

ORJİNAL YAZI

## Sıçanlarda Zorunlu Yüzme Testi İle Oluşturulan Depresyon Modelinde Nitrik Oksitin Rolü

Barış UZUNOK, Nevzat KAHVECİ, Güldal GÜLEÇ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada, sıçanlarda Zorunlu Yüzme Testi (ZYT) ile oluşturulan depresyon modelinde nitrik oksit (NO) prekürsörü L-Arjinin'in santral ve periferik uygulanmasının depresyon üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla sıçanlara yüzme testinin ikinci gününde, testten 10 dakika önce intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak salin (4 µl) veya L-Arjinin (5, 20, 80 µg/4 µl), diğer gruba testten 30 dakika önce intraperitoneal (i.p.) olarak salin (1 ml) veya L-Arjinin (100, 500, 1000 mg/kg) uygulandı. İ.c.v. olarak uygulanan 20 µg/4 µl L-Arjinin kontrol grubuna göre hareketsizliği anlamlı olarak artırırken ( $p<0.05$ ), tırmanmayı anlamlı olarak azalttı ( $p<0.05$ ). İ.p. olarak uygulanan L-Arjinin ise, 100 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında kontrol grubuna göre hareketsizliği anlamlı olarak artırırken ( $p<0.001$ ), tırmanma hareketini anlamlı olarak azalttı ( $p<0.001$ ). Buna göre, ZYT ile oluşturulan depresyon modelinde NO'nun hem santral hem de periferik olarak dozla ilişkili etkisi olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Nitrik oksit. L-Arjinin. Zorunlu Yüzme Testi. Depresyon.

### Role of Nitric Oxide in The Depression Model Induced By Swim Test in Rats

#### ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of central and peripheral injections of a nitric oxide (NO) precursor, L-Arginine on depression, using a depression model induced by Forced Swim Test (FST) in rats. For this purpose, on the second day of the swim test, rats were pretreated either intracerebroventricularly (i.c.v.) with saline (4 µl) or L-Arginine (5, 20, 80 µg/4 µl) ten minutes before the test, and the other group received either saline (1 ml) or L-Arginine (100, 500, 1000 mg/kg) intraperitoneally (i.p.) thirty minutes before the test. İ.c.v. 20 µg/4 µl L-Arginine significantly increased immobility ( $p<0.05$ ), while decreasing climbing significantly ( $p<0.05$ ) with respect to the control group. İ.p. L-Arginine, at doses of 100 mg/kg and 500 mg/kg, also significantly increased immobility ( $p<0.001$ ) and decreased climbing ( $p<0.001$ ) compared to the control group. Thus, the conclusion was that, NO has both central and peripheral dose-related effects on depression model induced by FST.

**Key Words:** Nitric oxide. L-Arginine. Forced Swim Test. Depression.

Depresyon günümüz toplumunun önemli hastalıklarından biridir ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı yaklaşık %21 gibi yüksek değerlerdedir.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü'ne göre de depresyon fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı ve süresi yaşla giderek artan bu bozukluk yineleyici bir hastalıktır ve uzun süreli tedavisi gerekmektedir.<sup>2</sup> 2020 yılında, depresyonun dünyayı en çok etkileyecek hastalıklar arasında ikinci sırada yer alacağı öngörülmektedir.<sup>3</sup>

Depresyon tedavisinde, ilk farmakolojik yaklaşımların ortaya çıktığı 1950'li yıllardan itibaren hızlı gelişmeler olmuştur. Ancak hala tedaviye yanıt vermeyen hasta oranının yüksek olması, yanıt alınması için gereken sürenin uzunluğu, bu alanda yeni, daha güçlü ve hızlı etkili tedavi arayışının devam etmesini gerektirmektedir. Hayvanlarda bu amaçla çok sayıda depresyon modeli geliştirilmiştir. Depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında en sık kullanılan hayvan modeli "zorunlu yüzme testi"dir (ZYT).<sup>4</sup> ZYT'de uygulanan işlemler, antidepresif etkileri tanımlamak için yaygın olarak kullanılan Porsolt ve arkadaşlarının (1977) tanımladığı davranış testi ile benzerdir.<sup>5</sup> Testin ilk halinde sadece hareketsizliğe geçiş ve hareketsizlik süresi dikkate alınırken, gözden geçirilmiş ZYT'de tankın içinde hayvanın davranışları (yüzme hareketi, tırmanma hareketi, hareketsizlik) kaydedilmekte<sup>6</sup> ve beş saniyelik periyotlarla hakim olan hareket tipi değerlendirilmektedir.<sup>4</sup>

Geliş Tarihi: 01.03.2010  
Kabul Tarihi: 07.06.2010

Dr. Barış UZUNOK  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa  
Tel: 0 224 295 40 25  
e-mail: uzunok@uludag.edu.tr

Nitrik oksit (NO), insan vücudunda yaygın olarak bulunan, sinir sisteminin atipik nörotransmitter moleküllerinden birisidir.<sup>7,8</sup> Merkezi sinir sisteminde nöronal işlevleri modüle eden bir ikincil mesajcı olarak işlev görür.<sup>8</sup> NO, L-Arjinin'den "Nitrik Oksit Sentaz" (NOS) enziminin katalize ettiği bir tepkimeyle üretilir.<sup>8,9</sup>

NO çeşitli davranışların, bilişsel ve duygusal süreçlerin (öğrenme, saldırganlık, hareketlilik, anksiyete ve depresyon gibi) düzenlenmesinde de rol almaktadır.<sup>10-16</sup> Deney hayvanları ile yapılan birçok çalışmada, NOS enziminin inhibisyonunun anti-depresif benzeri davranışlara neden olduğu ve bu etkilerin NOS'ın substratı olan L-arjinin tarafından geri döndürüldüğü, buna bağlı olarak NO'nun bu davranışların cevabında önemli bir rol aldığı ileri sürülmektedir.<sup>12,17-21</sup>

Bu çalışmada, sıçanlarda ZYT ile oluşturulan depresyon modelinde NO prekürsörü L-Arjinin'in santral ve periferik uygulanmasının depresyon üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hayvanlar

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 56 adet 200-300 gr ağırlığında Wistar cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney hayvanları merkezinden alınarak sıcaklığı 18-24°C ve 12 saat karanlık/aydınlık olacak şekilde ışığı ayarlanmış odada 4-7 tanesi bir kafeste olacak şekilde su ve yem alımları serbest bırakılarak tutuldular. Deneyler etik ve deney hayvanları konusunda sertifikalı araştırmacılar tarafından yürütüldü ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı. Deneylere Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi tarafından izin alındıktan sonra başlandı (11.11.2008, No:2008-14/6).

### Cerrahi İşlem

İntraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonlar için, eter anestezisi altındaki sıçanların kafatasına orta hattın 1,5 mm sağ yanında ve bregmanın 1-1,5 mm arkasında olacak şekilde bir delik açılarak bu delikten sağ lateral ventriküle, dik olarak ve alt ucu kafatası yüzeyinden 4-4,5 mm kadar derinliğe incek şekilde 10 mm uzunluğunda bir kanül (20 numara hipodermik paslanmaz çelik iğneden kesilerek hazırlanan) dik olarak yerleştirilip üstte kalan kısım dental akrilik ile kafatasına tutturuldu. Cerrahi işlemler sonunda, hayvanlar tek tek kafeslerde tutuldular.

### İlaçlar

Çalışmada NO prekürsörü olarak L-Arjinin kullanıldı. L-Arjinin serum fizyolojik içinde çözülerek günlük olarak hazırlandı.

### Zorunlu Yüzme Testi

Sactan yapılmış silindirik şekilde, 50 cm yüksekliğinde ve 27 cm çapında konteynirin içi 30 cm'ye kadar su ile dolduruldu. Suyun sıcaklığı 24-26°C arasında tutuldu. Denekler ilk gün 15 dk yüzmeye bırakıldı ve sonrasında kurutularak tekrar kafeslerine yerleştirildi. 24 saat sonra denekler 5 dk süresince zorunlu yüzmeye bırakıldı. Total süre boyunca hayvanların hareketsizlik (yalnız baş kısmının su üstünde olduğu ancak hareketsiz kaldığı yüzme dönemleri), yüzme ve tırmanma parametrelerini hesaplayabilmek için video kaydı yapıldı. Kayıtlar tarafsız bir gözlemci tarafından 5 saniyelik aralıklarla skorlama (yüzme, tırmanma ve hareketsizlik) yapılarak hesaplandı.

### Deney Planı

**Deney 1:** İ.c.v. olarak uygulanan L-Arjinin'in depresyon üzerine etkisi.

Sıçanlar deneyin ilk gününde 15 dakika yüzdürüldü. 16 saat sonra kafa kanülleri takıldı ve ilk yüzmeye 24 saat sonra 5 dakika boyunca tekrar yüzdürüldü. Görüntüler bir video kamera aracılığıyla kaydedildi. Salin (4 µl; i.c.v.) veya L-Arjinin (5, 20, 80 µg/4 µl; i.c.v.) 5 dakikalık yüzme testinden 10 dakika önce uygulandı. Her ilaç dozu için 7 sıçan kullanıldı.

**Deney 2:** İntraperitoneal (i.p.) olarak uygulanan L-Arjinin'in depresyon üzerine etkisi.

Sıçanlar deneyin ilk gününde 15 dakika ve ilk yüzmeye 24 saat sonra 5 dakika boyunca yüzdürüldü. Görüntüler bir video kamera aracılığıyla kaydedildi. Salin (1 ml) veya L-Arjinin (100, 500, 1000 mg/kg) 5 dakikalık yüzme testinden 30 dakika önce uygulandı. Her ilaç dozu için 7 sıçan kullanıldı.

### İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar ortalama ± standart hatası olarak gösterildi. Sonuçların istatistiksel analizinde "Mann Whitney-U" testinden yararlanıldı. Anlamlılık düzeyi  $\alpha = 0.05$  olarak belirtilmiştir.

### Bulgular

**Deney 1:** İ.c.v. olarak uygulanan L-Arjinin'in depresyon üzerine etkisi.

İ.c.v. olarak uygulanan L-Arjinin 5 µg/4 µl dozda sıçanların hareketsizlik ve tırmanma hareketleri üzerine anlamlı bir etki göstermedi. Buna karşılık, 20 µg/4 µl L-Arjinin uygulanan sıçanlarda hareketsizlik kontrol grubuna göre anlamlı olarak artarken ( $p < 0.05$ ), tırmanma ise anlamlı olarak azaldı ( $p < 0.05$ ). Daha yüksek dozda L-Arjinin (80 µg/4 µl) her iki parametre üzerine de etkisiz bulundu. İ.c.v. L-Arjinin'in yüzme üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı (Tablo I).

**Deney 2:** İntraperitoneal (i.p.) olarak uygulanan L-Arjinin'in depresyon üzerine etkisi.

## Depresyonda Nitrik Oksit

İ.p. olarak uygulanan L-Arjinin, 100 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarda kontrol grubuna göre hareketsizliği anlamlı olarak artırırken ( $p<0.001$ ), tırmanma hareketini anlamlı olarak azalttı ( $p<0.001$ ). Daha yüksek dozda L-Arjinin (1000 mg/kg) her iki parametre üzerine de etkisiz bulundu. İ.p. L-Arjinin'in yüzme üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı (Tablo II).

**Tablo I-** L-Arjinin'in intraseroventriküler enjeksiyonun davranış parametreleri üzerine etkisi

	Hareketsizlik	Yüzme	Tırmanma
Kontrol Grubu (n: 7)	21,2 ± 3,1	12,5 ± 1	26,3 ± 1,8
L-Arjinin 5 µg/4 µl (n: 7)	29,8 ± 2,1	10,8 ± 2,3	19,4 ± 1,1
L-Arjinin 20 µg/4 µl (n: 7)	36 ± 2,9*	10,5 ± 1,2	13,5 ± 1,6*
L-Arjinin 80 µg/4 µl (n: 7)	28,1 ± 4,2	10,4 ± 1,4	21,5 ± 3,8

Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir.

\*: kontrol grubuna göre,  $p<0,05$

**Tablo II-** L-Arjinin'in intraperitoneal enjeksiyonun davranış parametreleri üzerine etkisi

	Hareketsizlik	Yüzme	Tırmanma
Kontrol Grubu (n: 7)	14,4 ± 2	11,6 ± 2,1	34 ± 2,2
L-Arjinin 100 mg/kg (n: 7)	33,6 ± 3,1***	9,7 ± 1,8	16,7 ± 2,5***
L-Arjinin 500 mg/kg (n: 7)	34,7 ± 2,2***	9,3 ± 0,8	16 ± 1,6***
L-Arjinin 1000 mg/kg (n: 7)	21,3 ± 2,9	9 ± 1,9	29,7 ± 2,2

Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir.

\*\*\*: kontrol grubuna göre,  $p<0,001$

## Tartışma

Bu çalışmada bir NO prekürsörü olan L-Arjinin'in santral ve periferik uygulanmasının depresyon parametreleri üzerine etkisi araştırıldı. L-Arjinin'in her iki yolla uygulandığında da dozla ilişkili olarak depresyonu artırdığı saptandı. Literatürde L-Arjinin'in depresyon üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda rodentlerde uygulanan ZYT'de L-Arjinin'in depresyon benzeri etkiye neden olmadığı gösterilmiştir.<sup>21-23</sup> Buna karşılık, Inan ve ark. ZYT'de farelerle yaptığı çalışmada L-Arjininin doz bağımlı olarak depresyon benzeri etkiye neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>24</sup> Gerçekten de, hayvanlarda anksiyete ve depresyon modelleriyle yapılan davranış çalışmalarının birçoğunda NO aracılı nöro-iletide birbirini takip eden karışık bir bifazik etki rapor edilmektedir.<sup>25-30</sup> L-Arjinin'in düşük dozlarda anti-depresan, buna karşılık yüksek dozlarda prodepresan etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Doza bağımlı bu etkinin nedeni, farklı dozlarda kullanılan farklı biyokimyasal yollar olabilir.

Bizim çalışmamızda, L-Arjinin periferik olarak uygulandığında 100 ve 500 mg/kg dozlarda hareketsizlik süresini anlamlı olarak uzattı, daha yüksek dozda etkisiz bulundu. İ.c.v. uygulandığında da yine dozla-

ilişkili bir etki saptandı. Literatürde i.c.v. L-Arjinin'in kullanıldığı bir çalışma olmadığından, sonuçların karşılaştırılması mümkün olmasa da, periferik ve santral uygulamanın benzer doz-yanıt özellikleri gösterdiği gözlenmektedir.

ZYT'de NO'in etkisini araştırmak için NOS inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda da dozla ilişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>12,14,24,31</sup> Harkin ve ark., NOS inhibitörlerinin ZYT'de hareketsizlik süresini azaltmada imipramin ile karşılaştırılabilecek bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>12</sup> L-NAME ve selektif nöronal NOS inhibitörü olan 7-nitroindazol (7-NI) kullanılan bir çalışmada, ilaçların düşük dozlarında anti-depresif benzeri etki, yüksek dozlarında ise hareketsizlik zamanında uzama olduğunu tespit edilmiştir.<sup>14</sup> İnan ve ark., i.c.v. olarak L-NAME uyguladıkları farelerde de benzer bifazik sonuçlara ulaşmışlardır.<sup>24</sup> Bu bifazik etkinin nedeni NO'in NMDA reseptörü-aracılı olaylar üzerindeki pozitif ve negatif modülatör etkinliği olabileceği gibi, kullanılan ilaçların yüksek dozlarda oluşturdukları serebrovasküler dolaşımda bozulma ya da hareket kontrolü ve koordinasyonun kaybı gibi yan etkiler de bu bifazik etkinlikten sorumlu olabilir.

İn vivo çalışmalarda NO, santral sinir sisteminde serotonin (5-HT), dopamin (DA), gama-aminobütirik asid (GABA) ve glutamat gibi nörotransmitterlerin hücre dışı seviyelerinin düzenlenmesinde rol almaktadır.<sup>32-36</sup> NO genellikle nörotransmitter salınımını kolaylaştırmakla beraber, bifazik bir etkiye neden olabilmektedir.<sup>37</sup> Örneğin, yüksek dozlarda dopamin bazal seviyesinde azalmaya neden olmasına rağmen, düşük dozlarda NO donörleri dopamin salınımını kolaylaştırmıştır.<sup>38</sup> L-Arjinin'in striatal dopamin salınımında bifazik etkiye yol açtığı rapor edilmiştir.<sup>39</sup> Ayrıca, NO'in düşük konsantrasyonda sinaptik aralıktan dopamin geri-alınımını arttırdığı, yüksek konsantrasyonda ise inhibe ettiği gözlenmiştir.<sup>40</sup>

Çalışmamızda, yüzme testi sırasındaki davranışlar hareketsizlik, yüzme ve tırmanma olarak kategorize edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, L-Arjinin'e bağlı hareketsizlikteki artışın tırmanma davranışındaki azalma ile birlikte olduğu, yüzmenin ise anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. Tırmanmanın katekolaminerjik, yüzmenin ise serotoninerjik ajanlara duyarlı olduğu bilinmektedir.<sup>41,42</sup> Buna göre L-Arjinin'in etkisini katekolaminerjik sistem üzerinden gösterdiği düşünülebilir. Bununla birlikte, NOS inhibitörlerinin anti-depresan benzeri etkileri endojen 5-HT bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>14</sup> Bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in düşük ve inefektif dozları ZYT'de imipramin ve fluoksetinin davranış üzerine etkilerini potansiyelize etmiştir, ancak noradrenalin (NA) geri alım inhibitörü olan reboksetin için böyle bir etkisi gösterilmemiştir.<sup>31,43</sup> Birçok antidepresan ajanın etki mekanizmasında NOS aktivitesi yer almaktadır.<sup>19</sup> Örneğin, selektif serotonin reuptake inhibitörü

(SSRI) olan paroksetin in-vitro NOS aktivitesini inhibe ederek hasta plazmalarındaki nitrit ve nitrat düzeylerini önemli miktarlarda azaltmıştır<sup>44</sup>, oysa imipramin veya sitolopram ile kronik terapi sonucu incelenen beyin bölgelerindeki (korteks, hipokampus ve serebellum) NOS aktivitesinde değişiklik tespit edilmemiştir.<sup>45</sup>

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, L-Arjinin'in sıçanlarda ZYT'de, hem periferik hem de santral olarak dozla ilişkili pro-depresan etkinliği olabileceğini ve bu etkinliğin de olasılıkla katekolaminerjik sistem üzerinden gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürdeki çelişkili bulgular mekanizmanın aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sci.* 2002;23:238-245.
2. Göktaş K, Özkan İ. Yaşlılarda depresyon. *Psychiatry in Türkiye* 2006;8:30-37.
3. Chapman DP, PhD, MSc, Perry GS, DrPH. Depression as a major component of Public Health for older adults. *Preventing Chronic Dis.* 2008;5:1-9.
4. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri* 2005;8:123-134.
5. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730-732.
6. Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol.* 1997;8:523-532.
7. Baranano DE, Ferris CD, Snyder SH. Atypical neural messengers. *Trends in Neurosci.* 2001;24:99-106.
8. Eşsizoglu A, Yıldırım EA, Mengi M, Oral T, Yurdakoş E. Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılmış sıçanlarda 7-Nitroindazolün anksiyete ve mekansal bellek üzerine etkileri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009;46:157-162.
9. Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochim et Biophys Acta.* 1999;1411:334-350.
10. Dzoljic E, De Vries R, Dzoljic MR. New and potent inhibitors of nitric oxide synthase reduce motor activity in mice. *Behav Brain Res.* 1997;87:209-212.
11. Kleppisch T, Feil R. cGMP signalling in the mammalian brain: role in synaptic plasticity and behaviour. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;191:549-579.
12. Harkin AJ, Bruce KH, Craft B, Paul IA. Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. I. Acute treatments are active in the forced swim test. *Eur J Pharmacol.* 1999;372:207-213.
13. Hölscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 1997;20:298-303.
14. Jr Spiacci A, Kanamaru F, Guimaraes FS, Oliveira RMW. Nitric oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. *Pharmacol, Biochem Behav.* 2008;88:247-255.
15. Nelson RJ, Demas GE, Huang PL, et al. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature* 1995;378:383-386.
16. Wiley JL, Cristello AF, Balster RL. Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. *Eur J Pharmacol.* 1995;294:101-107.
17. Da Silva GD, Matteussi AS, dos Santos AR, Calixto JB, Rodrigues AL. Evidence for dual effects of nitric oxide in the forced swimming test and in the tail suspension test in mice. *Neuroreport.* 2000;11:3699-3702.
18. Jefferys D, Funder J. Nitric oxide modulates retention of imobility in the forced swimming test in rats. *Eur J Pharmacol.* 1996;295:131-135.
19. Mutlu O, Ulak G, Laugeray A, Belzung C. Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor 1-[2-(trifluoromethyl) phenyl] imidazole (TRIM) in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;92:82-87.
20. Volke V, Soosaar A, Koks S, et al. 7-Nitroindazole, a nitric oxide synthase inhibitor, has anxiolytic-like properties in exploratory models of anxiety. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;131:399-405.
21. Yildiz F, Erden BF, Ulak G, Utkan T, Gacar N. Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;149:41-44.
22. Volke V, Wegener G, Vasar E. Augmentation of the NO-cGMP cascade induces anxiogenic-like effect in mice. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54:653-660.
23. Heiberg IL, Wegener G, Rosenberg R. Reduction of cGMP and nitric oxide has antidepressant-like effects in the forced swimming test in rats. *Behav Brain Res.* 2002;134:479-484.
24. Inan SY, Yalcin I, Aksu F. Dual effects of nitric oxide in the mouse forced swimming test: possible contribution of nitric oxide mediated serotonin release and potassium channel modulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;77:457-464.
25. Cappendijk SL, Duval SY, de Vries R, Dzoljic MR. Comparative study of normotensive and hypertensive nitric oxide synthase inhibitors on morphine withdrawal syndrome in rats. *Neurosci Lett.* 1995;183:67-70.
26. Czech DA, Jacobson EB, LeSueur-Reed KT, Kazel MR. Putative anxiety-linked effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME in three murine exploratory behavior models. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75:741-748.
27. Leza JC, Lizasoain I, Cuellar B, Moro MA, Lorenzo P. Correlation between brain nitric oxide synthase activity and opiate withdrawal. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1996;353:349-354.
28. Del Bel EA, Guimaraes FS, Bermudez-Echeverry M, et al. Role of nitric oxide on motor behavior. *Cell Mol Neurobiol.* 2005;25:371-392.
29. Masood A, Banerjee B, Vijayan VK, Ray A. Modulation of stress-induced neurobehavioral changes by nitric oxide in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;458:135-139.
30. Ergün Y, Ergün UGÖ. Prevention of pro-depressant effect of L-arginine in the forced swim test by N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine and [1H-[1,2,4]Oxadiazole[4,3-a]quinoxalin-1-one]. *Eur J Pharmacol.* 2007;554:150-154.
31. Harkin A, Connor TJ, Walsh M, St John N, Kelly JP. Serotonergic mediation of the antidepressant-like effects of nitric oxide synthase inhibitors. *Neuropharmacology* 2003;44:616-623.
32. Kaehler ST, Singewald N, Sinner C, Philippu A. Nitric oxide modulates the release of serotonin in the rat hypothalamus. *Brain Res.* 1999;835:346-349.
33. Lorrain DS, Hull EM. Nitric oxide increases dopamine and serotonin release in the medial preoptic area. *Neuroreport* 1993;5:87-89.
34. Segovia G, Porras A, Mora F. Effects of a nitric oxide donor on glutamate and GABA release in striatum and hippocampus of the conscious rat. *Neuroreport* 1994;5:1937-1940.

## Depresyonda Nitrik Oksit

35. Strasser A, McCarron RM, Ishii H, Stanimirovic D, Spatz M. L-arginine induces dopamine release from the striatum in vivo. *Neuroreport* 1994;5:2298-2300.
36. Wegener G, Volke V, Rosenberg R. Endogenous nitric oxide decreases hippocampal levels of serotonin and dopamine in vivo. *Br J Pharmacol.* 2000;130:575-580.
37. Segieth J, Getting SJ, Biggs CS, Whitton PS. Nitric oxide regulates excitatory amino acid release in a biphasic manner in freely moving rats. *Neurosci Lett.* 1995;200:101-104.
38. Segieth J, Fowler I, Whitton P, Pearce B. Nitric oxide mediated regulation of dopamine release in the hippocampus in vivo. *Neuropharmacology* 2000;39:571-577.
39. Silva MT, Rose S, Hindmarsh JG, Jenner P, Marsden CD. L-arginine produces NO-independent increases in dopamine efflux in rat striatum. *Neuroreport* 1998;9:149-152.
40. Chaparro-Huerta V, Beas-Zarate C, Guerrero MU, Feria-Velasco A. Nitric oxide involvement in regulating the dopamine transport in the striatal region of rat brain. *Neurochem. Int.* 1997;31:607-616.
41. Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;121(1):66-72.
42. Cryan JF, Page ME, Lucki I. Noradrenergic lesions differentially alter the antidepressant-like effects of reboxetine in a modified forced swim test. *Eur J Pharmacol.* 2002;436(3):197-205.
43. Harkin A, Connor TJ, Burns MP, Kelly JP. Nitric oxide synthase inhibitors the effects of serotonin re-uptake inhibitors in the forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14:274-281.
44. Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull.* 1996;32:653-658.
45. Jopek R, Kata M, Nowak G. The activity of rat brain nitric oxide synthase following chronic antidepressant treatment. *Acta Pol Pharm.* 1999;56:307-310.

