

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI TİP ANTİDEPRESANLARIN DİŞİ
SIÇANLARDA PUBERTE ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nazife ÜLKER

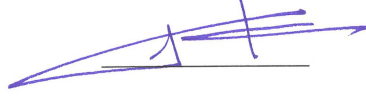
2015

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

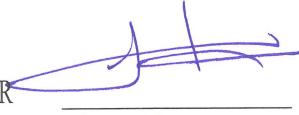
Doç. Dr. Sinan CANPOLAT



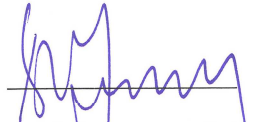
Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR



Prof. Dr. Bayram YILMAZ



Doç. Dr. Sinan CANPOLAT



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman yönlendirici, öğretici ve eğitici olan; güler yüzünü, sabrını ve hoşgörülü yaklaşımını hiçbir zaman esirgemeyen, tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Sinan CANPOLAT'a ve Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım

Kısa zamanda çok şey öğrendiğim, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan Sayın Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. İhsan SERHATLIOĞLU'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda çok emeği geçen, desteğini her zaman hissettiğim değerli iş arkadaşım, kardeşim, Arş. Gör. Ahmet YARDIMCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın yürütülmesinde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak, değerli emekleri, hoşgöruları ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan Gökçen ÖZDEMİR'e, Betül GÖK'e ve çok değerli abilerim Öğr. Gör. Özgür BULMUŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Zafer ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım. İş ve oda arkadaşlarım Arş. Gör. Sermin ALGÜL ve Arş. Gör. Zübeyde ERCAN'a desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Histopatolojik incelemelerde çok büyük emeği geçen Sayın Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU'na, Arş. Gör. Nalan KAYA ve Osman Fatih YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Araya mesafeler girmesine rağmen, dostluklarını, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim, varlıkları ile huzur bulduğum Ezgi ODABAŞ'a ve Gülseren IRMAK'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana hep güvenen babam Mehmet ÜLKER ve annem Tülay ÜLKER'e, uzakta olsada hep yanımda hissettiğim ablam Fatma ÜLKER PEKER'e, değerlimiz Mustafa ÜLKER'e ve evimizin neşesi, arkadaşım ve kardeşim Mehtap ÜLKER'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmanın yürütülmesi için gerekli desteği 113S193 numaralı proje kapsamında sağlayan TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1.ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3.GİRİŞ	5
3.1. Puberte.....	5
3.1.1. Puberte Fizyolojisi	7
3.2. Pubertenin Bileşenleri	8
3.2.1 GnRH Nöron Sistemi.....	8
3.2.2. GnRH Sekresyonu	9
3.2.3. Gonadotropinler	11
3.2.4. Cinsiyet Steroid Hormonları.....	14
3.2.4.1. Testosteron	15
3.2.4.2. Östrojen ve Progesteron	15
3.2.5. Kisspeptin ve GPR54 Sistemi.....	17
3.2.6. Leptin ve Puberte	20
3.2.7. Pubertenin Başlamasında Rol Oynayan Diğer Faktörler	22
3.2.7.1. Pubertenin Başlamasında Rol Oynayan İnhibitör Faktörler	22
3.2.7.2. Pubertenin Başlamasında Rol Oynayan Uyarıcı Faktörler	24
3.3. Dişi Sıçanlarda Üreme Fizyolojisi	27
3.3.1. Dişi Sıçanlarda Puberte.....	27

3.3.2. Dişi Sıçanlarda Pubertenin Nöroendokrin Mekanizması.....	28
3.3.3. Dişi Sıçanlarda Üremenin Fonksiyonel Anatomisi	30
3.3.4. Dişi Sıçanlarda Östrus Siklusu	31
3.3.4.1. Östrus Döngüsünün Evreleri	31
3.4. Antidepresanlar	33
3.4.1. Antidepresanların Sınıflandırılması.....	33
3.4.2. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	34
3.4.2.1. Paroksetin.....	37
3.4.3. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri (NDRI).....	39
3.4.3.1. Bupropiyon.....	40
3.4.4. Agomelatin.....	42
4. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri	46
4.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	47
4.3. Puberteye Geçişin Belirlenmesi	48
4.4. Hayvanların Vücut Ağırlığının Takibi	49
4.5. Yem ve Su Tüketiminin Belirlenmesi	49
4.6. Hayvanların Östrus Siklusunun Takibi	49
4.7. Cerrahi İşlemler	50
4.8. ELISA Yöntemi.....	50
4.9. Uterus ve Ovaryum Dokularının Histopatolojik İnceleme Süreci	52

4.10. İstatistiksel Analiz	53
5. BULGULAR	54
5.1. Puberteye Giriş Yaşı.....	54
5.2. Puberte Ağırlığı	55
5.3. Yem Tüketimi.....	56
5.4. Su Tüketimi	59
5.5. Canlı Ağırlık Artışı.....	62
5.6. Gonadotropin Seviyeleri.....	65
5.7. Serum Östradiyol Seviyeleri.....	66
5.8. Serum Leptin Seviyeleri	67
5.9. Ovaryum ve Uterus Histolojisi.....	68
5.10. Uterus, Ovaryum ve Beyin Doku Ağırlıkları	78
6. TARTIŞMA	81
6.1. Antidepresanların Puberte Üzerine Olan Etkileri.....	81
6.1.1. Paroksetinin Etkisi	81
6.1.2. Bupropiyonun Etkisi	82
6.1.3. Agomelatinin Etkisi	83
6.2. Antidepresanların Beslenme ve Ağırlık Değişimi Üzerine Olan Etkileri ..	85
6.2.1. Paroksetinin Etkileri	85
6.2.2. Bupropiyonun Etkileri	88
6.2.3. Agomelatinin Etkileri	90

6.3. Antidepresanların Bazı Hormon Seviyelerine Etkileri.....	91
6.3.1. Paroksetinin Etkileri	91
6.3.2. Bupropiyonun Etkileri	92
6.3.3. Agomelatinin Etkileri	93
6.4. Antidepresanların Ovaryum ve Uterus Üzerine Etkileri	94
7. KAYNAKLAR	97
8. ÖZGEÇMİŞ.....	105

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Östrus döngüsünün evrelerinde davranış ve vajinal sitoloji.....	32
Tablo 2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması.....	34
Tablo 3. Kullanılan sıçan yeminin içeriği.....	47
Tablo 4. Histolojik takip serileri.....	52
Tablo 5. Puberteye giriş yaşı ve puberte ağırlıkları.....	54
Tablo 6. Kümülatif olarak hesaplanan günlük yem tüketim ortalamaları (g/100 g CA).....	57
Tablo 7. Kümülatif olarak hesaplanan günlük su tüketim ortalamaları (mL).....	60
Tablo 8. Günlük vücut ağırlığı yüzde değişim ortalamaları (prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar).....	63
Tablo 9. Gonadotropin, östradiyol ve leptin seviyeleri.....	66
Tablo 10. Uterus, ovaryum ve beyin doku ağırlıkları.....	78

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erkek üreme sisteminin düzenlenmesi.....	13
Şekil 2. İnsanda endojen GnRH sekresyonunun markerleri olarak periferik LH ve FSH serum ölçümü.....	14
Şekil 3. Kiss1 gen ürünleri olan kisspeptin formları.....	18
Şekil 4. Sıçanlarda adolesan ve pubertal gelişimde meydana gelen olayların zamanlamasının genel gösterimi.....	28
Şekil 5. Paroksetinin kimyasal yapısı.....	38
Şekil 6. Bupropiyon ve metabolitlerinin kimyasal yapısı.....	41
Şekil 7. Agomelatinin kimyasal yapısı.....	43
Şekil 8. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında puberteye giriş günlerinin yüzde dağılımı.....	55
Şekil 9. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında pubertal ağırlıklar	56
Şekil 10. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının 69 günlük dönemde kümülatif olarak tükettikleri yem miktarları.....	59
Şekil 11. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının 69 günlük dönemde kümülatif olarak tükettikleri su miktarları.....	62

Şekil 12. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde vücut ağırlığında oluşan değişimlerin yüzdesi.....	65
Şekil 13. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının LH ve FSH seviyeleri.....	66
Şekil 14. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının östradiyol seviyeleri	67
Şekil 15. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının leptin seviyeleri.....	68
Şekil 16. Kontrol grubuna ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü.....	69
Şekil 17. Paroksetin grubuna ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü.....	70
Şekil 18. Paroksetin grubuna ait over kortikal stromasında yer alan damarlardaki aşırı dilatasyon ve konjesyonun histolojik görünümü.....	70
Şekil 19. Bupropiyon grubuna ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü.....	71
Şekil 20. Agomelatin grubuna ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü. PAS x 200.....	72
Şekil 21. Agomelatin grubuna ait ovaryum dokusunun histolojik görünümü. H&E x 200.....	72
Şekil 22. Kontrol grubuna ait uterus dokusunun histolojik görünümü. PAS x 200.....	73

Şekil 23. Kontrol grubuna ait uterus dokusunun histolojik görünümü. PAS x 400.....	74
Şekil 24. Paroksetin grubuna ait uterus dokusunun histolojik görünümü.....	75
Şekil 25. Paroksetin grubuna ait uterus dokusunda inflammatuar hücreler ve vakuolizasyonun histolojik görünümü.....	75
Şekil 26. Bupropiyon grubuna ait uterus dokusunun histolojik görünümü.....	76
Şekil 27. Agomelatin grubuna ait uterus dokusunun histolojik görünümü. PAS x 200.....	77
Şekil 28. Agomelatin grubuna ait uterus dokusunun histolojik görünümü. PAS x 400.....	77
Şekil 29. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının uterus ağırlıkları	79
Şekil 30. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının ovaryum ağırlıkları.....	79
Şekil 31. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının beyin dokusu ağırlıkları.....	80

KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT	: Serotonin
ADH	: Antidiüretik Hormon
ARC	: Arkuat Nükleus
AVPV	: Anteroventral Periventriküler Çekirdek
CA	: Canlı Ağırlık
CYP	: Sitokrom P450
db/db	: Genetik Olarak Diyabetli
DHT	: Dihidrotestosteron
E2	: 17 β östradiyol
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ER	: Östrojen Reseptörü
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HHG	: Hipotalamus Hipofiz Gonadal Aks
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LH	: Luteinizan Hormon
MBH	: Medial Bazal Hipotalamus
NDRI	: Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörü
NE	: Norepinefrin
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NPY	: Nöropeptid Y
ob/ob	: Leptin Gen Mutasyonlu Obez
Ort $\pm$ SH	: Aritmetik Ortalama $\pm$ Standart Hata
P	: Postnatal
PAS	: Periyodik Asit Schiff
POA	: Preoptik Alan
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü

1.ÖZET

Bu tez çalışmasında, farklı antidepresan gruplarında yer alan paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin dişi sıçanlarda puberteye geçiş üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, antidepresanların beslenme davranışı, ağırlık değişimi, serum luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), östradiyol ve leptin düzeyleri ve üreme organları üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir.

Çalışmada toplam 40 adet Spraque-Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmış ve her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 grup oluşturulmuştur (kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin). Postnatal 21. günden 90. güne kadar oral gavaj ile her gün; 3.6 mg/kg paroksetin, 17 mg/kg bupropiyon ve 10 mg/kg agomelatin uygulaması yapılmıştır. Benzer şekilde kontrol grubuna ise serum fizyolojik verilmiştir. Uygulama süresince, tüm gruplarda yer alan sıçanların; pubertenin morfolojik belirteci olan vajinal açılma günleri, günlük olarak tükettikleri yem ve su miktarı ile ağırlık değişimleri belirlenmiştir. Çalışma sonunda, sıçanlardan alınan kan örnekleri ile LH, FSH, östradiyol ve leptin seviyeleri belirlenmiş ve ayrıca hayvanların uterus ve ovaryum dokularının histopatolojik incelemesi yapılmıştır.

Paroksetin ve agomelatin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pubertenin anlamlı bir şekilde daha erken başladığı görülmüştür. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bupropiyon grubunun puberteye giriş günü medyanının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca antidepresanların, gıda alımını ve vücut ağırlığını farklı günlerde değiştirdiği görülmüştür. Kontrol grubuna göre, serum LH, FSH ve leptin düzeylerinde

anlamalı bir farklılık olmadığı fakat agomelatin grubunda östradiyol düzeyinde anlamalı bir artış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, antidepresanların uterus ve ovaryum dokularında çeşitli morfolojik değişimlere neden olduğu da görülmüştür.

Sonuç olarak, ilk kez bu tez çalışması ile farklı etki mekanizmalarına sahip olan ve antidepresan olarak kullanılan paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin kronik uygulamasının dişi sıçanlarda puberteyle birlikte bazı üreme parametrelerini etkileme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Puberte, antidepresan, paroksetin, bupropiyon, agomelatin, dişi sıçan.

2. ABSTRACT

Effects of Different Type Antidepressants on Puberty Onset in Female Rats

The purpose of this study was to investigate the effects of paroxetine, bupropion and agomelatine, classified in different antidepressants group, on onset of puberty in female rats. Also, the effects of these antidepressants on feeding, weight change, serum luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol and leptin hormone levels and reproductive organs were evaluated.

For the experimental studies, totally 40 female Sprague Dawley rats were used. All animals were randomly divided into four groups (control, paroxetine, bupropion and agomelatine) and each group consisted of 10 rats. The animals started to receive daily oral paroxetine (3.6 mg/kg), bupropion (17 mg/kg) and agomelatine (10 mg/kg) from post-natal day 21 to 90 day. Similarly, the control group received only physiological saline. Along treatment, vaginal opening (VO), morphological sign of the puberty in female rats, was evaluated and the animals were monitored daily food and water intake and body weight gain in all groups. End of the experiment, serum LH, FSH, estradiol and leptin levels were measured and also histopathological examination of uterine and ovarian were performed.

Chronic oral administration of paroxetine and agomelatine advanced VO compared with control rats. Although not significant, median day of vaginal opening of bupropion-treated group was lower compared with control group. Antidepressants changed food intake and body weight in different days. There was no significant change in serum LH, FSH and leptin levels but there was significant

increase in serum estradiol level in agomelatin-treated group compared to control group. In addition, exposure of rats to chronic antidepressants caused several morphological changes in the uterine and ovarian.

In conclusion, results of this thesis study first demonstrated that chronic treatment of paroxetine, bupropion and agomelatine its mechanism of action is different and used as antidepressants, have the affecting potential to puberty onset and several reproductive parameters in female rats.

Keywords: Puberty, antidepressant, paroxetine, bupropion, agomelatine, female rats.

3.GİRİŞ

3.1. Puberte

Puberte bir olay değil bir süreçtir ve hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının olgunlaşma süreci olarak tanımlanmaktadır. Buna bağlı olarak puberteyle birlikte, genital organlarda gelişim ve büyümenin yanı sıra fiziksel ve fizyolojik değişimler de meydana gelmektedir. Sonuç olarak da puberteyle birlikte üreme kapasitesi kazanılmış olur (1, 2).

Puberte, HHG aksının yeniden aktivasyonu sonucu beyinde başlar ve bu eksenin aktif hale gelmesi gonadal olgunlaşma ile sonuçlanır (1, 3). HHG aksının düzenlenmesi, puberte süresince olgunlaşan karmaşık feedback sistemi ile gerçekleşir. HHG aksı üreme işlevinin devam ettiği sürece fonksiyonel olarak kalır. Bu sistemin puberteyle birlikte yeniden aktif hale gelmesinin mekanizması ise henüz tam olarak bilinmemektedir (1).

Puberte, çocukluk dönemi ile yetişkinlik dönemi arasında meydana gelmektedir. Kompleks bir biyolojik süreç olan puberte; seksüel gelişimi, hızlanmış doğrusal gelişimi ve adrenal olgunlaşmayı içermektedir. Gonadotropin serbestleştirici hormonun (GnRH) hipotalamustan salgılanmaya başlaması ile birlikte puberte başlar (4, 5). Pulsatil GnRH salınımı; HHG aksının düzenlenmesinde ve üremenin kontrolünde anahtar bir rol oynamaktadır (6). Pubertenin ilk endokrin olayı; hipotalamustan salınan pulsatil GnRH'ya yanıt olarak hipofiz bezinden salınan nokturnal pulsatil luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) sekresyonundaki artıştır (7).

Puberte ve adolesan terimleri sık sık birbirinin yerine kullanılmasına rağmen farklı kavramlardır. Her iki dönemde de çocukluktan yetişkinliğe geçiş söz konusudur. Fakat puberte, seksüel olarak üremenin elde edildiği periyot olarak tanımlanırken, adolesan ise seksüel olgunlaşmanın yanı sıra kognitif, sosyal ve emosyonel olgunlaşmanın da kazanıldığı dönem olarak ifade edilmektedir. Pubertenin biyolojik belirteci; gonadal steroid hormon sekresyonundaki artıştır. Bu artışa bağlı olarak, göğüs gelişimi ya da sakal çıkması gibi üreme olgunlaşmasının belirtileri görülür. Adolesanda ise kortikal ve limbik bölgenin yeniden biçimlenmesi sonucu yetişkin idrak edinimi, karar verme stratejilerinin ve sosyal davranışların oluşumu söz konusudur. Puberte ortalama 3-4 yıl sürmektedir. Daha geniş bir kapsam olan adolesan ise puberteden daha sonra sonlanmaktadır (3, 7-9).

Klinik olarak puberte, ani büyüme ile ilişkilendirilmiş ikincil seksüel karakterlerin kazanılması ile nitelendirilir. İkincil seksüel olgunlaşma; göğüs ve üreme organlarının olgunlaşması, pubik ve aksillar kıllanma ve testis hacminde artış ile karakterize edilir. Kızlarda meme gelişiminin başlaması ile beraber ani büyüme olur. Erkeklerde ani büyüme ise 10 mL testis hacmine sahip olduğunda meydana gelmektedir. Kronolojik olarak kızlar erkeklerden daha erken yaşta puberteye girmesine rağmen, fertilité başlangıçları genellikle menarştan sonraki ilk bir ya da iki yıl sonradır (7). Lineer büyümedeki ve vücut kompozisyonundaki pubertal değişimler kronolojik yaştan ziyade HHG aksındaki değişimlerle yakından alakalıdır (10).

Pubertal gelişimdeki bozukluklar; erken olgunlaşma ve gecikmiş puberte olarak iki başlık altında toplanmaktadır. Erken olgunlaşma; kızlarda 8 erkeklerde

9 yaşından önce seksüel karakterlerin gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Gecikmiş puberte ise kızlar 13.4 ve erkekler 14 yaşında iken pubertenin herhangi bir belirtisinin görülmemesi olarak ifade edilmektedir (7).

3.1.1. Puberte Fizyolojisi

HHG aksının pubertal olgunlaşması GnRH nöronlarının aktivasyonu ile başlar. Prepubertal periyot süresince, GnRH nöronlarının salınım aktivitesi gonadal büyümeyi desteklemek için düşük seviyede olup yeterli değildir. Pubertenin başlaması, GnRH'nın aralıklı episodik salınımının frekansındaki ve amplitütündeki kademeli artışı ile nitelendirilir. GnRH, hipofiz bezini uyararak gonadotropinlerin (LH ve FSH) sentezini ve sekresyonunu sağlar. Sonuç olarak, LH ve FSH'nın salgılanmasındaki artış testis ve ovaryumun hedef dokularından östradiyol ve testosteron üretimine yol açar. Bu gonadal steroid hormonların salgılanması ile birlikte meme, uterin dokusu, testis ve penisin yapısı ve boyutunda artış olur (1, 7, 8).

Gonadal steroidler hem gonadal fonksiyonlarda hem de üreme davranışında son derece önemlidirler. Gonadlarda, steroid hormonlar spermatogenezde ve folikül olgunlaşmasında rol oynarlar. Beyinde ise bu steroidler, GnRH sekresyonunu nöroendokrin feedback mekanizması ile etkilerler (3).

Puberte süresince cinsiyet steroid üretimindeki artışın devam etmesi ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimine yol açmaktadır. Pubertede meydana gelen bu morfolojik değişiklikler kızlarda genellikle 8-12, erkeklerde ise 9-14 yaşları arasında başlamaktadır. Fakat pubertenin başlama zamanı; beslenme, çevresel

faktörler, ırk ve etnik köken gibi genetik etmenleri de içeren birçok faktörden etkilenmektedir (2, 9, 11).

Puberte içsel ve dışsal uyaranlar tarafından programlanmıştır. Bu uyaranlar üreme olgunlaşması için gerekli sinyalleri üretmekte ve bu sinyaller de türler ve cinsiyetler arasında farklılıklar göstermektedir. İçsel uyaranlara leptin, glukoz ve insülin; dışsal uyaranlara ise gıda alımı ve fotoperiyot (örneğin melatonin) örnek olarak verilebilir (8).

3.2. Pubertenin Bileşenleri

3.2.1 GnRH Nöron Sistemi

GnRH üremenin hormonal basamaklarında merkezi bir düzenleyicidir. GnRH, 1970'lerin başında tanımlanmış 10 aminoasitli bir peptittir ve bazal hipotalamusun median eminens bölgesinde sinir uçlarından pulsatil olarak salınmaktadır (3, 12, 13). GnRH'nın pulsatil salınımı; hipotalamik GnRH nöronlarının içsel bir özelliğidir (14).

GnRH nöronlarının çok büyük görevlerinin olmasına rağmen sayıları şaşırtıcı bir şekilde azdır. Memeli türlerinde bu sayı 1000 ile 3000 arasındadır. Nörosekretuar GnRH nöronları **GnRH atım jeneratörü** olarak da adlandırılmaktadır. Bu nöronlar, hipotalamik-hipofizer portal dolaşımda yer alan periyodik pulsatil GnRH salınımında nöral sinyaller üretmek için koordineli hareket ederler. Ayrıca, GnRH'nın pulsatil salınımında bir osilatör olarak fonksiyon gösterirler (3, 15).

GnRH nöronları erken embriyonik gelişim süresince nazal plakod bölgesinden köken almaktadır. Bu hücreler beyne göç ederler ve Brokanın çapraz

bantı, septum, lamina terminalisin organum vaskulozumu, preoptik alan ve hipotalamus boyunca dağınık olarak yayılırlar. GnRH nöronlarının geniş çapta dağılımı, bu nöronların afferent inputlarının fenotipini ve kaynağını belirlemeyi zorlaştırmaktadır (3). Bu nedenle deneysel çalışmalarda daha çok GnRH'yı eksprese eden hücre hatları kullanılmaktadır. Örneğin, GT1 nöronlarının ve subklonlarının GnRH'yı sentezleyen ve sekrete eden immortalize hücre hatları olarak kullanıldığı bilinmektedir (16).

Birçok GnRH nöronu basit bir unipolar ya da bipolar morfolojiye sahiptir. Diğer nöronlarla karşılaştırıldığında GnRH nöronlarının uyarılması seyrekir. Buna rağmen GnRH nöronları, median eminense epizodik hormon salınımını eş zamanlı olarak gerçekleştirmek için gerekli ateşlemeyi yaparlar (3).

GnRH, hipotalamik nöronlarda enzimatik yöntemle öncül polipeptitlerden sentezlenmekte ve depo granüllerde depolanmaktadır. Daha sonra ise aksonlardan median eminensin dış bölgesine taşınmaktadır. Hipofiziyal portal sistemde yer alan yaklaşık 1000 adet nöronun sinir uçlarından senkronize atımlar şeklinde her 30-120 dakikada salınmaktadır. Bu salınım da hipofiz gonadotroplarından FSH ve LH'nin biyosentezini ve sekresyonunu uyarmaktadır (17).

3.2.2. GnRH Sekresyonu

Epizodik hormon salınımı HHG sistemin karakteristik özelliklerinden birisidir. Hipofiz gonadotroplarından salınan gonadotropinler, hipotalamusta GnRH üreten nöronların pulsatil salınım aktivitesini göstermektedir. Literatürde, hem *in vitro* hem de *in vivo* yapılan çalışmalarda GnRH salınımının pulsatil olduğu gösterilmiştir (11). Devamlı GnRH salınımının ise FSH ve LH salınımını

ve gen transkripsiyonunu baskıladığı ifade edilmektedir (18). Pulsatil salınım kalsiyuma bağımlıdır ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) ile uyarılır. Pubertede, pulsatil GnRH sekresyonundaki artış oldukça kompleks ve karışık olan hipotalamik etkileşimleri göstermektedir. Bu hipotalamik etkileşimler genetik faktörler ve çevresel sinyallerden önemli derecede etkilenmektedir (11, 14).

Ovaryan granüloza hücreleri, testis hücreleri, insan plasentası, immün sistem, Rathke kesesi ve hipofiz bezinde GnRH üretimi mevcuttur. Dolayısı ile merkezi GnRH sistemine ek olarak periferik sistemde de GnRH üretiminin olduğu görülmektedir (14).

İnsanlarda, şimdiye kadar GnRH'nın tanımlanmış 3 tipi bulunmaktadır: GnRH-I, GnRH-II ve GnRH-III. Omurgalılarda GnRH'nın tanımlanmış toplam 23 farklı formu bulunmaktadır ve bunlar dokularda geniş oranda dağılmaktadır. GnRH'nın bu formlarının merkezi ve periferik sinir sisteminde; nöroendokrin, parakrin, otokrin ve nörotransmitter/nöromodülatör gibi farklı fonksiyonları bulunmaktadır (17, 18).

GnRH-I, FSH ve LH'nın düzenlenmesinde, sentezinde ve sekresyonunda görevli olan klasik hipotalamik hormondur. GnRH-II ilk olarak beyin dokusunda tanımlanmış olup endometriyum, meme ve overler gibi diğer periferik dokularda da bulunmuştur. GnRH-III'ün ise insandaki rolü hala tam olarak bilinmemektedir (18).

İnsanda GnRH'nın 2 reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar GnRH-I reseptörü (GnRH-IR) ve GnRH-II (GnRH-IIR) reseptörüdür. GnRH-I reseptörü beyin yanı sıra; plasenta, ovaryan foliküller, periferik kan, karaciğer, iskelet kası gibi çeşitli

dokularda; GnRH-II reseptörü ise hipofiz, plasenta, overler, uterus, prostat, olgun sperm ve karaciğer gibi birçok yerde bulunmaktadır (18).

İnsanlarda, gebeliğin 9. haftasından itibaren GnRH salınımı başlamaktadır. Dişi fetusta gebeliğin 22-25. haftalarında; erkek fetusta ise 34-38. haftalarında maksimum GnRH artışı görülmektedir. Ayrıca dişilerde GnRH seviyesinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (2).

3.2.3. Gonadotropinler

Gonadotropik hormonlar glikoprotein yapıda olup ön hipofiz bezinde gonadotrop hücrelerinden salgılanmaktadır. GnRH salgılandıktan sonra, dakikalar içerisinde LH ve FSH salgısı başlar ve tüm yaşlarda gonadotropinler pulsatil salgılanmaktadır (18-20).

LH salgılanması tamamen pulsatil olarak salınan GnRH'ya bağlı olarak gerçekleşir. Bu nedenle GnRH aynı zamanda LH-serbestleştirici hormon olarak da ifade edilmektedir. FSH salgısı ise GnRH salgılanmasındaki değişimlere bağlı olarak çok hafif artış ya da azalma gösterir (21).

Erkeklerde FSH testislerden sperm oluşumunu (spermatogenezi) düzenlerken, LH Leyding hücrelerinden testosteron salgılanmasını uyarır. Kadınlarda ise FSH, ovaryan foliküllerin gelişimini ve salgısını uyarırken, LH ovulasyonun ve korpus luteumun oluşumunu sağlar. Ayrıca östrojen ve progesteron yapımını uyarır (22). Puberteden sonra, erkeklerde gonadotropin salgısının dönemleri yoktur. Dişilerde ise, menstrüasyon, gebelik ve emzirme dönemleri için gonadotropinlerin düzenli ve belirli sırayı takip eden salgıları gereklidir (23).

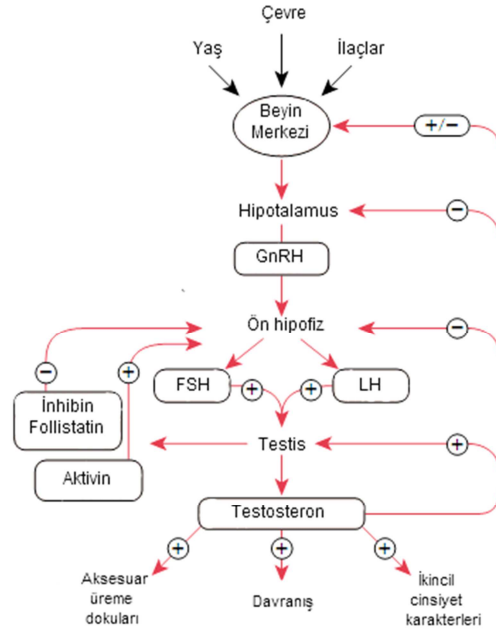
Neonatal dönemde de gonadotropinler pulsatil formda salınmaktadır. Bu dönemde, erkeklerde LH salınımı FSH salınımına göre daha baskın olmakla birlikte bu durum kızlarda tam tersidir. Neonatal dönemdeki GnRH-etkili LH salınımı cinsiyet steroidlerinin yetişkin seviyesini etkilemektedir (24).

Kızlarda 12, erkeklerde 6. ayın başlangıcında GnRH salınım aktivitesinde belirgin azalma görülmektedir. Buna bağlı olarak, gonadotropin seviyesi ve cinsiyet steroid sekresyonu orta-çocukluk dönemi boyunca azalır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise, bu dönem süresince gonadotropin atımlarının devam ettiği fakat amplitütlerinde önemli derecede azalma olduğu ifade edilmektedir (24).

Puberte başlangıcından birkaç yıl önce gonadotropin sekresyonunda artış olur. Yetişkinlerde her 90 dakikada pulsatil gonadotropin salınımı gerçekleşmektedir ve bu da gonadal cevapta önemlidir. Pulsatil gonadotropin salınımı nokturnal olarak başlar ve zaman ilerledikçe gonadotropin atım sıklığı ve amplitütünde ilerleyici bir artış olur. İkincil cinsiyet karakterlerini etkilemeye yetecek kadar gonadal cinsiyet steroidleri salgılandığı zaman fenotipik olarak pubertenin başladığı kabul edilir (2, 7).

LH sekresyonundaki artış testosteronun dolaşımdaki seviyesini artırmaktadır. Çünkü LH, testislerden testosteron salgılanması için başlıca uyarandır. LH gonadal steroidlerin negatif feedback etkisine oldukça hassastır. Örneğin testosterondaki küçük bir artış LH salınımındaki artışı durdurabilir (Şekil 1). Testosteron; östrojen reseptörü- α (ER α) ve androjen reseptörlerinin aktivasyonu aracılığı ile gonadotropin sekresyonunu baskılamaktadır. Puberte

ilerledikçe, LH salınımının amplitütündeki artış testosteron seviyesindeki artış ile birlikte devam etmektedir (10). Aynı zamanda, hipotalamustaki feedback hassaslığı da azalır. Yetişkinlikte LH salınımı gün ve gece boyunca düzenli olarak meydana gelir (24, 25).

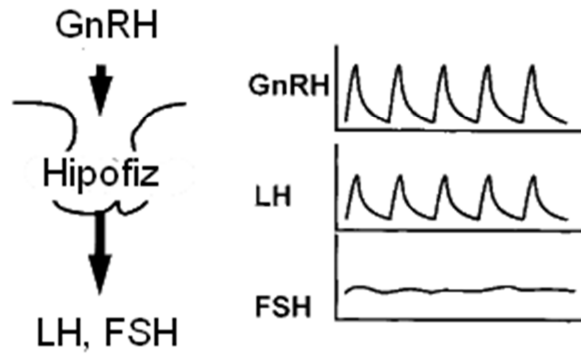


Şekil 1. Erkek üreme sisteminin düzenlenmesi. Pozitif ve negatif düzenlemeler sırası ile + ve – işaretleri ile gösterilmiştir (26).

Puberte ilerledikçe, pulsatil gonadotropin salınımı 24 saat boyunca ve yüksek amplitütte gerçekleşir. Erkeklerde LH'nın ilk nokturnal salınımından sonra testosteron seviyesinde artış başlar. Sabahın erken saatlerinde pik yapar ve daha sonra gün içerisinde düşüş gerçekleşir. Kızlarda ise sabah saatlerinde östrojen seviyesi pik yapmaktadır (2, 7).

Yapılan birçok çalışmada, GnRH'nın pulsatil salınımını gözlemlemek için LH ve FSH'nın ölçümü yapılmıştır. İnsanda, periferik LH ve FSH serum ölçümü GnRH salınımının markerleri olarak kullanılmaktadır (Şekil 2). LH ve FSH'nın

yarılanma ömürleri farklı olup; LH'nın yarılanma ömrü 20-30 dakika iken, FSH'nın yarılanma ömrü 2-3 saattir. FSH'nın pulsatil aktivitesinin daha az olmasından dolayı, GnRH salınımını anlamada LH kadar etkin bir rol oynamamaktadır. Dolayısı ile GnRH sekresyonunun klasik belirteci olarak LH kullanılmaktadır (2, 17, 24).



Şekil 2. İnsanda endojen GnRH sekresyonunun markerleri olarak periferik LH ve FSH serum ölçümü (24).

3.2.4. Cinsiyet Steroid Hormonları

Hem dişilerde hem de erkeklerde gonadlar; germ hücrelerinin yapımında (gametogenez) ve cinsiyet hormonlarının salgılanmasında görevlidirler. Testislerden salınan ana androjen testosteron; ovaryumdan salgılanan ise östradiyoldür. Bu steroidler, büyüme ve gelişmeyi düzenlemenin yanı sıra, üreme döngülerini ve eşeyssel davranışları da kontrol eder (23, 27).

Testisler başlıca testosteron olmak üzere çok miktarda androjen ve az miktarda da östrojen sentezlerler. Overler ise çok miktarda östrojen ve az miktarda da androjen salgılar. Bunun yanı sıra her iki cinste de adrenal bezin korteksinden androjenler salgılanır. Androjenler maskülinizan, östrojenler ise feminizan etki gösterir (23, 27).

3.2.4.1. Testosteron

Testisler, androjenler olarak tanımlanan testosteron, dihidrotestosteron (DHT) ve androstenedion gibi erkek cinsiyet hormonlarını salgırlar. Testosteron, diğr androjenlere göre daha fazla miktarda bulunduğu için en önemli testis hormonu olarak ifade edilmektedir (9, 21).

Testosteronun doğrudan kullanımına ek olarak bazı hedef dokular testosteronu DHT'ye dönüştürür. Dolayısı ile testosteron, 5- α redüktaz ve aromataz için bir substrat görevi görmektedir. Böylece testosteron, 5- α redüktaz enzimi ile DHT'ye ve aromataz enzimi ile östradiyole dönüştürölür. Testosteron ve DHT, erkek ürogenital sistemin gelişiminde, kas ve kemik artışında ve spermatogenezde önemli rol oynamaktadır (10, 19, 28).

3.2.4.2. Östrojen ve Progesteron

Üç temel östrojen vardır. Bunlar; 17 β östradiyol (E2), östron (E1) ve östriyol (E3) olup başlıca over foliküllerinin granüloza hücrelerinden, korpus luteumdan ve plasentadan salgılanırlar. Bir kadında gebeliğın dışında, östrojenlerin büyük miktarı overlerden, çok küçük bir miktarı da adrenal korteksten salgılanır. Ayrıca, östrojenler gebelik süresince büyük miktarlarda plasentadan da salgılanır (18, 21, 27).

Bir kadının yaşamı boyunca baskın olan östrojeni östradiyoldür. Östron ise hem overlerde hem de periferik dokularda sentezlenmektedir. Overlerde küçük miktarlarda salınırken esas olarak periferik dokularda sentezlenmektedir. Östriyol ise zayıf bir östrojen olup östradiyol ve östrondan üretilmektedir. Ayrıca gebelik sırasında daha yüksek düzeylerde salgılanmaktadır (9, 21, 28).

Over cinsiyet hormonlarının bir diğeri de progestinlerdir. Üç farklı progestin bulunmaktadır. Bunlar; progesteron, 17 α -hidroksiprogesteron ve 20 α -hidroksiprogesterondur. Bunlardan en önemlisi progesteron olarak kabul edilmektedir. Gebe olmayan bir kadında progesteron, menstrüel siklusun luteal fazında salgılanmaktadır. Gebelikte ise 3. aydan sonra salınımı artmaktadır. Sonuç olarak progesteron, adet döngüsü sırasında uterusun olgunlaşması ve gebeliğin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir (18, 19, 21).

Östrojen; gonadotropinlerin salgılanmasında hem negatif hem de pozitif geri bildirim sahiptir. Östrojenin ovulasyondan 36-48 saat önce pozitif geri bildirim etkisine sahip olduğu bilinmektedir. Bu noktada östrojenin artışına bağlı olarak ön hipofiz bezinden LH ve daha az oranda da FSH salgısında artış meydana gelmekte ve sonuç olarak ovulasyon gerçekleşmektedir (18, 21, 23).

Dolaşımdaki östrojen sabit ve orta düzeylerde iken hem LH hem de FSH salgısına negatif geri bildirim etkisi yapmaktadır. Progesteronun ise tek başına inhibe edici etkisi çok zayıftır. Fakat progesteron varlığında östrojenin inhibe edici etkisi daha da artmaktadır. Bu geri bildirim özellikle ön hipofiz bezini etkilemektedir. Bunun yanı sıra, daha az oranda olmak üzere hipotalamusta da inhibisyona neden olmaktadır. Buna bağlı olarak GnRH salgısında ve dolayısıyla FSH ve LH sekresyonunda azalma meydana gelmektedir (21, 23).

Östrojen ve progesteronuna ek olarak inhibinin de geri bildirim etkisi bilinmektedir. İnhibin her iki cinste de salgılanan bir polipeptittir. Overde korpus luteumun granüloza hücrelerinden; testislerde ise sertoli hücrelerinde salgılanmaktadır. İnhibin salgısının artışı östrojen/androjen artışıyla ilgilidir (Şekil

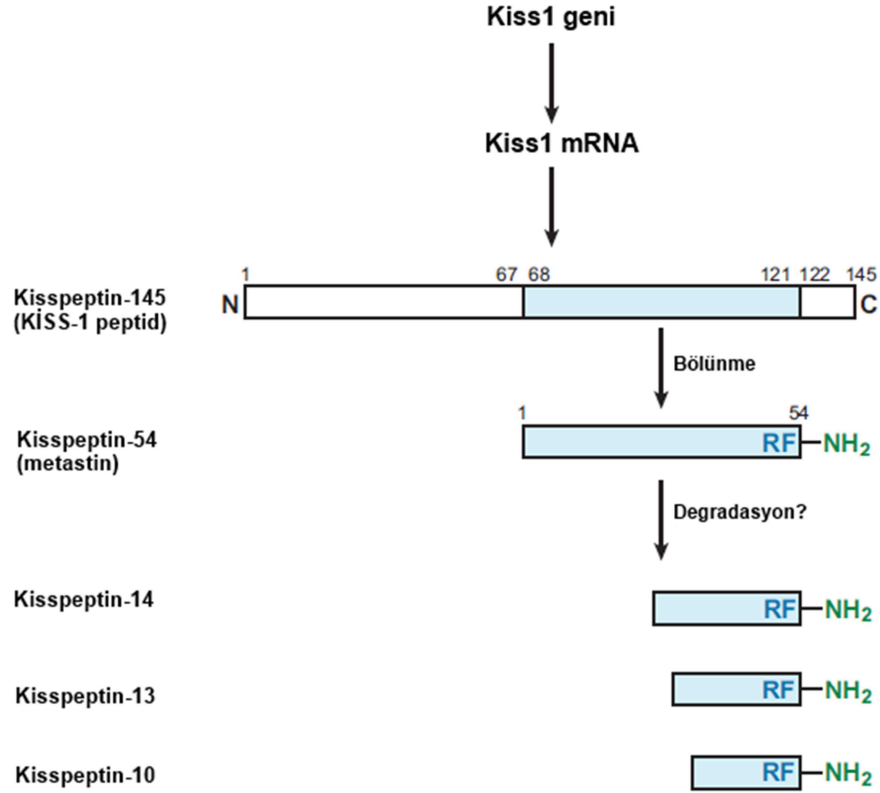
1). FSH'nın inhibisyonu esas olarak inhibin B hormonuyla sağlanır ve LH'daki etkisi ise çok daha azdır. LH'nın inhibisyonu ise testosteron ile sağlanmaktadır fakat testosteronun FSH'ya etkisi zayıftır (18, 19, 21, 23). Ayrıca, granuloza ve sertoli hücrelerinden salınan aktivin, GnRH reseptör oluşumunu artırarak FSH sekresyonunu artırmaktadır (18).

3.2.5. Kisspeptin ve GPR54 Sistemi

Kisspeptin-GPR54 sistemi, HHG aksının düzenlenmesinde ve dolayısı ile üreme sisteminde ve pubertede önemli bir role sahiptir. Puberteden önce kisspeptin transkripsiyonunda ani bir artış meydana gelir ve GnRH nöronlarında GPR54 reseptörleri eksprese edilir. Kisspeptin direkt olarak GnRH salınımını uyarmaktadır ve beyinde Kiss-1 ekspresyonu üreme sisteminin uyarılması ile pozitif ilişkilidir. İnsanlarda ve kemirgenlerde; kisspeptin ve GPR54'ün genlerindeki herhangi bir mutasyon sonucu gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin seviyelerinde düşüş meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak puberteye geçiş gerçekleşmez (9, 25, 29).

Kisspeptinler, Kiss-1 geni tarafından kodlanan nöropeptid ailesini içermektedir. Kiss-1 geninin ilk ürünü 145 amino asitli bir peptiddir. Bu peptid (kisspeptin-145, kiss-1 peptid) kisspeptin-54 olarak bilinen 54 amino asitli peptide ayrılır. Kisspeptin-54 ile C-terminallerinde aynı RF-amid dizisini taşıyan daha kısa peptidler (kisspeptin-10, 13 ve 14) de bulunmaktadır (Şekil 3). İnsandaki kisspeptin-54 metastin olarak da bilinir ve metastin kanser metastazını inhibe etme yeteneği ile bilinmektedir. Kiss-1 ekspresyonu ilk olarak nonmetastatik kanser hücrelerinde bulunmuştur. Bu keşif, melanomalarda ve meme kanserinde kisspeptinin bir süpresör olduğunu göstermektedir. Kiss-1 mRNA beyin ve diğer

organlar gibi normal dokularda da eksprese edilmektedir. Periferal olarak, plasenta, testis, karaciğer, pankreas ve bağırsaklarda da Kiss-1 mRNA ekspresyonu gerçekleşmektedir (4, 25).



Şekil 3. Kiss1 gen ürünleri olan kisspeptin formları (25).

Memelilerde kisspeptin nöronları genellikle mediyal bazal hipotalamusta (MBH) ve preoptik alanda (POA) bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, farelerde, amigdalada, sıçanlarda ise nükleus traktus solitarius ve kaudal ventrolateral medullada kisspeptin nöronları bulunmuştur fakat bu nöronların fonksiyonu belli değildir. MBH’da yer alan kisspeptin nöronları arkuat nükleusta (ARC); POA’da yer alan kisspeptin nöronları ise anteroventral periventriküler çekirdekte (AVPV) lokalize olmuşlardır. Erkek fare ve sıçanlarda ise AVPV’de kiss-1 mRNA ekspresyonunun minimum olduğu ifade edilmiştir. Tüm memelilerde, ARC’de yer

alan bu nöronlar gonadotropin salınımının kontrolünde önemli bir role sahiptir. Kemirgenlerde ise, AVPV'de lokalize olan kisspeptin nöronları GnRH, LH salınımında ve dolayısı ile ovulasyonda kritik bir öneme sahiptir (25, 29, 30).

Kisspeptinin reseptörü olan GPR54, ilk kez 1999 yılında sıçanlarda tanımlanmıştır. Bu reseptör, G protein bağlı reseptörler (GPCR) ailesinin bir üyesi olup galanin reseptörleri ile %44-45 benzerlik taşımaktadır fakat galanin ve galanin benzeri peptidlere bağlanmaz. GPR54 reseptörü beyinde özellikle, hipotalamus, limbik sistem ve bazal gangliyonlarda yüksek oranda eksprese edilmektedir. Ayrıca bu reseptör hipofiz, plasenta, timus, testis, karaciğer, böbrek, kalp, kas, medulla spinalis ve pankreas gibi dokularda da eksprese edilmektedir (25, 31).

Sıçanlarda, farelerde, ciklet balığında ve rhesus maymunlarında, GnRH nöronlarının büyük çoğunluğu ($> \%75$) GPR54'ü eksprese etmektedir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) çalışmaları ile sıçanlarda arkuat nukleusta ve median eminense GPR54 mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (25).

Kisspeptinin GPR54'ü aktive ettiği ise ilk kez 2001 yılında keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalarda, plasenta ekstratının; çin hamster over hücrelerinde hücre içi kalsiyumu artırdığı ve bu hücrelerin de GPR54'ü eksprese ettikleri ifade edilmiştir. Daha sonra araştırmacılar, insan plasentasından kisspeptin formlarını izole etmişlerdir. Çin hamster over hücrelerinde, kisspeptin-10, -13, -14 ve -54'ün insan ve sıçan GPR54 reseptörlerini aktif hale getirdikleri belirtilmiştir (32, 33).

Seminara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, insanlarda ve farelerde GPR54 genindeki mutasyonların idiopatik hipogonadotropik hipogonadizme

neden olduğunu belirtmişlerdir. GPR54 geni eksikliği sonucunda farelerde, seksüel gelişim eksikliği ve dolaşımdaki gonadotropin konsantrasyonunda düşüş olduğu ifade edilmiştir. Sonuç olarak, GPR54 reseptörünün normal GnRH salınımı ve pubertal gelişim için zorunlu olduğu belirtilmiştir (4).

de Roux ve arkadaşları ile Seminara ve arkadaşları 2003 yılında, kisspeptinin GPR54 aracılığı ile GnRH sekresyonunu uyarabileceğini ifade etmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, kisspeptinin merkezi veya periferik uygulamasının; GnRH bağımlı mekanizmalar aracılığı ile gonadotropin sekresyonunu uyardığı açıklanmıştır (4, 25, 34). Literatürde bu görüşü destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin; asilin ya da setroreliks gibi GnRH antagonistleri ile ön tedavi yapılarak kisspeptin etkili gonadotropin salınımının engellendiği açıklanmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada ise; dişi koyunlarda kisspeptinin intraserebroventriküler (İCV) uygulanması sonucu GnRH ve eş zamanlı olarak LH sekresyonunun arttığı açıklanmıştır. Ayrıca, sürekli kisspeptin infüzyonuna maruz kalan hayvanlarda, en sonunda LH salgılanmasının uyarılması sona erdiği de belirtilmiştir (25).

3.2.6. Leptin ve Puberte

Leptin hormonu beyaz yağ dokudan üretilir ve sentezlenir. Bu hormon 167 amino asit içermektedir ve molekül ağırlığı 16 kDa'dur (35). Leptin ob geni tarafından kodlanmaktadır. Yağ dokunun yanı sıra mide, plasenta ve meme bezinde de eksprese edilmektedir. Leptin de diğer hormonlar gibi pulsatil formda sekrete edilmekte ve sirkadiyen bir ritim göstermektedir. Geceleri leptin seviyesi pik yaparken, sabahları ise en düşük seviyelerdedir (15, 36). Leptin reseptörleri

sitokin reseptör ailesiyle benzerlik gösterir ve bu reseptörler birçok dokuda geniş oranda dağılmaktadır (37).

Leptin tokluk faktörü olarak da bilinmektedir. Bu hormon iştahı bastırmak için hipotalamusa etki etmekte ve iştahı uyaran, hipotalamik bir nörotransmitter olan nöropeptid Y'nin arkuat nükleustan salınımını ve ekspresyonunu inhibe etmektedir (2, 15).

Leptinin hipotalamik GnRH salgılayan nöronlar üzerinde direkt bir etkisi vardır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, bu nörosekretuar nöronların leptin reseptörlerini içerdiği ve leptine cevap olarak da GnRH'nın salındığı belirtilmiştir (15).

Leptin enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Obezite, insülin, prolaktin ve glukoz leptin sekresyonunu uyarırken; açlık, androjenler, büyüme hormonu, katekolaminler ve tiroid hormon ise leptin salınımını inhibe etmektedir (18). Leptin seviyesi vücut kitle indeksi ile ilişkilidir ve artmış vücut kitle indeksi erken puberteye yol açmaktadır (3, 7). Dolayısı ile yağ dokusundaki artış kandaki leptin düzeyini de artırmaktadır. Bu noktada pubertenin başlamasında leptinin uyarıcı bir rol oynadığı görülmektedir (2).

Leptin ilk olarak 1994 yılında, leptin mutasyonlu (ob/ob) farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir. Kısa bir süre sonra ise leptin reseptör geni genetik olarak diyabetli (db/db) farelerden izole edilmiştir. Ob/ob ve db/db fareleri aynı fenotipe sahiplerdir. Bu fareler hem obezlerdir hem de hipogonadotropik hipogonadizm nedeni ile puberteye ve üreme yeteneklerine

erişememişleridir. Bu farelere rekombinant leptin uygulaması sonucu infertilitede düzelme olduğu ifade edilmiştir (15, 38).

3.2.7. Pubertenin Başlamasında Rol Oynayan Diğer Faktörler

Hipotalamik GnRH sekresyonu hem uyarıcı hem de inhibe edici kontrol altındadır. GnRH salınımının merkezi inhibisyonu prepubertal dönemdeki sessizlik periyodu ile ilişkilendirilir. Pubertenin başlaması bu inhibisyonun azalması veya ortadan kalkması sonucunda meydana gelir (2).

GnRH nöronları çeşitli nörotransmitterler ve nöromodülatörlerden sinyaller almaktadır. Dolayısı ile gonadotropin salınımını bu nörotransmitterler ve peptidler değiştirmektedir. Bu sinyallerden bazıları GnRH salınımında direkt rol alırken bazıları da GnRH ağını kolaylaştırıcı etki gösterirler. Bu transmitterler; GnRH nöronlarının hücre gövdeleri, dendritleri veya terminallerinde lokalize olmuş reseptörler aracılığı ile GnRH salınımını değiştirirler (31).

3.2.7.1. Pubertenin Başlamasında Rol Oynayan İnhibitör Faktörler

İnsanlarda, primatlarda ve kemirgenlerde yapılan çalışmalarda; hipotalamusta dominant olan inhibitör nörotransmitterin **gamma-aminobütirik asit (GABA)** olduğu ifade edilmektedir. Primatlarda yapılan çalışmalarda, GnRH nöronlarının GABA nöronları tarafından direkt innervasyonuna ulaşamamıştır. Fakat GABAerjik ve glutamaterjik nöronlar arasında karşılıklı innervasyon olduğu keşfedilmiştir. Buna bağlı olarak, GABA'nın GnRH nöronları üzerindeki inhibisyonunu glutamaterjik nöronlar aracılığı ile göstermiş olabileceği sonucuna varılmıştır (2).

Dişi rhesus maymunlarında yapılan çalışmalarda, GABA'nın merkezi inhibitör olduğu belirtilmiştir. Örneğin, prepubertal dönemde olan maymunlarda GnRH salınımının düşük olduğu zaman GABA seviyesinin yüksek olduğu; GnRH salınımının artmasına bağlı olarak pubertenin başlamasından sonra ise GABA seviyesinin düşük olduğu ifade edilmiştir. Prepubertal dönemde olan maymunlara, GABA_A reseptör antagonistinin, bikukulin, infüzyonu sonucu mediyana emineste kisspeptin-54 ve GnRH salınımının uyarıldığı gözlemlenmiştir. Pubertal dönemde olan maymunlara GABA'nın infüze edilmesinden sonra ise GnRH salınımının baskılandığı belirtilmiştir (39).

Memelilerde, **nöropeptid Y (NPY)** merkezi sinir sisteminde geniş oranda dağılım göstermekte ve besin alımı ve üreme fonksiyonunun düzenlemesinde görev almaktadır. Ayrıca leptinin merkezi etkilerinde de rol oynamaktadır (2). Plant ve arkadaşları erkek maymunlarda yaptıkları çalışmada, juvenil gelişim süresince pulsatil GnRH salınımında NPY'nin inhibitör etki gösterdiğini açıklamışlardır. Ayrıca neonatal dönemde mediyal bazal hipotalamusta NPY'nin mRNA ve peptid seviyesinin juvenil periyoda göre oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. Fakat puberte süresince bu beyin bölgesinde GnRH'nın mRNA seviyesinde artış olduğu; NPY'nin mRNA ve peptid seviyesinde ise azalma olduğu ifade edilmiştir (40).

Yetişkin insan ve hayvanlarda **opioid peptidler** GnRH salınımını kontrol eden nöral bir bileşen olarak görölmektedir. Opioidler peptidler (endojen opiatlar), endorfin, dinorfin ve enkefalin olmak üzere 3 grupta toplanırlar. Cinsiyet steroidleri endorfin salınımında önemli bir rol oynarlar. Örneğin, östradiyol endorfin salınımını arttırmaktadır. Endorfin salınımındaki artış LH atım

sıklığını azaltırken, opioid reseptör antagonisti olan naloksonun verilmesiyle birlikte LH atım sıklığının arttığı görülmüştür. Sonuç olarak, endojen opioidler tarafından gonadotropin ve hipotalamik GnRH salınımının baskılandığı belirtilmektedir (18, 41).

Pineal bezden salgılanan **melatonin** hormonu pubertenin başlamasından önce potansiyel inhibitör nörotransmitter olarak görev yapmaktadırlar. Örneğin pineal tümörleri olan hastalarda prekoks pubertenin görüldüğü ifade edilmektedir. Ayrıca, **vazoaktif intestinal peptid (VIP)** ve **kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)** da pubertenin başlamasında inhibitör nörotransmitter olarak rol oynamaktadırlar (41).

3.2.7.2. Pubertenin Başlamasında Rol Oynayan Uyarıcı Faktörler

GnRH salınımında temel uyarıcı nörotransmitter **glutamattır**. GnRH nöronal ağı, hipotalamusta lokalize olmuş glutamaterjik nöronlardan sinaptik uyarı almaktadır. Glutamat, pulsatil GnRH salınımını iki temel uyarıcı aminoasit reseptörleri ile düzenler. Bunlar; iyonotropik reseptörler ve g-proteine bağlanmış metabotropik reseptörlerdir. İyonotropik reseptörler; N-metil-D-aspartat (NMDA), kainat ve a-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4 propionik asit (AMPA) reseptörlerini içermektedir. Bütün bu reseptörler hipotalamusta bulunmaktadır ve yetişkin hayvanlarda, bu 3 iyonotropik reseptörün aktivasyonu GnRH/LH sekresyonunu uyarmaktadır (2, 41). Literatürde, sıçanlarda puberte başlangıcını glutamaterjik NMDA reseptör aktivasyonunun hızlandırdığı; NMDA reseptör blokajının ise geciktirdiği görülmektedir (3).

Büyüme faktörleri GnRH salınımının düzenlenmesinde etkilidirler. Astroglia hücreleri, transforme edici büyüme faktörü- α (TGF α) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF β) gibi büyüme faktörlerini sentezler ve salgırlar. GnRH salınımında etkili diğer glial-türevli büyüme faktörleri ise şunlardır: temel fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), nöral hücre adezyon molekülü, interlökin-1 ve interlökin-6 (2).

Sıçanlarda ve rhesus maymunlarında, puberteyle birlikte astrositlerde TGF α mRNA seviyesi artar. Hipotalamik alandaki lezyonlar prekoks puberteye sebep olmaktadır. Bunun sebebinin astrogliosis olabileceği düşünülmektedir. Çünkü astrogliosis hipotalamusta TGF α artışından sorumludur. TGF α , GnRH salınımını ve glia hücrelerini uyarır. Glia hücreleri de GnRH salınımını uyan prostaglandin E₂ gibi biyoaktif maddeleri salgılar (42). Buradan da anlaşıldığı üzere glia dokusu GnRH salınımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır fakat puberteyi tetikleyici rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (2).

GnRH nöronları IGF-I reseptörleri içermektedir. Puberte süresince IGF-I plazma seviyesi artmaktadır ve bu artış da GnRH salınımını etkileyebilmektedir. Fakat pubertenin başlamasında bu durumun etkili olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (2).

Katekolaminlerin pubertedeki uyarıcı rolünü ilk olarak Weiner ve Ganong öne sürmüşlerdir. Sıçanlarda, monoamin sentez blokeri olan rezerpinin uygulanması sonucu hipotalamusta norepinefrin seviyesinin azaldığını ve vajinal açılmanın geciktiğini belirtmişlerdir (43).

Kemirgenlerde **adrenerjik nöronlar**, pulsatil GnRH ve LH salınımının ve ovaryan steroidlerle uyarılmış gonadotropin dalgalanmasının kontrolünde rol oynamaktadırlar. Terasawa ve arkadaşları, overektomize edilmiş maymunlarda **norepinefrinin** (NE); GnRH salınımı üzerinde kolaylaştırıcı bir rolü olduğunu açıklamışlardır. Prazosin (α_1 adrenerjik blokeri) uygulaması sonucu ise median eminens bölgesinde GnRH salınımının baskılandığını belirtmişlerdir. Metoksamin (α_1 adrenerjik stimulanı) veya NE'nin bu bölgeye direkt infüzyonu sonucunda GnRH salınımının uyarıldığını gözlemlemişlerdir (41).

Literatürde **dopaminin** de puberte mekanizması üzerinde rol oynadığı ifade edilmektedir. Örneğin, sıçanlara dopamin D_1/D_2 reseptör agonisti olan pergolitin kronik uygulanması sonucu vajinal açılmanın daha erken görüldüğü ifade edilmiştir. Bir başka çalışmada ise dopamin antagonistinin (pimozid) medial preoptik alana uygulanması sonucu prekoks puberte meydana gelmiştir. Sonuç olarak, dopaminin GnRH salınımı üzerinde uyarıcı veya inhibe edici etkisinin olabileceği belirtilmiştir (41).

Anatomik çalışmalar, hipotalamusta GnRH nöronlarının serotonerjik sistemden uyarı aldığını göstermektedir. Dişi sıçanlarda **serotonin**in hem uyarıcı hem de inhibe edici etki gösterebileceği ya da LH salınımı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı da ifade edilmiştir. Dişi sıçanlarda, dorsal rafe nukleusundan kaynaklanan hipotalamik serotonerjik uyarımının; gonadotropin sekresyonunda ve ilk ovulasyonda uyarıcı bir rol oynadığı ifade edilmiştir (44).

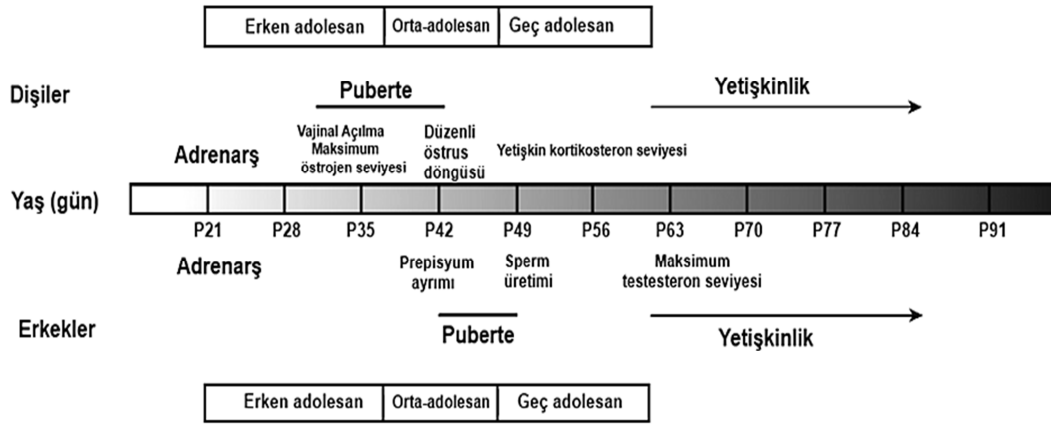
3.3. Dişi Sıçanlarda Üreme Fizyolojisi

3.3.1. Dişi Sıçanlarda Puberte

Dişi sıçanlarda puberte, overlerden sekrete edilen östrojenin hipotalamus üzerine etki ederek GnRH salınımını artırmasıyla meydana gelir. Bu artışa bağılı olarak gonadotropin sekresyonunda artış olur ve böylece foliküller olgunlaşır ve ilk ovulasyon meydana gelir (44).

Dişi kemirgenlerde, ovaryan aktivitenin ilk dış belirtisi olan vajinal açılma pubertenin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. İlk üreme döngüsünün başlaması (östrus döngüsü) ile beraber puberte tamamlanmış olur. Vajinal açılma ve östrus döngüsü arasındaki bu süre oldukça kısa olup aynı gün ile bir hafta arasında değişebilmektedir (9, 41).

Dişi sıçanlarda süten kesildikten sonra pubertal gelişim başlar. HHG aksı tamamen olgun hale gelince vajinal açılma ve ovulasyon görülmektedir (45). Sıçanlarda vajinal açılma yaklaşık postnatal (P) 35-37. günlerde görülmektedir. Fakat puberte başlangıcı hayvanların barınma şartlarına göre değişkenlik göstermekle birlikte, pubertenin 50-60. günler arasında olabileceğini ifade eden kaynaklar da bulunmaktadır (9, 41, 46). Sprague-dawley cinsi dişi sıçanlarda vajinal açıklığın ortalama 31.6-35.1 günler arasında, ilk ovulasyonun da vajinal açıklık görüldükten genellikle 5 gün sonra meydana geldiği ifade edilmektedir (Şekil 4) (9, 47).



Şekil 4. Sıçanlarda adolesan ve pubertal gelişimde meydana gelen olayların zamanlamasının genel gösterimi (9).

3.3.2. Dişi Sıçanlarda Pubertenin Nöroendokrin Mekanizması

Dişi sıçan beyninde immunoreaktif GnRH, fetusun en erken 12. gününde keşfedilmiştir. Bu süreçte primordiyal ön hipofizde GnRH bağlama bölgeleri de bulunmaktadır. Hipotalamik GnRH miktarı gebeliğin yaklaşık 17-18. gününe kadar düşük seviyede kalır. Bu günden sonra artış başlar ve doğumla birlikte büyük bir artış meydana gelir (48). Sıçanlarda ve farelerde, zaman ilerledikçe GnRH mRNA seviyesinde artış olduğu ve özellikle cinsiyet ve deney şartlarına bağlı olarak P15-P30. günlerde önemli derecede artış olduğu ifade edilmektedir (41).

Primatlarda juvenil periyot süresince, merkezi inhibisyon pulsatil GnRH salınımını baskılamaktadır. Pubertenin başlamasına etki eden merkezi uyarıların aktivasyonundan önce bu merkezi inhibisyonun ortadan kalktığı bilinmektedir. Sıçanlarda ise bu merkezi inhibisyon bulunmamaktadır. Dolayısı ile pubertal GnRH sinyalinin postnatal gelişimi devamlı ve kesintisizdir. Bu noktada

pubertenin başlaması için glutamaterjik etki ve diğer kolaylaştırılmış nöronal sistemler gereklidir (20, 41).

Dişi sıçanlarda, hipofiz bezinde GnRH'ya cevap olarak salınan LH fetal dönemde yaklaşık 17. günde keşfedilmiştir. FSH ise yine bu dönemde yaklaşık 19-21. günlerde keşfedilmiştir. Fakat doğuma kadar dolaşımdaki gonadotropin seviyesi düşük kalır. Ayrıca, neonatal dönemde 4-5 günden önce ovaryumlarda LH ve FSH reseptörleri bulunmamaktadır. Doğumdan kısa bir süre sonra plazma FSH seviyesi artmaya başlar ve maksimum seviyesine 12. günde ulaşır. Daha sonra bu seviye yavaş yavaş azalır. Böylece juvenil periyodun sonunda bu seviye 12. gündeki değerinin yaklaşık beşte birine düşer. Plazma LH seviyesi de juvenil hayvanlara göre yenidoğan-infantil sıçanlarda daha yüksektir (48).

Östradiyol beyinde çekirdek reseptörleri olarak da adlandırılan iki reseptöre sahiptir. Bunlar ER α ve ER β reseptörleridir. Sıçanlarda, hipotalamik ve limbik nukleuslarda yüksek seviyede ER α reseptörleri bulunmaktadır. ER β reseptörü de ER α reseptörü gibi dağılım gösterir fakat medial preoptik alanda (mPOA), hipokampüste ve serebellumda daha fazla eksprese edilmektedir. Cinsiyetler arasında, beyinde östradiyol reseptörlerinin dağılımında farklılık olmadığı fakat yoğunluğunda bir fark olduğu ifade edilmiştir. Dişi sıçanların erkek sıçanlara göre, birçok beyin bölgesinde daha fazla ER reseptörlerine sahip olduğu bilinmektedir (9).

Dişi sıçanlarda süttten kesilme döneminden sonra plazma leptin konsantrasyonu düşük seviyededir. Prepubertal ve pubertal periyot süresince bu seviyede ilerleyici bir artış meydana gelmektedir (49).

3.3.3. Dişi Sıçanlarda Üremenin Fonksiyonel Anatomisi

Dişi üreme sistemi 2 tane over ve genital organlardan oluşmaktadır. Genital organlar ise vajina, serviks, uterus ve ovidüktleri içermektedir. Memelilerde dişi genital sistem; ovidüklerin ostiumu ile başlayan Müllarian kanallardan meydana gelmektedir (50). Dişilerde iki tane uterus korpusu vardır ve uterusun iki boynuzu ortada ve aşağıda birleşmektedir. Bu iki boynuz vajinaya iki ayrı serviksle açılır (51).

Sıçanlarda overler üzüm benzeri bir yapıya sahiptir ve korpus luteumların sayısı ve büyüklüğü ile orantılı olarak gebelik ve laktasyon dönemlerinde farklı büyüklük ve ağırlıkta olurlar (52). Overler uterus boynuzlarına oviduktlarla bağılıdır. Erişkin bir sıçanda tek bir overin ağırlığı yaklaşık 60 mg olup 5 x 4 x 3 mm boyutlarındadır (51).

Seksüel olarak olgunlaşmış sıçanların ovaryumunun korteksinde, gelişimin farklı aşamalarında birçok folikül bulunmaktadır. Medulla ise lenfatikleri, sinirleri ve çok sayıda kan damarını içermektedir. Foliküler olgunlaşma (folikülogenezis) 5 aşamada meydana gelmektedir: 1) primordiyal folikül, 2) primer folikül, 3) sekonder folikül, 4) tersiyer folikül ve 5) graaf folikül (52).

Sıçan uterusu “Y” şeklini andırmaktadır. Uterus boynuzlarının lümenleri ve ağızları birbirinden tamamen ayrıdır. Uterus boynuzları 3-4 cm uzunluğundadır. Bu boynuzlar aşağıda birleştikten sonra da 0.7-1 cm kadar ortak gövdeleri vardır (51).

Uterus; endometriyum (iç mukoza), miyometriyum (orta kas tabakası) ve perimetriyum olmak üzere 3 tabakadan meydana gelmektedir. Endometriyum,

yüzey silindirik epitelyumundan ve bu epitelyumun kapladığı lamina propriyadan meydana gelmektedir. Lamina propriya; endometriyal bezleri, birçok kan damarı ve çeşitli sayıda lökositler ve lenfositleri içermektedir. Miyometriyum ise sirküler ve longitudinal kas tabakalarından oluşmaktadır. Miyometriyum, perimetriyum ile çevrelenmiştir (52).

3.3.4. Dişi Sıçanlarda Östrus Siklusu

Sıçanlarda östrus döngüsü kısadır ve 4-5 günde sonlanır. Bu döngü mevsimsel etki olmadan yıl boyunca devam eder. İlk düzenli östrus döngüsü vajinal açıklık görüldükten yaklaşık bir hafta sonra meydana gelir. Döngü uzunluğu yaşla beraber çok az oranda artar ve üreme döneminin sonunda yaklaşık 6 günde tamamlanır (50).

3.3.4.1. Östrus Döngüsünün Evreleri

Dişi sıçanlarda östrus döngüsü; proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus evresi olmak üzere 4 evreden meydana gelmektedir. Proöstrus yaklaşık 12 saat, östrus 9-15 saat, metöstrus 21 saat ve en uzun faz olan diöstrus ise 57 saat sürmektedir (53).

Östrus döngüsünde hormonlar önemli bir rol oynamaktadır. Ön hipofizden sekrete edilen FSH ve LH hormonlarıyla östrus döngüsü düzenlenir. Hormonal dalgalanma ovaryan, foliküler ve vajinal sitolojideki değişimlerle sonuçlanır (54). Proöstrus evresinde LH seviyesi en üst düzeye ulaşırken, östrus evresinde en düşük düzeydedir. Östrus evresinde FSH seviyesi en yüksek değerine ulaşır. Diöstrus evresinde ise FSH ve LH düzeyleri düşüktür (55).

Östradiyol seviyesi metöstrusta artmaya başlar, proöstrusta pik seviyesine ulaşır ve östrusta ise başlangıç seviyesine geri döner. Progesteron sekresyonu metöstrus ve diöstrus süresince artar. Daha sonra ise progesteron seviyesi proöstrusun sonuna doğru ikinci bir pik seviyeye ulaşmak için yükselir (56).

Östrus döngüsünün fazları; davranışsal değişimlerin gözlenmesi ya da vajinal sitolojinin incelenmesi ile belirlenebilir (53). Vajinal sitolojinin incelenmesi hızlı ve pratik bir yol olduğu için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Östrus döngüsünün evrelerinde görülen davranış ve vajinal smear morfolojisi ile bu evrelerin süresi tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Östrus döngüsünün evrelerinde davranış ve vajinal sitoloji (53).

Döngü evresi	Süre (saat)	Davranış	Vajinal smear morfolojisi
Proöstrus	12	Dişi bu evrenin sonunda erkeği kabul eder	Çekirdekli epitel hücreleri
Östrus	12	Lordozis; dişi erkeği kabul eder	%75 çekirdekli hücreler, %25 kornifiye hücreleri
Metöstrus	21	Dişi erkeği kabul etmez	Çekirdekli ve kornifiye hücreler ile birlikte çok sayıda lökosit
Diöstrus	57	Dişi erkeği kabul etmez	Lökositler

Sıçanlarda östrus döngüsü çeşitli çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu faktörlere; sıcaklık, fotoperiyot, gürültü, kısıtlama, dokunma ve araştırma prosedürleri örnek verilebilir. Örneğin yüksek çevresel sıcaklık (35 °C) döngünün süresini uzatır ve sonuç olarak belirli periyottaki östrus döngüsünün sayısı azalır (57).

3.4. Antidepresanlar

Antidepresan ilaçlar, başta depresyon olmak üzere birçok duygu durum bozukluğu, psikotik bozukluk ve madde bağımlı duygu durum bozukluklarının tedavisinde yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca uyku, anksiyete ve yeme bozuklukları, ağrı sendromları, aritmi ve bazı immün disfonksiyon tedavilerinde de kullanılmaktadır (58, 59).

Antidepresan ilaç tedavisinin tarihi; trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri ile başlamıştır. Bu antidepresan sınıflarının ikisi de ruh halini düzeltici/yükseltici etkisi ile tesadüfen keşfedilmiş olup başarı sağlamıştır. Ayrıca, bu ilk antidepresanlar 1950'lerin sonlarına doğru kullanılabilir hale gelmiştir (58, 60). Bu keşiflerle birlikte antidepresan ilaç terapisine ilgi artmış ve yeni ilaçlar geliştirilmeye başlanmıştır (61).

Duygusal bozukluklar, merkezi sinir sisteminde dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin azalması ile ilişkilendirilmektedir. Bu bozukluklar yaygın olarak antidepresan ilaçlarla tedavi edilir. Günümüzde kullanılan antidepresanların çoğu beyinde bu nörotransmitterlerin etkilerini artırmaktadır (59). Antidepresan kullanımına bağlı olarak monoaminlerin iletimi saatler içerisinde artış gösterir. Fakat, nöroplastisite ve reseptör duyarlılığının normalizasyonu gerektiği için antidepresanın etkisi daha yavaş gerçekleşir (62).

3.4.1. Antidepresanların Sınıflandırılması

Mevcut durumda olan antidepresan ilaçların tamamı etkilerini; geri alım inhibisyonu, enzim inhibisyonu ve presinaptik ya da postsinaptik reseptör aktivitesinin inhibisyonu ile gösterirler. Buna bağlı olarak antidepresanların farklı sınıflarının farmakolojisi tanımlanmaktadır. Antidepresan ilaçların

sınıflandırılması ya kimyasal yapısı ya da etki mekanizmasına bağlı olarak yapılmaktadır (60, 63, 64). Antidepresan ilaçların sınıflandırması tablo 2’de verilmiştir (58).

Tablo 2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması (58).

Antidepresan İlaçlar
1. Non-selektif antidepresanlar 1.1. Trisiklik antidepresanlar (TCA) 1.2. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO) 2. Seçici geri alım inhibitörleri 2.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): sitaloqram, essitaloqram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin. 2.2. Seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri (NARI): reboksetin. 2.3. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI): venlafaksin, milnasipran. 2.4. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI): bupropiyon. 3. Reseptör blokörleri 3.1. Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NaSSA): mirtazapin. 3.2. Serotonin geri alım inhibisyonu ile serotonin (5-HT_{2A}) reseptör blokajı: nefazodon. 4. Diğerleri - Tianeptin.

3.4.2. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), 1980’lerde piyasaya sürülmüş olup birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde hala kullanılan başarılı bir ilaç grubudur. İlk SSRI, 1988 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılmaya başlanan fluoksetindir (61, 65).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, seçici olarak sinaptik aralıktan serotonin geri alımını inhibe ettiği için bu isimle adlandırılmaktadır. SSRI'lar; serotonerjik nöronların somatodentritik alanlarında serotonin artışına sebep olurlar ve bu artışa bağlı olarak post-sinaptik serotonerjik reseptörler uyarılır (58, 59). Bugüne kadar serotoninin; 5-HT₁'den 5-HT₇'ye kadar olan 7 reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin moleküler ya da farmakolojik özelliklerine bağlı olarak, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1D} gibi birçok alt türü de tanımlanmıştır (22). SSRI'ların, serotonin reseptörlerine bağlanma afinitisi oldukça güçlüdür fakat diğer monoamin reseptörlerine bağlanma afiniteleri ise çok düşük olup ihmal edilebilir düzeydedir (66, 67).

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), triptofan aminoasidinin hidroksilasyon ve dekarboksilasyonu ile oluşur. Serotonin, beyin sapındaki medyan rafe nukleusundan kaynaklanan ve medulla spinalis arka boynuzu, hipotalamus, limbik sistem ve serebelluma uzanan liflerden salgılanır. Ayrıca trombositlerde ve sindirim kanalında da yüksek konsantrasyonda bulunur (21, 22). Serotonin uyku, iştah ve ruh halinin düzenlenmesinde görev almaktadır. Majör depresyonun sendromları olan iştahta azalma, uyku düzensizliği ve melankolik ruh hali gibi belirtilerin serotoninin eksikliğinden kaynaklandığı düşünölmektedir (66).

SSRI grubunda yer alan antidepresanların kimyasal yapıları, farmakolojik özellikleri ve farmakokinetikleri farklılık göstermektedir (67). Tez alışması kapsamında kullanılan paroksetin de SSRI grubuna dahil olan bir antidepresandır. Bu gruba dahil olan diğer antidepresanlar ise fluoksetin, fluvoksamin, essitalopram, sitalopram ve sertralindir (Tablo 2). Fluoksetin, fluvoksamin ve

paroksetin nonlinear farmakokinetiğe sahiptir. Yani, doz artışı; orantısız bir şekilde plazma ilaç seviyesinde büyük bir artışa yol açar. Buna bağlı olarak, serotonin miktarında büyük bir artış meydana gelir ve bu artışta yan etkilere ve spesifik sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonuna yol açar. Essitalopram, sitalopram ve sertralin ise lineer farmakokinetiğe sahiptir. Fluoksetin hariç, tüm SSRI'ların yarı ömürleri 15-30 saat arasında değişmektedir. Fluoksetinin yarı ömrü ise 2-4 gündür (58, 64).

SSRI alımından saatler sonra serotonin geri alım inhibisyonunun gerçekleşmesine rağmen, klinikte depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda etkisini hemen göstermediği belirtilmektedir. Genellikle, en az 2 hafta veya daha fazla sürede cevap alındığı ifade edilmektedir (64).

SSRI'ların; anksiyete, ajitasyon, uyku bozukluğu, seksüel disfonksiyon ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkilerden, belirli serotonerjik yollardaki 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörleri sorumlu olabilmektedir. Örneğin, serotonin; 5-HT₂ reseptör aracılığı ile seksüel fonksiyon üzerinde negatif etki göstermektedir. Bunun dışında, hipokampus ve limbik kortekse projekte olan serotonin yollarındaki 5-HT₂ reseptörlerinin uyarılması ile SSRI etkili anksiyete ve panik atak oluşabilmektedir. Bir diğer örnek ise, beyin sapından hipotalamusa projekte olan serotonin yolağının disinhibisyonunun iştahı azaltabileceği ve kilo kaybetmede etkili olabileceğidir (60, 68).

Kısa dönem klinik tedavilerde, SSRI'ların kilo kaybettirici özellikte oldukları ifade edilmektedir. Fakat uzun dönem SSRI terapilerinde, kilo alımı yaygın yan etkilerden biri olarak görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, SSRI terapi

ile birlikte başlarda kilo kaybı görülmüş fakat altı ay sonra bu kiloların tekrar alındığı ve devam eden süre ile birlikte kilo alımının devam ettiği görülmüştür (61).

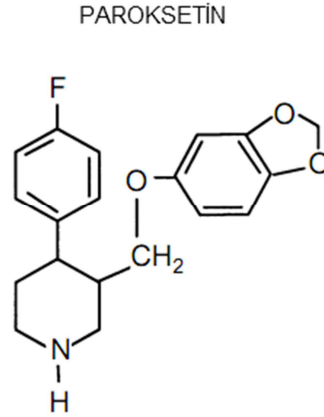
Kronik SSRI uygulamasıyla, akson terminallerinden serotonin salınımı artar ve sonuç olarak postsinaptik serotonin reseptörlerinde desensitizasyona yol açar. Reseptörler duyarsızlaştığı zaman, nöronal impuls akışı serotonin tarafından kolaylıkla inhibe edilmektedir. Reseptörlerin duyarsızlaşması SSRI'ların iyileştirici etkisine katkı sağlayabilir. Ayrıca SSRI'ların akut yan etkilerine toleransın gelişmesinde de etkili olabilmektedir. SSRI'lar antidepresan etkilerini; merkezi sinir sisteminde önbeyin rafe nukleusundan preforontal kortekse kadar uzanan 5-HT yolaklarında göstermektedir (60, 67).

3.4.2.1. Paroksetin

Paroksetin etkili ve seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Paroksetin günümüzde, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, sosyal fobi, yaygın anksiyet bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, adet öncesi disforik bozukluk ve kronik baş ağrısı tedavilerinde kullanılan bir antidepresandır (64).

Paroksetinin kimyasal yapısı şekil 5'de verilmektedir. Paroksetin, bir fenilpiperidin türevi olup oldukça lipofiliktir. Aynı zamanda zayıf bir norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Diğer SSRI'lara göre bu özellik paroksetinde daha güçlüdür fakat bu özelliğini yüksek dozlarda gösterebilir. Paroksetinin katekolaminerjik, dopaminerjik ya da histaminerjik sistemlere olan afinitesi çok düşüktür. Dolayısı ile merkezi ve otonomik yan etkilere daha düşük eğilim

gösterir. Paroksetin olumlu bir yan etki profili ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek dozlarda düşük toksisite gösteren ve iyi tolere edilebilir bir antidepresandır (64).



Şekil 5. Paroksetinin kimyasal yapısı (64).

Sıçan beyni sinaptozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalarda, SSRI'lar içerisinde paroksetinin en güçlü geri alım inhibisyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. *In vitro* ve *ex vivo* çalışmalarda ise, sinaptozomlarda serotonin geri alımının bloklanmasının doz bağımlı olduğu ifade edilmiştir. *In vivo* mikrodializ çalışmalarında, paroksetinin 5 mg/kg dozda akut uygulamasının ekstraselüler serotonin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (64, 69).

Paroksetinin; α_1 -, α_2 - ve β -adrenoseptör, D_1 ve D_2 dopamin reseptörleri, histamin H_1 reseptörlerine olan afinitesi yok sayılır derecede azdır. Fakat muskarinik kolinerjik reseptörlere (M_3) olan afinitesi ise zayıftır (70). Paroksetin, muskarinik kolinerjik reseptörlere bağlanması ile bilinen tek SSRI'dır (58).

Paroksetin oral yolla alındıktan sonra karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve hızlı bir şekilde dokulara yayılır. Paroksetin dozunun yalnızca yaklaşık %1'i sistemik dolaşımda kalır. Paroksetinin yaklaşık % 95'i ise

plazma proteinlerine bağlanır ve oral alındıktan yaklaşık 7-14 gün sonra plazma denge düzeyleri oluşur. Ayrıca, emilim oranı ve derecesi gıda alımından etkilenmez. Paroksetinin yarılanma ömrü ise yaklaşık 24 saattir. Fakat paroksetinin farmakokinetiğinde bireysel farklılıklar görülmektedir (70).

Paroksetin oral olarak iyi absorbe edilmektedir. Paroksetinin oral uygulamasından sonra, ana metabolitler üretilir. Bu metabolitler minimal aktiviteye sahiptir ve bileşiğin farmakolojik profilinde değişiklik yapmazlar. Ayrıca klinik etkiye de katkı sağlamazlar. Paroksetin karaciğerde, sitokrom P450'nin (CYP) en az iki enzimi ile yoğun bir şekilde metabolize edilmektedir. Bu enzimler CYP2D6 ve CYP3A4'dür (64).

In vitro ve *in vivo* yapılan çalışmalarda, paroksetinin nitrik oksit sentazın inhibitörü olduğu ifade edilmektedir. Buda paroksetinin erektil disfonksiyon ile ilişkilendirilme eğilimini açıklayabilir (70, 71).

3.4.3. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri (NDRI)

NDRI'lar norepinefrin ve dopamin taşıyıcıları üzerine etki ederek postsinaptik hücrelerde bu nörotransmitterlerin miktarını artırır. Bu grup, depresyon için yaygın olarak tanımlanan tek non-serotonerjik ilaç sınıfıdır (66). Serotonerjik sistem üzerinde etkili olmayan ve noradrenerjik ve dopaminerjik sistem üzerinde seçici olarak etki gösteren tek antidepresan ise bupropiyondur (60). Dolayısı ile bupropiyonun terapötik profili, yan etkileri ve klinik uygulaması SSRI'lardan farklıdır (67).

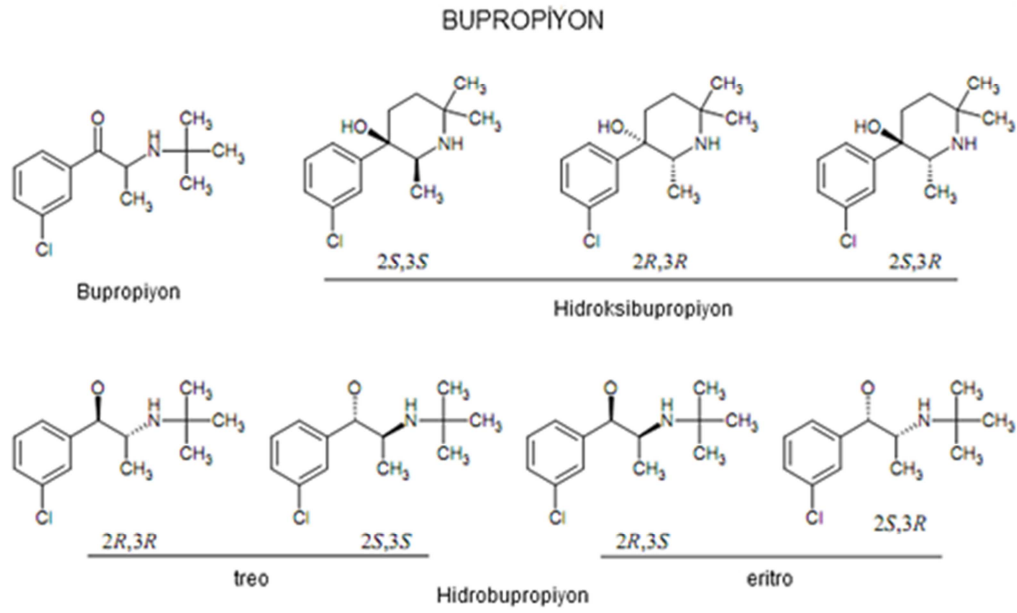
Dopamin ve noradrenalin, bir katekol halkası ve bir amin grubu içermekte ve adrenalinle birlikte katekolaminler grubunda yer almaktadır. Katekolaminler

tirozin amino asitinin hidroksilasyonu ve dekarboksilasyonu ile oluşur (27). Norepinefrin, sempatik sinir sisteminin postgangliyonik lif uçlarının çoğunda ve merkezi sinir sistemindeki bazı sinapslarda, özellikle hipotalamusta yer almaktadır (72). Dopaminerjik sistem orta beyin ve diensefalonda bulunan nöron gruplarından köken almaktadır. Substantiya nigra, ventral tegmental alan ve medial hipotalamusun arkuat çekirdeğinden kaynaklanan 4 temel dopaminerjik yolak vardır. Bu yolaklar; motor davranışın düzenlenmesinde, prolaktin salınımında ve bilişsellik ile motivasyon ve ödüllenenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (73). Norepinefrin α_1 -, α_2 - ve β -adrenerjik reseptörler üzerine etki etmektedir. Dopaminin ise D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ olmak üzere 5 farklı reseptörü tanımlanmıştır (67).

3.4.3.1. Bupropiyon

Bupropiyon, dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olarak etki eden bir antidepresan ilaçtır (58). Bupropiyon genel olarak, depresyon tedavisi ve sigara bırakma tedavisi için kullanılmaktadır. Ayrıca, serotonerjik antidepresan kullanımı ile ilişkilendirilmiş sekseül disfonksiyon tedavilerinde, kemoterapide ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavilerinde de kullanılmaktadır (74). Bupropiyon terapötik olarak 1989'dan beri kullanılan bir antidepresandır (75).

Bupropiyonun ve metabolitlerinin kimyasal yapısı şekil 6'da verilmektedir (76). Bupropiyonun moleküler yapısı amfetamine benzeyen monosiklik aminoketondur. Bupropiyon oldukça seçici bir dopamin geri alım inhibitörü olarak davranır fakat noradrenalin geri alım afinitesi dopamine göre zayıftır. Ayrıca, bupropiyon alfa-3-beta-4 nikotinik reseptörleri de inhibe edebilmektedir (74).



Şekil 6. Bupropiyon ve metabolitlerinin kimyasal yapısı (76).

Genel olarak, bupropiyon plazmada hızlı bir şekilde görülür, tamamen absorbe edilir ve dokularda geniş çapta dağılım gösterir. Bupropiyon vücuttan atılmadan önce büyük ölçüde metabolize edilir. Oral bupropiyon uygulamasından sonra, pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saat sonra ulaşır ve ortalama dağılım süresi 1.2 ile 1.4 saat arasında değişmektedir. Eliminasyon süresi ise 10-20 saat arasındadır ve 5-8 gün içerisinde plazma denge düzeyleri oluşur. Ayrıca, insan plazma proteinlerine geniş çapta (% 84 oranında) bağlanmaktadır. Değişken metabolizmaya bağlı olarak yarılanma ömrü ve etkin dozu değişkenlik göstermektedir (74, 76).

Bupropiyon metabolizması primer olarak CYP2B6 enzimi ile gerçekleşir. CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 ve 2E1 enzimlerinin metabolizmadaki rolü ise çok daha azdır. Bupropiyonun ana metaboliti hidroksibupropiyon olmakla birlikte, renal atılımla elimine edilen metabolitleri de bulunmaktadır ve bu 3 metabolit

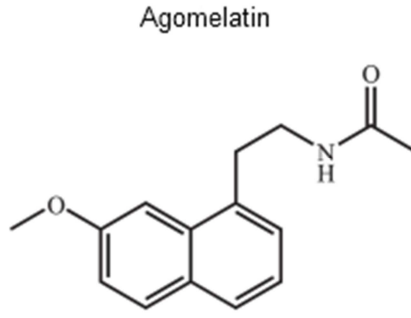
(hidroksibupropiyon, treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon) farmakolojik olarak aktiftir (74).

Bupropiyon genellikle iyi tolere edilmektedir. En yaygın yan etkileri, tedaviye başlama ile birlikte ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı, bulantı, ajitasyon, uykusuzluk ve kilo kaybıdır (75). SSRI'larla karşılaştırıldığında ise bupropiyonun; bulantı, ishal, uyuşukluk ve seksüel disfonksiyonu içeren yan etki insidansının daha düşük olduğu ifade edilmektedir (76). Bupropiyonun aşırı dozlarında nadiren ölüm meydana gelmektedir. Fakat yüksek dozla birlikte beyinde dopamin miktarında artış olur ve bu artış taşikardi ve kardiyak arreste sebep olabilir (66).

Mikrodiyaliz çalışmaları, bupropiyonun uygulanması ile farelerin nukleus akkumbensinde ekstraselüler dopamin ve norepinefrin konsatrasyonunda artış olduğu ifade edilmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada da, bupropiyon uygulamasının sıçanın prefrontal korteksinde dopamin ve norepinefrin konsatrasyonunu arttığı belirtilmiştir (77).

3.4.4. Agomelatin

Melatonerjik bir antidepresan olan agomelatin (N-[2-(7-metoksinaftalen-1-yl) etil] asetamid ya da S20098) melatonin hormonun sentetik bir analogudur. Agomelatin, diğer mevcut antidepresanlardan farklı olarak; serotonerjik ve melatonerjik reseptörler üzerinde yeni bir etki mekanizmasına sahip bir antidepresandır. Agomelatin, MT₁ ve MT₂ melatonin reseptör agonisti ve 5-HT_{2C} reseptör antagonistidir (63, 78). Agomelatinin kimyasal yapısı şekil 7'de verilmektedir (79).



Şekil 7. Agomelatinin kimyasal yapısı (79).

Pineal bezden salgılanan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) triptofandan sentezlenen bir indolamindir. Bu hormon özellikle gece saatlerde salgılanmakta olup sirkadiyen ritm üzerinde etkili olan bir nörotransmitterdir. Ayrıca retina, eritrositler, trombositler ve gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerin de melatonin sentezlediği bildirilmiştir. İnsan ve memelilerde melatoninin MT₁ ve MT₂ olmak üzere 2 reseptörü bulunmuştur. Bunun yanı sıra kuşlarda ve amfibilerde MT₃ reseptörü de bulunmuştur (80, 81).

Melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörleri; suprakiazmatik nükleus, nükleus akkumbens, hipokampus ve prefrontal kortekste bulunmaktadır. 5-HT_{2C} reseptörleri ise suprakiazmatik nükleus, ventral tegmental alan, frontal korteks, lokus seruleus, amigdala ve hipokampusda bulunmaktadır. Agomelatin, MT₁ ve MT₂ reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri uyarır. Bununla beraber 5-HT_{2C} reseptör aktivitesini de engeller. Bu sinerjik etki ile birlikte agomelatin merkezi sinir sisteminde antidepresan ve psikotrop etkilerini göstermektedir (82).

İnsanlarda agomelatin oral uygulamada iyi absorbe edilmektedir. Gıdaların agomelatin absorpsiyonunu yavaşlattığı fakat bunun klinik olarak önemli olmadığı ifade edilmektedir. Oral uygulamadan yaklaşık 1-2 saat sonra pik plazma

konsatrasyonuna ulaşır. Agomelatinin plazma proteinlerine bağlanma oranı ise % 85-95 arasında değişmekte olup % 35 oranında albümine ve % 36 oranında ise α -1 asit glikoproteine bağlanmaktadır. Terminal yarılanma ömrü 2-3 saat arasındadır. Agomelatin, sitokrom P450 enziminin farklı izoformları (1A1, 1A2 ve 2C9) ile hidroksil, desmetil ve epoksit metabolitlerine metabolize edilmektedir. Bu metabolitler agomelatinden daha az aktiflerdir (78, 80).

Sirkadiyen ritimdeki bozukluklar depresyonla ilişkilendirilmektedir. Agomelatin, uyku kalitesini düzelterek ve bozulan sirkadiyen ritmi yeniden düzenleyerek depresif semptomları azaltmada etkilidir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, agomelatinin suprakiazmatik nukleusta yer alan MT₁ ve MT₂ reseptörleri aktive; 5-HT_{2C} reseptörlerini ise inhibe ederek bozulan sirkadiyen ritmi resenkronize ettiği ifade edilmektedir (65).

Agomelatin; majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, bipolar depresyon, uyku bozuklukları, migren ve küme baş ağrısı tedavilerinde kullanılmaktadır. Çeşitli klinik çalışmalarda, agomelatinin iyi tolere edilebilen bir antidepresan olduğu ve yan etki profilinin ise plaseboya benzerlik gösterdiği belirtilmiştir. Yaygın yan etkileri; baş ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, ishal, uykusuzluk, uyuşukluk, kabızlık, yorgunluk ve üst karın bölgesinde ağrıdır. Agomelatinin en ciddi yan etkisi ise baş dönmesidir (78).

AMAÇ

Günümüzde antidepresanlar en fazla kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Yetişkinlerdeki kullanımı ile beraber çocuklarda ve ergenlerde kullanımı da her geçen gün artmaktadır. Örneğin çocuklarda, depresyon ve anksiyetenin yanı sıra dikkat eksikliği, uyku bozukluğu, hiper aktivite bozukluğu ve yeme bozukluğu gibi durumlarda antidepresanlar tedavide kullanılabilmektedir. Antidepresanların iyileştirici özelliği ile birlikte birçok yan etkisinin de bulunduğu bilinmektedir. Fakat ilgili literatür incelendiğinde, antidepresanların puberte üzerine olan etkilerinin tam olarak bilinmediği görülmüştür.

Bu tez çalışması kapsamında, farklı etki mekanizmalarına sahip olan ve antidepresan olarak kullanılan paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin dişi sıçanlarda puberteye geçiş üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu antidepresanların; beslenme davranışı, ağırlık değişimi ve dişi üreme organları üzerindeki etkilerinin araştırılması da hedeflenmiştir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 11.06.2014 tarih ve 139 Sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM) ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Çalışma bütçesinin tamamı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP)'nin TF.14.69 proje no'lu kararı gereğince karşılanmıştır.

4.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Çalışmada deney hayvanı olarak Spraque-Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir.

Sıçanlar, FÜDAM'da; sıcaklığı (22-25°C) ve bağıl nemi sabit tutulan (% 40-55), havalandırılan ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü uygulanan deney hayvanı odalarında barındırılmışlardır. Fotoperiyot değişimi sabah 07.00'de aydınlık faz olacak şekilde otomatik zaman ayarlayıcı ile yapılmıştır. Tüm gruplarda yer alan sıçanlar standart sıçan kafeslerinde bireysel olarak barındırılmışlardır. Sıçanların beslenmesinde, Elazığ Yem Fabrikası'nda hazırlanan pelet halindeki özel sıçan yemleri kullanılmıştır (Tablo 3). Hayvanların su gereksinimi ise; kafeslerde özel bölümlere yerleştirilen, uç kısımlarında damlalık bulunan özel şişelerdeki çeşme suyu ile sağlanmıştır.

Tablo 3. Kullanılan sıçan yeminin içeriği.

Buğday (%)	15
Mısır (%)	10
Arpa (%)	27
Kepek (%)	8
Soya (%)	29.4
Balık Unu (%)	8
Tuz (%)	0.6
Kavimix VM 23-Z (%) *	0.2
Methionin (%)	0.2
DCP (%) **	1.6

* 1 gramında: 4800 IU A, 960 IU D₃, 12 mg E, 0.8 mg K₃, 0.8 mg B₁, 2.4 mg B₂, 1.2 mg B₆, 0.006 mg B₁₂ vitaminleri, 16 mg Nicotin amid, 3.2 mg Cal. D. Panth. 0.32 mg Folic acid, 0.02 mg D-Biotin, 50 mg Cholin Chloride, 20 mg Zinc Bacitracin, 32 mg Mn, 16 mg Fe, 24 mg Zn, 2 mg Cu, 0.8 mg I, 0.2 mg Co, 0.06 mg Se, 4 mg Antioksidan ve 200 mg Ca. ** % 18 fosfor, % 25 kalsiyum, % 0.2 flor'dan oluşur

4.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada, deney hayvanları 4 gruba ayrılmıştır ve her grupta 10 hayvan yer almaktadır. Gruplar oluşturulurken, her grupta yer alan sıçanların doğumundan sonraki 21. gününde; yani hayvanın süttten kesildiği dönemde olması ve bu günde hayvanların ortalama 40 gram ağırlığında olması esas alınmıştır. Yirmi bir günlük ve ortalama 40 gram ağırlığında olan 40 adet dişi sıçan rastgele ve sayıca eşit olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır:

Grup I (Kontrol grubu): Kontrol grubu olarak belirlenmiş ve bu gruptaki hayvanlara deney süresi boyunca, her gün 10.00-12.00 saatleri arasında oral gavaj ile 0.2 mL serum fizyolojik verilmiştir.

Grup II (Paroksetin grubu): Paroksetin grubu olarak belirlenen bu gruptaki hayvanlara antidepresan olarak, etken maddesi paroksetin olan paxil film tablet kullanılmıştır. Deney süresi boyunca, her gün 10.00-12.00 saatleri arasında

oral gavaj ile 3.6 mg/kg paroksetin; 0.2 mL serum fizyolojikte çözdürülerek verilmiştir.

Grup III (Bupropiyon grubu): Bupropiyon grubu olarak belirlenen bu grupta, antidepresan olarak; etken maddesi bupropiyon hidroklorür olan wellbutrin XL tablet kullanılmıştır. Deney süresi boyunca, her gün 10.00-12.00 saatleri arasında oral gavaj ile 17 mg/kg bupropiyon; 0.2 mL serum fizyolojikte çözdürülerek verilmiştir.

Grup IV (Agomelatin grubu): Bu grup agomelatin grubu olarak belirlenmiş olup, antidepresan olarak etken maddesi agomelatin olan valdoxan kullanılmıştır. Deney süresi boyunca, her gün 10.00-12.00 saatleri arasında oral gavaj ile 10 mg/kg agomelatin; 0.2 mL serum fizyolojikte çözdürülerek verilmiştir.

Tez çalışması kapsamında, sıçanlar 21. günlükken deneye başlanılmış ve minimum 90 günlük ve östrus döngüsünün diöstrus evresindeyken deney sonlandırılmıştır. Eğer hayvan 90. günde diöstrus evresinde değilse düzenli smear alınmaya devam edilmiş ve diöstrus evresi görüldüğü günde deney sonlandırılmıştır. Dolayısı ile deney süresi minimum 69 gün olarak belirlenmiştir.

4.3. Puberteye Geçişin Belirlenmesi

Dişi sıçanlarda vajinal açıklığın görülmesi puberteye giriş olarak kabul edilmektedir. Tüm gruplarda yer alan sıçanların 30. gününden itibaren vajinal açıklıklarının takibi yapılarak puberte başlangıç günleri belirlenmiş ve kayıt altına alınmıştır.

4.4. Hayvanların Vücut Ağırlığının Takibi

Gruplar oluşturulurken, 21 günlük olan hayvanların vücut ağırlıklarının birbirine yakın ve ortalama 40 gram ağırlığında olması dikkate alınmıştır. Tüm gruplarda yer alan sıçanların vücut ağırlıkları deney süresince her gün saat 10.00-12.00 arasında ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

4.5. Yem ve Su Tüketiminin Belirlenmesi

Her bir grupta yer alan hayvanların günlük olarak tükettikleri yem ve su miktarları ayrı ayrı hesaplanmış ve kayıt altına alınmıştır. Hayvanların 21 günlükken tükettiği yem ve su miktarları sıfır olarak kabul edilmiştir. Çünkü hayvanlar 21 günlükken ayrı kafeslere alınarak bireysel olarak barındırılmaya başlanmıştır. Bugünden itibaren her bir kafeste bulunan hayvana beslenmesi için standart olarak 100 gram sıçan yemi ve 100 mL su verilmiştir. Böylece bir gün sonra yani hayvanlar 22 günlük iken bir günde tüketilen toplam yem ve su miktarları hesaplanabilmiştir. Bu işlem, deneyin sonlandırılacağı gün de dahil olmak üzere her gün saat 10.00-12.00 arasında tüm gruplarda bulunan hayvanlar için ayrı ayrı yapılmıştır.

4.6. Hayvanların Östrus Siklusunun Takibi

Sıçanlarda menstrüel döngü ortalama 4-5 gün sürmekte ve bu döngü proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus evrelerinden oluşmaktadır.

Hayvanların menstrüel döngüsü vajinal smear yöntemi ile belirlenmiştir. Deneyin sonlandırılacağı gün sıçanlardan alınan smear örnekleri mikroskop altında incelenmiş ve diöstrus evresinde olan hayvanların cerrahi işlemleri yapılarak o hayvan için deney sonlandırılmıştır. Diöstrus evresinde olmayan

hayvanların ise menstrüel döngüleri devam eden günlerde takip edilmiş ve vajinal smear örnekleri düzenli olarak aynı saatlerde değerlendirilmiştir.

4.7. Cerrahi İşlemler

Hayvanları cerrahi işlemle kansız bırakmadan önce, antidepresan ilaçların yarılanma süreleri göz önüne alınarak; deney gruplarındaki her bir hayvana, ilaçlar 1 ya da 3 saat önce verilmiştir. Cerrahi işlem sürelerine bağlı olarak ilaçlar hayvanlara 15'er dakika ara ile verilmiştir.

Cerrahi işlemlere başlamadan önce hayvanlar anestezi altına alınmıştır. Anestezi sağlamak amacıyla 50 mg/mL ketalar (Pfizer, Türkiye) + 23.32 mg/mL rompun (Xylazine) (Bayer, Türkiye) intramuskuler olarak enjekte edilmiştir. Anestezi sağlandıktan sonra, insizyon yolu ile hayvanın karın bölgesi açılmış ve her bir hayvanın abdominal aortundan Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) için 4-5 mL kadar kan alınmıştır. Daha sonra hayvanın uterus ve ovaryum dokuları yağ dokularından arındırılarak alınmış ve ayrı ayrı tartılarak kaydedilmiştir. Ardından bu dokuların fiksasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Son olarak ise hayvanlar dekapite edilerek beyin dokuları çıkarılmış, tartılmış ve verileri kaydedilmiştir.

4.8. ELISA Yöntemi

ELISA için, aprotinin içeren tüplere (BD, A.B.D) her bir hayvandan yaklaşık 4-5 mL kan alınmıştır. Daha sonra alınan kanlar 4.000 rpm hızda 5 dakika santrifüj (Hettich, Almanya) edilmiştir. Üstte kalan serum kısmı; her bir ependorf tüpe yaklaşık 200 µL içerecek şekilde ayrılmış ve -20 °C'de ELISA yapılana kadar muhafaza edilmiştir.

ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi antijen veya antikor taramasında kullanılan serolojik testlerden biridir. Bu yöntem, özgül antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugat ve enzim substratı kullanılarak renk oluşumu esasına dayanan bir testtir. Elimizde neye özgü olduğunu bildiğimiz antijen ile örneklerdeki antikoru, tipini ve miktarını saptayabiliriz. Eğer elimizde antikor var ise antikora özgü olan antijeni ve miktarını ölçebiliriz. Farklı ELISA yöntemleri mevcut olmakla birlikte, tez çalışması kapsamında indirekt mikro ELISA yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem ile serum LH, FSH, östradiyol ve leptin düzeyleri belirlenmiştir.

- Serum LH ve FSH düzeyleri, sıçan LH kiti ve sıçan FSH kiti kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen optik dansiteler ELISA cihazında (Biotek, Synergy HT, A.B.D) 450 nm dalga boyunda okutulmuştur. Kullanılan kitlerin hassasiyeti; LH kiti için 0.5 ng/mL seviyesinde ve FSH kiti için 1 ng/mL seviyesindedir.
- Serum estradiol benzoat düzeylerinin belirlenmesi için sıçan estradiol kiti (Estradiol EIA kit, Cayman Chemical Company, katalog no: 582251) kullanılmıştır. Elde edilen optik dansiteler ELISA cihazında (Thermo Scientific, A.B.D) 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.
- Serum leptin düzeyleri sıçan leptin kiti (Rat Leptin ELISA kit, YH Biosearch Laboratory, katalog no: YHB0662Ra) kullanılarak, kit protokolü doğrultusunda belirlenmiştir. Elde edilen optik dansiteler ELISA cihazında (Thermo Scientific, A.B.D) 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.

4.9. Uterus ve Ovaryum Dokularının Histopatolojik İnceleme Süreci

Hayvanlardan alınan uterus ve ovaryum dokuları öncelikli olarak % 10'luk formaldehitte (Tekkim, Türkiye) 24 saat boyunca bekletilmiştir. Ardından, dokular etiketlenerek musluk suyu altında 1 gece bekletilmiştir. Son olarak dokular % 70'lik etanole (Riedel de Haen, A.B.D) alınarak +4 °C'de muhafaza edilmiştir.

Dokuları histopatolojik inceleme için hazırlarken; öncelikli olarak, her gruptan alınan uterus ve ovaryum dokuları tablo 4'de verilen rutin histolojik takip serilerinden geçirilmiştir. En son aşamada dokular parafin bloklara (Paraplast embedding media; Sigma-Aldrich, A.B.D) gömülmüş ve bu parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler rodajlı lamlara (Ormed, Türkiye) alınmıştır. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Periyodik Asit Schiff (PAS) metodları ile boyanmıştır. Son olarak, hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus BH-2) incelenip fotoğraflanmıştır.

Tablo 4. Histolojik takip serileri

Sıra	İşlem	Süresi
1	% 70 Alkol	2 saat
2	% 80 Alkol	1.5 saat
3	% 96 Alkol I	30 dakika
4	% 96 Alkol II	30 dakika
5	% 100 Alkol I	30 dakika
6	% 100 Alkol II	30 dakika
7	Alkol + Xylol	15 dakika
8	Xylol I	25 dakika
9	Xylol II	25 dakika
10	Yumuşak parafin + Xylol	45 dakika
11	Yumuşak parafin	1 Saat
12	Yumuşak parafin – Sert parafin	1.5 saat
13	Sert Parafin	3 saat
14	Gömme	

4.10. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonuçları istatistiksel açıdan SPSS 23.0 for Windows programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler, ortalama±standart hata ($\text{ort} \pm \text{SH}$) değerleri ile belirtilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi ve gruplar arası farklılıklar için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve *post-hoc* Tukey testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde, p değerinin 0.05'den az olduğu durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

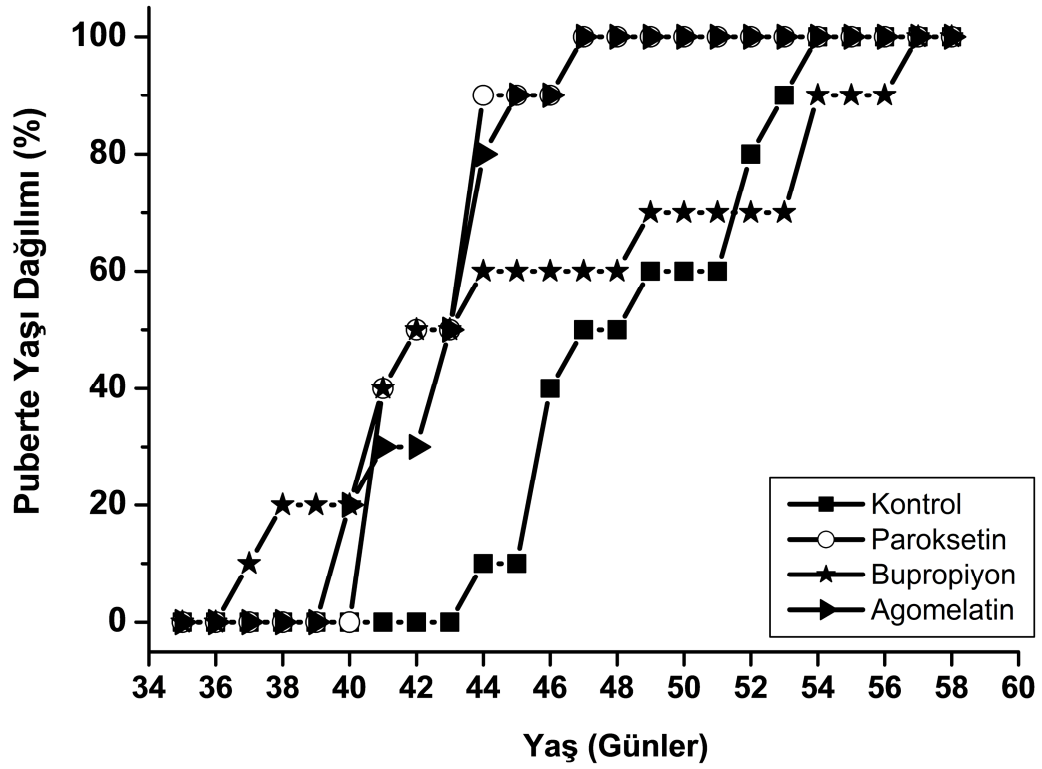
5.1. Puberteye Giriş Yaşı

Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında, puberteye giriş yaşına ait verilerin $\text{ort} \pm \text{SH}$ ile medyan değerleri tablo 5’de verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, paroksetin ve agomelatin gruplarında puberte yaşının anlamlı bir şekilde erkene kaydığı görülmüştür ($p < 0.05$). Bupropiyon grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 5: Puberteye giriş yaşı ve puberte ağırlıkları.

Gruplar	Puberteye Giriş Yaşı (gün)		Puberte Ağırlığı (g)
	Ort $\pm$ SH	Medyan	Ort $\pm$ SH
Kontrol	48.9 $\pm$ 1.13	48	136 $\pm$ 2.77
Paroksetin	43 $\pm$ 0.76	43	118.44 $\pm$ 6.18
Bupropiyon	45.25 $\pm$ 2.6	43	128.62 $\pm$ 6.58
Agomelatin	43.1 $\pm$ 0.71	43.5	124.6 $\pm$ 4.81

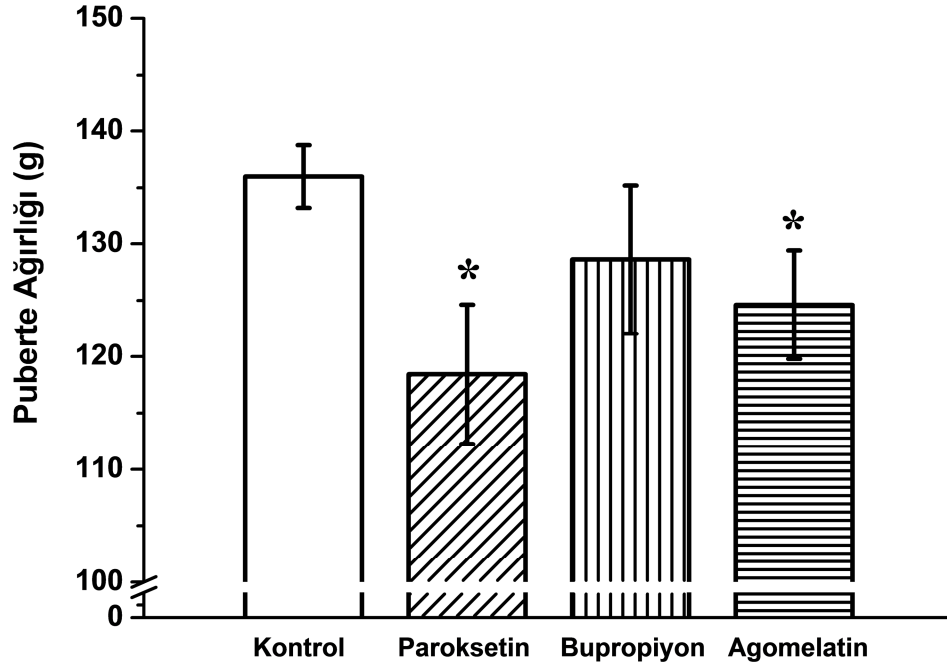
Kontrol grubunda yer alan hayvanların en erken 44. günde puberteye girdikleri; paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarındaki hayvanların ise sırasıyla en erken 41, 37 ve 40. günlerde puberteye girdikleri görülmektedir. Ayrıca, paroksetin ve agomelatin gruplarında yer alan hayvanların en geç puberteye giriş günleri (sırası ile 47. gün ve 47. gün) kontrol grubuna (54. gün) göre daha erken belirlenmiştir. Bupropiyon grubundaki hayvanların ise en geç 57. günde puberteye girdikleri görülmüştür (Şekil 8). Kontrol grubundaki hayvanların puberteye giriş günlerinin medyanı 48 iken paroksetin, bupropiyon ve agomelatin grupları için bu değerler sırası ile 43, 43 ve 43.5 olarak bulunmuştur.



Şekil 8. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında puberteye giriş günlerinin yüzde dağılımı.

5.2. Puberte Ağırlığı

Tüm grupların puberte ağırlıklarının $\text{ort} \pm \text{SH}$ değerleri tablo 5’de verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, paroksetin ve agomelatin gruplarının puberteye giriş gününe ait vücut ağırlıklarının anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Bupropiyon grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte puberte ağırlığının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir (Şekil 9).



Şekil 9. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında pubertal ağırlıklar, * $p<0.05$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

5.3. Yem Tüketimi

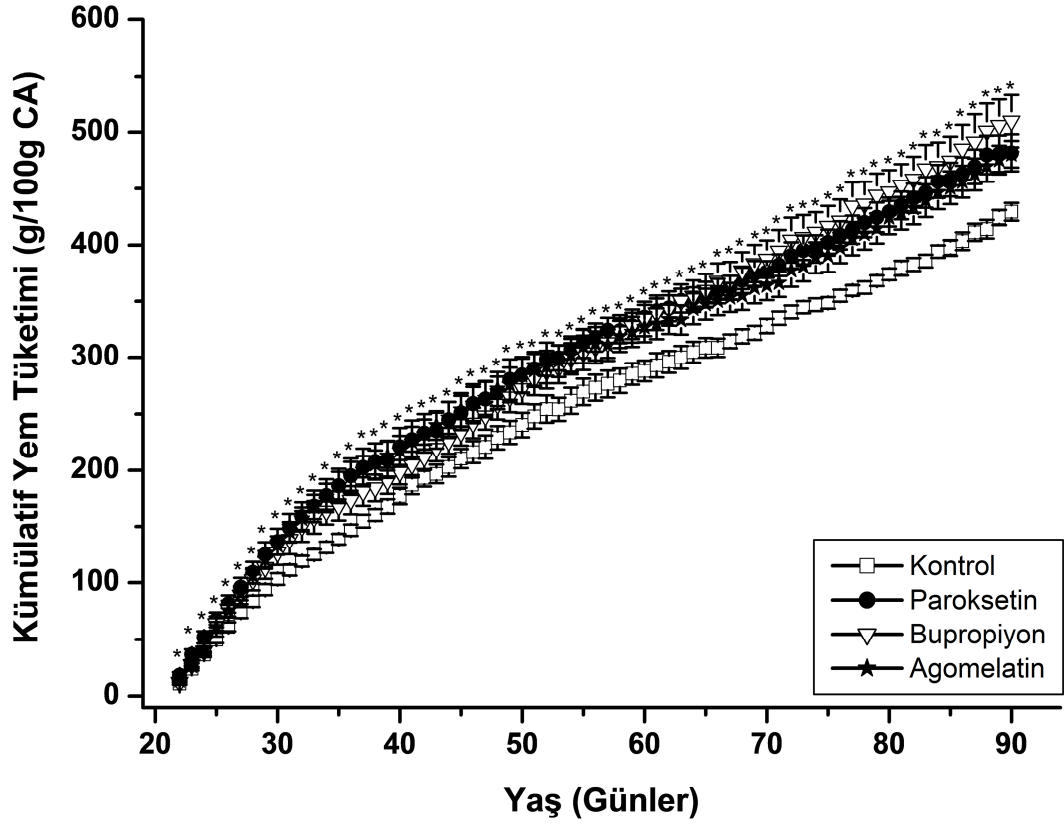
Grupların yem tüketimi, prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar ölçülmüştür. Kümülatif olarak, 100 gram canlı ağırlık (CA) için hesaplanan 69 günlük yem tüketim $\text{ort} \pm \text{SH}$ değerleri tablo 6’da verilmiştir. Kontrol grubuna göre, paroksetin grubunda 22-90. günler; bupropiyon grubunda 53-90. günler ve agomelatin grubunda ise 26-90. günler arasında yem tüketiminde anlamlı bir artış meydana gelmiştir ($p<0.05$), (Şekil 10).

Tablo 6. Kümülatif olarak hesaplanan günlük yem tüketim ortalamaları (g/100 g CA), * p<0.05; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	Paroksetin (Ort±SH)	Bupropiyon (Ort±SH)	Agomelatin (Ort±SH)
22.gün	11±0.97	18.2±2.89*	12.1±1.72	13.7±1.45
23.gün	24.1±1.58	36.5±4.66*	27.7±3.05	26.5±2.17
24.gün	36.6±2.44	51.9±5.32*	39.6±4.31	40.5±3.25
25.gün	49.7±2.93	67.3±6.54*	64.1±6.1	60.8±4.7
26.gün	61.2±3.9	81.3±7.6*	76.8±7.32	75.5±5.18*
27.gün	73.8±4.9	95.9±8.53*	89.2±8	90.1±5.48*
28.gün	83.6±5	109±9.48*	102.5±9.23	106.1±6.66*
29.gün	93.9±4.96	124.9±11*	113.5±10.04	120.3±7.83*
30.gün	103.3±5.12	136.4±11.68*	126.7±10.94	133.1±8.27*
31.gün	111.1±4.86	148.6±12.76*	138.6±13.32	145.2±8.76*
32.gün	119±4.9	158.7±13*	150.1±13.74	157±9.92*
33.gün	124.8±4.8	168±14*	158.1±14.51	167.5±10.79*
34.gün	131.4±5.12	177.5±14.7*	163.7±11.9	176.5±11.55*
35.gün	138.7±4.75	186.2±15.24*	168.3±12.9	186.5±12.33*
36.gün	146.7±5.1	195.1±15.6*	173.4±12.49	194.7±12.95*
37.gün	154.9±5.7	202.6±16.9*	181.1±12.71	200.1±12.79*
38.gün	160.3±5.23	208±16.16*	184.4±11.8	205.3±12.6*
39.gün	167.9±6.41	209.4±16.27*	190.7±11.57	213.1±13.23*
40.gün	177.1±7.34	221.1±16.6*	198.4±10.87	217.8±12.92*
41.gün	187.2±8.45	227.3±17*	205.2±11.49	225.5±13.13*
42.gün	193.3±7.73	233±16.97*	211.7±11.25	232±13.22*
43.gün	196.8±8.3	235.3±15.9*	219.6±11.46	239.9±12.6*
44.gün	203.1±8.65	244.8±15.93*	226.3±11.46	246.5±13.97*
45.gün	210.6±8.56	250.9±15.06*	233.8±11.76	253.7±14.61*
46.gün	216.3±9.7	259±17.14*	242±13.45	258.8±15.12*
47.gün	220.8±10.3	263.1±15.9*	248.4±12.27	263.8±14.6*
48.gün	228.9±10.26	268.6±14.43*	258.6±13.38	272±15.09*
49.gün	233.7±10.14	280.4±17.96*	265±13.47	275.6±15.32*
50.gün	240.3±10.8	284.4±16.11*	272.2±13.35	283.9±15.12*
51.gün	247.8±10.75	289.8±15.07*	280.6±14.05	288.5±14.58*
52.gün	254.3±12.02	298.5±14.79*	288±15.54	291.5±14.43*
53.gün	254.1±10.2	299.5±11.09*	290.9±13.78*	296.8±14.2*
54.gün	261.6±11.46	306.8±12*	298.8±13.88*	301.9±14.7*
55.gün	269.5±11.65	312.5±12.91*	304.2±15.4*	309.8±14.86*
56.gün	273.2±11.53	317.8±12.53*	309±14.34*	312.3±14.82*
57.gün	276.5±11.87	324.3±11.13*	313.3±13.78*	311±14.14*
58.gün	279.3±10.75	323.8±11.13*	323.1±14.59*	318.8±13.9*
59.gün	285.4±9.5	328.2±11.76*	328±14.66*	322.8±13.46*

Tablo 6. (Devam)

Günler	Kontrol (Ort±SH)	Paroksetin (Ort±SH)	Bupropiyon (Ort±SH)	Agomelatin (Ort±SH)
60.gün	288±9.22	335.7±11.15*	334.4±15.32*	327±13.37*
61.gün	293±10.81	341.4±11.06*	339.8±15.36*	330±13.74*
62.gün	296.1±9.74	343.9±11.53*	343.7±15.18*	334±13.03*
63.gün	300.1±10.17	350.7±10.63*	350.4±14.77*	333.5±13.04*
64.gün	304.7±9.24	352.5±10.02*	354.7±14.1*	343.4±13.78*
65.gün	308.6±8.71	356±11.44*	359.8±14.71*	347.6±13.75*
66.gün	308.7±8.17	359.2±10.98*	368.1±15.84*	350.6±12.9*
67.gün	314.4±6.21	362.2±10.74*	368.4±16.81*	353.5±12.9*
68.gün	318.9±6.39	368.8±11.38*	377.3±16.4*	355.1±12.77*
69.gün	322±6.25	374.6±11.51*	383.8±16.4*	362±13.72*
70.gün	328.1±6.4	376.3±9.68*	387.6±16.47*	364±12.87*
71.gün	335±5.92	382.3±9.59*	394.9±18.47*	366.4±12.43*
72.gün	340.6±5.75	390.7±11.82*	404.4±19.8*	377.7±14.55*
73.gün	344.8±5.42	395.3±13.25*	406.8±19.76*	381.2±13.3*
74.gün	347±5.71	396.7±12*	411.4±17.62*	388.9±13.63*
75.gün	348.6±5.14	402.3±11.49*	416.6±17.98*	390.7±14.5*
76.gün	355±5.4	408.7±12.43*	421.3±18.95*	397.6±13.55*
77.gün	359.7±4.67	413.6±12.41*	434.5±21.04*	405.7±14.58*
78.gün	362.4±5.52	419.8±12.83*	436.3±19.72*	410±13.92*
79.gün	368.4±4.82	424.5±13.08*	444.1±19.18*	414.7±13.22*
80.gün	374.2±5.25	429.2±12.73*	446.9±19.53*	424.4±14.73*
81.gün	379.6±6.6	435.1±12.26*	452.9±18.85*	428.1±14.4*
82.gün	383±5.8	441.5±13*	458.4±19.98*	432.6±14.31*
83.gün	386±5.6	446.6±13.58*	467.7±21.16*	439.2±14.43*
84.gün	394.4±5.49	456.4±14.6*	469.8±21.2*	446.4±14.66*
85.gün	397.6±6.94	458±14.93*	474.6±21.57*	450.7±14.54*
86.gün	403.5±7.76	463±14.8*	485.3±21.3*	456.1±14.25*
87.gün	411.3±7.6	469.4±15.43*	491.6±24.53*	462.6±14.18*
88.gün	414.1±8.2	479.9±17.18*	501.2±24.55*	469.8±13.72*
89.gün	424.4±6.7	481±16.25*	506.1±23.3*	475.4±12.76*
90.gün	429.4±7.87	481.8±16.52*	510±23.33 *	480.5±11.85*



Şekil 10. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının 69 günlük dönemde kümülatif olarak tükettikleri yem miktarları. * $p < 0.05$; paroksetin, bupropiyon ve agomelatin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. CA; canlı ağırlık.

5.4. Su Tüketimi

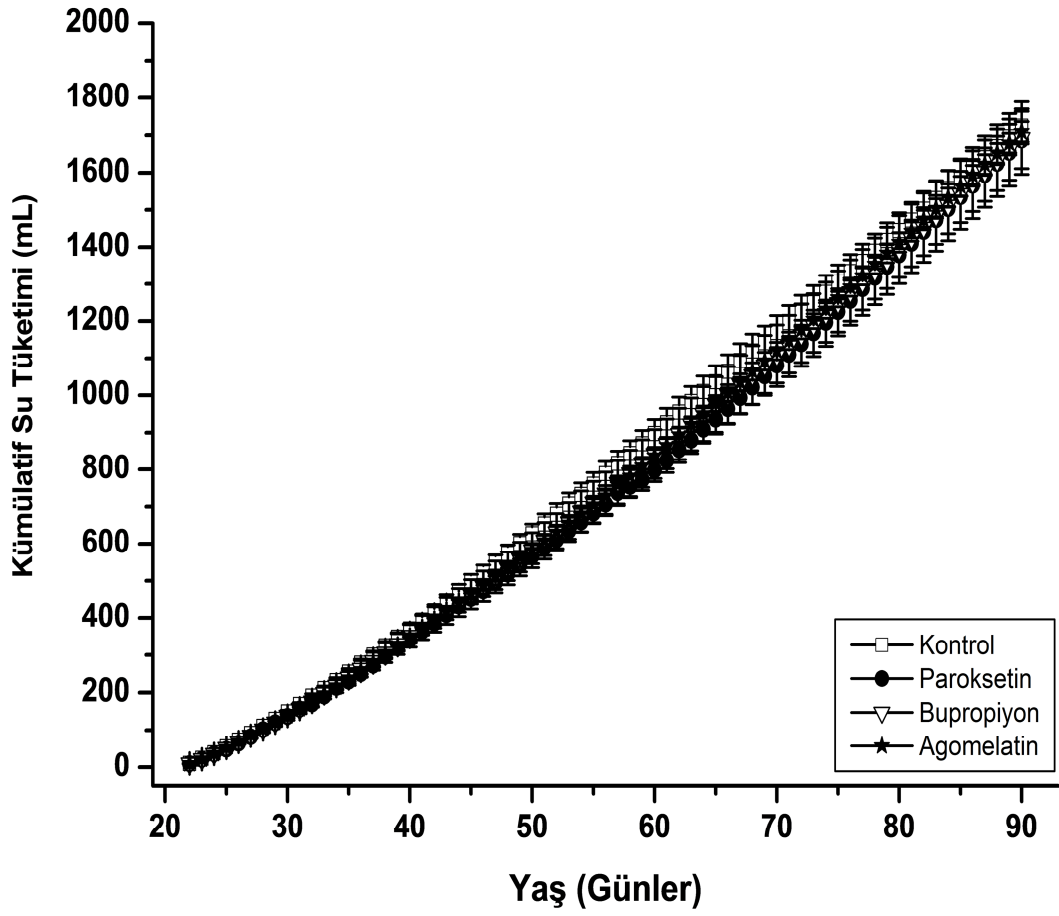
Grupların, 22. günden 90. güne kadar olan 69 günlük; kümülatif olarak hesaplanan su tüketim $\text{ort} \pm \text{SH}$ değerleri tablo 7’de verilmiştir. Su tüketiminde, kontrol grubuna göre paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Şekil 11). Fakat paroksetin grubundaki su tüketiminin kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu tablo 7’de de görülmektedir.

Tablo 7. Kümülatif olarak hesaplanan günlük su tüketim ortalamaları (mL).

Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	Paroksetin (Ort±SH)	Bupropiyon (Ort±SH)	Agomelatin (Ort±SH)
22.gün	10±0.27	9.1±0.92	9.7±0.81	9.5±0.45
23.gün	23.6±0.91	20.7±2.19	21.2±1.75	22.2±0.72
24.gün	39±1.44	35.5±2.94	36±3.31	36.9±1.35
25.gün	54.8±2.05	48.2±2.44	52.1±4.66	53±1.8
26.gün	73.1±2.6	64.3±2.8	68±6.06	69.7±1.72
27.gün	91.1±3.18	82±2.82	84.7±7.51	87.2±2.06
28.gün	110.1±3.85	101.2±5.57	101.6±8.3	103.5±2.47
29.gün	128.6±4.28	119.6±4.86	120±9.93	121.4±2.83
30.gün	148.6±4.91	136.5±4.53	138.3±11.45	139.6±3.44
31.gün	168.1±5.42	156.2±6.24	157±12.63	158±3.88
32.gün	190.3±6.74	169.9±5.7	176.1±14.58	176.6±4.45
33.gün	210±7.46	190.8±6.46	198.8±15.53	196.4±5.23
34.gün	231.4±8.28	213.7±6.4	218.2±18.13	215.3±5.75
35.gün	254.1±9.6	230.7±7.3	239.5±20.02	235.4±6.55
36.gün	277.9±11.07	250.6±7.82	262.8±22.26	256.2±7.25
37.gün	299.3±11.19	272.3±5.91	283.3±24.1	278.2±8.2
38.gün	324.5±12.02	296.6±7.08	306±26.25	301.7±9
39.gün	347.9±12.94	318.9±9.06	329.6±28.09	322.8±9.94
40.gün	370.4±14.18	340.8±8.68	351.9±30.56	346.7±10.92
41.gün	394.4±15.34	364.5±10.1	374.1±32.51	370.5±11.98
42.gün	419.4±16.51	385.9±12.9	396.2±34.3	392.2±12.56
43.gün	445±17.43	408.6±12.87	419.1±36.12	416.8±13.36
44.gün	471.4±18.9	432.1±16.47	441.5±37.32	440.3±13.63
45.gün	496.4±20.55	452.2±14.27	463.7±39.3	464.8±14.26
46.gün	520.8±21.7	472.8±14.91	485.5±40.9	488.7±14.72
47.gün	547.6±22.42	494.4±17.94	510.2±43	513.4±15
48.gün	573.6±23.38	517.4±16.85	533.3±44.28	536.4±15.15
49.gün	600.8±24.89	541.3±17.74	558.5±45.6	562.5±15.72
50.gün	627.1±26.09	565.7±19.82	582.6±47.51	582.2±15.45
51.gün	653.3±27.64	589.1±20.84	608.1±49.49	607.6±15.82
52.gün	679.5±29.08	610.8±24.13	631.2±50.44	631.3±15.79
53.gün	706.7±30.09	635.4±23.05	658.3±52.47	656±16.13
54.gün	732.5±30.89	658.5±26.08	686.7±55.46	680.2±15.7
55.gün	759.9±32.18	682.5±25.79	711±56.72	704.2±16.86
56.gün	788.9±32.63	706.9±27.38	734.7±58.41	727.2±16.61
57.gün	816.2±33.88	737.2±29.93	763.7±60.6	757.4±17.27
58.gün	843.3±34.74	753.8±29.62	789.7±62.47	781.9±17.77
59.gün	869.6±36.4	772±28.57	816.3±64.51	809.2±18.15
60.gün	897.6±37.48	797.9±30.47	842±66.26	836.5±18.33
61.gün	926.2±39.05	824±32.41	869±67.25	865.2±18.82
62.gün	955±40.24	853.3±34.72	896.1±69.09	894±19.44

Tablo 7. (Devam)

Günler	Kontrol (Ort±SH)	Paroksetin (Ort±SH)	Bupropiyon (Ort±SH)	Agomelatin (Ort±SH)
63.gün	983.2±40.8	879.4±35.78	921.9±70.95	921.9±19.35
64.gün	1010±42.15	908.7±37.41	949.9±73.31	950.3±20.66
65.gün	1036.4±43.68	935.6±39.6	975.6±74.94	978±21.5
66.gün	1064.8±44.76	964±41.38	1001.4±76.36	1006.5±21.91
67.gün	1094±45.4	993.2±43.61	1029.5±78.21	1035.2±22.73
68.gün	1119.6±45.85	1021.3±45.22	1054.5±79.82	1064.6±23.17
69.gün	1141.8±45.21	1052.1±46.81	1081±80.86	1092.2±23.78
70.gün	1169.8±45.63	1081.4±48.01	1107±83	1119.7±23.58
71.gün	1196±45.95	1110.1±49.46	1133.1±82.67	1147.5±23.41
72.gün	1223.8±46.12	1139±50.47	1162.4±84.08	1177.6±24.72
73.gün	1249.4±46.67	1168.1±51.88	1189.3±84.45	1205±24.43
74.gün	1277.4±46.38	1196.5±53.02	1218.9±86.37	1231.8±24.08
75.gün	1305.6±46.22	1225.3±54.51	1248.1±87.42	1262.7±24.42
76.gün	1333.8±46.04	1255.4±55.35	1277.6±88.09	1291.6±24.32
77.gün	1361.6±46.48	1287.2±57.08	1304.6±89.13	1322.7±24.86
78.gün	1388.8±46.53	1317.4±58.19	1334.3±89.95	1353.5±25.18
79.gün	1417.7±47.57	1347.8±59.4	1362.5±90.51	1383.4±25.58
80.gün	1444.2±47.88	1378.6±60.18	1393±91.53	1412.5±25.7
81.gün	1472.6±47.83	1409.8±62.75	1423.1±92.31	1441.9±25.85
82.gün	1501.6±48.37	1441.6±64.43	1452.2±93.08	1472.8±26.1
83.gün	1530.4±48.96	1473.2±65.63	1482.4±93.57	1503.7±26.51
84.gün	1557.8±48.98	1503±67.12	1511.3±94.12	1533±25.98
85.gün	1584.4±48.68	1535.2±69.21	1542.6±94.87	1564±26.25
86.gün	1611.4±47.45	1566±70.34	1572.3±95.79	1593.7±26.08
87.gün	1640.4±47.04	1595±71.41	1602.5±95.65	1622.6±26.23
88.gün	1669.4±47.18	1625±72.98	1632±95.84	1652.6±26.19
89.gün	1695.2±47.37	1654.6±74.39	1661.2±96.81	1679.4±25.94
90.gün	1723.6±46.46	1687.8±76.1	1692.6±96.8	1709.4±26.53



Şekil 11. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının 69 günlük dönemde kümülatif olarak tükettikleri su miktarları.

5.5. Canlı Ağırlık Artışı

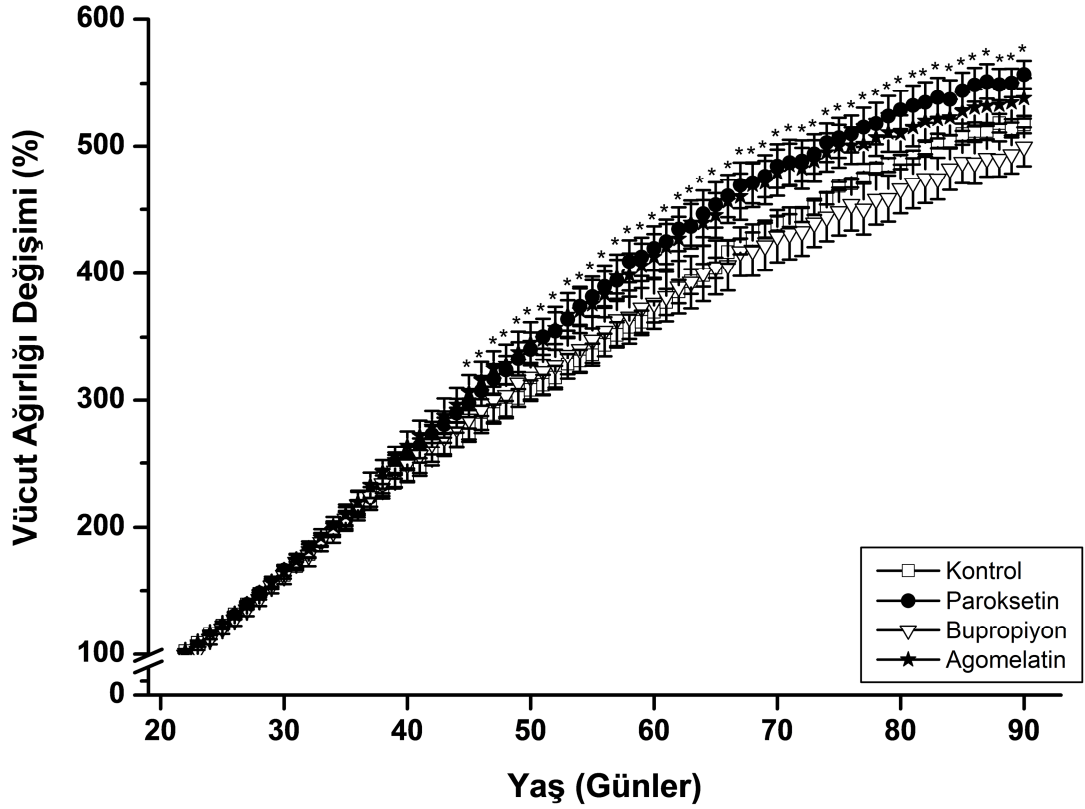
Grupların, 69 günlük dönemde meydana gelen canlı ağırlığındaki yüzde değişimlerin $\text{ort} \pm \text{SH}$ değerleri tablo 8’de verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, paroksetin grubunda 48-90. günler ve agomelatin grubunda 45-74. günler arasında anlamlı bir şekilde ağırlık artışı görülmüştür ($p < 0.05$). Bupropiyon grubunda ise ağırlık değişiminde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Şekil 12).

Tablo 8. Günlük vücut ağırlığı yüzde değişim ortalamaları (prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar), * p<0.05; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	Paroksetin (Ort±SH)	Bupropiyon (Ort±SH)	Agomelatin (Ort±SH)
22.gün	102.3±1.17	98.9±1.4	99.2±2.15	102.2±1.66
23.gün	108.8±1.05	105.8±2.62	102±3.64	108.9±1.66
24.gün	116.1±1.27	113.6±1.95	111.7±4.19	116.8±1.61
25.gün	122.8±1.65	121.9±2.15	120.1±4.24	123.9±2.18
26.gün	131.6±2.12	130.5±2.66	127.3±4.76	131.2±2.09
27.gün	139.4±1.51	139.3±2.6	135.3±5.11	138.7±3.17
28.gün	147.6±2.51	148.2±2.53	143.3±5.23	146.7±3.54
29.gün	155.8±2.66	156±3.3	153.8±5.71	156.2±4.74
30.gün	162.4±3.04	165.9±4.22	162.1±6.96	164.7±5.15
31.gün	169.2±3.28	172.8±5.4	172.2±5.93	173.3±5.34
32.gün	178.5±3.05	181.1±5.09	177.7±8.57	182.1±6.25
33.gün	188.3±3.35	189.7±5.58	188.2±7.49	191.8±6.84
34.gün	196.8±3.64	197.8±5.94	196±8.71	201.2±6.88
35.gün	204.2±3.15	205.8±6.94	206.6±9.19	209.8±8.04
36.gün	212.9±3.3	213±7.48	217.7±9.9	219.6±8.9
37.gün	219.4±3.4	223.7±7.56	224±10.43	232.7±9.83
38.gün	227.2±2.9	233.5±6.92	234±11.48	243±9.37
39.gün	234.4±3.52	250.2±8	243.8±12.45	252±11.22
40.gün	240.2±4.2	254.3±8.54	249.3±14.2	264.1±11.31
41.gün	245.2±5.1	263.9±10.16	256.1±13.9	272±11.92
42.gün	252.4±4.3	272.9±10.12	265.3±14.42	279±12.6
43.gün	261.7±4.87	280.9±10.28	270.9±15.4	287.4±13.93
44.gün	268.9±5.6	289.8±11.3	278.2±15.81	296.2±13.47
45.gün	272.5±5.19	297.7±11	285.2±16.02	306±13.84*
46.gün	280.8±6.67	307.3±11.7	292.4±15.74	315.5±14.71*
47.gün	289.1±7.48	316.7±11.63	300±17.34	324.8±14.27*
48.gün	292.6±6.75	323.8±11.47*	303.8±16.93	328.4±15.73*
49.gün	301.7±7.06	332.7±13.31*	313.6±18.69	338.2±16.15*
50.gün	308.1±7.51	340.5±13.13*	318.2±18.88	345.5±16.22*
51.gün	312.2±7.73	350.3±14.06*	322.5±18.67	348.2±16.04*
52.gün	317.8±9.19	354.8±14.6*	327.3±17.32	357±16.67*
53.gün	328.6±8.24	364±14.73*	336±19.04	367.3±17.04*
54.gün	331.2±9	374±15.26*	340.5±19.07	370.6±17.31*
55.gün	336±8.93	381.6±15.71*	347.8±18.5	375.7±18.91*
56.gün	344±8.84	389.5±16.65*	354.6±19.5	383.4±17.93*
57.gün	351.9±9.82	394.4±16.27*	363.6±20.41	397.3±17.38*
58.gün	358.1±9.42	409.4±16.61*	365.7±20.72	398.6±17.05*
59.gün	362±8.66	412.8±15.11*	372.7±20.98	405.8±17.57*

Tablo 8. (Devam)

Günler	Kontrol (Ort±SH)	Paroksetin (Ort±SH)	Bupropiyon (Ort±SH)	Agomelatin (Ort±SH)
60.gün	369.7±8.24	419.5±17.34*	376.4±19.86	412.9±17.85*
61.gün	377.4±10.21	424.8±17.38*	381.7±19.5	421±17.78*
62.gün	385.6±9.1	434.6±17.1*	389.2±20.67	427.1±17.27*
63.gün	393.5±9.75	436.9±17.3*	393±20.67	439.5±17.58*
64.gün	398.4±9	446.7±18.26*	400±21.82	439.5±17.88*
65.gün	404.2±8.2	453.6±17.75*	404.6±21.23	445.4±17.42*
66.gün	416.8±9	460.7±16.67*	406.3±19.82	456.5±16.95*
67.gün	421.2±6.1	469±18.05*	417±19.13	460.2±18.16*
68.gün	426.7±5.4	471.1±16.25*	418.3±20.16	469.2±17.3*
69.gün	433.6±6	476.3±16.54*	421.8±19.52	471.3±17.21*
70.gün	439±6.1	484.3±17.24*	429.1±20.46	479.1±18.27*
71.gün	441.3±5	487.2±17.96*	431.3±20.33	485.3±16.78*
72.gün	445.7±5.4	488.4±16.34*	432.8±18.97	482.5±16.23*
73.gün	451.4±5.64	494±15.6*	439.5±18.9	488.4±16.55*
74.gün	458.8±4.86	502.8±15.25*	444.1±19	495.1±15.2*
75.gün	468.5±3.25	506.7±15.77*	448.4±18.67	500±16.95
76.gün	470.4±3.17	509.8±14.52*	454±20.36	500.5±14.45
77.gün	475±3.81	515.1±15.5*	450.4±19.92	501.8±15.66
78.gün	482.7±3.87	518±16.38*	458±19.81	507±14.6
79.gün	485.2±5.5	523.8±16.17*	458.7±18.15	511±15.28
80.gün	487.5±5.73	528.8±15.18*	466.3±19.2	510.1±14.34
81.gün	491.1±5.45	532.3±15.87*	470.8±19.8	515.2±15.08
82.gün	498±6.27	534.7±16.17*	474.5±19.25	520±15.35
83.gün	504.3±5.73	538.7±15.48*	474.4±16.42	521.6±15.27
84.gün	503.6±5.31	537.1±15.23*	482.3±16.82	522.8±14.24
85.gün	509.7±8.33	544.1±14.1*	487.4±16.6	527.6±15.34
86.gün	512±6.94	548.7±13.38*	486.9±16.52	530.5±14.66
87.gün	512±6.38	551.3±13.6*	490.5±14.54	531.8±15.67
88.gün	518.3±7.31	548.9±12.37*	490±13.87	532.8±15
89.gün	514.2±7.2	550.2±11.18*	493.5±15.04	534.6±15.94
90.gün	517.2±6.88	556.8±10.78*	499.6±15.46	538±16.21



Şekil 12. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde vücut ağırlığında oluşan değişimlerin yüzdesi. * $p<0.05$; paroksetin ve agomelatin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

5.6. Gonadotropin Seviyeleri

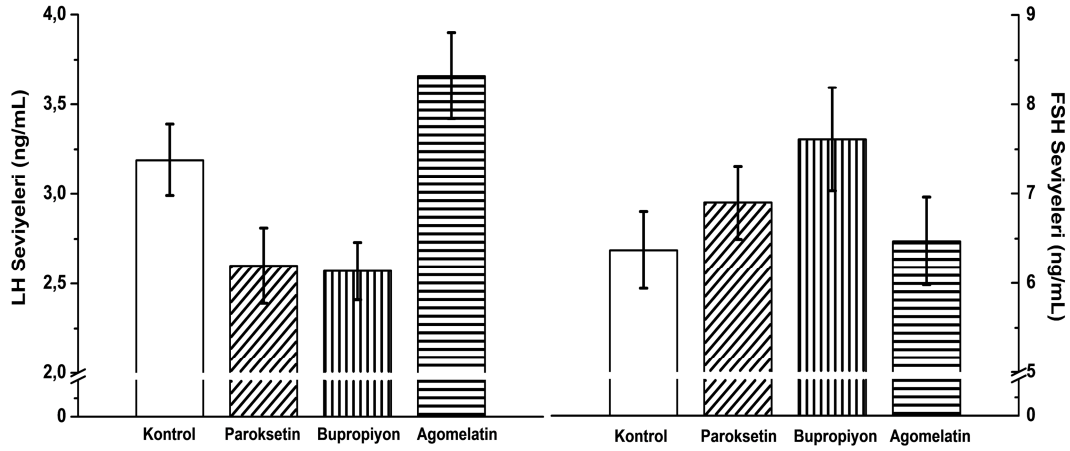
Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının serum LH ve FSH, östradiyol ve leptin seviyelerinin $\text{ort} \pm \text{SH}$ değerleri tablo 9’da verilmiştir.

LH düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile antidepresan grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Paroksetin ve bupropiyon gruplarında ki LH düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük seviyede olduğu ve en yüksek LH düzeyinin ise agomelatin grubunda olduğu görülmektedir (Şekil 13). Serum FSH seviyelerinde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. FSH seviyelerinin; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antidepresan gruplarında

daha yüksek seviyelerde ve en yüksek FSH seviyesinin ise bupropiyon grubunda olduğu görülmektedir (Şekil 13).

Tablo 9. Gonadotropin, östradiyol ve leptin seviyeleri.

	LH	FSH	Östradiyol	Leptin
	Seviyeleri	Seviyeleri	Seviyeleri	Seviyeleri
	(ng/mL)	(ng/mL)	(pg/mL)	(ng/mL)
Gruplar	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH
Kontrol	3.19±0.2	6.36±0.42	52.69±7.46	6.86±0.38
Paroksetin	2.6±0.21	6.9±0.41	79.04±9.08	6.24±0.53
Bupropiyon	2.57±0.16	7.61±0.58	68.38±15.87	7.67±0.26
Agomelatin	3.66±0.24	6.47±0.49	127.47±10.22	7.88±0.16

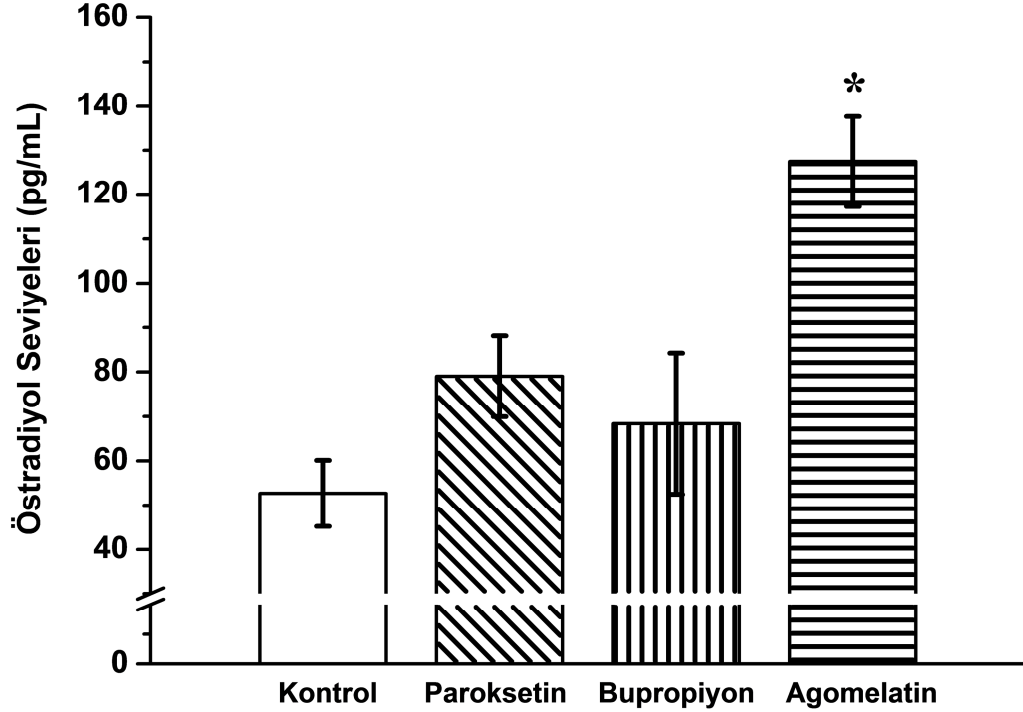


Şekil 13. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının LH ve FSH seviyeleri.

5.7. Serum Östradiyol Seviyeleri

Grupların serum östradiyol seviyelerinin ort±SH değerleri tablo 9’da verilmiştir. Agomelatin grubunda, östradiyol seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı görülmektedir ($p<0.001$). Paroksetin ve bupropiyon

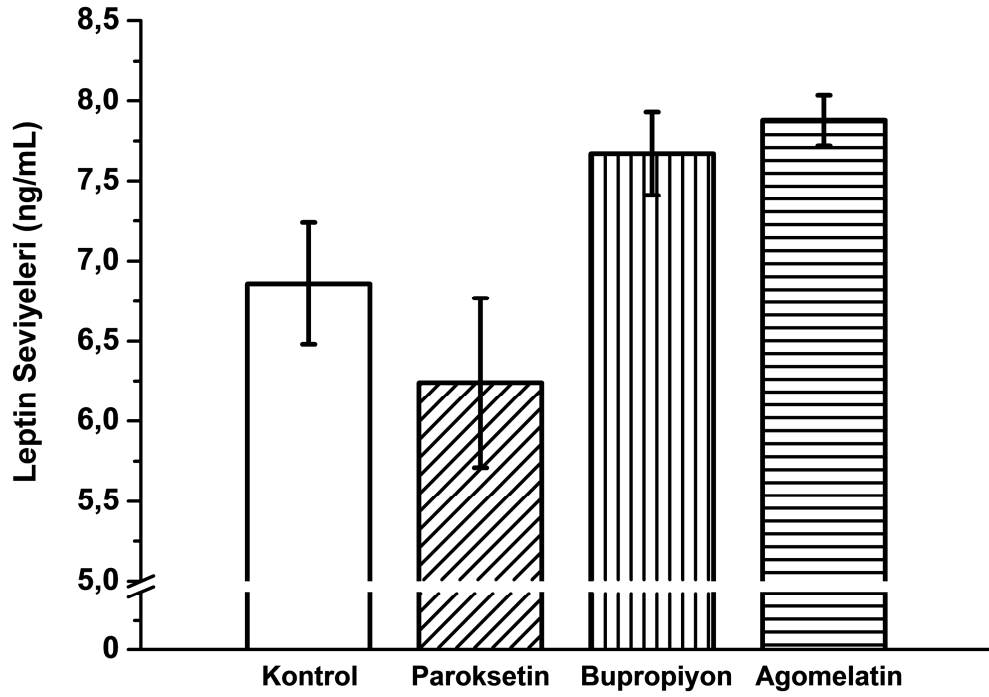
gruplarında istatistiksel olarak anlam bulunamamış fakat östradiyol seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 14).



Şekil 14. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının östradiyol seviyeleri. * $p<0.001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

5.8. Serum Leptin Seviyeleri

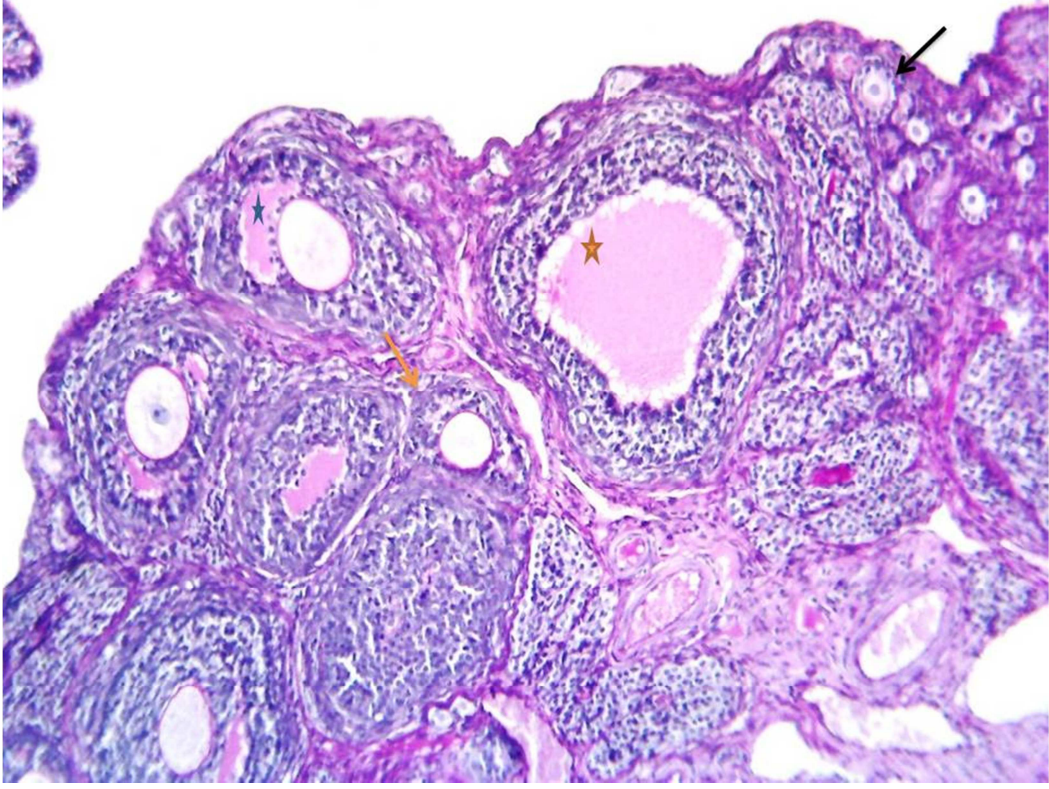
Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının serum leptin düzeylerine ait $\text{ort} \pm \text{SH}$ değerleri tablo 9'da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. En düşük leptin düzeyinin paroksetin grubunda olduğu; bupropiyon ve agomelatin gruplarında ki leptin seviyelerinin ise kontrol grubundan yüksek olduğu şekil 15'de görülmektedir.



Şekil 15. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının leptin seviyeleri.

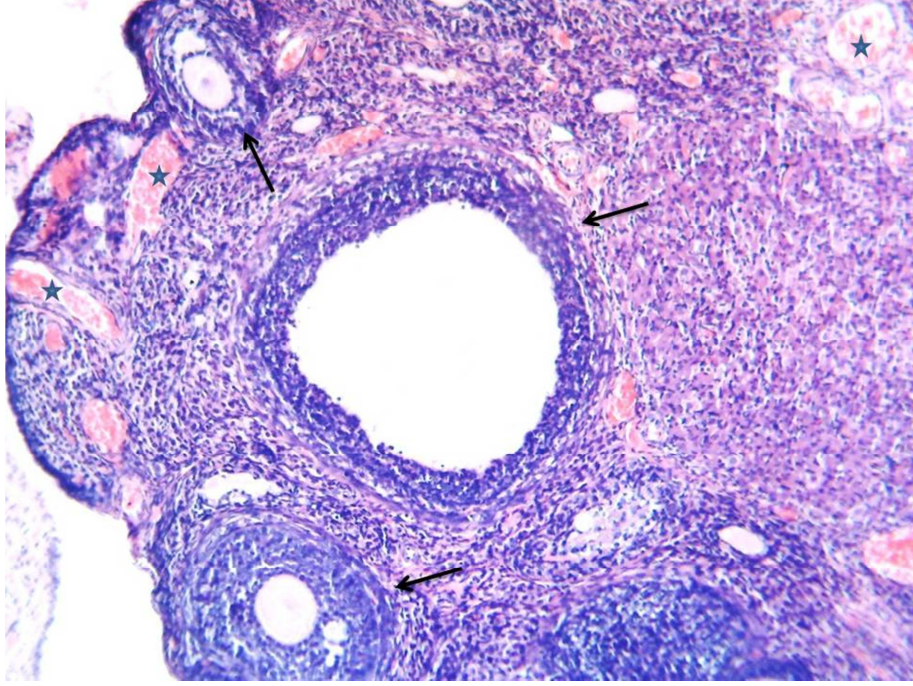
5.9. Ovaryum ve Uterus Histolojisi

Kontrol grubuna ait ovaryum dokuları incelendiğinde, ovaryum korteksinde gelişmekte olan primordiyal, primer, sekonder ve graff foliküller ile sekonder ve graff foliküllerine ait antral boşlukların normal yapıda olduğu gözlenmiştir (Şekil 16).

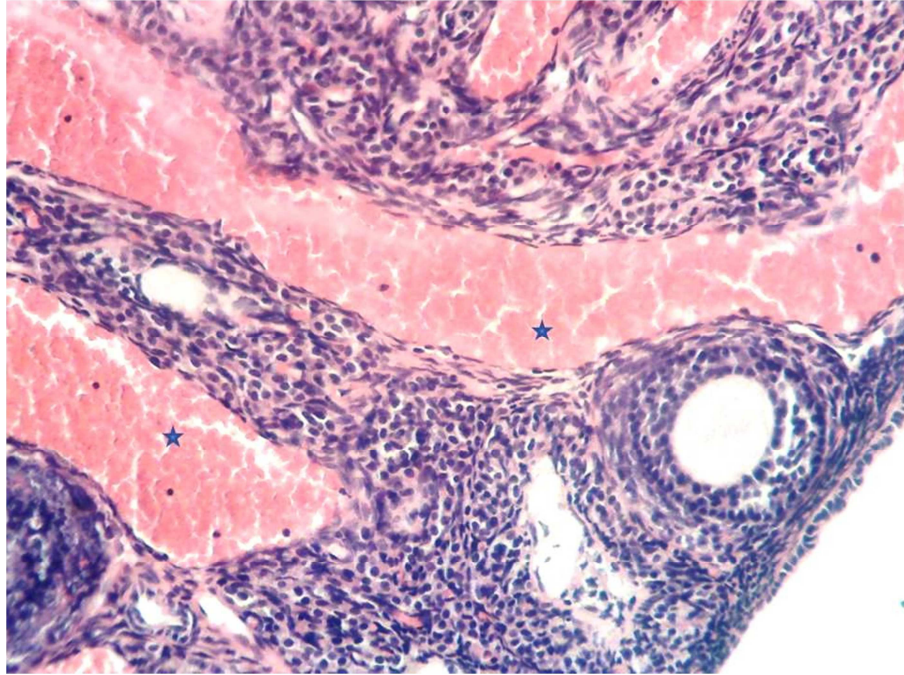


Şekil 16. Kontrol grubu. Ovaryum korteksinde gelişmekte olan primordiyal folikül (siyah ok), primer folikül (turuncu ok), sekonder folikülün antral boşluğu (siyah yıldız) ve graff folikülüne ait antral boşluk (turuncu yıldız) belirgin olarak ayırt edilmekte. PAS x 100.

Paroksetin grubuna ait ovaryum dokuları incelendiğinde, over korteksinde gelişmekte olan foliküllerin belirgin yapıda olduğu görülmektedir. Kontrol grubundan farklı olarak, bu grupta kortikal stromada yer alan damarlarda aşırı dilatasyon ve konjesyon dikkat çekmektedir (Şekil 17, 18).

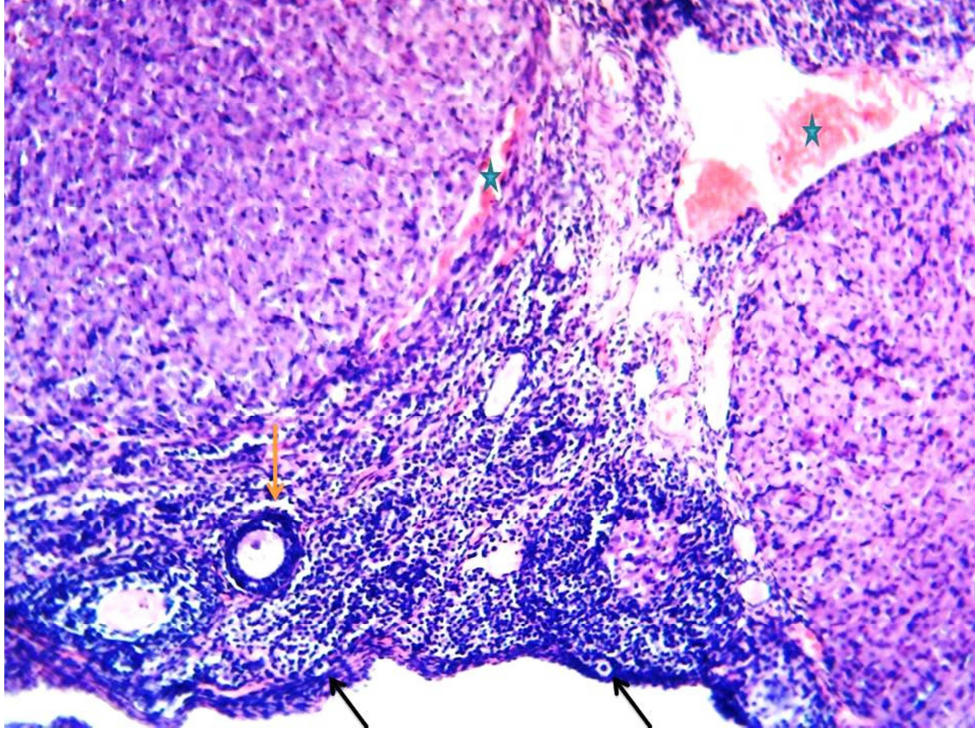


Şekil 17. Paroksetin grubu. Over korteksinde gelişmekte olan foliküller (ok) ve stromada yer alan damarlardaki dilatasyon ve konjesyon (*). H&E x 100.



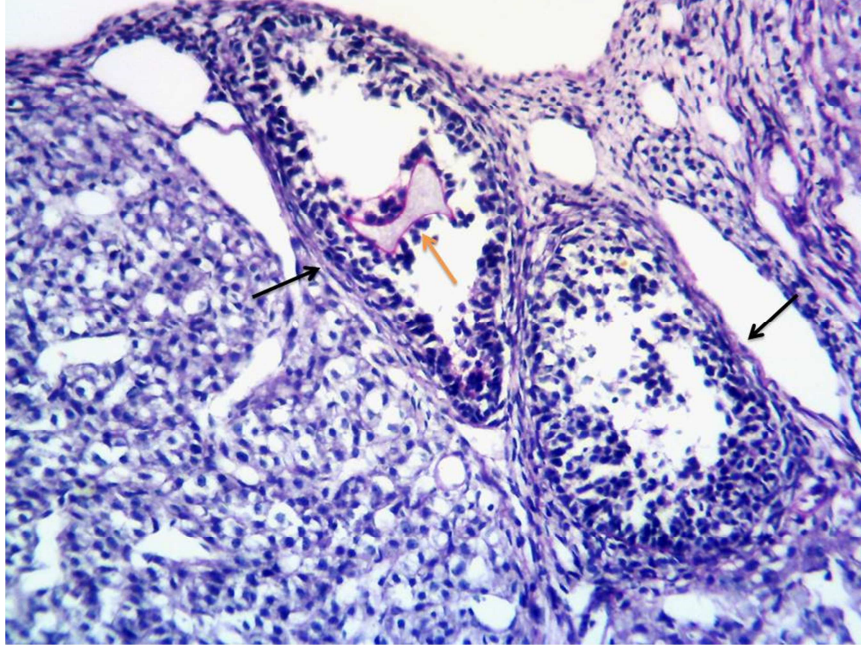
Şekil 18. Paroksetin grubu. Over kortikal stromasında yer alan damarlardaki aşırı dilatasyon ve konjesyon (*). H&E x 100.

Bupropiyon grubuna ait ovaryum dokuları incelendiğinde, over korteksinde gelişmekte olan primordiyal foliküller ve primer foliküller bariz bir şekilde ayırt edilebilmektedir. Bunun yanı sıra, paroksetin grubunda olduğu gibi bu grupta da vasküler konjesyon dikkat çekmektedir (Şekil 19).

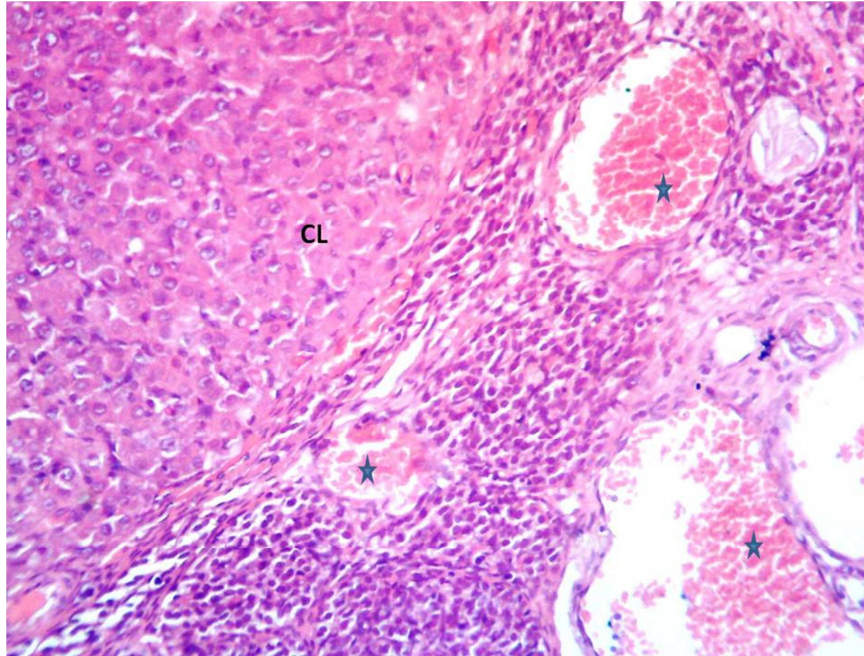


Şekil 19. Bupropiyon grubu. Over korteksinde gelişmekte olan birkaç primordiyal folikül (siyah ok) ile primer folikül (turuncu ok) yapıları ve vasküler konjesyon (*) ayırt edilmekte. H&E x 100.

Agomelatin grubuna ait ovaryum dokuları incelendiğinde ise kontrol grubundan farklı olarak, over korteksinde gelişmekte olan yapısal bütünlüğü bozulmuş folikül yapıları gözlendi. Ayrıca bu grupta, gelişmekte olan oositi saran; kontürleri düzgün olmayan zona pellusida yapısı da dikkat çekmektedir. Diğer antidepresan gruplarında olduğu gibi bu grupta da stromada yer alan damarlarda dilatasyon ve konjesyon ayırt edildi (Şekil 20, 21).

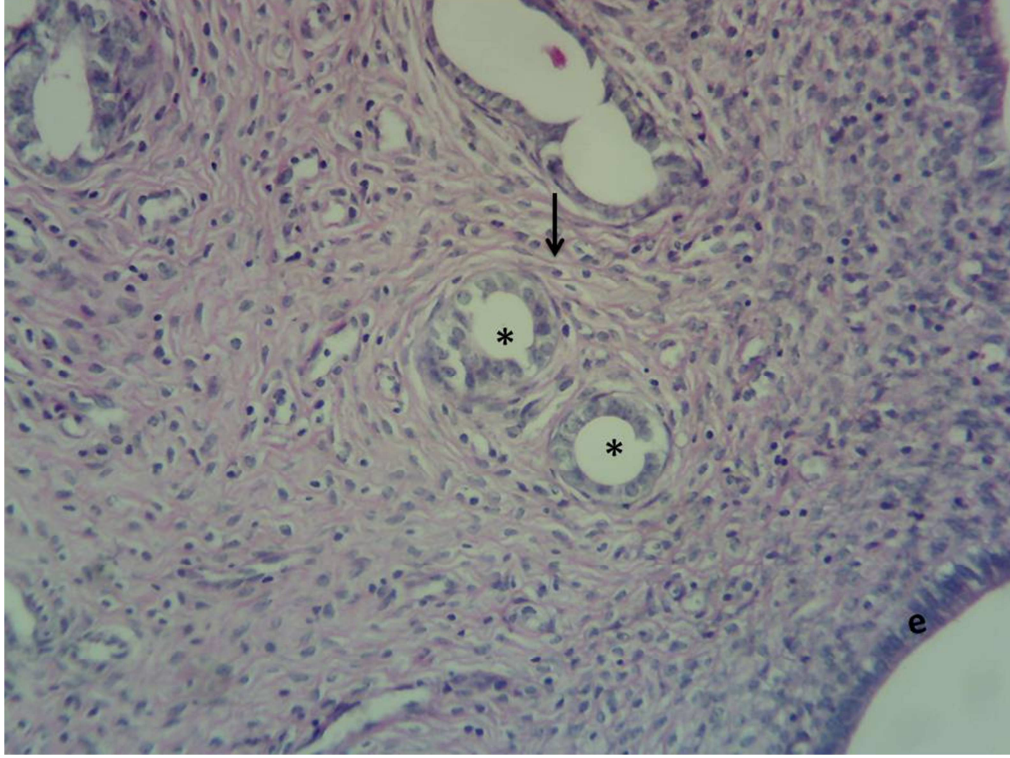


Şekil 20. Agomelatin grubu. Over korteksinde gelişmekte olan yapısal bütünlüğü bozulmuş folikül yapıları (siyah ok) ve gelişmekte olan oositi saran kontürleri düzgün olmayan zona pellusida (turuncu ok). PAS x 200.

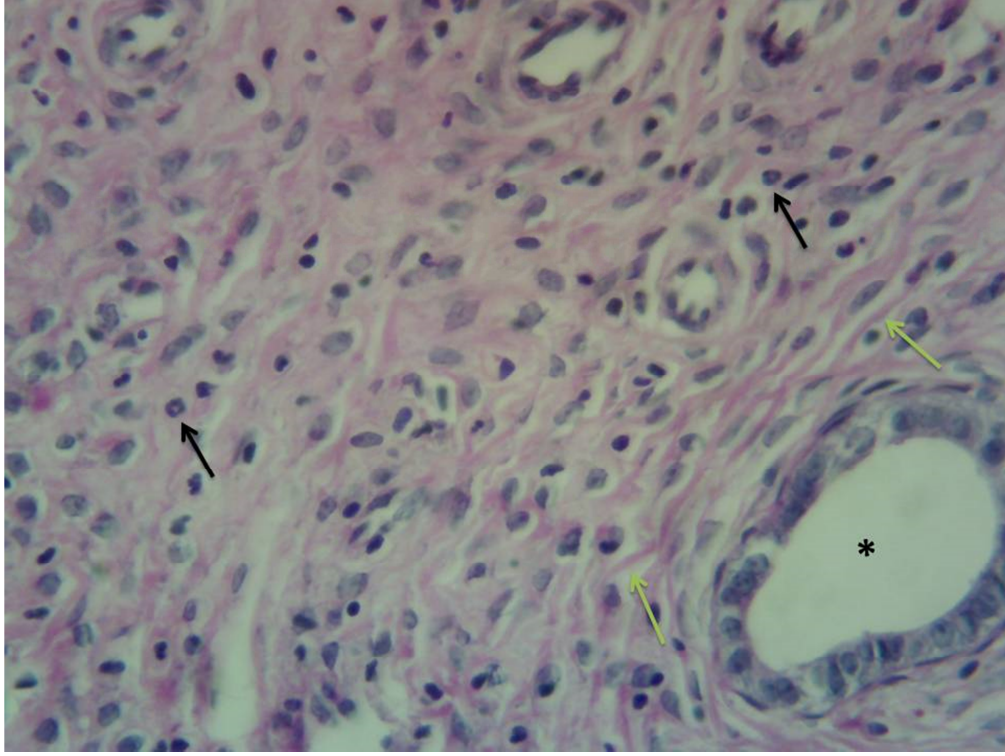


Şekil 21. Agomelatin grubu. Korpus luteum (CL) ve stromada yer alan damarlarda dilatasyon ve konjesyon (*). H&E x 200.

Kontrol grubuna ait uterus dokuları incelendiğinde, uterus epiteli, endometriyum tabakasında yer alan glandula uterinalar ve bağ dokusu liflerinin normal yapıda olduğu gözlenmiştir (Şekil 22). Ayrıca, endometriyumda az sayıda polimorf nüklear lökosit ve mononüklear lökosit tespit edilmiştir (Şekil 23).

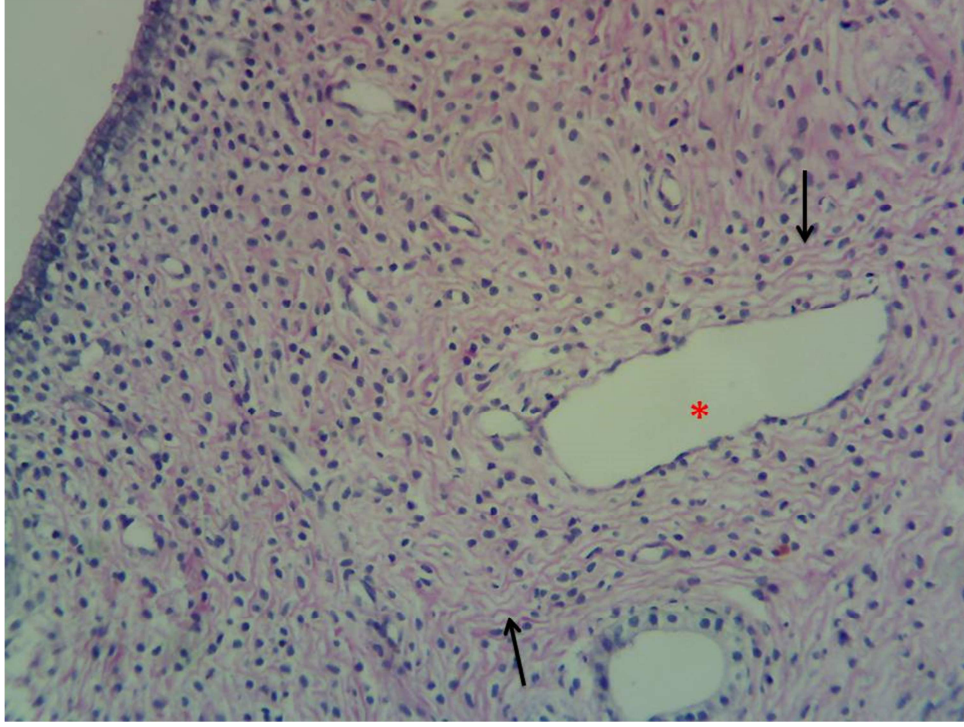


Şekil 22. Kontrol grubu. Uterus epiteli (e), endometriyum tabakasında yer alan glandula uterinalar (*) ve bağ dokusu lifleri (ok) normal olarak ayırt edilmekte. PAS x 200.

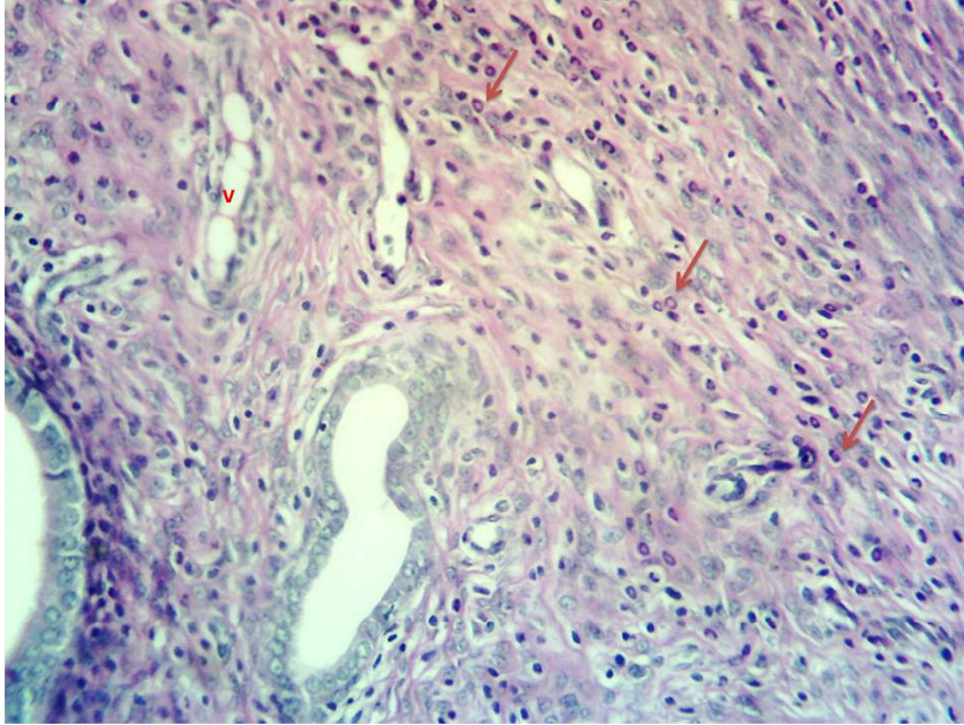


Şekil 23. Kontrol grubu. Uterus endometriyum tabakasında yer alan glandula uterina (*), bağ dokusu lifleri (sarı ok) ve az sayıda tespit edilen polimorf nükleer lökositler (siyah ok). PAS x 400.

Paroksetin grubuna ait uterus dokuları incelendiğinde, belirgin olarak bağ dokusu liflerinin ayırt edildiği görülmektedir. Bunun yanı sıra kontrol grubundan farklı olarak, endometriyum tabakasında inflammatuar hücre yoğunlaşması, vakuolizasyon ve dilate olmuş kan damarları dikkat çekmektedir (Şekil 24, 25).

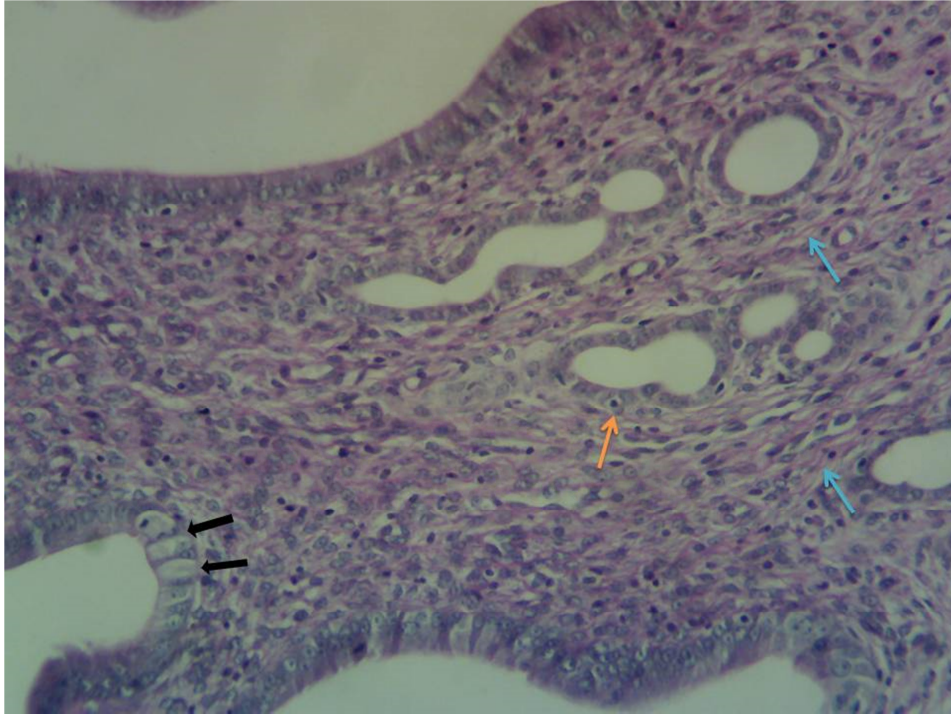


Şekil 24. Paroksetin grubu. Endometriyum tabakasında dilate olmuş kan damarı (*) ve bağ dokusu liflerinin belirginliği (siyah ok) ayırt edilmekte. PAS x 200.



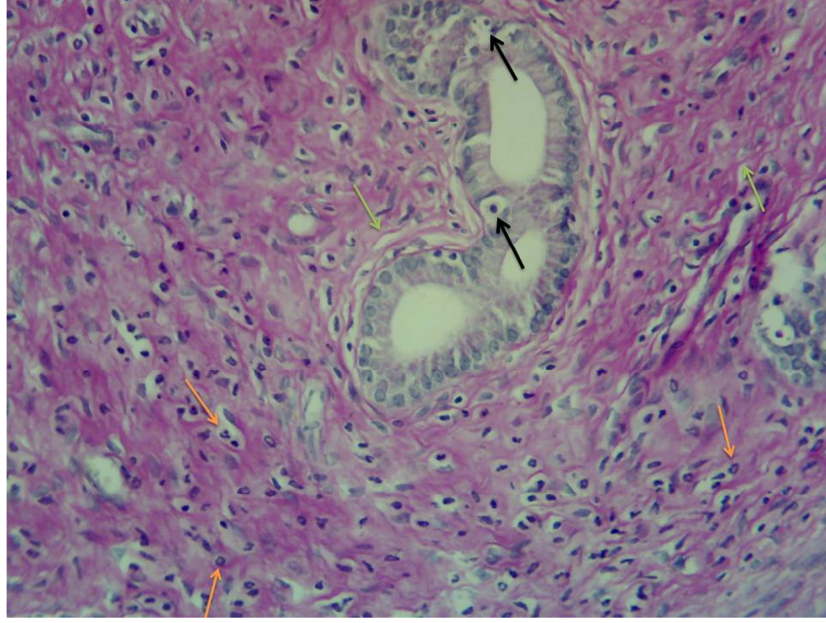
Şekil 25. Paroksetin grubu. Endometriyum tabakasında inflammatuar hücre (kırmızı ok) yoğunlaşması ve vakuolizasyon (v). PAS x 200.

Bupropiyon grubuna ait uterus dokuları incelendiğinde, kontrol grubuna benzer belirginlikte olan bağ dokusu lifleri görülmektedir. Ayrıca, uterus kavitesini kaplayan epitelyumda yer alan bazı hücrelerde şişme olduğu ve endometriyumda ise piknotik çekirdekli glanduler epitelyal hücreler dikkat çekmektedir (Şekil 26).

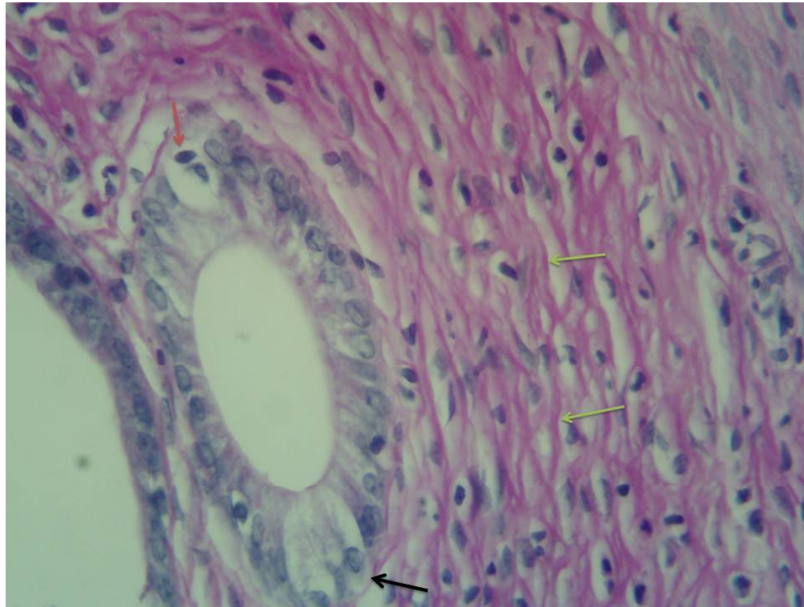


Şekil 26. Bupropiyon grubu. Endometriyumda, piknotik çekirdekli glanduler epitelyal hücre (turuncu ok), uterus kavitesini kaplayan epitelyumda yer alan bazı hücrelerde şişme (siyah ok), kontrol grubuna benzer belirginlikte bağ dokusu lifleri (mavi ok). PAS x 200.

Agomelatin grubuna ait uterus dokuları incelendiğinde ise, bağ dokusu liflerinin ve inflammatuar hücrelerin oldukça belirgin olduğu görülmektedir. Bupropiyon grubunda da gözlenen, glanduler epiteldeki bazı hücrelerde piknoz oluşumu bu grupta da görülmüştür. Bunun yanı sıra glanduler epitelyal hücrelerde şişmenin olduğu da ayırt edilmektedir (Şekil 27, 28).



Şekil 27. Agomelatin grubu. Endometriyum tabakasında bağ dokusu liflerinin (sarı ok) ve inflammatuar hücrelerin (turuncu ok) oldukça belirgin olduğu ve glanduler epitelde piknotik hücrelerin varlığı (siyah ok) dikkati çekmekte. PAS x 200.



Şekil 28. Agomelatin grubu. Endometriyumda bağ dokusu liflerinin oldukça belirgin olduğu (sarı ok) ve glanduler epiteldeki bazı hücrelerde piknoz (kırmızı ok) ve şişmenin (siyah ok) oluştuğu ayırt edilmekte. PAS x 400.

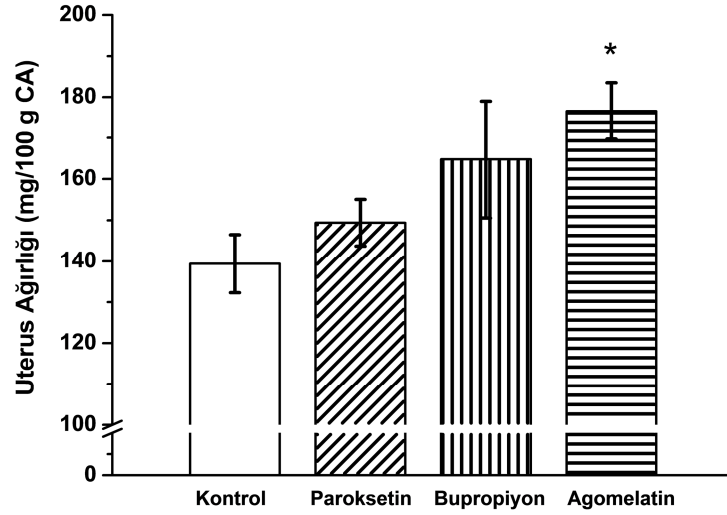
5.10. Uterus, Ovaryum ve Beyin Doku Ağırlıkları

Grupların uterus, ovaryum ve beyin doku ağırlıkları 100 gram vücut ağırlığına göre hesaplanmış olup elde edilen verilerin $\text{ort} \pm \text{SH}$ değerleri tablo 10'da verilmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, paroksetin ve bupropiyon gruplarına ait uterus ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Fakat her iki grupta da uterus ağırlıklarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Agomelatin grubuna ait uterus ağırlığının ise kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$), (Şekil 29).

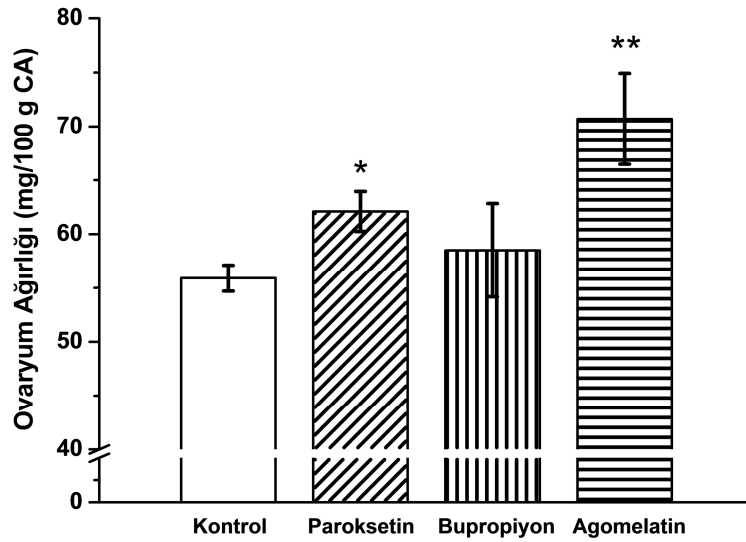
Tablo 10. Uterus, ovaryum ve beyin doku ağırlıkları.

	Uterus	Ovaryum	Beyin Dokusu
	Ağırlığı	Ağırlığı	Ağırlığı
	(mg/100g CA)	(mg/100g CA)	(mg/100g CA)
Gruplar	Ort$\pm$SH	Ort$\pm$SH	Ort$\pm$SH
Kontrol	139.4 $\pm$ 7.1	55.9 $\pm$ 1.21	839.1 $\pm$ 16.27
Paroksetin	149.4 $\pm$ 5.66	62.1 $\pm$ 1.85	850.9 $\pm$ 14.07
Bupropiyon	164.78 $\pm$ 14.22	58.5 $\pm$ 4.33	877.44 $\pm$ 13.44
Agomelatin	176.6 $\pm$ 6.7	70.7 $\pm$ 4.22	821.6 $\pm$ 11.08



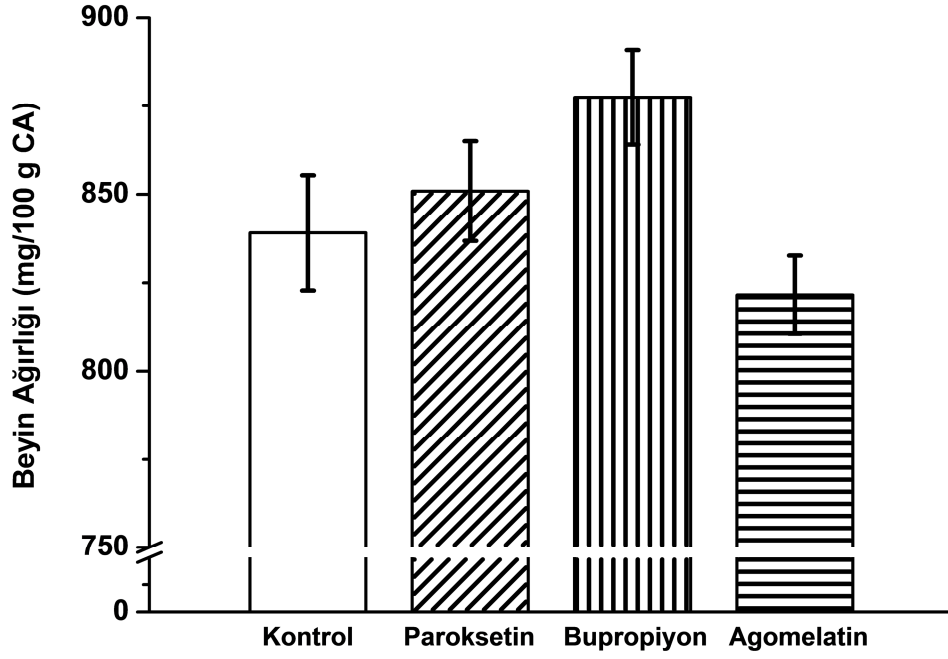
Şekil 29. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının uterus ağırlıkları. * $p<0.001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. CA; canlı ağırlık.

Paroksetin ve agomelatin gruplarında ovaryum ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırası ile $p<0.05$ ve $p<0.01$). Bupropiyon grubunda ise anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Şekil 30).



Şekil 30. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının ovaryum ağırlıkları. * $p<0.05$ ve ** $p<0.01$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. CA; canlı ağırlık.

Grupların beyin dokusu ağırlıkları karşılaştırıldığında ise, antidepresan gruplarının kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür (Şekil 31).



Şekil 31. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarının beyin dokusu ağırlıkları. CA; canlı ağırlık.

6. TARTIŞMA

6.1. Antidepresanların Puberte Üzerine Olan Etkileri

Puberte, üreme kapasitesinin kazanıldığı ve fenotipik seksüel farklılaşmanın tamamlandığı dönemdir. Genetik faktörler, endojen sinyaller (enerji durumu gibi) ve çevresel faktörler pubertal gelişimin belirleyicileri arasında yer almaktadır. Bu etmenler arasındaki dinamik etkileşim pubertenin başlamasında veya gecikmesinde rol oynamaktadır (83). Tez çalışması kapsamında, farklı etki mekanizmalarına sahip olan antidepresanların uygulanması ile hayvanların kontrol grubuna göre daha erken günlerde puberteye girdikleri görülmüştür.

Pubertenin başlamasında nörotransmitter sistemlerin önemi bir rol oynadıkları bilinmektedir. Dişi sıçanlarda prepubertal gelişim süresince, hipotalamusta sonlanan nörotransmitter sistemlerin GnRH ve gonadotropinlerin salınımını modüle ederek pubertenin başlamasını düzenlediği bilinmektedir (44).

6.1.1. Paroksetinin Etkisi

SSRI'lar depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozukluk tedavilerinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılan bir antidepresan grubudur (84). Çalışmamızda kullanılan paroksetin de SSRI grubuna dahil olan bir antidepresandır. Paroksetin, presinaptik aktif membran taşıma mekanizmasını bloklayarak sinaptik aralıktan serotonin geri alımını önlemekte ve sonuç olarak sinaptik aralıktaki serotonin miktarını artırmaktadır. Bununla beraber serotonerjik nörotransmisyonunda artış meydana gelir (64).

Serotonerjik nöronların hücre gövdeleri beyin kökünün dorsal ve mediyal raphe nükleusunda lokalize olmuşlardır ve bu nöronlar hipotalamus gibi beynin farklı bölgelerine aksonal projeksiyon yaparlar. Yapılan çalışmalarda, hipotalamusta yer alan GnRH nöronlarının serotonerjik sistemden uyarı aldığı ve buna bağlı olarak GnRH sekresyonunun modüle edildiği ifade edilmektedir (44). Ayala ve arkadaşları (1998), dorsal raphe nükleusunun ısı lezyonu sonucu, dişi sıçanlarda vajinal açılma ve ilk vajinal östrus yaşının kontrol grubuna göre geciktiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak dorsal raphe nükleusundan kaynaklanan serotonerjik sistemin puberte başlangıcının ve ovulasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadıklarını ifade etmişlerdir (85). Antoniou ve arkadaşları (1997) hipotalamusta preoptik alanda, kontrol grubuna göre puberteye daha geç giren sıçanlarda serotonerjik aktivasyonun daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (86).

İlgili literatür incelendiğinde, dişi sıçanlarda paroksetin uygulamasının puberteye geçişi nasıl etkilediğine dair çalışma bulunmamaktadır. Fakat yukarıda da açıklandığı gibi, çalışmamızda paroksetin uygulamasına bağlı olarak serotonin miktarındaki artışın GnRH sistem üzerinde uyarıcı bir rol oynadığı ve buna bağlı olarak pubertenin daha erken görüldüğü sonucuna varılabilir.

6.1.2. Bupropiyonun Etkisi

Bupropiyon etkili bir antidepresan olup dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bupropiyonun ve metaboliti olan hidroksibupropiyonun sıçanların ve farelerin sinaptomozlarında dopamin ve norepinefrin geri alımını azalttığı ifade edilmektedir. Fakat

bupropiyon ve metabolitlerinin presinaptik ya da postsinaptik olarak serotonerjik nörotransmisyonu değiştirmediği de belirtilmektedir (77, 87).

Katekolaminlerin pubertede uyarıcı rol oynadıkları bilinmektedir (43). Örneğin, prepubertal dönemde olan dişi sıçanlara; seçici olarak katekolaminerjik nöronlarda lezyonlar oluşturan 6-hidroksidopamin uygulaması sonucu vajinal açılmada gecikme olduğu görölmüştür. Kemirgenlerde, adrenerjik nöronların pulsatil GnRH ve LH salınımının kontrolünde rol oynadıkları bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, norepinefrinin GnRH/LH salınımını artırdığı ve puberte için önemli bir nörotransmitter olduğu belirtilmiştir (41).

de Long ve arkadaşları (2010), günlük 10 mg/kg dozda bupropiyon uygulanan dişi sıçanlarda vajinal açılmanın kontrol grubuna göre daha erken göröldüğünü ifade etmişlerdir. Pubertenin daha erken görölmesini, bupropiyonun dopamin taşıyıcısının inhibitörü olarak görev yapması ile ilişkilendirmişlerdir. Çünkü dopamin taşıyıcılarının genetik olarak eksikliği sonucu ekstraselüler dopamin seviyesindeki artışın; dişilerde bupropiyon uygulaması ile benzer etki gösterdiği ifade edilmiştir (88). Literatür bilgilerine uygun olarak, çalışmamızda da bupropiyon uygulanan dişilerin puberteye daha erken girdikleri sonucuna varılmıştır.

6.1.3. Agomelatinin Etkisi

Agomelatin, melatonin reseptörleri (MT₁ ve MT₂) üzerinde agonist ve serotonin 2c reseptörlerinde ise antagonist etkili bir antidepresandır. Yapılan birçok çalışmada, prepubertal dönemde artan melatonin seviyesinin HHG aks

üzerinde sessizliğe sebep olduğu ve buna bağlı olarak melatoninin pubertal gelişim üzerinde inhibitör bir etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (89).

Melatoninin hipotalamus ve hipofiz bezini etkileyerek üreme sistemini düzenlemesinin yanı sıra, ovaryan fonksiyon üzerinde de direkt olarak etkili bir hormon olduğu bilinmektedir. Melatonin fizyolojik fonksiyonunu, farmakolojik ve moleküler olarak farklı olan MT₁ ve MT₂ reseptörlerinin aktivasyonu aracılığı ile göstermektedir (90). Fiske ve arkadaşları (1984), sıçan granüloza hücrelerinde melatoninin progesteron ve östrojen üretimini artırdığı sonucuna varmışlardır (91). Woo ve arkadaşları (2001) ise insan granüloza hücrelerinde melatoninin luteinleştirici hormon reseptör mRNA seviyesini arttırdığını belirtmişlerdir (92). Bu bulgular ile melatoninin farklı hedef hücre tipleri (özellikle teka ve granüloza) üzerinde birçok reseptörün ve sinyal yollarının aktivasyonu ile ovaryan fonksiyonu düzenleyebileceği belirtilmiştir (90). Agomelatin, overlerde direkt olarak melatonin reseptörlerine etki ederek pubertal olgunlaşma ile ilişkili olan folikülogenezisi ve diğer ovaryan fonksiyonları etkileyerek pubertenin daha erken görülmesini sağlayabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda melatoninin puberte üzerinde periferik olarak uyarıcı etkisi ile; agomelatin uygulanan dişi sıçanların kontrol grubuna göre daha erken günlerde puberteye girdikleri sonucuna varılabilir.

Antidepresan gruplarında yer alan hayvanların kontrol grubuna göre daha erken günlerde puberteye girmiş olmasından dolayı; puberteye giriş günlerine ait vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre daha düşük olması beklenen bir durumdur.

6.2. Antidepresanların Beslenme ve Ağırlık Değişimi Üzerine Olan Etkileri

Antidepresan ilaçların çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Vücut ağırlığındaki artış da bilinen yan etkilerden birisidir. Antidepresanlar, serotonerjik, dopaminerjik ve histaminerjik sistemler gibi çeşitli nörotransmitter sistemler üzerine etki ederek kilo alımına neden olabilir fakat altında yatan mekanizmalar hala belirsizdir (93). Birçok trisiklik antidepresan, monoamin oksidaz inhibitör ve mirtazapinin kullanımının kilo alımına neden olduğu bilinmektedir (94). Klinikte, uzun dönem SSRI terapilerinde hastaların kilo aldıkları; tedavinin erken dönemlerinde ise kilo kaybının görüldüğü belirtilmektedir (95).

6.2.1. Paroksetinin Etkileri

SSRI'lar benzer etki mekanizmalarına sahip olmalarına rağmen terapötik profilleri ve yan etki profilleri bireysel farklılık göstermektedir. SSRI'lar serotonin aktivitesinde değişiklik yaparak kilo alımını etkilemekte ve bu değişim hastalarda depresyonu düzeltirken iştahı artırabilir ve karbonhidrat isteğini etkileyebilir (96).

Serotonin iştahın temel düzenleyicilerinden birisidir. İnsanlarda ve hayvanlarda, serotoninin; mediyal hipotalamus (özellikle paraventriküler, ventromediyal ve suprakiazmatik nükleus) üzerine etki ederek kilo alımını azalttığı ve enerji tüketimini artırdığı ifade edilmektedir. (97).

Serotonin agonistleri yeme oranını ve yemek büyüklüğünü azaltırken, antagonistleri ise gıda alımını artırmaktadır. 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin agonist etkisi farklı davranışsal mekanizmalarla gıda alımını azaltmaktadır. Örneğin, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin uyarımı yemek

boyutunun azalması ile; 5-HT_{2C} reseptörünün uyarımı ise yeme oranının azalması ile sonuçlanmaktadır. 5-HT_{2A} reseptörlerinin uyarılması ise beslemenin devamlılığını bozabilmektedir (90, 98).

Uzun dönem SSRI tedavileri, dorsal raphe nukleusunda yer alan somatodentritik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinde ve terminal 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} otoreseptörlerinde duyarsızlaşmaya neden olur. Buna bağlı olarak, serotonin salınımında disinhibisyon meydana gelmektedir. Ayrıca, kronik SSRI tedavilerinde 5-HT₂ reseptörlerinin de kolayca duyarsızlaştığı belirtilmektedir (99). Örneğin, sıçanlarda 5-HT_{2C} reseptörlerinin aktive olmasının yeme davranışının azalması ile sonuçlandığı ve farelerde 5-HT_{2C} reseptörünün eksikliğinde ise obezitenin geliştiği ifade edilmektedir. SSRI kullanımına bağlı olarak meydana gelen serotonin miktarındaki artış, serotonin 2c reseptörlerinde downregülasyona ve desensitizasyona sebep olabilir ve buna bağlı olarak iştah artması görülür (96, 100).

Paroksetinin vücut ağırlığı değişimi üzerinde farklı etkileri olan birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, depresyonda olan hastalara 6 hafta boyunca mirtazapin ve paroksetin uygulanmış ve sonuç olarak her iki antidepresan da kilo artışı görülmüş fakat bu etkinin mirtazapinde daha güçlü olduğu ifade edilmiştir (101). Fava ve arkadaşları (2000) ise SSRI grubunda yer alan fluoksetin, sertralin ve paroksetinin; majör depresif bozukluğu olan 284 hastada uygulanması sonucu meydana gelen kilo değişimini araştırmışlardır. Araştırmanın sonucunda sadece paroksetin uygulanan hastalarda önemli kilo artışı görülmüştür (95). Bunun yanı sıra paroksetinin vücut ağırlığını değiştirmediğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (94).

Tez çalışması kapsamında, kronik paroksetin uygulanan hayvanların gıda alımının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Literatür bilgilerine uygun olarak, ilk 6 gün boyunca hayvanların vücut ağırlığının kontrol grubuna göre düşük olduğu fakat daha sonra vücut ağırlıklarında artış olduğu ve bu artışın da 48. günden itibaren anlamlı bir şekilde devam ettiği görülmüştür. Sonuç olarak, uzun dönem paroksetin uygulamasının; reseptörlerde duyarsızlaşmaya ve buna bağlı olarak iştah ve ağırlık artışına sebep olmuş olabileceği yorumu yapılabilir.

Antidiüretik hormon (ADH veya vazopressin) su atımını kontrol eder ve su dengesini sürdürür. ADH supraoptik nükleus ve hipotalamik paraventriküler nükleusun magnoselüler nöronlarında sentezlenmektedir. Elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalar, paraventriküler nükleusta yer alan nöronların raphe nükleusundan serotonerjik uyarı aldığını ve bu monoaminerjik uyarımların nörohipofizde ADH salınmasında uyarıcı rol oynadığını göstermektedir (102).

Serotoninin yanı sıra noradrenalinin de ADH salınımını uyardığı bilinmektedir. Vacher ve arkadaşları (2002), transgenic fare modellerinde, monoamin oksidaz-A geninin inaktivasyonu sonucunda beyinde serotonin ve noradrenalin miktarının arttığını ve buna bağlı olarak paraventriküler nükleusta ADH gen ekspresyonunda artış olduğunu ifade etmişleridir. Vacher ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, ADH'nın plazma konsantrasyonunun artmasının su alımında azalmaya sebep olduğu görülmüştür (103). Yapılan çalışmalarda, sıçanlarda serotonin salıcı bir ajan olan D-fenfluramin ve bir SSRI olan fluoksetin uygulamasının plazma ADH seviyesini artırdığı ifade edilmiştir (104, 105).

Tez çalışması kapsamında, paroksetin uygulanan hayvanların su tüketiminin kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu görülmektedir. Sonuç olarak paroksetin uygulamasına bağlı olarak serotonin miktarındaki artışın ADH salınımı uyardığı ve buna bağlı olarak da su tüketiminin azaldığı sonucuna varılabilir. Bupropiyon grubunda da su tüketiminin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş olup bu azalmanın artan noradrenalin miktarı ile ilişkili olabileceği çıkarımı yapılabilir.

6.2.2. Bupropiyonun Etkileri

Klinikte yapılan birçok çalışmada, bupropiyon uygulanan hastalarda kilo kaybı görülmüştür (94). Fakat bupropiyon etkili kilo kaybının mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Bupropiyon vücut ağırlığı üzerindeki özgün etkisini, hem dopaminerjik hem de noradrenarjik sinyaller üzerinde kombine etkiye sahip olması ile gösterebilir (106).

Dopamin spesifik hipotalamik alanlara etki ederek açlığı ve doyunluğu düzenler. Dopaminin hipotalamusta lokal veya sistemik uygulamasına bağlı olarak, çeşitli hipotalamik nukleuslarda farklı reseptörlere etki ederek gıda alımında değişken sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, lateral hipotalamusta yer alan dopamin gıda alımının inhibisyonu; ventromediyal nukleusta yer alan dopamin ise gıda alımının uyarılması ile ilişkilendirilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında, α_1 ve β_2 -adrenoreseptörlerinin aktivasyonunun gıda alımını azalttığı; α_2 -adrenoreseptörünün uyarımının ise gıda alımını artırdığı ifade edilmektedir. Sonuç olarak, lateral hipotalamusta yer alan dopamin ve noradrenalinin miktarındaki artış gıda alımının inhibisyonu; mediyal hipotalamik nukleusta yer alan dopamin ve noradrenalinin artışı ise gıda alımının uyarımı ile ilişkilendirilmiştir (107).

Obez ob/ob farelerinde, dopamin reseptör agonistlerinin; hipotalamusta yükselmiş NPY seviyesini azalttığı ve hiperfajiyi, vücut ağırlığı değişimini ve hiperglisemiye normal hale getirdiği görülmüştür (108). Kemirgenlerde, akut bupropiyon uygulamasının gıda alımını azalttığı ve termogenezis ve VO₂ tüketimini artırarak enerji tüketimini artırdığı ifade edilmiştir. Ayrıca, bupropiyonun doz bağımlı olarak lokomotor aktiviteyi artırdığı ve benzer şekilde hiperaktiviteye ve hipofajiyeye sebep olduğu da ifade edilmektedir (106).

Yapılan çalışmalarda, özellikle dopamin geri alım inhibisyonunun lokomotor aktiviteyi artırdığı; norepinefrin geri alım inhibisyonunun ise azalttığı belirtilmiştir. Sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin, kahverengi yağ dokularında β_3 -adrenoreseptörleri aktive ederek lipolize ve termogenezise sebep olmaktadır. Norepinefrin geri alım inhibitörlerinin β_3 -adrenoreseptörleri aktive ederek oksidatif fosforilasyonu ve ısı üretimini artırdığı ifade edilmektedir (109).

Billes ve Cowley (2008), farelerde subkronik (7 gün); dopamin ve norepinefrin inhibitörlerinin birlikte uygulamasının gıda alımı üzerinde inhibitör bir etki oluşturmada; lokomotor aktiviteyi ve interskapular sıcaklığı artırarak ağırlık kaybına neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunun yanı sıra, sadece bupropiyonun subkronik uygulamasının gıda alımında, lokomotor aktivitede ve interskapular sıcaklıkta artışa sebep olduğu ifade edilmiştir. Fakat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ağırlık kaybı görülmemiştir. Bu çalışmada, bupropiyon kullanımına bağlı olarak, lokomotor aktivitedeki ve termogenezisdeki artışın enerji tüketimindeki artışa yol açabileceği sonucuna varılmıştır (109).

Literatür bilgilerine uygun olarak, çalışmamızda bupropiyon uygulamasının gıda alımını artırmasına rağmen hayvanlarda önemli ağırlık değişimine sebep olmaması; lokomotor aktivite ve termogenezdeki artış ile ilişkilendirilebilir.

6.2.3. Agomelatinin Etkileri

Literatürde agomelatin kullanımının genellikle kilo alımına neden olmadığı ifade edilmektedir. Yan etki profili bakımından değerlendirildiğinde bu noktada güvenilir bir antidepresan olarak bilinmektedir (110).

Agomelatinin sadece melatonin agonisti olmadığı aynı zamanda seçici serotonin antagonisti (5-HT_{2C}) olarak etki gösterdiği de bilinmektedir. Agomelatin uygulamasına bağlı olarak meydana gelen kilo kaybının büyük olasılıkla melatonin reseptör aracılığı ile olabileceği belirtilmektedir. Kemirgenlerde, agomelatinin gıda alımını değiştirmeksizin vücut ağırlığını azalttığı; farklı 5-HT_{2C} antagonistlerinin ise vücut ağırlığını artırdığı veya değiştirmedeği ifade edilmektedir (111).

Sonuç olarak, çalışmamızda agomelatinin 5-HT_{2C} reseptörü üzerinde antagonist etki göstermesiyle; yem tüketiminin artmış ve buna bağlı olarak da hayvanların vücut ağırlıklarının artmış olabileceği yorumu yapılabilir. Literatürde de serotonerjik ilaçların kilo alımı üzerindeki potansiyel etkisini belirleyebilmek için, uzun dönem agomelatin uygulamasının etkili olabileceği ifade edilmektedir (112).

Barden ve arkadaşları (2005), 22 gün boyunca her gün agomelatin uygulanan farelerin suprakiazmatik, supraoptik ve paraventriküler

çekirdeklerindeki vazopressin mRNA konsantrasyonunun kontrol grubu ile benzer olduğunu gözlemlemişlerdir (113).

Çalışmamızda, agomelatinin 5-HT_{2C} reseptörü üzerinde antagonist etkisi göz önüne alındığında su tüketiminde artış olması beklenir. Fakat bu noktada melatoninin ADH üzerinde uyarıcı olarak etki göstermiş olabileceği düşünülebilir. İlgili literatür incelendiğinde, melatoninin ADH salgılanmasını inhibe ettiği, uyardığı veya etkilemediğine dair çalışmalar yer almaktadır. Ayrıca, melatoninin uyarıcı veya inhibe edici etkisinin doz bağımlı olduğu ve yüksek dozlarda melatoninin uyarıcı rol oynadığı ifade edilmiştir (114). Çalışmamızda kronik agomelatin uygulaması ile bu etkinin ortaya çıkmış olabileceği ve buna bağlı olarak melatoninin ADH salınımını artırmış olabileceği ifade edilebilir.

6.3. Antidepresanların Bazı Hormon Seviyelerine Etkileri

6.3.1. Paroksetinin Etkileri

Zhou ve arkadaşları (2014), paroksetin uygulamasına bağlı olarak serum östradiyol seviyesinin arttığını ve FSH ve LH'nın ise azaldığını görmüşlerdir. Sonuç olarak paroksetinin hipotalamus-hipofiz-over (HPO) aksını etkileyerek östradiyol salınımını artırdığı ve östrojenin negatif feedback etkisine bağlı olarak FSH ve LH salınımını azaltmış olabileceği yorumu yapılmıştır. Ayrıca, paroksetinin; overlerde androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalizleyen bir enzim olan sitokrom P450 enzimini modifiye ederek östrojen seviyesini artırmış olabileceği de belirtilmiştir (115). Sonuç olarak yapılan birçok çalışmada, hangi mekanizma ile antidepresanların östradiyol salınımını modüle ettiğinin tam olarak bilinmediği belirtilmiştir.

Dişi sıçanlara 21 gün boyunca fluvoksamin uygulaması sonucunda serum östradiyol seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı ifade edilmiştir (116). Gaafarawi ve arkadaşları (2005) ise, 10 gün paroksetin uygulanan dişi sıçanlarda serum LH konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu görmüşlerdir (117).

Tez çalışması kapsamında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında paroksetin uygulamasının östradiyol, FSH ve LH seviyelerini değıştirmedeği görölmüştür. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da, paroksetin uygulanan grubun östrodiol seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek ve LH seviyesinin de kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur.

Hinze-Selch ve arkadaşları (2000), 6 hafta boyunca paroksetin uygulanan hastalarda kilo değışiminin olmadığını ve beraberinde dolaşımdaki leptin seviyesinin de değışmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca, trisiklik antidepresan uygulanan hastalarda ise vücut kitle indeksinde artış olduğunu fakat leptin seviyesinin değışmediğini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak, dolaşımda leptin seviyesinde artış olmaksızın, psikotropik ajanlar ile kilo alımının meydana gelebileceği sonucuna varılmıştır (93). Çalışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, paroksetin uygulamasına bağılı olarak ağırlık artışının görölmesine rağmen leptin seviyesinde bir değışiklik olmadığı bulunmuştur.

6.3.2. Bupropiyonun Etkileri

Bupropiyon grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum FSH, LH ve östradiyol düzeylerinde önemli bir değışiklik olmadığı görölmüştür. İlgili

literatür incelendiğinde, dişi sıçanlarda bupropiyonun bu hormonlar üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmanın olmadığı görülmüştür.

Plazma leptin seviyesinin vücut kitle indeksiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bupropiyon grubunda vücut ağırlığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu noktada leptin düzeyinde de bir farklılık olmaması beklenen bir durumdur.

6.3.3. Agomelatinin Etkileri

Woo ve arkadaşları (2001), insan granüloza-luteal hücrelerinde melatonin uygulamasının LH reseptörünün mRNA seviyesini önemli derecede artırdığını fakat FSH reseptör geninin ekspresyonunda bir değişiklik oluşturmadığını belirtmişlerdir (92). Çalışmamızda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında agomelatin uygulanan hayvanların gonadotropin seviyelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Fakat agomelatin grubunun LH seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra FSH seviyelerinin ise birbirine çok yakın olduğu bulunmuştur.

Yapılan bir başka çalışmada ise sıçanlarda melatonin uygulamasının granüloza hücrelerinde östrojen üretimini artırdığı ifade edilmiştir (91). Çalışmamızda da, melatonin agonisti olan agomelatin uygulamasına bağlı olarak serum östradiyol seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda, agomelatin grubunun serum leptin düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması; agomelatin grubunda yer alan hayvanların vücut ağırlığındaki artışı ile ilişkilendirilebilir.

6.4. Antidepresanların Ovaryum ve Uterus Üzerine Etkileri

Yapılan ışık mikroskopik incelemelerde, antidepresan uygulanan sıçanların ovaryumunda; kortikal stromada yer alan damarlarda dilatasyon ve konjesyon gibi morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Paroksetin ve bupropiyon gruplarında foliküler gelişimin normal yapıda olduğu, agomelatin uygulamasının ise foliküler hasara yol açtığı görülmüştür. İlgili literatür incelendiğinde, tez çalışması kapsamında kullanılan antidepresanların; histolojik olarak sıçanların ovaryum ve uterus dokuları üzerindeki etkisinin araştırılmadığı görülmüştür.

Antidepresan gruplarına ait sıçanların uterus dokuları incelendiğinde normal yapıdan önemli ölçüde farklılık gösteren bozukluklar görülmüştür. Bu bozukluklar; vasküler dilatasyon, vakuolizasyon, piknoz oluşumu, hücrelerde şişme ve endometriyum tabakasında mononükleer çekirdekli hücre infiltrasyonu şeklindedir. Özellikle paroksetin ve agomelatin gruplarında gözlenen mononükleer hücre infiltrasyonu bu antidepresanların inflamasyona yol açmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde, antidepresanların üreme organları üzerindeki histopatolojik etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısının sınırlı olduğu ve bu çalışmaların daha çok erkek sıçanlarda yapılmış olduğu görülmüştür. Örneğin, Aggarwal ve arkadaşları (2013), bir SSRI olan fluoksetinin yüksek doz ve uzun süreli kullanımının, albino sıçanlarda epididimis histolojisindeki değişimlerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, epitelyal hücre hipertrofisi, intrasitoplazmik vakuolizasyon ve hücreler arası vakuolizasyon gibi morfolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir (118). Bir başka çalışmada ise, farklı dozlarda paroksetin uygulanan sıçanların testislerinin histopatolojik incelemesi yapılmıştır. Sonuç

olarak, vakuolizasyon, germinal hücrelerde dejenerasyon ve seminifer tübüllerde şekil bozuklukları gibi değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca, paroksetin dozundaki artışa bağlı olarak valuollerin çapında da artış olduğu da belirtilmiştir (117). Bu çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da SSRI uygulamasının vakuolizasyona neden olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak: Dişi sıçanlarda paroksetin, bupropiyon ve agomelatin uygulamasına bağlı olarak pubertenin daha erken başladığı görülmüştür. Ayrıca, antidepresanların kronik uygulamasının yem tüketiminde ve dolayısı ile vücut ağırlığında artışa sebep olduğu da belirlenmiştir. Çalışmamızda dikkat çekici diğer bir nokta ise antidepresanların uterus ve ovaryum dokularında meydana getirdiği morfolojik değişimlerdir. Tüm bu bulgular ışığında, çalışma kapsamında kullanılan antidepresanların başta puberte olmak üzere birçok etkiye sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Bu noktada antidepresanların yan etkilerinin belirlenmesi ve fizyolojik mekanizmalarının aydınlatılması için daha fazla çalışmaya gerek duyulduğu görülmektedir. Böylece, özellikle çocuklarda antidepresan kullanımında bu yan etkiler göz önüne alınarak; daha etkili ve yan etki profili bakımından güvenilebilir sayılabilecek antidepresanların geliştirilmesi de gündeme gelmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Dorn LD, Biro FM. Puberty and Its Measurement: A Decade in Review. *Journal Of Research On Adolescence* 2011; 21(1): 180-195.
2. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of Puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16(1): 1-12.
3. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence, *Nature Neuroscience* 2004; 7(10): 1040-1047.
4. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349(17): 1614-1627.
5. Buck LGM, Gray LE Jr, Marcus M, et al. Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs. *Pediatrics* 2008; 121(3): 192-207.
6. Glanowska KMM, Moenter SM. Secretory activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons before the onset of puberty in male mice. *GnRH & Gonadotroph Biology & Signaling* 2013; SAT-141.
7. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003; 17(1): 41-56.
8. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2005; 26: 163-174.
9. Holder MK, Blaustein JD. Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2014; 35: 89-110.
10. Rogol AD. Androgens and Puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002; 198: 25-29.
11. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010; 140(3): 399-410.
12. Sherwood NM, Lovejoy DA, Coe IR. Origin of mammalian gonadotropin-releasing hormones. *Endocrine Reviews* 1993; 14(2): 241-54.
13. Herbison AE, Pape JR, Simonian SX, Skynner MJ, Sim JA. Molecular and cellular properties of GnRH neurons revealed through transgenics in the mouse. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 185: 185-194.
14. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2009; 20(8): 402-8.
15. Grumbach MM. The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited. *Hormone Research* 2002; 57(2): 2-14.
16. Silverman AJ, Roberts JL, Dong KW, Miller GM, Gibson MJ. Intrahypothalamic injection of a cell line secreting gonadotropin-releasing hormone results in cellular differentiation and reversal of hypogonadism in mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 10668-10672.

17. Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors. *Endocrine Reviews* 2004; 25(2): 235-275.
18. Beshay VE, Carr BR. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Control of the Menstrual Cycle. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery* 2013; 31-42.
19. Yiğit G. Hematoloji ve Endokrin Fizyolojisi, Nobel Tıp Kitabevi, 2011.
20. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: The Neuroendocrine Regulation of Puberty: Is the Time Ripe for a Systems Biology Approach? *Endocrinology* 2006; 147(3): 1166–1174.
21. Hall JE. Guyton Tıbbi Fizyoloji. Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z (Çeviren). 12. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2013.
22. Köylü H. Tıbbi Fizyoloji Klinik Anlatımlı, Nobel Tıp Kitabevi, 2014.
23. Barrett KE, Barman SM. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. Gökbel H (Çeviren). 23. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2011.
24. Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin Pulsations across Development. *Hormone Research* 1998; 49: 163-168.
25. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. The Role of Kisspeptins and GPR54 in the Neuroendocrine Regulation of Reproduction. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 213-38.
26. Terranova PF. The Male Reproductive System. *Reproductive Physiology*, Chapter 37.
27. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander İnsan Fizyolojisi. Özgünen T (Çeviren). 13. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2014.
28. Preston RR, Wilson TE. Lippincott Fizyoloji. Alkaç Üİ, Ermutlu MN, Yılmaz B (Çeviren). Nobel Tıp Kitabevi, 2014.
29. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, et al. Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons by Kisspeptin as a Neuroendocrine Switch for the Onset of Puberty. *The Journal of Neuroscience* 2005; 25(49): 11349-11356.
30. Terasawa E, Guerriero KA, Plant TM. Kisspeptin and Puberty in Mammals. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 784: 253-273.
31. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *PNAS* 2005; 102(5): 1761-1766.
32. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 34631-36.
33. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411: 613-17.
34. de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100(19): 10972-6.
35. Foster DL, Nagatani S. Physiological Perspectives on Leptin as a Regulator of Reproduction: Role in Timing Puberty. *Biology of Reproduction* 1999; 60: 205-215.

36. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the Hypothalamic-Pituitary Regulation of the Gonadotropin-Gonadal Axis. *Pituitary* 2001; 4: 87-92.
37. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity* 2002; 26: 1407-1433.
38. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest.* 1997; 99(3): 391-5.
39. Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. gamma-Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91(1): 395-399.
40. Majdoubi ME, Sahu A, Ramaswamy S, Plant TM. Neuropeptide Y: A hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates. *PNAS* 2000; 97(11): 6179-6184.
41. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates. *Endocrine Reviews* 2001; 22(1): 111-151.
42. Ma YJ, Berg-von der Emde K, Rage F, Wetsel WC, Ojeda SR. Hypothalamic astrocytes respond to transforming growth factor-alpha with the secretion of neuroactive substances that stimulate the release of luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology* 1997; 138(1): 19-25.
43. Weiner RI, Ganong WF. Effect of the Depletion of Brain Catecholamines on Puberty and the Estrous Cycle in the Rat. *Neuroendocrinology* 1971; 8: 125-135.
44. Moran MJ, Ayala ME, Gallegos E, et al. Effects of systemic administration or intrabursal injection of serotonin on puberty, first ovulation and follicular development in rats. *Reproduction Fertility and Development* 2013; 25(8): 1105-14.
45. da Silva Faria T, da Fonte Ramos C, Sampaio FJ. Puberty onset in the female offspring of rats submitted to protein or energy restricted diet during lactation. *J Nutr. Biochem.* 2004; 15(2): 123-7.
46. Wolfensohn S, Lloyd M. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*. Second Edition, Blackwell Science. 1998.
47. Marty MS, Crissman JW, Carney EW. Evaluation of the EDSTAC female pubertal assay in CD rats using 17beta-estradiol, steroid biosynthesis inhibitors, and a thyroid inhibitor. *Toxicol Sci.* 1999; 52(2): 269-77.
48. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reproduction Update* 2004; 10(1): 67-77.
49. Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 26-29.
50. Hamid HY, Zakaria MZAB. Reproductive characteristics of the female laboratory rat. *African Journal of Biotechnology* 2013; 12(19): 2510-2514.
51. Bayramiçli M. *Deneyisel mikrocerrahi: Temel araştırma, doku ve organ nakli modelleri*. Argos, 2005.

52. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/43754782.pdf>. "Part3: Female Reproductive System".
53. Lohmiller JL, Swing SP. Reproduction and breeding. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL (Editors). The laboratory rat. Academic Press; 2006: 148-153.
54. Neill JD, Plant TM, Pfaff DW, et al. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. Third Edition, Academic Press; 1988.
55. Karakuş S. Fluoksetinin sıçanların menstrual siklusu üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
56. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. Braz. J. Biol. 2002; 62(4A): 609-14.
57. Sod-Moriah UA. Reproduction in the heat-acclimatized female rat as affected by high ambient temperature. J Reprod Fertil. 1971; 26(2): 209-18.
58. Danilevičiūtė V, Sveikata A. Contemporary approach to pharmacological and clinical aspects of novel antidepressants. Medicina 2002; 38(12): 1147-56.
59. Hamon M, Bourgoin S. Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? European Neuropsychopharmacology 2006; 16: 625-32.
60. Yıldız A, Gönül AS, Tamam L. Mechanism of Actions of Antidepressants: Beyond the Receptors. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002; 12(4): 194-200.
61. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2001; 3(1): 22-27.
62. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Antidepressant Drugs. Journal of Pain and Symptom Management 2012; 44(5): 763-83.
63. Nash J, Nutt D. Antidepressants. Psychiatry 2007; 6(7): 289-94.
64. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: A Review. CNS Drug Reviews 2001; 7(1): 25-47.
65. Dale E, Bang-Andersen B, Sanchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. Biochemical Pharmacology 2015; 95: 81-97.
66. DeFeo JM. An Investigation of Atypical Antidepressants. Degree of Bachelor of Science, Worcester Polytechnic Institute.
67. Stahl SM. Basic Psychopharmacology of Antidepressants, Part 1: Antidepressants Have Seven Distinct Mechanisms of Action. J Clin Psychiatry 1998; 59(4): 5-14.
68. Raskin S, Durst R. Bupropion as the treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and its various treatments. Medical Hypotheses 2010; 75: 544-546.
69. Malagie I, Trillat AC, Bourin M, et al. 5-HT1B Autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex. J Neurochem. 2001; 76(3): 865-71.
70. Foster RH, Goa KL. Paroxetine: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Panic Disorder. CNS Drugs 1997; 8(2): 163-188.
71. Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. Psychopharmacol Bull. 1996; 32(4): 653-8.

72. Silbernagl S, Despopoulos A. Renkli Fizyoloji Atlası. Yeğen BÇ, Alican İ, Aydın Z (Çeviren). Yüce Yayınları, 1997.
73. Önder ME, Küçükada K. Şizofreni ve Dopamin. Şizofreni Dizisi 1999; 2: 45-57.
74. Dell'Osso B, Palazzo MC, Oldani L, Altamura AC. The Noradrenergic Action in Antidepressant Treatments: Pharmacological and Clinical Aspects. CNS Neuroscience & Therapeutics 2011; 17: 723-732.
75. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. Expert Rev. Neurotherapeutics 2006; 6(9): 1249-1265.
76. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the Pharmacology and Clinical Profile of Bupropion, an Antidepressant and Tobacco Use Cessation Agent. CNS Drug Reviews 2006; 12(3-4):178-207.
77. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6(4): 159-166.
78. Girish MB, Bhuvana K, Raju GN, Sarala N. A novel atypical antidepressant drug: Agomelatine - A review. Int J Pharm Biomed Res. 2010; 1(3): 113-116.
79. Zheng SL, Chen JM, Zhang WX, Lu TB. Structures of Polymorphic Agomelatine and Its Cocrystals with Acetic Acid and Ethylene Glycol. Crystal Growth & Design 2011; 11(2): 466-471.
80. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A Systematic, Updated Review on the Antidepressant Agomelatine Focusing on its Melatonergic Modulation. Current Neuropharmacology 2010; 8(3): 287-304.
81. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar 2013; 5(2): 179-203.
82. Uzbay İT. Agomelatin: Genel Bilgiler, Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği. Klinik Psikiyatri 2012; 15(1): 9-19.
83. Navarro VM, Castellano JM, Garcia-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: The emergent role of kisspeptin. Rev Endocr Metab Disord. 2007; 8(1): 11-20.
84. De Jong TR, Snaphaan JL, Pattij T, et al. Effects of chronic treatment with fluvoxamine and paroxetine during adolescence on serotonin-related behavior in adult male rats. European Neuropsychopharmacology, 2006; 16(1): 39-48.
85. Ayala ME, Monroy J, Morales L, Castro ME, Domínguez R. Effects of a lesion in the dorsal raphe nuclei performed during the juvenile period of the female rat, on puberty. Brain Research Bulletin, 1998; 47(3): 211-18.
86. Antoniou K, Papadopoulou-Daifotis Z, Kanelakis K, Varonos DD, Sfikakis A. Relationship between the thymus and neurochemical changes in the hypothalamus-preoptic area and prefrontal cortex in female rats with delayed puberty. Int J Dev Neurosci. 1997; 15(7): 911-20.

87. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *Journal of Affective Disorders* 1998; 51: 237-254.
88. De Long N, Hyslop JR, Nicholson CJ, et al. Postnatal metabolic and reproductive consequences of fetal and neonatal exposure to the smoking cessation drug bupropion. *Reprod Sci.* 2013; 20(10): 1156-61.
89. Murcia García J, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, et al. [Puberty and melatonin]. *An Esp Pediatr.* 2002; 57(2): 121-6.
90. Soares JM Jr, Masana MI, Erşahin C, Dubocovich ML. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306(2): 694-702.
91. Fiske VM, Parker KL, Ulmer RA, Ow CH, Aziz N. Effect of melatonin alone or in combination with human chorionic gonadotropin or ovine luteinizing hormone on the in vitro secretion of estrogens or progesterone by granulosa cells of rats. *Endocrinology* 1984; 114(2): 407-10.
92. Woo MM, Tai CJ, Kang SK, et al. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4789-97.
93. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(1): 13-9.
94. Ranjbar S, Pai NB, Deng C. The association of antidepressant medication and body weight gain. *Online Journal of Health and Allied Sciences* 2013; 12(1): 1-9.
95. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11): 863-7.
96. Adams C. SSRIs and Weight Gain: Balancing Outcomes for Optimal Management. Master of Nursing. Washington State University, 2005.
97. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides* 2006; 40(6): 375-401.
98. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic Serotonin in Control of Eating Behavior, Meal Size, and Body Weight. *Biol Psychiatry* 1998; 44(9): 851-64.
99. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT1A receptors. *J Neurosci.* 1998; 18(23): 10150-6.
100. Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing. *J Obes.* 2011; 2011: 893629 doi: 10.1155/2011/893629.
101. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(9): 656-63.

102. Keck ME, Welt T, Müller MB, et al. Reduction of hypothalamic vasopressinergic hyperdrive contributes to clinically relevant behavioral and neuroendocrine effects of chronic paroxetine treatment in a psychopathological rat model. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(2): 235-43.
103. Vacher CM, Frérier P, Créminon C, Calas A, Hardin-Pouzet H. Activation by serotonin and noradrenaline of vasopressin and oxytocin expression in the mouse paraventricular and supraoptic nuclei. *J Neurosci.* 2002; 22(5): 1513-22.
104. Saydoff JA, Rittenhouse PA, Van de Kar LD, Brownfield MS. Enhanced serotonergic transmission stimulates oxytocin secretion in conscious male rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 257(1): 95-9.
105. Faull CM, Charlton JA, Butler TJ, Baylis PH. The effect of acute pharmacological manipulation of central serotonin neurotransmission on osmoregulated secretion of arginine vasopressin in the rat. *J Endocrinol.* 1993; 139(1): 77-87.
106. Billes SK, Cowley MA. Inhibition of dopamine and norepinephrine reuptake produces additive effects on energy balance in lean and obese mice. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(4): 822-34.
107. Ramos EJ, Meguid MM, Campos AC, Coelho JC. Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition* 2005; 21(2): 269-79.
108. Bina KG, Cincotta AH. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Neuroendocrinology* 2000; 71(1): 68-78.
109. Billes SK, Cowley MA. Catecholamine reuptake inhibition causes weight loss by increasing locomotor activity and thermogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(6): 1287-97.
110. Fornaro M. Switching from serotonin reuptake inhibitors to agomelatine in patients with refractory obsessive-compulsive disorder: a 3 month follow-up case series. *Annals of General Psychiatry* 2011; 10(5): 2-8.
111. Dagyte G, Trentani A, Postema F, et al. The novel antidepressant agomelatine normalizes hippocampal neuronal activity and promotes neurogenesis in chronically stressed rats. *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16(4): 195-207.
112. De Berardis D, Di Iorio G, Acciavatti T, et al. The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10(1): 119-32.
113. Barden N, Shink E, Labbé M, et al. Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(6): 908-16.
114. Juszczak M, Boczek-Leszczyk E, Stempniak B. Effect of melatonin on the vasopressin secretion as influenced by tachykinin NK-1 receptor agonist and antagonist: in vivo and in vitro studies. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58(4): 829-43.

115. Zhou B, Xie S, Hu J, et al. Paroxetine Increased the Serum Estrogen in Postmenopausal Women with Depressive and Anxiety Symptoms. *Open Journal of Depression* 2014; 3: 184-194.
116. Rehavi M, Attali G, Gil-Ad I, Weizman A. Suppression of serum gonadal steroids in rats by chronic treatment with dopamine and serotonin reuptake inhibitors. *European Neuropsychopharmacology* 2000; 10(3): 145-50.
117. EL-Gaafarawi I, Hassan M, Fouad G, El-Komey F. Toxic effects of paroxetine on sexual and reproductive functions of rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2005; 21: 16-32.
118. Aggarwal A, Jethani SL, Rohatgi RK, Kalra J. Effect of Fluoxetine on Epididymis of Albino Rats: A Histological Study. *International Journal of Scientific & Engineering Research* 2013; 4(8):1457-62.

8. ÖZGEÇMİŞ

26.03.1986 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 2005 yılında Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümünü kazandım. 2011 yılında bölümümden mezun olduktan sonra, aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Biyomühendislik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitime başladım ve 2013 yılının Temmuz ayında mezun oldum. 2013 yılında Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı ile Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Fizyoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandım ve aynı yıl burada yüksek lisans eğitime başladım. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.