



Antidepresan İlaçların Öğrenme ve Bellek Mekanizmasına Etkileri

Effects of Antidepressant Drugs on Learning and Memory Mechanism

Fatih Berktaş¹, Olcay Kiroğlu¹, Fazilet Aksu¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Depression is a psychiatric disease that negatively affects quality of life and workforce. In recent years there is an increase in suggestions that the formation of affective disorders were caused by pathological changes influencing structural plasticity and cell structures. These studies primarily focused on the hippocampal area. Hippocampus is especially important in regards to episodic memory, expressive memory, content and spatial memory. "Neural plasticity", known as long term potentiation of learning and memory mechanisms, was firstly identified and examined in this structure. This phenomenon is believed to be fundamental neuronal mechanisms involved in memory formation. Antidepressant treatment can correct negative effects of learning and memory mechanisms induced by stress. This study reviews studies focusing on effects of antidepressants on learning-memory mechanisms.

Key words: Antidepressant, depression, learning.

ÖZ

Depresyon yaşam kalitesini ve iş gücünü olumsuz yönde etkileyen psikiyatrik bir hastalıktır. Son yıllarda affektif hastalıkların oluşumunda, yapısal plastisite ve hücre yapılarında meydana gelen patolojik değişimlerin önemli olduğu konusundaki görüşler artmıştır. Bu görüşlerin odağında hipokampal alan bulunmaktadır. Hipokampusun epizodik bellek, ifade bellek, içerik ve uzaysal bellekte birincil önemi vardır. Uzun dönem potansiyalizasyon olarak bilinen ve öğrenme veya bellek mekanizmalarından biri olan "nöral plastisite" ilk olarak bu yapıda saptanmış ve incelenmiştir. Bu olgunun hafıza oluşumundaki temel nöronal mekanizma olduğuna inanılmaktadır. Depresyonda



strese bağılı oluşan öğrenme-bellek mekanizmalarındaki olumsuz etkilerin antidepresan tedavi ile düzeltilebileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu yazıda antidepresan ilaçların öğrenme-bellek mekanizmaları üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antidepresan ilaçlar, depresyon, öğrenme.

Giriş

Depresyon yaşam kalitesini ve iş gücünü olumsuz yönde etkileyen önemli bir hastalıktır. Genel popülasyonda yaşam boyu görülme sıklığı %21'dir ve buna göre her 5 kişiden biri depresyon riski taşımaktadır¹. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre depresyon fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır ve 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıklar arasında ikinci sırada olacağı ön görülmektedir. Harvard Üniversitesi'nden Dr. Jozeph Schildkraut'un 1965 yılında ortaya koyduğu monoamin hipotezi "depresyonu, beynin bazı bölgelerinde noradrenalin aktivitesinde azalma, maniye ise aynı bölgelerde noradrenalin aktivitesinde aşırı artma" şeklinde ifade etmiştir ve bu hipotez depresyon farmakoterapisinde bir dönüm noktası olmuştur². Diğer monoamin dopaminin ve bir indolamin olan serotoninin de katılımı ile monoamin hipotezinin kapsamı genişleyerek, önemi artmış ve bu hipotez depresyon tedavisi için pek çok ilacın keşfedilmesinin ve tedaviye sunulmasının bilimsel temelini oluşturmuştur.

Çoğu çalışma stresin, zihinsel ve fiziksel kaynaklarımızı tüketen olumsuz bir yanı olduğu gibi, öğrenme ve bellek üzerine de olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir^{3,4}. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres, öğrenme için temel oluşturan "uzun dönem potansiyalizasyon" (LTP) oluşumunda etkili olabilmektedir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıtıdır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde uzun süreli artış anlamına gelen "uzun dönem potansiyalizasyonun" oluşması gerekmektedir.

Son yıllarda affektif hastalıkların oluşumunda, yapısal plastisite bozuklukları ve hücresel dayanıklılık sorunlarının önemli olduğu konusunda görüşler artmıştır. Bu görüşlerin odağında da hipokampal alan bulunmaktadır. Hipokampal bölgede, mikrotübüler işlevlerle ilişkili bir parametre olan tirozinlenmiş/tirozinlenmemiş alfa-tubulin oranı (Tyr/Glu-Tub) ve mitojenle

aktive olan protein kinaz yolağı (MAP-2) ekspresyonunun azalması, yeni obje tanıma testi ile saptanan bellek bozukluklarında belirleyici bir bulgu olmuştur⁵.

Depresyonlu hastaların SSS'nin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon grafisi (PET) gibi yöntemlerle incelenmesi sonucu elde edilen veriler ve bu hastaların posmortem beyin dokularının histokimyasal incelenmesi sonuçları, belli SSS yapıları ile depresyon süreçleri arasında bazı ilişkilerin varlığını ortaya koymuştur⁶. Bu incelemeler sonucunda majör depresyonlu hastalarda prefrontal korteks ve özellikle hipokampusta atrofik değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

Hipokampusun epizodik bellek, ifadesel bellek, içerik ve uzaysal bellekte birincil önemi vardır⁷. Hipokampusun bu işlevi yanında başta adrenokortikotropik hormone (ACTH) salgısı olmak üzere vejetatif ve otonomik işlevleri kontrol eden bir rolü de vardır. Hipokampusun inme, kafa travması gibi etkilere, yaşlanma ve yineleyen stres etkilerine diğer beyin alanlarına göre daha duyarlı bir yapısı vardır⁸.

Hipokampusta iki tip steroid reseptörleri de bulunmaktadır. Bunlar mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörleridir. Bu reseptörler ile nöronal uyarılabilirlik, nörokimyasal değişimler ve yapısal plastisite kontrol edilmektedir. Bu etkilerde uyarıcı amino asitlerin ve N-metil-D-aspartat (NMDA) sisteminin birincil rolü vardır. Adrenal steroidler geri dönüşlü olarak hipokampal nöronların uyarılabilirliğini modüle ederler. Bu şekilde öğrenme ve bellekte önemli olan LTP sürecini değiştirirler. Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların bu bozuklukları düzelttiği ortaya konmuştur. Depresyon olgularında hipokampal dendritik yapılanma değişmekte, girus dentatusta nörogenez baskılanmaktadır. Bu iki alandaki değişikliklerle apoptosisle sonuçlanmaktadır⁹. Girus dentatusta hücre dönüşümünde azalma, depresyon oluşumunda ve depresyon olgularındaki hipokampal hacim azalmasında önemli rol oynamaktadır. Bu hacim azalması olasılıkla dendritik dallanma değişimleri ve atrofilere bağlıdır. Antidepresan ilaçlar bu işlevi siklik adenosin monofosfat (sAMP) yanıt elemanına bağlanan protein (CREB), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2), mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAP kinazlar) gibi hücre büyüme ve gelişmesinde önemli rolü olan sistemleri etkileyerek yaparlar⁹. Antidepresan tedavi ile stresin öğrenme ve bellek üzerindeki bu olumsuz etkileri düzeltilebilmektedir^{10,11}. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, bazı antidepresanların öğrenme üzerine etkileri araştırılmıştır. Ancak, stresin hafıza ve bellek üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildiren görüşlerin yanı sıra bazı

makalelerde de bunun aksi savunulmuştur^{11,12}. Örneğin Morris R. makalesinde; "Strese maruz bırakmak duygusal deneyimleri uyandırarak belleği artırabilir." hipotezini savunmuştur.

Stresle öğrenme ve bellek arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, ayrıca antidepresanların öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini araştırmak için çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir. Deneysel stres oluşturma modeline sosyal izolasyon, ıslaklığa maruziyet, kuyruk sıkıştırma, elleme, zorunlu yüzdürme örnek olarak verilebilir¹³. Depresyon, bilişsel disfonksiyona sebep olabilmektedir. Depresyon oluşturulmuş deney hayvanları ile yapılan çalışmada, hayvanların su dolu bir tankta yüzdürüldüklerinde depresyon belirtisi olarak hareketsiz kaldıkları gösterilmiştir¹⁴. Richard Morris(RM) tarafından geliştirilen deneysel modelde öğrenme ve bellek yeteneği değerlendirilmiştir^{15,16}.

Antidepresan ve antimanik ilaçlar duygu-durum bozuklukları (afektif hastalıklar) grubuna giren depresif bozuklukların tedavisinde kullanılırlar. Antidepresan ilaçların terapötik tesirlerinin mekanizması, afektif hastalıkların patojenezi gibi tam olarak aydınlatılamamıştır. Antidepresan ilaçların santral sinir sistemi (SSS) üzerinde katekolaminler (noradrenalin, dopamin) ve/veya bir indolamin olan serotonin gibi nöromediyatörleri ve bunlara ait sinapslarda nöromediyatör kinetiği ile ilgili olayları, bazen de onların reseptörlerini etkilediklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır¹⁷. Bazı antidepresan ilaçların SSS'deki kolinerjik sistem üzerinde bloke edici etkileri olduğu ve deney hayvanlarında presinaptik dopaminerjik reseptörlerde de desensitizasyon yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca dopaminerjik agonistlere verilen davranışsal yanıtlara dayanarak, söz konusu uygulamanın postsinaptik dopamin reseptörlerinin duyarlılığını artırdığı bulunmuştur¹⁷.

Klasik antidepresanlar, bilişsel işlevler üzerine az ya da çok belirgin bir etkiye sahiptirler. Bazı antidepresanlar (imipramin benzeri bileşiklerin yanısıra maprotilin, mianserin ve trazodon) sedatif etki oluşturarak dikkat, lokomotor aktivite ve bellek performanslarında azalmaya neden olabilmektedirler¹⁸. Bu çalışmada; öğrenme ve bellek mekanizmaları, bir duygu-durum bozukluğu olan depresyon tablosunda bu mekanizmaların nasıl değiştiği ve depresyon tedavisinde kullanılan bazı antidepresan ilaçların öğrenme ve bellek mekanizmaları üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Öğrenme ve Bellek Mekanizması

Nörofizyolojik açıdan öğrenme, bir yaşantı nedeniyle sinir sisteminde gelişen kimyasal,

elektriksel ve yapısal bazı değişiklikler sonucunda yeni sinaptik bağların kurulması olarak açıklanmaktadır. Yaşanan yeni bir olayın, sinir sisteminin en küçük parçaları olan nöronlar arasında yeni birtakım bağların kurulmasını sağladığı, tekrarlar ve alıştırmaların da bellek izleri oluşturarak bu bağları kuvvetlendirdiği bildirilmektedir¹⁹.

Bellek ise; geçmiş yaşantıları, öğrenilen konuları, bilgileri ve bunların geçmişle ilişkisini bilinçli olarak zihinde saklama gücü ve hatırlama (geri çağırma) yetisidir^{20,21}. Hücresel boyutta ele aldığımızda bellek, nöron demetlerinin ateşlenmesi olarak açıklanabilmektedir. Bellek insanlar için çok önemli bir yetidir, öğrenilen bilgileri kaydeder, işler, depolar ve gerektiğinde geri çağırılmasını sağlayarak istenildiği zaman kullanılmasına olanak sağlar.

Belleğin Sınıflandırılması

Bazı anılar sadece birkaç saniye zihinde kalırken, bazıları dakikalar, günler, aylar ve hatta yıllar boyunca zihinde kalırlar. Bellek insanlar için çok önemli bir yetidir, öğrenilen bilgileri kaydeder, işler, depolar ve gerektiğinde geri çağırılmasını sağlayarak istenildiği zaman kullanılmasına olanak sağlar. Bilgilerin tekrarlanması daha uzun süre bellekte saklanması için çok önemlidir. Ayrıca beyin bilgileri belleğe kaydederken, işlerken ve depolarken, bilgilerin belirli ve benzer özelliklerine göre sınıflama yapar. Bu yüzden belleğin sınıflandırılması bilginin saklanma süresine ve saklanan bilginin tipine göre yapılır.

Bilginin saklanma süresine göre bellek;

- Kısa süreli bellek (*short-term memory*),
- Uzun süreli bellek (*long-term memory*) olarak sınıflandırılır.

Saklanan bilginin tipine göre de;

- Deklaratif bellek (*declarative memory, explicit memory*),
- Non-deklaratif bellek (*non-declarative memory, implicit memory*) olarak sınıflandırılır^{20,21}.

Kısa-süreli bellek: Bilginin sadece geçici bir süre için (unutulana ya da saklanana kadar) tutulmasından sorumlu sistemdir. Çevre ile etkileşim halinde bulunan birey, duyu reseptörleri aracılığıyla devamlı kendine gelen uyarıları algılar. Bireyin gördüğü, işittiği, duyduğu, tattığı ya da hissettiği şeyler belleğin içeriğini oluşturmaktadır. İki alt bileşene ayrılır:

1. **Anlık bellek (Immediate Memory):** Bilginin alındığı andan itibaren akılda aktif bir şekilde tutulmasından sorumlu sistemdir. Şu anki dikkatimizin odaklandığı bilgiyi tutar.

Kapasitesi çok azdır (7-10 birim), tekrarlama yapılmadığı takdirde 30 sn'den kısa sürelidir.

2. **İşler bellek (Working Memory):** Anlık bellek'deki bilgi aktif bir şekilde tekrarlanırsa, tutulma süresi uzatılabilir (dakikalarca). Anlık bellek'in bu şekilde uzatılmış şekline işler bellek adı verilmektedir. Kısa süreli bellekteki bilgi sürekli tekrarlanırsa, uzun süreli belleğe aktarılmış olur. Kısa süreli belleğin oluşumunda sinapslardaki kimyasal değişiklikler rol oynamaktadır. Kısa süreli bellekteki bilgiler bir süre hipokampüste saklandıktan sonra uzun süreli belleğe aktarılmaktadır²⁰⁻²².

Uzun süreli bellek: Uzun süreli belleği kısa süreli bellekten ayıran özelliklerden biri, bilginin kısa süreli bellekten daha uzun bir süre saklanması, depolanması ve gerektiğinde geri çağrılabilmesidir. Kısa süreli belleğin aksine sınırsız bir kapasitesi vardır. Uzun süreli bellek oluşumunda sadece sinapslardaki kimyasal mekanizmalar değil, aynı zamanda gerçek yapısal değişiklikler rol oynamaktadır. Bilgilerimizi ömür boyu saklayabiliriz ve potansiyel olarak bu bilgilere ulaşabiliriz ancak her zaman geri çağıramayabiliriz. Uzun süreli bellekte sözcükler genellikle işitildikleri sesleriyle birlikte değil, taşıdıkları anlamları ile saklanmaktadır. Bunun dışında uzun süreli bellekte ses, koku ve görüntülerin saklanması da mümkündür. Bir bilginin uzun süreli bellekte saklanması ancak beynimizdeki nöronal bağlantılarda meydana gelen kalıcı fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerle mümkün olabilmektedir²⁰⁻²².

Deklaratif bellek: Deklaratif bellek ya da bilinçli bellek olarak adlandırılabilir. Olaylar, kavramlar, yüzler, müzik, kelimeler deklaratif belleğe aittirler. Bunları hatırlarız ve söyleriz; bunu bilinçli bir şekilde yaparız. Deklaratif bellekte bilgi; kodlanır, depolanır, geri çağrılır ve unutulur. Deklaratif belleğin uzun-süreli saklanması medial temporal lob önemli bir rol oynamaktadır. Bu lob, bilginin öğrenilmesinde ve uzun süreli belleğe yerleştirilmesinde önemli rol oynamaktadır²⁰⁻²². Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılış şeklinde farklılıklar vardır. Buna göre, uzun süreli bellek işlemsel bellek ve deklaratif bellek olarak sınıflandırılabilir. İşlemsel bellek örtük bir süreçtir. Geçmişteki tecrübelerle dayanarak bireyin davranışlarını etkileyen bellektir. Ancak bilinçli olarak bu davranış değişikliklerinin farkına varılamaz. Bilinçsiz ve otomatiktir. Motor becerilerin edinilmesiyle ilgilidir. Araba kullanmak, bisiklete binmek, bir müzik aleti kullanmak işlemsel bellek ile ilgilidir. Bir kez öğrenildikten sonra davranışlar otomatik olarak gerçekleşir²². Nörobijolojik olarak bellek; öğrenilen bilgilerin kaydedilmesi, saklanması ve gerektiğinde yeniden hatırlanabilmesi olarak tanımlanabilir²³. Bellekle ilgili temel anatomik bölgelerin iç (medial) temporal lob ve

prefrontal korteks olduğu gösterilmiştir. İç temporal lob; hipokampus, forniks ve amigdala ile bunları çevreleyen entorinal, peririnal ve parahipokampal korteksleri içerir²⁴.

Hipokampus Yapısı ve Uzaysal Öğrenme

Temel olarak hipokampusun hafıza, duygulanım, konumlama ve yön bulmada önemli rolü vardır. Hipokampus lateral ventrikülün temporal hornu boyunca uzanan, gri cevher tabakasıdır⁸. Hipokampus koronal beyin kesitlerinde C harfi şeklinde görülür. Görüntüsü denizata benzediğinden dolayı "hipokampus" ismi verilen bu yapı (Yunanca: hippos = at, kampos = deniz) bir zamanlar dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı "cornu ammonis" olarak da anılmıştır. Bundan dolayı hipokampusun bölümleri CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak kısaltılarak adlandırılmıştır²⁵. Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen "CA" olarak da ifade edilebilen hipokampus, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür^{8,25}.

Hayvanlarda yapılan deneyler, hipokampustaki birçok sinir hücresinin yer hafızasını taşıdığını ve hayvanın bildik yerlerden geçerken bu sinirlerde hareketlenme (aktivasyon) olduğunu göstermiştir²⁶. Konum (yer) hafızası hipokampusun piramidal sinirleri dışında dentat girusun granüllü hücrelerinde bulunur.

Hipokampus farklı gelişimsel hikayesi olan ve hem birbirleriyle hem de diğer yapılarla yoğun bağlantılar içinde olan hücreler barındırır. Bu hücreler, hipokampus içinde farklı lokalizasyonlarda bulunurlar. Konum (yer) hücreleri, daha önce belirtildiği gibi, canlıların olayların nerede olduğunu anımsamalarına yardım edebilen ve sadece konumdan daha fazlasını kodlayabilen hücrelerdir. 1978 yılında O'Keefe ve Conway yaptıkları çalışmada konum (yer) hücrelerinin hayvanların uzay içindeki konum bilgisini dinamik ve devamlı olarak güncellediğini bulmuşlardır²⁷. Daha sonra çalışmalarda 2005 yılında Edvard Moser ve May-Britt Moser entorinal korteks içerisinde "grid hücreleri"ni (grid cell) keşfetmiştir²⁸. Bu hücreler, beyinde bir koordinat sistemi oluşturarak eksiksiz bir yol bulma ve konumlandırmayı sağlamaktadır. Aynı araştırmacılar daha sonraki çalışmalarında "sınır hücreleri"ni (border cell) bulmuşlardır. Bu hücreler hayvanın çevresine ait bölgede bir sınıra (duvar veya eşik gibi) gelince aktive olmaktadır. Daha sonra 2008 yılında hipokampusda zaman hücreleri (time cell) olduğu keşfedilmiştir. Bu hücreler geçmiş olayların zamanlaması hakkındaki bilgileri taşırlar²⁸. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise hipokampusun daha ziyade hafıza için gerekli alanları

(boşluğu) yarattığı gösterilmiştir²⁶. Görsel ve diğer uyarılar hipokampusu gelerek beyinde depolanmak üzere çeşitli işlemlerden geçmektedir.

Hipokampusun kendi içinde ve beynin diğer bölgeleri arasında yoğun bir nöral ağ bağlantısı vardır. Hafıza, konumlama ve duygulanım üzerine önemli fonksiyonlara sahiptir. Hipokampal hasarlarda ciddi duygulanım ve hafıza bozuklukları ile birlikte uzaysal konumlama işlevlerinde de gerileme meydana gelir.

Hipokampus CA1 bölgesi nöronları uzaysal(spasyal) öğrenme ve bellek için gereklidir. CA1 bölge nöronları entorinal korteksten veya CA3 bölgesinden bilgileri alır ve işler²⁷. CA1, CA2, CA3 ve gyrus dentatus olmak üzere anatomik olarak dört bölümden oluşan hipokampus kavramsal bellek için önemli bir bölgedir. Sağlam bir CA3 ve CA1- CA3 bağlantısı referans hafıza için mutlaka gereklidir. CA3 bölgesi Schaffer kollateral lifleri (Schaffer kollateral lifleri: CA3 ve CA2'den CA1 alanına uzanan piramidal hücre uzantılarıdır) aracılığı ile CA1 bölgesiyle bağlantılıdır. CA1 çıktıları (output) subikulum, entorinal korteks ve prefrontal kortekse uzanır. CA1 ise iki yerden girdi (input) alır; birincisi (büyük kısmı) CA3'den gelir, çok az kısmı ise entorinal korteksten gelir. CA1 bölgesi bir hata dedektörü gibi çalışır ve kortikal bilgiler ile CA3 ve entorinal korteksten gelen bilgiler arasında uyumsuzluğu arar ve böylece depolanan bilgi düzeltilir²⁹. CA1 ve CA3'deki hücre sayıları adölesan dönemden önce daha az iken bu dönemden sonra giderek artmaktadır³⁰. Bu da adölesan dönemde uzaysal öğrenme ve belleğin geliştiğini gösterir^{7,30,33}.

Bilim adamları, yeni hafıza oluşumunda hipokampusun önemli bir rol üstlendiği konusunda hemfikirdir. Bazı araştırmacılar ise hipokampusu, medial temporal loba yerleşmiş daha büyük bir hafıza sisteminin bir parçası olarak görürler. Epizodik hafıza, her gün yaşanan binlerce tecrübenin kaydedildiği hafızadır. Hipokampal bölgedeki yoğun bağlantı sisteminin yüksek kapasiteli epizodik hafıza üzerine katkısının büyük olduğu bilinmektedir^{27,32}. Günler, aylar, yıllar sonra bile bu depolanmış bilgiler geri getirilebilir. Hipokampus, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli role sahip bulunan limbik sistemde yer alır. Epizodik hafızanın oluşumunda hipokampusda özellikle CA3 bölgesindeki bağlantılar önemli rol oynar³².

Nöronlar sinaptik aralıklarında sinyalleri iletirken aynı zamanda bu sinyallerin yoğunluğuna göre geçici veya kalıcı yapısal değişiklikler oluşturarak sinyal etkisini uzun süre üzerlerinde tutabilirler. Bu olay basit bir bellek modeli olarak kabul edilebilir. Sinaptik aralığa gelen sinyallerin frekansı, süresi, yoğunluğu ve sinapsın karakteristik özelliğine göre postsinaptik

membran yanıtında artma (fasilitasyon, potensiyalizasyon veya sensitizasyon), azalma (habitüasyon, depresyon veya desensitizasyon) görülmektedir. Bu mekanizmaların çoğunluğu glutamat aracılı sistemlerle gerçekleşir³³. Hipokampus'da monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik afferentler bulunur⁸. Glutamat ve aspartat, hipokampustan en çok salgılanan eksitatör transmitter olarak bilinir³⁴.

Deney hayvanlarında hipokampusun hafıza ve uzaysal (spasyal) yön bulmadaki rolüyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır³⁵. Hayvanlar yaşam çevrelerindeki bildik yerlerden geçerken hipokampus nöronlarının aktif hale geçerek aksiyon potansiyelleri oluşturdukları gözlenmiştir. LTP olarak bilinen "nöral (sinirsel) plastisite" ilk olarak bu yapıda saptanmış ve incelenmiştir. Bu olgunun hafıza oluşumundaki temel nöronal mekanizma olduğuna inanılmaktadır³⁶. LTP tanımı ilk kez hipokampus nöronlarında öğrenme veya bellek mekanizmalarından biri olarak tanımlanmıştır. Ancak sadece bu bölgede değil diğer kortikal alanlarda ve medulla spinaliste de öğrenme süreçlerinde kullanılan bir mekanizma olduğu gösterilmiştir³³.

NMDA Reseptör-Bağımlı LTP Alanı CA1

LTP genellikle en az iki aşamadan oluşur; Erken LTP (E-LTP) yaklaşık 60-90 dakika sürer ve geç LTP (L-LTP) daha uzun ömürlüdür. Protein ve RNA sentez inhibitörleri tarafından bloke edilir. Bu son gözlem, L-LTP endüksiyon gen ekspresyonunda değişikliklere bağlı modele yol açmıştır. Gen ekspresyonunun düzenlenmesinde ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (ERK)'in önemli rolü olduğu belirlenmiştir ve L-LTP için ERK aktivasyonunun gerekliliği ortaya konmuştur^{37,38}.

Pek çok çalışmada, glutamat reseptörünün stimülasyonunun kortikal ve hipokampal nöronlarda ERK2 aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir^{39,40}. Protein kinaz C'nin uyarılması hem korteks ve hemde hipokampus nöronlarında ERK2 aktivasyonu artırır⁴¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda metabotropik glutamat reseptörleri, muskarinik asetilkolin reseptörleri ve dopamin (DA) reseptörlerinin aktivasyonuna yanıt olarak hipokampal ERK aktivasyonun ortaya çıktığı belirlenmiştir⁴².

LTP Oluşumu, Öğrenme ve Bellek üzerine Nitrik Oksit'in Rolü

LTP oluşumu ve sinaptik plastisite, hipokampusun bellek ile ilgili işlevlerinde temel rol oynamaktadır⁴³. Hipokampusta sinaptik ileti eksitatör bir nörotransmitter olan glutamat aracılığı ile meydana gelir⁴⁴. Glutamat bu işlevini kendine özgü postsinaptik reseptörleri

aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerden iki tanesi LTP oluşumunda önemli roller oynayan N-metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörleridir. Sodyum (Na^+) kanalı olan postsinaptik AMPA reseptörlerinin aktivasyonu hücre dışından hücre içine doğru Na^+ girişine neden olur. Hücre içinde artan Na^+ yoğunluğu sonucu oluşan eksite edici postsinaptik potansiyel (EPSP), aksiyon potansiyeli oluşumuna ve sinir iletilsinin sürmesine yol açar. NMDA reseptörleri, magnezyum (Mg^{++}) iyonları tarafından voltaja bağlı olarak bloke edilirler. NMDA reseptörlerinin Mg^{++} blokajından kurtulup aktive olabilmeleri için postsinaptik membranın belirli bir seviyeye kadar depolarize olması gerekir. Bunu da sağlayan postsinaptik membranın tetanik uyarılması ve AMPA reseptörlerinin devamlı aktivasyonu sonucu oluşan EPSP birikimidir⁴⁵.

Aktive olan NMDA reseptörü aracılığı ile postsinaptik nöron içerisine Ca^{++} iyonu girer. Hücre içine giren Ca^{++} , Ca^{++} / inozitol-3-fosfat duyarlı hücre içi kalsiyum depolarlarının boşalmasını sağlar. Postsinaptik nöron içerisinde yükselen Ca^{++} yoğunluğu, LTP oluşumu ile yakından ilişkilidir. Postsinaptik nöron içerisinde Ca^{++} seviyesinin yükselmesi, protein kinaz C (PKC) ve Ca^{++} / kalmodulin bağımlı protein kinaz II enzimlerinin aktive olmasına neden olur. Ca^{++} / kalmodulin bağımlı protein kinaz II, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini aktive ederek, nitrik oksit (NO) oluşmasını sağlar⁴⁸. NO, postsinaptik nörondan difüzyon yolu ile presinaptik nörona geçerek (retrograd mesajcı) daha fazla glutamatin sinaptik aralığa salınmasına neden olur⁴⁶. Sonuç olarak postsinaptik bölgede gittikçe artan Ca^{++} yoğunluğu ile aktive olan PKC, protein fosforilasyonu ile yeni reseptörlerin yapımına yol açar. Ayrıca postsinaptik membranda artan reseptör sayısı membran yoğunluğunun artmasına ve kalıcı morfolojik değişikliklere yol açar. Bu morfolojik değişiklikler, LTP'nin başlıca özelliği olan sinaptik iletide kolaylaşmaya ve duyarlılık artışına neden olur. Farmakolojik olarak NOS inhibisyonu, glutamat aracılığı ile aktive olan NMDA reseptörlerinin uyarılmasını engelleyerek sıçan hipokampusundaki hücrelerde meydana gelen LTP oluşumunu baskılamaktadır⁴⁷. NMDA reseptörlerinin glutamaterjik stimülasyonu ile aktive olan siklik guanizin monofosfat (sGMP), NOS enziminin farmakolojik inhibisyonu ile bloke olurken, L-arjinin ile etkinliği artar⁴⁸. Ayrıca NOS aktivitesi ve bu aktivitenin sonucu olarak üretilen NO, LTP oluşumu için mutlaka gereklidir. NO ile etkilenen öğrenme ve bellek formasyonu MSS'de asetilkolin aktivasyonu ile güçlenir⁴⁸.

Serotonin ve Öğrenme-Bellek

Beyin sapı orta hat boyunca, kümelenmiş rafe çekirdeklerinde nöronlarda 5-hidroksitriptamin

(5-HT) sentez edilir. Bu nöronların aksonları merkezi sinir sisteminin (MSS) hemen hemen tüm bölgelerinde innervasyon yapar ve dolayısıyla duygusal durumu ve bilişsel süreçleri, özellikle öğrenme ve hafıza gibi davranışları büyük bir oranda etkiler⁴⁹.

5-HT reseptörlerinin yedi tipi tespit edilmiştir. Bunlar 5-HT₁₋₇ olarak adlandırılmış ve 14 farklı reseptör alt tipleri bulunmuştur. Her bir 5-HT reseptör alt tipi kendine özgü yapısal ve farmakolojik özellikleri ile merkezi sinir sisteminde ayrı bir dağılıma sahiptir. 5-HT_{1A} reseptörü özellikle hipokampal sistem içinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. 5-HT_{1A} reseptörleri başlıca singulat ve entorinal kortekste, limbik sistemde, özellikle hipokampus (dentat girus ve CA1), yan septumda, amigdalada, dorsal ve median rafe çekirdeklerde yerleşmiştir. Bu bölgelerin birçoğu uzaysal öğrenme ve bellek ile ilgili mekanizmaları içermektedir. Sadece düşük konsantrasyonlarda striatum, substantia nigra ve serebellumda bulunmaktadır⁵⁰. 5-HT'nin serbest bırakılması veya geri alım mekanizmasının değiştirilmesiyle, 5-HT konsantrasyonlarındaki farmakolojik değişikliklerin uzaysal hafızaya etki ettiği gösterilmiştir. Genel olarak, ekstraselüler 5-HT konsantrasyonu artışı bellek performansını korumak veya artırmakta, aksine azalmış nörotransmitter seviyeleri ise uzaysal belleği bozmaktadır. 5-HT salınımindaki değişikliklerin uzaysal öğrenme ve hafızaya ilgili önemli bölgelerde bulunan post-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerini uyardığı dolayısıyla hafıza fonksiyonunu etkilediği ortaya konmuştur⁵¹.

Çeşitli deneysel yöntemler, "knock-out" modelleri, doğrudan reseptör aktivasyonu ve engellenmesi, nörotransmitter PET görüntüleme, genetik çalışmalar ve 5-HT konsantrasyonu manipülasyonu içeren deneysel yöntemler, uzamsal öğrenme ve hafızada 5-HT_{1A} reseptör rolünü destekleyen kanıtlardır.

Nakavt Fare Modelleri (Knock-out Mouse Models)

Genetiği değiştirilmiş hayvanlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, özellikle nakavt farelerde tek gen delesyonlarında, öğrenme ve hafızada 5-HT_{1A} reseptörlerinin rolü ortaya konmuştur⁵². Sarnyai ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, hipokampal ilişkili uzaysal öğrenme ve bellek görevleri için, Morris su labirenti ve "Y" şeklinde labirentte, 5-HT_{1A}-eksik fareler değerlendirilmiş ve sonuç olarak, 5-HT_{1A} reseptörlerinin olmamasının özellikle mekansal öğrenme ve hafıza bozuklukları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir⁵³. Wolff ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise öğrenme ve hafızada, genç-yetişkin 5-HT_{1A} yoksun farelerde benzer bozukluklar gösterilmiş ancak yaşlı 5-HT_{1A} nakavt farelerde benzer bulgular

elde edilememiştir. Araştırmacılar bu farklılığın yaşlı hayvanların mutasyonlarındaki azaltılmış etkinin muhtemelen yaşlanma ile otoreseptör etkisindeki azalmaya ve/veya hipokampal heteroresöptörlerin yaygınlık göstermesine bağlı olabileceğini savunmuşlardır⁵⁴.

BDNF ve Öğrenme

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), özellikle hipokampus ve korteksteki nöronlar tarafından üretilmektedir. Sinaptik transmisyon ve hücre uyarılabilirliği etkileyerek adaptif davranışlar ve öğrenme ile ilgili bir mekanizma olan LTP gibi sinaptik değişiklikleri modüle etmektedir. Hipokampusta BDNF düzeylerini hızlıca artıran iki uyarıcı egzersiz ve öğrenmedir. Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere transportunu ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını stimüle etmektedir. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalımına da etkili olmaktadır⁵⁵.

Depresyonda Öğrenme ve Bellek

Depresyon hastalığında hipokampal dokuda dendritik yapılanma değişirken girus dentatusta nörogenez azalmaktadır. Dentatusta hücre dönüşümünde meydana gelen bu azalma, hipokampal hacimde azalma ve depresyon oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Girus dentatusta nörogenezin artırılmasına yönelik çalışmalar antidepresan etkinin oluşmasını sağlamaktadır. Antidepresan etki gösteren lityum ve birçok antidepresan ilaç dentatusta nörogenez arttırmaktadır. Antidepresan ilaçlar bu işlevi sAMP yanıt elemanına bağlanan protein (CREB), BDNF, Bcl- 2, MAP kinazlar gibi hücre büyüme ve gelişmesinde önemli rolü olan sistemleri düzenleyerek yaptıkları belirlenmiştir⁵⁶.

Depresyon hastalığı tekrarlayan hastalarda ve uzun süre depresyon geçiren hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken; depresyon atağını daha seyrek yaşamış ve hastalık süresi kısa olanlarda hipokampus hacminde bir değişiklik olmaması depresyonun doğrudan nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişimler kadar, hipokampus gibi önemli santral bölgelerde meydana gelen yapısal değişiklikler ile ilgili olabileceği gerçeğini ortaya koymaktadır⁵⁷. "Depresyon Nöroplastisite Hipotezi" ne göre; depresyon sinaptik aralığa salınan nörotransmitterlerin miktarı, metabolizması ve postsinaptik bölgeyi, reseptörler aracılığıyla etkilemelerinden daha çok beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde

yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklanır. Antidepresan tedavi, depresyon sırasında bozulan monoaminerjik dengeyi sağlarken bu yeniden şekillenmeyi de eski konumuna getirdiği gösterilmiştir⁵⁸. Hipokampusun deklaratif bellek ve uzaysal öğrenmedeki rolü ortaya konmuş olup majör depresyon bozukluğu (MDB) olan hastalarda hipokampus-bağımlı bilişsel işlevlerde bozukluk olması, depresyonda hipokampus disfonksiyonunun rolü olduğunu göstermektedir⁵⁵. MDB dönemleri, yüksek glukokortikoid seviyelerine ve hipokampusta stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmakta; bu da hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlardaki veriler erişkin hipokampal hacim ve nörogenezde stresle indüklenen azalmaların glukokortikoid-bağımlı olabileceğini göstermektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları; MDB'li olgularda hipokampal hacim azalması olduğu görülmüş ve bu durumun hipokampustaki nörogenez ve nörotrofik faktör ekspresyonunda stresle indüklenen değişikliklere bağlı olduğu anlaşılmıştır. Antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenezi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu arttırmakta, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebilmektedir⁵⁵.

Yapılan çalışmalar kronik ve şiddetli stresin hipokampus bağımlı bellek üzerine bozucu etkilere neden olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise kronik stresin hipokampus bağımlı bellek üzerine negatif etkisinin aksine, sıçanlarda amigdala bağımlı korku öğrenmesini arttırdığı tespit edilmiştir⁵⁹⁻⁶¹. Pek çok farklı stres uygulamasının kemirgen hipokampusundaki nörogenezi azalttığı⁶², depresyondakine benzer şekilde atrofiye yol açtığı, hipokampal piramidal hücrelerin apikal dendritlerinde retraksiyon oluşturduğu rapor edilmiştir⁶³⁻⁶⁵. Majör depresyonda özellikle multiple epizot geçiren hastaların beyin görüntülemesinde hipokampal atrofi gösterilmiştir⁶³⁻⁶⁶. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nörogenezde artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenezde azalmaya neden olur⁶⁷. Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksituar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre değişiklikleri ve nörogenezin sekonder olarak baskılanmasını içermektedir. Depresyonun nörotrofin hipotezine göre, BDNF, plastisiteyi modüle etmesi, hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri artırması nedenlerinden dolayı majör öneme sahiptir⁶⁸. Hayvan modellerinde oluşturulan depresif

durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir⁶⁹. Pek çok çalışmada tedavi almayan majör depresyon hastalarının serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur⁷⁰⁻⁷³. Literatürde BDNF düzeyleri ile özkıyım davranışı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda özkıyım girişiminde bulunan depresif hastaların bulunmayanlara ve kontrollere kıyasla düşük BDNF düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır^{74,75}. Çalışmalar düşük BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi yada elektrokonvulsif tedavi sonrası yükseldiğini saptamaktadır⁷⁶⁻⁷⁸. Birçok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan yaklaşımlar için son ortak yol olduğunu ileri sürmekte ve kronik antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörojenezi hızlandırdığını; plastisite ve hücre sel hayatta kalımda rolü olan sAMP ve nörotrofin iletili yolakları düzenlediğini göstermektedir. CREB ve BDNF antidepresanlara verilen terapötik cevabın anahtar öğeleridir⁶⁸. Suzuki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise depresyonlu hastaların plazmalarında NO metabolizmasının son ürünü olan nitratın yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada depresyonu olduğu belirlenen hastaların hipotalamuslarında NOS enzimini içeren hücre sayısının da azaldığı belirlenmiştir⁷⁹.

Antidepresan İlaçlar

İlaçlar etki mekanizmaları, farmakolojik etki profilleri ve kimyasal yapıları bakımından beş gruba ayrılırlar.

Trisiklik Antidepresanlar

Bu ilaçlar moleküllerinde üç halka içerirler; trisiklik adı bu nedenle verilmiştir. Bütün trisiklik antidepresanlar, ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından yavaş bir şekilde ve tama yakın bir oranda absorbe edilirler. Ancak oldukça fazla (%40-70) presistemik metabolizmasına uğradıklarından sistemik biyoyararlanımları %29-69 kadardır. Fazla lipofilik olmaları nedeniyle vücutta bütün sıvı kompartmanlarına girerler, sanal dağılım hacimleri yüksektir. (İmipramin, desipramin, klomipramin, trimeprimin, amitriptilin, nortriptilin, doksepin, opipramol ve dibenzepin) (Maprotilin, trazodon, mianserin, bupropion)

Selektif Serotonin Geri-Alım İnhibitörleri (SSRI)

Antidepresan olarak 1950'lerden beri kullanılan trisiklik antidepresanların konvülsiyon eşliğini düşürme, antikolinergik etki gösterme, yüksek dozda belirgin direkt kardiyotoksikite ve

hipotansiyon gibi birçok yan tesirleri bulunmaktadır. Bu nedenle daha az yan etkiye sahip ilaçlar bulmak amacıyla yapılan araştırmalar sonucunda bu grup ilaçlar geliştirilmiştir. Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter sistemlerine dokunmadan serotonin geri-alımını çok güçlü bir şekilde bloke ederler. (SSRİ ilaçlar; fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram) (SSRİ-Benzeri ilaçlar; mirtazapin, venlafaksin, reboksetin, atomoksetin, milnasipran, duloksetin, St.John'wort bitkisi ekstresi).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Monoamin oksidaz çeşitli izoenzimler şeklinde bulunan mitokondriyel bir enzimdir. Vücutta başlıca iki yerde yoğun bulunur.

- i. Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinir uçları,
- ii. Karaciğer, akciğerler ve barsak çeperi.

Sinir uçlarındaki MAO enzimi, aynı yerdeki nöromediyatör veziküllerinden sitoplazmaya sızan veya saliverivici ilaçlar tarafından açığa çıkarılan nöromediyatör moleküllerinin bir kısmını sitoplazmadan geçerken oksidatif deaminasyonla inaktive eder. Enzim, geri-alım (re-uptake) sonucu sinaps aralığından sitoplazmaya giren nöromediyatör moleküllerini de yıkar ve veziküllere girebilen miktarlarını azaltır.

MAO inhibitörleri, beyinde noradrenalin, adrenalin, dopamin ve serotonin düzeyini yükseltirler ve bu nöromediyatörlerin etkinliğini artırır. Bu ilaçların etkileri sonucu beyinde hangi aminin düzeyinin arttığı tam olarak bilinmemektedir. MAO' nun MAO A ve MAO B isimli iki alt tipi vardır. İnsanda MAO A substrat olarak, serotonin ve noradrenaline daha fazla afinite gösterir; bunları hızlı bir şekilde parçalar ve moklobemid ve klorjilin tarafından selektif bir şekilde inhibe edilir. MAO B ise daha çok, feniletılamin ve benzılamin gibi polar olmayan aromatik aminleri yıkar; MAO B selejilin tarafından selektif olarak inhibe edilir¹⁷.

Antidepresan olarak kullanılan MAO inhibitörleri iki gruba ayrılırlar;

Selektif MAO A inhibitörleri : Moklobemid

Selektif-olmayan geri-dönüşsüz MAO inhibitörleri: Yan etkilerinin fazlalığı (peynir reaksiyonu vb.) ve yeni geliştirilen SSRİ ve diğer antidepresanlar karşısında kullanımları çok azalmıştır.

Lityum ve Diğer Duygudurum Dengeleyici İlaçlar:

Lityum: Lityum karbonat ve sitrat bipolar hastalığın özellikle manik ve bazen de depresif epizodlarının önlenmesi ve tedavisi için kullanılır. Bipolar hastalığın tedavisinde en tercih edilen ilaçtır¹⁷.

Karbamazepin (Lityuma yanıt vermeyen bipolar bozuklukta), Okskarbazepin ve Lamotrijin

Antidepresan ve/veya Antimanik Etkili Diğer İlaçlar

Amineptin, Tianeptin, Flupentiksol, Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol, Ketiapin, Valproik asit, Alprazolam, Agomelatin' dir.

Antidepresan İlaçların Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri

Antidepresan ilaçlar depresyon tedavisinde yararlı olmakla birlikte, depresyonla ilişkili öğrenme ve hafıza bozukluklarındaki etkileri çok az bilinmektedir. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda antidepresan ilaçların öğrenme-bellek üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Reboksetin

Bhagya V. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Reboksetin'nin (seçici noradrenerjik geri-alım inhibitörü) tedavide depresyon kaynaklı azaltılmış hipokampal sinaptik plastisite, nörotransmitter seviyeleri, uzaysal öğrenme ve hafıza bozuklukları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Yenidoğan klomipramin uygulaması ile hipokampal uzun süreli potansiyalizasyonda (LTP) bozulma oluşturulmuş, hipokampal kolinerjik etkinlikte ve monoamin seviyelerinde azalma tespit edilmiş. Kronik reboksetin tedavisi hipokampal LTP'yi, asetilkolinesteraz aktivitesini, biyojenik aminlerin seviyesini eski haline getirmiş ve depresif halde uzaysal öğrenme ve hafıza eksikliklerini iyileştirmiştir⁸⁰. Böylece, depresyon ile ilişkili bilişsel bozukluklarda reboksetin tedavisiyle, hipokampal sinaptik plastisitede yeniden yapılanma olduğu ve hücresel mekanizmaları olumlu etkilediği gösterilerek uzaysal öğrenme ve hafıza eksikliğinin tedavisinde alternatif tedavi olabileceği ortaya konmuştur.

Paroksetin

Han J. ve arkadaşlarının Paroksetin'le yapmış oldukları çalışmada, sıçan depresyon modelinde, uzaysal bellek ve protein kinaz C (PKC) düzeyinde paroksetinin etkisini araştırılmıştır. Sıçanların uzaysal öğrenme ve hafıza fonksiyonu Morris su labirenti testi ile

değerlendirilmiştir. Hipokampus PKC seviyeleri, Western blot ile tespit edilmiş ve depresyon geliştirilen grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kaçış gecikmesinin uzamış olduğu, hedef kadranda zaman yüzdesi ve platforma geçme sayısının azalmış olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, fare stres modelinde bozulan mekansal öğrenme ve hafıza fonksiyonu paroksetinle kontrol hayvanlarındaki değerlere yakın bulunmuştur. Stres oluşturulan fareler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PKC'nin sentezlenmesinin önemli ölçüde azaldığı ve paroksetin tedavisi ile PKC'nin sentezlenmesinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir⁸¹. Bu sonuçlar PKC düzeyiyle depresyon patogenezi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Paroksetin uygulamasının PKC düzeylerindeki değişiklikleri tersine çevirebildiği ve mekansal belleği geliştirebildiği ortaya konmuştur.

Bupropion ve Essitalopram

Soczynska JK. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Essitalopram ve bupropion XL'in bellek ve psikososyal fonksiyonları üzerine etkisini araştırılmıştır⁸². Essitalopram ve bupropion XL, sözel ve sözel olmayan geciktirilmiş hafızanın yanı sıra, global işlevini ve iş verimliliğini gruplar arası anlamlı farklılıkları önemli ölçüde düzelttiği gösterilmiştir. Acil sözel bellek de iyileşme, global fonksiyonda iyileşme üzerinde doğrudan etki yapmıştır. Sonuç olarak Bupropion XL veya essitalopram ile tedavinin, MDB olan erişkinlerde hafıza ve psikososyal fonksiyonda iyileşme yaptığı gösterilmiştir.

Bhagya V. ve arkadaşları tarafından Essitalopram için yapılan çalışmada ise, sıçan depresyon modeli oluşturulmuş ve yenidoğan sıçanlar klomipramin uygulanarak öğrenme bozulmuş, deney gruplarında radyal kol labirenti (RKL), uzun vadeli potansiyalizasyon (LTP), mekansal öğrenme ve bellek üzerine essitalopram tedavisinin etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, biyojenik aminler ve asetilkolinesteraz (AChE) aktivite düzeylerindeki değişiklikler de ölçülmüştür. Essitalopram tedavisi on dört gün yapılmış sırasıyla, zorla yüzdürme testi, RKL ve sakaroz tüketim testleriyle bozulan öğrenme ve belleğin düzeldiği ortaya konmuş. Essitalopram tedavisi, CA1-LTPdaki azalmayı düzeltmiştir. Kronik essitalopram tedavisi ile çeşitli beyin bölgelerinde, monoamin seviyeleri ve AChE aktivitesindeki azalmalarda iyileşmeler meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda Essitalopramla depresyon hastalarında meydana gelen öğrenme ve elektrofizyolojik bozuklukların tersine çevrilebildiği gösterilmiş ve essitalopramın tedavide önemli rolü ortaya konmuştur⁸³.

Fluoksetin

Fluoksetin SSRI grubu bir antidepresandır. Leyla A. ve arkadaşları, stresli ve stressiz sıçanlarda fluoksetin hidroklorür kullanımının öğrenme ve bellek üzerine etkileri üzerine yaptıkları araştırmada; Orta derecede kognitif yetmezliği olan hastalarda hafıza eksikliğinin düzeltiltiği, kemirgenler üzerinde yapılan araştırmalarda ise stres altında olmadan fluoksetin hidroklorür kullanımının öğrenmeyi günlere göre anlamlı olarak, olumlu etkilediğini, stresli iken fluoksetin hidroklorür kullanımının ise stresin öğrenme üzerine olumsuz etkisini azalttığını ve strese bağlı durgunluk halini düzelttiği tespit edilmiş. Ayrıca hipokampusta yeni nöron oluşumunu ve nöronların yaşam sürelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bütün bu faktörlerin de Fluoksetin'in belleğin konsolidasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir⁸⁴.

Agomelatin

Literatürde agomelatinin bilişsel işlevler, öğrenme ve bellek üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Gerçekleştirilen biri klinik üç çalışmanın sonuçları agomelatinin özellikle bellek işlevleri üzerine bazı olumlu etkilerine işaret etmiştir⁸⁵. Conboy ve ark. 22 gün süre ile agomelatinin 10 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak vermişler ve sıçan hipokampusunda nöronal hücre adezyon molekülünün (NCAM) ekspresyonunu arttırdığını ve stresle indüklenen uzaysal bellek bozulmalarını düzelttiğini göstermişler⁸⁶. Yakın tarihlere gerçekleştirilen ve 2.5-40 mg/kg'lık doz aralığında verilen agomelatinin sıçanlarda "yeni obje tanıma testi" ile değerlendirilen bellek parametrelerinde olumlu değişiklikler yaptığı rapor edilmiştir⁸⁷. Yapılan tek plasebo-kontrollü klinik çalışmanın sonuçları da farklı dozlarda (25 veya 50 mg) 7 gün süre ile verilen agomelatinin sağlıklı gönüllülerde pozitif afektif belleği geliştirdiği gösterilmiştir⁸⁸.

Mikrotübüler işlevlerle ilişkili bir parametre olan tirozinlenmiş/tirozinlenmemiş alfa-tubulin oranı (Tyr/Glu-Tub) ve MAP-2 ekspresyonunun hipokampal bölgede azalması yeni obje tanıma testi ile saptanan bellek bozukluklarında belirleyici bir bulgu olmuştur⁷. Agomelatinin hipokampal yapıda Tyr/Glu-Tub ve MAP-2 gibi mikrotübüler dinamiklerle ilişkili elemanları artırıcı etkilerinin antidepresan etkilerinin yanı sıra bellek üzerine olumlu etkileri ile de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür⁸⁹. Tüm bu veriler agomelatinin öğrenme ve bellek işlevleri üzerine olumlu etkileri bulunabileceği izlenimini vermektedir

Tianeptin

Endojen serotoninin öğrenme ve bellek üzerinde daha belirgin olmak üzere bilişsel işlevler üzerinde modülatör bir işlevi vardır. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) serotonin geri alımını inhibe ederken, tianeptin tam zıttı biçimde serotonin geri alımını arttırmaktadır. Tianeptinin belleği güçlendirici etkisinin olduğu farklı çalışmalarla desteklenmiştir. Serotonin depresyonu maddeler uygulanması ise tianeptinin etkilerini tersine çevirmektedir. Tianeptin skopolamin ve dizosilpin (non-kompetitif glutamaterjik antagonist) ile oluşan bellek bozukluklarını da düzeltmektedir. Tianeptin ve fluoksetinin birlikte uygulanması bellek konsolidasyonu üzerinde olumlu bir etki yapmamaktadır⁹⁰. Tianeptinin diğer bir etkisi de CA3 nöronlarında strese bağlı glutamaterjik sinaptik vezikül reorganizasyonunu da önlemesidir. Stres veya glukokortikoidlerle oluşan spasyal bellek sorunlarını da düzeltmekte, bellek retansiyonunu arttırmaktadır⁹¹.

Son yıllarda affektif hastalıkların oluşumu konusunda yapısal plastisite bozuklukları ve hücresel dayanıklılık sorunlarının önemli olduğu konusunda görüşler artmıştır. Antidepresan ilaçların da bu bozuklukları düzelttiği düşünülmektedir.

Rapastinel (GLYX-13)

Rapastinel (GLYX-13) glisin sitesi kısmi agonisti özelliklerine sahip, NMDA reseptör modülatörüdür. Moskal JR. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Rapastinel'in öğrenme ve bellek paradigmaları ve zorla yüzme (Porsolt) de dahil olmak üzere birden fazla test modelinde stres önleyici ve benzeri özellikleri ile çeşitli sağlam bilişsel güçlendirici etkide olduğu bulunmuştur⁹³. Rapastinel'in hızlı etkili antidepresan özelliğini, öğrenme ve hafıza ile ilgili sinaptik plastisite işlemlerinde iyileşmenin sağlanması, NMDA reseptörlerini aktive etme kabiliyeti ile oluştuğu görülmüştür. Rapastinel tedavisinden sonra sıçan denta giruslarında ve medyal prefrontal korteksin tabakalarında olgun dentrik yapılardaki artış olduğu da doğrulanmıştır⁹².

Burgdorf J. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, rapastinelin uzun kalıcı antidepresan etkisi Porsolt, açık alan ve ultrasonik vokalizasyon deneyleri kullanılarak gösterilmiştir⁹³. Rapastinel ile yapılan çalışmalarda, LTP'ye artan duyarlılık ile NMDAR bağımlı süreçlerin tetiklendiği ve bu sayede uzun ömürlü antidepresan etkiler oluştuğu gösterilmiştir. Bu veriler, öğrenme ve bellek mekanizmasında sinaptik plastisite ile ilişkili uzun vadeli değişikliklerin, iyileşme ile ilgili dendritik yapılardaki morfolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir⁹³.

Vortioksetin

Vortioksetin, 5-HT₃ reseptör antagonisti yeni bir antidepresandır. Vortioksetinin birkaç klinik öncesi sıçan modellerinde ve major depresif bozukluğu olan hastalarda bilişsel performansı arttırdığı gösterilmiştir. Dale E. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda uzun süreli potansiyasyon (LTP) ile öğrenme ve bellek arasında hücrel korelasyon olduğu ve vortioksetinin hipokampüste geliştirilmiş sinaptik plastisiteye neden olan piramidal hücre üretimini artırabildiği gösterilmiştir⁹⁴. Serotonerjik sistem, çeşitli 5-HT reseptörleri ile bilişsel işlevlerde önemli bir rol oynar. Vortioksetinin yapılan klinik öncesi çalışmaları; 5-HT₃ ve 5-HT₇ reseptör antagonizmasının yanı sıra 5-HT_{1A} reseptör agonizması belleğe dahil bilişsel işlevler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Böylece vortioksetinin potansiyel hafızayı artırabileceği düşünülmüştür. Arne M. ve arkadaşları tarafından yapılan davranış testleri ile bellek üzerinde vortioksetinin prelinik etkileri araştırılmış ve sıçan hafıza fonksiyonuna ve kortikal nörotransmitter seviyelerinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur. Sıçan medyal prefrontal kortekste mikrodializ çalışmalarda, vortioksetin asetilkolin ve histamin hücre dışı seviyelerini arttırmıştır. Sonuç olarak, vortioksetin sıçan davranış modellerinde içerişel ve epizodik bellekte iyileşmeler yaptığı görülmüştür⁹⁵.

Duloksetin

Majör depresif bozukluk bilişsel problemleri artıran bir hastalıktır. Duloksetin, bir serotonin / noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve MDB durumundaki oluşan bilişsel bozuklukları iyileştirebilmektedir. Standart antidepresan ilaçlar ile bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmelerin bağlantısını araştırmak üzere, Greer TL. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, MDB'li hastalara Duloksetin tedavisi uygulanmış ve bilişsel alanları değerlendirmek için Cambridge Nörofizyolojik Test kullanılmıştır. Sonuçta bu testleri tamamlayanların görsel, sözel öğrenme ve bellek, duygusal karar verme ve tepki kontrolünde ek iyileştirmeler ile psikomotor fonksiyon ve zihinsel işleme hız durumunda önemli gelişmeler gösterdiği bulunmuştur. Hastaların bazal bilişsel kusurlarının duloksetin tedavisi ile semptomatik iyileşmeden bağımsız olarak düzeldiği görülmüştür⁹⁶.

Amitriptilin

Joyce L.W.Yaul ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, yaşlı sıçanlarda ve insanlarda glukokortikoid düzeyleri ve bilişsel bozulma yükselişi ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır.

Antidepresan ilaçların, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks geribildirim yapılandırmasını artırdığı ve plazma glukokortikoid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Amitriptilin tedavisinin yaşlı sıçanlarda kötü olan su labirent performans oranını önemli ölçüde azalttığı da bulunmuştur. Ayrıca yaşlı sıçanlarda yükseltilmiş artı-labirent ile yapılmış, anksiyete ilişkili davranışlarda anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Amitriptilin ile 6 ay süreli tedavi sonrasında akşam plazma kortikosteron düzeyleri yaşlı kontrollerle karşılaştırıldığında azaldığı bulunmuş⁹⁷.

Moklobemid

Moklobemid kısa etki süreli, reversibl monoamin oksidaz tip A inhibitörü yeni bir antidepresandır. Frank M. ve arkadaşı tarafından yapılan çalışmada, koşullandırılmış sakınma cevapları, pasif kaçınma, tanıma bellek, açık alanda psikomotor aktivite ve yüksek artı labirentinde kaygı düzeyinin alma edinimine ilişkin ilacın etkileri değerlendirilmiş ve sonuçlar uzun süreli moklobemid verilen sıçanlarda öğrenme motivasyonunun arttığını göstermiştir⁹⁸. Moklobemid antidepresan etki ile iyi bilinen bir ilaçtır. Getova D. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, Sprague Dawley sıçanların öğrenme ve bellek süreçleri hakkında moklobemidin etkisini araştırmışlardır. Koşullu tepkiler (kaçınmalar), koşulsuz tepkiler (kaçar) ve intertrial geçişleri gözlenmiştir. Bulgular, Moklobemid'in aktif ve pasif kaçınma testlerinde öğrenme ve bellek sürelerini geliştirdiği ve bir biliş arttırıcı etkiye sahip olduğunu göstermiştir⁹⁹.

Sonuç

Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken; hastalarda hipokampus-bağımlı bilişsel işlevlerde bozukluk olması, depresyonda hipokampus disfonksiyonunun rolü olduğunu göstermektedir. Hipokampusun deklaratif bellek ve uzaysal öğrenmedeki rolü ortaya konmuş olup, antidepresan tedaviler ile; depresyon sırasında bozulan monoaminerjik dengenin iyileştiği ve yeniden şekillenmenin eski konumuna geldiği, erişkin hipokampal nörogenesi ve nörotrofik faktör ekspresyonunun arttığı, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurulup geriye döndürebildiği gösterilmiştir. Antidepresan tedavi ile stresin öğrenme ve bellek üzerindeki bu olumsuz etkileri düzeltilebilmektedir. Hipokampusta yer alan mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörleri ile nöronal uyarılabilirlik, nörokimyasal değişimler ve yapısal plastisite kontrol edilmekte, öğrenme ve bellekte önemli olan LTP denen süreç değişmektedir. Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğu ve düşük

BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi sonrası yükseldiği saptanmıştır. Birçok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan yaklaşımlar için son ortak yol olduğunu ileri sürmekte ve kronik antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörojenezi hızlandırdığını; plastisite ve hücrel hayatta kalımda rolü olan sAMP ve nörotrofin iletili yolakları düzenlediğini göstermektedir.

Antidepresan ilaçlar depresyon tedavisinde yararlı olmakla birlikte, depresyonla ilişkili öğrenme ve hafıza bozukluklarındaki etkileri üzerine yapılan çalışmalarda; reboksetin tedavisiyle, hipokampal sinaptik plastisitede yeniden yapılanma olduğu ve hücrel mekanizmaları olumlu etkilediği gösterilerek uzaysal öğrenme ve hafıza eksikliğinin tedavisinde alternatif tedavi olabileceği ortaya konmuştur. Paroksetin uygulamasının PKC düzeylerindeki değişiklikleri tersine çevirebildiği ve mekansal belleği geliştirebildiği ortaya konmuştur. Kronik essitalopram tedavisi ile çeşitli beyin bölgelerinde, monoamin seviyeleri ve AChE aktivitesindeki azalmalarda iyileşmeler meydana geldiği ve essitalopramla depresyon hastalarında meydana gelen öğrenme bozukluklarının tersine çevrilebildiği, hipokampusta yeni nöron oluşumunu ve nöronların yaşam sürelerini arttırdığı gösterilmiştir. Fluoksetin'in belleğin konsolidasyonunda rol oynadığı, Tianeptinin de CA3 nöronlarında strese bağlı glutamaterjik sinaptik vezikül reorganizasyonunu önlediği gösterilmiştir. Vortiooksetin sıçan medyal prefrontal kortekste mikrodiyaliz çalışmalarda, asetilkolin ve histamin hücre dışı seviyelerini arttırdığı, sıçan davranış modellerinde içeriksel ve epizodik bellekte iyileşmeler yaptığı görülmüştür. Duloksetin, bir serotonin / noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve MDB durumundaki oluşılan bilişsel bozuklukları iyileştirebildiği ve Moklobemid'in aktif ve pasif kaçınma testlerinde öğrenme ve bellek sürelerini geliştirdiği, bir biliş arttırıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
2. Schildkraut JS. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509-22.
3. de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci*. 2000;3:313-4.
4. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:1-28.

5. Bianchi M, Fone KFC, Azmi N, Heidbreder CA, Hagan JJ, Marsden CA. Isolation rearing induces recognition memory deficits accompanied by cytoskeletal alterations in rat hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2006; 24:2894-902.
6. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:699-771.
7. Rowland DC, Moser MB. Time finds its place in the hippocampus. *Neuron*. 2013;78:953-4.
8. Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2001;21:427-31.
9. Yüksel N. Tianeptin: depresyon ve eşlik eden anksiyete tedavisindeki yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2004;4:25-31.
10. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S et al. Modulation of cortico-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:34-41.
11. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:899-905.
12. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 1984;11:47-60.
13. Bondi CO, Rodriguez G, Gould GG, Frazer A, Morilak DA. Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:320-31.
14. Bhagya V, Srikumar BN, Raju TR, Rao BS. Chronic escitalopram treatment restores spatial learning, monoamine levels, and hippocampal long-term potentiation in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214:477-94.
15. Gallagher M, Burwell R, Burchinal M. Severity of spatial learning impairment in aging: Development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav Neurosci*. 1993;107:618-26.
16. Laurian G, Sarah H, Lauriston AK, Kishor B, Vivienne AR. Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress. *Metab Brain Dis*. 2009;24:643-57.
17. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Ertem Basım Ltd. Şti, 2012.
18. Thompson PJ, Trimble MR. Non MAOI antidepressant drugs and cognitive functions: a review. *Psychol Med*. 1982;12:539-48.
19. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji.11.baskı.(Çeviri Ed. HÇ Hayrünisa). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
20. Peker ÖG. Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek. In Tıbbi Fizyoloji. (Editörler HÇ Hayrünisa, BCY Berrak):714-27. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.

21. Purves D. Memory. In *Neuroscience* 3rd edition. (Eds D Purves, GJ Augustine, D Fitzpatrick):733-53. Sinauer, Sinauer Associates Inc., 2004.
22. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem.* 2004;82:171-7.
23. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*, 5th Edition. New York, McGraw-Hill, 2000.
24. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci.* 1999;22:425-89.
25. Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. Neurons, numbers and the hippocampal network. *Prog Brain Res.* 1990;83:1-11
26. Moser MB, Rowland DC, Moser EI. Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a021808
27. O'Keefe J, Conway DH. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire when they fire. *Exp Brain Res.* 1978;31:573-90.
28. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:69-89.
29. Rendeiro C, Spencer JP, Vauzour D, Butler LT, Ellis JA, Williams CM. The impact of flavonoids on spatial memory in rodents: from behaviour to underlying hippocampal mechanisms. *Genes Nutr.* 2009.
30. Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou SY, Kawasaki Y, Takahashi T et.al. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex.* 2005;15:187-93.
31. Tien RD, Felsberg GJ, Crain B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159:1309-13.
32. Wixted JT, Squire LR, Jang Y, Papesh MH, Goldinger SD, Kuhn JR et al. Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:9621-6.
33. Sandkuehler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain.* 2000;88:113-8.
34. Saransaari P, Oja SS. Taurine release from the developing and ageing hippocampus: stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mech Ageing Dev.* 1997;99:219-32.
35. Lega B, Burke J, Jacobs J, Kahana MJ. Slow-theta-to-gamma phase-amplitude coupling in human hippocampus supports the formation of new episodic memories. *Cereb Cortex.* 2014;26:268-78.
36. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20:11-21.
37. English JD, Sweatt JD. Activation of p42 mitogenactivated protein kinase in hippocampal long term potentiation. *J. Biol. Chem.* 1996;271: 24329-32.

38. Impey S, Mark M, Villacres EC, Poser S, Chavkin C, Storm DR. Induction of CRE-mediated gene expression by stimuli that generate long-lasting LTP in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*.1996;16:973-82
39. Bading H, Greenberg ME. Stimulation of protein tyrosine phosphorylation by NMDA receptor activation. *Science*. 1991;253:912-4.
40. Xia Z, Dudek H, Miranti CK, Greenberg ME. Calcium influx via the NMDA receptor induces immediate early gene transcription by a MAP kinase/ERK-dependent mechanism. *J Neurosci*. 1996;16:5425-36.
41. Stratton KR, Worley PF, Huganir RL, Baraban JM. Muscarinic agonists and phorbol esters increase tyrosine phosphorylation of a 40-kilodalton protein in hippocampal slices. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:2489-2501.
42. Roberson ED, English JD, Adams JP, Selcher JC, Kondratick C, Sweatt JD. The mitogen-activated protein kinase cascade couples PKA and PKC to CREB phosphorylation in area CA1 of hippocampus. *J Neurosci*. 1999;19:4337-48.
43. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2nd edition. New York, Oxford University Press, 2000.
44. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd edition. Baltimore, Williams &Wilkins. 1996.
45. Yurdakoş E. *Lecture Notes on Neurophysiology: İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2001.
46. Hanbauer I, Wink D, Osawa Y, Edelman GM, Gally JA. Role of nitric oxide in NMDA-evoked release of [3H]-dopamine from striatal slices. *Neuroreport*. 1992;3:409-12.
47. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intracellular messenger nitric oxide in long term potentiation. *Science*.1991;254:1503-6.
48. Prendergast MA, Buccafusco JJ, Terry AV. Nitric oxide synthase inhibition impairs spatial navigation learning and induces conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;57:347-52.
49. Frazer A, Hensler JG, Siegel BW, Agranoff RW, Albers PB. *Basic Neurochemistry*, 5th edition. New York, Raven Press, 1994.
50. Barnes NM, Sharp TA. Review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999; 38: 1083–152.
51. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274,1527–31.
52. Bert B, Voigt JP, Kusserow H, Theuring F, Rex A, Fink H. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92:76-81.

53. Sarnyai Z, Sibille EL, Pavlides C, Fenster RJ, McEwen BS. Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:14731-36.
54. Wolff M, Costet P, Gross C, Hen R, Segu L, Buhot MC. Age-dependent effects of serotonin-1A receptor gene deletion in spatial learning abilities in mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;130:39-48.
55. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressivelike behavior. *Behav Pharmacol*. 2007;18:391-418.
56. Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with treatment reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry*. 2004;55:789-96.
57. Sala M, Perez J, Soloff P, di Nemi SU, Caverzasi E, Soares JC et al. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:393-405
58. Fuchs E, Czeh B, Kole MHP, Michaelis T, Lucassen PL. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:481-90.
59. Conrad CD, Galea LA, Kuroda Y, McEwen BS. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav Neurosci*. 1996;110:1321-34.
60. de Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh J. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*. 1998; 394:787-90.
61. Diamond D, Park C, Heman K, Rose G. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*. 1999;9:542-52.
62. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry*. 2004;56:140-5.
63. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*. 2004;56:640-50.
64. Vyas A, Jadhav S, Chattarji S. Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala. *Neuroscience*. 2006;143:387-93.
65. Vyas A, Pillai AG, Chattarji S. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience*. 2004;128: 667-73.
66. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:1387-92.
67. Stahl SM. *Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları*, 2. Baskı . İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2003.
68. Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a mini review. *Brain Res Bull*. 2009;78:267-9.

69. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*. 2002;22:3251-61.
70. Karege F, Perret G, Bandolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressive patients. *Psychiatry Res*. 2002;109:143-8.
71. Karege F, Bandolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1068-72.
72. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1256-60.
73. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord*. 2007;101:239-44.
74. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:78-85.
75. Deveci A, Aydemir O, Taksin O, Taneli F, Esen-Danaci A. serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology*. 2007;56:93-7.
76. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:261-5.
77. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Ozlem D, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:381-6.
78. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008; 42:521-5.
79. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995;35:213-33.
80. Bhagya V, Srikumar BN, Raju TR, Shankaranarayana Rao BS. The selective noradrenergic reuptake inhibitor reboxetine restores spatial learning deficits, biochemical changes, and hippocampal synaptic plasticity in an animal model of depression. *J Neurosci Res*. 2015;93:104-20.
81. Han J, Wang LU, Bian H, Zhou X, Ruan C. Effects of paroxetine on spatial memory function and protein kinase C expression in a rat model of depression. *Exp Ther Med*. 2015;10:1489-92.
82. Soczynska JK, Ravindran LN, Styra R, McIntyre RS, Cyriac A, Manierka MS et al. The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: results from a randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2014;220:245-50.

83. Bhagya V, Srikumar BN, Raju TR, Rao BS. Chronic escitalopram treatment restores spatial learning, monoamine levels, and hippocampal long-term potentiation in an animal model of depression. *Psychopharmacology*. 2011;214:477-94
84. Aydın L, İlhan Ş, Tekindal A, Gündoğan Ü. Stresli ve stressiz sıçanlarda fluoksetin hidroklorür kullanımının öğrenme ve bellek üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*. 2011;21:137-43
85. Uzbay T. Agomelatin genel bilgiler farmakolojisi ve kullanım güvenliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2012;15:9-19.
86. Conboy L, Tanrikut C, Zoladz PR, Campbell AM, Park CR, Gabriel C et al. The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neural cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:329-41.
87. Bertaina-Anglade V, Drieu-La-Rochelle C, Mocaer E, Seguin L. Memory facilitating effects of agomelatine in the novel object recognition memory paradigm in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;98:511-7.
88. Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR, Dourish CT, Waldenmaier L, Adams S et al. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharmacol*. 2011;25:1159-67.
89. Ladurelle N, Gabriel C, Viggiano A, Mocaer E, Baulieu EE, Bianchi M. Agomelatine (S20098) modulates the expression of cytoskeletal microtubular proteins, synaptic markers and BDNF in the rat hippocampus, amygdala and PFC. *Psychopharmacology*. 2012;221:493-509.
90. Meneses A. Tianeptine 5-HT uptake sites and 5-HT(1-7) receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:309-19.
91. Morris RGM, Kelly S, Burney D, Anthony T, Boyer PA, Spedding M. Tianeptine and its enantiomers: effects on spatial memory in rats with medial septum lesions. *Neuropharmacology*. 2001;41:272-81.
92. Moskal JR, Burgdorf JS, Stanton PK, Kroes RA, Disterhoft JF, Burch RM et al. The development of Rapastinel (formerly GLYX-13): a rapid acting and long lasting antidepressant. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:47-56.
93. Burgdorf J, Zhang XL, Weiss C, Gross A, Boikess SR, Kroes RA et al. The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*. 2015;308:202-11.
94. Dale E, Zhang H, Leiser SC, Xiao Y, Lu D, Yang CR et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol*. 2014;28:891-902.

95. Mork A, Montezinho LP, Miller SC, Trippodi-Murphy C, Plath N, Ni Y et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;105:41-50.
96. Greer TL, Sunderajan P, Grannemann BD, Kurian BT, Trivedi MH. Does duloxetine improve cognitive function independently of its antidepressant effect in patients with major depressive disorder and subjective reports of cognitive dysfunction? *Depress Res Treat.* 2014;2014:627863.
97. Joyce LW, June N, Carina H, Wayne B, Michael J, Richard GM et al. Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats. *J Neurosci.* 2002;22:1436-42.
98. Frank M, Braszko JJ. Moclobemide enhances aversively motivated learning and memory in rats. *Pol J Pharmacol.* 1999;51:497-503.
99. Getova D, Dimitrova D, Roukounakis I. Effects of the antidepressant drug moclobemide on learning and memory in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003;25:811-5.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Fatih Berktaş
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı,
Adana, Turkey
e-mail: eczfatih01@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 13.10.2016**Kabul tarihi/Accepted:** 16.11.2016