hipotezimizin geliştirilmesine katkısı olmuştur. Araştırmamızda Morris su labirenti testinde propolisin bilişsel performansı geliştirici etkisinin saptanması, yukarıda bahsedilen çalışma ile bulgularımızın paralel olduğunu desteklemektedir.

Nanaware ve arkadaşlarının (2017) yaptığı diğer bir çalışmada Hint propolisinin Alzheimer hastalığındaki bellek bozukluğundan sorumlu tutulan β -amiloid aracılı bellek bozukluğunda nöroprotektif etkisi olduğu bulunmuştur. Sıçanlarda bilişsel hasar β -amiloid peptidin intraserebroventriküler uygulaması ile oluşturulmuş, 14 günlük toparlanma süresinin ardından 21 gün süreyle oral yoldan propolis uygulanmıştır. Bu sürenin sonunda Morris su labirenti ve radial kollu labirent testleri ile ölçülen bilişsel fonksiyonlar propolis uygulanan grupta düzelmiş, beyinde β -amiloid aracılı artan MDA düzeyleri propolis tedavisinin ardından düşmüştür. Ayrıca söz konusu çalışmada Chen ve arkadaşları (2008) gibi beyinde asetilkolin esteraz inhibisyonu ve monoamin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan kanda BDNF düzeyleri artmıştır. Tüm bu farklı mekanizmaların β -amiloid aracılı bellek bozukluğunun düzelmesine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Nanaware ve diğ., 2017). Bilişsel fonksiyonların strese bağlı olarak bozulduğu çalışmamızda, propolis beyinde oksidatif stres hasarını önleyerek ve nörotrofik faktör düzeylerini yükselterek nöroprotektif etki yapmış olabilir.

Miyazaki ve arkadaşları (2015) homosistein uygulayarak bilişsel hasar oluşturdukları farelerin 55 hafta diyetlerine propolis eklemişler, bu sürenin sonunda Morris su labirenti testinde 5. gün platform kadranında geçirilen zaman parametresini homosistein grubuna göre anlamlı düzeyde artırdığını göstermişlerdir. Hipokampustaki amiloid akümülyasyonundaki artışı da propolis uygulaması geri çevirmiştir. Propolisin bilişsel fonksiyon bozukluğunu düzeltici etkisinin plazma homosistein düzeyini düşürücü etkisine bağlı olduğu ileri sürülen bu çalışma, propolisin bilişsel fonksiyonları geliştirici etkisine farklı bir bakış açısı sağlamaktadır.

Propolis ekstresinin içeriğinde çeşitli flavanoidlerin bulunduğu bilinmektedir. Bu flavanoidlerden biri olan pinosembinin kronik serebral hipoperfüzyon modeli oluşturulmuş sıçanlara 14 gün süre ile uygulanması ile, nörodejeneratif bir tablo oluşmasına yol açan serebral hipoperfüzyonda pinosembinin öğrenme ve bellek bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir (Guang ve Du, 2006). Morris su labirenti testinde serebral hipoperfüzyon grubunda bozulan bilişsel fonksiyon pinosembinin uygulamasının ardından kontrol değerlerine dönmüştür. Ayrıca hipoperfüzyon nedeniyle beynin hipokampus bölgesinde mitokondriyal reaktif oksijen ürünlerinin

düzeylerindeki artışın bilişsel hasara katkıda bulunduğu, pinosembrin tedavisi sonrası ise bu değerlerin de anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. Araştırmacılar bu bulgulardan yola çıkarak oksidatif stres artışının görüldüğü diğer nörodejeneratif hastalıklarda da pinosembrinin antioksidan etkisiyle hastalığın erken aşamasında önleyici ya da gelişmesini yavaşlatıcı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (Guang ve Du, 2006). Çalışmamızda kullanılan Türk propolis ekstresinin içeriğinde yüksek oranda pinosembrin bulunmaktadır. Öğrenme ve bellek fonksiyonlarını düzeltici etkinin kullanılan ekstrenin antioksidan aktivitesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda uzun süreli propolis uygulamasının, kronik strese bağlı olarak gelişen depresyon-benzeri davranışları ve bilişsel fonksiyonlarda saptanan bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir. Propolis uygulaması hayvan çalışmalarında anhedoni davranışı ölçümü amacıyla uygulanan sükroz tercih testinde ve çaresizlik davranışının ölçümü için uygulanan zorunlu yüzmeye testinde bu davranışları geri çevirmiştir. Anhedoni-benzeri davranışları saptamak amacıyla kullanılan bir diğer parametre olan vücut ağırlıklarında strese bağlı azalmayı da kontrol değerlerine döndürmüştür. Diğer yandan kronik strese maruziyet sonrası bilişsel fonksiyonlarda Morris su labirenti testi ve pasif sığınma testi ile tespit edilen bozukluklar, propolis uygulamasının ardından düzelmiştir. Çalışmamızda serum kortikosteron düzeylerinin stres grubunda artarken, propolis tedavisinin ardından kontrollerine geri dönmesi, propolisin hipotalamus-hipofiz eksenindeki aktivite artışını baskılayarak antidepresan ve anti-amnezik etki yapmış olabileceğini düşündürmektedir. Moleküler bulgularımıza dayanarak, serum sitokin düzeylerinde gerçekleşen strese bağlı artışın, propolis tedavisinin ardından anlamlı düzeyde düşmesi ve kontrol değerlerine gerilemesi, propolisin anti-inflamatuar etkisi ile depresyon ve bilişsel bozukluklarda önemli role sahip inflamasyonu baskılayarak bu etkilerini gerçekleştirdiğini desteklemektedir.

Çalışmamız ile strese bağlı gelişen bilişsel bozuklukları önlemede kronik propolis uygulamasının etkili olduğu ilk kez gösterilmiş olup, antidepresan etkisinin yanı sıra anti-amnezik etkisi olan propolisin terapötik potansiyelinin olduğu ortaya konmuştur. Çalışmanın devamında propolis uygulamasının öğrenme ve bellek üzerindeki faydalı etkisinin mekanizmalarının araştırılması için çeşitli önerilerde bulunulabilir. Öncelikle kanda strese maruziyet sonrası yükselen TNF α düzeyi, öğrenme ve bellek işlevleri için önemli bir beyin bölgesi olan hipokampusta da ölçülebilir. Diğer yandan çalışmada kullanılan propolisin anti-inflamatuar etkisinin yanısıra antioksidan etkisinin bulunduğu bilinmektedir. Kanda ve hipokampus gibi beyin bölgesinde antioksidan enzim düzeylerinin ölçülmesi, propolisin etki mekanizmasının daha kapsamlı şekilde aydınlatılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Alencar S.M., Oldoni T.L., Castro M.L., ve diğ., Chemical Composition And Biological Activity of a New Type of Brazilian Propolis: Red Propolis, *J Ethnopharmacol*, 2007, **113**(2), 278-83.

Amerikan Psikiyatri Birliği, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5. baskı, Amerika Birleşik Devletleri, 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>, (Ziyaret Tarihi: 01.05.2019)

Arısoy E.S., Yarış E., Coşkun Ö., *TC Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2003*, Ankara, 2003.

Atik A. ve Gümüş T., Propolisin Gıda Endüstrisinde Kullanım Olanakları, *Akademik Gıda*, 2017, **15**(1), 60-65.

Banskota A.H., Tezuka Y., Adnyana I.K., Ishii E., Midorikawa K., Matsushige K., Kadota S., Hepatoprotective and Anti-Helicobacter Pylori Activities of Constituents From Brazilian Propolis, *Phytomedicine*, 2001, **8**(1), 6-23.

Barrett K.L., Barman S.M., Boitano S., Brooks H.L., *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, Çev. Ed. Hakkı Gökbel, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2015.

Brandeis R., Brandies Y., Yehuda S., The Use of Morris Water Maze in the Study of Memory and Learning, *Int J Neurosci*, 1989, **48**(1-2), 29-69.

Capuron L., Miller A.H., Immune System to Brain Signaling: Neuropsychopharmacological Implications, *Pharmacology & therapeutics*, 2011, **130**(2), 226.

Chen J., Long Y., Han M., Wang T., Chen Q., Wang R., Water-soluble derivative of propolis mitigates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice, *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, **90**(3), 441-6.

Claus R., Kinscherf R., Gehrke C., Bonaterra G., Basnet P., Metz J., Deigner H.P., Antiapoptotic Effects of Propolis Extract and Propol on Human Macrophages Exposed to Minimally Modified Low Density Lipoprotein, *Arzneimittelforschung*, 2000, **50**(4), 373-9.

da Silveira C.C., Fernandes L.M., Silva M.L. ve diğ., Neurobehavioral and Antioxidant Effects of Ethanolic Extract of Yellow Propolis, *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2906953.

D'Sa C., Duman R.S., Antidepressants and Neuroplasticity, *Bipolar disorders*, 2002, **4**(3), 183-94.

de Mendonça I.C., Porto I.C., do Nascimento T.G. ve diğ., Brazilian Red Propolis: Phytochemical Screening, Antioxidant Activity and Effect Against Cancer Cells, *BMC Complement Altern Med*, 2015, **15**, 357.

Dere E., Kartteke E., Huston J., Desouzasilva M., The Case for Episodic Memory in Animals, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2006, **30**(8), 1206–24.

Doğan N., Hayoğlu I., Propolis ve Kullanım Alanları, *HR.Ü.Z.F.Dergisi*, 2012, **16**(3), 39–48.

Erol N., Kılıç C., Ulusoy M., Keçeci M., Şimşek Z., Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, 1.baskı, Ankara, 1998.

Ertürküner S.P., Yaprak S.E., Göçmez S.S., Ekmekçi H., Öztürk Z.B., Seçkin İ., Sever Ö., Keskinbora K., Anti-inflammatory and Ultrastructural Effects of Turkish Propolis in a Rat Model of Endotoxin-Induced Uveitis, *Folia Histochem Cytobiol*, 2016, **54**(1), 49-57

Filho C.B., Jesse C.R., Donato F., ve diğ., Neurochemical Factors Associated with the Antidepressant-like Effect of Flavonoid Chrysin in Chronically Stressed Mice, *European Journal of Pharmacology*, 2016, 791284–96.

Fontanilla C.V., Ma Z., Wei X., Klotsche J., ve diğ., Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine- Induced Neurodegeneration, *Neuroscience*, 2011, **188**, 135-41.

Guang H., Du G., Protections of Pinocembrin on Brain Mitochondria Contribute to Cognitive Improvement in Chronic Cerebral Hypoperfused Rats, *European J Pharmacology*, 2006, **542**, 77-83.

Guyton A.C., Hall E.J., *Tıbbi Fizyoloji*, Türkçe 13. Baskı Çev. Ed. Berrak Ç. Yeğen, İnci Alican, Zeynep Solakoğlu, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017.

Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G., *Goodman's and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 10th edition, McGraw Hill Companies USA, 2001.

Hilal-Dandan R., Brunton L.L., *Goodman ve Gilman'in Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*, Güneş Tıp Kitabevleri 2. Baskı, 2017.

Ilhan A., Akyol O., Gurel A., Armutcu F., Iraz M., Oztas E., Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester Against Experimental Allergic Encephalomyelitis-Induced Oxidative Stress in Rats, *Free Radic Biol Med*, 2004, **37**(3), 386-94.

Ilhan A., Koltuksuz U., Ozen S., Uz E., Ciralik H., Akyol O., The Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Spinal Cord Ischemia/Reperfusion Injury in Rabbits, *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, **16**(4), 458-63.

Jayatissa M.N., Bisgaard C.F., West M.J., Wiborg O., The Number of Granule Cells in Rat Hippocampus is Reduced After Chronic Mild Stress and Re-Established After Chronic Escitalopram Treatment, *Neuropharmacology*, 2008, **54**(3), 530-41.

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M., Siegelbaum S.A., Hudspeth A.J., *Principles of Neural Science*, 5th Edition, Mc Graw-Hill Health Professions Division, Part IX, 63. Konu, 2013.

Kayaalp O., *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13. Baskı Pelikan Kitabevi, Ankara, 2012

Kirchner L., Weitzdoerfer R., Hoeger H., Url A. ve diğ., Impaired Cognitive Performance in Neuronal Nitric Oxide Synthase Knockout Mice Is Associated with Hippocampal Protein Derangements, *Nitric Oxide*, 2004, **11**(4), 316–30.

Kleinrok Z., Borzecki Z., Scheller S., Matuga W., Biological Properties and Clinical Application of Propolis. X. Preliminary Pharmacological Evaluation of Ethanol Extract of Propolis (EEP), *Arzneimittel-Forschung*, 1978, **28**(2), 291–92.

Kumova U., Korkmaz A., Avcı B.C., Ceyran G., Önemli Bir Arı Ürünü: Propolis An Important Bee Product: Propolis, *Uludag Bee Journal*, 2002, 10-23.

Lee M.S., Kim Y.H., Park W.S., ve diğ., Novel Antidepressant-Like Activity of Propolis Extract Mediated by Enhanced Glucocorticoid Receptor Function in The Hippocampus. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 217853,10

Liberman, A.C., Trias E., da Silva Chagas L., ve diğ., Neuroimmune and Inflammatory Signals in Complex Disorders of the Central Nervous System, *Neuroimmunomodulation*, 2018, **25**, 246–70.

Li Y.J., Xuan H.Z., Shou Q.Y., Zhan Z.G., Lu X., Hu F.L., Therapeutic Effects of Propolis Essential Oil on Anxiety of Restraint-Stressed Mice, *Hum Exp Toxicol*, 2012, **31**(2), 157-65

Liu R., Li J.Z., Song J.K., Zhou D., ve diğ., Pinocembrin Improves Cognition and Protects The Neurovascular Unit in Alzheimer Related Deficits, *Neurobiol Aging*, 2014, **35**(6), 1275-85.

Lopes A.A., Ferreira T.S., Nesi R.T., ve diğ., Antioxidant Action of Propolis on Mouse Lungs Exposed to Short-Term Cigarette Smoke, *Bioorg Med Chem*, 2013, **21**(24), 7570-7.

Malberg J.E., and Schechter L.E., Increasing Hippocampal Neurogenesis: A Novel Mechanism for Antidepressant Drugs, *Curr pharm des*, 2005, **11**(2), 145–55.

Miguel M.G., Nunes S., Dandlen S.A., Cavaco A.M., Antunes M.D., Phenols and Antioxidant Activity of Hydro-Alcoholic Extracts of Propolis from Algarve, South of Portugal, *Food Chem Toxicol*, 2010, **48**(12), 3418-23.

Miyazaki Y., Sugimoto Y., Fujita A., Kanouchi H., Ethanol Extract of Brazilian Propolis Ameliorates Cognitive Dysfunction and Suppressed Protein Aggregations Caused by Hyperhomocysteinemia, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2015, **79**(11), 1884-1889.

- Moghaddam B., Balinao M.L., Stein-Behrens B., Sapolsky R., Glucocorticoids Mediate The Stress Induced Extracellular Accumulation Of Glutamate, *Brain Res*, 1994, **655**, 251-254.
- Mohammadzadeh S., Sharriatpanahi M., ve diğ., Antioxidant Power of Iranian Propolis Extract, *Food Chemistry*, 2007, **103**(3), 729–33.
- Moreno M.I., Isla M.I., Sampietro A.R., Vattuone M.A., Comparison of the Free Radical-Scavenging Activity of Propolis from Several Regions of Argentina, *J Ethnopharmacol*, 2000, **71**(1-2), 109-14.
- Morgane P., Galler J., Mokler D.A., Review of Systems and Networks of the Limbic Forebrain/Limbic Midbrain, *Progress in Neurobiology*, 2005, **75**(2), 143–60.
- Nanaware S., Shelar M., Sinnathambi A., Mahadik K.R., Neuroprotective Effect of Indian Propolis in Beta-Amyloid Induced Memory Deficit: Impact on Behavioral And Biochemical Parameters in Rats, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, **93**, 543-553.
- Ni J., Wu Z., Meng J., Zhu A., Zhong X., Wu S., Nakanishi H., The Neuroprotective Effects of Brazilian Green Propolis on Neurodegenerative Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells, *Oxid Med Cell Longev*, 2017, **2017**, 7984327
- Orsatti C.L., Sforcin J.M., Propolis immunomodulatory Activity on TLR-2 and TLR-4 Expression by Chronically Stressed Mice, *Nat Prod Res*, 2012, **26**(5), 446-53.
- Özcan M.E., Gulec M., Ozerol E., Polat R., Akyol O., Antioxidant Enzyme Activities and Oxidative Stress in Affective Disorders, *Int Clin Psychopharm*, 2004, **19**, 89-95.
- Özpoyraz N., Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar, *Klinik Psikiyatri*, 2002, **4**, 68-72.
- Page C., Walker M., Hoffman B., Curtis M., Walker M, *Integrated Pharmacology*, 3rd edition, Mosby, 2006.
- Perez-Caballero, L. Torres-Sanchez S., ve diğ., Monoaminergic System and Depression, *Cell and Tissue Research*, 2019, doi: 10.1007/s00441-018-2978-8.
- Petit-Demouliere B., Chenu F., Bourin M., Forced Swimming Test in Mice: A Review of Antidepressant Activity, *Psychopharmacology*, 2005, **177**(3), 245–55.
- Phelps E.A., and LeDoux J.E., Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior, *Neuron*, 2005, **48**(2), 175–87.
- Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M., Depression: A New Animal Model Sensitive to Antidepressant Treatments, *Nature*, 1977, **266**(5604), 730–32.
- Rafferty L.A., Cawkill P.E., Stevelink S.A.M., Greenberg K., Greenberg N., Dementia, Post-Traumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder: A Review of the Mental Health Risk Factors for Dementia in the Military Veteran

Population, *Psychological medicine*, 2018, **48**(9), 1400–1409.

Rapta P., Miš'ik V., Stas'ko A., Vra'bel I., Redox Intermediates of flavonoids and Caffeic Acid Esters From Propolis: An EPR Spectroscopy and Cyclic Voltammetry Study, *Free Radic. Biol. Med.*, 1995, **18**, 901–908.

Reis H.J., Guatimosim C., Paquet M., Santos M., ve diğ., Neuro-Transmitters in The Central Nervous System And Their İmplication in Learning and Memory Processes, *Curr Med Chem*, 2009, **16**(7), 796-840.

Reis J.S.S., Oliveira G.B., Monteiro M.C., Machado C.S., Torres Y.R., Prediger R.D., Maia C.S.; Antidepressant- and Anxiolytic-Like Activities of an Oil Extract of Propolis in Rats, *Phytomedicine*, 2014, **21**(11), 1466-72.

Saghal A., *Passive avoidance procedures*, 1st edition, Behavioral Neuroscience a Practical Approach, Oxford University Press, 1993, 1, 49-56.

Sarkisova K.Y., Kuznetsova G.D., Kulikov A.M., Luijtelaar G.V., Spike-Wave Discharges Are Necessary for the Expression of Behavioral Depression-like Symptoms, *Epilepsia*, 2010, **51**(1), 146–60.

Slattery D.A., Hudson A.L., Nutt D.J., Invited Review: The Evolution of Antidepressant Mechanisms, *Fundamental & clinical pharmacology*, 2004, **18**(1), 1–21.

Slavich G.M., Irwin M.R., From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression, *Psychological Bulletin*, 2014, **140**(3), 774–815.

Stahl S.M., *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi*, Editörü: Tunç Alkın, 4. baskı, İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2015.

Strehl E., Regina V., Erich F.E., Biochemical Activities of Propolis-Extracts III. Inhibition of Dihydrofolate Reductase, *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 1994, **49**(1–2), 39–43.

Tanaka M., Okamoto Y., Fukui T., Masuzawa T., Suppression of IL-17 Production by Brazilian Propolis in Mice with Collagen-İnduced Arthritis, *Inflammopharmacology*, 2012, **20**(1),19-26.

Tolbert L.M., David S.R, Ronald S.D., Norepinephrine Activates Extracellular-Regulated Kinase in Cortical Neurons, *Biological psychiatry*, 2003, **54**(10), 983–93.

Uzbay T., *Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma teknikleri*, 1. Baskı Çizgi Tıp Kitabevi, Bölüm 2, Bölüm 3, İstanbul, 2004a.

Uzbay T., Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi, *Klinik Psikiyatri*, 2004b, **4**, 3-11.

Uzbay T., *Nöroplastisite ve Depresyon*, Çizgi Yayınevi, Ankara, 1. Baskı, 2005.

Uzday T., *Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı*, İstanbul Medikal Yayıncılık, Ankara, 2007.

Valente M.J., Baltazar A.F., Henrique R., Estevinho L., Carvalho M., Biological Activities of Portuguese Propolis: Protection Against Free Radical-Induced Erythrocyte Damage and Inhibition of Human Renal Cancer Cell Growth in Vitro, *Food Chem Toxicol*, 2011, **49**(1), 86-92.

Varma G.S., Majör Depresif Bozuklukta Nöroinflamatuvar Hipotez, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2014, **6**(1), 1-9.

Vinet J., Carra S., ve diğ., Chronic Treatment with Desipramine and Fluoxetine Modulate BDNF, CaMKKalpha and CaMKKbeta mRNA Levels in the Hippocampus of Transgenic Mice Expressing Antisense RNA against the Glucocorticoid Receptor, *Neuropharmacology*, 2004, **47**(7), 1062–69.

Watanabe M.A.E., Amarante M.K., Conti B.J., Sforcin J.M., Cytotoxic Constituents of Propolis Inducing Anticancer Effects: a Review, *J Pharm Pharmacol*, 2011, **63**, 1378-1386.

Wei X., Zhao L., Ma Z., ve diğ., Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents Neonatal Hypoxic-İschaemic Brain Injury, *Brain*, 2004, **127**(12), 2629-35.

Willner P., Moreau J.L., Nielsen C.K., Papp M., Sluzewska A., Decreased Hedonic Responsiveness Following Chronic Mild Stress is Not Secondary to Loss of Body Weight, *Physiol Behav*, 1996, **60**(1), 129-34.

Willner P., Muscat R., Papp M., Chronic Mild Stress-Induced Anhedonia: A Realistic Animal Model of Depression, *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 1992, **16**(4), 525–34.

Yüksel N., *Psikofarmakoloji*, 3. Baskı MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2007.

Zabaiou N., Fouache A., Trousson A., Baron S., Zellagui A., Lahouel M., Lobaccaro J.A., Biological Properties of Propolis Extracts: Something New From an Ancient Product, *Chemistry and Physics of Lipids*, 2017, **207**, 214-222.

Zhu A., Wu Z., Zhong X., Ni J., ve diğ., Brazilian Green Propolis Prevents Cognitive Decline into Mild Cognitive Impairment in Elderly People Living at High Altitude, *J Alzheimers Dis*, 2018, **63**(2), 551-560.



EKLER



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



PROJE NO: 2017/52	ARAŞTIRMANIN ADI	Sıçnarlarda kronik öngörülemez hafif stresle indüklenen depresyon modelinde propolisin öğrenme bellek ve torasik aorta fonksiyonları üzerine etkileri
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNYANI/ADI KURUMU	Doç. Dr. Semil Selcen Göçmez
BAŞVURU BİLGİLERİ	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Tijen Utkan, Doç. Dr. Yusufhan Yazır, Vet. Hekim Cüneyt Özer, Yrd. Doç. Dr. Fevzi Uçkan, Yrd. Do. Dr. Fatma Ceyla Eraldemir, Arş. Gör. Tuğçe Demirtaş Şahin

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	X
------------------------------	--------------------------------------	---

KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri bulunan araştırma projesi Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine dayanarak gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler açısından incelenmiş olup, araştırmanın yürütülmesinin etik açıdan uygun olduğu kararına varılmıştır.	
	KARAR NO: KOU HADYEK 11/8-2017	KARAR TARİHİ: 30.11.2017

ETİK KURUL ÜYELERİ			
UNVANI/ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ Başkan	Kocaeli Üniversitesi (KOU) Tıp Fakültesi Nöroloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Mine ŞEHİRALTI Başkan Vekili	KOU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Veteriner Hekim Cüneyt Özer Raportör	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Tijen ÜTKAN Üye	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Yrd. Doç. Dr. Sabri CORA Üye	KOU Dış Hekimliği Fakültesi Endodonti AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Yard. Doç. Dr. Fevzi UÇKAN Üye	KOU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Zafer CANTÜRK Üye	KOU Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Melde YARDIMOĞLU YILMAZ Üye	KOU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	KOU Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Tıbbi Bilgi AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Yard. Doç. Dr. Gürler AKPINAR Üye	KOU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Veteriner Hekim Akın Ziya ÜNAL Üye	Hayvan Hakları Derneği Veterinerler Odası	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Asiye ASLAN Üye	Emekli Öğretmen	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Akgül A.G., Şahin D., Temel U., Eliçora A., Dillioğlugil M., Kır H.M., Özsoy O.D., Yıldız K., **Ozer C.**, Topçu S., Effect of nitric oxide synthase inhibitors in acute lung injury due to blunt lung trauma in rats, *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019, **27**(1), 63-72.

Tastan R., Okçu A. **Ozer C.**, Su Kaynaklı Zoonotik Enfeksiyonlar: Sel Baskınlarının Neden Olduğu Kentsel Tehlikeler, 2. Uluslararası Marmara Bilim ve Sosyal Bilimler Kongresi 26-27 - 28 Nisan 2019 Kocaeli, Türkiye.

Tastan R., **Ozer C.**, Okçu A., Vektörlerle Bulaşan Hastalıklar: İklim Değişikliği ve Küreselleşmenin Tetiklediği Yeni Tehdit 2. Uluslararası Marmara Bilim ve Sosyal Bilimler Kongresi, 26-27 - 28 Nisan 2019 Kocaeli, Türkiye.

Yazir Y., Utkan T., Gacar G., **Ozer C.**, Demirtaş Şahin T., Gocmez S.S. Effects of sildenafil on depressive-like behaviors associated with cigarette smoking in rats, 31st ECNP Congress - Barcelona 2018, 6-9 October 2018.

Sengül A., Anar C., Yazıcı O., Dede F., Köktürk S., **Özer C.**, Ratlarda Bleomisin ile İndüklenmiş Pulmoner Fibrozisde Artesunate'ın Etkisi, Uluslararası Katılımlı 39. Ulusal Kongresi SOLUNUM 2017, Izmir, Turkey.

Gocmez S.S., Sergazykyzy M.R., Kadyirbekovna Z.Z., **Ozer C.**, Demirtas Sahin T., Utkan T., Ketamine treatment reverses age-related vascular dysfunction in thoracic aorta, *Eur J Pharmacol*, Congress Book Version 27.06.2016, 7th European Congress of Pharmacology (EPHAR2016).

Sengul A., Arkan S., Vural C., **Ozer C.**, Bayrak B.Y., Tas A., Durmus Kocak N., Aka Akaturk U., Physiological and pathological effects of diminazene on pulmonary hypertension: A controlled rat model study, *Int J Clin Exp Med*, 2016, **2**, 29, 909-917

Sengul A., Vural C., Arkan S., **Ozer C.**, Bayrak B.Y., Tas A., Altintas N., Rapamycin Improves Vascular Remodeling in a Controlled Rat Model of Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension, *West Indian Med J*, 2015.

Sengul A., Vural C., Arkan S., **Ozer C.**, Tas A., Yaprak B., Bildirici O., Rapamycin Improves Vascular Remodeling in Monocrotaline Induced Pulmonary Hypertension, *Chest*, Volume 146, Issue 4, Pages 843A-843A, The American College of Chest Physicians 13 Ağustos 2015

Aktop S., Emekli-Alturfan E., **Ozer C.**, Gonul O., Garip H., Yarat A., Goker K., Effects of Ankaferd Blood Stopper and Celox on the Tissue Factor Activities of Warfarin-Treated Rats, *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, **20**(1),16-21.

Elicora A., Liman Ş.T., Arıca Yegin B., Akgül A.G., Eroglu H., Yıldız K., Topcu S., **Ozer C.**, The Effect Of Locally Applied Tgf-Beta3 On Wound Healing And Stenosis Development In Tracheal Surgery Respiratory Care, *Respir Care*, 2014, **59**(8), 1281-6.

Komsuoglu Celikyurt I., Utkan T., **Ozer C.**, Gacar N., Aricioglu F., Effects of YC-1 on Learning and Memory Functions of Aged Rats, *Med Sci Monit Basic Res*, 2014, **20**, 130-137.

Şengül A., Arkan S., Vural Ç., **Özer C.**, Yaprak B., Taş A., Ratlarda Monocrotatin ile indüklenmiş pulmoner hipertansiyonda diminazenin etkisi, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 36. Ulusal Kongresi 15-19 Ekim 2014 İzmir.

Bayramgürler D., Karson A., **Ozer C.**, Utkan T., Effects of long-term etanercept treatment on anxiety- and depression-like neurobehaviors in rats, *Physiol Behav*, 2013, **119**, 145-8.

Gocmez S.S., **Ozer C.**, Sahin D., Karadenizli S., Utkan T., Effects of chronic treatment with fluoxetine, moclobemide and agomelatine on rat isolated thoracic aorta, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 23, Supplement 2, Page S313 , 26th ECNP Congress, 5-9 October, Barcelona, (2013).

Aktop S., Emekli-Alturfan E., **Özer C.**, Gönül O., Garip H., Yarat A., Göker K., Ankaferd blood stopper ve celox'un varfarin verilmiş sıçan derisinde glutasyon ve lipid peroksidasyon üzerine etkilerinin incelenmesi, *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2012, **5**, 2, 1, S32-S42.

Utkan T., Gocmez S.S., **Ozer C.**, Gacar N., Aricioglu F., Selective and nonselective neuronal NOS inhibitors impair cognitive function in the three panel runway and passive avoidance tasks in rats, *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, **101**(4), 515-9.

Utkan T., **Ozer C.**, Gacar N., Aricioglu F., Effects of potent nitric oxide-guanylyl cyclase activator and phosphodiesterase 5 inhibitor on cognitive deficits in diabetic rats, *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, Volume 22, Supplement 2, Page S207, 25. ECNP, 13-17 October Vienna, (2012).

Utkan T., Komsuoglu-Celikyurt I., **Ozer C.**, Gacar N., Aricioglu F., Effects of potent nitric oxide guanylate cyclase activator on cognition in aged rats, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 21, Supplement 3, Page: S296, 24. ECNP, 3-7 September, Paris France, (2011)

Utkan T., **Ozer C.**, Gocmez S.S., Gacar N., Aricioglu F., Resveratrol prevents memory deficits caused by chronic unexpected mild stress in rats, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 21, Supplement 3, Pages: S295-S296, 24. ECNP, 3-7 September, Paris France, (2011).

Utkan T., **Özer C.**, Gacar N., Nitrik oksid-guanilat siklaz aktivatörü YC-1'in deneysel diyabetik sıçanlarda bozulmuş kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi, 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 19-22 Ekim, 2011, Eskişehir.

Bayramgürler D., Karson A., **Özer C.**, Utkan T., Uzun süreli etanercept uygulanmasının wistar albino sıçanlarda anksiyete ve depresyon üzerine etkileri, XX. Lütfü Tat Sempozyumu, 16-20 Kasım, 2011, Ankara.



ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Trabzon'da doğdu. İlköğrenimimi Rize ilinin Fındıklı ilçesinde Orta ve lise öğrenimimi 1998 yılında Trabzon ilinde tamamladı. 1999 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesinde eğitim ve öğretimime devam ederek 2005 yılında Veteriner Hekim ünvanı ile mezun oldu.

Askerliğimi 31.07.2005-31.07.2006 tarihleri arasında K.K.T.C 14.Zırhlı Tugay Komutanlığı Muayene ve Kabul Komisyonu Başkanlığında Vet. Hekim Asteğmen olarak tamamladı.

16.10.2006 tarihinde Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Biriminde Veteriner Hekim olarak göreve başladı. 04.04.2008 tarihinde Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimine Sorumlu Yönetici olarak atandı ve halen bu görevi yürütmekte. Aynı zamanda 04.04.2008 tarihi itibariyle Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Üyeliğini ve 15.06.2016 itibariyle de Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Raportörlüğü görevini de sürdürmektedir.