

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Beynin yüksek işlevleri olan öğrenme ve belleğin nasıl gerçekleştiği, ilaçların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını etkileyip etkilemedikleri son yıllarda yapılan birçok bilimsel çalışmanın odak noktasını oluşturmaktadır. 20. yüzyılın son yılları “Beyin Yılı” ve ayrıca “Bilişsel Nörobilim Yılı” olarak adlandırılmıştır (Albright, 2000). Bir duygudurum bozukluğu olan depresyonun genel olarak nokta prevalansı %10 dolayındadır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1998). Depresif hastalarda genellikle düşünme ve konsantrasyon kapasitelerinde azalma gibi bilişsel problemler ve bunun sonucu olarak bellekte bozulma görülmektedir. Depresyon ve bellek hasarı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir (Burt et al. 1995). Depresyondaki bu bellek hasarına ek olarak, depresyon tedavisinde kullanılan bazı antidepresanların, öğrenme ve bellek gibi fonksiyonlarda rol oynayan muskarinik reseptörler üzerindeki antikolinerjik etkileriyle bu fonksiyonları bozduğunu gösteren insan ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır (Amado-Boccaro et al. 1995; Everitt and Robbins, 1997; Frazer, 1997; Riedel and van Prag, 1995). Bazı çalışmalarda ise antidepresan ilaçlardan bir kısmının beyindeki nörotrofik faktörlerin sentezini artırarak öğrenme ve bellek işlevlerinde önemli olan nöroplastisiteyi artırdığı gösterilmiştir (Vinet et al. 2004; Shimizu et al. 2003; Dias et al. 2003; D’sa and Duman, 2002).

Antidepresan ilaçlar etki mekanizmalarına, etki ettikleri nörotransmitter sistemlerine göre sınıflandırılmış olup, bu nörotransmitterlerle öğrenme ve bellek fonksiyonlarındaki rolleri çeşitlidir. Depresyon tanısı alan hastalara psikiyatrist tarafından en uygun tedavinin seçilebilmesi için bazen antidepresan ilaçların bilişsel profilleri ile ilgili daha geniş bir bilgi edinilmesi gerekmektedir. Bu bilgi ihtiyacına katkıda bulunacağını düşündüğümüz tez çalışmamızda, farklı antidepresan ilaç gruplarının öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmamızda öğrenme ve bellekle ilgili deneysel hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılan ve kolay uygulanabilir yöntemler olan pasif sakinme ve yükseltilmiş artı labirent testleri kullanıldı. Böylece literatürde karşılaşılan çelişkili sonuçlara açıklık getirmek için, katkıda bulunulması amaçlandı.

1.1. Öğrenme ve Bellek

Davranışlar genler ve çevrenin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Çevrenin davranışları etkilemesindeki en önemli mekanizma öğrenme ve bellektir. Birçok önemli davranış öğrenilmektedir. Kimliğimiz öğrendiklerimiz ve hatırladıklarımızdan ibarettir (Kandel et al. 2003). Memeli santral sinir sistemi (SSS)'nin en önemli özelliği büyük miktarda bilgi depolama ve işlem yeteneğinin olmasıdır. Modern davranışsal ve biyolojik çalışmalar öğrenme ve belleğin tek bir işlemde oluşmadığını göstermiştir (Gasparini et al. 1998). Öğrenme dünya hakkındaki bilginin **kazanılma işlemi** ya da deneyime dayanarak **davranış değiştirme yeteneğidir**. Bellek bilginin kodlanması, depolanması ve daha sonra tekrar bilinçli veya bilinçsiz düzeyde **hatırlanması** işlemidir. Bu iki olay birbiriyle sıkıca ilişkilidir ve bir arada ele alınmalıdır (Ganong, 1996; Kandel et al. 2003).

1.1.1. Belleğin Tipleri

Yapılan çalışmalar belleğin tipine göre (klasik koşullama, prosedural vb.), belleğin içeriğine göre (episodik, semantik vb.), belleğin temporal parametrelerine göre (kısa süreli, uzun süreli) ve işlem düzeyine göre (kodlama, geri çağırma) heterojen formlarının olduğu ve belleğin çeşitli işlem ve alt işlemlere bölünebileceği göstermiştir. Bu nedenlerden ötürü belleğin tek bir anatomik yapıda lokalize olamayacağı, farklı bellek işlevlerinin beyinde farklı yolları içermesinin olası olduğu sanılmaktadır (Gasparini et al. 1998).

Çeşitli bellek tiplerinin bulunduğu ve bunların, karmaşıklık açısından alışma (habitüasyon) ve duyarlanmanın (sensitizasyon) temelinde yatan ilkel tiplerden insanların karmaşık bilinçli belleklerine kadar değiştiği açıkça görülmektedir (Ganong, 1996). Anılarımızın bazıları sadece birkaç saniye, bazıları ise saatlerce, günlerce, aylarca veya yıllarca sürmektedir. Bunları tartışmak amacıyla bellek şu şekilde sınıflandırılabilir:

- 1-Kısa-süreli bellek, uzun süreli belleğe dönüştürülmedikçe saniyeler veya en çok dakikalar sürer.
- 2-Orta uzun-süreli bellek, günler veya haftalar sürer ancak sonra kaybolur.
- 3-Uzun-süreli bellek, bir anı bir kez saklandıktan sonra yıllar boyunca veya bir yaşam boyu hatırlanabilir (Guyton and Hall, 2001).

1.1.1.1. Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek, birkaç saniye veya birkaç dakika süre boyunca, bir telefon numarasındaki 7 ila 10 rakamı hatırd tutmak gibi kişinin bu rakamları veya olayları sürekli düşünerek hatırlayabilmesini sağlayan bellektir. Kısa süreli bellek presinaptik fasilasyon veya inhibisyon ile açıklanabilir. Bu olaylar, bir sonraki nöron üzerinde değil presinaptik uçlar üzerinde yer alan sinapslarda gerçekleşir. Bu gibi uçlardan salınan nörotransmitterler çoğu zaman saniyelerce hatta dakikalarca süren bir fasilasyona veya inhibisyona neden olurlar. Bu tip devreler kısa süreli belleğe yol açabilir (Guyton and Hall, 2001). Kısa süreli bellek devam eden olayların pekiştirilip uzak, uzun süreli belleğe çevrilmesi için gereken süreyi kapsar. Bu sırada bellek çok gevşek olup silinebilirken uzun süreli bellek silinmeye belirgin ölçüde dirençlidir ve ciddi beyin hasarı bulunsa bile devam eder. Kısa süreli belleğin bir yönü, gelecekteki aktiviteleri planlamak için kullanılan geçici bir bilgi depolaması olan çalışan bellektir (Ganong, 1996).

1.1.1.2. Orta uzun süreli bellek

Bu bellekte saklanan anılar, bellekteki izleri daha sürekli hale getirilemezse zamanla kaybolur; sürekli hale getirilirse uzun süreli bellek olarak sınıflandırılırlar. İlkel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bu tür belleklerin ya presinaptik uçlarda ya da postsinaptik zarda yer alan ve birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar sürebilen geçici kimyasal veya fiziksel değişikliklerden veya her ikisinden kaynaklanabileceğini göstermiştir (Guyton and Hall, 2001).

1.1.1.3. Uzun Süreli Bellek

Orta uzun süreli belleğin, daha uzun süreli tipleri ile gerçek uzun süreli bellek arasında kesin sınırlar yoktur. Ayrım, dereceleri açınsındadır. Genel kaniya göre, uzun süreli bellek, sinyal iletiminde artma veya baskılamaya yol açan sinapslardaki kimyasal değişiklikler yerine **yapısal değişikliklerin** sonucudur. Omurgasız hayvanlardan elde edilen elektron mikrograflar, uzun süreli belleklerin gelişmesi esnasında sinaps yapısında pek çok fiziksel değişikliğin yer aldığını göstermiştir. Hayvana presinaptik nöronda protein sentezi için gerekli DNA sistemini bloke eden

ilaçlar verildiğinde, bu yapısal değişiklikler görülmez ve kalıcı bellek yolları gelişemez. Uzun süreli belleğin gelişmesi doğrudan doğruya, sinapsların sinyal iletimindeki duyarlılıklarını artıran fiziksel **yeniden yapılanmaya** bağlıdır. Bu fiziksel değişikliklerin en önemlileri, iletici salgılanmasında vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artış, transmitter taşıyan veziküllerin sayısında artış, presinaptik uç sayısında artış, dendritlerde yapısal değişikliktir (Guyton and Hall, 2001).

Çizelge 1.1.1.3. Uzun Bellek Tipleri (Kandel et al. 2003)

| Deklaratif Bellek (Eksplisit) | Nondeklaratif Bellek (İmplicit) |
|--|--|
| - Gerçekler | - Ödüllendirme |
| - Olaylar | - Prosedural |
| | - Asosiyatif |
| | - Duygusal yanıtlar |
| | - İskelet kaslarının yanıtları |
| | - Nonasosiyatif |
| | - Habitüasyon |
| | - Sensitizasyon |

Uzun süreli bellek tipleri klasik olarak deklaratif ve nondeklaratif (refleksif) olarak ikiye ayrılır (Ganong, 1996). Deklaratif bellek meydana gelen olayların ve gerçeklerin bilinçli olarak hatırlanmasını içerir. İnsanda deklaratif bellek halen devam etmekte olan olayların anlık hatırlanmasını; saniyeler, saatler hatta günler önceki olayların kısa süreli belleğini ve uzak geçmişteki olayların uzun süreli belleğini içerir. İnsanlar, yerler ve şeylerin durumu ve bu durumların anlamının ne olduğu ile ilgili bellek deklaratif bellektir. **Bilinçli iken hatırlanır**. Bu bellek tipi çok esnek olup çoklu alanlar ve bilgi parçalarının ilişkisini içerir. Medial temporal lopla ilgilidir (Kandel et al. 2003, Albright et al. 2000).

Bir fizyolog olan Endel Tulving deklaratif belleği episodik (olaylar ve kişisel deneyimlerle ilgili bellek) ve semantik (gerçekler için bellek tipi) olarak ikiye ayırmıştır (Dere, 2006). Kişisel deneyimlerle ilgili belleğin kodlanması, depolanması ve sonradan hatırlanması son zamanlarda yoğun olarak çalışılan konulardır. Bu tip bellek episodik bellek olarak adlandırılır (Guyton and Hall, 2001). Episodik bellek kişisel olarak deneyimlenen olaylar veya nerede, ne zaman, ne olduğunun hatırlanması için gerekli olan bir bellek tipidir. Episodik bellek kişisel olarak tecrübe edilen olayları otobiyografik olarak hatırlamaya yarar. Uzaysal (spatial) ve temporal

bilgileri gerektirir (Dere et al. 2006). Episodik bellek örneğin dün ilkbaharın ilk çiçeklerini gördüğümüzü ya da birkaç ay önce Bethoven'ın bir sonatını dinlediğimizi hatırladığımız zaman kullanılır (Kandel et al. 2003).

Semantik bellek dünyadaki genel durumlarda kuralların depolanması ve geri çağırılmasına için kullanılan bir bellek tipidir, spatiotemporal ve otobiyografik özelliği yoktur. Semantik ve episodik bellek anatomik olarak farklı beyin sistemleri aracılığıyla oluşur (Dere et al. 2006). Semantik bellek okulda ya da kitaptan öğrendiğimiz objektif bilgiyi hatırlamak ve depolamak için kullanılır (kurşun sudan ağırdır vb.) . Semantik ve episodik bellek 4 işlemde oluşur: kodlama (encoding), pekiştirme (consolidation), depolama (storage), geri çağırma (retrieval) (Kandel et al. 2003). Tulving'e göre episodik bellek hasarı varsa semantik bilgi elde edilebilir. Fakat episodik bellek, semantik bilgi olmadan ortaya çıkamaz. Bu yüzden semantik sistemin hasarı hem semantik hem episodik belleği bozar. Ancak episodik sistem semantik sistem için gerekmez (Griffiths et al. 1999). Çalışan bellek (working memory) deklaratif bilginin kodlanıp hatırlanmasını gerektiren kısa süreli bir bellektir (Kandel et al. 2003).

Deklaratif olmayan bellek klasik şartlanma, beceri ve alışkanlıkları içerir ve çoğunlukla tamamen bilinç dışıdır. Deklaratif ve nondeklaratif bellek tipleri farklı şekillerde ve beynin farklı kısımlarında işleme tabi tutulsalar da deklaratif bellek devamlı tekrarlarla refleksif belleğe çevrilebileceği için, birbirleriyle ilişkilidirler. Bu yüzden örneğin sporcular, antrenmanla içgüdüsel gelen hareket ve yanıtlar geliştirirler. Aynı şekilde, araba kullanma veya piyano çalma gibi kompleks davranışların birçok bölümü alışkanlık yanıtları halini alır (Ganong, 1996). Nondeklaratif bellek, deklaratif belleğin aksine esnek değildir ve öğrenmenin meydana geldiği orijinal stimulus koşullarıyla sıkı temas halindedir (Kandel et al. 2003).

Ödüllendirme, deklaratif olmayan bellek tiplerinden biridir. Daha önce karşılaşılanla aynı veya benzer bir uyarının sonucu olarak, bir uyarının tanımlanması ya da sınıflandırılmasında değişim veya gelişim olarak tanımlanır. Kognitif ve nöropsikolojik bulgular ödüllendirmenin nondeklaratif ve bilinç dışı bir işlem olduğunu göstermiştir. PET ve MR gibi görüntüleme çalışmalarında ödüllendirmede

çeşitli kortikal bölgelerin aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (Schacter, DL, 2007).

Deklaratif olmayan belleğin asosiyatif (çağrışımlı) ve asosiyatif olmayan şekilleri vardır. Nonasosiyatif öğrenmede organizma bir tek uyarana hakkında bilgi edinir. Asosiyatif öğrenmede ise organizma bir uyarının bir diğeri ile ilişkisini öğrenir. Asosiyatif öğrenmenin klasik örneği şartlı (koşullu) reflekslerdir.

Sinaptik işlevde uzun süreli değişiklikler bir sinaptaki deşarjın geçmişi sonucu meydana gelebilir, yani geçmiş deneyimin ışığında sinaptik iletim şiddetlenebilir veya azaltılabilir. Sinaptik işlevde meydana gelen bu değişiklikler büyük ilgi çekmektedir. Çünkü bunlar öğrenme ve bellek biçimlerini temsil ederler. Bu değişiklikler yerleşim olarak presinaptik veya postsinaptik olabilir (Ganong, 1996).

Sinaptik işlevde meydana gelen değişikliklerden biri “**alışma**” **habitüasyon**dur. Habitüasyon nonasosiyatif öğrenmenin primitif bir formudur. İlk kez Haris tarafından 1943’te ortaya konmuştur. Habitüasyon, nöral bir uyarının defalarca tekrarlandığı basit bir öğrenme şeklidir (Ganong, 1996; Leussis and Bolivar, 2006). Eğer zihnimiz tüm duygularımızdan gelen duysal bilgileri hatırlamaya kalksaydı beynin bellek kapasitesi dakikalar içinde aşılırdı. Ancak beyin önemi olmayan bilgileri ihmal etmeyi, öğrenme gibi bir yeteneğe sahiptir. Bunun kaynağı, bu tip bilgilerin sinaptik yollarının inhibisyonudur. Bu bir tür **negatif bellektir** (Guyton and Hall, 2001). Hayvan çalışmalarında, yeni bir çevreye tekrarlayan veya sürekli maruziyet sonucu kemirgenlerde araştırıcı yanıtta azalma olarak kendini gösterir. Habitüasyon klasik olarak pozitif (örn. yiyecek) veya negatif (örn. şok) konuyla ilgili herhangi bir biyolojik sebep eşlik etmeksizin, yeni bir uyarının tekrarlanmasıyla sağlanan yanıtta azalma olarak tanımlanır. Habitüasyonla ilgili çalışmalar serotonin, asetilkolin, dopamin ve glutamatın majör rol oynayan nörotransmitterler olduğunu göstermiştir (Leussis and Bolivar, 2006).

Zararsız bir uyarı tekrar tekrar yinelenildiğinde, uyarıya verilen yanıt kademeli olarak ortadan kaybolarak alışma (habitüasyon) gerçekleşir. Bir uyarı ilk defa uygulandığında o canlı için alışılmamış dır ve bir reaksiyona (oriyantasyon refleksi veya bu ne yanıtı) yol açar. Bununla birlikte bu uyarı tekrarlanacak olursa, giderek daha az elektriksel yanıt oluşturur. En sonunda denek uyarana alışır ve buna

aldırış etmez. Bu yanıt azalması, azalan hücre içi Ca^{+2} nedeniyle presinaptik terminalden nörotransmitter salınımının azalmasıyla ortaya çıkar. Hücre içi Ca^{+2} 'un azalması, Ca^{+2} kanallarının aşamalı inaktivasyonuna bağlıdır. Bu inaktivasyon kısa süreli uyarıya maruz kalma defalarca tekrarlanırsa uzun süreli olabilir (Ganong, 1996).

Diğer bir sinaptik değişim mekanizması “**duyarlanma**” sensitizasyondur. Duyarlanma bir açıdan alışmanın zıttıdır. Tekrarlanan bir uyaran eğer hoş veya nahos bir başka uyaranla bir veya daha fazla kere verilirse daha büyük bir yanıt meydana getirir. Örneğin birçok gürültü arasında uyuyan annenin, bebeği ağlayınca hemen uyanması buna bir örnektir (Ganong, 1996). Acı veya haz gibi önemli sonuçlar doğuran bilgiler için beyin, bellek izlerini otomatik olarak depolama kapasitesine sahiptir. Sensitizasyona **pozitif bellek** de denir. Sinaptik yollarda kolaylaştırmadan kaynaklanır ve bu olaya bellekte duyarlılık artışı denir (Guyton and Hall, 2001). Deneysel hayvanlarında çoktan alıştığı bir uyarı ile, rahatsız edici bir uyarının birleştirilerek birkaç kez veya defalarca hayvana uygulanması sonrasında uzun süreli, şiddetli postsinaptik yanıtların oluşmasıyla duyarlanma (sensitizasyon) gerçekleştiği gösterilmiştir. Duyarlanma ya geçici bir yanıt olarak oluşabilir ya da ilk uyarıya rahatsız edici uyarının ek eşleştirmeleriyle güçlendirilirse, kısa süreli ya da uzun süreli belleğin özelliklerini gösterebilir (Ganong, 1996).

Bunlara ek olarak, bellekler sıklıkla saklanan bilgi tipine göre de sınıflandırılırlar:

1-Bilgi verici bellek: önemli bir deneyim gibi, entegre bir düşüncenin çeşitli detaylarını içerir. Bunlar içerisinde; 1-çevre ile ilgili bellek, 2-zaman bağlantıları ile ilgili bellek, 3-deneyimin nedenleri ile ilgili bellek, 4-deneyimin anlamı ile ilgili bellek, 5-kişinin aklında kalan sonuçlarla ilgili bellek, yer alır.

2-Beceri ile ilgili bellek: Sıklıkla kişinin kasları ile ilgili motor aktivitelerdir (Guyton and Hall, 2001).

1.1.2. Belleğin Pekiştirilmesi (Konsolidasyonu)

Kısa süreli belleğin, haftalar veya yıllar sonra hatırlanabilecek uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi için “pekiştirilmesi” gerekir. Yani bellek, sinapslarda uzun süreli tipte bir bellek için gerekli kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklerin

gerçekleşmesini bir şekilde başlatmalıdır. Bu süreç minimal bir pekiştirme için 5 ila 10 dakikalık bir süreyi, güçlü bir pekiştirme için ise 1 saat veya daha uzun bir süreyi gerektirir. Psikolojik çalışmalardan alınan sonuçlara göre, aynı bilgilerin zihinde defalarca prova edilmesi, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe aktarılmasını ve dolayısıyla pekiştirmeyi hızlandırır ve güçlendirir. Pekiştirmenin en önemli özelliklerinden biri, pekiştirme esnasında belleklerin farklı bilgi sınıfları halinde kodlanmasıdır. Bu süreçte benzer bilgiler bellek depolama birimlerinden geri getirilir ve yeni bilgilerin işlenmesine yardımcı olarak kullanılır. Bilgi işleme süreçlerinin bir kısmı, işlenmiş bilgiyi saklamak yerine, bunları benzerlikleri ve farklılıkları yönünden ayırarak depolar. Bilginin pekiştirilmesi sırasında, yeni bilgiler rastgele depolanmazlar, aynı tipte diğer bilgilerle ilişki kurularak saklanırlar. Bu ilerde, istenen bilgi “arandığında” bulunabilmesi için gereklidir (Guyton and Hall, 2001).

1.1.3. Bellek Sürecinde Beynin Özgül Bölümlerinin Rolü

Düşünce, sinir sisteminin başta serebral korteks olmak üzere talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki yukarı retiküler formasyonu da içine alan birçok bölümünün aynı anda ve belirli bir sıra içinde uyarılmasının bir sonucu olarak oluşur. Bilinç ise, çevremizin veya ardışık düşüncelerimizin sürekli olarak farkında olmamız şeklinde tanımlanabilir (Guyton and Hall, 2001).

Bellek süreçlerinde en önemli rolü olan beyin bölgeleri, limbik sistemde yer almaktadır. Limbik sistem ilk kez Mac Lean tarafından tanımlanmış olup, kişinin korunması ve türün devamlılığının sağlanmasına yardımcı bir sistemdir (Morgane et al. 2005). Limbik sistem davranışta önemli rol oynamakta olup, deneysel çalışmalarda limbik sisteme olan hasarın davranışlar üzerinde belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir. Limbik sistemin bazı alanlarının hasar görmesi ile bellek de belirgin şekilde zarar görmektedir (Waxman, 2002). Limbik sistem tek bir oluşumdan çok, birbirleriyle etkileşen sistemler bütünüdür. Bellek, bağımlılık, stres ve plastisite oluşumunda birbiriyle etkileşim halinde olan ve serotonin, dopamin, noradrenalin, GABA, glutamat ve asetilkolin gibi nörotransmitter sistemlerini barındıran spesifik nöronal bir ağdır. Limbik sistem hipokampal oluşum, medial prefrontal korteks, nukleus akkumbens (limbik striatum) ve amigdaloïd kompleksten oluşur (Morgane et al. 2005; Waxman, 2002). Limbik sistem, serebral korteksin birçok yerinden uyarılar

alır ve algıladığı birçok tecrübeyi bir araya getirerek, birtek tecrübe halinde bütünleştiren çok yönlü asosiasyon alanları içermektedir (Waxman, 2002).

Hipokampal formasyon, dentat girus, hipokampus ve subikulumun oluşturduğu ve parahipokampus tarafından sarmalanan, kendi çevresinde katlanmış primitif bir kortikal yapıdır (Waxman, 2002; Guyton and Hall, 2001). Kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürmede, hipokampus önemli rol oynar. Uzun süreli bellek ile ilgili anatomik bölge, muhtemelen temporal bölgedir. Bilateral hipokampus hasarı meydana gelen hastada anterograd amnezi gelişme ihtimali olup, bu durumda yeni öğrenilecek olan uzun süreli bellek kayıtları bir türlü becerilemez (Waxman, 2002). Epilepsi tedavisi amacıyla, her iki hipokampusu çıkarılan hastalarda anterograd amnezi geliştiği gösterilmiştir. Hipokampal lezyonlu hastalar, genelde sözel ve sembolik zeka gerektirmeyen, refleksif öğrenmeyi içeren ve fiziksel beceri gerektiren birçok spor dalını kolaylıkla öğrenebilirler. Bu hastaların refleksif öğrenme mekanizmaları bozulmamıştır (Guyton and Hall, 2001)

Hipokampusta yer (place) hücreleri olarak adlandırılan hücreler, üç boyutlu belleğimizde rol oynamaktadır ve nerede olduğumuz sorusuna cevap vermemizi sağlamaktadırlar. Hipokampal aktivasyon sayesinde dış ortam algılanabilip, üç boyutlu olarak bulunduğumuz yerleri hatırlarız (Waxman, 2002).

Hipokampus limbik “ödülleme” ve “cezalandırma” sisteminden çıkan yolların en önemlilerinden biri olduğu için, yeni bilgilerin depolanmasında önemlidir. Ağrı veya rahatsızlığa neden olan uyaranlar ve düşünceler limbik cezalandırma merkezlerini; haz, mutluluk ve ödülleme duygusu limbik ödülleme merkezlerini uyarır (Guyton and Hall, 2001).

Amigdala (amigdaloid nukleus kompleksi) bir gri madde kitlesi olup unkus ve parahipokampus arasında yerleşmiş medial temporal lop yapılarından birisidir. Amigdalanın insan ve hayvan çalışmalarında özellikle korkunun öğrenilmesi ve diğer duygusal işlemlerde koşullu deneyimlerin ve korku yanıtının oluşumunda, belleğin depolanması ve bilginin kazanımı için gerekli olduğu gösterilmiştir (Phelps and Le Doux, 2005).

Fizyolojik olarak anılar, daha önceki sinirsel aktivitenin sonucunda nöronlar arası sinaptik ileti kapasitesinde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır. Bu değişiklikler, beynin sinirsel devreleri içinde yeni veya kolaylaştırılmış ileti sağlayan

yolların gelişmesine neden olur. Bu yeni veya kolaylaştırılmış yollara **bellek izleri** denir. Entelektüel süreçlerle ilgili olduğunu düşündüğümüz belleğin büyük bir kısmı, geniş çapta serebral korteksteki bellek izlerine dayanmaktadır (Guyton and Hall, 2001).

Serebral korteksteki primer ve sekonder motor ve duysal alanlar gibi spesifik kortikal alanlar ve asosiyasyon alanlarının da, bellekle ilgili önemli işlevleri vardır. Bu alanlardan parieto-okspitotemporal asosiyasyon alanının vücudun uzaysal (spasyal) koordinatlarının çözümlenmesi, dil kavrama alanı, görsel dilin ön işlem alanı (okuma), nesnelere adlandırma alanı gibi işlevsel alt alanları vardır. Prefrontal asosiyasyon alanı, zihindeki uzun süreli düşünce süreçleri için gereklidir. Ayrıca her yeni düşüncenin beyne girmesi sırasında, analizi için gerekli olan çalışan belleğin oluşturulmasında rolü olduğu söylenmektedir. Broca alanı frontal kortekste olup, sözel bilgi ve kısa cümleciklerin ifadesi için nöral devreyi sağlar. Bu alan Wernicke dil kavrama merkezi ile yakın ilişki içinde çalışır. Temporal pariyetal ve oksipital loblar birleşerek somatik, görsel ve işitsel asosiyasyon alanları superior temporal lobun arkasında bir araya gelirler. Zeka adını verdiğimiz yüksek düzey beyin işlevlerindeki başlıca rolü oynayan bu bölgeye Wernicke alanı (genel yorumsal alan) adı verilmiştir (Guyton and Hall, 2001).

1.1.4. Nörotransmitter Sistemlerinin Santral Sinir Sisteminde Öğrenme Bellek Fonksiyonları ile İlgili Temel Fizyolojik Görevleri

Tedavide kullanılan pek çok ilaç, sinir sisteminde bulunan nöronal bağlantı noktaları aracılığıyla, bilginin ve uyarının nakledildiği temel bölgeler olan sinapslardaki nörokimyasal ileti üzerinde, çeşitli kademelerde uyarıcı veya inhibe edici düzeyde etki oluşturmaktadır. Bu nörotransmitter sistemlerinin öğrenme ve bellekle ilişkileri önemlidir.

1.1.4.1. Asetilkolin

Asetilkolin normal bellek işlevinde temel bir role sahiptir (Yüksel, 2007). Kolinerjik sistem ve özellikle septumdan orijin alarak, hipokampusa projeksiyon yapan kolinerjik nöronların oluşturduğu “septohipokampal yolak” öğrenme ve kısa süreli bellek fonksiyonlarının düzenlenmesi ve yürütülebilmesi ile ilişkilidir (Uzbay, 2004). Kolinerjik nöronlarda dejenerasyon, başta Alzheimer hastalığı olmak üzere

çeşitli demansların ortaya çıkmasına neden olur (Kayaalp, 2002;Uzby, 2004; Hardman et al. 2001). Alzheimer hastalığında korteksin ve hipokampusun M₂ reseptörlerinin, buralardaki kolinerjik sinir uçlarının kısmen yıkılması nedeniyle, azaldığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalığının tedavisi için, sağlam kalan nöronlarda M₂ otoreseptörleri inhibe ederek, asetilkolin salıverilmesini artıracak selektif M₂ antagonistlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır (Kayaalp, 2002).

Antikolinerjik etkili ilaçlar ise bellek bozukluğuna yol açabilmekte veya var olan bozukluğu artırmaktadır. Bu etkiye yaşlılar daha duyarlıdır. Alzheimer hastalığında asetilkolin sentezinde bir yetersizlik dışında, asetilkolin sentezinden sorumlu kolinasetil transferaz enzimi de azalmıştır (Yüksel, 2007). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar kolinomimetik ilaçların pasif sakınmada bilginin kazanım ve retansiyonunu kolaylaştırdığını, skopolamin ve diğer antikolinerjik ilaçların ise kazanmayı bozup fakat retansiyona dokunmadıklarını göstermiştir (Kayaalp, 2002).

1.1.4.2. Glutamat

Glutamat, beyinde yaygın olarak bulunan eksitator özellikler gösteren, amino asit yapısında bir nörotransmitterdir (Uzby, 2007; Hardman et al. 2001). Hipokampus ve kortikal asosiyasyon alanlarında yoğun olarak bulunmaktadır. Düşük dozlarında bellekte önemli bir işlevi vardır (Yüksel, 2007). Beyinde ve omurilikte, çeşitli agonist ve antagonistlere olan duyarlılıklarına göre, dört türlü glutamat reseptörü ayırt edilmiştir: NMDA, AMPA, Kainat, L-AP4 (Kayaalp, 2002; Hardman et al. 2001). Glutamerjik uyarı ile hücre içine fazla miktarda kalsiyum ve su girer. Bu durumda proteazlar aktive olur. Hücrede şişme ve otoliz izlenir. Bu toksik etkinin, Alzheimer hastalığındaki nörofibriler yumakların oluşumuna katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. İskemik inme ve travmatik beyin yaralanmalarında glutamaterjik aşırı uyarı olmaktadır (Stahl, 2003; Yüksel, 2007).

Öğrenmede birincil rolü olan hipokampusta gerçekleşen LTP (long term potansiyalizasyon) , NMDA reseptör aktivasyonunu gerektirir (Hardman et al. 2001; Kayaalp, 2002). LTP tüm hipokampusta olmakla birlikte; glutamaterjik aktivitenin en fazla olduğu CA1 bölgesinde daha fazla olur. Deneysel çalışmalarda bu bölgenin uyarılması ile postsinaptik nöronda yanıt artışı olduğu, NMDA inhibisyonuyla ise

LTP oluşumunu engellediği gösterilmiştir (Yüksel, 2007). LTP'nin gerçekleşmesinde oynadığı önemli rolün dışında ilginç bir şekilde NMDA reseptörleri, LTD (long term depresyon) 'nun indüksiyonunda da gerekmektedirler (Hardman et al. 2001). Alzheimer hastalığında LTP işlevi bozulmaktadır. Ayrıca Alzheimer hastalığında CA1 ve CA2 bölgelerinde glutamaterjik nöronlarda, glutamat reseptörlerinde ve kortiko-kortikal asosiyasyon liflerinde azalma olur. Bu azalma frontal loblar ve hipokampusda daha belirgin olur. Presinaptik uyarı ve postsinaptik reseptörlerde kayıp olması glutamaterjik terminal dejenerasyonuna işaret eder. Glutamat salınımı artar. Geri emilimi azalır. Regülatör bölgeye de glisin bağlanamaz. Bu bozukluklar da Alzheimer hastalığında bilişsel bozukluklara neden olur (Yüksel, 2007). Ayrıca yapılan çalışmalar Alzheimer hastalığında, dejenere olan kortikokortikal ve hipokampal glutamaterjik yolların, glutamaterjik hipoaktiveye neden olarak korteks ve hipokampusta asetilkolin salıverilmesinde azalmaya yol açtığını ve bu şekilde amiloid plak oluşmasını kolaylaştırdığını göstermiştir (Kayaalp, 2002).

Glutamaterjik sistem, stres yanıtının ortaya çıkmasında veya strese bağlı olarak santral sinir sisteminde oluşan dejeneratif bozuklukların oluşmasında da önemli bir role sahiptir. Stresin, hipokampus ve prefrontal kortekste glutamat miktarını artırdığı gösterilmiştir. Strese bağlı olarak gerçekleşen glutamaterjik değişikliklerin, depresyon oluşumuna ve buna bağlı olarak gelişen bellek hasarına katkısı olabileceği düşünülmektedir (Moghaddam et al. 1994).

1.1.4.3. Serotonin

Raphe nükleusundan çıkan serotonerjik lifler talamus, hipotalamus, limbik sistem, striatum, serebral korteks ve serebelluma projeksiyonlar yapmaktadır (Uzby, 2004). Bilişsel işlevlerde serotoninin rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle, bilişsel işlevlerde 5-HT₆ reseptörünün rolü önemlidir. 5-HT₆ antagonistleri, antikolinerjik ilaçların amnezik etkilerini geri çevirmektedir. Bazı Alzheimer hastası olgularda dorsal raphe çekirdeğinde nöronal kayıp bulunmaktadır. Ayrıca serotonin ve 5-HİAA superior frontal ve inferior temporal bölgelerde azalmaktadır (Yüksel, 2007).

Ayrıca 5-HT_{2A} reseptörlerinin, serotoninin bellekle ve öğrenmeyle ilgili artırıcı etkisine de aracılık ettiği gösterilmiştir. 5HT_{2C} reseptörleri de beyinde striatum, hipokampus, hipotalamus, koroid pleksus ve beyin sapında bulunurlar.

5HT_{2C} reseptörlerinin güçlü ve oldukça selektif antagonisti olan m-klorofenil piperazin (m-CPP), Alzheimer hastalarında kognitif bozukluğu alevlendirir. Bilişsel fonksiyonlara önemli katkısı olan hipokampus, yoğun bir serotonerjik innervasyona sahiptir. Sıçanlarda yapılan klasik koşullandırma deneyleri ile serotonin agonistlerinin, belleği (koşullu yanıt kazanmayı) ve assosiyatif öğrenmeyi artırdıkları gösterilmiştir. Bu olaya 5-HT_{2A} ve/veya 5-HT_{2C} reseptörlerinin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Adı geçen reseptör alt-tiplerinin antagonisti olan MDL 11,939 maddesi ve ritanserin söz konusu artmayı bloke eder. Öğrenmeyi artırıcı etkinin, öğrenmenin zor olduğu durumlarda daha belirgin olduğu ileri sürülmüştür. İlginç olarak ağır bellek bozukluğuna yol açan Alzheimer tipi demensta beyinde 5-HT_{2A} alt-tipi reseptörlerin azaldığı bulunmuştur (Kayaalp, 2002).

1.1.4.4. Angiotensin II

Anjiyotensin I' den ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) aracılığıyla sentezlenen anjiyotensin II de bilişsel işlevlerle bağlantılıdır. Noradrenalin ile angiotensin II salınımı arasında karşılıklı bir geri bildirim düzeneği vardır. Angiotensin II, vazopressinerjik nöronları aktive eder. Dopamin ve noradrenalin bu şekilde artar. Bu düzenek bilişsel işlevlerde rol oynamaktadır. Santral sinir sisteminde angiotensin II etkisinin kesintiye uğraması, bilişsel işlevlerde de düzelmeye neden olmaktadır (Yüksel, 2007).

1.1.4.5. Noradrenalin

İlk kez 1960' lardaki bilgi birikimiyle katekolaminlerin, özellikle de noradrenalinin afektif bozukluklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Recsler and Nemerof, 1999). Beyinde noradrenerjik yolların merkezi olan lokus seruleus (LC)' dan orijin alan noradrenerjik lifler, mediyal ön beyin demetine katılarak limbik sistem, hipotalamus ve kortekse projeksiyon yapar. Azalmış noradrenerjik aktivitenin depresyonun yanı sıra dikkat ve konsantrasyon azalması, işlevsel bellekte yetersizlik, bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama, psikomotor yavaşlama ve yorgunlukla ilişkili olduğu bilinmektedir (Stahl, 2003; Kayaalp, 2002). Yapılan deneysel çalışmalarda orta düzeyde noradrenalin, çalışan belleği fasilite ederken, stres sırasında daha yüksek düzeylere çıkan noradrenalinin çalışan belleğe zarar verdiği gösterilmiştir.

Noradrenalin ayrıca amigdala ve mediotemporal yapıları modüle ederek duygusal belleği de etkilemektedir (Chamberlain et al. 2006).

1.1.4.6. Dopamin

Santral sinir sisteminde dopaminerjik iletide görev yapan nöron yollarından olan mezolimbik ve mezokortikal yollar, kısmen limbik sistemde (hipokampus hariç) ve kısmen de beyin korteksinde sonlanmaktadır. Bu yolların bazı bilişsel fonksiyonlarda rol oynadığı sanılmaktadır (Kayaalp, 2002).

Özellikle dopaminerjik innervasyona sahip olan beyin bölgelerinde LTP' nin gerçekleşmesinde, endojen dopaminin modülatör olduğu gösterilmiştir. Dopamin sinapslarda sAMP ve/veya Ca^{+2} düzeylerinde değişimlere yol açıp LTP/LTD oluşumunu etkiler. Postsinaptik piramidal nöronlar ve mezoprefrontal terminallerde dopamin, D_1 reseptörlerinin postsinaptik aktivasyonu aracılığıyla NMDA reseptörünün aktivasyonunu modüle etmesi yolu ile LTP'de rol oynamaktadır. Bu sinerjizm, postsinaptik olarak protein kinaz A (pKA) ve Ca^{+2} -bağımlı mekanizmalar ile gerçekleşir. D_2 reseptörleri ise NMDA reseptörleri ile etkileşerek sAMP düzeyini azaltırlar ve LTD'nin gerçekleşmesini sağlarlar. Dopamin öğrenme ve belleğin farklı tiplerine bağlı olarak, nöronal aktivitelerin modülasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. Bu sistemler: hipokampal dopaminerjik sistem (uzaysal bellek), striatal dopaminerjik sistem (parkinsondaki bilişsel bozukluklardan sorumludur) ve prefrontal dopaminerjik sistemdir (çalışan bellek) (Jay , 2003).

1.1.4.7. Nitrik Oksid

Yapılan deneysel araştırmalarda serebellum, striatum, hipokampus, serebral korteks ve hipotalamus gibi major beyin bölgelerinde, presinaptik uçlarda ve postsinaptik nöronlarda NOS aktivitesinin var olduğu ve aşırının modülasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Nitrik oksidin (NO) öğrenme-bellek fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu yolunda güçlü bilimsel kanıtlar elde edilmiştir (Yamada et al. 1995). NO'in LTP sırasında retrograd bir mesajcı olarak rol oynadığı ve bu şekilde öğrenme işlemlerine katıldığı gösterilmiştir (Kirchner et al. 2004).

Hipokampusta glutamatin NMDA reseptörlerini aktive etmesi sonucu nöronlardan salıverilen NO, hipokampus nöronlarında NMDA reseptörleri tarafından

tetiklenen uzun süreli potansiyalizasyonu (LTP) güçlendirir. NOS inhibitörü L-NAME maddesi, LTP'yi kısmen inhibe eder. NO'nun etkisi bifaziktir; şöyle ki glutamerjik uçları etkileyerek bazı durumlarda glutamat salıverilmesini azaltabilir ve LTP üzerinde negatif etki de yapabilir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu NO salıverilmesi fizyolojik düzeyde bellek ve öğrenme performansını artırır. Aşırı glutamat salıverilmesi sonucu meydana gelen aşırı NO salıverilmesi ise, glutamatın geç nörotoksik etkisini artırır (Kayaalp, 2002).

1.1.4.8. GABA

GABA, beynin ana inhibitör nöromediyatörü olup GABA_A ve GABA_B tipi reseptörleri bulunmaktadır (Hardman et al. 2001; Kayaalp, 2002). Hipokampal piramidal hücrelerde alana-özel olmak üzere, yapısal olarak çeşitli GABA_A-reseptörleri bulunmaktadır. Özellikle hipokampusdaki α_5 tipi GABA_A reseptörleri ile NMDA reseptör sistemlerinin zıt yönlü etkilerinin, hipokampal sinyal trasdüksiyonunda tamamlayıcı rol oynadığı gösterilmiştir (Möhler, 2007).

GABA-erjik ajanların uygulanmasının bellek retansiyonu ve öğrenmeyi etkilediğini gösteren birçok çalışma vardır. Genellikle GABA-erjik ajanlar belleği bozarken, antagonistler belleği güçlendirirler. Kolinerjik sistem ve GABA_B reseptör aktivasyonu ile bellek hasarı arasında bir etkileşim gösterilmiştir. Klinikte uzun yıllardır kullanılan antidepresan ilaç grubu olan trisiklik antidepresanların bellek hasarına yol açtığı ve bu etkilerini muhtemelen antikolinerjik etkileriyle yapabileceği ortaya konmuştur. İmipramin ile pasif sakınma testi kullanılarak yapılan deneysel bir çalışmada imipramin ile GABA reseptör agonist ve antagonistleri ile yapılan deney sonuçları, imipraminin neden olduğu bellek bozukluklarına GABA_B reseptörlerinin de aracılık etmiş olabileceğini göstermiştir (Zarrindast et al. 2003).

1.1.5. Nöroplastisite

1.1.5.1. Nöroplastisitenin Gerçekleştiği Beyin Bölgeleri

Nöroplastisite, çeşitli çevresel uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir. Beynin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerinde rol oynar (Yasui et al. 2005).

Nöroplastisite ile dendritlerde dallanmanın artması ve boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni nöron oluşumu ve var olan nöronların hayatta kalma ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması sağlanabilir (Uzday, 2007). Yapılan araştırmalar nörojenezis ve nöroplastisitenin erişkinlikte de devam ettiğini, erişkin beyninin önceden inanılan aksine daha çok plastisite kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (E Silva, 2004). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörler (BDNF) nöronların hayatta kalmalarında, yaşamlarını sürdürebilmelerinde ve fonksiyonlarını yerine getirebilmelerinde oldukça önemli bir role sahiptir. Nörotrofik faktörlerin en çok bilinenleri, NGF (sinir büyüme faktörü) ve BDNF (beyinden köken alan nörotrofik faktör)'dür. Nörotrofik faktörler santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapmazlar; esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunurlar (Stahl, 2003; Thoenen, 1995).

Beyinde nöroplastik değişikliklerin en çok görüldüğü bölgeler korteks, septum, amigdala ve hipokampus olup, bu bölgeler içinde nöroplastisitesi en yüksek olan bölge hipokampustur. Her türlü egzersiz ile hipokampal hacimde ve nörojeneziste artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nöronların nörojenezisinde azalmaya neden olur (Kuipers and Trentani 2003; Czeh et al. 2001; van der Hart and Czeh, 2002). Son zamanlarda özellikle stres altında beyinde ortaya çıkan nöroplastik değişikliklerin, depresyon oluşumundaki katkısına işaret eden makaleler yayımlanmaktadır (Czeh et al. 2001; Mc Ewen et al. 2002; Duman 2002; Fuchs et al. 2004). Klinik öncesi ve klinik çalışmalar depresif hastalarda strese yanıt olarak moleküler ve yapısal düzeylerde değişiklikler olduğunu göstermiştir (Duman et al. 2000). Depresyonla ilgili araştırmalar, depresyonun özellikle hipokampal nöronlarda hasar oluşmasına bağlı olarak gelişebileceğini, bazı antidepresanların ise bu hasarların oluşumunu engelleyip, yeni nöronların oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşündüren sonuçlar vermiştir (Fuchs and Flügge, 2004). Bazı araştırmalarda antidepresan tedavinin hipokampusta stresin atrofi ve hücre ölümü yapıcı etkilerini geriye döndürebildiği, yeni nöron oluşumunu hızlandırdığı ve nöroplastisite üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Duman and Malberg

1999; Malberg and Schechter, 2005; Fuchs, 2004; Kole et al. 2004). Frodl ve ark. yaptığı bir çalışmada, depresyondaki hastalar bir yıl izlenmiş, iyileşme gösteren ve göstermeyen hastalar karşılaştırılmış ve hipokampus hacminin iyileşme göstermeyen hastalarda anlamlı ölçüde küçüldüğü saptanmıştır (Frodl et al. 2004). Aynı araştırmacılar MR kullanarak depresif epizoda giren hastaların hipokampal hacimlerini ölçtüklerinde, hacim kaybının yaklaşık %12-19 oranında olduğunu göstermişlerdir (Frodl et al. 2002).

Hipokampus ile birlikte amigdala koşullanmış korku yanıtları ile de ilgilidir. Birçok çalışmada, stres yaratan durumlarda, anksiyete bozukluklarında ve depresyonda hipokampus ve prefrontal korteksin işlevlerinin azalarak belleğin zayıfladığını, amigdalanın işlevlerinin ise artarak korku ve agresyonun arttığı gözlenmiştir (Diamond and Cambell, 2004; Mc Ewen and Chattarji, 2004; Levin, 2004).

1.1.5.2. Nöroplastisite, Belleğin Nöronal Mekanizmaları ve Hücre İçerisindeki Biyokimyasal Olaylar

Moleküler biyolojideki ilerlemeler nöroplastisitenin nasıl gerçekleştiğinin anlaşılması için, nörotransmitter-reseptör etkileşiminden sonra, rol oynayan hücre içi haberciler, nörotrofik ya da genetik ekspresyonu etkileyen faktörlerle ilgili araştırmaların yapılmasını mümkün kılmıştır. Bellek oluşumu sırasında, nöronlarda biyokimyasal ve yapısal değişimler olmaktadır. Omurgasızlar ve kemirgenlerle yapılan çalışmalardan elde edilen deneysel veriler, belleğin aktif sinaps alanları ve sayısında morfo-fonksiyonel değişimler yoluyla oluştuğunu göstermiştir. Uzun süreli bellekte, konsolidasyon periyodunda moleküler olaylar kaskadı gerçekleşmektedir. Kısa süreli formun dönüşümü sırasında önceden varolan proteinlerin, daha stabil uzun süreli forma dönüştüğü gösterilmiştir. Bu duruma yeni sinaptik bağlantıların oluşması eşlik etmektedir. Bu sırada gen ekspresyonu ve protein sentezinde artış görülmektedir (Gasparini et al. 1998).

1.1.5.2.1. Posttetanik potansiyalizasyon

Plastik değişikliğin bir formu, stimülasyona bağlı olarak gittikçe şiddeti artan postsinaptik potansiyellerin oluşturduğu, posttetanik potansiyalizasyondur.

Presinaptik nöronda kısa bir (tetanizan) uyarı dizisinden sonra oluşan, postsinaptik potansiyelin gittikçe güçlendirilmesi 60 sn kadar sürebilir. Tetanizan stimülasyon, Ca^{+2} 'un presinaptik nöronda aşırı derecede birikmesine neden olarak, sitoplazmik Ca^{+2} düzeyini düşük tutan hücre içi bağlama bölgelerinin tamamen işgal edilmesine yol açar (Ganong, 1996).

1.1.5.2.2. Uzun Süreli Potansiyalizasyon (LTP)

Öğrenme sinaptik plastisite yoluyla gerçekleşmektedir. Öğrenme endojen ve eksojen uyarılara karşı SSS'nin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıtıdır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda LTP'nin oluşması gerekir. LTP'nin oluşması nöroplastisite veya sinaptik plastisite ile ilişkili adaptif bir yanıtıdır (Uzbay, 2007). LTP ilk kez Bliss ve Lomo tarafından 1973 yılında tanımlanmıştır ve o yıldan bu yana belleğin bir biçimini temsil ettiği düşünüldüğünden, bu konuya yoğun bir ilgi olmuştur. Öğrenme ve belleğin, nöral devrelerdeki sinapsların şiddetindeki değişimlerle olduğu gösterilmiştir. Bu hipoteze göre öğrenme sırasında nöral aktivite sinaptik şiddette uzun süreli değişimlerde artışla gerçekleşir ki bu durum hafızanın depolanıp daha sonra hatırlanmasına olanak tanır (Sigurdsson et al. 2007).

LTP, kısa, birbiri ardına tekrarlayan presinaptik nöron aktivasyonu ile oluşmuş, sinaptik iletme verilen yanıtın hızlı bir şekilde gelişme gösteren, kalıcı güçlendirilmesidir. Posttetanik potansiyalizasyona benzer, ancak ondan çok daha uzun sürelidir; günlerce devam edebilir. Posttetanik potansiyalizasyondan farklı olarak, LTP'nin oluşması, en azından kısmen, presinaptik nöron yerine postsinaptik nöronda hücre içi Ca^{+2} miktarındaki artışa bağlıdır. (Ganong, 1996; Sigurdsson et al. 2007). Sinir sisteminin farklı bölümlerinde oluşmakla beraber, LTP en ayrıntılı bir şekilde hipokampusta incelenmiştir (Gasparini, 1998). LTP'nin başlamasında NMDA-reseptörlerinin aktive olması rol oynar (Lauri et al. 2007). Hipokampusta presinaptik terminallerden salınan glutamat AMPA ve kainat reseptörleri aracılığıyla, postsinaptik nöronun depolarizasyonuna neden olur. Bu olay NMDA reseptörünün Mg^{+2} bloğunu çözer ve Ca^{+2} , Na^{+} 'la beraber nöron içine girer. Bunu izleyen olaylar tam olarak anlaşılmasına rağmen, Ca^{+2} hem Ca^{+2} /kalmodulin kinaz II hem de protein kinaz C yoluyla etki ederek, hücre içi proteinlerin fosforilasyonunu öyle bir değiştirir ki, presinaptik terminallerin stimülasyonuna bağlı olarak daha büyük EPSP

(Eksitator postsinaptik potansiyel) 'lerin oluşumuna neden olur (Gasparini et al. 1998; Ganong, 1996). Bununla beraber, LTP oluşumunda presinaptik bir komponentin yanı sıra, postsinaptik bir komponentin bulunduğu sanılmaktadır. Postsinaptik nöronun, olasılıkla araşidonik asit veya NO serbestleştirerek presinaptik nörona sinyal gönderdiği düşünülmüştür. Afferent stimülasyon sonrası bu sinyal glutamatın, kuantal (paket halinde) salınımında artışa yol açar (Ganong, 1996). LTP' nin oluşabilmesi için belirli eşik üzerinde beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor =BDNF) gerektiği ve fazla miktarda BDNF' nin, LTD' i baskıladığı bulunmuştur (Aicardi et al. 2004).

LTP ile ilgili çalışmalar LTP' nin farklı fazlarının olduğunu göstermiştir. LTP' nin uzama süresine göre sınıflandırma yapılmaktadır. E(early)-LTP olarak da adlandırılan LTP1 protein sentezinden bağımsızdır, protein kinaz inhibitörlerine dirençlidir. 30 dakika içinde normal düzeye dönülür. LTP2, L(late)-LTP' nin orta fazıdır. Protein kinaz inhibitörlerine duyarlıdır ve 3-6 saat kadar sürer. LTP2 için protein sentezi gerekmektedir ve gen ekspresyonundan bağımsızdır. LTP3, L-LTP' nin geç fazıdır ve günlerce devam eder. Olasılıkla gen aktivasyonu ile birlikte protein kinazların transkripsiyon ve aktivasyonuna da ihtiyaç duyar (Ganong, 1996; Lauri et al. 2007).

LTP' nin tüm formları, hipokampusda presinaptik aksonların "tetanik" ya da yüksek frekanslı elektriksel stimülasyonu ile oluşur. Bu tür bir uyarı glutamat salınımına ve bu da postsinaptik NMDA-reseptörlerinin uyarılmasına yol açar. Postsinaptik Ca^{+2} girişi LTP oluşumu için gereklidir ve dentat girus ve CA1' deki Ca^{+2} geçirgen NMDA reseptörleri, santral bir role sahiptir. Buradaki Ca^{+2} kaynakları voltaja-bağımlı Ca^{+2} kanalları ve endoplazmik retikulumdur (Raymond, 2007).

1.1.5.2.3. Uzun süreli depresyon (LTD)

LTD de, LTP gibi sinaptik plastisitenin iki tipinden biri olup, bellek için hücresel/sinaptik mekanizmalardandır (Malenka and Bear, 2004). Santral sinir sisteminde, LTP' nin tersi bir durum olan uzun süreli depresyon (LTD) da gözlenmiştir. Nöronlar 20 mV' dan daha büyük olmayan bir afferent girdi ile kısmen depolarize edildiğinde, LTD oluşur. Bu voltaj, NMDA reseptörlerini açan ve Ca^{+2} ' un hücre içine girişine yol açan yaklaşık eşik değerdir. Bir diğer deyişle nöronlar bu

fenomen açısından dar bir pencereye sahiptir: nöronların istirahat potansiyeli yakınında veya altında kalmasını sağlayan bir sinaps etkinliğinin sinapsın gücüne hiçbir etkisi yoktur. LTD 20 mV'a kadar olan depolarizasyonla ortaya çıkar. Bununla beraber LTD oluşumunun ayrıntıları ve gerçek fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Hipokampusda protein fosfataz inhibitörlerince bloke olur. Bu etki NO'nun aracılık ettiği liflerin stimülasyonu ile oluşturulmuştur. Bu durumda NO'nun olası etkisi inhibisyonudur, halbuki hipokampusta LTP esnasında NO'nun etkisi stimülasyondur. Her iki durumda da NO'un etkisini oluşturma mekanizması bilinmemektedir (Ganong, 1996).

LTD'nin 3 tipi tanımlanmıştır: NMDA-reseptörüne bağlı LTD, metabotropik glutamat reseptörlerine bağlı LTD, endokannabinoid aracılı LTD. NMDA reseptörüne bağlı LTD'de depotansiyalizasyon, hipokampus CA1 bölgesinde olur. Düşük frekanslı stimülasyon (0.5-3 Hz) NMDA reseptör aktivasyonunu, postsinaptik Ca^{+2} artışını ve serin-treonin protein fosfataz kaskadını gerektirir. Bugün birçok çalışmada LTD'nin SSS' de eksitator tüm sinapslarda yaygın olarak gerçekleştiği bilinmektedir (Malenka and Bear, 2004).

LTP ve LTD bellek ile ilgili moleküler mekanizmalara yeni bir pencere açmıştır. LTP ve LTD nin saatlerce sürmesi transmitter salınımında ve nöron yüzeyindeki reseptörlerde de değişimlere yol açabilir. LTP gibi LTD'nin de devamlılığı genetik transkripsiyon ve translasyonu gerektirir (Alkadhi et al. 2005; Blitzer et al. 2005; Lisman and Spruston, 2005; Bennet, 2000).

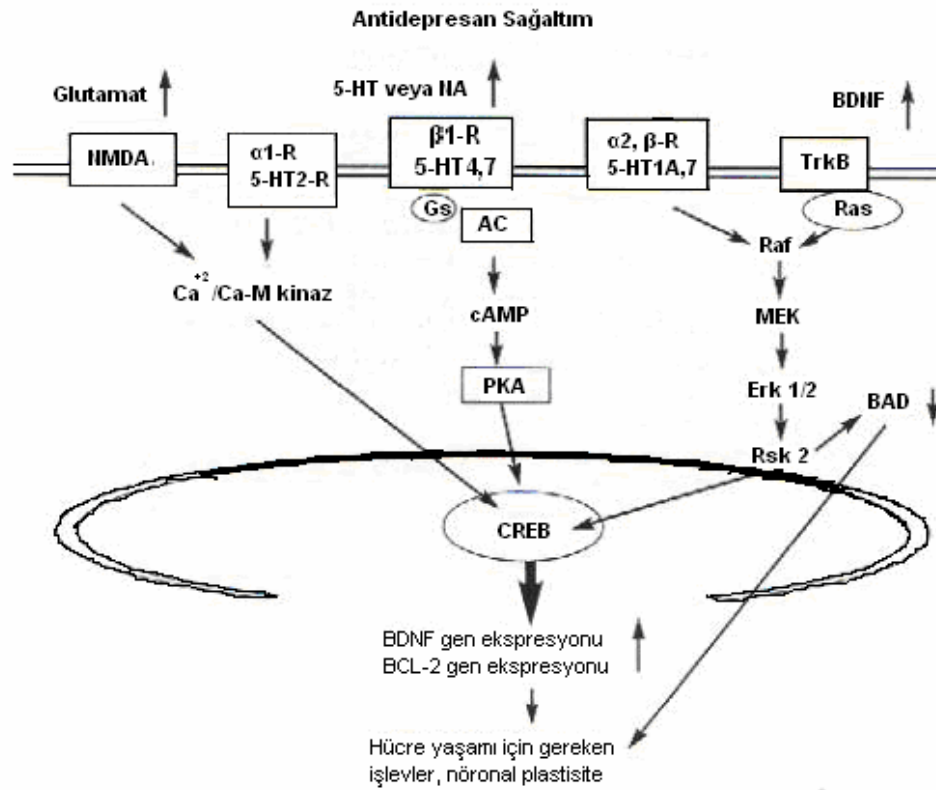
1.1.5.2.4. sAMP yanıt elemanı bağlayan protein (cAMP responding element binding protein, CREB proteini)

sAMP hücre içerisinde protein kinaz A (PKA) enzimini aktive ederek, genetik transkripsiyonun aktive olmasına yardım eder. CREB proteini, sAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. PKA aktive olunca, katalitik alt ünitelerinden bir kısmı hücre çekirdiğine giderek, etkisine aracılık eden CREB proteini fosforile eder (Stahl, 2003). CREB proteini, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır. Protein kinazlar, adrenerjik ve serotoninerjik reseptörlerin uyarılması ile aktive olmaktadır. Bu aktivasyon sonucu gen transkripsiyonunun artması ile, nöroplastisite için gerekli

olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar (Tolbert et al. 2003; Duman, 1998).

Depresyon, antidepresan ilaç kullanımı ve CREB proteini arasındaki bağlantıyı araştıran birçok çalışma mevcuttur. Uzun dönem antidepresan tedaviyle, hipokampusta CREB proteini düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Şekil 1.1.5.2.4.). CREB proteininin indüksiyonu için geçen sürenin, antidepresan etkinin ortaya çıkması için gereken 10-21 günlük süreye denk düştüğü gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada farklı sınıflardan antidepresanların uygulanmasıyla, CREB ekspresyonunun up-regüle olduğu gösterilmiştir (Duman et al. 2000). Serotonin proteinkinaz C aracılığıyla, CREB proteini baskılayan proteinleri yıktığı, egzersiz ve antidepresanların kullanımıyla ise kortekste CREB proteini oranının arttığı saptanan diğer bulgulardandır (Upadhy and Smith, 2004; Griesbach and Gomez-Pimilla, 2004; Castren, 2004). Farklı gruptan antidepresanların kronik olarak verildiği bir başka çalışmada, beynin büyük bir bölümünde CRE aracılı gen ekspresyonunun ve CREB proteini fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (Thome et al. 2000). Yapılan diğer bir çalışmada fluoksetin ve desipramin uygulamasının frontal korteks ve hipokampusta CREB proteininin aktivitesini artırmış olduğu saptanmıştır (Frechilla et al. 1998). Depresyon tanısı almış hastalar ve birinci derece akrabalarında, CREB proteini ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, CREB proteini geni ile ilgili birçok kromozomda polimorfizm saptanmıştır (Zubenko et al. 2003). Son yıllarda keşfedilen ve nöronlarda dendrit ve aksonların büyümesi ve sinaptik maturasyonu düzenleyen, sinaptik plastisitenin sürmesinde önemli rolü olduğu düşünülen cpg15 geninin, CREB proteininin bağlanması sonucu nöroplastisite üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Fujino and Lee, 2003). CREB proteini ve BDNF etkilerini, hipokampusta aynı grup nöronlarda gerçekleştirdikleri saptanmıştır. CREB proteini ile BDNF arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmak için yapılan araştırmalarda, CREB proteininin işlevinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkıda bulunabileceği tespit edilmiştir (Dowlatsahi et al. 1998). CREB, nöronal yaşamın ve sinaptik işlevlerin devamı için gerekli olan genleri aktive etmektedir. Bunların içerisinde en önemlisi BDNF' yi kodlayan gendir (Poo, 2001). Antidepresanların devamlı kullanılması sonucu limbik sistemde özellikle de hipokampusta, BDNF ekspresyonunda artış izlenmiştir (Nibuya et al. 1995).

Hipokampusta antidepresan kullanımıyla aktive olan CREB proteini ve BDNF' nin hipokampusu, stres altında yükselen glukokortikoid düzeyine karşı koruduğu saptanmıştır (Vinet et al. 2004). BDNF upregulasyonu için gereken zamanla CREB proteini için gereken zaman aynıdır. Bu sürenin hipokampusta antidepresanlara yanıt olarak, CREB proteini mRNA miktarının artması ve antidepresan tedavide etkinin ortaya çıkması için gereken 10-21 günlük süreye eşit olması dikkat çekicidir.



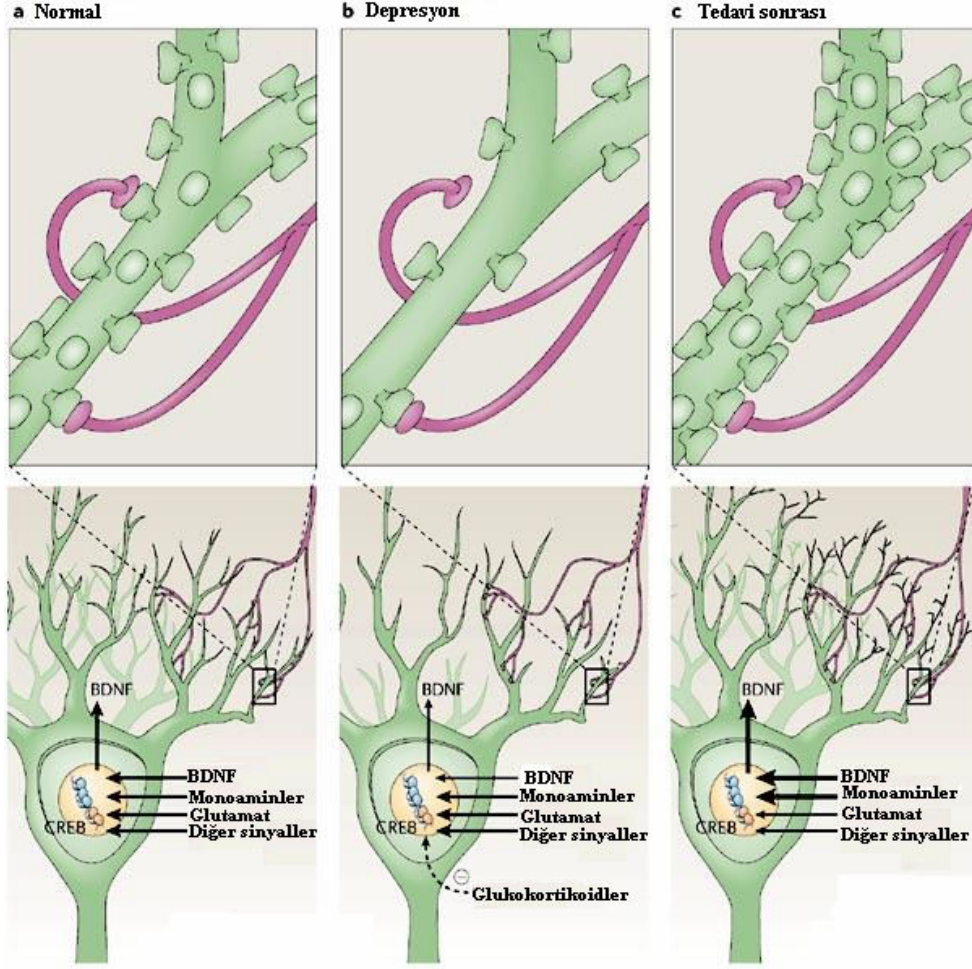
Şekil 1.1.5.2.4. Antidepresan tedavinin sAMP-CREB kaskadı, nöral plastisite ve hücre yaşamındaki etkileri (D'sa and Duman, 2002)

1.1.5.2.5. Nörotrofinler (NT)

BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 nörotrofinler arasında gelmektedir. Nörotrofinler, nöronal plastisite açısından önem taşıyan hücre içi faktörlerdir. Nörotrofinlerin, santral sinir sisteminde hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde önemli rolleri olup çeşitli iç ve dış nedenlere bağlı olarak, azalma gösterdiklerinde beyinde etkiledikleri nöronların ölümü ile sonuçlanacak, biyolojik olaylar zinciri tetiklenir (Stahl, 2003). BDNF, sinirlerin

büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar, nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar (Russo-Neustadt and Chen, 2005). BDNF, noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (Horch et al. 1999). Farelerle yapılan bir çalışmada, sıçan korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişmenin arttığı gözlenmiştir (Palizvan and Soyha, 2004). Bir başka çalışmada ise fare striatumunda hücrelerin bir grubuna, BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış, implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine, serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gözlenmiştir (Frechilla and Insausti, 2000). Elde edilen bu sonuçlar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve nöroplastisite ile ilişkisi olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak BDNF'nin nörotrofik etkiyi nasıl gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. LTP ve BDNF arasındaki bağlantı da incelenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bu bağlantının var olduğu gösterilmiştir. LTP'nin gerçekleşmesi için BDNF'nin eşik miktarı geçmesi gerektiği gösterilmiştir (Aicardi et al. 2004; Gooney and Messaoudi, 2004).

BDNF'i düzenleyen genler stres, iskemi, hipoglisemi gibi birçok faktörün etkisi altındadır. Bu faktörler BDNF ekspresyonunu olumsuz etkilerler. Hipokampusta stres altında BDNF geninin baskılanmasından ötürü, BDNF desteği kesilen nöronlarda atrofi gerçekleşmekte ve bu durum olasılıkla nöronların apoptozlarına yol açtığı bildirilmiştir (Stahl, 2003; Smith et al. 1995). Depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik olarak patolojik durumlarda, BDNF ekspresyonundaki değişikliklerin gerçekleştiği psikiyatrik bulgular arasındadır (Tapia-Arancibia and Rage, 2004; Angelucci and Mathe, 2004). Depresif bozukluğun patofizyolojisinde BDNF düzeyinin düştüğü ve antidepresan ilaçların kullanımıyla bu düzeyin tekrar arttığı gözlenmiştir (Şekil 1.1.5.2.5) (Shimizu et al. 2003; Hashimoto and Shimizu, 2004; Rasmussen et al. 2002). Ancak BDNF miktarındaki azalmanın, depresif bozukluğu başlatan bir etken mi, yoksa hastalık geliştikten sonra ortaya çıkan bir bulgu mu olduğu belirlenebilmiş değildir (Shimizu and Hashimoto, 2004).



Şekil 1.1.5.2.5. CREB proteini ve BDNF ile depresyon ve antidepresan ilaç kullanımının ilişkisi (www.nature.com)

sAMP /CREB proteini / BDNF sisteminin çeşitli antidepresanlarla uyarıldığı ve aktive olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (Dias et al. 2003; D'sa and Duman, 2002). Antidepresanların yanı sıra EKT (elektro konvülfif tedavi)' nin, hipokampusta BDNF ekspresyonunu artırdığı ve bu artışın antidepresan etkinin oluşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Atlar and Laeng, 2004). Ayrıca depresyonda olumlu etkileri olduğu bilinen egzersizin, hipokampusta BDNF ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Adlard and Cotman, 2004; Russo-Neustadt et al. 2004).

1.1.5.2.6. Siklik adenosin monofosfat (sAMP) ve siklik guanosin monofosfat (sGMP)

sAMP ve sGMP nörotransmitterlerin etkilerine aracılık eden ikinci ulakların başında gelir (Kaneko and Takahashi, 2004). sAMP özgün hücre içi proteinlerin

fosforilasyonunu sağlar ve genetik transkripsiyonunun gerçekleşmesinde rol oynar. sAMP'nin fosforilasyon sağlayıcı etkisi, genetik transkripsiyonun ve gerekli proteinlerin oluşmasına katkıda bulunarak nöroplastisitenin sürebilmesinde önemli bir rol üstlenir. sAMP oluşumuyla nöron içerisinde nöroplastisite ile sonlanacak birçok nörobiyokimyasal olay başlatılmaktadır (Manji and Chen, 2000). Antidepresanların, adenil siklaz aktivitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Saito et al. 1998).

sGMP de sinir sisteminde öğrenme ve bellek mekanizmalarında rol oynayan LTP ve LTD nin oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Domek-Lopacinska, 2005). Elde edilen tüm bu veriler monoamin teorisinin, depresyonun etyolojisini açıklamada ve uygun ilaç tedavilerinin geliştirilmesinde yetersiz kaldığını göstermektedir.

Nöroplastisitenin oluşabilmesi için esas olan öğrenme, hücrel bellek işlevleri ve ikincil ulaklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. sAMP ve proteinkinaz A aktivasyonunun sinaptik plastisite ve uzun süreli hücrel bellek (long term memory= LTM) ile bağlantılı olduğu, Ca^{+2} ile uyarılan adenil siklazın LTP ve LTM üzerindeki olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Farelerle yapılan bir çalışmada, hipokampus CA1 alanında adenil siklaz aktivitesinin beta adrenerjik reseptörlerle birlikte nöroplastisite, öğrenme ve bellek işlevlerinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (Bauman and Goehring, 2004; Ferguson and Storm, 2004; Reis and Lee, 2005).

1.1.5.2.7. Protein kinazlar (PKA) ve Tirozin kinaz-B (trk-B)

Memeli hipokampusunda, sinaptik plastisitede proteinkinazların rol oynadığını gösteren birçok çalışma vardır. PKA' nın iki alt tipinden biri olan PKA tip 1 etkisini hücre çekirdeğinde göstererek, CREB proteini transkripsiyonunu etkiler. Diğer alt tip olan PKA tip 2 ise duyuşal sinirlerin sinapslarında yer alarak nörotransmitter salınımını kolaylaştırır (Liu and Hu, 2004). Sitolozde Ca^{+2} düzeyinde artış ve süperoksit radikallerinin varlığı protein kinazları aktive etmektedir (Hongpaisan and Winters, 2004). Hücre dejenerasyonunu kolaylaştıran kalsiyum ve süperoksit radikallerine karşı protein kinazların hücreyi korumaya yönelik etkileri olabilir.

Trk-B, nörotrofinler (NT4 ve NT5, BDNF) tarafından aktive olan özgül bir reseptördür. Protein kinaz fonksiyonu vardır. Santral sinir sistemindeki nöronların yaşamını sürdürmesinde, yapılanması ve işlevlerini yerine getirmesinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 1.1.5.2.4) (Danzer et al. 2004). Nöroplastisitenin devam etmesinde ve nöron içindeki yeni proteinlerin oluşmasında katkısının olduğu düşünülmektedir. Etkinliğini düzenleyen mekanizmalar araştırılmaktadır. Depresyonda trkB'nin duyarlılığında ya da sayısında azalma sözkonusu olabilir (Tsai, 2004). Trk-B uyarıldığında protein kinaz A ve B aktivasyonu artmakta ve trk-B geninin tetikleyici bölgelerine CREB proteini bağlanmaktadır (Deogracias et al. 2004). Ayrıca elektriksel uyarı ve egzersizin trk-B ekspresyonunu artırarak, erişkin beyninde nöroplastisiteye olumlu etkilerinin olduğu da gözlenmiştir (Al Majed et al. 2004; Klintsova and Dickson, 2004; Vaynman and Ying, 2003).

1.1.5.3. Stres ve Nöroplastisite

Stres, santral sinir sistemini etkileyen en önemli uyarılardan birisidir. Beynin çeşitli bölgelerinde stresli bir uyarıdan sonra saniyeler içerisinde reseptör, enzim, iyon kanalları gibi membrana bağlı proteinlerde, hücre içerisinde sinyal ileti yollarında işlev gören enzimler ve genetik transkripsiyonlarında değişimler gerçekleşir (Fuchs et al. 2004). Strese maruziyet sonucu, nöronal atrofi ve hücre ölümü gelişebilir (Duman et al. 2000). Akut stres, hipokampusun düzenlediği öğrenme ve bellek işlevlerinde sinaptik yeterliliği arttırarak, olumlu etki yapar. Kronik ve şiddetli stresin ise olumsuz etkisi gözlenir. Kronik stres altında beyinin uyum gösterme yeteneğinin çeşitli düzeylerinde yetersizlik oluşarak, nöronlarda olumsuz yeniden yapılanma sonucu, depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklara yol açabilir. Yaşlanma ve stres plastisiteyi inhibe ederek serebral atrofiye yol açabilir (Spedding and Lestage, 2005; Simon et al. 2005). Deney hayvanlarında stres modelleri oluşturularak yapılan çalışmalarda, stres sırasında glukokortikoid düzeyindeki artışın, hipokampal bölgedeki nöronlarda, dendritlerin yeniden şekillenmelerinde artış, sinapslarda yapısal değişikliklerin ortaya çıkması, nöron yenilenmesinin baskılanması ve nöron kayıplarının artışı gibi, hücresel düzeyde hasar belirtilerine yol açarak, hipokampustaki yapısal hasarlara neden olabileceği tespit edilmiştir (Uzbay, 2007). Bu bulgulardan yola çıkılarak son dönemlerde

kortikotropin serbestleştirici hormonun (CRH), hipokampus nöroplastisitesi üzerinde etkisi araştırılmaktadır (Brunson et al. 2003). Ayrıca uzun süre hareket kısıtlanması ile oluşturulan stresin, deney hayvanlarının nöronal sinapslarındaki vezikül proteinlerinden **sinaptofizin** ve **sinaptotagmin** miktarında değişikliklere yol açtığı saptanmış, bu proteinlerin nöronal ve sinaptik plastisite ile ilgisi gündeme gelmiştir (Thome and Pesold, 2001). Kronik ve şiddetli stres ile depresyon arasındaki bağlantı bilinmektedir, ancak aralarındaki ilişki tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Strese yanıt olarak oluşan glukokortikoid düzeyindeki artış, hipokampusta LTP'nin baskılanmasına sebep olurken; glukokortikoid düzeylerinin düşük olması LTP'yi artırmaktadır (Uzbay, 2007).

1.1.5.4. Depresyon ve Nöroplastisite

Son zamanlarda erişkin beyninde yapılan çalışmalar önceden bilinenin aksine, beynin belirli bölgelerinde nöroplastisitenin yaşam boyu gerçekleştiğini göstermiştir. Depresyon oluşumunda, duygudurumun oluşumundan sorumlu beyin yapılarında nöroplastisitenin yetersiz kalmasının rolünü araştıran birçok çalışma mevcuttur (e Silva, 2004; Fuchs et al. 2004). Antidepresan tedaviler nöroplastisite ile ilgili sinyal ileti sistemi ve gen ekspresyonunu etkileyerek bu durumu geriye döndürmektedir (Duman, 2000). Nöroplastisitenin gerçekleşmesinde rol oynayan sinyal ileti yolları ve genetik transkripsiyon üzerinde etkili olabilecek ilaçlar depresyonda iyileşmeyi sağlayabilir. Yapılan son çalışmalarda serotonerjik antidepresan uygulamasıyla artan 5-HT' nin yeni nöron ve sinaps oluşumu ve hücre ölümü üzerinde dolaylı etkileriyle, trofik yanıtları desteklediği gösterilmiştir (Celine et al. 2006). Antidepresan ilaçların hipokampusta yapısal plastisite ve hücre yenilenmeyi koruyarak nöroprotektif etki gösterdikleri veya bu işlevlerde bozulma varsa, bu bozulmayı geriye döndürebildikleri gösterilmiştir (Fuchs et al. 2004). Depresyon ve hipokampus ile ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada, depresyonda plastisitede değişim olduğu gösterilmiştir. Görüntüleme çalışmaları majör depresyonlu hastalarda, hipokampus ve korteks hacminde bir azalma olduğunu göstermiştir. Hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala gibi duygu durumun kontrolünde önemli olan beyin yapılarında, spesifik nöral popülasyonda atrofi ve/veya ölüm, metabolizmada değişim olması sonucu nöroplastisitede azalma olduğu, bu durumun da depresyonun etiyolojisinde

anahtar rol oynayabileceği gösterilmiştir. Antidepresan tedavisinin, hipokampal nörojenezisi artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (e Silva, 2004). Antidepresan ilaçların ve atipik antipsikotiklerin limbik sistemde glial hücre çoğalmasını uyardıkları, lityumun nörotrofik faktörlerin oluşumunu artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Kodama and Fujioka, 2004; Angelucci and Aloe, 2003). Elektrokonvulzif tedavi (EKT)'nin de antidepresan ilaçlar gibi hücreler arası sinyal ileti sistemleri içerisinde yer alan protein kinazları, CREB proteinini ve BDNF'yi düzenleyerek sinaptik plastisite ve nörojenезisi uyardıkları saptanmıştır (Coyle and Duman, 2003; Manji and Duman, 2001). İn vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen veriler bize, CREB proteini ve BDNF' nin depresyon tedavisine verilen yanıtta anahtar rolü üstlendiklerini göstermiştir (D'sa and Duman, 2002; Vaidya and Duman, 2001).

Antidepresan ilaçların bozulmuş nöroplastisiteyi düzeltici etkileri olduğunu gösteren deneysel araştırma sonuçları, depresyon tedavisinde nöroplastisitenin önemine işaret etmektedir. Nöroplastisite, psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinin öğrenilmesi depresyon tedavisinde yeni bir alan olmuştur (eSilva, 2004). Bu durumda, antidepresan ilaç geliştirme ile ilgili stratejilerin de, sadece nörotransmitter salıverilmesi, geri alınması veya reseptör sistemleri ile etkileşmesini modüle eden ilaçlardan ziyade, bu etki düzeneklerini de kapsayacak şekilde nöroplastisite üzerine etkili moleküllerin geliştirilmesine ağırlık verecek şekilde, yeniden şekillenmesi kaçınılmaz olacaktır (Uzbay, 2007).

1.1.6. Öğrenme ve Bellek Ölçümüne Yönelik Testler

1.1.6.1. Öğrenme ve Bellek ile İlgili Deneysel Tanımlar

Kazanma (Acquisition): Öğrenme ile sinonim olup, öğrenme deneyimleri veya eğitim dönemi sırasında oluşan ve özel işlemler sonunda belleğe dahil edilecek bilginin beyne girmesidir.

Aktif Sakınma (Active avoidance): Ağrı gibi ızdırap verici veya hoş olmayan bir uyarıdan, özel bir cevap vererek çekinme veya sakınma yapılmasının öğrenilmesidir.

Pasif veya inhibitör sakınma (Passive avoidance): Genellikle bir eğitim döneminde (trial) kazanılabilen ve daha çok bellek deneylerinde kullanılan ızdırap

verici veya hoş olmayan uyarıdan, özel bir cevap yapmayarak veya kendini tutarak sakınmadır.

Alışma (Habituation): En ilkel öğrenme şekli olup, belirli bir zaman periyodunda fazla tekrarlanarak verilen uyarı veya uyarı gruplarına ürkme, korkma veya araştırma gibi cevap davranışlarında azalma oluşması veya bu uyarılara alışma olması.

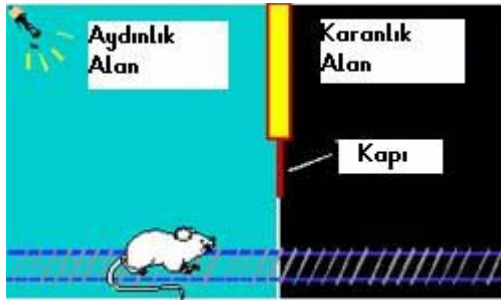
Kaçma (Escape): Izdırıp verici bir stimulustan kurtulmak için, stimulus geldikten sonra verilen özel bir cevaptır.

Konsolidasyon: Kazanmanın hemen sonrasında, bilgilerin bazılarının depolanmasına yönelik, mekanizması ayrıntılı olarak bilinmeyen işlemlerdir.

Eğitim öncesi uygulamaları (Pre-training treatments): Eğitim döneminden önce verilen ve kazanma ile pekiştiri işlemlerini etkileyen uygulamalar.

Eğitim sonrası uygulamaları (Post-training treatments): Kazanmadan hemen sonra verilen ve pekiştiri ve belleği etkileyen uygulamalar (Çelik, 1995).

1.1.6.2. Pasif Sakınma Testi

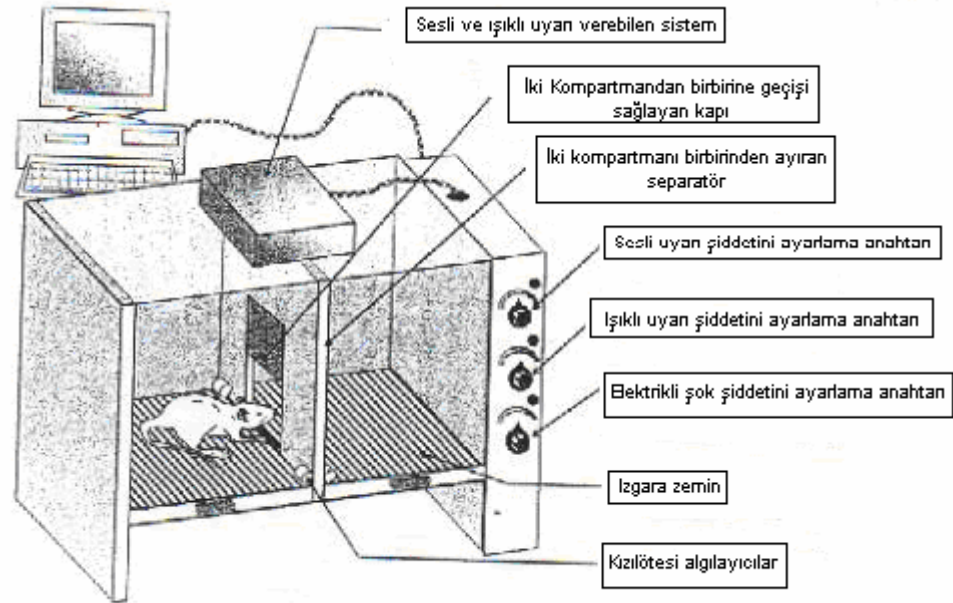


Şekil 1.1.6.2. Pasif sakınma testi (www.mcg.edu)

Pasif sakınma testi en hızlı bellek testlerinden biridir. Bu test birbirine eşit ebatta ve eşit özelliklere sahip biri hafif karanlık diğeri ise aşırı aydınlık iki bölmeli, tabanı ızgara ve birbirinden bir geçiş kapısı ile ayrılmış bir düzenek ile gerçekleştirilebilir (Şekil 1.1.6.2). Normalde sıçan veya fare geniş ve aydınlık bölmeye konulduktan sonra karanlık bölümü tercih eder. 300 sn' lik sürede karanlık bölmeye geçmeyen sıçan veya fareler deney dışı bırakılırlar. Hayvan karanlık bölüme geçtiği sırada kapı kapatılır ve belirli süre ve şiddette elektrik şoku uygulanır. Bu eğitimden bir gün sonra hayvanın kendisine şok verilen başlangıçta tercih ettiği bölme yerine, aydınlık bölmeyi tercih etmesi ve burada zamanını geçirmesi pasif sakınma olarak kabul edilir (Uzbay, 2004). Anabilim dalımızda daha önce, Yıldız-

Akar ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir çalışmada, pasif sakınma testi kullanılarak bellek performansında NO'nin rolünün olup olmadığı incelenmiştir. Ayrıca NMDA reseptörleri ile NO sentezi arasındaki ilişkinin, bellek retansiyonuna etkisi çalışılmıştır. Bu amaçla uygulanan 7-nitroindazol ve MK-801'in geçiş süresini kısalttığı bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma ile NMDA-reseptör aracılı NO yolağının pasif sakınma davranışlarında rol almakta olduğu saptanmıştır. Zarrindast ve ark. (2003) tarafından yapılan bir başka çalışmada, intrahipokampal adrenoseptör agonist ajanların injeksiyonunun, imipramin oluşumlu amnezi üzerindeki etkileri pasif sakınma testi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçta α_2 -adrenoseptör mekanizmalarının, imipramin-oluşumlu bellek hasarında rol oynayabileceği gösterilmiştir.

1.1.6.3. Aktif Sakınma Testi



Şekil 1.1.6.3. Aktif sakınma testi (Uzbay, 2004)

Bu test mekik kutusu (shuttle box) adı verilen bir düzenekle gerçekleştirilir (Şekil 1.1.6.3). Mekik kutusu temelde birbirinin aynı olan iki bölmeden oluşmaktadır. Her bir bölme 29x29x26 cm boyutlarındadır ve birbirinden metal bir ayırıcı ile ayrılmıştır. Ayırıcının zemine yakın kısmında iki bölme arasında geçişi sağlayan 8x4.5 cm ebadında elipsoid bir geçiş tüneli yer almaktadır. Kemirgenlerin bölme içerisinde ayak bastıkları zemin 0,3 cm çapında paslanmaz çelik telden

yapılmış ve birbirine 1 cm aralıklarla paralel olarak yerleştirmiş ızgara yapısındadır. Zemin deney hayvanının ayağına programlı bir elektrik şoku verebilecek şekilde tasarlanmıştır. Zemine paralel olarak yerleşmiş olan yan duvarlarda IR fotosensörler aracılığı ile denek geçiş tüneline kullanarak diğer bölmeye geçtiğinde elektrik akımı kesilmektedir. Aynı zamanda bilgisayar programı ile zemine elektrik akımı verilmeden önce, sistemin üst kısmına yerleşmiş olan bir ışık ve ses kaynağı ile şiddeti ayarlanabilir ölçüde ışık ve ses uyarısı gönderilebilmektedir.

Deney hayvanının sisteme adaptasyonu için, önce bir süre test yapılmaksızın bölmelere konur. Daha sonra yaklaşık 60 dB şiddetinde sesli veya 12 watt şiddetinde ışıklı uyarıyı izleyerek 0,8 mA civarında bir elektrik şoku gelir. Elektrik şoku denek aradaki geçiş tüneline kullanarak diğer bölmeye geçtiği anda, otomatik olarak kesilir. Böylece denek ışıklı ve/veya sesli uyarıyı izleyerek daha şok gelmeden diğer bölmeye geçmeyi öğrenmiş olur. Deney hayvanının ışık veya ses uyarısını izleyerek şok gelmeden veya geldikten sonraki şoksuz bölmeye geçiş süresi veya belli süredeki geçiş sayısı değerlendirilebilir (Uzbay, 2004).

Aktif sakinme testi kullanılarak yapılan bir çalışmada, moklobemidin mekik kutusu adlı alet kullanılarak öğrenme ve bellek işlevleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Moklobemid uygulanan sıçanların doza bağlı olarak öğrenme oturumunda sakinme sayısının arttığı saptanmıştır (Getova et al. 2003).

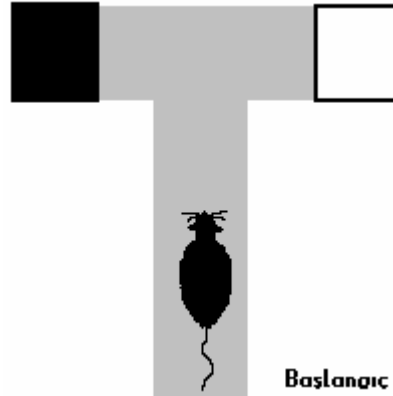
1.1.6.4. Labirent (Maze) Testleri

Labirent testlerinin prensibi “T”, “Y”, “+” veya “radial” (çok kollu) şekilde yapılmış basit bir labirentin bir koluna bırakılan yiyecek gibi motive edici bir nesneye, kemirgenin ulaşma süresinin veya elektrik şoku gibi itici (aversif) bir uyarının yer aldığı bölgeden, emniyetli bölgelere geçmeyi öğrenme performansının ölçülmesine dayanır (Uzbay, 2004).

1.1.6.4.1. T-Labirent Testi

T-labirent belirli uzunluk ve genişliğe sahip 3 kolu olan bir labirenttir. Labirentin başlangıç kısmında ve kollarının uçlarında çıkarılabilir kapılar vardır. Bu kapılar sıçanın içinde yiyecek bulunan kolu görmesini engellemek içindir. Labirentin tabanı, duvarları ve kapıları siyah, diğer kısımları beyaz renklidir. Test habitüasyon,

tek-kol adaptasyonu, değiştirme denemesi ve geciktirilmiş-yanıt denemelerinden oluşmaktadır. Habitüasyon aşamasında sıçanlar labirente konulup ortamı tanımasını ve 2 kolun uçlarına yerleştirilen yiyecekleri bulmasını sağlanmaktadır. Tek-kol adaptasyon aşamasında yem tek bir kola yerleştirilmekte ve sıçanın bu kolu öğrenmesi sağlanmaktadır. Değiştirme aşaması da iki kısımdan oluşmaktadır. Bu aşamalardan ilki olan bilgi edinme aşamasında sıçanın yiyecek olan kolu serbestçe bulması sağlanmaktadır. Seçim aşaması olan ikinci aşamada ise sıçan bilgi edinme aşamasının hemen ardından başlangıç kutusuna konulup, bu kez sıçanın daha önce girmediği kola yem yerleştirilmektedir. Üst üste 2 gün sıçanların %75' i doğru kolu bulana dek bu aşama devam etmektedir. Son aşama olan geciktirilmiş yanıt denemelerinde ise bir önceki aşamadaki bilgi edinme ve seçim aşamalarının arasında 30, 60 ya da 90 saniye süreyle sıçan başka bir kafeste bekletilmektedir. Bu testle geciktirilmiş yanıt parametrelerinin ölçümü yoluyla, sıçanların çalışan bellek performanslarının ölçülmesi amaçlanmaktadır.



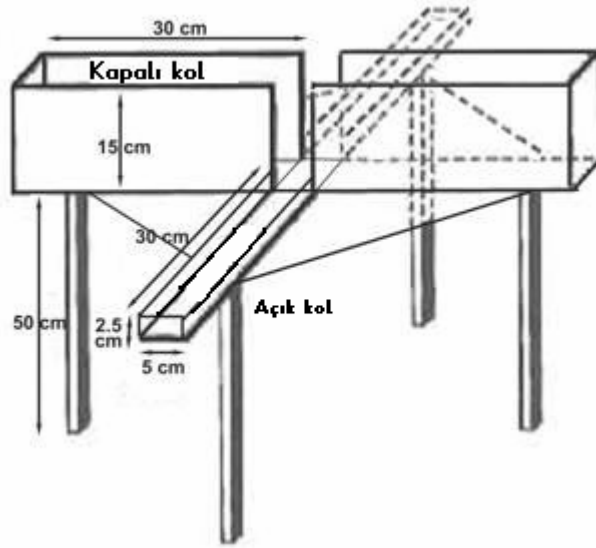
şekil 1.1.6.4.1. T-labirent testi (www.pigeon.psy.tufts.edu)

Bu test kullanılarak yapılan bir çalışmada, 6-hidroksidopamin ile medial prefrontal korteksteki dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarında hasar oluşturulan sıçanların bilişsel performanslarının bozulduğu gösterilmiştir. Kronik desipramin uygulaması ile lezyon oluşturulan sıçanlarda bozulan çalışan bellek performansının düzeldiği tespit edilmiştir (Clinton et al. 2006).

1.1.6.4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi ilk olarak hayvanlarda anksiyete ölçümü için geliştirilmiş bir metottur. Bu labirent kullanılarak ayrıca uzun süreli uzaysal bellek

de ölçülebilmektedir. Bu test beyaz renkli iki açık kolu ve siyah renkli iki kapalı kolu olan yerden belli bir yükseklikteki düzenek kullanılarak yapılır (Şekil 1.1.6.4.2). Normalde sıçan veya fare aydınlık ve yüksek kollardan birine konulduktan sonra, karanlık kollardan birini tercih eder. Testin birinci günü hayvanlar tek tek açık kollardan birinin ucuna bırakılır. Hayvanın açık koldan kapalı kollardan birine girmesi için geçen süre (geçiş süresi, GS) kaydedilir. Bu değer GS1 değeri olarak kabul edilir. Hayvanların aparatta belirli bir süre kalmalarına müsaade edilir. Birinci uygulamadan 24 saat sonra GS değerleri (GS2) tekrar ölçülür. Test sırasında her hayvan sadece bir kez kullanılır. İlaçların retansiyon ya da konsolidasyon üzerine etkilerini incelemek için, ilaç tek başına ya da kombinasyon şeklinde birinci gündey uygulamasının hemen ardından uygulanır. İlaçların öğrenme/acquisition üzerine etkilerinin incelenmesinde ise ilaçlar deneyin birinci gün uygulanmasından önce uygulanır. Öğrenme gerçekleştiğinde, GS2 değerinin GS1 değerine göre anlamlı olarak kısalması beklenir (Sharma and Kulkarni, 1992).



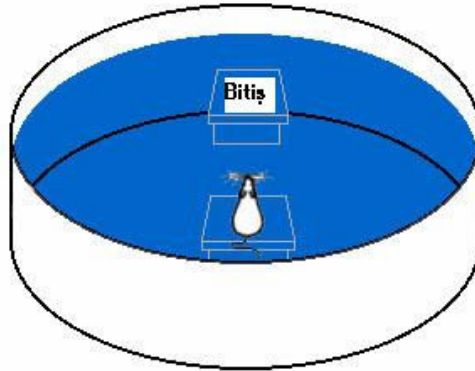
Şekil 1.1.6.4.2. Yükseltmiş artı labirent testi (<http://phenome.jax.org>)

Yükseltmiş artı labirent testi kullanılarak yapılan bir çalışmada, NO'in duygusal bellek üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sıçanlara L-NAME, skopolamin veya MK-801 uygulanıp, belirli bir süre sonra kapalı kollara geçiş süresi ölçülmüştür. L-NAME ile geçiş süresinde uzama gerçekleştiği ve bu uzamanın L-arjinin ile geri döndüğü gösterilmiştir. Sonuçta uzaysal öğrenmede, yükseltmiş artı

labirent prosedüründe sıçanlarda NO üretiminin önemli olduğu gösterilmiştir (Da Cunha et al. 2005).

1.1.6.4.3. Morris' in Su Labirenti

Bu test opaklaştırılmış su ile dolu, dairesel, genişçe bir su tankı ve bu tank içine yerleştirilmiş bir platformdan oluşan düzenek kullanılarak yapılır (Şekil 1.1.6.4.3). Deney hayvanı su tankına konduğunda, en kısa sürede ve en kısa yoldan platforma ulaşmaya çalışacaktır. Deney hayvanının izlediği yol ve harcadığı süre kameralı sistemlerle veya doğrudan gözlemciler tarafından tesbit edilebilir. Tekrarlayan denemeler sonucunda, deney hayvanı gizlenmiş platformu daha kısa sürede ve/veya daha az yol katederek bulmaya başlar. Bu test uzaysal öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Uzbay, 2004).



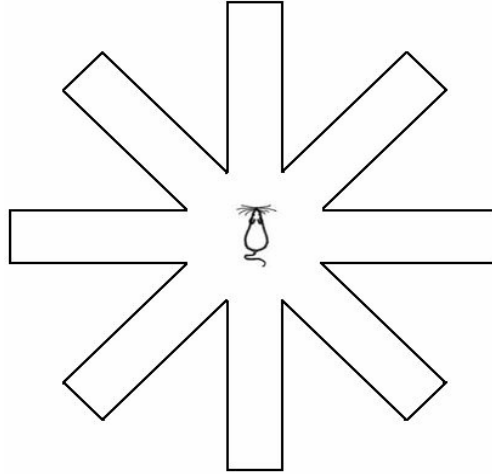
Şekil 1.1.6.4.3. Morris'in su labirenti (www.ratbehavior.org)

Bu metot kullanılarak 8 ay süreyle amitriptilin uygulanmış yaşlı sıçanların, su labirentindeki bilişsel performansları ve kandaki glukokortikoid düzeyleri ölçülmüştür. Kronik antidepresan uygulanmasının, plazma glukokortikoid düzeyini düşürdüğü ve labirentteki performansı artırdığı gösterilmiştir. Bu yolla amitriptilin uygulamasının, yaşlı sıçanlarda görülen bilişsel hasarı önleyebileceği tespit edilmiştir (Yau et al. 2002).

1.1.6.4.4. Çok Kollu Labirent Testi

Bu test siyah renkli, ortasında merkezi bir platform olan, belirli ölçülerde 8 adet kolu bulunan bir labirent kullanılarak yapılır (Şekil 1.1.6.4.4). Kolların uçlarında yiyecek konulan kaplar bulunur. Kollardan üçünde yem bulunur. Deneye alınacak

hayvanlar 24 saat aç bırakılır. Hayvanlar 5 denemeden geçirilir ve her deneme arasında 1 dakika beklenir. Hayvan merkezi platforma konulur ve kola girişten merkeze geri dönüş parametreleri tespit edilir. Hayvanın bir denemesi 180 sn'de bitirmesine izin verilir. Yiyecek bulunan kollar denemeler arasında sabittir. Bir hafta arayla, üç hafta boyunca deney tekrarlanınca çalışan bellek değerlendirilmiş olur. Beş deneme bir oturum olarak kabul edilir. Oturumlar arasında yiyecek bulunan kolların konumu değişebilir (Levin and Christopher, 2003).

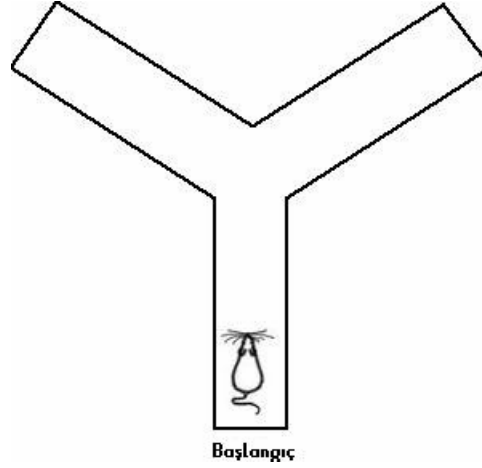


Şekil 1.1.6.4.4. Çok kollu labirent testi (www.rat.behavior.org)

Bu test kullanılarak akut ve kronik (28 gün süreyle) paroksetin ve imipramin uygulamasının, uzaysal bellek performansına etkileri araştırılmıştır. Paroksetin uygulanan sıçanlarda bellek performansında bozukluk meydana gelmemiştir. İmipramin uygulanan sıçanlar labirentte, kontrollerden daha çok hata yapmışlardır. Bu deneyden yola çıkılarak paroksetinin uzaysal belleği etkilemediği, imipraminin ise bozduğu saptanmıştır (Naudon et al. 2007).

1.1.6.4.5. Y-Labirent Testi

Bu labirentte tüm kollar eşit uzunlukta, belirli yükseklikte 3 kol eşit açılı olarak konumlandırılmıştır. Hayvan merkezi platforma konup, hayvanın kollara giriş sıklığı kaydedilir (Itoh et al. 1993) (Şekil 1.1.6.4.5).



Şekil 1.1.6.4.5. Y-labirent testi (www.ratbehavior.org)

Y labirent testi kullanılarak intrahipokampal olarak anirasetam uygulanmasının, öğrenme performansına etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Anirasetamın Y-labirentte öğrenme performansını artırdığı ve bu nedenle hipokampal AMPA reseptörlerinin, öğrenme ve bellek işlemlerinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Rao et al. 2001).

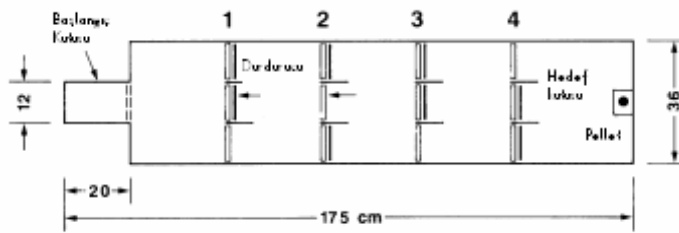
1.1.6.4.7. Merdiven-Labirenti Testi

Bu testte, basamakları aynı yükseklik ve enine sahip olan 13 adımlık bir tahta merdiven kullanılır. Hayvanlar deney sırasında ilk olarak 3., 6., 9. ve 12. basamaklardaki yiyecek pelletlerini bulmaya alıştırlırlar. Hayvanlar öğleden sonra 6-12 arası aç bırakılırlar ve deneme haftada 6 gün boyunca sabahları tekrarlanır.

Deneme sırasında hayvan merdivenin en alt basamağına konur ve merdivenin en üstüne ulaştığında alınır. Her hayvan merdivende hergün 4-5 kez koşmaya zorlanır. Bu alıştırmadan belirli bir süre sonra tüm hayvanlar merdivende hızla hareket eder hale gelir ve sadece yem yiyecek bulunan 4 basamakta dururlar. Testler sırasında 3., 6. 9. ve 12. basamaklarda durma doğru cevap, diğer basamaklarda durma ise yanlış cevap olarak değerlendirilmektedir. Bu test kullanılarak yapılan bir çalışmada, alıştırmadan önce, 15 gün süreyle kronik olarak skopolamin uygulanmış sıçanlarda, doğru cevap sayısının kontrole göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Molinengo, 1993).

1.1.6.4.7. Üç Panelli Pist Testi

Deney bir başlangıç kutusu, yiyecek pellet bulunan bir hedef kutusu ve dört ardışık seçim noktasından oluşan bir düzenekte gerçekleştirilir. Her bir seçim noktasında üç adet kapı bulunur. Bu kapılardan ikisi durdurucu kullanılarak sabitlenmiştir ve hayvanların geri dönmeleri bu durdurucu ile engellenmiştir. Hayvanlar hedefe ulaştıklarında iki adet yiyecek pellet bulmaktadırlar (Şekil 1.1.6.4.7). Deney sırasında günde bir oturum (session) yapılmakta, bir oturum da altı denemeden (trial) oluşmaktadır. Denemeler arası hayvan iki dakika süreyle kafesine konularak dinlendirilmektedir. Deneyin alıştırmaya aşamasında tüm durdurucular kaldırılır. Başlangıç kutusuna konulan hayvanın, hedef kutusunu bulması için gerekli süre (latensi) ortalama 20 saniyenin altına inince, deneyin ikinci aşamasına geçilir. Bu aşamada seçim noktalarındaki kapılardan ikisi sabitlenmiştir ve sıçanın doğru kapıları öğrenmesi beklenir. Çalışan bellek çalışmalarında, oturumlar arası açık kapı konumları değişirken, referans bellek çalışmalarında hergün kapı konumları sabittir. İlacın uygulanmasından önce 3 gün boyunca referans bellekte hatalı kapı itme sayısı 6, çalışan bellekte 12'nin altında olması ilacın uygulanabilmesi için ön kriterdir. Bu kriter gerçekleştikten sonra, ilaç uygulanıp hayvanın hedefe ulaşma süresi ve hatalı kapı itirme sayısı tesbit edilerek ilacın öğrenme-bellek fonksiyonları üzerindeki etkileri, hakkında yorum yapılır (Ohno and Watanabe, 1998).



Şekil 1.1.6.4.7. Üç panelli pist testi (Ohno and Watanabe, 1998)

Bölümümüzde bu düzenekle yapılan bir çalışmada nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonisti olan dekstrometorfanın referans bellek üzerine etkileri araştırıldı. Dekstrometorfanın doza bağlı bir şekilde, bu testteki kognitif performansı arttırdığı saptandı (Göçmez et al. 2006).

1.2. Depresyon

Depresyon en yaygın olarak görülen psikiyatrik hastalıklardandır. Toplumda nokta prevalansı %5-6 olup, genel olarak batı tipi toplumlarda her tipten depresyonun nokta prevalansının ise %10 dolayında olduğu bildirilmektedir. Depresyon heterojen bir hastalıktır. Amerikan Psikiyatri Derneği'ne göre (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders-Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik Manuelinin 4. Baskısı (DSM-IV)) depresif bozuklukların sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

i-Majör depresif bozukluk (MDB)

ii- Distimik Bozukluk

iii- Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1998).

Bazı maddelerin suistimali (alkol, benzodiazepinler, barbitüratlar, kokain, amfetaminler), bazı ilaçların kullanımı (bazı antihipertansifler, bazı antibiyotikler, analjezikler, steroid ilaçlar, simetidin ve bazı antikonvülzanlar) ve bazı hastalıklar (Parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalık, Cushing ve Addison hastalıkları, paratiroid rahatsızlıkları, tiroid hastalıkları, porfiri) depresif sendroma yol açabilir. (Page et al. 2004).

Majör depresif bozukluk (MDB) etyolojisi net değildir. Yaşam olayları ve çevresel stres MDB gelişmesinde risk artırıcı faktörlerdir. Bu faktörlerin varlığında strese cevap olarak SSS'nin nörokimyasal değişimi aracılı olarak, depresyon gelişebilir. MDB'un hem genetik hem de nörohormonal komponenti bulunmaktadır. Hipotalamik-hipofizeal-adrenal aks, kısmen bu işe dahil olmaktadır. Deprese hastalarda kortizol konsantrasyonunun normal düzeyinde artış bulunduğu gösterilmiştir (Page et al. 2004).

1.2.1. Majör Depresyonun Patojenezi

1950'lerin başlarında rezepinin tedaviye girişinden sonra, ruh durumu normal kişilerde hipertansiyon tedavisinin ardından depresyon geliştiği fark edildi. Sonraki yıllarda rezepinin ana etki mekanizmasının, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin presinaptik sinir sonlarında depolanmasını inhibe etmek olduğu gösterildi. Rezerpinin amin nörotransmitter depolarını boşaltması ve depresyona

sebeup olması, depresyonun amin hipotezinin ortaya atılmasına neden oldu. Bugün amin hipotezi çok basit düzeyde kalmış olmakla beraber, yeni antidepresan ilaçların geliştirilmesi için model olmuştur. Bunun sonucu olarak bugün kullanılan tüm antidepresanlar-bupropion hariç- serotonin, noradrenalin veya her ikisinin gerialım inhibisyonu üzerine primer etkiye sahiptir (Katzung, 2001).

1.2.2. Endojen Depresyonun Nörokimyasal Hipotezleri

1.2.2.1. Monoamin Hipotezi

Keşfedilen ilk antidepresanlar olan trisiklik antidepresanlar ile monoamin oksidaz A inhibitörleri (MAO-İ) sinaptik aralıkta noradrenalin (NA), serotonin (5-HT) ve dopamin düzeylerini artırdıklarından, 1960'larda depresyonda monoaminler olarak adlandırılan nörotransmitterlerin birinin veya diğerinin yetersiz olduğu yönündeki orijinal görüş olan "monoamin hipotezi" doğmuştur. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bazı hastalarda NA metabolitleri azalırken, bazı hastalarda 5-HT metaboliti olan 5HIAA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Stahl, 2003). Monoamin hipotezi farmakolojik tipte deneysel kanıtlara dayanmaktadır (Kayaalp, 2002). Monoamin hipotezi ile ilgili problem nörotransmitterler üzerindeki antidepresan etkilerin zamanlamasının, duygudurum üzerindeki antidepresan etkilerin zamanlamasından çok farklı olması gerçeğidir. Antidepresanlar, monoaminleri derhal yükseltse de terapötik etkileri haftalar sonra ortaya çıkarak, gecikir. Bu güçlükler nedeniyle depresyona ilişkin hipotezlerin odağı, monoamin nörotransmitterlerinden reseptörlerine doğru kaymaya başlamıştır (Stahl, 2003).

1.2.2.2. Nörotransmitter Reseptörü Hipotezi

Bu teoriye göre, monoamin nörotransmitterlere ait reseptörlerdeki anomali depresyona yol açar. Nörotransmitter reseptörlerindeki böyle bir bozukluk monoamin nörotransmitterlerinin kendilerinin tükenmesine bağlı olabilir. Nörotransmitterin depleksiyonunun, postsinaptik nörotransmitter reseptörlerin kompensatuvar olarak up-regulasyonuna yol açtığı ileri sürülmüştür (Stahl, 2003).

1.2.2.3. Gen Ekspresyonunun Monoamin Hipotezi

Monoaminlerin ve reseptörlerinin görüntüde normal düzeyde olmalarına karşın, bu sistemlerin normal olarak yanıt vermediğine ilişkin artan miktarda kanıtlar

bulunmaktadır. Bu tür gözlemler depresyonun normal miktarlarda nörotransmitter ve reseptör bulunduğu halde, monoamin nörotransmitterden postsinaptik nörona sinyal iletiminin yetersizliğine bağlı bir psödomonoaminin yetersizliği olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Reseptörün nörotransmitterle bağlanmasını izleyen moleküler olaylar zincirinde bir yetersizlik olduğunda bu yetersiz bir hücrel yanıt ve dolayısıyla bir psödomonoamin yetersizliği şekline yol açabilir. Monoamin reseptörlerinden sinyal iletimindeki olası bir bozukluğun yeri olarak önerilen bir diğer aday mekanizma, BDNF'nin hedef genidir. Bu hipoteze göre, stres altında BDNF geninin baskılandığı, bu durumun hipokampusda BDNF'leri kesilen duyarlı nöronların atrofilerine ve olasılıkla apoptozlarına yol açtığı iddia edilmektedir. (Stahl, 2003).

1.2.2.4. Emosyonel Disfonksiyonun Nörokinin Hipotezi

Başka bir hipotez nörokininlerin etkileriyle ilişkilidir. Bu hipotez nörokininlerden biri olan P maddesinin antagonistinin, antidepresan etkilerinin olabildiğine ilişkin raslantısal bir gözleme dayanmaktadır. Klasik olarak P maddesinin ağrıyla ilişkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak P maddesinin reseptör antagonistlerinin, insanda ağrı ve inflamasyonu azaltmadığı gözlenmiştir. Öte yandan P maddesi antagonistlerinin, migren hastalarında ağrıyı olmasa da duygudurumu düzeltmesi, bu tür ilaçların depresyonlu hastalarda kontrollü araştırmalarının yapılmasına neden olmuştur. Henüz erken olsa da bu tür ilaçların duygusal sıkıntıyı azaltmada etkin olma olasılığı bulunmaktadır (Stahl, 2003).

1.2.3. Antidepresanların Tarihçeleri

1951 yılında tüberküloz tedavisi için iproniazidin geliştirilmesinin ardından, kullanılan hastalarda iproniazidin mood-artırıcı etkilerinin olduğu gözlemlendi. Daha sonra yapılan çalışmalarda iproniazidin MAO enzimini inhibe etme kapasitesinin olduğu gösterildi. Tarihsel olarak, iproniazid deprese hastaların tedavisinde kullanılan ilk başarılı antidepresan oldu. Daha sonra geliştirilen imipramin, amitriptilin ve diğer benzer bileşikler başarıyla kullanılan diğer antidepresanlar olup, 1960'ların başlarından bu yana majör depresyonun tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Selektif olarak 5-HT geri alım inhibitörleri, 1970'lerin başlarında geliştirildi. Klorfeniramin ve difenhidramin gibi antihistaminiklerin, 5-HT ve NA transportunu inhibe ettiğini gösterilmesinin ardından, kimyasal modifikasyonlarla sentezlenen ilk SSGİ'leri olan fluoksetin ve fluvoksamin oldu. Bu ajanların geliştirilmesi NA gerilimini selektif olarak bloke eden ajanların tanımlanmasıyla paralel olmuştur (Hardman et al. 2001; Anderson, 1999).

1.2.4. Antidepresan İlaçların Etki Mekanizmaları

Antidepresan ilaçların çoğu, beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter geri alımını inhibe ederler; böylece ilgili sinapslarda aşırımı güçlendirirler ve nörotransmitter metabolizmasını ve turnoverını yavaşlatırlar. Ancak bu etki akut bir etkidir. Gerilim inhibisyonu hemen başladığı halde, antidepresan ilaçların depresyon belirtilerinde yaptıkları düzelmeye 2-3 haftalık bir latent sürenin sonunda başlar. Bu gecikmeden ötürü nörotransmitter salıverilmesindeki, reseptörlerin duyarlılığındaki ve belki de reseptörden gelen sinyalin nöron içinde transdüksiyonundaki adaptif değişikliklerin, antidepresan etkiden sorumlu oldukları bir varsayım olarak ileri sürülmüştür.

Antidepresan ilaçların kronik uygulanması ile, beyinde nörotransmitter sistemlerinde sıklıkla meydana gelen ve ilaca göre pek değişkenlik göstermeyen olaylar şunlardır:

- i-5-HT reseptörlerinin duyarlılığının değişmesi,
- ii- β -reseptör dansitesinin azalması ve NA ile stimüle edilen nöronlarda sAMP oluşumunun azalması ,
- iii-Noradrenerjik sinapslarda α -adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının artması ,
- iv-Dopaminerjik reseptör duyarlılığının değişmesi ,
- v-Diğer nöromediyatör sistemlerindeki değişmeler (Beyindeki nöronların NMDA reseptörleri üzerindeki glutamat/glisin etkinliğini azaltma, glukokortikoid hormon reseptörlerinde artma) (Kayaalp, 2002).

1.2.4.1. Antidepresanların biyojenik amin nörotransmitterlere etkileri

TSA'lar amin geri alım pompalarını (NA veya 5-HT) bloke ederler, amin nörotransmisyonunun "fişini çekerler". Bu tip bir etki, nörotransmitterin reseptör

bölgesinde daha uzun bir yolculuk yapmasına olanak tanır. MAO-İ'leri amin nörotransmitterler için majör yıkım yolağını bloke ederler, böylece presinaptik depolardan daha çok aminin birikmesini ve daha çok salınımın gerçekleşmesini sağlarlar. 2. jenerasyon antidepresanlardan bazıları amin nörotransmitterler üzerine benzer etkilere sahipken, diğerleri geri alım ya da metabolizmaları üzerine orta veya minimal etkiye sahiptir. Bu grup ilaçların aksine trazodon, nefazodon ve mirtazapin gibi ilaçlar, 5-HT_{2A} veya 5-HT_{2C} gibi serotonin reseptörlerine ilaçların değişik etki mekanizmalarına sahip oldukları görülmektedir (Katzung, 2001).

1.2.4.2. Reseptör ve Postreseptör etkileri

Dikkatler sinapslarda postreseptörleri etkileyen nörotransmitter düzeyindeki artışa odaklanmıştır. Postsinaptik aktivite üzerine yapılan çalışmalarda, sAMP konsantrasyonlarının artmak yerine azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca postsinaptik β -adrenoseptörlerin, klinikte hastadaki düzelmeyeyle aynı sürede azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bazı antidepresanların uygulanmasıyla başlangıçta görülen nörotransmitter artışı, kompensatuvar bir mekanizmayla reseptör aktivitesinde örneğin down regülasyona neden olarak, etkide bir azalmaya yol açabilir. NA ile stimüle edilen sAMP düzeyinde ve β -adrenoseptör bağlanmasındaki azalmalar, SNGİ'ler, NA, 5-HT üzerine miks etkililer, MAO-İ'leri ve elektrokonvulsif terapide görülür. Bu tip değişimler SSGİ, α_2 antagonistleri ve miks 5-HT antagonistleri ile görülmez. Uzun süreli SSGİ uygulanması ile postsinaptik 5-HT_{1A}-reseptörlerinin yanıt verebilirliğinde veya stimülasyonunda artış gerçekleşir. Serotonerjik transmisyonunda artış, reseptör bölgesindeki nörotransmitter konsantrasyonu artmaksızın, 5-HT reseptör duyarlığında artışla da gerçekleşebilir. Son zamanlarda antidepresanların etkisine bağlı olarak hücre çekirdeğinde bulunan çeşitli düzenleyici elemanların fosforilasyonunu içeren uzun süreli değişimlerin olduğu gösterilmiştir. (Katzung, 2001).

1.2.5. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması

Halen antidepresan ilaçların nasıl çalıştığı konusunda eksiksiz ve uygun bir açıklama bulunmamaktadır. Bütün etkili antidepresanların bir ya da daha fazla

monoamin nörotransmitter reseptör ve enzimiyle saptanabilir etkileşimlere sahip oldukları bilinmektedir. Bu hızlı etkiler, farklı antidepresanların güncel sınıflandırmasındaki farmakolojik temelleri oluştururlar.

Çeşitli sınıflandırmalar bulunmakla birlikte, genel bir sınıflandırmaya göre antidepresan ilaçlar aşağıdaki gruplara ayrılmışlardır:

i-Trisiklik antidepresanlar (TSA)

ii-Nontrisiklik antidepresanlar (SSGİ, SNGİ, NGİ, NaSSA)

iii-Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-İ)

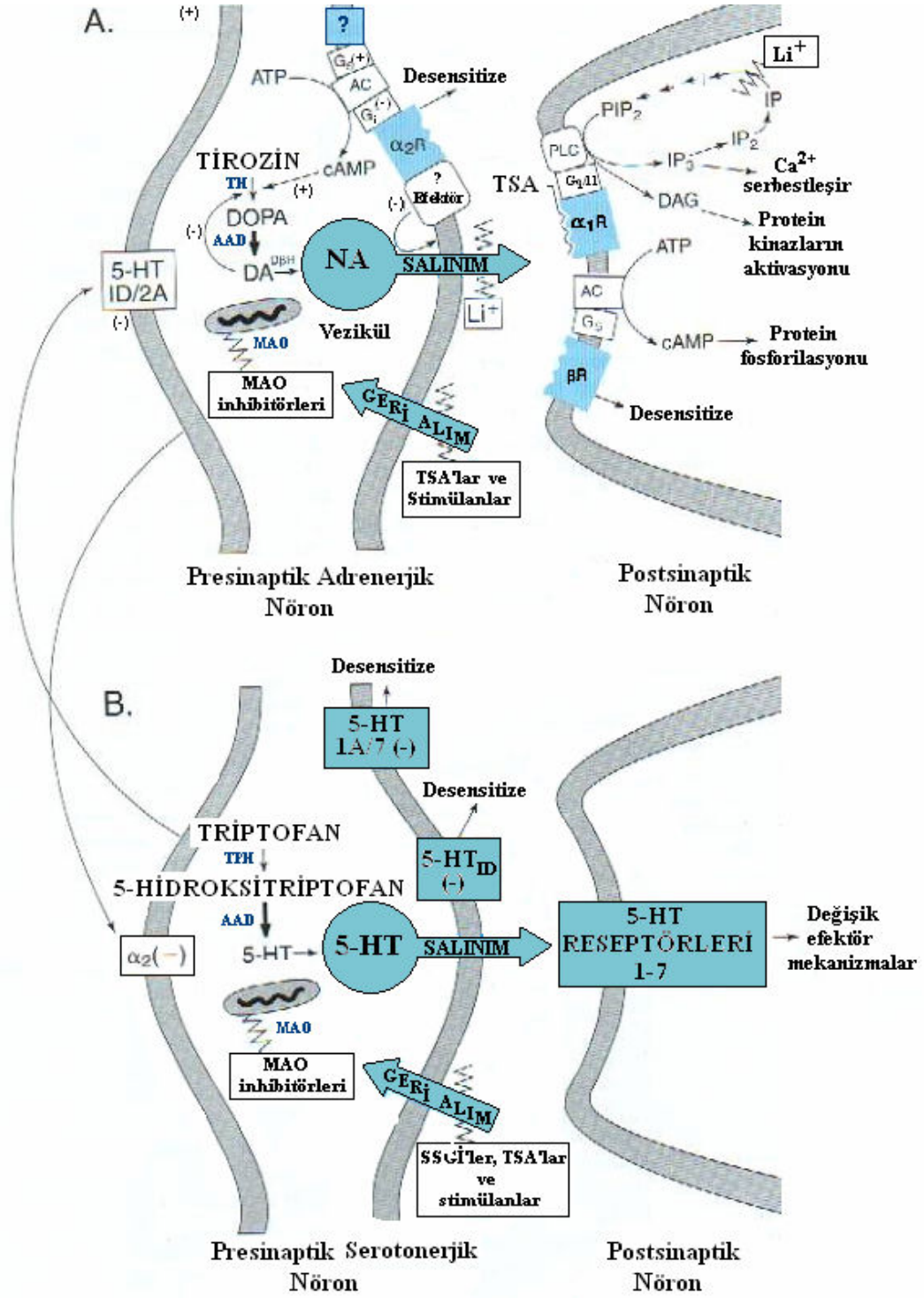
iv-Lityum ve diğer duygudurum dengeleyicileri

v-Diğer ilaçlar (Kayaalp, 2002).

1.2.5.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

Bu grup ilaçlar, kimyasal yapıları bakımından nöroleptik fenotiyazinlere çok benzerler. İmipraminin antidepresan etkisi, şizofrenili hastalarda denenmesi sırasında tesadüfen bulunmuştur. Bu ilaçlar moleküllerinde üç halka içerdikleri için trisiklik adı verilmiştir (Katzung, 2001; Kayaalp, 2002).

TSA'ların etkileri kompleks olup başlangıçta NA ve değişken olmakla birlikte 5-HT transport (geri alımı) üzerine nöronal inhibitör etkileri ve sekonder olarak adaptasyon gelişimi gerçekleşmektedir. Sekonder amin grubu bağlı olanlar veya bu ajanların N-demetillenmiş (nor) metabolitleri (örn. amoksapin, desipramin, maprotilin, norklomipramin, nordoksepin, nortriptilin) özellikle NA transportu için selektiftir. Tersiyer amin olan TSA'ların çoğu, ayrıca 5-HT geri alımını inhibe eder. Antidepresanların amin-transportunu inhibe edici etkileri hemen meydana gelir ve devam eder (Hardman et al. 2001). Ek olarak tüm TSA'ların en az üç farklı etkisi daha vardır: muskarinik kolinerjik reseptörlerin, histamin H₁ reseptörlerinin ve α_1 adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi. Bu etkiler TSA'ların yan etkilerinden sorumludur (Stahl, 2003; Page et al. 2004). Ayrıca TSA'lar dopamin D₂ otoreseptörlerini desensitize edebilir ve bu durum mood artışına ve davranışsal aktivite artışına katkıda bulunur.



Şekil 1.2.4.2. Antidepresan ilaçların reseptör ve postreseptör etkileri (Hardman et al. 2001).

Transport inhibe edici etkilerine ek olarak TSA'ların adrenerjik reseptörlerle çeşitli etkileşimleri vardır. TSA'ların çoğu orta düzeyde ve selektif olarak α_1 -adrenoseptörlere daha az olmak üzere, α_2 -adrenoseptörlere afinite gösterir (Şekil 1.2.4.2). TSA'lar α_2 -adrenoseptör aracılı negatif feedback mekanizmasını hızla aktive ederler. Ancak ilacın tekrarlanarak uygulanması ile α_2 -adrenoseptör yanıtı azalır. Bu düşüş desensitizasyonun bir sonucu olabilir. Haftalar süren period dahilinde, bu adaptasyon presinaptik NA salım ve üretiminin normal düzeyine dönmesine olanak tanır.

Birkaç hafta içinde postsinaptik β -adrenerjik reseptörler büyük oranda down-regüle olur. Bir SGI ile bir TSA kombinasyonu daha hızlı β -adrenoseptör desensitize edici etkiye yol açar. B-blokerler depresyona yol açtığından, β reseptör fonksiyonundaki bu kaybın direk olarak mood-artırıcı etkiye katkıda bulunması muhtemel değildir. Bununla birlikte serotonerjik nöronlar üzerindeki, β -adrenerjik inhibitör etkinin azalması serotonin salımında artışa yol açabilir ve böylece antidepresan etkilere katkıda bulunabilir. Postsinaptik α_1 -adrenoseptörler kısmen başlangıçta bloke olur, bu durum muhtemelen birçok TSA'nın erken hipotansif etkisinden sorumludur. Tedavinin ileriki haftalarında reseptörler adaptif hale gelir. NA' e daha duyarlı hale gelerek klinik olarak mood artırıcı etki görülür.

TSA'ların klinik etkilerine katkıda bulunan nörofarmakolojik değişiklikler: α_1 -reseptörlerinin diğer monoaminerjik nöronlar üzerindeki eksitator etkileri yoluyla, 5-HT ve dopaminin indirek fasilasyonu veya inhibitör α_2 'ler ile D_2 otoreseptörlerinin desensitizasyonudur. 5-HT ve dopamin salımının aktive olması sekonder olarak 5-HT₁ otoreseptörlerinin, postsinaptik 5HT₂ reseptörlerinin ve belki de D_2 otoreseptörleri ve postsinaptik D_2 reseptörlerinin down-regülasyonuna neden olabilir (Hardman et al. 2001).

TSA'ların uzun süreli tedavisi ile meydana gelen diğer adaptif değişiklikler: muskarinik asetilkolin reseptörlerinin sensitivitesinde değişme, GABA_B ve NMDA reseptörlerinde azalma, sAMP üretiminde artış ve protein kinaz aktivitesinde değişim, kortikosteroid salımının, kortikosteroid reseptörlerinin, prostaglandin ve sitokinlerin üretiminin ve lenfosit fonksiyonlarının normalizasyonudur. Tekrarlanan ilaç uygulamalarıyla meydana gelen bu tür moleküler ve selüler değişimler tam olarak anlaşılmasalar da, bu değişimlerin antidepresanların indirek etkilerine

katkıda buldukları düşünülmektedir. TSA'ların nörofarmakolojisinin basitçe NA transportuna bağlanması hatalıdır. (Hardman et al. 2001).

TSA'ların davranış üzerindeki etkileri, normal bir kimse ile depresyonlu hastada çok farklıdır. Normal kimsede bu ilaçların birçoğu mutad dozda verildiklerinde psikişik stimülasyon değil, genellikle sedasyon oluştururlar. Düşünme ve zihni bir konuya konsantre etme zorlaşır. Sayılan etkiler için latent periyod söz konusu değildir; hemen meydana gelirler. Depresyonlu hastada ise antidepresif etki adaptif değişikliklerle paralel olarak en az 15 günlük devamlı uygulamadan sonra, belirgin hale gelir. Bu grup ilaçlar antikolinergik yan tesirler, psikişik yan tesirler, nörolojik yan tesirler, hiponatremi, erkeklerde seksüel disfonksiyon, alerjik reaksiyonlar, vücut ağırlığında artma yapabilirler (Kayaalp, 2002).

1.2.5.2. Nontrisiklik Antidepresanlar

Antidepresan olarak 1950'lerden beri kullanılan TSA'ların ortak yan tesirleri olan konvülsiyon eşiğini düşürme, antikolinergik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksosite ve hipotansiyon gibi sakıncalarını çok az veya hiç göstermeyen ancak etkilerinin niteliği bakımından TSA'lara benzeyen ilaçlar bulmak amacıyla, trisiklik olmayan yeni antidepresanlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlara ikinci kuşak antidepresanlar adı da verilmektedir (Kayaalp, 2002). Monoaminlere etkilerine göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadırlar.

1.2.5.2.1. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGİ)

İlk jenerasyon ilaçların antimuskarinik, antihistaminik ve α -adrenoseptör bloker etkilerinin toksisiteye yol açması, minimal otonomik toksisitesi ve yüksek derecede selektif 5-HT geri alım inhibitörü etkisi olan etkili bir antidepresan **fluoksetin**in bulunmasına yol açmıştır. Bu buluştan sonra benzer etkili moleküllerin bulunması için büyük bir gayret sarfedilmiştir (Katzung, 2001). Tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter sistemlerine dokunmadan serotonergik sinapslarda serotonin geri alımını bloke eden bu grupta ilk kullanıma giren **fluoksetin**dir. **Paroksetin** ve **sertralin**, ondan daha kısa yarılanma-ömürleri olmasıyla ve özel P 450 izoenzimleri için farklı inhibitör potenslerinin olmasıyla ayrılırlar (Kayaalp,

2002). Bu grup ilaçlar etki güçlerine göre **sitalopram, paroksetin, fluoksetin, sertralın ve fluvoksamin** olarak sıralanırlar. SSGİ'lerin etkinlikleri TSA'lara benzer (Page et al. 2004; Anderson, 1999). Önceki ilaçlara göre daha efektif oldukları gösterilmese de, bu grubun trisiklikler ve heterosiklik antidepresanlardan daha az toksisiteleri vardır. Ek olarak klinik avantajları: antikolinergik aktiviteleri yoktur, doz aşımaları toksik değildir ve kardiyotoksik etkileri yoktur. Bu da hastanın tedaviye uyumunu artırır (Kayaalp, 2002; Anderson, 1999; Page et al. 2004).

Çok yaygın olarak kullanılan antidepresan ve anksiyolitik ilaç grubu olan SSGİ'lerin, gecikmiş ve indirek etkileri TSA'lara göre daha az anlaşılmıştır. TSA'lar gibi SGI'leri de, 5-HT nöronal geri alımını hemen bloke ederler ve daha sonra tam olarak ortaya konamayan şekilde, kompleks sekonder yanıtların oluşumuna yol açarlar. 5-HT'nin sinaptik aralıkta artışı, postsinaptik 5-HT reseptör tiplerinin büyük bir kısmını stimüle eder. 5-HT ve NA nöronlarında homeostazisi sağlamak için, paralel olarak negatif feedback bir mekanizma devreye girer. 5-HT sisteminde 5-HT₁ otoreseptör alttipleri rafe nükleus ve beyin sapındaki serotonin nöronlarını baskılar, bu yolla triptofan hidroksilazı inhibe eder ve nöronal serotonin salınımını inhibe eder. Tekrarlanan uygulama birkaç hafta içinde, otoreseptör mekanizmalarda down regülasyon ve desensitizasyona yol açar, 5-HT'nin presinaptik aktivitesi, üretimi ve salımı tekrar artar. Postsinaptik 5-HT_{2A} reseptörlerinde büyük oranda gerçekleşen down regülasyon şeklindeki ek sekonder değişimler, serotonerjik "heteroseptörler" yoluyla, diğer nöronların fonksiyonunu da etkileyerek, antidepresan etkilere katkıda bulunabilir. SGI'lerinin tekrarlanarak uygulanması, NA transportu üzerine kompleks geç adaptasyon meydana gelmesine de yol açar. Bu adaptasyon sırasında 5-HT_{2A} heteroseptörlerinin tonik inhibitör etkilerinin azalması aracılığıyla, indirek olarak NA outputunun artışı gerçekleşmektedir (Şekil 1.2.4.2) (Hardman et al. 2001). Ayrıca TSA'lara benzer şekilde nöron içinde çekirdekteki sAMP, CREB ve BDNF gibi düzenleyici faktörlerin düzeyinde net artışı görülmektedir (Tardito et al. 2006).

Bu grup depresyon tedavisinden başka bazıları obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğunun tedavisinde de kullanılır (Kayaalp, 2002). MAO-I'lerinin varlığında, SSGİ kullanımı ile sinapslarda aşırı 5-HT artışı ile karakterize "serotonin sendromu" olarak adlandırılan tehlikeli bir farmakodinamik etkileşime yol açtığından, birlikte kullanımları kontrendikedir (Katzung, 2001; Kayaalp, 2002). Bu

grubun hemen bütün yan etkileri istenmeyen yolaklarda, istenmeyen 5-HT' in etkileri olarak kabul edilir (Stahl, 2003). Bu yan tesirler arasında bulantı, diyare, uykusuzluk, anksiyete, ajitasyon ve cinsel fonksiyon bozuklukları gelmektedir (Page et al. 2004).

1.2.5.2.2. Seçici Serotonin/Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNGİ)

Bazı antidepresanlar hem noradrenerjik hem de serotonerjik nörotransmisyon üzerine etkilere sahiptir (Kayaalp, 2002). İkili etki gösteren SNGİ'ler hem bir SSGİ'nin, hem de seçici bir NGİ'nin aynı molekülde birleşmiş haldeki özelliklerine sahiptir (Stahl, 2003). **Venlafaksin, duloksetin ve milnasipran** SNGİ grubunun üyeleri arasında gelmektedir. Bu grubun prototipi olan **venlafaksin**, beyin sinapslarında hem noradrenalin ve hem de serotonin geri alımını inhibe etmektedir. Antikolinerjik, sedatif ve kardiyotoksik yan tesirleri trisiklik ilaçlarınkine göre daha düşüktür (Kayaalp, 2002). **Venlafaksin** 5-HT geri alımı için güçlü bir inhibitördür, NA transportu üzerine daha zayıf etkisi vardır. Düşük dozlarda SSGİ gibi davranır. (Katzung, 2001; Anderson, 1999). Venlafaksinin etki mekanizmasının ikili olması, doz arttıkça ilacın etkisinin de katlanarak artmasına neden olmaktadır. Ayrıca ikili mekanizmayla etki eden venlafaksin verildiğinde, NA ve 5-HT tek başlarına kullanıldıklarında yaratamayacakları kritik bir düzeyde, gen ekspresyonu oluşturabilirler. Bu da en zor hastalarda ikili mekanizmanın düşünülmesine yol açmıştır (Stahl, 2003). Ağız kuruluğu, konstipasyon uykusuzluk ve yüksek dozlarda impotens ve libidoda düşüş yan etkileri arasında gelmektedir (Page et al. 2004; Anderson, 1999).

1.2.5.2.3. Seçici Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (NGİ)

Noradrenerjik yetersizlik sendromu bulunduğu tahmin edilen, depresif hastalarda sadece NA geri alımının artırılmasının daha etkili olacağı savı ile, etkisi noradrenerjik sisteme özgül ilaçlar geliştirilmiş ve tedaviye girmiştir (Uzbay, 2007; Stahl, 2003). **Reboksetin**, bu gruba üye yeni bir ilaçtır (Kayaalp, 2002; Anderson, 1999). Yapılan klinik karşılaştırmalarda, reboksetinin TSA ve SSGİ'leri kadar genel depresyon tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir (Uzbay, 2007). Yan etkileri TSA'lara benzer, ancak sedatif etkisi yoktur (Anderson, 1999).

1.2.5.2.4. Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar (NaSSA)

5-HT ve NA seviyelerini yükseltmenin tek yolu monoaminlerin geri alım pompalarını ya da MAO enzimini bloke etmek değildir. Bunun bir yolu da α_2 reseptörlerinin blokajıdır. NA'ın, noradrenerjik nöronlar üzerindeki presinaptik α_2 otoreseptörleri ile etkileşerek kendi salımını durdurduğu, aynı zamanda serotonerjik nöronlar üzerindeki presinaptik α_2 heteroseptörleriyle etkileşerek serotonin salınmasını da durduğu bilinmektedir. α_2 antagonist verildiği zaman NA kendi salınmasını daha fazla durduramaz ve dolayısıyla noradrenerjik nöronlar disinhibe olurlar. Yani α_2 antagonisti, noradrenerjik nöronun “fren kablosunu” keser ve NA salınımı bu nedenle artar. Benzer şekilde α_2 antagonistleri NA'ın 5-HT salınmasını kesmesini engeller. Böylece serotonerjik nöronlar disinhibe hale gelir. Sonuçta α_2 antagonist hem 5-HT hem de noradrenalin salınımını artırır (Stahl, 2003). Bu grubun üyesi olan **mirtazapin**, SSGİ'lerine iyi cevap vermeyen veya cinsel fonksiyon bozukluğu yapıcı etkilerini ve diğer yan etkilerini tolere edemeyen ve mirtazapinin sedatif etkilerini tolere edebilen hastalarda kullanımı yararlı olabilir (Katzung, 2001). (Kayaalp, 2002; Katzung, 2001; Page et al. 2004; Anderson, 1999).

1.2.5.2.5. Diğer Nontrisiklik Antidepresanlar

Tianeptin, yapıcı diğer antidepresanlardan farklıdır. Şöyle ki, beyindeki serotonerjik sinapslarda 5-HT geri alınımını inhibe etmez, aksine hızlandırır. TSA'lara göre üstünlüğü, kardiyovasküler yan tesirlerinin zayıf olması nedeniyle daha güvenilir olmasıdır. Ancak antidepresan ilaç olarak terapötik etkinliği ve plaseboya üstünlüğü yeterince kanıtlanmamıştır. Tipik ilaçlardan farklı olarak antidepresan etkinliğinin çabuk başladığı bildirilmiştir. Deney hayvanlarında bellekle ilgili olayları artırdığı bulunmuşsa da, bu bakımdan insanda denenmemiştir (Kayaalp, 2002). Ancak tianeptinin hayvan depresyon modellerinde bozulan nöroplastisiteyi değiştirerek öğrenme ve belleği düzelttiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (e Silva, 2004; Diamond and Cambell, 2004).

Viloksazin, yapıcı beta-blokörlere benzer. Amfetamin-benzeri stimülan etkinlik gösterir. Geri alım mekanizmaları üzerindeki etkisi belirgin değildir. Antikolinerjik ve kardiyotoksik etkinliği zayıftır. **Trazodon**, selektif fakat nisbeten zayıf bir şekilde serotonin geri alınımını bloke eder. Muskarinik, 5-HT₁, 5-HT₂ serotonerjik ve α_2 adrenerjik reseptörleri bloke eder. Belirgin derecede sedatif

etkinlik gösterir (Kayaalp, 2002). Serebral α_1 -adrenoseptör ve H_1 reseptör blokeridir. Bu yüzden priapizm ve sedasyona neden olur (Hardman et al. 2001). **Mianserin**, gerilim blokörü etkinliği belirgin değildir. Serotonin 5-HT₂, histamin ve presinaptik α_2 reseptörlerini bloke eder. Sedatif etkinlik gösterir. Kardiyotoksik değildir. **Amineptin**, yapıcı TSA' lara benzer. Dopamin gerilimimini inhibe eder (Kayaalp, 2002). **Nomifensin** ve **bupropion** olup NA ve dopamin geri alımını inhibe ederler. Majör depresyonda yararları sınırlıdır (Hardman et al. 2001). Bupropionun nikotin bağımlılığının tedavisinde yeri vardır (Katzung, 2001). Desipraminin çok benzeri olan **maprotilin** güçlü NA uptake inhibitörüdür. TSA' lardan daha az sedatif ve antimuskarinik etkisi vardır. **St. John wort bitkisi ekstresi** tedaviye yeni giren bitkisel bir ilaçtır. Hafif depresyon olgularında kullanılır (Kayaalp, 2002).

1.2.5.3. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAO-İ)

Monoamin oksidaz noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinir uçlarında bulunan mitokondriyel bir enzimdir. MAO-İ' leri beyinde NA, dopamin, 5-HT ve adrenalin düzeyini yükseltirler ve bu nöromediyatörlerin etkinliğini artırır (Kayaalp, 2002; Yamada and Yasuhara, 2004). TSA' lardan farklı olarak MAO-İ' leri depresyonsuz kişide de psikostimülan etki yaparlar. Depresyonlu hastada depresyonu tersine çevirirler ve öfori ve eksitasyon hali oluştururlar (Kayaalp, 2001). MAO-İ' leri 2 gruba ayrılmaktadırlar:

a- Reversible MAO A inhibitörleri (RİMA)

Halen bu grubun üyeleri **moklobemid** ve **brofaramin**dir. Enzimi reversible bir şekilde bloke eder. İnhibitör etkisi kısa sürer ve günde 2-3 kez verilmesi gerekir (Kayaalp, 2002).

b-Nonselektif irreversible MAO inhibitörleri

MAO'nun hem A ve hem de B tipini irreversible bir şekilde bloke ederler. Bu grupta **fenelzin**, **feniprazin**, **nialamid**, **izokarboksazid**, **parjilin**, **klorjilin** ve **selejilin**, **iproniazid** ve **tranilsipromin** bulunur (Kayaalp, 2002; Hardman et al. 2001).

Bu ilaçların antidepresan etkilerinin hangi aminin düzeyinin artmasına bağlı olduğu kesinlikle bilinmez. Ancak antidepresan etkinin oluşumunda NA ve/veya 5-HT birikmesinin ön planda rol oynaması olasılığı vardır. MAO-İ almamış kişilerde barsaktan absorbe edilen tiraminin %99'u sistemik dolaşıma girmeden yıkılır

(Kayaalp, 2002). MAO-İ alan kişilerde ise tiramin dolaşıma girer ve bu durum NA salınımla sonuçlanır, hızla kan basıncında fatal bir artış görülür. Bu yüzden özellikle nonselektif irreversible MAO-İ alan kişilerin tiraminden zengin besinleri yemesi (peynir, tavuk ciğeri, bira, şarap vb) ve aminleri içeren ilaçları (opiatlar, sempatomimetikler, SSGİ'leri, levodopa, bazı H₁ reseptör antagonistleri) almaları önlenmelidir. Bu durumlarda, fatal hipertansif kriz görülen “peynir reaksiyonu” gerçekleşir (Page et al. 2004; Katzung, 2001; Yamada and Yasuhara, 2004). Ancak **moklobemid** bu tür bir etkileşime yol açmaz (Katzung, 2001).

Kısa etkili MAO-A inhibitörleri olan **brofaramin ve moklobemid** orta düzeyde antidepresan etkilere sahiptir (Hardman et al. 2001). Moklobemidin MAO-A'ya bağlanması ve inhibisyonun reversibl olması, ilaç kesilir kesilmez MAO-A üzerindeki inhibisyonun hızlı bir şekilde ortadan kalkması anlamına gelir ve başka ilaçlara geçişte avantaj oluşturur (Uzbay, 2007). Moklobemidin, antikolinerjik etkisinin olmaması, sedasyon yapmaması, kardiyotoksik olmaması, yaşlı ve genç hastalarda farmakokinetiğinin benzer olması bu ilacı yaşlı hastalarda uygun hale getirmektedir. Moklobemid depresyon dışında anksiyete bozukluklarında da kullanılabilir (Yamada and Yasuhara, 2004).

Klinikte kullanılan reversibl MAO-İ'leri, reaktif MAO'nun prostetik grubuna saldırıp inaktive ederler. Yeni MAO sentezlenmesi ilacın kesilmesinden sonra 2 hafta sürer. MAO inhibisyonu hemen gerçekleşir ama klinik yarar 2 haftada çıkar. Bu durum tam açıklanamasa da TSA'lar ve SGI'leri gibi sekonder adaptasyon mekanizmalarının gerçekleştiği, α_2 ve β -adrenoseptörlerin down-regülasyonunun meydana geldiği tahmin edilmektedir (Hardman et al. 2001).

MAO-İ'leri en çok antidepresan olarak tanınmalarına karşın, panik bozukluk ve sosyal fobi gibi bazı anksiyete bozuklukları için de terapötik ajanlardır (Stahl, 2003). Kural olarak MAO-İ'leri, atipik depresyon olgularının ve fobi ve panik reaksiyonlarının tedavisi ve diğer tedavi şekillerine yanıt vermeyen depresyonlularda tek başına ya da lityum ile kombine tedavide tercih edilirler. Yan etki olarak hepatotoksisite ve psikozis gelişimi riskleri vardır. İlaç-gıda etkileşimi de göz ardı edilmemelidir (Page et al.2004).

1.2.5.4. Lityum Karbonat

Lityum manik depresif (bipolar) relapsı önlemede ve rekürren unipolar depresyonda kullanılır (Page et al. 2004; Stahl, 2003). Antimanik etkinliği antidepresan etkinliğine göre daha belirgindir. Bipolar hastalığın tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. Ünipolar (depresif) hastalıkta, esas olarak antidepresan ilaç etkisi yetersizse onu artırmak için kullanılır. (Kayaalp, 2002). Lityum tedavisinden önce böbrek ve tiroid fonksiyonları kontrol edilmeli, plazma lityum konsantrasyonu rutin olarak kontrol edilmelidir (Page et al. 2004).

1.2.6. Antidepresan İlaçların Klinikte Kullanımı

Antidepresan ilaçlar majör depresif bozukluk (MDB), panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, enürezis, kronik ağrı, kronik yorgunluk sendromu ve yeme bozukluklarında kullanılmaktadırlar (Kayaalp, 2002; Katzung, 2001).

1.2.7. İlaç Seçimi

Kullanımdaki antidepresanlarla yapılan kontrollü karşılaştırma çalışmaları grupların etkililiklerinin aşağı yukarı eşit olduklarını göstermektedir. Daha sonra çıkan antidepresanların hiçbirinin etkinlikleri açısından trisikliklere üstünlüğü gösterilmemiştir. Çıkarılmalarındaki temel amaç, daha hızlı etki başlangıcını elde etmek, daha az sedatif ve otonomik etkilere yol açmak ve doz aşımı durumunda daha az toksisiteye yol açmaktır. Bu durum teorik olarak doğru olsa da, farklı hastalarda bazen bilinmeyen nedenlerle bir ilaç diğerlerinden daha etkili bulunabilir. Bu yüzden, her bir hasta için doğru ilacı bulmak amprik gibi görünmektedir. Bu konuda hastanın ilaç geçmişi en iyi rehberdir.

Antidepresanlar özellikle psikomotor retardasyon, uyku bozukluğu, iştahta azalma, kilo kaybı ile karakterize olan vejetatif karakteristik gösteren hastalarda çok başarılıdır. İlaç seçiminde, seçilen ilacın sedasyon yapma derecesi de önem kazanmaktadır. Anksiyöz veya ajite depresif hastalarda daha sedatif ajanların seçilmesi gerekirken psikomotor yoksunluğu olan hastalarda az sedatif olan antidepresanlar seçilmelidir.

Tek ajana yanıt vermeyen hastalarda SSGİ' ler ile trisikliklerin (özellikle desipramin), bupropionun ve mirtazapinin kombinasyonlarının yararlı olacağını

gösteren çalışmalar mevcuttur. MAO-İ'leri "atipik" hastalarda yararlıdır. Anksiyeteli ve fobik özellikli deprese hastalarda bu grup en iyi seçimdir (Katzung, 2001).

1.2.8. Tedavinin Süresi

Süre hastanın hikayesine bağlıdır. Eğer hastada ilk kez depresif epizod geliştirse ve hasta tedaviye hızlı ve uygun yanıt veriyorsa 6-9 aylık tedavinin ardından birkaç haftalık süre içinde tedavi kesilir. Eğer relaps görülüyorsa, ilaç tedavisi diğer bir epizod meydana gelene kadar durdurulabilir. Ancak daha önce birkaç epizod geçirmiş hastalarda –özellikle her seferinde daha şiddetli ve daha zor tedavi ediliyorsa- uzun süreli bir tedavi gerekebilir (Katzung, 2001)

1.2.9. Yanıt Alınamayan Hastalar

Depresyon için genel olarak etkili olmakla birlikte antidepresanlar depresyonu olan herkese yardımcı olamazlar. Üç depresyonlu hastadan sadece ikisi herhangi bir antidepresana yanıt verebilirken, üç kişiden sadece birinin plaseboya yanıt verdiği gösterilmiştir. Bir yıl süreli klinik tedavi sonrasında, depresyonlu hastalarda yapılan izleme çalışmalarında, yaklaşık %40'ının aynı tanıyı almaya devam ettiğini, %40'ının tanı olmadığını ve geri kalanların ya kısmen ya da distimi tanısı geliştirdiğini göstermektedir. Halen hangi hastanın, genel olarak antidepresanlara veya spesifik antidepresan ilaca yanıt vereceğini önceden kestirmek olanaksızdır (Stahl, 2003).

2. AMAÇ VE KAPSAM

Depresyonun öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonlara zarar verdiği gösterilmiştir. Depresyon ile bellek fonksiyonlarında gerçekleşen bozulma arasındaki ilişki tam olarak bilinmese de, depresyonda bazı beyin bölgelerinde yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bazı antidepresanların kullanımı depresyon semptomlarına iyi gelirken, bellek fonksiyonlarına da zarar verebilmektedir. Aksine bazı antidepresanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını düzelttiğini gösteren çalışmalar da mevcut olup son yıllarda yapılan çalışmalar antidepresanların depresyonda bozulan nöroplastisite üzerindeki etkilerini araştırmaya odaklanmışlardır. Bazı antidepresanların depresyonda öğrenme ve bellek ile ilgili fonksiyonel bazı beyin bölgelerinde görülen yapısal değişimleri düzelttikleri, bozulan nöroplastisiteyi geri çevirdikleri gösterilmiştir. Antidepresanlarla ilgili bu gelişmeler ışığında değişik grup antidepresan ilaçların öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde bu konuda yapılmış kapsamlı bir çalışmaya rastlanmaması bu çalışmanın yapılmasını sağlamıştır.

Yapılan araştırmalar ışığında, bu çalışmada bir TSA olan imipraminin, bir SSGİ olan fluvoksaminin, bir RİMA olan moklobemidin ve bir atipik antidepresan olan tianeptinin sıçanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Antidepresan etkinin başlama süresi en az 2 hafta olduğu için ve bu grup ilaçlar kronik kullandıkları için çalışmamızda ilaçları 14 gün süreyle uygulamayı planladık. Sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını ölçmek için uygulanmaları kolay ve güvenilir sonuçlar verdikleri kanıtlanmış olan ve ayrıca iki farklı tip bellek ölçümüne olanak tanıyan pasif sakınma ve yükseltilmiş artı labirent testlerini kullanmaya karar verdik. Ayrıca ilaç uygulamasının ardından ilk olarak sıçanların lokomotor aktivitelerini ölçerek, bulacağımız herhangi bir sonucun hayvanların lokomasyonlarındaki değişikliklere bağlı olup olmayacağını saptamak istedik.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi, Deneysel Tıp ve Araştırma Birimi (DETAB) Hayvan laboratuvarında üretilmiş olan Wistar türü, albino, erişkin, erkek sıçanlardan ağırlıkları 200-250 g arasında olan 154 adet sıçan kullanılmıştır. Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay No: HAEK 1/6).

Sıçanlar, altılı gruplar halinde kafeslere konularak, istedikleri kadar yem ve su almaları sağlanarak, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyotlarda, 21-24 °C ısıda ve bağıl nemi %50-60 olan ortamda muhafaza edilmiştir.

3.2. Deneylerde Kullanılan Maddeler

Araştırmamızda imipramin (Sigma), fluvoksamin (Sigma), moklobemid (Roche), tianeptin (Servier) serum fizyolojikte çözüldü. Dozlar daha önce incelenen ve lokomotor aktiviteyi etkilemediği belirtilen literatüre göre tesbit edildi. İmipramin 10 mg/kg, fluvoksamin 10 mg/kg, moklobemid 20 mg/kg ve tianeptin 10 mg/kg dozlarında ve serum fizyolojik 14 gün süreyle uygulanmıştır. İmipramin, fluvoksamin, moklobemid, tianeptin ve serum fizyolojik sıçanlara intraperitoneal yolla ve 2 ml/kg olacak şekilde kullanılmıştır.

3.3. Deneyde Kullanılan Aletler

Tezin genel bilgiler bölümünde öğrenme ve bellek ölçümüne yönelik testler kısmında bu aletlerle ilgili geniş literatür bilgisi mevcuttur.

3.3.1. Locomotor Aktivite Testinde Kullanılan Alet

Bu testte lokomotor aktivite aleti (May 9803 Activity Monitor, Commat Limited Şirketi, Türkiye) kullanıldı (Şekil 3.3.1). Kullanılan lokomotor aktivite aleti, sıçanların üzerine konulduğu 40x40 ebadında, kare biçiminde, beyaz pleksiglastan oluşmuş olan zemin ve bu zeminin dış kısımlarını çevreleyen 35 cm yükseklikteki şeffaf pleksiglastan yapılmış duvarlardan oluşan, üzeri açık olan bir bölüm ile bu

bölüme konulan sıçanların katettiği mesafenin ve hareketlerinin sayısının izlendiği bir monitörden oluşmaktadır.

Sıçanın hareket etmesi, yan duvarlarda bulunan infrared sensörlerde iletici kesintilerine neden olur. Alet, bu kesintileri aktivite olarak algılar ve kaydeder. Hareketler, lokomotor aktivite aygıtına bağlı olan bilgisayarın monitöründen de gözlenebilmektedir.



Şekil 3.3.1. Locomotor aktivite testinde kullanılan alet

3.3.2. Pasif Sakınma Testinde Kullanılan Alet

Pasif sakınma testinde; pasif sakınma deney aleti (Ugo Basile, Passive Avoidance Controller Cat 7551, İtalya) kullanılmıştır (Şekil 3.3.2). Bu aletin 21x22x21 ebadında birbirine eşit iki odası bulunmaktadır. Bu odalardan bir tanesi tamamen koyu renk pleksiglastan yapılmış olan karanlık bölüm, diğeri ise beyaz, opak, pleksiglastan yapılmış olan aydınlık bir bölümden oluşmuştur. Aydınlık bölüm, üzerindeki ışık kaynağı ile aydınlatılmaktadır. Her iki bölümün üzerinde bir kapak bulunmaktadır. Aydınlık bölümdeki tepeden verilen ışık kaynağı, sıçanın hareketlerini izlemeye müsait olan şeffaf kapağa üstten monte edilmiş haldedir ve kapakla birlikte hareket etmektedir. Aydınlık bölüme konulan sıçanların, karanlık bölüme geçmelerini sağlayan 6x5 cm ebadında, yanlara doğru açılan bir kapı bulunmaktadır.

Aygıtın zemin kısmına 0.3 cm çapında paslanmaz çelik telden yapılmış ve birbirine 1 cm aralıklarla paralel olarak yerleştirilmiş olan bir ızgara bulunmaktadır. Bu ızgara karanlık bölüme geçen sıçanın ayağına programlı bir şekilde elektrik akımı verebilecek şekilde tasarlanmıştır. Sıçan aydınlık bölümden karanlık bölüme geçtiği an, ayarlanan şiddet ve sürede, bu ızgaralar aracılığıyla ayaklarına elektrik akımı verilir. Aynı zamanda sıçanların karanlık odaya geçme süreleri kaydedilir. Sıçan karanlık bölüme geçtikten ve ayaklarına şok uygulandıktan sonra aydınlık bölüme geçmemesi için kapı otomatik olarak kapanmaktadır. Bu nedenle sıçan şok kesildikten sonra karanlık bölümde kalmaktadır (Saghal, 1993).



Şekil 3.3.2. Pasif sakınma testinde kullanılan alet

3.3.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Kullanılan Labirent

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolları 50x10 cm boyutlarında ve kapalı kolları 50x10x40 cm boyutlarında olan ve yerden yüksekliği 50 cm olan labirent kullanılmıştır. Bu labirentin açık kolları beyaz, kapalı kolları siyah renklidir. Açık kolların dış kısımlarında 1 cm yüksekliğinde pleksiglas duvar vardır (Şekil 3.3.3) (Sharma and Kulkarni, 1993).



Şekil 3.3.3. Yükseltilmiş artı labirent testinde kullanılan labirent

3.4. Deney Grupları

Araştırmamızda kullanılan sıçanlar;

a-Pasif sakınma testi uygulanacak olan grup

b-Yükseltilmiş artı labirent testi uygulanacak grup

olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılmıştır. Her grup kendi içlerinde ayrıca beş alt gruba ayrılmıştır.

Pasif Sakınma Testi Grubu

1. grup (n= 15) serum fizyolojik, kontrol
2. grup (n=14) imipramin (10 mg/kg)
3. grup (n= 14) fluvoksamin (10 mg/kg)
4. grup (n=15) moklobemid (20 mg/kg)
5. grup (n=14) tianeptin (10 mg/kg)

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Grubu

1. grup (n=20) serum fizyolojik, kontrol
2. grup (n=16) imipramin (10 mg/kg)
3. grup (n=15) fluvoksamin (10 mg/kg)
4. grup (n=16) moklobemid (20 mg/kg)
5. grup (n=15) tianeptin (10 mg/kg)

3.5. Deneyin Uygulanması

Deneklerin herhangi bir rahatsızlık duymamaları, kendilerini daima güvenli bir ortamda hissetmeleri ve kendi aralarında çatışmalarını sağlayabilmek amacıyla, sıçanlar Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Birimi'nde üretilmelerinden itibaren her kafeste altı adet sıçan bulunacak şekilde kafeslere konuldular.

Deneyden bir gün önce deney laboratuvarında sıçanlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. İmipramin, fluvoksamin, tianeptin ve moklobemid on dört gün boyunca intraperitoneal yolla uygulandı. İlaçlar her sabah taze olarak ve serum fizyolojik kullanılarak hazırlandı. Kontrol grubu olarak kullanılacak sıçanlara serum fizyolojik verildi. Tüm deneyler sabah 08.30-13.00 saatleri arasında yapıldı. Deneyin yapılacağı ortamın, deney süresince sessiz olması ve deneklerin etkilenebileceği dış etkenlerin olabildiğince minimuma indirilmesi sağlandı.

3.5.1. Lokomotor Aktivite Testinin Uygulanması ve Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümü

Pasif sakınma ve yükseltmiş artı labirent testinde, lokomotor aktiviteyi değiştiren ilaçlar yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle elde edilecek sonuçların, hayvanlarda ilaç tarafından oluşabilecek

lokomotor aktivite değişimine bağlı olup olmadığını anlamak amacıyla, pasif sakınma testi öncesinde sıçanların lokomotor aktivitelerine bakıldı.

Denekler lokomotor aktivite ölçümü için on dört günlük ilaç uygulamasından sonra ve aynı sırayla lokomotor aktivite cihazına bırakıldılar. Lokomotor aktivite, “hareket sayısı” ve “hareket mesafesi” parametreleri göz önüne alınarak ölçüldü. Bu ölçümler bu aletin bağlı olduğu monitörden de gözlemlendi.

Davranış parametreleri ölçülen hayvan çalışmalarında ilaç uygulamasının ardından kan glukoz düzeylerinde artma ya da azalma gerçekleşmesi test sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bu nedenle serum fizyolojik (n=8), imipramin (n=8), fluvoksamin (n=8), moklobemid (n=8) ve tianeptin (n=8) uygulanan sıçanlardan intrakardiyak yolla alınan kan örneklerinde pasif sakınma testinin ardından kan glukoz düzeyleri kan şekeri ölçüm cihazı (Accu-Check Go, Roche) kullanılarak ölçüldü.

3.5.2. Pasif Sakınma Testinin Uygulanması

Pasif sakınma testi iki aşamalı olarak yapıldı. Birinci aşama, ön kazanım/ön öğrenme (preacquisition) periyodu ve kazanım/öğrenme (acquisition) periyodu olmak üzere kendi içerisinde iki aşamalı bir periyotdur. İkinci aşama ise bir gün önce kazanım/öğrenme periodunda, öğrenilen ve depolandığı düşünülen bilginin, 24 saat sonra anımsanacağı varsayılan retansiyon periyodudur (retention period).

14 günlük imipramin (10 mg/kg), fluvoksamin (10 mg/kg), tianeptin (10 mg/kg), moklobemid (20 mg/kg) ve serum fizyolojik uygulamasının ardından 15. gün testin birinci aşaması olan kazanım periyodundan önce, ön kazanım periyodu uygulandı. Böylece ortamı tanımları sağlandı (ön kazanım/ön öğrenim periyodu). Ön kazanım aşamasında denekler pasif sakınma test aygıtının aydınlık bölümüne konuldular ve teste tabi tutuldular. Aydınlık bölüme teker teker alınan sıçanlar 300 sn içerisinde karanlık bölüme geçtiler. 300 sn içerisinde karanlık bölüme geçmeyen sıçanlar deney dışı bırakıldılar. Bu aşamada herhangi bir elektroşok uygulaması yapılmamıştır.

Aynı gün kazanım periyoduna alınan ve karanlık bölüme geçen sıçanlara, zeminde bulunan tel ızgaralar aracılığıyla, daha önce şiddeti ve süresi ayarlanmış olan (0.5 mA, 3 sn) elektroşok uygulaması yapıldı. Elektrik şokuna maruz kalan

sıçanlar daha sonra bu bölümden alınarak, kafeslerine geri konuldular. Bu periyotta sıçanların elektro şoka maruz kaldığı bilgisini kazanması/öğrenmesi ve bir sonraki gün hatırlamak üzere depolaması beklenmektedir.

Testin ikinci aşaması, 24 saat sonra yapıldı. Bir gün önce elektrik şokuna maruz bırakılan sıçanlar, 24 saat sonra, aynı sıra ile aynı şekilde aygıtın aydınlık bölümüne bırakıldılar. Karanlık bölüme geçen sıçanlara bu defa şok uygulanmadı. Deneklerin karanlık bölüme (elektroşoka maruz kaldıkları bölüme) geçme süreleri (retansiyon süresi) ölçüldü. Karanlık bölüme geçen sıçanlar kendi kafeslerine geri konuldular.

Bu testte deneklerin bir gün önce elektroşoka maruz kaldıkları karanlık bölüme ertesi gün geçmemeleri ya da çok geç (bir önceki güne oranla) geçmeleri, deneklerin öğrendiğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Deneklerin karanlık bölüme geçişleri bir önceki güne oranla, daha hızlı olduğu durumda ise öğrenmenin negatif yönde etkilendiği, ya da bozulduğu kabul edilmektedir (Sahgal, 1993).

3.5.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testinin Uygulanması

Yükseltilmiş artı labirent testi iki aşamalı olarak yapıldı. Birinci aşama, kazanım/öğrenim(acquisition) periodudur. İkinci aşama ise bir gün önce kazanım/öğrenme periodunda, öğrenilen ve depolandığı düşünülen bilginin, 24 saat sonra anımsanacağı varsayılan retansiyon periyodudur (retention period).

Çalışmamızda 14 gün imipramin (10 mg/kg), fluvoksamin (10 mg/kg), tianeptin (10 mg/kg), moklobemid (20 mg/kg) ve serum fizyolojik uygulamasının ardından birinci gün denekler yükseltilmiş artı labirentin açık kollarından birinin ucuna konuldular. 180 sn içinde kapalı kollardan birine girmeyen sıçanın, hafifçe itilerek kapalı kollardan birine girmesi sağlandı. Sıçanın karanlık kollardan birine girmesi için geçen süre kaydedildi (GS1). Karanlık bölüme geçen sıçanların bu kollarda 90 sn vakit geçirmeleri sağlanıp, bu süre sonunda sıçanlar kafeslerine geri kondular. Bu uygulamadan tam 24 saat sonra sıçanlar tekrar açık kollardan birinin ucuna konuldu ve karanlık kollardan birine girmesi için geçen süre kaydedildi (GS2). Bu testte GS2 değerinin GS1 değerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olması deneklerin öğrendiğinin bir kanıtı olarak kabul edilmektedir (Sharma and Kulkarni, 1992).

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Lokomotor aktivite deneyinin sonuçları hareket mesafesi ve toplam hareket sayısı olarak değerlendirildi. Sonuçlar “ortalama \pm standart hata” olarak verildi. Bu iki parametre için sonuçlar ANOVA, *post hoc* Tukey testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Pasif sakınma testinde deneklerin retansiyon süresi (sn) parametreleri “ortalama \pm standart hata” olarak verildi. Gruplar arası istatistiksel kıyaslama için ANOVA, *post hoc* Tukey testi kullanıldı.

Yükseltilmiş artı labirent testinde deneklerin GS1 (sn) ve GS2 (sn) parametreleri “ortalama \pm standart hata” olarak verildi. Grupların kendi içlerinde GS1 ve GS2 değerlerinin kıyaslamaları nonparametrik Wilcoxon t testi kullanılarak yapıldı. Grupların GS2 değerlerinin birbirleriyle kıyaslamasında ise nonparametrik Kruskal Wallis, *posthoc* Dunn’s testi kullanıldı. Grupların % geçiş süresindeki kısalma (% GSK) değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar “ortalama \pm standart hata” olarak verildi. İlaç uygulanan grupların % GSK değerleri ile kontrol grubunun % GSK değeri ile istatistiksel olarak kıyaslanırken ANOVA, *post hoc* Tukey testi kullanıldı.

% Geçiş Süresinde Kısalma (GSK) = $[(GS1-GS2) \times 100 / GS1]$ (Da Cunha, 2005).

Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

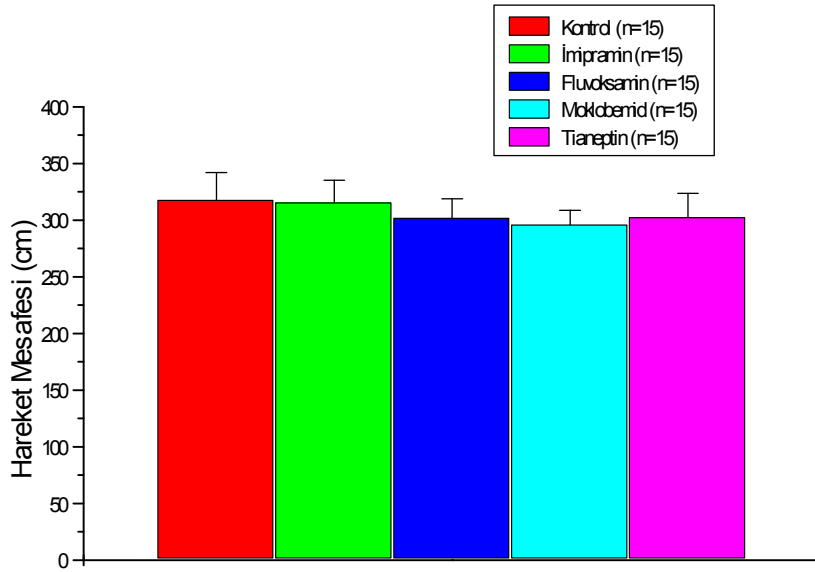
4.1. Lokomotor Aktivite ve Kan Glukoz Düzeyleri

Lokomotor aktivite ölçümü, deneklerin hareket ettikleri mesafe (cm) ve toplam hareket sayısı olmak üzere iki bileşen üzerinde yapıldı.

Pasif sakinme testinden sonra yapılan ölçümlerde 14 gün süreyle imipramin (120.13 ± 4.64 , $n=8$), fluvoksamin (117.63 ± 6.33 , $n=8$), moklobemid (120.01 ± 4.83 , $n=8$) ve tianeptin (122.38 ± 5.35 , $n=8$) uygulanan sıçanların kan glukoz düzeyleri kontrol grubundan (124.75 ± 5.93 , $n=8$) istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

4.1.1. Hareket Mesafesi

14 gün süreyle uygulanan imipramin, fluvoksamin, moklobemid ve tianeptinin uygulanan dozlarında lokomotor aktivitede hareket mesafesini (cm) kontrol grubuna göre anlamlı olarak değiştirmede (Şekil 4.1.1).

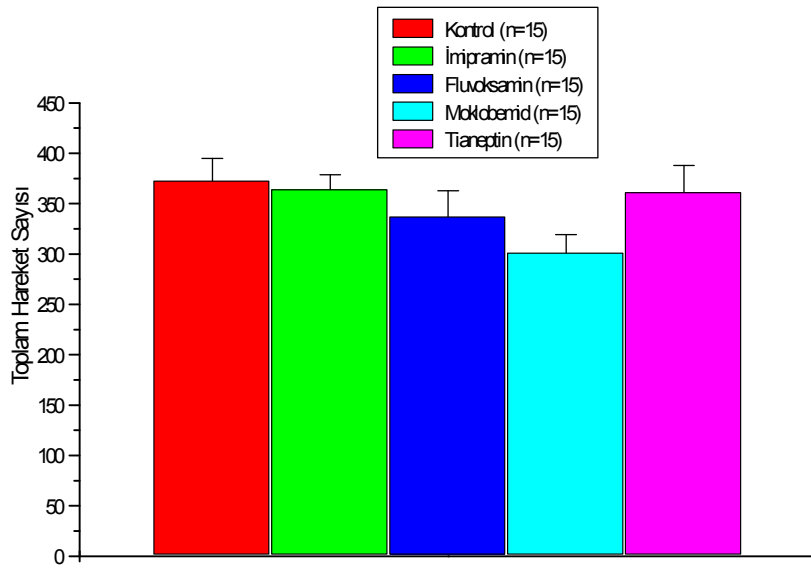


Şekil 4.1.1 Lokomotor aktivite testinde imipramin (10 mg/kg), fluvoksamin (10 mg/kg), moklobemid (20 mg/kg) ve tianeptinin (10 mg/kg) kontrol grubuna göre hareket mesafesi (cm) üzerine olan etkileri.

Sonuçlar, ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Kutu içindeki rakamlar denek sayısını (n) göstermektedir.

4.1.2. Hareket Sayısı

14 gün süreyle uygulanan imipramin, fluvoksamin, moklobemid ve tianeptinin uygulanan dozlarında lokomotor aktivitede hareket sayısını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkilemedi (Şekil 4.1.2). İmipramin, fluvoksamin, moklobemid ve tianeptin uygulanan sıçanların hareket mesafesi ve hareket sayısı olarak ölçülen lokomotor aktivitelerinin üzerine etkisi olmaması nedeniyle deneklere diğer testler uygulandı.



Şekil 4.1.2 Locomotor aktivite testinde imipramin (10 mg/kg), fluvoksamin (10 mg/kg), moklobemid (20 mg/kg) ve tianeptinin (10 mg/kg) kontrol grubuna göre toplam hareket sayısı üzerine olan etkileri.

Sonuçlar, ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Kutu içindeki rakamlar denek sayısını (n) göstermektedir.

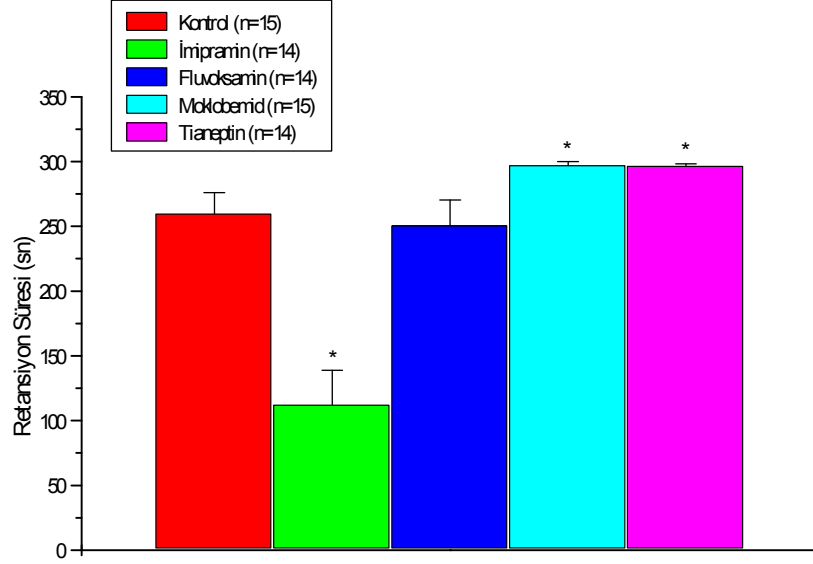
4.2. Öğrenme ve Bellek Ölçümü

4.2.1. Pasif Sakınma Testi ile Retansiyon Süresinin Ölçümü

Sıçanlarda imipramin, fluvoksamin, moklobemid ve tianeptinin öğrenme ve bellek üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla pasif sakınma testi uygulanmış ve retansiyon süresi ölçülmüştür. Retansiyon süresi olarak maksimum 300 sn belirlenmiştir. İkinci gün karanlık alana 300 sn içerisinde geçmeyen sıçanlar için retansiyon süresi 300 sn olarak kabul edilmiştir.

4.2.1.1. Retansiyon Süresi Sonuçları

10 mg/kg dozunda 14 gün süreyle uygulanan imipramin grubunda retansiyon süresinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.0001$). 10 mg/kg dozunda 14 gün süreyle uygulanan fluvoksaminin retansiyon süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak değiştirmedeği saptandı. 20 mg/kg dozunda moklobemid ($p=0.039$) ve 10 mg/kg dozunda tianeptin ($p=0.032$) uygulanan gruplarda retansiyon süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 4.2.1.1).



Şekil 4.2.1.1. Pasif sakınma testinde imipramin (10 mg/kg), fluvoksamin (10 mg/kg), moklobemid (20 mg/kg) ve tianeptinin (10 mg/kg) kontrol grubuna göre retansiyon süresi (sn) üzerine etkileri

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)

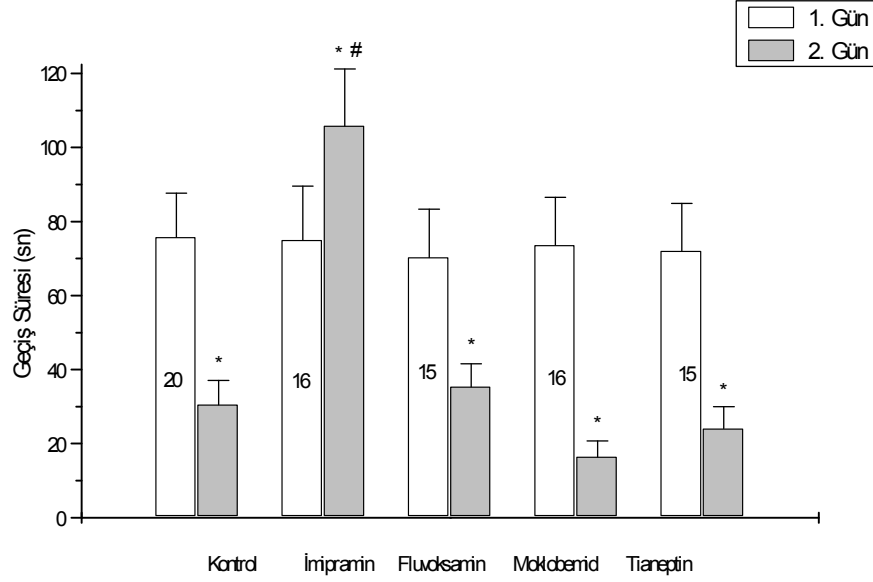
Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Kutu içindeki rakamlar denek sayısını (n) göstermektedir.

4.2.2. Yükseltiilmiş Artı Labirent Testi ile Geçiş Sürelerinin Ölçümü

Sıçanlarda imipramin, fluvoksamin, moklobemid ve tianeptinin öğrenme ve bellek üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yükseltiilmiş artı labirent testi uygulanmış ve sıçanların açık kollardan birinden kapalı kollardan birine geçiş süreleri ölçülmüştür. Geçiş süresi olarak maksimum 180 sn belirlenmiştir. İkinci gün kapalı alana 180 sn içerisinde geçmeyen sıçanlar için retansiyon süresi 180 sn olarak kabul edilmiştir.

4.2.2.1. Geçiş Süresi Sonuçları

14 gün süreyle serum fizyolojik ($p=0.0014$), fluvoksamin ($p=0.0214$), moklobemid ($p=0.0002$) ve tianeptin ($p<0.0001$) uygulanan gruplarda GS2 değerleri, GS1 değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu. Fakat imipramin uygulanan grupta GS2 değerinde diğer ilaç gruplarının aksine GS1 değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0.0134$). Fluvoksamin, moklobemid ve tianeptin gruplarında GS2 değerlerinin kontrol grubunun GS2 değerine göre anlamlı olarak değişmediği saptandı. Yine imipramin grubunda ise, GS2 değerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulundu ($p<0.0001$) (Şekil 4.2.2.1).



Şekil 4.2.2.1. Yükseltmiş artı labirent testinde imipramin (10 mg/kg), fluvoksamin (10 mg/kg), moklobemid (20 mg/kg) ve tianeptinin (10 mg/kg) kontrol grubuna göre GS1 ve GS2 değerleri üzerine etkisi

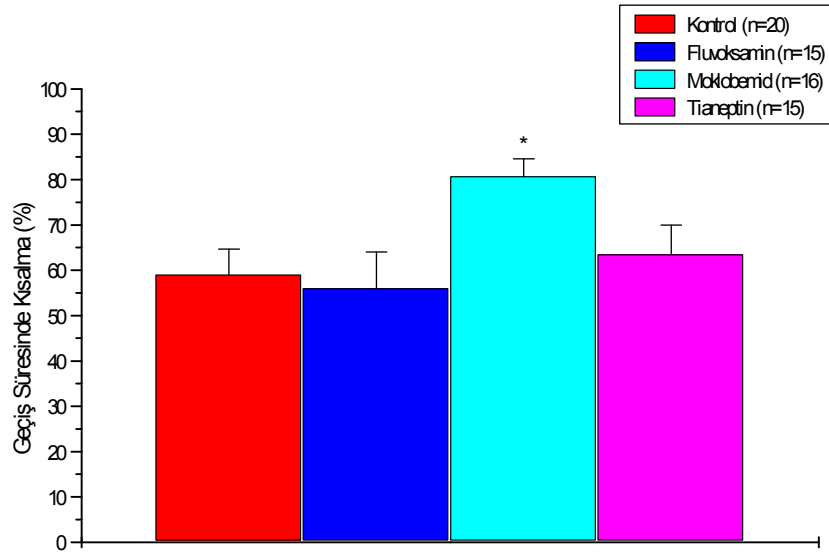
* $p < 0.05$, GS1-GS2 değerlerinin kıyaslaması

$p < 0.05$, ilaç uygulanan grupların GS2 değerlerinin kontrol grubunun GS2 değeriyle kıyaslanması

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Kolonların içindeki rakamlar denek sayısını (n) göstermektedir.

4.2.2.2. Yüzde Geçiş Süresinde Kısalma (GSK) değerleri

Formül uygulanarak hesaplanan %GSK değerlerinde ilaç grupları ile kontrol grubuna ait değer istatistiksel olarak kıyaslandığında sadece moklobemid grubunda anlamlı bir artış bulundu ($p=0.0368$). İmipramin grubuna ait değerler GS2 değerlerinde artış olduğu için bu grafikte gösterilemedi.



Şekil 4.2.1.2. Yükseltilmiş artı labirent testinde imipramin (10 mg/kg), fluvoksamin (10 mg/kg), moklobemid (20 mg/kg) ve tianeptinin (10 mg/kg) kontrol grubuna göre %geçiş süresinde kısalma değerleri üzerine etkisi

* $p<0.05$ (Kontrol grubuna göre)

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Kutu içindeki rakamlar denek sayısını (n) göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Antidepresan ilaçların kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Buna bağlı olarak yeni antidepresan ilaçların sayısında da artış gözlenmektedir. Antidepresanlar reçete edilirken bilişsel seviyedeki etkilerini bilmek önemlidir. Bu gruptaki ilaçlar belleği de etkilemektedirler. Antidepresan ilaçların bellek üzerine etkileri açısından birbirlerinden farklılıklarını ortaya çıkarmak, klinikte hekimin ilaç seçimine yararlı olacaktır. Çalışmamızda imipramin uygulanan sıçanlarda, her iki deney modelinde de öğrenme ve bellek parametrelerinin bozulduğu, fluvoksamin uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim olmadığı, moklobemid uygulanan sıçanlarda her iki testte de kontrol grubuna kıyasla bellek performansının arttığı, tianeptin grubunda ise sadece pasif sakınma testindeki bellek performansının arttığı gözlemlendi. Çalışmada kullanılan dozlarda, dört ilacın da kontrol grubuna kıyasla lokomotor aktivite üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı saptandı.

Çalışmamızda, TSA grubu bir antidepresan olan imipramin 10 mg/kg dozda, 14 gün süreyle uygulanan sıçanların pasif sakınma testinin ikinci gününde retansiyon süreleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Ayrıca imipraminin yükseltilmiş artı labirent testinde de diğer ilaçların aksine, ikinci gün GS2 değerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzattığı, GS2 değerinin de GS1 değerinden uzun olduğu saptandı. Bu bulgulara dayanılarak sıçanlarda imipraminin uzaysal ve duygusal bellek tiplerini olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Literatürde hayvanlara antidepresan ilaç uygulanarak yapılan öğrenme ve bellek testlerinin çoğunda, TSA grubu ile SSGİ grubuna üye bir ilacın kıyaslandığı görülmektedir. Çalışmamızda SSGİ grubuna üye prototip olarak fluvoksamin seçildi. Fluvoksamin 14 gün süreyle 10 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra yapılan pasif sakınma testinde ikinci gün elde edilen retansiyon süresi ve yükseltilmiş artı labirent testinde ikinci gün elde edilen GS2 değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Bu durumda fluvoksaminin yükseltilmiş artı labirent testindeki bellek performansını bozmadığı, ancak bu performansı da kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırmadığı düşünülmektedir. Kumar ve Kulkarni'nin (1996) yaptığı benzer bir çalışmada imipramin ve fluoksetinin öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri pasif sakınma ve yükseltilmiş artı labirent testleri kullanılarak araştırılmıştır. Bu

çalışmada imipraminin bellek parametrelerini bozduğu, fluoksetinin ise herhangi bir anlamlı etkiye yol açmadığı gösterilmiştir. İmipraminin bellek üzerindeki olumsuz etkisi, antikolinergik etkisine bağlanmıştır. Bunu kanıtlamak amacıyla her iki deney düzeneğinde farelere skopolamin verilerek bellekleri bozulmuş ve bu etkinin fluoksetin ile geri döndüğü gösterilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada antikolinergik yan etkilere daha hassas olan, yaşlı hastalarda fluoksetinin tercih edilebileceği ifade edilmiştir.

Arenas ve arkadaşlarının (2006) yaptığı diğer bir çalışmada, amitriptilin ve fluoksetin farelere akut olarak tek sefer uygulanmış, daha sonra pasif sakınma testi kullanılarak bellek üzerindeki etkileri incelenmiştir. Fluoksetinin, amitriptiline göre bellek parametrelerine olumsuz etkisinin olmaması, amitriptilinin antikolinergik etkisi ile açıklanmıştır.

Naudon ve arkadaşlarının (2007) yaptığı diğer bir çalışmada 10 gün süreyle imipramin (10 mg/kg) ve paroksetin (10 mg/kg) verilen sıçanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonları çok kollu labirent testi kullanılarak ölçülmüştür. Aynı şekilde imipramin grubunda anlamlı bellek bozukluğu gelişirken, paroksetin grubunda böyle bir etki görülmemiştir. Yine bu çalışmada da imipraminin bu etkisinin, antikolinergik etkisinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmanın sağlıklı sıçanlarda yapılması, deprese sıçanlarda farklı bir sonuç elde edilebileceği, ayrıca bu tür çalışmalarda ilacın uygulama süresi ve sıçanın türünün de çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda deprese olmayan Wistar albino sıçanlarda öğrenme ve bellek parametreleri belirlenmesinin sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Sonuçta yaptığımız çalışmada, imipraminin deneylerimizde ölçtüğümüz bellek parametrelerini bozmasının TSA grubunun ortak özelliği olan antikolinergik etkisinden kaynaklanabileceğini sanmaktayız.

Son yıllarda kronik antidepresan uygulamaları ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, bu ilaçların nörotrofik faktörlerin ve CREB proteininin düzeylerine etkilerini belirleyerek, öğrenme ve bellek fonksiyonlarında önemi gösterilmiş olan nöroplastisite kavramı ile ilişkilerini belirlemeye yönelmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çeşitlilik göstermektedir. İmipraminle yapılan çalışmaların bir kısmında ilacın kronik uygulanmasıyla BDNF mRNA düzeyinin arttığı gösterilirken, bir kısmında bu düzeyde azalma olduğu, bir kısmında ise herhangi bir değişikliğin

olmadığı bulunmuştur (Nibuya et al. 1995; Russo-Neustad et al. 1999; Sarelainen et al. 2003; Itoh et al. 2004). Bu farklılıkların ilacın uygulama yoluna, dozuna ve uygulama süresine bağlı olabileceği ifade edilmiştir (Tardito et al. 2006). Itoh ve ark. (2004) yaptığı çalışmada, çalışmamızdaki dozda 10 gün süreyle imipramin uygulamasının, hipokampusta BDNF proteininin düzeyini düşürdüğünün gösterilmesi imipraminin bellek parametrelerinde yaptığı bozuklukların nörotrofik faktörlerin düzeyinde oluşturduğu değişime bağlı olabileceği fikrini desteklemektedir. SSGİ grubuna üye diğer bir ilaç olan fluoksetin ile yapılan çalışmalarda da nöroplastisite açısından çelişkili sonuçlar bulunmuştur (Nibuya et al. 1996; Coppel et al. 2003; Dias et al. 2003). Çalışmamıza benzer dozda ve aynı sürede ilaç uygulamasının yapıldığı Coppel ve ark. (2003) çalışmasında ölçülen BDNF düzeyinde anlamlı bir değişiklik gösterilmemesi bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca serotonerjik sistem üzerine fluvoksamin ile zıt etkiye sahip bir antidepresan olan tianeptin uygulanan sıçanların pasif sakınma performansının arttığı saptandı. Bu durum, tianeptinin duygusal belleğe olumlu etki yaptığı şeklinde yorumlanabilir. Yükseltilmiş artı labirent testinde ise tianeptinin GS2 değerinin kontrol grubunun GS2 değerinden anlamlı olarak farklı bulunmaması ise uzaysal bellek üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir.

Ramathan ve arkadaşlarının (2003) yaptığı benzer bir çalışmada, stresin antidepresan ilaçların bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmak için, sıçanları iki gruba ayırmışlardır. Birinci grup sağlıklı sıçanlardan oluşurken, ikinci grup depresyon modeli oluşturulan sıçanlardır. Sıçanlara fluoksetin ve tianeptin uygulamasının ardından pasif sakınma ve yükseltilmiş artı labirent testleri kullanılarak yapılan bellek testlerinde, sağlıklı sıçanlarda bellek fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır. Daha sonra aynı ilaçların depresif sıçanlardaki bellek fonksiyonlarına etkileri incelenmiş, tianeptinin olumlu etkilerinin daha belirgin olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Özellikle strese bağlı depresyonda, tianeptinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Ramathan et al. 2003).

Başka bir deneyde de serotonerjik sistem üzerindeki etkileri zıt olan tianeptin (5 mg/kg) ve fluoksetinin (5 mg/kg) sıçanlara oral yolla 7 ve 14 gün süreyle

uygulanmıştır. Süre sonunda uzaysal bellek ölçüm metodu olan bir labirent testiyle sıçanların yiyeceği bulma süreleri ölçülmüştür. Tianeptinin sıçanların besini bulma sürelerini etkilemezken, fluoksetinin yiyeceği bulma süresini hızlandırdığı gösterilmiştir (Nowakowska et al. 2000). Çalışmamızda yükseltilmiş artı labirent testinde uzaysal bellek parametrelerinde farklılık bulunmazken, bu çalışmada uzaysal bellek üzerine tianeptinin olumlu etkisinin olduğunun gösterilmesinin, kullanılan bellek testinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Diğer bir çalışmada tianeptin deneysel olarak hipokampal lezyonlu sıçanlara 10 mg/kg dozunda akut ve kronik olarak uygulanmış, yapılan su labirenti testinde, kronik uygulamanın öğrenme performansını anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir. Halbuki kronik tianeptin uygulaması sağlıklı sıçanların öğrenme fonksiyonunu etkilememiştir. Tianeptinin bellekle ilgili olumlu etkisi, özellikle deneysel hipokampal lezyonu olan sıçanlarda daha etkin gibi görünmektedir (Morris et al. 2001). Bu çalışmada su labirenti metoduyla ölçülen uzaysal bellek parametreleri sağlıklı sıçanlarda farklı bulunmazken, hipokampal lezyonlu sıçanlarda bellek performansının olumlu etkilendiğinin gösterilmesi, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonucu desteklemektedir.

Strese bağlı bellek bozukluğu modellerinde, hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin dendrit uçlarında kısalmalar ve dallanmalarda azalmalara neden olmasından ve özellikle labirent tipi deneylerde gözlenen belleksel bozulmalar, CA3 bölgesindeki piramidal hücreleri işaret etmesinden yola çıkılarak planlanan bir çalışmada tianeptinin kronik uygulamasının bu bölgede gözlenebilen iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tianeptinin bellekle ilgili olumlu etkinliği serotonin düzeyiyle değil, CA3 piramidal hücrelerde meydana getirdiği yeniden tomurcuklanmaya (remodelling) bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (Mc Ewen et al., 2002). Ayrıca tianeptinin hipokampustaki etkisi ile ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada stres altında hipokampusta görülen apoptozisin tianeptin kullanımıyla düzeldiği gösterilmiştir (Fusch and Flügge, 2004). Bu bulgular tianeptinin depresyonda bozulan nöronal plastisiteyi düzelterek bellek üzerinde olumlu etki oluşturabileceği kuramını desteklemektedir. Tianeptin ve SSGİ'lerin nörotransmitterler üzerindeki etki mekanizmaları tam ters gözükmesine rağmen,

antidepresan etkilerinin aynı yönde olması da nöral plastisite üzerindeki benzer etkileri ile açıklanabilir.

Serotonin stresle salıverilen nörotransmitterlerdendir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda akut stresin ventral hipokampus ve frontal kortekste anlamlı ve geri dönüşlü serotonin artışına neden olduğu belirlenmiştir. Tianeptinin serotonin geri alımını artırarak hücre dışı serotoninini azalttığı ve hem strese hem de kortikosterona bağlı CA3 hücrelerindeki dendrit atrofisini engellediği gösterilmiştir (Watanebe et al. 1992). Ayrıca fluoksetin ve fluvoksamin gibi SSGİ'lerin atrofiyi engellemediğini gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Magarios et al. 1999). Buna karşılık antidepresanlarla yapılan bazı çalışmalarda SSGİ'lerinin hem hipokampusta hem de dopaminerjik bölgelerde yeni sinaps oluşumu ve dolayısıyla nöroplastisite için önemli bir protein olan BDNF'nin artışına neden olduğu yönünde bulgular da elde edilmiştir (Molteni et al. 2005). Bu bulgular strese bağlı serotonin miktarının arttığını gösterirken bir yandan da serotoninin varlığının tedavi edici özelliğini de ortaya koymaktadır. Bu bulgulardaki çelişki, serotoninin beyinde etki ettiği yer, reseptörlerinin farklı özellikleri, serotoninin tetiklediği farklı mekanizmalar ve diğer nörotransmitterlerle ilişkisiyle ilgili olabilir. Tüm bu mekanizmalar halen tam olarak açıklanamamıştır.

Çalışmamızda uygulanan diğer bir ilaç RİMA grubu bir antidepresan olan moklobemidtir. 14 gün süreyle 20 mg/kg dozunda uygulanan moklobemid sıçanların pasif sakınma ve yükseltilmiş artı labirent testlerindeki bellek fonksiyonlarını artırmıştır. Bu bulgulara dayanılarak moklobemidin duygusal ve uzaysal bellek tipleri üzerine olumlu etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Frank ve Brazsko'nun (1999) yaptığı bir çalışmada sıçanlara 14 gün süreyle moklobemid (20 mg/kg) uygulanmış, daha sonra pasif sakınma testi yapılmıştır. Moklobemid sağlıklı sıçanlarda, pasif sakınma performansına olumlu etki yapmıştır. Moklobemid lokomotor aktivite testinde de herhangi bir anlamlı değişikliğe yol açmamıştır. Buradaki olumlu etkinin noradrenerjik ve serotonerjik nöral iletiler üzerinden olabileceği ileri sürülmüştür.

Kognitif bozuklukların altında yatan mekanizmalardan birinin de HPA (hipotalamus-hipofiz-adrenal bez) sistemiyle ilgili olduğu, hipokampustaki glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptör düzeyinin depresyonla azaldığı ve bu

reseptörlerin düzeyini kronik antidepresan uygulamasının artırdığı bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığında planlanan bir çalışmada glukokortikoid reseptörü-hasarlı transjenik farelerde Morris'in su labirenti kullanılarak ölçülen uzaysal bellek parametrelerinin ve LTP ölçüm sonuçlarının normal sıçanlara göre bozulmuş olduğu, 5 hafta süreyle moklobemid uygulamasıyla bu bozuklukların düzeldiği gösterilmiştir. Sonuçta fareler glukokortikoid reseptörü-hasarlı olduklarından, moklobemidin hipokampusta LTP oluşumu sırasındaki olumlu etkisini mineralokortikoid reseptörü aracılığıyla, aynı reseptörün stres sırasında azalan düzeyinde upregulasyona yol açmış olabileceği yorumu yapılmıştır (Stecker et al. 2001).

Kronik stres modeli oluşturularak yapılan diğer bir çalışmada, 21 günlük stres uygulamasının ardından 21 gün moklobemid uygulanmış, sıçanların özel bir labirent kullanılarak bellek ölçümü yapılmıştır. Stres uygulanan grup, kontrol grubuna göre 2.4 kez daha uzun sürede labirentteki yiyeceğe ulaşmış, moklobemid uygulaması ile bu uzama normale dönmüştür. Ayrıca çalışmada sıçanın hipokampusundaki dopamin, NA ve 5-HT düzeyleri ölçülmüştür. Stres uygulanan grupta dopamin düzeyi artarken, NA ve 5-HT düzeyi azalmıştır. Moklobemid uygulaması ise bu nörotransmitter düzeylerini normal düzeylerine modüle etmiştir. Sonuç olarak moklobemidin depresyonda strese bağlı olarak değişen nörotransmitter düzeylerini düzenleyerek, bellek bozukluğuna karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği yorumu yapılmıştır (Nowakowska et al. 2001).

Antidepresanların öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin, noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter düzeylerinde yaptıkları değişimlerin yanı sıra, nöropeptidlerin de rollerinin olabileceği düşüncesinden yola çıkarak, bazı araştırmacılar bu grup ilaçların etkilerinin nöropeptidlerle olan ilişkilerini de incelemişlerdir. Bu amaçla Nowakowska ve ark (2002) erkek sıçanlara 14 gün süreyle venlafaksin uygulayıp, venlafaksin tek başına öğrenme ve bellek parametreleri üzerine olumlu etkisinin olduğunu, hem Morrisin su labirentinde hem de yükseltilmiş artı labirent testinde göstermişlerdir. Venlafaksinın bellek parametrelerindeki bu olumlu etkisi sinaptik aralıkta monoamin konsantrasyonunu artırmasına bağlanmış ve daha sonra bu etkisinde oksitosin ve vazopressin gibi nöropeptidlerin rolü olup olmadığını araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları vazopressinin hayvan deneylerinde öğrenme ve bellek süreçlerini olumlu etkilediğini,

oksitosinin ise aksine olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Vazopressin ve oksitosin ile birlikte venlafaksin kullanımı sonucu ortaya çıkan değerlerden yola çıkılarak duygudurum ve öğrenme-bellek fonksiyonlarında monoamin sistemleri ile nöropeptid sistemlerinin birbiriyle etkileştiklerini ileri sürmektedir.

Monoamin sistemlerinin diğer nöromodülatörlerle olan etkileşiminin dışında, nörotransmitter düzeyleri tek olarak da öğrenme ve bellek fonksiyonlarını etkileyebilir. İnsanlardaki noradrenerjik iletinin çalışan bellek ve duygusal belleğe etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hem santral hem periferik etkili beta bloker olan propranololün ve α_2 adrenerjik agonist olan klonidinin sağlıklı gönüllülerde çalışan belleği bozduğu, bir selektif noradrenalin geri alım inhibitörü olan reboksetinin duygusal belleği artırdığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan insan ve hayvan çalışmaları incelendiğinde, orta seviyeli noradrenalinin işlek belleği artırdığı, yüksek seviyelerde ise bozduğu görülmüştür. Bilişsel fonksiyonlarda çok düşük ya da çok yüksek nörotransmitter düzeylerinin belleği olumsuz etkilediği, bu yolla etki yapan ilaçlarla U-şeklinde doz-yanıt eğrisinin söz konusu olduğu, bilişsel fonksiyondaki noradrenalinin optimizasyonunun önemli olduğu gösterilmiştir. Anksiyete-stres-noradrenalin iletişimi ve HPA eksenini, öğrenme ve bellek fonksiyonunda optimal bir seviyede olmalıdır. Bu optimizasyonun detayları, birçok nöropsikiyatrik hastalıkların açıklanmasında çok önemli rol oynar (Chamberlain et al. 2006).

Farelerde 2 farklı modelle depresyon modeli oluşturulup Morrisin su labirentindeki kognitif fonksiyonları, plazma kortikosteron düzeyleri, hipokampusdaki BDNF ve CREB düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada stres modeli oluşturulan farelerde labirentte bellek fonksiyonları bozulmuş, plazma kortikosteron düzeyleri artmış, hipokampusdaki BDNF ve CREB miktarları ise düşmüştür. Daha sonra stres modeli oluşturulmuş farelere imipramin ve fluoksetin uygulanarak aynı değerler ölçülmüştür. Strese bağlı olarak gözlenen tüm değişimler antidepressan uygulamasıyla geri çevrilmiştir. Strese maruz kalan farelerde antidepressanlarla plazma kortikosteron seviyesinin azalmasının, hipokampustaki BDNF ve CREB miktarını uyararak olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir. Antidepressan tedavi tüm bu etkileri kronik uygulamayla geriye çevirmekte, bilişsel fonksiyonları düzeltmektedir. (Song et al. 2006).

Antidepresan uygulaması ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar, nörotransmitter düzeyleri ile BDNF ve CREB düzeyi üzerinden yorum yapılmaktadır. Bu iki kavram birbiriyle yakından ilişkilidir. Antidepresan tedavi sinapslardaki serotonin ve noradrenalin düzeylerini artırarak monoaminerjik reseptörlerle birleşip intraselüler sinyal transdüksiyonu kaskadını aktive eder. BDNF ve CREB bu postreseptör kaskadın ana hedefleridir. Bu yüzden kronik antidepresan uygulaması sıçan hipokampusunda CREB ekspresyonunu artırmıştır (Duman, 2000). *In vitro* olarak CREB'in NA (α ve β reseptörleri) ve serotonin (5-HT_{4,7}) stimülasyonu yoluyla sAMP-protein kinaz yolağı tarafından aktive edildiği gösterilmiştir. CREB aktivitesi ayrıca adrenerjik reseptör ve 5 HT₂ reseptörlerin stimülasyonu ile aktive edilen kalsiyuma bağımlı-protein kinazlar ve PKC tarafından da artırılabilir (Duman, 1998). Son olarak CREB Ras-MAPK sinyal yolağının aktivasyonu ile direkt olarak fosforillenebilir (Fossati et al. 2004). Tüm bu seçenekler antidepresanların NA ve serotonin geri alımını inhibe ederek CREB üzerindeki etkilerini nasıl oluşturduklarını açıklayabilir. Kinazlarla CREB aktivasyonu ve fosforilasyonu BDNF gen ekspresyonunu sağlar. BDNF'nin bu upregülasyonu kronik tedavide antidepresana verilen klinik yanıtta gecikmeyle uyumludur. Yapılan çalışmalarda antidepresanların ve EKT'nin sAMP/CREB/BDNF kaskadını upregüle ettiği gösterilmiştir (Nibuya, 1996).

Kronik antidepresan uygulamasının sıçan hipokampusunda nörogenezi artırdığının kanıtı olarak yapılan bir başka çalışmada normal sıçanlara 14 gün boyunca fluoksetin uygulanmış, bu sıçanlarda bir timidin analogu olan bromodeoksiüridin (BrdU) pozitif hücre sayısı dentat girusta aşırı şekilde artmıştır. Kronik fluoksetin uygulamasının özellikle bellek ve öğrenme için hassas olan bu bölgede proliferasyonu artırdığı gözlenmiştir. Hipokampus hayvan ve insanlarda nöron üretiminin tüm yaşam boyunca devam ettiği nadir beyin alanlarından bir tanesidir. Bu bölge çevresel faktörlerden önemli oranda etkilenmektedir. Özellikle CA3 piramidal nöronları akut ve kronik stres yaratıcı durumlarda hassastır. Bir antidepresan olmayan haloperidol ile yapılan incelemelerde BrdU uygulamasıyla hipokampustaki granüler hücrelerde herhangi bir artış olmamıştır. Ayrıca morfinle yapılan denemelerde de böyle bir etki oluşmamıştır. Bu durum buradaki hücrelerin antidepresan ilaçlara özgü bir yanıt verdiğini göstermiştir (Malberg et al. 2000).

Bazı çalışmalarda ileri sürüldüğü gibi antidepresan ve antidemans ilaçların hedefi nöral plastisitenin düzenlenmesi olarak birleşmeye başlamıştır. Birçok antidepresanın öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan antidemans ilaçların da hayvan modellerinde antidepresan aktivitesinin olduğu gösterilmektedir. Depresyon ve demansın bir arada görülmesi tesadüf olamaz. Moleküler olarak duygudurum bozuklukları ile kognitif bozukluklar benzer gözükmemektedir (Sun and Alkon, 2002).

Depresyon bunamanın değişik formlarına en sık eşlik eden durumdur. Alzheimer tanısı alanların %30-40'ı depresyona girmektedir. Yani zihinsel gerileme duygusal soruna da yol açmaktadır. Tersine, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler duygudurumdan etkilenmektedir (Sun and Alkan, 2004). Deneysel olarak depresyona sokulan sıçanlarda, öğrenme ve bellek fonksiyonları bozulmaktadır. Porsolt'un zorunlu yüzme testinin, öğrenilmiş çaresizlik depresyon modeli olarak tartışılma nedeni, kaçınılmaz stresörün öğrenmenin gerçekleşmesini sağlamasıdır. Sonuçta depresyona sokarak öğrenme ve bellek fonksiyonunu ölçtüğümüz sıçanlarda antidepresan ilaçları verdiğimizde, öğrenme ve bellek ölçütlerindeki değişmelerin antidepresan etkiye mi bağlı olarak geliştiği, yoksa ilaçların öğrenme ve bellek fizyolojisine olan katkılarına mı bağlı olarak geliştiği sorusu günceldir. Buradaki yanıt kombine olmuş olabilir.

Sonuçlar depresyonun santral sinir sistemindeki birçok biyolojik madde arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığını göstermektedir. Yeni verilerin ışığında bu faktörlerin antidepresan tedavideki rollerinin daha iyi tanımlanması, antidepresan ilaçların geliştirilmesinde yeni olasılık ve varsayımların ortaya çıkmasını sağlayacaktır. Son dönemlerde depresyonun tedavisi ile ilgili yeni fikirler gündeme gelmektedir:

1. Nöron yüzeyinde serotonin ve noradrenalin reseptörlerine agonist etki yapan,
2. Hücre içi habercileri (sAMP, kalsiyum, protein kinazlar, trk B uyarı yolu, CREBP, BDNF) özgül olarak aktive eden,
3. sAMP yıkımını azaltan yeni ajanların, depresyonun tedavisinde daha etkili olabileceği öne sürülmektedir.

Ayrıca santral sinir sisteminin yaşam boyu süren işlevsel bir yeteneği olan, nöroplastisitenin yetersiz kalması depresyonun oluşumu ile yakından ilişkili

görünmektedir. Nöroplastisitenin işlevselliğini sürdürmesinde rol oynayan faktörlerin incelenmesine ve bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Yeni antidepresan ilaçların gelişimi nöroplastisite ile ilgili bu yeni bilgiler ışığında olacaktır. Nöron içerisindeki sinyal ileti yolları ve nöroplastisitenin devamlılığını sağlayan faktörlerin genetik transkripsiyonu üzerinde etkili olabilecek yeni ilaçlar, depresyon tedavisi ile ilgili yapılan araştırmaların son hedefleridir. Sonuçta tüm antidepresanlar hipokampal bölgedeki nörojenezi stimüle etmektedirler. Bu nedenle depresyon tedavisinde yeni hedef dentat bölgede nörojenezi artıran ilaçlar olabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Son yıllarda kullanımları giderek artmakta olan antidepresan ilaçların, öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalara daha sık rastlanmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle TSA grubunun belleği olumsuz etkilediği, SSGİ grubunun ise ya etkisiz ya da olumlu yönde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak değişik antidepresan etki mekanizmasına sahip ilaçların aynı deney düzeneğinde kıyaslandığı çalışmalar çok azdır. Ayrıca antidepresanların posttravmatik stres gibi depresyon dışı bazı yeni indikasyonlarda da faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bu tür durumlarda psikiyatrın antidepresan ilaç seçimi sırasında çalışmamızın, ilacın öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki etkisinin bilinmesine katkıda bulunarak ilaç seçimine yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kronik olarak imipramin, fluvoksamin, moklobemid ve tianeptin uygulanan sağlıklı sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonları pasif sakınma ve yükseltilmiş artı labirent testleri kullanılarak incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre imipramin uygulanan sıçanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuştur. Bu durumun imipramin ve üye olduğu grubun ortak özelliği olan antikolinergik etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Fluvoksamin uygulanan grupta ise, benzer diğer çalışmalarla uyumlu olarak bellek fonksiyonlarının etkilenmediği saptandı. Moklobemid ve tianeptin uygulanan gruplarda bellek fonksiyonlarının kontrol grubuna göre artması, daha önceki çalışmalarla uyum göstermektedir. Benzer çalışmalarda kronik olarak antidepresan uygulanmasının, CREB proteini ve BDNF'nin sentezini artırarak depresyonda değişen nöroplastisiteyi düzelttiğinin gösterilmesi, bu antidepresanların bellek fonksiyonları üzerindeki etkilerini bu yollar üzerinden yapabileceğini düşündürmektedir. Nöroplastisite ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, depresif hayvan modelleri ve postmortem insan beyin dokusu örnekleri kullanılmakta ve antidepresan ilaçların depresyonda bozulan nöroplastisite üzerindeki etkileri incelenmektedir.

Hayvan depresyon modellerinde kullanılan kronik stresörlerin, plastisiteyi bozup depresyon semptomları vermesi muhtemeldir. Buradaki sorun antidepresanların sağlıklı ya da depresyondaki hayvan modellerinde

kullanılmalarıyla ortaya çıkan sonuçların farklılığıdır. Çünkü plastisitesi normal seyreden modelde, plastisitesi bozulmuş hayvanda farklı mekanizmalar mevcuttur. Bu çalışmada plastisite döngüsünün sağlam olduğunu kabul ettiğimiz normal sıçanlar kullanılmıştır. Antidepresan prototiplerinin plastisite döngüsü üzerine olan olumlu ya da olumsuz yan tesirlerini göstermek amaçlandı. Çalışmanın devamında aynı ilaçlar aynı dozlarda, depresif sıçan modellerinde denenerek varolan bulgularla karşılaştırmak, plastisitesi sağlam olan sıçanlardan alınan sonuçlarla depresyon nedeniyle plastisitesi bozulan sıçanlardaki ilaçların etkilerini kıyaslayarak, plastisite-depresyon ilişkisini prototip ilaçlarla netleştirmek, çalışmayı bir adım daha ileri götürecektir.

7. KAYNAKLAR

- Adlard P.A., Cotman C.W., (2004). Voluntary exercise protects against stress induced decreases in BDNF expression. *Neuroscience*. 124:985-992
- Al- Majed, A.A., Tam S.C., Gordon, T., (2004). Electrical stimulation accelerates and enhances expression of regeneration-associated genes in regenerating rat femoral motoneurons. *Cell Mol Neurobiol*. 24: 379-402
- Aicardi, G., Argilli, E., Cappello, S., Santi, S., Riccio, M., Thoenen, H., Canossa, M., (2004). Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 101: 15788-15792.
- Albright, T.D., Kandel, E.R., Posner, M.I., (2000). Cognitive Neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*. 10: 612-624.
- Alkadhi, K.A., Alzoubi, K.H., Alesia, A.M., (2005). Plasticity of synaptic transmission in autonomic ganglia. *Prog Neurobiol*. 75: 83-108.
- Amado-Boccaro, I., Gougoulis, N., Poirier, M.F., Galinowski, A., Loo, H., (1995). Effects of antidepressants on cognitive functions: A review. *Neurosci. Biobehav.R*. 19: 479-493.
- American Psikiyatri Birliği, (1998). Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal elkitabı (DSM-IV). Türkçe 1. baskı. Orijinal 4. edisyon, Çev. Ed. Köroğlu, E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Anderson, I.M., (1999). The new antidepressants. *Current Anesthesia and Critical Care*. 10: 32-39.
- Angelucci, F., Aloe L., (2003). Lithium treatment alters brain concentrations of nerve growth factor, BDNF and glial cell line derived neurotrophic factor in a rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 6:225-231
- Angelucci, F., Mathe, A.A., (2004). Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res*. 46:151-165
- Arenas M.C., Vinader-Caerols C., Monleón S., Martos A.J., Everss E., Ferrer-Añó A., Parra A., (2006). Are the effects of the antidepressants amitriptyline, maprotiline, and fluoxetine on inhibitory avoidance state-dependent? *Behav Brain Res*. 166: 150-8
- Atlar, C.A., Laeng, P., (2004). Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci*. 24: 2667-2677
- Bauman, A.L, Goehring, A.S., (2004). Orchestration of synaptic plasticity through cAMP Signaling complexes. *Neuropharmacology*. 46: 299-310.
- Bennett, M.R., (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol*. 60:109-137.
- Blitzer, R.D., Iyengar, R., Landau, E.M., (2005). Postsynaptic signaling Networks: cellular cogwheels underlying long-term plasticity. *Biol. Psychiatry*. 57: 113-119.

- Brunson, K.L., Chen, Y., Avishai-Eliner, S., Baram, T.Z., (2003) Stress and the developing hippocampus: a double-edged sword? *Mol Neurobiol.* 27(2):121-36.
- Burt, D.B., Zembler, M.J., Niederehe, G., (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol. Bull.* 117: 285-305.
- Castren, E., (2004). Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol* 4: 58-64
- Celine, F., Ouissame, M.F., Nasser, H., (2006). Long-term adaptive changes induced by serotonergic antidepressant drugs. *Expert Rev Neurother.* 6:235-245.
- Chamberlain, S.R., Müller, U., Blackwell, A.D., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 188(4):397-407.
- Clinton, S.M., Sucharski, I.L., Finlay, J.M., (2006). Desipramine attenuates working memory impairments induced by partial loss of catecholamines in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology.* 183: 404-412.
- Coppell, A.L., Pei, Q., Zetterström, T.S.C., (2003). Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology.* 44: 903-910.
- Coyle, J.T., Duman, R.S., (2003). Finding the intracellular signalling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron.* 38: 157-160
- Czeh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen M, Bartolomucci, A., Fuchs. (2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 12796-12801.
- Çelik, T., (1995). Choline Chloride ilave edilmiş yem ile beslenen sıçanlarda Benzodiazepin antagonisti flumazenilin (shuttle-box ile) öğrenme ve bellek üzerine etkilerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara.
- Da Cunha, I.C., Jose, R.F., Pereira, L.O., Pimenta, J.A., Oliveira de Souza, I.A., Reiser, R., Junior, H.M., Neto, J.M., Paschoalini, M.A., Faria, M.S., (2005). The role of nitric oxide in the emotional learning of rats in the plus maze. *Physiology and Behavior.* 84: 351-358.
- Danzer, S.C., Pan, E., Nef, S., (2004). Altered regulation of brain-derived neurotrophic factor protein in hippocampus following slice preparation. *Neurosci.* 126: 859-869
- Deogracias, R., Espliguero, G., Iglesias, T., (2004). Expression of the neurotrophin receptor trkB is regulated by the sAMP/ CREB pathway in neurons. *Mol Cell Neurosci.* 26: 470-480
- Dere, E., Kart-Teke, E., Huston, J.P., De Souza Silva, M.A., (2006). The case for episodic memory in animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 30: 1206-1224.
- Diamond, D.M., Cambell, A., (2004). Preclinical research on stress, memory and the brain in

- the development of pharmacotherapy for depression. *Eur. Neuropsychopharmacology*. 14: S491-495.
- Dias, B.G., Banerjee, S.B., Duman, R.S., Vaidya, V.A., (2003). Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology*. 45: 553-563.
- Domek-Lopacinska, K., (2005). Cyclic GMP metabolism and its role in brain physiology. *J Physiol Pharmacol*. 56:15-34
- Dowlatsahi, D., MacQuenn, G.M., Wang, J.F., (1998). Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet* 1998;352:1754-1755.
- D'sa, C., Duman, R.S., (2002). Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorder*. 4: 183-194).
- Duman, R.S., (1998). Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry* . 44:324-335
- Duman, R.S., Malberg, J., (1999). Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 46: 1181-1191.
- Duman, R.S., Malberg, J., Nakagawa, S., D'sa C.M., (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol. Psychiatry*. 48: 732-739.
- Duman, R.S., (2000b). cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J. Neurosci*. 20: 4030-4036.
- Duman, R.S., (2002). Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur. Psychiatry*. 17: 306-310.
- E Silva, C., (2004). From restoration of neuroplasticity to the treatment of depression: clinical experience. *European Neuropsychopharmacology*. 14:S511-S521
- Everitt, E., Robbins, T.W., (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annu.Revi. Psychol*. 48: 649-684.
- Ferguson, G.D., Storm, D.R., (2004). Why calcium stimulated adenylyl cyclases? *Physiology (Bethesda)* 19:271-276
- Fossati, P., Radtchenko, A., Boyer, P. (2004). Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharm*. 14: S503-S510.
- Frank, M., Brazsko, J.J., (1999). Moclobemide enhances aversively motivated learning and memory in rats. *Polish Journal of Pharmacology*. 51: 497-503.
- Frazer, A., (1997). Antidepressants. *J. Clin. Psychiat*. 58: 9-25.
- Frechilla, D., Otano, A., Del Rio, J., (1998). Effect of chronic antidepressant treatment on transcription factor binding activity in rat hippocampus and frontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 22: 787-802

- Frechilla, D., Insausti, R., (2000). Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res.* 76: 306-314
- Frodl, T., Meisenzahl, E., Zetsche, T., (2002). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry.* 159: 1112-1118.
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetzche, H., (2004). Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1 –year follow-up. *J Clin Psychiatry.* 65:492-499
- Fuchs, E., Czeh, B., Kole, M.H.P., Michaelis, T., Lucassen, P.L., (2004). Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 14: 481-490.
- Fuchs, E., Flügge, G., (2004). cellular consequences of stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 6:171-183
- Fujino, T., Lee, W.C., (2003). Regulation of cpg 15 by signaling pathways that mediate synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci.* 24: 538-554
- Ganong, W.F., (1996). Tıbbi Fizyoloji Türkçe 17. Baskı Çeviri Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Barış Kitabevi
- Gasparini, L., Govoni, S., Battaini, F., (1998). A Review on the Neurobiological basis of memory. *Arch. Geriatr.* 6: 225-234.
- Getova, D., Dimitrova, D., Roukounakis, I., (2003). Effects of the antidepressant drug moclobemid on learning and memory in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 25(10): 811-5
- Gooney, M., Messaoudi, E., (2004). BDNF induced LTP in dentate gyrus is impaired with age: analysis of changes in cell signaling events. *Neurobiol Aging.* 25:1323-1331
- Gould, E., Groos, C.G., (2002). Neurogenesis in adult mammals: Some progress and Problems. *The journal of Neuroscience.* 22:619-623
- Göçmez, S.S., Erden, B. F., Ulak, G., Utkan, T., Yıldız, F., Gacar, N., (2006). Effect of dextromethorphan on reference memory assessed in rats by a three-panel runway task. 56(4): 276-281.
- Griesbach, G.S., Gomez- Pinilla, F., (2004). The upregulation of plasticity related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise. *Brain Res.* 1016:154-162
- Griffiths, D., Dickinson, A., Clayton, N., (1999). Episodic memory: what can animals remember about their past. *Trends in Cognitive Sciences.* 3(2): 74-80.
- Guyton, A.C.& Hall, J.E., (2001). Tıbbi Fizyoloji Türkçe 1. baskı, Orijinal 10. edisyon. Çev. Ed. Çavuşoğlu, H., Yeğen, B., Aydın, Z., Alican, İ. Yüce Yayınları AŞ&Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
- Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G., (2001). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. McGraw Hill Companies, USA

- Hashimoto, K., Shimizu, E., (2004). Critical role of brain neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev.* 45: 104-114
- Hongpaisan, J., Winters, C.A., (2004). Strong calcium entry activates mitochondrial superoxide generation upregulating kinase signaling hippocampal neurons. *J Neurosci.* 24:10878-10887
- Horch, H.W., Kruttgen, A., Portbury, S.D., Katz, L.C., (1999). Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron.* 23: 353-364
- <http://phenome.jax.org> (Erişildiği tarih: 18.03.2008)
- Itoh, J. Et al. (1993). U-50,488H, a α -opioid receptor agonist, markedly prevents memory dysfunctions induced by transient cerebral ischemia in mice, *Brain Res.* Aug. 12; 619 (1-2) 223-8.
- Itoh, T., Tokumura, M., Abe, K. (2004). Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior. CRE-binding activity and BDNF level in learned helplessness rats. *Eur J Pharmacol* 489: 135-142.
- Jay, T.M., (2003). Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Progress in Neurobiology.* 69: 375-390.
- Kandel, E.R., Kuppermann, I., Iversen, S., (2003). Principles of Neural Science. 4th Ed. McGraw-Hill Health Professions Division, Part IX, 62. konu
- Kaneko, M, Takahashi, T., (2004). Presynaptic mechanism underlying cAMP dependent synaptic potentiation *J Neurosci.* 24: 5202-5208
- Katzung, B.G., (2001). Basic and Clinical Pharmacology. Eight Ed. Mc Graw Hill Companies., USA
- Kayaalp, O., (2002). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı Bölüm 63
- Kirchner L, Weitzdoerfer, R., Hoeger, H., Url, A., Schmidt, P., Engelmann, M., Villar, S.R., Fountoulakis, M., Lubec, G.(2004). Impaired cognitive performance in neuronal nitric oxide synthase knockout mice is associated with hippocampal protein derangements. *Nitric Oxide.* 11(4):316-30.
- Klintsova, A.Y., Dickson, E., (2004) Altered expression of BDNF and its high affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Res.* 1028: 92-104
- Kodama, M., Fujioka, T., (2004) Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* . 56:570-580
- Kole, M.H., Czeh, B., Fuchs, E., (2004). Homeostatic maintenance in excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Hippocampus.* 14:742-751
- Kuipers S.D., Trentani, A., (2003). A molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in

- response to chronic stress. *J. Neurochem.* 85: 1312-1323.
- Kumar, S., Kulkarni, S.K., (1996). Influence of antidepressant drugs on learning and memory paradigms in mice. *Indian J Exp Biol.* 34: 431-435.
- Lauri, S.E., Palmer, M., Segerstrale, M., Vesikansa, A., Taira, T., Collingridge, G.L., (2007). Presynaptic mechanisms involved in the expression of STP and LTP at CA1 synapses in the hippocampus. *Neuropharmacology.* 52: 1-11.
- Levin, E.D., Christopher, C.N., (2003). Lobeline-induced improvement of rats in the radial arm maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 76(1): 133-139.
- Levin, G.R., (2004). The amygdala, the hippocampus and emotional modulation of memory. *The Neuroscientist.* 1:31-39
- Leussis, M.P., Bolivar, V.J., (2006). Habituation in rodents: A review of behavior, neurobiology, and genetics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 30: 1045-1064.
- Lisman, J., Spruston, N., (2005). Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity. *Nat Neurosci.* 8:839-841
- Liu, J., Hu, J.Y., (2004). The two regulatory subunits of alysia cAMP dependent protein kinases mediate distinct functions in producing synaptic plasticity. *J Neurosci.* 24:2465-2474
- Magarios, A.M., Deslandes, A., McEwen, B.S., (1999). Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress in. *Eur J Pharmacol* 371: 113-122.
- Malberg, E., Esich, A.J., Nestler, E.J., Duman, R.S.,(2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience.* 20: 9104-9110.
- Malberg, J.E., Schechter, L.E., (2005). Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Curr Pharm Des.* 11: 123-124.
- Malenka, R.C., Bear, M.F., (2004). LTP and LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron.* 44: 5-21.
- Manji, H.K., Chen, G., (2000). Post-receptor signaling pathways in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2:479-489
- Manji, H.K., Duman, R.S., (2001). Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: Implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull.* 35:5-49
- McEwen B.S., Magarinos, A.M., Reagan, L.P., (2002). Structural plasticity and tianeptine.: cellular and molecular targets. *Eur. Psychiatry.* 17: 318-330.
- Mc Ewen BS, Chattarji S.,(2004). Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implication: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacology.* 14: S497-502

- Moghaddam, B., Balinao, M.L., Stein-Behrens, B., Sapolsky, R., (1994). Glucocorticoids mediate the stress induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 655: 251-254.
- Molinengo, L., (1993). The action of scopolamine on retrieval and memory storage in rats evaluated in the staircases maze. *Behav Neural Biol* 59(1): 18-24.
- Molteni, R., Calabrese, F., Bedogni, F., Tongiorgi, E., Fumagalli, F., Racagni, G., Andrea Riva, M., (2005). Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 22: 1-11.
- Morgane, P.J., Galler, J.R., Mokler, D.J., (2005). A review of systems and Networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Progress in Neurobiology.* 75: 143-160.
- Morris, R.G.M., Kelly, S., Burney, D., Anthony, T., Boyer, P.A., Spedding, M., (2001). Tianeptine and its enantiomers: effects on spatial memory in rats with medial septum lesion. *Neuropharmacology.* 41: 272-281.
- Möhler, H., (2007). Molecular regulation of cognitive functions and developmental plasticity: impact of GABA_A receptors. *Journal of Neurochemistry.* 102: 1-12.
- Naudon, L., Hotte, M., Jay, T.M., (2007) Effects of acute and chronic antidepressant treatments on memory performance: a comparison between paroxetine and imipramine. *Psychopharmacology.* 191: 353-364.
- Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R.S., (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J. Neuroscience.* 15: 7539-7547.
- Nibuya, M., Nestler, E.J., Duman, R.S., (1996). Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein in rat hippocampus. *J. Neurosci.* 16: 2365-2372.
- Nowakowska, E., Kus, K., Chodera, A., Rybakowski, J., (2000). Behavioral effects of fluoxetine and tianeptine, two antidepressants with opposite action mechanisms, in rats. *Arzneimittelforschung.* 50: 5-10.
- Nowakowska, E., Chodera, A., Kus, K., Nowak, P., Szkilnik, R., (2001). Reversal of stress-induced memory changes by moclobemide: The role of neurotransmitters. *Pol. J. Pharmacol.* 53: 227-233.
- Nowakowska, E., Kus, K., Bobkiewicz-Kozłowska, T., Hertmanowska, H., (2002). Role of neuropeptides in antidepressant and memory improving effects of venlafaxine. *Polish Journal of Pharmacology.* 54: 605-613.
- Ohno, M., Watanabe, S., (1998). Enhanced NMDA function reverses working memory failure induced by blockade of group 1 metabotropic glutamate receptors in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters.* 240: 37-40.
- Page, C.P., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B.F., (2004) *Integrated Pharmacology.* 2nd edition. Mosby

- Palizvan, M.R., Sohya, K., (2004). Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience*. 126:955-966
- Phelps, E.A., LeDoux, J.E., (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*. 48: 175-187.
- Poo, M.M., (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* 2: 24-32.
- Ramathan, M, Kumar, SN, Suresh, B. (2003). Evaluation of cognitive function of fluoxetine, sertraline and tianeptine in isolation and chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Indian J Exp Biol*. 41: 1269-72.
- Rao, Y., Xiao, P., Xu S., (2001). Effects of intrahippocampal aniracetam treatment on Y-maze avoidance learning performance and behavioral long-term potentiation in dentate gyrus in rat. *Neurosci. Lett.* 298(3):183-6.
- Rasmusson, A.M., Shi, L., Duman, R., (2002). Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology*. 27:133-142
- Riedel, W.J., Van Praag, H.M., (1995). Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. *CNS Drugs* 3: 245-259.
- Raymond, C.R., (2007). LTP forms 1, 2, and 3: different mechanisms for the “long” in long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*. 30(4): 167-175.
- Reis, G.F., Lee, M.B., (2005). Adenylate cyclase mediated forms of Neuronal plasticity in hippocampal area CA1 are reduced with aging. *J Neurophysiol*. 93:3381-3389
- Ressler, K.J., Nemeroff, C.B., (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 46: 1219-1233.
- Riedel, G., Micheau, J., (2001). Function of the hippocampus in memory formation: Desperately seeking resolution. *Prog. Neuro-Psychopharmacology and Biol Psychiat.* 25: 835-853.
- Russo-Neustadt, A.A., Beard, R.C., Cotman, C.W., (1999). Exercise, antidepressant medications and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*. 21: 679-682.
- Russo-Neustadt, A.A., Chen, M.J. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des*. 11:1495-1510
- Russo-Neustadt, A.A., Alejandre, H, Garcia, C., (2004). Hippocampal brain derived neurotrophic factor gene expression following treatment with reboxetine, citalopram and physical exercise. *Neuropsychopharmacology*. 29:2189-2199
- Saghal, A. (1993). Passive avoidance procedures. First edition. Behavioral Neuroscience a Practical Approach. Oxford University Press Vol. 1, p: 49-56.
- Sarelainen, T, Hendolin, P., Lucas, G., Koponen, E., Sairanen, M., MacDonald, E.,

- Agerman, K., Haapasola, A., Nawa, H., Aloyz, R. (2003). Activation of the trk B receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J. Neurosci.* 23: 349-357.
- Saito, T., Ozawa, H., Kamata, H., Maeda, H., Takahata, N., (1998). Differential effects of chronic administration of the antidepressants amitriptyline and rolipram on adenylyl cyclase activity. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 18:23-25
- Schacter, D.L., Wig G.S., Stevens W.D., (2007). Reductions in cortical activity during priming. *Curr Opin Neurobiol.* 17(2):171-6.
- Sharma, A.C., Kulkarni, S.K., (1992). Evaluation of learning and memory mechanisms employing elevated plus maze in rats and mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. And Biol.-Psychiat.* 16: 117-125.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, N., Okada, S., Iyo, M., (2003) Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry.* 54(1):70-75
- Shimizu, E., Hashimoto, K., (2004). MDD and BDNF. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 24:147-150
- Sigurdsson, T., Doyere, V., Cain C.K., LeDoux, J.E., (2007). Long-term potentiation in the amygdala: A cellular mechanism of fear learning and memory. *Neuropharmacology.* 52: 215-227.
- Simon, M., Czeh, B., Fuchs, E., (2005) Age-dependent susceptibility of adult hippocampal cell proliferation to chronic psychosocial stress. *Brain Res.* 1049:244-248
- Smith, M.A., Makino, S., Kvetnansky, R. Ve ark. (1995). Stress alters the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3-mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci.* 15: 1768-1777.
- Song, L., Che, W, Min-wei, W, Murakami, Y, Matsumoto, K., (2006). Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 83: 186-193.
- Spedding, M., Lestage, P., (2005). Synaptic plasticity and neuropathology: new approaches in drug discovery. *Med Sci (Paris).* 21:104-
- Stahl, S.M., (2003). Temel Psikofarmakoloji 2. Baskı. FSH Matbaacılık.
- Stecker, T., Rammes, G., Sauvage, M., van Galen, M.M., Weis, C., Zieglansberger, W., Holsboer, F., (2001). Effects of the monoamine oxidase A inhibitor moclobemide on hippocampal plasticity in GR-impaired transgenic mice. *Journal of Psychiatric Research.* 35: 29-42.
- Sun, M.K., Alkon D.L. (2002). Impairment of hippocampal CA1 heterosynaptic transformation and spatial memory by beta-amyloid(25-35). *J Neurophysiol.* 87(5):2441-9.
- Sun, M.K., Alkon, D.L., (2004). Induced depressive behavior impairs learning and memory

in rats. *Neuroscience*. 129: 129-139.

- Tardito, D., Perez, J., Tiraboschi, E., Musazzi, L., Racagni, G., Popoli, M. (2006). Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: A critical review. *Pharmacological Reviews*. 58: 115-134.
- Tapia- Arancibia, L., Rage, F., (2004). Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*. 25:77-107
- Thome, J., Sakai, N., Shin, K., Steffen, C., Zhang, Y.J., Impey, S., Storm, D., Duman, R.S., (2000). sAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci*. 20:4030-4036
- Thome, J., Pesold, B., (2001). Stress differentially regulates synaptophysin and synaptotagmin expression in hippocampus. *Biol Psychiatry*. 50:809-812
- Thoenen, H., (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270:593-598.
- Tolbert, L.M., Russell, D.S., Duman, R.S., (2003). Norepinephrine activates extracellular-regulated kinase in cortical neurons. *Biol Psychiatry*. 54:983-993
- Tsai, S.J., (2004). Down regulation of the Trk-B signal pathway. *Med Hypotheses*. 62: 215-218
- Upadhyay, S.C., Smith, T.K., (2004). Ubiquitin proteasome mediated CREB degradation during induction of long term facilitation. *J Neurochem*. 91:210-219
- Uzbaş, T., (2004). Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. 1. Baskı Çizgi Tıp Kitabevi. Bölüm 2, Bölüm 3
- Uzbaş, T., (2007). Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. Bölüm 1, Bölüm 2, Bölüm 3.
- Vaidya, V.A., Duman, R.S., (2001). Depression- emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull*. 57: 61-79
- Van der Hart, M.G., Czeh, B. (2002). Substance P antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytochrome c synthesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Mol. Psychiatry*. 7: 933-941.
- Vaynman, S., Ying, Z., (2003). Interplay between BDNF and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic plasticity. *Neuroscience*. 122:647-657
- Vinet, J., Cara, S., Blom, J.M., (2004), Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKK α and CaMKK β mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing antisense RNA against the glucocorticoid receptor. *Neuropharmacology*. 47: 1062-1069.
- Watanabe, Y., Gould, E., Cameron, H., Daniels, D., McEwen, B.S., (1992). Stress and antidepressant effects on hippocampus. *Eur. J. Pharm*. 222: 157-162.

Waxman, S.G. (2002). Korrelatif Nöroanatomi. 24. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
Çev. Ed. Mehmet Yıldırım Bölüm 19. Orijinal adı: Correlative Neuroanatomy Lange
Medical Books/McGraw-Hill.

www.nature.com (Erişildiği tarih: 18.03.2008)

www.ratbehavior.org (Erişildiği tarih: 18.03.2008)

www.pigeon.psy.tufts.edu (Erişildiği tarih: 18.03.2008)

www.mcg.edu (Erişildiği tarih: 18.03.2008)

Yamada, K., Noda, Y., Nakayama, S., Komori, Y., Sugihara, H., Hasegawa, T., Nabeshima, T., (1995). Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. *Br J Pharmacol.* 115: 852-858.

Yau, J.L.W., Noble, J., Hibberd, C., Rowe, W.B., Meaney, M.J., Morris, R.G.M., Seckl, J.R., (2002). Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats. *The journal of Neuroscience.* 22(4): 1436-1442.

Yamada M, Yasuhara H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology.* Jan;25(1-2):215-21

Yasui, T., Fujisawa, S., Tsukamoto, M., Matsuki, N., Ikegaya, Y., (2005). Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. *J. Physiol.* 566: 143-160.

Yıldız-Akar, F., Ulak, G., Tanyeri, P., Erden, F., Utkan, T., Gacar, N., (2007). 7-Nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, impairs passive-avoidance and elevated plus-maze memory performance in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 87: 434-443.

Yüksel, N., (2007). Psikofarmakoloji. 3. Baskı MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi,
Ed.:1 Nevzat Yüksel s.:331-334.

Zarrindast, M.R., Ghiasvand, M., Homayoun, H., Rostami, P., Shafaghi, B., Khavandgar, S., (2003). Adrenoceptor mechanisms underlying imipramine-induced memory deficits in rats. *Journal of Psychopharmacology.* 17(1): 83-88.

Zubenko, G., Maher, B., Hughes, H., (2003). Genome- Wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent early-onset, major depression. *Am Jour of Med Genetics Part B.* 123B:1-18