



**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DEPRESYON
MODELİNDE VE TEDAVİSİNDE ELEKTRO-KİMYASAL
İNDÜKSİYONLA FARKLI BEYİN BÖLGELERİNDE
OLUŞTURULAN GLUTAMAT DÜZEY DEĞİŞİMİNİN
HASTALIK PARAMETRELERİNE ETKİLERİ**

Kemal Alp NALCI

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı**

Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Doktora Tezi-2020

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DEPRESYON MODELİNDE VE
TEDAVİSİNDE ELEKTRO-KİMYASAL İNDÜKSİYONLA FARKLI
BEYİN BÖLGELERİNDE OLUŞTURULAN GLUTAMAT DÜZEY
DEĞİŞİMİNİN HASTALIK PARAMETRELERİNE ETKİLERİ**

Kemal Alp NALCI

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

**ERZURUM
2020**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DEPRESYON MODELİNDE VE
TEDAVİSİNDE ELEKTRO-KİMYASAL İNDÜKSİYONLA FARKLI
BEYİN BÖLGELERİNDE OLUŞTURULAN GLUTAMAT DÜZEY
DEĞİŞİMİNİN HASTALIK PARAMETRELERİNE ETKİLERİ**

Kemal Alp NALCI

Tez Savunma Tarihi :

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Elif ÇADIRCI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Orhan ERDOĞAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Engin ŞAHNA (Fırat Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Başak TOĞAR (Bayburt Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM - 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ	13
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1. Depresyon Etiyolojisi	17
2.2. Depresyon Nörobiyolojisi.....	17
2.3. Sinaptik Plastisite.....	18
2.4. MonoAminler.....	20
2.5. Depresyonun Fonksiyonel Nörofizyolojisi ve Anatomisi	21
2.6. Güncel Depresyon Tedavi Yaklaşımları.....	22
2.7. Glutamat.....	25
2.7.1. Glutamatın Fiziko-Kimyasal Özellikleri	25
2.7.2. Glutamaterjik yollar	26
2.7.3. Glutamat Reseptörleri ve Sınıflandırılması	26
2.7.3. Glutamat Transporterları.....	28
2.7.4. Depresyon Patogenezi ve Glutamat ile ilişkisi	29
2.8. Antibiyotikler ve Sınıflandırılmaları	30
2.8.1. β -Laktam Antibiyotikler	32
2.8.1.1. Sefalosporinler	32

2.9. Derin Beyin Stimülasyonu.....	33
2.10. KCl.....	38
2.11. Stresin Deneysel Modelleri ve Sınıflandırılması	39
2.11.1. Rodent Stres Modelleri	40
3. MATERYAL VE METOT.....	43
3.1. Kimyasal Maddeler.....	43
3.2. Deney Hayvanları	43
3.3. Deney Grupları	43
3.4. Model ve Testler	44
3.4.1. Kronik Öngörülemeyen Hafif Stres Modeli	44
3.4.2. Lokomotor Aktivite Testi	45
3.4.3. Zorunlu Yüzme Testi	45
3.4.4. Sükroz Tercih Testi.....	45
3.4.5. İn Vivo Voltametik Çalışmalar	46
3.4.5.1. İn vivo voltametri.....	46
3.4.5.2. Kullanılan Elektrotlar	47
3.4.5.3. Referans Elektrot Hazırlanması	47
3.4.5.4. Elektrodun Kalibrasyonu	48
3.4.5.5. Cam Pipet Hazırlanması	48
3.4.5.6. Hayvanın Hazırlanması ve Elektrodun Yerleştirilmesi	49
3.4.5.7. Derin Beyin Stimülasyonu ve KCl uygulanması	50
3.4.5.8. Veri Analizi.....	50
3.5. İstatistiksel Analizler	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Vücut Ağırlığı	52

4.2. Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları.....	52
4.3. Sükroz Tüketimi	53
4.4. Davranış Testlerinin Sonuçları	54
4.4.1. Lokomotor Aktivite Testleri	54
4.4. Voltametri Sonuçları.....	60
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR	77
EKLER	105
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	105
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	106
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	107

TEŞEKKÜR

Akademik eğitimim süresince maddi manevi desteğini bir an olsun esirgemeyen ve engin tecrübesiyle her zaman yol gösteren, her konuda danışmanlığımı yapan, geleceğimi şekillendiren, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na,

Tez çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen 100/2000 Doktora öğrencilerinden Sıdıka GENÇ ve Yeşim YENİ, tüm mesai arkadaşlarıma, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk OKKAY'a, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü 2019 yılı resmi staj öğrencilerine ve gönüllü gelen öğrencilere, Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALI'ye, Doç. Dr. Erdem SAĞSÖZ'e ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı BAP 2018-6372 proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Kemal Alp NALCI

ÖZET

Sıçanlarda Oluşturulan Depresyon Modelinde ve Tedavisinde Elektro-Kimyasal İndüksiyonla Farklı Beyin Bölgelerinde Oluşturulan Glutamat Düzey Değişiminin Hastalık Parametrelerine Etkileri

Amaç: Bu çalışmada, depresyonla ilişkisi kanıtlanmış glutamat nörotransmitterinin, in-vivo voltametri mikroeletrotrları ile derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamaları ile ilişkisini ortaya koyarak, endojen glutamat geri alım sürelerindeki değişikliklerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Kronik öngörülemeyen stres modeli ile deney hayvanlarına 30 gün süreyle çeşitli stresörler uygulanarak depresyon oluşturulmuştur. Stresör uygulamasının 21. gününde rastgele kontrol, depresyon, essitalopram ve seftriakson olarak 4 gruba ayrılan deney hayvanlarının 2 grubuna 20 gün süreyle essitalopram ve seftriakson tedavisi uygulanmıştır. Davranış testleri yapılmıştır. Deney sonunda DS ve CA bölgelerine derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamaları yapılmıştır. Depresyonla ilişkilendirilen DS ve CA beyin bölgelerinde in vivo voltametri tekniğiyle indüklenen endojen glutamat geri alım hızları ölçülmüştür.

Bulgular: İn vivo voltametrik çalışmalarda, DS bölgesinde derin beyin stimülasyonu uygulanan essitalopram grubu depresyon grubuna kıyasla glutamat geri alım süresini kısaltmış kontrole yaklaştırmıştır. DS bölgesinde KCl uygulanan seftriakson grubunda depresyona kıyasla glutamat geri alım süresinde azalma görüldü. CA3 bölgesinde KCl uygulaması sonucu seftriakson grubu depresyona göre glutamat geri alım süresini kısalttı. CA3 bölgesinde derin beyin stimülasyonu uygulanan seftriakson grubunda depresyona kıyasla glutamat geri alım süresinde hızlanma görülmüştür.

Sonuç: Depresyon tedavisinde kullanılan derin beyin stimülasyonunun ve bizim uyguladığımız düşük doz KCl'nin DS ve CA3 bölgelerinde glutamat ile ilişkisi ortaya konmuştur. Buna göre, derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamaları istatistiksel olarak anlamlı şekilde DS bölgesinde endojen glutamat geri alım sürelerini kısaltmış ancak CA3 bölgesinde endojen glutamat geri alım sürelerini etkileyememiştir. Derin beyin stimülasyonunun DS bölgesinden uygulanmasının depresyon açısından daha uygun anatomik bölge olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Derin beyin stimülasyonu, depresyon, glutamat, KCl.

ABSTRACT

The Effects of Glutamate Level Change Occurred By Electro-Chemical Induction In Different Brain Regions on Disease Parameters in The Depression Model And New Treatment Suggestions In Rats

Aim: In this study, it was aimed to determine the changes in endogenous glutamate reuptake times by demonstrating the relationship of glutamate neurotransmitter, which has been proven to be associated with depression, with deep brain stimulation with in-vivo voltammetry microelectrodes and KCl applications.

Material and method: Depression was induced by applying various stressors to experimental animals for 30 days with the chronic unpredictable stress model. On the 21st day of the stressor application, 2 groups of experimental animals, randomly divided into 4 groups as control, depression, escitalopram and ceftriaxone, were administered escitalopram and ceftriaxone for 20 days. Behavior tests have been done. At the end of the experiment, deep brain stimulation and KCl were applied to the DS and CA regions. Endogenous glutamate reuptake rates induced by in vivo voltammetry were measured in the DS and CA brain regions associated with depression.

Results: In vivo voltammetric studies, the escitalopram group treated with deep brain stimulation in the DS region shortened the glutamate reuptake time compared to the depression group, bringing it closer to control. Glutamate reuptake time decreased compared to depression in the ceftriaxone group treated with KCl in the DS region. As a result of KCl application in the CA3 region, the ceftriaxone group shortened the glutamate reuptake time compared to depression. In the ceftriaxone group treated with deep brain stimulation in the CA3 region, an accelerated glutamate uptake time was observed compared to depression.

Conclusion: The relationship between deep brain stimulation used in the treatment of depression and the low dose KCl we administer with glutamate in the DS and CA3 regions has been revealed. Accordingly, deep brain stimulation and KCl applications significantly shortened the endogenous glutamate uptake times in the DS region, but could not affect the endogenous glutamate uptake times in the CA3 region. It has been demonstrated that the application of deep brain stimulation from the DS region may be a more suitable anatomical region for depression.

Key Words: Deep brain stimulation, depression, glutamate, KCl.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	:	5 Hidroksi-triptamin
5-HT2	:	5 Hidroksi triptamin2
ACC	:	Anterior singulat korteks
ACTH	:	Adrenokortikotropin
AgCl	:	Gümüş klorür
ALS	:	Amyotrofik lateral skleroz
AMPA	:	a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
AMPT	:	a-metil-para-tirozin
ATD	:	Amino terminal domain
BL	:	Parlak ışık
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
c-FOS	:	Bir proto-onkogen
CA1	:	Cornu ammonis 1
CA2	:	Cornu ammonis 2
CA3	:	Cornu ammonis 3
CAM	:	Kalmodulin bağımlı protein
CEF	:	Seftriakson
CRE	:	Siklik adenzin monofosfat cevap elementi
CREB	:	Siklik adenzin monofosfat bağlayıcı protein
CTD	:	Sitoplazmik kuyruk alanı
CUMS	:	Kronik tahmin edilemeyen hafif stres
DA	:	Dopamin
DACC	:	Dorsal anterior singulat korteks
DAG	:	Diaçil gliserol

DBS	: Derin beyin stimölasyonu
DRI	: Dopamin geri alım inhibitörü
DS	: Dorsal subiculum
DSM-5	: Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, 5. Baskı
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EAAT1	: Eksitatör aminoasit taşıyıcı 1
EAAT2	: Eksitatör aminoasit taşıyıcı 2
EAAT3	: Eksitatör aminoasit taşıyıcı 3
EAAT4	: Eksitatör aminoasit taşıyıcı 4
ECT	: Elektro konvulzif tedavi
FAST	: Hızlı analitik sensör teknoloji
GABA	: Gama amino bütirik asit
GLT1	: Glutamat transporter 1
GLTPH	: Glutamat transporter homolog
GLU	: Glutamat
GPCR	: G-protein-bağlı reseptör
Gq	: G protein kenetli
GWAS	: Genome-Wide Association Studies
Gi	: G inhibitör
HAM-D	: Hamilton depresyon ölçüm skalası
HCL	: Hidroklorikasit
HP1-2	: Saç tokası formu 1-2
HPA	: Hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen
I-GLUR	: İyonotrofik glutamat reseptörü
IL-PFC	: İnterlökin prefrontal korteks

IP	:	intraperitoneal
IP3	:	inozitol 1,4,5 trifosfat
KCl	:	Potasyum klorür
LBD	:	Ligand bağlanma domain
MAO	:	Monoamino oksidaz
MAOI	:	Monoamino oksidaz inhibitörü
MAOI-A	:	Monoamino oksidaz inhibitörü-A
MAOI-B	:	Monoamino oksidaz inhibitörü-B
MBK	:	Minimum bakterisidal konsantrasyon
MDB	:	Majör depresif bozukluk
MECP2	:	Metil-CpG bağlayıcı protein 2
MGLUR	:	Metabotropik glutamat reseptörü
MIK	:	Minimum inhibitör konsantras
MPFC	:	Medial pre frontal korteks
MR	:	Manyetik rezonans
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
NaCl	:	Sodyum klorür
NMDA	:	N-metil D-aspartat
NRI	:	Nöradrenalin geri alım inhibitörü
OKB	:	Obsesif kompulsif bozukluk
OPFC	:	Orbital pre frontal korteks
PCPA	:	Para-klorofenilalanin
PLC	:	Fosfo lipaz c
PSS	:	Periferik sinir sistemi
R²	:	Regresyon katsayısı

SAM-E	:	Amino asit türevi S-adenosilmetiyonin
SF	:	Serum Fizyolojik
SNRI	:	Serotonin nöradrenalin geri alım inhibitörü
SRI	:	Serotonin geri alım inhibitörü
SSRI	:	Spesifik serotonin geri alım inhibitörü
STAR-D	:	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
T80	:	Geri alım süresinin %80'i
TCA	:	Trisiklik antidepresan
TM1-8	:	Transmembran 1-8
TMD	:	Transmembran domain
TRD	:	Tedaviye dirençli depresyon
VFT	:	Venüs sinekkapanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 4.1. Deney hayvanlarının zamana göre ortalama ağırlıklarının gram cinsinden değerleri.....	52
Şekil 4.2. Sükroz tercih testi hayvan başına (%)	53
Şekil 4.3. Kontrol grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler	56
Şekil 4.4. Depresyon grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler.....	57
Şekil 4.5. Essitalopram grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler	58
Şekil 4.6. Seftriakson grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler.....	59
Şekil 4.7. Voltametri deneyi öncesi elektrot kalibrasyonu	61
Şekil 4.8. Derin beyin stimülasyonu uygulamak için kullanılan osilatör	62
Şekil 4.9. Voltametri deneyi sırasında alınan derin beyin stimülasyonu grafiği.....	62
Şekil 4.10. Voltametri deneyi sırasında alınan KCl grafiği.....	63
Şekil 4.11. Kontrol grubuna uygulanan derin beyin stimülasyonundan elde edilen glutamat pikleri	63
Şekil 4.12. Depresyon grubuna uygulanan KCl'den elde edilen glutamat pikleri	64
Şekil 4.13. Essitalopram grubuna uygulanan derin beyin stimülasyonundan elde edilen glutamat pikleri	64
Şekil 4.14. Seftriakson grubuna uygulanan KCl'den elde edilen glutamat pikleri	65

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Glutamat reseptörlerinin sınıflandırılması	27
Tablo 4.1. Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süreleri (saniye).	53
Tablo 4.2. Vertikal hareketlerin sayısı	54
Tablo 4.3. Horizontal hareketler	54
Tablo 4.4. Toplam mesafe (cm).	55
Tablo 4.5. In-vivo voltametri elektrik stimülasyonu ve kimyasal indüksiyonla salınan endojen glutamatın geri alınım süreleri	60

1. GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yakın zamanda dünya çapında hastalık yükünün üçüncü nedeni olarak yer alsa da, 2030 yılına kadar ilk sıraya yerleşeceği öngörülmektedir.¹ MDB, bir bireyin sürekli olarak düşük veya depresif bir ruh halinde olması, anhedoni veya zevkli faaliyetlere ilgisinin azalması, suçluluk veya değersizlik duygularının olması, enerji eksikliği, yetersiz konsantrasyon, iştah değişiklikleri, psikomotor gerilik veya ajitasyon, uyku bozuklukları veya intihar düşünceleri olduğunda teşhis edilir.² Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, 5. Baskı (DSM-5) uyarınca, bir bireye MDB tanısı konması için yukarıda belirtilen semptomlardan beşine sahip olması gerekir. Ayrıca bireye MDB tanısı konulurken manik veya hipomanik atak öyküsü ekarte edilmelidir. MDB'si olan çocuklar ve ergenler huzursuz bir ruh hali sergileyebilir.³

DSM-5'e göre, depresif bozukluklar kategorisine giren diğer depresyon türleri şunlardır:

- Eskiden distimi olarak bilinen kalıcı depresif bozukluk
- Yıkıcı duygu durum düzensizliği bozukluğu
- Premenstrüel disforik bozukluk
- Madde / ilaç kaynaklı depresif bozukluk
- Başka bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk
- Tanımlanmamış depresif bozukluk⁴

Majör depresif bozukluk, bir hastanın hayatı üzerinde zayıflatıcı etkileri olan dünya çapında bir hastalıktır.⁵ Yaygın tedaviler arasında farmakoterapi, psikoterapi ve elektrokonvülsif tedavi bulunur. Birçok hasta bu tedavilere yanıt vermez; bu, alternatif terapötik modalitelerin araştırılmasına yol açmıştır.⁶ Derin beyin stimülasyonu (DBS) bu yöntemlerden biridir. İlk olarak hareket bozukluklarının tedavisinde başarıyla kullanıldı

ve o zamandan beri psikiyatrik bozuklukların tedavisine kadar genişletildi. DBS hala gelişmekte olan bir tedavi olmasına rağmen, tedaviye dirençli depresyonu (TRD) olan hastalarda yapılan ön denemelerde umut verici etkinlik ve güvenlik gösterilmiştir.⁷ Ayrıca, nörogörüntüleme, bazı DBS hedeflerinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynamıştır ve bu yeni müdahalenin etki mekanizmasını değerlendirmek için önemli bir araç olmaya devam etmektedir. Klinik öncesi hayvan çalışmaları, depresyon için DBS'nin olası etki mekanizmaları hakkındaki bilgileri genişletmektedir.⁸

Nöronal hücrelerin glutamat gibi uyarıcı amino asitlere maruz kalmasının önemli bir sonucu, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu Ca^{+2} 'deki artıştır.⁹ Ca^{+2} 'daki bu artış, reseptör kapılı NMDA kalsiyum kanalları, voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve metabotropik reseptörün aktivasyonu ve ardından hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımı dâhil olmak üzere bir dizi glutamat kaynaklı süreçten kaynaklanır.¹⁰ Sonuçta ortaya çıkan kalsiyum bağımlı süreçlerin sürekli aktivasyonu, nöronal eksitotoksitenin önemli bir başlatıcısı olarak kabul edilir. KCl'nin hücre içi kalsiyumu indüklediği ama nöron hücreleri üzerinde toksik etkilerinin olmadığı laktat dehidrogenaz testi ile ortaya konmuştur.¹¹

Essitalopram, sıçanlarda depresyonu tedavi etmek için kullanılan en etkili antidepresanlardandır.¹² Diğer bir tedavi grubu, merkezi sinir sistemindeki glutamat klirensinde önemli rol oynayan bir glutamat taşıyıcısı olan glutamat taşıyıcı 1'in (GLT-1) ekspresyonunu arttıran seftriaksondur.¹³ Hücre dışı glutamat konsantrasyonları, davranışsal stres faktörlerine maruz kaldıktan sonra birçok beyin bölgesinde artar. Buna uygun olarak, glutamat taşıyıcılarının (GLT1, EAAT2) ekspresyonu, strese maruz kaldıktan sonra potansiyel olarak artan stres kaynaklı glutamat salınımına dengeleyici bir yanıt olarak artar.¹⁴ Ek olarak, son zamanlarda yapılan bir dizi hayvan ve insan çalışması, glutamat nörotransmisyonunu modüle eden birkaç ajan sınıfının antidepresan benzeri

özelliklere sahip olduğunu göstermiştir.¹⁵ Bu bulgular, strese bağlı aşırı glutamat salınımının, glutamat nörotransmisyonunda ve döngüsünde bir bozulmaya yol açarak, kemirgenlerde stresle ilişkili, depresif benzeri davranışların ortaya çıkmasına ve potansiyel olarak insanlarda duygu durum bozukluklarının patofizyolojisine ve patogeneze katkıda bulunduğunu desteklemektedir.¹⁶

Bu çalışmada, kontrol ve depresyon gruplarında, derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamalarının, essitalopram, seftriakson grupları ile karşılaştırması in vivo voltametrik yöntemlerle yapılmıştır.

Bu çalışma, depresyon ile glutamat arasındaki ilişkiyi rutin olarak araştırmakla kalmayıp, aynı zamanda son zamanlarda depresyon tedavisinde kullanılan ve glutamaterjik sistemle ilgili olan derin beyin stimülasyonunun ve KCl'nin, indüklenen endojen glutamat geri alım sürelerini nasıl etkilediğini, DBS'nin glutamat üzerinden de etki ettiğini ve DBS uygulanacak bölgelerin mevcut verilerimiz ışığında revize edilebileceğini de ortaya koymuştur.

2. GENEL BİLGİLER

Majör depresif bozukluk (MDB), en az 2 hafta süren duygu durum, ilgi ve zevkte belirgin değişiklikler, bilişteki değişiklikler ve vejetatif semptomlar içeren en az bir ayrı depresif dönemle karakterize, zayıflatıcı bir hastalıktır.² Şizofreni ve bipolar bozuklukta majör depresif dönem ve MDB'yi karakterize eden semptomlar kümesi depresif semptomlarla örtüşmektedir.¹⁷

MDB, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha sık görülür ve her yıl dünya çapında yetişkin nüfusun yaklaşık % 6'sını etkiler.^{18, 19} Tüm tıbbi durumlar arasında MDB, 'sakatlıkla yaşanan yıllar' ile ölçülen kronik hastalık yüküne en çok katkıda bulunan ikinci faktördür.²⁰ Ek olarak, MDB, diabetes mellitus, kalp hastalığı ve felç gibi durumların gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir, dolayısıyla hastalık yükünü daha da artırır. Ayrıca MDB, intihar yoluyla ölüme yol açabilir.²¹ Dünya çapında yılda 800.000 intihar vakasının % 50'sine kadarının depresif bir dönem içinde meydana geldiği ve MDB'li hastaların genel popülasyona göre neredeyse 20 kat daha fazla intiharla ölme olasılığının olduğu tahmin edilmektedir.¹⁷

MDB'nin nörobiyolojisine ilişkin anlayışımızdaki ilerlemelere rağmen, yerleşik hiçbir mekanizma hastalığın tüm yönlerini açıklayamaz.²² Ancak MDB, daha küçük hipokampal hacimlerin yanı sıra bilişsel kontrol ağı ve duygusal-belirgin ağ gibi sinir ağlarının aktivasyonu veya bağlantısındaki değişiklikler ile ilişkilidir.²³ Dahası, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen, otonom sinir sistemi ve bağışıklık sistemi dâhil olmak üzere, stres tepkisine aracılık eden ana nörobiyolojik sistemlerde değişiklikler, MDB'de belirgindir.²⁴

MDB'nin tedavisinde hem psikoterapi hem de psikofarmakoloji etkilidir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık % 30'u, birkaç tedavi girişiminden sonra bile MDB'den kurtulamamaktadır.^{6, 25} Psikoterapideki yeni gelişmeler, davranışsal müdahale

teknolojilerinin kullanımını içermektedir.²⁶ Farmakolojik yaklaşımlarla ilgili olarak, ketamin gibi glutamaterjik antidepresanlar, ümit verici ilk etkinlik bulgularının ardından şu anda bilimsel inceleme altındadır.²⁷

2.1. Depresyon Etiyolojisi

Depresyonun etiyolojisinde ve seyrinde karmaşık bir biyolojik süreçler dizisi yer almaktadır. Ancak araştırmalar, bu tür süreçlerin depresyonun altında yatan nedensel ve ilişkili faktörleri veya sonuçları olup olmadığını her zaman netleştirememiştir. Bunlar, birbiriyle ilişkili genetik hassasiyet mekanizmaları, beyin yapısı ve işlevi, nörotransmitter ve nöroendokrin süreçleri ve bağışıklık sistemi süreçlerini içerir.²² Son yıllarda çok genişleyen araştırma literatürü göz önüne alındığında, bu süreçler arasındaki ayrıntıları ve işlemler tartışmalıdır.²⁸ Bu alanların her birinde ve aynı zamanda bu biyolojik mekanizmalar arasındaki etkileşimler ve depresyon için artan risk oluşturan çevresel ve kişisel faktörler ile ilgili çalışmalarda ilerlemeler kaydedilmiştir.²⁹ Depresyonun heterojenliği ışığında, bugüne kadarki araştırma kanıtlarının, depresyonun başlangıcı ve seyri ile ilgili tek bir biyolojik süreçler dizisi üzerinde bir araya gelmekte başarısız olması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, kanıtlar beyinde, merkezi sinir sisteminde ve çevrede işleyişin birkaç önemli yönünün rolünü desteklemektedir.³⁰ Çeşitli araştırmalar, biyoloji ile strese maruz kalma arasındaki etkileşimin, özellikle kronik veya tekrarlayan stresin, depresyonun etiyolojisi ve gidişatında dikkate alınmasının önemini göstermektedir.³¹

2.2. Depresyon Nörobiyolojisi

Mevcut depresyon tedavileri birçok kişi için yetersizdir ve depresyonun nörobiyolojisini anlamada ilerleme yavaştır.³² Son zamanlarda, depresyon ve antidepresan etkiye ilişkin umut verici birkaç hipotez formüle edilmiştir.³³ Bu hipotezler büyük ölçüde hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin ve hipokampusun düzensizliğine dayanır ve kortikotropin salgılayan faktör, glukokortikoidler, beyinden türetilmiş

nörotrofik faktör ve CREB'yi içerir.³⁴ Son çalışmalar, hipokampusun ötesine, muhtemelen dahil olan diğer beyin alanları üzerine yoğunlaşmıştır.^{32, 35} Örneğin, ödül çekirdeği, amigdala ve belirli hipotalamik çekirdekler; motivasyon, yemek yeme, uyku, enerji seviyesi, sirkadiyen ritim ve depresif hastalarda hepsi anormal olan ödüllendirici ve caydırıcı uyaranlara tepkileri düzenlemede kritik öneme sahiptir.³² Nörobiyolojik bir depresyon anlayışı, bireyleri sendroma karşı savunmasız veya dirençli kılan genlerin tanımlanmasını da gerektirir.³² Bu ilerlemeler, temel olarak depresyonun tedavisini ve önlenmesini geliştirmektedir.³⁶

2.3. Sinaptik Plastisite

Orbital ve medial prefrontal korteksler (oPFC, mPFC) içindeki bölgeler, duysal bilgiyi entegre etmek, duygusal belirginlik sağlamak ve viseral motor reaksiyonları ve değere dayalı karar süreçlerini düzenlemek için koordineli bir birim olarak çalışıyor gibi görünmektedir.^{37,38} OPFC ve ventral lateral PFC, dorsal anterior singulat korteks (dACC) ile birlikte duygu ve belleğe aracılık eden multimodal duysal ağların arayüzünde konumlandırılmıştır. Bu bölgeler, hipotalamus, amigdala, akümbens çekirdeği ve hipokampustan gelen girdilerin yanı sıra çeşitli duysal alanlarla bağlantılara sahiptir.³⁹ Bu bölgedeki nöronlar, çok modlu uyaranları ödüllendirici veya caydırıcı niteliklerle bütünleştirebilir.^{40, 41} MPFC ve yakından ilişkili pre-genua ve subgenua ACC, öncelikle duygu kaynaklı viseral reaksiyonların modülatörleri olarak kabul edilir. MPFC / pre-subgenua ACC bölgeleri, diğer kortikal bölgelerin yanı sıra vejetatif ve viseral fonksiyonların modülasyonuna izin veren beyin sapı içindeki hipotalamus, periakueduktal gri, lokus coeruleus ve otonomik çekirdekler için çoklu çıktılara sahiptir.⁴² Kemirgenlerde, infralimbik PFC'nin (IL-PFC), amigdala, hipotalamus ve çeşitli beyin sapı çekirdekleriyle çeşitli bağlantılar yoluyla duysal süreçlerle ilgili bilgileri entegre

ederek ve iç organ reaksiyonlarını modüle ederek orbital / medial PFC ağlarına benzer roller üstlendiğine inanılmaktadır.^{43, 44}

Medial / orbital PFC ağlarının bozulması ve içerildikleri devrelerin değişen fonksiyonel bağlanabilirliği, depresyonun temel bileşenleri olan örtük duygusal düzenleme ve ödül tepkiselliğindeki değişikliklere bağlanmıştır.^{45, 46} Birden fazla çalışma, amigdala ile mPFC ve ilişkili ACC bölgeleri arasında azalmış fonksiyonel bağlantı olduğuna dair kanıt sağlar.⁴⁷ Diğer çalışmalar, bu bölgelerde yüksek dinlenme durumu aktivitesi ve duygudurum bozukluğu olan hastalarda duygusal uyaranlara, özellikle olumsuz değer uyaranlarına (üzgün veya korkulu) amigdala tepkisinin arttığını göstermektedir.⁴⁸ Bu aynı beyin bölgeleri, "dinlenme" sırasında aktif olan ancak harici uyaranlara dikkat gerektiren görevler tarafından nispeten susturulan işlevsel olarak birbirine bağlı bir ağlar kümesi olan varsayılan mod düğüm ağındaki anahtar bileşenlerdir.⁴⁹ Artan varsayılan mod ağ aktivitesi, bir introspektif durumla ilişkilidir ve ağ aktivitesini modüle etme becerisinin azalması, bir kişinin introspektif süreçlerden harici uyaranlara dikkat gerektiren görevlere dikkat dağıtma becerisini bozabilir.⁵⁰

Anhedoni, özellikle tüketim dışı ödül davranışındaki eksiklikler, depresyonun başka bir temel semptomudur. Anhedonyalı depresif hastalarda PFC / ACC'nin yanı sıra ventral ve dorsal striatuma anormal aktivite seviyeleri bildirilmiştir.⁵¹ Ventral striatal disfonksiyonların, motivasyonel önemin hatalı kodlamasını ve deneyime dayalı beklenen ödül hakkındaki tahminleri doğru şekilde güncelleme yeteneğini yansıttığı varsayılırken, dorsal striatal bölgelerdeki bozuklukların kusurlu eylem-ödül olasılık öğrenmesine daha yakından bağlı olduğuna inanılmaktadır. Son olarak, medial / orbital PFC ve ACC'nin anormal işlevi ve bunların striatum ile bağlantıları, öğrenmedeki eksiklikler, efor değerlemesi ve çevresel uyaranlardaki değişikliklere uyarlanabilir yanıtlar üretme becerisinde bozulma ile ilişkilendirilmiştir.⁵²

Sinaptik plastisite, beynin en temel ve önemli işlevlerinden birini temsil eder: karmaşık bilgileri algılama, değerlendirme ve saklama ve sonraki ilgili uyaranlara uygun yanıtlar verme becerisi vb.⁵³ Bu kritik beyin işlevi, hem kısa hem de uzun süreli bellekte önemli bir rol oynar ve bu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar, depresyon dâhil olmak üzere birçok nörobiyolojik bozukluğun patofizyolojisi ve tedavisi ile ilişkilendirilmiştir.²²

Sinaptogenez, sinyal yollarının karmaşık bir etkileşimi ile düzenlenir ve nörotrofik faktör desteğinin kaybı, östradiol döngüsünün bozulması ve enflamatuar sitokinlerin yükselmesi dâhil olmak üzere, depresyona yatkınlıkta birçok anahtar yolun bozulması rol oynar.⁵⁴ Glia ayrıca glutamatın sentezini ve yeniden alımını düzenlemede önemli bir rol oynar ve böylece sinaptik işlevi ve morfolojiyi etkiler.^{55, 56}

2.4. MonoAminler

Duygudurum bozukluklarında monoaminlerin rolünü incelemek için çeşitli stratejiler kullanılmıştır.⁵⁷ Prekürsör yükleme; beyindeki monoamin konsantrasyonlarını yükseltmek için deneklere biyojenik amin öncülerinin uygulanmasını gerektirir.⁵⁸ Serotonin öncüleri L-triptofan ve 5-hidroksitriptofan (5-HT), eşzamanlı antidepresan ilacı ile veya katekolamin öncüleri tirozin ve levodopa terapötik rejimler olarak denenmiştir.⁵⁹ Bu bileşiklerin hiçbiri duygu durum bozuklukları için rutin klinik kullanımda değildir. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gibi nörotransmitter bozunmasının bloke edicileri de depresyonda kullanılmaktadır.⁶⁰

Diğer bir yaklaşım, aminlerin diyet yoluyla veya biyojenik aminlerin oluşumunda rol oynayan enzimlerin inhibitörlerinin uygulanmasıdır. Serotonin öncü amino asiti olan triptofanın diyetle tüketilmesi, ilaç kullanmayan depresif kişilerde ruh halini değiştirmese de, bu prosedür, antidepresan ilaç veya ışık terapisi ile tedavi edilmiş iyileşmiş deneklerde depresyonun nüksetmesine neden olur.⁶¹ Diyetle triptofan tüketilmesi aynı zamanda

ailesinde depresyon öyküsü olan kişilerde depresif semptomlara neden olabilir.⁶² Benzer şekilde, bir triptofan hidroksilaz inhibitörü olan para-klorofenilalanin (PCPA), 5-HT seviyelerini düşürür ve imipraminin antidepresan etkilerini tersine çevirir ancak mani üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bulunmuştur.⁶³ Katekolamin düzeylerini düşüren yarışmalı bir tirozin hidroksilaz inhibitörü olan a-metil-para-tirozin (AMPT) de, antidepresan ilaçla tedavi edilen daha önce depresyonu olan bazı hastalarda depresyonu kötüleştirdiği bildirilmiştir.⁶⁴ Ek olarak, AMPT'nin bazı hastalarda maniye iyileştirdiği görülmektedir. Bu ilgi çekici bulgular, devam eden araştırmaların konusudur.⁶⁵

Diğer bir önemli strateji, beyin omurilik sıvısı (BOS), kan veya idrardaki konsantrasyonlarının belirlenmesi yoluyla nöro-düzenleyicilerin metabolitlerinin araştırılmasını içerir.⁶⁶ Genel olarak bu tür çalışmalarda önemli bir tutarsızlık olmuştur, ancak bu, yalnızca bu tür yöntemlerin beynin birçok bölgesindeki birçok olayın toplamını içerdiği gerçeğini değil, aynı zamanda sinapslarda salınan monoamin vericilerinin büyük kısmının BOS veya periferik dolaşımda olduğunu göstermektedir. Farklı koşullar altında katekolaminlerin sinaptik yayılmasını daha doğru bir şekilde tahmin etmek için radyo etiketli izleyicilere dayalı teknikler geliştirilmiştir. Bu çalışmalar, şiddetli ajite depresyonu olan hastalarda artmış plazma noradrenerjik aktivitesi olduğunu göstermiştir.⁶⁷

2.5. Depresyonun Fonksiyonel Nörofizyolojisi ve Anatomisi

Beynin körelmiş yapıları içinde birkaç nöro-devre anormaldir.⁶⁸ Böyle bir devre orbital ve medial prefrontal korteks ve talamus, temporal korteks, striatum ve limbik sistemin ilişkili bölgeleri tarafından meydana gelir.⁶⁹ Depresyon semptomlarının yanı sıra, ilişkili bazı otonomik ve nöroendokrin bozukluklara katkıda bulunabilecek bir diğer husus, medial ağ ve bununla ilgili limbik yapılardır.⁷⁰ Bu yollarda sinaptik iletimi değiştiren eksikliklerin MDB'de görülen ruh hali değişikliğinden nihai olarak sorumlu

olabileceğine inanılmaktadır. Bu değiştirilmiş yolun belirli bir örneği deneyle ortaya çıkarılabilir. Depresif hastalar genellikle uyaranları daha olumsuz bir şekilde işler, bu da onların hafıza testlerinde daha fazla olumsuz hatırlamaya, duygusal dikkat değiştirme görevinde üzücü kelimelere daha hızlı yanıt vermesine, yüz noktasındaki mutlu veya nötr yüzlerin aksine üzüntüye daha fazla tepki vermelerine neden olur.⁷¹ Nöroendokrin otonomik nörotransmitter yolunu bu eşitsizliklerle ilişkilendiren başka bir nöral model, medial prefrontal ağın ve bazolateral amigdalanın bozulmasının, stria terminalisin merkezi amigdaloid çekirdeğinden ve beyin sapı ve hipotalamusa giden efferent sinyalleri dizginlediğini öne sürmektedir.⁷² Amigdala, kortikotropin salgılama faktörünün (CRF) salınmasına aracılık ederken, sonraki herhangi bir etki ventral anterior singulat korteksin glukokortikoid reseptörlerinin uyarılmasıyla engellenir.⁷³ Bu nedenle, kemirgenlerde beynin bu bölümündeki lezyonlar, stres sırasında daha yüksek adrenokortikotropik hormon konsantrasyonlarına neden olur. Bu tür bir aşırı salgılama, şiddetli depresyonda, hipofiz ve böbrek üstü bezi büyümesi ve beyin omurilik sıvısında artmış CRF seviyeleri ile birlikte seyreder. Artan stres düzeylerinin, artan CRF ve ACTH düzeylerine ikincil olduğuna inanılan, stres ve depresyona yanıt olarak görülen HPA ekseninin anormal genişlemesine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Depresyondaki hastalar, CRF seviyelerine göre azalmış bir ACTH salımı tepkisi sergiler çünkü PFC'deki CRF reseptör yoğunluğu sistemin kronik aktivasyonunu gösterir.⁷⁰ Ne yazık ki, bu sistemi hedef alan tedavinin bugüne kadar verimsiz olduğu kanıtlanmıştır.⁷⁴

2.6. Güncel Depresyon Tedavi Yaklaşımları

Antidepresan tedavinin seçimi hastanın belirli tıbbi durumuna ve kişisel tercihlerine göre uyarlanmalıdır.⁷⁵ Kanıtlar, şiddetli depresif bir hastanın antidepresan ilaç tedavisine ihtiyaç duyduğunu gösterirken, ciddi depresyonu olmayan bir hastanın diğer yaklaşımlardan (yani "biyolojik olmayan") yararlanabileceğini göstermektedir.⁷⁶

Bununla birlikte, depresyon için farklı tedavilerin etkililiği üzerine çok az araştırma yapılmıştır ve klinisyenlerin hastaların gelişimini bireysel olarak öngörebilecekleri gerçeği nadiren çalışılmıştır.⁷⁷ Bazı durumlarda özel tedavi önerilebilir. Örneğin, parlak ışık (BL) tedavisi hamilelik sırasında mevsimsel afektif bozukluk ve depresyonda endikedir.⁷⁸ BL tedavisinin olası etki mekanizmaları biyolojik ritimlerin senkronizasyonu ve insan beyinde serotonin iletimindeki artıştır. Genel olarak bu tedavi güvenlidir ve iyi tolere edilir.⁷⁹

Mikroanalitik yaklaşımla HAM-D'den türetilen spesifik depresyon alt ölçekleri şöyledir; SRI, Serotonin geri alım inhibitörü; NRI, Noradrenalin yeniden alım inhibitörü; DRI, Dopamin geri alım inhibitörü; MAOI, monoamin oksidaz inhibitörü.⁸⁰

1. Antidepresan İlaçlar

• Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar (TCA'lar)

Klomipramin (SRI >> NRI); amitriptilin (SRI> NRI)

İmipramin, doksepin, amoksapin (NRI = SRI)

Desipramin (NRI> SRI))

Maprotilin (NRI)

• Seçici serotonin geri alım İnhibitörleri (SSRI'lar)

Sitalopram, esitalopram

Fluoksetin (ayrıca NRI ve zayıf D7 reseptör bloker)

Fluvoksamin (ayrıca zayıf NRI ve melatonin agonisti)

Paroksetin (ayrıca NRI >> DaRI)

Sertralin (ayrıca DaRI >> NRI)

• Seçici serontonin ve noradrenalin geri alımı inhibitörleri (SNRI'ler)

Venlafaksin, milnasipran, duloksetin

- **Noradrenalin α_2 reseptör antagonisti ve serotonin 5-HT₂ reseptör antagonisti**

Mianserin, mirtazapin

- **Serotonin (5-HT₂) reseptör antagonistleri**

Trazodon, nefazodon

- **Noradrenalin geri alım inhibitörü**

Reboksetin

- **Dopamin geri alım inhibitörleri**

Bupropion (ayrıca zayıf NI), metilfenidat

- **Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler)**

geri dönüşü olmayan ve seçici olmayan: iproniazid

Geri dönüşlü ve seçici:

MAOI-A (moklobemid, toloksaton)

MAOI-B (selejinil)

- **Melatoninerjik (MT₁ / 2) reseptör agonisti ve seçici 5-HT₂ reseptör antagonisti**

Agomelatin

- **Diğerleri**

Tianeptin

Bitkisel ilaç: *hypericum perforatum* (St.John's wort)

Amino asit türevi S-adenosilmetiyonin (SAM-e)

Triptofan ve 5 hidroksitriptofan diyet takviyesi

2. Mood Stabilizatörleri

- Lityum tuzları
- Antiepileptikler

Karabazepin / okskarbazepin, sodyum valproat / divalproat /

Valpromide, lamotrijin

3. Kimyasal Olmayan Tedaviler

- Uyku yoksunluğu (toplam: bütün gece; kısmi: gecenin ikinci yarısı)
- Işık tedavisi
- Elektrokonvülsif terapi
- Manyetik uyarım
- Vagus sinir stimülasyonu
- Derin beyin stimülasyonu

4. Psikoterapi

- Bilişsel terapi
- Kişiler arası psikoterapi
- Sorun çözme terapisi
- Psikodinamik-kişiler arası psikoterapi
- Psikanalitik odaklı psikoterapi ⁸⁰

2.7. Glutamat

2.7.1. Glutamatın Fiziko-Kimyasal Özellikleri

Glutamat, beyinde en bol bulunan serbest amino asittir ve birden fazla metabolik yolun kesişme noktasındadır. Bu göz önüne alındığında, glutamatın sinir hücreleri üzerinde uyarıcı etkileri olduğunu ve "eksitotoksikite" olarak adlandırılan bir süreçte hücreleri ölüme kadar götürebildiği bilinmektedir.⁸¹ Bu etki, beyin hücrelerinin yüzeyinde bulunan glutamat reseptörlerinden kaynaklanmaktadır. Güçlü alım sistemleri (glutamat taşıyıcıları), glutamatı beyindeki hücre dışı sıvıdan sürekli olarak uzaklaştırarak bu reseptörlerin aşırı aktivasyonunu önler. Dahası, kan-beyin bariyeri beyni kandaki glutamattan korur.⁸² En yüksek glutamat konsantrasyonları, ekzositozla salınabileceği

sinir terminallerindeki sinaptik veziküllerde bulunur. Aslında glutamat, memeli merkezi sinir sistemindeki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir.⁸³

2.7.2. Glutamaterjik yollar

Glutamat, memelilerin merkezi sinir sistemindeki uyarıcı bir nörotransmitterdir ve birçok farklı reaksiyonda hem substrat hem de ürün olarak işlev görür.⁸⁴ N-asetil-L-glutamat, δ -1-Pirolin-5 karboksilat, β -sitrilglutamat, L- γ -glutamil-L-sistein dâhil olmak üzere çeşitli metabolitlerin sentezi için bir öncü molekül görevi görür.⁸⁵ Glutamat, glutamin, α -ketoglutarat ve 5-oksoprolininden sentezlenir.⁸⁶ Metabolitlerin sentezindeki rolünün yanı sıra, glutamat ayrıca L-prolin ve L-arginin gibi amino asitlerin biyosentezi için bir öncü görevi görür. Ek olarak, uyarıcı nörotransmitter, N-asetil-L-aspartil-L-glutamat, inhibe edici nörotransmitter, γ -aminobutirat ve antioksidan, glutatyon da glutamattan sentezlenir. Bu nedenle, glutamat, farklı metabolik yollarda yer aldığı için büyük ilgi görmektedir.⁸⁷

2.7.3. Glutamat Reseptörleri ve Sınıflandırılması

Çok sayıda ve çeşitli Glu reseptörleri (GluR'ler)'nin, Glu sinyali, normal ve hastalık durumlarında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.⁸⁸ GluR'ler iyonotropik (iGluR) ve metabotropik (mGluR) olarak iki aileye ayrılır. Ayrıca, iyonotropik reseptör ailesi, kimyasal agonist olarak adlandırılan N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptör alt ailelerini içerir. iGluR alt ailelerinin tümü ortak bir voltaj kapılı iyon kanalı işlevini paylaşırlar. Metabotropik GluR'ler, klasik yedi transmembran alan yapısını içeren G-protein-bağlı reseptörlerdir (GPCR'ler) ve Glu bağlanması üzerine sinyalleme kaskadlarını veya katyon akışını başlatırlar. Sekans homolojisi, farmakoloji ve ikinci haberci birlikteliklerine dayalı olarak, mGluR'ler ayrıca grup I, II ve III alt aileleri olarak kategorize edilirler.⁸⁸

Tablo 2.1. Glutamat reseptörlerinin sınıflandırılması

İyonotropik reseptörler			Metabotropik reseptörler		
NMDA	AMPA	Kainat	Grup 1	Grup 2	Grup 3
NR1 NR2A-D NR3A/B	GluR1-4	GluR5-7 KA1-2	mGluR1 mGluR5	mGluR2 mGluR3	mGluR6-8

Genel olarak, tüm iGluR'ler, Glu bağlanması üzerine katyon akışına izin veren dörtlü ligand kapılı iyon kanallarıdır.⁸⁹ Kanalı oluşturan dört alt birimin her biri, hücre dışı amino terminali (ATD) ligand bağlama (LBD), transmembran (TMD) ve hücre içi karboksi terminal (CTD) alanları olmak üzere dört iyi korunmuş alanın benzer bir yapısını paylaşırlar.⁹⁰ LBD ile Glu veya agonist etkileşimi, TMD bölgelerinin açısını değiştiren, zarda sodyum, potasyum ve/veya kalsiyum akışının meydana geldiği bir gözenek açan bir konformasyon kaymasına neden olur. İlginç bir şekilde, iGluR'lerin NMDA ailesi ayrıca voltaj ile etkinleştirilebilir ve genellikle mGluR'ler ile eşleştirilmiş olarak bulunurlar.⁸⁸ Yeterli iGluR eşzamanlı olarak uyarılırsa, yüksek konsantrasyonlarda katyon akışı bir aksiyon potansiyeli ile sonuçlanır.⁹¹

mGluR süper ailesi, sekiz gen tarafından kodlanan 12 üyeden oluşur.⁸⁸ Bu üyelerden bazıları mGluR genleri tarafından kodlanırken diğerleri yalnızca bir üye tarafından kodlanır (örneğin; mGluR1). Üst aile içindeki üç alt grup (I, II ve III), amino asit dizisi homolojisi, agonist bağlama farmakolojisi ve her bir reseptöre Glu bağlanması ile aktive olan ikinci haberci sistemine dayalı olarak ortaya çıkar. Grup I mGluR'lerin (mGluR1 ve 5) ve Gq kenetli G proteinlerinin aktivasyonu, Fosfolipaz C / Inositol 1,4,5-trifosfat / diaçilgliserol (PLC / IP3 / DAG) içeren sinyalleme kaskadlarını başlatır. Grup II ve III'ün her ikisi de inhibe edici G-proteini Gi aracılığıyla sinyal vererek cAMP seviyelerini düşürür. Grup II reseptörleri mGluR2 ve 3'ü içerirken Grup III, mGluR4, 6, 7 ve 8'i içerir. Her grup içinde, amino asit dizisi homolojileri % 70'in üzerindeyken, gruplar arasında homoloji ortalama olarak sadece % 45'tir.⁸⁸

Tüm mGluR'ler temel bir yapıyı paylaşırlar.⁹² N-terminalinde, amino terminal alanı (ATD) olarak bilinen büyük bir çift loblu hücre dışı alan bulunur. Bu alan, protein kristalografisi literatüründe benzersiz şekli nedeniyle venüs sinekkapanı alanı (VFT) olarak da adlandırılır.⁹³ ATD, dimerizasyon ve aktivasyon için kritik olan sistein açısından zengin bir alandır (CRD).⁹⁴ CRD'nin C-terminalinde, tüm GPCR'ler tarafından paylaşılan klasik yedi alfa-sarmal transmembran alanı (TMD) ve bir hücre içi sitoplazmik kuyruk alanı (CTD) bulunur. Reseptör izoformları, CTD içinde yapı olarak farklıdır. Grup I mGluR'lerin bazı izoformları (mGluR1a ve 5a), protein-protein etkileşimleri ve karmaşık oluşumları açısından çok uzun proline zengin bir bölge içerirler.⁹⁵ Homer1 bağlanma motifi adı verilen bu alan, mGluR'lerin bağlanmasını kolaylaştırır.⁹⁶

mGluR'ler, MSS ve PSS boyunca lokalizedir ve birçok organ sisteminin homeostazında rol oynadıkları gösterilmiştir.⁹⁷ Grup I reseptörleri genellikle postsinaptik hücrelerde bulunur. Bununla birlikte, üç reseptör grubunun tümü hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik hücrelerde bulunurlar. Nöral olmayan dokularla ilgili olarak, epitel, bağ ve kas dokuları dâhil olmak üzere tüm ana organ sistemlerinde mGluR'ler bulunur. Daha spesifik olarak, bir veya daha fazla mGluR, gastrointestinal sistem, bağışıklık sistemi, genitouriner sistem, kemik ve hepatosplenik sistemde eksprese edilir. Birçok çalışma organ homeostazında mGluR'lerin işlevsel bir rol oynadığını göstermiştir.⁹⁸

2.7.3. Glutamat Transporterları

Glutamat taşıyıcı yapısı, EAAT2 ile % 36 amino asit sekansı homolojisini paylaşan *Pyrococcus horikoshii*'den, GltPh adında bir aspartat taşıyıcısının kristal yapısının belirlenmesinin ardından açıklanmıştır. Glutamat bağlanması ve taşınmasında yer alan rezidüleri, EAAT'ler arasında % 90'a kadar yüksek oranda korunur. Her alt birimin sekiz transmembran alanı (TM1-8) ve iki saç tokası formu (HP1-2) vardır.^{99, 100} Bu bölgelerin varlığı substratların erişimine izin verir. HP1-2 ve TM7-8, N terminaline

göre yüksek oranda korunan transport yolunu tanımlamada önemli rezidüleri içerir.¹⁰¹⁻¹⁰³ TM1-6, taşıma yolunu destekler ve trimerdeki alt birimler arasındaki etkileşime aracılık eder.¹⁰³

2.7.4. Depresyon Patogenezi ve Glutamat ile ilişkisi

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve elektrokonvülsif terapi (ECT) dahil olmak üzere majör depresif bozukluk (MDB) için en etkili terapötik ajanların etki mekanizmalarının araştırılması; araştırmacıların ilk 'monoamin hipotezini' benimsemelerini sağladı.¹⁰⁴ TCA'lar depresyon için ilk standart tedavi haline gelmesine rağmen, çok sayıda yan etki ve aşırı doz tehlikesi nedeniyle kullanımları sınırlıdır.¹⁰⁵ Sonraki ilaç araştırmaları, benzer etkinliği gösteren, ancak daha iyi tolere edilebilirliğe sahip bileşiklerin rasyonel tasarımına odaklandı ve en dikkate değer örnek, seçici serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI'lar).¹⁰⁶

SSRI'ların yaygın kullanımına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Hastalık Yüğü analizi, MDB'nin 2020 yılına kadar dünya çapında engelliliğin ikinci önde gelen nedeni olacağını öngörmüştür.¹⁰⁷ Ayrıca, 18-75 yaşları arasındaki yaklaşık 3000 ayakta tedavi hastasını kapsayan, depresyonu tedavi etmek için 7 yıllık Sıralı Tedavi Alternatifleri (STAR * D) çalışmasında şu anda mevcut antidepresanların kullanımıyla ilişkili belirgin sınırlamalar gözlenmiştir.¹⁰⁸ Çalışma, MDB'si olan hastaların üçte birinden daha azının standart bir antidepresan kullanımından sonra remisyon olduğuna dair ciddi bir gözlemlene sonuçlandı. Ek tartışmalar, şu anda mevcut olan antidepresanların etkinliğini çevrelemekte ve yeni bir meta-analiz, plaseboya kıyasla beklenenden daha zayıf bir etkisi olduğunu göstermektedir. Başka bir analiz mevcut antidepresanların klinik olarak plasebodan üstün olduğunu göstermiştir.¹⁰⁹

Son yıllarda, artan sayıda kanıt, glutamaterjik sistemin depresyon patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Bu alandaki erken itici güç çoğu preklinik modellerden gelse

de, son zamanlardaki dikkate değer klinik gözlemler, özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti ketamin ile etiyolojik çerçeveye ilginin artmasına ve bu kapsamdaki potansiyel hedeflerin araştırılmasını sağlamıştır.^{110, 111} MDB'si olan bu kadar çok kişinin etkili tedaviler bulma çabalarında mücadele etmeye devam etmesi gerçeği, akıl hastalığının yükünü daha da azaltmak için yenilikçi ve mekanik olarak farklı ajanlar geliştirmeye yönelik açıkça acil ihtiyacın gerekliliğinin altını çizmektedir. Bu yeni nesil tedavilerin daha hızlı etki göstermesi ve şu anda mevcut ilaçlardan daha iyi tolere edilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, önemli araştırmalar, glutamaterjik sistemin MDB'nin patofizyolojisine ve bu yıkıcı bozukluğu tedavi etmek için yeni terapötik ajanların geliştirilmesine ilişkin önemli bilgiler sağlayabileceğini düşündürmektedir.¹¹²

2.8. Antibiyotikler ve Sınıflandırılmaları

Antibiyotiklerin arkasındaki farmakoloji, hücre çoğalmasını önleyerek veya hücre içindeki gerekli bir hücresel işlevi veya işlemi değiştirerek bakteri hücrelerini yok etmeyi içerir.¹¹³ Antimikrobiyal ajanlar, bakteriler üzerindeki in vitro etkilerine göre klasik olarak bakterisidal ve bakteriyostatik olmak üzere 2 ana kategoriye ayrılır.¹¹⁴ Yaygın öğreti genellikle bakterisidal antibiyotiklerin bakterileri "öldürdüğünü" ve bakteriyostatik antibiyotiklerin de bakterilerin "büyümesini" engellediğini açıklar.¹¹⁵ Gerçek tanım o kadar basit değildir. Her kategoriye doğru bir şekilde tanımlamak için minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) anlaşılmalıdır.¹¹⁶ 24 saatte görünür bakteri büyümesini engelleyen en düşük konsantrasyon MIC'dir.¹¹⁷ MBK, bakteri yoğunluğunu 24 saatte 1000 kat azaltan bir antibiyotik konsantrasyonudur.¹¹⁷ Bakteriyostatik aktivite ayrıca 4'ten büyük bir MBK / MIK oranı ile tanımlanır; oysa 4'ten küçük veya eşit MBK / MIK oranı bakterisidaldir. Antibiyotik etkinliğinin klinik etkileri büyük ölçüde bunlarla sınırlı olmayan birçok faktöre bağlıdır; bunlar farmakokinetik ve farmakodinamik ilkeler, belirli bakteriler, bakteri yükü ve

enfeksiyon yeridir. Bu, bazı bakteriyostatik antibiyotiklerin belirli bakterilere karşı bakterisidal aktivite sergileme kabiliyetiyle daha da karmaşık hale gelir. Bu nedenle, bakteriyostatik antibiyotikler de bakterileri öldürür, ancak laboratuvar tanımı, sanki öldürmemiş gibi görünmesine neden olmaktadır. Örneğin linezolid gibi bir bakteriyostatik antibiyotik, *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı bakterisidal olabilir. Bu kavram tersine çalışır ve bakterisidal antimikrobiyaller ayrıca belirli bakteri suşlarına ve koşullarına karşı bakteriyostatik olabilirler. Bakterisidal antibiyotik ihtiyacının ağır hasta veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için gerekli olup olmadığı konusunda çelişkili veriler mevcuttur.¹¹⁸

Antimikrobiyal Ajanlar Türleri

İlaç Sınıfı ve Spesifik Antibiyotikler

Bakteriyostatik

- Glisilsiklinler: Tigesiklin
- Tetrasiklinler: Doksisiklin, minosiklin
- Linkozamidler: Klindamisin
- Makrolidler: Azitromisin, klaritromisin, eritromisin
- Oksazolidinonlar: Linezolid
- Sülfonamidler: Sülfametoksazol

Bakterisit

- Aminoglikozitler: Tobramisin, gentamisin, amikasin
- Beta-laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler): Amoksisilin, sefazolin, meropenem
- Florokinolonlar: Siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin
- Glikopeptitler: Vankomisin
- Siklik Lipopeptitler: Daptomisin

- Nitroimidazoller: Metronidazol ¹¹⁸

2.8.1. β -Laktam Antibiyotikler

Beta-laktam antibiyotikler arasında penisilinler, sefalosporinler ve ilgili bileşikler bulunur. Grup olarak bu ilaçlar birçok gram pozitif, gram negatif ve anaerobik organizmalara karşı etkilidir.¹¹⁹ Penisilinin piyasaya sürülmesinden sonra penisilinin bakteriler üzerindeki etki mekanizmasına ilişkin ilgi hızla gelişti. β -laktam antibiyotiklerin etki şekline ilişkin araştırmalar, görünüşte bağımsız birkaç yoldan ilerlemiştir. Bu yollar, bakteriyel hücrelerin büyümesi, yaşaması, bölünmesi ve bütünlüğünün bozulmasını kapsamaktadır.¹²⁰

2.8.1.1. Sefalosporinler

Sefalosporinler, beta-laktam antimikrobiyal ajanlar grubundadır. Sefalosporinlerin olumlu özellikleri arasında düşük toksisite oranları, nispeten geniş aktivite spektrumu ve uygulama kolaylığı bulunur. Çeşitli sefalosporinler, pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, bakteremi ve menenjit dahil birçok durumun tedavisinde etkilidir.¹²¹ Çok sayıdaki sefalosporin antimikrobiyal ajanı arasındaki farklılıklar bazen belirsizdir; bununla birlikte, bu ajanların optimal kullanımı için bu farklılıkların anlaşılması önemlidir. Sefalosporinlerin yaygın kullanımının bir sonucu olarak, bu ilaçlara bakteriyel direnç giderek artmaktadır.¹²² Yeni, dördüncü nesil ajanlar (sefepim gibi), bazı ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için bir alternatif sunar.¹²¹

Seftriakson, bazı durumlarda nöroprotektif olduğu düşünülen glial glutamat taşıyıcı-1 (GLT-1) ekspresyonunu seçici olarak artırır. Bununla birlikte, seftriaksonun GLT-1'in glutamat alımı üzerindeki etkisi, çoğunlukla birincil nöron/astrosit kültürleri veya beyin dilimleri gibi in vitro çalışmalar kullanılarak test edilmiştir. Nöropatolojik değerlendirmeler, seftriakson uygulamasının, özellikle tedavi öncesi protokollerin,

normalde global beyin iskemisinin neden olduğu hipokampal CA1 alt bölgesinde gecikmiş nöron ölümünü önemli ölçüde önlediğini göstermiştir.¹²³

Seftriakson, hipokampal sinaptik plastisiteyi incelemek için de kullanılmıştır. Yapılan bir çalışma, seftriaksonun bu etkisinin özellikle hipokampus CA1 ve CA3 bölgelerinde olduğunu göstermiştir.¹²⁴

Yukarıdaki bilgilere dayanarak, glutamat taşıyıcılarının sayısındaki azalmanın neden olduğu depresyonu tedavi etmek için seftriakson kullanıldı.

2.9. Derin Beyin Stimülasyonu

Majör depresif bozukluk hastanın yaşamını zayıflatan dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Yaygın tedaviler arasında farmakoterapi, psikoterapi ve elektrokonvülsif tedavi bulunur. Birçok hasta bu tedavilere yanıt vermez; bu, alternatif terapötik modalitelerin araştırılmasına yol açmıştır.⁸ Derin beyin stimülasyonu (DBS) bu yöntemlerden biridir. İlk olarak hareket bozukluklarının tedavisinde başarıyla kullanıldı ve o zamandan beri psikiyatrik bozuklukların tedavisine kadar genişletildi. DBS hala gelişmekte olan bir tedavi olmasına rağmen, tedaviye dirençli depresyonu (TRD) olan hastalarda yapılan ön denemelerde umut verici etkinlik ve güvenlik gösterilmiştir.⁷ Ayrıca, nörogörüntüleme bazı DBS hedeflerinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynamıştır ve bu yeni müdahalenin etki mekanizmasını değerlendirmek için önemli bir araç olmaya devam etmektedir.¹²⁵ Klinik öncesi hayvan çalışmaları, TRD için DBS'nin olası etki mekanizmaları hakkındaki bilgileri genişletmiştir. DBS'nin ciddi psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda beyin cerrahisini içerdiği göz önüne alındığında, rıza verme kapasitesiyle ilgili etik sorular ortaya çıkmaktadır; bu konular dikkatle değerlendirilmeye devam edilmelidir.⁸

MDB için mevcut en yaygın tedaviler antidepresan ilaçlar ve kanıta dayalı psikoterapidir. Pek çok hasta bu tedavilere yanıt verse de, yalnızca üçte biri tam ve sürekli

remisyona girmektedir.¹²⁶ Tedaviye dirençli depresyonu (TRD) olan hastalarda artmış özürllülük ve daha yüksek nüks riski vardır. Elektrokonvülsif terapi (EKT), TRD olan hastalarda etkili olabilir, ancak bazı dezavantajları vardır.¹²⁷⁻¹²⁹ Birincisi, anestezi ve ilgili izleme sağlayabilen, böylece erişimi sınırlayan bir merkezde yapılmalıdır. İkincisi, EKT, hastaların az bir kısmında önemli olabilecek bilişsel yan etkilerle ilişkilidir.¹³⁰⁻¹³³ Üçüncüsü, TRD hastalarının% 10 ila% 50'si EKT ile remisyon elde etmez ve / veya sürdürmez.^{134, 135} Ablatif nöroşirürji prosedürleri Diğer tüm tedavi yaklaşımlarının başarısız olduğu en ağır TRD hastalarını tedavi etmek için kullanılmıştır.¹³⁶ Bu geri döndürülemez cerrahi müdahaleler bazı hastalarda etkinlik göstermiştir, ancak aynı zamanda enfeksiyon, kalıcı bilişsel yan etkiler ve nöbetlerle de ilişkilendirilmiştir.^{137, 138}

Son yirmi yılda, TRD için yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkmıştır. Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonu gerçekleştirmek için iki cihaz şimdi Gıda ve İlaç İdaresi tarafından mütevazı derecede tedavi direnci ile MDB tedavisi için onaylanmıştır.^{139, 140} Bununla birlikte, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon muhtemelen ECT kadar etkili değildir ve birkaç haftalık günlük tedavi gerektirir - bu, bazı hastalar için önemli bir lojistik engel oluşturabilir.¹⁴¹ Orta derecede dirençli depresyonu tedavi etmek için araştırılan bir başka minimal invaziv tedavi, transkraniyal doğru akım uyarımıdır (tDCS). Ön çalışmalar antidepresan etkililiğine dair bazı kanıtlar gösterse de, bu veriler karışıktır ve daha büyük, plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar eksiktir.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Bir vagus sinir stimülasyonu (VNS) cihazı, TRD için FDA tarafından onaylanmıştır. VNS, ECT, TMS ve tDCS'den daha invazivdir ve stimülasyon elektrodunu ve pil takımını / kontrol cihazını implante etmek için küçük bir cerrahi gerektirir.¹⁴⁶ VNS'nin etkinliği biraz tartışmalıdır.^{147, 148} TRD için tek randomize ve sahte kontrollü VNS çalışması, 10 hafta sonra aktif ve sahte stimülasyon arasında hiçbir fark göstermedi.¹⁴⁹ Kalan etkililik verileri, randomize olmayan bir tedaviye kıyasla açık

etiketli uzun vadeli sonuçlarla sınırlıdır. Mutlak yanıt ve remisyon oranları nispeten düşük olsa da, bu veriler TRD'de uzun vadeli VNS için bir miktar fayda olduğunu göstermektedir.¹⁵⁰

Derin beyin stimülasyonu (DBS), elektrotları belirli bir beyin bölgesine stereotaktik olarak yerleştirmek için bir beyin cerrahisi prosedürünü içerir; bu elektrotlar, stimülasyonu kontrol eden ve DBS sistemi için güç kaynağı sağlayan subkutan implante edilebilir bir puls üreticisine bağlanır. Tipik olarak, sürekli elektrik uyarımı sağlanır. DBS nispeten iyi tolere edilen bir tedavidir ve en yaygın yan etkiler nöroşirürji prosedürü ile ilişkilidir: enfeksiyon, kanama, perioperatif baş ağrısı, nöbet ve kurşun kırığı. Spesifik yan etkiler akut ve kronik uyarım ile ilişkili olabilirler.^{151, 152}

DBS elektrot yerleştirme hedefi, tedavi edilen bozukluğa ve bozukluğun nöroanatomik modellerine göre önemli ölçüde değişebilir. DBS cihazları, hareket bozukluklarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır ve Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve distoninin tedavisinde iyi etkinlik göstermiştir.¹⁵³

Ek olarak, DBS çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda araştırılmıştır. DBS'nin ilk nöropsikiyatrik uygulaması obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) içindeydi, şiddetli, tedaviye dirençli OKB'yi tedavi etmek için elektrotlar iç kapsülün ön koluna yerleştirilmişti.¹⁵⁴ Sonraki çalışmalar, şiddetli, tedaviye dirençli OKB'si olan hastalarda DBS için mütevazı, ancak klinik olarak anlamlı bir fayda önermiştir.¹⁵⁵ DBS sistemi, OKB tedavisi için FDA'dan İnsani Cihaz Muafiyeti almıştır. Gilles de la Tourette sendromu için DBS kullanımının ilk vakaları, OKB ile yaklaşık aynı zamanda meydana gelmiştir ve daha büyük çalışmalarda çeşitli hedefler için etkinlik gösterilmiştir.^{156, 157} DBS, şiddetli, tedaviye dirençli bağımlılığın tedavisi için de önerilmiştir. Küçük bir veri kümesi bu bozukluğun tedavisinde etkinliği destekledi.¹⁵⁸ Obezite için DBS'nin bir çalışmasında demansta bilişsel iyileşmenin beklenmedik gözlemi, Alzheimer hastalığı ve

Parkinson demansı için bir tedavi olarak değerlendirilmesine yol açmıştır.^{159, 160}

Hayvan çalışmaları ayrıca etkili parametre setlerini netleştirmeye yardımcı oldu. VmPFC / SCC hedefi için, bir dizi çalışma şunu göstermiştir: (i) yüksek frekanslı stimülasyon (130 Hz), düşük frekanslı stimülasyondan (20 Hz) daha etkiliydi; (ii) prelimbik (PL) kortikal stimülasyon, infralimbik (IL) stimülasyondan daha etkiliydi ; (iii) 100 ila 300 mikroA arasındaki bir akım yoğunluğu, 400 mikroA'dan daha etkiliydi; ve (iv) tek taraflı sol taraflı uyarma, iki taraflı uyarma kadar etkiliydi.¹⁶¹ PL/IL bölgesinin basit ablasyonu, belirgin antidepresan benzeri etkilerle ilişkili değildi, diğer çalışmalar IL hedefinin ablasyonu veya inaktivasyonu ile antidepresan benzeri etkiler gösterdi.¹⁶²⁻¹⁶⁴ İlginç bir şekilde, yerel gri cevher lezyonları, Beyaz cevher geçiş liflerini korurken, antidepresan benzeri etkilerle ilişkilendirilmiştir.¹⁶² Bu, TRD için DBS mekanizmasının sadece yerel inhibitör etkilerden kaynaklanmadığını, ancak beyaz madde yollarının uyarılmasını içerebileceğini göstermektedir.¹⁶⁵

Derin beyin stimülasyonunun (DBS), depresyonu olan bazı insanlar için uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Doktorlar başlangıçta bunu Parkinson hastalığının yönetimine yardımcı olmak için kullanmışlardır. DBS protokolünde hekim, beynin ruh halini düzenleyen kısmına minik elektrotlar yerleştirip, zayıf elektrik akımları vererek tedaviyi sağlar. Bazı doktorlar 1980'lerden beri DBS uygulamaktadır, ancak bu nadir bir prosedürdür. Uzun vadeli başarı oranları henüz belirlenmemiş olsa da, bazı doktorlar DBS'yi önceki depresyon tedavileri başarısız olan hastalar için alternatif bir tedavi olarak önermektedir.⁸

Doktor cerrahi olarak beynin aşağıdakilerden sorumlu olan bölgesi olan nükleus akübens'e küçük elektrotları implante eder:

- Dopamin ve serotonin salınımı
- Motivasyon

- Ruh hali ¹⁶⁶

Prosedür birden fazla adım gerektirir. İlk önce doktor elektrotları yerleştirir. Birkaç gün sonra kabloları ve pil takımını yerleştirir. Elektrotlar, göğse implante edilen ve beyne elektrik uyarıları veren kalp pili benzeri bir cihaza tellerle bağlanır. Genellikle sürekli olarak iletilen uyarılar, nöronların ateşlenmesini engeller ve beynin metabolizmasını bir denge durumuna geri döndürür. Kalp pili, elde taşınan bir cihazla vücudun dışından programlanabilir ve kontrol edilebilir. Doktorlar nabız atışlarının beynin yeniden kurulmasına neden yardımcı olduğundan tam olarak emin olmasalar da, tedavi ruh halini iyileştirir ve kişiye genel bir sakinlik hissi verir.¹⁶⁷

Birçok DBS klinik denemelerinde, insanlar depresyonlarının hafiflediğini ve yaşam kalitelerinde önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Depresyona ek olarak, aşağıdaki durumları tedavi etmek için DBS kullanılır:

- Obsesif kompulsif bozukluk
- Parkinson hastalığı
- Distoni
- Kaygı
- Epilepsi
- Yüksek tansiyon^{7, 168}

DBS, kronik veya tedaviye dirençli depresyonu olan kişiler için bir seçenektir. Doktorlar, invaziv bir cerrahi prosedür içerdiği ve başarı oranları değiştiği için DBS'yi uygulamayı düşünmeden önce uzun süreli psikoterapi ve ilaç tedavisi önermektedir. Yaş genellikle bir sorun değildir, ancak doktorlar, büyük bir ameliyata dayanacak kadar sağlıklı olunmasını önerirler.⁷

DBS genellikle güvenli bir prosedür olarak kabul edilir. Bununla birlikte, her tür beyin ameliyatında olduğu gibi, komplikasyonlar her zaman ortaya çıkabilir. DBS ile

ilişkili yaygın komplikasyonlar şunlardır:

- Beyin kanaması
- İnme
- Enfeksiyon
- Baş ağrısı
- Konuşma problemleri
- Duyusal veya motor kontrol sorunları¹⁶⁹

Dikkate alınması gereken bir diğer faktör, sonraki ameliyatlara duyulan ihtiyaçtır.

Göğse implante edilmiş izleme cihazı kırılabilir ve pilleri 6 ila 18 ay dayanır. İmplant edilmiş elektrotların, tedavi işe yaramıyorsa da ayarlanması gerekebilir.¹⁷⁰

2.10. KCl

Endojen glutamatın en bilinen salınım metodlarından biri KCl indüksiyonu ile olanıdır. Bu amaçla 100 mM KCl ilgili beyin bölgelerine uygulanarak toksisisteye yol açmayan endojen glutamat salınımı oluşturulabilmektedir. Bir çalışmada lokal olarak uygulanan 70 mM ve 120 mM KCl tekrarlanabilir glutamat salımı oluşturarak indüklenen glutamat seviyeleri de ölçülmüştür.¹⁷¹ Bu dozlarda herhangi bir toksik etki görülmemiştir.¹⁷¹

Potasyum klorür, yüksek dozlarda hücrel hasar sırasında salınan güçlü bir nörotoksindir. Yapılan bir çalışmada amigdaladaya 70 dakika boyunca yüksek KCl konsantrasyonu uyguladığında yoğun nöron hasarı, ödemli görünen nöropil ve nöronal kayıp olduğu gözlemlendiği bildirilmiştir. Tersine, başka bir çalışmada da potasyum klorürün de nöroproteksiyon sağladığı da gösterilmiştir.¹⁷² Daha sonra 30 mM KCl ile kültürlenmiş sıçan hipokampal nöronlarının β -amiloid aracılı apoptoza karşı koruma sağladığını göstermiştir.¹⁷²

Düşük doz maruziyet ile tolerans indüksiyonu, beyin de dâhil olmak üzere çok

sayıda türde ve çeşitli organlarda gözlenen ve ısı şoku da dâhil olmak üzere çeşitli stres faktörleri ile gösterilen, iyi belgelenmiş bir fenomendir. Bu fenomen aynı zamanda düşük ve çok düşük doz nörotoksinlerde de gözlemlenmiştir. Yüksek dozlarda bir nörotoksin olan düşük doz amiloid β -peptidi, apoptozu azaltmak için transkripsiyon faktörü NF-B'yi aktive ederken, ultra düşük doz glutamat, in vitro ve in vivo olarak nöroproteksiyonu indükler.¹⁷²

Enzim temelli elektrotların gelişmiş hassaslığı ve çözünürlüğü, tonik glutamat seviyelerindeki travmaya bağlı değişiklikleri ve prefrontal kortekste potasyum klorür (KCl) ile indüklenen glutamat salınımını, hipokampusun dentat girusu ve striatum bölgelerinde ölçülmesine olanak sağlar.

2.11. Stresin Deneysel Modelleri ve Sınıflandırılması

Depresyonun ve anksiyetenin teşhisi, neredeyse tamamen davranış ve kişilerarası ilişkilerin gözlemlenmesine ve hastanın bildirilen duygu durumlarına dayanır.¹⁷³ Bu nedenle, son zamanlarda yapılan birkaç inceleme, ruhsal bozukluklar nedeniyle gerçek bir depresif bozukluk modeli geliştirmenin zor olduğunu iddia etmektedir. Hastalıklar benzersiz insan semptomları gösterebilir. Özellikle, tekrarlayan intihar veya ölüm düşünceleri veya aşırı suçluluk düşünceleri gibi tipik semptomların hayvanlarda modellenmesi imkânsızdır.¹⁷⁴ Psikiyatrik hastalıklar için makul ölçüde geçerli hayvan modellerinin oluşturulması, esas olarak, üzüntü veya sanrılar gibi modellenecek semptomların hem sözel hem de kişisel doğası ve bunun yanı sıra, kullanılabilecek açık etiyolojik faktörlerin bulunmaması nedeniyle zor olmuştur.¹⁷⁵ Dahası, Alzheimer hastalığı veya Parkinson hastalığı gibi diğer nörolojik bozuklukların aksine, depresyonun altında yatan patofizyolojik süreçler hakkında hala yeterli bilgi bulunmamaktadır.¹⁷⁶

Deneysel depresyon hayvan modelleri şunlardır;

Model tipi

Kronik ilaç tedavisine duyarlı olan

Diyatezi modelleri

- Lezyon modeli Olfaktör bulbusektomi
- Genomik model HPA eksen tranjenleri
- Genetik modeller Flinders veya neonatal stres

Stres modelleri

- Akut stres Öğrenilmiş çaresizlik
- Kısıtlama stresi
- Kronik stres Kronik hafif stres
- Kısıtlama stresi

Sosyal hâkimiyet modelleri

- Sosyal ayrılık Yeni doğan / yetişkin izolasyonu
- Sosyal yenilgi Yerleşik-davetsiz misafir
- Sosyal hiyerarşi¹⁷⁷

2.11.1. Rodent Stres Modelleri

Beyin, dış çevreden gelen duyuşsal bilgilerin bilişsel işlenmesini içeren dışsal stres olarak tanımlanan çeşitli zorluklara veya iç ortamdan duyuşsal sinirsel veya kimyasal ipuçlarıyla tespit edilen iç algısal stres olarak tanımlanan çeşitli zorluklara yanıt verir.¹⁷⁸ Klinisyenler arasında, “stres” terimi genellikle psikolojik (dışsal) stres ile eşanlamlı olarak anılır.¹⁷⁹ Psikolojik veya dışsal stresörler, stres etkenin doğasına, şiddetine ve kronikliğine, bireyin cinsiyetine ve strese maruz kalma sırasındaki yaşına ve öznel olarak tanınan tehdide bağlı olarak farklı kategorilere ayrılır. Kortizol ve nöroinflamasyonun nörotoksik etkileri aracılığıyla beyinde aşırı strese maruz kalmanın beyin yapısına ve işlevine zarar vererek nöronal plastisiteyi bozduğuna dair pek çok kanıt vardır.¹⁸⁰ Bu "glukokortikoid kademeli hipotezi", depresyonla ilişkili beyin patolojisinin

araştırılmasıyla da ilgili olabilir, çünkü HPA eksenindeki fonksiyonel değişiklikler ve ayrıca beyin yapılarında, özellikle hipokampusta değişikliklerin, majör depresyonda sürekli olarak meydana geldiği bildirilmiştir. Stresörlere maruz kalma, laboratuvar hayvanlarında depresyonu modellemek için en popüler yaklaşımlardan biridir. Stresli olaylar duygudurum bozukluklarının gelişimi için en önemli yatkınlık faktörlerinden biri olarak kabul edilir ve depresyonun birçok önemli semptomu (örneğin değersizlik hissi, intihar düşüncesi) hayvanlarda modellenemese de, bu yaklaşım yüksek etiyolojik (yapısal) ve farmakolojik (öngörücü) geçerlilikler içerir. Aslında, kronik strese ve hatta tek bir stres dönemine maruz kalma, standart antidepresan tedavilerle tersine çevrilebilen spesifik depresyon benzeri davranış değişikliklerine neden olabilir. Temel klinik semptomlara, "depresif ruh hali" ve anhedoni'ye benzeyen depresyon benzeri semptomlar, zorunlu yüzme ve kuyruk süspansiyon testleri (hareketsizlik süresi) ve sükroz tercih testi (% 1 -% 2 sükroz çözeltisi tüketimi) kullanılarak kemirgen modellerinde değerlendirilir.¹⁸¹ Stresin neden olduğu depresyon modelleri, stres etkeni özelliklerine (örneğin, fiziksel veya sosyal), süresine (akut veya kronik) ve yaşa (erken yaşam veya yetişkin) göre sınıflandırılabilir. Tek bir stres (örn. Zorunlu yüzme stresi) depresif dönemleri tetikleyebilse de, bozukluk semptomlarının ortaya çıkmasının genellikle kronik stresli yaşam olaylarıyla (örn. Finansal problemler) ilişkili olduğuna dair çok sayıda klinik gözlem vardır.¹⁸² Sosyal yenilgi ve kronik hafif stres gibi paradigmlar, kemirgenlerin günlük insan yaşamındaki stresli olayları taklit eden doğal stresörlere maruz kalmalarını ima eder. Sıklıkla, aynı stres paradigması, insanlarda yüksek komorbiditeye sahip olan hem anksiyeteyi hem de depresyonu modellemektedir.¹⁸³

Kadınlarda anksiyete ve depresif bozukluklar da dâhil olmak üzere patolojik durumlardaki mevcut cinsiyet farklılıkları konusunda ikna edici kanıtlar vardır. Bununla

birlikte, strese maruz kalmanın depresyon benzeri sonuçları üzerine yapılan deneysel çalışmaların çoğu, bu gerçeği dikkate almamakta ve çalışmalar erkek kemirgenler üzerinde yapılmaktadır.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

Çalışmamızın amacı, depresyonun tedavisinde kullanılmakta olan, derin beyin stimülasyonunun¹⁶⁷ ve henüz tedavide kullanılmayan lakin ileride kullanılması mümkün olabilecek KCl'nin, etki mekanizmalarından birinin "glutamatın geri alım parametrelerinde değişim" olabileceğini göstermektir. Depresyonda önemli olan bölgelerden uygulanan DBS'ın hangi depresyonla ilişkili bölge üzerinden daha fazla etkili olduğunu ve bunun glutamat geri alım parametreleri üzerindeki etkisini göstermek için 2 farklı en önemli depresyon bölgesi çalışmamıza dâhil edilerek çalışmalar yapılmıştır.

Günümüzde derin beyin stimülasyonunda, cerrahi olarak elektrik uygulanan bölgelerin revize edilebilmesini ve olası derin beyin stimülasyonu uygulanabilecek bir bölge önermeyi amaçladık. Bu amaç doğrultusunda deney hayvanlarında CUMS metodu prodedürlerine göre depresyon oluşturuldu.¹⁸⁷ Ardından hayvanlarda etkisi kanıtlanmış en iyi antidepresanlardan olan essitalopram¹⁸⁸ ile depresyonla ilişkisi kanıtlanmış ve beyindeki glutamat taşıyıcılarından EAAT2'yi upregüle ederek etki gösteren seftriakson¹⁸⁹ kullanılarak hayvanların depresyondan çıktığı valide edildi. Deney sonunda endojen glutamat salınımını indükleyerek salınan indüklenmiş glutamatın geri alım sürelerini, karşılaştırmalı olarak, depresyonla ilişkileri kanıtlanmış CA ve DS bölgelerinden mikroelektrotlar ile in-vivo voltametrik kayıt alarak gerçekleştirdik.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kimyasal Maddeler

Seftriakson (İesef 1g, IM flakon) İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş., essitalopram (Citoles 20 mg, film tablet) ise Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den. KCl solüsyonu Merck KGaA, Darmstadt, Almanya'dan temin edilmiştir.

3.2. Deney Hayvanları

Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alındı. 9 haftalık Erkek Sprague-Dawley sıçanları (230-260g) kullanıldı. Sıçanlar, Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzuna göre 12 saatlik bir ışık / karanlık döngüsü ile 22 ± 1 °C sabit sıcaklıkta ve 55 ± 5 nemde tutuldu. Bu odaların uygun havalandırma sistemi bulunmaktadır. Tüm sıçanların suya ve standart laboratuvar yemine serbest erişimi (*ad libitum*) vardı. Çalışmanın etik izni Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanı Etik Kurulu tarafından 01.07.2019 tarihli ve 42190979-000-E.1900193102 sayılı belge ile alındı.

3.3. Deney Grupları

Deney hayvanları 4 gruba ayrıldı:

1. Kontrol (n=10): Herhangi bir stres cinsi uygulanmadı. Diğer gruplara uygulamalar yapılırken bu gruba steril serum fizyolojik (SF) intraperitoneal (i.p.) uygulandı.
2. Depresyon (n = 10): Farklı stres tiplerine maruz kaldı. Diğer gruplara ilaç uygulamaları yapılırken bu gruba SF (i.p.) enjeksiyonu yapıldı.
3. Essitalopram (n = 10): Farklı stres tiplerine maruz kaldı. Stres uygulamasının üçüncü haftasında (gavaj) 10 mg/kg/gün essitalopram uygulandı.¹²
4. Seftriakson (n = 10): Farklı stres tiplerine maruz kaldı. Stres uygulamasının üçüncü haftasında (i.p.) 200 mg/kg/gün seftriakson uygulandı.¹⁹⁰

Her gruba voltametri deneyi aşamasında CA ve DS bölgelerine derin beyin stimülasyonu 5 miliamper 200 dalga boyu genişliğinde derin beyin stimülasyonu uygulandı¹⁹¹ ve 100 milimolar KCl uygulaması¹⁷¹ yapıldı.

3.4. Model ve Testler

3.4.1. Kronik Öngörülemez Hafif Stres Modeli

Kronik öngörülemez hafif stres (CUMS) şu anda en yaygın kullanılan, güvenilir ve etkili kemirgen depresyon modelidir.¹⁹² Bununla birlikte, belirsiz nedenlerden dolayı, bu protokolün farklı laboratuvarlarda yeniden gerçekleştirilebilmesi genellikle zordur.¹⁹² Kemirgenlerde depresif davranışları değerlendirmek için CUMS metodunu kullanıldı. Modelin ana son noktalarından biri olan "anhedoni" gelişimine dayalı olarak gerginliğe bağlı strese yatkınlığı belirlenmeye çalışıldı.

1. Kafes eğitlendirme; deney hayvanlarının kafesleri 24 saat boyunca eğitlendirildi.
2. Talaş ıslatma; deney hayvanlarının kafeslerindeki talaşlar ıslatıldı ve 24 saat boyunca böyle bırakıldı.
3. 45 °C suda yüzdürme; deney hayvanları, ayrı ayrı bu sıcaklıkta 5 dakika süreyle yüzdürüldü.
4. Kafes sallama; deney hayvanları transfer aracına alınarak 10 dakika ileri geri kafesler sarsıldı.
5. Kuyruktan havaya kaldırma; hayvanlar kuyruklarından havaya kaldırılarak 2 dakika beklendi.
6. Sirkadien siklus değişimi; 24 saat süreyle sirkadien siklus bozuldu. Işık açıldı.
7. 4 °C soğuk suda yüzdürme; 5 dakika süreyle hayvanlar farklı sıcaklıktaki sularda yüzdürüldü.
8. Sıkıştırma; denekler sıkıştırma kafeslerinde 2 saat sıkıştırıldı.

9. Su kısıtlaması; deney hayvanlarına 24 saat boyunca su verilmedi.

10. Yem kısıtlaması; deney hayvanlarının yemleri 24 saat boyunca alındı.

Stres maruziyetleri günün farklı saatlerinde yapıldı ve aynı stresör art arda 2 gün süreyle uygulanmadı.

3.4.2. Lokomotor Aktivite Testi

Lokomotor aktivite, gelişimsel toksisitenin hassas bir göstergesidir ve davranışların ölçülmesi ilkesine dayanır.¹⁹³ Hareketler, iki kısma ayrılabilir: ambulasyon (yatay olarak yönlendirilmiş hareket) ve rearing (dikey olarak yönlendirilmiş hareket). Her iki unsurun da değerlendirilmesi önem arz eder çünkü bunlar uygulanan maruziyetlerden farklı şekilde etkilenebilirler. Locomotor aktivite apikal bir ölçü olarak kabul edilir çünkü sadece hayvanın motor sisteminin durumundan değil aynı zamanda duyuşal ve motivasyonel faktörlerinden de etkilenir. Temelinde gözle fark edilemeyecek kızıl ötesi ışınlarla yapılan hareketleri ölçme prensibine dayanır. Sürekli verilen kızıl ötesi ışınların geçtiği yerlerden deney hayvanı geçtiğinde sensörler bu hareketleri algılar ve kat edilen mesafeyi mm cinsinden, yapılan hareketleri sayı cinsinden ve hareketlerini görsel olarak bilgisayar ortamına aktarır. Aktarılan bu veriler analiz edilerek kontrol grubu ile kıyaslanarak analiz yapılır.¹⁹⁴

3.4.3. Zorunlu Yüzme Testi

Tedaviden sonra (40. gün), tüm hayvanlar, kuyruğu havuzun dibine değmeyecek bir yükseklikte 60 cm su ile doldurulmuş bir cam silindir içinde yüzdürüldü. Altı dakikalık bir video kaydedildi. Deneyin sonuçları, hayvanın tamamen hareketsiz kaldığı toplam süre esas alınarak değerlendirildi.¹⁹⁵

3.4.4. Sükroz Tercih Testi

Sükroz tercih testi, kronik strese maruz kalmanın sonunda gerçekleştirildi. Test etmeden önce, sükroza alıştırılma protokolü uygulandı.¹⁹⁶ Alıştırma protokolü; 24 saat

boyunca her kafese % 1 sükröz solüsyonu içeren iki sükröz solüsyonu eklendi. Ertesi gün, % 1 sükröz içeren bir sükröz çözeltisi ve sulu bir çözelti verildi. Hayvanlar alıştıktan sonra, deney grubu 24 saat boyunca yemeksiz ve susuz bırakıldı. Her sükröz tercih testi deney grubuna 500 ml su ve 500 ml % 1 sükröz solüsyonu içeren bir sükröz solüsyonu eklenmiştir. 24 saat sonra sükröz çözeltisini ve su tüketimi kaydedildi. Sükröz tercih testi aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

Toplam tüketilen % oran sonucu: Sükröz solüsyonu (ml) /toplam tüketilen sıvı hacminin (sükröz +su) 100 ile çarpılması ile elde edildi. Bulgular kısmında sonuçlar bu şekilde verildi.

3.4.5. İn Vivo Voltametrik Çalışmalar

3.4.5.1. İn vivo voltametri

Voltametri, redoks özelliklerine göre bileşiklerin konsantrasyonunu ölçmenin bir yoludur. Voltametrde, elektronlar elektrik alanları ile bileşiklere eklenir veya bileşiklerden çıkarılır. Bu alan, bir elektrot / solüsyon ara yüzüne voltaj uygulanmasıyla oluşturulur. Kritik bir voltajda - bileşiğe, elektrota ve elektrolite bağlı olarak - elektrot yüzeyinde bulunan kimyasal, elektronlarını elektroda teslim ederek küçük bir akım akışı sağlar. Alanın polaritesi tersine çevrilirse, elektrotlar elektrottan oksitlenmiş bileşiğe döndürülerek orijinal durumuna geri döndürülebilir. İn vivo voltametri, örneklerin çıkarılmasına veya hayvanı kurban edilmesine gerek kalmadan, verici salımı/metabolizmasının tekrarlayan ölçümlerinin in vivo yapılmasına izin veren bir tekniktir. Metodolojinin yüksek üç boyutlu ve zamansal çözünürlüğü, verilerin beynin küçük çekirdeklerinden veya alt bölgelerinden elde edilmesini sağlar. Hızlı döngüsel voltametri ve diferansiyel puls voltametri, hem karbon fiber mikroelektrotları kullanan hem de nöronal fonksiyonun ilgili yönleri hakkında bilgi üreten tamamlayıcı tekniklerdir.¹⁹⁷

3.4.5.2. Kullanılan Elektrotlar

Seçici in vivo kayıt için mikroelettrotlar Atatürk Üniversitesi ve Kentucky Üniversitesi tarafından üretilmiştir. FAST-16 (Hızlı Analiz Sensör Teknolojisi) sistemi, merkezi sinir sisteminin sinaptik yarığındaki glutamat ve diğer nöroaktif moleküllerin hızlı değişikliklerini eş zamanlı olarak izler. Bu çalışmada kullanılan mikroelettrot tip S2'dir (sıçanlar için) ve kayıt alanı platinden yapılmıştır ve nafyon ile kaplanmıştır. Elektrotların kayıt alanlarında 4 kanal vardır. Bu kayıt alanlarının en uç kısmı L-glutamat oksidaz enzimini içerir. Gümüş (Ag / AgCl) referans elektroduna sürekli bir +0.7 volt potansiyel uygulandığında, glutamat oksidaz ile hidrojen peroksite indirgenmiş glutamat, su ve oksijene dönüşür. Bu sırada elektron açığa çıkar ve sistem bu elektronu amplifiye ederek pik olarak bilgisayar ekranına yansıtır.

3.4.5.3. Referans Elektrot Hazırlanması

Voltametri deneyinde elektrik devresinin tamamlanması için referans elektrot adı verilen bir elektrot hazırlanmalıdır. Bu elektrot Ag/AgCl referans elektrodudur. Hazırlanması aşağıdaki aşamalardan oluşur.

- 10 cm'lik gümüş tel kesilir.
- Bir tarafı 1 cm diğer tarafı ise 0.5 cm olacak şekilde etrafı soyulur.
- Anot ve katot kısımlarına gümüş tel ve devreyi tamamlaması için demir bir bisturi bağlanır.
- Beher içine yeterli miktarda NaCl ve HCl ile doyurulmuş çözelti hazırlanır.
- Bağlanan bisturi ve tel solüsyon içine daldırılır. 12 V'luk bir akım, telin ucu gümüş kaplanıncaya kadar devam eder.
- Hazırlanan referans elektrodu 3 M'lık tuz çözeltisi içinde bekletilerek kullanıma hazır hale gelir.

3.4.5.4. Elektrodun Kalibrasyonu

Kalibrasyon kullanılacak elektrotların hassasiyeti ve istenilen analitleri ne derecede ölçtüğünü doğrulamamız için gereklidir. Kalibrasyon prosedürü aşağıdaki gibidir;

- 40 cc fosfat tampon çözeltisi behere konulur ve vücut ısını taklit etmek için 37°C'ye ısıtılır.
- Voltametri sistemine kullanılacak elektrot tampon çözeltinin içine ucu girecek şekilde yerleştirilir.
- Voltametri sisteminde devrenin tamamlanabilmesi için hazırlanan referans elektrodu da sisteme bağlanarak, daha önceden kaplanan kısım tampon çözelti içerisine konulur.
- Toprak elektrodu olası elektriksel dalgalanmalara karşı sisteme bağlanır,
- Sistem açılır ve elektrot kanallarının bazal seviyeye gelmesi beklenir.
- Bazal seviyeye geldikten sonra hazırlanan askorbik asit çözeltisi behere eklenir. Askorbik asit kullanılmasının sebebi, beyin bol miktarda bulunmasından kaynaklanmaktadır. Eğer elektrot bu kadar bol bulunan bir analite bile tepki vermiyor ise seçiciliği iyi anlamına gelmektedir.
- Önce belirtilen testi geçtikten sonra ölçülmek istenen analit (glutamat) tampon çözelti içine damlatılır ve elektrodun tepkisi ölçülür. Eğer istenilen analite cevap veriyorsa elektrodumuzun limit of detection ve R^2 değerleri değerlendirilerek ne derece hassas olduğu belirlenir. Testleri geçen elektrotlar deney için tampon çözelti içerisinde beklemeye alınır.

3.4.6.5. Cam Pipet Hazırlanması

Cam pipetler elektrodun yanına yerleştirilen, ölçülmesi istenen analiti içerek ince borulardır.

Cam pipetlerin hazırlaması aşağıdaki belirtilen prosedürlerle gerçekleştirilir

- Dikey pipet çekici cihazına cam pipetler yerleştirilir.
- Pipetlerin bir kısmı sabit bir kısmının ucuna da ağırlık bağlanır.
- Pipetin ortasına ısı uygulanarak pipetin ağırlık bağlanan kısma doğru incelişip kopması sağlanır.
- Mikroskop altına yerleştirilen pipetin ucu 4.5 mikrometre olacak şekilde ayarlanır.
- Bir balmumu yardımıyla elektrottan yaklaşık 50-100 mikrometre uzak olacak şekilde cam pipet yerleştirilir. Bu mesafenin sebebi iv-vivo voltametri sırasında beyne girildiğin ölçülecek olan analitin beyne verildiğinde elektrottan çok uzağa gitmesi ya da elektroda hiç ulaşamamasını dengelemek içindir.

Cam pipet elde etmek için dikey pipet çekicileri kullanılır. Cam tüpü yüksek sıcaklıkta ısıtır ve germe işlemi gerçekleştirir. Dış çapı 1 mm ve iç çapı 0.58 mm olan bir mikro pipet hazırlanır. Mikro pipetin ucunu mikroskopla ayarlanır ve 12-15 mikrometre olacak şekilde üst kısım hazırlanır.

- Ölçülecek analit (glutamat) Hamilton enjektörüne çekilerek dikkatlice cam pipetin içine aktarılır. Aktarım sırasında oluşabilecek olası hava kabarcıklarını engellemek amacıyla bu işlem titizlikle icra edilmelidir.
- Analit cam pipete yerleştirildikten sonra cam pipetin apikaline basıncı kontrol edilebilen bir sistem takılır ve ölçüm için hazır hale gelir.

3.4.5.6. Hayvanın Hazırlanması ve Elektrodun Yerleştirilmesi

- Deney hayvanı tiopental ve sevofluran ile anestezi edildikten sonra kafası tıraşlandı, batikonlandı ve streotaksi cihazına kulakları, ağzı ve başı sabitlenecek şekilde yerleştirildi.
- Bir bisturi ile göz hizasından ensesine kadar açıldı.

- Kafatası temizlendikten sonra deneyde elektrotla girilecek hipokampus ve prefrontal korteksin anatomik bölgeleri sıçan beyin atlasında belirtilen koordinatları işaretlendi.
- Dorsal subiculum (DS) (x,y,z eksenleri; -3.1 / -6 / 3)
Cornu ammonis 3 (x,y,z eksenleri; +3.2 / -3.6 / 3.5)
- İşaretlenen bölgeler beyin matkabı ile delinip genişletildi.
- Elektrot bu noktaların tam ortasına gelecek şekilde yerleştirildi.

3.4.5.7. Derin Beyin Stimülasyonu ve KCl uygulanması

- Yukarıda bahsedilen basamaklar gerçekleştikten sonra elektrik üreten cihazımız (amperometre) 200 dalga boyu genişliğe 5 mili amper seviyesine ayarlandı.
- Elektrot kayıt alınacak bölgeye yerleştirilir. Depresyonla ilişkili olduğu belirlediğimiz diğer bölgeye elektrik akımı verildi.
- Glutamatın geri alım sürelerini nasıl etkilediği analiz edildi.
- KCl uygulaması elektroda bağlı olan cam pipetin içine KCl koyularak başlanır.
- KCl aynı glutamat gibi belirli basınç ve sürede beyne belirli miktarda verilir.
- Uygulanan KCl miktarının glutamat salınımını nasıl etkilediği gözlemlenerek sonuçlar analiz edilir.

3.4.5.8. Veri Analizi

Picospritzer III'ü veya ilgili donanımı FAST-16 kayıt sistemine bağlandı. Cam bir mikropipet aracılığıyla çözeltiye basınç enjekte edildiğinde veya deney yapıldığı sırada, yazılım gerçekleşen pikleri kaydeder. FAST-16 kayıt sistemi, 4 kanalın tümünde, zaman ve basınç enjeksiyon uygulamalarında amper veya krono amper bilgilerini otomatik olarak kaydeder. Elde edilen veriler excel ortamına aktarılır ve glutamatın sinaptik aralıktan geri alım süresinin % 80'i dikkate alınarak analizler yapılır.

3.5. İstatistiksel Analizler

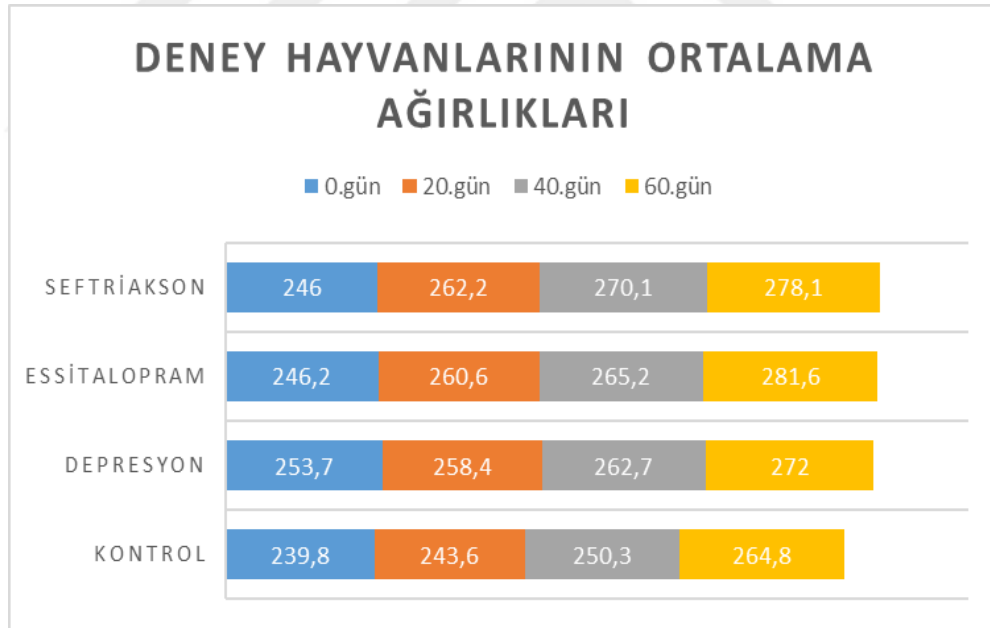
Depresyonun oluşturulması, tedavisi, elektriksel ve kimyasal uyarımlar, voltametrik analizlerin değerlendirilmesi “ortalama $\pm$ standart hata” olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel analizinde gruplar arasındaki farklılıklar gösterilmekle birlikte non-parametrik testlerden Kruskal Wallis testi uygulanarak incelendi. İstatistik analizi için “SPSS 20.0” programı kullanıldı. $p < 0.05$ ve olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlığı

Deney sırasında tüm grupların ağırlıkları belirli aralıklarla ölçülmüştür. Deney hayvanlarının deney sırasında ağırlıklarında meydana gelen değişimler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir. Deneye başlamadan önce, tüm grupların ağırlığını ölçüldü ve bu bazal seviye olarak belirlendi. Kontrol grubunun ortalamaları sırasıyla 0. 20. 40. 60. Günlerde ortalama gram olarak 239.8 ± 21 , 243.6 ± 25.8 , 250.3 ± 31.7 , 264.8 ± 32.6 depresyon grubunun ortalaması sırasıyla 253.7 ± 32.1 , 258.4 ± 3.9 , 262.7 ± 38.3 , 272.0 ± 38.5 essitalopram grubunun ortalaması sırasıyla 246.2 ± 24 , 260.6 ± 26.4 , 265.2 ± 29.5 , 281.6 ± 35.9 seftriakson grubunun ortalaması sırasıyla 246.0 ± 33.1 , 262.2 ± 34.0 , 270.1 ± 30.1 , 278.1 ± 29.1 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. Deney hayvanlarının zamana göre ortalama ağırlıklarının gram cinsinden değerleri

4.2. Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları

Zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresi saniye cinsindendir. Kontrol grubunun hareketsizlik süresi 0.65 ± 0.53 saniye, depresyon grubu 13.44 ± 16.83 saniye idi.

Essitalopram grubunun ortalama değeri 0.35 ± 0.47 saniye idi ve bu da essitalopram tedavisinin fiksasyon süresini kısalttığını gösterdi. Seftriakson tedavisinin ortalama hareketsizlik süresinin 0.65 ± 0.75 saniye olduğu görüldü. Bu değerler depresyonun başarıyla oluştuğunun göstergelerinden biridir.

Tablo 4.1. Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süreleri (saniye).

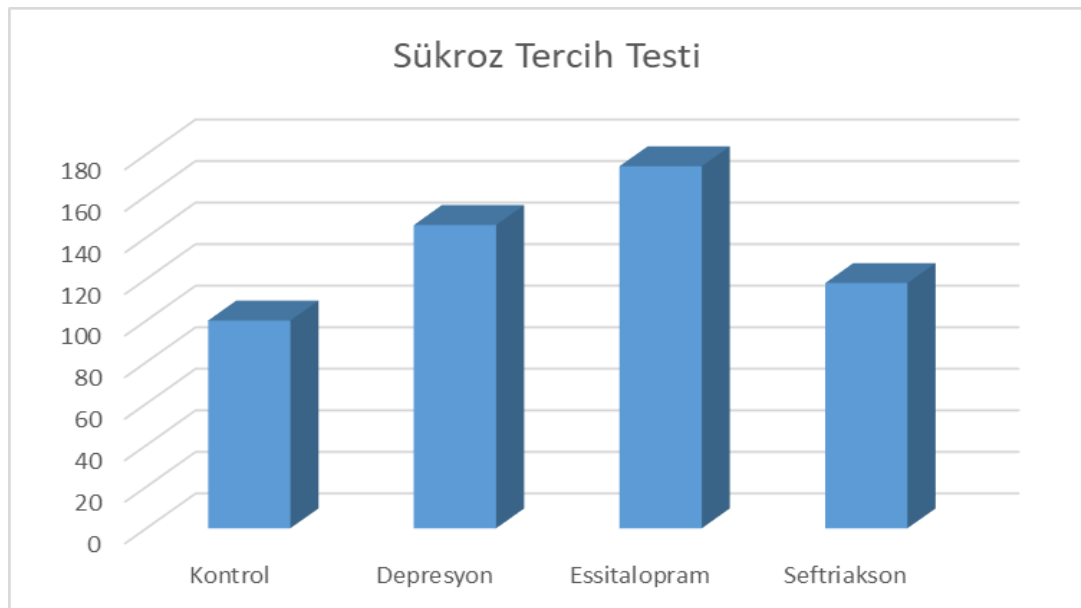
Deney Grupları	Hayvan Sayısı	(Ortalama $\pm$ SS)
Kontrol	9	0.65 ± 0.53
Depresyon	7	$13.44 \pm 16.83^*$
Essitalopram	5	$0.35 \pm 0.47^+$
Seftriakson	8	$0.65 \pm 0.75^+$

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

* kontrol grubu ile karşılaştırmayı, + depresyon grubu ile karşılaştırılmayı göstermektedir.

4.3. Sükroz Tüketimi

Her gruba aynı anda eklenen sükroz çözeltisi ve sulu çözelti tüketimi belirlendi ve her grubun sükroz tercihi ortaya çıkarıldı. Sükroz çözeltisi tüketim hacminin, tüketilen toplam sıvı hacmine oranı hesaplanarak elde edilen değerler gruplar bazında aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Sükroz tercih testi hayvan başına (%)

4.4. Davranış Testlerinin Sonuçları

4.4.1. Lokomotor Aktivite Testleri

Lokomotor aktivite testi sonuçlarına göre deney gruplarının vertikal hareketlerinin sayısı Tablo 4.2’de verilmiştir. Depresyon grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol ve seftriakson gruplarının ortalamalarındaki anlamlı fark görülmektedir ($p<0.05$). Essitalopram grubunda değişiklik vardır, fakat anlam düzeyi yeterli değildir ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Vertikal hareketlerin sayısı

Deney Grupları	Hayvan Sayısı	(Ortalama $\pm$ SS)
Kontrol	9	24.40 $\pm$ 6.06
Depresyon	7	7.80 $\pm$ 2.49*
Essitalopram	5	10.00 $\pm$ 4.31
Seftriakson	8	27.30 $\pm$ 14.68 ⁺

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterilmiştir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

* kontrol grubu ile karşılaştırmayı, + depresyon grubu ile karşılaştırmayı göstermektedir.

Lokomotor aktivite testine göre deney gruplarının horizontal hareketleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.3). Kontrol ve seftriakson grupları arasındaki fark horizontal hareketlerde arttığını göstermektedir. Essitalopram grubunda da benzer düzelme görülmüştür.

Tablo 4.3. Horizontal hareketler

Deney Grupları	Hayvan Sayısı	(Ortalama $\pm$ SS)
Kontrol	9	3275.60 $\pm$ 754.32
Depresyon	7	2270.83 $\pm$ 467.39*
Essitalopram	5	2998.40 $\pm$ 679.72
Seftriakson	8	3704.67 $\pm$ 633.17 ⁺

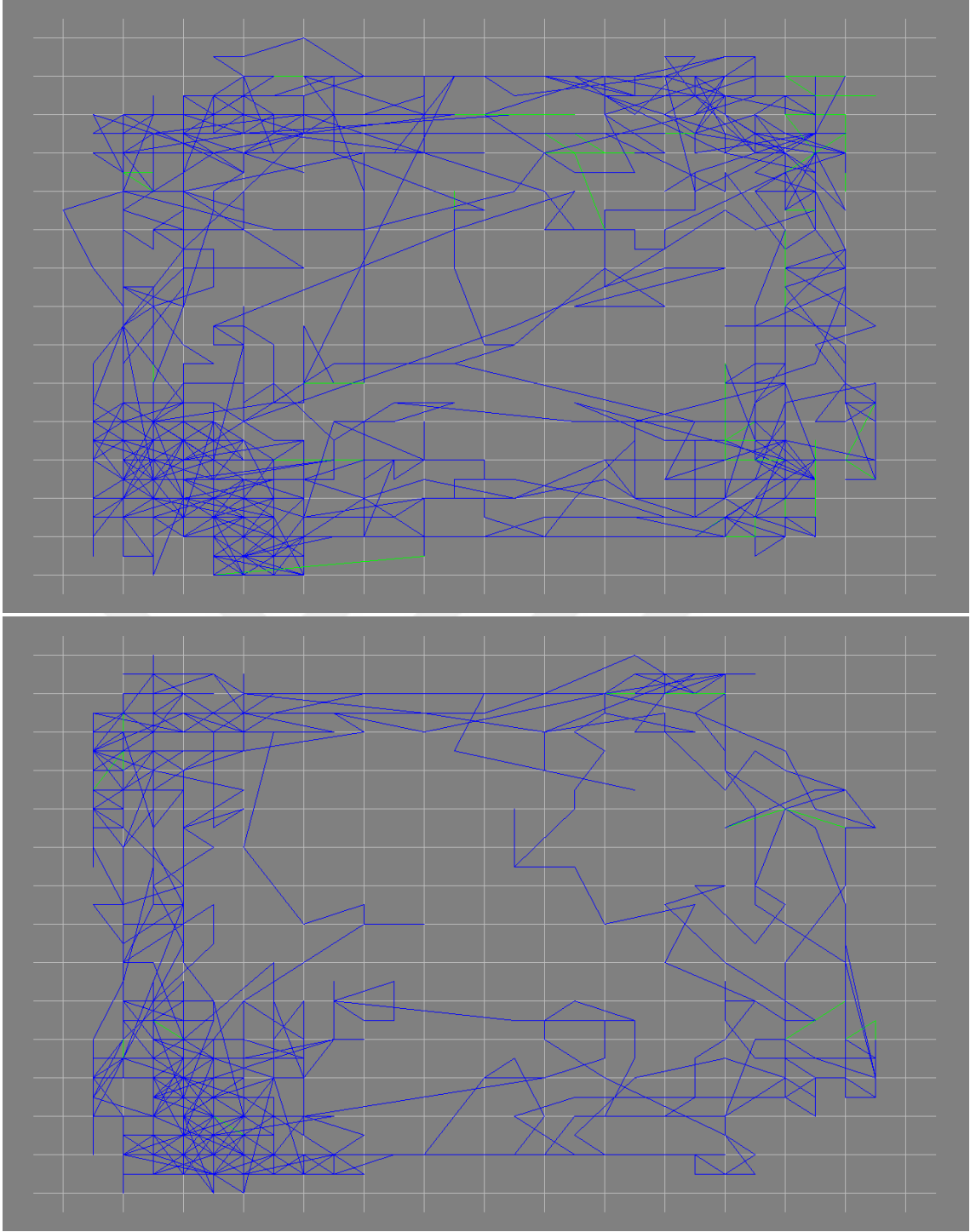
Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterilmiştir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

* kontrol grubu ile karşılaştırmayı, + depresyon grubu ile karşılaştırmayı göstermektedir.

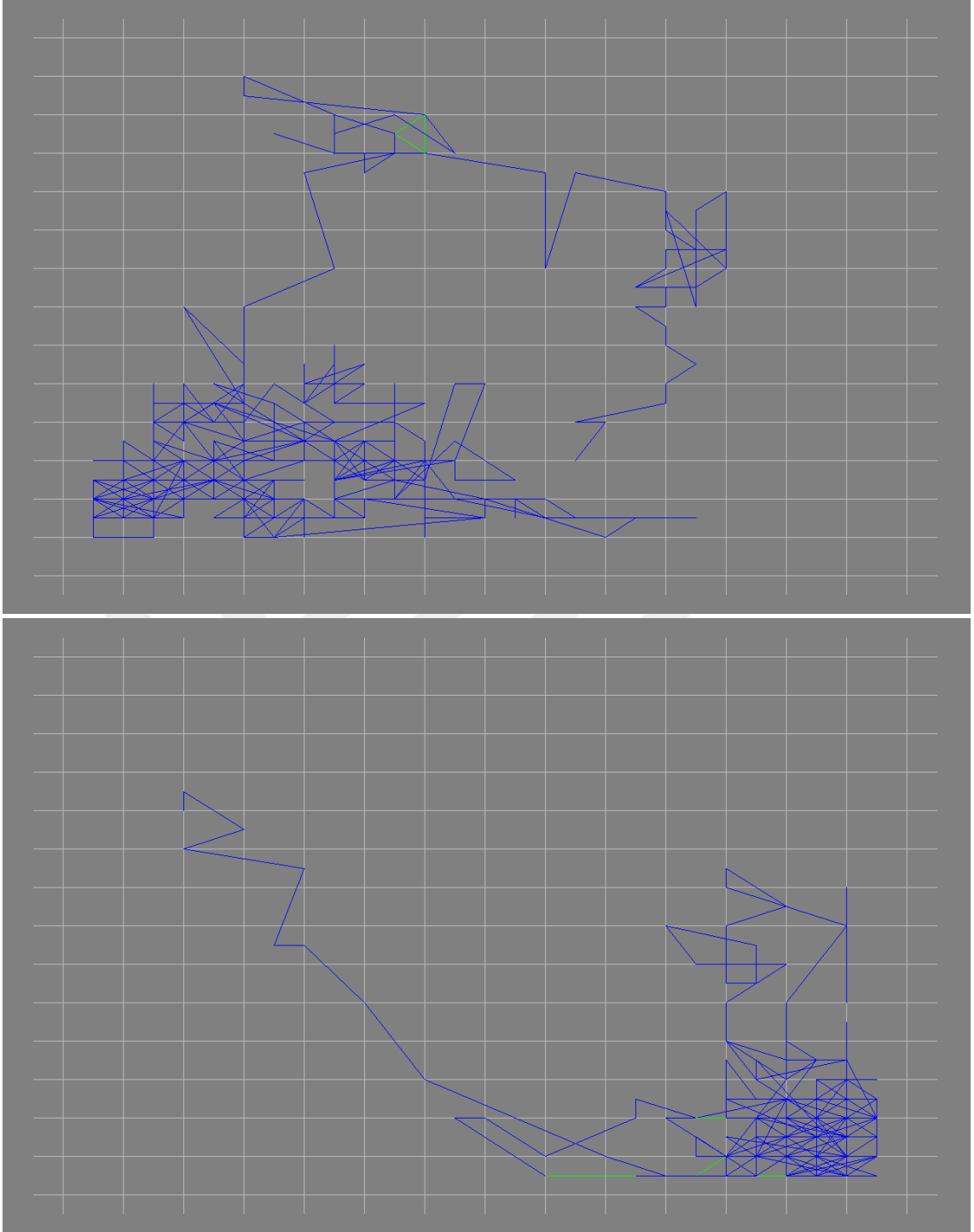
Deney hayvanlarının aldığı toplam mesafe lokomotor aktivite testinde 30 dakika boyunca santimetre cinsinden aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.4). Depresyon grubu ile diğer tüm gruplar karşılaştırıldığında yürüme hareketlerinde artma olduğunu görülmektedir.

Tablo 4.4. Toplam mesafe (cm).

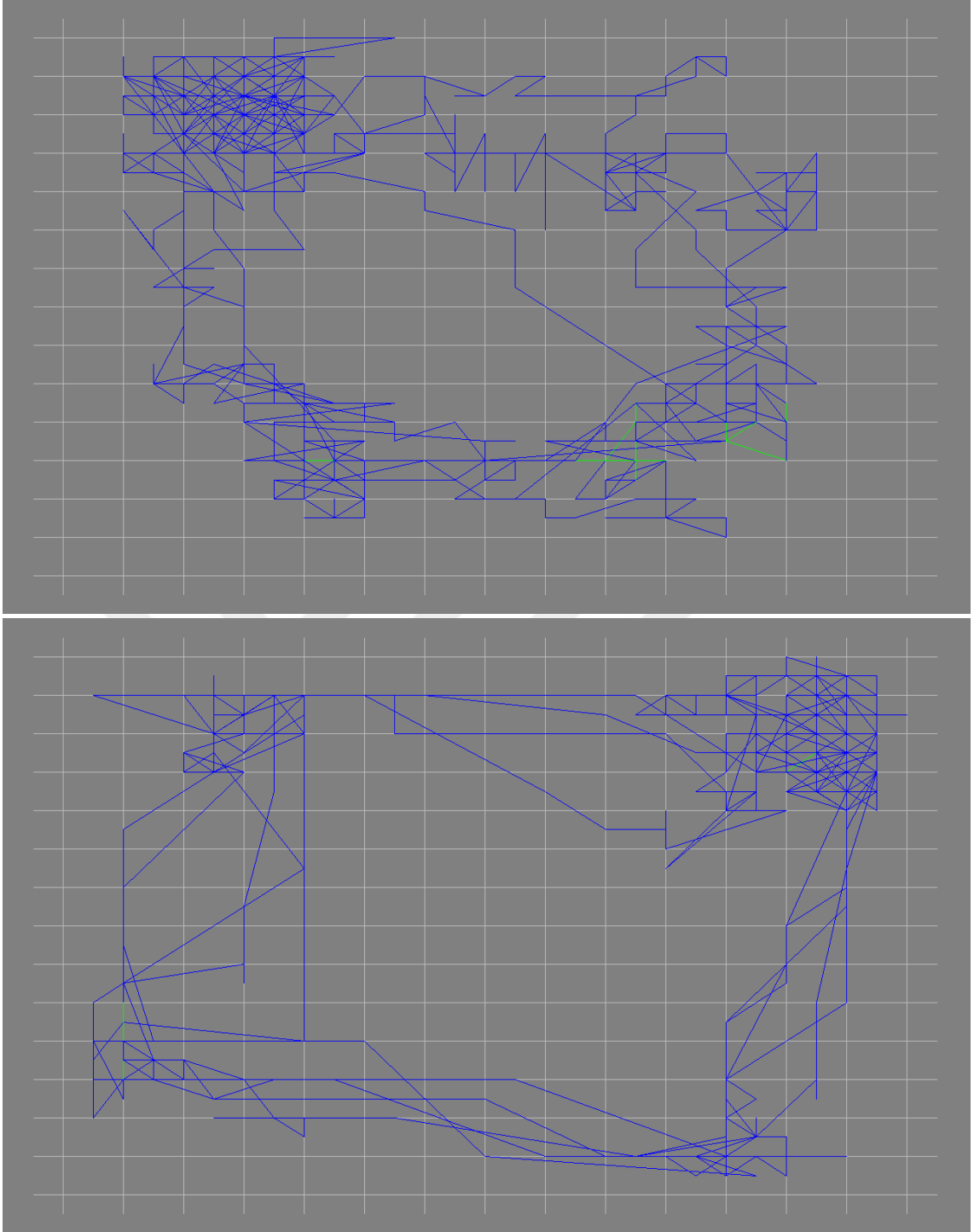
Deney Grupları	Hayvan Sayısı	Ortalama±SS
Kontrol	9	1967.51±674.34
Depresyon	7	1454.94±494.29
Essitalopram	5	2126.84±771.43
Seftriakson	8	2204.31±930.79
p=0.342		



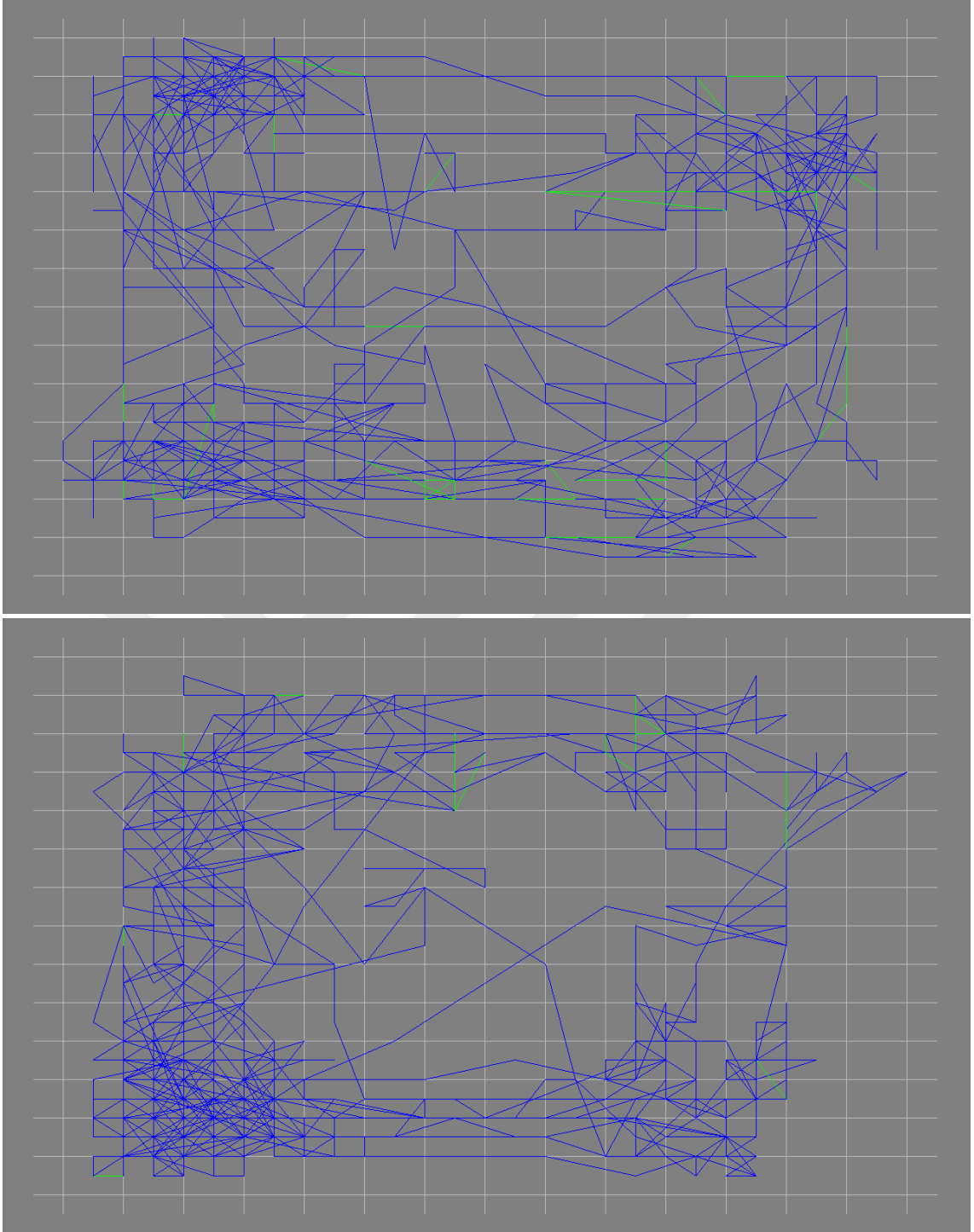
Şekil 4.3. Kontrol grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler



Şekil 4.4. Depresyon grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler



Şekil 4.5. Essitalopram grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler



Şekil 4.6. Seftriakson grubundan rastgele seçilen 2 sıçanın yaptığı hareketler

Lokomotor testlerin herhangi bir tedavi uygulanmayan kontrol grubunun ortalara ve köşelere defalarca gittiği görülmektedir. Depresyon grubunda ise hayvanlar ortaya neredeyse hiç gitmemiş ve tek bir tarafa yönelmişlerdir. Essitalopram ve seftriakson gruplarında ise kontrole benzer şekilde ortalara gittiği ve her köşeye defalarca uğradığı

görülmektedir. Çalışmamızda depresyonun oluşturulduğu ve tedavi edildiği lokomotor aktivite testleri ile de valide edilmiştir.

4.4. Voltametri Sonuçları

Derin beyin stimülasyonu için 5 mili amper 200 dalga boyu genişliğinde elektrik akımı verildi. KCI içinse 100 milimolar konsantrasyonda hazırlanmış solüsyon ilgili beyin bölgelerine verildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. In-vivo voltametri elektrik stimülasyonu ve kimyasal indüksiyonla salınan endojen glutamatın geri alım süreleri

İNDÜKLENEN ENDOJEN GLUTAMAT GERİ ALINIM SÜRELERİ				
(T₈₀, saniye cinsinden)				
	Elektrik Stimülasyon		KCI	
	CA3	DS	CA3	DS
Kontrol	0.65±0.28	0.45±0.10	3.71±1.16	3.65±0.84
Depresyon	0.81±0.12	1.20±0.20*	3.36±1.04	4.23±1.46*
Essitalopram	0.87±0.59	0.68±0.19 ⁺	4.06±1.32	4.80±0.91 ⁺
Seftriakson	0.62±0.17	1.18±0.72	3.00±1.50	2.37±1.25 ⁺

Veriler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir. p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

* kontrol grubu ile karşılaştırmayı, + depresyon grubu ile karşılaştırmayı göstermektedir.

Her bir grubun her bir bölgesi için en az 20 pik'in geri alım süreleri değerlendirilmiştir.

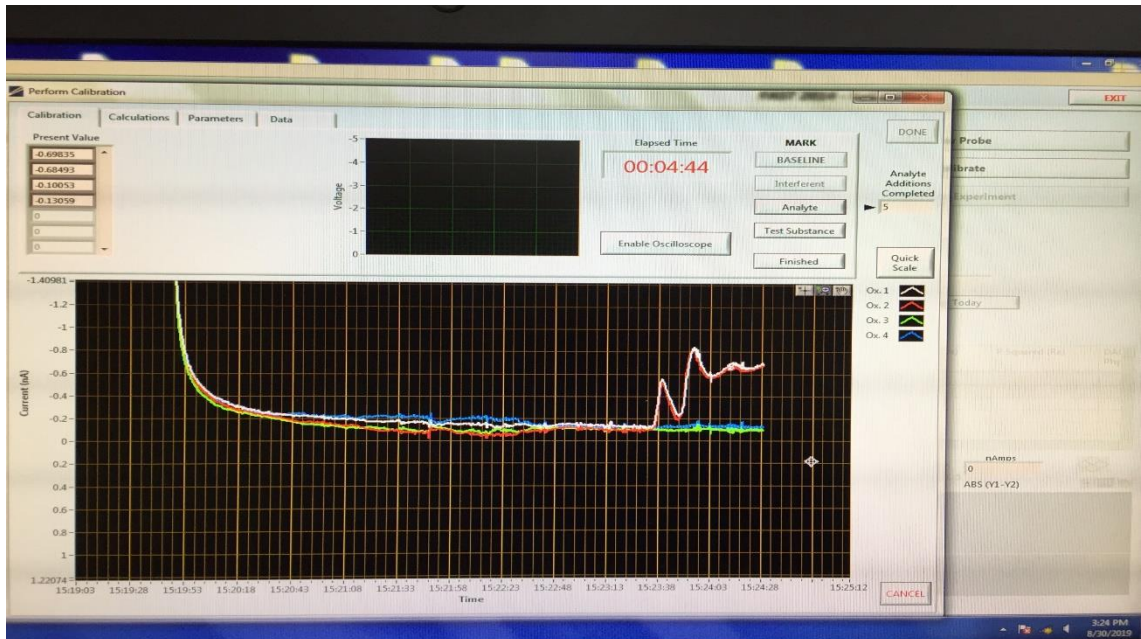
CA3 ve DS bölgelerinden alınan indüklenen endojen glutamat piklerinin t80 süreleri) tabloda gösterilmiştir.

DS bölgesi için; Derin beyin stimülasyonu uygulanan kontrol grubunun geri alım süresi ortalaması 0.45±0.10 sn, depresyon grubunda ise bu ortalama 1.20±0.20 sn olarak anlamlı şekilde uzamıştır. Essitalopram grubunda depresyon grubu ile karşılaştırıldığında 0.68±0.19 sn ortalamayla glutamat geri alım süresi anlamlı derecede kısalmıştır. Seftriakson grubunda ise 1.18±0.72 sn ortalamayla kontrol grubu ile kıyaslandığında glutamat geri alım süresi kısalmıştır (Tablo 4.5).

CA3 bölgesi için; Derin beyin stimülasyonu uygulanan kontrol grubunda ortalama t80 süresi 0.65 ± 0.28 sn, depresyon grubunda 0.81 ± 0.12 sn, essitalopram grubunda 0.87 ± 0.59 sn olarak bulunmuştur. Seftriakson grubunda 0.62 ± 0.17 sn ile depresyon grubuna ile kıyaslandığında glutamat geri alım süresinin kısaldığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.5).

DS bölgesi için; KCI uygulanan kontrol grubunun ortalama t80 süresi 3.65 ± 0.84 sn olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında depresyon grubunda glutamat geri alım süresi anlamlı biçimde 4.23 ± 1.46 sn'ye uzamıştır. Essitalopram grubunda glutamat geri alım süresi 4.80 ± 0.91 sn olarak gözlemlenmiştir. Seftriakson grubuna uygulandığında ise depresyon grubuna kıyasla glutamat geri alım süresi anlamlı biçimde 2.37 ± 1.25 sn'ye kısalttığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.5).

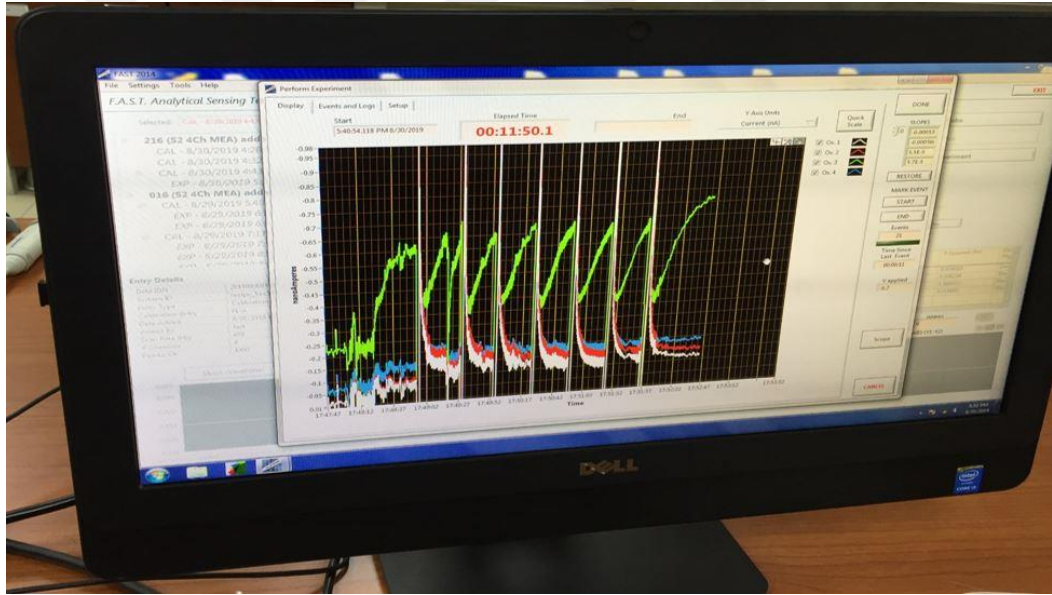
CA3 bölgesi için; KCI uygulanan kontrol grubunun glutamat geri alım süresi 3.71 ± 1.16 sn, depresyon grubunda 3.36 ± 1.04 sn Essitalopram grubunda 4.06 ± 1.32 sn olarak gözlemlenmiştir. KCI uygulanan seftriakson bölgesinde ise depresyon grubu ile kıyaslandığında glutamat geri alım süresinin 3.00 ± 1.50 sn olarak kısaldığı gözlemlendi (Tablo 4.5).



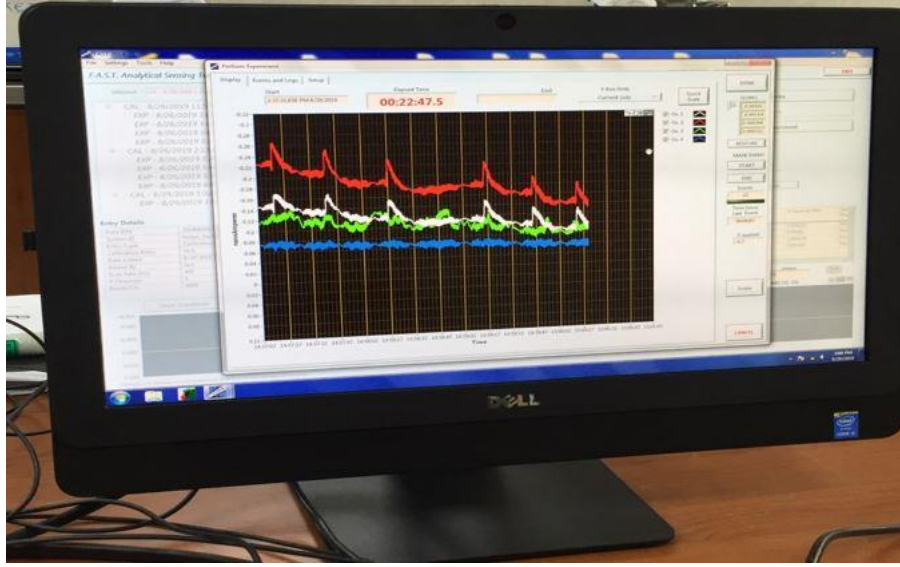
Şekil 4.7. Voltametri deneyi öncesi elektrot kalibrasyonu



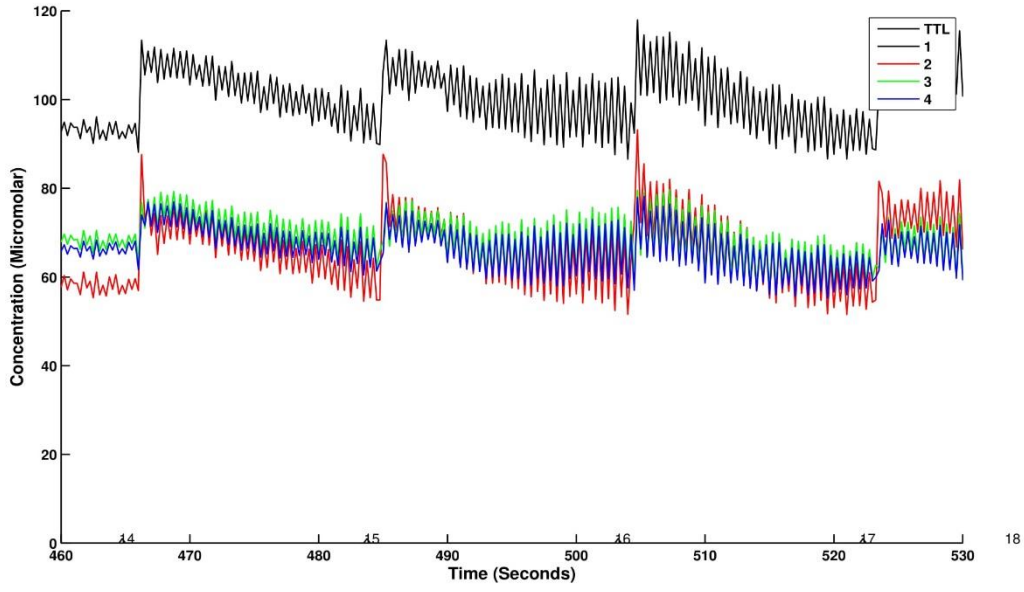
Şekil 4.8. Derin beyin stimülasyonu uygulamak için kullanılan osilatör



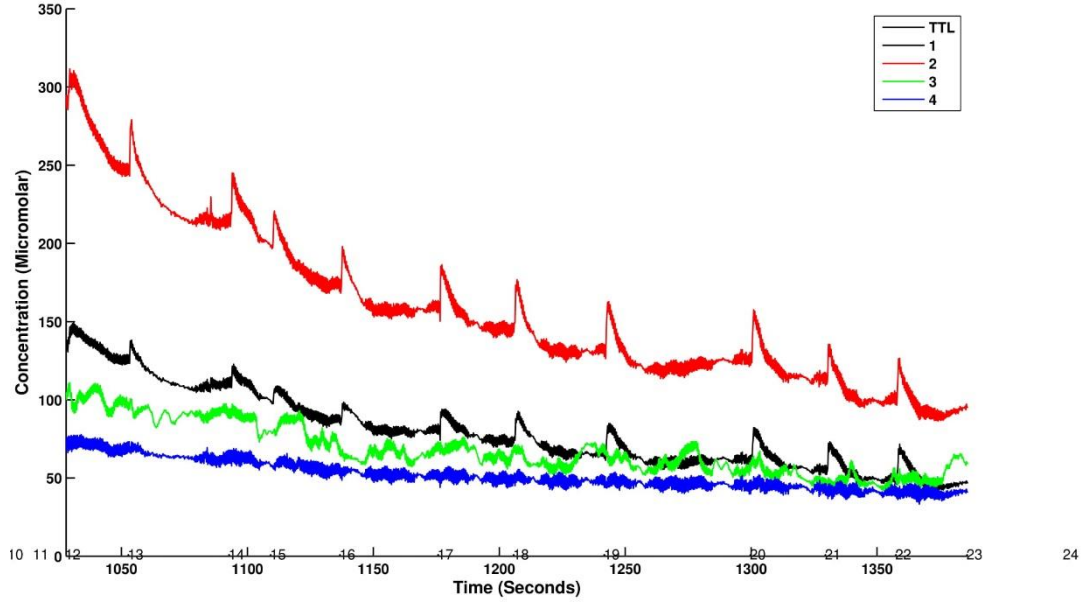
Şekil 4.9. Voltametri deneyi sırasında alınan derin beyin stimülasyonu grafiği



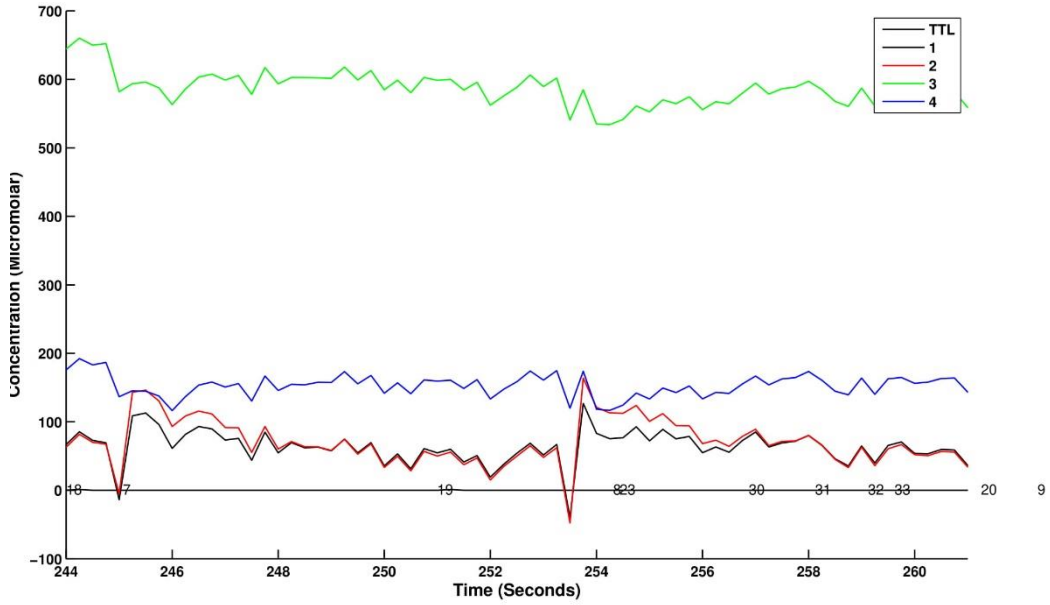
Şekil 4.10. Voltametri deneyi sırasında alınan KCl grafiği



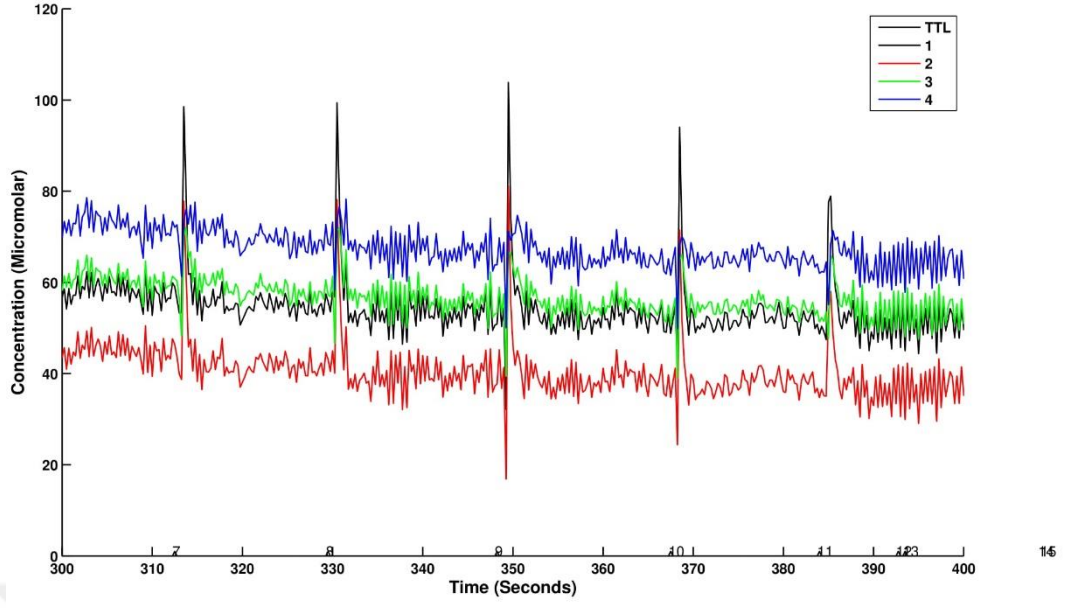
Şekil 4.11. Kontrol grubuna uygulanan derin beyin stimülasyonundan elde edilen glutamat pikleri



Şekil 4.12. Depresyon grubuna uygulanan KCl'den elde edilen glutamat pikleri



Şekil 4.13. Essitalopram grubuna uygulanan derin beyin stimülasyonundan elde edilen glutamat pikleri



Şekil 4.14. Seftriakson grubuna uygulanan KCl'den elde edilen glutamat pikleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, depresyonun tedavisinde kullanılmakta olan, derin beyin stimülasyonunun ve henüz tedavide kullanılmayan lakin ileride kullanılması mümkün olabilecek KCl'nin, etki mekanizmalarından birinin “glutamatın geri alım parametrelerinde değişim” olabileceğini göstermektir. Depresyonda önemli olan bölgelerden uygulanan DBS'nin hangi depresyonla ilişkili bölge üzerinden daha fazla etkili olduğunu ve bunun glutamat geri alım parametreleri üzerindeki etkisini göstermek için 2 farklı en önemli depresyon bölgesi çalışmamıza dâhil edilerek çalışmalar yapılmıştır.

Derin beyin stimülasyonu, stereotaksis ile beyindeki belirli bir hedef üzerinde elektriksel bir uyarın kullanılmasını içeren bir yöntemdir.¹⁹⁸ Minimal invaziv, güvenli, ayarlanabilir ve geri dönüşümlü bir sinir girişim teknolojisidir. Şu anda bu teknik, hareket bozukluklarını tedavi etmek için yaygın olarak uygulanmaktadır ve kombine anksiyete ve depresyon dâhil olmak üzere zihinsel semptomlar üzerinde umut verici etkiler vaat etmektedir. Bu nedenle derin beyin stimülasyonu; depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, bağımlılık, Tourette sendromu, presenil demans, anoreksiya nervoza ve diğer refrakter psikiyatrik hastalıkları için yeni bir tedavi olarak kullanılabilir.¹⁹⁸ Bu nedenle çalışmamızda deney hayvanlarının CA ve DS bölgelerine 200 dalga boyu genişliği 5 mili amper gücünde elektrik akımı uygulanarak DBS gerçekleştirilmiştir¹⁹⁹

Derin beyin stimülasyonu (DBS), beynin belirli alanlarının aktivitesini elektriksel stimülasyon yoluyla modüle ederek çeşitli beyin temelli bozuklukları tedavi etmek için kullanılmıştır. Şu anda DBS, en yaygın olanı Parkinson hastalığı olan bazı nörolojik bozukluklar için bir terapi olarak kullanılmaktadır.⁷ Bununla birlikte, DBS'nin depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar için etkinliği konusunda önerilerde bulunulmuş, bunlardan küçük bir kısmı, farklı hedef bölgelerde tedaviye dirençli depresyon için DBS'nin klinik

yararını araştıran çalışmalara ışık tutmuştur.¹⁴⁵

Nörodejeneratif bozuklukların yaygınlığı ve hücre dışı glutamattaki karakteristik artışı, araştırmacıları potansiyel nöroprotektif yaklaşımları incelemek için in vitro ve in vivo eksitotoksisite modelleri geliştirmeye yönlendirmiştir.²⁰⁰ Düşük ve ultra düşük doz toksinlerin glutamat toksisitesi üzerindeki modüle edici etkilerini incelemek için bu tür modeller kullanılmaktadır.²⁰¹ Biz de çalışmamızda çok düşük doz KCl kullanarak glutamat geri alım süreçlerindeki değişiklikleri gözlemledik ve ileride nöroprotektif olarak kullanılabilecek bir seçeneği in-vivo olarak test edip sonuçlarını ortaya koyduk.

İnme, dünyada üçüncü ölüm nedeni ve yetişkinlerde ciddi sakatlığın önde gelen nedeni olarak önemli bir tıbbi yük olmasına rağmen, terapötik müdahale temelde hızlı revaskülarizasyon veya önleme tedbirleriyle sınırlıdır.^{202, 203} Çok sayıda çalışma, serebral iskemi durumunda, nöronal hasarın boyutunun, terapötik müdahale ve doku kurtarma için birkaç saatlik bir pencere sunan dinamik bir süreç olduğunu ortaya koymuştur.²⁰⁴ Nöroprotektif ajanlar, akut inme sonrası durumda hala önemli ölçüde karşılanmamış bir ihtiyaç olduğundan, son yıllarda nöroprotektif kavramlar ve maddeler için yoğun bir araştırma yapılmıştır. Sonuç olarak, hayvan deneylerinde nörolojik sonucu iyileştiren bir dizi ümit verici bileşik tanımlanmıştır, ancak bu ajanların hiçbirinin klinik çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanmamıştır.²⁰⁵⁻²⁰⁸

β -laktam antibiyotiklerle ilgili olarak, geriye dönük bir vaka kontrol analizi (1888 vaka, 9440 kontrol) penisilin alımı ile inme riski arasında koruyucu bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.²⁰⁹ Dahası, beta-laktam antibiyotiklerin son zamanlarda ALS ile ilgili hayvan deneylerinde ve bir inme profilaksi tedavi protokolünde nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir.^{210, 211}

Stres, glutamat nörotransmisyonu ve depresyon arasındaki ilişkiye dair artan kanıtlar mevcuttur.²¹² Hücre dışı glutamat konsantrasyonları, davranışsal stres

faktörlerine maruz kaldıktan sonra birçok beyin bölgesinde artar. Buna uygun olarak, glutamat taşıyıcılarının (GLT1, EAAT2) ekspresyonu, strese maruz kaldıktan sonra potansiyel olarak artan stres kaynaklı glutamat salımına telafi edici bir yanıt olarak artar.²¹² Ek olarak, son zamanlarda yapılan bir dizi hayvan ve insan çalışması, glutamat nörotransmisyonunu modüle eden birkaç ajan sınıfının antidepresan benzeri özelliklere sahip olduğunu göstermiştir.^{213, 214} Bu bulgular, strese bağlı aşırı glutamat salınımının, glutamat nörotransmisyonunda ve döngüsünde bozulmaya yol açarak, kemirgenlerde stresle ilişkili, depresif benzeri davranışların ortaya çıkmasına ve potansiyel olarak insanlarda duygu durum bozukluklarının patofizyolojisine ve patogeneze katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir.²¹⁵

Bu doktora tez çalışmasında, sıçanları depresyona sokmak için kronik öngörülemeyen hafif stres modeli kullanılmıştır.²¹⁶ Doktora tez çalışmasında, depresyon modelinin validasyonu: Lokomotor aktivite testi, zorunlu yüzme testi ve sükroz tercih testleri ile yapıldı.²¹⁷ İn-vivo voltametri gibi elektrokimyasal yöntemler, patofizyolojik etki mekanizmalarını anlamak ve dolayısıyla terapötik yaklaşımlar geliştirmek için kullanılabilir. Özellikle, belirli enzim kaplı mikro biyosensörler ile voltametri; iskemi, ilaç bağımlılığı ve özellikle depresyon modellerini incelemek için kullanılmıştır.²¹⁸ Biz de çalışmamızda in-vivo voltametri kullandık. Canlıda nörotransmitterlerin hareketlerini saniye saniye tespit edebilen başka bir yöntem yoktur. Şu an bu yöntemi Türkiye’de sadece Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı yurt dışı eğitimlerini tamamlayarak 2007 yılından itibaren uygulayabilmektedir.

Hipokampus, majör depresif bozukluğun (MDB) patogenezinde rol oynayan önemli bir bilişsel merkez olarak kabul edilir.²¹⁹ Hipokampal hacim azalmaları nörogörüntülemelerde yaygın olarak gözlemlenmesine rağmen, bu tür bulgular tanısal ve diğer klinik farklılıklar (örn. yaş, tedavi durumları, hastalığın kronikliği vb.) nedeniyle

literatürdeki bilgiler çeşitlidir. Çalışmalar arasındaki heterojenliğin bir başka nedeni, kullanılan hipokampusun gerçek tanımında yatıyor olabilir. Hipokampal hacim değişimlerini tahmin etmek için 60'ın üzerinde farklı anatomik kılavuz kullanılmaktadır.²²⁰ İnsan hipokampusu, medial temporal lob içinde birbiriyle ilişkilidir ancak anatomik olarak çeşitli alt yapılardan oluşur.²²¹ Bizim hipokampus CA3 bölgesi sonuçlarımız da, hem DBS hem de kimyasal indüksiyonla endojen glutamat değişimi, DS bölgesi gibi anlamlı olmamış, minimal t80 değişiklikleri ölçülebilmektedir (Tablo 4.2).

Sükroz tolerans testinde depresyon grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında sükroz ve su alımında artış elde edilmiştir. Essitalopram ve seftriakson grupları da depresyon grubu ile karşılaştırıldığında artış vardı. Literatür verileri dikkate alındığında essitalopram grubun depresyon grubu ile karşılaştırıldığında, literatürle paralel şekilde²²² arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Azalma da görülebilir. Aynı şekilde seftriakson EAAT2'yi upregüle ettiği için literatürle paralel şekilde²²³ sükroz tolerans testinde normale yaklaştırdığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.2).

Zorunlu yüzmeye testi sonuçlarına göre depresyon grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artan hareketsiz kalma süreleri ile depresyon modelinin başarılı bir şekilde oluşturulmuş olduğu görülmektedir. Depresyon grubu ile essitalopram ve seftriakson grupları karşılaştırıldığında essitalopram ve seftriakson gruplarının azalmış hareketsiz kalma süreleri bu tedavilerin depresyona iyi geldiğini göstermektedir (Tablo 4.1).

Majör depresif bozukluk, hastanın hayatı üzerinde zayıflatıcı etkileri olan dünya çapında bir hastalıktır.²²⁴ Yaygın tedaviler arasında farmakoterapi, psikoterapi ve elektrokonvülsif tedavi bulunur. Birçok hasta bu tedavilere yanıt vermez ve bu durum alternatif terapötik modalitelerin araştırılmasına yol açmıştır. Derin beyin stimülasyonu (DBS) bu yöntemlerden biridir.⁸ İlk olarak hareket bozukluklarının tedavisinde başarıyla

kullanıldı ve o zamandan beri psikiyatrik bozuklukların tedavisine kadar kullanımı genişletildi.¹²⁶⁻¹²⁸ DBS hala gelişmekte olan bir tedavi olmasına rağmen, tedaviye dirençli depresyonu (TRD) olan hastalarda yapılan ön denemelerde umut verici etkinlik ve güvenlik gösterilmiştir. Ayrıca, nörogörüntüleme bazı DBS hedeflerinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynamıştır ve bu yeni müdahalenin etki mekanizmasını değerlendirmek için önemli bir araç olmaya devam etmektedir.¹²⁹ Klinik öncesi hayvan çalışmaları, DBS'nin TRD için olası etki mekanizmaları hakkındaki bilgileri genişletmiştir. DBS'nin ciddi psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda nöroşirürjiyi de içerdiği göz önüne alındığında, rıza verme kapasitesi ile ilgili etik sorular ortaya çıkmaktadır; bu konular dikkatle değerlendirilmeye devam edilmelidir.^{130, 131}

DS bölgesine uygulanan derin beyin stimülasyonunda kontrol grubunun glutamat geri alım süresi ortalaması 0.45 ± 0.10 sn, depresyon grubunda ise bu ortalama 1.20 ± 0.20 sn olarak anlamlı şekilde uzamıştır. Essitalopram grubunda depresyon grubu ile karşılaştırıldığında 0.68 ± 0.19 sn ortalamayla glutamat geri alım süresi anlamlı derecede kısalmıştır. DBS'nin glutamat üzerindeki etkisi esitalopramla kontrole yaklaşmıştır (Tablo 4.2).

CA3 bölgesine uygulanan derin beyin stimülasyonunda kontrol grubunda ortalama t80 süresi 0.65 ± 0.28 sn, depresyon grubunda 0.81 ± 0.12 sn, essitalopram grubunda 0.87 ± 0.59 sn olarak bulunmuştur. Seftriakson grubunda 0.62 ± 0.17 sn ile depresyon grubuna ile kıyaslandığında glutamat geri alım süresinin kısaldığı gözlemlenmiştir. CA3 bölgesinden yapılacak DBS uygulamasının etkinliğinin çok düşük olacağı kanaatine varılmıştır.

Hipokampal kültürlerde c-fos transkripsiyonel aktivasyonu üzerine yapılan çalışmalar, glutamat tarafından uyarılan Ca^{+2} girişinin ve potasyum klorür (KCl) tarafından uyarılan Ca^{+2} girişinin, iki farklı güçlendirici elementi hedefleyen iki farklı

sinyal yolunun aktivasyonuna yol açtığını göstermiştir. Glutamatın, NMDA reseptörleri ile etkileşimi, serum yanıt elemanı (SRE) yoluyla c-fos indüksiyonuna yol açarken; KCl, L-tipi Ca^{+2} kanalları üzerindeki etkisiyle, Ca^{+2} / kalmodulin (CaM) CRE kinaz aracılı olarak ile c-fos geninin NMDA reseptör aracılı indüksiyonu için önemlidir.⁸³

Striatumda; sinyal transdüksiyonu ve gen ekspresyonu, beyin bozukluklarının, terapötik ilaç tedavilerinin ve ilaç bağımlılığına nöronal adaptasyonun önemli mekanizmalarıdır. Bading ve ark.,²²⁵ bu yolu glutamat/NMDA reseptör sinyali iletim yollarından ayırmak, L-tipi Ca^{+2} kanallarını aktive etmek için primer striatal kültürlerde KCl-depolarizasyonu kullanmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, primer striatal kültürde CREB fosforilasyonunun ve KCl-depolarizasyonunu takiben gen ekspresyonunun, L-tipi Ca^{+2} kanalları kadar NMDA reseptörlerinin fonksiyonuna da dayandığını bulunmuştur. Ayrıca, CaM kinaz, Ca^{+2} giriş yolundan bağımsız olarak striatal nöronlarda Ca^{+2} aracılı CREB fosforilasyonu için önemlidir. Bu, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve KCl tarafından uyarılan Ca^{+2} sinyallerinin, farmakolojik olarak ayırt edilebilir iki yolla çekirdeğe yayıldığı hipokampal kültür sonuçlarının tersidir.²²⁶

2009 yılında, Garcia ve ark.²²⁷ tarafından vezikül “glutamat taşıyıcı 1” knockout bir fare ile depresyon modelinde glutamat/GABA oranındaki artışı saptamak için MR spektroskopisi kullanıldı. Depresyon şiddeti ile plazma glutamat seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon vardır.²²⁸ Primer nöron hücre kültürlerinde yapılan sinaptik hiperglutamat voltametri çalışmaları, yüksek doz glutamatın reseptörlere zarar vermediğini göstermiştir.²²⁹

Matrisciano ve ark.²³⁰ depresyon ve benzeri kronik stresle ilişkili hastalıklarda, farelerin hipokampusundeki presinaptik inhibe edici otoreseptör olan mGluR 2/3 reseptörünün ekspresyonunun azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca prefrontal korteksin hipokampüsten glutamaterjik uyarılar aldığını göstermişlerdir. Hipokampüsteki mGlu

reseptörlerinin kaybı, glutamaterjik transfer moleküllerinin prefrontal kortekse göçüne yol açarak, glutamaterjik salınımın artmasına neden olur.

DS bölgesine uygulanan KCl muamele gruplarında; kontrol grubunun ortalama t80 süresi 3.65 ± 0.84 sn olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında depresyon grubunda glutamat geri alım süresi anlamlı biçimde 4.23 ± 1.46 sn'ye uzamıştır. Seftriakson grubuna uygulandığında ise depresyon grubuna kıyasla glutamat geri alım süresi (t80) anlamlı biçimde 2.37 ± 1.25 sn'ye kısalttığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.5). Seftriakson'un Rothstein'in çalışmasına göre EAAT ekspresyonlarını arttırdığı ispatlanmıştır.²¹⁰ Bu t80 süresinin kısılması glutamati geri alan bu eksitator amino asit taşıyıcılarına bağlı olabilir.

CA3 bölgesine uygulanan KCl muamele gruplarında; kontrol grubunun glutamat geri alım süresi 3.71 ± 1.16 sn, depresyon grubunda 3.36 ± 1.04 sn Essitalopram grubunda 4.06 ± 1.32 sn olarak gözlemlenmiştir. KCl uygulanan seftriakson bölgesinde ise depresyon grubu ile kıyaslandığında glutamat geri alım süresinin 3.00 ± 1.50 sn olarak kısaldığı gözlemlendi (Tablo4.5).

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre, KCl uygulaması da, derin beyin stimülasyonuna benzer şekilde endojen glutamatın indüklenmesine neden olmuş, depresyonda geri alım süreleri çoğu bölgede uzamış, antidepresan ve seftriakson bu uzamaları çoğunlukla normale yaklaştırmıştır. Burda antidepresan ilacın (essitalopram) glutamat nörotransmitteri üzerinden de etki ettiği gösterilmiştir. Seftriakson da transporter ekspresyonlarını artırdığı bilinen bir ilaç olark glutamatın geri alınımını çoğu bölgede hızlandırabilmiştir.

Glutamat geri alım süresindeki değişikliklerin bazı hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Kronik ağrı, Alzheimer, ALS (amyotrofik lateral skleroz) bunlardandır.^{231, 232,142.} Glutamatın geri alımı doğrudan glutamatın taşıma

aktivitesiyle ilişkilidir. Glutamat taşıyıcılarının aktivitesini artıran ilaçların bu hastalıklarda faydalı olduğu bulunmuştur.²³³ Bizim sonuçlarımızda ise elektrik stimülasyonu ve KCl indüksiyonuyla oluşan endojen glutamat salınımının geri alım süreleri depresyonlu hayvanlarda kontrol grubuna göre uzamıştır. Seftriakson grubunda KCl indüksiyonu DS bölgesinde anlamlı olarak kısalmıştır. Diğer bölgelerde de kısalma vardır ancak istatistiksel anlam oluşmamıştır.

2015 yılında yapılan araştırma, essitalopramın NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu azaltabileceğini göstermiştir.²³⁴ Çalışmamızda, derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulaması, glutamatın çevreden daha hızlı uzaklaştırılmasına ve NMDA reseptörüne ulaşan glutamat miktarının azalmasını sağlamıştır. Seftriaksonun GLT1 taşıyıcısının, özellikle de glutamatın ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. Seftriakson tedavisinden sonra, EAAT1, EAAT3 ve EAAT4'ün ekspresyonunun değişmediği gösterilmiştir.²³⁵ Bir makalede, CA3 alanındaki EAAT1 seviyesinin diğer beyin alanlarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.²³⁶ Bu çalışmalar bizim çalışmamızı desteklemektedir. Bizdeki sonuçlar da CA3 alanının elektriksel ve kimyasal indüksiyonla glutamat salınımı için daha az hassas olduğunu göstermektedir. Yani acaba DBS de sadece EAAT1'i mi indüklüyor, diğerlerine etki edemediği için mi etkisi sınırlı kalıyor? Bu durum ileri çalışmalarla anlaşılacak bir durumdur.

Ayrıca ketaminin NMDA reseptörü üzerinde bağlanma yeri olduğu ve depresyon tedavisinde hızlı etkisi olduğu gösterilmiştir.²³⁷ Bu çalışma sayesinde, derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamalarının, glutamatın geri alım hızını artırdığı ve dolayısıyla depresyonda etkili olduğu gösterilmiştir. DBS ve KCl uygulamalarının bu doktora tezi çalışma sonrası, depresyonun erken tedavisinde denenmesi düşünülebilir. Antidepresif ilaçların etki edebilmesi 2 haftayı bulması düşünüldüğünde DBS ve kimyasal indüksiyonun psikiyatrinin beklentilerine umut olabileceği öngörülmektedir.

Derin beyin stimölasyonu (DBS), tedaviye dirençli depresyon (TRD) olan bireyler için potansiyel bir terapi olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, kullanımı, potansiyel faydaları üzerinde sahip olabileceği potansiyel zarar hakkında endişeler ile etik açıdan tartışmalı olmuştur. Pek çok bilim insanı, depresyon için DBS ile ilgili etik endişelere yanıt vermiştir, ancak bu çalışmalar, özellikle kişilik ile ilgili oldukları için ampirik kanıtlarla desteklenen çok az sayıda çalışma vardır.¹³⁶ Sorun, hastanın beyinde, benlik veya kimlik duygusunu olumsuz yönde etkileyebilecek fonksiyonel değişikliklere neden olabilen DBS'nin potansiyel yan etkilerinden kaynaklanmaktadır.⁷ Bunlar da DBS'nin probunun büyüklüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir (226 mikrometre x 166 mikrometre).²³⁸ Probu bu büyüklüğü stimölasyon yapılan bölgenin dışına çıkılarak, nöron hasarına, istenmeyen çok sayıda klinik yan etkiye neden olmaktadır. Bizim kullandığımız elektrotlarda bu sorunun olmadığı ölçüleriyle ispatlanmıştır. Gerek ürettiğimiz, gerekse satın aldığımız elektrotların boyutlarının çok küçük olması (50 mikrometre x 150 mikrometre), sıçanda bile zararsızlığının gösterilmiş olması (Binns BC), elektrotların DBS'nin mevcut büyük ölçülü stimölatörlerinin²³⁹ yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda in-vivo voltametri tekniği kullanarak beyne verilen derin beyin stimölasyonunun depresyonla ilişkisi kanıtlanmış, indüklenmiş endojen glutamatın geri alım sürelerinin nasıl etkilendiğini ortaya konmuştur. Yapılan bu çalışma ile DBS'nin depresyonda glutamat üzerinden de etki ettiği belli beyin bölgesinde (DS) kesinleştirilmiştir.

Sonuç olarak derin beyin stimölasyonunun ve KCl uygulamalarının özellikle DS bölgelerinde glutamat geri alım sürelerini kısaltabildiği gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Depresyonla ilişkili CA3 ve DS alanlarında, kontrol, depresyon, seftriakson, essitalopram gruplarında, derin beyin ve KCl stimülasyonu ile endojen salınan glutamatın geri alım süreleri arasında (t80) farklılıklar gözlemlendi. In vivo voltametri çalışmaları, derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamalarının, depresyon sebepli oluşan glutamat geri alımının yavaşlamasını essitalopram ve seftriakson tedavisi ile düzeltilebileceğini göstermiştir. Depresyon hastalığının tedavisinde günümüzde sıklıkla kullanılmakta olan antidepresan ilaçlar, tedavi etkinliği açısından yetersiz kalmaktadır. Bu yetersizliğin esas nedeni depresyon hastalığının etiolojisindeki mevcut yaklaşımların yalnızca noradrenalin ve serotonin geri alım modeli üzerine kurulmuş olmasıdır. Hâlbuki bu çalışma glutamat nörotransmitterinin de depresyonun oluşumu ve antidepresan ilaçların tedavi edici etkilerinde önemli olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, derin beyin stimülasyonunun ve KCl uygulamalarının depresyon tedavisindeki etkilerinin glutamaterjik sistemler üzerinden de olduğunu göstermiştir. Depresyon oluşturulmuş deney hayvanlarında derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamaları istatistiksel olarak anlamlı şekilde DS bölgesinde glutamat geri alım sürelerini kısaltmış ancak CA3 bölgesinde istatistiksel olarak glutamat geri alım sürelerini anlamlı ölçüde etkileyememiştir.

Derin beyin stimülasyonu ve KCl uygulamalarının ileride depresyonun tedavisinde daha güvenilir bir şekilde rol alabileceği, mevcut çalışmamızdan yola çıkarak DBS uygulama bölgelerinin revize edilebileceği, yapılacak ileriki çalışmalarla netlik kazanacaktır.

Gerek ürettiğimiz, gerekse satın aldığımız elektrotların boyutlarının çok küçük olması (50 mikrometre x 150 mikrometre), sıçanda bile zararsızlığının gösterilmiş olması²⁴⁰, elektrotların DBS'nin mevcut büyük ölçülü stimülatörlerinin yerine

kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İleri çalışmalarda, ülkemizde “serbest hareket edebilen hayvan voltametri çalışmaları” başlayınca, DBS ve KCl uygulamaları anestezi altındaki hayvanların dışında serbest hareket edebilen hayvanlarda da uygulanabilecek ve bu yöntemlerin uzun dönemli etkileri de hayvanlarda kaydedilebilecektir. Alınan beyin dokusu örneklerinde moleküler teknikler kullanılarak glutamat reseptör ve transporter ile ilişkili gen ve protein seviyeleri ölçülerek, glutamatın t_{80} seviyelerinin neden hızlandığına yönelik ilerde açıklama yapılabilir. Çünkü fonksiyonel glutamat geri alım hızının artması mevcut taşıyıcıların hızlı çalışmasından mı yoksa transporter miktarı artışından mı kaynaklanmıştır. Bu soru ileri araştırma gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*, 2018, 392: 2299-2312.
2. Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2008, 10: 271-277.
3. Ng CWM, How CH, Ng YP. Major depression in primary care: making the diagnosis. *Singapore medical journal*, 2016, 57: 591-597.
4. McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol research : current reviews*, 2019, 40: arcr.v40.41.01.
5. Reddy MS. Depression: the disorder and the burden. *Indian journal of psychological medicine*, 2010, 32: 1-2.
6. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient preference and adherence*, 2012, 6: 369-388.
7. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, Matthews K, McIntyre CC, Schlaepfer TE, Schulder M, Temel Y, Volkmann J, Krauss JK. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature reviews. Neurology*, 2019, 15: 148-160.
8. Delaloye S, Holtzheimer PE. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2014, 16: 83-91.
9. Clapham DE. Calcium Signaling. *Cell*, 2007, 131: 1047-1058.
10. Linn CL, Gafka AC. Modulation of a voltage-gated calcium channel linked to activation of glutamate receptors and calcium-induced calcium release in the catfish retina. *The Journal of physiology*, 2001, 535: 47-63.
11. Klette KL, DeCoster MA, Moreton JE, Tortella FC. Role of calcium in sigma-mediated neuroprotection in rat primary cortical neurons. *Brain Res*, 1995, 704: 31-41.

12. Yang SN, Wang YH, Tung CS, Ko CY, Liu YP. Effects of Escitalopram on a Rat Model of Persistent Stress-Altered Hedonic Activities: Towards a New Understanding of Stress and Depression. *Chin J Physiol*, 2015, 58: 404-411.
13. Chotibut T, Davis RW, Arnold JC, Frenchek Z, Gurwara S, Bondada V, Geddes JW, Salvatore MF. Ceftriaxone increases glutamate uptake and reduces striatal tyrosine hydroxylase loss in 6-OHDA Parkinson's model. *Molecular neurobiology*, 2014, 49: 1282-1292.
14. Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, Spedding M, Muñoz C, Rothstein J, McEwen BS. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101: 2179-2184.
15. Zarate CA, Jr., Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, Charney DS, Manji HK. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1003: 273-291.
16. Sanacora G, Rothman DL, Mason G, Krystal JH. Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1003: 292-308.
17. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016, 2: 16065.
18. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Medina Mora ME, Ono Y, Ormel J, Pennell BE, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D, Kessler RC. Cross-national associations between gender

- and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66: 785-795.
19. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, 2011, 9: 90.
 20. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, Charlson F, Davis A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 2015, 386: 743-800.
 21. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2009, 5: 363-389.
 22. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2002, 4: 7-20.
 23. Hulvershorn LA, Cullen K, Anand A. Toward dysfunctional connectivity: a review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder. *Brain imaging and behavior*, 2011, 5: 307-328.
 24. Ménard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 62-80.
 25. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, Fava M, Nierenberg AA, McGrath PJ, Warden D, Niederehe G, Hollon SD, Rush AJ.

- Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2007, 164: 739-752.
26. Mohr DC, Burns MN, Schueller SM, Clarke G, Klinkman M. Behavioral Intervention Technologies: Evidence review and recommendations for future research in mental health. *General Hospital Psychiatry*, 2013, 35: 332-338.
 27. Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 259-267.
 28. Thase ME, Denko T. Pharmacotherapy of mood disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 2008, 4: 53-91.
 29. Schumann G, Binder EB, Holte A, de Kloet ER, Oedegaard KJ, Robbins TW, et al. Stratified medicine for mental disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 2014, 24: 5-50.
 30. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2010, 9: 155-161.
 31. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, Meaney MJ, Nestler EJ. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2018, 84: 272-288.
 32. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of Depression. *Neuron*, 2002, 34: 13-25.
 33. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 2004, 6: 104-111.

34. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2006, 8: 383-395.
35. O'Mara SM, Aggleton JP. Space and Memory (Far) Beyond the Hippocampus: Many Subcortical Structures Also Support Cognitive Mapping and Mnemonic Processing. *Frontiers in neural circuits*, 2019, 13: 52-52.
36. Muñoz RF, Beardslee WR, Leykin Y. Major depression can be prevented. *The American psychologist*, 2012, 67: 285-295.
37. Lodge DJ. The medial prefrontal and orbitofrontal cortices differentially regulate dopamine system function. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36: 1227-1236.
38. Wallis JD. Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nat Neurosci*, 2011, 15: 13-19.
39. Carmichael ST, Price JL. Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 1995, 363: 642-664.
40. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2016, 18: 7-21.
41. Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M, Lynd-Balta E. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *J Neurosci*, 1995, 15: 4851-4867.
42. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, 2008, 213: 93-118.
43. Reppucci C, Petrovich G. Organization of connections between the amygdala, medial prefrontal cortex, and lateral hypothalamus: a single and double retrograde tracing study in rats. *Brain structure & function*, 2015, 221.

44. Vertes RP. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, 2004, 51: 32-58.
45. Arnsten AFT. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 2009, 10: 410-422.
46. Phillips ML, Chase HW, Sheline YI, Etkin A, Almeida JR, Deckersbach T, Trivedi MH. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry*, 2015, 172: 124-138.
47. Kong L, Chen K, Tang Y, Wu F, Driesen N, Womer F, Fan G, Ren L, Jiang W, Cao Y, Blumberg HP, Xu K, Wang F. Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex in medication-naïve individuals with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 2013, 38: 417-422.
48. Hariri A, Tessitore A, Mattay V, Fera F, Weinberger D. The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes. *NeuroImage*, 2002, 17: 317-323.
49. Pessoa L. A Network Model of the Emotional Brain. *Trends in cognitive sciences*, 2017, 21.
50. Gentili C, Ricciardi E, Gobbini M, Santarelli MF, Haxby J, Pietrini P, Guazzelli M. Beyond Amygdala: Default Mode Network Activity Differs between Patients with Social Phobia and Healthy Controls. *Brain research bulletin*, 2009, 79: 409-413.
51. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol*, 2014, 10: 393-423.
52. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage*, 2006, 29: 409-416.

53. Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 2009, 10: 647-658.
54. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 2012, 338: 68-72.
55. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 426-437.
56. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature reviews. Neuroscience*, 2011, 13: 22-37.
57. Di Giovanni G, Svob Strac D, Sole M, Unzeta M, Tipton KF, Mück-Šeler D, Bolea I, Della Corte L, Nikolac Perkovic M, Pivac N, Smolders IJ, Stasiak A, Fogel WA, De Deurwaerdère P. Monoaminergic and Histaminergic Strategies and Treatments in Brain Diseases. *Frontiers in neuroscience*, 2016, 10: 541-541.
58. Fernstrom J, Fernstrom M. Tyrosine, Phenylalanine, and Catecholamine Synthesis and Function in the Brain. *The Journal of nutrition*, 2007, 137: 1539S-1547S; discussion 1548S.
59. Turner E, Loftis J, Blackwell A. Serotonin a la carte: Supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacology & therapeutics*, 2006, 109: 325-338.
60. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 1965, 122: 509-522.
61. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from

- monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29: 2-11.
62. Lindseth G, Helland B, Caspers J. The effects of dietary tryptophan on affective disorders. *Archives of psychiatric nursing*, 2015, 29: 102-107.
63. Dringenberg HC, Hargreaves EL, Baker GB, Cooley RK, Vanderwolf CH. p-chlorophenylalanine-induced serotonin depletion: reduction in exploratory locomotion but no obvious sensory-motor deficits. *Behav Brain Res*, 1995, 68: 229-237.
64. Bloemen O, de Koning M, Boot E, Booij J, Van amelsvoort T. Challenge and Therapeutic Studies Using Alpha-Methyl-para-Tyrosine (AMPT) in Neuropsychiatric Disorders: A Review. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2008, 8: 249-256.
65. Bunney WE, Jr., Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*, 1965, 13: 483-494.
66. Jayamohananan H, Manoj Kumar MK, T P A. 5-HIAA as a Potential Biological Marker for Neurological and Psychiatric Disorders. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 2019, 9: 374-381.
67. Maas JW. Clinical and biochemical heterogeneity of depressive disorders. *Ann Intern Med*, 1978, 88: 556-563.
68. Schumann CM, Bauman MD, Amaral DG. Abnormal structure or function of the amygdala is a common component of neurodevelopmental disorders. *Neuropsychologia*, 2011, 49: 745-759.
69. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 192-216.

70. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 192-216.
71. Basso JC, Suzuki WA. The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain plasticity (Amsterdam, Netherlands)*, 2017, 2: 127-152.
72. Reppucci CJ, Petrovich GD. Organization of connections between the amygdala, medial prefrontal cortex, and lateral hypothalamus: a single and double retrograde tracing study in rats. *Brain structure & function*, 2016, 221: 2937-2962.
73. Hauger RL, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg FM. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS & neurological disorders drug targets*, 2006, 5: 453-479.
74. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*, 2010, 9: 155-161.
75. Winter SE, Barber JP. Should treatment for depression be based more on patient preference? *Patient preference and adherence*, 2013, 7: 1047-1057.
76. Davis JM, Giakas WJ, Qu J, Prasad P, Leucht S. Should we treat depression with drugs or psychological interventions? A reply to Ioannidis. *Philosophy, ethics, and humanities in medicine : PEHM*, 2011, 6: 8-8.
77. Schulz P, Berney P. Clinicians' predictions of patient response to psychotropic medications. *Dialogues Clin Neurosci*, 2004, 6: 105-111.
78. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006, 21 Suppl 1: S11-15.
79. Krzystanek M, Krupka-Matuszczyk I, Bargiel-Matusiewicz K. [Observations of tolerance of bright light treatment in psychiatry]. *Psychiatr Pol*, 2005, 39: 449-458.

80. Duval F, Lebowitz BD, Macher JP. Treatments in depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 2006, 8: 191-206.
81. Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14.
82. Hawkins RA, Viña JR. How Glutamate Is Managed by the Blood-Brain Barrier. *Biology*, 2016, 5: 37.
83. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2014, 121: 799-817.
84. Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1981, 21: 165-204.
85. Battaglioli G, Liu H, Martin DL. Kinetic differences between the isoforms of glutamate decarboxylase: implications for the regulation of GABA synthesis. *J Neurochem*, 2003, 86: 879-887.
86. Murphy JM, Murch SJ, Ball RO. Proline is synthesized from glutamate during intragastric infusion but not during intravenous infusion in neonatal piglets. *J Nutr*, 1996, 126: 878-886.
87. Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem*, 2003, 384: 505-516.
88. Willard SS, Koochekpour S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. *International journal of biological sciences*, 2013, 9: 948-959.
89. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*, 2010, 62: 405-496.

90. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews*, 2010, 62: 405-496.
91. Neher E, Sakaba T. Multiple Roles of Calcium Ions in the Regulation of Neurotransmitter Release. *Neuron*, 2008, 59: 861-872.
92. Willard S, Koochekpour S. Glutamate, Glutamate Receptors, and Downstream Signaling Pathways. *International journal of biological sciences*, 2013, 9: 948-959.
93. Beqollari D, Kammermeier PJ. Venus fly trap domain of mGluR1 functions as a dominant negative against group I mGluR signaling. *J Neurophysiol*, 2010, 104: 439-448.
94. Muto T, Tsuchiya D, Morikawa K, Jingami H. Structures of the extracellular regions of the group II/III metabotropic glutamate receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104: 3759-3764.
95. Shiraishi-Yamaguchi Y, Furuichi T. The Homer family proteins. *Genome Biol*, 2007, 8: 206.
96. Shiraishi-Yamaguchi Y, Furuichi T. The Homer family proteins. *Genome biology*, 2007, 8: 206-206.
97. Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50: 295-322.
98. Hiltcher R, Seuwen K, Boddeke HW, Sommer B, Laurie DJ. Functional coupling of human metabotropic glutamate receptor hmGlu1d: comparison to splice variants hmGlu1a and -1b. *Neuropharmacology*, 1998, 37: 827-837.
99. Yernool D, Boudker O, Jin Y, Gouaux E. Structure of a glutamate transporter homologue from *Pyrococcus horikoshii*. *Nature*, 2004, 431: 811-818.

100. Kavanaugh MP, Bendahan A, Zerangue N, Zhang Y, Kanner BI. Mutation of an amino acid residue influencing potassium coupling in the glutamate transporter GLT-1 induces obligate exchange. *J Biol Chem*, 1997, 272: 1703-1708.
101. Slotboom DJ, Lolkema JS, Konings WN. Membrane topology of the C-terminal half of the neuronal, glial, and bacterial glutamate transporter family. *J Biol Chem*, 1996, 271: 31317-31321.
102. Seal RP, Amara SG. A reentrant loop domain in the glutamate carrier EAAT1 participates in substrate binding and translocation. *Neuron*, 1998, 21: 1487-1498.
103. Krishnamurthy H, Piscitelli CL, Gouaux E. Unlocking the molecular secrets of sodium-coupled transporters. *Nature*, 2009, 459: 347-355.
104. Thomas S, Shin M, McInnis M, Bostwick J. Combination Therapy with Monoamine Oxidase Inhibitors and Other Antidepressants or Stimulants: Strategies for the Management of Treatment-Resistant Depression. *Pharmacotherapy*, 2015, 35: 433-449.
105. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*, 2011, 71: 43-64.
106. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. *NeuroRx*, 2005, 2: 590-611.
107. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 1996, 274: 740-743.
108. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. Evaluation of outcomes with citalopram for

- depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006, 163: 28-40.
109. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 2008, 5: e45.
 110. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, 47: 351-354.
 111. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 856-864.
 112. Machado-Vieira R, Salvatore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA, Jr. Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69: 946-958.
 113. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*, 2016, 4: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
 114. Ocampo PS, Lázár V, Papp B, Arnoldini M, Abel zur Wiesch P, Busa-Fekete R, Fekete G, Pál C, Ackermann M, Bonhoeffer S. Antagonism between Bacteriostatic and Bactericidal Antibiotics Is Prevalent. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58: 4573.
 115. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015, 70: 382-395.
 116. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48 Suppl 1: 5-16.

117. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 864-870.
118. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70: 382-395.
119. Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *Am Fam Physician*, 2000, 62: 611-620.
120. Rolinson GN. Effect of beta-lactam antibiotics on bacterial cell growth rate. *J Gen Microbiol*, 1980, 120: 317-323.
121. Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins. *Mayo Clin Proc*, 1999, 74: 187-195.
122. Garau J, Wilson W, Wood M, Carlet J. Fourth-generation cephalosporins: a review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility. *Clinical Microbiology and Infection*, 1997, 3: S87-S101.
123. Hu Y, Li W, Lu L, Cai J, Xian X, Zhang M, Li Q, Li L. An anti-nociceptive role for ceftriaxone in chronic neuropathic pain in rats. *Pain*, 2010, 148: 284-301.
124. Hu Y-Y, Xu J, Zhang M, Wang D, Li L, Li W-B. Ceftriaxone modulates uptake activity of glial glutamate transporter-1 against global brain ischemia in rats. *Journal of Neurochemistry*, 2015, 132: 194-205.
125. Huston O, Watson R, Bernstein M, McGee K, Stead S, Gorman D, Lee K, Huston J. Intraoperative magnetic resonance imaging findings during deep brain stimulation surgery. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 115: 852-857.
126. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in

- depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2006, 163: 1905-1917.
127. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ect*, 2003, 19: 139-147.
 128. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*, 1990, 31: 287-296.
 129. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr Clin North Am*, 1991, 14: 905-923.
 130. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 244-254.
 131. Sackeim HA. Memory and ECT: from polarization to reconciliation. *J ect*, 2000, 16: 87-96.
 132. Donahue AB. Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey. *J ect*, 2000, 16: 133-143.
 133. Zervas IM, Calev A, Jandorf L, Schwartz J, Gaudino E, Tubi N, Lerer B, Shapira B. Age-Dependent Effects of Electroconvulsive Therapy on Memory. *Convuls Ther*, 1993, 9: 39-42.
 134. Tokutsu Y, Umene-Nakano W, Shinkai T, Yoshimura R, Okamoto T, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Hayashi K, Atake K, Nakamura J. Follow-up Study on Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depressed Patients after Remission: A Chart Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2013, 11: 34-38.
 135. Nordenskjöld A, von Knorring L, Engström I. Predictors of time to relapse/recurrence after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a population-based cohort study. *Depress Res Treat*, 2011, 2011: 470985.

136. Patel SR, Aronson JP, Sheth SA, Eskandar EN. Lesion procedures in psychiatric neurosurgery. *World Neurosurg*, 2013, 80: S31.e39-16.
137. Dashti SR, Baharvahdat H, Spetzler RF, Sauvageau E, Chang SW, Stiefel MF, Park MS, Bambakidis NC. Operative intracranial infection following craniotomy. *Neurosurg Focus*, 2008, 24: E10.
138. Ochsner KN, Kosslyn SM, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, Rauch SL. Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy. *Neuropsychologia*, 2001, 39: 219-230.
139. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120: 2008-2039.
140. Medical devices; neurological devices; classification of repetitive transcranial magnetic stimulation system. Final rule. *Fed Regist*, 2011, 76: 44489-44491.
141. Xie J, Chen J, Wei Q. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects. *Neurol Res*, 2013, 35: 1084-1091.
142. Brunoni AR, Schestatsky P, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F. Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125: 298-305.
143. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11: 249-254.

144. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disorders*, 2006, 8: 203-204.
145. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2012, 200: 52-59.
146. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29: 493-500.
147. Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl)*, 2013, 6: 17-35.
148. Blumberger DM, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. What is the role of brain stimulation therapies in the treatment of depression? *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15: 368.
149. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*, 2005, 58: 347-354.
150. Martin JL, Martín-Sánchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry*, 2012, 27: 147-155.
151. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord*, 2007, 22: 1722-1728.

152. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2008, 64: 461-467.
153. Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics*, 2008, 5: 294-308.
154. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 1999, 354: 1526.
155. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 317-336.
156. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet*, 1999, 353: 724.
157. Porta M, Servello D, Zanaboni C, Anasetti F, Menghetti C, Sassi M, Robertson MM. Deep brain stimulation for treatment of refractory Tourette syndrome: long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154: 2029-2041.
158. Pierce RC, Vassoler FM. Deep brain stimulation for the treatment of addiction: basic and clinical studies and potential mechanisms of action. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 229: 487-491.
159. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, Wennberg RA, Lozano AM. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol*, 2008, 63: 119-123.

160. Laxton AW, Lozano AM. Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias. *World Neurosurg*, 2013, 80: S28.e21-28.
161. Hamani C, Diwan M, Isabella S, Lozano AM, Nobrega JN. Effects of different stimulation parameters on the antidepressant-like response of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *J Psychiatr Res*, 2010, 44: 683-687.
162. Hamani C, Diwan M, Macedo CE, Brandão ML, Shumake J, Gonzalez-Lima F, Raymond R, Lozano AM, Fletcher PJ, Nobrega JN. Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 117-124.
163. Scopinho AA, Scopinho M, Lisboa SF, Correa FM, Guimarães FS, Joca SR. Acute reversible inactivation of the ventral medial prefrontal cortex induces antidepressant-like effects in rats. *Behav Brain Res*, 2010, 214: 437-442.
164. Slattery DA, Neumann ID, Cryan JF. Transient inactivation of the infralimbic cortex induces antidepressant-like effects in the rat. *J Psychopharmacol*, 2011, 25: 1295-1303.
165. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol*, 2004, 91: 1457-1469.
166. Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Molecular psychiatry*, 2018, 23: 1094-1112.
167. Holtzheimer PE, 3rd, Mayberg HS. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *The American journal of psychiatry*, 2010, 167: 1437-1444.

168. Dougherty DD. Deep Brain Stimulation: Clinical Applications. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41: 385-394.
169. Patrick JK, Charles BM, Eisha C, Mark AL, Sameer AS. Deep brain stimulation: a mechanistic and clinical update. *Neurosurgical Focus FOC*, 2013, 35: E1.
170. Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain and neuroscience advances*, 2018, 2: 2398212818816017-2398212818816017.
171. Hinzman JM, Thomas TC, Burmeister JJ, Quintero JE, Huettl P, Pomerleau F, Gerhardt GA, Lifshitz J. Diffuse brain injury elevates tonic glutamate levels and potassium-evoked glutamate release in discrete brain regions at two days post-injury: an enzyme-based microelectrode array study. *Journal of neurotrauma*, 2010, 27: 889-899.
172. Marotta D, Marini ANN, Banaudha K, Maharaj SVM, Jonas WB. NONLINEAR EFFECTS OF GLUTAMATE AND KCl ON GLUTAMATE TOXICITY IN CULTURED RAT CEREBELLAR NEURONS. *International Journal of Neuroscience*, 2003, 113: 491-502.
173. Jesberger JA, Richardson JS. Animal models of depression: parallels and correlates to severe depression in humans. *Biol Psychiatry*, 1985, 20: 764-784.
174. Griffiths J, Ravindran AV, Merali Z, Anisman H. Dysthymia: a review of pharmacological and behavioral factors. *Molecular psychiatry*, 2000, 5: 242-261.
175. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 2010, 13: 1161-1169.
176. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. *Sub-cellular biochemistry*, 2012, 65: 389-455.

177. Fuchs E, Flügge G. Experimental animal models for the simulation of depression and anxiety. *Dialogues Clin Neurosci*, 2006, 8: 323-333.
178. Kagiias K, Nehammer C, Pocock R. Neuronal responses to physiological stress. *Frontiers in genetics*, 2012, 3: 222-222.
179. Esch T, Stefano G, Fricchione G, Benson H. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuro endocrinology letters*, 2002, 23: 199-208.
180. Tan SY, Yip A. Hans Selye (1907-1982): Founder of the stress theory. *Singapore medical journal*, 2018, 59: 170-171.
181. Conrad CD. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Reviews in the neurosciences*, 2008, 19: 395-411.
182. Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Current topics in behavioral neurosciences*, 2011, 7: 121-147.
183. Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Translational Psychiatry*, 2020, 10: 132.
184. Stepanichev M, Dygalo NN, Grigoryan G, Shishkina GT, Gulyaeva N. Rodent Models of Depression: Neurotrophic and Neuroinflammatory Biomarkers. *BioMed Research International*, 2014, 2014: 932757.
185. Wiborg O. Chronic mild stress for modeling anhedonia. *Cell and Tissue Research*, 2013, 354: 155-169.
186. Nestler EJ, Gould E, Manji H. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological Psychiatry*, 2002, 52: 503-528.
187. Chen Y-P, Wang C, Xu J-P. Chronic unpredictable mild stress induced depression-like behaviours and glutamate-glutamine cycling dysfunctions in both blood and brain of mice. *Pharmaceutical biology*, 2019, 57: 280-286.

188. Kaminska K, Rogoz Z. The antidepressant- and anxiolytic-like effects following co-treatment with escitalopram and risperidone in rats. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67: 471-480.
189. Lee S-G, Su Z-Z, Emdad L, Gupta P, Sarkar D, Borjabad A, Volsky DJ, Fisher PB. Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *The Journal of biological chemistry*, 2008, 283: 13116-13123.
190. Yimer EM, Hishe HZ, Tuem KB. Repurposing of the β -Lactam Antibiotic, Ceftriaxone for Neurological Disorders: A Review. *Frontiers in neuroscience*, 2019, 13: 236-236.
191. Ramasubbu R, Lang S, Kiss ZHT. Dosing of Electrical Parameters in Deep Brain Stimulation (DBS) for Intractable Depression: A Review of Clinical Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 9: 302-302.
192. Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, Wlodarczyk J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 99: 101-116.
193. Moser VC. Functional Assays for Neurotoxicity Testing. *Toxicologic Pathology*, 2010, 39: 36-45.
194. Tatem KS, Quinn JL, Phadke A, Yu Q, Gordish-Dressman H, Nagaraju K. Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases. *Journal of visualized experiments : JoVE*, 2014: 51785-51785.
195. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of visualized experiments : JoVE*, 2015: 52587.

196. Eagle A, Mazei-Robison M, Robison A. Sucrose Preference Test to Measure Stress-induced Anhedonia. *BIO-PROTOCOL*, 2016, 6.
197. Stamford JA. [9] - In Vivo Voltammetry. İçinde:Conn PM (editör). *Methods in Neurosciences*, Academic Press, 1991: 127-142.
198. Wang D, Liu X, Zhou B, Kuang W, Guo T. Advanced research on deep brain stimulation in treating mental disorders. *Experimental and therapeutic medicine*, 2018, 15: 3-12.
199. Ramasubbu R, Lang S, Kiss ZHT. Dosing of Electrical Parameters in Deep Brain Stimulation (DBS) for Intractable Depression: A Review of Clinical Studies. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 302.
200. Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? *Frontiers in neuroscience*, 2015, 9: 469-469.
201. Marotta D, Marini A, Banaudha K, Maharaj S, Jonas W. Nonlinear effects of glutamate and KCl on glutamate toxicity in cultured rat cerebellar neurons. *The International journal of neuroscience*, 2003, 113: 491-502.
202. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC, Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2006, 113: e85-151.
203. Kjeldsen SE, Fossum E, Reims HM, Høiegggen A. Hypertension treatment and stroke prevention. *Blood Press*, 2003, 12: 264-268.

204. Kato H, Kogure K. Biochemical and molecular characteristics of the brain with developing cerebral infarction. *Cell Mol Neurobiol*, 1999, 19: 93-108.
205. Onal MZ, Li F, Tatlisumak T, Locke KW, Sandage BW, Jr., Fisher M. Synergistic effects of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats. *Stroke*, 1997, 28: 1060-1065.
206. Yu GL, Wei EQ, Wang ML, Zhang WP, Zhang SH, Weng JQ, Chu LS, Fang SH, Zhou Y, Chen Z, Zhang Q, Zhang LH. Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, protects against chronic ischemic brain injury and inhibits the glial scar formation in mice. *Brain Res*, 2005, 1053: 116-125.
207. Chang CF, Lin SZ, Chiang YH, Morales M, Chou J, Lein P, Chen HL, Hoffer BJ, Wang Y. Intravenous administration of bone morphogenetic protein-7 after ischemia improves motor function in stroke rats. *Stroke*, 2003, 34: 558-564.
208. Huang J, Agus DB, Winfree CJ, Kiss S, Mack WJ, McTaggart RA, Choudhri TF, Kim LJ, Mocco J, Pinsky DJ, Fox WD, Israel RJ, Boyd TA, Golde DW, Connolly ES, Jr. Dehydroascorbic acid, a blood-brain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebroprotection in experimental stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98: 11720-11724.
209. Brassard P, Bourgault C, Brophy J, Kezouh A, Suissa S. Antibiotics in primary prevention of stroke in the elderly. *Stroke*, 2003, 34: e163-166.
210. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes Hoberg M, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Bruijn LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 2005, 433: 73-77.

211. Chu K, Lee ST, Sinn DI, Ko SY, Kim EH, Kim JM, Kim SJ, Park DK, Jung KH, Song EC, Lee SK, Kim M, Roh JK. Pharmacological Induction of Ischemic Tolerance by Glutamate Transporter-1 (EAAT2) Upregulation. *Stroke*, 2007, 38: 177-182.
212. Mineur YS, Picciotto MR, Sanacora G. Antidepressant-Like Effects of Ceftriaxone in Male C57BL/6J Mice. *Biological Psychiatry*, 2007, 61: 250-252.
213. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 2000, 48: 755-765.
214. McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Striatal Excitatory Amino Acid Transporter Transcript Expression in Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2002, 26: 368-375.
215. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP, Myers RM, Bunney WE, Akil H, Watson SJ, Jones EG. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, 102: 15653.
216. Ding L, Zhang X, Guo H, Yuan J, Li S, Hu W, Golden T, Wu N. The Functional Study of a Chinese Herbal Compounded Antidepressant Medicine – Jie Yu Chu Fan Capsule on Chronic Unpredictable Mild Stress Mouse Model. *PloS one*, 2015, 10: e0133405.
217. Kostyalik D, Vas S, Kátai Z, Kitka T, Gyertyán I, Bagdy G, Tóthfalusi L. Chronic escitalopram treatment attenuated the accelerated rapid eye movement sleep transitions after selective rapid eye movement sleep deprivation: a model-based analysis using Markov chains. *BMC neuroscience*, 2014, 15: 120-120.

218. Crespi F. In vivo voltammetry and concomitant electrophysiology at a single micro-biosensor to analyse ischaemia, depression and drug dependence. *Journal of neuroscience methods*, 2002, 119: 173-184.
219. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 2004, 29: 417-426.
220. Roddy D, O'Keane V. Cornu Ammonis Changes Are at the Core of Hippocampal Pathology in Depression. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 2019, 3: 2470547019849376-2470547019849376.
221. Kiernan J. Anatomy of the Temporal Lobe. *Epilepsy research and treatment*, 2012, 2012: 176157.
222. Xi G, Hui J, Zhang Z, Liu S, Zhang X, Teng G, Chan KC, Wu EX, Nie B, Shan B, Li L, Reynolds GP. Learning and Memory Alterations Are Associated with Hippocampal N-acetylaspartate in a Rat Model of Depression as Measured by 1H-MRS. *PloS one*, 2011, 6: e28686.
223. Guan Y, Liu X, Su Y. Ceftriaxone pretreatment reduces the propensity of postpartum depression following stroke during pregnancy in rats. *Neuroscience Letters*, 2016, 632: 15-22.
224. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62: 617-627.
225. Bading H. Therapeutic targeting of the pathological triad of extrasynaptic NMDA receptor signaling in neurodegenerations. *The Journal of experimental medicine*, 2017, 214: 569-578.

226. Bading H, Ginty DD, Greenberg ME. Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways. *Science*, 1993, 260: 181-186.
227. Garcia-Garcia A, Elizalde N, Matrov D, Harro J, Wojcik S, Venzala E, Ramírez M, Del Río J, Tordera R. Increased Vulnerability to Depressive-Like Behavior of Mice with Decreased Expression of VGLUT1. *Biological Psychiatry*, 2009, 66: 275-282.
228. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 63-77.
229. Hacimuftuoglu A, Tatar A, Cetin D, Taspinar N, Saruhan F, Okkay U, Turkez H, Unal D, Stephens RL, Jr., Suleyman H. Astrocyte/neuron ratio and its importance on glutamate toxicity: an in vitro voltammetric study. *Cytotechnology*, 2016, 68: 1425-1433.
230. Matrisciano F, Caruso A, Orlando R, Marchiafava M, Bruno V, Battaglia G, Gruber S, Melchiorri D, Tatarelli R, Girardi P, Mathé A, Nicoletti F. Defective group-II metabotropic glutamate receptors in the hippocampus of spontaneously depressed rats. *Neuropharmacology*, 2008, 55: 525-531.
231. Wijesekera LC, Nigel Leigh P. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2009, 4: 3.
232. Stephens RL, Jr. Glutamate transporter activators as anti-nociceptive agents. *The Eurasian journal of medicine*, 2011, 43: 182-185.
233. He Y, Wang ZJ. Nociceptor beta II, delta, and epsilon isoforms of PKC differentially mediate paclitaxel-induced spontaneous and evoked pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2015, 35: 4614-4625.

234. Adongo DW, Kukuia KKE, Mante PK, Ameyaw EO, Woode E. Antidepressant-Like Effect of the Leaves of *Pseudospondias microcarpa* in Mice: Evidence for the Involvement of the Serotonergic System, NMDA Receptor Complex, and Nitric Oxide Pathway. *BioMed Research International*, 2015, 2015: 397943.
235. Jagadapillai R, Mellen NM, Sachleben LR, Jr., Gozal E. Ceftriaxone preserves glutamate transporters and prevents intermittent hypoxia-induced vulnerability to brain excitotoxic injury. *PloS one*, 2014, 9: e100230-e100230.
236. Yin H, Pantazatos SP, Galfalvy H, Huang Y-Y, Rosoklija GB, Dwork AJ, Burke A, Arango V, Oquendo MA, Mann JJ. A pilot integrative genomics study of GABA and glutamate neurotransmitter systems in suicide, suicidal behavior, and major depressive disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2016, 171B: 414-426.
237. Browne CA, Lucki I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Frontiers in Pharmacology*, 2013, 4: 161-161.
238. Kim JH, Lee GH, Kim S, Chung HW, Lee JH, Lee SM, Kang CY, Lee S-H. Flexible deep brain neural probe for localized stimulation and detection with metal guide. *Biosensors and Bioelectronics*, 2018, 117: 436-443.
239. Kim JH, Lee GH, Kim S, Chung HW, Lee JH, Lee SM, Kang CY, Lee S-H. Flexible deep brain neural probe for localized stimulation and detection with metal guide. *Biosensors & bioelectronics*, 2018, 117: 436-443.
240. Binns BC, Huang Y, Goettl VM, Hackshaw KV, Stephens RL. Glutamate uptake is attenuated in spinal deep dorsal and ventral horn in the rat spinal nerve ligation model. *Brain Research*, 2005, 1041: 38-47.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Kemal Alp NALCI
Doğum tarihi:	15 Eylül 1991
Doğum Yeri:	Osmangazi/BURSA
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji A.D.
Tel:	0531 717 69 03
Faks:	-
E-mail:	kemalalpnalci@gmail.com
Eğitim	
Lise:	Bursa Anadolu Kız Lisesi
Lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen.Fakültesi
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi (2013)
Doktora:	Atatürk Üniversitesi (2020)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Basketbol, Kayak, Masa Tenisi Doğa ve kültürel geziler	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Tıbbi Farmakoloji ana bilim dalında Doktora Tezi olarak Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU danışmanlığında sunulan SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DEPRESYON MODELİNDE VE TEDAVİSİNDE ELEKTRO-KİMYASAL İNDÜKSİYONLA FARKLI BEYİN BÖLGELERİNDE OLUŞTURULAN GLUTAMAT DÜZEY DEĞİŞİMİNİN HASTALIK PARAMETRELERİNE ETKİLERİ” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre yazıldığını, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	3	15
Genel Bilgiler	2	30
Materyal ve Metod	6	35
Bulgular	2	10
Tartışma	2	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 02 / 12/ 2020

Kemal Alp NALCI

İmza

Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

İmza

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı: 75296309-050.01.04-E.1900198759
Konu: HADYEK Kararı.

05.07.2019

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 01.07.2019 tarihli ve 42190979-000-E.1900193102 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 04.07.2019 tarih ve 8 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 127 no'lu kararı ile söz konusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine veta hükmüne göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!birim=veteriner-fakultesi>

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



TOPLANTI TARİHİ :04.07.2019

TOPLANTI SAYISI :8

KARAR N0 127:Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan**“Sıçanlarda Oluşturulan Depresyon Modelinde ve Tedavisinde Elektrokimyasal İndüksiyonla Farklı Beyin Bölgelerinde Oluşturulan Glutamat Düzey Değişiminin Hastalık Parametrelerine Etkileri”** isimli araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 01.07.2019 tarih ve 42190979-000-E.1900193102 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesinin, mevcut oy birliği ile kabulüne;(Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı).karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

