

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

(DOKTORA TEZİ)

**P MADDESİ'NİN EMOSYONEL AKTİVİTE ÜZERİNE SANTRAL VE PERİFERİK
ETKİLERİ, BU ETKİLERDE WIN-51708'İN ROLÜ**

MURAT MENGİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. ERTAN YURDAKOŞ**

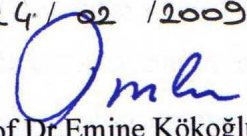
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

24 / 02 / 2009

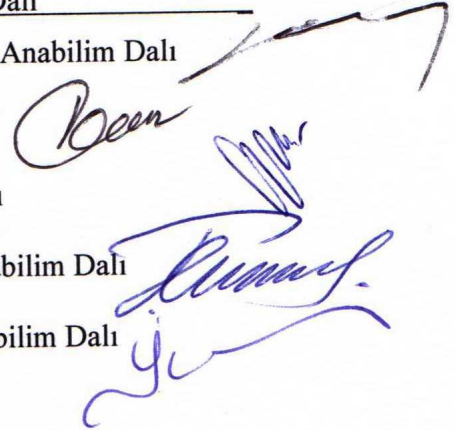

Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Fizyoloji
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Fizyoloji
Tez Sahibi : Murat Mengi
Tez Başlığı : "P Maddesinin Emosyonel Aktivite Üzerine Santral ve Periferik Etkileri, Bu Etkilerde WIN 51708'in Rolü"
Sınav Yeri : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 20 / 02 / 2009

Tez Sınav Jürisi

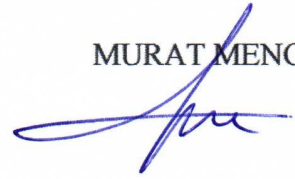
Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Ertan Yurdakoş (Danışman) İ.Ü. CTF Fizyoloji Anabilim Dalı
2. Prof. Dr. Lütfi Çakar İ. Ü. CTF Fizyoloji Anabilim Dalı
3. Prof. Dr. Güneş Kızıltan İ.Ü. CTF Nöroloji Anabilim Dalı
4. Prof. Dr. Tamer Demiralp İst. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
5. Prof. Dr. İnci Alican M.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

MURAT MENGİ

İTHAF

Asın, Ceren ve Yaren Mengi'ye

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca yakın ilgisini gördüğüm, bilgi, deneyim ve olumlu eleştirileri ile beni yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Ertan Yurdakoş'a,

Doktora eğitimim boyunca emeği geçen başta Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Lütfi Çakar ve Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına,

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Laborant Nezahat Özen ve Psikolog Petek Sağınç'a,

Tez çalışmama maddi destek sağlayan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Teşekkür ederim

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 862

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET.....	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Taşikininler.....	3
2.2. SP Sentezi ve Diğer Nörokininler	3
2.2.1. SP ve Nörokinin A	3
2.2.2. Nörokinin B	4
2.2.3. Hemokinin 1	5
2.3. SP'nin Yıkımı.....	5
2.4. SP'nin Memeli Beynindeki Dağılımı	6
2.5. NK1 Reseptörleri ve MSS'deki Dağılımı	9
2.6. SP'nin Stres Modülasyonundaki Yeri.....	10
2.7. Monoaminerjik Sistem ve SP	17
2.7.1. Serotonerjik sistem ve SP.....	17
2.7.2. Noradrenerjik Sistem ve SP.....	19
2.8. Emosyonların Fizyolojisi	20
2.8.1. Limbik sistem	20
2.8.2. Hipotalamus: Limbik Sistemin Temel Kontrol Merkezi.....	21
2.8.3. Emosyonların Somatizasyonu ve Amigdala.....	21
2.8.3.1. Bazolateral Çekirdek Kompleksi	22
2.8.3.2. Santral Çekirdek.....	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Deney hayvanlarının Seçimi ve Beslenmesi	24
3.2. Deney Grupları	24
3.3. ICV Kanül Takılması.....	25
3.4. Çözeltilerin Hazırlanması.....	26
3.5. Enjeksiyonlar	27
3.6. Gruplara Uygulanan Davranış Testleri	27
3.6.1. Açık Alan Testi:	27
3.6.2. Yükseltilmiş Artı Testi	27
3.6.3. Porsolt Yüzme Testi:	28
3.7. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
4.1. Açık Alan Testi Değerlendirmeleri	29
4.1.1. İmmobilizasyon Süresi.....	29
4.1.2. Dolaşılan Kare Sayısı.....	30
4.1.3. Şahlanma Sayısı.....	31
4.1.4. Defekasyon Sayısı.....	32
4.2. Yükseltilmiş Artı Testi Değerlendirmeleri.....	33
4.2.1. Kollardaki İmmobilizasyon Süreleri	33
4.2.2. Kollarda Kalma Süreleri.....	34
4.2.3. Kollarda Şahlanma Sayıları.....	35
4.2.4. Kollara Giriş Sayıları	36
4.2.5. Defekasyon Sayısı.....	37
4.3. Porsolt Yüzme Testi Değerlendirmeleri	38
4.3.1. Kontrol Grup.....	38
4.3.2. Sham ICV Grup	39
4.3.3. SP i.p. Grup	40
4.3.4. ICV SP 10 pMol Grup.....	41
4.3.5. ICV SP 25 pMol Grup.....	42
4.3.6. ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. Grup	43
4.3.7. PYT I İlk 5 dk Çabalama Süresi	44
4.3.8. PYT I Toplam Çabalama Süresi	44
4.3.9. PYT II İlk 5 dk Çabalama Süresi.....	45

4.3.10. PYT II Toplam Çabalama Süresi	45
5. TARTIŞMA	46
KAYNAKLAR	53
ETİK KURUL KARARI	69
ÖZGEÇMİŞ	70

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Deney gruplarında immobilizasyon süresi saniye (sn), $M \pm SE$ değerleri.	29
Tablo 4-2: Deney gruplarında dolaşılacak kare sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	30
Tablo 4-3: Deney gruplarında şahlanma sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	31
Tablo 4-4: Deney gruplarında defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	32
Tablo 4-5: Deney gruplarında açık kolda immobilizasyon süresi (sn) ve kapalı kolda immobilizasyon süresi (sn), $M \pm SE$ değerleri.	33
Tablo 4-6: Deney gruplarında açık kolda kalma süresi (sn) ve kapalı kolda kalma süresi (sn), $M \pm SE$ değerleri.	34
Tablo 4-7: Deney gruplarında açık kolda şahlanma (N) ve kapalı kolda şahlanma sayıları (N), $M \pm SE$ değerleri.	35
Tablo 4-8: Deney gruplarında açık kola giriş sayısı (N) ve kapalı kola giriş sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	36
Tablo 4-9: Deney gruplarında defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	37
Tablo 4-10: Kontrol grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	38
Tablo 4-11: Sham ICV deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	39
Tablo 4-12: SP i.p. deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	40
Tablo 4-13: ICV SP 10 pMol deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	41
Tablo 4-14: ICV SP 25 pMol deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	42
Tablo 4-15: ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. deney grubunda Porsolt Yüzme Testi I ve Porsolt Yüzme Testi II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: SP'nin yıkımından sorumlu enzimler ve bunlar tarafından parçalanma bölümleri; Nötral Endopeptidaz (NEP), Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), Dipeptidil Aminopeptidaz IV (DPAP), Postprolin Endopeptidaz (PPEP), Katepsin D (CD), SP Yıkıcı Enzim (SPDE) (35).....	6
Şekil 4-1: İmmobilizasyon sürelerinin deney grupları arasındaki değişimi.	29
Şekil 4-2: Dolaşılabilir kare sayısının deney grupları arasındaki değişimi.	30
Şekil 4-3: Şahlanma sayısının deney grupları arasındaki değişimi.....	31
Şekil 4-4: Defekasyon sayısının deney grupları arasındaki değişimi.	32
Şekil 4-5: Açık kolda immobilizasyon süresi ve kapalı kolda immobilizasyon süresinin deney grupları arasındaki değişimi. Kontrol gruba göre anlamlılık *, Sham ICV gruba göre anlamlılık #, SP i.p. gruba göre anlamlılık §, ICV SP 25 pMol gruba göre anlamlılık ■. (**p<0,001, ##p<0,01, §§p<0,01, ■p<0.05).....	33
Şekil 4-6: Açık kolda kalma süresi ve kapalı kolda kalma süresinin deney grupları arasındaki değişimi.....	34
Şekil 4-7: Açık kolda şahlanma sayısı ve kapalı kolda şahlanma sayısının deney grupları arasındaki değişimi. Kontrol gruba göre anlamlılık *, Sham ICV gruba göre anlamlılık #. (*, #p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).....	35
Şekil 4-8: Açık kola giriş sayısı ve kapalı kola giriş sayısının deney grupları arasındaki değişimi.	36
Şekil 4-9: Defekasyon sayısının deney grupları arasındaki değişimi. Sham ICV gruba göre anlamlılık #, SP i.p. gruba göre anlamlılık §, ICV SP 10 pMol grubuna göre anlamlılık●. (#, §, ●p<0,05)	37
Şekil 4-10: Kontrol grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (** p<0,01)	38
Şekil 4-11: Sham ICV grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (* p<0,05, ** p<0,01)	39

Şekil 4-12: SP i.p. grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (*p<0,05, ** p<0,01).....	40
Şekil 4-13: ICV SP 10 pMol grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (* p<0,05).....	41
Şekil 4-14: ICV SP 25 pMol grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (* p<0,05).....	42
Şekil 4-15: ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (*p<0,05)	43
Şekil 4-16: PYT I ilk 5 dk çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.	44
Şekil 4-17: PYT I toplam çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.	44
Şekil 4-18: PYT II ilk 5 dk çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.	45
Şekil 4-19: PYT II toplam çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.	45

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

SP	: P maddesi
NK1	: Nörokinin1
WIN-51708	: (17-beta-hydroxy-17-alpha-ethynyl-5-alpha-androstano[3,2-b]pyrimido[1,2-a]benzimidazole)
ICV	: İntraserebroventriküler
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NK2	: Nörokinin2
NK3	: Nörokinin3
Tac	: Taşikinin geni
PPT-A	: Preprotaşikinin A
NKA	: Nörokinin A
PPT-B	: Preprotaşikinin B
NKB	: Nörokinin B
PPT-C	: Preprotaşikinin C
RNA	: Ribonükleikasit
mRNA	: MesajcıRNA
PT-A	: Protaşikinin A
NEP	: Nötral Endopeptidaz
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
DPAP	: Dipeptidil Aminopeptidaz IV
PPEP	: Postprolin Endopeptidaz
CD	: Katepsin D
SPDE	: SP Yıkıcı Enzim
SP-IR	: P Maddesi immünreaktivitesi
GABA	: Gamma aminobütirik asit
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
HAB	: Yüksek anksiyeteli davranışlar (high anxiety-related behaviour)
LAB	: Düşük anksiyeteli davranışlar (Low anxiety-related behaviour)
CRF	: Kortikotropin serbestleştirici faktör
AVP	: Arjinin vazopressin (antidiüretik hormon)
PVN	: Paraventriküler çekirdek
ACTH	: Adrenokortikotropin
HPA	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal sistem.
NK1 ^{-/-}	: NK1 reseptör nakavt
n	: Denek sayısı
dk	: Dakika
sn	: Saniye
N	: Sayı
M±SE	: Ortalama ± Standart Hata
PYT I	: Porsolt yüzme testi 1. Gün
PYT II	: Porsolt yüzme testi 2. Gün
5-HT _{1A}	: 5-Hidroksitriptamin (Serotonin) 1A reseptörü
PAG	: Periaquaduktal gri cevher

ÖZET

Mengi M. (2009) P Maddesi'nin Emosyonel Aktivite Üzerine Santral ve Periferik Etkileri, Bu Etkilerde WIN-51708'in Rolü. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi. İstanbul.

P maddesi (Substance P, SP) esas olarak G proteini aracılı Nörokinin1 (NK1) reseptörlerine daha düşük olarak da diğer nörokinin reseptörlerine bağlanır. SP'nin santral ve periferik etkilerini ve bu etkilerde NK1 antagonisti WIN-51708'in rolünü incelemek üzere 54 Wistar soyu erkek sıçan 1-Kontrol grup (n=9), 2-Sham intraserebroventriküler (ICV) grup (n=9), 3-SP intraperitoneal (i.p.) grup (n=9), 4-ICV SP 10 pMol grup (n=9), 5-ICV SP 25 pMol grup (n=9), 6-ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. grup (n=9) olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Her gruba sırasıyla Açık alan testi, Yükseltilmiş artı testi ve Porsolt yüzme testi uygulandı. Açık alan testinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yükseltilmiş artı testinde incelenen parametreler açısından SP i.p. grubu, Kontrol ve Sham ICV gruplarından farklı değildi. ICV olarak verilen 10 pMol ve 25 pMol SP, diğer gruplarla kıyaslandığında anksiyete benzeri etkiler gösterdi. WIN-51708 uygulaması ise bu etkileri antagonize etti. Porsolt yüzme testinde Kontrol, Sham ICV ve SP i.p. gruplarında öğrenilmiş çaresizlik gelişirken, ICV SP 10 pMol ve ICV SP 25 pMol gruplarında öğrenilmiş çaresizlik bozulmuştur. ICV 25 pMol SP grubuna i.p. 20 mg/kg WIN-51708 uygulaması öğrenilmiş çaresizliğin bozulmasını engellemiştir. Sonuç olarak, ICV SP uygulamaları lokomotor aktiviteden bağımsız olarak anksiyojenik etkiler göstermiştir ve etkilerin oluşmasında NK1 reseptörleri önemli rol almaktadır.

Anahtar kelimeler: P Maddesi, WIN-51708, Anksiyete, İntraventricüler enjeksiyon, İntraperitoneal enjeksiyon.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 862.

ABSTRACT

Mengi, M. (2009) The Central and Peripheric Effects of Substance P on Emotional Activity and The Role of WIN-51708. Istanbul University Institute of Health Science, Department of Physiology, Thesis of Ph.D. Istanbul.

Substance P (SP) binds mainly to G protein coupled Neurokinin 1 (NK1) receptors and with lower affinity to other neurokinin receptors. To investigate central and peripheric effects of SP and the role of WIN-51708, 54 Wistar strain male rats were divided into 6 groups: 1-Control group (n=9), 2-Sham intracerebroventricular (ICV) group (n=9), 3-SP Intra-peritoneal (i.p.) group (n=9), 4-ICV SP 10 pMol group (n=9), 5-ICV SP 25 pMol group (n=9), 6-ICV SP 25 pMol+WIN-51708 i.p. group (n=9). All groups were tested in the Open field test, Elevated plus maze and Porsolt swimming test, respectively. In the Open field test there was no significant difference between the groups. In the Elevated plus maze test there was no significant difference in SP i.p group compared to those in the Control group and Sham ICV group. In the ICV groups of 10 pMol and 25 pMol compared to those in other groups, anxiety-like behaviours were seen. These effects were attenuated by the administration of WIN-51708 intraperitoneally. In the Porsolt swimming test, while the learned helplessness developed in Control, Sham ICV and SP i.p. groups, it was corrupted in the ICV groups of 10 pMol and 25 pMol. The application of 20mg/kg WIN-51708 was able to block the corruption of the learned helplessness in the ICV group of 25 pMol SP. In conclusion, central applications of SP independent from the locomotor activity have anxiogenic effect, and in the formation of this effect NK1 receptors play a crucial role.

Keywords: Substance P, WIN-51708, Anxiety, Injection Intraventricular, Injection Intraperitoneal

This work was supported by Research Fund of the Istanbul University. Project Number: 862.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon ve anksiyete en sık görülen psikiyatrik hastalıklardandır. Depresyon tedavisinde serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar ve monoaminoksidaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bunlar temel olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) serotonerjik ve noradrenerjik sistemleri etkileyerek işlev görür. Bu ilaçların tedavi edici özellikleri yanında birtakım dezavantajları da vardır. Semptomları iyileştirici etkilerinin birkaç hafta içerisinde başlaması, semptomların hepsini iyileştirememeleri ve cinsel disfonksiyona neden olmaları örnek gösterilebilir. Anksiyete tedavisinde kullanılan benzodiazepinler ise hızlı etki göstermelerinden dolayı akut tedavide tercih edilmektedir. Ancak bağımlılık yapıcı ve sedatif etkileri uzun süreli tedavide kullanımlarını sınırlamaktadır. Anksiyetenin uzun süreli tedavisinde ise antidepresanlar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Bu nedenle daha etkili, yan etkileri daha az olan yeni antidepresan ve anksiyolitiklerin keşfi için yoğun bir çaba harcanmaktadır. (1,2,3,4,5).

SP'nin yerleşimi ve reseptör dağılımı, emosyonel davranışların oluşumunda rol alan MSS yapıları ve monoamin transmitter sistemlerinin ulaştıkları MSS bölgeleri ile örtüşmektedir. Bu nedenle SP, psikiyatrik hastalıkların ve psikotik ilaçların etki mekanizmalarında rol oynayan monoamin sistemlerini etkileyebilir (6,7).

Deneysel çalışmalarda periferik SP uygulamaları doz bağımlı olarak anksiyolitik/anksiyojenik etkilere neden olmuştur. MSS'nin çeşitli alanlarına SP enjeksiyonları da uygulama yerine ve doza bağlı olarak farklı etkiler göstermiştir. (1,7,8,9,10,11,12).

NK1 reseptör antagonistlerinin antidepresan ve anksiyolitik etkileri olduğu 1998 yılında öne sürülmüştür (13). Aprepitant olarak da bilinen ve bir NK1 antagonisti olan MK-869 antiemetik olarak kullanılmaktadır ve antidepresan olarak da denenmiştir (13,14). Ancak klinik denemelerde bu antagonist plasebodan farklı bulunmamıştır. Müteakip yıllarda birçok yeni SP reseptör antagonisti geliştirilmiş ve araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır.

Nörokinin2 (NK2) antagonisti Saredutant (SR48968) ve Nörokinin3 (NK3) antagonisti Osanetant (SR142801) ise depresyon ve şizofreni tedavisinde klinik deneme aşamasına ulaşmıştır (15,16).

Taşikininlerin keşfinin üzerinden 70 yıl geçmiş olmasına ve reseptör antagonistlerinin pre-klinik çalışmalarda anksiyolitik/antidepresan etkiler göstermesine rağmen bunları içeren nöronların ve bağlandıkları reseptörlerin dağılımı türler arasında büyük farklılıklar göstermekte, bu da klinik kullanımlarının karmaşık bir hal almasına neden olmaktadır (17,18).

SP'nin NK1 reseptörlerine bağlanan peptid yapıdaki agonistleri arasında reseptör affiniteleri açısından büyük farklar gözlenmezken, peptid olmayan agonist ve antagonistler için durum bundan oldukça farklıdır. Şimdiye kadar hayvan modellerinde etkili olan birçok molekül insanlarda etkisiz kalmıştır.

Bu durum SP ve buna ait reseptörlerin gerek dağılımı gerekse etki mekanizmalarını anlamaya yönelik çabaları arttırmakta ve yeni çalışmalar planlanmasını teşvik etmektedir.

SP'nin davranışlar üzerine olan etkisi ve bu etkinin mekanizması güncel araştırmaların konusu olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda SP ve SP'nin görece affinitesinin yüksek olduğu NK1 reseptörlerinin sıçanlar için seçici bir antagonisti olan WIN-51708'in çeşitli test prosedürlerinde davranışlar üzerine etkisini ortaya koymak değerli olacaktır.

Biz de çalışmamızda sıçan NK1 reseptörlerinin seçici antagonisti WIN-51708 kullanarak SP/NK1 sisteminin davranış üzerine etkilerini ortaya koymayı planladık. Bu alanda SP ve WIN-51708 ile birden fazla davranış modeli kullanılarak yapılan çalışma sayısı çok azdır (15). Ayrıca bu konuda Açık alan testi (19), Porsolt yüzme testi (20) kullanılarak yapılmış çalışma sayısı da oldukça sınırlıdır (7,10,14,15,17,21,22,23). Biz de çalışmamızda santral/intraperitoneal SP etkilerini ve bu etkilerde intraperitoneal WIN-51708'in rolünü anksiyete testleri (Açık alan testi, Yükseltilmiş artı testi) ile öğrenilmiş çaresizlik ve depresyon modeli (Porsolt yüzme testi) uygulayarak araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Taşikininler

İlk taşikinin 1931 yılında Von Euler ve Gaddum tarafından atların beyin ve bağırsaklarında keşfedilmiştir. İleriki yıllarda saflaştırılıp toz haline getirilmiş ve “Substance P” olarak isimlendirilmiştir. SP, sinir sisteminde ilk tanımlanan ve nörotransmitter/nöromodülatör olarak işlev gördüğü öne sürülen nöroaktif bir peptiddir. SP taşikininler olarak anılan peptid ailesinin üyesidir. Memeli olmayan türlerde birçok farklı taşikinin tanımlanmış, memeli merkezi sinir sisteminde (MSS) ise nörokininler olarak bilinen farklı taşikininler keşfedilmiştir (24,25,26). Bu peptidler Tac1, Tac2 ve Tac3 (Taşikinin Geni 1, 2 ve 3) olmak üzere üç gen tarafından kodlanır. Tac1 geni preprotaşikinin A (PPT-A) ve bundan temel olarak oluşan SP ile Nörokinin A'yı (NKA) kodlar. Tac2 geni preprotaşikinin B (PPT-B) ve bundan temel olarak oluşan Nörokinin B'yi (NKB) kodlar (4,25,26,27). Tac3 geni ise preprotaşikinin C (PPT-C) ve bunun gen ürünü olan Hemokinin-1'i kodlar (24,28).

2.2. SP Sentezi ve Diğer Nörokininler

2.2.1. SP ve Nörokinin A

SP Arg–Pro–Lys–Pro–Gln–Gln–**Phe**–Phe–**Gly**–Leu–Met–NH₂

Neurokinin A His–Lys–Thr–Asp–Ser–**Phe**–Val–**Gly**–Leu–Met–NH₂

SP 11 amino asitten (undekapeptid) oluşur. Yapısal olarak tek bir amino asidin modifikasyonundan oluşan monoaminlerden keskin çizgilerle ayrılır. Monoaminler monoaminerjik nöronlarda, nörokininler ise peptiderjik nöronlarda sentezlenir. Monoaminler diyetle alınan amino asitlerden sentezlenirken, peptid yapıda olanlar ise bir gen ürünü olan proteinlerin işlenmesi ile oluşmaktadır. Ancak peptid yapıli transmitterler direkt olarak sentezlenmez, bunun yerine peptid prekürsörlerden oluşur. Prekürsörler prepropeptid olarak sentezlenir. İlerleyen aşamalarda propeptid ve nihayetinde peptidler oluşur. SP içeren nöronlarda SP sentezi PPT-A ile başlar. Bu genden ribonükleik asit (RNA) oluşumu esnasında değişik kırılma ve yapıştırma süreçleri (RNA Splicing) sonunda birbirinden farklı mesajcı RNA (mRNA) varyantları oluşur. Bu varyantlar α -PPT-A mRNA, β -PPT-A mRNA, γ -PPT-A mRNA'dır. Bunlardan α -PPT-A mRNA transkripsiyonunu takiben bundan α -PPT-A proteini oluşur. Bu da SP'nin öncül proteinidir. Bu prepropeptid endoplazmik retikulumda sinyal

peptidaz tarafından kırılmalara uğrar. Bunun sonucunda propeptid olan protaşikin A (α -PT-A) oluşur. Bunun ardından α -PT-A sinaptik veziküllere alındıktan sonra dönüştürücü enzimler tarafından işlenerek SP oluşumu tamamlanır. SP, β -PPT-A mRNA ve γ -PPT-A mRNA tarafından da oluşturulur (4,11,26,29).

SP nöronlardan salınır ve seçici olarak NK1 reseptörlerine bağlanır. İlginç olarak beyindeki SP dağılımı ile NK1 reseptör dağılımı arasında küçük farklılıklar vardır. Bu da SP'nin klasik sinaptik transmisyon yerine akson terminallerinden volüm transmisyonu (sinaptik aralık dışında yakın çevredeki reseptörleri de etkileyerek) etkinlik gösterdiğini düşündürmektedir. NKA nörokinin ailesinin diğer bir peptid üyesidir. Bu peptid 10 amino asit dizisi (dekapeptid) içermektedir. N terminal ucundaki 5 amino asidin 4'ü SP ile aynıdır. PPT A geninden mRNA işlenmesi sonucu oluşan β -PPT-A mRNA ve γ -PPT-A mRNA SP yanında NKA'yı da kodlar. Bu peptidin tercih ettiği esas reseptörler NK2 reseptörleridir. NK2 reseptörlerinin dağılımına bakıldığında sıçan, kobay ve insan beyinde ve bunların periferik dokularında, örneğin akciğerlerinde çok düşük miktarlarda bulunur. SP ve reseptörlerinin dağılımındaki uyumsuzluğa benzer olarak NKA ve reseptörlerinin dağılımı da farklılıklar gösterir. Ancak SP ile NKA ve bunların reseptörleri de dağılım yerleri açısından farklıdır (4,25,27,29,30,31,32,33).

2.2.2. Nörokinin B

Neurokinin B

Asp–Met–His–Asp–Phe–**Phe**–Val–Gly–Leu–Met–NH₂

Nörokinin transmitter ailesinin diğer bir üyesi de NKB'dir. Bu peptid NKA gibi 10 amino asit (dekapeptid) içerir ve 10 amino asidin 6'sı NKA ile aynıdır. N terminalindeki son 5 amino asitten 4'ü SP ile eştir. NKB, PPT-B geni tarafından kodlanır. Bu genden oluşan PPT-B mRNA ve bunun işlenmesi sonucu oluşan öncül proteinin işlenmesi ile NKB oluşumu diğer nörokininler ile analogi gösterir. NKB de kendine özgü NK3 reseptörlerine bağlanarak etkinlik gösterir. SP ve NKA'ya benzer olarak, NKB ve NK3 reseptörlerinin dağılımı da küçük farklılıklar gösterir. NKB ve reseptörlerinin dağılımları da diğer nörokininlerin dağılımından farklıdır (4,25,29,30,34).

2.2.3. Hemokinin 1

Hemokinin-1

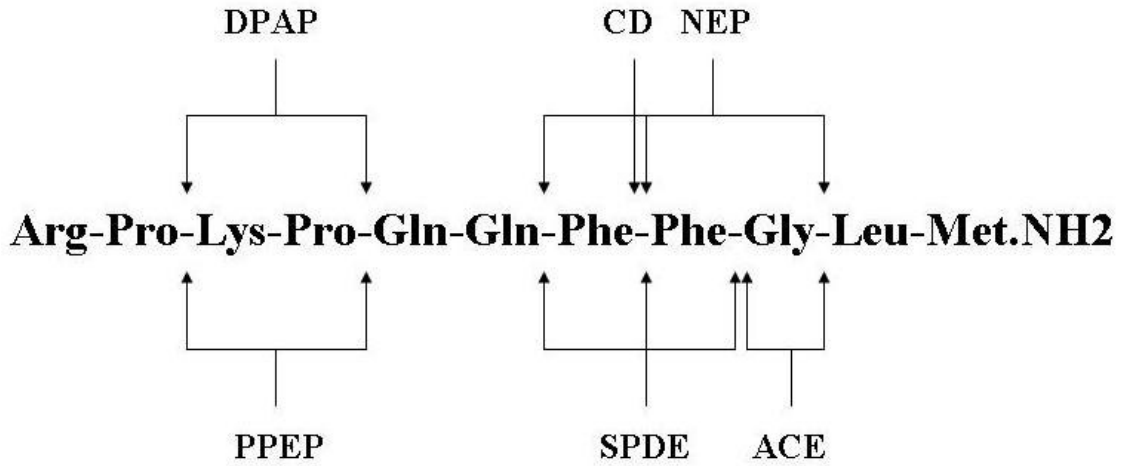
Arg–Ser–Arg–Thr–Arg–Gln–**Phe**–Tyr–**Gly**–Leu–Met–NH₂

PPT-C geni 11 amino asit içeren Hemokinin-1'i kodlamaktadır. Bu taşıkinin için henüz kesin anlamda bir reseptör tanımlanmamıştır. Kendine özgü bir reseptöre veya NK1 reseptörlerine bağlanarak etki gösterdiği düşünülmektedir. PPT-A ve PPT-B gen ürünlerinden farklı olarak hemopoietik dokularda bulunmaktadır (24,28).

Birçok canlı türünde farklı amino asit dizilişine sahip nörokinin tanımlanmıştır. Bu taşıkininlerin birçoğunda N terminal ucundaki birkaç amino asit benzerlik göstermektedir (11).

2.3. SP'nin Yıkımı

Nörokininler özellikle SP birçok proteolitik enzimin substratıdır. SP'nin 10 peptid bağından 7'si farklı peptidazlar tarafından özgül olarak hidroliz edilir. Nötral Endopeptidaz (NEP), beyinde, solunum sisteminde (hava yolu epiteli, bronşiyal düz kaslar, fibroblastlar), sindirim sistemi epitelinde bolca bulunur. Bu enzim ile SP üç farklı bölgeden hızla hidrolize uğrar. NEP inhibitörleri taşıkininlerin neden olduğu düz kas kasılmalarını kuvvetlendirir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) de C terminal SP'yi ana peptidden ayırabilir. ACE solunum sisteminin endotelial hücrelerinde bolca bulunur. ACE inhibitörleri damar yolu ile verilen SP ve peptid agonistlerinin yıkımını azaltabilir. Dipeptidil Aminopeptidaz IV (DPAP) ve Postprolin Endopeptidaz (PPEP) böbreklerde yüksek aktivite gösterir. SP'nin N terminal fragmanının ayrılmasını sağlar. SP aynı zamanda buzağı beyinde Katepsin D (CD), insan beyinde ise SP yıkıcı enzim (SP-Degrading Enzim, SPDE) gibi enzimler tarafından da hidroliz edilir. SP'ye benzer olarak NKA ve NKB de bu enzimler tarafından doku ve plazmada yıkıma uğramaktadır. SP'nin hangi enzim tarafından yıkıma uğratıldığı, yeni peptidin yapısını belirler. Oluşan bu yeni peptid fragmanları taşıkininlerin hedef dokular üzerindeki etkilerinden sorumludur. Dolayısıyla bu enzimler hedef dokulardaki etkilerde belirleyici rol oynuyor olabilir. NEP, CD ve SPDE Phe-Phe bağını kırarak SP 1-7'yi ana peptidden ayırır. Bu yüzden de SP'nin santral etkilerinde rol oynuyor olabilirler (Şekil 2-1) (27,35).



Şekil 2-1: SP'nin yıkımından sorumlu enzimler ve bunlar tarafından parçalanma bölümleri; Nötral Endopeptidaz (NEP), Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), Dipeptidil Aminopeptidaz IV (DPAP), Postprolin Endopeptidaz (PPEP), Katesin D (CD), SP Yıkıcı Enzim (SPDE) (35).

Bu kırılma olaylarından sonra SP'nin N terminal ve C terminal fragmanları oluşmaktadır (27).

2.4. SP'nin Memeli Beynindeki Dağılımı

SP'nin memeli beynindeki dağılımı 1970'li yıllarda SP immünreaktivite çalışmalarıyla başlamıştır. Sıçan spinal ganglionlarında küçük çaplı hücre gövdelerinde, substansiya gelatinosada daha yoğun, ventral boynuz ve santral kanal etrafında daha az olmak üzere; medulla spinaliste, trigeminal çekirdeklerde, periakvaduktal gri cevherde, interpedinküler çekirdeklerde, substansiya nigrada, medyal amigdala çekirdekleri ve medyal preoptik alanda SP immünreaktivitesine (SP-IR) sahip nöron toplulukları gösterilmiştir (36). Kullanılan antikorlar sadece karboksil ucundaki peptidlere karşı geliştirilmemiş olduğu için diğer nörokininler ile çapraz reaksiyonlar göstermiş olması olasıdır.

Daha sonraları SP spesifik antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalar memeli MSS'sinde SP-IR hücrelerin gövdeleri, aksonları ve terminallerinin lokalizasyonlarını kapsamlı bir şekilde göstermiştir.

Olfaktör bulbusta özellikle pleksiform ve granüler hücre tabakalarında daha bol olmak üzere intrinsik bir ağ oluşturmaktadır. Sıçanlarda, serebral kortekste oldukça düşük miktarda SP-IR gösteren hücre bulunmaktadır. Primatlarda bu oran artmaktadır.

Hipokampusta; dentat girus çevresinde fazlaca NK1 immünreaktivitesi gözlenirken SP-IR oldukça düşüktür. Piramidal hücre tabakasında seyrek olarak SP

içeren nöronlar bulunmuştur. Bu alan sıçanlarda, kedilere ve insanlara göre yeterince gelişmemiştir.

SP-IR hücre gövdeleri ve lifleri kaudat-putamende bulunmaktadır. Buradan köken aldığı bilinen birçok hücre terminali substansiya nigrada sonlanmaktadır. Aynı zamanda bu lifler kendi içerisinde de birçok kollateral dal vermektedir. Nükleus akümbenste de güçlü SP-IR mevcuttur. Globus pallidusta hücre gövdelerinin yer almadığı dendritik bir SP-IR yumağı bulunmaktadır.

Bazal beyin kolinerjik çekirdeklerinde kuvvetli bir SP-IR vardır. Medyal septumda bu oldukça zayıfken, nükleus bazalis magnoselülariste ve substansiya innominatada yoğun bir aktivite görülmektedir. Bu alanda SP-IR lifler kolinerjik hücreleri direkt olarak innerve etmektedir.

Ventral pallidumda SP-IR yoğun ve kuvvetlidir.

Amigdaloid kompleks içerisinde medyal amigdaloid çekirdeklerin kaudal ve dorsal bölümlerinde kuvvetli, diğer kısımlarında daha düşük SP-IR vardır.

Diensefalonda preoptik alanda orta ve yüksek yoğunlukta SP-IR lifler ve terminaller bulunmaktadır. Hipotalamusun bazı çekirdeklerinde yoğun bazılarında ise neredeyse hiç yoktur. Talamusta birçok çekirdek grubunda düşük miktarda SP-IR gözlenmektedir. Ventrobazal komplekste neredeyse hiç SP-IR yoktur. Parafasiküler çekirdeğin kaudal kısımlarında birkaç SP-IR içeren lif bulunmaktadır.

Talamusun orta hattın (midline regions) rostral kısımlarında yoğun bir SP-IR mevcuttur. Medyal habenulada SP-IR küçük hücre gövdelerinde oluşurken, lateral habenulada liflerden ve terminallerden oluşan bir ağ şeklindedir.

Mezensefalonda substansiya nigranın pars retikülatası yoğun bir SP innervasyonu almaktadır. Ventral tegmental alanda ise oldukça düşük SP-IR gösterilebilmiştir. İnterpedüinküler çekirdeklerin lateral alanlarında bu aktivite oldukça yüksektir. Süperiyor kollikulusta iki bant şeklinde az miktarda SP-IR gözlenirken inferiyor kollikulusta periferik yerleşimli daha yoğun bir aktivite vardır. Periaquaduktal gri cevherde oldukça yoğun bir SP-IR (varikositler) ve oldukça düşük miktarda da hücre gövdesi bulunmaktadır. Rafe çekirdeklerinin birçoğunda oldukça düşük miktarda SP-IR gözlenirken medyan rafe çekirdeğinde bu aktivite oldukça belirgindir (37,38).

Ponsta; parabrakial çekirdek guruplarında yaygın bir SP-IR olup bazı çekirdek guruplarında bu aktivite daha kuvvetlidir. Lokus seruleusta da bu aktivite oldukça kuvvetlidir. Retiküler formasyonda bu aktivite seyrek ve dağınıktır. Dorsal rafe

çekirdeğinde türler arası farklılık belirginleşmektedir. İnsan dorsal rafe çekirdeğinde 5-HT taşıyıcısı ve SP mRNA'sı aynı nöronda bulunur. Sıçanlar için de bu benzerlik yakın zamanlarda öne sürülmüştür (39). Trigeminal primer duysal çekirdeklerde düşük SP-IR gözlenirken trigeminal motor çekirdekte ise birkaç SP-IR içeren lif bulunmuştur.

Medulla oblongatada spinal trigeminal çekirdek oralis ve interpolaris subçekirdeklerinde seyrek SP-IR saptanmıştır. Kaudal trigeminal subçekirdeklerde SP-IR özellikle dorsal köklerde Lamina I ve Lamina II'de yoğun şekilde saptanmıştır. Nükleus traktus solitarius'ta tüm çekirdek grubu boyunca yoğun bir nöronal ağ şeklinde lifler ve varikositler bir arada bulunmaktadır. Rostral nükleus ambiguus çevresinde bir hayli SP-IR varken bunun ancak çok azı çekirdek içine penetre olabilmektedir. Vagusun dorsal motor çekirdeğinin yoğun SP innervasyonu vardır. Hipoglossal çekirdek çevresinde ise varikositler şeklinde bir dağılım söz konusudur. Medüller rafe çekirdekleri bolca SP-IR göstermektedir. Rafe çekirdekleri özellikle önemlidir. Bu çekirdekler SP-IR içeren nöron gövdelerine sahiptir ve nöronal terminalleri kaudal medulla ve medulla spinaliste sonlanır.

Serebellumda SP-IR izole birkaç lif ile sınırlıdır. Medulla spinaliste SP-IR dorsal boynuzda Lamina I ve Lamina II'de yoğunken Lamina III'te daha az ve Lamina IV–V'de oldukça seyrektir. Lateral spinal çekirdek ve santral kanalın çevresinde ise yoğun SP-IR vardır. Sanılanın aksine buradaki tüm SP nöronları duysal değildir. Kapsaisin uygulaması buradaki tüm SP içeren nöronların ekzositozuna neden olmaz. Beyin sapından medulla spinalisin ön boynuzuna birçok inisiyal yol gelmektedir. Bunların bir kısmı süperfisyel dorsal laminalarda sonlanmaktadır. Dorsal köklerdeki birçok SP-IR içeren nöronun akson uçları da enkefalin immünreaktivitesi içermektedir (37,38).

Bunlardan da anlaşılacağı üzere yüksek seviyede SP-IR stres modülasyonu ve anksiyetenin davranışsal cevaplarında işe karıştığı bilinen singulat korteks, kaudat putamen, nükleus akübens, septum, hipokampus, amigdala, dorsal rafe çekirdeği, lokus seruleus, parabrakial çekirdek ve nükleus traktus solitarius'ta ve periaküaduktal gri cevher gibi hipotalamusun değişik alanlarında gösterilmiştir. Bu sayılan bölgelerde SP sıklıkla diğer nörokininler ya da dopamin, asetilkolin, serotonin, noradrenalin, Gamma aminobütirik asit (GABA) ve glutamat gibi klasik transmitterler veya tirotropin serbestleştirici hormon, enkefalin gibi nöropeptidler ile beraber bulunmaktadır (9,10,37,40,41,42,43,44,45,46).

2.5. NK1 Reseptörleri ve MSS'deki Dağılımı

SP, NKA ve NKB moleküllerine gösterdiği görece düşük affinitelerine göre G proteini aracılı taşıkinin reseptörleri NK1, NK2, NK3 olarak alt gruplara ayrılmıştır. Taşıkininler NK1, NK2 ve NK3 reseptörlerine bağlanarak hücrede eksitasyona neden olurlar. SP NK1 reseptörlerine diğer reseptörlerden daha fazla affinite gösterir (27,47). Ayrıca bu peptid ailesinin diğer üyelerinin de reseptöre bağlanma özgünlükleri düşüktür ve önemli miktarlarda birbirlerinin reseptörlerine affinite gösterirler (4,34,48). Alt sınıf memelilerden insana kadar birçok canlının periferik doku ve merkezi sinir sistemindeki reseptör dağılımı çeşitli yöntemler kullanılarak araştırılmış ve gösterilmiştir (47,30).

NK1 reseptörlerinin sıçan submandibular bezlerinden izole edilen c-DNA'dan klonlanmış amino asit yapısı ortaya konulmuştur. Her üç nörokinin reseptörü de membranı 7 kez kateden transmembran bir proteinden oluşmaktadır. Yapısal olarak G protein ile kenetlenmiş reseptör üst ailesine mensuptur (11,27,29,47). Bu reseptörlere SP ya da SP agonistler bağlandığında çeşitli ikincil haberciler aktive olmaktadır. Fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfotidil inozitol döngüsünü, Fosfolipaz A₂ aracılığı ile araşidonik asit mobilizasyonu, adenilat siklaz aktivasyonu ile siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu arttırmaktadır. Bu sayede hücre içi IP₃/Ca⁺⁺ ve cAMP gibi ikinci habercilerin artması hücrel cevabı düzenlemektedir (11,27,48).

Her üç reseptör de MSS'de bulunmakla beraber, bunlardan NK1 ve NK3'ün dağılımları ayrıntılı olarak haritalanmıştır (30,47). Reseptör dağılımı türe göre farklılık göstermekte, alt sınıf memelilerden primatlara doğru gidildikçe NK1 reseptörleri NK2 ve NK3'e göre baskınlık kazanmaktadır (30).

Memeli MSS'sinde SP tarafından tercih edilen NK1 reseptör dağılımı otoradyografi (38,49,50,51,52) insitu hibridizasyon (53,54) ve immünohistokimya (33) ile geniş ölçüde incelenmiştir.

Ancak NK1 reseptör dağılımı memeli beyinde farklılıklar göstermektedir. NK1 reseptörlerinin dağılımı da anksiyetenin kontrolü ve stres cevaplarının oluşumu ile ilgili beyin bölgelerinde örneğin prefrontal korteks, hipokampus, kaudat-putamen, lateral septum, nükleus akümbens, amigdala, habenula, dorsal rafe çekirdeği, lokus seruleus ve periakvaduktal gri cevher gibi hipotalamusun değişik alanlarında SP içeren lifler ile paralel bir dağılım gözlenirken bazı farklı alanlarda bu paralellik gözlenmemektedir (32,33,37).

Örneğin substansiya nigra'da SP konsantrasyonu oldukça yüksek olduğu halde NK1 reseptör miktarı oldukça düşüktür (38,49). Benzer durum olfaktör bulbus ve globus pallidus için de geçerlidir (49). Trigeminal çekirdeklerin substansiya gelatinosa ve medulla spinalisin dorsal köklerinde de benzer durum söz konusudur (53).

Bu farklı dağılım, teknik yetersizliklerden ya da henüz keşfedilmemiş nörokinin reseptör alt tiplerinden kaynaklanıyor olması muhtemeldir. Bir diğer açıklama anatomik salınma yeri ile hedef yapılar arasındaki dağılımın farklılığının bu peptid nöromodülatör kapasitesi ile ilgili olduğudur. Klasik nörotransmitterlerden farklı olarak nöropeptidler sinaptik aralık dışından da salınabilirler (dendritler gibi) ve ekstraselüler sıvıda daha uzun süre yıkılmadan kalabilirler. Bu yüzden bunlar çok uzak mesafelere yayılabilir ve uzaktaki hedefleri etkileyebilirler. Hatta peptidlerin bu sinaps dışı salınımının ardından serebrospinal sıvıya ulaşıp tekrar beyin parankimi içine difüze olarak etki gösterdikleri de ileri sürülmüştür (55).

Bu klasik nörotransmitterlerden farklı olan salınım SP'nin dağılımı ile nörokinin reseptörleri arasındaki bazı dağılım farklılıklarını açıklamaya yardımcı olabilir.

Türler arası reseptör dağılım farklılıkları ve nörokininlerin birbirlerinin reseptörlerine de affinite gösteriyor olmaları durumu karmaşık kılmaktadır. Dahası nörokinin reseptörlerinin türler arasındaki farklılıkları nörokininlerin reseptöre olan affinitelerini çok fazla değiştirmezken, peptid olmayan antagonistlerin affinitesi bir hayli değişmektedir (11). Ancak yine de deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar SP ve NK1 reseptör sisteminin stres modülasyonunda görev aldığını destekler niteliktedir (2,11,25,26,54,56).

2.6. SP'nin Stres Modülasyonundaki Yeri

Depresyon patofizyolojisi ve diğer duygu durum bozuklukları ile ilgili bir hipotez de yeni bir sınıf olan peptid yapılı nörotransmitterler ile ilgilidir. Bu hipotezin dayanağında SP antagonistlerinin uygulanması sırasında ortaya çıkan antidepresan etkinlik rol oynamıştır. Klasik olarak SP nörojenik inflamasyon ve ağrıya cevap olarak peptiderjik nöronlardan salınmaktadır ve ağrıya neden olmaktadır. Dahası SP ağrının MSS'ye iletilmesinde görev alan yollarda aracı bir rol almaktadır. Buna rağmen şimdiye kadar nörojenik inflamasyon ve ağrının azaltılmasına yönelik, insanlarda test edilen SP reseptör antagonistleri başarılı olmamıştır. Diğer yandan migren hastaları üzerine yapılan araştırmalarda ağrıyı giderememesine rağmen bu hastalığa eşlik eden

depresyonu bulunan hastalarda duygu durumlarında gelişme sağlamıştır. Ancak birçok çalışma başlangıç aşamasında ve SP'nin reseptör antagonistlerinin antidepresan etkileri henüz teyit edilememiştir. Ancak her üç nörokininin reseptör antagonistini bulmaya ve bunların birçok psikiyatrik hastalıktaki etkinliklerini araştırmaya yönelik bir yarış başlamıştır (4).

SP'nin beyinde fizyolojik ve davranışsal stres cevaplarını modüle ettiğine dair kanıtlar vardır. Taşikininleri içeren peptiderjik nöronların ve bunların reseptörlerini içeren diğer sistemlere ait nöronların MSS'deki dağılımı emosyonların oluşmasından sorumlu yapılar (amigdala, hipokampus, dentat girus, lokus seruleus, dorsal rafe çekirdeği, striatum, nükleus bazalis magnoselülaris v.s.) ile örtüşmektedir (7,8,13,25,45,57).

SP bu bölgelerdeki bazı nöronlarda genellikle ya başka bir nörokininle ya da dopamin, serotonin, asetilkolin, GABA ve glutamat gibi klasik nörotransmitterler ile birlikte bulunmaktadır. SP bu transmitterlerin salınımları, salınımlarının inhibe edilmesi ve etkilerinin düzenlenmesi ile yakın ilişki göstermektedir (9,10,45,57). Bunlara ek olarak trisiklik antidepresanlar ile yapılan kronik tedavi; amigdala, striatum ve substansiya nigra da SP konsantrasyonunu düşürmüştür (58).

İntraperitoneal SP uygulamalarının bifazik etkileri olduğu ileri sürülmüştür. İntraperitoneal 50 µg/kg SP yükseltilmiş artı testinde anksiyolitik etki göstermiştir. Daha yüksek dozlar uygulandığında 500 µg/kg SP anksiyojenik etkiler oluşturmuştur. Bilateral nükleus bazalis magnoselülaris içine 1 ng SP enjeksiyonu da anksiyolitik etki göstermiştir (8).

Santral olarak uygulanan 1 µg SP stres uyarılarının oluşturduğuna benzer kaşınma, deri ısırma gibi davranışlara neden olmaktadır. Bunun yanında ağırlı uyarılarda afferent mekanizmalarda rol alan bir transmitter olduğu gibi, bu uyarıların efferent çıktılarında da işe karışmaktadır. Bu etkiler kan basıncı değişikliklerini de içermektedir. SP kan basıncındaki bu artışı α_1 -adrenerjik reseptörlerin aracılık etmesi ile sağlanan periferik direnç artışı ve kalpte β_1 -adrenerjik reseptörler aracılığı ile kardiyak debide artışla karakteristik sempato-adrenerjik uyarılma ile gerçekleşmektedir. β_2 -adrenerjik reseptörler aracılığı ile de arka ayaklarda vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu bulgular defansif davranışlarda gözlenenlere benzerdir (13,59,60).

Farklı stres uyarılarına yanıt olarak nöronal aktivitenin arttığını gösteren işaretlerin biri de protoonkojen gen ürünlerinden c-fos ekspresyonudur. NK1

reseptörlerinin farmakolojik blokajı ya da genetik delesyonunun (NK1 reseptör nakavt, NK1^{-/-}) prefrontal korteks, lokus seruleus, periakuaduktal gri cevher ve paraventriküler çekirdek gibi hipotalamik çekirdekleri de içine alan beyin yapılarında stres tarafından indüklenen c-fos ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (46,61,62).

Çeşitli emosyonel, fiziksel ve ağırlı stresörlere maruz kalmak doku SP seviyesini ya da SP immünreaktivitesini çeşitli beyin bölgelerinde değiştirmektedir. İmmobilizasyon ve izolasyonun oluşturduğu stres, periakuaduktal gri cevherde SP seviyesini arttırmaktadır (63,64). Kronik adjuvan verilerek oluşturulmuş artrit modellerinde hipotalamik çekirdeklerde (65) ve geniş vücut bölgelerine uygulanan vibrasyon sonucunda nükleus akübens ile amigdalada SP konsantrasyonu yükselmiştir (66).

Stres koşullarında amigdalada SP miktarının değişip değişmediği araştırılmış ve medyal amigdalada SP miktarının immobilizasyon stresi ile arttığı bulunmuştur. Bazal seviyedeki SP miktarı muhtemelen anksiyojenik aktivite yaratacak kadar yüksek değildir. Dolayısıyla stres koşulları olmaksızın medyal amigdalaya mikroenjeksiyonla verilen NK1 antagonistleri etkisiz kalmaktadır. Stres koşulları ile indüklenmiş SP salınımı daha fazla olmakta ve bu NK1 reseptörlerini (NK2 ve NK3'de dahil) daha fazla aktive etmektedir. Depresyonlu hastalarda da beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plazma SP konsantrasyonlarının yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Daha ayrıntılı çalışmalar yapıldıkça diğer nörokinin reseptörlerinin bu mekanizmada yeri olup olmadığı açıklığa kavuşacaktır (7,12).

Ancak strese neden olabilen her uyarının beyindeki SP seviyesinde artışa neden olmadığı unutulmamalıdır. Vücut vibrasyonu ile oluşturulan streste frontal kortekste SP benzeri immünreaktivitenin azaldığı gösterilmiştir (66).

Ayak şoku uygulanarak oluşturulan streste arkuat çekirdekteki SP seviyesi değişmezken, ventromedyal ve dorsomedyal hipotalamik bölgelerde stres indüklemesine bağlı olarak SP salınımı büyük ölçüde artmakta, lateral hipotalamik alanın anterior kısmında ise SP konsantrasyonu azalmaktadır (67).

SP, NK1 reseptörlerine bağlandığı zaman, reseptörler 5–10 dakika içinde internalizasyona uğrar. Reseptörlerin tekrar membrana geri dönmesi yaklaşık 1 saat kadar alır. Bu internalizasyon SP miktarının arttığı bir göstergesi olarak kabul edilir (13).

NK1 reseptör internalizasyonu da lokal SP salınımının bir göstergesi olabilir ancak bu SP transmisyonunun diğer dinamiklerini açıklamak için yeterli değildir. SP'nin reseptöre bağlanmayan N terminal fragmanı da internalizasyona yol açar.

Kobay yavrularında, annelerinden ayırma ile yaratılan stresin bazolateral amigdalada NK1 reseptörlerinin internalizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (13,68,69). Aynı zamanda tarla farelerinde immobilizasyon stresine maruziyet sonucunda da NK1 reseptör internalizasyonu gözlenmiştir (70).

Periferik organların ısı ile uyarılmasına cevap olarak medulla spinalisin duysal köklerinde de internalizasyon meydana gelmiştir. Buradaki internalizasyon uyarın şiddeti ile orantılı görünmektedir (71).

Genetik olarak farklı sıçan soylarının yıllar içinde saflaştırılmasıyla yüksek ve (high anxiety-related behaviour, HAB) düşük anksiyeteli davranışlara (Low anxiety-related behaviour, LAB) sahip yeni sıçan soyları geliştirilmiştir (72). Bu iki sıçan soyunun bazal davranışları vahşi hayvanlara benzemektedir. Örneğin kavga, koklama, tehdit davranışı, sosyal grooming, kişisel grooming, gömme davranışı ve yeme davranışı açısından farklı değilken, HAB sıçanları daha az şahlanmakta ve uykuya eğilimli davranmaktadır. Her iki sıçan grubunun stresle başa çıkma stratejileri farklıdır. HAB sıçanları yükseltilmiş artı testinde açık kolda daha az süre kalırlar. Porsolt yüzme testinde ise daha fazla immobilizasyon daha az çabalama göstermektedirler. HAB sıçanları depresyon hastalarınıninkine benzer hiperaktif bir hipotalamo-adrenal aksa sahiptir. Bu sıçanların gen polimorfizmi incelendiğinde birçok nörotransmitter sisteminde ve Taşikin/SP genlerinde, gen polimorfizmi gözlenmezken, HAB sıçanlarında 4. kromozomda nörokinin reseptörlerinin gen polimorfizmi görülmüştür. NK1 reseptörlerinin yapılarındaki değişikliklerin depresyon ve anksiyete ile ilişkili davranışlara neden olabileceği ileri sürülmüştür (72,73).

HAB ve LAB sıçanlarının stres ile indüklenmiş SP nörotransmisyon farklılıkları ortaya konulmaya çalışılmıştır. LAB ve HAB sıçanlarının amigdalalarındaki bazal PPT- mRNA miktarı farklı değilken, bu miktar HAB sıçanlarında medyal habenulada daha yüksek, kaudat-putamen ve nükleus akumbenste ise daha düşük bulunmuştur. Stres indüklemesine bağlı olarak (zorunlu yüzme) amigdalada oluşan SP nörotransmisyonu HAB grubunda LAB grubuna göre daha büyük olmuştur. Bunun yanında reseptör yoğunluğu her iki soy için amigdalalarda aynı iken HAB sıçanlarında striatal alanlarda daha düşük yoğunluktadır. Bu koşullar altında intraperitoneal olarak

uygulanan NK1 antagonisti, zorunlu yüzme testinde immobilizasyon süresini kısaltarak aktif stresle başa çıkma stratejisini arttırmıştır. Bu bulgu NK1 reseptör antagonistlerinin depresyon tedavisinde etkili olabileceklerini göstermektedir (74).

HAB sıçanlarındaki bu hiperaktif SP nörotransmisyonu, belki de depresyon ve anksiyete ile ilişkili hastalık tanısı almış hastalarla benzer olabilir (75).

Genetik yatkınlığın yanında, yaşamın erken safhalarında yaşanan kötü deneyimler ile de stres cevabında böyle bir artış öngörülebilir. Ancak bu alanda sıçan yavrularını annelerinden ayırarak yapılan ön çalışmalar bu sıçanların yetişkinlik dönemlerinde ne PPT-A mRNA miktarında ne de medyal amigdalalarındaki SP sentez ve salınımında değişikliğe neden olmamıştır (7).

Hayvanlarda depresyon oluşturmak için kullanılan modellerden biri de immobilizasyon stresidir (76). İmmobilizasyon stresi altında SP salınımındaki değişiklikler yanında amigdala ve piriform korteksteki NK1 reseptör miktarının da azaldığı bildirilmiştir (77). Akut ya da kronik immobilizasyon stresi hipokampusta NK1 reseptör mRNA'sını azaltmıştır (78). Santral amigdala için ise tersini ileri süren çalışmalar da vardır. 2 saatlik immobilizasyon stresinden 24 ve 48 saat sonra santral amigdalada reseptör bağlanmasının arttığı gösterilmiştir. Santral amigdaladaki SP transmisyonundaki bu artışın stresle indüklenen depresyondan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (79).

Uzun süreli stresin SP transmisyonu üzerine etkileri açık olmasa da kronik orta dereceli immobilizasyon stresinin (25 gün, günde 1 saat) medyal amigdalanın dorsal kısımlarının anterior bölümünde, ventromedyal ve dorsomedyal hipotalamik çekirdeklerde SP mRNA miktarını arttırmıştır (76).

Kronik stres altında ve/veya depresyonlu hastalarda hipokampal hacim azalmaktadır. Stresin ve ağırlı uyaranların hem NK1 reseptör mRNA'sını hem de beyin kaynaklı nöronal büyüme faktörü mRNA'sını azaltarak hipokampal dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (78). NK1 antagonistleri ise hipokampusta kronik stresin oluşturduğu hücre proliferasyonundaki ve dendritik dallanmadaki azalma gibi etkileri önlemiştir (80,81,82).

Stresle ilişkili hastalıklarda, örneğin depresyonda, kortikotropin serbestleştirici faktörün (CRF) ve arjinin vazopresinin (AVP) paraventriküler çekirdeklerde (PVN) fazlaca salındığı, bunun da adrenokortikotropin (ACTH) ve kortizol hipersekresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (83,84).

PVN ve supraoptik çekirdekler yüksek miktarda SP içeren liflerle innerve olmaktadır. Bunlardan PVN'yi innerve eden katekolaminerjik lifler aynı zamanda SP de içerir ve bunlar değişik beyin sapı bölgelerinden köken almaktadır. Bu liflerin asıl hedefleri magnoselüler hücrelerdir (85). PVN'deki parvoselüler hücrelerin SP kaynağı ise nükleus traktus solitarius'tur (86). Bu alanda birçok NK1 reseptörü de bulunmaktadır (50,87). SP'nin kortizol salınımını hipotalamustaki PVN aracılığı ile düzenlediğine dair kanıtlar artmaktadır (44,59).

Birçok çalışma SP'nin bazal koşullarda Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal sistemdeki (HPA) rolünü incelemiştir. Ancak stres koşulları altında endojen SP'nin modulator kapasitesini gösteren çalışmalar yeterli değildir.

Stres koşulları altında (immobilizasyon, zorunlu yüzmeye) hipotalamusta PVN'de oksitosin miktarında artışa neden olurken AVP miktarı değişmemiştir. Benzer olarak dolaşımdaki ACTH miktarı da değişmemiş, hatta yüksek dozlarda ICV SP uygulamasına cevap olarak azaldığı bildirilmiştir (59). Buradaki oksitosin artışının fonksiyonu açık değildir. Ancak oksitosinin HPA aksını tonik olarak inhibe ettiği ve stres koşullarında ise HPA cevabını büyüttüğü ileri sürülmüştür (88). Defansif davranışlarda esas olan AVP artışı ve plazma ACTH artışıdır (59).

Sıçanlarda bazal koşullar altında ICV SP enjeksiyonunun plazma ACTH seviyesini azalttığı rapor edilmiştir (89). Bu etkisini hipotalamusta CRF salınımını inhibe ederek gösteriyor olabilir (44,65,90). Bunlara ek olarak stres altında olmayan uyanık sıçanlarda NK1 antagonistleri uygulanarak yapılan çalışmalarda plazma kortizol ve ACTH seviyelerinin, hipotalamusta PVN'deki parvoselüler hücrelerde CRF mRNA transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir (91,92). Ancak bunların tam tersi olarak santral olarak uygulanan NK1 antagonisti (RP 67580) immobilizasyon stresine cevap olarak salgılanan ACTH ve kortikosteron seviyesini değiştirmemiştir. Bu bilgiler ışığında bazal seviyede PVN'de CRF sentezi üzerinde SP ve bunun NK1 reseptörlerinin aracılık ettiği bir inhibisyon öne sürülebilir. Ancak SP, CRF sentezi üzerindeki bu inhibisyonunu dolaylı olarak, GABA ya da serotonin aracılığı ile de oluşturabilir. GABA PVN'deki CRF içeren nöronlarda bulunur ve ACTH salınmasını direkt olarak CRF üzerinden inhibe edebilir. PVN'deki parvoselüler CRF nöronlarının gövdelerinde serotonerjik terminaller de bulunmaktadır. Santral olarak uygulanan SP'nin serotonerjik nöronların aracılık ettiği kortikosteron salınımının yanında PVN'de de serotonin miktarını azalttığı gösterilmiştir (92).

Endojen SP'nin stres cevabında HPA üzerindeki inhibitör rolü NK1 reseptör nakavt (NK1^{-/-}) farelerde yapılan çalışmalarla desteklenmemektedir. NK1^{-/-} farelerle vahşi fareler kıyaslandığında bazal kortikosteron seviyeleri arasında fark olmadığı hatta yüksek bir platforma konulduklarında fizyolojik cevap olarak kortikosteron seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Stres hormonlarının NK1^{-/-} farelerde düşük olması bu farelerin düşük anksiyeteye sahip olmaları ile uyumludur. Ayrıca daha önce tanımlandığı gibi NK1^{-/-} farelerde PVN'deki stres ile indüklenmiş c-fos gen ekspresyonunun, vahşi farelere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak sıçanlarda NK1 reseptörünün farmakolojik blokajından sonra da c-fos ekspresyonu düşük bulunmuştur (31,93,94).

Tac1 geni nakavt fareler zorunlu yüzme testinde daha az immobilizasyon, daha fazla çabalama göstermiştir. Bu da SP sisteminin anksiyete ve depresyonun tedavisinde etkili olabileceği fikrini doğurmuştur (21).

Dorsal rafe çekirdeğinin ve buradan kaynaklanan serotonin sisteminin psikiyatrik hastalıklarda rol aldığı ve klasik anksiyolitik ve antidepresan ajanların etkili olduğu bölge olma özelliği çoktan beri bilinmektedir. İmmünohistokimyasal yöntemler ile dorsomedyal dorsal rafe çekirdeğindeki CRF içeren nöronların aynı zamanda serotonerjik olduğu gösterilmiştir. Diğer bir deyişle dorsomedyal dorsal rafe çekirdeği nöronlarında CRF serotoninin ko-transmitteridir. Bunun yanında dorsomedyal dorsal rafe çekirdeği nöronlarını çevreleyen ve içine doğru uzanan dendritik yapılar NK1 reseptörleri içermektedir. Dolayısıyla NK1 ligandlarının bu bölgede dorsomedyal dorsal rafe çekirdeği nöronlarını seçici olarak etkilediği öne sürülebilir. Dorsomedyal dorsal rafe çekirdeğinden kaynaklanan ve CRF içeren nöronların aksonları santral amigdalaya ulaşır. Dorsal rafe çekirdeğinin dorsomedyal kısmındaki NK1 reseptör aktivasyonu limbik sistem içindeki CRF miktarını etkileyerek emosyonel cevapların oluşmasına katkı sağlıyor gibi görünmektedir. Bu nöronal ağ NK1 ve CRF antagonistlerinin etki mekanizmaları ile ilgili olabilir. Bununla birlikte NK1 agonistleri ve serotonin arasındaki ilişki hala açıklığa kavuşmamıştır. NK1 transgenik farelerde dorsal rafe nöronlarının aktivitesi artarken, vahşi farelerde ise bu nöronlarının aktivitesi NK1 antagonistleri ile inhibe olmuştur. Bu değişiklikler anksiyolitik etki olarak karşımıza çıkmaktadır (31).

Araştırmalarda seçiciliği yüksek moleküllerin kullanılmasına rağmen NK1 reseptörlerinin MSS'deki fizyolojik işlevlerini tam olarak aydınlatmak mümkün

olmamıştır. Buradaki temel sıkıntı türler arasında NK1 reseptörlerinin reseptör bağlanma bölgesindeki farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Türler arasındaki bu farklılıklar peptid agonistlerin gücünü ve aktivitesini etkilemezken, peptid olmayan antagonistlerin gücünü kuvvetle etkilemektedir (11). Buna rağmen laboratuvar hayvanlarının santral sinir sistemindeki özel yollar üzerindeki etkilerinden dolayı taşıkinin reseptör antagonistlerinin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanılmak üzere yeni tedavi edici ajanlar olabilecekleri ileri sürülmüştür (2,17,44,84).

SP'nin afektif davranışların fizyopatolojisindeki olası rolü büyük ilgi çekmiştir (2). Örneğin; aversif stimülasyona cevap olarak SP salınımı gösterilmiş (63) ve periaküaduktal gri cevher gibi mezensefalik yapılara enjeksiyonu defansif davranışların sergilenmesine neden olmuştur (95).

Depresyonlu ve henüz tedavi başlanmamış hastaların BOS SP konsantrasyonları yüksektir. Tedavisi devam eden ancak tedaviye dirençli depresyon hastalarının BOS'unda kontrollerle göre daha düşük SP konsantrasyonları belirlenmiştir (96).

Sıçanlarda kronik antidepresan tedavi substansiya nigra, amigdala ve striatumda SP konsantrasyonunu düşürmüştür (7). Kramer ve arkadaşları NK1 antagonistlerinin kemirgenlerde görülene benzer şekilde majör depresyonlu hastalarda da antidepresan benzeri etkiler oluşturduğunu öne sürmüşlerdir (13). Ancak antidepresan tedavinin serum ve BOS'taki SP miktarını etkilemediğini öne süren çalışmalar olduğunu da akılda tutmak gerekir (97).

2.7. Monoaminerjik Sistem ve SP

2.7.1. Serotonerjik sistem ve SP

Dorsal rafe çekirdeği beynin geniş ölçüde serotonin kaynağını oluşturmaktadır. (98) bu alan aynı zamanda SP-IR içeren hücre gövdelerini (99) ve NK1 reseptörlerini de içermektedir (33,49,52,53). NK1 reseptörleri serotonerjik hücreler üzerinde değil (31,100) aynı alanda bulunan glutamerjik ve GABAerjik ve enkefalin içeren hücrelerin üzerinde bulunmakta ve serotonerjik sistem üzerindeki modülasyonunu da bunlar aracılığı ile oluşturduğu öne sürülmektedir (101,102).

Bu alanlardan hazırlanmış *in vitro* preparatlarda SP'nin serotonerjik hücrelerin ateşleme hızları üzerine direkt bir eksitator etkisi olmadığı öne sürülmüştür (103,104). Büyük ihtimalle dorsal rafedeki serotonerjik nöronlar üzerinde AMPA/kainat

reseptörlerinin aracılık ettiği eksitator postsinaptik potansiyellerin bu ateşlemeye sebep olduğu öne sürülmektedir (103). Dahası NK1 reseptör antagonistleri beklenenin aksine serotonerjik hücre ateşlemesini arttırmıştır (31,104,105). Benzer olarak NK1^{-/-} farelerde de dorsal rafe çekirdeğinde serotonerjik aktivite artmıştır (31).

Bir diğer bulgu anestezi altında dorsal rafe çekirdeğine SP infüzyonu dorsal rafe çekirdeğinin ventral serotonerjik nöronlarının ateşlemesini azaltırken dorsal serotonerjik nöronlarınınkini arttırmıştır. Dorsal rafe çekirdeklerinin dorsal kısmından kalkan liflerin hedeflerinden biri de anksiyete ile ilişkili davranışların ortaya çıkmasında görev alan santral amigdaladır (106).

NK1^{-/-} farelerde dorsal rafedeki 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin desensitizasyonunu öne süren çalışmalar vardır (31). Ancak NK1 reseptör antagonistlerinin kronik uygulamasının yapıldığı bazı çalışmalarda bu reseptörlerin desensitizasyonunu gösteren bulgulara ulaşılmamıştır. Kobayların dorsal rafe kesitlerine uygulanan NK1 reseptör antagonistleri nöronal ateşleme hızına direkt bir etki göstermemiş ve bu türde NK1 reseptörlerinin serotonerjik nöronlar üzerinde bulunmadığı ileri sürülmüştür. Bu belki de türler arası farklılıklardan kaynaklanabilir. Primatlar ve kobaylarda dorsal rafe nöronları oldukça düşük miktarda NK1 reseptörü içerirler (104,107). NK1^{-/-} farelerde 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin gerçek desensitizasyonu yerine gelişimsel bir adaptasyonun sonucu da olabilir (100,104).

Bu bulgu NK1 reseptör antagonistlerinin direkt dorsal rafe nöronlarını etkiledikleri görüşü ile uyumsuzdur.

Bu nedenle NK1 reseptör antagonistlerinin oluşturduğu dorsal rafedeki serotonerjik nöron ateşleme hızındaki değişiklik bu antagonistlerin beyin farklı bölümlerini etkilemesi sonucu oluşmuş olabilir (104).

Lateral habenulanın dorsal rafe çekirdeğinden yoğun bir serotonerjik innervasyon aldığı gösterilmiştir (108). Sıçanlarda yapılan öncü mikrodializ çalışmalarında lateral habenulada NK1 reseptör blokajından sonra bazal ve stres koşullarında belirgin serotonin salınımı görüldüğü öne sürülmüştür (7).

Lateral habenuladaki serotonerjik tonusu düzenleyen NK1 reseptörlerinin lokalizasyonu ile ilgili olarak da başka beyin alanları ve diğer nörotransmitter sistemleri ile serotonerjik nöronlarda muhtemel presinaptik yerleşimli NK1 reseptörleri de göz önünde bulundurulmalıdır (104,109).

SP ile ilgili presinaptik inhibitör mekanizma, ko-transmitter olarak salındığı glutamat için önerilmiştir ancak bunun mekanizması ve aracılık eden otoreseptörün yapısı açık şekilde ortaya konulamamıştır (110). Lateral habenuladaki NK1 reseptör yerleşimini tanımlamak için bu mekanizmanın açıklığa kavuşması gerekmektedir.

2.7.2. Noradrenerjik Sistem ve SP

Lokus seruleus nöronları noradrenerjik liflerin kaynağını oluşturur. Bu alan SP içeren lifler tarafından akso-dendritik bir ilişki içinde tiroksin hidroksilaz pozitif hücreleri innerve ederler (40,111). Bunun yanında NK1 reseptörleri lokus seruleus bölgesinde yoğun bir şekilde bulunmaktadır (32). Bu reseptörlerin yerleşimi de çoğunlukla noradrenerjik hücreler üzerindedir (101,112). SP lokus seruleustaki nöronların büyük çoğunluğunu eksite etmektedir. Buradaki NK1 reseptör blokajının bazal nöronal ateşleme hızını etkilemediği ileri sürülmüştür (69,113,114,115). Ancak sıçanlarda NK1 antagonisti GR-205171 uygulamasını takiben lokus seruleusta nöronal ateşleme hızlarının %50 oranında arttığını bildiren çalışma da vardır (116).

NK1 reseptör antagonistleri α_2 -adrenerjik reseptör agonisti klonidinin lokus seruleustaki nöronlar üzerindeki baskılayıcı etkisini zayıflatmıştır. Buna dayanarak SP'nin noradrenerjik sistemin aktivasyonunu otoreseptörler aracılığı ile sınırlandırıldığı öne sürülmüştür (114).

İmipramine benzer olarak NK1 reseptör antagonisti L-760735'in kronik uygulamaları lokus seruleus nöronlarının patlamalar şeklinde ateşleme yapmasına yol açmıştır. Ancak imipraminden farklı olarak α_2 -adrenerjik reseptör desensitizasyonuna yol açmamaktadır (117).

NK1^{-/-} farelerin lokus seruleus spontan nöronal aktivitesi vahşi farelerden farklı değildir. Ancak NK^{-/-} farelerin lokus seruleus nöronları eksite olduklarında patlamalar şeklinde ateşlemeler göstermiştir (118). Bu artmış nöronal aktivitenin terminal bölgelerde noradrenalin salınmasıyla korelasyon gösterdiği düşünülebilir (119). Nitekim NK1^{-/-} farelerde bu etki kortekste gözlenmiştir (75). Sıçanlarda ise bu etki NK1 reseptör blokajını takiben hipokampus ile frontal kortekste gösterilmiştir (116).

Akut ya da kronik olsun NK1 reseptör blokajının hedef bölgelerdeki ve lokus seruleusta stresle indüklenen noradrenalin salınımını nasıl etkilediği açık değildir.

Sıçanlarda iki farklı NK1 reseptör antagonistinin intraserebroventriküler uygulaması lokus seruleusta immobilizasyon stresi ile indüklenen c-fos ekspresyonunu azaltmıştır (46).

HAB sıçanlarında NK1 reseptör antagonistlerinin sistemik uygulaması da lokus seruleustaki c-fos ekspresyonunu azaltmıştır (62).

Bu yüzden SP/NK1 sisteminin noradrenerjik sistemi bazal koşullarda farklı, stres koşullarında farklı şekilde düzenlediği düşünülebilir.

2.8. Emosyonların Fizyolojisi

Emosyon sözcüğü Latince “harekete geçirme” anlamındaki Emovere sözcüğünden kaynaklanır. Davranış bilimleri ile uğraşan farklı araştırma grupları, emosyonun tanımını yapmakta zorlanmaktadır. Bunun başlıca nedenlerinden biri korku, öfke gibi emosyonel durumların bireysel deneyimlere göre çeşitlilik göstermesidir. Kabaca emosyonu, iç ve dış uyaranlarla psişik aktivitede artış ile belirgin durum olarak tarif edebiliriz.

Emosyonlar aslında bir davranış yapısı olup, doğrudan doğruya veya dolaylı yoldan, iç ve dış uyaranlara bağlı olarak oluşurlar, kendilerini başlatan uyaran ortadan kalktıktan sonra da varlıklarını sürdürürler ve davranışın amaca yönelmesine önemli katkıda bulunurlar. Evrim süreci açısından korku, öfke gibi emosyonel aktiviteler, bireyin kendisini ve türünü korumaya yönelik kaçma, sakınma, savaşma tepkileri için gereklidir.

Emosyonel yaşantı ve ifade, hem zihinsel ve hem fiziksel unsurları içerir. Zihinsel işlemler, bir emosyonun ve nedeninin farkında olma (kavrama, cognition); duygulanım (affect); harekete geçme dürtüsünü (istem, conation) içerir. Kan basıncında artış, kalp atım hızında artma ve terleme gibi değişiklikler ise fiziksel unsurlardır.

Emosyonel yaşantı ve emosyonların ifadesinde rol alan kortikal ve subkortikal yapılar limbik sistem kavramı altında toplanmıştır (120,121).

2.8.1. Limbik sistem

"Limbik" kelimesi "sınır" anlamına gelir. Limbik sistem terimi, beynin serebral hemisferlerinin hilusları çevresinde yer alan kortikal doku kısımlarını ve birbirleri ile ilişkili amigdala, hipokampus ve septal çekirdekler gibi derin yapıları tanımlamak için kullanılır. Bu bölge, kokuyla ilişkisi nedeniyle, önceleri rinensefalon olarak adlandırılırdı, ancak limbik sistemin işlevleri daha iyi öğrenildikçe, limbik sistem

terimi, emosyonel davranışları ve güdülerini kontrol eden nöron devrelerinin tümünü kapsayan bir anlam kazanmıştır.

Limbik sistem,

1-Limbik korteks

2-Limbik korteksle beraber iş gören ilgili subkortikal yapılar

3-Limbik yapıları birbirlerine ve merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerine bağlayan afferent ve efferent bağlantılardan oluşur (120,122,123).

2.8.2. Hipotalamus: Limbik Sistemin Temel Kontrol Merkezi

Hipotalamus, vücudun endokrin ve vejetatif işlevlerinin çoğunu kontrol eder ve otonom sinir sisteminin en üst ganglionudur. Hipotalamusun limbik yapılarla bilateral yoğun bağlantıları vardır ve limbik yapıların ortasına yerleşmiştir. Limbik sistem fonksiyonlarının somatizasyonun çoğundan hipotalamus sorumlu olduğundan her ne kadar farklı bir anatomik yapı olsa da fonksiyonel olarak hipotalamus, limbik sistemin bir parçası olarak kabul edilir (124,125).

2.8.3. Emosyonların Somatizasyonu ve Amigdala

Amigdala her iki temporal lobun orta ve ön bölümünde, eksternal kapsül ve hipotalamus arasında yer alan çekirdekler topluluğudur. Amigdala içinde yer alan çekirdek grupları, lokalizasyonları, fonksiyonları, morfolojik yapıları açısından sınıflandırılmıştır.

Anatomik olarak amigdala çekirdek grupları 1-Lateral, 2-Bazal, 3-Medyal ve 4-Santral olmak üzere dört ayrı grupta incelenir.

Fonksiyonel olarak lateral, bazal ve medyal gruplar bazolateral kompleks olarak ele alınır.

Amigdala çekirdeği bünyesinde koku, tat, dokunma ve görsel uyaranlara yanıt veren özelleşmiş hücre grupları vardır. Amigdala çekirdeğinde en yoğun bulunan hücre grubu görsel uyaranlara özelleşmiş olanlarıdır ve bu nöronların önemli bir kısmı insan yüzüne duyarlıdır. Bu nöronlar dişi-erkek yüzlerini ve bu yüzlerdeki emosyonları ayırt edebilmektedir.

Gülümseme, nefret, tiksinti, kızgınlık ve özellikle korku duyusuna özel yanıt veren hücre alt grupları da vardır. Dolayısıyla insan amigdalası vizüel-emosyonel iletişimde önemlidir. Bilateral amigdala lezyonlu hastalar kendilerine gösterilen yüzlerdeki emosyonları ayırt edememektedirler.

Patolojik kalsiyum çökmesi ile bilateral amigdala hasarı gelişen Urbach-Wiethe hastalığında, hastalar kendilerine gösterilen farklı emosyonel ifadeler içeren fotoğraflarda kızgınlık ve korku ifadelerini ayırt edemezler.

Amigdala çekirdekleri emosyonel belleğin oluşmasından sorumludur. Tüm duysal deneyimler amigdala aracılığı ile emosyonel ağırlık kazanır. Klüver-Bucy örneğinde olduğu gibi amigdalaları çıkarılmış maymunlar normalde korktukları ya da kızdıkları uyarılara karşı tepki vermezler (120,126,127,128).

2.8.3.1. Bazolateral Çekirdek Kompleksi

Amigdalaya ulaşan sinirsel uyarıların ana hedefi bazolateral çekirdektir. Bu sinirsel uyarıların iki ana kaynağı vardır: Göz, kulak gibi periferik duyu organlarından gelen uyarıların kortekse ulaşmadan önce uğradıkları bir ara istasyon olan talamusun duysal çekirdekleri ve yine periferik duyu organlarından kaynaklanan uyarıların daha sonra ulaştıkları kortekste duysal merkezler. Talamustan amigdalaya olan bu yansımalar primitif duysal sunumların oluşmasına neden olur ve bu da amigdalanın çeşitli tehlike anlarında hızla aktive olmasını sağlar.

Bütün bunlardan başka amigdala organizmanın içinde bulunduğu çevreye uyumu yani bir anlamda şartlanması için gereklidir (mekan şartlanması). Organizmanın hayatta kalması, biyolojik olarak güvenli şartlara ve ortamla en üst düzeyde ilişkide bulunup, tehlikeli durumlardan elinden geldiğince uzaklaşması ile olasıdır. Deneysel olarak hayvanlar, mekan seçimi şartlanması olarak adlandırabileceğimiz bir durumda, pozitif itici bir durumla karşılaştıklarında, örneğin eş, yem veya su bulabildikleri bir ortamda, burayla olan ilişkilerini arttırırken, tehlike sezdikleri mekanlardan uzak dururlar. Bu seçimin yapılabilmesinde amigdala özellikle de amigdalanın bazolateral çekirdeği önemli rol oynar.

Bazolateral çekirdeğin önemli bağlantıları vardır. Orbitofrontal korteks aracılığı ile frontal korteksle olan bilateral bağlantıları, korku ve anksiyetenin bilinçli olarak algılanmasını sağlayan bağlantılardır. Bir başka deyişle, amigdala çekirdeği ne kadar "korktuğunu" beynimizin kognitif fonksiyonlarından sorumlu frontal kortekse bildirir. Frontal korteks ise, amigdala çekirdeğinin korku tepkisini düzenler. Amigdala bazolateral çekirdeğinin beynimizde hareketlerimizi kontrol eden yapılardan biri olan bazal gangliyonlara olan bağlantıları ise kaçınma reaksiyonları için gereken motor hareketlerin düzenli yapılması ile ilgili bağlantılardır. Amigdalanın diğer bir çekirdeği

olan santral çekirdeğe olan ana yansımaları ise emosyonel uyarılma durumlarında oluşan somatik yanıtlardan sorumludur (120,128,129,130,131).

2.8.3.2. Santral Çekirdek

Yapılmış çeşitli araştırmalar amigdala santral çekirdeğinin, korku ve anksiyetenin birçok somatik belirtisinin ortaya çıkmasında rol oynayan hipotalamus ve beyin sapındaki çeşitli çekirdeklere stria terminalis ve amigdalofugal yolaklarla direkt bağlantıları olduğunu göstermiştir. Santral çekirdekten lateral hipotalamusa olan direkt yansımalar, otonom sinir sisteminin bir parçası olan sempatik sistem aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu da kalp atım hızının artmasına, göz bebeklerinin genişlemesi ve kan basıncı artması gibi sempatik sinir sistemine özgü belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Yine vagus siniri ile olan bağlantıları nedeni ile parasempatik aktivasyon ve buna bağlı olarak ülser oluşumu, ürinasyon, dışkılama gibi bulgular gözlenir. Parabrakial çekirdek ile olan bağlantılar solunum sisteminin uyarılmasına özgü, soluk sayısında ve derinliğinde artışa neden olur. Ventral tegmental alana olan yansımaları stres şartlarında frontal kortekste dopamin metabolitlerinin artmasından sorumludur. Lokus seruleusun santral çekirdekten çıkan sinyallerle uyarılması sonucunda noradrenalin salgılanmasının arttığı gözlenir. Dorsal lateral tegmental çekirdeğe ulaşan sinyaller nedeni ile de, bu çekirdekte asetilkolin artışına bağlı bir aktivasyon gözlenir. Noradrenalin, dopamin ve asetilkolin, emosyonel uyarılma sırasında gözlenen artmış uyanıklıktan sorumludur. Bunlara ek olarak amigdalanın lokus seruleusu aktive etmesi ile salgılanan noradrenalin ve yine amigdaladan çıkan yansımalar ile aktive olan rafe çekirdeklerinden salgılanan serotonin, korku durumunda motor performansın artmasından sorumludur. Amigdalanın beyin sapındaki retiküler kaudal çekirdeğe olan bağlantıları büyük olasılıkla korku sırasında görülen ürkme refleksinden sorumludur. Santral çekirdeğin santral gri cevhere olan yansımaları da vardır. Bu bağlantı sayesinde santral gri cevherle, şartlı korku esnasında gözlenen genel savunma halinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Örneğin, sıçanın bir tehlike anında donup kalarak savunma durumuna geçmesi gibi. Fasiyal ve trigeminal motor çekirdeklere olan direkt bağlantılar, korku sırasında gözlenen kimi yüz ifadelerinden sorumludur. Son olarak, santral çekirdeğin hipotalamusun paraventriküler çekirdeğe olan yansımaları aracılığı ile korku ve stres anlarında gözlenen hormonal yanıtların düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (120,121,128,131,132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanlarının Seçimi ve Beslenmesi

Çalışmamızda ağırlıkları 250–300 gr arasında değişen Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Erkek sıçanların tercih edilmesinin nedeni, dişi sıçanlarda menstrüal siklus boyunca meydana gelen hormonal değişikliklerdir. Dişi sıçanlar erkeklere göre daha düşük anksiyeteye sahiptirler. Özellikle östrojen hormonu düzeyindeki değişiklikler nedeni ile proöstrus ve östrus dönemlerinde daha düşük anksiyete, metaöstrus, postöstrus fazlarında ise daha yüksek anksiyeteye sahiptirler. Dişi sıçanlarda anksiyete seviyesindeki bu dalgalanmalar çeşitli test performanslarını da etkilemektedir. Açık alanlarda dişi sıçanlar erkek sıçanlara göre daha aktiftir. Dişi sıçanlar akut streslerden (Yükseltilmiş artı testi) erkek sıçanlara göre daha az etkilenmektedirler. Bunların dışında östrojen seviyesindeki dalgalanmalardan bağımsız olarak dişi sıçanların Porsolt yüzmeye testindeki immobilizasyon süreleri daha düşük, çabalama süreleri ise daha yüksektir. Bu cinsiyet farklılığından kaynaklı etkileri engellemek için çalışmaya sadece genç erişkin erkek sıçanlar alındı (133).

Kullanılan erkek sıçanların aynı yaşlarda olmasına özen gösterilmiştir. Bunun nedeni ise, yaşlı sıçanlar ile genç sıçanlar arasındaki lokomotor aktivite farklılıklarını ortadan kaldırmaktır.

Sıçanlar standart laboratuvar koşullarında 12 saat karanlık 12 saat aydınlıkta, 20–22 °C oda sıcaklığında ve aynı ortamda tutuldular. Her kafese 4–5 sıçan yerleştirildi. Beslenmeleri pelet yem ve musluk suyu ile *ad libitum* sağlandı.

Sıçanlar test prosedürleri uygulanmaya başlayana kadar davranış testlerini uygulayacak araştırmacının çıplak el temasına alıştırıldı. Böylece sıçanlarda test esnasında temastan doğacak huzursuzluğun en aza indirgenmesine olanak sağlanmış oldu.

3.2. Deney Grupları

Deneylerimizde İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden (DETAE) temin edilen 54 adet Wistar albino erkek sıçan rastgele örneklem yöntemi ile her grupta 9 sıçan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Deney grupları ve her bir gruptaki hayvan sayısı aşağıdaki gibidir.

- 1- Kontrol: Testlerden 20 dakika (dk) önce intraperitoneal 0,5 ml fosfat tamponlu fizyolojik serum enjeksiyonu yapılan grup (n=9).
- 2- Sham ICV grup: ICV kanül takılıp, Testlerden 20 dk önce intraperitoneal 0,5 ml fosfat tamponlu fizyolojik serum enjeksiyonu yapılan, testlerden 10 dk önce ICV olarak 5 µl fosfat tamponlu fizyolojik serum enjeksiyonu yapılan grup (n=9).
- 3- SP intraperitoneal (i.p.): Testlerden 20 dk önce 0,5 ml fosfat tamponlu fizyolojik serum içinde 50 µg/kg SP intraperitoneal olarak verilen grup (n=9).
- 4- ICV SP 10 pMol: ICV kanül takılıp, testlerden 20 dk önce intraperitoneal 0,5 ml fosfat tamponlu fizyolojik serum enjeksiyonu yapılan, testlerden 10 dk önce ICV olarak 5 µl içinde 10 pMol SP enjeksiyonu yapılan grup (n=9).
- 5- ICV SP 25 pMol: ICV kanül takılıp, testlerden 20 dk önce intraperitoneal 0,5 ml fosfat tamponlu fizyolojik serum enjeksiyonu yapılan, testlerden 10 dk önce ICV olarak 5 µl içinde 25 pMol SP enjeksiyonu yapılan grup (n=9).
- 6- ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.: İntraserebroventriküler kanül takılıp, testlerden 20 dk önce intraperitoneal 0,5 ml fosfat tamponlu fizyolojik serum içinde 20 mg/kg WIN-51708 verilen ve testlerden 10 dk önce ICV olarak 5 µl içinde 25 pMol SP enjeksiyonu yapılan grup (n=9).

Araştırmamızda 2., 4., 5. ve 6. deney grupları kilogram başına 50 mg ketaminin (ketaminhidroklorür 50 mg/ml, Ketalar, PFIZER) intraperitoneal enjeksiyonu ile anesteziye edilip ICV kanül takıldı.

3.3. ICV Kanül Takılması

Kronik ICV kanül takılması stereotaksik yöntem ile gerçekleştirildi. Bu işlem için stereotaksi aleti (STOELTING CO. STELLAR CAT. NO. 51400) kullanıldı. Bu yöntemde; sıçanlara intraperitoneal 50 mg/kg ketamin (ketalar hidroklorür) enjeksiyonu ile anesteziye edildi. Anesteziye edildikten sonra kafa derilerindeki kıllar tıraşlanıp, stereotaksi aletine deney hayvanının kafası dış kulak yolundan (interaaural line) sabitlendi, üst çene dişleri bar'a (upper incisor bar) takılarak sıkıştırıldı. Kafası iyice sabitlenen deney hayvanlarının tıraşlı bölgesi antiseptik bir solüsyon olan biokadin ile silinip, deri gözler hizasından enseye kadar bisturi ile kesildi. Daha sonra periost bisturi ile sıyrılıp kafatasındaki bregma ve lambda noktaları açığa çıkarıldı. Stereotaksi aletinin dorsoventral yönlerde hareket edebilen parçasına takılı aparata (angled mounting holder) kanül (Acute Guide Cannula C-313 GA) takıldı. Bu kanül yardımı ile bregma ve

lambda yükseklikleri ölçülüp, arada yükseklik farkı varsa bu iki nokta arasındaki yükseklik farkı, bar (upper incisor bar) kullanılarak giderildi. Kanül ucu bregma noktasına getirilerek stereotaksi atlasından (134) alınan ve sol lateral ventriküle uyan koordinatlara (Anteriyor-Posteriyor -1 mm, lateral -1,5 mm, dorsal-ventral -3,5 mm) göre kafatası üzerinde delik açılacak nokta belirlendi. Atlardan alınan koordinatların özelliği; bu koordinatlarda beynin lateral ventrikülleri en geniş alan ile gösterilmeleridir. Koordinatları belirlenmiş nokta dişçi turu ile dura zarar görmeyecek şekilde kafatasına delindi ve kanül duraya değdirilerek dorsoventral derinlik ölçüldü ve kumpastan okunan değer kaydedildi. Kanülün sağlamlaştırılması amacı ile kafatasına iki vida (Stainless Steel Mounting Screws 0.80 X 3/32, Nylon Mounting Screws 0.80 X 3/32 N)) takıldıktan sonra, kanül duradan itibaren atlardan alınan dorsoventral derinliğe (duradan itibaren 3,5 mm) getirilerek lateral ventrikül içerisine yerleştirildi. Kanülü sabitlemek için akrilik çimento (Denture material liquid ,VERTEX + Denture material powder, VERTEX) ile sıvandı. Bu işlemde, akrilik pudra ve soğuk likid bir cam üzerinde karıştırıldıktan sonra akıcı bir kıvam halini alan madde kanülün bir kısmı ve vidalar içinde kalacak şekilde kafatası üzerine sıvandı. Akrilik çimento kuruyup sertleştikten sonra sıçanların kanül takma işleminin başlangıcında kesilmiş olan kafa derisi cerrahi iplik (4-0 clear monofilament polyglyconate, MAXON) ile kanül ucu dışarıda kalacak şekilde dikildi ve kanül kapağı (Dummy Nylon Cannula C-313 DCN/SPC) kanülün deri dışında kalan ağzına yerleştirilerek kapatıldı. Kronik kanülasyon işlemleri tamamlanan sıçanlar cerrahi girişimden 7 gün sonra deneylere alındı. Deneylere geçmeden önce kanül kapağı, internal kısmı bulunmayan kapak (Dust cup 303 DC) ile değiştirildi.

3.4. Çözeltilerin Hazırlanması

5 mg SP (Substance P acetate salt hydrate 5 mg, SİGMA S6883) 5 ml saf su ile sulandırılarak 1 µg/µl çözeltiden 5000 µl'lik stok hazırlandı.

SP i.p. grubuna verilmek üzere sıçan başına 0,5 ml içinde 50µg/kg olacak şekilde günlük kullanım için stoktan SP alınarak üzeri fosfat tamponlu serum fizyolojik ile tamamlandı.

10 pMol'lük SP hazırlamak için stoktan 10,78104 µl SP alınıp üzerine 3989 µl fosfat tamponlu fizyolojik serum eklendi. Hazırlanan stok günlük kullanım için ependorflara bölünerek -18 °C'de saklandı. Test günü oda sıcaklığına alınan çözeltiden 5 µl/sıçan olacak şekilde ICV olarak enjekte edildi.

25 pMol'lük SP hazırlamak için stoktan 26,9526 µl SP alınıp üzerine 3973 µl fosfat tamponlu fizyolojik serum eklendi. Hazırlanan stok günlük kullanım için ependorflara bölünerek -18 °C'de saklandı. Test günü oda sıcaklığına alınan çözeltiden 5 µl/sıçan olacak şekilde ICV olarak enjekte edildi.

25 mg WIN-51708 (17-beta-hydroxy-17-alpha-ethynyl-5-alpha-androstano[3,2-b]pyrimido[1,2-a]benzimidazole) (W-103, SİGMA) 500 µl DMSO (Dimethyl sulfoxide, D-5879, SİGMA) ile çözüldü. 20 mg/kg olacak şekilde üzerine fosfat tamponlu serum fizyolojik eklenerek sonikatör ile homojen bir süspansiyon halini alana kadar karıştırılıp aynı gün testlerden önce intraperitoneal olarak 0,5 ml içinde enjekte edildi.

3.5. Enjeksiyonlar

ICV enjeksiyonlar hamilton enjektörü ucuna yerleştirilmiş polietilen tüpe takılmış internal kanül (Single Internal Cannula C-313 I/SPC, Acute Internal Cannula C-313 LI/SPC) aracılığı ile sıçanın başındaki kanülün içine yerleştirilerek 15 saniyede bir 1 µl gidecek şekilde yapıldı. Enjeksiyon bittikten sonra maddenin geri boşalmaması için 1,5 dk beklendi, ardından internal kanül çıkarıldı ve kanül kapağı kapatıldı.

Intraperitoneal enjeksiyonlar insülin enjektörleri ile gerçekleştirildi.

Fosfat tamponlu fizyolojik serum, SP ve WIN-51708 enjeksiyonları gruplarda belirtilmiş olan miktarda ve zamanda intraperitoneal ya da ICV olarak yapıldı.

3.6. Gruplara Uygulanan Davranış Testleri

3.6.1. Açık Alan Testi

Açık alan testi, yan duvarları 90x90 cm, yüksekliği 30 cm olan, 64 eşit kareye bölünmüş üstü açık tahta bir kutuda gerçekleştirildi. Bu testte sıçanların çevreyi araştırmaları (dolaşılan kare sayısı), immobilizasyon (donup kalma) süresi, şahlanma sayısı 6 dk boyunca takip edilir. Açık alan testi uygulanan sıçanlarda dolaşılan kare sayısındaki azalma, immobilizasyon süresindeki uzama, şahlanma sayısındaki azalma anksiyete belirtisi olarak kabul edilir (19,135).

3.6.2. Yükseltilmiş Artı Testi

Yükseltilmiş artı testi; + şeklinde yerden 50 cm yükseklikte, 50x10 cm ölçülerinde 2 açık 2 kapalı koldan oluşur.

Deney hayvanlarının açık ve kapalı kollara giriş sayısı ve girdikleri kollarda kalma süreleri ile kapalı kollardaki şahlanma sayıları 5 dk boyunca takip edilir.

Açık kola giriş sayısındaki azalma, açık kolda kalma süresindeki kısalma, kapalı kola giriş sayısındaki azalma ile kapalı kolda kalma süresindeki uzama ve kapalı koldaki şahlanma sayısındaki azalma anksiyete belirtisi olarak kabul edilir (136,137).

3.6.3. Porsolt Yüzme Testi:

Porsolt yüzme testinde ise 30 cm çapında, 50 cm yüksekliğinde pleksiglas malzemeden yapılmış silindirik bir kaba 15 cm yüksekliğe kadar 25 °C ısıda su doldurulur. Sıçan 24 saat ara ile iki kez kaba konulup 10 dk boyunca teste tabi tutulur. Öğrenilmiş çaresizlik ve depresyon modeli olarak kullanılan bu testte, ilk kez suya konulan deney hayvanı ortamdan kurtulmak için çabalar ve deneyin sonlarına doğru immobil kalmaya başlar. Test, 24 saat sonra tekrar edilince çabalama süreleri kısalırken, immobil kalma süreleri ise uzar (20,138).

Her üç deneyden elde edilen bir diğer parametre defekasyon sayısıdır. Defekasyon sayısındaki artış ise sıçanlar için emosyonel uyarılma belirtisi olarak kabul edilir.

Tüm testler 24 saat ara ile 10.00–14.00 saatleri arasında uygulandı. Testler video kamera ile kaydedildi ve arşivlendi.

3.7. İstatistiksel Analiz

SPSS 13.0 programı kullanılarak; Açık alan testi ve Yükseltilmiş artı testinin sonuçları ile Porsolt yüzme testi çabalama sürelerinin gruplar arasındaki değişiminin incelenmesi One Way Anova varyans analizini takiben post hoc test olarak Tukey HSD testi ile değerlendirildi.

Porsolt yüzme testi'nden elde edilen sonuçların grup içindeki değişimleri ise Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek testi uygulanarak değerlendirildi.

Olasılık düzeyi alt sınırı $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

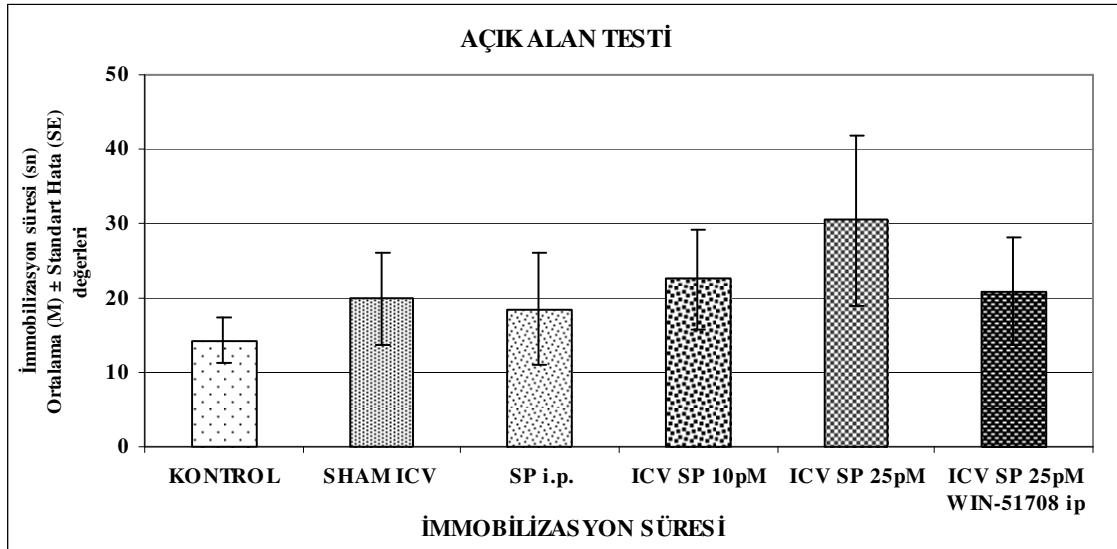
4.1. Açık Alan Testi Değerlendirmeleri

Açık alan testinden elde edilen immobilizasyon süresi, dolaşılabilir kare sayısı, şaşlanma sayısı ve defekasyon sayısı değerlerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi ve Ortalama (M) $\pm$ Standart hata (SE) değerleri.

4.1.1. İmmobilizasyon Süresi

Tablo 4-1: Deney gruplarında immobilizasyon süresi saniye (sn), M $\pm$ SE değerleri.

AÇIK ALAN TESTİ	İMMOBİLİZASYON SÜRESİ (sn)
KONTROL	14,33 $\pm$ 3,00
SHAM ICV	19,89 $\pm$ 6,08
SP i.p.	18,44 $\pm$ 7,50
ICV SP 10 pMol	22,56 $\pm$ 6,68
ICV SP 25 pMol	30,44 $\pm$ 11,38
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	20,89 $\pm$ 7,17



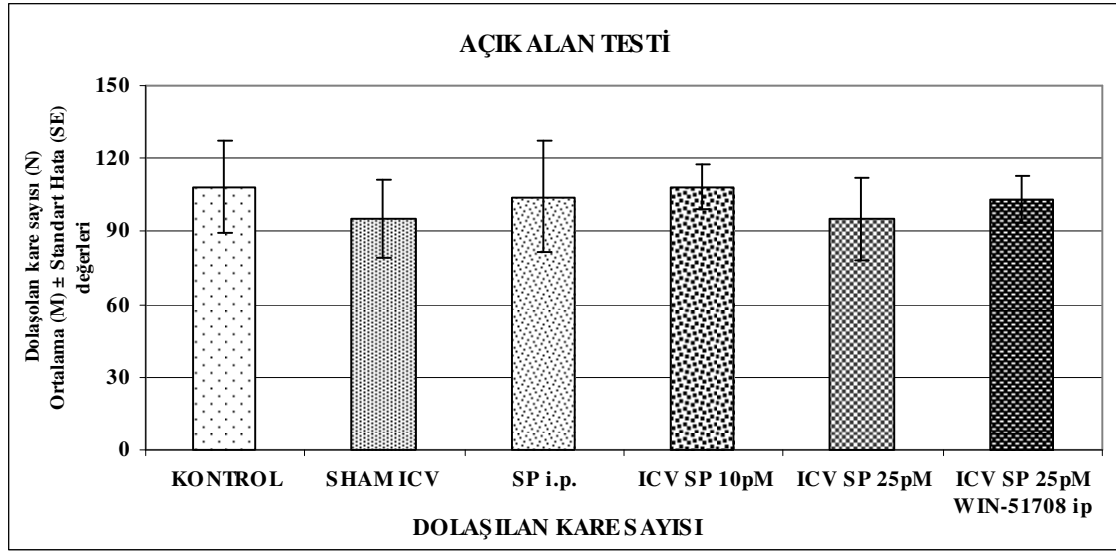
Şekil 4-1: İmmobilizasyon sürelerinin deney grupları arasındaki değişimi.

Gruplar arasında immobilizasyon süresi açısından anlamlı fark bulunamadı.

4.1.2. Dolaşılan Kare Sayısı

Tablo 4-2: Deney gruplarında dolaşılan kare sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

<i>AÇIK ALAN TESTİ</i>	<i>DOLAŞILAN KARE SAYISI (N)</i>
KONTROL	108,33 $\pm$ 18,88
SHAM ICV	95,22 $\pm$ 16,35
SP i.p.	104,33 $\pm$ 22,83
ICV SP 10 pMol	108,22 $\pm$ 9,23
ICV SP 25 pMol	95,33 $\pm$ 17,11
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	103,22 $\pm$ 9,85



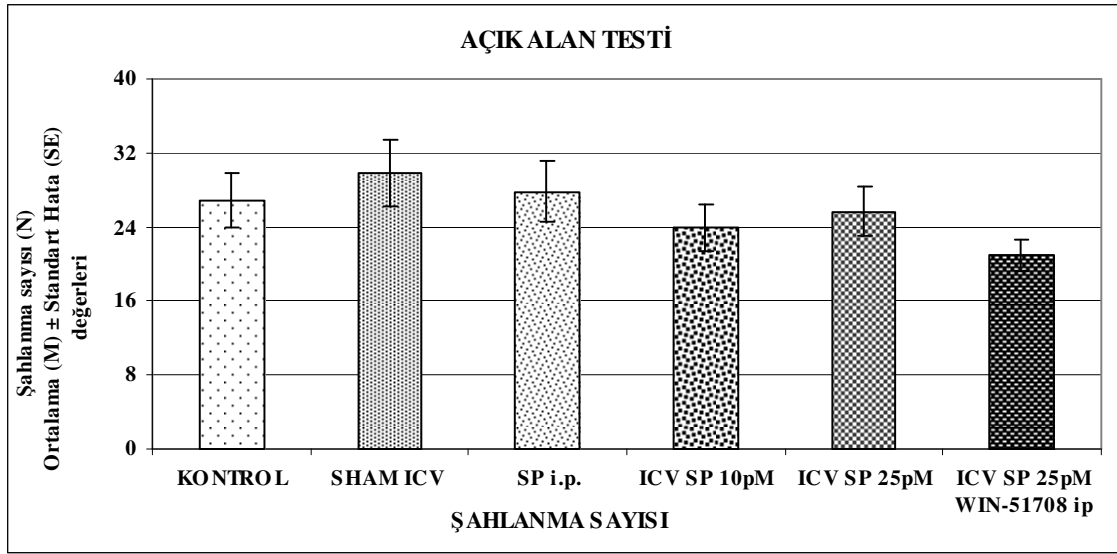
Şekil 4-2: Dolaşılan kare sayısının deney grupları arasındaki değişimi.

Gruplar arasında dolaşılan kare sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

4.1.3. Şahlanma Sayısı

Tablo 4-3: Deney gruplarında şahlanma sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

AÇIK ALAN TESTİ	ŞAHLANMA SAYISI (N)
KONTROL	$26,89 \pm 3,06$
SHAM ICV	$29,78 \pm 3,60$
SP İ.P.	$27,78 \pm 3,27$
ICV SP 10 pMol	$23,89 \pm 2,55$
ICV SP 25 pMol	$25,67 \pm 2,70$
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	$21,00 \pm 1,72$



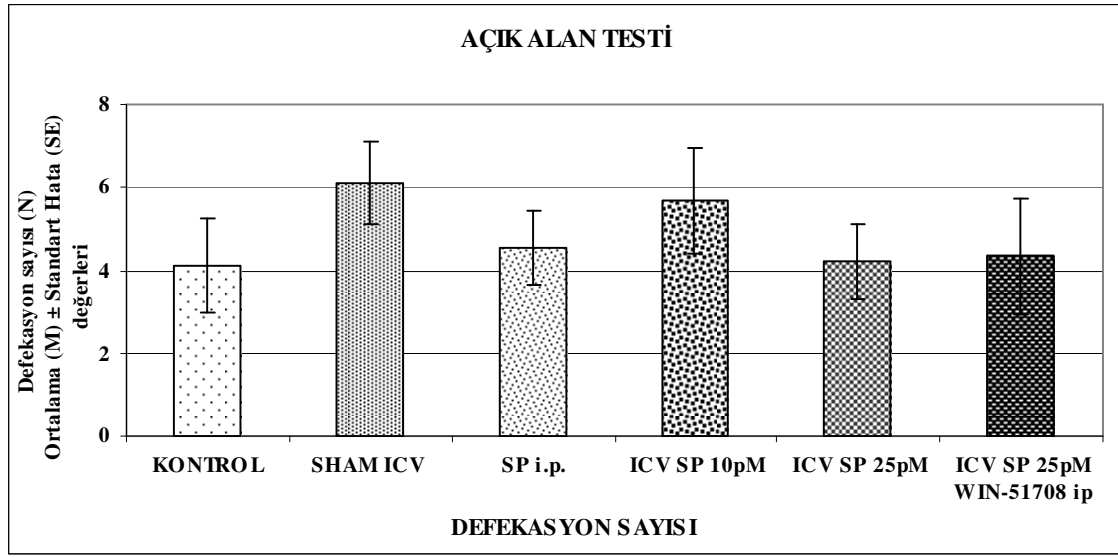
Şekil 4-3: Şahlanma sayısının deney grupları arasındaki değişimi.

Gruplar arasında şahlanma sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

4.1.4. Defekasyon Sayısı

Tablo 4-4: Deney gruplarında defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

AÇIK ALAN TESTİ	DEFEKASYON SAYISI (N)
KONTROL	4,11 ± 1,14
SHAM ICV	6,11 ± 0,99
SP i.p.	4,56 ± 0,90
ICV SP 10 pMol	5,67 ± 1,28
ICV SP 25 pMol	4,22 ± 0,89
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	4,33 ± 1,39



Şekil 4-4: Defekasyon sayısının deney grupları arasındaki değişimi.

Gruplar arasında defekasyon sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

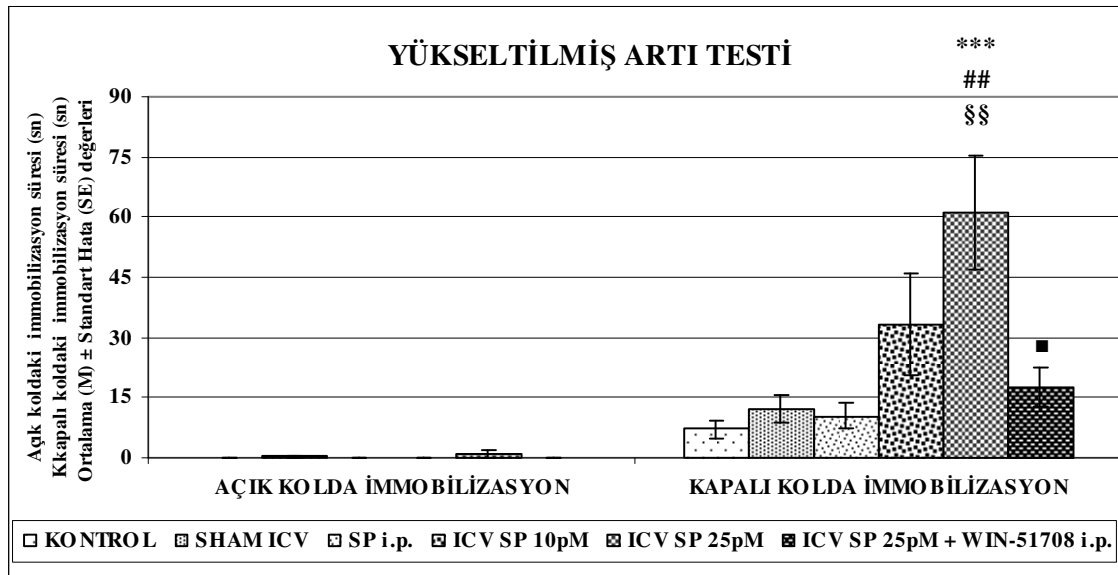
4.2. Yükseltilmiş Artı Testi Değerlendirmeleri

Yükseltilmiş artı testinden elde edilen açık kolda immobilizasyon süresi, kapalı kolda immobilizasyon süresi, açık kolda kalma süresi, kapalı kolda kalma süresi, açık kolda şahlanma sayısı, kapalı kolda şahlanma sayısı, açık kola giriş sayısı, kapalı kola giriş sayısı ve defekasyon sayısı değerlerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel incelenmesi.

4.2.1. Kollardaki İmmobilizasyon Süreleri

Tablo 4-5: Deney gruplarında açık kolda immobilizasyon süresi (sn) ve kapalı kolda immobilizasyon süresi (sn), $M \pm SE$ değerleri.

<i>YÜKSELTİLMİŞ ARTI TESTİ</i>	<i>AÇIK KOLDA İMMOBİLİZASYON (sn)</i>	<i>KAPALI KOLDA İMMOBİLİZASYON (sn)</i>
KONTROL	0,00 $\pm$ 0,00	7,11 $\pm$ 2,01
SHAM ICV	0,33 $\pm$ 0,33	12,33 $\pm$ 3,46
SP i.p.	0,00 $\pm$ 0,00	10,44 $\pm$ 3,30
ICV SP 10 pMol	0,00 $\pm$ 0,00	33,44 $\pm$ 12,77
ICV SP 25 pMol	0,89 $\pm$ 0,89	61,11 $\pm$ 14,17
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	0,00 $\pm$ 0,00	17,56 $\pm$ 5,05



Şekil 4-5: Açık kolda immobilizasyon süresi ve kapalı kolda immobilizasyon süresinin deney grupları arasındaki değişimi. Kontrol gruba göre anlamlılık *, Sham ICV gruba göre anlamlılık #, SP i.p. gruba göre anlamlılık \$, ICV SP 25 pMol gruba göre anlamlılık ■. (**p<0,01, ***p<0,001, ##p<0,01, \$\$p<0,01, ■p<0,05)

Yükseltilmiş artı testinde elde edilen açık koldaki immobilizasyon süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

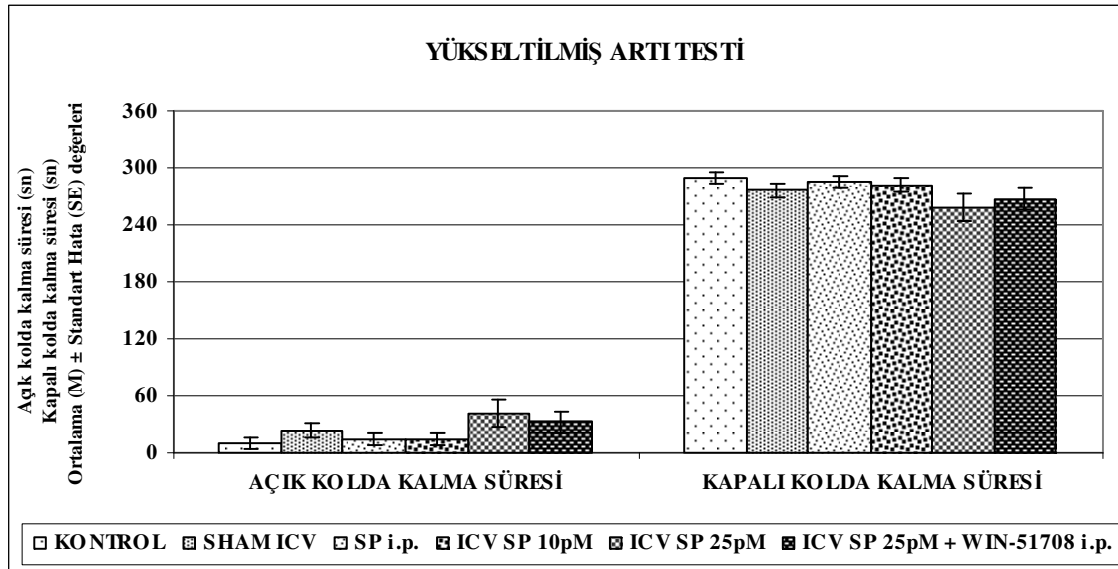
Kapalı koldaki immobilizasyon süresinin gruplar arası değişimi incelendiğinde, ICV SP 25 pMol grubu kapalı kolda immobilizasyon süresi Kontrol gruba ($p<0,001$), Sham ICV ($p<0,01$) ve SP i.p. ($p<0,01$) gruplarına göre anlamlı olarak uzamış bulundu.

ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.grubun immobilizasyon süresi ise ICV SP 25 pMol gruba göre anlamlı şekilde kısalmıştı ($p<0,05$).

4.2.2. Kollarda Kalma Süreleri

Tablo 4-6: Deney gruplarında açık kolda kalma süresi (sn) ve kapalı kolda kalma süresi (sn), $M \pm SE$ değerleri.

<i>YÜKSELTİLMİŞ ARTI TESTİ</i>	<i>AÇIK KOLDA KALMA SÜRESİ (sn)</i>	<i>KAPALI KOLDA KALMA SÜRESİ (sn)</i>
KONTROL	9,89 $\pm$ 6,24	290,11 $\pm$ 6,24
SHAM ICV	23,33 $\pm$ 7,52	276,67 $\pm$ 7,52
SP İ.P.	14,33 $\pm$ 6,66	285,67 $\pm$ 6,66
ICV SP 10 pMol	14,33 $\pm$ 6,66	281,89 $\pm$ 7,65
ICV SP 25 pMol	41,67 $\pm$ 14,66	258,33 $\pm$ 14,66
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	32,11 $\pm$ 11,22	267,89 $\pm$ 11,22



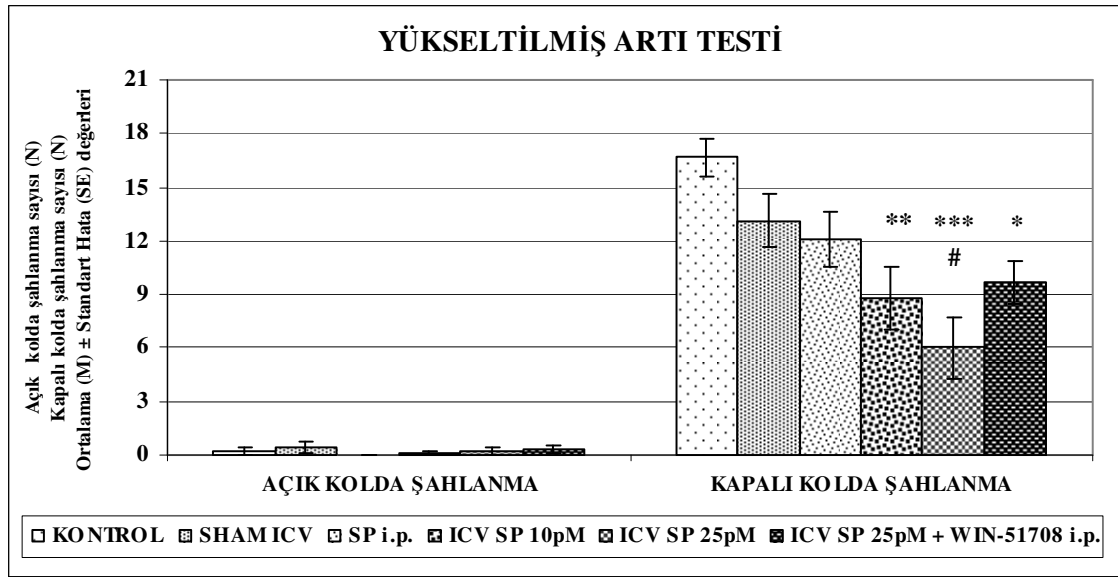
Şekil 4-6: Açık kolda kalma süresi ve kapalı kolda kalma süresinin deney grupları arasındaki değişimi.

Yükseltilmiş artı testinden elde edilen açık kolda kalma süresi ve kapalı kolda kalma süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

4.2.3. Kollarda Şahlanma Sayıları

Tablo 4-7: Deney gruplarında açık kolda şahlanma (N) ve kapalı kolda şahlanma sayıları (N), $M \pm SE$ değerleri.

<i>YÜKSELTİLMİŞ ARTI TESTİ</i>	<i>AÇIK KOLDA ŞAHLANMA (N)</i>	<i>KAPALI KOLDA ŞAHLANMA (N)</i>
KONTROL	0,22 $\pm$ 0,22	16,67 $\pm$ 1,03
SHAM ICV	0,44 $\pm$ 0,34	13,11 $\pm$ 1,46
SP i.p.	0,00 $\pm$ 0,00	12,11 $\pm$ 1,54
ICV SP 10 pMol	0,11 $\pm$ 0,11	8,78 $\pm$ 1,75
ICV SP 25 pMol	0,22 $\pm$ 0,22	6,00 $\pm$ 1,67
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	0,33 $\pm$ 0,24	9,67 $\pm$ 1,19



Şekil 4-7: Açık kolda şahlanma sayısı ve kapalı kolda şahlanma sayısının deney grupları arasındaki değişimi. Kontrol gruba göre anlamlılık *, Sham ICV gruba göre anlamlılık #. (*, #p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001)

Yükseltilmiş artı testinden elde edilen açık kolda şahlanma sayısı parametresi açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

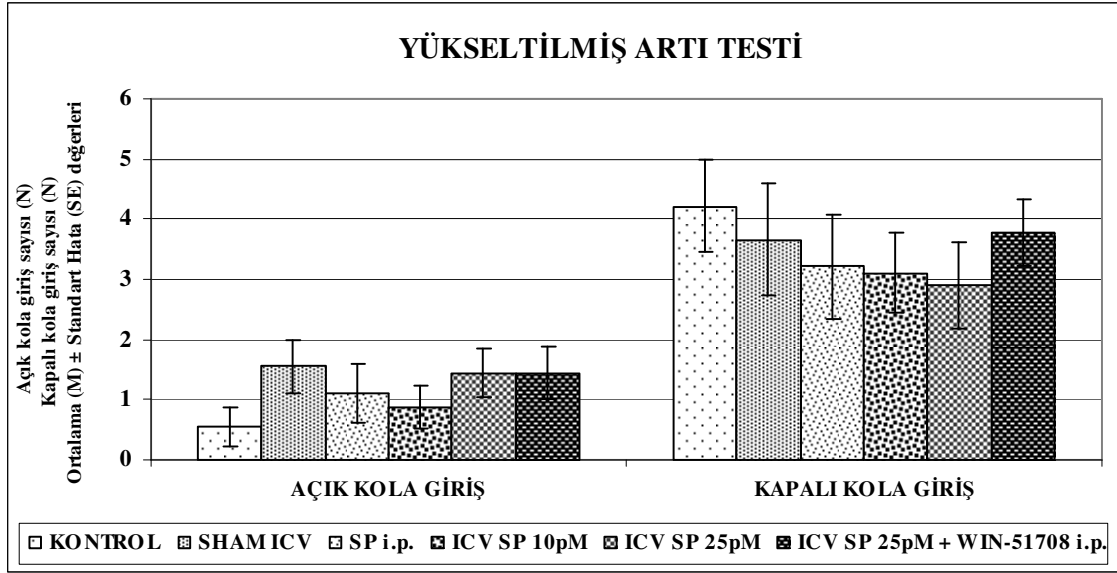
Kontrol grubuna göre kapalı kolda şahlanma sayısı ICV 10 pMol (p<0,01), ICV 25 pMol (p<0,001) ve ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. gruplarında (p<0,05) anlamlı olarak azalmıştı.

ICV SP 25 pMol grubunun kapalı kolda şahlanma sayısı Sham ICV grubu ile kıyaslandığında anlamlı şekilde azalmıştı (p<0,05).

4.2.4. Kollara Giriş Sayıları

Tablo 4-8: Deney gruplarında açık kola giriş sayısı (N) ve kapalı kola giriş sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

<i>YÜKSELTİLMİŞ ARTI TESTİ</i>	<i>AÇIK KOLA GİRİŞ (N)</i>	<i>KAPALI KOLA GİRİŞ (N)</i>
KONTROL	$0,56 \pm 0,34$	$4,22 \pm 0,76$
SHAM ICV	$1,56 \pm 0,44$	$3,67 \pm 0,93$
SP i.p.	$1,11 \pm 0,48$	$3,22 \pm 0,86$
ICV SP 10 pMol	$0,89 \pm 0,35$	$3,11 \pm 0,68$
ICV SP 25 pMol	$1,44 \pm 0,41$	$2,89 \pm 0,72$
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	$1,44 \pm 0,44$	$3,78 \pm 0,55$



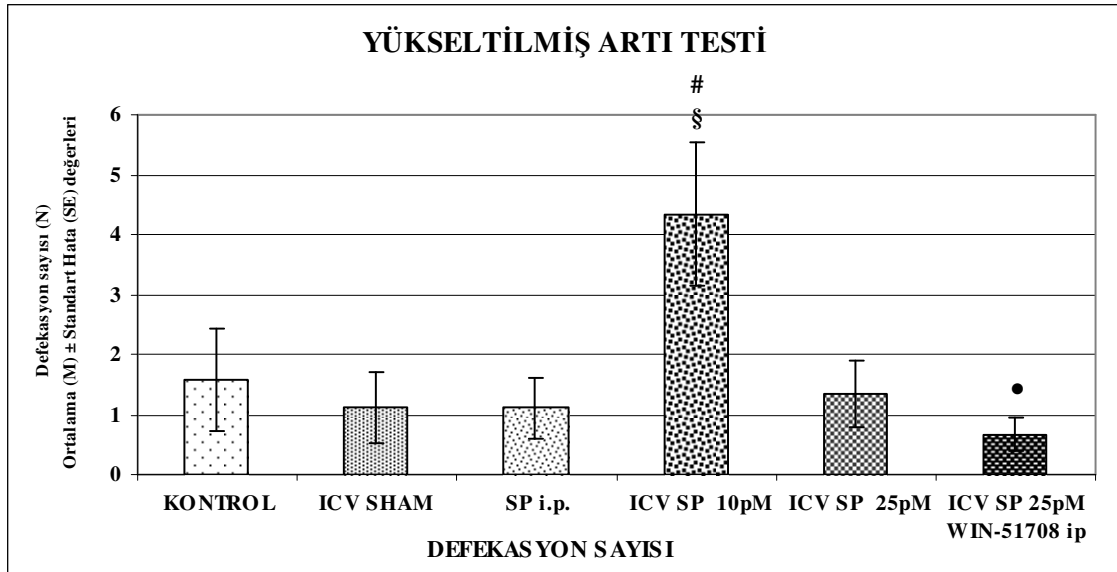
Şekil 4-8: Açık kola giriş sayısı ve kapalı kola giriş sayısının deney grupları arasındaki değişimi.

Yükseltilmiş artı testinden elde edilen açık kola giriş ve kapalı kola giriş sayılarında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

4.2.5. Defekasyon Sayısı

Tablo 4-9: Deney gruplarında defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

<i>YÜKSELTİLMİŞ ARTI TESTİ</i>	<i>DEFEKASYON (N)</i>
KONTROL	$1,56 \pm 0,85$
SHAM ICV	$1,11 \pm 0,52$
SP i.p.	$1,11 \pm 0,51$
ICV SP 10 pMol	$4,33 \pm 1,20$
ICV SP 25 pMol	$1,33 \pm 0,55$
ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	$0,67 \pm 0,29$



Şekil 4-9: Defekasyon sayısının deney grupları arasındaki değişimi. Sham ICV gruba göre anlamlılık #, SP i.p. gruba göre anlamlılık §, ICV SP 10 pMol grubuna göre anlamlılık●. (#, §, ● $p < 0,05$)

ICV 10 pMol grubunun defekasyon sayısında Sham ICV ve SP i.p gruplarına göre anlamlı artış saptandı ($p < 0,05$).

ICV 10 pMol grup ile kıyaslandığında ise ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p grubunun defekasyon sayısında anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0,05$).

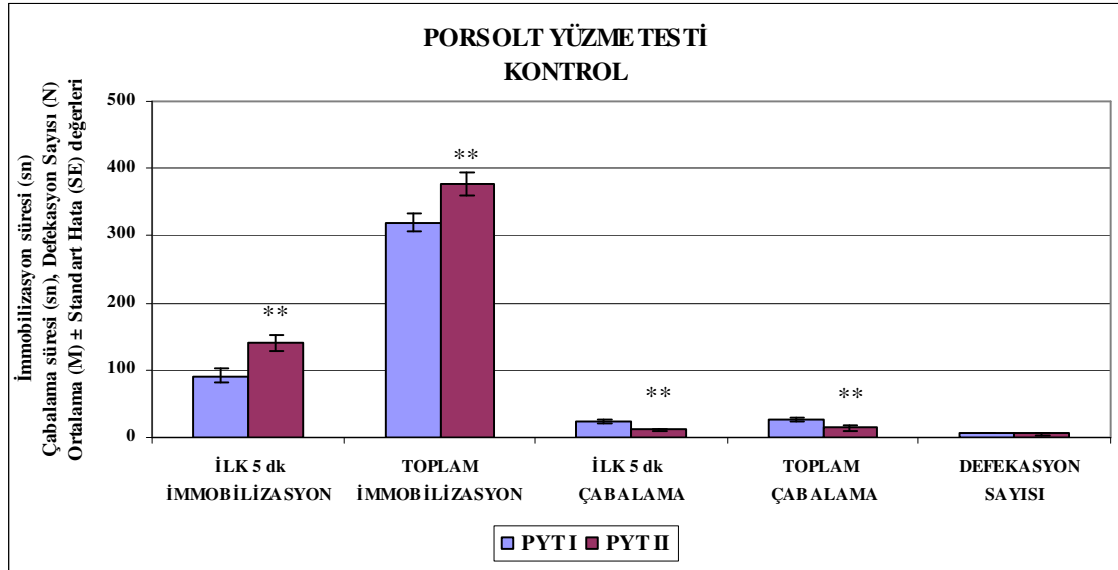
4.3. Porsolt Yüzme Testi Değerlendirmeleri

4.3.1. Kontrol Grup

Porsolt yüzme testinden elde edilen Kontrol grubu 1.gün (PYT I) ve 2.gün (PYT II) ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişiminin istatistiksel incelenmesi.

Tablo 4-10: Kontrol grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

KONTROL	İLK 5 dk İMMOBİLİZASYON (sn)	TOPLAM İMMOBİLİZASYON (sn)	İLK 5 dk ÇABALAMA (sn)	TOPLAM ÇABALAMA (sn)	DEFEKASYON SAYISI (N)
PYT I	91,78 $\pm$ 9,78	320,00 $\pm$ 13,06	23,33 $\pm$ 3,59	25,67 $\pm$ 3,57	5,89 $\pm$ 0,93
PYT II	140,78 $\pm$ 10,79	378,44 $\pm$ 17,59	10,33 $\pm$ 2,70	13,44 $\pm$ 3,85	5,00 $\pm$ 0,85



Şekil 4-10: Kontrol grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. ($p < 0,01$)**

Kontrol grubu PYT I ve PYT II değerleri karşılaştırıldığında ilk 5 dk ve toplam immobilizasyon süreleri PYT II'de anlamlı olarak uzarken, ilk 5 dk çabalama ve toplam çabalama süreleri ise kısalmıştı ($p < 0,01$).

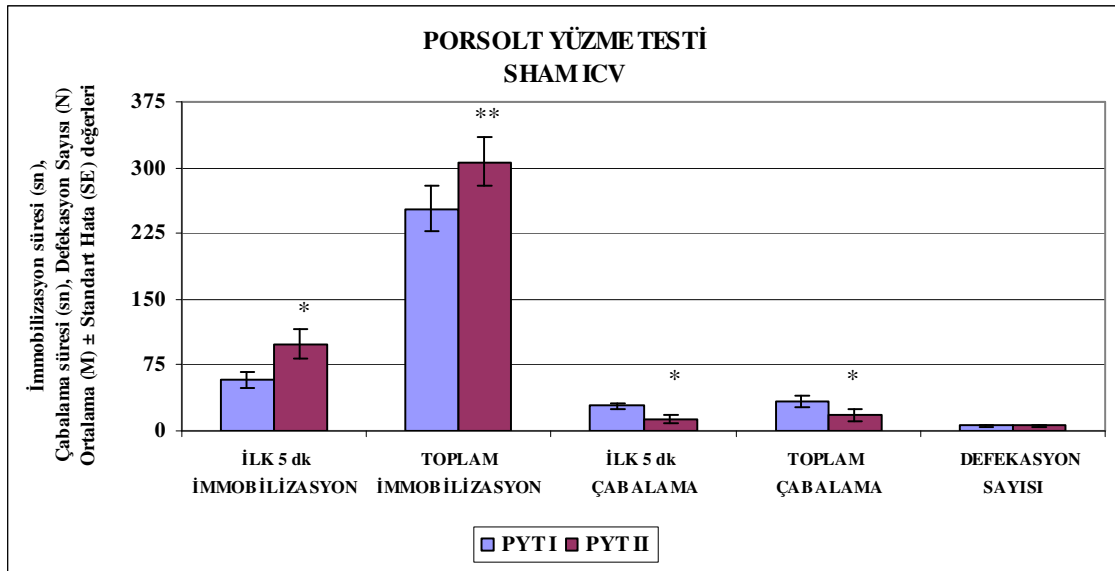
Defekasyon sayısında ise PYT I ve PYT II değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

4.3.2. Sham ICV Grup

Porsolt yüzme testinden elde edilen Sham ICV grubu PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişiminin istatistiksel incelenmesi.

Tablo 4-11: Sham ICV deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

SHAM ICV	İLK 5 dk İMMOBİLİZASYON (sn)	TOPLAM İMMOBİLİZASYON (sn)	İLK 5 dk ÇABALAMA (sn)	TOPLAM ÇABALAMA (sn)	DEFEKASYON SAYISI (N)
PYT I	58,56 $\pm$ 8,36	252,44 $\pm$ 25,86	28,67 $\pm$ 3,62	34,00 $\pm$ 6,49	6,22 $\pm$ 1,30
PYT II	98,67 $\pm$ 16,90	306,78 $\pm$ 28,22	13,22 $\pm$ 4,79	17,89 $\pm$ 6,31	6,11 $\pm$ 1,31



Şekil 4-11: Sham ICV grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (* $p<0,05$, ** $p<0,01$)

Sham ICV grubu PYT I ve PYT II değerleri karşılaştırıldığında ilk 5 dk ($p<0,05$) ve toplam immobilizasyon süreleri ($p<0,01$) PYT II'de anlamlı olarak uzarken, ilk 5 dk çabalama ve toplam çabalama süreleri ise kısalıyordu ($p<0,05$).

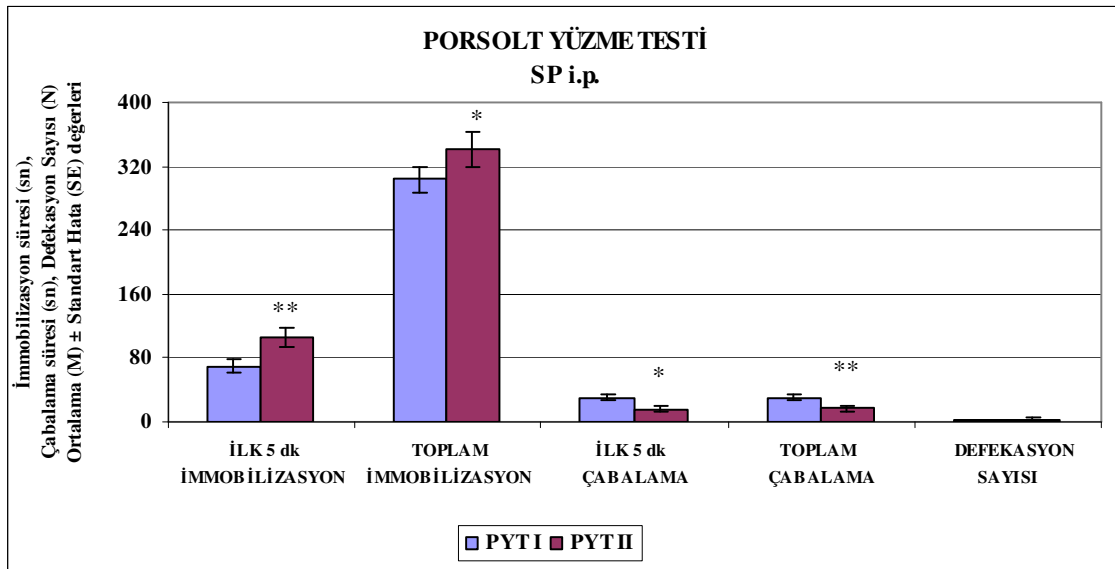
Defekasyon sayısında ise PYT I ve PYT II değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

4.3.3. SP i.p. Grup

Porsolt yüzme testinden elde edilen SP i.p. grubu PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişiminin istatistiksel incelenmesi.

Tablo 4-12: SP i.p. deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

SP i.p.	İLK 5 dk İMMOBİLİZASYON (sn)	TOPLAM İMMOBİLİZASYON (sn)	İLK 5 dk ÇABALAMA (sn)	TOPLAM ÇABALAMA (sn)	DEFEKASYON SAYISI (N)
PYT I	69,56 $\pm$ 8,04	303,11 $\pm$ 15,40	30,33 $\pm$ 3,66	30,67 $\pm$ 3,73	1,89 $\pm$ 0,84
PYT II	105,44 $\pm$ 11,64	341,67 $\pm$ 21,53	15,56 $\pm$ 3,44	16,00 $\pm$ 3,50	3,11 $\pm$ 0,65



Şekil 4-12: SP i.p. grubunun PYT I ve PYT II'nden elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

SP i.p. grubu PYT I ve PYT II değerleri karşılaştırıldığında ilk 5 dk ($p < 0,01$) ve toplam immobilizasyon süreleri ($p < 0,05$) PYT II'de anlamlı olarak uzarken, ilk 5 dk çabalama ($p < 0,05$) ve toplam çabalama süreleri ($p < 0,05$) ise kısalıyordu.

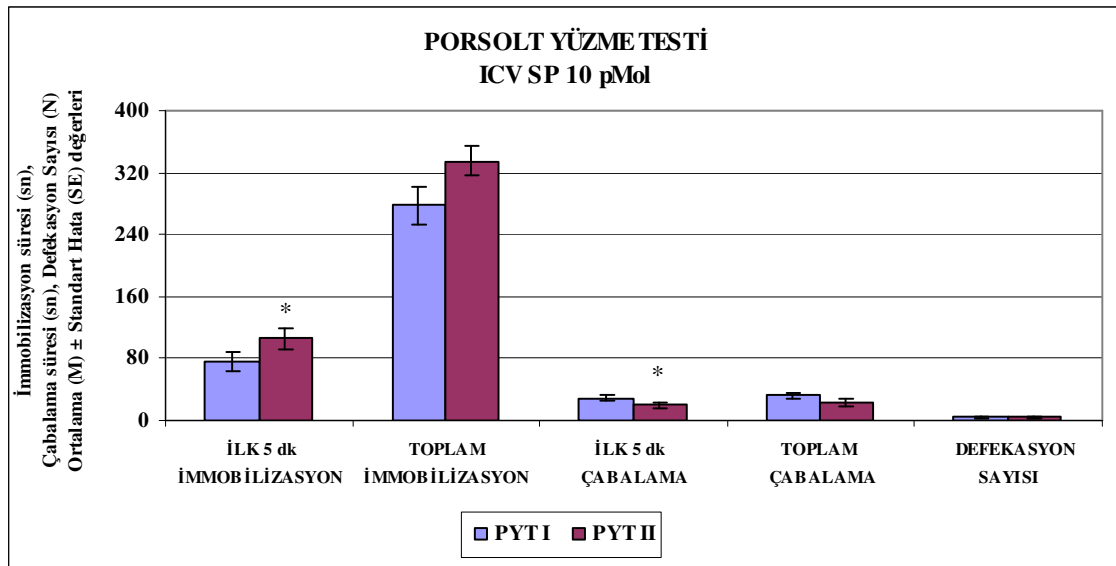
Defekasyon sayısında ise PYT I ve PYT II değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

4.3.4. ICV SP 10 pMol Grup

Porsolt yüzme testinden elde edilen ICV SP 10 pMol grubu PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi, defekasyon sayısı'nın grup içindeki değişiminin istatistiksel incelenmesi.

Tablo 4-13: ICV SP 10 pMol deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

ICV SP 10 pMol	İLK 5 dk İMMOBİLİZASYON (sn)	TOPLAM İMMOBİLİZASYON (sn)	İLK 5 dk ÇABALAMA (sn)	TOPLAM ÇABALAMA (sn)	DEFEKASYON SAYISI (N)
PYT I	77,67 $\pm$ 11,16	277,67 $\pm$ 22,18	28,25 $\pm$ 3,81	31,75 $\pm$ 4,17	3,88 $\pm$ 0,91
PYT II	105,63 $\pm$ 13,94	335,38 $\pm$ 18,49	19,25 $\pm$ 3,29	23,38 $\pm$ 5,52	4,75 $\pm$ 0,99



Şekil 4-13: ICV SP 10 pMol grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (* p<0,05)

ICV SP 10 pMol grubu PYT I ve PYT II değerleri karşılaştırıldığında PYT II'de ilk 5 dk immobilizasyon süresi uzarken, ilk 5 dk çabalama süresi ise kısalıyordu ($p < 0,05$). Toplam immobilizasyon ve toplam çabalama süreleri açısından ise anlamlı bir fark gözlenmedi.

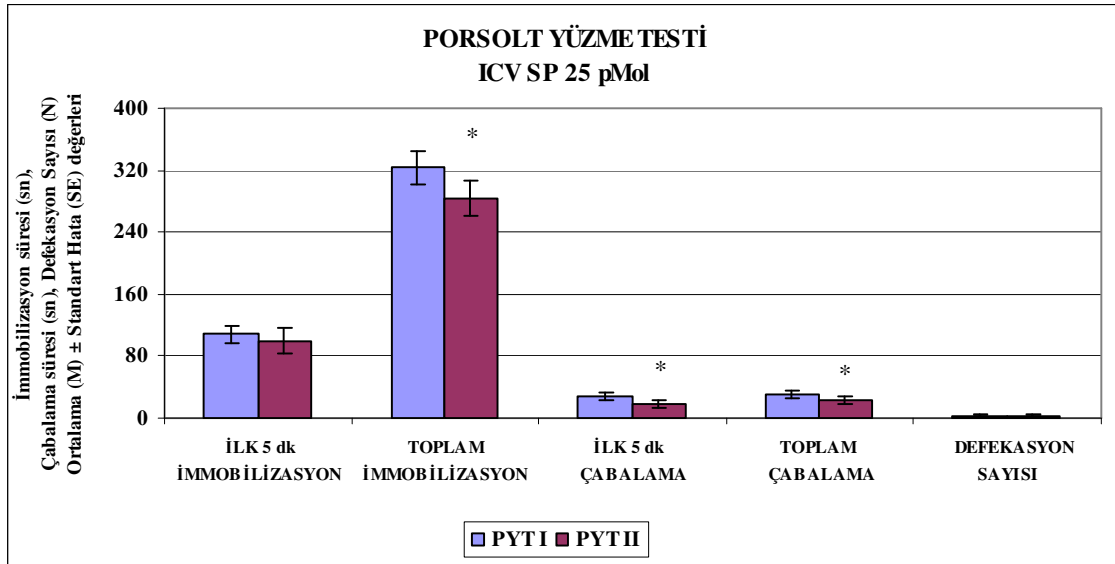
Defekasyon sayısında PYT I ve PYT II değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

4.3.5. ICV SP 25 pMol Grup

Porsolt yüzme testinden elde edilen ICV SP 25 pMol grubu PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi, defekasyon sayısı'nın grup içindeki değişiminin istatistiksel incelenmesi.

Tablo 4-14: ICV SP 25 pMol deney grubunda PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

ICV SP 25 pMol	İLK 5 dk İMMOBİLİZASYON (sn)	TOPLAM İMMOBİLİZASYON (sn)	İLK 5 dk ÇABALAMA (sn)	TOPLAM ÇABALAMA (sn)	DEFEKASYON SAYISI (N)
PYT I	107,67 $\pm$ 12,31	323,44 $\pm$ 22,10	27,44 $\pm$ 4,73	31,56 $\pm$ 5,06	3,00 $\pm$ 1,01
PYT II	99,67 $\pm$ 16,77	284,56 $\pm$ 22,94	18,22 $\pm$ 4,64	23,33 $\pm$ 4,52	3,44 $\pm$ 1,37



Şekil 4-14: ICV SP 25 pMol grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (* $p < 0,05$)

ICV SP 25 pMol grubu PYT I ve PYT II değerleri karşılaştırıldığında PYT II'de ilk 5 dk immobilizasyon süresi değişmezken, toplam immobilizasyon süresi anlamlı olarak kısalmıştı ($p < 0,05$). PYT II'de ilk 5 dk çabalama ve toplam çabalama süreleri ise anlamlı olarak kısalmıştı ($p < 0,05$).

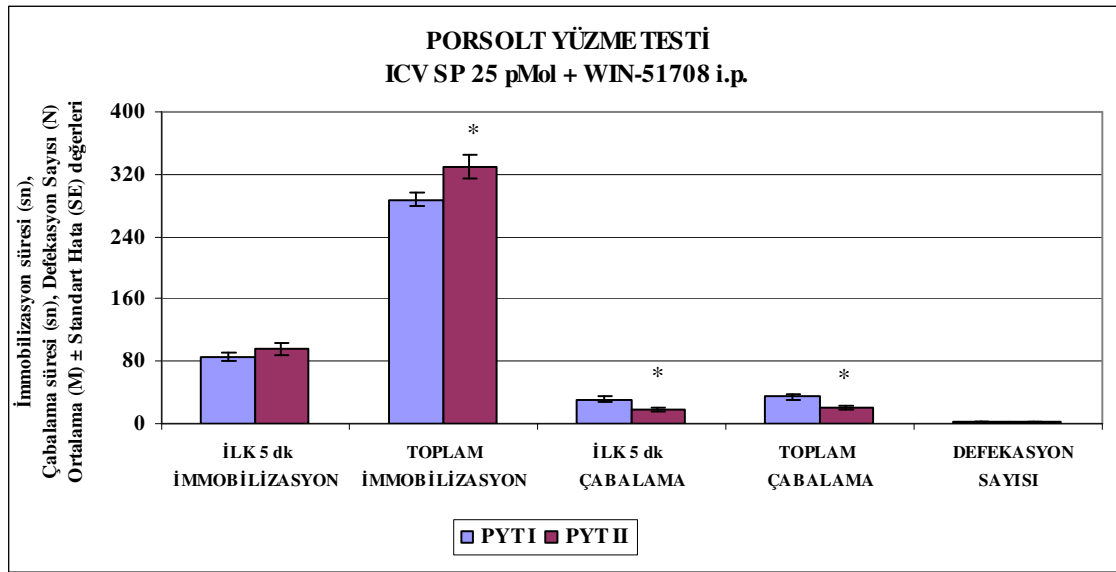
Defekasyon sayısında ise PYT I ve PYT II değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

4.3.6. ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. Grup

Porsolt yüzme testinden elde edilen ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. grubu PYT I ve PYT II ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi, defekasyon sayısı'nın grup içindeki değişiminin istatistiksel incelenmesi.

Tablo 4-15: ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. deney grubunda Porsolt Yüzme Testi I ve Porsolt Yüzme Testi II ilk 5 dk immobilizasyon süresi (sn), toplam immobilizasyon süresi (sn), ilk 5 dk çabalama süresi (sn), toplam çabalama süresi (sn), defekasyon sayısı (N), $M \pm SE$ değerleri.

ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p.	İLK 5 dk İMMOBİLİZASYON (sn)	TOPLAM İMMOBİLİZASYON (sn)	İLK 5 dk ÇABALAMA (sn)	TOPLAM ÇABALAMA (sn)	DEFEKASYON SAYISI (N)
PYT I	85,11 $\pm$ 5,12	288,00 $\pm$ 9,90	30,89 $\pm$ 3,70	34,56 $\pm$ 3,26	2,89 $\pm$ 0,82
PYT II	95,33 $\pm$ 7,43	330,44 $\pm$ 15,45	18,22 $\pm$ 2,56	19,56 $\pm$ 2,60	1,44 $\pm$ 0,67

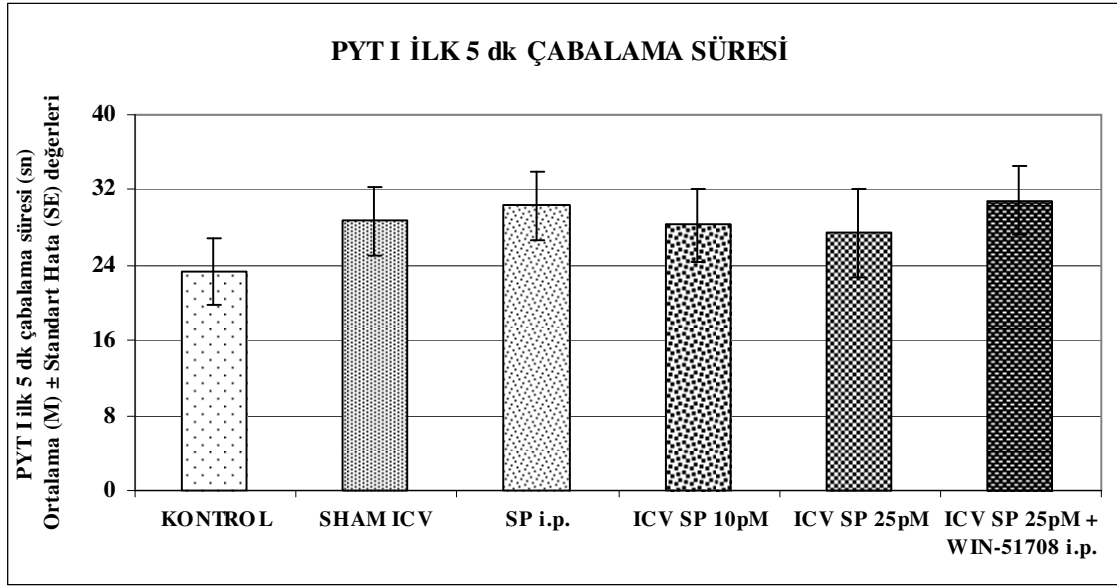


Şekil 4-15: ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. grubunun PYT I ve PYT II'den elde edilen ilk 5 dk immobilizasyon süresi, toplam immobilizasyon süresi, ilk 5 dk çabalama süresi, toplam çabalama süresi ve defekasyon sayısının grup içindeki değişimi. (*p<0,05)

ICV SP 25 pMol + WIN-51708 i.p. grubu PYT I ve PYT II değerleri karşılaştırıldığında PYT II'de ilk 5 dk immobilizasyon süresinde anlamlı fark gözlenmezken, toplam immobilizasyon süresi ise anlamlı olarak uzamıştır ($p < 0,05$). PYT II'de ilk 5 dk ve toplam çabalama sürelerinde ise PYT I'e göre anlamlı kısaltmalar gözlenmiştir ($p < 0,05$).

Defekasyon sayısında PYT I ve PYT II değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

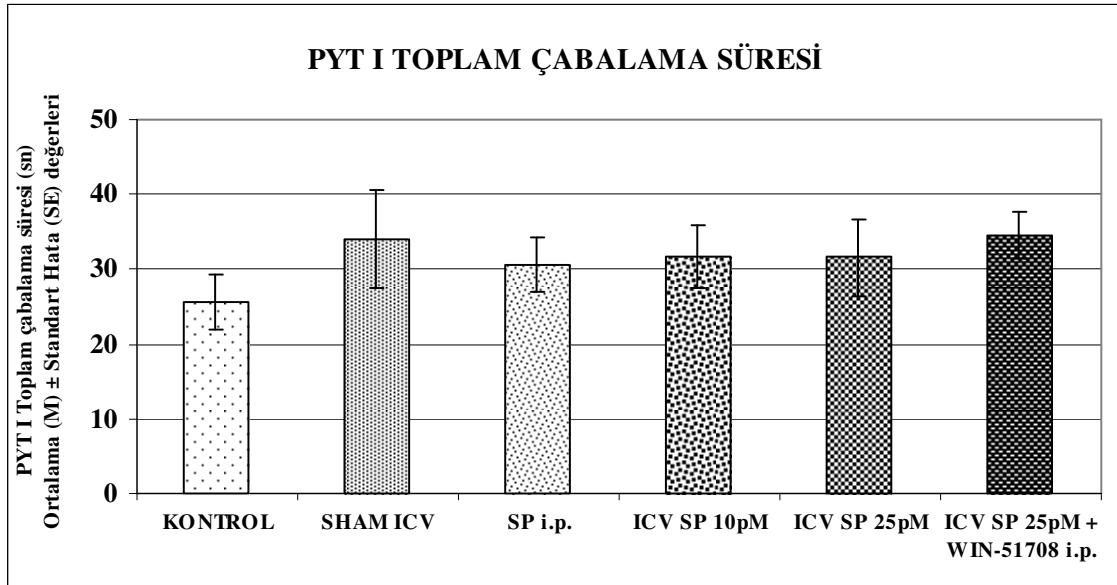
4.3.7. PYT I İlk 5 dk Çabalama Süresi



Şekil 4-16: PYT I ilk 5 dk çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.

PYT I ilk 5 dk çabalama süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

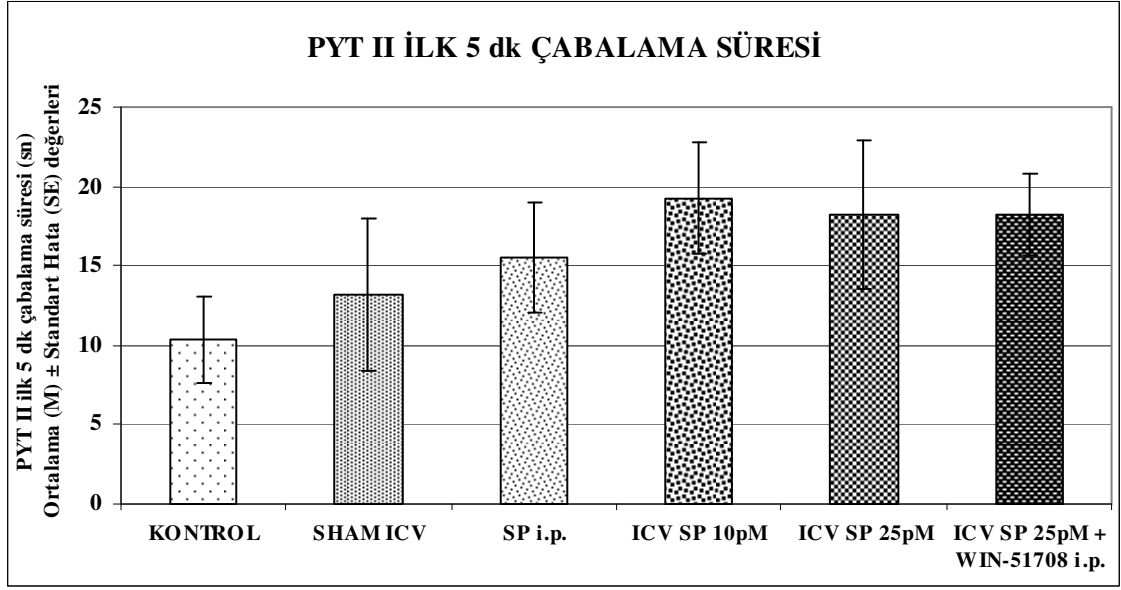
4.3.8. PYT I Toplam Çabalama Süresi



Şekil 4-17: PYT I toplam çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.

PYT I toplam çabalama süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

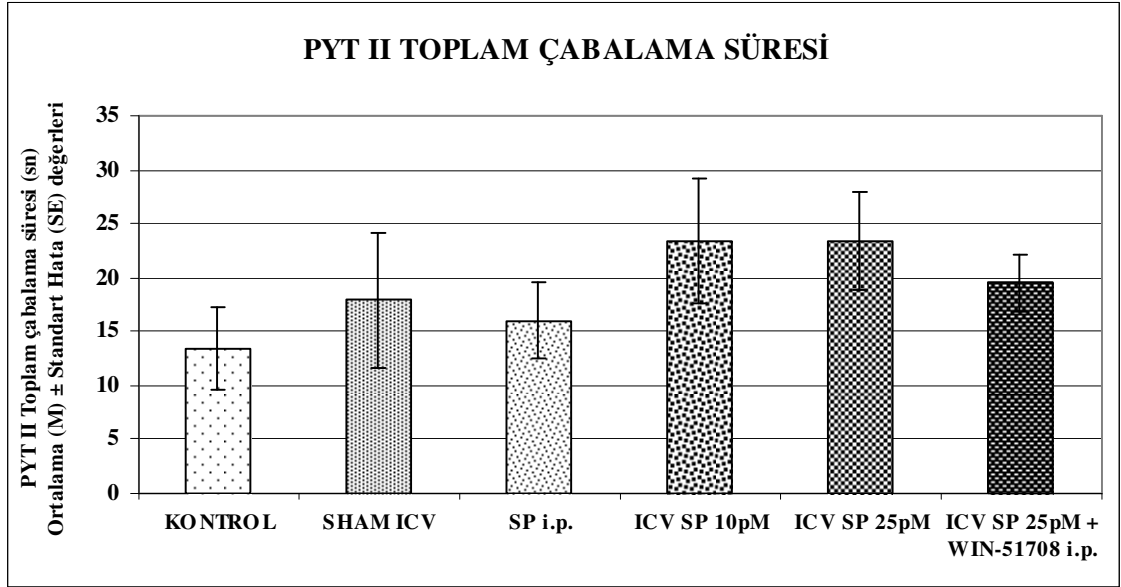
4.3.9. PYT II İlk 5 dk Çabalama Süresi



Şekil 4-18: PYT II ilk 5 dk çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.

PYT II ilk 5 dk çabalama süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

4.3.10. PYT II Toplam Çabalama Süresi



Şekil 4-19: PYT II toplam çabalama süresinin deney grupları arasındaki değişimi.

PYT II toplam çabalama süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

5. TARTIŞMA

Organizmanın dış uyaranları algılaması, değerlendirmesi, bu uyaranlara karşı uygun cevabı oluşturmaları, değişen çevre koşulları karşısında başarılı olması ve yaşamını sürdürebilmesi için majör öneme sahiptir. Bu algılama ve cevap oluşturma süreci kompleks emosyonel, kognitif ve nöroendokrin etkileşimi de içine alan enerji sağlama, bunu uygun cevaba dönüştürme ve bunun sonuçlarına dair strateji geliştirmeyi de içine alan karmaşık bir süreçtir (72).

Memelilerin beyinleri negatif bir emasyon olan anksiyete ile ilgili nöronal ağları içermektedir. Bu yapılar bireyin yaşamını sürdürmesi ve tehlikeli çevre koşulları altında türün devamı için gerekli olan yiyecek bulma, eş bulma, üreme gibi davranışların yerine getirilmesini kolaylaştırmaktadır (73).

Sıçanlar üzerinde yapılan emosyonel aktivite ile ilgili deneyler, bu memeli türünde göreceli olarak daha belirgin olan birkaç davranış özelliğine dayanır. Sıçanlarda daha belirgin olan davranış özelliklerinden bir tanesi, bu deney hayvanının konulduğu yeni ortamda hemen ortamı tanımaya, “keşfetmeye” (exploration) yönelik hareketlere girmesidir. Sıçanlar, yabancı ortamı “tanıdıktan” sonra, bu yeni ortamda kendilerini daha güvende hissettikleri karanlık, kapalı yerlere geçerler ve çevreye tam alışana kadar aralıklı olarak kısa süreli gezilere çıkarlar.

Sıçanlarda emosyonel aktiviteyi ölçmek için geliştirilen deneysel modellerde deney hayvanlarının konuldukları yeni ortamı tanımak için dolaştıkları sürenin kısalması, çevreyi tanımak için şahlanarak etrafa bakma sayılarının azalması ve hareketsiz kaldıkları sürenin uzaması sıçanlarda anksiyete belirtisi olarak kabul edilir (19,133,135,136).

İntraserebroventriküler SP uygulanarak yapılan ilk çalışmalarda SP’nin anksiyolitik etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (139). Ardından NK1 reseptör antagonistlerinin santral uygulamalarının kemirgenlerde anksiyojenik etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (8,140,141).

Çeşitli stres koşullarında örneğin: ayak şoku (142), immobilizasyon (13) ve sosyal izolasyonun (64) santral SP salınımına neden olduğu ileri sürülmüştür.

Daha sonra yapılan çalışmalarda ise NK1 ve NK2 reseptör antagonistlerinin anksiyeteyi azalttığı (143,144), ICV uygulanan SP agonistlerinin ise anksiyete benzeri etkilere yol açtığı da bildirilmiştir (145,146,147).

Kobay ve fare yavrularına NK1 antagonistleri verildiğinde antidepresan ya da anksiyolitik madde uygulamasında olduğu gibi annelerinden ayrılmada oluşan vokalizasyon azalmıştır (148).

Benzer şekilde NK1^{-/-} ve Tac1 nakavt hayvanların daha düşük anksiyeteye sahip oldukları gözlenmiş, annelerinden ayrıldıklarında daha az vokalizasyon göstermişlerdir (31,21,93,148).

NK1^{-/-} farelerde 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin desensitizasyonu ileri sürülmüştür (100,149). Bu aynı zamanda antidepresan tedavi ile de oluşmaktadır.

NK1 reseptör antagonisti MK-869 majör depresyonlu hastalarda antidepresan olarak denenmiştir (13).

Biz de çalışmamızda intraperitoneal ve intraserebroventriküler olarak uygulanan SP'nin emosyonel aktivite üzerindeki etkisini daha ayrıntılı olarak araştırmak amacı ile iki anksiyete ve bir depresyon modeli kullandık.

Kontrol ve Sham gruplar karşılaştırıldığında açık alan testi ve yükseltilmiş artı testinden elde edilen parametreler açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgu oluşan davranışsal değişikliklerin ICV kanül cerrahisinden, ICV (5µl) ya da i.p. (0,5 ml) fosfat tamponlu sodyum klorür enjeksiyonundan kaynaklanmadığını göstermektedir (Tablo 4.1– 4.15), (Şekil 4.1– 4.15).

Uyguladığımız açık alan testinde Kontrol ve Sham ICV gruplarına göre intraperitoneal ya da intraserebroventriküler SP uygulanmış hayvanların dolaştıkları kare, şahlanma sayıları, immobilizasyon süreleri ve defekasyon sayıları değişmemiştir. Benzer olarak NK1 antagonisti uygulaması da durumu değiştirmemiştir (Tablo 4.1– 4.4), (Şekil 4.1–4.4).

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde SP uygulamasının ister periferik, ister santral olsun lokomotor aktiviteyi etkilemediği yönündedir.

SP'nin lokomotor aktivitesi üzerine etkilerini inceleyen farklı gruplar ise birbirleri ile çelişen sonuçlara varmıştır.

Medyan rafe çekirdeklerine uygulanan NK1, NK2 ve NK3 agonistleri lokomotor aktiviteyi arttırmıştır (150).

Ventral tegmental alana uygulanan SP'de lokomotor aktiviteyi arttırmaktadır (151). Gündüz uygulanan 12,5 µg i.p. SP lokomotor aktiviteyi arttırmış, gece ise azaltmıştır (152).

Farelerde santral N terminal SP şaşlanma sayısını (vertikal eksplorasyon) arttırmıştır. Bunu nigral dopamin salınımını arttırarak yaptığı ileri sürülmüştür (153,154).

Kobaylarda ICV SP agonistleri lokomotor aktivite artışına neden olmuştur ve bu etkinin NK1 antagonisti tarafından antagonize edildiği bildirilmiştir (155).

Sıçanlarda ICV SP uygulaması 10 dk boyunca lokomotor aktiviteyi arttırmış ve bu etki 0,6 µg SP ile oluşmuştur. Haloperidol tarafından oluşturulan rijiditeyi ortadan kaldırdığı için SP'nin bu etkiyi dopaminerjik sistemi etkileyerek yaptığı ileri sürülmüştür (156).

Sıçanlarda ve farelerde SP ve analoglarının ICV uygulaması lokomotor aktivite artışına neden olmuş bu etki naloksan ve metenkefalin antiserumu tarafından antagonize edilmiştir. Bu bulgular ışığında lokomotor aktivite artışının opioid sistemin aracılık ettiği dopaminerjik sistem tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (156,157).

ICV uygulamaya benzer olarak ventral tegmental alan içine enjeksiyonlar da lokomotor aktiviteyi arttırmıştır. Bu aktivitede nükleus akübens'teki nöronları doğrudan, ventral tegmental alan ve rafe çekirdeklerindeki dopaminerjik nöronları ise direkt/dolaylı olarak etkilemiş olabilir (158,159).

Farelerde ise ICV SP ve NKA lokomotor aktivite üzerine etkisiz kalmıştır. Aynı çalışmada NK1 ve NK2 reseptör antagonistlerinin santral uygulamaları da lokomotor aktiviteyi etkilememiştir (146). ICV 10 pMol SP açık alan testinde ise lokomotor aktivitede azalmaya neden olmuştur (15).

Sıçanlarda ICV ya da lateral septal çekirdek içerisine 1, 10, 100 pMol SP uygulaması lokomotor aktivitede değişiklik oluşturmamıştır (160).

SP'nin lokomotor aktivite üzerine etkisi ile ilgili bu çelişkili bulguların nedeni kullanılan farklı test prosedürleri, SP'nin uygulama bölgeleri veya dozları olabilir.

Öncül çalışmalarda kullanılmış olan santral SP dozları oldukça yüksektir (8,95,152,156).

Çalışmamızın sonuçları ICV 10 pMol SP kullanan ve benzer test prosedürlerinde lokomotor aktivitenin etkilenmediğini öne süren çalışmalar ile örtüşmektedir (160,161,162).

Yükseltilmiş artı testinde i.p. olarak uyguladığımız 50 µg/kg SP'nin bakılan parametreler açısından Kontrol ve Sham ICV gruplarına göre fark oluşturmadi (Tablo 4.5– 4.9), (Şekil 4.5–4.9).

ICV SP 10 pMol uygulaması kapalı kol şahlanma sayısını Kontrol gruba göre azalttı (Tablo 4.7), (Şekil 4.7). Defekasyon sayısını ise Sham ICV ve SP i.p. gruplarına göre arttırdı (Tablo 4.9), (Şekil 4.9).

ICV SP 25 pMol uygulaması, kapalı kolda immobilizasyon süresinin Kontrol, Sham ICV ve SP i.p. gruplarına göre uzamasına neden oldu (Tablo 4.5), (Şekil 4.5). Kapalı kolda şahlanma sayısını ise Kontrol ve Sham ICV gruplarına göre azalttı (Tablo 4.7), (Şekil 4.7).

Sıçanlarda şahlanma sayısındaki azalma araştırıcılığın azalmasına işaretir ve risk/tehdit algılamasında azalır. Risk/tehdit algılaması bu hayvanlarda immobilizasyon süresini de uzatır. Defekasyon artışı ise emosyonel uyarılma belirtisidir (8,19,128,133,137,160,161).

Sonuçta bu bulgular santral olarak uygulanan 10 pMol ve 25 pMol dozlarındaki SP'nin anksiyojenik etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Yükseltilmiş artı testinde kollara giriş sayısındaki değişiklikler aynı zamanda lokomotor aktiviteye de işaret eder. Bu testte kollara giriş sayılarında gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunmaması (Tablo 4.8), (Şekil 4.8) ve daha önce belirttiğimiz gibi açık alan testinde incelediğimiz parametreler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark olmaması SP'nin bu anksiyojenik etkilerinin lokomotor aktiviteden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Santral SP uygulaması öncesinde NK1 antagonisti WIN-51708 uygulaması ise kapalı koldaki immobilizasyon süresini ICV SP 25 pMol grubuna göre kısaltırken, defekasyon sayısını ise ICV SP 10 pMol gruba göre azaltıp, bu değerleri Kontrol, Sham ICV ve SP i.p. gruplarının değerlerine yaklaştırmıştır (Tablo 4.5, 4.9), (Şekil 4.5, 4.9).

Yükseltilmiş artı testi sonuçları topluca değerlendirildiğinde santral SP uygulamasının anksiyojenik etkiler oluşturduğunu ve bu etkilerin NK1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiğini düşünmekteyiz (Tablo 4.5, 4.7, 4.9), (Şekil 4.5, 4.7, 4.9).

Santral SP uygulamasının NK1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği, bu anksiyojenik etkinin MSS'de hangi nöronal bağlantılar üzerinden oluştuğu belirsizdir.

Bu konuda yapılmış benzer çalışmalarda periakueduktal gri cevher (PAG) içine verilen SP anksiyojenik etki göstermiştir. PAG içine 25–100 ng doz aralığında SP

enjeksiyonunun yükseltilmiş artı testinde anksiyojenik etkilere sahip olduğu (95,145,163), dorsal PAG içine SP enjeksiyonlarının ise bu alanların elektriksel uyarılması sonucu oluşan defansif davranışların sergilenmesine neden olduğu gösterilmiştir (95,145,164).

Ayrıca lateral septal çekirdeğe uygulanan SP'nin de anksiyojenik etkilere neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (160,161).

Çalışmamızda lateral ventriküle SP uyguladığımızda elde ettiğimiz anksiyete belirtilerinde lateral ventriküller ile yakın komşuluğu bulunan lateral septal çekirdek ve PAG'nin santral amigdala çekirdekleri ile olan nöronal bağlantılarının aracılık ettiği nöronal bir ağın rol oynaması olasıdır. Bu konuda ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Araştırmamızda uyguladığımız bir diğer deney modeli ise Porsolt yüzme testidir. Öğrenilmiş çaresizlik ve depresyon modeli olarak kabul edilen bu testte, deney hayvanları su dolu kaba konulduklarında önce kurtulmaya çabalarlar daha sonra ise kurtulamayacaklarını "öğrenip" suyun içinde immobil kalmaya başlarlar. Aynı test ertesi gün ikinci kere tekrarlandığında ise deney hayvanlarının immobilizasyon süreleri gelişen öğrenilmiş çaresizlik nedeni ile uzar. (20,138,165).

Kontrol, Sham ICV ve SP i.p. gruplarında gelişen öğrenilmiş çaresizliğe bağlı olarak PYT II'de immobilizasyon sürelerinde uzama ile çabalama sürelerinde kısalma gözlemlendi (Tablo 4.10– 4.12)(Şekil 4.10– 4.12).

ICV SP 10 pMol ve ICV SP 25 pMol gruplarında PYT II'deki çabalama süreleri kısaldı. Bu grupların immobilizasyon süresi ise ICV SP 10 pMol grupta PYT I ve PTY II arasında değişmezken, ICV SP 25 pMol grubunda ise PYT II'de bu sürenin kısaldığı saptandı (Tablo 4.13, 4.14), (Şekil 4.13, 4.14).

Bu bulgular santral SP uygulamasının öğrenilmiş çaresizliğin gelişmesini bozduğunu göstermektedir.

Bilindiği gibi öğrenilmiş çaresizlik bir emosyonel öğrenme biçimidir. Anksiyete ise ister emosyonel ister deklaratif olsun öğrenme süreçlerini bozmaktadır (123,130,138).

Santral SP uygulamasından önce i.p. 20 mg/kg WIN-51708 ise öğrenilmiş çaresizlikteki bozulmayı önlemiştir. Bu grupta da Kontrol, Sham ICV ve SP i.p. gruplarında olduğu gibi PYT II'de çabalama süresi kısalırken, immobilizasyon süresi uzamıştır (Tablo 4.15), (Şekil 4.15).

Ayrıca PYT I ve PYT II'den elde edilen çabalama sürelerinin gruplar arasındaki değişimini incelediğimizde farklılık gözlemlenmedi (Şekil 4.16– 4.19). Bu bulgular da açık alan ve yükseltilmiş artı testinden elde ettiğimiz bulgularla uyumludur ve SP'nin lokomotor aktivite üzerinde etkisinin olmadığını göstermektedir.

Porsolt yüzme testinden elde ettiğimiz bulgular NK1 antagonistlerinin anksiyolitik/antidepresan özellikleri olduğunu öne süren çalışmalarla uyumludur (17,22,23), ancak bunu hangi yolla yaptığı açık değildir.

Farelerde Porsolt yüzme testinde fluoksetin ve bupropion ve NK1 antagonisti 30 mg/kg GR 205171 uygulamasında immobilizasyon süresi kısalmıştır. Fluoksetin dopamin, noradrenalin ve 5-HT miktarını arttırmış, bupropion noradrenalin ve dopamin miktarını arttırırken GR 205171 frontal korteksteki hiçbir monoamin seviyesini değiştirmemiştir (23).

Porsolt yüzme testi kullanılarak sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise NK1, NK2, NK3 reseptör antagonistlerinin, amitriptine ve desipramine eş değerde antidepresan aktivite göstermişlerdir (17).

Bu bulgular ışığında NK1 reseptör antagonistlerinin antidepresan etkinliğini monoamin mekanizması dışında farklı yollarla sağlayabileceği ileri sürülmüştür.

Ancak uyanık serbest olarak hareket eden sıçanlarda 2,5–40 mg/kg GR205171 frontal kortekste noradrenalin miktarını arttırmıştır (116).

NK1 antagonistlerinin serotonin gerilim inhibitörleri ile birlikte akut kullanımı, farelerde Porsolt yüzme testinde serotonin gerilim inhibitörlerinin tek başlarına oluşturdukları antidepresan etkiyi kuvvetlendirmiştir (22).

NK1 reseptör antagonistlerinin kronik uygulamaları postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerini tonik olarak uyardığı gösterilmiş (105,114), lokus seruleus nöronlarının ateşleme hızlarını arttırmıştır (117). Sıçan dorsal rafe çekirdeğinin serotonerjik hücrelerinde NK1 reseptörlerinin bulunduğu da yakın zamanda bildirilmiştir (39).

Ayrıca, nükleus bazalis magnoselülaris içine C fragman SP enjeksiyonu koşullu yer tercihi (conditioned place preference) neden olmakta ve WIN-51708 ile tamamen engellenememektedir (166).

Bunun dışında, SP beyin dokusu ve sıvılarında yıkıma uğramakta ve SP'nin farklı fragmanları oluşmaktadır. C fragman SP NK1 reseptörleri gibi NK3 reseptörlerine de bağlanabilmektedir. Benzer durum az da olsa WIN-51708 için de geçerlidir (27).

Bizim çalışmamızda da ICV 25 pMol dozunda öğrenilmiş çaresizlik bozulmuş i.p. 20 mg/kg WIN-51708 ile bu bozulma toplam immobilizasyon süresindeki uzama ile düzelmiş ancak ilk 5 dakikadaki immobilizasyon süresindeki uzamaya rağmen istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşamamıştır (Tablo 4.15), (Şekil 4.15). Benzer olarak yükseltilmiş artı testinde de kapalı kol şahlanma sayısındaki azalma WIN-51708 ile Kontrol seviyesine dönememiştir (Tablo 4.7), (Şekil 4.7).

Sonuç olarak ICV SP anksiyojenik etki göstermekte ve öğrenilmiş çaresizliği bozmaktadır. Bu etkilerin önlenmesinde NK1 reseptör antagonistleri önemli rol oynamaktadır.

Ancak, SP'nin, bu etkileri NK1 reseptörleri üzerinden direkt olarak mı; ya da bunlar aracılığı ile peptiderjik ve/veya aminerjik sistemleri aktive ederek dolaylı olarak mı gösterdiği açık değildir. Ayrıca, SP'nin diğer nörokinin reseptörlerine (NK2, NK3) de bağlanarak bu etkilerin oluşmasına katkı sağlaması muhtemeldir.

Dolayısı ile SP'nin merkezi sinir sisteminde peptiderjik ve/veya aminerjik sistemlerle olan etkileşimleri ve bu etkileşimlerde NK1, NK2, NK3 reseptörlerinin rollerinin ayrıntılı olarak çalışılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Griebel G. Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? *Pharmacology and Therapeutics* 1999; 82(1): 1–61.
2. Rupniak NM, Kramer MS; Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol Science* 1999; 20: 485–490.
3. Rupniak NM. Elucidating the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(2): 257–261.
4. Stephen MS. Essential Psychopharmacology; Neuroscientific basis and practical applications. *Cambridge University Press* 2000; 2th edition: 200–209.
5. Adell A, Castro E, Celada P, Bortolozzi A, Pazos A, Artigas F. Strategies for producing faster acting antidepressants. *Drug Discovery Today* 2005; 10(8): 578–585.
6. Schwarz MJ, Ackenheil M. The role of substance P in depression: therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience* 2002; 4(1): 21–29.
7. Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids* 2006; 31: 251–272.
8. Hasenöhr RU, Jentjens O, Silva MADS, Tomaz C, Huston JP. Anxiolytic-like action of neurokinin substance P administered systemically or into the nucleus basalis magnocellularis region. *European Journal of Pharmacology* 1998; 354:123–133.
9. De Araujo JE, Huston JP, Brandao ML. Opposite effects of substance P fragments C (anxiogenic) and N (anxiolytic) injected into dorsal periaqueductal gray. *European Journal of Pharmacology* 2001, 432: 43–51.
10. Blier P, Gobbi G, Haddjeri N, Santarelli L, Mathew G, Hen R. Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response. *J. Psychiatry and Neuroscience* 2004; 29(3): 208–218.
11. Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions. *Eur J Pharmacol* 1999; 375:51–60.

12. Ebner K, Rupniak NM, Saria A, Singewald N. Substance P in the medial amygdala: emotional stress-sensitive release and modulation of anxiety-related behavior in rats. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4280–4285.
13. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NM. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998; 281: 1640–1645.
14. Vendruscolo LF, Takahashi RN, Bröske GR, Ramos A. Evaluation of the anxiolytic-like effect of NKP608, a NK1-receptor antagonist, in two rat strains that differ in anxiety-related behaviors. *Psychopharmacology* 2003; 170: 287–293.
15. Teixeira RM, Duarte FS, De Lima TCM. Behavioral and immunological effects of substance P in female and male mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2004; 79:1–9.
16. Sudakov SK, Medvedeva OF, Rusakova I.V, Terebilina NN, Goldberg SR; Differences in genetic predisposition to high anxiety in two inbred rat strains: role of substance P, diazepam binding inhibitor fragment and neuropeptide Y. *Psychopharmacology* 2001; 154: 327–335.
17. Dableh LJ, Yashpala K, Rochford J, Henry JL. Antidepressant-like effects of neurokinin receptor antagonists in the forced swim test in the rat. *European Journal of Pharmacology* 2005; 507: 99–105.
18. Rupniak NMJ. Use of substance P receptor antagonists as research tools in psychopharmacology. *Neurotransmissions* 1999; 15: 3–11.
19. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review *European Journal of Pharmacology* 2003; 463: 3–33.
20. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977; 266: 730–732.
21. Andras BG, Ildiko R, Kerstin M, Andreas Z. Diminished Anxiety- and Depression-Related Behaviors in Mice with Selective Deletion of the Tac1 Gene. *The Journal of Neuroscience* 2002; 22(22): 10046–10052.

22. Chenu F, Guiard BP, Bourin M, Gardier AM. Antidepressant-like activity of selective serotonin reuptake inhibitors combined with a NK1 receptor antagonist in the mouse forced swimming test. *Behavioural Brain Research* 2006; 172: 256–263.
23. Zocchia A, Varniera G, Arbana R, Griffantea C, Zanettia L, Bettelinia L, Marchib M, Gerrarda PA, Corsi M. Effects of antidepressant drugs and GR 205171, an neurokinin-1 (NK1) receptor antagonist, on the response in the forced swim test and on monoamine extracellular levels in the frontal cortex of the mouse. *Neuroscience Letters* 2003; 345: 73–76.
24. Page NM. Hemokinins and endokinins. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1652–1663.
25. Severini C, Importa G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Review* 2002; 54: 285–322.
26. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff BC. Neurokinin 1 receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 877–906.
27. Regoli D, Boudon A, Fauchere JL. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 551–599.
28. Zhang Y, Lu L, Furlonger C, Wu GE, Paige CJ. Hemokinin is a hematopoietic-specific tachykinin that regulates B lymphopoiesis. *Nature Immunology* 2000; 1(5): 392–397.
29. Pennefather JN, Lecci A, Candenas ML, Patak E, Pinto FM, Maggi CA. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sciences*, 2004; 74: 1445–1463.
30. Rigby M, O'donnell R, Rupniak NMJ. Species Differences in tachykinin receptor distribution: further evidence that the substance P (NK1) receptor predominates in human brain. *The Journal of Comparative Neurology* 2005; 490: 335–353.
31. Santarelli L, Gobbi G, Debs PC, Sibille ET, Blier P, Hen R, Heath MJ. Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety-related behaviors and increases serotonergic function. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 1912–1917.
32. Shults CW, Quirion R, Chronwall B, Chase TN, O'Donohue TL. A comparison of the anatomical distribution of substance P and substance P receptors in the rat central nervous system. *Peptides* 1984; 5: 1097–1128.

33. Nakaya Y, Kaneko T, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. Immunohistochemical localization of substance P receptor in the central nervous system of the adult rat. *J Comp Neurol* 1994; 347: 249–274.
34. Maggi CA. The mammalian tachykinin receptors. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 911–944.
35. Mussap CJ, Geraghty DP, Burcher E, Tachykinin Receptors: A radioligand binding perspective. *J Neurochem* 1993; 60(6): 1987–2009.
36. Hökfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B. Substance P: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science* 1975; 190: 889–890.
37. Ribeiro-da-Silva A, Hokfelt T. Neuroanatomical localisation of Substance P in the CNS and sensory neurons. *Neuropeptides* 2000; 34: 256–271.
38. Shults CW, Quirion R, Jensen RT, Moody TW, O'Donohue TL, Chase TN. Autoradiographic localization of substance P receptors using ¹²⁵I substance P. *Peptides* 1982; 3: 1073–1075.
39. Lacoste B, Riad M, Descarries L. Immunocytochemical evidence for the existence of substance P receptor (NK1) in serotonin neurons of rat and mouse dorsal raphe nucleus. *Eur J Neurosci* 2006; 23(11): 2947–2958.
40. Pickel VM, Joh TH, Reis DJ, Leeman SE, Miller RJ. Electron microscopic localization of substance P and enkephalin in axon terminals related to dendrites of catecholaminergic neurons. *Brain Res* 1979; 160: 387–400.
41. Hökfelt T, Vincent S, Dalsgaard CJ, Skirboll L, Johansson O, Schultzberg M, Lundberg JM, Rosell S, Pernow B, Jancso G. Distribution of substance P in brain and periphery and its possible role as a cotransmitter. *Ciba Found Symp* 1982; 91: 84–106.
42. Kachidian P, Poulat P, Marlier L, Privat A. Immunohistochemical evidence for the coexistence of substance P, thyrotropin-releasing hormone, GABA, methionine-enkephalin, and leucin-enkephalin in the serotonergic neurons of the caudal raphe nuclei: a dual labeling in the rat. *J Neurosci Res* 1991; 30: 521–530.
43. Nicholas AP, Pieribone VA, Arvidsson U, Hökfelt T. Serotonin, substance P and glutamate/aspartate-like immunoreactivities in medullo-spinal pathways of rat and primate. *Neuroscience* 1992; 48: 545–559.

44. Womack MD, Barrett-Jolley R. Activation of paraventricular nucleus neurones by the dorsomedial hypothalamus via a tachykinin pathway in rats. *Exp Physiol* 2007; 92(4): 671–676.
45. Hasenöhrl RU, Souza-Silva MA, Nikolaus S, Tomaz C, Brandao ML, Schwarting RK, Huston JP. Substance P and its role in neural mechanisms governing learning, anxiety and functional recovery. *Neuropeptides* 2000; 34(5): 272–280.
46. Hahn MK, Bannon MJ. Stress-induced c-fos expression in the rat locus coeruleus is dependent on neurokinin 1 receptor activation. *Neuroscience* 1999; 94: 1183–1188.
47. Helke CJ, Krause JE, Mantyh PW, Couture R, Bannon MJ; Diversity in mammalian tachykinin peptidergic neurons: multiple peptides, receptors, and regulatory mechanisms. *FASEB J* 1990; 4: 1606–1615.
48. Maggi CA, Schwartz TW. The dual nature of the tachykinin NK1 receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 351–355
49. Mantyh PW, Hunt SP, Maggio JE. Substance P receptors: localization by light microscopic autoradiography in rat brain using SP as the radioligand. *Brain Res* 1984; 307: 147–165.
50. Mantyh PW, Gates T, Mantyh CR, Maggio JE. Autoradiographic localization and characterization of tachykinin receptor binding sites in the rat brain and peripheral tissues. *J Neurosci* 1989; 9: 258–279.
51. Saffroy M, Beaujouan JC, Torrens Y, Besseyre J, Bergstrom L, Glowinski J. Localization of tachykinin binding sites (NK1, NK2, NK3 ligands) in the rat brain. *Peptides* 1988; 9: 227–241.
52. Saffroy M, Torrens Y, Glowinski J, Beaujouan JC. Autoradiographic distribution of tachykinin NK2 binding sites in the rat brain: comparison with NK1 and NK3 binding sites. *Neuroscience* 2003; 116: 761–773.
53. Maeno H, Kiyama H, Tohyama M. Distribution of the substance P receptor (NK-1 receptor) in the central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 1993; 18: 43–58.
54. Caberlotto L, Hurd YL, Murdock P, Wahlin JP, Melotto S, Corsi M, Carletti R. Neurokinin 1 receptor and relative abundance of the short and long isoforms in the human brain. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1736–1746.

55. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 150–176.
56. McLean S. Do substance P and the NK1 receptor have a role in depression and anxiety? *Curr Pharm Des* 2005; 11(12): 1529–1547.
57. Leszkowicz E, Trojnar W; Activation of tachykinin system in the pedunculopontine tegmental nucleus suppresses hippocampal theta rhythm in urethane-anesthetized rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2005; 65: 373–386.
58. Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K; Reduction of substance P after chronic antidepressants treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* 1996; 739: 70–78.
59. Unger T, Carolus S, Demmert G, Ganten D, Lang RE, Maser-Gluth C, Steinberg H, Veelken R. Substance P induces a cardiovascular defense reaction in the rat: pharmacological characterization. *Circ Res* 1988; 63: 812–820.
60. Culman J, Unger T. Central tachykinins: mediators of defence reaction and stress reactions. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 885–891.
61. Baulmann J, Spitznagel H, Herdegen T, Unger T, Culman J. Tachykinin receptor inhibition and c-Fos expression in the rat brain following formalin-induced pain. *Neuroscience* 2000; 95: 813–820.
62. Muigg P, Hoelzl U, Palfrader K, Neumann I, Wigger A, Landgraf R, Singewald N. Altered brain activation pattern associated with drug-induced attenuation of enhanced depression-like behavior in rats bred for high anxiety. *Biol Psychiatry* 2007; 15; 61(6): 782–796.
63. Rosen A, Brodin K, Eneroth P, Brodin E. Short-term restraint stress and s.c. saline injection alter the tissue levels of substance P and cholecystokinin in the periaqueductal grey and limbic regions of rat brain. *Acta Physiol Scand* 1992; 146: 341–348.
64. Brodin E, Rosen A, Schott E, Brodin K. Effects of sequential removal of rats from a group cage, and of individual housing of rats, on substance P, cholecystokinin and somatostatin levels in the periaqueductal grey and limbic regions. *Neuropeptides* 1994; 26: 253–260.

65. Chowdrey HS, Larsen PJ, Harbuz MS, Lightman SL, Jessop DS. Endogenous substance P inhibits the expression of corticotropin-releasing hormone during a chronic inflammatory stress. *Life Sci* 1995; 57: 2021–2029.
66. Nakamura H, Moroji T, Nohara S, Nakamura H, Okada A. Effects of whole body vibration stress on substance P- and neurotensin-like immunoreactivity in the rat brain. *Environ Res* 1990; 52: 155–163.
67. Siegel RA, Düker EM, Pahnke U, Wuttke W. Stress-induced changes in cholecystikinin and substance P concentrations in discrete regions of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 75–81.
68. Boyce S, Smith D, Carlson E, Hewson L, Rigby M, O'Donnell R, Harrison T, Rupniak NM. Intra-amygdala injection of the substance P (NK1 receptor) antagonist L-760735 inhibits neonatal vocalisations in guinea-pigs. *Neuropharmacology* 2001; 41: 130–137.
69. Steinberg R, Alonso R, Rouquier L, Desvignes C, Michaud JC, Cudennec A, Jung M, Simiand J, Griebel G, Emonds-Alt X, Le Fur G, Soubrie P. SSR240600 (R)-2-(1-[2-[4-[2-[3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl acetyl] -2- (3,4-dichlorophenyl) -2-morpholinyl]ethyl]-4-piperidinyl)-2-ethylpropanamide], a centrally active nonpeptide antagonist of the tachykinin neurokinin 1 receptor: II. Neurochemical and behavioral characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 1180–1188.
70. Smith DW, Hewson L, Fuller P, Williams AR, Wheeldon A, Rupniak NM. The substance P antagonist L-760,735 inhibits stress-induced NK(1) receptor internalisation in the basolateral amygdala. *Brain Res* 1999; 848: 90–95.
71. Allen BJ, Rogers SD, Ghilardi JR, Menning PM, Kuskowski MA, Basbaum AI, Simone DA, Mantyh PW. Noxious cutaneous thermal stimuli induce a graded release of endogenous substance P in the spinal cord: imaging peptide action in vivo. *J Neurosci* 1997; 17: 5921–5927.
72. Landgraf R, Wigger A. High vs low anxiety-related behavior rats: an animal model of extremes in trait anxiety. *Behav Genet* 2002; 32: 301–314.
73. Landgraf R, Wigger A. Born to be anxious: neuroendocrine and genetic correlates of trait anxiety in HAB rats. *Stress* 2003; 6: 111–119.
74. Sartori SB, Ebner K, Muigg P, Landgraf R, Singewald N. Differences in substance P neurotransmission between rats with high vs. Low trait anxiety/depression. *J Neurochem* 2005; 94 [Suppl 2]: 229.

75. Herpfer I, Hunt SP, Stanford SC. A comparison of neurokinin 1 receptor knock-out (NK1^{-/-}) and wildtype mice: exploratory behaviour and extracellular noradrenaline concentration in the cerebral cortex of anaesthetised subjects. *Neuropharmacology* 2005; 48: 706–719.
76. Sergeyev V, Fetissov S, Mathe AA, Jimenez PA, Bartfai T, Mortas P, Gaudet L, Moreau JL, Hökfelt T. Neuropeptide expression in rats exposed to chronic mild stresses. *Psychopharmacology* 2005; 178: 115–124
77. Takayama H, Ota Z, Ogawa N. Effect of immobilization stress on neuropeptides and their receptors in rat central nervous system. *Regul Pept* 1986; 15: 239–248.
78. Duric V, McCarson KE. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress. *Neuroscience* 2005; 133: 999–1006.
79. Hwang BH, Katner J, Iyengar S. Corticotropin-releasing factor mRNA and substance P receptor binding in the paraventricular hypothalamic nucleus, central nucleus of the amygdala, and locus coeruleus of Sprague-Dawley rats following restraint-induced stress. *J Mol Neurosci* 2005; 25: 239–250.
80. Van der Hart MG, Czeh B, de Biurrun G, Michaelis T, Watanabe T, Natt O, Frahm J, Fuchs E. Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytogenesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 933–941.
81. Czeh B, Pudovkina O, van der Hart MG, Simon M, Heilbronner U, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, Fuchs E. Examining SLV- 323, a novel NK1 receptor antagonist, in a chronic psychosocial stress model for depression. *Psychopharmacology* 2005; 180: 548–557.
82. Czeh B, Simon M, van der Hart MG, Schmelting B, Hesselink MB, Fuchs E. Chronic stress decreases the number of parvalbumin-immunoreactive interneurons in the hippocampus: prevention by treatment with a substance P receptor (NK1) antagonist. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 67–79.
83. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(5): 477–501.
84. Hatzinger M. Neuropeptides and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1(2): 105–111.

85. Bittencourt JC, Benoit R, Sawchenko PE. Distribution and origins of substance P-immunoreactive projections to the paraventricular and supraoptic nuclei: partial overlap with ascending catecholaminergic projections. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 1991; 4: 63–78.
86. Kawano H, Masuko S. Substance P innervation of neurons projecting to the paraventricular hypothalamic nucleus in the rat nucleus tractus solitarius. *Brain Res* 1995; 689: 136–140
87. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part II: distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides* 1998; 32: 1–49.
88. Neumann ID, Kromer SA, Toschi N, Ebner K. Brain oxytocin inhibits the (re)activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regul Pept* 2000; 96: 31–38.
89. Chowdrey HS, Jessop DS, Lightman SL. Substance P stimulates arginine vasopressin and inhibits adrenocorticotropin release in vivo in the rat. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 90–93.
90. Faria M, Navarra P, Tsagarakis S, Besser GM, Grossman AB. Inhibition of CRH-41 release by substance P, but not substance K, from the rat hypothalamus in vitro. *Brain Res* 1991; 538: 76–78.
91. Larsen PJ, Jessop D, Patel H, Lightman SL, Chowdrey HS. Substance P inhibits the release of anterior pituitary adrenocorticotrophin via a central mechanism involving corticotrophin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 99–105.
92. Jessop DS, Renshaw D, Larsen PJ, Chowdrey HS, Harbuz MS. Substance P is involved in terminating the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to acute stress through centrally located neurokinin-1 receptors. *Stress* 2000; 3: 209–220.
93. Rupniak NMJ, Carlson EJ, Webb JK, Harrison T, Porsolt RD, Roux S, de Felipe C, Hunt SP, Oates B, Wheeldon A. Comparison of the phenotype of NK1R^{-/-} mice with pharmacological blockade of the substance P (NK1) receptor in assays for antidepressant and anxiolytic drugs. *Behav Pharmacol* 2001; 12: 497–508.
94. Bester H, De Felipe C, Hunt SP. The NK1 receptor is essential for the full expression of noxious inhibitory controls in the mouse. *J Neurosci* 2001; 21(3): 1039–1046.

95. De Araujo JE, Huston JP, Brandao ML. Aversive effects of the C-fragment of substance P in the dorsal periaqueductal gray matter. *Exp Brain Res* 1998; 123: 84–89
96. Carpenter LL, Bayat L, Moreno F, Kling MA, Price LH, Tyrka AR, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. Decreased cerebrospinal fluid concentrations of substance P in treatment-resistant depression and lack of alteration after acute adjunct vagus nerve stimulation therapy. *Psychiatry Res* 2008; 157: 123–129.
97. Deuschle M, Sander P, Herpfer I, Fiebich B.L, Heuser I, Lieb K. Substance P in serum and cerebrospinal fluid of depressed patients: no effect of antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 2005; 136: 1–6.
98. Vertes RP. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1991; 313: 643–668.
99. Warden MK, Young WS. Distribution of cells containing mRNAs encoding substance P and neurokinin B in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1988; 272: 90–113.
100. Froger N, Gardier AM, Moratalla R, Alberti I, Lena I, Boni C, De Felipe C, Rupniak NM, Hunt SP, Jacquot C, Hamon M, Lanfumey L. 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1A} autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant induced desensitization. *J Neurosci* 2001; 21: 8188–8197.
101. Ma QP, Bleasdale C. Modulation of brain stem monoamines and gamma-aminobutyric acid by NK1 receptors in rats. *Neuroreport* 2002; 13: 1809–1812.
102. Commons KG, Valentino RJ. Cellular basis for the effects of substance P in the periaqueductal gray and dorsal raphe nucleus. *J Comp Neurol* 2002; 447: 82–97.
103. Liu R, Ding Y, Aghajanian GK. Neurokinins activate local glutamatergic inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 329–340.
104. Conley RK, Cumberbatch MJ, Mason GS, Williamson DJ, Harrison T, Locker K, Swain C, Maubach K, O'Donnell R, Rigby M, Hewson L, Smith D, Rupniak NM. Substance P (neurokinin 1) receptor antagonists enhance dorsal raphe neuronal activity. *J Neurosci* 2002; 22: 7730–7736.

105. Haddjeri N, Blier P. Sustained blockade of neurokinin-1 receptors enhances serotonin neurotransmission. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 191–199.
106. Valentino RJ, Bey V, Pernar L, Commons KG. Substance P acts through local circuits within the rat dorsal raphe nucleus to alter serotonergic neuronal activity. *J Neurosci* 2003; 23: 7155–7159.
107. Saffroy M, Beaujouan JC, Petitet F, Torrens Y, Glowinski J. Differential localization of 3H-[Pro9]SP binding sites in the guinea pig and rat brain. *Brain Res* 1994; 633: 317–325.
108. Leger L, Charnay Y, Hof PR, Bouras C, Cespuglio R. Anatomical distribution of serotonin-containing neurons and axons in the central nervous system of the cat. *J Comp Neurol* 2001; 433: 157–182.
109. Adell A. Antidepressant properties of substance P antagonists: relationship to monoaminergic mechanisms? *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders* 2004; 3(2): 113–121.
110. Malcangio M, Bowery NG. Peptide autoreceptors: does an autoreceptor for substance P exist? *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 405–407.
111. Halliday GM, Li YW, Joh TH, Cotton RG, Howe PR, Geffen LB, Blessing WW. Distribution of substance P-like immunoreactive neurons in the human medulla oblongata: co-localization with monoamine synthesizing neurons. *Synapse* 1988; 2: 353–370.
112. Chen LW, Wei LC, Liu HL, Rao ZR. Noradrenergic neurons expressing substance P receptor (NK1) in the locus coeruleus complex: a double immunofluorescence study in the rat. *Brain Research* 2000; 873: 155–159.
113. Cheeseman HJ, Pinnock RD, Henderson G. Substance P excitation of rat locus coeruleus neurones. *Eur J Pharmacol* 1983; 94: 93–99.
114. Haddjeri N, Blier P. Effect of neurokinin-I receptor antagonists on the function of 5-HT and noradrenaline neurons. *Neuroreport* 2000; 11: 1323–1327.
115. Bert L, Rodier D, Bougault I, Allouard N, Le-Fur G, Soubrie P, Steinberg R. Permissive role of neurokinin NK(3) receptors in NK(1) receptor-mediated activation of the locus coeruleus revealed by SR 142801. *Synapse* 2002; 43: 62–69.
116. Millan MJ, Lejeune F, De Nanteuil G, Gobert A. Selective blockade of neurokinin (NK)(1) receptors facilitates the activity of adrenergic pathways

- projecting to frontal cortex and dorsal hippocampus in rats. *J Neurochem* 2001; 76: 1949–1954.
117. Maubach KA, Martin K, Chicchi G, Harrison T, Wheeldon A, Swain CJ, Cumberbatch MJ, Rupniak NM, Seabrook GR. Chronic substance P (NK1) receptor antagonist and conventional antidepressant treatment increases burst firing of monoamine neurones in the locus coeruleus. *Neuroscience* 2002; 109: 609–617.
 118. Gobbi G, Blier P. Effect of neurokinin-1 receptor antagonists on serotonergic, noradrenergic and hippocampal neurons: comparison with antidepressant drugs. *Peptides* 2005; 26: 1383–1393.
 119. Florin-Lechner SM, Druhan JP, Aston-Jones G, Valentino RJ. Enhanced norepinephrine release in prefrontal cortex with burst stimulation of the locus coeruleus. *Brain Res* 1996; 742: 89–97.
 120. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 2003; 83(3): 803–834.
 121. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the Amygdala to Review Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. *Neuron* 2005; 48(2): 175–187.
 122. Mesulam MM. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2nd Edition, New York, Oxford University Press, Oxford, UK, 2000.
 123. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. 4th edition, McGraw-Hill, New York, 2000.
 124. Guyton CA, Hall JE. *Text book of medical physiology*. 10th Edition, WB Saunders Company, Pennsylvania, 2000.
 125. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. Appleton & Lange, Connecticut USA, 1999.
 126. Nishijo H, Hori E, Tazumi T, Eifuku S, Umeno S, Tabuchi E, Ono T. Role of the monkey amygdala in social cognition. *International Congress Series* 2003; 1250: 295–310.
 127. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 155–184.
 128. LeDoux JE. The amygdala. *Current Biology* 2002; 17 (20): 868–874.
 129. Maren S. Synaptic mechanism of associative memory in the amygdala. *Neuron* 2005; 47: 783–786.

130. Davis M. The role of the amygdala in conditioned fear in the amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction, Wiley-Liss, Inc. 1992; 255–305.
131. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 353–375.
132. Davis M, Rainnie D, Cassell M. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *TINS* 1994; 17(5): 208–214.
133. Palanza P. Animal models of anxiety and depression: how are females different? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2001; 25: 219–233
134. Paxinos G, Watson C. *The rat brain; in stereotaxic coordinates*. 2nd edition, Academic Press, San Diego, California, 1986.
135. Carli M, Prontera C, Samanin R. Effect of 5-HT_{1A} agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity. *Neuropharmacology* 1989; 28(5): 471–476.
136. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in the elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Meth* 1985; 14: 149–167.
137. Rodgers RJ, Davli A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1997; 21 (6): 801–810.
138. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978; 15;47(4):379–91.
139. Starr MS. Investigation of possible interactions between substance P and transmitter mechanisms in the substantia nigra and corpus striatum of the rat. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30(6): 359–363.
140. Zernig G, Dietrich H, Maggi CA, Saria A. The substance P (NK1) receptor antagonist (+/-)-CP-96,345 causes sedation and motor impairment in Swiss albino mice in the black-and-white box behavioral paradigm. *Neurosci Lett* 1992; 143: 169–172.
141. Zernig G, Troger J, Saria A. Different behavioral profiles of the non-peptide substance P (NK1) antagonists CP-96,345 and RP 67580 in Swiss albino mice in the black-and-white box. *Neurosci Lett* 1993; 151: 64–66.

142. Bannon MJ, Deutch AY, Tam SY, Zamir N, Eskay RL, Lee JM, Maggio JE, Roth RH. Mild footshock stress dissociates substance P from substance K and dynorphin from Met- and Leu-enkephalin. *Brain Res* 1986; 381(2): 393–396.
143. File SE. Anxiolytic action of a neurokinin1 receptor antagonist in the social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58(3):747–752.
144. Walsh DM, Stratton SC, Harvey FJ, Beresford IJ, Hagan RM. The anxiolytic-like activity of GR159897, a non-peptide NK2 receptor antagonist, in rodent and primate models of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 121(2): 186–191.
145. Aguiar MS, Brandao ML. Effects of microinjections of the neuropeptide Substance P in the dorsal periaqueductal gray on the behaviour of rats in the plus-maze test. *Physiol Behav* 1996; 60(4): 1183–1186.
146. Teixeira RM, Santos AR, Ribeiro SJ, Calixto JB, Rae GA, De Lima TC. Effects of central administration of tachykinin receptor agonists and antagonists on plus-maze behavior in mice. *Eur J Pharmacol* 1996; 311(1): 7–14.
147. De Lima TCM, Ribeiro SJ. Central effects of tachykinin NK1 receptor agonists and antagonists on the plus maze behavior in rats. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 1154.
148. Rupniak RMJ, Carlson EC, Harrison T, Oates B, Seward E, Owen S, De Felipe C, Hunt S, Wheeldon A. Pharmacological blockade or genetic deletion of substance P (NK1) receptors attenuates neonatal vocalisation in guinea-pigs and mice. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1413–1421.
149. Lanfumey L, Mannoury la Cour C, Froger N, Hamon M. 5-HT_{1A} interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression. *Neurochem Res* 2000; 25:1199–1206.
150. Mason GS, Elliott PJ. Behavioural consequences following infusion of selective neurokinin agonists into the median raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacology* 1992; 31(8): 757–60.
151. Treptow K, Morgenstern R, Oehme P, Bienert M. The essential sequence of substance P for locomotion. *Pharmazie* 1986; 41(10): 727–729.
152. Treptow K, Oehme P, Gäbler E, Bienert M. Modulation of locomotor activity by substance P in rats. *Regul Pept* 1983; 5(4): 343–351.

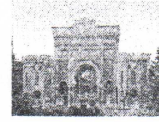
153. Hall ME, Grantham P, Limoli J, Stewart JM. Effects of substance P and neurokinin A (substance K) on motor behavior: unique effect of substance P attributable to its amino-terminal sequence. *Brain Res* 1987; 420: 82–94.
154. Hall ME, Stewart JM, The substance P fragment SP1–7 stimulates motor behavior and nigral dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 41: 75–78.
155. Piot O, Betschart J, Grall I, Ravard S, Garret C, Blanchard JC. Comparative behavioural profile of centrally administered tachykinin NK1, NK2 and NK3 receptor agonists in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1995; 116(5): 2496–2502.
156. Jolicoeur FB, Rondeau DB, Belanger F, Fouriez G, Barbeau A. Influence of substance P on the behavioral changes induced by haloperidol in rats. *Peptides* 1980; 1(1): 103–107.
157. Naranjo JR, Del Rio J. Locomotor activation induced in rodent by substance P and analogues. Blockade of the effect of substance P by met-enkephalin antiserum. *Neuropharmacology* 1984; 23(10): 1167–1171.
158. Elliott PJ, Iversen SD. Behavioural effects of tachykinins and related peptides. *Brain Res* 1986; 381(1): 68–76.
159. Elliott PJ, Paris JM, Mitsushio H, Lorens SA. Neuronal sites mediating locomotor hyperactivity following central neurokinin agonist administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 37(2): 329–333.
160. Gavioli EC, Canteras NS, De Lima TC. Anxiogenic-like effect induced by substance P injected into the lateral septal nucleus. *Neuroreport* 1999; 10(16): 3399–3403.
161. Gavioli EC, Canteras NS, De Lima TC The role of lateral septal NK1 receptors in mediating anxiogenic effects induced by intracerebroventricular injection of substance P. *Behavioural Brain Research* 2002; 134: 411–415.
162. Duarte FS, Testolin R, De Lima TCM. Further evidence on the anxiogenic-like effect of substance P evaluated in the elevated plus-maze in rats. *Behavioural Brain Research* 2004; 154: 501–510.
163. De Araujo JE, Silva RC, Huston JP, Brandao ML. Anxiogenic effects of substance P and its 7-11 C terminal, but not the 1-7 N terminal, injected into the dorsal periaqueductal gray. *Peptides* 1999; 20(12): 1437–1443.

164. Aguiar MS, Brandao ML. Conditioned place aversion produced by microinjections of substance P into the periaqueductal gray of rats. *Behav Pharmacol* 1994; 5: 369–373.
165. Nishimura H, Tsuda A, Oguchi M, Ida Y, Tanaka M. Is immobility of rats in the forced swim test "behavioral despair"? *Physiol Behav* 1988; 42(1): 93–95.
166. Nikolaus S, Huston JP, Hasenöhrhl RU. The neurokinin-1 receptor antagonist WIN51,708 attenuates the anxiolytic-like effects of ventral pallidal substance P injection. *NeuroReport* 1999; 10: 2293–2296.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



Sayı : 30833
Konu :

Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İstanbul, / /
29 Kasım 2006

İLGİ: 31.10.2006 tarihli, 5049 sayılı yazınıza:

Fizyoloji Anabilim Dalında görevli **Uz. Biyolog MURAT MENGİ'nin** yürütücülüğünde **Prof.Dr. ERTAN YURDAKOŞ'un** danışmanlığın altında "P maddesinin'nin Emosyonel Aktivite Üzerine Sentral ve Periferik Etkileri, Bu Etkilerde WIN 51708'in rolü isimli doktora tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **14 Kasım 2006** tarihinde toplanan Fakültemiz Deney Hayvanları Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, katılanların oy birliği ile çalışmanın başlamasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr.Tuncay ALTUĞ
Deney Hayvanları Etik
Kurul Başkanı

Prof.Dr. ÖNER SÜZER
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. SERGÜLEN DERVİŞOĞLU
Patoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. PERVİN BOZKURT
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr.HAKKI OKTAY SEYMEN
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. METİN CANER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr. AHMET DİRİCAN
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Doç.Dr. FADİL AYAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç.Dr. HATUN HANZADE AKDENİZ DOĞAN (DERSTE)
Deontoloji ve Tıp Tarihi

Yard.Doç.Dr. SERDAL UĞURLU
Veteriner Hekim

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MURAT	Soyadı	MENGİ
Doğ. Yeri	ADANA	Doğ. Tar.	22.07.1972
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	12367378524
Email	muratmengi@hotmail.com	Tel	05332474417

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Fizyoloji	1997
Lisans	Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü	1994
Lise	Adana Karşıyaka Lisesi	1989

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uz.Biyolog	İ.Ü.CTF Fizyoloji Anabilim Dalı	11
2.	Biyolog	İ.Ü.CTF Fizyoloji Anabilim Dalı	1
3.	Laborant	İ.Ü.CTF Fizyoloji Anabilim Dalı	1

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	orta	orta	58,750	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	49,126	48,843	48,620
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Ofis	çok iyi
SPSS	iyi

Yayınları/Tebliğleri/Sertifikalari/Ödülleri

YAYINLAR

1. Seymen HO, **Mengi M**, Özçelik D, Gülyavaşar T, Seymen P, Yiğit G. Demir yüklemesinin plazma bakır ve çinko düzeylerine etkisi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 1999; 30(2):155-158.
2. Seymen HO, Özçelik D, Gülyavaşar T, **Mengi M**, Seymen P, Yiğit G. Demir yüklemesinin doku demir düzeylerine etkileri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 1999; 30(3):207-213.
3. Aksoy UM, Yıldırım EA, **Mengi M**, Yurdakoş E. Akut fluoksetin uygulamasının kronik immobilizasyon stresi üzerine etkisi. Düşünen Adam 2002;15(4): 205-210.
4. Karakoc Y, Yurdakos E, Gülyavaşar T, **Mengi M**, Barutcu BU. Experimental stress-induced changes in trace elements of various tissues in rats. The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine 2003; 16(1):55-60.
5. Karakoc Y, Turhan S, Yildirim EA, **Mengi M**, Yurdakos E, Barutcu BU. Neuropeptide Y alters stress-induced changes in trace element concentrations of brain in chronically immobilized rats. The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine 2004; 17(1): 283-290.
6. Is M, Uzan M, Unal F, Kiris T, Tanriverdi T, **Mengi M**, Kilic N. Intraventricular albumin: an optional agent in experimental post-traumatic brain edema. Neurological Research 2005; 27:67-72.
7. Yurdakoş E, **Mengi M**. Beslenmenin hormonal ve sinirsel düzenlenmesi. Türkiye Klinikleri 2008; Psikiyatri 1(1):8-12.
8. Altan M, Gülyavaşar T, **Mengi M**, Metin G, Yiğit G, Çakar L. Sıçanlarda aralıklı hipobarik maruziyet ve normobarik antrenman sürecinin bazı kan parametreleri ve doku eser element düzeyleri üzerine etkisi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2008; 39(1):15-21.

TEBLİGLER

1. Yurdakoş E, **Mengi M**. Dört saatlik immobilizasyon stresinin pentilenetetrazol ile oluşturulan epileptik nöbetlere etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 21. Ulusal kongresi 1995: Özet kitabı 79.
2. Barutçu ÜB, Yurdakoş E, **Mengi M**, Karakoç Y, Önen S. Immobilizasyon stresinin sıçanlarda çeşitli eser element düzeylerine etkisi. VII. Ulusal Biyofizik Kongresi 1995; Özet kitabı: 61.

3. Yurdakoş E, Barutçu ÜB, Karakoç Y, **Mengi M**, Önen S. İki ve dört saatlik immobilizasyon stresi uygulanan sıçanların beyinlerinin frontal ve temporal loblarındaki çeşitli eser element düzeylerinin incelenmesi. VII. Ulusal Biofizik kongresi 1995;Özet kitabı: 61.
4. Sarisoy HT, Yurdakos E, **Mengi M**. The effect of chronic subanesthetic dose administration of ketamine on pentilenetetrazole induced seizures. 11th International Medical Sciences Student Congress 1995; Abstract Book: 28.
5. Hasanoğlu A, Canbeyli R, Yurdakoş E, Çelikelli T, **Mengi M**. Amigdala bazolateral çekirdek lezyonlarının bir depresyon modeli olan, Porsolt yüzme testi üzerine etkileri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 22. Ulusal Kongresi 1996; Özet kitabı: 118-119.
6. Sarisoy HT, Yurdakoş E, Hasanoğlu A, **Mengi M**. Kronik ketamin uygulanmasının GABA_A antagonist pentilenetetrazol ile oluşturulan epileptik nöbetlere etkisi: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 22. Ulusal Kongresi 1996; Özet kitabı: 119-120.
7. Hasanoğlu A, Yurdakoş E, Canbeyli R, **Mengi M**, Çelikelli T. Amigdala bazolateral nukleus lezyonlarının bir anksiyete modeli olan açık alan testi üzerine etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 22. Ulusal Kongresi 1996; Özet kitabı: 116-117.
8. Hasanoğlu A, Oran K, Yurdakoş E, **Mengi M**, Çakar L. Farklı immobilizasyon stres sürelerinin pentilenetetrazol ile oluşturulan epileptik nöbetlere etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 22. Ulusal Kongresi 1996 Özet kitabı: 120-121.
9. Yurdakoş E, Barutçu BÜ, Karakoç Y, **Mengi M**, Önen S. Sıçan beyinlerinin frontal ve temporal loplardaki çinko ve demir düzeylerinin incelenmesi. Ulusal Çinko Kongresi 1997; Özet kitabı: 146.
10. Barutçu BÜ, Yurdakoş E, **Mengi M**, Karakoç Y, Önen S. İmmobilizasyon stresinin sıçanlarda serum çinko ve bakır düzeylerine etkisi. Ulusal Çinko Kongresi 1997; Özet kitabı: 145.
11. Yurdakoş E, **Mengi M**, Gülyavaş T, Özçelik D, Karakoç Y, Barutçu BÜ. Pentilenetetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlarda beyin sapı ve temporal bölge beyin dokusu demir, bakır ve çinko düzeylerinin incelenmesi. Ulusal Biyofizik Kongresi 1997; Özet kitabı: 58.
12. Karakoç Y, Yurdakoş E, **Mengi M**, Barutçu ÜB, Önen S. Sıçanlarda immobilizasyon stresinin serum çinko ve bakır düzeylerine etkisi. 1.Ulusal Çinko Kongre Kitabı 1998; 869-872. (**Tam metin**).

13. **Mengi M**, Gülyaşar T, Özçelik D, Seymen P, Yiğit G, Seymen HO. Oksidan stresin kan viskozitesi üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 14. Kurultayı 1998; Özet kitabı.
14. **Mengi M**, Gülyaşar T, Özçelik D, Seymen P, Yiğit G, Seymen HO: Demir yüklemesi yapılan sıçanlarda plazma bakır ve çinko düzeylerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 14. Kurultayı 1998; Özet kitabı.
15. **Mengi M**, Hasanoğlu A, Yurdakoş E, Çakar L. Bradikininin anksiyojenik etkisinde santral amigdala çekirdeğinin rolü. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 24. Ulusal Kongresi 1998; Özet kitabı: 73.
16. Hasanoğlu A, **Mengi M**, Yurdakoş E. İntraserebroventriküler CRF'nin emosyonel aktivite üzerindeki etkisinde santral amigdala çekirdeğinin rolü. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 24. Ulusal Kongresi 1998; Özet kitabı: 125.
17. Yurdakoş E, **Mengi M**, Akyüz S, Gocayev N, Gökkaya D. İntraserebroventriküler Kiyotorfin uygulamasının emosyonel aktivite üzerindeki etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 24. Ulusal Kongresi 1998; Özet kitabı: 81.
18. Seymen HO, **Mengi M**, Özçelik D, Gülyaşar T, Seymen P, Yiğit G. Parenteral demir yüklemesinin plazma bakır ve çinko düzeyleri üzerine etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 24. Ulusal Kongresi 1998; Özet kitabı: 160.
19. Seymen HO, **Mengi M**, Gülyaşar T, Özçelik D, Seymen P, Yiğit G. Parenteral demir yüklemesinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi üzerine etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 24. Ulusal Kongresi 1998; Özet kitabı: 163.
20. Özçelik D, Seymen HO, **Mengi M**, Gülyaşar T, Seymen P, Yiğit G. Demir yüklemesi yapılan sıçanların çeşitli dokularında demir dağılımları. X. Ulusal Biyofizik Kongresi 1998; Özet kitabı: 43.
21. Sayı A, Akar S, Meşe E, **Mengi M**, Yurdakoş E. Akut immobilizasyon stresinin Porsolt yüzme testi üzerine etkisi. 5. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi 1998; Özet kitabı: 24.
22. Sayı A, Akar S, Meşe E, **Mengi M**, Yurdakoş E. Akut immobilizasyon stresinin Porsolt yüzme testi üzerine etkisi. 2. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongre Kitabı 1998; 51-56. (**Tam metin**)
23. **Mengi M**, Hasanoglu A, Yurdakos E. The role of amygdala central nucleus on the anxiogenic effects of intracerebroventricularly administered bradykinin in rats. Neuroscience 1998; 24(2): 765.2.

24. **Mengi M**, Hasanoğlu A, Yurdakoş E. Bradikininin anksiyojenik etkisinde santral amigdala çekirdeğinin rolü. 2. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongre Kitabı 1998; 57-72. (**Tam metin**)
25. Hasanoglu A, **Mengi M**, Yurdakos E. The effect of intracerebroventricularly administered corticotrophin releasing factor on Porsolt swimming test. Neuroscience 1998; 24(2): 765.3.
26. Karakoc Y, **Mengi M**, Gulyasar T, Yurdakos E, Barutcu BU. Th effects of acute immobilization stress on the zinc, copper, and iron levels in brain stem, spleen and liver of rats. Second International Zinc Symposium 1998; Abstract book: 37.
27. Yurdakoş E, **Mengi M**, Akyüz S, Gocayev N, Gökkaya D. İntraserebroventriküler kiyotorfin uygulamasının emosyonel aktivite üzerindeki etkisi 2. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongre Kitabı 1998: 73-86. (**Tam metin**)
28. Yurdakos E, **Mengi M**, Akyuz S, Gocayev N, Gokkaya D. The effect of ICV administered kyothorpin on emotional activity. Neuroscience 1999; 25(1): 31.26.
29. Iş M, Uzan M, Unal F, Kiris T, **Mengi M**, Kılıc N, Yurdakos E. The effect of intraventricular albumin in experimental posttraumatic brain edema. American Association of Neurological Surgeons Annual Meeting 2000; Abstract book: 1409.
30. Karakoç Y, Yurdakoş E, Gülyaşar T, **Mengi M**, Barutçu BÜ. Akut ve kronik immobilizasyon stresinin sıçanların değişik dokularındaki çinko bakır ve demir düzeylerine etkisi. Türkiye’de Nörobilimlerin Bugünü ve Geleceği 2001; 55.
31. Karakoç Y, Yurdakoş E, Gülyaşar T, **Mengi M**, Barutçu BÜ. Akut ve kronik immobilizasyon stresinin sıçanların değişik dokularındaki çinko bakır ve demir düzeylerine etkisi. 13. Ulusal Biyofizik Kongresi 2001; Özet kitabı: 27.
32. Turhan S, **Mengi M**, Yıldırım EA, Yurdakoş E. İntraserebroventriküler Nöropeptid Y uygulamasının kronik immobilizasyon stresi üzerine etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 27. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2001; Özet kitabı: 82.
33. Aksoy M, Ekici B, **Mengi M**, Yurdakoş E. Akut ve kronik fluoksetin uygulamasının kronik immobilizasyon stresi üzerine etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 27. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2001; Özet kitabı: 83.
34. Karakoç Y, Turhan S, **Mengi M**, Yurdakoş E, Barutçu BÜ. Kronik immobilizasyon stresinin sıçanların değişik dokularında oluşturduğu eser element değişimlerine nöropeptid Y nin etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 27. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2001; Özet kitabı: 85.
35. Yıldırım EA, **Mengi M**, Turhan S, Yurdakoş E. Atrial Natriüretik Peptidin kronik immobilizasyon stresi ile oluşturulmuş anksiyete üzerine etkisi. Türkiye Psikiyatri Derneği Yıllık Kongresi 2002; Özet kitabı: 94-96.

36. Turhan S, Yıldırım EA, **Mengi M**, Yurdakoş E. Kronik immobilizasyon stresi ile anksiyete oluşturulmuş sıçanlarda intreserebroventriküler Nöropeptid Y uygulamasının etkileri. Türkiye Psikiyatri Derneği Yıllık Kongresi 2003; Özet kitabı: 123-125.
37. Yıldırım EA, **Mengi M**, Turhan S, Yurdakoş E. Atrial Natriüretik Peptidin kronik immobilizasyon stresi ile oluşturulmuş anksiyete üzerine etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 29. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2003; Özet kitabı: 147.
38. **Mengi M**, Kaşar M, Yıldırım EA, Macar T, Yurdakoş E. Akut ve kronik stres koşullarında stres öncesi antidepresan tianeptin uygulamasının emosyonel aktivite ve mekansal bellek üzerine etkileri. Türkiye Psikiyatri Derneği, 8. Bahar Sempozyumu 2004; Özet kitabı: 16-17.
39. **Mengi M**, Kasar M, Yıldırım EA, Macar T, Yurdakos E. The effects of tianeptine pre-treatment on emotional activity and spatial memory in the conditions of acute and chronic stress. 3rd National Congress of Neuroscience 2004; Neuroanatomy 4(suppl.1): 20-21.
40. Eşsizoglu A, **Mengi M**, Yıldırım EA, Yurdakoş E. Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılmış sıçanlarda 7-Nitroindazol'un anksiyete ve uzamsal bellek üzerine etkileri. Türkiye Psikiyatri Derneği, 8. Bahar Sempozyumu 2005; Özet kitabı: 16-17.
41. Eşsizoglu A, **Mengi M**, Yıldırım EA, Yurdakoş E. Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılmış sıçanlarda 7-Nitroindazo'lun anksiyete ve uzamsal bellek üzerine etkileri. 31. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2005; Özet Kitabı: 156.
42. Essizoglu A, Yıldırım EA, **Mengi M**, Yurdakos E. The effects of 7-nitroindazole on anxiety and spatial memory of rats exposed to chronic immobilization stress. 4th National Congress of Neuroscience 2005; Neuroanatomy 4(Supl.1) 37-38.
43. Karakoc Y, Kasar M, **Mengi M**, Yurdakos E, Barutcu BU. Effects of tianeptine pretraetment on trace elements levels in brain, liver and in spleen in chronically immobilized rats. 4th National Congress of Neuroscience 2005; Neuroanatomy 4(Suppl.1) 38.
44. Karanlı TA, **Mengi M**, Yurdakoş E. 5 günlük sub-anestezik ketamin uygulamasının emosyonel öğrenme süreci üzerine etkileri. 31. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2005; Özet Kitabı: 118.
45. Dedeoğlu BD, Altan M, **Mengi M**, Metin G, Süzer Ö. Sıçanlarda, kronik antrenman sürecinde uygulanan intermittan hipobarik koşulların kalp üzerine etkileri. Türk Farmakoloji Derneği, 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi 2005, Özet Kitabı: 166.

46. Karsli AT, **Mengi M**, Yurdakos E. Effects of ketamin application at a subanesthetic dose for 5 days on emotional learning process. 5th National Congress of Neuroscience 2006; Neuroanatomy 5(supl.1): 38-39.
47. Dedeoglu BD, Altan M, **Mengi M**, Metin G, Suzer O. Effects of intermittent conditions on chronically exercised rat hearts. Acta Pharmacologica Sinica, 15th World Congress of Pharmacology 2006; Abstract book: 159.
48. Altan, M., Gülyaşar T, **Mengi M**, Metin G, Yiğit G. Hipobarik uygulama ve kronik antrenmanın sıçanlarda hemopoietik parametrelere etkisi. 32. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2006; Özet kitabı: 75.
49. Altan M, **Mengi M**, Metin G, Yurdakos E, Cakar L. The effects of chronic exercise on anxiety and emotional memory in rats. 6th National Congress of Neuroscience 2007; Neuroanatomy 6(supl.1): 30.
50. Karakoc Y, Turhan S, Yildirim EA, **Mengi M**, Yurdakos E. NeuropeptideY alters stres-induced changes in trace element concentrations of brain in chronically immobilized rats. 6th National Congress of Neuroscience 2007; Neuroanatomy 6(supl.1): 31.
51. Yurtsever OD, **Mengi M**, Yurdakos E. The effects of acute immobilization stress on spatial memory and learned helplessness. 6th National Congress of Neuroscience 2007; Neuroanatomy 6(supl.1): 31.
52. Karsli TA, **Mengi M**, Yurdakos E. Effect of ketamin application at a sub-anesthetic dose for 5 days on emotional and spatial learning. 6th National Congress of Neuroscience 2007; Neuroanatomy 6(supl.1) 31.
53. **Mengi M**, Altan M, Metin G, Yurdakos E, Cakar L. The effects of intermittent hypobaric conditions on anxiety and learned helplessness of rats. 6th National Congress of Neuroscience 2007; Neuroanatomy 6(supl.1): 32.
54. Kucur M., Metin G, Altan M, İşman F, **Mengi M**, Koç N, Çakar L. Düzenli yüzme sürecinde E vitamini desteğinin redoks dengesi üzerine etkisi. 1. Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu 2007, Genel Tıp Dergisi, Ek sayı: 18.
55. Essizoglu A, Yildirim EA, **Mengi M**, Yurdakos E. The effects of 7-nitroindazole on trace element levels of various tissues in chronically immobilized rats. 7th National Congress of Neuroscience 2008; Neuroanatomy 7(Supl.1) 11.
56. Karşı A, **Mengi M**, Yurdakos E. Effects of chronic subanesthetic ketamine application as an experimental schizophrenia model on emotional and cognitive processes. 5th International Cognitive Neuroscience Forum 2008; Abstract book 95.

57. Essizoglu A, Yildirim EA, **Mengi M**, Yurdakos E. The effects of nitric oxide inhibition by 7-nitroindazole on behavior and spatial memory in rats exposed to chronic immobilization stress. 10th International Conference on Cognitive Neuroscience 2008; Abstract book: 185.
58. Karsli A, **Mengi M**, Yurdakos E. Effects of chronic subanesthetic ketamine application as an experimental schizophrenia model on emotional and cognitive processes. 10th International Conference on Cognitive Neuroscience 2008; Abstract book: 181.
59. Metin G, Altan M, Kucur M, Atukeren P, **Mengi M**, İşman FK, Çakar L, Gümüştas K, Zengin E. Düzenli antrenman sırasında aralıklı hipobarik uygulama veya E vitamini desteğinin sıçan akciğer dokusu üzerine etkileri. TÜSAD 30. Ulusal kongresi 2008; Solunum: 10: 73.
60. Şahin G, Güner İ, Yelmen NK, Şimşek G, **Mengi M**, Yaman O. Anesteziye tavşanlarda santral fluoxetin'in solunum düzenlenmesindeki rolü. TÜSAD 30. Ulusal Kongresi 2008; Solunum: 10: 20.
61. Şahin G, Güner İ, Yelmen NK, Şimşek G, **Mengi M**, Yaman O. Anesteziye tavşanlarda santral fluoxetin'in solunum düzenlenmesindeki rolü. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 34. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2008; Özet Kitabı: 58.

ÖDÜLLER

1.

Mengi M, Hasanoğlu A, Yurdakoş E. “Bradikininin Anksiyojenik Etkisinde Santral Amigdala Çekirdeğinin Rolü” adlı çalışma,

a) Beyin Araştırmaları Derneği, Pharmacia&Upjohn 1998, 5. Araştırma Teşvik Ödülü, Birincilik,

b) Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 1998 Genç Araştırmacılar Ödülü, İkincilik derecelerini kazanmıştır.

2.

Yıldırım EA, **Mengi M**, Turhan S, Yurdakoş E. “Atrial Natriüretik Peptidin Kronik İmmobilizasyon Stresi ile Oluşturulmuş Anksiyete Üzerine Etkisi” adlı çalışma,

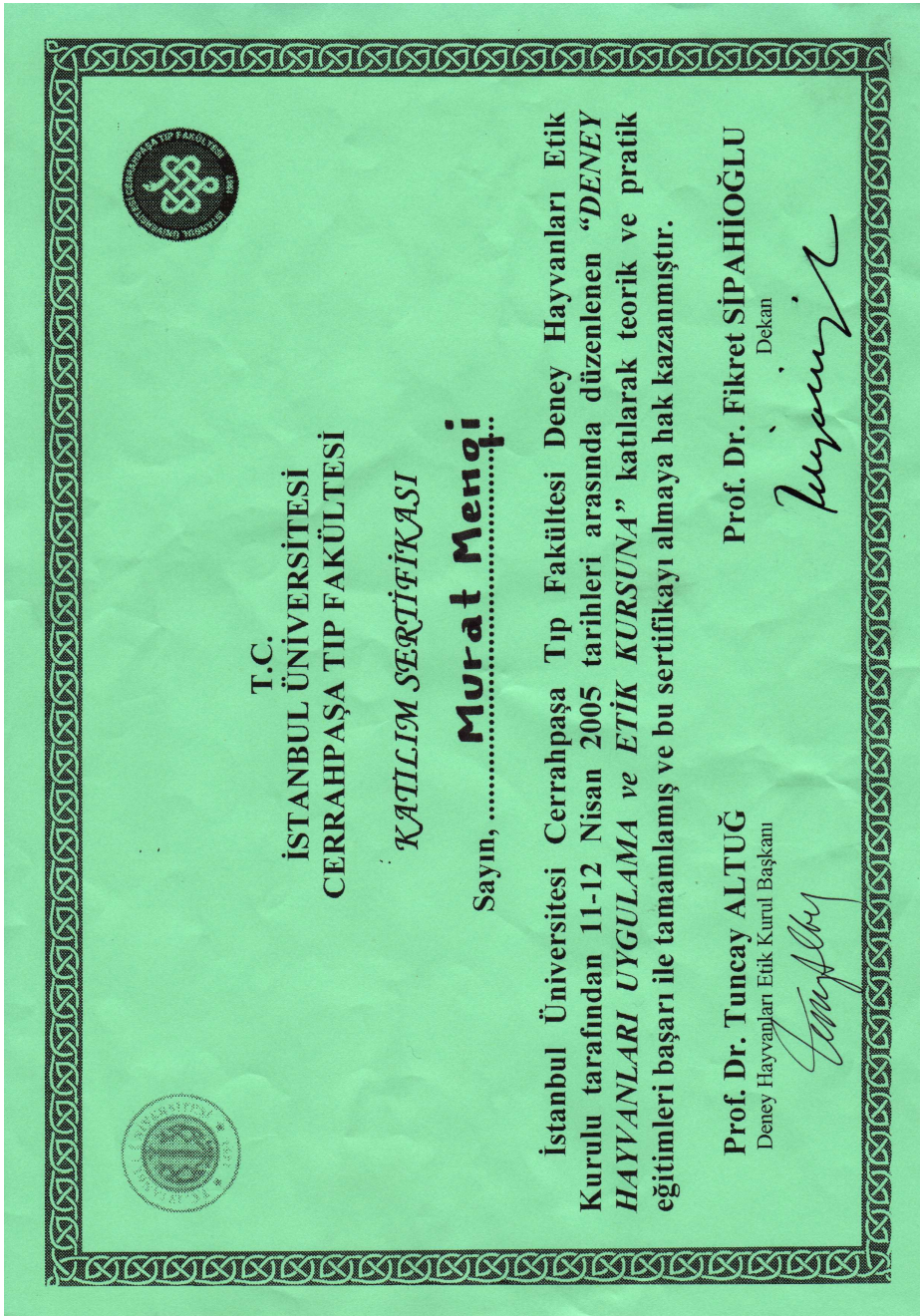
a) Türkiye Psikiyatri Derneği Ulusal Kongresi 2002 Araştırma ikincilik ödülünü almıştır.

b) İstanbul Tabip Odası Cengiz Çetin Asistan Tez Yarışması, Birincilik Ödülü almıştır.

3.

Kaşar M, Macar T, **Mengi M**, Yıldırım EA, Yurdakoş E. “Akut ve Kronik Stres Koşullarında Stres Öncesi Tianeptin Uygulamasının Emosyonel Aktivite ve Mekansal Bellek Üzerine Etkileri” adlı çalışma, 2004 Eczacıbaşı Tıp Öğrencileri Proje Teşvik Ödülünü kazanmıştır.

SERTİFİKA



Özel İlgi Alanları (Hobileri): Amatör Balıkçılık.