



T.C.
BURSA ULUDAĞ
ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI



**GLİSİL-GLUTAMİN (GLY-GLN)'İN KRONİK
KULLANIMININ KRONİK HAFİF STRES MODELİNDE
DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ:
ETKİDE SEROTONERJİK VE GLUTAMATERJİK
NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİN ARACILIĞI**

GÜLCE SEVDAR ÇEÇEN

DOKTORA TEZİ

BURSA-2022

Gülce SEVDAR ÇEÇEN

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ
ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI



**GLİSİL-GLUTAMİN (GLY-GLN)'İN KRONİK
KULLANIMININ KRONİK HAFİF STRES MODELİNDE
DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ:
ETKİDE SEROTONERJİK VE GLUTAMATERJİK
NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİN ARACILIĞI**

Gülce SEVDAR ÇEÇEN

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof.Dr. Sinan ÇAVUN

215S759- TÜBİTAK

BURSA-2022

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “Glisil-Glutamin (Gly-Gln)' in Kronik Kullanımının Kronik Hafif Stres Modelinde Depresyon Benzeri Davranış Üzerine Etkisi: Etkide Serotonerjik ve Glutamaterjik Nörotransmitter Sistemlerin Aracılığı” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Dr. Gülce SEVDAR ÇEÇEN

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

21/02/2022

Adı Soyadı: Gülce SEVDAR ÇEÇEN

Anabilim Dalı: Tıbbi Farmakoloji

Tez Konusu: Glisil-Glutamin (Gly-Gln)' in Kronik Kullanımının Kronik Hafif Stres Modelinde Depresyon Benzeri Davranış Üzerine Etkisi: Etkide Serotonerjik Ve Glutamaterjik Nörotransmitter Sistemlerin Aracılığı

ÖZELLİKLER	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Sinan ÇAVUN

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET.....	VII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Depresyon Hastalığı.....	3
2.2. Depresyon Etiyolojisi.....	4
2.2.1. Monoamin Hipotezi:	5
2.2.2. Nörotrofik Faktör Hipotezi:	6
2.2.3. İnflamatuar Sitokin Hipotezi:	7
2.2.4. Anormal Glutamat Reseptör Hipotezi:.....	8
2.2.5. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksın Aşırı Aktivitesi Hipotezi	9
2.2.6. Sirkadiyan (24 saatlik dönem) Ritim Bozukluğu Hipotezi	10
2.3. Depresyon Gelişiminde Beyinde Rol Oynadığı Düşünülen Önemli Merkezler.....	11
2.4. Mevcut Tedavilerdeki Eksiklik ve Sorunlar	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Hayvanlar	15
3.2. İlaç dozları ve Deney Grupları	15
3.3. Cerrahi Prosedürler	16
3.4. Davranış Testleri.....	16
3.4.1. Kronik Hafif Stres Modeli	16
3.4.2. Sukroz Tercih Testi	17
3.4.3. Bilye Gömme Testi.....	18
3.4.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	19
3.4.5. Püskürtme Testi.....	20
3.4.6. Lokomotor Aktivite Testi - Açık Alan Testi.....	20
3.4.7. Prefrontal Korteks ve Hipotalamus Diseksiyonu ve Nörotransmitterlerin Ölçümü.....	21
3.4.7.1. Prefrontal Korteks ve Hipokampus Diseksiyonu	22
3.4.7.2. Protein Ölçümü	22
3.4.7.3. Prefrontal Kortekste Glutamat Ölçümü.....	22
3.4.7.4. Hipokampüste Serotonin Ölçümü	23
3.4.7.5. Serotonin ve Glutamat Ölçümlerinin Validasyonu	23
3.4.7.6. BDNF Ölçümü.....	24
3.5. İstatistiksel Analiz.....	25
4.BULGULAR.....	26
4.1. Davranış Testleri Sonuçları	26

4.1.1. Sukroz Tercih Testi	26
4.1.2. Bilye G6mme Testi.....	27
4.1.3. Y6kseltilmiř Artı Labirent Testi	27
4.1.4. P6sk6rtme Testi	28
4.1.5. Lokomotor Aktivite Testi.....	29
4.1.6. Glutamat 6lç6m6	30
4.1.7.Serotonin 6lç6m6.....	30
4.1.8.BDNF 6lç6m6.....	31
5.TARTIşMA VE SONUÇ	32
6.KAYNAKLAR	39
7.SİMGELEK VE KISALTMALAR	54
8.EKLER	56
9.TEřEKK6R	61
10.6ZGEÇMİř	62

TÜRKÇE ÖZET

Depresyon tüm toplumlarda yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Şu anda Dünya’da yaklaşık 400 milyon insanı etkilemektedir. Depresyon tedavisinde bugün kullanılan ilaçlar ile % 40 oranında cevap vermeyen bir hasta grubunun olması, tedavinin uzun sürmesi ve yaratmış olduğu ciddi yan etkiler değişik etki mekanizmasına sahip daha yenilikçi farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır.

Glisil-Glutamin (Gly-Gln), β -endorfin1-31’in yıkımı sonrasında sentezlenen iki amino asitli majör son ürünlerden birisidir. Gly-Gln ile ilgili daha önceden yapılan çalışmalarda, B-endorfin veya morfin ile oluşturulan solunum depresyonunun ve hipotansiyonun Gly-Gln tarafından azaltıldığı, morfin ile şartlandırılmış yer tercihinin önlediği, morfine karşı gelişen toleransı, bağımlılığı ve yoksunluk sendromu bulgularını inhibe ettiği, beyinde serotonin düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı tespit edilmiştir.

Gly-Gln’in kronik depresyon üzerine olan muhtemel etkilerini taklit etmek amacıyla 250-300 gram ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlara 4 hafta boyunca her gün farklı bir stres kaynağı kullanılarak kronik hafif stres modeli uygulandı. Hayvanlar kontrol, stres ve Gly-Gln grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hayvanların stres düzeyleri ve Gly-Gln’in bu düzeylere olan etkileri davranışsal olarak püskürtme testi, bilye gömme testi, sukroz tercihi testi ve yükseltilmiş artı labirent testi kullanılarak değerlendirilirken, nörobiyolojik etkiler hipokampüste serotonin, prefrontal kortekste glutamat ve plazmada beyin kaynaklı nörotrofik faktör (*Brain-driven neurotrophic factor*; BDNF) düzeyleri ölçülerek değerlendirildi.

Davranış çalışmalarının sonucuna bakıldığında intraserebroventriküler (isv) yolla kronik olarak verilen Gly-Gln’in depresyon benzeri davranışları, lokomotor aktivite üzerinde herhangi olumsuz bir etki yaratmadan, anlamlı bir şekilde azalttığı gösterildi. Çalışmanın nörokimyasal aşamasında ise, hipokampus ve prefrontal korteksten alınan dokularda, Gly-Gln’in stres sonucu azalan serotonin düzeylerini arttırdığı, artan glutamat düzeylerini ise anlamlı bir şekilde baskıladığı, ayrıca nörogenesis bakımından çok önemli olan BDNF düzeylerinde anlamlı bir yükselme yarattığı gösterildi.

Sonuç olarak Gly-Gln’in kronik stres uygulanan hayvanlarda oluşan depresyon benzeri davranışlar üzerinde oldukça etkili bir antidepresan etkinliği olduğu gösterildi. Gly-Gln ile yapılacak ileriki çalışmalarda depresyon üzerindeki etkinliğini hangi mekanizmalar üzerinden gösterdiğinin ortaya konulmasıyla, depresyon hastalığının hala net olarak bilinmeyen patofizyolojisine de ışık tutulacaktır.

Anahtar kelimeler: depresyon, kronik stres, Gly-Gln

İNGİLİZCE ÖZET

The effect of chronic administration of Glycyl-Glutamine on depression like behavior in chronic mild stress; Mediation of serotonergic and glutamatergic neurotransmitter systems in the effect.

Depression is a common disorder all around the World. It affects more than 400 million people. Serious side effects, long treatment periods and a group of patients who do not respond with 40% of the drugs used today for the treatment of depression, leads to the need for more innovative pharmacological agents with different mechanisms of action.

Glycyl-Glutamine (Gly-Gln) dipeptide is one of the major end products of hydrolysis of B-endorphine 1-31. In the previous studies it was shown that administration of Gly-Gln can inhibit the cardiovascular depression caused by morphine; and also alleviate the respiratory depression caused by morphine and also inhibit conditioned place preference induced by morphine, attenuate the development of morphine dependence and tolerance and abolish the withdrawal symptoms and also increase brain serotonin levels.

To mimic the possible effects of Gly-Gln on chronic depression, a chronic mild stress model was applied to male Sprague-Dawley rats weighing 250-300 grams, using a different stressor every day for 4 weeks. Animals were divided into 3 groups as control, stress and Gly-Gln group. The stress levels of the animals and the effects of Gly-Gln on these levels were behaviorally evaluated using the splash test, marble burying test, the sucrose preference test, and the elevated plus maze test, while the neurobiological effects were evaluated by measuring serotonin in the hippocampus, glutamate in the prefrontal cortex, and Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the plasma.

Considering the results of behavioral studies, it was shown that Gly-Gln given chronically by the intracerebroventricular (icv) route significantly reduced depression-like behaviors without any negative effect on locomotor activity.

In the neurochemistry stage of the study, it is also shown that Gly-Gln increases the serotonin impairment induced by stress, reduces the elevated levels of glutamate and increases BDNF levels which is highly important for neurogenesis, in the tissues of hippocampus and prefrontal cortex.

As a result, it has been shown that Gly-Gln has a very effective antidepressant activity on depression-like behaviors in animals subjected to chronic stress. Further studies with Gly-Gln will shed light on the still unknown pathophysiology of depression.

Keywords: depression, chronic stress, Gly-Gln

1.GİRİŞ

Depresyon yaşam boyu yaygınlık oranı % 20'lere kadar dayanan küresel bir halk sağlığı problemidir. Görülen en sık psikiyatrik hastalık olan majör depresyon, aynı zamanda yarattığı yıkım ve iş gücü kaybı nedeni ile ekonomik anlamda da ciddi sonuçlar doğuran mental bir rahatsızlıktır (Ferrari ve ark., 2016; Karamustafalıoğlu, & Yavuz, 2011).

Biyolojik, fizyolojik, genetik, sosyal ve ailesel faktörlerin tetiklediği depresyonun patofizyolojisinin aydınlatılmasına yönelik olarak giderek artan sayıda araştırmaya rağmen, henüz net bir yorum getirmek mümkün olmamaktadır. Özellikle nörokimyasal temellere dayalı araştırmalar yaklaşık 50 yıllık bir geçmişi kapsamakta ve biyolojik etkenler üzerine yoğunlaşmış sonuçlar olmakla birlikte, bu bulguları bir araya getirip etkili bir tedaviye dönüştürmek, zorlayıcı olmaya devam etmektedir.

Bugüne kadar kabul edilen en yaygın hipoteze göre, beyinde fonksiyonel olarak önemli reseptörler üzerinde etkili olan monoaminlerin göreceli eksikliği depresyon ile ilişkilendirilmektedir. Monoamin olarak da başta serotonin ve noradrenalin olmak üzere glutamat ve dopamin bu hastalığın ortaya çıkmasında sorumlu tutulmaktadır (Gürpınar, Erol, & Mete, 2007). Monoamin hipotezi yanında son 20 yıldır yapılan çalışmalarda ayrıca inflamatuvar süreçlerin de depresyon etyopatolojisinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Goldenstein, Kemp, Socynska, & McIntyre, 2009).

Depresyon tedavisi için bugün kullanılan ilaçlar ile % 40 oranında cevap vermeyen bir hasta grubunun olması, tedavinin haftalar/aylar sürmesi ve tedaviye dirençli depresyon şikâyeti ile mücadele eden hastaların her geçen gün artması, değişik etki mekanizmasına sahip daha yenilikçi farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte mevcut antidepresan ilaçların yaratmış olduğu sedasyon, kilo artışı, kan basıncı değişiklikleri, sindirim ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi ciddi yan etkiler hasta uyum problemleri ve ilacın kesilmesi gibi sonuçları doğurmaktadır (Karamustafalıoğlu, & Yavuz, 2011).

Endojen opioid agonist olan ve tıp dünyasında mutluluk hormonu olarak tanımlanan β -endorfin₁₋₃₁'in bazı nöronlarda salıverilmeden önce opioid aktiviteden yoksun daha küçük peptidlere parçalandığı bilinmektedir (Ng, Chung, & Li, 1981). Parçalanma ürünlerinden β -endorfin₁₋₂₇'nin, morfinin analjezik etkisi dâhil hemen bütün etkilerini baskımlarken (Hammonds, Nicolas, & Li, 1984; Nicolas & Li, 1985), diğer parçalanma ürünü olan Glisil-Glutamin'in (β -endorfin₃₀₋₃₁), morfin ve β -endorfin₁₋₃₁'in neden olduğu solunum depresyonu ve hipotansiyonu azalttığı (Unal, Owen, & Millington, 1994; Unal, Owen, & Millington, 1997) morfin ile indüklenmiş şartlandırılmış yer tercihini önlediği, morfine karşı gelişen toleransı, bağımlılığı ve yoksunluk sendromu bulgularını inhibe ettiği gösterildi (Cavun, Goktalay, & Millington, 2005). Bu son çalışmanın etki mekanizmasının incelenme aşamasında da Gly-Gln'in beyinde serotonin düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı tespit edilmiştir (Başaran ve ark., 2016).

Bu bilgilerin ışığında, bu tez çalışmasında sıçanlarda püskürtme testi, bilye gömme testi, sukroz tercihi testi ve yükseltilmiş artı labirent testi kullanılarak Gly-Gln'in depresyon davranışları üzerine muhtemel etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sıçanlarda kronik hafif stres modeli prosedürleri gerçekleştirilmiş ve bunun yanında depresyonun nörokimyasal temelleri bakımından hipokampus ve prefrontal kortekste serotonin ve glutamat düzeylerinin tespiti için doku örnekleri toplanmış, ayrıca nöronal plastisite bakımından son derece önemli bir nörotrofik faktör olan BDNF ölçümü için serum örnekleri toplanmıştır.

Bulgularımız neticesinde, Gly-Gln'in kronik dönemde depresyon benzeri davranışları azalttığı gösterilmiştir. Proje kapsamında ayrıca, intraserebroventriküler yolla verilen Gly-Gln, hipokampus bölgesinden toplanan doku örneklerinde serotonin düzeylerini yükseltmiş, prefrontal kortekste glutamat düzeylerini baskımlamış ve BDNF düzeylerinde anlamlı bir artış yaratmıştır.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında Gly-Gln'in depresyon benzeri davranışları anlamlı bir şekilde düzelttiği gösterilmiştir. Bu da Gly-Gln'in depresyon hastalığında alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşündürmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon Hastalığı

Depresyon tüm Dünya’da yaygın olarak görülen ve belirgin düşük ruh hali, zekâ geriliği, bilişsel bozulma, motivasyon kaybı, anhedonia (zevk alamama), uyku bozuklukları, iştah bozuklukları, intihar eğilimi ve somatik semptomlar ile karakterize psikiyatrik bir rahatsızlıktır (Bondy, 2002; Cai, Huang, & Hao, 2015; Connor, & Leonard, 1998).

Erkeklerin yaklaşık olarak % 10-17, kadınların ise % 20-25’inde görülen depresyon gerek insanlarda oluşturduğu yıkım, gerekse de yarattığı iş gücü kaybı ile halen ciddi bir hastalık olarak değerlendirilmektedir ve bu nedenle önemli bir araştırma alanıdır (Levinson, 2006; Waraich, Goldner, Somers, & Hsu, 2004). Depresyon, homojen bir bozukluktan ziyade, olasılıkla birden fazla etiyolojiye dayanan, pek çok hastalık alt tipini içeren ve yinelenen nöbetlerin gözlemlenebildiği yaygın bir hastalıktır (Üçel, 2016).

Depresyon tanısı Amerikan Psikiyatri Birliği’nin yayınladığı DSM-V kriterlerine göre konur. (American Psychiatric Assosiation (APA), 2013). Bu kriterler (fiziksel bir hastalık, alkol, uyuşturucu madde veya yas tutulması gereken bir olay yaşanmaması halinde):

- Anormal depresif duygu durumu (üzüntü, çaresizlik, bıkmışlık gibi)
- Anormal ilgi ve istek kaybı (rutinde yapılırken zevk veren eylemlere ilgi duymama gibi)
- İştah ve kilo bozuklukları (iştah kaybı ya da fazla kilo alımı gibi)
- Uyku bozuklukları (uyuyamama ya da çok uyuma gibi)
- Fiziksel aktivite bozuklukları (ajitasyon veya hareketlerde yavaşlama gibi)
- Normal olmayan yorgunluk veya enerji kaybı
- Normal olmayan değersiz hissetme ya da gereksiz yere kendini suçlu hissetme
- Konsantrasyon kaybı, kararsızlık
- Tekrarlayan ölüm ve intihar düşünceleri

Major depresyon tanısı konulabilmesi için yukarıda belirtilen bulguların en az beşi mevcut olmalı ve bu beş semptom içinde mutlaka anormal depresif duygu durumu ya da ilgi ve istek kaybından en az biri bulunmalıdır. Major depresyon tanısına uyması için bu bulgular hastada mutlaka en az iki hafta süre ile görülmelidir. İki haftadan az bir süre görülüyorsa bu minör depresyon olarak tanımlanmaktadır.

2.2. Depresyon Etiyolojisi

Günümüzde depresyonun etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, oluş nedenleri psikososyal, genetik, biyolojik, sosyal ve ailesel etkenlere dayandırılmaktadır (Villas Boas ve ark., 2019). Depresyonun bugün bilinen biyolojik ve genetik temelleri aydınlatılmadan önce etiyolojisi yalnızca psikolojik kuramlarla açıklanmaya çalışılmıştır (Yemez, & Alptekin, 1998). Gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda duygu durum bozukluklarının gelişimiyle psikososyal streslerin ve yaşam olaylarının arasında bir ilişki olduğu (Bondy, 2002; Paykel, 2003) ve bu olayların majör depresif bozukluktaki etkisinin, majör depresyon gibi duygudurum bozuklukları sınıflamasının içinde yer alan bipolar bozukluğa göre daha ön planda olabileceği rapor edilmiştir (Paykel, 2003).

Epidemiyolojik çalışmalar depresyonun genetik riskinin % 33 olduğunu göstermektedir (Fava, & Kendler, 2000). Depresif bozuklukların genetik aktarımına ilişkin kanıtlar aile, evlatlık ve ikiz çalışmalarından elde edilmektedir. Hafif vakaların gelişiminde çevresel faktörlerin etkin olması daha olasıyken, şiddetli depresyon durumlarında kalıtsal risk faktörlerinin öneminin arttığı (Lyons ve ark., 1998), cinsiyet farkının da genetik aktarımda etkili olduğu ve kadınlarda bu oranın erkeklere göre daha yüksek olduğu (Kendler, Gatz, Gardner, & Pedersen, 2006; Kendler, & Prescott, 1999) erken yaşta gelişen ve yineleyen depresyon vakalarında genetik riskin daha da arttığı bildirilmiştir (Levinson, 2006; Lyons ve ark., 1998). Depresyonun kalıtımında, aday gen hedefli çalışmalar ise yoğunlukla serotonin taşıyıcı (SLC6A4), 5HT2A reseptörü (5HTR2A), tirozin hidroksilaz (TH), triptofan hidroksilaz 1 (TPH1), katekol-O-metiltransferaz (COMT) gibi protein ve enzimleri kodlayan genlerdeki fonksiyonel farklılıklara odaklanmaktadır (Levinson, 2006).

Depresyon etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da ortaya atılan çeşitli hipotezler vardır. Bu hipotezlerden ilk olanlardan biri monoamin hipotezidir ancak günümüzde depresyon etyolojisinde çok sayıda klinik ve temel araştırmalara dayandırılan yeni bir takım hipotezler geliştirilmiştir. Bunlar nörotrofik faktör hipotezi, inflamatuvar sitokin hipotezi, anormal glutamat reseptör hipotezi, Hipotalamus-hipfiz-adrenal aksın aşırı aktivitesi hipotezine sirkadiyen ritim bozukluğu hipotezidir. Depresyonda ortaya atılan hipotezler aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.2.1. Monoamin Hipotezi:

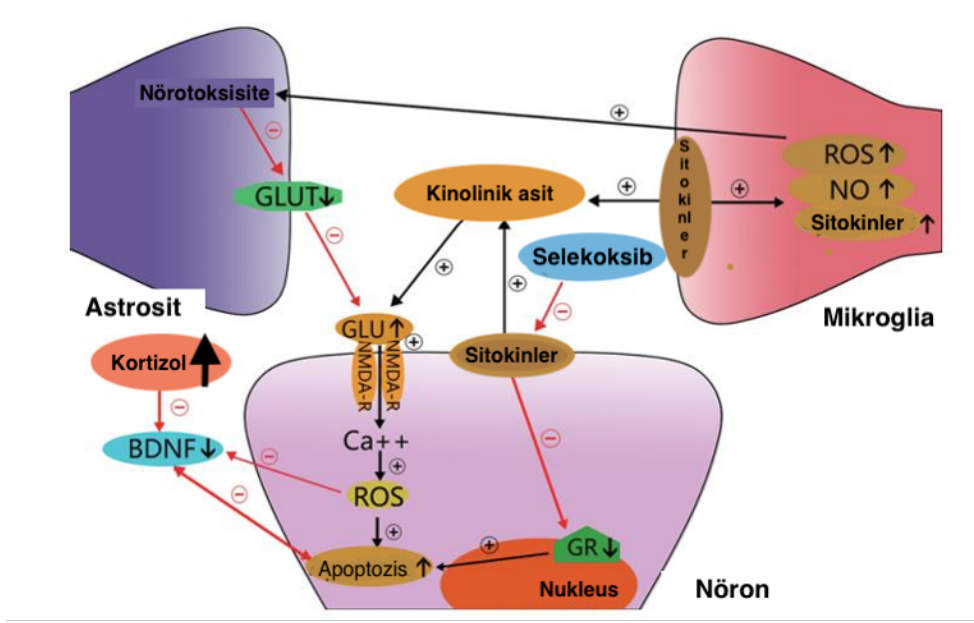
Depresyonun etiyolojisi üzerine yapılan çalışmaların devamında yalnızca psikolojik ve genetik faktörlerin sorumlu olmadığı, biyolojik mekanizmaların da depresyon gelişiminde etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (Belzung, Willner, & Philippot, 2015). Bunun neticesinde, depresyonun gelişiminde esas olarak 5-hidroksitriptamin (5-HT), norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) olmak üzere 3 temel monoamin eksikliği hipotezi kabul edilmiştir (Cai ve ark., 2015). Bu monoaminleri hücre içine taşıyan moleküllerin antidepresan ilaçlar ile baskılanması, sinaptik aralıktaki nörotransmitter konsantrasyonunu artırarak depresyon bulgularının azaltılmasını sağlamaktadır (Belzung ve ark., 2015). Bununla birlikte, son yıllarda gerçekleştirilen bir takım çalışmalar neticesinde monoamin eksikliği hipotezi ciddi bir şekilde sorgulanmaya ve yetersiz kalmaya başlamıştır (Schechter ve ark., 2005). Bunu desteklemek amacıyla iki görüş ortaya atılmıştır; bunlardan ilki, antidepresan tedavilerin sadece % 60-65 oranında etkili olması ve remisyon oranlarının yaklaşık olarak % 30'larda olması, hatta hastaların epey yüksek bir yüzdesinde değişik antidepresan ilaçların kombine halde kullanılmasına rağmen herhangi bir düzelmeye görülmemesidir (Block, & Nemeroff 2014; Montes, Ferrando, & Saiz-Ruiz, 2004), ikincisi ise, antidepresanlar merkezi sinir sistemindeki monoamin nörotransmitter seviyelerini hızla arttırmasına rağmen antidepresan ilaç etkinliğinin genellikle iki hafta hatta daha uzun süre sonra başlamasıdır (Villas Boas ve ark., 2019). Tüm bu bulgular monoamin eksikliği hipotezinin depresyon etiyolojisini kısmen açıklayabildiğini net bir şekilde ortaya koymaktadır (Cai ve ark., 2015).

2.2.2. Nörotrofik Faktör Hipotezi:

Merkezi sinir sisteminde monoaminlerin nörotransmisyonundaki artışın, beyinde zamanla çeşitli adaptif değişikliklere neden olduğu ve antidepresan etkinin buna bağlı olarak ortaya çıkabileceğine dair çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Groves, 2007). Monoaminlerin nörotransmisyonundaki değişimlerin nöron fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığı ancak depresyonun ana nedeni olmadığı görüşü, araştırmacıları nöronal yapının korunması ve yenilenmesinde kritik rolü olduğu bilinen beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi nörotrofik faktörlerinin depresyon patogenezinin katkısı olabileceği fikrine yöneltmiş, akut ve kronik stres durumunda beyinde duygudurum ile ilgili görevleri olduğu bilinen hipokampusta endojen nörotrofik faktörlerin seviyelerinde azalmaya bağlı atrofi gözlemlenmesi bu hipotezin temelini oluşturmuştur (Fossati, Radtchenko, & Boyer, 2004). Bunun yanında, antidepresan ilaçların etkisinin gecikmeli olarak başlaması da, monoamin hipotezine ilave olarak başka etkenlerin de depresyonda rol oynadığını düşündürmüştür. Tedavi etkinliğinin gecikmeli olarak başlaması iki önemli faktörle ilişkilendirilmiştir; İlk olarak presinaptik 5HT_{1A} otoreseptörlerinin duyarsızlaşmasında olduğu gibi reseptör duyarlılığı adaptasyonunun 2-3 hafta sürmesi (Assie, Lomenech, Ravailhe, Faucillon, Newman-Tancredi, 2006; Bortolozzi ve ark., 2012). İkincisi ise BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) ve CREB (cAMP response element-binding) protein sentezindeki artışın genellikle 2-3 hafta sürmesi (Duman, & Li, 2012). Antidepresan ilaç etkinliğinin gecikmeli olarak başlamasının altında yatan mekanizmada bu iki bulgunun kilit rol oynadığı iddia edilmektedir (Cai ve ark., 2015). Bu iki bulgu yanında birçok çalışmada nörotrofik faktörlerin, özellikle de BDNF'nin azalmış olması, sinaptik plastisiteyi bozarak depresyonun ortak bir yolağını oluşturabileceği gösterilmiştir (Neto, Borges, Torres-Sanchez, Mico, & Berrocoso, 2011). Aynı şekilde BDNF gen polimorfizmi olan hayvanlarda yapılan bir çalışmada, farelerin strese karşı savunmasız oldukları ve akabinde depresyon benzeri davranışlarda artış olduğu gösterilmiştir (Yu ve ark., 2012).

2.2.3. İnflamatuar Sitokin Hipotezi:

Sitokinler, immun sistem tarafından salgılanan ve sinir sistemi ile immun sistemde yaygın bir şekilde bulunan sinyal iletim polipeptidleridir (Shangli, Shucui, & Wei, 2015). İmmun sistem, hastalık, yaralanma, enfeksiyon ve psikolojik faktörler gibi stres yaratan uyarılara cevap vereceği zaman sitokinleri salarak vücut fonksiyonlarını düzenlemeye çalışır (Lopresti, Maker, Hood, & Drummond, 2014). Birçok bulgu inflamatuvar sitokinlerdeki değişiklik ile depresyonun oluşumu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle depresif hastalarda genel popülasyona göre daha fazla bağışıklık anormalliklerine rastlanması ve sitokin tedavisinin oldukça yaygın bir yan etkisi olarak depresif semptomların gözlemlenmesi bu hipotezin giderek güçlenmesine neden olmuştur (Capuron, & Dantzer, 2003). Psikolojik stres ve fiziksel hastalıklar sırasında interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve C-reaktif protein başta olmak üzere inflamatuvar sitokinler dramatik bir şekilde salınmaktadır (Hashmi, Butt, & Umair, 2013; Anisman, & Hayley, 2012; Lopresti ve ark., 2014). Artmış olan IL-1 ve IL-2'nin de uzun süreli potansiyalizasyonu inhibe ettiği, sinaptik iletiyi baskıladığı, nöronal farklılaşmayı azalttığı ve apoptosis adını verdiğimiz hücre ölümüne önderlik ettiği, bunun da depresyon ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Hayley, Poulter, Merali, & Anisman, 2005; Spedding, & Gressens, 2008). Bununla birlikte inflamatuvar sitokinler, özellikle glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonlarını bloke ederek, glukokortikoid direncine, sonrasında da glutamat uyarılması ve BDNF sentezinde azalmaya neden olmaktadır (Pace, Hu, & Miller, 2007) (Şekil 1).

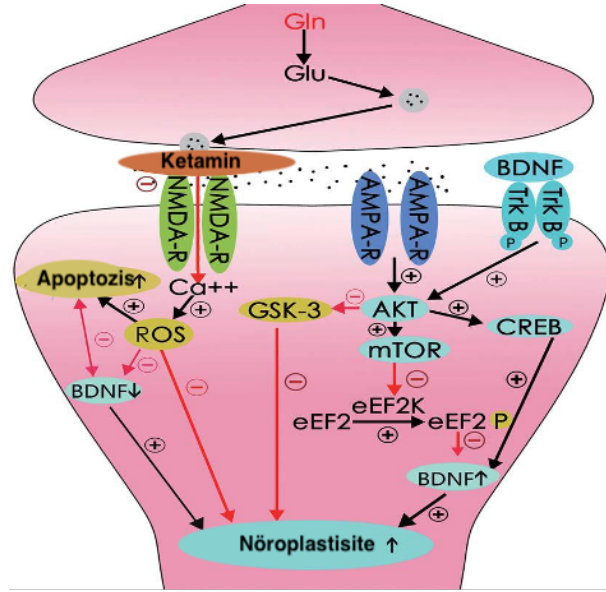


Şekil 1. Depresyon oluşumunda inflamatuvar sitokin hipotezi. Şekil Cai ve arkadaşlarından (2015) uyarlanmıştır. (ROS: Reaktif oksijen türleri; NO: Nitrik oksit; GLU: Glutamat; NMDA-R: NMDA reseptörleri; GLUT: Glutamat reseptörleri; BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, GR: Glukokortikoid reseptörleri)

2.2.4. Anormal Glutamat Reseptör Hipotezi:

Glutamat reseptörleri; *n-metil-d-aspartik asit* reseptörleri (NMDA), *α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpro-pionik asit* reseptörleri (AMPA) ve kainat reseptörleri ve metabotropik reseptörlerdir. Bu reseptörler içinde iyonotropik olan glutamat reseptörleri NMDA ve AMPA'nın depresyonun oluşumu ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Niciu, Ionescu, Richards, & Zarate, 2014). Patolojik koşullarda, özellikle ekstrasinaptik NMDA reseptörleri yoğun glutamat artışı ile uyarıldığı zaman aşırı Ca^{+2} yüklenmesi, oksidatif stres hasarı ve apoptozis veya dejenerasyon gibi bir seri olumsuz etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (Hardingham, Fukunaga, & Bading, 2002). Yine son dönemde yapılan araştırmalarda, uzun süreli stres sonrası depresif hayvanlarda ve depresyonlu hastalarda hem NMDA, hem de AMPA reseptör düzeylerinin azaldığı ortaya çıkarılmıştır (Beneyto, Kristiansen, Oni-Orisan, McCullumsmith, & Meador-Woodruff, 2007; Yuen ve ark., 2012). Bu hipotezde temel mekanizmanın inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla BDNF'nin azalması, akabinde kinolinik asit aracılığı ile glutamat salınımı ve sonucunda NMDA reseptörlerinde aşırı bir aktivasyonun ortaya çıkması şeklinde işlediği görüşü hakimdir (Cai ve ark., 2015).

Depresyonda anormal glutamat reseptör hipotezi ve NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan etki mekanizması şekil 2’de gösterilmiştir. NMDA reseptörlerinin bloke edilmesi AMPA reseptör aktivitesinde artışa, bu artış sonrasında ise BDNF’nin de pozitif etkisiyle, hücre içi çeşitli mekanizmaların aktive olmasıyla nöralplastisite artmaktadır.



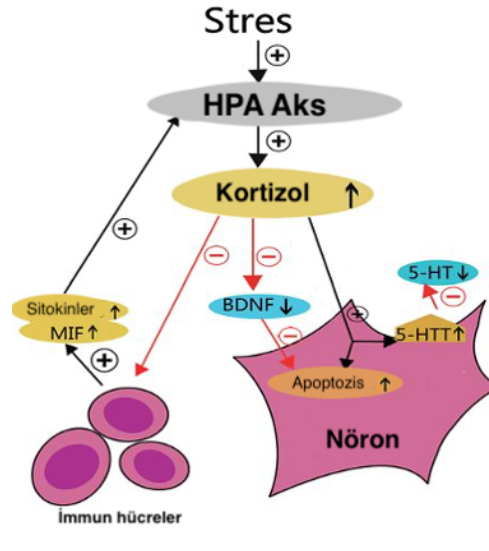
Şekil 2. Depresyonda anormal glutamat reseptör hipotezi ve NMDA reseptör antagonistlerinin antidepresan etki mekanizması. Şekil Cai ve arkadaşlarından (2015) uyarlanmıştır. (Gln: Glutamin; Glu: Glutamat; NMDA-R: NMDA reseptörleri; AMPA-R: AMPA reseptörleri; BDNF; Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; Trk B: Tirozin reseptör kinaz B; GSK-3: Glikojen sentaz kinaz 3; eEF2: ökaryotik gerilim faktör 2; eEF2K: ökaryotik gerilim faktör 2 kinaz; AKT: protein kinaz B; mTOR: rapamisin protein kompleksi; CREB: cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein, ROS: Reaktif oksijen türleri)

2.2.5. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksın Aşırı Aktivitesi Hipotezi

Nöroendokrin sistemin önemli bir parçası olan HHA aks, hipotalamik hipofizyotropik alan, hipofiz ve adrenal korteksten oluşmaktadır. Hipotalamik hipofizyotropik alan kortikotropin salıverici hormonun (CRH) sentez ve salıverildiği nöronları içerir. Hipofiz, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) sentez ve salıverilmesinden, adrenal korteks ise esas olarak glukokortikoidlerin (özellikle kortizol) sentez ve salıverilmesinden sorumludur.

Bu hipotez, vücudun strese maruz kaldığı zaman HHA aksın aşırı aktivitesi sonucu depresyonun geliştiği varsayımına dayandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda da depresyonlu hastaların beyin omurilik sıvılarında CRH, ACTH ve glukokortikoid

salınımlarının artığı rapor edilmiştir (Black, 2002). Yüksek konsantrasyonlardaki glukokortikoidler de hem HHA aksın negatif feedback üzerinde dengesizliğe, hem de glukokortikoid reseptörlerinde aşırı aktivasyon sonrası, BDNF sentez ve çoğalmasındaki azalmaya bağlı olarak, merkezi sinir sistemindeki nöronlarda apoptozis ve dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (Kumamaru, Numakawa, Adachi, & Kunugi, 2011; Wosiski-Kuhn, Erion, Gomez-Sanchez, Gomez-Sanchez, & Stranahan, 2014). Li ve ark., 2010; HHA aks ve immun sistemdeki aşırı aktivasyonun nöronlardaki normal fizyolojik işleyişi ortaklaşa bir şekilde nasıl bozduğu şekil 3’de görülmektedir.



Şekil 3. HHA aks ve İmmun sistem üzerinden nöronlarda meydana gelen apoptozis. Cai ve arkadaşlarından (2015) uyarlanmıştır. (HPA Aks: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks; MIF: makrofaj migrasyon inhibitör faktörü; 5-HT: 5-hidroksitriptamin, 5-HTT: 5-HT taşıyıcısı; BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör)

2.2.6. Sirkadiyan (24 saatlik dönem) Ritim Bozukluğu Hipotezi

Azımsanmayacak sayıda çalışmada depresyonlu hastaların % 80’inde değişik derecelerde uyku problemi olduğu ortaya konmuştur (Quera Salva ve ark., 2011). İnsanlarda biyolojik ritmin kontrolü hipotalamusta yer alan suprakiasmatik nükleus tarafından sağlanmaktadır. Burası da, retina, raphe nükleus (5-HT aracılığı ile) ve epifiz (melatonin) üzerinden çeşitli uyarılar alır. Bu merkezin uyarı gönderdiği ana merkez de HHA aksın, otonomik sinir sistemi ve epifizin sinyallerini düzenleyen hipotalamustaki paraventricüler nükleustur. Bunlar arasında da glukokortikoidlerin ve CRH salınması bakımından HHA aksın ve melatonin salgılanması bakımından da

epifizin olması biyolojik ritim ve uyku bakımından son derece önemlidir (Suchecki, Tiba, & Machado, 2012).

2.3. Depresyon Gelişiminde Beyinde Rol Oynadığı Düşünülen Önemli Merkezler

Depresyonun nöroanatomi ile ilgili gerçekleştirilen deneylerde başta prefrontal korteks ve hipokampus olmak üzere, amigdala, nukleus akkumbens gibi beyin birçok bölgesinin etkilendiği gösterilmiştir (Kokras, Antoniou, Polissidis, & Papadopoulou-Daifoti, 2009; Pitychoutis, Pallis, Mikail, & Papadopoulou-Daifoti, 2011; Pitychoutis, Dalla, Sideris, Tsonis, & Papadopoulou-Daifoti, 2012). Özellikle Furr ve arkadaşları ile Bondi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda, prefrontal korteks ile hipokampus bölgeleri arasındaki etkileşimin antagonize edilmesi antidepresan etkinin ortaya çıkarılmasında kilit rol oynadığı net bir şekilde ifade edilmiştir (Bondi, Jett, & Morilak, 2010; Furr, Lapiz-Bluhm, & Morilak, 2012). Medial prefrontal korteksten amigdala, hipotalamus, periakvaduktal alan, locus coeruleus ve rapheye olan anatomik projeksiyonlar stres ve duygusal uyarılara karşı davranışsal ve visseral cevabın organizasyonunda majör rolü oynamaktadır (Price, & Drevets, 2010). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada da, stres ve korku uyarılarına karşı meydana gelen davranışsal, endokrin ve sempatetik cevabın prefrontal korteks lezyonlarında arttığı gösterilmiştir (Morgan, & LeDoux, 1995; Sullivan, & Gratton, 1999).

Prefrontal korteks kognitif değerlendirilmenin yapıldığı, stresörlerin kontrol edildiği ve uyaranlardan memnuniyet oluşumunu sağlayan önemli bir bölgedir (Amat ve ark., 2005). Depresyon tanısı almış hastalar düşük prefrontal korteks aktivitesi gösterirlerken, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile bu aktivitenin geri döndüğü gösterilmiştir (Fales ve ark., 2009; Kennedy ve ark., 2001). Yine hayvan modellerinde kronik strese maruz kalma sonucu prefrontal kortekste piramidal hücrelerin distal dendritlerinde atrofi saptanmıştır (Liston ve ark., 2006; Radley ve ark., 2008). Prefrontal kortekste proton manyetik rezonans spektrometresi kullanılarak yapılan çalışmada, depresyonda glutamat ve glutamin düzeylerinin anlamlı derecede düşük bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışma depresyonda prefrontal kortekste

glutamaterjik disfonksiyonun rolünü desteklemesi bakımından önemlidir (Arnone, Mumuni, Jauhar, Condon, & Cavanagh, 2015). Serotonin_{2A} reseptörlerinin (5HT_{2A}-R) uyarıldığı bir başka araştırmada ise prefrontal korteks piramidal hücrelerinde, hızlı bir glutamaterjik eksitasyona neden olduğu gösterilmiştir (Aghajanian, & Marek, 1997; Beique, Imad, Mladenovic, Gingrich, & Andrade, 2007).

Hipokampus, öğrenme ve hafıza konularında kritik rol oynayan bir bölgedir. Bu kritik görevi yanında hipotalamustan kortikotropin releasing hormon salınımı düzenleyerek, beyinin fizyolojik streslere karşı cevabında da önemli rol oynar (Dranovsky, & Hen, 2006). Ayrıca yapılan çalışmalarda, depresif süreç boyunca uzun süreli nörokimyasal, otonomik ve HPA aks değişikliklerine maruz kalındığında veya tedavi edilmeyen depresyonlu kişilerde, hipokampal atrofi gibi nöronal fonksiyon bozukluklarına ve volüm kaybına neden olduğu gösterilmiştir (McEwen, 2001; Hasler ve ark., 2007). Stres ve beraberinde depresyon, aynı zamanda hipokampüste, glukokortikoidlerin indüklediği postsinaptik serotonerjik reseptörlerde down regülasyona neden olur (Blackburn-Munro, & Blackburn-Munro, 2001). Bu bakımdan hipokampus, beyinin strese cevabında hem düzenleyici, hem de hedef konumunda bir bölgedir. Gerçekleştirilen görüntüleme çalışmalarında da majör depresyonun patofizyolojisinde bu bölgede meydana gelen yapısal değişikliklerin katkısı olduğu iddia edilmektedir (Dranovsky, & Hen, 2006). Bu nedenle hipokampus antidepresan ilaçlar için bir hedefdir ve yapılan çalışmalarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile yapılan tedaviler sonucu hipokampüste fizyolojik fonksiyonun restore edildiği gösterilmiştir (Maletic ve ark., 2007).

Nihayetinde depresyonun oluş mekanizması temelinde yer alan anatomik yapı ve nöronal bağlantılar hala net olarak aydınlatılamamıştır.

2.4. Mevcut Tedavilerdeki Eksiklik ve Sorunlar

Depresyon patofizyolojisi ve mevcut antidepresan ilaçların etki mekanizmaları ile ilgili yarım yüzyıldan daha fazla bilgi birikimine rağmen, hastalığın tedavisine halen yüksek oranlarda yanıt alınamaması, yanıtın gecikmeyle görülmesi ve olası ciddi yan etkileri gibi klinik sorunlar nedeniyle, bu alanda yapılan prelinik araştırmalar önemini korumakta, hatta giderek artırmaktadır. Sıklığı ve süresi yaşla birlikte giderek

artan bir bozukluk olan depresyon, hem uzun süreli tedavi gerektirmesi bakımından hastalar ve ülkelerin sağlık harcamaları adına, hem de yarattığı iş gücü kaybı nedeniyle ekonomik değeri olan bir rahatsızlıktır.

Dünya genelinde 340 milyon kişiyi etkilediği düşünülen depresyonun tedavisinde bugün için en sık tercih edilen selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve selektif serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile yapılan akut faz tedavilerinde de ancak % 25-45 oranında remisyon görülmektedir. Güncel pratiğimize öncülük eden, yanıt değil remisyonu kriter olarak alan en geniş depresyon tedavisi çalışması STAR*D (*sequenced treatment alternatives to relieve depression*) (Sinyor, Schaffer, & Levitt, 2010) sonuçlarına göre, her tedavi basamağında remisyon oranları azalmaktadır. Daha da ötesi, akut faz tedavi basamağında yanıt veren fakat remisyona ulaşamayan hastaların, relaps oranlarının da hızla arttığı görülmektedir. (Dilbaz, Darçın, & Çavuş, 2011)

Tüm bunların neticesinde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi depresyon için kaçınılmaz bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır.

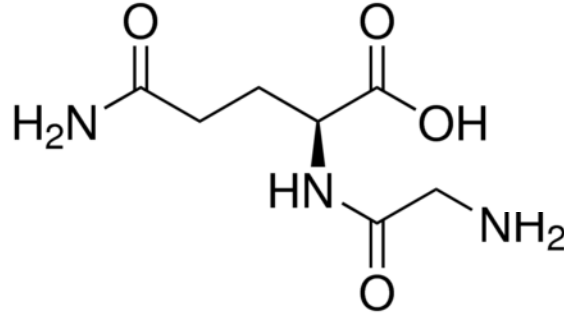
2.5. Glisil-Glutamin'in Yapısı ve Özellikleri

Glisil-Glutamin (Gly-Gln), moleküler yapısı Şekil 4'te görüldüğü gibi, 2 aminoasitten oluşan bir dipeptittir. B-endorfin₁₋₃₁'in post-translasyonel yıkımı sonrasında sentezlenen iki amino asitli majör son ürünlerden birisidir (Loh, 1992; Parish, Smyth, Normanton, & Wolstencroft, 1983). Proteolitik parçalanma sonucu beta endorfinden daha küçük moleküller meydana gelmektedir (Ng, Chung, & Li, 1981); bunlar beta-endorfin₁₋₂₆, beta-endorfin₁₋₂₇ ve Gly-Gln'dir.

Gly-Gln ile ilgili daha önceden yapılan çalışmalarda, beyin sapındaki nöronlarda ateşleme frekansını azalttığı (Loh, 1992) ve opioid reseptörler üzerine afinitesinin olmadığı veya çok az olduğu gösterilmiştir (Akil, Young, Watson, & Coy, 1981; Loh, 1992; Unal ve ark., 1994). Ardından, B- endorfin veya morfin ile oluşturulan solunum depresyonunun ve hipotansiyonun Gly-Gln tarafından azaltıldığı (Unal ve ark., 1994, 1997; Owen ve ark., 2000), morfin ile indüklenmiş şartlandırılmış yer tercihinin önlediği, morfine karşı gelişen toleransı, bağımlılığı ve yoksunluk sendromu bulgularını inhibe ettiği gösterilmiştir (Cavun ve ark., 2005). Sonrasında

yapılan bu çalışmanın devamında etki mekanizmasının incelenme aşamasında da gerçekleştirilen mikrodializ deneyleri sonucunda Gly-Gln'in beyinde serotonin düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı gösterilmiştir (Başaran ve ark., 2016).

Gly-Gln'in morfin ve nikotin bağımlılığını inhibe etmesi (Cavun ve ark., 2005; Göktalay, Cavun, Levendusky, Hamilton, & Millington, 2006), solunum depresyonu ve hipotansiyonu azaltması yanında inflamasyonu baskıladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Exner ve ark., 2003; Jiang ve ark., 2009; Liu ve ark., 2003). Gerçekleştirilen bu çalışmalarda inflamasyon üzerindeki etkilerini daha çok glutamin (Roth ve ark., 1982; Spittler ve ark., 1995, 2001) ve kısmen glisin (Wheeler ve ark., 1999; Zhong ve ark., 2003) üzerinden gösterdiği düşünülse de, kendisinin de direkt olarak serotonin üzerinden bu etkiyi ortaya çıkarabileceğini göz ardı etmemek gerekmektedir (Cavanagh ve ark., 2010; Krishnadas, & Cavanagh, 2011, 2012).



Şekil 4. Gly-Gln moleküler yapısı

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Deney prosedürlerine başlamak için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (BUÜHADYEK) tarafından onay alındı (Karar No: 2015-10/09).

250-300 gram ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlar Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezinden alındı. Hayvanlar $22\pm 2^{\circ}$ sıcaklıkta 12 saat gece-12 saat gündüz siklusunda muhafaza edildi. Ortama uyum sağlamaları için deney prosedürlerinden 3 gün önce deneylerin yapılacağı laboratuvarlara getirilerek ortama adaptasyonları sağlandı. Adaptasyon sürecini takiben açık alan testiyle lokomotor aktiviteleri değerlendirilip, sukroz tercihi testiyle de bazal sukroz tüketim değerleri elde edildikten sonra rastlantısal gruplara ayrıldı.

3.2. İlaç dozları ve Deney Grupları

Bu çalışmada Gly-Gln'in kronik stres modeli uygulanan hayvanlarda depresyon ve anksiyete benzeri davranışlarını değerlendirmek için hayvanlar 3 gruba ayrıldı. Her grupta 6-9 adet sıçan kullanıldı. Deney gruplarında kullanılan sıçan sayısına önceki çalışmalar baz alınarak karar verildi. İlk grup hayvanlar kontrol grubu olup, bu gruptaki hayvanlar 8 hafta boyunca hiç bir strese maruz bırakılmadan normal günlük rutinlerine devam ettiler. 2. grubu oluşturan hayvanlar stres grubu olup, bu gruptaki hayvanlara 8 hafta boyunca çeşitli stres faktörleri uygulandı, bu 8 haftanın son 4 haftasında her gün intraserebroventriküler (isv) olarak tuzlu su (5µl) enjeksiyonu yapıldı. 3. gruptaki hayvanlarsa Gly-Gln grubu olarak adlandırıldı. Bu gruptaki hayvanlara da tıpkı stres grubundaki gibi 8 hafta boyunca çeşitli stres faktörleri uygulanırken, son 4 hafta bu hayvanlara tuzlu su yerine, isv olarak her gün Gly-Gln (100 nmol/5 µl) enjeksiyonu yapıldı. Bu doza henüz yayınlanmamış olan önceki

çalışmalarımızdan elde ettiğimiz veriler sonucu karar verildi (Ek.2). 8 haftalık prosedürlerin ardından hayvanların depresyon ve anksiyete benzeri davranışlarının değerlendirilmesi için çeşitli davranış testleri uygulandı. Bu davranış testleri sukroz tercihi testi, bilye gömme testi, yükseltilmiş artı labirent testi, püskürtme testi olarak planlandı. Tüm davranış testlerinin yapılmasının ardından hayvanlar dekapite edilerek hayvanların kanları alındı. Ardından beyinleri çıkarılarak prefrontal korteks ve hipokampusleri izole edilip homojenatları hazırlandı. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (*High performance liquid chromatography*, HPLC) sisteminde prefrontal korteks homojenatlarında glutamat, hipokampus homojenatlarında ise serotonin ölçümleri yapıldı.

3.3. Cerrahi Prosedürler

Cerrahi işlemler için sevofluran anestezisi (% 100 O₂ içerisinde % 1,5-4,0 sevofluran) altında sıçanların sol yan ventrikülüne [bregma 0 (sıfır) noktası olmak üzere, AP: + 0,9 mm; L: ± 1,0 mm; V: -4,0 mm] intraserebroventriküler (isv) enjeksiyonlar için kılavuz kanül yerleştirilip dışı akriliği ile kafatasına tutturuldu. Cerrahi işlemler sona erdikten sonra kılavuz kanülün tıkanmasını önlemek için ucuna tıpa konulup kapatıldı ve sıçanlar tek kişilik kafeslerine yerleştirilerek 2 gün boyunca rahatsız edilmeden gözlem altında tutuldu. Çalışmada uygulanacak her bir deney grubunda ortalama 6-9 sıçan kullanıldı. Deneylerin gün içinde aynı zaman diliminde yapılabilmesi için her gün, her gruptan birer hayvan (grup sayısının az olduğu protokollerde 2 hayvan) olacak şekilde gerekli “n” sayıları tamamlanıncaya kadar tekrarlandı.

3.4. Davranış Testleri

3.4.1. Kronik Hafif Stres Modeli

Kronik hafif stres prosedürü Wu ve arkadaşlarının tanımladığı prosedürde minimal değişiklik yapılarak uygulandı (Wu ve ark., 2007). Bu model günümüzde depresyonun değerlendirilmesinde kullanılan en iyi modellerden birisi olarak tanımlanmaktadır. Stres prosedürü uygulanacak olan hayvanlar bireysel kafeslerde

barındırıldılar. Sıçanlara her gün bir stres faktörü olmak üzere toplam 7 adet stres uygulandı.

Bu stres çeşitleri:

- 24 saat su ve yiyecek kısıtlaması,
- Gece boyunca ıslak zemine maruz bırakılma (zemindeki talaşa 200 ml su konularak),
- Gece boyunca sert zemine maruz bırakılma (kafeslerin diplerindeki talaş tamamen çıkarılacak),
- 12 santigrad derece suda 5 dakika boyunca yüzdürme,
- Sıçanların kafeslerini birleştirme (24 saat),
- 42 santigrad derece suda 5 dakika yüzdürme,
- 24 saat boyunca kafesleri 45 derece açıyla eğik tutma

Hayvanlara ilk 4 hafta boyunca yukarıda belirtilen stres çeşitlerinden her biri dönüşümlü olarak uygulanıp ardından ilaç uygulamalarına başlandı. 4 hafta boyunca stres faktörlerinden 30 dakika önce ilaç uygulaması yapıldı. Kronik hafif stres modeli uygulamaya başlamadan önce ve deney sonunda hayvanların sukroz tercihi değerleri kaydedildi.

3.4.2. Sukroz Tercihi Testi

Sukroz tercihi testi kullanılarak yapılan çalışmalarda hayvanlara uygulanan kronik stresin anhedonia davranışını arttırdığı yani stres uygulanan hayvanlarda sukroz tüketiminin azaldığı gösterilmiştir (Papp, Willner, & Muscat, 1991; Willner, Towell, Sampson, Sophokleous, & Muscat, 1987; Willner, Muscat, & Papp, 1992).

Tez çalışmasında bu testin kullanılmasındaki amaç hayvanlardaki stres sonucu gelişen anhedonia davranışını ve Gly-Gln'in bu davranışa etkisini araştırmaktır.

Test, hayvanların kendi kafeslerinde yapıldı. Her kafes içine özel akıtmayan bilyeli iki adet suluk konuldu (Şekil 5). Hayvanlara verilecek sukroz % 1 (g/w) olacak şekilde günlük taze olarak hazırlandı.

Sukroz tercihi testi 4 aşamada yapıldı. İlk aşamada özel olan dereceli bilyeli suluklara hayvanların uyum sağlayabilmeleri için 24 saat boyunca normal içme suyu içeren iki suluk konuldu. İkinci aşamada hayvanların sukroz solüsyonuna

alışabilmeleri için suluklardaki suların yerine %1'lik sukroz solüsyonları konuldu, bu şekilde 24 saat boyunca beklendi. Testin 3. aşamasında hayvanlara 24 saat yem ve su kısıtlaması yapıldı. Ertesi günü testin 4. aşaması olan esas aşama uygulandı. Hayvanların kafeslerine 1 adet su 1 adet % 1'lik sukroz solüsyonları içeren suluklar yerleştirilip 3 saat boyunca rahatsız edilmeden kafeslerinde bırakıldılar. 3 saatin sonunda hayvanların toplam su ve sukroz tüketimleri kaydedilerek toplam sukroz tüketim yüzdeleri hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Sukroz tercihi yüzdesini hesapladığımız formül

$$\text{Sukroz tercihi (\%)} = \% \frac{\text{tüketilen sukroz miktarı (ml)}}{\text{tüketilen toplam sıvı miktarı (ml)}}$$



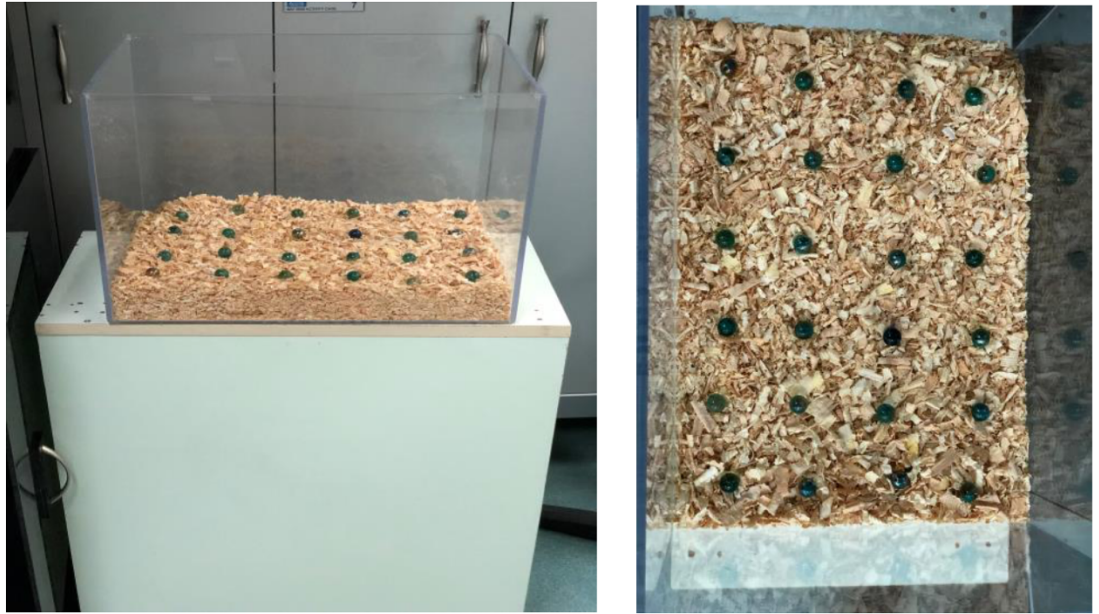
Şekil 5. Sukroz tercihi testinde kullanılan suluk ve kafeslere yerleştirilmiş hali

3.4.3. Bilye Gömme Testi

Bilye gömme testi stres uygulanan deney hayvanlarında anksiyete benzeri davranışları değerlendirmede kullanılan bir testtir. Bu test Li ve arkadaşlarının esas olarak fareler üzerinde tanımladıkları bir testtir (Li, Morrow, & Witkin, 2006). Bu test minör değişiklikler yapılarak sıçanlar üzerinde uygulandı.

Şekil 6’de görüldüğü gibi bilye gömme testini uygulamak için 38x40x42 cm ölçülerinde özel pleksiglas kafes kullanıldı. Bu kafesin altına toplam yüksekliği 5 cm olacak şekilde ince talaş döşendi. Döşenen talaş iyice sıkıştırıldıktan sonra üzerine 6x4 düzeninde 24 adet bilye konuldu.

Hayvanlar testin yapılacağı kafeste 30 dakika rahatsız edilmeden bırakıldılar, 30. dakikanın sonunda hayvanlar kendi kafeslerine alınarak, gömdükleri bilyeler sayıldı. Bu testte gömülen bilye sayısı anksiyete davranışıyla doğru orantılı olarak değerlendirildi.



Şekil 6. Bilye gömme testinde kullanılan özel kafes ve bilyelerin yerleştirilme düzeni

3.4.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi tıpkı bilye gömme testi gibi hayvanlarda anksiyete benzeri davranışı değerlendirmek için kullanılan testlerden biridir. Bu test ilk olarak Montgomery tarafından tanımlanmıştır (Montgomery, 1955). Hayvanlar yerden 50 cm yüksekliğinde, 100 cm uzunluğunda ve 10 cm genişliğinde biri açık biri kapalı iki kolun kesişmesiyle oluşan ortada merkez alanı bulunan özel artı şeklinde bir platforma konularak (Şekil 7) 5 dakika boyunca video kayıt sistemiyle takip edildi. Labirentin açık kolları anksiyete kaynağı olarak kabul edildi. Hayvanların açık kolda ve kapalı kolda geçirdiği süreler kaydedildi.



Şekil 7. Yükseltilmiş artı labirent. Açık ve kapalı kolları.

3.4.5. Püskürtme Testi

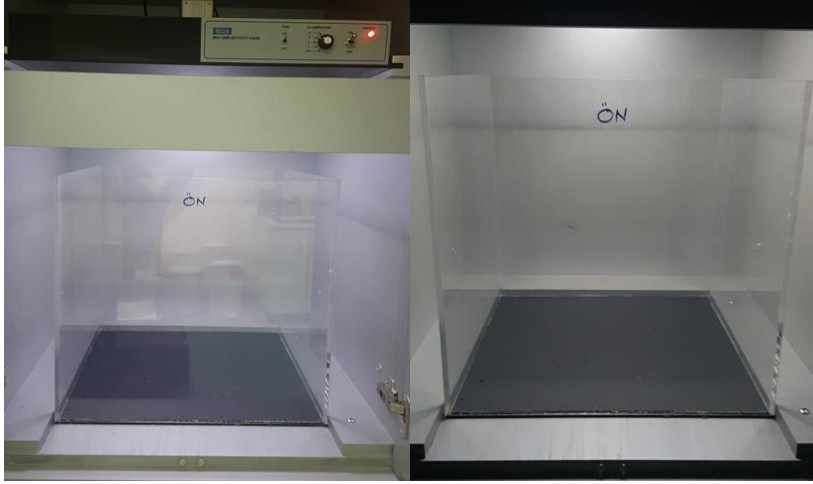
Literatürde *splash test* olarak geçen bu test % 10'luk (g/w) sukroz çözeltisinin hayvanların dorsal kürküne püskürtülerek hayvanlarda kendini temizleme davranışını indüklemeye mantığı üzerine planlanmıştır. Bu testte strese sokulup depresyon benzeri davranışları indüklenmiş hayvanın kendini temizleme davranışının kontrol hayvanlara göre daha az olması beklenmektedir (Yalcin, Aksu, & Belzung, 2005). Bu testte görülen kendini temizleme davranışı, insanlardaki özbakımı mimiklediği düşünülmüştür.

3.4.6. Lokomotor Aktivite Testi - Açık Alan Testi

Bu deney protokolünde, Gly-Gln'in sıçanlardaki lokomotor aktivitelerini etkileyip-etkilemediği test edildi. Bu amaçla açık alan testi kullanıldı.

Lokomotor aktivite testi Noldus, Ethovision XT6 sistemi kullanılarak yapıldı. Belirli ölçülere (80 x 80 x 40 cm) sahip platform üzerinde gerçekleştirilen açık alan testinde sıçanlar merkeze bırakıldıktan sonra ortama alışmaları ve çevreyi tanımaları

için serbest bırakıldı. Kontrol ve Gly-Gln grubu olmak üzere 2 grup oluşturulan prosedürde her bir gruptaki “n” sayısı 6-9 hayvandı. Deney sırasında, 5 µl hacminde tuzlu su ve 100 nmol Gly-Gln uygulandıktan 5 dakika sonra her sıçan bireysel olarak 15 dakika boyunca video takip sistemi ile kayıt altına alınıp, bilgisayar programı vasıtasıyla analiz edildi. Sıçanların lokomotor aktiviteleri değerlendirilirken, platformda konuldukları yerden (merkezden) kat ettikleri mesafeler baz alınarak analiz işlemi yapıldı.



Şekil 8. Açık alan testinin yapıldığı özel bölmeler

3.4.7. Prefrontal Korteks ve Hipotalamus Diseksiyonu ve Nörotransmitterlerin Ölçümü

Tezin bu aşamasında depresyonun nörobiyolojisinde rolü olduğu bilinen serotonin ve glutamat düzeyleri ile birlikte, depressif davranışlarda nöronal iletişimdeki sinaptik plastisitenin düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinen BDNF düzeylerine bakıldı. Kontrol ve Gly-Gln kullanılan sıçanlarda, depresyonun gelişmesi ve sonrasındaki süreçte nörokimyasal bir takım değişikliklerin oluşmasında sorumlu olduğu bilinen prefrontal kortekste glutamat, hipokampus bölgesinden de serotonin düzeylerindeki değişiklikler aşağıda özellikleri verilen HPLC sistemleri kullanılarak tespit edildi. BDNF düzeyleri sıçana özgü ELISA kit aracılığıyla (Elabscience, Rat BDNF ELISA kit) ölçüldü.

3.4.7.1. Prefrontal Korteks ve Hipokampus Diseksiyonu

Sıçanlar dekapite edildikten sonra hızlıca beyinleri çıkarıldı ve soğutulmuş % 95 oksijen, % 5 karbondioksit içeren fizyolojik sıvıya (mM/L olacak şekilde 120 NaCl, 1,3 CaCl₂, 1,2 MgSO₄, 3,5 KCl, 25 NaOHCO₃ ve 10 glikoz) alındı. Diseksiyondan sonra prefrontal korteks ve hipokampus ayrılıp, 2 ml 0.4 N perklorik asit içinde homojenize edildi homojenatların bir kısmı protein ölçümleri için ayrıldı kalan kısımlar santrifüj edilerek supernatantları HPLC sistemine enjekte edildi.

3.4.7.2. Protein Ölçümü

Perklorik asit içinde homojenize edilen prefrontal korteks ve hipokampus dokularından 10'ar µl protein ölçümü için kullanıldı. Ölçümde protein standardı olarak bovin serum albumin (BSA) (1 mg/ml) kullanıldı. Standartlar ve örnekler 96 kuyucuklu şeffaf tabaka içindeki kuyucuklara konulduktan sonra hepsinin volümü distile su ile 50 µl'ye tamamlandı. Ardından tüm kuyucuklara 200 µl, 1:49 oranında bichinonic asit ile dilüe edilmiş % 4'lük CuSO₄ solüsyonu eklendi. Oda ısısında 30 dakika inkübasyon sonrasında spektrofotometrede 550 nanometrede ölçüm yapıldı.

3.4.7.3. Prefrontal Kortekste Glutamat Ölçümü

Glutamat ölçümü florometrik dedektör ve 4 pompalı gradiyent içeren HPLC sisteminde C18 kolon kullanılarak yapıldı. Gradiyent pompalı sistemin sadece 2 pompası kullanıldı. Bu pompalardan biri A biri B tamponuna bağlandı. A tamponu olarak 50 mmol/L sodyum asetat kullanılırken, B tamponu olarak %100 metanol kullanıldı. Tampon metodu Tablo 2.'de belirtilmiştir. Ölçüm için kolon sıcaklığı 35°C olarak, tampon akış hızı ise 1ml/dakika olacak şekilde , Ex dalga boyu 340, Em dalga boyu 455 nanometre olarak ayarlandı.

Tablo 2. Glutamat ölçümü için HPLC sisteminde kullanılan metot.

Süre	Tampon A (%)	Tampon B (%)
7	70	30
10	60	40
20	70	30

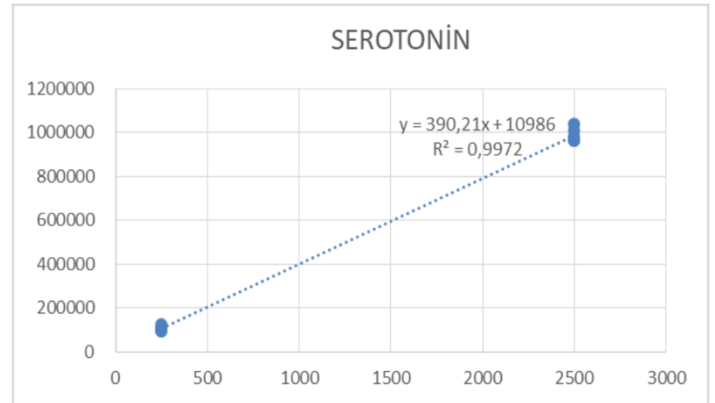
3.4.7.4. Hipokampüste Serotonin Ölçümü

Serotonin ölçümü UV dedektörlü HPLC sisteminde yapıldı. Ölçüm için C18 kolon kullanıldı. Tampon; 75 mM NaH₂PO₄, 1,1 mM oktanosulfoneik asit, 50 µM EDTA, 100 µl trietilamin ve % 20 metanol olacak şekilde hazırlandı. Tamponun pH'ı fosforik asit kullanılarak pH=3,7 olacak şekilde hazırlandı. Tampon akış hızı 1 ml/dakika olarak ayarlandı. Ölçümler 254 nanometrede yapıldı.

3.4.7.5. Serotonin ve Glutamat Ölçümlerinin Validasyonu

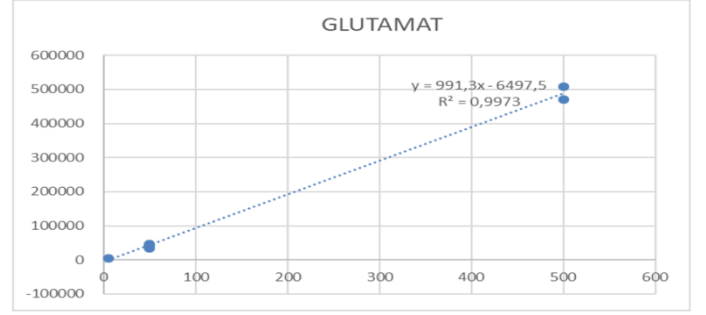
HPLC ölçüm hazırlık aşamasında distile su ile hazırlanan standartlar ölçüldükten sonra 0,4 M perklorik asit ile hazırlanan standartlar ölçüldü. Beyin preparatları da 0,4 M perklorik asit çözeltisi içerisinde homojenize edilerek saklanmıştı. Hazırlanan 0,1 M standartlar -20 °C'de saklandı. Bu çözeltiden hazırlanan çalışma çözeltileri haftalık olarak hazırlandı ve 4 °C'de saklandı. Rastgele seçilen bir beyin preparatı verildi daha sonra aynı örneğin içine miktarı bilinen perklorik asit ile hazırlanan standart eklendi ve ölçüm tekrarlandı. Eklenen standart sonrası alandaki değişim miktarında ile beklenen değişim miktarı arasında % 5'den az olması şartı sağlandı. Bu aşamadan sonra her 10 örnekte bir standart verilerek standart eğrileri oluşturuldu ve örnek konsantrasyonları bu eğrilere göre hesaplandı. Şekil 9 ve Şekil 10'da ölçümlerin validasyonu ve tekrarlanan standartların kalibrasyon eğrileri mevcuttur.

	PMOL	AREA
STD 1	250	95859
STD 2	250	126138
STD 3	250	99628
STD 4	250	112527
STD 5	2500	1009685
STD 6	2500	973935
STD 7	2500	963330
STD 8	2500	964107
STD 9	2500	1040713
STD 10	2500	980370
STD 11	2500	973422



Şekil 9. Serotonin Ölçümünün Validasyonu-Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan serotonin standartlarının alan olarak değerleri ve kalibrasyon eğrisi

	PMOL	AREA
STD 1	500	471261
STD 2	50	42975
STD 3	500	507762
STD 4	50	41694
STD 5	50	33895
STD 6	50	45825
STD 7	5	5625



Şekil 10. Glutamat Ölçümünün Validasyonu-Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan Glutamat standartlarının alan olarak değerleri ve kalibrasyon eğrisi

3.4.7.6. BDNF Ölçümü

BDNF ölçümü hayvanlar dekapite edildikten sonra trunkus aortadan alınan serum örnekleriyle yapıldı. Bu ölçüm için özel ELISA kit kullanıldı (Rat BDNF ELISA kit, Elabscience). ELISA kiti içindeki prosedürler takip edilerek en son spektrofotometrede 450 nanometrede okutuldu. BDNF düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA kit detaylı bilgileri Şekil 11’de görülmektedir.

Assay type	Sandwich
Format	96T
Assay time	3.5h
Reactivity	Rat
Detection Method	Colormetric
Detection Range	31.25—2000 pg/mL
Sensitivity	18.75 pg/mL
Sample Volume Required Per Well	100µL
Sample Type	Serum, plasma and other biological fluids

Şekil 11. BDNF ELISA kit bilgileri

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veri analizleri için Graph Pad Prism version 5.0 programı kullanıldı. Grup analizleri için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ardından post-hoc Tukey testi kullanılırken ikili karşılaştırmalar için t-testi tercih edildi. Deney sonuçları ortalama \pm standart hata şeklinde verildi. p değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlılık var kabul edildi.

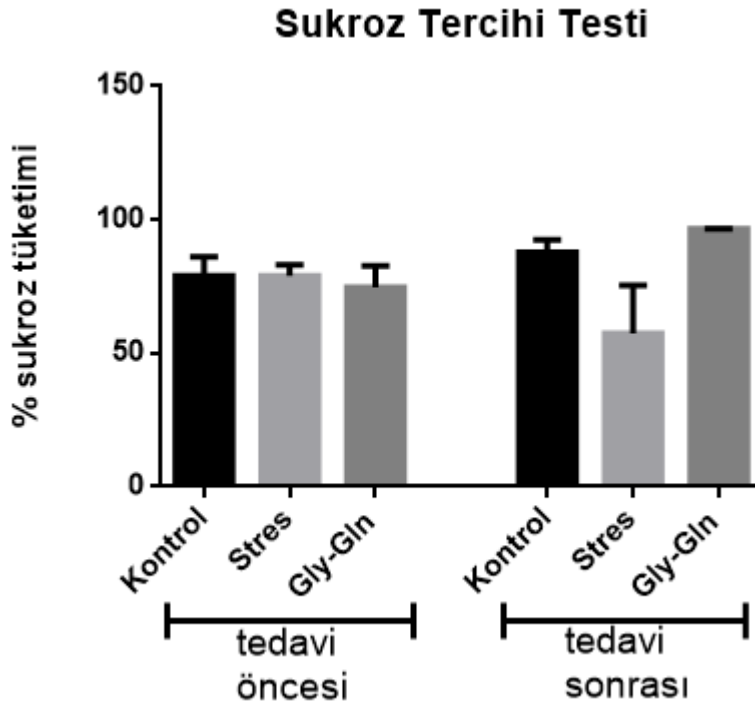
4.BULGULAR

4.1. Davranış Testleri Sonuçları

4.1.1. Sukroz Tercihi Testi

Bu testte hayvanların anhedonia benzeri davranışları değerlendirilmeye çalışıldı. Etkin bir antidepresan tedaviyle bu davranışın azalması ve hayvanların stres grubuna göre daha fazla sukroz tüketmeleri beklenir.

Şekil 12’de görüldüğü gibi bu prosedürdeki sukroz tercihi testinde tedavi sonrası kontrol ve ilaç gruplarının sukroz tüketimi yüzdelerinin stres grubuna göre daha fazladır. Ancak gerek n sayıları, gerekse gruplardaki değişken zaman verileri nedeniyle standart hata payı yüksek bulundu. Buna bağlı olarak istatistiksel olarak yapılan One-way ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

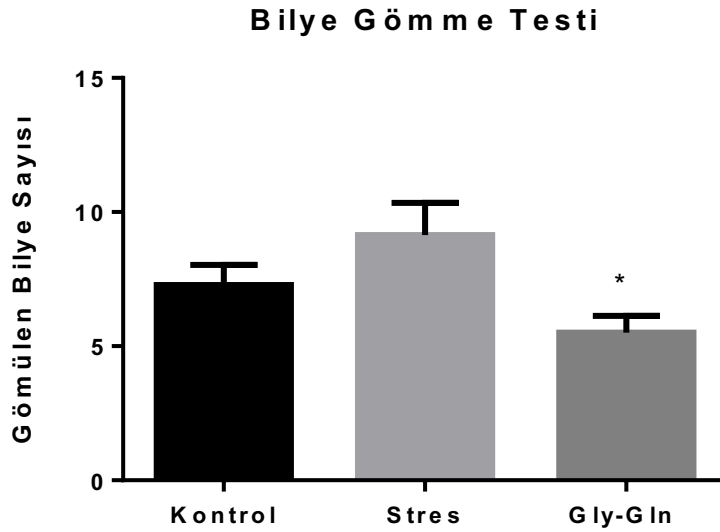


Şekil 12. Sukroz tercihi testi sonuçları. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

4.1.2. Bilye Gömme Testi

Bu testte yeni objelerin varlığı hayvanlar için anksiyete kaynağı varsayılır ve anksiyetesi artan hayvanın gömdüğü bilye sayısının fazla olması beklenir.

Bilye gömme testinde stres grubunda gömülen bilye sayısının sayısal olarak fazla olmasına rağmen kontrol grubuyla aralarında anlamlılık bulunmadı. Ancak stresle birlikte Gly-Gln tedavisi uygulanan hayvanlarda gömülen bilye sayısının stres grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görüldü (Şekil 13).

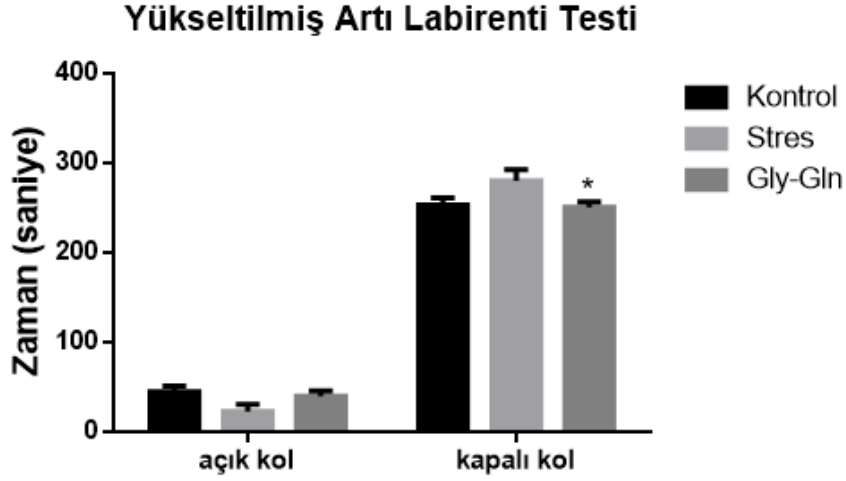


Şekil 13. Bilye gömme testi sonuçları. İsv olarak 100 nmol/5 µl dozda uygulanan Gly-Gln, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla, hayvanların gömdüğü bilye sayısını anlamlı olarak azaltmıştır (* p < 0,05, Gly-Gln ile Kontrol grubu).

4.1.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Bu testte yükseklik ve açık alan anksiyete kaynağı olarak kabul edilir. Anksiyetesi artan hayvanın kapalı kollarda daha fazla zaman geçirmesi beklenir. Anksiyetesi olmayan hayvanınsa açık kollarda etrafı keşfetme eğiliminde olması beklenir.

Şekil 14'te görüldüğü gibi açık kolda durma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemesine rağmen kapalı kolda geçirdikleri süreler karşılaştırıldığında Gly-Gln verilen ilaç grubuna ait hayvanların kapalı kolda kalma sürelerinin istatistiksel olarak stres grubuna göre daha az olduğu görüldü (p < 0,05).

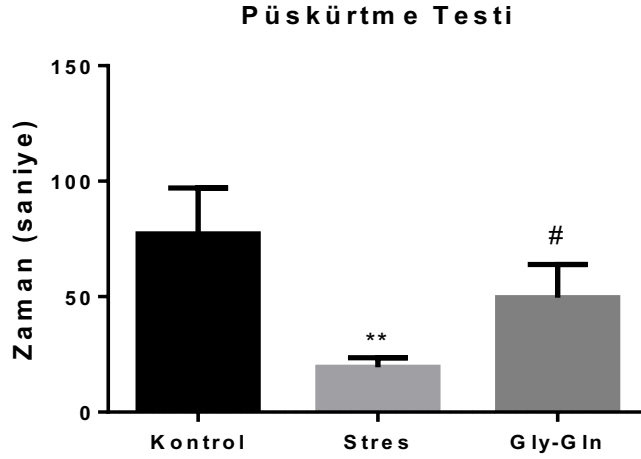


Şekil 14. Yükseltilmiş artı labirent test sonuçları. 100 nmol dozda uygulanan Gly-Gln hayvanların kapalı olan kolda kalma sürelerini, kontrol ve stres grubuna göre anlamlı derecede azaltmıştır (* $p < 0,05$ kapalı kolda, Gly-Gln ile stres grubu).

4.1.4. Püskürtme Testi

Bu testte hayvanların özbakım ihtiyacı ve bu ihtiyaca yanıtları değerlendirilmiştir. Bu davranış insanlarda kişisel özbakımla ilişkilendirilmiştir. Tıpkı stresli insanlarda özbakımın azalması gibi, strese giren hayvanların da kendini temizleme davranışının azalması beklenmektedir.

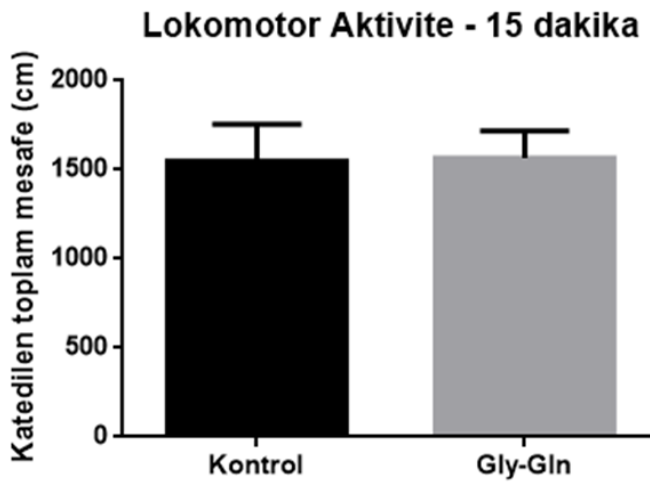
Püskürtme testinde stresle birlikte sıçanların kendilerini temizleme davranışlarında anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Stresle birlikte Gly-Gln tedavisi uygulanan hayvanlarda ise kendini temizleme davranışının sadece stres uygulanan hayvanlara oranla anlamlı derecede arttığı görüldü (Şekil 15).



Şekil 15. Püskürtme testi sonuçları. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında stres uygulanan hayvanların püskürtme testinde sergiledikleri öz bakım davranışı oldukça azalmışken, Gly-Gln grubunun bu davranışı stres grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu (**p < 0,01 stres ile kontrol, #p < 0,05 stres ile Gly-Gln).

4.1.5. Lokomotor Aktivite Testi

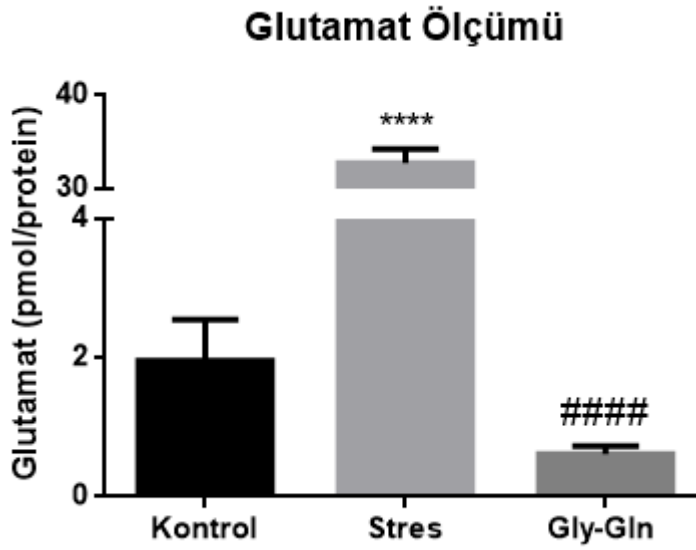
Bu test sıçanlarda uygulanan Gly-Gln ve tuzlu suyun hayvanların lokomotor aktivitesi üzerine etküleri olup olmadığının belirlenmesi için uygulandı. Gly-Gln grubu ve kontrol grubu arasında kat edilen mesafe, Student's t test ile değerlendirildiğinde istatistik açısından bir fark görülmedi (p = 0,942) (Şekil 16).



Şekil 16. Gly-Gln'in lokomotor aktivite üzerine olan etkisinin test edilmesi. Gruplar arasında lokomotor sistem aktivitesi açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

4.1.6. Glutamat Ölçümü

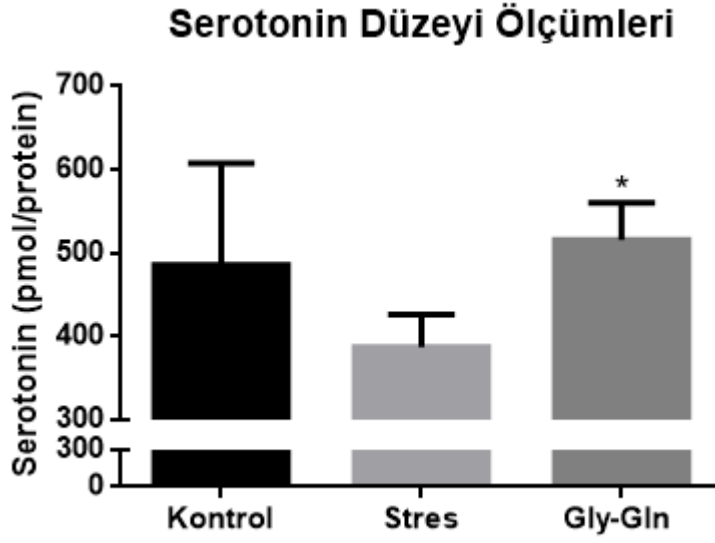
Elde edilen sonuçlara bakıldığında stres grubundaki hayvanların glutamat düzeylerinde kontrol grubundaki hayvanların glutamat düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek gözlemlenmiştir. İlaç grubu değerlendirildiğinde ise ilaç grubundaki hayvanların glutamat düzeyleri stress grubundaki hayvanlara göre istatistiksel anlamda oldukça düşük bulunmuştur (Şekil 17).



Şekil 17. Prefrontal korteks glutamat düzeyleri. Stres grubundaki hayvanların glutamat seviyerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulundu, Gly-Gln verilen gruptaki hayvanlarda ise glutamat düzeyleri anlamlı derecede azalmış bulundu (**** $p < 0,0001$ stres ile kontrol grubu, #### $p < 0,0001$ ilaç ile stres grubu).

4.1.7. Serotonin Ölçümü

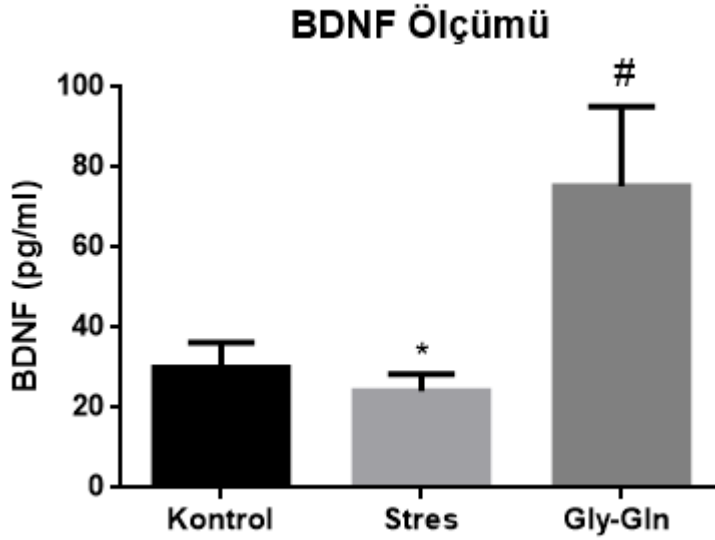
Ölçümlerde stres ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülemezken, ilaç grubundaki serotonin düzeyleri stress grubundaki hayvanların serotonin düzeyine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 18).



Şekil 18. Hipokampus serotonin düzeyleri. Kontrol grubu ve stres grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmazken, Gly-Gln verilen hayvanların serotonin düzeyi stres grubundaki hayvanların düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (* $p < 0,05$ ilaç ile stres grubu).

4.1.8. BDNF Ölçümü

BDNF düzeyleri hayvanların plazmada örneklerinde ölçüldü. İstatistiksel olarak bakıldığında kontrol ve stres durumlarında anlamlı bir fark görülmedi. Ancak Gly-Gln verilen gruptaki hayvanların BDNF düzeylerine bakıldığında stres ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 19).



Şekil 19. Serum BDNF düzeyleri. Kontrol ve stres grubu hayvanlarda BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken, Gly-Gln grubundaki hayvanların BDNF düzeyleri hem stres hem de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (* $p < 0,05$ Gly-Gln ile kontrol grubu, # $p < 0,05$ stres ile Gly-Gln grubu)

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışmasında kronik hafif stres modeli uygulanan sıçanların çeşitli depresyon parametreleri üzerine Gly-Gln ilacının etkinliği araştırıldı. Hayvanlara kronik hafif stres modeli uygulandıktan sonra ikiye ayrılıp bir gruba tuzlu su, diğer gruba Gly-Gln verildi. Bir grup hayvana ise hiç stres faktörü uygulanmadan sadece tuzlu su verilerek olası çözücü ya da cerrahi etkilerin test parametrelerini istatistiksel olarak etkilememesi sağlandı.

Yapılan ve henüz yayınlanmayan çalışmalarımızda kontrol+tuzlu su ve kontrol+Gly-Gln grupları arasında anlamlı fark gözlenmediğinden dolayı deneylerde kullanılan hayvan sayısını arttırmamak adına bu çalışma içinde ayrıca bir kontrol+Gly-Gln grubu kullanılmadı.

Literatürde deney hayvanları üzerinde hafif stres modeli oluşturmak için kullanılan çok sayıda model bulunmaktadır. Bu çalışma için seçilen modeller bizim laboratuvar ortamlarımızda kolay uygulanabilecek ve sürekliliği olabilecek olan modellerdir. Deneyler hayvanlar üzerine ekstra stres faktörü oluşturmamak adına hep aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Hayvanlar 2 hafta öncesinden deneyleri yapan araştırmacı tarafından kendisine alıştırdı böylece hayvanlar üzerinde kontrol dışı stres faktörü uygulanmamış oldu.

Literatürde, erkek ve dişi hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda dişi hayvanların östrojen ve proöstrojen sikluslarının sonuçları oldukça etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Allen, D'Anci, Kanarek, & Renshaw, 2012). Bu nedenle dişilerdeki menstrüal siklusların deney sonuçlarını etkilememesi için davranış çalışmalarında sıkça erkek hayvan tercih edilmektedir. Bu sebeple biz de çalışmamızda erkek sıçan kullanmayı tercih ettik.

Gly-Gln için kullanılan dozlara daha önceden yapıлып sonuçları henüz yayınlanmayan çalışmamıza bağlı kalarak karar verildi. Bu deneylerde zorunlu yüzme testi kullanıldı. Deney sonuçlarına göre Gly-Gln'in akut dönem üzerine olan etkilerine bakıldığında, Gly-Gln yüzme stresine karşı oluşan depresif hareketleri doza bağımlı olarak anlamlı bir şekilde inhibe ettiği görüldü. Ek 2.'de görüldüğü gibi istatistiksel

olarak elde edilen en anlamlı etki 100 nmol dozu oldu. Gly-Gln ile ortaya çıkan bu etki, fluoksetin gibi serotonin geri alım inhibisyonu üzerinden antidepresan etki yaptığı bilinen bir ilaç ile karşılaştırıldığında da, her iki ilacın, hatta Gly-Gln'in fluoksetinden daha bariz bir şekilde, depresyon davranışlarını anlamlı olarak azalttığı görüldü (Ek 3).

Burada elde ettiğimiz verilere göre, stresin, stres uygulanan gruplarda sukroz tercihi testi, bilye gömme testi, püskürtme testi ve yükseltilmiş artı platformu testlerinde hayvanların davranışını olumsuz yönde etkilediği net bir şekilde görülmektedir. Bu hayvanların gösterdiği depresif davranışların, 4 hafta boyunca merkezi yoldan uygulanan Gly-Gln ile sukroz tercihi dışında, anlamlı bir şekilde geri döndürüldüğü sonuçlarda ortaya konulmuştur. Yine kronik dönem çalışmalarında hayvanların beyinlerinden elde edilen homojenatlarda, stres uygulanan grupta anlamlı olmasa da (kontrol grubunda standart hata seviyesinin yüksekliğinden kaynaklı) serotonin düzeylerinin baskılandığı ve bunun Gly-Gln ile anlamlı bir şekilde geri döndürüldüğü, glutamat düzeylerinde ise stres grubunda ortaya çıkan çok ciddi artışın tamamen baskılandığı görüldü. Yine bu grup hayvanların serumlarında ölçülen BDNF düzeylerinde stres grubunda anlamlı olarak azalan nörotrofik faktörün, Gly-Gln uygulanan sıçanlarda çok ciddi bir şekilde arttığı gösterilmiştir.

Yapılan lokomotor aktivite testinde kontrol grubu ile isv olarak Gly-Gln verilen grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmaması da davranış çalışmalarında elde edilen verilerin lokomotor sistem üzerine olan fiziksel bir etkiden kaynaklanmadığını, cevapların tamamen davranışsal sonuçlar olduğunu net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Gly-Gln'in etki mekanizmasını aydınlatması bakımından laboratuvarımızda yapılan mikrodializ deneyleri de çok önemli sonuçları beraberinde getirmiştir (Başaran ve ark., 2016). Nukleus akkumbens bölgesinde yapılan mikrodializ deneyleri sonrasında Gly-Gln'in beyinde serotonin düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı tespit edilmiştir. Bu tez kapsamında gerçekleştirilen deneylerde de, depresyonun gelişimi bakımından son derece önemli bir bölge olduğu gösterilmiş (Sheline, 2003) olan hipokampus bölgesinden elde edilen homojenatlarda serotonin

düzeylerinin Gly-Gln verilen grupta anlamlı bir şekilde arttığı bir kez daha gösterilmiş oldu (Şekil 19). Ekstrasellüler ortamda bir nörotransmitterin miktarındaki artış, onun ya salıverilmesindeki artışa, ya da geri alınma (*uptake*) veya metabolizma gibi nöronal eliminasyonundaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Gly-Gln'in kontrol hayvanlarında dopamin ve GABA salıverilmesini arttırmaması, serotonin salıverilmesinde gözlenen bu artışın, en azından onun genel bir depolarizan etkisine bağlı olmadığını işaret eder niteliktedir (Basaran ve ark., 2010, 2016). Dolayısı ile nöronal eliminasyonun geri alınma (*uptake*) veya metabolizma düzeyinde Gly-Gln tarafından inhibe ediliyor olması, kontrol hayvanlarında görülen serotonin miktarındaki artışı açıklayabilir. Bu tez çalışması dahilinde Gly-Gln ile ilgili söz konusu olasılıklar test edilmemiş olmakla birlikte, yapılan önceki çalışmalarda morfinin neden olduğu serotonin düzeyindeki artışın Gly-Gln tarafından daha da yükseltilmesi, serotonin eliminasyonundaki azalmanın bir sonucu olma ihtimalini göstermektedir (Basaran ve ark., 2016). Bununla birlikte konvansiyonel antidepresan ilaçların çoğu serotonin taşıyıcısı olan SERT'i inhibe ederek ekstrasellüler serotonin düzeyini yükseltirler, böylece serotonerjik sistemin güçlenmesini sağlayarak depresyonun tedavisinde önemli rol oynarlar (Kamińska, Gołembiowska, & Rogóż, 2013; Wong, & Bymaster, 1995). Bu anlamda Gly-Gln'in etki mekanizmasını aydınlatmak açısından SERT geni çıkarılmış sıçanlarda yapılacak bir çalışma bizlere fikir vermesi bakımından son derece yararlı olacaktır.

Antidepresan ilaçların monoamin temelli hipotezlerinin yanında, depresyon bulgularının akut olarak ortadan kaldırılmasını açıklayacak başka bir takım hipotezler de geliştirilmeye başlanmış olması (Zanos, Thompson, Duman, Zarate, & Gould, 2018) bizlerin de Gly-Gln'in farklı yollar üzerinden de etki yapabileceği fikrini düşünmememize neden oldu. İki sebepten ötürü bu monoamin hipotezi yetersiz kalmaktadır; ilk olarak monoaminler üzerinden etki yapan antidepresan ilaçlar kombine halde kullanıldıklarında bile etkinlikleri ancak % 60-65'lerde kalmakta hatta bunların da % 30'u tekrar etmekte ve büyük bir hasta grubunda hiçbir tedavi edici etkinin görülmemesi (Block, & Nemeroff, 2014; Montes ve ark., 2004), ikinci olarak da antidepresan ilaçlarla merkezi sinir sisteminde monoamin düzeyleri hızla yükseltilmesine rağmen etkinin 2-3 hafta sonra ortaya çıkması (Cai ve ark., 2015). Bu anlamda son zamanlarda yapılan çalışmalar neticesinde glutamaterjik sistemin

depresyonun gelişmesinde önemli bir etken olabileceği yapılan birçok çalışma ile gösterildi (Mion, & Villeveille, 2013; Sen, & Sanacora, 2008; Skolnick, Popik, & Trullas, 2009; Swanson ve ark., 2005). Altamura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glutamat düzeylerinin depresif hastalarda, kontrol gruplarına göre çok daha yüksek olduğu gösterildi (Altamura ve ark., 1993). Daha sonraki çalışmalarda da bu bilgi doğrulandı (Mauri ve ark., 1998; Mitani ve ark., 2006). Hatta Mitani ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, glutamat düzeylerinin yüksekliği ile depresif semptomların şiddetinin birbiriyle ilişkili olduğunu gösterdi (Mitani ve ark., 2006). Yine depresyonu olan hasta gruplarında yapılan bir başka çalışmada, beyin omurilik sıvısında glutamat düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Levine ve ark., 2000). Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar da literatürde yer alan bu bilgileri destekler niteliktedir. Keza stres grubu hayvanların hipokampus bölgesinden elde edilen örneklerde glutamat seviyesinin, kontrol gruplarına göre çok yüksek olduğu bulundu, bu yüksek düzeyin kronik Gly-Gln uygulaması sonrası ise anlamlı olarak baskılandığı ve kontrol seviyesine gerilediği gösterildi. Bu sonuç, Maes ve arkadaşlarının, 5 haftalık antidepresan tedavi sonrası glutamat düzeylerinin azaldığını gösteren çalışması ile uyumluydu (Maes, Verkert, Vandoolaeghe, Lin, & Scharpe, 1998). Bu bilgiler ışığında, Gly-Gln'in, serotonin düzeylerini artırması yanında, glutamat düzeylerini baskılamak suretiyle de antidepresan etkilerini ortaya çıkarması muhtemel bir sonuçtur. Glutamaterjik sistemin, özellikle de NMDA reseptör alt tipinin depresyon tedavisinde terapötik bir hedef olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Machado-Vieira, Manji, & Zarate, 2009; Skolnick ve ark., 2009). Burgdorf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NMDA reseptörleri üzerindeki glisin bağlanma noktasına bağlanan GLYX-13 molekülünün antidepresan etki oluşturduğu gösterilmiştir (Burgdorf ve ark., 2013). Bu doğrultuda kronik olarak verilen Gly-Gln'in, metabolize olması ve parçalanma ürünlerinden olan glisin üzerinden bu şekilde bir etki ortaya koyması da muhtemel bir durumdur.

Depresyon ile ilgili yapılan çalışmalarda kullanılan en önemli biyolojik belirteçlerden birisi BDNF'dir. BDNF, sinaptik iletişimi dengede tutan (Cohen-Cory, 2002; Hu, Nikolakopoulou, Cohen-Cory, 2005), aynı zamanda akson ve dendritlerin dallanmasını artırarak nöronların yaşaması ve gelişmesini destekleyen (Cohen-Cory, 2002, Cohen-Cory, & Fraser, 1995; McAllister, Lo, & Katz, 1995; McAllister, Katz,

& Lo, 1999) ve beyindeki uzun süreli potansiyalizasyonu sağlayan nörotrofik bir faktördür (Aicardi ve ark., 2004; Castren ve ark., 1993; Figurov, Pozzo-Miller, Olafsson, Wang, & Lu, 1996; Kang, & Schuman, 1995; Korte ve ark., 1995; Lessmann, Gottmann, & Heumann, 1994; Saarelainen ve ark., 2000). BDNF bu etkilerini tirozin kinaz TrkB reseptörüne bağlanıp, onu aktive etmek suretiyle nöronal plastisiteyi sağlayarak oluşturmaktadır (Huang, & Reichardt, 2003). Nöronal plastisitenin de depresyonun patofizyolojisinde ciddi rolünün olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Duman, & Monteggia, 2006; Krishnan, & Nestler, 2008; Martinowich, Manji, & Lu, 2007; Nestler ve ark., 2002). Bu konuyla ilgili yapılan klinik ve deney hayvanı çalışmalarında, tedavi edilmemiş depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerinin ve depresyon oluşturulmuş hayvanların hipokampuslarında BDNF mRNA düzeylerinin azalmış olduğu (Karege ve ark., 2002; Russo-Neustadt, Ha, Ramirez, & Kesslak, 2001), kronik antidepresan tedavisi uygulanmış hayvanlarda ise BDNF ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (Larsen, Mikkelsen, Hay-Schmidt, & Sandi, 2010).

BDNF düzeyleri, nöronal plastisite aracılığıyla depresyonun patofizyolojisine direkt katkı sağladığı gerçeğini göz ardı etsek bile, günümüzde antidepresan etkinliğin değerlendirilmesinde kritik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Castrén, & Rantamäki, 2010; Martinowich ve ark., 2007). Buradan yola çıkıldığında da bizim projemizde, stres uygulanan hayvanlarda anlamlı olarak azalan BDNF düzeylerinin, Gly-Gln tedavisi sonrasında çok ciddi olarak artması, hem yukarıdaki bilgiler ile örtüşmekte, hem de antidepresan etkinliğini çok net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Gly-Gln'in etki mekanizması düşünüldüğünde akla gelen ilk olasılıklardan birisi etkisini parçalanma ürünleri üzerinden gösterebiliyor olma ihtimalidir. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde Gly-Gln'in yıkım ürünleri olan glisin ve glutaminin birlikte verildiğinde aynı etkiyi tekrarlayamadığı tespit edilmiştir (Cavun ve ark., 2005; Resch ve ark., 2005; Unal ve ark., 1994). Yine Gly-Gln'in siklo formu olan Siklo-(Gly-Gln) ile yapılan araştırmalarda, siklik formunun enzimatik yıkılıma oldukça dirençli olduğu ve periferik uygulamayı takiben beyinde rahatlıkla biriktiği gösterilmiştir (Banks, Kastin, Akerstrom, & Jaspan, 1993; Hoffman, Walter, & Bulat, 1977; Rainbow, Flexner, Flexner, Hoffman, & Walter, 1979). Bizim de henüz

yayınlanmamış olan bir çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler bunu doğrulamaktadır (Ek 4.). Mevcut verilerimiz de dikkate alındığında akut dönemde Gly-Gln'e bağlı etkinin, parçalanma ürünleri üzerinden olmadığı ve söz konusu etkinin Gly-Gln'in, parçalanmaksızın bir bütün olarak hareket etmesi sonucu meydana geldiğini desteklemektedir.

Gly-Gln'in etki mekanizması ile ilgili olarak düşünüldüğünde ikinci bir seçenek β -endorfin'den parçalanmak suretiyle oluşması bakımından, B-endorfin'e benzer olarak "Opioid reseptörleri üzerinden olabilir mi?" sorusu akla gelebilmektedir. Lakin ortaya çıkan etkinin opioid reseptörlerini bloke etmeden gerçekleştirdiği çok net bir şekilde ortaya konulmuştur. Zira daha önceden yapılan çalışmalarda, çok yüksek dozlarda kullanılan Gly-Gln (300 nmol; isv) ön tedavisiyle bile gerek beta-endorfin, gerekse de morfinin oluşturduğu analjezinin engellenmediği gösterilmiştir (Owen ve ark., 2000). Konuyla ilgili yapılan bir başka çalışmada ise Gly-Gln'in milimolar konsantrasyonlarda dahi beyin membranlarındaki trityum işaretli nalokson bağlanmasını engelleyemediği gösterildi (Unal ve ark., 1994). Bu bulgular, Gly-Gln'in bir opioid reseptör antagonisti gibi davranmadığını göstermektedir.

Depresyonun gelişmesinde bir diğer faktörün de nöroinflamasyon olduğu düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışma inflamatuvar faktörlerin depresyona yol açtığı ve depresyon hastalarında sitokin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (Dowlati ve ark., 2010; Hannestad, DellaGioia, & Bloch, 2011; Maes, 2008; Seidel ve ark., 1995; Sluzewska ve ark., 1996; Liu, Ho, & Mak, 2012; Haapakoski, Mathieu, Ebmeier, Alenius, & Kivimäki, 2015). Gly-Gln ile ilgili yapılan çalışmalarda da inflamasyonu baskıladığını gösteren çok sayıda literatür bilgisi mevcuttur (Exner ve ark., 2003; Jiang ve ark., 2009; Liu ve ark., 2003). Gerçekleştirilen bu çalışmalarda Gly-Gln'in inflamasyon üzerindeki etkilerinin daha çok glutamin (Roth ve ark., 1982; Spittler ve ark., 1995, 2001) ve kısmen glisin (Wheeler ve ark., 1999; Zhong ve ark., 2003) üzerinden olduğu belirtilmiştir. Gly-Gln bu etkilerini, parçalanma ürünleri olan glutamin ve glisin üzerinden yapabileceği gibi aynı zamanda direkt serotonin üzerinden de bu etkiyi ortaya çıkarabileceğini göz ardı etmemek gerekmektedir (Cavanagh ve ark., 2010; Krishnadas, & Cavanagh, 2011, 2012). Zira sitokinlerin depresyon patogeneziindeki rolü net olarak ortaya konulmamış olsa da bununla ilgili

güncel iki hipotezden birisi; proinflamatuvar sitokinlerin triptofan düzeylerini azaltarak serotonerjik sistemi etkilemesidir. Bu hipoteze göre, sitokinler Indoleamin-2-3 dioksijenaz enzimini aktive etmekte, bu enzim triptofanı parçalayarak triptofan miktarını azaltıp, kinürenin ve quinolinik asit gibi diğer parçalanma ürünlerinin artmasına neden olmaktadır. Triptofan miktarının azalması da serotonin sentezinde azalmaya, bu da depresyona neden olmaktadır (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008). Bu durumu göz önünde bulundurarak yaptığımız ama henüz yayınlanma aşamasına gelmemiş olan bir çalışmamızda, lipopolisakkarit enjeksiyonuyla agreve edilen depresyon benzeri davranışı (yüzme testinde artan immobilite süresi) Gly-Gln'in santral dolaşıma geçebilen Siklo-(Gly-Gln) formuyla azalttığı gösterildi (Ek.5.). Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında, Gly-Gln, gerek parçalanma ürünleri üzerinden, gerekse serotonin miktarını artırmak suretiyle inflamatuvar sitokinler aracılığı ile meydana gelen olası depresyon davranışı üzerine olumlu etkiler ortaya çıkarması düşünülmeli gereken bir diğer hipotezdir.

Sonuç olarak, depresyonun patofizyolojisinde var olan çeşitlilik ve mevcut antidepresan ilaçlar ile hastalığın tedavisine yüksek oranda yanıt alınamaması ve yanıtın gecikmeyle görülmesi gibi klinik sorunlar nedeniyle, bu alanda yapılan çalışmalar önemini korumaktadır (Başar, & Ertuğrul, 2005). Özellikle halen tedaviye yanıt vermeyen önemli oranda hasta olması, yanıt alınması için gereken sürenin uzunluğu, bu alanda daha güçlü ve daha hızlı etkili tedavi arayışının devam etmesini gerektirmektedir (Cryan, & Mombereau, 2004). Bu tez çalışmasında gerçekleştirdiğimiz deneylerde elde ettiğimiz sonuçlar Gly-Gln'in depresyon tedavisinde etkili olduğunu kuvvetli bir şekilde düşündürmektedir. Bu etkiyi oluştururken, depresyonun etyopatofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen hipotezlerden birçoğunun da çözümünde ortak bir anahtar rolü oynayabilir.

6.KAYNAKLAR

Aghajanian, G.K., Marek, G.J. (1997). Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology*, 36, 589-599. DOI: [10.1016/s0028-3908\(97\)00051-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(97)00051-8)

Aicardi, G., Argilli, E., Cappello, S., Santi, S., Riccio, M., Thoenen, H., Canossa, M. (2004). Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(44), 15788-15792. DOI: [10.1073/pnas.0406960101](https://doi.org/10.1073/pnas.0406960101)

Akil, H., Young, E., Watson, S.J., Coy, D.H. (1981). Opiate binding properties of naturally occurring N- and C-terminus modified beta-endorphins. *Peptides*, 2, 289-292. DOI: [10.1016/s0196-9781\(81\)80121-0](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(81)80121-0)

Allen, P.J., D'Anci, K.E., Kanarek, R.B., Renshaw, P.F. (2012). Sex-specific antidepressant effects of dietary creatine with and without sub-acute fluoxetine in rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, 101(4):588-601. DOI: [10.1016/j.pbb.2012.03.005](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.005)

Altamura, C.A., Mauri, M.C., Ferrara, A., Moro, A.R., D'Andrea, G., & Zamberlan, F. (1993). Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 150(11), 1731–1733. DOI: [10.1176/ajp.150.11.1731](https://doi.org/10.1176/ajp.150.11.1731)

Amat, J., Baratta, M.V., Paul, E., Bland, S.T., Watkins, L.R., Maier, S.F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature neuroscience*, 8, 365-371. DOI: [10.1038/mn1399](https://doi.org/10.1038/mn1399)

American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder, DSM-V*. 5th edition.

Anisman, H., & Hayley, S. (2012). Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions. *Science Signaling*, 5, 244-245. DOI: [10.1126/scisignal.2003579](https://doi.org/10.1126/scisignal.2003579)

Arnone, D., Mumuni, A.N., Jauhar, S., Condon, B., Cavanagh, J. (2015). Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: Meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *The journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25, 1109-1117. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2015.04.016](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.016)

Assie, M.B., Lomenech H., Ravailhe V., Faucillon V., Newman-Tancredi A. (2006). Rapid desensitization of somatodendritic 5-HT_{1A} receptors by chronic administration

of the high- efficacy 5-HT_{1A} agonist, F13714: a microdialysis study in the rat. *British Journal of Pharmacology*, 149, 170–178. DOI: [10.1038/sj.bjp.0706859](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706859)

Banks, W.A., Kastin, A.J., Akerstrom, V., Jaspan, J.B. (1993). Radioactively iodinated cyclo (His-Pro) crosses the blood-brain barrier and reverses ethanol-induced narcosis. *The American Journal of Physiology*, 264, 723-729. DOI: [10.1152/ajpendo.1993.264.5.E723](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.5.E723)

Basaran, N.F., Buyukuysal R.L., Millington W.R., Cavun S. (2010). Glycyl-glutamine (beta- endorphin [30-31]) inhibits morphine-induced dopamine efflux in the nucleus accumbens. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 381(5), 467-475. DOI: [10.1007/s00210-010-0507-8](https://doi.org/10.1007/s00210-010-0507-8)

Basaran, N.F., Buyukuysal, R.L., Yilmaz, M.S., Aydin, S., Cavun, S., & Millington, W.R. (2016) The effect of Gly-Gln [β -endorphin30-31] on morphine-evoked serotonin and GABA efflux in the nucleus accumbens of conscious rats. *Neuropeptides*, 58, 23-29. DOI: [10.1016/j.npep.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.01.007)

Başar, K., Ertuğrul, A., (2005). Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 8, 123-134.

Beique, J.C., Imad, M., Mladenovic, L., Gingrich, J.A., Andrade, R. (2007). Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 9870-9875. DOI: [10.1073/pnas.0700436104](https://doi.org/10.1073/pnas.0700436104)

Belzung, C., Willner P., Philippot P. (2015). Depression: from psychopathology to pathophysiology. *Current Opinion in Neurobiology*, 30, 24-30. DOI: [10.1016/j.conb.2014.08.013](https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.013)

Beneyto, M., Kristiansen L.V., Oni-Orisan A., McCullumsmith R.E., Meador-Woodruff J.H. (2007). Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1888–1902. DOI: [10.1038/sj.npp.1301312](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301312)

Black, P.H. (2002). Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 16, 622–653. DOI: [10.1016/s0889-1591\(02\)00021-1](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(02)00021-1)

Blackburn-Munro, G., Blackburn-Munro, R.E. (2001). Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Journal of neuroendocrinology*, 13, 1009-1023. DOI: [10.1046/j.0007-1331.2001.00727.x](https://doi.org/10.1046/j.0007-1331.2001.00727.x)

Block, S.G., Nemeroff C.B. (2014). Emerging antidepressants to treat major depressive disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, 12, 7–16. DOI: [10.1016/j.ajp.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2014.09.001)

- Bondi, C.O., Jett J.D., Morilak D.A. (2010). Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 913- 923. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2010.04.016](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.016)
- Bondy, B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(1), 7-20. DOI: [10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy](https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy)
- Bortolozzi, A., Castañé A., Semakova J., Santana N., Alvarado G., Cortés R., Ferrés-Coy A., Fernández G., Carmona M.C., Toth M., Perales J.C., Montefeltro A., Artigas F. (2012). New antidepressant strategy based on acute siRNA silencing of 5-HT1A autoreceptors. *Molecular Psychiatry*, 17, 567. DOI: [10.1038/mp.2012.52](https://doi.org/10.1038/mp.2012.52)
- Burgdorf, J., Zhang X.L., Nicholson K.L., Balster R.L., Leander J.D., Stanton P.K., Gross A.L., Kroes R.A., Moskal J.R. (2013). GLYX-13, a NMDA receptor glycine-site functional partial agonist, induces antidepressant-like effects without ketamine-like side effects. *Neuropsychopharmacology*, 38(5), 729-742. DOI: [10.1038/npp.2012.246](https://doi.org/10.1038/npp.2012.246)
- Cai, S., Huang S., Hao W. (2015). New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neuroscience Bulletin*, 31(1), 61–74. DOI: [10.1007/s12264-014-1486-4](https://doi.org/10.1007/s12264-014-1486-4)
- Capuron, L., & Dantzer, R. (2003). Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, Behavior and Immunity*, 17(1), 119-124. DOI: [10.1016/s0889-1591\(02\)00078-8](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(02)00078-8)
- Castrén, E., Pitkanen, M., Sirvio, J., Parsadanian, A., Lindholm, D., Thoenen, H., Riekkinen P.J. (1993). The induction of LTP increases BDNF and NGF mRNA but decreases NT-3 mRNA in the dentate gyrus. *Neuroreport*, 4(7), 895-898. DOI: [10.1097/00001756-199307000-00014](https://doi.org/10.1097/00001756-199307000-00014)
- Castrén, E., Rantamäki T. (2010). Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression: implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs*, 24, 1-7. DOI: [10.2165/11530010-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11530010-000000000-00000)
- Cavanagh, J., Paterson, C., McLean, J., Pimlott, S., McDonald, M., Patterson, J., Wyper, D., McInnes, I. (2010). Tumour necrosis factor blockade mediates altered serotonin transporter availability in rheumatoid arthritis: a clinical, proof-of-concept study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(6), 1251-1252. DOI: [10.1136/ard.2009.107912](https://doi.org/10.1136/ard.2009.107912)
- Cavun, S., Goktalay, G., Millington, W.R. (2005). Glycyl-glutamine, an endogenous beta- endorphin-derived peptide, inhibits morphine-induced conditioned place preference, tolerance, dependence, and withdrawal. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 315, 949-958. DOI: [10.1124/jpet.105.091553](https://doi.org/10.1124/jpet.105.091553)

Cohen-Cory, S. (2002). The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science*, 298, 770-776. DOI: [10.1126/science.1075510](https://doi.org/10.1126/science.1075510)

Cohen-Cory, S., Fraser S.E. (1995). Effects of brain-derived neurotrophic factor on optic axon branching and remodelling in vivo. *Nature*, 378, 192-196. DOI: [10.1038/378192a0](https://doi.org/10.1038/378192a0)

Connor, T.J., Leonard B.E. (1998). Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences*, 62(7), 583-606. DOI: [10.1016/s0024-3205\(97\)00990-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00990-9)

Cryan, J.F., Mombereau C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular psychiatry*, 9, 326-357. DOI: [10.1038/sj.mp.4001457](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001457)

Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley, K.W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46-56. DOI: [10.1038/nrn2297](https://doi.org/10.1038/nrn2297)

Dilbaz, N., Darçın, A.E., Çavus, S.Y. (2011). Depresyon Tedavisinde Karşılammamış İhtiyaçlar: Eşanlı Anksiyete ve Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 21(1), 10-19.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446-457. DOI: [10.1016/j.biopsych.2009.09.033](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033)

Dranovsky, A., Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biological psychiatry*, 59, 1136-1143. DOI: [10.1016/j.biopsych.2006.03.082](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.082)

Duman, R.S., Li N. (2012). A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367, 2475-2484. DOI: [10.1098/rstb.2011.0357](https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0357)

Duman, R.S., Monteggia L.M. (2006). A neurotrophic model for stressrelated mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116-1127. DOI: [10.1016/j.biopsych.2006.02.013](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013)

Exner, R., Tamandl, D., Goetzinger, P., Mittlboeck, M., Fuegger, R., Sautner, T., Spittler, A., Roth, E. (2003). Perioperative GLY-GLN infusion diminishes the surgery-induced period of immunosuppression: accelerated restoration of the lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha response. *Annals of Surgery*, 237(1), 110-115. DOI: [10.1097/0000658-200301000-00015](https://doi.org/10.1097/0000658-200301000-00015)

- Fales, C.L., Barch, D.M., Rundle, M.M., Mintun, M.A., Mathews, J., Snyder, A.Z., Sheline, Y.I. (2009). Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of affective disorders*, 112, 206-211. DOI: [10.1016/j.jad.2008.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.027)
- Fava, M., Kendler K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28(2), 335-341. DOI: [10.1016/s0896-6273\(00\)00112-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00112-4)
- Ferrari, A.J., Stockings, E., Khoo, J.P., Erskine, H.E., Degenhardt, L., Vos, T., & Whiteford, H.A. (2016). The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Diseases Study 2013. *Bipolar Disorders*, 18, 440-450. DOI: 10.1111/bdi.12423
- Figurov, A., Pozzo-Miller, L.D., Olafsson, P., Wang, T., Lu, B. (1996). Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*, 381, 706-709. DOI: [10.1038/381706a0](https://doi.org/10.1038/381706a0)
- Fossati, P., Radtchenko A., Boyer P. (2004). Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, 14(5), 503-510. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2004.09.001](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.09.001)
- Furr, A., Lapiz-Bluhm M.D., Morilak D.A. (2012). 5-HT_{2A} receptors in the orbitofrontal cortex facilitate reversal learning and contribute to the beneficial cognitive effects of chronic citalopram treatment in rats. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 15, 1295-1305. DOI: [10.1017/S1461145711001441](https://doi.org/10.1017/S1461145711001441)
- Goldenstein, B.I., Kemp, D.E., Socynska, J.K., & McIntyre, R.S. (2009). Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(8),1078-1090. DOI: [10.4088/JCP.08r04505](https://doi.org/10.4088/JCP.08r04505)
- Göktalay, G., Cavun, S., Levendusky, M.C., Hamilton, J.R., Millington, W.R. (2006). Glycyl- glutamine inhibits nicotine conditioned place preference and withdrawal. *Eur J Pharmacology*, 13;530 (1-2), 95-102. DOI: [10.1016/j.ejphar.2005.11.034](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.11.034)
- Groves, J.O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?. *Molecular Psychiatry*, 12(12), 1079-1088. DOI: [10.1038/sj.mp.4002075](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002075)
- Gürpınar, D., Erol, A., & Mete, L. (2007). Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 17(2), 100-110.
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta- analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior and Immunity*, 49, 206-215. DOI: [10.1016/j.bbi.2015.06.001](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001)

- Hammonds, R.G., Nicolas, P., & Li, C.H. (1984). Beta-endorphin-(1-27) is an antagonist of beta-endorphin analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81, 1389-90. DOI: [10.1073/pnas.81.5.1389](https://doi.org/10.1073/pnas.81.5.1389)
- Hannestad, J., DellaGioia, N., Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452-2459. DOI: [10.1038/npp.2011.132](https://doi.org/10.1038/npp.2011.132)
- Hardingham, G.E., Fukunaga Y., Bading H. (2002). Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature Neuroscience*, 5, 405–414. DOI: [10.1038/nm835](https://doi.org/10.1038/nm835)
- Hashmi, A.M., Butt, Z., & Umair, M. (2013). Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence. *Journal Of Pakistan Medical Association*, 63, 899–906.
- Hasler, G., Fromm, S., Alvarez, R.P., Luckenbaugh, D.A., Drevets, W.C., Grillon, C. (2007). Cerebral blood flow in immediate and sustained anxiety. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27, 6313-6319. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.5369-06.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5369-06.2007)
- Hayley, S., Poulter, M.O., Merali, Z., Anisman, H. (2005). The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*, 135, 659–678. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2005.03.051](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.051)
- Hoffman, P.L., Walter, R., Bulat, M. (1977). An enzymatically stable peptide with activity in the central nervous system: its penetration through the blood-CSF barrier. *Brain Research*, 122, 87-94. DOI: [10.1002/9780470751251.ch18](https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch18)
- Hu, B., Nikolakopoulou, A.M., Cohen-Cory, S. (2005). BDNF stabilizes synapses and maintains the structural complexity of optic axons in vivo. *Development*, 132(19), 4285-4298. DOI: [10.1242/dev.02017](https://doi.org/10.1242/dev.02017)
- Huang, E.J., Reichardt L.F. (2003). Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annual Review of Biochemistry*, 72, 609-642. DOI: [10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629)
- Jiang, Z.Y., Sun, L.H., Lin, Y.C., Ma, X.Y., Zheng, C.T., Zhou, G.L., Chen, F., Zou, S.T. (2009). Effects of dietary glycyl-glutamine on growth performance, small intestinal integrity, and immune responses of weaning piglets challenged with lipopolysaccharide. *Journal of Animal Science*, 87(12), 4050-4056. DOI: [10.2527/jas.2008-1120](https://doi.org/10.2527/jas.2008-1120)
- Kamińska, K., Gołmbiowska, K., Rogóż, Z. (2013). Effect of risperidone on the fluoxetine- induced changes in extracellular dopamine, serotonin and noradrenaline in the rat frontal cortex. *Pharmacological Reports*, 65(5), 1144-1151. DOI: [10.1016/s1734-1140\(13\)71472-5](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71472-5)

Kang, H., Schuman E.M. (1995). Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science*, 267, 1658-1662. DOI: [10.1126/science.7886457](https://doi.org/10.1126/science.7886457)

Karamustafalıoğlu, O., & Yavuz, B.G. (2011). Major depresif bozukluk tedavisinde yetersiz yanıtın yönetimi ve yeni tedavi seçenekleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 21(1), 20-25. DOI: 10.1080/10177833.2011.11790745

Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., Aubry, J.M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109(22), 143-148. DOI: [10.1016/s0165-1781\(02\)00005-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00005-7)

Kendler, K.S., Gatz M., Gardner C.O., Pedersen N.L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime majör depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 109-114. DOI: [10.1176/appi.ajp.163.1.109](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.109)

Kendler, K.S., Prescott C.A. (1999). A population-based twin study of lifetime majör depression in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 56(1), 39-44. DOI: [10.1001/archpsyc.56.1.39](https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.1.39)

Kennedy, S.H., Evans, K.R., Kruger, S., Mayberg, H.S., Meyer, J.H., McCann, S., Arifuzzman, A.I., Houle, S., Vaccarino, F.J. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *The American journal of psychiatry*, 158, 899-905. DOI: [10.1176/appi.ajp.158.6.899](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.899)

Kokras, N., Antoniou K., Polissidis A., Papadopoulou-Daifoti Z. (2009). Antidepressants induce regionally discrete, sex-dependent changes in brain's glutamate content. *Neuroscience Letters*, 464(2), 98-102. DOI: [10.1016/j.neulet.2009.08.011](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.08.011)

Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H., Bonhoeffer, T. (1995). Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(19), 8856-8860. DOI: [10.1073/pnas.92.19.8856](https://doi.org/10.1073/pnas.92.19.8856)

Krishnadas, R., Cavanagh, J. (2011). Sustained remission of rheumatoid arthritis with a specific serotonin reuptake inhibitor antidepressant: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 5, 112. DOI: [10.1186/1752-1947-5-112](https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-112)

Krishnadas, R., Cavanagh, J. (2012). Depression: an inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(5), 495-502. DOI: [10.1136/jnmp-2011-301779](https://doi.org/10.1136/jnmp-2011-301779)

Krishnan, V., Nestler, E.J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455, 894-902. DOI: [10.1038/nature07455](https://doi.org/10.1038/nature07455)

- Kumamaru, E., Numakawa T., Adachi N., Kunugi H. (2011). Glucocorticoid suppresses BDNF-stimulated MAPK/ERK pathway via inhibiting interaction of Shp2 with TrkB. *FEBS Letters*, 585, 3224–3228. DOI: [10.1016/j.febslet.2011.09.010](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.09.010)
- Larsen, M.H., Mikkelsen, J.D., Hay-Schmidt, A., Sandi, C. (2010). Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 44(13), 808-816. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2010.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.01.005)
- Lessmann, V., Gottmann, K., Heumann, R. (1994). BDNF and NT-4/5 enhance glutamatergic synaptic transmission in cultured hippocampal neurones. *Neuroreport*, 6(1), 21-25. DOI: [10.1097/00001756-199412300-00007](https://doi.org/10.1097/00001756-199412300-00007)
- Levine, J., Panchalingam, K., Rapoport, A., Gershon, S., McClure, R.J., Pettegrew, J.W. (2000). Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47, 586-593. DOI: [10.1016/s0006-3223\(99\)00284-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00284-x)
- Levinson, D.F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry*, 60(2), 84- 92. DOI: [10.1016/j.biopsych.2005.08.024](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.024)
- Li, W.Z., Li W.P., Yao Y.Y., Zhang W., Yin Y.Y., Wu G.C., Gong H.L. (2010). Glucocorticoids increase impairments in learning and memory due to elevated amyloid precursor protein expression and neuronal apoptosis in 12-month old mice. *European Journal of Pharmacology*, 628,108–115. DOI: [10.1016/j.ejphar.2009.11.045](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.11.045)
- Li, X., Morrow D., Witkin, J.M. (2006). Decreases in nestlet shredding of mice by serotonin uptake inhibitors: comparison with marble burying. *Life Sci*, 78(17), 1933-9. DOI: [10.1016/j.lfs.2005.08.002](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.002)
- Liston, C., Miller, M.M., Goldwater, D.S., Radley, J.J., Rocher, A.B., Hof, P.R., Morrison, J.H., McEwen, B.S. (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 26, 7870-7874. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006)
- Liu, Y., Ho, R.C., Mak, A. 2012. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, 139(3), 230- 239. DOI: [10.1016/j.jad.2011.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003)
- Liu, Y.L., Li, D.F., Gong, L.M., Yi, G.F., Gaines, A.M., Carroll, J.A. (2003). Effects of fish oil supplementation on the performance and the immunological, adrenal, and somatotrophic responses of weaned pigs after an *Escherichia coli* lipopolysaccharide challenge. *Journal of Animal Science*, 81(11), 2758-2765. DOI: [10.2527/2003.81112758x](https://doi.org/10.2527/2003.81112758x)
- Loh, Y.P. (1992). Molecular mechanisms of beta-endorphin biosynthesis. *Biochemical pharmacology*, 44, 843-849. DOI: [10.1016/0006-2952\(92\)90114-x](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90114-x)

Lopresti, A.L., Maker, G.L., Hood, S.D., & Drummond, P.D. (2014). A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 102– 111. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2013.09.017](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.017)

Lyons, M.J., Eisen S.A., Goldberg J., True W., Lin N., Meyer J.M., Toomey R., Faraone S. V., Merla-Ramos M., Tsuang M.T. (1998). A registry-based twin study of depression in men. *Archives of General Psychiatry*, 55(5), 468-472. DOI: [10.1001/archpsyc.55.5.468](https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.5.468)

Machado-Vieira, R., Manji, H.K., Zarate, C.A. (2009). The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *Neuroscientist*, 15, 525–539. DOI: [10.1177/1073858409336093](https://doi.org/10.1177/1073858409336093)

Maes, M, Verkert, R, Vandoolaeghe, E, Lin, A, Scharpe, S. (1998). Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatr Scand*, 97(4), 302–308.
DOI: [10.1111/j.1600-0447.1998.tb10004.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1998.tb10004.x)

Maes, M. (2008). The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinology Letters*, 29(3), 287-291.

Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S.G., Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*, 61, 2030-2040. DOI: [10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x)

Martinowich, K., Manji, H., Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1089-1093. DOI: [10.1038/mn1971](https://doi.org/10.1038/mn1971)

Mauri, M.C., Ferrara, A., Boscati, L., Bravin, S., Zamberlan, F., Alecci, M., Invernizzi, G. (1998). Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology*, 37, 124-129. DOI: [10.1159/000026491](https://doi.org/10.1159/000026491)

McAllister, A.K., Katz, L.C., Lo, D.C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 295-318. DOI: [10.1146/annurev.neuro.22.1.295](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.295)

McAllister, A.K., Lo, D.C., Katz, L.C. (1995). Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*, 15(4), 791-803. DOI: [10.1016/0896-6273\(95\)90171-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90171-x)

McEwen, B.S. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 265-277. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x)

- Mion, G., Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(6), 370–380. DOI: [10.1111/cns.12099](https://doi.org/10.1111/cns.12099)
- Mitani, H., Shirayama Y., Yamada T., Maeda K., Ashby C.R. Jr, Kawahara R. (2006). Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 1155- 1158. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2006.03.036](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.036)
- Montes, J.M., Ferrando L., Saiz-Ruiz J. (2004). Remission in major depression with two antidepressant mechanisms: results from a naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 79, 229–234. DOI: [10.1016/S0165-0327\(02\)00353-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00353-1)
- Montgomery, K.C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *J Comp Physiol Psychol*, 48, 254–260. DOI: [10.1037/h0043788](https://doi.org/10.1037/h0043788)
- Morgan, M.A., LeDoux J.E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109, 681–688. DOI: [10.1037//0735-7044.109.4.681](https://doi.org/10.1037//0735-7044.109.4.681)
- Nestler, E. J., Barrot M., DiLeone R. J., Eisch A. J., Gold S. J., Monteggia L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13-25. DOI: [10.1016/s0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00653-0)
- Neto, F.L., Borges G., Torres-Sanchez S., Mico J.A., Berrocoso E. (2011). Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Current Neuropharmacology*, 9, 530–552. DOI: [10.2174/157015911798376262](https://doi.org/10.2174/157015911798376262)
- Ng, T.B., Chung, D., Li, C.H. (1981). Isolation and properties of beta-endorphin-(1-27), N alpha-acetyl-beta-endorphin, corticotropin, gamma-lipotropin and neurophysin from equine pituitary glands. *International Journal of Peptide and Protein Research*, 18(5), 443-450. DOI: [10.1111/j.1399-3011.1981.tb03005.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1981.tb03005.x)
- Niciu, M.J., Ionescu D.F., Richards E.M., Zarate C.A.Jr. (2014). Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Journal of Neural Transmission*, 121(8), 907-924. DOI: [10.1007/s00702-013-1130-x](https://doi.org/10.1007/s00702-013-1130-x)
- Nicolas, P., & Li, C.H. (1985). B-endorphine1-27 is a naturally occurring antagonist to etorphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82, 3178-3181. DOI: [10.1073/pnas.82.10.3178](https://doi.org/10.1073/pnas.82.10.3178)
- Owen, M.D., Unal, C.B., Callahan, M.F., Trivedi, K., York C., Millington W.R. (2000). Glycyl- glutamine inhibits the respiratory depression, but not the antinociception, produced by morphine. *American Journal Of Physiology Regulatory, Integrative And Comparative Physiology*, 279, 1944-1948. DOI: [10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1944](https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1944)

- Pace, T.W., Hu F., Miller A.H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 9–19. DOI: [10.1016/j.bbi.2006.08.009](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009)
- Papp, M., Willner, P., Muscat, R. (1991). An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 104(2), 255-9. DOI: [10.1007/BF02244188](https://doi.org/10.1007/BF02244188).
- Parish, D.C., Smyth, D.G., Normanton, J.R., Wolstencroft, J.H. (1983). Glycyl glutamine, an inhibitory neuropeptide derived from beta-endorphin. *Nature*, 306, 267-270. DOI: [10.1038/306267a0](https://doi.org/10.1038/306267a0)
- Paykel, E.S. (2003). Life events and affective disorders. *Acta psychiatrica scandinavica supplementum*, 418, 61-66. DOI: [10.1034/j.1600-0447.108.s418.13.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.108.s418.13.x)
- Pitychoutis, P.M., Dalla C., Sideris A.C., Tsonis P.A., Papadopoulou-Daifoti Z. (2012). 5-HT(1A), 5-HT(2A), and 5-HT(2C) receptor mRNA modulation by antidepressant treatment in the chronic mild stress model of depression: sex differences exposed. *Neuroscience*, 210, 152-167. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2012.03.003](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.003)
- Pitychoutis, P.M., Pallis E.G., Mikail H.G., Papadopoulou-Daifoti Z. (2011). Individual differences in novelty-seeking predict differential responses to chronic antidepressant treatment through sex- and phenotype-dependent neurochemical signatures. *Behavioural Brain Research*, 223, 154-168. DOI: [10.1016/j.bbr.2011.04.036](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.036)
- Price, J.L., Drevets W.C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35, 192–216. DOI: [10.1038/npp.2009.104](https://doi.org/10.1038/npp.2009.104)
- Quera Salva, M.A., Hartley S., Barbot F., Alvarez J.C., Lofaso F., Guilleminault C. (2011). Circadian rhythms, melatonin and depression. *Current Pharmaceutical Design*, 17(15), 1459–1470. DOI: [10.2174/138161211796197188](https://doi.org/10.2174/138161211796197188)
- Radley, J.J., Rocher, A.B., Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., Dammann, M., McEwen, B.S., Morrison, J.H., Wearne, S.L., Hof, P.R. (2008). Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex. *The Journal of comparative neurology*, 507, 1141-1150. DOI: [10.1002/cne.21588](https://doi.org/10.1002/cne.21588)
- Rainbow, T.C., Flexner, J.B., Flexner, L.B., Hoffman, P.L., Walter R. (1979). Distribution, survival and biological effects in mice of a behaviorally active, enzymatically stable peptide: Pharmacokinetics of cyclo (Leu-Gly) and puromycin-induced amnesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 10(5), 787-793. DOI: [10.1016/0091-3057\(79\)90334-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(79)90334-4)

- Resch, G.E., Shridharani, S., Millington, W.R., Garris, D.R., Simpson, C.W. (2005). Glycyl- glutamine in nucleus accumbens reduces ethanol intake in alcohol preferring (P) rats. *Brain Research*, 1058:(1-2), 73-81. DOI: [10.1016/j.brainres.2005.07.066](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.07.066)
- Roth, E., Funovics, J., Mühlbacher, F., Schemper, M., Mauritz, W., Sporn, P., Fritsch, A. (1982). Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clinical Nutrition*, 1(1), 25-41. DOI: [10.1016/0261-5614\(82\)90004-8](https://doi.org/10.1016/0261-5614(82)90004-8)
- Russo-Neustadt, A., Ha, T., Ramirez, R., Kessler, J.P. (2001). Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behavioural Brain Research*, 120, 87–95. DOI: [10.1016/s0166-4328\(00\)00364-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00364-8)
- Saarelainen, T., Pussinen, R., Koponen, E., Alhonen, L., Wong, G., Sirviö, J., Castrén, E. (2000). Transgenic mice overexpressing truncated trkB neurotrophin receptors in neurons have impaired long-term spatial memory but normal hippocampal LTP. *Synapse*, 38(1), 102-104. DOI: [10.1002/1098-2396\(200010\)38:1<102::AID-SYN11>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1098-2396(200010)38:1<102::AID-SYN11>3.0.CO;2-K)
- Schechter, L.E., Ring R.H., Beyer C.E., Hughes Z.A., Khawaja X., Malberg J.E., Rosenzweig-Lipson S. (2005). Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. *Neurotherapeutics*, 2(4), 590–611. DOI: [10.1602/neurorx.2.4.590](https://doi.org/10.1602/neurorx.2.4.590)
- Seidel, A., Arolt, V., Hunstiger, M., Rink, L., Behnisch, A., Kirchner, H. (1995). Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian Journal of Immunology*, 41(6), 534-538. DOI: [10.1111/j.1365-3083.1995.tb03604.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1995.tb03604.x)
- Sen, S., Sanacora, G. (2008). Major depression: emerging therapeutics. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 75, 204-225. DOI: [10.1002/msj.20043](https://doi.org/10.1002/msj.20043)
- Shangli, C., Shuca, H., & Wei, H. (2015). New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neurosci Bull*, 31(1): 61–74. DOI: [10.1007/s12264-014-1486-4](https://doi.org/10.1007/s12264-014-1486-4)
- Sheline, Y.I. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry*, 54(3), 338-352. DOI: [10.1016/s0006-3223\(03\)00347-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00347-0)
- Sinyor, M., Schaffer, A., Levitt, A. (2010). The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(3), 126-135. DOI: [10.1177/070674371005500303](https://doi.org/10.1177/070674371005500303)
- Skolnick, P., Popik, P., Trullas, R. (2009). Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30, 563–569. DOI: [10.1016/j.tips.2009.09.002](https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.09.002)

- Sluzewska, A., Rybakowski, J., Bosmans, E., Sobieska, M., Berghmans, R., Maes, M., Wiktorowicz, K. (1996). Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research*, 64(3), 161-167. DOI: [10.1016/s0165-1781\(96\)02783-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(96)02783-7)
- Spedding, M., & Gressens, P. (2008). Neurotrophins and cytokines in neuronal plasticity. *Growth Factors and Psychiatric Disorders*, Novartis Foundation Symposium 289, 289. DOI: [10.1002/9780470751251.ch18](https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch18)
- Spittler, A., Sautner, T., Gornikiewicz, A., Manhart, N., Oehler, R., Bergmann, M., Függer, R., Roth, E. (2001). Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clinical Nutrition*, 20(1), 37-42. DOI: [10.1054/clnu.2000.0153](https://doi.org/10.1054/clnu.2000.0153)
- Spittler, A., Winkler, S., Götzinger, P., Oehler, R., Willheim, M., Tempfer, C., Weigel, G., Függer, R., Boltz-Nitulescu, G., Roth, E. (1995). Influence of glutamine on the phenotype and function of human monocytes. *Blood*, 86(4), 1564-1569.
- Suchecki, D., Tiba P.A., Machado R.B. (2012). REM Sleep Rebound as an Adaptive Response to Stressful Situations. *Frontiers In Neurology*, 3, 41. DOI: [10.3389/fneur.2012.00041](https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00041)
- Sullivan, R.M., Gratton A. (1999). Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *Journal of Neuroscience*, 19, 2834–2840. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.19-07-02834.1999](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-07-02834.1999)
- Swanson, C.J., Bures, M., Johnson, M.P., Linden, A.M., Monn, J.A., Schoepp D.D. (2005). Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, 131-144. DOI: [10.1038/nrd1630](https://doi.org/10.1038/nrd1630)
- Unal, C.B., Owen, M.D., Millington, W.R. (1994). Beta-endorphin-induced cardiorespiratory depression is inhibited by glycyl-L-glutamine, a dipeptide derived from beta-endorphin processing. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271, 952-958. DOI: [10.21236/ada283495](https://doi.org/10.21236/ada283495)
- Unal, C.B., Owen, M.D., Millington, W.R. (1997). Cyclo(Gly-Gln) inhibits the cardiorespiratory depression produced by beta-endorphin and morphine. *Brain research*, 747, 52-59. DOI: [10.1016/s0006-8993\(96\)01261-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01261-9)
- Üçel, U.İ. (2016). Depresyon Etiyolojisi ve Sitokinlerin Rolü. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 41-45.
- Villas Boas, G.R., Boerngen de Lacerda R., Paes M.M., Gubert P., Almeida W.L.D.C., Rescia V.C., de Carvalho P.M.G., de Carvalho A.A.V., Oesterreich S.A. (2019). Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *European Journal of Pharmacology*, 851, 99-121. DOI: [10.1016/j.ejphar.2019.02.024](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024)

- Waraich P., Goldner E.M., Somers J.M., Hsu. L. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*, 49(2), 124-38. DOI: [10.1177/070674370404900208](https://doi.org/10.1177/070674370404900208)
- Wheeler, M.D., Ikejema, K., Enomoto, N., Stacklewitz, R.F., Seabra, V., Zhong, Z., Yin, M., Schemmer, P., Rose, M.L., Rusyn, I., Bradford, B., Thurman, R.G. (1999). Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 56(9-10), 843-856. DOI: [10.1007/s000180050030](https://doi.org/10.1007/s000180050030)
- Willner, P., Muscat, R., Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. Winter;16(4):525-34. doi: 10.1016/s0149-7634(05)80194-0. DOI: [10.1016/s0149-7634\(05\)80194-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80194-0)
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*, 93(3), 358-64. doi: 10.1007/BF00187257. DOI: [10.1007/BF00187257](https://doi.org/10.1007/BF00187257)
- Wong, D.T., Bymaster, F.P. (1995). Development of antidepressant drugs. Fluoxetine (Prozac) and other selective serotonin uptake inhibitors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 363, 77-95.
- Wosiski-Kuhn, M., Erion J.R., Gomez-Sanchez E.P., Gomez-Sanchez C.E., Stranahan A.M. (2014). Glucocorticoid receptor activation impairs hippocampal plasticity by suppressing BDNF expression in obese mice. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 165–177. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2014.01.020](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.020)
- Wu, L.M., Han, H., Wang, Q.N., Hou, H.L., Tong, H., Yan, X.B., Zhou, J.N. (2007). Mifepristone repairs region-dependent alteration of synapsin I in hippocampus in rat model of depression. *Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2500-10. DOI: [10.1038/sj.npp.1301386](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301386)
- Yalcin, I., Aksu, F., Belzung, C. (2005). Effects of desipramine and tramadol in a chronic mild stress model in mice are altered by yohimbine but not by pindolol. *Eur J Pharmacol*, 514(2-3), 165-74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.03.029
- Yemez, B., Alptekin K. (1998). Depresyon etiyolojisi. *Psikiyatri Dünyası*, 2(1), 21-25.
- Yu, H., Wang D.D., Wang Y., Liu T., Lee F.S., Chen Z.Y. (2012). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism alters vulnerability to stress and response to antidepressants. *Journal of Neuroscience*, 32(12), 4092-4101. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.5048-11.2012](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5048-11.2012)
- Yuen, E.Y., Wei J., Liu W., Zhong P., Li X., Yan Z. (2012). Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex. *Neuron*, 73(5), 962–977. DOI: [10.1016/j.neuron.2011.12.033](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.033)

Zanos, P., Thompson, S.M., Duman, R.S., Zarate, C.A. Jr., Gould, T.D. (2018). Convergent mechanisms underlying rapid antidepressant action. *CNS Drugs*, 32(3), 197-227. DOI: [10.1007/s40263-018-0492-x](https://doi.org/10.1007/s40263-018-0492-x)

Zhong, Z., Wheeler, M.D., Li, X., Froh, M., Schemmer, P., Yin, M., Bunzendaal, H., Bradford, B., Lemasters, J.J. (2003). L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 6(2), 229-240. DOI: [10.1097/00075197-200303000-00013](https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00013)

7.SİMGELER VE KISALTMALAR

Gly-Gln: Glisin-Glutamin
BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
İsv: İntraserebrovasküler
APA: Amerikan Psikiyatri Derneği
5-HTR_{2A}: 5-HT_{2A} reseptörü
TH: Tirozin hidroksilaz
TPH1: Triptofan hidroksilaz 1
CGG: Cyclo(Gly-Gln)
COMT: Katekol-o-metil transferaz
5-HT: 5 hidroksitriptamin
NE: Norepinefrin
DA: Dopamin
CREB: cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein
cAMP: siklik AMP
AMP: Adenozin monofosfat
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
IL-1: İnterlökin-1
IL-2: İnterlökin-2
IL-6: İnterlökin-6
NO: Nitrik oksit
Glu: Glutamat
NMDA: N-metil-d-aspartik asit
NMDA-R: NMDA reseptörü
GluT: Glutamat reseptörleri
AMPA: alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpro-piyonik asit
Gly: Glisin
Gln: Glutamin
AMPA-R: AMPA reseptörü
Trk B: Tirozin reseptör kinaz B
GSK-3: Glikojen sentaz kinaz 3
eEF2: ökaryotik gerilim faktör 2
eEF2K: ökaryotik gerilim faktör 2 kinaz
AKT: protein kinaz B
mTOR: rapamisin protein kompleksi
HHA: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
CRH: Kortikotropin salıverici hormon
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
HPLC: Yüksek performanslı likit kromatografi
UV: Ultraviyole
NaH₂PO₄: Sodyum fosfat

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit
pH: Asitlik derecesi
M: Molar
 μ M: mikromolar
 μ l: mikrolitre
mRNA: mesajcı RNA
Siklo(Gly-Gln): Siklo-Glisin-Glutamin

8.EKLER

Ek1. Etik kurul onayı

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Glycyl-Glutamine (Gly-Gln)'in antidepresan etki mekanizması; Etikide serotonerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemlerin aracılığı</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Sinan ÇAVUN UÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL Doç. Dr. M. Sertaç YILMAZ Kimyager Sami AYDIN Dr. Gülce SEVDAR
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Gülce SEVDAR'ın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Ocak 2016 – Ocak 2018
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	150 Adet Erkek Sıçan
DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	TÜBİTAK'a Başvurulacak	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	25.08.2015

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2015 - 10 / 09	Tarih : 01.09.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletmesine oy birliğiyle olduğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

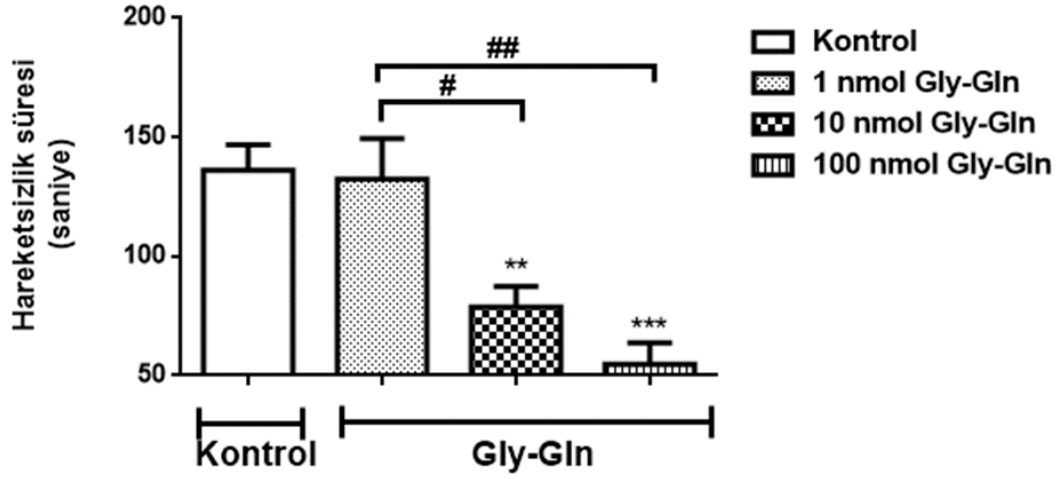
ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Döğünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Başkan	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL Başkan Yardımcısı	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. M. Müftü KAHRAMAN Üye	Vet- Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Sibel TAŞ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Elif ATICI Üye	Tıp -Deontoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Serdal DİKMEN Üye	Vet- Zootekni	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Yrd. Doç. Dr. Bülent EDİZ Üye	Tıp - Biyostatistik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
İbrahim YAŞAR Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Avukat	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Taner GÖLER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ziraat Yüksek Mühendisi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	UÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

* Araştırma ile ilişkisi

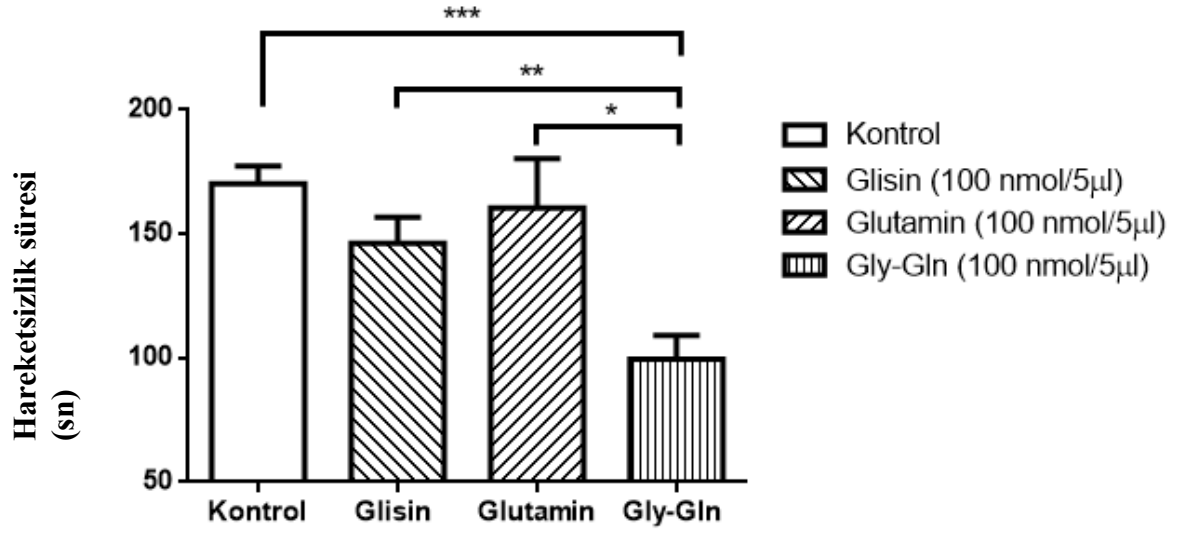
Ek 2. Yayınlanmamış sonuç. Zorunlu yüzme testinde Gly-Gln'in, kontrol grubuna göre hareketsizlik anlamında karşılaştırılması ve doza bağımlı etkisi (1 nmol ile 10 nmol Gly-Gln # $p < 0,05$, 1 nmol ile 100 nmol Gly-Gln ## $p < 0,01$, 10 nmol Gly-Gln ile kontrol ** $p < 0,01$, 100 nmol Gly-Gln ile kontrol *** $p < 0,001$) Gly-Gln: Glisil Glutamin.



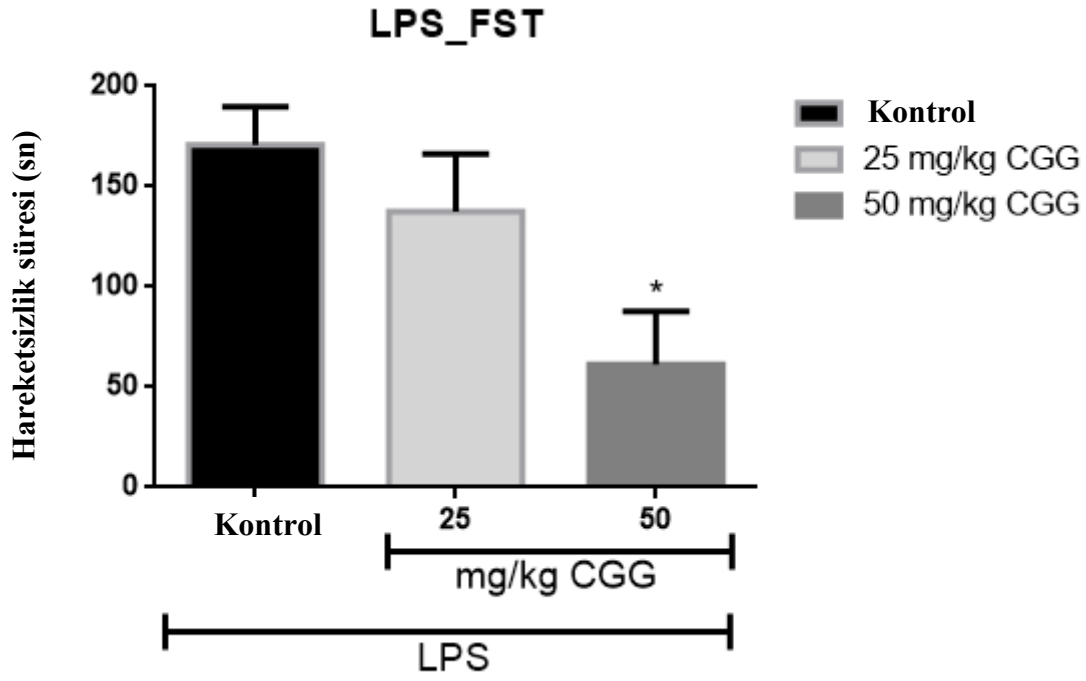
Ek.3. Yayınlanmamış sonuç. Zorunlu yüzme testinde Gly-Gln'in, fluoksetin ile immobilité bakımından karşılaştırılması. (Gly-Gln ve Fluoksetin gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması *p < 0,05). Gly-Gln: Glisin-Glutamin.



Ek 4. Zorunlu yüzme testinde yüzme stresine karşı, Gly-Gln'in, parçalanma ürünleri olan Glisin ve Glutamin ile immobilité süreleri bakımından karşılaştırılması. (Gly-Gln ile Glutamin * $p < 0,05$, Gly-Gln ile Glisin ** $p < 0,005$, Gly-Gln ile kontrol grubu *** $p < 0,001$). Sn: saniye; Gly-Gln: Glisin-Glutamin.



Ek 5. Zorunlu yüzme testinde Lipopolisakkarit verilerek oluşturulan depresyon davranışı üzerine periferik yoldan uygulanan Siklo-(Gly-Gln)'in doza bağlı etkisi. (50 mg/kg CGG ile kontrol *p<0,05). CGG: Siklo(Gly-Gln), FST: Zorunlu yüzme testi; LPS: Lipopolisakkarit; sn: saniye.



9.TEŞEKKÜR

Gerek mezuniyet sonrası eğitim kararımı aldığım dönemde, gerekse karar verdiğim Tıbbi Farmakoloji eğitimim sırasında bana desteğini, emeğini, yeri geldiğinde dostluğunu hiçbir zaman esirgemeyen, hayatın bana sunduğu büyük şanslardan biri olan çok sevgili Prof.Dr. Sinan ÇAVUN hocama, Tıbbi Farmakoloji doktora eğitimim boyunca bilgilerini benden esirgemeyen tez sürecimde hep destek olan sevgili Prof.Dr. Sertaç YILMAZ hocama, yine eğitimim boyunca bana sabırla yaklaşan, her başvurduğumda yeni bakış açısı katan emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı hocalarım, emekli Prof.Dr.Vahide SAVCI'ya, Prof.Dr. Mine Sibel GÜRÜN'e, Prof.Dr. Mehmet CANSEV'e, Prof.Dr.Gökhan GÖKTALAY'a, Prof.Dr. Levent BÜYÜKUYSAL'a, farmakolojinin gizli kahramanı, ve bana sadece kimyayı değil hayatın da kimyasını öğreten çok sevgili Kimyager Sami AYDIN'a, sıkıldığımda, zorlandığımda yardımlarını benden esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma, beni sabırla büyütüp bugünlere getiren canım annem ve babam Sevgi ve Mustafa SEVDAR'a, her bunaldığımda bir telefon kadar uzağımdaki canım kardeşim Dt.Ali Berk SEVDAR'a, doktora eğitimim sırasında tanışıp yoluma devam ettiğim canım eşim Dr. Süleyman ÇEÇEN'e ve hayatımıza sonradan katılmaya karar verip hayatımızı muhteşem bir rüyaya çeviren çok sevgili kızım Ada Doğan ÇEÇEN'e sonsuz teşekkür ederim.

10.ÖZGEÇMİŞ

Lise eğitimini 2007’de Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesi’nde tamamladı. 2008 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve buradaki eğitimini 2014 yılında tamamladı. 2014 yılında mezuniyetinin ardından Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalında doktora eğitimine başladı. Doktora eğitimi devam ederken 2019-2021 yılları arasında Siirt Eğitim Araştırma Hastanesinde mecburi hizmetini tamamladıktan sonra, 2021 yılında Bursa Nilüfer İlçe Sağlık Müdürlüğünde çalışmaya başladı, burdaki görevi halen devam etmektedir. Evli ve 1 kız çocuğu annesidir.