

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**FAREDE DENEYSEL DEPRESYON
MODELİNDE PROPOLİSİN ANTİDEPRESAN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Proje No: TYL-2013-4532

Yüksek Lisans Tezi

SONUÇ RAPORU

**Proje Yürütücüsü:
Yrd. Doç. Dr. Zafer SEZER
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi/Farmakoloji Anabilim Dalı**

**Ecz. Betül ÖZTÜRK
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Farmakoloji Anabilim Dalı**

**Arş.Gör.Mehmet KARA
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi/Farmakoloji Anabilim Dalı**

Şubat 2015
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgisi ve deneyiminden yararlandığım, her daim desteğini hissettiğim çok değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Zafer SEZER'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını aldığım Dr. Mehmet KARA, Dr. Özlem ERÇAL, Araş. Gör. Soner BİTİKTAŞ, Dr. Vet. Hek. Zeynep SOYER SARICA'ya, istatistiksel değerlendirmeler konusunda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr Ferhan ELMALI'ya, imipramin desteğini sağlayan Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.'ye, propolisin teminini sağlayan Prof.Dr. Sibel SİLİCİ'ye, tezimi bitirmem konusunda beni destekleyen arkadaşlarım Meltem TANBAY ve Büşra KARACA'ya, kuzenim Yakub Emre TEKİN'e, eşim Halit ÖZTÜRK'e, hayatımın her anında olduğu gibi tez çalışmalarım sırasında da desteklerini esirgemeyen annem Hava YOZGATLI, babam Hamdi YOZGATLI, ablam Lütfiye SOLMAZ, abim Selim YOZGATLI'ya ve bu süreçte yanımda duran herkese sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Bu çalışmayı destekleyen **Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi**'ne sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Betül ÖZTÜRK
Kayseri, Aralık 2014

İÇİNDEKİLER

FAREDE DENEYSEL DEPRESYON MODELİNDE PROPOLİSİN ANTİDEPRESAN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

	<u>Sayfa</u>
KAPAK.....	1
TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Depresyonun Tanımı.....	10
2.2. Depresyonun Çeşitleri.....	10
2.2.1. Diğer Depresyon Çeşitleri.....	11
2.3. Depresyonun Tanısı.....	11
2.4. Depresyonun Bulgu ve Belirtileri.....	12
2.5. Psikiyatrik Değerlendirme Ölçekleri.....	13
2.6. Depresyonun Etiyopatogenezi.....	14
2.6.1. Depresyonun Genetik Kuramı.....	14
2.6.2. Depresyonun Nörobiyolojik Kuramı.....	14
2.6.3. Depresyonun Psikososyal Kuramı.....	15
2.7. Depresyonun Epidemiyolojisi.....	16
2.8. Depresyonun Tedavisinde Farmakoterapötik Yaklaşımlar.....	18
2.8.1. Trisiklik Antidepresanlar.....	19
2.8.2. Trisiklik Benzeri Antidepresanlar.....	20
2.8.3. Selektif Serotonin Geri-Alım İnhibitörleri ve Benzeri İlaçlar.....	21
2.8.4. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri.....	22
2.8.5. Antimanik ve Antidepresan Etkili Diğer İlaçlar.....	23
2.9. Geçmişten Günümüze Propolis Hakkında Bilinenler.....	24
2.9.1. Propolisin Bileşenleri ve Kimyası.....	24
2.9.2. Propolisin Elde Edilişi.....	25
2.9.3. Propolisin Antioksidan Özelliği.....	25
2.10. Antioksidanların Depresyon ve Diğer Nöropsikiyatrik Hastalıklar Üzerindeki Etkileri.....	26
2.11. Zorlu Yüzme Testi.....	29
2.12. Açık Alan Testi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Kimyasallar.....	31
3.2. Çözeltilerin Hazırlanması.....	32
3.3. Deney Hayvanları.....	33

3.4. Deney Prosedürü.....	33
3.5.Yöntemler.....	34
3.5.1.Zorlu Yüzme Testi.....	34
3.5.2.Açık Alan Testi.....	34
3.6. İstatistiksel Analiz.....	35
4.BULGULAR.....	36
4.1.Lokomotor Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirmesi...	36
4.1.1. Su ve Alkol Uygulamasında Gruplar Arası Değerlendirme.....	36
4.1.2. İmipramin ve Propolis Uygulamasında Gruplar Arasında Değerlendirme.....	36
4.1.3.Alkol ve Propolis Uygulamasında Gruplar Arasında Değerlendirme.....	37
4.1.4.İmipramin ve Distile Su Uygulamasında Gruplar Arası Değerlendirme.....	37
4.2. Antidepresan Etkinliğin Gruplar Arası Değerlendirilmesi..	38
4.2.1.Akut Uygulamada Yüzme Testi Gruplar Arası Değerlendirme.....	38
4.2.2. Subakut Uygulamada Yüzme Testi Gruplar Arası Değerlendirme.....	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6.KAYNAKLAR.....	42
EKLER.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	47

ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bulunmuştur. Bu çalışmadaki amacımız; güçlü antioksidan özelliği olduğu bilinen propolisin farelerde oluşturulacak deneysel depresyon modelinde antidepresan etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmada 104 adet erkek Balb-c fare kullanıldı. Deneysel hayvanları her grupta 8 erkek fare olacak şekilde onüç gruba ayrıldı. Beş ayrı grupta farelerin lokomotor aktivitesi, açık alan testi ile ölçüldü. Seçilen dozlardaki drogların hem akut hem de subakut uygulamalarda lokomotor aktiviteyi etkilemediği gösterildikten sonra zorlu yüzme testleri (ZYT) ayrı hayvan gruplarında yapıldı. 4 ayrı grupta; kontrol (%2 etanol), 15 mg/kg imipramin, 100 mg/kg propolis ve 300 mg/kg propolis akut tek doz şeklinde gastrik gavajla (g.g) verilerek zorlu yüzme testi (ZYT) yapıldı. Deneysel hayvanların subakut uygulama kısmında 14 gün boyunca %2 etanol, 15 mg/kg imipramin, 100 mg/kg propolis ve 300 mg/kg propolis gastrik gavajla (g.g) verilerek zorlu yüzme testi (ZYT) yapıldı. Akut uygulamalarda kontrol grubuna göre herhangi anlamlı bir fark yok iken subakut olarak propolis (100 ve 300 mg/kg) uygulandığı gruptaki farelerde zorlu yüzme testinde hareketsizlik zamanını anlamlı olarak kısalttı ($P<0.050$). Sonuç olarak, propolisin depresyon tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, propolis, zorlu yüzme testi, antioksidan.

ABSTRACT

Recent studies have found out that oxidative stress plays an important role in the pathophysiology of neurological diseases. In this study, we aimed to investigate whether propolis which is known as strong antioxidant has antidepressant effect during experimental model of depression which will be developed on mice. 104 male Balb-C mice were used in this study. Test animals separated into thirteen groups; each of them consist of eight mice. Five groups of the mice were tested with open field test to measure locomotor activity. After showing that selected doses of drugs which were applied acute and subacute, have no effect on locomotor activity, forced swimming test (FST) applied to different groups of mice. Four groups of mice were administered acute single dose; control (%2 ethanol), 15 mg/kg imipramine, 100 mg/kg propolis and 300 mg/kg propolis by gastric gavage (i.g.) and exposed to forced swimming test (FST). During the subacute period of experiments, %2 ethanol, 15 mg/kg imipramine, 100 mg/kg propolis and 300 mg/kg propolis were administered in fourteen days by gastric gavage (i.g.) and exposed to forced swimming test. While there wasn't any differences according to control group in the acute applications, immobility time of the mice groups which were administered subacute propolis (100 and 300 mg/kg) during forced swimming test (FST), significantly shortened ($P < 0.050$). As a result, propolis can be useful in the treatment of depression.

KeyWords: Depression, propolis, forced swimming test, antioxidant.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. 2030 yılına kadar da dünyadaki hastalık yüküne en çok katkı yapacak hastalık olduğu düşünülmektedir. Birçok farklı gruptan antidepresan ilaç kullanılmasına rağmen hala % 30-40 oranında hasta tedaviye cevap vermemektedir (1). Antidepresan ilaç tedavisinin temeli depresyonun monoamin hipotezi üzerine kurulmuştur. Yani depresyonda monoaminler azalmıştır ve tedavi ile beyinde monoaminler normal düzeyine getirilmeye çalışılmaktadır (2). Ancak depresyonun güncel tedavisinde ilaca yanıtın uzun sürmesi, dirençli hastalar olması, uzun süre ilaç kullanımı sırasında yan etkilerin görülmesi veya tedavinin yarıda bırakılması gibi nedenlerden dolayı yeni tedavi arayışları sürmektedir.

Son yapılan çalışmalar oksidatif stresin serbest radikaller aracılığı ile nöronlara zarar verdiğini göstermiştir. Antioksidan sistemler hücreleri bu patojenik oksidasyondan korumada rol alır. Oksidatif stresin nöropsikiyatrik hastalıklar dışında nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında da rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin oksidatif stresin serbest radikaller aracılığı ile nöronlara zarar verdiğini ve substantia nigradaki hasarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Antioksidanların (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, seruloplazmin, vitamin E ve C), hücreleri bu patojenik oksidasyondan korumada rol aldığı bildirilmiştir (3). Major depresyon; vitamin E, çinko ve koenzim Q10 gibi anahtar antioksidanların plazma konsantrasyonlarındaki ve toplam antioksidan düzeyinde anlamlı düşüşle karakterizedir. Glutatyon peroksidaz gibi azalmış antioksidan enzim aktivitesi depresyonun bir diğer özelliğidir. N-asetilsistein (NAC) gibi glutatyon peroksidaz aktivitesini taklit eden antioksidan bileşiklerin ve çinkonun, antioksidan konsantrasyonlarını normale döndürerek antidepresan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada duygudurum bozukluğu olan hastalarda katalaz, glutatyon peroksidaz aktivitesinin, normal kişilere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Malondialdehid düzeyleri de kontrol grubuna göre bu hastalarda daha yüksek bulunmuştur (5). İnsanlarda yapılan

çalışmalara benzer şekilde hayvan depresyon modellerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (6).

Oksidatif stres birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde yer almaktadır. Psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda hem genetik hemde genetik olmayan faktörler reaktif oksijen türevlerinin hücresel seviyesini arttırmaktadır. Bu sebeple antioksidan takviyesinin nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (7).

Zorlu yüzme testi, Porsolt'un, öğrenmeyle ilgili kullanılan bir başka test olan Morris su tankında, su tankı içerisinde plattformu bulamayan sıçanların bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkararak geliştirdiği bir testtir. Porsolt'un zorlu yüzme testi olarak da bilinen bu test, depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan etkinin araştırıldığı durumlarda en sık kullanılan hayvan modelidir (8).

Bu çalışmadaki amacımız; güçlü antioksidan özelliği olduğu bilinen propolisin, farelerde oluşturulacak deneysel depresyon modelinde antidepresan etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyonun Tanımı

Sözlük anlamıyla çökkünlük olarak Türkçeye çevirebileceğimiz depresyon, anlık bir ruh hali, bir sendrom veya bir hastalık olarak karşımıza çıkabilir (9). Toplumda en sık rastlanan psikiyatrik bozukluklardan biri olan depresyon; kişisel, ailesel, toplumsal ve mesleki bakımdan önemli sorunlara yol açar. Her yaş ve sosyoekonomik düzeydeki insanı etkileyebilir (10). Ayrıca belirli nöroendokrin değişikliklerin görülebildiği kompleks bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (11).

2.2. Depresyonun Çeşitleri

Depresyon başlığı altında tek bir hastalıktan değil, birçok alt gruptan oluşmuş bir hastalık kümesinden söz etmekteyiz. Psikiyatrik bozukluklar değişik sınıflandırma sistemleriyle sınıflandırılırlar. Dünyada en fazla kabul görmüş sınıflandırma sistemi, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)'dir (12). DSM V'e göre depresyon şu alt gruplar içerisinde değerlendirilmiştir:

1. Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu
2. Majör depresyon bozukluğu
3. Süregiden Depresyon bozukluğu (distimi)
4. Aybaşı öncesi disfori bozukluğu
5. Maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu
6. Başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu
7. Tanımlanmış diğer bir depresyon bozukluğu
8. Tanımlanmamış depresyon bozukluğu (13).

Depresyon deyince akla ilk gelen majör depresyondur. Diğer alt gruplar daha az ilgi odağı olmaktadır. Bu çalışmada başka türlü belirtilmedikçe depresyon terimi ile majör depresif bozukluk kastedilecektir.

Major depresif bozukluk, psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtiler sergileyen heterojen bir bozukluktur (14). Major depresif bozukluğun tek bir hastalık değil, ortak semptomları olan ve farklı etiyojilerden ileri gelen bir ruhsal sendrom olduğuna inanılmaktadır; en az iki hafta süren tek epizod halinde veya tekrarlayan epizodlar halinde ortaya çıkar. Epizodların başlıca belirtileri şunlardır;

- Yaşamdan ve olağan etkinliklerden (seksüel olanlar dahil) zevk alamama ve ilgi duymama,
- Çaresizlik ümitsizlik hissetme, kendini ayıplama, değersiz bulma ve gereksiz yere suçlama,
- Zihnini yoğunlaştıramama, düşünmede ağırlaşma, bellek zayıflaması ve kararsızlık,
- Ruhsal ajitasyon, duygudurum küntleşmesi, gözyaşlılık ve psikomotor retardasyon,
- Uykusuzluk (uykuya dalamama, ortasında uyanma veya erken uyanma şeklinde),
- Genellikle iştah azalması, seyrek olarak ise artması,
- Yorgunluk ve güçsüzlük hissetme.

Depresyonlu hastalarda bu belirtilere ek olarak intihar eğilimi artmıştır; ölüm arzusu ve korkusu bir arada bulunur. Bunun farmakoloji yönünden önemi, bu hastaların en sık kullandıkları ilaçlar olan antidepresan ilaçlarla intihar girişimi şeklinde akut intoksikasyonların sık olmasıdır (2).

2.2.1. Diğer Depresyon Çeşitleri

Melankoli: Belirtileri majör depresif episod'a benzer ancak dokuz belirtiden en az beşinin bulunması gerekir. Bunlar; ilgi ya da haz duygusunun kaybı, genelde haz aldığı uyarılara karşı tepkinin kaybı, sabahları sürekli olarak depresyonda kötüleşme, sabah erken uyanma, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, belirgin anoreksi ya da kilo kaybı, ilk hastalık nöbetinden önce kişilik bozukluğu olmayışı, tam düzelmeye sonlanmış geçmişte bir ya da daha çok depresif epizodun bulunması, geçmişte özgül ve uygun semotik antidepresif tedavilere iyi yanıt.

Mevsimsel duygulanım bozukluğu: Bazen hastalar yılın karakteristik dönemlerinde depresif epizotlar gösterir. Mevsimsel duygulanım bozukluğu epizotları sıklıkla sonbaharda ya da kışın başlayıp ilkbaharda düzelir. Fakat ara sıra da olsa yazın da görülebilir. Kış aylarında daha sık görülen bu bozukluk yaşanan enlem yaş ve cinsiyetle değişim gösterir: soğuk iklimlerde genç insanlarda ve kadınlarda yaygındır. Mevsimsel duygulanım bozukluğu

linik olarak hipersommi anerji ve tatlılara aşırı düşkünlükle karakterizedir. Tedavide özellikle ışık tedavisi ve SSRI grubu antidepresanlar etkilidir (15).

2.3. Depresyonun Tanısı

Uygun yaklaşımlarla büyük çoğunluğu tedavi edilebilen depresyonda en büyük sorun tanı koyma aşamasındadır. Yorgunluk, unutkanlık ya da benzer somatik belirtiler, depresyon hastalarının daha çok psikiyatri dışındaki uzmanlık alanlarına başvurmasına neden olur (10).

Major depresyonun tanısında aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi ya da daha çoğu bulunup bulunmadığına ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik oluşup oluşmadığına bakılır. Bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.
3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme, çok kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkıрма (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir).
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması.
7. Neredeyse her gün, değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri, kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama (13).

2.4. Depresyonun Bulgu ve Belirtileri

1. Depresif duygu durumu: Depresif duygu durumu hastaların ortalama %90'ında ortaya çıkan kederli, ümitsiz, boş, üzgün, düşük keyifsizlik olarak tanımlanır.
2. Anhedoni: Günlük aktivitelerden haz almama hali, hemen hemen tüm depresif hastalarda görülen yaygın bir belirtidir

3. İştah değişimi: Hastaların ortalama % 70'inde iştah azalması ve kilo kaybı gözlenir.
4. Uyku değişimleri: Ortalama %80 depresif hastada başta uykusuzluk olmak üzere çeşitli uyku bozukluğu yakınmaları görülür.
5. Beden aktivitelerinde değişim: Depresif hastaların ortalama yarısı normal düzey aktivitelerinde bir yavaşlık ya da retardasyon geliştirirler.
6. Enerji kaybı: Hemen tüm depresif hastalar belirgin bir enerji azalması (anergi), alışılmadık bir yorgunluk ve bitkinlik hali tanımlayıp basit ve küçük görevleri yerine getirmede bile genel bir etkinlik azalması gösterirler.
7. Değersizlik duyguları ve aşırı ya da uygunsuz suçluluk: Depresif kişiler benlik saygısında belirgin ve sıklıkla gerçek dışı bir azalma gösterirler.
8. Kararsızlık ya da konsantrasyon azalması: Depresif hastaların ortalama yarısında düşüncede yavaşlama görülür. Hastalar önceki gibi düşünemediklerini konsantre olamadıklarını ya da düşüncelerinin karıştığını ifade ederler.
9. İntihar düşünceleri: Pek çok depresif hastada başkalarının kendisi olmazsa diğerlerinin daha iyi olacakları düşüncesinden gerçek intiharları planlama ve gerçekleştirmeye kadar uzanan tekrarlayıcı ölüm düşünceleri görülür (15).

2.5.Psikiyatrik Değerlendirme Ölçekleri

Majör depresif bozukluk yol açtığı yeti yitimi ile en önemli sağlık sorununu oluşturmaktadır. Depresyon tedavisini planlarken hedeflerin belirlenmesi gereklidir. Hedefler ne kadar iyi tanımlanırsa, tedavinin izlenmesi ve denetlenmesi de o düzeyde olanaklı olur. Bu amaçla klinik psikiyatrik ölçekler kullanılmaktadır. Psikiyatride değerlendirme ölçekleri depresyonun ve tedavisinin seyrini en kullanışlı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlayan araçlardır. İzlemenin en önemli ölçütü yanıt ölçütüdür ve başlangıç puanına göre ölçek puanında en az % 50 azalma sağlanması olarak tanımlanmaktadır. Uygulanan tedaviye %25-50 arasında yanıt vermesi yetersiz yanıt, yanıtın %25'in altında kalması tedaviye yanıtız olarak değerlendirilmektedir (16).

Psikiyatrik değerlendirme ölçekleri doğrudan klinik tanı koymaya yönelik araçlar olmadıklarından sağladıkları bilgiler sınırlıdır. Bu kısıtlılıklarına karşın her ölçek klinik tanıyla ilgili önemli bilgiler verir ve klinisyeni belirtiler üzerinde düşünmeye zorlar. Günümüzde psikiyatrik ölçeklerin en önemli kullanım alanı klinik uygulamalardan çok klinik araştırmalardır (17).

Klinik araştırmalarda uygulanan derecelendirme ölçekleri şunlardır:

1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ),
2. Montgomery-Asberg depresyon skalası (MADRS),
3. Öz bildirim ölçekleri,
4. Beck depresyon ölçeği,
5. Depresif belirtiler raporunun hızlı envanteri (QIDS-SR),
6. Geriatrik depresyon ölçeği (18).

2.6. Depresyonun Etiyopatogenezi

Major depresyonun etiyolojisini daha iyi anlayabilmek için genetik, nörobiyolojik ve psikososyal açılardan bakılması gerekir (19). Günümüzün modern hastalık anlayışına göre tüm bu etkenlerin birbiri ile kompleks bir biçimde etkileşimi ve hastalık oluşumundaki sofistike etkisi söz konusudur (15).

2.6.1. Depresyonun Genetik Kuramı

Psikiyatrik hastaların etiyopatogenezinde genetik geçişin de rol oynaması, bugün tartışılmaz bir konudur. Özellikle monozigot ikizlerde bu psikiyatrik tabloya daha sık rastlanması; aile prevalansının, popülasyon prevalansından daha yüksek değerler göstermesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Affektif bozukluklarda genetik monozigot ikizlerde %50-100 arasında değişmekte iken, dizigot ikizlerde %25 oranlarında görülmektedir. Evlatlık çalışmalarında; depresyonu olan evlatlıkların biyolojik anne babalarında depresyona yakalanma ihtimali veya depresyon öyküsü, depresyonu olmayan evlatlıkların biyolojik anne-babalarından daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlara dayanarak depresyonda ailesel bir gidiş olduğu kabul edilmektedir. Depresyonda genetik etkenlerin önemli olduğu kabul edilirken, geçişin nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir (9).

Şuanki veriler depresyonun kısmen kalıtsal olduğunu ve özellikle erken yaşta görülen ve tekrarlayan tiplerinde ailesel riskin yüksek olduğu yönündedir (20). Major depresyonun genetik analizi; son zamanlarda sağlık araştırmacılarının en büyük sorunlarından biridir. Depresyon araştırma bulguları spesifik tanımlama için henüz yetersizdir. Hastalık duyarlılığı genetik yanıtı cevap vermesine karşın somut moleküler genetik bulgu henüz mevcut değildir (21).

2.6.2. Depresyonun Nörobiyolojik Kuramı

Nörotransmitterler, hormonlar, nöropeptitler, duygudurum düzenlemesinde etkili bir rol oynarlar (15). Depresyon etiyolojisinde özellikle norepinefrin (NE) ve serotonin (5-HT)

etkinliğinde azalma olduğu en çok kabul gören bulgulardan biridir. Biyojenik aminlerden NE, mizaç bozukluklarının patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerden biridir. Hem NE hem de 5-HT tesirini arttıran trisiklik antidepresanların yanısıra oldukça özgün nöradrenerjik antidepresan ilaçların (örnek desipramin) klinik olarak yararlılığı NE'nin önemini göstermektedir. β -adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu ile klinik olarak antidepresanlara verilen cevaplar arasındaki paralellik bu görüşü destekleyen bir başka bulgudur. Serotoninle ilgili ilk bulgular, major metaboliti olan 5-HIAA (5- hidroksi indol asetik asit) düzeyinin BOS'ta düşük bulunmasıdır. Depresyonu 5-HT yetersizlik sendromu olarak görenler olduğu gibi, depresyonda 5-HT işlevinde artma olduğunu öne sürenler de vardır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) antidepresif etki gösterir. Serotonerjik sistem noradrenerjik ve dopaminerjik sistemle ilişkilidir. Birindeki değişme diğerlerini de etkiler. 5-HT anormallikleri şizofreni, anksiyete dikkat eksikliği gibi bozukluklarda da görüldüğü için depresyona özgü değildir (9). Depresyon belirli nöroendokrin değişikliklerin görülebildiği kompleks bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Nöroendokrin eksenler yalnızca beden işlevlerini düzenlemekle kalmaz, beyinde de önemli etkilere sahiptir. Hipotalamo-pituiter adrenal eksen, hipotalamo-pituiter-tiroid eksen ve hipotalamo-pituiter-gonad eksenlerin değişen aktiviteleri major depresyondaki en önemli biyolojik bulgulardır. Ancak depresyondaki nöroendokrin anormalliklerin altında yatan mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamıştır (11).

Biyolojik çalışmalarda endokrin sistem değişikliklerinin depresyona katkısı üzerinde büyük ölçüde çalışılmıştır. Hem hipotiroidizm, hem de hiperkortizolizm depresyonla sonuçlanabilmektedir (19).

Yaygın bir psikiyatrik bozukluk olan depresyon patafizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir. Depresyonun biyolojik etiyojisi hakkında geliştirilen kuramlardan monoamin hipotezi ve nörotransmitter reseptör hipotezine son yıllarda depresyonun nöroplastisite hipotezi de eklenmiştir (22).

Reaktif azot ve oksijen moleküllerinin depresyon nörobiyolojisinde temel nörotransmitter sistem ile ilgili beyin aktivitelerini bozabildiği görülmüştür. Klinik öncesi ve klinik çalışmaların her ikisinde de depresyonun bozulmuş oksidatif stres markerları, glutatyon, vitamin E, çinko ve koenzim Q10 ya da glutatyon içeren enzimler gibi çeşitli endojen moleküllerin düşük konsantrasyonlarındaki düşüşlerle ve toplam antioksidan mekanizmasındaki bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (23).

2.6.3. Depresyonun Psikososyal Kuramı

Depresyonu olan kişilerin toplumsal çevrelerinden dayanak sağlayacak sosyal becerilerden yoksun oldukları öne sürülmüştür. Beck'in bilişsel üçlüsüne göre, kişinin kendisi dünyası ve o sıradaki durumu ile geleceği hakkında olumsuz bir bakış açısı vardır. Bilişsel kuramlar, bilişsel çarpıtmaların ve olumsuz benlik algılamalarının, diğer bir deyişle olumsuz yerleşik düşüncelerin üzerinde dururlar. Bilişsel bakış açısı daha sonra öğrenilmiş çaresizlik ve umutsuzluk kuramlarıyla ayrıntılandırılmıştır. Umutsuzluk kuramına göre "depressojenik yükleme" tutumu, bu kişilerin stresli olayları, geçici olmaktan çok sürekli olarak gördüklerini, bu olayların kişilerin yaşamlarının bir bölümünü etkilemekten çok bütünü etkilediğini düşündüklerini öne sürer (19). Özellikle sevilen birinin ölümü ya da kaybı gibi önemli yaşam olaylarının depresyonu başlatacağına ilişkin kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte bu tür kayıplar depresyon olguları içinde sayıca küçük bir oranı oluşturmaktadır. Bu tür kayıp yaşayan bireylerden sadece %20'si klinik olarak depresyon geliştirmektedir. Bunun sonucu olarak da muhtemelen genetik, psiko-sosyal ya da karakterolojik yapıda bir yatkınlığın olduğu savları gündeme gelmektedir (15).

2.7. Depresyonun Epidemiyolojisi

Depresyon en sık rastlanan psikiyatrik hastalıktır (1). Dünya sağlık örgütüne göre de depresyon fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı süresi yaşla giderek artan bu bozukluk yineleyici bir hastalıktır ve uzun süreli tedavi gerektirmektedir (24). Depresif spektrum bozuklukları ve belirtileri oldukça yaygındır. Depresif belirtilerin yaşam boyu yaygınlığı % 13-20 ve major depresyon % 3,1-6,1 arasında bulunmuştur. Major depresif bozukluk adolesan ve erişkin kadınlarda, adolesan ve erişkin erkeklere göre 2-3 katı daha fazladır. Major depresif bozukluk için yaşam boyu risk erkeklerde % 5 -12 , kadınlarda %10-25 olarak bulunmuştur (15). Bunun kadınların beyin yapısının duygusal anlarının daha yoğun çalışması ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (25). Puberte öncesi dönemde kızlar ve erkek çocuklar eşit dağılım gösterir. Kadın ve erkeklerde 25-45 yaşlar arasında en üst düzeye ulaşır (15).

Herhangi bir tıbbi durum nedeniyle hastaneye yatırılan bireylerin %14'ünden daha çoğunda major depresyon olduğu görülmektedir. Major depresyonun 65 yaşının üzerindekiilerin toplum örneklemindeki prevalansının %1 olduğu bulunmuştur. Bu veri, yaşlılarda yaşam boyu prevalansının daha genç yaştakilere göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak tedavi görülen ortamlarda major depresyonun yaşlılardaki

prevalansının çok daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu oran hastanelerde %11, psikiyatri dışı polikliniklerde %5 ve uzun süreli bakım verilen yerlerde %12 olarak saptanmıştır. Ayrıca yaşlılarda intihar oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (19).

Türkiye'deki epidemiyolojik çalışmaları gözden geçiren Küey ve Güleç (1993)'in tespit ettiği sonuçlara göre:

- a. Toplum içinde klinik düzeyde depresyon prevalansı %10 dolayındadır.
- b. Depresyonun somatik belirtileri yaklaşık %20, suçluluk duyguları gibi ruhsal belirtileri ise daha düşük (yaklaşık %10) nokta prevalans hızlarına sahiptir;
- c. Kronik fiziksel hastalığa bağlı sekonder depresyonlar dikkat çekici düzeydedir (%4-8.8);
- d. Hastaların yaklaşık üçte birinde depresyon kronikleşmiştir (9).

Evlilik durumu: Kişiler arası ilişkiler depresyonun ortaya çıkmasında veya tetiklenmesinde önemli bir role sahiptir. Keza depresyon da kişiler arası ilişkileri bozabilir. Depresyon en çok boşanmış ya da ayrılmış kişilerde görülür. Depresyonun mu boşanmaya sebep olduğu yoksa yalnız yaşamının mı depresyonu ortaya çıkardığı tartışmalıdır. Evli erkekler en düşük risk grubunu oluştururlar. Sırasıyla, evli kadınlar; yalnız yaşayan ve dul kadınlar; yalnız, dul, boşanmış erkekler; ayrılmış veya boşanmış kadınlar artan oranda risk içersindedirler. Fakat bir başka araştırma yalnız erkeklerin ve evli kadınların en büyük risk grubunu oluşturduğunu ileri sürmüştür. Ülkemizdeki araştırmalarda 65 yaşın üzerindeki yaşlılarda, kadın olmanın; dul olmanın; günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlı olmanın depresyon riskini arttırdığı bulunmuştur (9).

İlaçlara Bağlı Depresyon; major depresyonun, bir ilacın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğu düşünülüyorsa, madde kullanımının yol açtığı duygu durum bozukluğu tanısı konur. Depresyona yol açtığı bildirilen ilaçlar: kortikosteroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, astım ilaçları, benzodiazepinler, izotretionin (Roaccutane®), β -blokörler, oral kontraseptifler, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar (özellikle tamoksifen) (19).

Genel Tıbbi Durumu Olanlarda Depresyon; toplum örneklemelerinde major depresyonun nokta prevalansı %4-5'lerde bulunurken genel tıbbi bir durumu bulunanlarda bu oran %12-36'lara çıkmaktadır. Özel tıbbi bir durumu olanlarda depresyon görülme sıklığı daha yüksektir. Genel tıbbi bir durumun varlığında major depresyon ayrı bir durum olarak ele alınmalı ve özgül tedavisi uygulanmalıdır. Depresyonla genel tıbbi bir durum arasında olası dört bağıntıdan söz edilmektedir:

1. Depresyon genel tıbbi durumun biyolojik bir sonucudur.

2. Depresyona genetik yatkınlığı olan bir kişide ortaya çıkan genel tıbbi bir durum depresyonun ortaya çıkmasını tetiklemiştir.
3. Depresyon genel tıbbi durumun psikolojik bir sonucudur.
4. Genel tıbbi durumla depresyon arasında nedensel bir ilişki yoktur.

Yukarıda sözü edilen ilk iki durumda başlangıç tedavisi genel tıbbi duruma odaklanmalıdır (19).

Tiroid hastalıkları, *Diabetes mellitus*, Addison hastalığı, Cushing hastalığı, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, multiple sklerozis, Parkinson hastalığı, demans, enfeksiyonlar, travmalar, intrakranial urlar, karsinomlar (9), Alzheimer hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, kanser, fibromiyalji (19) depresyona neden olur.

2020 yılında depresyonun dünyayı en çok etkileyecek hastalıklar arasında ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir (26). 2030 yılına kadar da dünyada mevcut hastalık yüküne en çok katkı yapacak hastalık olacağı düşünülmektedir. Birçok farklı gruptan antidepresan ilaç kullanılmasına rağmen hala %30-40 oranında hasta tedaviye cevap vermemektedir (1).

2.8. Depresyonun Tedavisinde Farmakoterapötik Yaklaşımlar

Depresif bozuklukların tedavisi doğru tanı konulması ve tedavi amaçlarının belirlenmesini içerir. Depresyon tedavisinde öncelikle bozukluğun tedavisi amaçlanırken, ilaç yan etkileri ve hasta özellikleri nedeniyle ek sorunlara yol açılmamasına dikkat edilmelidir. Depresyon yineleyen bir hastalıktır. Tedavinin temel amaçlarından biri de yinelemelerin önlenmesidir (27).

İlaç tedavisine başlamadan önce mutlaka alkol kullanımı sorulmalıdır. Alkol kullanan hastada, antidepresan ilaçlarla alkolün aditif etkileşebileceği göz önünde bulundurulmalı ve hasta uyarılmalıdır. Yan etkiler (örneğin; ilaca bağlı cinsel yetersizlik, iştahsızlık, ağız kuruluğu kabızlık) hakkında ayrıntılı bilgi verilir. Bu yan etkilere bir ölçüde tolerans geliştirebileceğinden hastaya tedaviye devam etmesi önerilir. Tedavide etkinin haftalar içinde ortaya çıkacağı açıklanıp hastaya sabırlı olması söylenir ve tedavi süresince yaşamıyla ilgili önemli kararlar almaması önerilir. Depresyonun yanı sıra fiziksel bir rahatsızlık varsa tedavi edilmesi gereklidir. Hasta önceki depresyon atağında kullanılan antidepresandan yarar görmüşse tedaviye aynı ilaçla başlanması önerilir (28). İntihar riski olan hastalarda hekim tedavinin ilk dönemlerinde daha da dikkatli olmalıdır. Çünkü erken dönemde davranışlardaki aktivite gözle görünür duygudurum etkilerine yol açar ve hastalardaki intihar dürtülerinin eyleme geçmesi için gerekli olan enerjiyi ortaya çıkarıp intihara yöneltebilir (15). Tedaviye

tek ilaçla başlanır. Doz düşük olarak başlanıp aşamalı olarak arttırılır. Yaşlı hastaların tedavisinde senkop olasılığına dikkat edilmelidir (28). Yaşlanma sonucu hepatik klirensin azalması ve protein bağlanmada düşme gibi farmakokinetik nedenlerden dolayı günlük doz gereksinimi daha düşük uygulanır (15). İlaçlar arasında etkinlik yönünden değil, yan etkiler açısından farklar vardır. Trisiklik antidepresanların antikolinerjik, SSRI'ların cinsel fonksiyonlar ve uyku üzerine yan etkileri daha çoktur (28).

Bir kez terapötik etki elde edildiğinde antidepresif tedavi, yinleme riskinin yüksek olduğu dönem süresince devam edilmelidir. (örn; en az 6 ay sürdürüm tedavisi gereklidir.) Çünkü depresif hastaların %60'ı özellikle de ilaç koruması yoksa er ya da geç hastalıkları yineleyecektir. Daha sonraki nöbetlerin ağır olacağı hususu göz önüne alındığında bazı depresif hastaların uzun süreli ya da ömür boyu tedaviye alınmalarının uygun olacağı önerilmektedir (15). Mevcut antidepresan ilaçlara direnç, yan etkilerin çokluğu ve tedavi maliyetlerinin yüksek olması sebebiyle böylesine uzun süreli hatta yıllar sürebilecek sürdürüm depresyon tedavisinde yeni ilaç arayışları devam etmektedir. Antioksidanlar uzun süreli tedavilerde daha etkin bir diğer tedavi seçeneği olabilir.

Gebelik gerek anne gerekse bebeğin düşünülmesi gereken bir dönemdir. İlk trimester teratojenite açısından risk teşkil eder, ancak diğer trimesterlerde ilaç kullanımının düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve ajite bebek gibi sorunlara yol açması nedeniyle çok gerekmedikçe ilaç tedavisine başvurulmamaktadır. Pek çok psikofarmakolojik ajan C sınıfı güvenlik kategorisinde olup, uzun dönem etkileri henüz yeterince bilinmemektedir. Ayrıca gebelik hüznü denilen ve depresyona çok benzeyen tablo çok sık görüldüğünden, antidepresan kullanımı yanlış olur. Hekim hasta ilişkisinde sorun yaşanmaması için gebelerin ruhsal hastalıklarının takip ve tedavisinin psikiyatristler tarafından yapılması önerilir (29). Mevcut ilaç gruplarından yan etki açısından avantaj sağlayarak gebelerde ve emziren annelerde de güvenle kullanılacak yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Antioksidanların depresyonda etkin olup olmadığının araştırılması bu konudaki ihtiyacı olumlu yönde etkileyecektir.

2.8.1. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar serotonin ve noradrenalin geri alım pompalarını, çok az olarak da dopamin geri alım pompalarını inhibe ederek etki gösterir. Yan etki profili ve intihar girişimlerinde kullanılması sonucu ölüm riskini arttırması nedeniyle trisiklik antidepresanların depresyon tedavisinde kullanımı azalmıştır (27).

Tablo 2.1. Trisiklik Antidepresanlara Örnekler (28)

İLAC ADI	BAŞLANGIÇ DOZU	TEDAVİ (İDAME) DOZU	EN YÜKSEK GÜNLÜK DOZ
Amitriptilin	75 mg/gün (yaşlılarda ve ergenlerde 30-75 mg/gün) bölünmüş dozlarda veya tek gece dozu ile	Gerektikçe aşamalı olarak arttırılır (2 hafta içinde 25 mg'lık arttırmalarla)	150 mg/gün
İmipramin	75 mg/gün, bölünmüş dozlarda yaşlılarda 10 mg/gün	Basamaklı olarak arttırılarak 50-100 mg/gün yaşlılarda 30-50 mg/gün, 2 hafta içinde 25 mg'lık artırımlarla	150 mg/gün
Klomipramin	10 mg/gün bölünmüş dozlarda veya tek gece dozu ile	30-150 mg/gün	250 mg/gün

Trisiklik ilaçların yan etkileri hem spesifik hemde non-spesifik bağlantıları sonucu oluşur. En sık görülen yan etkileri ağız kuruması, görme bulanıklığı, kabızlık, üriner tıkanma, hafif sinusal taşikardi, bellek sorunlarıdır. Birinci dereceden atrio-ventriküler blok olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır (15).

2.8.2.Trisiklik Benzeri Antidepresanlar

Maprotilin; trisiklik bileşiklerin modifiye edilmiş bir türevidir. Trisiklik ilaçlara yapısal benzerliği nedeniyle onların sakıncalarını gösterir. Günde 75-150 mg dozunda ağızdan verilir. Yaşlılarda günlük doz, 25-75 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri antikolinerjik nitelikte olanlar ve uyuşukluktur.

Trazodon; trisiklik ilaçlara hiç benzemeyen bir yapıda, fakat farmakolojik etkileri bakımından onlara benzeyen bir ilaçtır. Günlük dozu 150-250 mg'dır. En sık görülen yan tesirleri uyuşukluk ve sedasyondur. Konfüzyon ve yüksek dozda verilmişse, deliryum yapabilir. Alkol ve benzeri SSS (santral sinir sistemi) depresanlarının etkinliğini artırıp zehirlenme yapabilir.

Mianserin; Trisikliklerden farklı olarak geri alım blokörü etkinliği belirgin değildir. Günlük dozu ağızdan 30-90 mg'dır. Ensik görülen yan tesirleri uyuşukluk ve sedasyondur. Aplastik anemi ve agranülositoz dahil hematolojik bozukluklara neden olması ve çeşitli organlarda alerjik reaksiyon yapması nedeniyle güvenliliği düşüktür.

Bupropion; noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü etkisi belirgindir. İlk klinik uygulamaları antidepresan amaçlı olmakla birlikte, günümüzde sigaranın kesilmesi için kullanımı ön plana geçmiştir (2).

2.8.3. Selektif Serotonin Geri-Alım İnhibitörleri ve Benzeri İlaçlar

Tablo 2.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (28)

İLAÇ ADI	BAŞLANGIÇ DOZU	TEDAVİ (İDAME) DOZU	EN YÜKSEK GÜNLÜK DOZ
Fluvoksamin	100 mg/gün akşam dozu	100 mg/gün üstü dozlar bölünerek uygulanır.	300 mg/gün
Fluoksetin	20 mg/gün	20 mg/gün	60 mg/gün
Paroksetin	Her sabah 20 mg	10 mg'lık basamaklarla doz artırılır.	50 mg/gün yaşlılarda 40 mg/gün
Sertralin	50 mg/gün	50 mg'lık basamaklarla en yüksek doza kadar çıkılır, sonra olağan idame dozu olan 50 mg/gün'e inilir	200 mg/gün
Sitalopram	20 mg/gün	Sabah veya akşam tek doz 20 mg/gün	60 mg/gün yaşlılarda 40 mg/gün
Essitalopram (2)	5-20 mg gün	Sabah 5-20 mg/gün	20 mg/gün

SSRI'lar selektif ve güçlü olarak serotonin geri alımını bloke ettiklerinden tipik yan etki olarak bulantı, ishal, anoreksi, anksiyete, baş ağrısı, uykusuzluk ve orgazm bozukluklarına yol açabilir. Cinsel işlev bozuklukları sürekli ve sorun yaratıcı olabilir. Bu durum doz azaltma ya da bupropion ya da nefazodona geçilerek önlenebilir (15).

SSRI'ler hepatic sitokrom P450 izoenzimlerinin inhibitörleridir, trisiklik antidepresan ve varfarin dahil diğer ilaçların etkilerinin artmasına yol açarlar. Fluvoksamin; sisapirid, astemizol ve terfenadinin metabolizmasını inhibe eder ve oluşan kardiyotoksiste ilacın kesilmesine yol açabilir. SSRI'ler serotonerjik fonksiyonları etkileyen diğer ilaçlarla birlikte

kullanıldığında tehlikeli olabilecek bir etkileşim ortaya çıkabilir. Serotonin sendromu ilk önce fluoksetin ve MAO inhibitörünün birlikte kullanılmasında tarif edilmiştir. Bu hayatı tehdit eden sendrom ağır kas rijiditesi, miyoklonus, hipertermi, kardiyovasküler instabilite ve nöbet dahil olmak üzere SSS uyaran etkilerden oluşmaktadır. MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, meperidin MDMA (ecstasy) gibi ilaçlar bu sendromu oluşturabilirler. Antiepileptikler, kas gevşeticileri ve 5-HT reseptör blokörleri bu sendromun tedavisinde kullanılan ilaçlardır (30).

Çift-kör plasebo kontrollü çalışmalar bupropionun, sertralin, fluoksetin ve sitalopramdan daha düşük cinsel fonksiyon bozukluğu insidansına sahip olduğunu gösteriyor. Ayrıca bazı bulgulara göre paraoksetin cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturma oranı en yüksek olan SSRI iken; cinsel fonksiyon bozukluğu oluşturma oranı en düşük olan SSRI ise fluvoksamindir (31). Özellikle ek medikal hastalıkları olanlarda ve yaşlılarda çoklu ilaç kullanımında sorun oluşturabilecek sitokrom enzim düzeyindeki etkileşimlere dikkat edilmelidir (27).

2.8.4. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Tablo 2.3. Geri Dönüşümlü MAO inhibitörü (28)

İLAÇ ADI	BAŞLANGIÇ DOZU	TEDAVİ (İDAME) DOZU	EN YÜKSEK GÜNLÜK DOZ
Moklobemid	Genelde bölünmüş dozlarda yemeklerden sonra 300 mg/gün	Yanıta göre doz ayarlanır. Olağan doz aralığı 150-600 mg/gün	600 mg/gün

İlk olarak geliştirilen antidepresanlar monoamin oksidaz inhibitörleridir. Monoamin oksidaz A ve B enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Diyetle alınan aminlerin kan basıncında tehlikeli yükselmelere neden olabilmesi sebebiyle kullanımı sınırlı olmuştur. Türkiye'de bulunmamaktadır. Bu tehlikeli yan etkiyi önlemek için geri dönüşümlü MAO inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu grupta ülkemizde moklobemid bulunmaktadır (27).

Kontrollü çalışmalarda moklobemidin unipolar ve bipolar, endojen, nörotik, reaktif ve semptomatik veya organik her türlü depresyonda ve özellikle anejrik, psikomotor rötardasyonlu olgular ile yaşlıların depresyonunda etkili olduğu görülmüştür. Bunların dışında sosyal fobi yaygın anksiyete ve panik bozukluğu gibi birçok psikiyatrik hastalık moklobemidin endikasyon alanı içinde bulunmuştur. Moklobemid, alkol ve diğer antidepresan ilaçlarla etkileşmediği gibi alkole bağlı psikomotor performans düşüklüğünde de düzelme oluşturmuştur (32). Sık görülen yan etkileri ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi,

refleks taşikardi, diyoforez ateş basması, ağız kuruması, görme bulanıklığı, kabızlık, üriner tıkanma, hafif sinusal taşikardi, bellek sorunlarıdır. Bu belirtiler genellikle doz artırımını yavaş yapma ya da maksimum dozun ayarlanması yoluyla düzenlenebilir. MAOI'lerinin SSRI'lar ya da L-triptofan ile birlikte uygulanması akut mental durum değişiklikleri ile belirlenen santral serotonin sendromuna yol açabilir. Bunun belirtileri ise konfüzyon, hipomani, huzurluk, myoklonus, diaforez tremor, diyare, hiperrefleksi ve daha az oranda epilepsi, koma ve ölümdür. Bu sendrom genel olarak hafif seyrederek ve ilaç bırakılmasıyla 24 saat içinde kendiliğinden düzelir. Bu nedenle MAOI'leri SSRI'lerin bırakılmasından sonra 2 hafta içinde başlamamak gereklidir (15).

2.8.5. Antimanik ve Antidepresan Etkili Diğer İlaçlar

Tablo 2.4. Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (28)

İLAÇ ADI	BAŞLANGIÇ DOZU	TEDAVİ (İDAME) DOZU	EN YÜKSEK GÜNLÜK DOZ
Venlafaksin	75 mg/gün iki doza bölünerek, ağır olgularda 150 mg/gün iki doza bölünerek.	75 mg/gün iki doza bölünerek, ağır olgularda 150 mg/gün iki doza bölünerek.	2-3 günde bir 75 mg'lik artırımlarla 375 mg/gün'e kadar çıkılabilir.
Nefazodon	2×100 mg/gün	5-7 gün sonra 2×200 mg/gün	45 mg/gün

İkili serotonerjik ve noradrenerjik geri alım inhibitörleri olarak adlandırılan bu sınıf, benzer klinik etki profili olan TSA'lardan farklı olarak diğer reseptör sistemlerini etkilememektedirler (27). Sık görülen yan etkiler; bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, terleme, uykusuzluk sedasyon, sinirlilik, cinsel fonksiyon bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesidir (18). Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri ile depresyon tedavisinde dikkat çeken en önemli faktör dozajdır. Daha fazla nöroadrenerjik reuptake inhibisyonu daha yüksek dozda SNRI ile sağlanır. Yüksek doz yan etki olarak gözlemlenen uykusuzluğun prevalansını artırır. Yüksek dozda venlafaksin kullanımında yan etkiler rapor edilmiştir (33).

Tablo 2.5. Diğer antidepresanlar (28)

İLAÇ ADI	BAŞLANGIÇ DOZU	TEDAVİ (İDAME) DOZU	EN YÜKSEK GÜNLÜK DOZ
Mirtazapin	15 mg/gün, gece yatarken	Yanıtı göre gece yatarken ya da bölünmüş iki dozda alınmak üzere 45 mg/güne kadar çıkılır	45 mg/gün

Mirtazapinin uyku arttırıcı etksi vardır. Uykuya geçişi kolaylaştırır. İlaça bağılı huzursuz bacak sendromuyla ilişkili ajanlar arasında olduğu bildirilmiştir (33). Sık görülen yan etkileri; iştah artışı, kilo artışı, sedasyon, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlıktır (18).

Selektif Noradrenerjik Gerilim İnhibitörleri: Reboksetin bu grupta ülkemizde pazarlanan tek ilaçtır. Etkinlik açısından diğer antidepressanlarla benzerdir. Kuramsal olarak reboksetinin apati, yorgunluk, dikkat ve enerji azlığı gibi belirtilere daha iyi gelmesi beklenir. Serotonerjik özellikleri olanların ise anksiyete belirtileri üzerinde daha etkin olduğu kabul edilmektedir (27).

2.9.Geçmişten Günümüze Propolis Hakkında Bilinenler

Propolis bal arıları tarafından ağaçların kozalak ve kabuklarından, bitkilerin tomurcuk ve filizlerinden toplanan çeşitli yağlar, polenler, özel reçine ve mumsu maddelerin karışımından oluşan; çok kuvvetli antiviral, antibakteriyel, antifungal etkiye sahip yapışkan bir maddedir. Propolis, eski Yunan’da pro; ön, giriş ve polis; şehir anlamında, bal arılarının kovan savunması ile ilgili olarak kullanılmıştır. Propolis çok eski çağlarda ilk kez Yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılmıştır. Yaşadığımız yüzyılda bu değerli arı ürününün antibakteriyel, antifungal, antiviral özellikleri yanında antiinflamatuvar, antiülser, lokal anestetik, antitümör, bağışıklığı uyarıcı çok sayıda yararlı biyolojik aktivite özelliği göstermesi; tıp, apiterapi, sağlık besini ve biyokozmetik alanında kullanımını yaygınlaştırmıştır. Arılar propolisi kovan ve diğer yaşam alanlarının iç kısmına bir tabaka şeklinde uygular. Kovan delik ve çatlaklarının kapatılmasında, peteklerin tamir edilmesinde, peteklerin birbirlerine yapıştırılmasında, petek gözlerinin parlatılmasında, kovan girişini daraltmak, çeşitli arı hastalıklarından kolonin korunmasında ve hastalık etmenlerinin etkisiz duruma getirilerek gelişmelerinin önlenmesinde kullanılır. Propolisin mikroorganizmalara karşı etkisi en önemli biyolojik özelliğidir. Kovan içinde mantar ve bakterilerin daha düşük düzeyde kalmasını sağlamaktadır. Bu açıdan propolis eski zamanlardan günümüze kadar farmakolojik özellikleri nedeniyle insanlar tarafından kullanılan doğal bir arı ürünüdür. Propolis içeriği; toplanılan bitki kaynağına, arı türü, arı ırkı ve ekolojik kosullara bağılı olarak değışim gösterebilmektedir. Yapısında yaklaşık 150 kimyasal bileşik, yirmiden fazla mineral madde, bal mumu, reçine ve polen bulunmaktadır. Bu yapısı ile birçok ilacın aktif maddesi olan flavonoidler, antioksidanlar, biyolojik aktiviteye sahip maddeleri, antibiyotik, antimikotik, antiviral etkili maddeleri bünyesinde bulundurmaktadır (34).

2.9.1. Propolisin Bileşenleri ve Kimyası

İşlenmemiş propolisın toplandığı kaynağa göre çeşitlilik gösteren bileşiminde, % 30 balmumu, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen ve % 5 organik artıkları da içeren çeşitli diğer maddeler bulunmaktadır (35). Propolisın kimyasal bileşimi çok kompleks bir yapıya sahiptir. Propolisın yüksek rezolüsyonlu gaz kromatografik incelemesi sonucu toplam 100'den fazla bileşen tespit edilmiştir. Propolisın en çok kullanılan formu olan etanolik ekstraktının (EEP) kuru ağırlığının %50'sinden fazlasını fenolik (flavonoidler; flavonlar, flavononlar ve flavonoller) ve ilgili bileşikler (fenolik asitler ve esterleri, kumarinler, ketonlar ve diğerleri) ile en az 4 çeşit kafeik asit esteri (kaffeik asit benzil ester, salisilik asit benzil ester, sinnamik asit benzil ester ve kafeik asit fenetil ester) oluşturur. %25-30 ile flavonoidler EEP'de en fazla miktarda bulunan ve biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Biyolojik olarak flavonoller ve flavon ve flavononlardan çok daha aktiftir. Galangin, kamferol, kuersetin ve krisin major flavonoidlerdir. İsoalpinin, kamferid, ramnositin, ramnetin, pinosembirin ve pinobanksin ise minor flavonoidlerdir. Bu bileşiklerin ayrı ayrı kullanımlarına göre flavonol ve flavonların birlikte kullanılması sinerjistik etki elde edilmesini sağlar (36).

2.9.2. Propolisın Elde Edilişı

Propolis 15-25°C arasında mum kıvamında elastik bir yapı göstermekte, soğukta katı kırılğan bir şekilde dönüşmektedir. Yüksek sıcaklıklarda (30-40°C) yumuşayıp yapışkan bir durum almakta, 80°C da kısmen erimekte. Propolisın rengi bitki kaynağına bağlı olarak sarı, yeşil ve koyu kahverengine kadar değişim gösterir. Propolis, eter, kloroform, aseton ve diğer organik çözücülerde kısmen, %95'lik alkolde büyük ölçüde erimekte, suda çok az veya hiç erime göstermemektedir. Propolis, tıbbi alanda %70'lik alkolde erimiş çözelti olarak kullanılır (34).

2.9.3. Propolisın Antioksidan Özelliği

Bilim dünyasının gözü propolisın antioksidan özelliği üzerinde de oldukça yoğunlaşmıştır. Oksidatif stresin hastalıkların patogenezindeki rolü anlaşıldıkça bu çalışmaların sayısı git gide artacaktır. Propolisın etkin maddelerinden biri olan kafeik asit fenetil ester (CAPE) ile yapılan in vitro bir çalışma; CAPE'nin domuz karaciğer ve tiroid dokularından lipid peroksidaz (LPO) düzeyini azalttığını göstermiştir. İyi bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisi olarak bilinen melatonin bazal LPO seviyesinde değişiklik yapmazken; CAPE fenton reaksiyon substratları ile kullanılarak her iki dokudaki deneysel olarak indüklenmiş LPO oluşumunu benzer ölçüde ve konsantrasyona bağımlı olarak engellemiştir (37).

Propolisin en yüksek konsantrasyon içerdiği flavonoidlerinden biri olan pinosembrinin antioksidan aktivitesi üzerine yapılmış bir *in vivo* ve *in vitro* çalışmada; pinosembrin uygulamasının sıçanda nöronal defekt artışını ve geçici fokal iskemik ratlarda infarktüs hacmini azalttığı görülmüştür. 3, 10, 30 mg/kg i.v pinosembrin uygulaması aynı yarım kürede enfarktüs yüzdesini ve nöronal defekt skorunu belirgin olarak azaltmıştır. Sonuçlar pinosembrinin ratlarda beyin iskemisi reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (38).

Yüksek toksisiteli organik fosfor pestisitleri olan propetamfosa mağruz bırakılan sıçanlarda propolisin antioksidan etkisi olduğu bulunmuştur. 28 gün süren çalışmada 5 grup fareden birinci grup kontrol, ikinci grup 100 mg/kg propolis, üçüncü grup 7,5 mg/kg propetamfos, dördüncü grup 15mg/kg propetamfos, beşinci grup ise hem 100mg/kg propolis hemde 15 mg/kg propetamfosa mağruz bırakılmıştır. Çalışma sonunda kan, karaciğer, beyin ve böbrek dokuları toplanarak; plazma ve dokular üzerinde malonildialdehit (MDA) seviyeleri ve eritrositlerde ve dokularda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) , glutasyon peroksidaz (GPX) aktiviteleri ölçülmüştür. Ölçüm sonuçları propolisin oksidatif stresi azaltarak antioksidan ve antiradikal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (39).

Propolisin antioksidan aktivitesinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada bir gıda takviyesi olarak propolis fare beyin, akciğer, karaciğer ve plazmasında antioksidan enzimleri modüle etmiş ve lipid peroksidasyon prosesini belirgin bir biçimde azaltmıştır. Antioksidan etki doza ve dokuya bağlıdır. Propolis 100 mg/kg dozda plazmayı oksidasyondan korurken 300 mg/kg dozda prooksidan özellik göstermiştir. Çalışmada üç organ yüksek oranda oksijene mağruz bırakılarak LPO düzeyleri artırılmıştır. Oksidatif strese karşı en yüksek savunma akciğerin antioksidan enzimlerinin hiperoksiye karşı artışında gözlemlenmiştir. Ayrıca oksidatif stresin göstergesi olan tiyobarbitürikasit reaktif ürünü düşük doz propolis ile azalırken yüksek dozda artmıştır. Antioksidan enzim olan katalaz aktivitesinde de propolis ile artış görülmüştür. Karaciğerde ise SOD aktivitesinde artış görülmüştür (40).

2013 yılında ratlarda yapılan *in vivo* bir çalışmada 6-hidroksidopamin (6-OHDA) tarafından indüklenen dopaminerjik nöron kaybı üzerinde CAPE'nin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. CAPE ve 6-OHDA uygulaması ile ratların beyninin etkilenen alanında metal şelasyonları ve reaktif oksijen türlerinin toplandığı görülmüştür. Ayrıca; CAPE'nin oksidatif stresin meydana gelmesinde büyük ölçüde rolü olan mitokondriyal fonksiyonları olumsuz etkilemeyerek kan beyin bariyerini aşabildiğini, parkinson ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (41).

2.10. Antioksidanların Depresyon ve Diğer Nöropsikiyatrik Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Oksidatif stres; şizofreni, major depresyon, bipolar bozukluk gibi birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde bulunmaktadır. Bu tür çalışmalar aynı zamanda bu bozuklukların tedavisinde antioksidanların yardımcı olarak kullanılmasyla yeni tedavi stratejileri ortaya koyulmuştur. Psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda, genetik ve genetik olmayan bir takım faktörlerin hücrelerdeki reaktif oksijen türlerinin seviyesinin artmasına sebep olduğu bulunmuştur. Bu faktörler, anormal nöron büyüme ve farklılaşmasına yol açan lipid, protein ve DNA'nın oksidatif hücre hasarını tetikler (7). Bu nedenle antioksidanlar gibi yeni tedavi stratejilerinin nöropsikiyatrik hastalıkların uzun süreli tedavisinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Oksidatif stresin nöropsikiyatrik hastalıklar dışında nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında da rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin oksidatif stresin serbest radikaller aracılığı ile nöronlara zarar verdiğini ve substantia nigra da hasarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Antioksidan sistemlerin (süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz, seruloplazmin, vitamin E ve C) hücreleri bu patojenik oksidasyondan korumada rol aldığı bildirilmiştir (3).

Vücutta oluşan ana serbest radikal reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS)'dir. İn hale oksijenin en az %5'i ROS'a dönüştürülür. Bu radikallerin fazla miktarda oluşumu oksidatif strese ve nöropsikiyatrik hastalıklarda dahil olmak üzere birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynar. Moleküler oksijenin çoğu mitokondride sitokrom oksidaz aracılığı ile aerobik hücre metabolizması süresinde suya indirgenir. Oksijen redüklendiğinde kısmen aktif hale gelmiştir ve DNA, lipid, karbonhidrat ve protein gibi biyomoleküllere tepki oluşturur. Oksijen indirgenerek süperoksit, hidrojen peroksit ve son derece aktif olan hidroksil gibi ara reaktiflere dönüşür. Nitrik oksit radikali yüksek organizmalardan L-arginin, uç guanitrojen atomlarından birinin oksidasyonu ile üretilir. Bu reaksiyon nitrik oksit sentez enzimi tarafından katalizlenir. Etrafındaki küçük çevreye bağlı olarak; NO, peroksinitrit (ONOO⁻), nitroksil anyon (NO⁻), nitrosonyum kation (NO⁺) gibi reaktif nitrojen türlerine dönüşebilir. Fizyolojik olayların bazılarında S-nitroso glutasyon ya da S-nitrosa-sistein oluşumunda ara madde olarak kullanılabilir. Antioksidan savunma mekanizmaları serbest radikalleri ortadan kaldırarak hücreleri korur. Antioksidan sistem enzimatik ve enzimatik olmayan farklı fonksiyonlarda bileşenlerden oluşur. SOD, CAT, GPX, glutasyon redüktaz (GR) ve glutasyon S transferaz (GST) enzimatik antioksidanlardır. Ubiquinol, flavonlar, karotenoidler, ürik asit, N-asetil –sistein (NAC), vitamin E, vitamin C

ve indirgenmiş glutatyon (GSH) emzimatik olmayan antioksidanlar içerisinde yer alır. ROS üretimi doğal antioksidan savunma mekanizmalarını aşır lipid, DNA, protein gibi macro moleküllere zarar verdiğiğinde oksidatif stres oluşur. ROS tarafından yapılan lipid oksidasyonlarından özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) lipid peroksidasyonu; 4-hidroksi alkenler, malon dialdehit, krotanaldehit reaktif ürünlerinin oluşmasıyla sonuçlanır. Bu ara ürünler in vivo ve in vitro ortamda DNA'nın yapısını bozabilmektedir. ROS'ların genellikle zarar verici etkilerinin bilinmesine karşın; hücre içi biyolojik reaksiyonların gerçekleşmesi için koruyucu fonksiyonlarına ihtiyaç duyulur. Nötrofillerin NADPH aracılığı ile yabancı bakterilerden fagositozla hücreyi koruma sistemi ROS mekanizmasına bağlıdır. ROS sitokrom P-450 bağımlı detoksifikasyon reaksiyonları üzerinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca ROS'un apoptozun temel medyatörlerinden biri olduğu kanıtlanmıştır. Bu yüzden antioksidan kullanırken; aşırı antioksidan kullanımının reaktif oksijen türlerinin koruyucu işlevlerinin bazılarını tehlikeli bir biçimde engelleyeceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Beynin eksitotoksikliği, yüksek lipid içeriği, yetersiz antioksidan savunma mekanizması ve yüksek oksijen kullanımı sonucu oluşan serbest radikal üretiminin yüksek olması sebebiyle oksidatif hasara karşı savunmasız olduğu düşünülmektedir. Artan bulgular nöropsikiyatrik hastalıkların temelinde antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliğinin büyük rol oynadığını göstermektedir (7).

Galeçki ve ark. (2009) akut depresyon atağı sırasında katalaz aktivite düzeyinin yükseldiğini bulmuştur. GPX ile ilgili olarak ise birçok grupta GPX aktivitesinde azalma görülürken değişiklik olmayan ve yükselme olan gruplar da mevcuttur (7). Depresif kadınlarda (42), majör depresyon ve duygu durum bozukluğu olan hastalarda kontrole karşı GPX aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (7). Gawryluk ve arkadaşları (2011), major depresyon ve şizofrenide postmortem prefrontal korteks örneklerinde glutatyon peroksidaz düzeylerinin azaldığını bulmuştur (43). Yine başka bir çalışmada duygudurum bozukluğu olan hastalarda katalaz, glutatyon peroksidaz aktivitesinin, normal kişilere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Malondialdehid düzeyleri de kontrol grubuna göre bu hastalarda daha yüksek bulunmuştur (5). İnsanlarda yapılan çalışmalara benzer şekilde hayvan depresyon modellerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Zhang D. ve arkadaşlarının farede yaptığı kronik stres testinde malondialdehid düzeyinde artışa karşılık, antioksidan olan glutatyon, süperoksid dismutaz ve katalaz aktivitesinde azalma gösterilmiştir. Klomipraminle enzim düzeylerindeki değişiklikler geri döndürülmüştür (6).

Majör depresyon, bipolar bozukluklar ve şizofrenide; oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmalarının etkin olduğunu gösteren bulgular olmasına karşın; etkin olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur. Duygu durum bozuklukları ve şizofreni gibi hastalıkların mevcut tedavileri olsa da bu tedavilerin uzun süreli yönetiminde ciddi sınırlamalar mevcuttur. Psikiyatri hastalarında mevcut tedavi sisteminden daha iyi alternatif yaklaşımlar bulmak için antioksidan kullanımı araştırmacılara ilgi odağı olmuştur. Yapılan klinik, klinik öncesi ve epidemiyolojik çalışmalar antioksidanların nöroprotektif etki gösterdiği için psikiyatri hastalarında yardımcı tedavi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Likopen, quersetin, resveratrol, kafeik asit fenetilester, hidrokstitirosol, melatonin, ginkgo biloba, rutin, GSH, NAC, koenzim Q10, omega 3 yağ asitleri, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidan özelliklere sahip bileşiklerin ve çinko, manganez gibi metal iyonların depresyona karşı etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca depresyondaki insanların serum çinko seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur (7). Yapılan bir çalışmada alzheimer hastalığında dahil olmak üzere iskemi ve indüklenmiş oksidatif hasarlı nörodejeneratif bozukluklarda propolisin etanol ekstresinin nöroprotektif etki gösterdiğini ortaya koymuştur (44).

Lee ve arkadaşlarının Kore propolisi ile fareler üzerinde yaptıkları çalışmada propolisin etonollü ekstresinin 50,100 ve 200 mg/kg/i.p. dozlarında ZYT de doza bağımlı hareketsizlik zamanında düşüş gözlemlenmiştir. Kore propolisinin antidepresan aktivitesinin olabileceğini bildirmişlerdir (45).

Benzer şekilde Reis ve arkadaşları da bitkisel yağ ile ekstre edilen (OEP) brezilya propolisinin sıçanlarda antidepresan etki oluşturup oluşturmayacağını araştırmışlardır. 10, 30, 50 mg/kg i.p. uygulanan OEP'nin hareketsizlik zamanını azalttığını göstermişlerdir. Antidepresan ve anksiyolitik etkisinin olduğunun yanısıra antioksidan parametrelere etkisinde gösterilmiştir (44).

Biz projemize başladığımızda propolisin antidepresan etkisi ile ilgili herhangi bir yayına rastlamamıştık. Antioksidan özellikleri olan propolisin antidepresan etkisinin araştırılmasını hedeflemiştik. Ancak çalışmamız sürerken bizim sonuçlarımızı da destekleyen bu 2 çalışma yayınlanmıştır.

2.11.Zorlu Yüzme Testi

Zorlu yüzme testi, Porsolt'un, öğrenmeyle ilgili kullanılan bir başka test olan Morris su tankında, su tankı içerisinde platformu bulamayan sıçanların bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkarak geliştirdiği bir testtir. Porsolt'un zorlu yüzme testi olarak

da bilinen bu test, depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında, en sık kullanılan hayvan modelidir. Bir sıçan ya da fare, su doldurulmuş bir silindir tanka konulduğunda, hareketsiz kalıncaya kadar geçen süre ve belli bir süre içinde ne kadar hareketsiz kaldığı ölçülmektedir. Hareketsizlik, kaçmaya yönelik davranışta ısrarın kaybolması "davranışsal umutsuzluk" olarak yorumlanır. Zorlu yüzme testi aslında öğrenilmiş çaresizliğe benzer bir yanıt, kaçamayacağı bir strese maruz kalan hayvanın kaçma çabasının sona ermesi üzerine kuruludur. Akut ya da kısa süreli antidepresan tedavilerle hareketsiz kalmaya kadar geçen süre uzayıp, toplam hareketsiz geçen süre azalır. Bu sonuç antidepresanların yüzme stresine karşı aktif başa çıkma yanıtını artırması olarak yorumlanır. Uygulamanın kolaylığı nedeniyle bu model yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

2.12.Açık Alan Testi

Açık alan, deney hayvanının emosyonel durumuna göre farklı davranış sergilediği ve bu davranış parametrelerinin gözlenip, değerlendirilebildiği basit ama güvenilir bir düzenektir. Her tür deney hayvanına uygulanabilme kolaylığı taşır (46). Deney hayvanının herhangi bir işlem öncesi duygusal durumunu ve işlem sonrasında meydana gelebilecek değişiklikleri saptamak için en çok kullanılan testlerden biridir. Aynı zamanda anksiyeteye bağlı gelişen duyguların, lokomotor aktivite ve sedasyonun tespitinde de kullanılabilen bir testtir. Daire, kare, dikdörtgen şeklinde ve ortamı ışıklandırılmış, tünel, platform ve kolonlar ile zenginleştirilmiş olan çok değişik formları vardır. İlk olarak 1934 yılında hayvanların emosyonel durumlarını test etmek için Hall ve arkadaşları tarafından daire tabanlı olanı tanımlanmıştır. Daha sonra 1971 yılında Soubrie kare şeklinde olanını geliştirmiştir. Fare, domuz, koyun, tavşan, kedi, eşek, primatlar, piliç, arı ve istakoz olmak üzere çok çeşitli türlere uygulanabilme kolaylığı sağlar. Hayvanın türüne göre farklı ebatlarda hazırlanan, tabanı çizgilerle bölmelere ayrılmış, etrafı duvarlarla çevrili, üstü açık pleksiglastan yapılmış bir kutudur. Açık alana bırakılan hayvanda anksiyete davranışı hayvanın kendi ortamından alınıp tek başına bilmediği bir ortama bırakılması ve agorofobi dediğimiz geniş alan korkusu olmak üzere iki faktör tarafından tetiklenir. Çünkü açık ve geniş ortam kemirgenlerde sıkıntı yaratan bir durumdur (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasallar

Çalışmada kullanılacak imipramin, propolis, %2 alkol, distile su 50gr/ml ölçeğinde hayvanın ağırlığına göre uygun hacimde hesaplanarak gastrik gavaj yolu ile verildi. Solüsyonlar taze olarak hazırlandı. İmipramin Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den hibe olarak temin edildi. (ID: 001402.5 vial no:10213818 batch: H2959)

Etil alkol (Merck Etil alkol %96 merck 100971.2500) ve distile su Erciyes Üniversitesi Safiye Çıkrıkçioğlu Meslek Yüksek Okulu laboratuvarından temin edilmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız propolis Seyrani Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Hayvansal Biyoteknoloji bölümünden analizleri önceden yapılmış ve kullanıma hazır olarak temin edilmiştir.

Bu çalışmada kullanılan propolis, Kayseri ili ve civarından toplanılan kavak propolisidir. Toplanmasından kullanıma hazır hale gelene kadar yapılan işlemler Seyrani Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Hayvansal Biyoteknoloji bölümü tarafından yapılmıştır. Toplanılan propolis alkolde ekstre edilmiştir. Bir hafta sonra etanol ekstresi süzölmüş ve vakum evaporatöründe alkol buharlaştırılmıştır. Propolis örnekleri işlem öncesine kadar karanlık bir ortamda, derin dondurucuda -20 °C de muhafaza edilmiştir. Kimyasal analizinde sililleme reaktifleri olarak Bis(trimetilsilil) trifloroasetamid (BSTFA), Trimetilklorosilan (TMCS) ve pridin kullanılmıştır. GC-MS analizi elektron darbeli iyonizasyon altında bir Agilent MSD 5973 kütle dedektörü ile bağlanmış bir agilent KR 6890 gaz kromatografisinde yapılmıştır (48).

Tablo 3.1. Propolisin Kimyasal Analizi (48)

Tutulum Zamanı	Bileşikler	% Toplam İyon Akımı
Fenolik Bileşikler		
27,93	4-5-Dimetoksi-(2-propenil)2-fenol	1,25
31,06	Pinosembrin(5-7-dihidroksiflavonon)	14,75
34,12	Krisin(5-7-dihidroksiflavon)	7,67
34,84	Galangin(3,5,7)	4,90
Organik Asitler ve Yağ Asitleri		
9,03	Dekanoik Asit	0,23
13,31	4-pentenoik asit	1,74
20,30	Sinamik asit	0,29
20,73	3-hidroksi-4-metoksisinamik asit	1,82
16,74	2-propenoik asit	2,70
20,91	3,4-dimetoksisinamik asit	3,40
22,93	Kumarik asit	0,19
25,12	9-oktadekanoik asit	2,05
25,49	Palmitik asit	0,21
Alkol Keton ve Terpenler		
8,02	2-propen-1-ol	0,21
34,38	5-3,3-dimetil-sikloheksanon	1,36
24,49	2-nonadekanon	0,66
15,22	Gama-ödesmol	0,37
15,66	Beta-ödesmol	0,38
15,71	Alfa-ödesmol	0,59
16,26	Alfa-bisabolol	0,17
29,72	2-propen-1-on	15,30

3.2. Çözeltilerin Hazırlanması

Seyrani Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Hayvansal Biyoteknoloji bölümünden aldığımız propolis %96 alkolde çözülerek vorteks cihazında 15 dakika süre ile karıştırılarak hazırlandı. Propolisin %96 alkol içeren bu stok çözeltisine her deneyden önce taze hazırlanmak üzere distile su eklenerek %2 oranında alkol içeren 5 mg/ml ve 15 mg/ml propolis çözeltileri elde edilmiştir. Daha düşük alkol konsantrasyonlarında propolisin yeterince çözemediği görülmüştür. Kontrol grubuna uygulanmak üzere aynı oranda olacak şekilde %2 lik alkol çözeltisi hazırlanmıştır. İmipramin de distile suda çözülerek günlük olarak deneyler öncesinde hazırlanmıştır.

3.3. Deney Hayvanları

104 adet 25-45 ağırlığında erkek BALB C türü erişkin fare Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Deneye başlanmadan önce Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'dan 13.03.2013 tarihinde 13/55 karar sayılı yazı ile onay alınmıştır. Her grupta 8 fare olmak üzere fareler rastlantısal olarak 13 gruba ayrıldı. Açık alan testi uygulanacak 40 adet fare deneyin yapılacağı Farmakoloji Anabilim Dalına getirilerek deney ortam koşullarına alışması için iki gün bekletilmiştir. Deney zamanına kadar farelerin pellet yem ve suya erişimi engellenmemiştir. Deneyler süresince fareler, 12 saat aydınlık – 12 saat karanlık döngü içerisinde sıcaklığı sabit tutulan ($21 \pm 3^{\circ}\text{C}$) hayvan saklama odasında, 40x28x17 cm boyutlarındaki her kafeste 8 fare olacak şekilde barındırıldı. Tüm deneyler günün aydınlık periyodunda, sessiz ve sıcaklığı 22-24°C olan odada gerçekleştirilmiştir. Besin etkileşimini önlemek amacıyla çalışmadan 1 saat kadar önce yem ve suya erişimi engellenmiştir.

3.4. Deney Prosedürü

Çalışmamızda kullanılan deney hayvanlarına uygulanacak kimyasal maddeye göre her grupta 8 fare olacak şekilde 13 grup oluşturuldu.

Tablo 3.2. Deney grupları

Gruplar	Yapılan deney	Uygulanan Drog
Grup 1	Açık alan	Distile su akut/subakut
Grup 2	Açık alan	%2 etanol akut/subakut
Grup 3	Açık alan	100 mg/kg propolis akut/subakut
Grup 4	Açık alan	300 mg/kg propolis akut/ subakut
Grup 5	Açık alan	İmipramin 15 mg/kg akut/ subakut

Grup 6	Zorlu yüzme testi	%2 etanol akut
Grup 7	Zorlu yüzme testi	100 mg/kg propolis akut
Grup 8	Zorlu yüzme testi	300 mg/kg propolis akut
Grup 9	Zorlu yüzme testi	İmipramin 15 mg/kg akut
Grup 10	Zorlu yüzme testi	%2 etanol subakut
Grup 11	Zorlu yüzme testi	100 mg/kg propolis subakut
Grup 12	Zorlu yüzme testi	300 mg/kg propolis subakut
Grup 13	Zorlu yüzme testi	İmipramin 15 mg/kg subakut

Deney prosedürü üç aşamalı olarak gerçekleştirildi. Birinci aşamada propolisin çözücüsü olarak kullandığımız % 2 oranında alkolün lokomotor aktiviteyi etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlı iki grup fare ile çalışıldı. Birinci gruba % 2 oranında alkol ikinci gruba distile su her iki gruba da gastrik gavaj yöntemiyle akut ve subakut olarak uygulandı. Hem akut hem de subakut olarak distile su ve %2'lik alkol uygulanan gruplar arasında lokomotor aktivitede istatistiksel olarak fark çıkmadı.

İkinci aşamada propolisin lokomotor aktiviteyi etkileyip etkilemediğini araştırmak için iki grup fareye sırayla 100 mg/kg propolis ve 300 mg/kg propolis gastrik gavaj yoluyla akut ve subakut olarak uygulandı. Propolis uygulanan gruplar ile kontrol (%2 lik alkol) grubu arasında akut ve subakut uygulamalarda lokomotor aktivitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadı. Ayrıca 15 mg/kg imipramin uygulanan grup ile de distile su verilen grup arasında lokomotor aktivitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadı.

Deneyimizin üçüncü aşamasında 8 grup fare ile çalışıldı. 4 grupta akut uygulama, 4 grupta subakut uygulama yapıldı. Akut uygulamadan 1 saat sonra deney hayvanları zorlu yüzme testine alındı. Subakut uygulamada 14. günkü uygulamadan 1 saat sonra deney hayvanları zorlu yüzme testine alındı. Uygulanan propolis ve imipramin dozu ve uygulama süresine yapılan çalışmalar ve literatür bilgisi dikkate alınarak karar verilmiştir (40,49,50).

3.5.Yöntemler

3.5.1.Zorlu Yüzme Testi

Testte 25 cm yüksekliğinde 17 cm çapında silindir cam havuz kullanıldı. Cam havuzun içine 10 cm yükseklikte 22-23 C° sıcaklığında su dolduruldu. Fareler, su doldurulmuş silindir cam havuza tek tek konuldu ve cam havuzda kaldıkları 6 dakikalık sürenin son 4 dakikasındaki hareketsiz kalma zamanları kaydedildi. Farelerin başını suyun

üzerinde tutabilmek için yaptıkları çok küçük hareketler ve suyun üzerinde hareketsiz duruşları hareketsizlik olarak değerlendirildi (50).

3.5.2.Açık Alan Testi

Açık alan testi kare sert plastikten yapılmış siyah açık alan kutusu (40 cmx40 cm) kullanılarak yapıldı. Lokomotor aktiviteler 30 dakika boyunca alanın üzerinde yer alan ve 'EthoVision XT 8.5, Noldus' programı ile bağlantılı olan bir video kamera ile kaydedildi. Spontan lokomotor aktivitenin belirlenmesi için, total katedilen mesafe (cm) parametrelerinden yararlanıldı ve bu parametre 30 dakika boyunca kaydedildi. Her ölçüm sonrası hayvanın bir önceki hayvanın kokusundan etkilenip kat edeceği mesafe değişebileceği için alanlar etil alkol ile temizlenerek, kurumasından sonra ölçümlere devam edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar, SPSS 15.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Verilerin ortanca değerleri veya aritmetik ortamala değerleri ile standart sapmalar hesaplandı.

Gruplar arasında analiz değişkenlerindeki farklılıklar, normal dağılıma sahip değişkenler için tek yönlü varyans analiz prosedürü (tek yönlü ANOVA) ile $p < 0.05$ önem düzeyinde değerlendirildi. Bu testte fark gösteren grupları izole etmek için Tukey testi kullanıldı.

Grup içi gün bazında açık alan test ve zorlu yüzme test değişkenlerini karşılaştırmak için Mann Whitney U Test analizi kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1.Lokomotor Aktivite Test Sonuçlarının Değerlendirmesi

4.1.1. Su ve Alkol Uygulamasında Gruplar Arası Değerlendirme

Önce gastrik gavaj yoluyla propolisin çözücüsü %2 oranında alkol ve distile su uygulanan iki grup arasında lokomotor aktiviteler açık alan testi ile karşılaştırıldı. Hem akut tek doz uygulama sonunda yapılan ölçümde subakut uygulama sonunda yapılan ölçümde toplam katedilen mesafe istatistiksel olarak incelendi. Mann Whitney U Test analizi sonucuna göre grupların ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (P=0.234- Tablo 4.1) (P=0.234-Tablo 4.2)

Tablo 4.1.Akut Su ve Alkol Uygulamasında Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Grup	N	Median
Kontrol 1 (Distile su)	8	3473.436
Kontrol 2 (%2 etanol)	8	9912.641

Tablo 4.2. Subakut Su ve Alkol Uygulamasında Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Grup	N	Median
Kontrol 1 (Distile su)	8	5753.792
Kontrol 2 (%2 etanol)	8	7337.017

4.1.2. İmipramin ve Propolis Uygulamasında Gruplar Arasında Değerlendirme

%2 oranında alkolün akut ve subakut uygulama sonrasında açık alan testinde lokomotor aktiviteyi etkilemediği sonucuna varılmasından sonra propolisin lokomotor aktiviteyi etkileyip etkilemeyeceği araştırıldı. Pozitif kontrol grubu olarak 15 mg/kg imipramin, bunun yanı sıra propolis 100 mg/kg ve propolis 300 mg/kg üç ayrı gruba bir günlük tek doz ve ondört günlük subakut olarak uygulandı. Hem akut hem de subakut uygulama sonrası yapılan ölçümde toplam katedilen mesafe istatistiksel olarak incelendi. Mann Whitney U Test analizi sonucuna göre grupların ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (P=0.365, Tablo 4.3) ve (P=0.089,Tablo 4.4) Hayvanların birbiriyle kavga etmesi sonucu yaralanmalarından dolayı davranış çalışmalarını olumsuz etkilememeleri için bazı gruplardaki hayvanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu yüzden bu gruplardaki hayvan sayısında azalma meydana gelmiştir.

Tablo 4.3. Akut İmipramin ve Propolis Uygulamasında Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Grup	N	Median
Propolis (100 mg/kg)	8	3334.343
Propolis (300 mg/kg)	8	5618.798
İmipramin (15 mg/kg)	8	5428.556

Tablo 4.4. Subakut İmipramin ve Propolis Uygulamasında Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Grup	N	Median
Propolis (100 mg/kg)	7	4333.6117
Propolis (300 mg/kg)	7	4935.5023
İmipramin (15 mg/kg)	5	3880.7925

4.1.3. Alkol ve Propolis Uygulamasında Gruplar Arasında Değerlendirme

Alkol ve propolis çalışılan grupların akut uygulamaları değerlendirildiğinde gün sonunda yapılan ölçümde toplam katedilen mesafe istatistiksel olarak incelendi. Mann Whitney

U Test analizi sonucuna göre grupların medyan değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (P = 0.057-Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Akut Alkol ve Propolis Uygulamasında Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Group	N	Median
Kontrol 2 (%2 etanol)	8	9912.641
Propolis (100 mg/kg)	8	3334.343
Propolis (300 mg/kg)	8	5618.798

Alkol ve propolis çalışılan grupların subakut uygulamaları değerlendirildiğinde on dört gün sonunda yapılan ölçümde toplam katedilen mesafe istatistiksel olarak incelendi. Mann Whitney U Test analizi median değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0.058-Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Subakut Alkol ve Propolis Uygulamasında Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Group	N	Median
Kontrol 2 (%2 etanol)	8	7337.0165
Propolis (100 mg/kg)	7	4333.6117
Propolis (300 mg/kg)	7	4935.5023

4.1.4. İmipramin ve Distile Su Uygulamasında Gruplar Arası Değerlendirme

İmipramin grubu ve kontrol 2 grubunun (distile su) hem akut hemde subakut uygulama sonunda yapılan ölçümde toplam katedilen mesafe istatistiksel olarak incelendi. Mann Whitney U Test analizi sonucuna göre grupların medyan değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (P=0.328-Tablo 4.7) (P=0.171-Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Akut İmipramin ve Su Uygulamasında Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Grup	N	Median
Kontrol 1 (Distile su)	8	3473.436
İmipramin	8	5428.556

Tablo 4.8. Subakut İmipramin ve Su Uygulaması Açık Alan Testinde Toplam Katedilen Mesafe (cm)

Grup	N	Median
Kontrol 1 (Distile su)	8	5753.792
İmipramin	5	3880.792

4.2. Antidepresan Etkinliğin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

4.2.1. Akut Uygulamada Yüzme Testinde Gruplar Arası Değerlendirme

İlk gün uygulanan dozlar sonrasında yapılan zorlu yüzme testinde farelerin hareketsiz kalma süreleri arasında Mann Whitney U Test analizi sonucuna göre istatistiksel olarak fark bulunamadı. (P=0.258-Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Akut Zorlu Yüzme Testi Hareketsizlik Zamanı (sn)

Grup	N	Mean	Std Dev
Kontrol 2 (%2 Alkol)	8	79.000	39.468
İmipramin (15 mg/kg)	8	53.375	46.173
Propolis (100 mg/kg)	8	40.125	38.871
Propolis (300 mg/kg)	8	49.750	31.694

4.2.2. Subakut Uygulamada Yüzme Testinde Gruplar Arası Değerlendirme

Drogların ondört gün uygulandığı subakut deney grubunda ondördüncü günkü uygulanmalarından sonra yapılan zorlu yüzme testinde propolisin 100 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarında kontrol grubuna göre farelerin hareketsiz kalma süreleri açısından Mann Whitney U Test analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P=0.001-Tablo 4.10) Farklılık gösteren grupları izole etmek için Tukey testi kullanıldı. İmipramin ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. İmipramin ile propolis 100 mg/kg arasında anlamlı fark vardır.

Tablo 4.10. Subakut Zorlu Yüzme Testi Hareketsizlik Zamanı (sn)

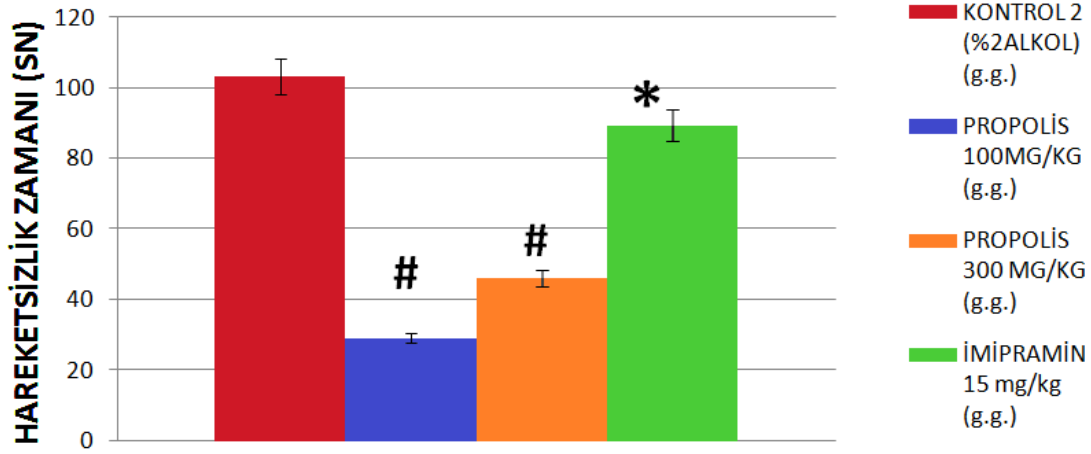
Group Name	N	Mean	Std Dev
Kontrol 2 (%2 Alkol)	7	103.286	34.951
İmipramin (15 mg/kg)	8	89.500 *	41.891
Propolis (100 mg/kg)	8	29.125 #	25.903
Propolis (300 mg/kg)	8	46.125 #	40.137

#: Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark vardır. P<0.05

*: Propolis 100 mg/kg ile kıyaslandığında anlamlı fark vardır. P<0.05

Şekil 4.1.Subakut Uygulamada Zorlu Yüzme Testinde Hareketsizlik Zamanı

ZORLU YÜZME TESTİ



#: Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark vardır. $P < 0,05$

*: Propolis 100 mg/kg ile kıyaslandığında anlamlı fark vardır. $P < 0,05$

(Tek yönlü ANOVA ve fark gösteren grupları izole etmek için Tukey testi kullanıldı.
sn=saniye, g.g=gastik gavaj)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Erkek Balb-C fareler üzerinde yaptığımız çalışmamızda ZYT’nde propolisin akut uygulamalarında bir etki yok iken subakut uygulanan her iki dozda da kontrol gurubuyla kıyaslandığında hareketsizlik zamanını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Bu da propolisin antidepresan etkisinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Güçlü antioksidan özelliklere sahip propolisin çeşitli nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılmış olmakla birlikte yaptığımız literatür taramasında depresyon tedavisindeki etkisi bilinmemekteydi. Çalışmalarımız devam ederken propolisin antidepresan etkisini araştıran iki makale yayınlandı. Ancak yine de bu çalışma Türk propolisinin antidepresan etkisini araştıran ilk çalışma olarak özgünlüğünü korumaktadır. Bilindiği üzere propolis elde edildiği bölgeye göre içerdiği droglar açısından oldukça değişkenlikler içermektedir. Bizim çalışmamızda Kayseri civarındaki kavak ağaçlarının yoğun olduğu bölgeden toplanan propolisleri kullandık. Propolisin en iyi şekilde homojen olarak çözündüğü etil alkolü çözücü olarak düşük konsantrasyonda kullanıldı. Bununla birlikte alkolün davranışlar üzerindeki olası olumsuz etkilerinin olup olmadığını göstermek için ilk aşamada farelere açık alan testini yapıldı. Bu testde, kullandığımız % 2’lik etil alkol çözeltisinin distile su uyguladığımız grubu göre farelerin lokomotor aktiviteyi etkilemediğini gördük. Daha sonra aynı testi propolis ve pozitif kontrol olarak kullandığımız imipramin için yapıldı. Hem akut hem de subakut olarak propolisin 100 ve 300 mg/kg gastrik gavaj uygulamalarımızda lokomotor aktiviteyi değiştirmediklerini gördük. Lee ve ark. (45) da bizimkine benzer şekilde Kore propolisi ile fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında lokomotor aktiviteyi etkilemediklerinden bahsetmişlerdir (45). Buna karşılık Reis ve ark. (44) ise yağ ile ekstre edilen Brezilya propolisinin sıçanlarda 10 ve 30 mg/kg intraperitoneal yolla lokomotor aktiviteyi etkilemediğini gösterirken 50 mg/kg intraperitoneal uygulamada lokomotor aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir (44). Buradan anlaşıldığı üzere doza ve türe bağlı olarak propolisin lokomotor aktiviteye etkisinin farklı olabileceği düşünülmektedir.

DeneySEL depresyon modeli olan ZYT’nde yaptığımız çalışmamızda farelerin 6 dakikanın son 4 dakikasında hareketsiz kaldığı süreler karşılaştırıldığında akut uygulamalar sonrasında propolis ve imipraminin herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak 14 gün süren propolisin 100 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarında subakut uygulamalar sonrasında yapılan ZYT’de ise propolis, hareketsiz kalma süresini anlamlı bir şekilde kısalttığı gösterilmiştir. Pozitif kontrol olarak uygulanan propolis ve imipraminde herhangi bir etki görülmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Lee ve ark. (45) ile Reis ve ark. (44) da yaptıkları çalışmalarında propolisin doza bağlı olarak ZYT’de hareketsiz kalma sürelerini

azalttığını göztermişlerdir. Lee ve ark. (45) toplam 3 doz sonrası Reis ve ark. ise tek doz uygulama sonrası bu etkiyi bulmuşlardı. Oysa biz propolisin tek uygulama olarak yaptığımız akut çalışmada herhangi bir etki bulamazken sadece subakut olarak 14 kez uygulama sonrası ve 100 mg/kg da daha fazla olmak üzere 300 mg/kg dozunda da hareketsizlik süresini kısalttığını bulduk. Dozun artmasıyla etkide artış görülememiştir. Biz çalışmamızda insanların propolisi doğal olarak kullandığı oral yolu tercih ederken Reis ve ark. (44) i.p. yol ile uygulamışlardır. Lee ve ark. (45) bizimkine benzer şekilde oral yol ve fare tercihleri yanında 100 ve 200 mg/kg dozunda propolis uygulaması yapmışlardır. Daha doğru bir sonuca varabilmek için daha geniş bir doz aralığında çalışmaların yapılmasında fayda vardır.

Propolisin antidepresan etkisinde hangi mekanizmalar olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Her ne kadar çalışmamızda bu mekanizmalar araştırılmamış olsa da kavak propolisinin içerdiği fenolik bileşikler, organik ve yağ asitleri, alkol keton ve terpenlere bağlı olarak antioksidan özelliği ile bu etkiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Reis ve ark. (44) propolisin antidepresan etkisinden antioksidan özelliğinin sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Lee ve ark. (45) ise bu etkiden propolis ekstrelerinin glukokortikoid reseptör fonksiyonlarını zenginleştirerek yaptığını düşünmüşlerdir (45).

Özellikle akut uygulama sonrası bir etkinin görülmeyip subakut uygulamalar sonrasında antidepresan etkinin ortaya çıkması santral sinir sisteminde bazı hormonal veya enzim değişiklikleri için propolisin bir süre alınması gerektiğidir. Bu etkinin de doza bağlı olarak değişebileceği öngörülmekte olup farklı deneysel modeller ve propolis dozları ile yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, propolisin depresyon tedavisinde faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

6.KAYNAKLAR

1. Willner P, Scheel-Kruger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013;NBR-1677
2. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.12.baskı, 2.cilt. Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2009:770-795
3. Nikam S, Nikam P, Ahaley S, Sontakke A. Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2009; 24: 98.
4. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress(O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:676-92
5. Özcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:89-95.
6. Zhang D, Wen XS, Wang XY, Shi M, Zhao Y. Antidepressant effect of Shudihuang on mice exposed to unpredictable chronic mild stress. *J Ethnopharmacol* 2009; 123: 55- 60.
7. Chirayu D. Pandya, Kristy R. Howell, Anilkumar Pillai. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;46:214-223.
8. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan deneyleri. *Klinik Psikiyatri* 2005;8:123-134
9. Savrun BM. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, s 11-17, 2-3 Aralık 1999, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
10. Sağlık Bakanlığı e-kütüphane sistemi. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2012, <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t3.pdf> (05.02.2015)
11. Kartalci ř. Depresyonun Nörobiyolojisinde Endokrinin Yeri Var mı? *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2014;7:30-5
12. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü baskı, Çev. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994:25-39.
13. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, beşinci baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı'ndan çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013: 18-36.

14. Hashimoto K, Shimuzi E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004;45: 104–114
15. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwirtsman HE, Shelton RC, Baird P, Nash JL. Duygudurum Bozuklukları. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcambe B. Lange Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi, çev: Sunar Birsöz Güneş Kitabevi, İstanbul, 2003: s 290-307
16. Aydemir Ö. Major Depresif Bozuklukta Tedavi Hedefleri ve Tedavinin İzlenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011;21(Ek 1):1-9
17. Akdemir A, Dönbak Örsel S, Dağ İ. M, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı, 3p dergisi 1996; 4: s 251-259
18. Soleimani L, Lapidus KAB, Iosifescu DV. Diagnosis and Treatment of Major Depressive Disorder, *Neurol Clin* 2011;29: 177-193
19. Köroglu E. Major depresyon. In: Köroglu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007:240-264
20. Levinson DF. The Genetics of Depression: A Review. *Biol Psychiatry* 2006;60:84–92
21. Filint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron* 2014;81:484-503
22. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Current approaches in psychiatry* 2009;1:22-35
23. Siwek M, Sowa-Kucma M, Dudek M, Styczen K, Szewczyk B, Kotarska K, Misztak P, Pilc A, Wolak M, Nowak G. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacological Reports* 2013; 65: 1558-1571
24. Uzunok B, Kahveci N, Güleç G. Sıçanlarda Zorunlu Yüzme Testi İle Oluşturulan Depresyon Modelinde Nitrik Oksitin Rolü. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;36:23-27
25. Mann JJ. The Medical Management of Depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819-1834
26. Chapman DP, Perry GS. Depression as a Major Component of Public Health for Older Adults. *Prev Chronic Dis* 2008; 5:1-9
27. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klinik Psikiyatri* 2004;Ek 4:17-24
28. T.C. Sağlık Bakanlığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2003, Ankara.Erişim:08.09.2014 <http://www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2013/05/Birinci-basamaga-yonelik-tani-ve-tedavi-rehberleri-2003.pdf>

29. Çiçek MN. Reçete Tedavi El Kitabı, üçüncü baskı ,Nobel Yayın Dağıtım; Ankara, 2010: 84-85
30. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung Trevor Farmakoloji (altıncı baskı), Akkan AG, Özyazgan S, Özgön GÖ, Kutluata N, Afşar S. Nobel Tıp Kitapevleri.İstanbul,2005: s 273
31. Segraves RT. Sexual Dysfunction Associated with Antidepressant Therapy, Urologic Clinics of North America 2007;34: 575-579
32. Dökmeci İ. Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar,Nobel Tıp Kitabevi; İstanbul, 1992: s 367
33. Andrew D. Antidepressant and Antipsychotic Drugs, Sleep Med Clin 2010;5: 571-589
34. Kumova U, Korkmaz A, Avcı BC, Ceyran G. Önemli bir arı ürünü: propolis. Uludağ Arıcılık Dergisi 2002:10-23
35. Biray Ç, Gündüz C, Yılmaz B, Şahin F, Topçuoğlu N. Propolis ve etken maddeleri olan kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve sinnamik asitin insan T hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre dizisi (CCRF-CEM)'de sitotoksik ve apoptotik etkinliğinin değerlendirilmesi. Ege tıp dergisi 2006; 45:83-92
36. Hepşen İF,Tilgen F, Er H. Propolis:tıbbi özellikler ve oftalmojik kullanımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996; 3:386-391
37. Kokoszko-Bilska A, Stepniak J, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. Protective antioxidative effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in the thyroid and the liver are similar to those caused by melatonin. Thyroid Rese 2014; 7:5
38. Liu R, Gao M, Yang ZH, Du GH. Pinocembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia–reperfusion both in vivo and in vitro. Brain res 2008; 1216:104-115
39. Kanbur M, Eraslan G, Silici S. Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats. Ecotoxicol Environ Saf. 2009;72:909-15.
40. Sobocanec S, Sverko V, Balog T ve ark, Oxidant/Antioxidant Properties of Croatian Native Propolis. J. Agric. Food Chem 2006; 54: 8018-8026
41. Silva RB, Santos NAG, Martins NM, Ferreira DAS, Barbosa F, Oliveria Souza VC, Kinoshita A, Baffa O, Del-Bel E, Santos C. Caffeic acid phenethyl ester protects against the dopaminergic neuronal loss induced by 6-hydroxydopamine in rats. Neuroscience 2013; 233:86–94

42. Kodydkova J, Vavrova L, Zeman M, Jirak R, Macasek C, Stankova B, Tvrzicka E, Zak A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical Biochemistry* 2009;42: 1368–1374
43. Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of luthathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:123–30
44. Reis JSS, Oliveira GB, Monteiro MC, Machado CS, Torres YR, Prediger RD, Maia CSF. Antidepressant- and anxiolytic-like activities of an oil extract of propolis in rats. *Phytomedicine* 2014 ; 21:1466–1472
45. Lee MS, Kim YH, Park WS, Ahn WG, Park OK, Kwon SH, Morita K, Shim I, Her S. Novel Antidepressant-Like Activity of Propolis Extract Mediated by Enhanced Glucocorticoid Receptor Function in the Hippocampus. *Evide Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:217853
46. Küçük A, Gölgeli A, Arslan M. Depresyon oluşturulan sıçanlarda yaşın açık alan parametrelerine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005; 27:110-114.
47. Küçük A, Gölgeli A. Deney hayvanlarında anksiyete modelleri ve anksiyetenin değerlendirilmesi. *Sağlık bilimleri dergisi* 2005; 14: 209-217
48. Doğanyiğit Z, Öztürk Küp F, Silici S, Deniz K, Yakan B, Atayoglu T. Protective effects of propolis on female rats' histopathological, biochemical and genotoxic changes during LPS induced endotoxemia. *Phytomedicine* 2013;20: 632– 639
49. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF. Antidepressant and antihemolytic activities of *Vicia sojakii*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 971-974
50. Dhingra D, Kumar V. Evidences for the involvement of monoaminergic and GABAergic systems in antidepressant-like activity of garlic extract in mice. *Indian J Pharmacol*,2008;40:175–179

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ETİK KURULUN ADRESİ : Erc.Üni. Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi

Tarih: 13.03.2013

Toplantı Sayısı: 03

Karar No: 13/55

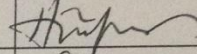
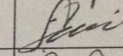
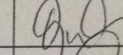
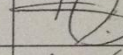
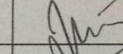
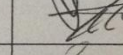
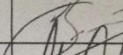
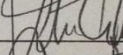
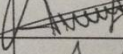
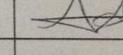
Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul

13.03.2013

tarihinde

Prof .Dr. Harun ÜLGER

Başkanlığı'nda toplanmıştır.

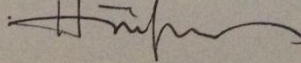
Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Abdullah İnci	Prof. Dr.	Vet. Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Füsun F. Erdoğan	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül Aycan.	Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Gökçen Y. Çelik	Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Aydın Alan	Yrd. Doç. Dr.	DEKAM	
Asiye Gökbelen	Yar. Sevenler Der. Baş.	Sivil top. kuruluşu temsilcisi	Katılmadı
Serap A. Eroğlu	Avukat	Kurumla ilişkisi olmayan üye	Katılmadı

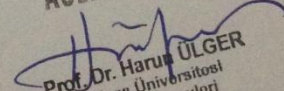
Üniversitemiz DEKAM' dan Yrd. Doç. Dr .Zafer SEZER tarafından sunulan "Farede deneysel depresyon modelinde propolisin antidepresan etkisinin araştırılması" adlı araştırma projesi incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına **oy birliğiyle** karar verildi

Tarih : 13.03.2013

Etik Kurul Başkanı : Prof .Dr. Harun ÜLGER

İmzası



ASLININ AYNI DİR

Prof. Dr. Harun ÜLGER
Erciyes Üniversitesi
Hayvan Deneyleri
Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER		
Adı, Soyadı:	Betül Öztürk	
Uyruğu:	Türkiye (TC)	
Doğum Tarihi ve Yeri:	15 Ağustos 1987, Develi	
Tel:	0352 336 88 88 -2987	
email:	betulyozgatli@gmail.com	
Yazışma Adresi:	Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eczane birimi Kocasinan/KAYSERİ	
EĞİTİM		
Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul	2011
Lise	Develi Anadolu Lisesi,Develi	2005
İŞ DENEYİMLERİ		
Yıl	Kurum	Görev
2011	Emel Mehmet Tarman Çocuk Hastalıkları Hastanesi	Eczacı
2012-halen	Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Eczacı
YABANCI DİL		
İngilizce		