

**YENİ TIYADIAZOL TÜREVLERİNİN
OLASI ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Lütfiye ÇİFTÇİ

Eskişehir 2019

**YENİ TİYADIAZOL TÜREVLERİNİN
OLASI ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Lütfiye ÇİFTÇİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağustos 2019

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Lütfiye ÇİFTÇİ'nin “Yeni tiyadiazol türevlerinin olası antidepresan etkilerinin araştırılması” başlıklı tezi 06/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı-Adı Soyadı		
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY		..
Üye	Doç. Dr. Özgür Devrim CAN		
Üye	Doç. Dr. Ayşe Selen ALP		

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN OLASI ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Lütfiye ÇİFTÇİ

Farmakoloji Anabilim Dalı
Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2019

Danışman: Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Bu tez çalışmasında 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin santral sinir sistemi üzerine olan etki potansiyellerinden hareketle, yeni sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevi bazı bileşiklerin olası antidepresan-benzeri etkileri araştırılmıştır. Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerini incelemek için kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri yapılmıştır. Test bileşiklerinin farelerin motor koordinasyonları üzerine etkileri ise Rota-rod testleri ile değerlendirilmiştir. Serideki **3g** kodlu bileşik kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısaltmıştır. Ayrıca modifiye zorlu yüzme testinde **3g** kodlu bileşik farelerin tırmanma ve yüzme sürelerini artırmıştır. Bu bulgular, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etki gösterdiğini ve söz konusu etkinin serotonerjik ve katekolaminerjik nörotransmisyon ile ilişkili olabileceğine işaret etmiştir. Rota-rod testinde farelerin dönen milden düşme sürelerinin değişmemiş olması elde edilen bulguların farelerin motor koordinasyonlarındaki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığı ortaya koymuştur. Antidepresan-benzeri etkinin belirlenmesinden sonra bu etkiye aracılık eden olası mekanizmaların aydınlatılması için p-klorofenilalanin metil ester (PCPA), α -metil-para-tirozin metil ester (AMPT) ve nalokson adlı ajanlar kullanılmıştır. PCPA, AMPT ve nalokson ön-uygulamaları **3g** kodlu bileşiğin farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısaltıcı etkisini geri çevirmiştir. Bu bulgular, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisinin serotonerjik, katekolaminerjik ve opioiderjik mekanizmalar ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: Antidepresan, Kuyruktan asma testi, Modifiye zorlu yüzme testi, Rota-rod testi, Tiadiazol.

ABSTRACT

INVESTIGATION of the POSSIBLE ANTIDEPRESSANT EFFECTS of NEW THIADIAZOLE DERIVATIVES

Lütfiye ÇİFTÇİ

Department of Pharmacology
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

In this thesis study, based on the activity potentials of 1,3,4-thiadiazole derivatives on the central nervous system, possible antidepressant-like effects of some newly synthesized 1,3,4-thiadiazole derivatives were investigated. In order to examine the antidepressant-like effects of test compounds, tail suspension and modified forced swimming tests were performed. The effects of test compounds on motor coordination of mice were evaluated by Rota-rod tests. In the series, compound **3g** shortened the immobility time of mice in tail suspension and modified forced swimming tests. Furthermore, compound **3g** increased climbing and swimming times of mice in the modified forced swimming test. These findings indicated that compound **3g** had an antidepressant-like effect and this effect might be associated with serotonergic and catecholaminergic neurotransmissions. In the Rota-rod test, unchanged falling latencies of mice from the rotating mill revealed that obtained findings were not related to any change in the motor coordinations of mice. After determining the antidepressant-like effect, p-chlorophenylalanine methyl ester (PCPA), α -methyl-para-tyrosine methyl ester (AMPT) and naloxone were used to elucidate possible mechanisms mediating this effect. PCPA, AMPT and naloxone pretreatments reversed the anti-immobility effect of compound **3g**. These findings suggested that the antidepressant-like effect of compound **3g** was associated with serotonergic, catecholaminergic and opioidergic mechanisms.

Keywords: Antidepressant, Tail suspension test, Modified forced swimming test, Rota-rod test, Thiadiazole.

TEŞEKKÜR

Beni yüksek lisans eğitimine teşvik eden, eğitim ve tez çalışmam süresince bana yol gösteren, emeğini, bilgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başta kıymetli danışman hocam; Sayın Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince manevi desteğini hep hissettiren ve tecrübeleriyle ihtiyacım olan her koşulda yardımını eksik etmeyen Sayın Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Tez çalışmamda kullandığım maddelerin üretiminde bilgi, tecrübe ve destekleriyle tezime katkıda bulunan başta Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY, Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI ve Arş. Gör. Derya OSMANİYE olmak üzere tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na,

Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecinde deneyim ve bilgilerini benimle paylaşan, destek ve yardımlarıyla bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan değerli arkadaşım Araş. Gör. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e, deneylerim sırasındaki yardımlarıyla tezime katkısı büyük olan Ecz. Ümmühan KANDEMİR'e ve Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Birimi çalışanlarına,

Tez yazım sürecindeki başta manevi desteği olmak üzere tüm yardım ve katkılarından dolayı değerli arkadaşım Ecz. Büşra KORKUT ÇELİKATEŞ'e,

Eğitim hayatım boyunca ve hayatımın her evresinde, maddi ve manevi her türlü desteğiyle, bugünlere gelmemde üzerimde emeği büyük olan anneme, babama ve kardeşime sabırlarından ve desteklerinden dolayı,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Lütfiye ÇİFTÇİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARINA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyon	3
2.2. Depresyonun Sınıflandırılması	3
2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi	3
2.4. Depresyonun Etiyolojisi	4
2.4.1. Biyolojik faktörler	4
2.4.1.1. <i>Biyojenik aminler</i>	4
2.4.1.2. <i>Glutamaterjik sistem</i>	5
2.4.1.3. <i>GABA-erjik sistem</i>	6
2.4.1.4. <i>Nöropeptitler ve nöroendokrin sistem</i>	6
2.4.1.5. <i>Nöroplastisite ve nörotrofik faktörler</i>	7
2.4.1.6. <i>İnflamasyon ve immün sistem</i>	8
2.4.2. Psikososyal faktörler	8
2.4.3. Genetik faktörler	9
2.4.4. Anatomik yapılar ve depresyon	9
2.5. Depresyonun Belirtileri ve Tanısı	9
2.6. Depresyonun Tedavi Yöntemleri	10
2.6.1. Farmakolojik tedavi	11
2.6.1.1. <i>Trisiklik antidepresanlar</i>	12

2.6.1.2. <i>Selektif serotonin geri alım inhibitörleri</i>	13
2.6.1.3. <i>Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri</i>	14
2.6.1.4. <i>Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri</i>	14
2.6.1.5. <i>Monoamin oksidaz inhibitörleri</i>	14
2.6.1.6. <i>Diğer ilaçlar</i>	15
2.6.2. Diğer tedavi yöntemleri	16
2.6.2.1. <i>Psikoterapi</i>	16
2.6.2.2. <i>Parlak ışık tedavisi</i>	17
2.6.2.3. <i>Elektrokonvülsif tedavi</i>	17
2.7. Tiyadiazol Türevi Bileşikler	17
2.7.1. Genel farmakolojik etkileri	19
2.7.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri	21
3. GEREÇLER	23
3.1. Deney Hayvanları	23
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	23
3.3. Kullanılan Cihazlar	24
4. YÖNTEMLER	26
4.1. Sentez Çalışmaları	26
4.1.1. <i>N-süstitüehidrazinkarbotiyomidlerin sentezi (1a-1h) (Yöntem A)</i>	26
4.1.2. <i>5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol sentezi (2a-2h)</i> (Yöntem B)	26
4.1.3. <i>2-((5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-</i> (triflorometil)fenil)etan-1-on sentezi (3a-3h) (Yöntem C)	27
4.2. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları	27
4.3. Erime Noktalarının Tespiti	27
4.4. IR Spektrumlarının Alınması	28
4.5. ¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması	28
4.6. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Alınması	28
4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması	28
4.8. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi	28
4.9. Kimyasal Maddelerin Uygulanması	29
4.10. Davranış Deneyleri	29

4.10.1. Kuyruktan asma testi	29
4.10.2. Modifiye zorlu yüzme testi	29
4.10.3. Rota-rod testi	30
4.11. Mekanizma Çalışmaları	30
4.12. İstatiksel Değerlendirme	31
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	32
5.1. Sentez Çalışmaları	32
5.1.1. 2-((5-(Metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3a)	32
5.1.2. 2-((5-(Etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3b)	32
5.1.3. 2-((5-((2-Metoksietil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3c)	33
5.1.4. 2-((5-(İzopropilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3d)	34
5.1.5. 2-((5-(Allilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3e)	35
5.1.6. 2-((5-(İzobutilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3f)	35
5.1.7. 2-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3g)	36
5.1.8. 2-((5-(p-tolilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3h)	37
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	38
5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	38
5.2.2. NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	38
5.2.2.1. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	38
5.2.2.2. ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	39
5.2.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	39
5.3. Kuyruktan Asma Testine İlişkin Bulgular	40
5.4. Modifiye Zorlu Yüzme Testine İlişkin Bulgular	41
5.5. Rota-rod Testine İlişkin Bulgular	45
5.6. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular	45

5.6.1. Monoaminerjik sistemin olası katılımının araştırıldığı	
çalışmalara ilişkin bulgular	46
5.6.2. Opioiderjik sistemin olası katılımının araştırıldığı çalışmalara	
ilişkin bulgular	49
5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin ve Yapı Etki	
İlişkilerinin Değerlendirilmesi	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
KAYNAKÇA	56
EKLER	73
ÖZGEÇMİŞ	99

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Beraberinde depresyon görülebilecek hastalıklar	4
Tablo 2.2. Major depresyon için tanı kriterleri	10
Tablo 2.3. Depresif bozuklukların tedavisinde ana ilkeler	11
Tablo 2.4. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	16
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklere ait tahmini ADME parametleri	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Tiadiazol izomerleri	18
Şekil 2.2. Tiadiazol içeren ilaçlar	18
Şekil 2.3. Bazı tiadiazol türevleri ve farmakolojik aktiviteleri	19
Şekil 4.1. N-süstitüehidrazinkarbotiyomidlerin sentezi	26
Şekil 4.2. 5-(Süstitüeamino)-1,3,4-tiadiazol-2-tiyol sentezi	26
Şekil 4.3. 2-((5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on sentezi	27
Şekil 5.1. Bileşik 3a'ya ait molekül şekli	32
Şekil 5.2. Bileşik 3b'ye ait molekül şekli	32
Şekil 5.3. Bileşik 3c'ye ait molekül şekli	33
Şekil 5.4. Bileşik 3d'ye ait molekül şekli	34
Şekil 5.5. Bileşik 3e'ye ait molekül şekli	35
Şekil 5.6. Bileşik 3f'ye ait molekül şekli	35
Şekil 5.7. Bileşik 3g'ye ait molekül şekli	36
Şekil 5.8. Bileşik 3h'ye ait molekül şekli	37
Şekil 5.9. Test bileşikleri (3a-3h, 30 mg/kg), fluoksetin (10 mg/kg) ve reboksetin (20 mg/kg) uygulamalarının farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri	40
Şekil 5.10. Test bileşikleri (3a-3h, 30 mg/kg), fluoksetin (10 mg/kg) ve reboksetin (20 mg/kg) uygulamalarının farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri	42
Şekil 5.11. Test bileşikleri (3a-3h, 30 mg/kg) ve fluoksetin (10 mg/kg) uygulamalarının farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen yüzme süreleri üzerine etkileri.....	43
Şekil 5.12. Test bileşikleri (3a-3h, 30 mg/kg) ve reboksetin (20 mg/kg) uygulamalarının farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen tırmanma süreleri üzerine etkileri	44

Şekil 5.13.	Test bileşikleri (3a-3h , 30 mg/kg) uygulamalarının farelerin Rota-rod testinde ölçülen dönen milden düşme süreleri üzerine etkileri	45
Şekil 5.14.	Kuyruktan asma testinde 3g kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine PCPA ön-uygulamalarının etkileri	46
Şekil 5.15.	Kuyruktan asma testinde 3g kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine AMPT ön-uygulamalarının etkileri	48
Şekil 5.16.	Kuyruktan asma testinde 3g kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine nalokson ön-uygulamalarının etkileri	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHB	: Alınan hidrojen bağı
AMPT	: α -metil-para-tirozin metil ester
ANOVA	: Analysis of variance (Varyans analizi)
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CCK	: Kolesistokinin
CRH	: Kortikotropin salıverici hormon
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSM	: Diagnostic and statistical manuel of mental disorders (Ruhsal bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonyulsif tedavi
GABA	: Gama-aminobütirik asit
hCA	: İnsan karbonik anhidraz enzimi
HHa	: Hipotalamo-hipofizer-adrenal
IR	: Infrared (kızılötesi) spektroskopisi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
KBB	: Kan beyin bariyeri
LC	: Locus coeruleus
log P	: Öngörülen oktanol/su partiyon kat sayısı
MA	: Molekül ağırlığı
MAO	: Monoamin oksidaz
MH	: Moleküler hacim
PCPA	: p-klorofenilalanin metil ester
sAMP	: Siklik adenosin monofosfat
sNRI	: Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	: Santral sinir sistemi
TPYA	: Topolojik polar yüzey alanı
TSA	: Trisiklik antidepresanlar
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
VHB	: Verilen hidrojen bağı
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans
¹ H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon; depresif duygudurum, zevk/ilgi kaybı, enerji azlığı, suçluluk duygusu, özsaygı düşüklüğü, konsantrasyon zayıflığı, uyku ve iştah bozuklukları gibi semptomlar ile karakterize psikiyatrik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2010; Dünya Sağlık Örgütü, 2012). Depresyonun biyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörlerden kaynaklanan, yaşamın her evresinde ortaya çıkabilen, düşünceleri, ruh halini, fiziksel sağlığı etkileyebilen ve dünyada yaygın görülen kronik bir hastalık olduğu bilinmektedir (Oyama ve Piotrowski, 2014; Cui, 2015). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), son yıllarda emosyonel bozuklukların insidansının önemli ölçüde arttığını rapor etmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 2010; Dünya Sağlık Örgütü, 2012).

Depresyonda tedavi seçenekleri, antidepresan ilaç tedavisi veya psikoterapi ile birlikte temel psikososyal destekten oluşmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2010). Depresyonun patofizyolojisine ve tedavisinde kullanılan antidepresanlara ilişkin bilgiler artmış olmakla birlikte, tedaviye yüksek oranda cevap alınamaması, ilaca cevabın gecikmesi ve uzun süreli ilaç kullanımına bağlı olarak çeşitli yan etkilerin görülmesi gibi klinik sorunlar nedeniyle yeni tedavi arayışları devam etmektedir (Başar ve Ertuğrul, 2005).

Tiyadiazol halkası, kükürt ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir yapıya sahiptir. Tiyadiazol, 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere dört izomerik formda bulunmaktadır. Bu izomerlerden ilaç geliştirme çalışmalarına en sık dahil edilen 1,3,4-tiyadiazoldür (Khalilullah vd., 2014; Haider vd., 2015).

1,3,4-tiyadiazol türevleri ile yapılan çalışmalar sonucunda bu halka sistemini taşıyan çeşitli bileşiklerin antibakteriyel (Lamani vd., 2009; Khalaj vd., 2011; Haider vd., 2015; Madhu vd., 2018), antifungal (Lamani vd., 2009; Khalilullah vd., 2014; Er vd., 2018; Karaburun vd., 2018; Madhu vd., 2018), antileishmanial (Tahghighi vd., 2013; Bekhit vd., 2015), antitüberküloz (Kolavi vd. 2006; Akhaja ve Raval, 2011; Deng vd., 2018) ve antikanser (Jung vd., 2004; Matysiak, 2007; Gomha vd., 2018; Raj vd., 2018) gibi farmakolojik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir.

Tiyadiazol türevlerinin santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili farmakolojik etkileri de araştırılmıştır. Yapısında 1,3,4-tiyadiazol halkası bulunan çeşitli bileşiklerin antinosiseptif (Salgin-Gökşen vd., 2007; Pandey vd., 2011; Can vd., 2012; Altıntop vd.,

2016), antikonvülsan (Masereel vd., 2002; Okada vd., 2008; Pattanayak vd., 2009; Rajak vd., 2009; Sharma vd., 2011; Sharma vd., 2014), anksiyolitik-benzeri (Clerici vd., 2001; Pattanayak vd., 2009; Sharma vd., 2011; Sharma vd., 2014) ve antidepresan-benzeri (Clerici vd., 2001; Yusuf vd., 2008; Pattanayak vd., 2009; Sharma vd., 2011; Can vd., 2012; Sharma vd., 2014; Can vd., 2018) etkileri olduğu bildirilmiştir.

1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin SSS üzerine olan etki potansiyellerinden hareketle, bu tez çalışmasında yeni sentezlenen bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin olası antidepresan-benzeri etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

Depresyon, biyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörlerin neden olduğu, yaşamın her evresinde ortaya çıkabilen ve yaygın görülen psikiyatrik bir bozukluktur (Oyama ve Piotrowski, 2014). Depresyonda ortaya çıkan belirtiler sürekli ve kişilerin günlük yaşamını ve işlevselliğini olumsuz etkileyecek seviyede yoğun olarak izlenmektedir (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

2.2. Depresyonun Sınıflandırılması

Günümüze kadar depresif bozuklara ilişkin pek çok sınıflandırma yapılmıştır. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-V), depresif bozuklukları majör depresif bozukluklar, süregelen depresif bozukluklar (distimi), premenstrual disforik bozukluk, madde/ilaç kaynaklı depresif bozukluk, başka bir tıbbi durumdan kaynaklı depresif bozukluk, yıkıcı duygudurum bozuklukları ve başka türlü adlandırılmayan/diğer depresif bozukluklar şekilde sınıflandırmıştır (APA, 2013).

2.3. Depresyonun Epidemiyolojisi

Majör depresyonun ömür boyu prevalansının %1.5 ile %19 arasında değiştiği bildirilmiştir (Olchanski vd., 2013). Dünyada en sık meydana gelen psikiyatrik bozukluk olan depresyon, her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Depresyonun orta yaşlarda ve özellikle 25-44 yaşları arasında daha yaygın görüldüğü rapor edilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Yapılan çalışmalar sonucunda, depresyonun kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görüldüğü belirlenmiştir (Oyama ve Piotrowski, 2014; Çelik ve Hocaoglu, 2016). Depresyon riskinin kadınlarda daha fazla olmasının nedenleri arasında; hormonal farklılıklar, kalıtsal duyarlılık ve menstruasyon gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra şiddete ve ayrımcılığa uğramak ve baskılanarak, pasif ve bağımlı olmaya mecbur bırakılarak yetiştirilmek gibi durumlar da yer almaktadır (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Depresyon ve medeni durum arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, bekarlarda, ayrı yaşayanlarda, dul ve boşanmış olanlarda depresyon riskinin evlilere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (Kessler ve Wang, 2002; McIntosh vd., 2010).

Söz konusu riskin hiç evlenmemiş olanlarda boşanmış ve dul olanlardan daha az olduğu bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Kronik hastalıklarla depresyon arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Kronik hastalıkların depresyon döneminde ortaya çıkabildiği ve depresyonun kronik hastalıkların seyrini kötü etkileyebileceği rapor edilmiştir. Ayrıca kronik hastalıkların da depresyona neden olabileceği bildirilmiştir (Mete, 2008). **Tablo 2.1**'de beraberinde depresyonun sık görüldüğü kronik hastalıklar yer almaktadır.

Tablo 2.1. *Beraberinde depresyon görülebilecek hastalıklar (Yalçın, 2004)*

1. Romatolojik Hastalıklar - Sistemik Lupus Eritematozus - Romatoid Artrit	5. Endokrin Hastalıklar - Hiper/Hipotiroidizm - Diabetes Mellitus - Hiperkalsemi	8. Enfeksiyöz Hastalıklar - Hepatit A, B, - İnfluenza - Enfeksiyöz Mononükleoz - Tüberküloz
2. Kardiyak Hastalıklar - Mitral Valv Prolapsusu - Miyokard Enfarktüsü - Hipertansiyon	6. Beslenme Yetersizlikleri - B12 vitamini, Folat, Demir, Tiamin, Niasin Eksikliği	9. Renal Hastalıklar - Üremi
3. Gastrointestinal Sistem - Siroz, - Pankreatit - Enflamatuvar Bağırsak Hast.	7. Nörolojik Hastalıklar - İnme, - Alzheimer - Huntington Hastalığı - Multiple Skleroz - Kontrolsüz Epilepsi	10. Neoplastik Hastalıklar - Lökomî, - Pankreas Ca, - Lenfoma
4. Hematolojik Hastalıklar - Orak Hücreli Anemi		11. Dermatolojik Hastalıklar - Psöriasis, - Sarkoidoz

2.4. Depresyonun Etiyolojisi

Depresyonun etiyolojisinde biyolojik, psikososyal ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Söz konusu faktörler arasında sıkı ilişkiler olduğu bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

2.4.1. Biyolojik faktörler

2.4.1.1. Biyojenik aminler

Depresyonun patofizyolojisinde, serotonerjik ve noradrenerjik sistemler başta olmak üzere beyindeki nörotransmitterler ile ilişkili fonksiyonel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Nörotransmitter fonksiyonlarındaki bozuklukların, hücresel düzeyde protein kinaz, siklik adenozin

monofosfat (sAMP), sAMP yanıt elementi bağlayıcı protein, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), G proteini, gen ekspresyonu ve nöral plastisite üzerine olan etkilerinin depresyon oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmüştür (Işık vd., 2013).

Serotonerjik sistem, limbik beyin bölgeleri ve talamus başta olmak üzere beyin bütün alanlarını innerve etmektedir. Depresyondaki en önemli rolü üstlenen serotonin reseptörü alt tiplerinin 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ olduğu bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Yapılan birçok çalışmada serotonin hipofonksiyonunun depresyona neden olduğu rapor edilmiştir (Tamam ve Zeren, 2002). Diğer yandan, serotonin hiperfonksiyonunun da depresyonun etiyolojisinde rol oynadığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Noradrenerjik nöronların büyük bir kısmının somaları beyinde locus coeruleus (LC)'ta toplanmıştır (Kayaalp ve Uzkan, 2012). Hipotalamus, amigdala ve hipokampusta yoğun olarak bulunan noradrenalin, vücut işlevlerinin çoğunda rol oynamaktadır (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Depresyonlu hastalarda noradrenalin metabolizmasının azaldığı, tirozin hidroksilaz aktivitesinin arttığı ve LC'de noradrenalin taşıyıcı yoğunluğunun azaldığı bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Depresyonun dopamin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak oluşabileceği de bilinmektedir. Serotonerjik nöronların, dopaminerjik nöronları dolaylı yoldan dopamin seviyesine göre inhibe ederek veya aktive ederek etkilediği ileri sürülmektedir (Işık vd., 2013).

Diğer yandan, depresyonun SSS'de tek bir nöromedyatör sistemdeki bozukluktan çok nöromedyatör sistemler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı da düşünülmektedir (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

2.4.1.2. Glutamaterjik sistem

Beyinde yaygın olarak bulunan eksitatör nörotransmitter glutamatın SSS'nde önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Glutamaterjik işlevlerdeki bozuklukların depresyonun etiyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler saptanması, depresyonlu hastalarda glutamaterjik sistemde bozukluklar ve anormal glutamat seviyeleri gözlenmesi, antidepresan ve diğer duyudurum dengeleyici ilaçların glutamaterjik sistem üzerine olan etkileri, glutamatu etkileyen ajanların depresyon tedavisindeki etkinliği, N-metil-D-aspartat reseptör

antagonisti ketaminin tedaviye direçli bazı depresyon hastalarına tek doz verilmesiyle meydana gelen hızlı ve geniş antidepresan etki ve glutamat salınımına engel olan ilaçların antidepresan etki göstermesi bu sistemin depresyon patofizyolojisindeki önemini ortaya koymaktadır (Kendell vd., 2005; Feyissa vd., 2009).

2.4.1.3. GABA-erjik sistem

GABA (Gama-aminobütirik asit), vücuttaki ana inhibitör nörotransmitterdir. Deney hayvanlarında strese bağlı olarak GABA-erjik sistemde değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir. Stresin GABA sentezini azalttığı ve GABA reseptör fonksiyonunu etkileyerek GABA-erjik nörotransmisyonunu değiştirdiği rapor edilmiştir (Kendell vd., 2005). Depresyon hastalarının serebrospinal sıvılarında ve beyinlerinde GABA konsantrasyonunun düşük olduğu bildirilmiştir. Bu veriler ışığında, GABA-erjik disfonksiyon ile depresyon arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (Uzbay, 2004).

2.4.1.4. Nöropeptitler ve nöroendokrin sistem

Depresyon etiolojisinde nöropeptitlerin ve nöroendokrin sistemin rolleri de araştırılmıştır (Uzbay, 2004; Işık vd., 2013).

Vazopressinin dikkat, hafıza ve öğrenmede rol oynadığı; stres ve ağrı gibi faktörlerle salınımının arttığı bildirilmiştir. Vazopressinin depresyon patofizyolojisindeki rolünün, noradrenalinin etkilerini düzenleyici aktivitesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Akdemir vd., 2002). Depresyon hastalarında vazopressin konsantrasyonlarının yüksek olma eğiliminde olduğu rapor edilmiştir (Morales-Medina vd., 2016).

Bir diğer nöropeptid olan kolesistokinin (CCK), SSS'nde CCK-A ve CCK-B reseptör alt tiplerine sahiptir. CCK-B reseptörlerinin blokajı sonucu opioidlerin antidepresan etkilerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu aktivitenin CCK-A reseptörlerinin bloke edilmesiyle meydana gelmediği görülmüştür (Uzbay, 2004). Ayrıca CCK'nın depresyona bağlı iştah bozukluğunun patofizyolojisinde rolü olabileceği de ileri sürülmüştür (Akdemir vd., 2002).

Depresif hastaların serebrospinal sıvılarında NPY konsantrasyonunun düştüğü bildirilmiştir (Heilig vd., 2004; Uzbay, 2004). Nöropeptid Y'nin CCK-4'ün neden olduğu depresyon benzeri etkiyi hafiflettiği rapor edilmiştir (Desai vd., 2014).

Depresyonda P maddesinin düzeyinin arttığı ve antidepresanların birçok beyin alanlarında P maddesi düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. NK1 antagonistlerinin serotonerjik nöral iletimi artırdığı ve antidepresan etki gösterdiği rapor edilmiştir (Yüksel, 2007; Ebner vd., 2008).

Depresyonda hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) eksen aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Deney hayvanlarına kortikotropin salıverici hormon (CRH) uygulanmasının hiperkortizolizm ve depresyonla ilişkili anoreksi, azalmış libido gibi olaylara neden olduğu rapor edilmiştir. Depresyon hastalarında plazma, BOS ve idrarda kortizol seviyelerinin artması, BOS'da CRH seviyelerinin yükselmesi, deksametazon supresyon testinde kortizol supresyonuna direnç ortaya çıkması ve frontal kortekste CRH reseptörlerinin azalması gibi bulguların HHA eksen işlevleri ile depresyon arasındaki ilişkiyi desteklediği düşünülmektedir (Akdemir vd., 2002; Eşel, 2002; Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Hipotiroid hastalarının yaklaşık olarak yarısında ve hipertiroidi olan her beş hastadan birinde depresyon semptomlarının gözlemlendiği bildirilmiştir (Işık vd., 2013). Dolaşımda T4 seviyesinin artması, tirotropin salıverici hormon infuzyonuna tiroid stimule edici hormon (TSH) yanıtının azalması ve nokturnal TSH yükselmesinin azalması gibi bulguların, depresyonda ortaya çıkan hipotalamo-hipofizer-tiroid eksen anormallikleri olduğu rapor edilmiştir. Bu eksenindeki işlev bozukluğunun antidepresan ilaç tedavisine cevabı kötü etkilediği ve depresyonun tekrarlama riskini artırdığı bildirilmiştir (Albayrak ve Ceylan, 2004; Hage ve Azar, 2012; Çelik ve Hocaoglu, 2016).

2.4.1.5. Nöroplastisite ve nörotrofik faktörler

Çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve sinapsların yapısal özelliklerindeki ve işlevlerindeki değişiklikler nöroplastisite olarak adlandırılmaktadır. Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu bildirilmiştir. Stres ve depresyonun hipokampus hacmini azalttığı ve limbik sistemde hücre kaybına neden olduğu rapor edilmiştir (Kotan vd., 2009). Antidepresan ilaçlarla yapılan tedavinin nöroplastisite ile ilişkili sinyal ileti sistemi ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileri ile bu durumu geriye döndürdükleri bildirilmiştir (Duman, 2002). Antidepresanların yapısal

plastisite bozukluklarını ve hücrel dayanıklılık sorunlarını düzeltebildiği rapor edilmiştir (Fuchs vd., 2004).

Nöronların gelişiminde ve korunmasında rol oynayan nörotrofik faktörler, nöronal plastisite açısından önemlidirler. Depresyonda en çok BDNF ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (Kotan vd., 2009). Stres koşullarında BDNF geninin baskılandığı ve bununla ilişkili olarak hipokampusta nöronlarda atrofi ve apoptoz meydana gelebileceği rapor edilmiştir (Gürpınar vd., 2007). BDNF ekspresyonundaki değişikliklerin aralarında depresyonda bulunduğu birçok psikiyatrik hastalığa sebep olabileceği ileri sürülmüştür (Angelucci vd., 2004; Tapia vd., 2004). Deneysel depresyon modellerinde beyinde BDNF düzeylerinin düştüğü saptanmış ve BDNF uygulamalarının antidepresan etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Shirayama vd., 2002). Ayrıca antidepresan ilaçların da BDNF düzeyini artırdıkları rapor edilmiştir (Kotan vd., 2009).

2.4.1.6. İnflamasyon ve immün sistem

Depresyonlu hastalarda daha sık immün sistem bozukluklarına rastlanması ve sitokin tedavisinin yaygın görülen yan etkisi olarak depresif belirtilerin ortaya çıkması sitokinlerin depresyon patogeneziindeki rolünü ortaya koymaktadır (Capuron ve Dantzer, 2003). İmmün sisteminin aktivasyonu sonucu salınan sitokinlerin, serotonin, noradrenalin ve dopaminin salınımında ve metabolizmasında değişikliklere neden oldukları ve HHA eksenini aktivasyonu ile depresyon oluşumunda rol oynadıkları ileri sürülmüştür (Üçel, 2016). Depresyonda pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Gümrü ve Arıcıoğlu, 2012). Pro-inflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α 'nın inhibe edilmesiyle depresyon benzeri davranışların azaldığı bildirilmiştir (Hannestad vd., 2011; Karson vd., 2013). Ayrıca antidepresan ilaçların pro-inflamatuvar sitokin üretimini azaltabilecekleri rapor edilmiştir (Gümrü ve Arıcıoğlu, 2012).

2.4.2. Psikososyal faktörler

Depresyona neden olabilen psikososyal faktörler arasında kişisel özgüven problemleri, başarısızlık korkusu, çaresizlik ve yetersizlik duyguları, sevilen birinin ölümü, maddi kaygılar, işsizlik, insan ilişkilerindeki iletişim problemleri, doğal afetler ve savaşlar gibi travmatik durumlar yer almaktadır. Ayrıca alkol bağımlılığının, esrar

kullanımının ve çocukluk ile ergenlik dönemindeki sorunların da (ebeveynlere güvensiz bağlanma, istismar, yetersiz ilgi ve sevgisizlik) depresyon oluşmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Oyama ve Piotrowski, 2019).

2.4.3. Genetik faktörler

Preklinik ve klinik çalışmalarda depresyon gelişiminde epigenetik mekanizmaların rol oynadığı bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016). Depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon riskinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Elder ve Mosack, 2011). Yapılan araştırmalara göre depresyonun kalıtımının %33 seviyesinde olduğu tahmin edilmektedir (Fava ve Kendler, 2000). Hafif depresyon durumlarında çevresel faktörlerin etkisinin daha çok olduğu, şiddetli depresyon durumlarında ise kalıtsal faktörlerin etkisinin daha önemli olduğu rapor edilmiştir (Üçel, 2016).

Çevresel stres faktörlerinin depresyondaki etkisinin genetik yatkınlığa göre şekillendiği düşünülmektedir. Genetik yatkınlığın, depresyona eğilimli olmanın yanı sıra bireyin strese yanıtını ve strese maruz kalma olasılığını da değiştirebileceği öne sürülmüştür. Genetik olarak depresyona yatkın bireylerde, depresyonun meydana gelmesindeki ana sebebin hipokampusta stresten kaynaklanan değişimler ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Kotan vd., 2009).

Diğer yandan, tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda %50 uyumsuzluk oranı saptanması, genetik olmayan faktörlerin de önemli olduğunu ortaya koymaktadır (Uchida vd., 2018).

2.4.4. Anatomik yapılar ve depresyon

Depresyonda prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hippokampus gibi birçok beyin bölgesinde nöronal ve glial hücre yoğunluğu ve boyutunda değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (Çelik ve Hocaoglu, 2016)

2.5. Depresyonun Belirtileri ve Tanısı

Depresyon, en az 2 hafta süren tek bir epizod veya tekrarlayan epizodlar halinde ortaya çıkan ve aşağıdaki belirtilerle kendini gösteren ruhsal bir sendromdur. DSM-V

kriterlerine göre depresyon tanısı konulabilmesi için **Tablo 2.2**'de verilen belirtilerden en az beşinin, en az iki hafta boyunca devam etmesi ve bu belirtilerden en az birinin 1. veya 2. maddelerden olması gerekmektedir (APA, 2013).

Tablo 2.2. Major depresyon için tanı kriterleri (Yalçın ve Öztürk, 2016; Çelik ve Hıncal, 2016)

Genel Tanı Kriterleri (2 Haftalık sürede en az beş bulgu olmalıdır)	
Bulgular	Açıklama
1.Çökkün Duygu Durum	Kendisinin bildirdiği ya da başkasının gözlemlediği hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum
2.Anhedoni	Kendisinin bildirdiği ya da başkasının gözlemlediği hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı (ya da çoğuna) ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamama
3.Kilo değişimi	Kilo alımı ya da kilo kaybı, hemen hergün iştahının artmış ya da azalmış olması
4.Uyku düzenindeki değişiklikler	Hemen her gün, insomnia ya da hipersomnia olması
5.Psikomotor ajitasyon veya retardasyon	Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması
6.Enerji azlığı veya yorgunluk	Hemen her gün, yorgunluk, bitkinlik ya da enerji kaybının olması
7. Suçluluk veya değersizlik duyguları	Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması
8. Konsantre olmada zorluk çekme	Hemen her gün, düşünme ya da odaklanma yetisinin azalması ya da kararsızlık
9. Ölüm düşüncesi	Yineleyen ölüm düşünceleri, yineleyen özkıyım düşünceleri ve özkıyımaya yönelik tasarılarının olması

Ayrıca tanı için; ilaç incelemesi, fiziki ve mental durum muayenesi, elektrolit tayini, hemogram testi ve tiroid fonksiyon testleri gibi değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir (Çelik, 2019).

2.6. Depresyonun Tedavi Yöntemleri

Depresyon tedavisinde amaç, öncelikle tanının doğru konulması, ardından depresyon belirtilerin azaltılması ve depresyonun tekrarının önlenmesi şeklinde

olmalıdır (Çelik, 2019). **Tablo 2.3**'te bu amaçlar ve tedavideki ilk hedefler sunulmuştur.

Tablo 2.3. *Depresif bozuklukların tedavisinde ana ilkeler (Örsel, 2004)*

1. Tedavi amaçlarının belirlenmesi
2. Uygun antidepresan ilaç seçimi
3. Ek tıbbi bozuklukların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi
4. İntihar riskinin belirlenmesi
5. Tedaviye uyumun sağlanması
6. Tedavi gidişinin değerlendirilmesi
7. Antidepresan ilaçların uygun doz ve süre kullanımının sağlanması
8. Yan etkiler konusunda bilgilendirme
9. Elde edilen tedavi yanıtının sürdürülmesi
10. Psikoterapi gerekliliğinin değerlendirilmesi

Depresyonun bazı hastalıklara bağlı olarak meydana gelebilmesi, ilk antidepresan tedavilerinin büyük çoğunluğunda hastaların düzelememesi ve özellikle tedavinin ilk birkaç haftasında görülebilen intihar düşüncesi gibi sorunların, depresyon tedavisinde görülebildiği bilinmektedir (Harald ve Gordon, 2012; Erol, 2013; Çelik, 2019).

Depresyonun tedavi yöntemleri farmakolojik tedavi ve non-farmakolojik tedavi olarak iki gruba ayrılmaktadır (Çelik, 2019).

2.6.1. Farmakolojik tedavi

Depresyon tedavisinde kullanılacak ilaçlar; görülen belirtilere, hastanın aile öyküsüne, mevcut diğer hastalıklarına, kullanılan ilaçlar ile olası etkileşimlere, ilaçların yan etki profillerine ve maliyetine göre belirlenmektedir. Hastaların %50-60'ının ilaç tedavisi ile iyileştiği bildirilmiştir. İlacın deneme süresinin yeterli olabilmesi için maksimum dozda 6 hafta kullanılmış olması gerekmektedir (Çelik, 2019). Bu süreçte kullanılan ilaçlara olumlu bir cevap yoksa başka grupta yer alan ya da etki mekanizması farklı olan bir ilaçla tedavi değişikliği düşünülmelidir (Örsel, 2004).

Depresyonda akut tedavi dönemi ilk 6-12 haftayı kapsamaktadır. Bu dönemde amaç belirtilerin azaltılmasıdır. Remisyon 4-9 ay sonra olan süreçte geriye kalan belirtilerin ortadan kaldırılması ya da depresyon nüksünün önlenmesi hedeflenmektedir.

İdame tedavide (12-36 ay veya daha fazla) ise amaç, depresyon epizodunun tekrarının önlenmesidir (Çelik, 2019). İlaç tedavisi sonlandırılacaksa, yoksunluk semptomlarını engellemek amacıyla doz azaltılarak kesilmelidir (Örsel, 2004). Bunun yanı sıra ilaç bırakıldıktan sonra hastanın bir süre daha düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir (Çelik, 2019).

Tedavi başlangıcında ve devamında hastanın ve yakınlarının tedaviyle ilgili bilgilendirilmesi, hastanın tedaviye uyuncu için önemlidir. Antidepresanların büyük çoğunluğunun 2-4 hafta içinde etki göstermeye başladığı, tedaviyle ilgili bilgilendirmede yer alması gereken en önemli hususlardan birisidir (Çelik, 2019).

İlk atağın 50 yaş üzerinde görülmesi, 40 yaş üzerinde iki atak meydana gelmesi veya toplam üç ve daha fazla sayıda atak geçirilmesi durumunda ömür boyu koruyucu tedavi tavsiye edilmektedir (Örsel, 2004).

Önceleri depresyon tedavisinde trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri kullanılmış ancak bu ilaçlara bağlı olarak görülen yan etkiler klinik kullanımlarını sınırlandırmıştır (Millan, 2004; Rosenzweig-Lipson vd., 2007). Sonrasında keşfedilen; fluoksetin, paroksetin ve sitalopram gibi selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ve reboksetin gibi selektif noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (sNRI) mevcut ilaçlarla aynı etkiyi göstermelerinin yanında yan etkilerinin daha az olması, depresyon tedavisinde tercih edilmelerini sağlamıştır. Daha sonra geliştirilen venlafaksin, desvenlafaksin ve duloksetin gibi serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) daha az yan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Capriotti, 2006; Rosenzweig-Lipson vd., 2007).

2.6.1.1. Trisiklik antidepresanlar

TSA'ların noradrenalin ve serotonin geri alımını ve çok az da olsa dopamin geri alımını inhibe ederek etki gösterdikleri bilinmektedir (Örsel, 2004; Gillman, 2007). İmipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, protriptilin, opipramol ve doksepin gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

TSA'lar muskarinik, α adrenerejik ve histaminerjik reseptörleri etkilemektedirler. Bu ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek ağız kuruluğu, konstipasyon, miksiyon güçlüğü ve taşikardi gibi antikolinerjik yan etkilere neden olabilirler. Bunlar dışında TSA'lara bağlı görülebilen yan etkiler arasında sedasyon, kilo alımı, ortostatik

hipotansiyon, cinsel işlev bozukluğu ve kardiyak iletim bozuklukları yer almaktadır (Örsel, 2004; Eşkazan ve Kayaalp, 2012; Çelik, 2019). TSA'ların SSRI'lara ve SNRI'lere kıyasla daha az mide bulantısına neden oldukları bildirilmiştir (Stahl vd., 2005). TSA'lar kalp hastalığı, glokom, idrar retansiyonu, karaciğer yetmezliği, epilepsi ve alkolizm gibi durumlarda kontrendikedirler. Bu ilaçların Alzheimer hastalığında klinik tabloyu ağırlaştırdıkları bilinmektedir (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

TSA'lar yüksek dozlarda güvenli değildirler. Bu ilaçlar intihar amacıyla kullanıldıklarında ölüm riskini artırmaktadırlar. Eşit derecede etkili diğer tedavilerin daha iyi tolere edilebilmesi ve yüksek dozlarının daha güvenli olması TSA'ların kullanımını kısıtlamaktadır (Örsel, 2004; Çelik, 2019).

Bu ilaçlar ile tedaviye düşük dozda başlanmalı ve doz yavaş yavaş artırılmalıdır. TSA'ların ani bırakılması sonucunda gastrointestinal bozukluklar, somatik yakınmalar, sık sık uyanma, uykusuzluk, yoğun canlı rüya veya kâbus görme, anksiyete ve ajitasyon gibi belirtilerin eşlik ettiği kesilme sendromu meydana gelebilmektedir (Örsel, 2004; Çelik, 2019).

2.6.1.2. *Selektif serotonin geri alım inhibitörleri*

SSRI'lar serotoninin presinaptik nörona geri alımını selektif olarak bloke ederek sinaptik aralıkta serotonin miktarını artırmaktadırlar (Sangkuhl vd., 2009). Fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin ve sitalopram gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

Bu ilaçlar TSA'lardan daha az sedatif, antikolinergik ve kardiyovasküler yan etkilere neden olmaktadır. SSRI'ların bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, yorgunluk ve cinsel işlev problemleri gibi yan etkileri vardır (Rosenzweig-Lipson vd., 2007; Çelik, 2019).

SSRI'lar depresyon tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Uzun süre kullanımlarından sonra ilaçları dozu yavaş yavaş azaltarak kesmek gerekmektedir (Hiemke ve Hartter, 2000; Sangkuhl vd., 2009; Eşkazan ve Kayaalp, 2012; Çelik, 2019). Bu grupta yer alan ilaçlar, sitokrom P450 enzimleriyle olan etkileşimleri nedeni ile polifarmasi durumlarında dikkatli kullanılmalıdır (Örsel, 2004). Ayrıca SSRI ilaçların MAO inhibitörleri ile birlikte kullanımları, serotonin sendromuna neden olmaktadır (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

2.6.1.3. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri

SNRI'lar sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki gösterirler (Örsel, 2004). Venlafaksin, duloksetin ve milnasipran gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

Bu ilaçların TSA'lar ile karşılaştırılabilir düzeyde, SSRI'lardan ise daha güçlü etki profiline sahip oldukları bildirilmiştir. Bu ilaçlar depresyonun nüksetme riskini azaltarak, daha yüksek bir yanıt ve remisyon oranı elde etmeyi sağlamaktadır. Diğer yandan SNRI ile yapılan tedaviye yeterli yanıt vermeyen hasta popülasyonları da bulunmaktadır (Hirschfeld vd., 2002).

Muskarinik, histaminik ve α_1 adrenerjik reseptörlere afinitelerinin olmaması ve monoamin oksidazı etkilememeleri bu ilaçların yan etkilerini sınırlamaktadır. Bu grupta yer alan ilaçlar, SSRI ilaçlara benzer şekilde, TSA'lardan ise daha fazla tolere edilebilmektedir. İyi tolere edilebilmeleri nedeniyle, refrakter depresyonu veya güçlü nüks potansiyeli olan hastalarda yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavilerde kullanılabilmektedirler (Lambert ve Bourin, 2002).

2.6.1.4. Selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri

sNRI'lar noradrenalinin presinaptik nörona geri alımını selektif olarak bloke ederek etki gösterirler. Bu grupta yer alan reboksetinin apati, yorgunluk, dikkat ve enerji azlığı gibi belirtilerde etkili olduğu bildirilmiştir (Örsel, 2004).

2.6.1.5. Monoamin oksidaz inhibitörleri

İlk keşfedilen antidepresanlar olan MAO inhibitörleri, etkilerini MAO-A ve MAO-B enzimlerini inhibe ederek göstermektedirler (Fiedorowicz ve Swartz, 2004; Örsel, 2004). MAO inhibitörleri, selektif MAO-A ve selektif olmayan geri dönüşsüz MAO inhibitörleri olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Moklobemid selektif MAO-A inhibitörü; fenelzin, isokarboksazid ve tranilsipromin selektif olmayan MAO inhibitörü ilaçlardır (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

MAO inhibitörleri yüksek tiramin içeren besinlerle birlikte alındığında peynir reaksiyonuna neden olabilirler. Ayrıca diğer bazı enzimleri inhibe etmelerine bağlı olarak ilaç etkileşimleri gözlenebilmektedir (Eşkazan ve Kayaalp, 2012; Çelik, 2019).

Serotonin sendromu riski nedeniyle, MAO inhibitörleri serotonerjik antidepresanlar ve diğer serotonerjik ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (Fiedorowicz ve Swartz, 2004).

MAO-A inhibitörü olan moklobemid, majör depresyon ve sosyal fobi tedavisinde endikedir. Bu ilacın daha az diyet kısıtlaması gerektirdiği bildirilmiştir (Fiedorowicz ve Swartz, 2004).

2.6.1.6. Diğer ilaçlar

Presinaptik nörona noradrenalin ve dopamin geri alımını inhibe ederek etki gösteren bupropion, atipik antidepresan ilaçlardandır (Sheffler ve Abdijadid, 2019). Bupropion, nikotin bağımlılığının tedavisinde de kullanılmaktadır (Örsel, 2004). Bu ilacın SSRI'lardan daha az cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir. Bupropion tedavisinde doza bağlı nöbet riski vardır. Nöbet riski, yatkınlığı artıran faktörlerle artabilir. Bupropion, nöbet riski yüksek olan bulimia veya anoreksiya nervroza hastalarında kontrendikedir (Çelik, 2019).

Atipik antidepresanlardan bir diğeri olan agomelatin, melatoninin MT₁ ve MT₂ reseptörlerinin agonisti ve serotoninin 5-HT_{2C} reseptörlerinin antagonisti etki gösteren bir ilaçtır. 5-HT_{2C} reseptörlerinin agomelatin ile blokajının frontal kortekste ekstraselüler dopamin ve noradrenalin seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Hickie ve Rogers, 2011; Sheffler ve Abdijadid, 2019).

Tianeptin, beyindeki serotonerjik sinapslarda serotonin geri alımını hızlandıran atipik bir antidepresandır. Kardiyovasküler yan etkileri TSA'lara göre daha azdır. Diğer yandan, tianeptin'in antidepresan ilaç olarak terapötik etkinliği ve plaseboya üstünlüğü yeterince kanıtlanmamıştır (Eşkazan ve Kayaalp, 2012).

Mirtazapin, noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçlarındaki α_2 reseptörleri ve postsinaptik serotonin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek beyinde noradrenerjik ve serotonerjik uçlardan nörotransmitter salıverilmesini artırmaktadır. Mirtazapin, histamin H₁ reseptörlerini de bloke etmektedir. Bu ilacın somnolans, kilo alma, ağız kuruluğu ve kabızlık gibi yan etkileri vardır (Eşkazan ve Kayaalp, 2012; Çelik, 2019).

Trazodon, serotonin geri alımını zayıf şekilde inhibe etmektedir. Bu ilacın 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2B} serotonerjik reseptörleri ve α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörleri bloke ettiği rapor edilmiştir (Eşkazan ve Kayaalp, 2012). Trazodon'un antikolinerjik etkileri azdır.

Bu ilacın sedasyon, baş dönmesi ve bilişsel yavaşlama gibi yan etkileri vardır (Çelik, 2019).

Vilazodon'un, anksiyetesi olan depresyon hastalarında; vortiksetin'in ise bilişsel güçlüğü olan depresyon hastalarında yararlı olabileceği bildirilmiştir (Çelik, 2019).

Depresyon tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları **Tablo 2.4**'te sunulmuştur.

Tablo 2.4. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (Yalçın ve Öztürk, 2016)

TSA	Amitriptilin 75-300 mg Klomipramin 75-300 mg Maprotilin 25-150 mg	SNRI	Venlafaksin 75-225 mg Duloksetin 60 mg Milnasipran 50-100 mg
MAO inhibitörleri	Moklobemid 300-600 mg	sNRI	Reboksetin 4-8 mg
SSRI	Sitalopram 20-60 mg Essitalopram 10-30 mg Fluoksetin 20-80 mg Fluvoksamin 100-300 mg Paroksetin 20-60 mg Sertralin 50-200 mg	Diğer ilaçlar	Bupropion 150-300 mg Mirtazapin 15-45 mg Trazodon 50-300 mg

2.6.2. Diğer tedavi yöntemleri

Depresyon tedavisinde, psikoterapi, parlak ışık tedavisi ve elektrokonvülsif tedavi gibi farmakoloji dışı tedavi yaklaşımları da kullanılmaktadır.

2.6.2.1. Psikoterapi

Psikoterapinin hafif ve orta şiddetli depresyon döneminde birinci basamak tedavi olarak uygulanabileceği bildirilmiştir. Psikoterapinin depresyon tedavisinde en az ilaç tedavisi kadar etkili olduğu ve izlemde ilaç tedavisinden daha üstün olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca psikoterapi ile daha az nüks ve tedaviyi bırakma oranları gözlemlendiği bildirilmiştir. Depresyon tedavisinde psikoterapi ve ilaç tedavisi yaklaşımları ayrı ayrı ya da birlikte uygulanabilmektedir. Depresyon tedavisinde psikoterapi ve ilaç tedavisi yaklaşımlarının birlikte uygulanmasının tek başına psikoterapi ve tek başına ilaç

tedavisinden daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Eskin ve Şafak Öztürk, 2017; Çelik, 2019)

2.6.2.2. Parlak ışık tedavisi

Parlak ışık tedavisinin depresyon belirtilerinde ve uyku kalitesinde düzelme sağladığı, sirkadiyen ritmi düzenlediği ve antidepresan ilaçların etkisini artırdığı bildirilmiştir (Özdemir vd., 2017).

Mevsimsel depresyonda parlak ışık tedavisine verilen yanıtların oranı yüksektir. Bu nedenle parlak ışık tedavisi mevsimsel depresyonun tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi seçeneğinin önemli bir yan etkisi yoktur ve yan etkileri sıklıkla geçicidir. Yan etkilerin parlak ışığa maruz kalınan sürenin azaltılmasıyla giderilebileceği bildirilmiştir (Golden vd., 2005; Özdemir vd., 2017).

2.6.2.3. Elektrokonvülsif tedavi

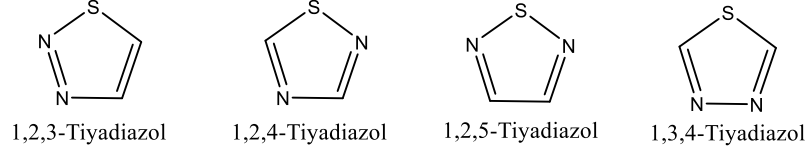
Elektrokonvülsif tedavi (EKT), başa yerleştirilen elektrodlarla konvülsiyon yapabilecek şiddette ve kısa süreli doğru akım uygulanmasıyla yapılan bir tedavi yöntemidir (Eşkazan ve Kayaalp, 2012; Sayar vd., 2014).

Hızlı yanıt gereksinim duyulduğunda, antidepresan tedavisine verilen yanıtın yetersiz olduğu durumlarda, antidepresan ilaçlara dayanıksızlık gösteren hastalarda, tedaviye dirençli depresyon olgularında, yaşlılarda, intihar eğilimi yüksek olan hastalarda ve gebelerde EKT tercih edilebilmektedir. Terapötik etkisinin 10-14 gün içerisinde görülmesi, depresyonun kronikleşmesini engellemesi ve maliyetinin az olması gibi avantajları nedeni ile EKT'nin kullanımı yaygınlaşmıştır. Ayrıca EKT'den sonra depresyon nüksünün önlenmesi amacıyla ilaç tedavisine devam edilmesi gerekmektedir (Eşkazan ve Kayaalp, 2012; Sayar vd., 2014; Çelik, 2019).

2.7. Tiyadiazol Türevi Bileşikler

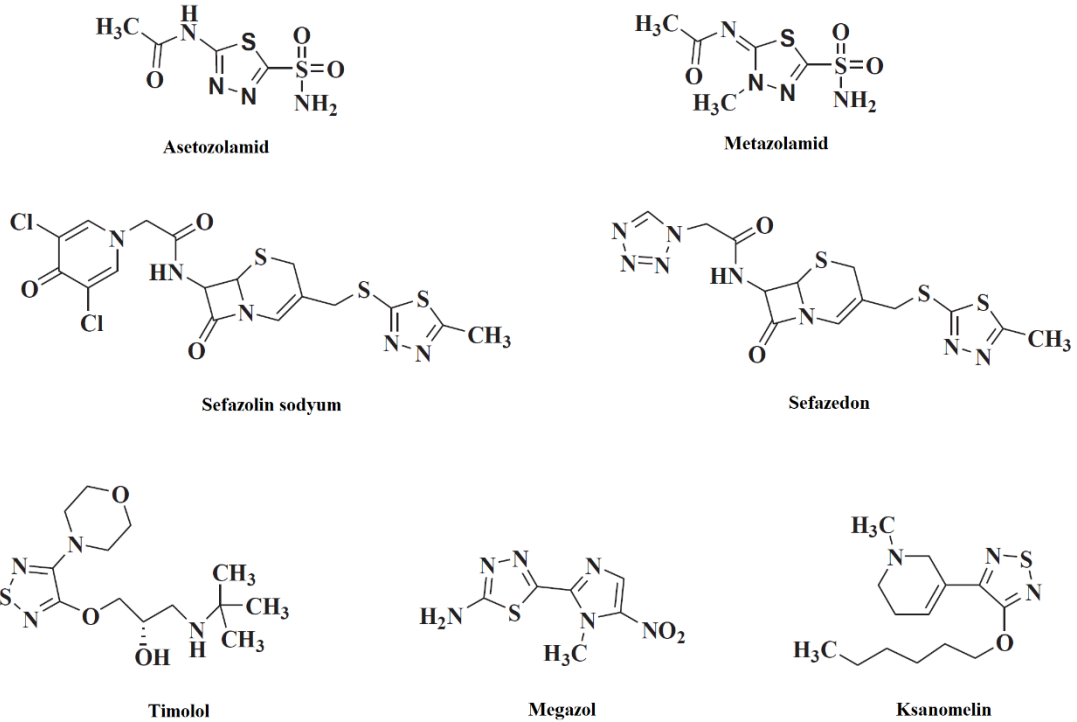
Tiyadiazol, kükürt ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir halkadır. Tiyadiazolün, 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol veya 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere dört izomerik formu vardır (**Şekil 2.1**). İlaç geliştirme çalışmalarında en

çok tercih edilen tiyadiazol izomeri 1,3,4-tiyadiazol'dür (Khalilullah vd., 2014; Haider vd., 2015).



Şekil 2.1: Tiyadiazol izomerleri (Khalilullah vd., 2014)

Yapısındaki iki elektron verici azot sisteminin ($-N = C \text{ --- } S$) ve hidrojen bağı yapabilme özelliğinin tiyadiazolün stabilitesini arttırdığı ve biyolojik aktiviteden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Er vd., 2018). Tiyadiazol bileşiklerinin, mezoionik yapıları sayesinde hücresel membranları kolayca geçebildiği ve kükürt içermelerine bağlı olarak yağda çözünürlüklerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Senff Ribeiro vd., 2004).

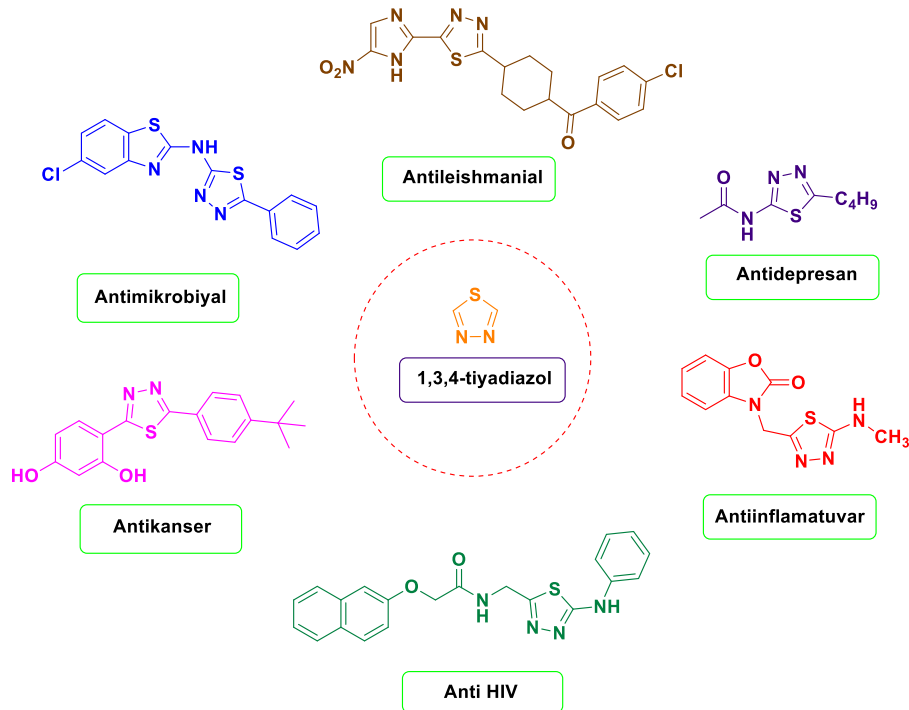


Şekil 2.2. Tiyadiazol içeren ilaçlar (Haider vd., 2015)

Günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilacın yapısında tiyadiazol halkası bulunmaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid ve metazolamid; birinci kuşak sefalosporinler olan sefazolin sodyum ve sefazedon; hipertansiyon ve anjina tedavisi için kullanılan non-selektif β -adrenerjik reseptör blokörü timolol gibi ilaçlar tiyadiazol halkası taşımaktadır (Masereel vd., 2002). Ayrıca yapısında bu halka sistemini içeren ksanomelin'in, M_1 ve M_4 muskarinik asetilkolin reseptörlerine karşı selektif agonist etki gösterdiği, megazol'un ise antiparaziter etkisinin olduğu bilinmektedir (**Şekil 2.2**) (Haider vd., 2015).

2.7.1. Genel farmakolojik etkileri

Tiyadiazol halkası taşıyan bazı bileşiklerin, antiinflamatuvar, antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiparaziter, antileishmanial, antitüberküloz, anti-HIV, antinosiseptif, antikonvülsan, anksiyolitik-benzeri, antidepresan-benzeri ve herbisidal etki gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip oldukları rapor edilmiştir (Haider vd., 2015). **Şekil 2.3**'de sentezlenen bazı tiyadiazol türevleri ve farmakolojik aktiviteleri sunulmuştur.



Şekil 2.3. Bazı tiyadiazol türevleri ve farmakolojik aktiviteleri (Haider vd., 2015)

Son zamanlarda, yapılan çalışmalarda bazı 1,3,4-tiyadiazol içeren bileşiklerin antitümör aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Bu bileşiklerin, neoplastik hastalıkların ayırt edici özelliği olan kontrolsüz deoksiribo nükleik asit (DNA) replikasyonunu ve hücre bölünmesini hedefleyerek in vitro ve in vivo birçok kanser tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tiyadiazolün yapısında yer alan heteroatomların, tümör genizde kilit rolü olan kinazlar da dahil birçok biyolojik hedefle etkileşim oluşturabildiği bildirilmiştir (Jung vd., 2004; Gomha vd., 2018). Sentezlenen bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin insan kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivitelerini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, bazı türevlerin T47D hücrelerini (insan meme kanseri hücreleri) sisplatinden daha yüksek düzeyde inhibe ettiği gösterilmiştir (Matysiak, 2007). Yapılan bir başka çalışmada sentezlenen bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin HT-29 hücre hattına (insan kolon kanser hücreleri) karşı inhibe edici etki gösterdikleri ($GI_{50} < 10 \mu M$) rapor edilmiştir (Raj vd., 2018).

Bazı çalışmalarda, test edilen çeşitli 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bir çalışmada, sentezlenen bileşiklerin *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* gibi suşlara karşı ampisilin ile kıyaslanabilir düzeyde aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Khalilullah vd., 2014). Bazı tiyadiazol bileşiklerinin Gram pozitif bakterilere kıyasla Gram negatif bakterilere karşı daha duyarlı olduğu (Khalaj vd., 2011; Madhu vd., 2018) ve bazı türevlerin *Helicobacter pylori*'ye karşı güçlü aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Mirzaei vd., 2008). Çeşitli çalışmalarda, değişken grup olarak klor taşıyan bileşiklerin kloramfenikol ile karşılaştırıldığında daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği (Haider vd., 2015), güçlü antibakteriyel etkinin aromatik halka üzerinde elektron çeken kloro, bromo ve nitro gruplarının varlığına dayandığı bildirilmiştir (Lamani vd., 2009; Madhu vd., 2018).

Antitüberküloz aktivitenin araştırıldığı bazı çalışmalarda, sentezlenen bileşiklerin orta düzeyde antitüberküloz aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Kolavi vd. 2006; Akhaja ve Raval, 2011). Ayrıca, 1,3,4-tiyadiazol türevi bir bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis* de dahil olmak üzere çeşitli bakterilerde aromatik amino asitlerin sentezi için önemli olan shikimate dehidrojenaz enzimini inhibe edici etki gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu türevin farelerde akut tüberküloz enfeksiyonuna karşı etkili olduğu ve sahip olduğu farmasötik özellikler nedeniyle

antitüberküloz ilaç olarak geliştirilme potansiyelinin bulunduğu rapor edilmiştir (Deng vd., 2018).

Triazol ve imidazol gibi azol yapılı bileşikler, antifungal ilaçların bir grubunu oluşturmaktadır. Bu halka sistemleri ile biyoizoster olması, tiyadiazolü antifungal etki araştırmaları açısından önemli kılmaktadır (Karaburun vd., 2018). Yapılan çalışmalarda bazı tiyadiazol türevlerinin *Candida albicans*, *Candida lunata*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* ve *Fusarium solani* gibi mantarlara karşı antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Lamani vd., 2009; Khalilullah vd., 2014). Çeşitli 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin, standart ilaç olarak kullanılan ketokonazol ve flukonazol ile karşılaştırılabilir düzeyde antifungal aktivite sergilediği rapor edilmiştir (Karaburun vd., 2018; Madhu vd., 2018). Karaburun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, bazı bileşiklerin *Candida albicans* üzerine olan antifungal etkisinin ergosterol biyosentezinin inhibisyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Karaburun vd., 2018).

Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antileishmanial aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, sentezlenen bileşiklerin *Leishmania majör*'ün promastigot ve amastigot formlarına karşı etkisi araştırılmış ve bazı türevlerin iki forma karşı da antileishmanial aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri, 1,3,4-tiyadiazol-2-amin yapısının amin azotu üzerinden oksialkil veya aminoalkil süstitüsyonunun antileishmanial etkinliği arttırdığını ortaya koymuştur (Tahghighi vd., 2013).

Yapılan çalışmalarda bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin insan karbonik anhidraz (hCA) enzimi üzerinde önemli derecede inhibe edici etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Abdel-Hamid vd., 2007; Xiao vd., 2011; Altıntop vd., 2017).

2.7.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Tiyadiazol, sahip olduğu terapötik potansiyel sayesinde, SSS ile ilişkili ilaç geliştirme çalışmaları açısından önemli bir yapı iskeletidir. Tiyadiazol halkasında yer alan kükürt atomunun, SSS'de aktif olan ilaçlar için önemli düzeyde yağda çözünürlük sağladığı bilinmektedir (Altıntop vd., 2016).

Bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antinosiseptif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sentezlenen bileşiklerin morfin ve aspirine kıyasla daha güçlü etki gösterdiği bildirilmiştir (Salgin-Gökşen vd., 2007). Sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin analjezik etkilerinin morfin ile kıyaslandığı çalışmalarda, sıcak plaka ve kuyruk

sıkıştırma testlerinde farelerin yanıt sürelerinin arttığı, asetik asid ile indüklenen kıvranma testinde ise farelerin kıvranma sayılarının azaldığı ve dolayısıyla bileşiklerin antinosiseptif etki gösterdikleri bildirilmiştir (Can vd., 2012; Altıntop vd., 2016).

Antikonvülsan aktivitenin araştırıldığı çalışmalarda, bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin maksimal elektro-şok kaynaklı konvülsiyon modeli ve pentilenetetrazol kaynaklı klonik konvülsiyon modelinde, antikonvülsan aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Pattanayak vd., 2009; Sharma vd., 2014). Yapılan başka bir çalışmada ise bazı 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin aktiviteleri valproik asit ile karşılaştırılmış ve bazı bileşiklerin daha iyi antikonvülsan etki ve daha az teratojenik etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Okada vd., 2008).

1,3,4-tiyadiazol bileşikleri antidepresan ve anksiyolitik-benzeri aktivitelerin araştırıldığı çalışmalara da konu olmuştur. Sentezlenen bazı türevlerin anksiyolitik ve antidepresan-benzeri aktivite sergilediği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, gözlenen farmakolojik etkinin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayan serotonerjik sistemle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Clerici vd., 2001). Antidepresan ve anksiyolitik-benzeri aktivitenin araştırıldığı bir başka çalışmada, sentezlenen bileşiklerden elektron çekici süstitüent taşıyan türevlerin, diğer türevlere kıyasla daha güçlü farmakolojik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Sharma vd., 2014). Başka bir çalışmada sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevlerinden metoksi ve dimetil amino grubuna sahip moleküllerin güçlü antidepresan-benzeri aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Yusuf vd., 2008). Fluoksetin referans alınarak yapılan bazı çalışmalarda, kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerinin önemli ölçüde kısaldığı ve dolayısıyla test edilen 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antidepresan-benzeri etki gösterdiği bildirilmiştir (Can vd., 2012; Can vd., 2018).

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmalarda aynı yaşta olan erkek Balb/c fareler (30-35 g) kullanılmıştır. Deney hayvanları Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilmiştir. Deney hayvanları 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsüne sahip, $24\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda barındırılmışlardır. Deney hayvanları standart hayvan yemi ile beslenmişler ve ortama alışmaları amacıyla deneylerden en az 48 saat önce deneylerin yapılacağı laboratuvarlara alınmışlardır. Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Fluoksetin hidroklorür	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Reboksetin mesilat hidrat	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
α -metil-para-tirozin metil ester	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
p-klorofenilalanin metil ester	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Nalokson hidroklorid dehidrat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Ayçiçek yağı	(Migros, Türkiye)
Metil izotiyosiyanat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Etil izotiyosiyanat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Metoksietil izotiyosiyanat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
İzopropil izotiyosiyanat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Allil izotiyosiyanat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
İzobütil izotiyosiyanat	(TCI, Eschborn, Almanya)
Fenil izotiyosiyanat	(Merck, Darmstadt, Almanya)

4-Metilfenil izotiyosiyanat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Hidrazin hidrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Karbondisülfid	(Merck, Darmstadt, Almanya)
2-Bromo-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Sodyumhidroksit	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Hidroklorik asit	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Aseton	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Potasyum karbonat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Petrol Eteri	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Etanol	(Tekkim, Bursa, Türkiye)
Etil Asetat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum plağı	(Merck, Darmstadt, Almanya)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Kuyruktan asma testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Rota-rod cihazı	(Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya)
Su banyosu	(Heto Tbus)
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	(Heidolph, MR 3003, Almanya)

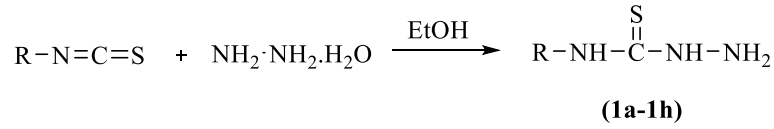
Elektronik terazi	(Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya)
Ultraviyole lambası	(Camag, Cabinet, İsviçre)
Erime derecesi tayin cihazı	(Mettler Toledo-MP90 Melting Point System, Amerika Birleşik Devletleri)
Infrared spektrofotometresi	(Shimadzu-IR Affinity-IS, Japonya)
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	(Bruker, UltraShield 300 MHz, Amerika Birleşik Devletleri)
Kütle spektrometresi	(Shimadzu, 8040- LC-MS-MS, Kyoto, Japonya)
Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi	(Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Kyoto, Japonya)
Kronometre	
Çeşitli cerrahi malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. N-sübstitüehidrazinkarbotiyomidlerin sentezi (1a-1h) (Yöntem A)

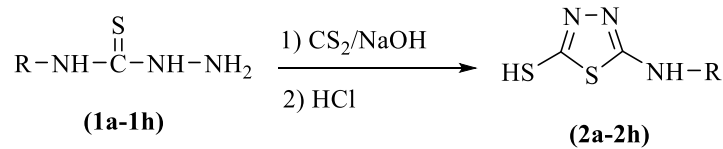
Uygun izotiyosiyanat türevi (0,01 mol) etanol (100 mL) içerisinde çözölmüş ve buz banyosuna alınmıştır. Hidrazin hidrat (0,02 mol, 1,2 gr), buz banyosunda etanol (100 mL) içerisinde porsiyonlar halinde karışına ilave edilmiştir. Reaksiyon bitimi ince tabaka kromatografisi (İTK) kontrolü ile tayin edildikten sonra karışım soğutulmuştur. **Şekil 4.1**'deki çöken ürün süzölerek alınmış, kurutulmuş ve metanolden çözücöden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.1. N-sübstitüehidrazinkarbotiyomidlerin sentezi

4.1.2. 5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol sentezi (2a-2h) (Yöntem B)

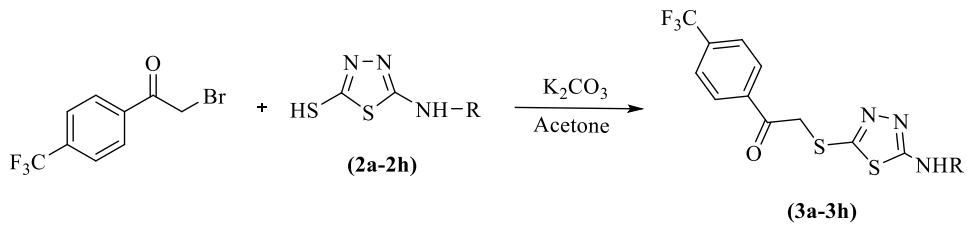
N-sübstitüehidrazinkarbotiyomid türevi **(1a-1h)** etanol içerisinde çözündürölmüştür. Bu çözeltili ile NaOH'ın (4,93 mmol, 0,20 g) etanoldeki çözeltilisi ve CS₂ (4,93 mmol, 0,30 mL) karıştırılarak geriçeviren soğutucu altında 4 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon bitimine İTK ile karar verildikten sonra reaksiyon içeriğı buzlu suya dökölmüş ve ortam çökme tamamlanana kadar %20'lik HCl ile asitlendirilmiştir. **Şekil 4.2**'deki çöken ürün süzölerek alınmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.2. 5-(Sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol sentezi

4.1.3. 2-((5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on sentezi (3a-3h) (Yöntem C)

5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol türevi (2a-2h) (4.1 mmol) ve 2-bromo-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (4,1 mmol, 0,11 g) potasyum karbonat katalizörlüğünde, aseton (30 mL) içerisinde, oda ısısında 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimine İTK ile karar verildikten sonra aseton alçak basınçta uçurulmuş, ortam su ile yıkanarak Şekil 4.3'deki ürün alınmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.3. 2-((5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on sentezi

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları

Anlatılan bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezler de kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen slika 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A, B ve C'de anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (3:1) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, erime derecesi tayin cihazı kullanılarak tespit edilmiştir. Bir ucu kapalı kılcal borulara ½ cm kadar konulan sentez bileşikleri

cihazın haznelerine yerleştirilmiş. İşlem bittiğinde cihazdan alınan videolar izlenerek erime noktası tayini yapılmıştır.

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Infrared spektrofotometresi kullanılarak bileşiklerin IR spektrumları elde edilmiştir. IR spektrofotometresi ATR ataçmanına toz maddeler uygulanarak spektrumlar çekilmiştir.

4.5. ^1H -NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları DMSO- d_6 içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana karşı 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.6. ^{13}C -NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları DMSO- d_6 içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana karşı 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklere ait kütle spektrumları, numunelerin asetonitril içerisindeki çözeltileri yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi cihazına enjekte edilerek alınmıştır.

4.8. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin tahmini absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve emilim (ADME) parametreleri “Online Molinspiration” programı kullanılarak hesaplanmıştır [http-1]. Sentezlenen bileşiklerin kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenliği “Online BBB Predictor” programı kullanılarak hesaplanmıştır [http-2].

4.9. Kimyasal Maddelerin Uygulanması

Deneyler için, sentezlenen tiyadiazol türevi bileşikler 30 mg/kg dozda intraperitoneal yolla uygulanmıştır (Sharma vd., 2011; Can vd., 2018). Test maddeleri çiçek yağında çözöldüğü için kontrol solüsyonu olarak çiçek yağı kullanılmıştır. Referans ilaç olarak fluoksetin (10 mg/kg, i.p.) ve reboksetin (20 mg/kg, i.p.) uygulanmıştır (Can vd., 2009; Can vd., 2011).

Test maddeleri deneyden 24, 5 ve 0.5 saat önce olmak üzere üç kez uygulanmıştır (Can vd., 2009; Can vd., 2012).

4.10. Davranış Deneyleri

4.10.1. Kuyruktan asma testi

Tiyadiazol türevi bileşiklerin antidepresan-benzeri aktivitelerini değerlendirmek için kuyruktan asma testi gerçekleştirilmiştir. Steru ve arkadaşları tarafından önceden tarif edilen yöntem benzer şekilde yapılan bu testte, fareler ayrı ayrı kuyruklarının yaklaşık 1 cm ucundan, yapışkan bir flaster ile yerden 30 cm yükseğe asılmışlardır. 6 dakikalık test süresinin son 4 dakikası boyunca hayvanların tamamen hareketsiz kaldıkları süre kronometre ile ölçölmüş ve hareketsiz kalma süresi olarak kaydedilmiştir (Steru vd., 1985; Can vd., 2017; Demir Özkay vd., 2017).

4.10.2. Modifiye zorlu yüzme testi

Tiyadiazol türevi bileşiklerin antidepresan-benzeri aktivitelerini değerlendirmek için modifiye zorlu yüzme testi de yapılmıştır. Test için $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 20 cm yüksekliğinde suyla doldurulmuş bir cam silindir (çap: 12 cm, yükseklik: 30 cm) kullanılmıştır. Deney aşamasından 24 saat önce fareler düzenekte 15 dakika boyunca yüzdürölerek alıştırma (training) yapılmıştır. Deney aşamasında ise farelerin hareketsiz kalma (sadece kafayı suyun üstünde tutmak için gereken hareketler), tırmanma (su seviyesinden yukarıya doğru hareketler) ve yüzme (su yüzeyinde yatay hareketler) süreleri 5 dakikalık test süresi boyunca kronometre ile ölçölmüştür. Düzenekte bulunan su her fareden sonra değıştirilmiştir. Alıştırmaların ve deneylerin sonunda hayvanlar

sudan çıkartılmış ve ısı kaynağının yardımı ile kurutulmuştur (Cryan vd., 2002; Can vd., 2017; Turan vd., 2019).

4.10.3. Rota-rod testi

Farelerin motor koordinasyon parametrelerini değerlendirmek için Rota-Rod testi yapılmıştır. Farelere deneylerden önceki ardışık üç gün boyunca üç kez alıştırma (training) yaptırılmış ve 16 rpm sabit hızda dönen milin üzerinde 180 s'den daha uzun süre kalabilen hayvanlar deneylere alınmıştır. Deneylerde Rota-rod cihazına konulan farelerin dönen milin üzerinden düşme süreleri cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir (Can vd., 2010; Kaplacikli vd., 2010).

4.11. Mekanizma Çalışmaları

Antidepresan-benzeri etkiye serotonerjik sistemin olası katılımının araştırılması amacıyla p-klorofenilalanin metil ester (PCPA, serotonin sentez inhibitörü) ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır. Farelere ardışık dört gün boyunca i.p. yolla PCPA (100 mg/kg) uygulanmış ve son PCPA enjeksiyonundan yirmi dört saat sonra test maddesi uygulamaları gerçekleştirilmiştir (Kwon vd., 2010; Can vd., 2017).

Antidepresan-benzeri etkiye katekolaminerjik sistemin olası katılımının araştırılması amacıyla α -metil-para-tirozin metil ester (AMPT, katekolamin sentez inhibitörü) ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır. AMPT, farelere test maddesi uygulamalarından 4 saat önce intraperitoneal (100 mg/kg) yolla uygulanmıştır (Kwon vd., 2010; Can vd., 2017).

Antidepresan-benzeri etkiye opioidderjik sistemin olası katılımının araştırılması amacıyla ise non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg, i.p.) ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır. Nalokson, farelere test maddesi uygulamalarından 15 dakika önce intraperitoneal (1 mg/kg) yolla uygulanmıştır (Rodrigues vd., 2002; Colla vd., 2014).

4.12. İstatistiksel Değerlendirme

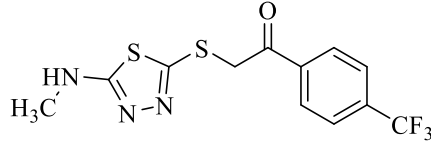
İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 6.01 paket programı kullanılmıştır. Davranış deneylerinden elde edilen veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Mekanizma çalışmaları sonucu elde edilen veriler ise çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından da Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 6.01 programından yararlanılmıştır. Sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-((5-(Metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3a)



Şekil 5.1. Bileşik 3a'ya ait molekül şekli

Şekil 5.1'de molekül yapısı yer alan 3a molekülü yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %88. E.D. 135,4-136,4 °C.

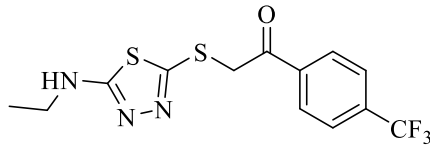
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3398 (N-H gerilim bandı), 1681 (C=O gerilim bandı), 835 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2,84 (3H, d, $J=4,8$ Hz, -CH₃), 4,84 (2H, s, -CH₂-), 7,71-7,75 (1H, m, -NH), 7,92 (2H, d, $J=8,28$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8,20 (2H, d, $J=8,13$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 31,52, 42,13, 124,17 (q, $J=271,1$ Hz), 126,20 (q, $J=3,6$ Hz), 129,77, 133,33 (q, $J=31,8$ Hz), 138,92, 148,79, 171,07, 193,47.

HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₂H₁₀N₃OF₃S₂ için Hesaplanan: 334,0290 Bulunan: 334,0278.

5.1.2. 2-((5-(Etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3b)



Şekil 5.2. Bileşik 3b'ye ait molekül şekli

Yöntem C'ye göre sentezlenen **3b** bileşiği **Şekil 5.2**'de gösterilmiştir. Verim: %82. E.D. 128,7-130,2 °C.

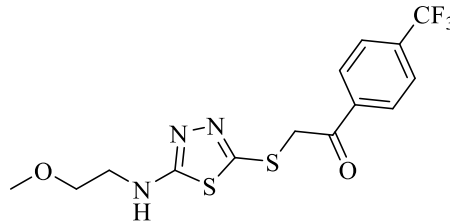
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3186 (N-H gerilim bandı), 1680 (C=O gerilim bandı), 825 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,14 (3H, t, $J=7,17$ Hz, $-\text{CH}_3$), 3,19-3,28 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 4,84 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7,78 (1H, t, $J=5,25$ Hz, $-\text{NH}$), 7,92 (2H, d, $J=8,28$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8,20 (2H, d, $J=8,13$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 14,63, 39,87, 42,10, 124,18 (q, $J=271,1$ Hz), 126,22 (q, $J=3,6$ Hz), 129,78, 133,33 (q, $J=31,8$ Hz), 138,93, 148,62, 170,13, 193,50.

HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OF}_3\text{S}_2$ için Hesaplanan: 348,0447 Bulunan: 348,0431.

5.1.3. 2-((5-((2-Metoksietil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3c)



Şekil 5.3. Bileşik 3c'ye ait molekül şekli

Yöntem C'ye göre sentezlenen **3c** bileşiği **Şekil 5.3**'de yer almaktadır. Verim: %80. E.D. 104,9-106,7 °C.

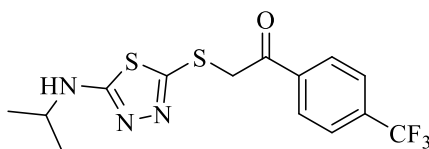
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3188 (N-H gerilim bandı), 1689 (C=O gerilim bandı), 829 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3,25 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3,41 (2H, t, $J=4,95$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3,45-3,49 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 4,85 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7,87-7,88 (1H, m, $-\text{NH}$), 7,92 (2H, d, $J=8,34$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8,20 (2H, d, $J=8,10$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 42,04, 44,44, 58,39, 70,40, 124,18 (q, *J*=270,9 Hz), 126,21 (q, *J*=3,6 Hz), 129,77, 133,33 (q, *J*=31,8 Hz), 138,94, 149,05, 170,07, 193,48.

HRMS (-*m/z*): [M+H]⁺: C₁₄H₁₄N₃O₂F₃S₂ için Hesaplanan: 378,0552 Bulunan: 348,0536.

5.1.4. 2-((5-(İzopropilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3d)



Şekil 5.4. Bileşik 3d'ye ait molekül şekli

Yöntem C'ye göre sentezlenen 3d bileşiği Şekil 5.4'de gösterilmiştir. Verim: %79. E.D. 109,6-112,2 °C.

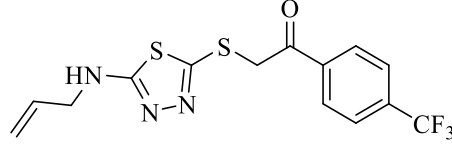
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3344 (N-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 829 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 1,15 (6H, d, *J*=6,45 Hz, -CH₃), 3,69-3,79 (1H, m, -CH₂-), 4,84 (2H, s, -CH₂-), 7,73 (1H, d, *J*=7,11 Hz, -NH), 7,92 (2H, d, *J*=8,22 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8,20 (2H, d, *J*=8,10 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 22,53, 42,07, 47,02, 124,17 (q, *J*=270,9 Hz), 126,21 (q, *J*=3,6 Hz), 129,77, 133,33 (q, *J*=31,8 Hz), 138,94, 148,47, 169,32, 193,51.

HRMS (-*m/z*): [M+H]⁺: C₁₄H₁₄N₃OF₃S₂ için Hesaplanan: 362,0603 Bulunan: 362,0604.

5.1.5. 2-((5-(Allilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3e)



Şekil 5.5. Bileşik 3e'ye ait molekül şekli

Şekil 5.5'de gösterilen 3e maddesi yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %82. E.D. 114,3-116,6 °C.

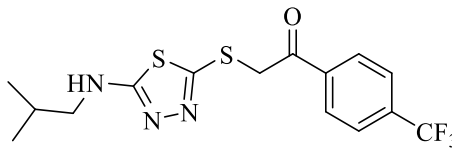
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3346 (N-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 829 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3,85-3,90 (2H, m, -CH₂), 4,86 (2H, s, -CH₂-), 5,10-5,25 (2H, m, -CH₂), 5,81-5,94 (1H, m, -CH), 7,92 (2H, d, $J=8,31$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 7,98 (1H, d, $J=5,46$ Hz, -NH), 8,20 (2H, d, $J=8,16$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 42,08, 47,12, 116,66, 124,18 (q, $J=271,1$ Hz), 126,22 (q, $J=3,6$ Hz), 129,77, 133,33 (q, $J=31,7$ Hz), 134,72, 138,93, 149,22, 170,10, 193,48.

HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₄H₁₂N₃OF₃S₂ için Hesaplanan: 360,0447 Bulunan: 360,0436.

5.1.6. 2-((5-(İzobutilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3f)



Şekil 5.6. Bileşik 3f'ye ait molekül şekli

Şekil 5.6'da yer alan **3f** maddesi yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %77. E.D. 101,8-104,1 °C.

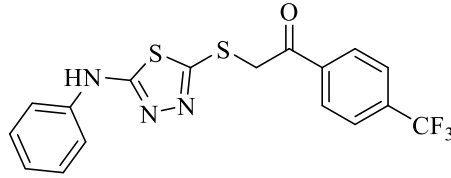
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3344 (N-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 827 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,88 (6H, d, $J=6,66$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1,78-1,91 (1H, m, $-\text{CH}$), 3,05 (2H, t, $J=5,8$ Hz, $-\text{CH}_2$), 4,84 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 7,84 (1H, t, $J=5,67$ Hz, $-\text{NH}$), 7,92 (2H, d, $J=8,25$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8,20 (2H, d, $J=8,10$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 20,46, 27,95, 42,07, 52,67, 124,17 (q, $J=270,9$ Hz), 126,20 (q, $J=3,6$ Hz), 129,77, 133,33 (q, $J=31,8$ Hz), 138,93, 148,44, 170,50, 193,51.

HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OF}_3\text{S}_2$ için Hesaplanan: 376,0760 Bulunan: 376,0758.

5.1.7. 2-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3g)



Şekil 5.7. Bileşik **3g**'ye ait molekül şekli

Yöntem C'ye göre sentezlenen **3g** bileşiği **Şekil 5.7**'de gösterilmiştir. Verim: %82. E.D. 164,3-166,9 °C.

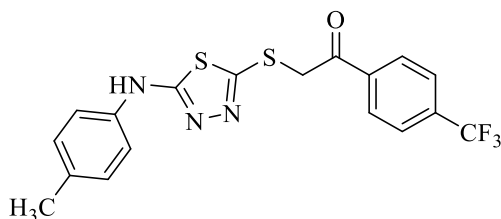
IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3346 (N-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 827 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 4,99 (2H, s, $-\text{CH}_2$), 6,99 (1H, t, $J=7,35$, Monosüstitüebenzen), 7,32 (2H, t, $J=7,47$ Hz, Monosüstitüebenzen), 7,55 (2H, d, $J=7,68$ Hz, Monosüstitüebenzen), 7,94 (2H, d, $J=8,43$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8,23 (2H, d, $J=8,19$ Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 10,41 (1H, s, $-\text{NH}$).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 41,92, 117,85, 122,39, 124,22 (q, *J*=264,2 Hz), 126,27 (q, *J*=3,6 Hz), 129,55, 129,78, 133,39 (q, *J*=31,7 Hz), 138,96, 140,82, 152,06, 165,46, 193,34.

HRMS (-*m/z*): [*M*+*H*]⁺: C₁₇H₁₂N₃OF₃S₂ için Hesaplanan: 396,0447 Bulunan: 396,0435.

5.1.8. 2-((5-(*p*-tolilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (3h)



Şekil 5.8. Bileşik **3h** 'ye ait molekül şekli

Yöntem C'ye göre sentezlenen **3h** maddesi **Şekil 5.8**'de yer almaktadır. Verim: %82. 118,6-120,5 °C.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3346 (N-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 827 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 2,24 (3H, s, -CH₃), 4,97 (2H, s, -CH₂), 7,12 (2H, d, *J*=7,11, 1,4-Disüstitüebenzen), 7,43 (2H, t, *J*=8,43 Hz, Monosüstitüebenzen), 7,94 (2H, d, *J*=8,37 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 8,23 (2H, d, *J*=8,40 Hz, 1,4-Disüstitüebenzen), 10,27 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 20,80, 41,93, 117,99, 123,71 (q, *J*=266,8 Hz), 126,27 (q, *J*=3,6 Hz), 129,78, 129,94, 131,48, 138,20 (q, *J*=34,3 Hz), 151,54, 153,70, 157,17, 165,70, 193,34.

ESI-MS (*M*+1): 410.

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Tez çalışmaları kapsamında sentezi gerçekleştirilen orijinal bileşiklerin (**3a-3h**) yapıları IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin molekül şekilleri **Şekil 5.1-5.8**'de ve spektrumları **EK2-EK33**'de sunulmuştur.

5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak amin (-NH-) fonksiyonel grubunun mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklere ait IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan sekonder amine ait spesifik gerilim bandı $3188\text{-}3398\text{ cm}^{-1}$ aralığında elde edilmiştir. Yine spektrumlar incelendiğinde yapıda ortak olarak bulunan karbonile ait spesifik gerilim bandı $1680\text{-}1703\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir. Sentez ürünlerinin hepsi yapılarında 1,4-disüstitüe benzen halkası taşımaktadır. Bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandı $825\text{-}835\text{ cm}^{-1}$ aralığında elde edilmiştir.

5.2.2. NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

5.2.2.1. ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

2-((5-(süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on türevlerinin kimyasal yapılarında ortak olarak 4-triflorometilbenzen ve tiyadiazol sistemleri mevcuttur. Bu halka sistemlerine ek olarak tiyadiazol halkasının 5. konumundaki sülfür atomuna bağlı metilen (-CH₂-) grubu ve 2. konumundaki sekonder amin grubu tüm bileşiklerde ortak olarak bulunan yapılardır. Metilen grubu protonları $4,84\text{-}4,99\text{ ppm}$ aralığında beklenildiği gibi singlet olarak gözlemlenmiştir. Alifatik süstitüsyon taşıyan amin grubu protonları $7,71\text{-}7,98\text{ ppm}$ aralığında; aromatik süstitüsyon taşıyan amin grubu protonları ise 10 ppm civarında gözlemlenmiştir.

Fenil halkası 1,4-disüstitüe halde iken AA'BB' spin sistemine uyar. Fenil halkasına bağlı olan süstitüent veya süstitüentlerin elektron verici ve elektron çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların $7,27\text{ ppm}$ de singlet olarak

verdikleri pikin değeri ve şeklinde değışiklikler aromatik halkaya bağı proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri artar. Aromatik halkaya bağı olan proton etrafında bulunan yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri azalır. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağılandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının perdelenmesi de azalır ve buna bağı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değeri aşağı alana doğru kayar (Erdik, 1993; Ören vd., 1998). Sentezlenen bileşiklerde triflorometil grubu taşıyan 1,4-disübstitüe fenil halkasına ait protonların pikleri 7,92-7,94 ppm ve 8,20-8,23 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

5.2.2.2. ¹³C-NMR spektrumlarının değeriendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar ¹³C-NMR spektrumlarında genel olarak beklenildiği gibi pikler vermiştir. 1,4-disübstitüe fenil için karbon atomlarının elektronik çevrelerine göre özdeş olanlar dikkate alınarak toplam karbon sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir. Aynı zamanda yapıda bulunan –CF₃ grubundan kaynaklanan C-F yarılmaları dikkate alınarak toplam karbon sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir. Bileşiklere ait spektrumlarda hepsinde ortak olarak bulunan karbonil grubu 193,34-193,47 ppm aralığında pik vermiştir. Bunun dışında kalan alifatik karbonlar 14,63-70,40 ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 116,66-193,51 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

5.2.3. Kütle spektrumlarının değeriendirilmesi

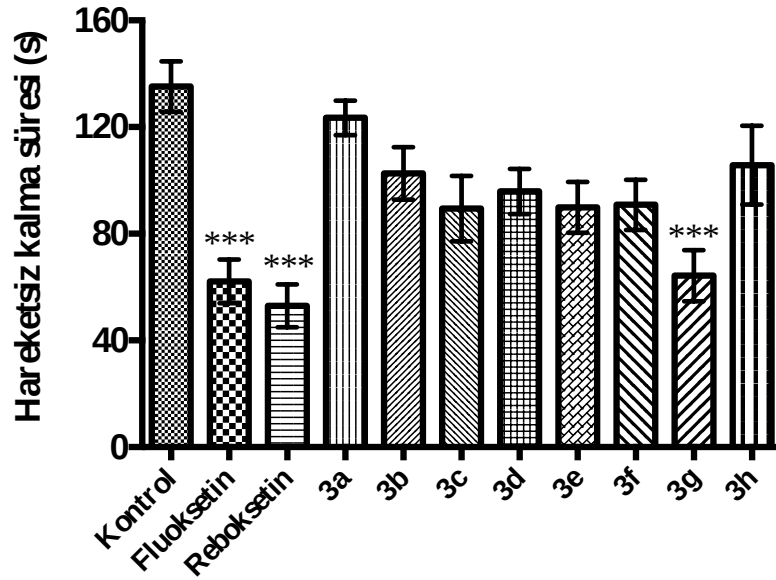
Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Molekül iyonu ve kaydedilen molekül bölünmeleri +1 yük taşıdıklarından m/e değeri molekül ağırlığı değeri ile uyumluluk gösterir (Jayakumar vd., 2012). Bu nedenle hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleküler iyon pikleri; M+1 pikleri) spektrumlarda gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen

şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

5.3. Kuyruktan Asma Testine İlişkin Bulgular

Tiyadiyazol türevi test bileşiklerinin (30 mg/kg) farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.9**'da gösterilmiştir [F(10,66)=6,542, p<0,001].

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **3g** kodlu bileşiğin ve referans ilaçlar olan fluoksetin ve reboksetin'in farelerin hareketsiz kalma sürelerini, kontrol grubunun hareketsiz kalma sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. Bu testte, **3a-3f** ve **3h** kodlu bileşikler farelerin hareketsiz kalma sürelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.9**).



Şekil 5.9. Test bileşikleri (**3a-3h**, 30 mg/kg), fluoksetin (10 mg/kg) ve reboksetin (20 mg/kg) uygulamalarının farelerin kuyruktan asma testinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ***p<0,001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=7.

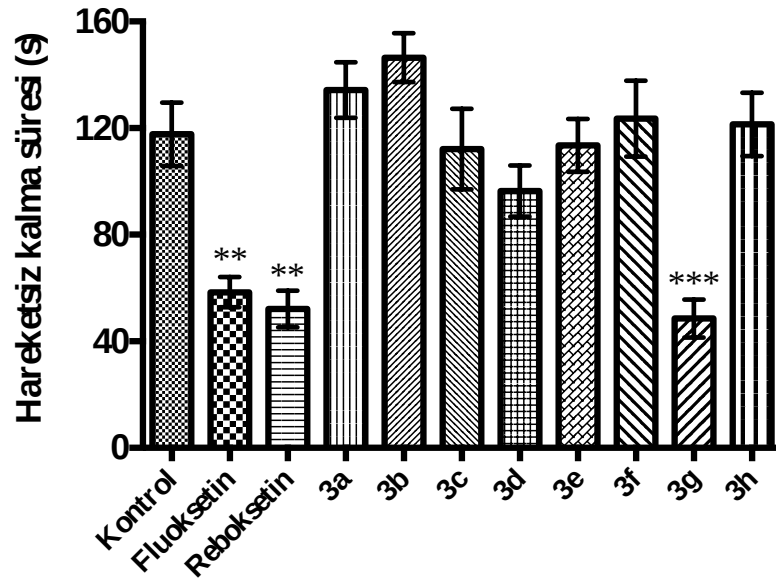
Kuyruktan asma testi ajanların ya da ilaçların antidepresan-benzeri etkilerini araştırmak üzere sıklıkla kullanılan bir testtir. Bu testte, kuyruklarından asılan deney hayvanları kısa süreli ve kaçmalarının mümkün olmadığı stresli bir duruma maruz bırakılmaktadırlar. Bu ortamda deney hayvanları kaçış odaklı hareketlerin ardından hareketsiz kalmaktadırlar. Test kapsamında, deney hayvanlarının hareketsiz kaldıkları süre ölçülmektedir. Deney hayvanlarının depresyon-benzeri durumları ile ilişkilendirilen hareketsiz kalma davranışını azaltan ajanların antidepresan-benzeri etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir (Steru vd., 1985; Cryan vd., 2005; Can vd., 2013; Pytka vd., 2016; Can vd., 2017; Demir Özkay vd., 2017; Orzelska-Górka vd., 2019).

Bu çalışmada, **3g** kodlu bileşiğin kuyruktan asma testinde farelerin hareketsiz kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmış olması **3g** kodlu türevin antidepresan-benzeri etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

5.4. Modifiye Zorlu Yüzme Testine İlişkin Bulgular

Tiyadiyazol türevi test bileşiklerinin (30 mg/kg) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.10**'da gösterilmiştir [$F(10,66)=10,40$, $p<0.001$].

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **3g** kodlu bileşiğin farelerin hareketsiz kalma sürelerini, kontrol grubunun hareketsiz kalma sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. Bu testte, referans ilaç olarak kullanılan fluoksetin ve reboksetin uygulamalarının da farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısalttığı belirlenmiştir. Deney hayvanlarının hareketsiz kalma süreleri üzerine **3a-3f** ve **3h** kodlu bileşikler etkisiz bulunmuştur (**Şekil 5.10**).



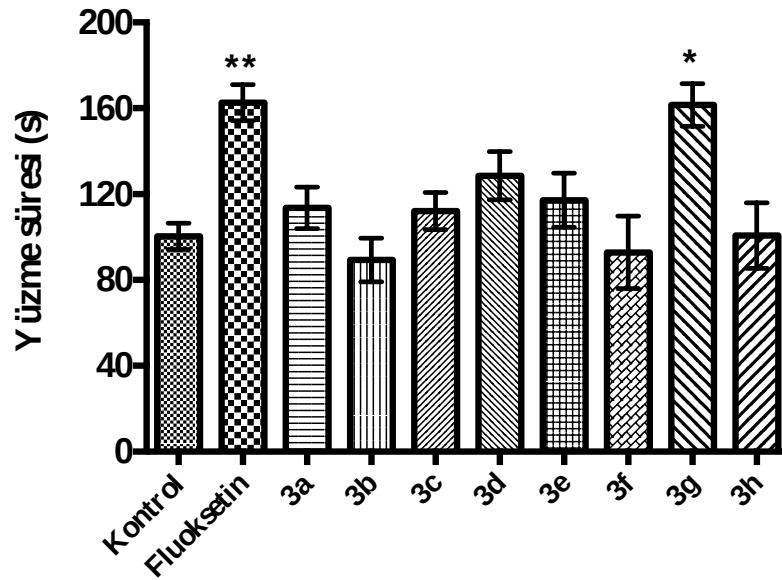
Şekil 5.10. Test bileşikleri (3a-3h, 30 mg/kg), fluoksetin (10 mg/kg) ve reboksetin (20 mg/kg) uygulamalarının farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Antidepresan-benzeri etki tarama çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir diğer yöntem ise modifiye zorlu yüzme testidir. Modifiye zorlu yüzme testi, Porsolt'un zorlu yüzme testinin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılacak biçimde modifiye edilmiş şeklidir. Bu testte, deney hayvanları kaçmalarının mümkün olmadığı dar bir silindirde yüzmeye zorlanmaktadır. Deney hayvanları kaçış odaklı hareketlerden sonra davranışsal çaresizliği yansıttığı kabul edilen hareketsiz kalma davranışını sergilemektedirler. Test süresince deney hayvanlarının hareketsiz kaldıkları süre ölçülmektedir. Deney hayvanlarının hareketsiz kalma davranışındaki azalma, antidepresan-benzeri etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Porsolt vd., 1977; Can vd., 2013; Pytka vd., 2016; Can vd., 2017; Turan vd., 2019).

Bu çalışmada, **3g** kodlu bileşiğin modifiye zorlu yüzme testinde de farelerin hareketsiz kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmış olması, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisi bir kez daha ortaya koymuştur.

Tiyadiyazol türevi test bileşiklerinin (30 mg/kg) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen yüzme süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.11**'de gösterilmiştir [F(9,60)=5,303, $p<0,001$].

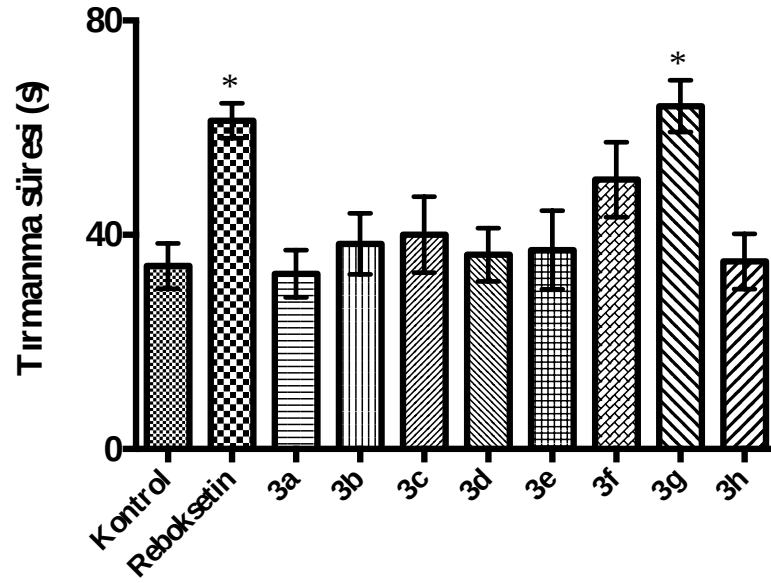
Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **3g** kodlu bileşiğin ve referans ilaç fluoksetin'in farelerin yüzme sürelerini, kontrol grubunun yüzme sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığını ortaya koymuştur. Bu testte, **3a-3f** ve **3h** kodlu bileşikler farelerin yüzme sürelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.11**).



Şekil 5.11. Test bileşikleri (**3a-3h**, 30 mg/kg) ve fluoksetin (10 mg/kg) uygulamalarının farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen yüzme süreleri üzerine etkileri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p<0,05$; ** $p<0,01$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Tiyadiyazol türevi test bileşiklerinin (30 mg/kg) farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen tırmanma süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.12**'de gösterilmiştir [$F(9,60)=4,277$, $p<0,001$].

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri, **3g** kodlu bileşiğin farelerin tırmanma sürelerini, kontrol grubunun tırmanma sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırdığını ortaya koymuştur. Bu testte, referans ilaç olarak kullanılan reboksetin uygulamalarının da farelerin tırmanma sürelerini artırdığı belirlenmiştir. Deney hayvanlarının tırmanma süreleri üzerine **3a-3f** ve **3h** kodlu bileşikler etkisiz bulunmuştur (**Şekil 5.12**).



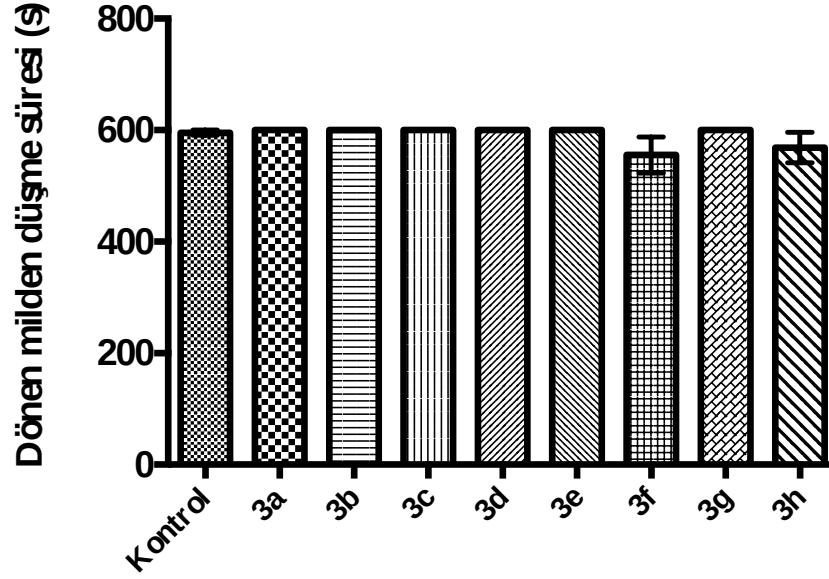
Şekil 5.12. Test bileşikleri (3a-3h, 30 mg/kg) ve reboksetin (20 mg/kg) uygulamalarının farelerin modifiye zorlu yüzme testinde ölçülen tırmanma süreleri üzerine etkileri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Modifiye zorlu yüzme testinde, Porsolt'un zorlu yüzme testinden farklı olarak deney hayvanlarının yüzme ve tırmanma davranışları da değerlendirilmektedir. Söz konusu aktif davranışların analizi, antidepresan-benzeri etkiye aracılık eden olası mekanizmalara ilişkin fikir vermektedir. Bu testte, deney hayvanlarının yüzme davranışlarını artıran maddelerin antidepresan-benzeri etkilerinin daha ziyade serotonerjik; tırmanma davranışlarını artıran maddelerin antidepresan-benzeri etkilerinin daha ziyade katekolaminerjik mekanizmalar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cryan vd., 2002; Slattery ve Cryan, 2012; Can vd., 2013; Pytka vd., 2016).

Bu çalışmada, farelerin hareketsiz kalma sürelerini azaltan **3g** kodlu bileşiğin deney hayvanlarının yüzme ve tırmanma sürelerini artırmış olması, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisinde hem serotonerjik hem de katekolaminerjik nörotransmisyonun rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

5.5. Rota-rod Testine İlişkin Bulgular

Tiyadiyazol türevi test bileşiklerinin (30 mg/kg) farelerin Rota-rod testinde ölçülen dönen milden düşme süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.13**'de gösterilmiştir [$F(8,54)=1,393$, $p>0,05$].



Şekil 5.13. Test bileşikleri (3a-3h, 30 mg/kg) uygulamalarının farelerin Rota-rod testinde ölçülen dönen milden düşme süreleri üzerine etkileri. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testleri sonucunda, **3a-3h** kodlu bileşiklerin farelerin dönen milden düşme sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir (**Şekil 5.13**). Bu bulgular, bu çalışmada ortaya konulan antidepresan-benzeri etkinliğin farelerin motor koordinasyonlarındaki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur.

5.6. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

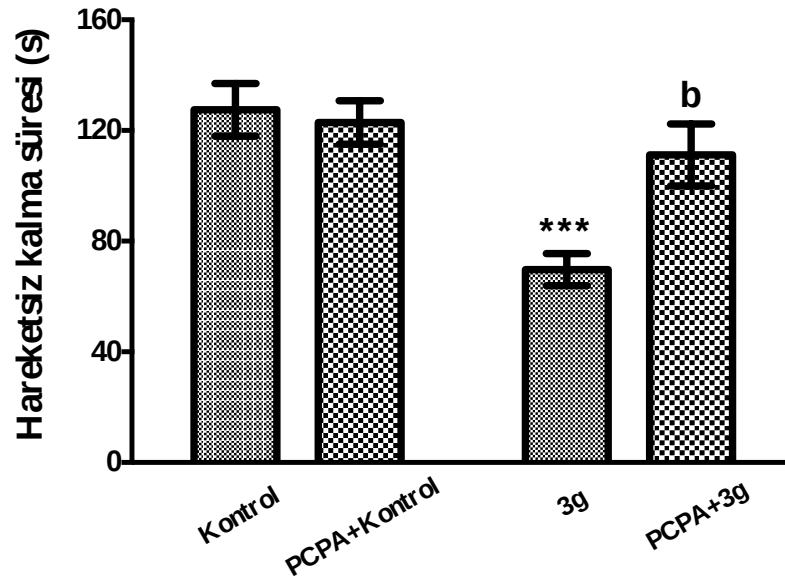
Antidepresan-benzeri etki tarama testleri sonucunda, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etki gösterdiği belirlenmiştir. Tez çalışmaları kapsamında, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisine aracılık eden olası mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Bu amaçla **3g** kodlu bileşiğin

antidepresan-benzeri etkinliğine serotonerjik, katekolaminerjik ve opioiderjik sistemlerin olası katılımları araştırılmıştır.

5.6.1. Monoaminerjik sistemin olası katılımının araştırıldığı çalışmalara ilişkin bulgular

Monoaminerjik sistem duygu-durumun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Serotonerjik ve/veya katekolaminerjik sistemlerin işlevlerinde oluşan aksaklıklar depresyon patogenezi ile yakın ilişkilidir. Günümüzde antidepresan olarak kullanılan ilaçların önemli bir kısmı sinaptik aralıkta monoamin miktarını artıran ilaçlardır (Perez-Caballero vd., 2009). Bu bilgilerden hareketle, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin olası katılımlarını incelemek üzere sırasıyla PCPA ve AMPT ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır.

Kuyruktan asma testinde **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine PCPA ön-uygulamasının etkileri **Şekil 5.14**'de gösterilmiştir.

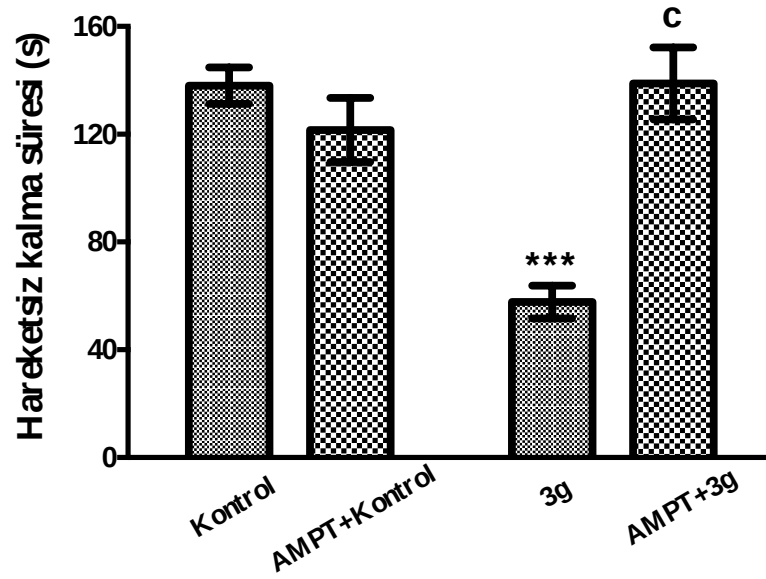


Şekil 5.14. Kuyruktan asma testinde **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine PCPA ön-uygulamalarının etkileri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p < 0,001$, **3g** kodlu bileşik uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^b $p < 0,01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde hem tedavi faktörünün [$F(1,24)=15,51$, $p<0,001$] hem de ön-uygulama faktörünün [$F(1,24)=4,370$, $p<0,05$] etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca tedavi ve ön-uygulama faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim [$F(1,24)=6,807$, $p<0,05$] bulunmaktadır. Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testi, PCPA ön-uygulamalarının **3g** kodlu bileşiğin uygulanması ile farelerin hareketsiz kalma sürelerinde meydana gelen azalmayı geri döndürdüğünü ($p<0,01$) ortaya koymuştur (**Şekil 5.14**).

Triptofan hidroksilaz enzimi inhibitörü olan PCPA ilaçların ya da ajanların antidepresan-benzeri etkilerinde serotonerjik sistemin olası rolünü araştırmak amacı ile sıklıkla kullanılan bir ajandır. Dört ardışık gün 100 mg/kg dozda uygulanan PCPA'nın farelerin SSS'lerinde serotonin biyosentezini sonlandırdığı ve endojen serotonin depolarının %60-90 oranında tükenmesine neden olduğu rapor edilmiştir. PCPA uygulamalarının santral katekolamin düzeylerini ise etkilemediği bildirilmiştir (Redrobe vd., 1998; Wang vd., 2008; Gonçalves vd., 2012). Bu çalışmada, PCPA ön-uygulamalarının **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etkiyi geri çevirmiş olması, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisine serotonerjik sistemin katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur.

Kuyruktan asma testinde **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine AMPT ön-uygulamasının etkileri **Şekil 5.15**'de gösterilmiştir. Çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde hem tedavi faktörünün [$F(1,24)=9,865$, $p<0,01$] hem de ön-uygulama faktörünün [$F(1,24)=10,41$, $p<0,01$] etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, tedavi ile antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [$F(1,24)=23,66$, $p<0,001$]. Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testi, AMPT ön-uygulamalarının **3g** kodlu bileşiğin uygulanması ile farelerin hareketsiz kalma sürelerinde meydana gelen azalmayı geri döndürdüğünü ($p<0,001$) ortaya koymuştur.



Şekil 5.15. Kuyruktan asma testinde **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine AMPT ön-uygulamalarının etkileri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0,001$, **3g** kodlu bileşik uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^c $p<0,001$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

İlaçların ya da ajanların antidepresan-benzeri etkilerine katekolaminerjik sistemin olası katılımını araştırmak için tirozin hidroksilaz enzimini inhibe eden bir ajan olan AMPT kullanılmaktadır. Bu ajanın farelerin beyinlerinde noradrenalin (%53) ve dopamin (%57) seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. AMPT ön-uygulamalarının serotonin seviyelerini ise etkilemediği rapor edilmiştir (Mayorga vd., 2001; Cunha vd., 2013; Fajemiroye vd., 2015). Bu çalışmada, AMPT ön-uygulamalarının **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri benzeri etkiyi geri çevirmiş olması, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisine katekolaminerjik sistemin katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur.

PCPA ve AMPT çalışmaları sonucunda elde edilen bulgular, modifiye zorlu yüzme testleri sonucunda **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisinde serotonerjik ve katekolaminerjik sistemlerin rol oynayabileceğine ilişkin öngörümüzü desteklemektedir.

5.6.2. Opioiderjik sistemin olası katılımının araştırıldığı çalışmalara ilişkin bulgular

Duygudurum bozukluklarında endojen opioidlerin rolü olduğu çeşitli farmakolojik, nörokimyasal ve davranışsal bulgular ile ortaya koyulmuştur. Endojen opioid peptidlerin ve reseptörlerinin, duygudurum ve davranışların düzenlenmesi ile ilişkili limbik sistem bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu rapor edilmiştir (Mansour vd., 1988). Depresyon hastalarında endojen opioid aktivitesinde yetersizlikler olduğu bildirilmiştir (Pickar vd., 1980). Ayrıca opioid antagonist naltrekson'un kronik olarak uygulanmasının depresyon-benzeri sendroma neden olduğu rapor edilmiştir (Hollister vd., 1981).

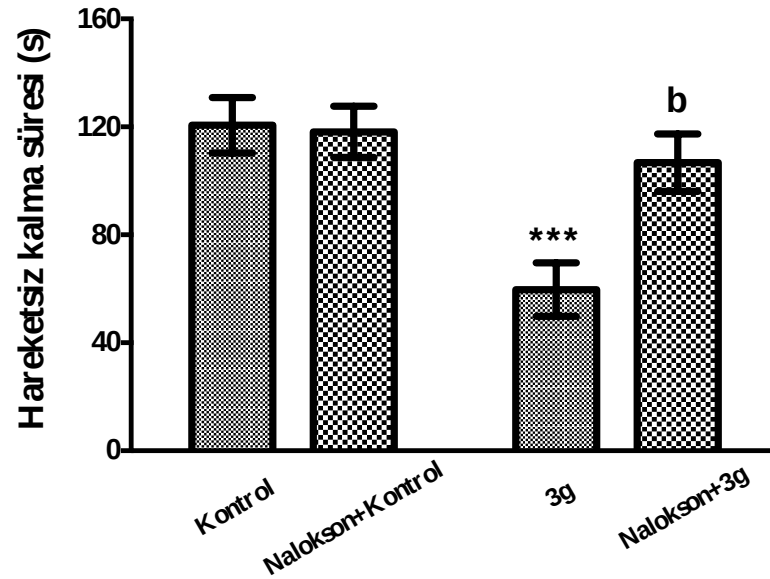
Yapılan çalışmalarda opioid reseptörler üzerine etki gösteren çeşitli ligandların antidepresan-benzeri etki gösterebildikleri rapor edilmiştir. Depresyon ile ilişkilendiren opioid reseptör alt-tiplerinden biri μ reseptörlerdir. μ reseptörlere selektif peptidler olan endomorfine-1 ve endomorfine-2'nin antidepresan-benzeri etki gösterdikleri ve bu etkinin beta-funaltreksamin tarafından ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (Fichna vd., 2007). Ek olarak, μ -opioid reseptörlerine zayıf fakat etkili bir şekilde bağlanan santral etkili analjezik tramadol'un, zorlu yüzme testinde ve öğrenilmiş çaresizlik modelinde antidepresan-benzeri etki gösterdiği rapor edilmiştir (Rojas-Corrales vd., 1998; Rojas-Corrales vd., 2002). μ reseptörlere benzer şekilde, δ -opioid reseptörleri aktive eden agonistlerin de deneysel depresyon modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Tejedor-Real vd., 1998; Broom vd., 2002; Saitoh vd., 2004; Torregrossa vd., 2006; Vergura vd., 2008). Diğer yandan, literatürde κ -opioid reseptörleri bloke eden ajanlar antidepresan etkinlik ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, nor-binaltorfimin, 5'-guanidinonaltrindol, 5'-asetamidinoetilnaltrindol gibi κ -opioid reseptör antagonistlerinin zorlu yüzme testinde ve öğrenilmiş çaresizlik modelinde antidepresan-benzeri etkiler gösterdikleri rapor edilmiştir (Newton vd., 2002; Mague vd., 2003; Shirayama vd., 2004). Enkefalin degrade edici enzim inhibitörlerinin de farklı depresyon modellerinde aktif olduğu bildirilmiştir (Baamonde vd., 1992; Tejedor-Real vd., 1995; Tejedor-Real vd., 1998).

Bazı opioid ilaçların antidepresan etki potansiyelleri klinik olarak da araştırılmıştır. Oksikodon ve oksimorfon gibi μ -opioid agonistlerinin şiddetli ve refrakter majör depresyonlu hastalarda; parsiyel agonist buprenorfinin ise refrakter depresyonda duygu-durumu iyileştirdiği bildirilmiştir (Bodkin vd., 1995; Stoll ve

Rueter, 1999). Refrakter depresyon ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada elektrokonvülsif tedavinin β -endorfinin plazma seviyelerini artırdığı, dolayısıyla opioid peptidlerin bu tip depresif bozukluğun tedavisinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Ghadirian vd., 1988). Klinikte kullanılan antidepresan ilaçların opioid sistem ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, çeşitli antidepresan ilaçların etkinliğine opioidderjik sistemin aracılık ettiğini gösteren çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür (de Felipe vd., 1989; Tejedor-Real vd., 1995; Berrocso vd., 2004; Ide vd., 2010).

Yukarıda verilen tüm bilgiler, duygu-durum bozukluklarında opioid sistemin rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında **3g** kodlu türevin antidepresan-benzeri etkisine opioidderjik sistemin olası katılımı da araştırılmıştır. Bu amaçla, non-selektif opioid reseptör antagonisti nalokson ile mekanizma çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Kuyruktan asma testinde **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine nalokson ön-uygulamasının etkileri **Şekil 5.16**'de gösterilmiştir.



Şekil 5.16. Kuyruktan asma testinde **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri etki üzerine nalokson ön-uygulamalarının etkileri. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p < 0,001$, **3g** kodlu bileşik uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ^b $p < 0,01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n = 7$.

Çift yönlü ANOVA sonuçları, farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerinde hem tedavi faktörünün [$F(1,24)=12,86$, $p<0,01$] hem de ön-uygulama faktörünün [$F(1,24)=4,891$, $p<0,05$] etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca tedavi ve ön-uygulama faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim [$F(1,24)=6,015$, $p<0,05$] bulunmaktadır. Çift yönlü varyans analizini takiben uygulanan çoklu karşılaştırma testi, nalokson ön-uygulamalarının **3g** kodlu bileşiğin uygulanması ile farelerin hareketsiz kalma sürelerinde meydana gelen azalmayı geri döndürdüğünü ($p<0,01$) ortaya koymuştur (**Şekil 5.16**).

Bu çalışmada, nalokson ön-uygulamalarının **3g** kodlu bileşik ile indüklenen antidepresan-benzeri benzeri etkiyi geri çevirmiş olması, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisine opioidergik sistemin katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, bütün bulgular birlikte değerlendirildiğinde, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etki gösterdiği ve bu etkinin serotonergik, katekolaminergik ve opioidergik sistemler ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, monoaminergik ve opioidergik sistemlerin duygu-durumu düzenlemekteki karşılıklı etkileşimini ortaya koyan önceki çalışmaları desteklemesi açısından son derece değerlidir (McHugh ve Kelly, 2018).

5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin ve Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bilindiği gibi kimyasal bileşiklerin farmakolojik etkileri ile fizikokimyasal özellikleri yakından ilişkilidir. Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen ve antidepresan-benzeri etkileri incelenen bileşiklerin çeşitli fizikokimyasal parametre değerleri Molinspiration programı kullanılarak hesaplanmıştır.

İlaç adayı bir bileşiğin yüksek farmakolojik aktivite ve düşük toksisite profiline sahip olması, bu bileşiğin ilaç haline gelebilmesi için yeterli değildir. Yüksek farmakolojik aktivite ve düşük toksisite profili yanında ilaç adayı bileşiğin ideal bir farmokinetik sergilemesi gerekmektedir. Son yıllarda bilgisayar destekli ilaç geliştirme çalışmaları, ilaç adaylarının ADME profillerinin tahminini son derece kolaylaştırmıştır.

Bu çalışmada, **3a-3h** kodlu bileşiklerin ADME özelliklerini hesaplamak için online Molinspiration yazılımı kullanılmıştır [http-1]. Bu program, Lipinski'nin beş kuralı prensibine dayanmaktadır. Lipinski'nin beş-kuralı, ilaç adayı bir molekülün aktif ilaç molekülü olabilmesi için sağlaması gereken özellikleri değerlendirmektedir. Bu kurala göre etkili bir ilacın birden fazla parametre ihlali (Pİ) göstermemesi gerekmektedir.

SSS'yi hedef alan ilaçlar önce KBB'yi geçebilmelidir. İlaç moleküllerinin KBB'ye nüfuz edememesi, SSS ile ilişkili ilaç adayları için önemli bir engeldir ve ilaç keşfi ve geliştirilmesi çalışmalarının erken safhalarında ele alınmalıdır. Bu nedenle, yeni bileşiklerin KBB'yi geçip geçemeyeceklerini tahmin etmek büyük önem taşımaktadır (Carpenter vd., 2014). Bu noktadan hareketle, sentezlenen bileşiklerin (**3a-3h**) KBB'yi geçme potansiyelleri, CBLigand-BBB sunucusu tarafından hesaplanmıştır [http-2].

Tablo 5.1'de sentezlenen bileşiklerin ADME parametreleri (moleküler ağırlık (MA), topolojik polar yüzey alanı (TPYA), öngörülen oktanol/su partiyon kat sayısı (log P), sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerinden alınacak tahmini hidrojen bağı sayısı (AHB), sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerine verilecek tahmini hidrojen bağı sayısı (VHB), moleküler hacim (MH), Pİ sayısı ve KBB'yi geçebilme potansiyeli verilmektedir.

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklere ait tahmini ADME parametreleri

Bileşik	MA	TPYA	logP	AHB	VHB	MH	Pİ	KBB
3a	333.36	54.88	3.28	4	1	252.03	0	+
3b	347.39	54.88	3.65	4	1	268.83	0	+
3c	363.39	64.12	3.25	5	1	277.81	0	+
3d	361.41	54.88	3.95	4	1	285.41	0	+
3e	359.40	54.88	3.92	4	1	280.00	0	+
3f	375.44	54.88	4.40	4	1	302.22	0	+
3g	395.43	54.88	5.41	4	1	306.87	1	+
3h	409.46	54.88	5.86	4	1	323.43	1	+

Tablo 5.1'e göre, elde edilen bileşikler için yapılan tüm hesaplamalar, söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etki gösterebilmeleri için gerekli olan KBB değerinin (+) olduğuna işaret etmiştir. Elde edilen veriler, **3a-3h** kodlu bileşiklerin

Lipinski'nin kuralını ihlal etmediklerini ve terapötik potansiyellerini arttıran iyi bir farmakokinetik profile sahip olduklarını göstermektedir.

Farmakolojik aktivite testleri sonucunda, **3g** kodlu türevin antidepresan-benzeri etki gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen **3a-3h** bileşiklerinin kimyasal yapıları ele alındığında, **3a-3f** kodlu bileşiklerin tiyadiazol halkasının 2. konumunda alkilamino sübstitüsyonuna sahip oldukları, **3g** ve **3h** bileşiklerinin ise fenilamino sübstitüsyonu taşıdıkları görülmektedir. Bu durum, **3g** ve **3h** bileşiklerinin hedef yörelerinde daha fazla lipofilik etkileşim yapabileceğinin bir göstergesidir. Ayrıca, **Tablo 5.1**'de verilen fizikokimyasal parametreler incelendiğinde de **3g** ve **3h** bileşiklerinin logP değerlerinin diğer türevlerin logP değerlerinden daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Bu bulgu, **3g** ve **3h** bileşiklerinin SSS'ne geçiş oranlarının diğer türevlere kıyasla daha yüksek olabileceği sonucunu doğurmakta ve **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etki göstermesine ışık tutmaktadır. Ancak, **3h** bileşiği lipofilite yönünden **3g** bileşiği ile benzer özelliklere sahip olmasına rağmen antidepresan-benzeri etki göstermemiştir. Bu bulgunun **3g** ve **3h** bileşikleri arasındaki yapısal farklılıktan kaynaklandığı ve **3h** bileşiğindeki fenilamino yapısının dördüncü konumdan metil grubu ile sübstitüsyonunun antidepresan-benzeri etkiyi azalttığı düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, yeni sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevi bazı bileşiklerin olası antidepresan-benzeri etkileri araştırılmıştır. Tiyadiazol türevlerinin antidepresan-benzeri etkileri kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile incelenmiştir. Deney hayvanlarının motor koordinasyonlarını değerlendirmek için Rota-rod testleri yapılmıştır.

Kuyruktan asma ve modifiye yüzme testleri sonucunda **3g** kodlu bileşiğin farelerin hareketsiz kalma sürelerini azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Aynı bileşiğin modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin tırmanma ve yüzme sürelerini artırdığı belirlenmiştir. Bu veriler ise **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisinin serotonerjik ve katekolaminerjik sistemler ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir. Rota-rod testinde tiyadiazol türevlerinin farelerin dönen milden düşme sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmaması bu çalışmada ortaya konulan antidepresan-benzeri etkinliğin farelerin motor koordinasyonlarındaki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığı ortaya koymuştur.

3g kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisi ortaya koyulduktan sonra bu etkiye aracılık edebilecek bazı mekanizmalar da araştırılmıştır. Bu amaçla, söz konusu antidepresan-benzeri etkiye duygu-durumun düzenlenmesinde kritik işlevleri olduğu bilinen monoaminerjik ve opioidderjik sistemlerin olası katılımları incelenmiştir. PCPA, AMPT ve nalokson ön-uygulamalarının **3g** kodlu bileşiğin farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısaltıcı etkisini geri çevirdikleri belirlenmiştir. Bu bulgular, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisinde monoaminerjik ve opioidderjik sistemlerin rol oynadığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, söz konusu türevin antidepresan-benzeri etkisine aracılık etmesi mümkün olabilecek monoaminerjik ve opioidderjik sistem reseptör alt-tiplerinin aydınlatılması için yeni mekanistik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca, **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisine GABAerjik, glutamaterjik, nitrerjik ve benzeri sistemler gibi diğer farmakolojik mekanizmaların da katkıda bulunmuş olabileceğinin altını çizmek gerekir. Dolayısıyla daha sonraki çalışmalarda **3g** kodlu bileşiğin antidepresan-benzeri etkisine aracılık edebilecek monoaminerjik ve opioidderjik reseptör alt tiplerinin ve diğer olası mekanizmaların araştırılması planlanmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen etki testleri sonucunda, sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevleri arasından sadece 2-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on (**3g**) bileşiğinin antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen türevlerin yapı-aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi, daha sonra sentezlenecek bileşiklerin yapılarına ve/veya sübstitüsyonlarına katkı sağlayacak olması açısından son derece önemlidir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Hamid, M.K., Abdel-Hafez, A.A., El-Koussi, N.A., Mahfouz, N.M., Innocenti, A Supuran, C.T. (2007). Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (22), 6975-6984.
- Akdemir, A., Örsel, S. ve Karaoğlu, A. (2002). Depresyon etiyolojisinde nöropeptidler. *Klinik Psikiyatri*, 4, 24-29.
- Akhaja, T.N. ve Raval, J.P. (2011). 1,3-dihydro-2H-indol-2-ones derivatives: Design, Synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antitubercular study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (11), 5573-5579.
- Albayrak, E.Ö. ve Ceylan, M.E. (2004). Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam Dergisi*, 17 (1), 27-33.
- Altıntop, M.D., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Kaplancıklı, Z.A. (2016). Synthesis and evaluation of new 1,3,4-thiadiazole derivatives as antinociceptive agents. *Molecules*. 21 (8), 1004.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Özdemir, A., Kucukoglu, K., Onem, H., Nadaroglu, H., Kaplancıklı, Z.A. (2017). Potential inhibitors of human carbonic anhydrase isozymes I and II: Design, synthesis and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 25 (13), 3547-3554.
- Angelucci, F., Mathe, A.A., Aloe, L. (2004). Neurotrophic factors and CNS disorders: finding in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog. Brain Res.*, 146, 151-165.
- APA. (2013). American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders (DSM-V). (5th Edition), Washington: American Psychiatric Association.
- Baamonde, A., Daugé, V., Ruiz-Gayo, M., Fulga, I.G., Turcaud, S., Fournié-Zaluski, M.C., Roques, B.P. (1992). Antidepressant-type effects of endogenous enkephalins protected by systemic RB 101 are mediated by

- opioid delta and dopamine D1 receptor stimulation. *Eur. J. Pharmacol.*, 216 (2): 157-166.
- Başar, K. ve Ertuğrul, A. (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri*, 8, 123-134.
- Bekhit, A.A., Hassan, A.M., Abd El Razik, H.A., El-Miligy, M.M., El-Agroud, E.J., Bekhit, A.D. (2015). New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarial-antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 94, 30-44.
- Berrocso, E., Rojas-Corrales, M.O. ve Micó, J.A. (2004). Non-selective opioid receptor antagonism of the antidepressant-like effect of venlafaxine in the forced swimming test in mice. *Neurosci. Lett.*, 363 (1), 25-28.
- Bodkin, J.A., Zornberg, G.L., Lukas, S.E., Cole, J.O. (1995). Buprenorphine treatment of refractory depression. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 15 (1), 49-57.
- Broom, D.C., Jutkiewicz, E.M., Folk, J.E., Traynor, J.R., Rice, K.C., Woods, J.H. (2002). Nonpeptidic delta-opioid receptor agonists reduce immobility in the forced swim assay in rats. *Neuropsychopharmacology*, 26 (6), 744-755.
- Can, N.Ö., Can, Ö.D., Osmaniye, D., Demir Özkay, Ü. (2018). Synthesis of some novel thiadiazole derivative compounds and screening their antidepressant-like activities. *Molecules*. 23 (4), 716.
- Can, Ö.D., Özkay, U.D., Kaplancikli, Z.A., Öztürk, Y. (2009). Effects of some 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Arch. Pharm. Res.*, 32 (9), 1293-1299.
- Can, Ö.D., Özkay, U.D., Öztürk, N., Öztürk, Y. (2010). Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm. Biol.*, 48 (8), 924-931.
- Can, Ö.D., İsmail, I.B., Öztürk, Y., Öztürk, N., Potoğlu-Erkara, I., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S., Maggi, F. (2011). New antidepressant drug candidate: *Hypericum montbretti* extract. *Nat. Prod. Res.*, 25 (15), 1469-1472.

- Can, Ö.D., Altıntop, M.D., Ozkay, U.D., Uçel, U.I., Doğruer, B., Kaplancikli, Z.A. (2012). Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice. *Arch. Pharm. Res.*, 35 (4), 659-669.
- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. ve Uçel, U.I. (2013). Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.*, 699 (1-3), 250-257.
- Can, Ö.D., Turan, N., Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. (2017). Antidepressant-like effect of gallic acid in mice: Dual involvement of serotonergic and catecholaminergic systems. *Life Sci.*, 190, 110-117.
- Capriotti, T. (2006). Update on depression and antidepressant medications. *Journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses*, 15, 241–246.
- Capuron, L. ve Dantzer, R. (2003). Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav. Immun.*, 17 (1), 119-124.
- Carpenter, T.S., Kirshner, D.A., Lau, E.Y., Wong, S.E., Nilmeier, J.P., Lightstone, F.C. (2014). A Method to Predict Blood-Brain Barrier Permeability of Drug-Like Compounds Using Molecular Dynamics Simulations, *Biophys J.*, 107 (3), 630-641.
- Clerici, F., Pocar, D., Guido, M., Loche, A., Perlini, V., Brufani, M. (2001). Synthesis of 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anxiolytic activity. *J. Med. Chem.*, 44 (6), 931-936.
- Colla, A.R., Oliveira, A., Pazini, F.L., Rosa, J.M., Manosso, L.M., Cunha, M.P., Rodrigues, A.L. (2014). Serotonergic and noradrenergic systems are implicated in the antidepressant-like effect of ursolic acid in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 124, 108-116.
- Cryan, J.F., Markou, A. ve Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs. *Trends Pharmacol. Sci.*, 23 (5), 238-245.

- Cryan, J.F., Mombereau, C. ve Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29 (4-5), 571-625.
- Cui, R. (2015). Editorial: A systematic review of depression. *Curr Neuropsychopharmacol.*, 13 (4), 480.
- Cunha, M.P., Pazini, F.L., Oliveira, Á., Bettio, L.E., Rosa, J.M., Machado, D.G., Rodrigues, A.L. (2013). The activation of α 1-adrenoceptors is implicated in the antidepressant-like effect of creatine in the tail suspension test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 44, 39-50.
- Çelik, F.H. ve Hocaoglu, Ç. (2016). Major depresif bozukluk tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Journal Of Contemporary Medicine*, 6 (1), 51-66.
- de Felipe, M.C., Jiménez, I., Castro, A., Fuentes, J.A. (1989). Antidepressant action of imipramine and iprindole in mice is enhanced by inhibitors of enkephalin-degrading peptidases. *Eur. J. Pharmacol.*, 159 (2), 175-180.
- Demir Özkay, Ü., Kaya, C., Acar Çevik, U., Can, Ö.D. (2017). Synthesis and Antidepressant Activity Profile of Some Novel Benzothiazole Derivatives. *Molecules*, 22 (9), 1490.
- Deng, Q., Meng, J., Liu, Y., Guan, Y., Xiao, C. (2018). IMB-SD62, a triazolothiadiazoles derivative with promising action against tuberculosis. *Tuberculosis*, 112, 37-44.
- Desai, S.J., Borkar, C.D., Nakhate, K.T., Subhedar, N.K., Kokare, D.M. (2014). Neuropeptide Y attenuates anxiety- and depression-like effects of cholecystokinin-4 in mice. *Neuroscience*, 227 (26), 818-830.
- Duman, R.S. (2002). Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur. Psychiatry.*, 17 (3), 306-310.
- Dünya Sağlık Örgütü. (2010). MhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings. Available

online:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44406/1/9789241548069_eng.pdf (accessed on 1 April 2019).

Dünya Sağlık Örgütü. (2012). Depression: A Global CrisisWorld Mental Health Day.http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf (Erişim tarihi: 01.04.2019).

Ebner, K., Singewald, G.M., Whittle, N., Ferraguti, F., Singewald N. (2008). Neurokinin 1 receptor antagonism promotes active stress coping via enhanced septal 5-HT transmission. *Neuropsychopharmacology*, 33 (8), 1929-1941.

Elder, B.L. ve Mosack, V. (2011). Genetics of depression: an overview of the current science. *Issues in mental health nursing*, 32 (4), 192-202.

Er, M., Abounakhla, A.M., Tahtaci, H., Bawah, A.H., Çınaroğlu, S.S., Onaran, A., Ece, A. (2018). An integrated approach towards the development of novel antifungal agents containing thiadiazole: synthesis and a combined similarity search, homology modelling, molecular dynamics and molecular docking study. *Chem. Cent. J.*, 12 (1), 121.

Erdik, E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Ankara: Fersa Matbaacılık San.Tic. Ltd. Şti.

Erol, A. (2013). Tedaviye dirençli tek uçlu depresyonda ilaç seçimini etkileyen etmenler. *Journal of Mood Disorders*, 3 (1), 7-8.

Eskin, M. ve Şafak Öztürk, C. (2017). Depresyon tedavisinde psikoterapi. *Türkiye Klinikleri J. Fam. Med-Special Topics.*, 8 (1), 52-57.

Eşel, E. (2002). Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri*, 4, 35-50.

Eşkazan, E. ve Kayaalp, S.O. (2012). Duygudurum bozukluklarında kullanılan ilaçlar (antidepresanlar). S.O. Kayaalp (Editör), *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı) içinde (s. 801-825). Ankara: Pelikan Yayıncılık.

- Fajemiroye, J.O., Polepally, P.R., Chaurasiya, N.D., Tekwani, B.L., Zjawiony, J.K., Costa, E.A. (2015). Oleanolic acid acrylate elicits antidepressant-like effect mediated by 5-HT_{1A} receptor. *Sci. Rep.*, 5, 11582.
- Fava, M. ve Kendler, K.S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28 (2), 335-341.
- Feyissa, A.M., Chandran, A., Stockmeier, C.A., Karolewicz, B. (2009). Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 33 (1), 70-75.
- Fichna, J., Janeckai, A., Piestrzeniewicz, M., Costentin, J., do Rego, J.C. (2007). Antidepressant-like effect of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mice. *Neuropsychopharmacology*, 32 (4), 813-821.
- Fiedorowicz, J.G. ve Swartz, K.L. (2004). The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J. Psychiatr. Pract.*, 10 (4), 239-248.
- Fuchs, E., Czéh, B., Kole, M.H.P., Michaelis, T., Lucassen, P.J. (2004). Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 14 (5), 481-490.
- Ghadirian, A.M., Gianoulakis, C., Nair, N.P. (1988). The effect of electroconvulsive therapy on endorphins in depression. *Biol. Psychiatry*, 23 (5), 459-464.
- Gillman, P.K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br. J. Pharmacol.*, 151 (6), 737-748.
- Gomha, S.M., Edrees, M.M., Muhammad, Z.A., El-Reedy, A.A. (2018). 5-(Thiophen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives: synthesis, molecular docking and in vitro cytotoxicity evaluation as potential anticancer agents. *Drug Des. Devel. Ther.*, 12, 1511-1523.
- Gonçalves, A.E., Bürger, C., Amoah, S.K., Tolardo, R., Biavatti, M.W., de Souza, M.M. (2012). The antidepressant-like effect of Hedyosmum brasiliense and its sesquiterpene lactone, podoandin in mice: evidence for the involvement

- of adrenergic, dopaminergic and serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.*, 674 (2-3), 307-314.
- Gümrü, S. ve Arıcıoğlu, F. (2012). Inflammation in depression: The role of cytokines. *MÜSBED*, 2 (3), 103-107.
- Gürpınar, D., Erol, A. ve Mete, L. (2007). Depresyon ve nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 17 (2), 100-110.
- Hage, M.P. ve Azar, S.T. (2012). The link between thyroid function and depression. *J. Thyroid Res.*, 2012, 590648.
- Haider, S., Alam, M.S. ve Hamid, H. (2015). 1,3,4-Thiadiazoles: a potent multi targeted pharmacological scaffold. *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 156-77.
- Hannestad, J., DellaGioia, N. ve Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacol.*, 36 (12), 2452-2459.
- Harald, B. ve Gordon, P. (2012). Meta-review of depressive subtyping models. *J. Affect. Disord.*, 139 (2), 126-140.
- Heilig, M., Zachrisson, O., Thorsell, A., Ehnvall, A., Mottagui-Tabar, S., Sjögren, M., Asberg, M., Ekman, R., Wahlestedt, C., Agren H. (2004). Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *J. Psychiatr. Res.*, 38 (2), 113-121.
- Hickie, I.B. ve Rogers N.L. (2011). Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 378 (9791), 621-631.
- Hiemke, C. ve Hartter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol. Ther.*, 85 (1), 11–28.
- Hirschfeld, R.M., Montgomery, S.A., Aguglia, E., Amore, M., Delgado, P.L., Gastpar, M., Hawley, C., Kasper, S., Linden, M., Massana, J., Mendlewicz, J., Möller, H.J., Nemeroff, C.B., Saiz, J., Such, P., Torta, R., Versiani, M. (2002). Partial response and nonresponse to antidepressant

- therapy: current approaches and treatment options. *J. Clin. Psychiatry.*, 63 (9), 826-837.
- Hollister, L.E., Johnson, K., Boukhabza, D., Gillespie, H.K. (1981). Aversive effects of naltrexone in subjects not dependent on opiates. *Drug Alcohol Depend.*, 8 (1), 37-41.
- Ide, S., Fujiwara, S., Fujiwara, M., Sora, I., Ikeda, K., Minami, M., Uhl, G.R., Ishihara, K. (2010). Antidepressant-like effect of venlafaxine is abolished in μ -opioid receptor-knockout mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 114 (1), 107-110.
- Işık, E., Işık, U. ve Taner, Y. (2013). *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. Ankara: Ziraat Grup Matbaacılık.
- Jayakumar, S., Haridass, S. ve Krishnamurthy, V. (2012). Anticancer activity of Punica Granatum Rind extracts against human lung cancer cell line. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5 (2), 204-210.
- Jung, K.Y, Kim, S.K., Gao, Z.G., Gross, A.S., Melman, N., Jacobson, K.A., Kim, Y.C. (2004). Structure-activity relationships of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A3 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 12 (3), 613-623.
- Kaplancikli, Z.A., Ozdemir, A., Turan-Zitouni, G., Altintop, M.D., Can, O.D. (2010). New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (9), 4383-4387.
- Karaburun, A.Ç., Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Kaya Çavuşoğlu, B., Levent, S., Özkay, Y., Koparal, A.S., Behçet, M., Kaplancıklı, Z.A. (2018). Synthesis and evaluation of new 1,3,4-thiadiazole derivatives as potent antifungal agents. *Molecules*, 23 (12), 3129.
- Karson, A., Demirtaş, T., Bayramgürler, D., Balci, F. ve Utkan, T. (2013). Chronic administration of infliximab (TNF- α inhibitor) decreases depression and anxiety-like behaviour in rat model of chronic mild stress. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 112 (5), 335-340.

- Kayaalp, S.O. ve Uzbay, T. (2012). Santral sinir sistemi farmakolojisinin temelleri. S.O. Kayaalp (Editör), *Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı) içinde (s. 651-689). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kendell, S.F., Krystal, J.H. ve Sanacora, G. (2005). GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert opinion on therapeutic targets*, 9 (1), 153-168.
- Kessler, R.C. ve Wang, P.S. (2002). Epidemiology of depression. I.H. Gotlib ve C.L. Hammen (Editörler), *Handbook of depression* (2.baskı) içinde (s. 5-22). New York, London: Guilford Press.
- Khalaj, A., Nakhjiri, M., Negahbani, A.S., Samadizadeh, M., Firoozpour, L., Rajabalian, S., Samadi, N., Faramarzi, M.A., Adibpour, N., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2011). Discovery of a novel nitroimidazolyl-oxazolidinone hybrid with potent anti Gram-positive activity: Synthesis and antibacterial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (1), 65-70.
- Khalilullah, H., Khan, M.U., Mahmood, D., Akhtar, J., Osman, G. (2014). 1,3,4-thiadiazole: a biologically active scaffold. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 6 (9), 8-15.
- Kolavi, G., Hedge, V., Khazi, I.A., Gadad, P. (2006). Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (9), 3069-3080.
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker S.S., Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1, 22-35.
- Kwon, S., Lee, B., Kim, M., Lee, H., Park, H.J., Hahm, D.H. (2010). Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34 (2), 265-270.
- Lamani, R.S., Shetty, N.S., Kamble, R.R., Khazi, I.A. (2008). Synthesis and antimicrobial studies of novel methylene bridged benzisoxazolyl

- imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (7), 2828–2833.
- Lambert, O. ve Bourin, M. (2002). SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Rev. Neurother.*, 2 (6), 849-858.
- Madhu Sekhar, M., Nagarjuna, U., Padmavathi, V., Padmaja, A., Reddy, N.V., Vijaya, T. (2018). Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 145, 1-10.
- Mague, S.D., Pliakas, A.M., Todtenkopf, M.S., Tomasiewicz, H.C., Zhang, Y., Stevens, W.C. Jr., Jones, R.M., Portoghese, P.S., Carlezon, W.A. Jr. (2003). Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305 (1), 323-330.
- Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M.E., Akil, H., Watson, S.J. (1988). Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci.*, 11 (7), 308-314.
- Masereel, B., Rolin, S., Abbate, F., Scozzafava, A., Supuran, C.T. (2002). Carbonic anhydrase inhibitors: anticonvulsant sulfonamides incorporating valproyl and other lipophilic moieties. *J. Med. Chem.*, 45 (2), 312-320.
- Matysiak, J. (2007). Evaluation of electronic, lipophilic and membrane affinity effects on antiproliferative activity of 5-substituted-2-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles against various human cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (7), 940-947.
- Mayorga, A.J., Dalvi, A., Page, M.E., Zimov-Levinson, S., Hen, R., Lucki, I. (2001). Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) receptor mutant mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298 (3), 1101–1107.
- McHugh, K.L. ve Kelly, J.P. (2018). Modulation of the central opioid system as an antidepressant target in rodent models. *Prog. Brain Res.*, 239, 49-87.

- McIntosh, E., Gillanders, D. ve Rodgers, S. (2010). Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clinical psychology & psychotherapy*, 17 (1), 33-43.
- Mete, H.E. (2008). Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 11 (3), 3-18.
- Millan, M.J. (2004). The role of monoamines in the actions of established and “novel” antidepressant agents: a critical review. *European Journal of Pharmacology*, 500 (1-3), 371–384.
- Mirzaei, J., Siavoshi, F., Emami, S., Safari, F., Khoshayand, M.R., Shafiee, A., Foroumida, A. (2018). Synthesis and in vitro anti-Helicobacter pylori activity of N-[5-(5-nitro-2-heteroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomorpholines and related compounds. *Eur. J. Med. Chem.*, 43 (8), 1575-1580.
- Morales-Medina, J.C., Witchey, S.K., Caldwell, H.K. (2016). The Role of Vasopressin in Anxiety and Depression. F. López-Muñoz, V. Srinivasan, D. de Berardis, C. Álamo, ve T. Kato (Editörler), *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy* içinde. New Delhi: Springer.
- Newton, S.S., Thome, J., Wallace, T.L., Shirayama, Y., Schlesinger, L., Sakai, N., Chen, J., Neve, R., Nestler, E.J., Duman, R.S. (2002). Inhibition of cAMP response element-binding protein or dynorphin in the nucleus accumbens produces an antidepressant-like effect. *J. Neurosci.*, 22 (24), 10883-10890.
- Okada, A., Onishi, Y., Yagen, B., Shimshoni, J.A., Kaufmann, D., Bialer, M., Fujiwara, M. (2008). Tetramethylcyclopropyl analogue of the leading antiepileptic drug, valproic acid: evaluation of the teratogenic effects of its amide derivatives in NMRI mice. *Birth. Defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 82 (9), 610-621.
- Olchanski, N., McInnis Myers, M., Halseth, M., Cyr, P.L., Bockstedt, L., Goss, T.F., Howland, R.H. (2013). The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*, 35 (4), 512-522.

- Orzelska-Górka, J., Szewczyk, K., Gawrońska-Grzywacz, M., Kędzierska, E., Głowacka, E., Herbet, M., Dudka, J., Biała, G. (2019). Monoaminergic system is implicated in the antidepressant-like effect of hyperoside and protocatechuic acid isolated from *Impatiens glandulifera* Royle in mice. *Neurochem Int.*, 128, 206-214.
- Oyama, O. ve Piotrowski, N.A. (2014). Depression. *Magill'S Medical Guide* (Online Edition): Research Starters. <https://hudspecm.wordpress.com/2014/10/17/depression-symptoms-article-inquiry-2a/> (Erişim tarihi: 26.11.2018).
- Oyama, O. ve Piotrowski, N.A. (2019). Depression. *Magill'S Medical Guide* (Online Edition). <http://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=6&sid=52ebaf6d-0ab1-4819-9c26-35725c268272%40sessionmgr4008&bdata=Jmxhbm9dHImc2l0ZT1lZHMt bGl2ZQ%3d%3d#AN=89093386&db=ers> (Erişim tarihi: 06.07.2019).
- Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E., Altanlar, N. (1998). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 153-160.
- Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 17-24.
- Özdemir, P.G., Yılmaz, E., Selvi, Y., Boysan, M. (2017). Psikiyatride parlak ışık tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 9 (2), 177-188.
- Pandey, A., Dewangan, D., Verma, S., Mishra, A., Dubey, R.D. (2011). Synthesis of Schiff bases of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole and its analgesic, anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-tubercular activity. *Int. J. ChemTech. Res.*, 3 (1), 178-184.
- Pattanayak, P., Sharma, R. ve Sahoo, P.K. (2009). Synthesis and evaluation of 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazoles as antidepressant, anxiolytic, and anticonvulsant agents. *Med. Chem. Res.*, 18, 351-361.

- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J.A., Berrocoso, E. (2009). Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res.*, 377 (1), 107-113.
- Pickar, D., Cutler, N.R., Naber, D., Post, R.M., Pert, C.B., Bunney, W.E. Jr. (1980). Plasma opioid activity in manic-depressive illness. *Lancet*, 1 (8174), 937.
- Porsolt, R.D., Bertin, A. ve Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 229 (2), 327-336.
- Pytko, K., Podkowa, K., Rapacz, A., Podkowa, A., Żmudzka, E., Olczyk, A., Sapa, J., Filipczak, B. (2016). The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol. Rep.*, 68 (2), 263-274.
- Raj, V., Rai, A., Singh, A.K., Keshari, A.K., Trivedi, P., Ghosh, B., Kumar, U., Kumar, D., Saha, S. (2018). Discovery of novel 2-amino-5-(substituted)-1,3,4-thiadiazole derivatives: New utilities for colon cancer treatment. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 18 (5), 719-738.
- Rajak, H., Deshmukh, R., Aggarwal, N., Kashaw, S., Kharya, M.D., Mishra, P. (2009). Synthesis of novel 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles for their potential anticonvulsant activity: pharmacophoric model studies. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 342 (8), 453-461.
- Redrobe, J.P., Bourin, M., Colombel, M.C., Baker, G.B. (1998). Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl.)*, 138 (1), 1-8.
- Rodrigues, A.L., da Silva, G.L., Mateussi, A.S., Fernandes, E.S., Miguel, O.G., Yunes, R.A., Calixto, J.B., Santos, A.R. (2002). Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the hydroalcoholic extract of *Siphocampylus verticillatus*. *Life Sci.*, 70 (12), 1347-1358.

- Rojas-Corrales, M.O., Berrocoso, E., Gibert-Rahola, J., Micó, J.A. (2002). Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life Sci.*, 72 (2), 143-152.
- Rojas-Corrales, M.O., Gibert-Rahola, J. Ve Micó, J.A. (1998). Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. *Life Sci.*, 63 (12), 175-180.
- Rosenzweig-Lipson, S., Beyer, C.E., Hughes, Z.A., Khawaja, X., Rajarao, S.J., Malberg, J.E., Rahman, Z., Ring, R.H., Ring, Schechter, L.E. (2007). Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacology & Therapeutics*, 113 (1), 134–153.
- Saitoh, A., Kimura, Y., Suzuki, T., Kawai, K., Nagase, H., Kamei, J. (2004). Potential anxiolytic and antidepressant-like activities of SNC80, a selective delta-opioid agonist, in behavioral models in rodents. *J. Pharmacol. Sci.*, 95 (3), 374-380.
- Salgin-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Göktaş, O., Köysal, Y., Kiliç, E., Işık, S., Aktay, G., Ozalp, M. (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 15 (17), 5738-5751.
- Sangkuhl, K., Klein, T. ve Altman R. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors pathway. *Pharmacogenet. Genomics.*, 19 (11), 907-909.
- Sayar, G.H., Özten, E., Eryılmaz, G., Göğçegöz, I., Ceylan, M.E. (2014). Elektrokonvulzif tedavi üzerine güncel bir gözden geçirme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6 (2), 107-125.
- Senff Ribeiro, A., Echevarria, A., Silva, E.F., Franco, C.R., Veiga, S.S., Oliveira M.B. (2004). Cytotoxic effect of a new 1,3,4-thiadiazolium mesoionic compound (MI-D) on cell lines of human melanoma. *Br. J. Cancer.*, 91 (2), 297-304.
- Sharma, R., Misra, G.P., Sainy, J., Chaturvedi, S.C. (2011). Synthesis and biological evaluation of 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole derivatives as

- antidepressant, anxiolytics and anticonvulsant agents. *Med. Chem. Res.*, 20 (2), 245-253.
- Sharma, R., Prasad, Y., Mishra, G.P., Chaturvedi, S.C. (2014). Some substituted 1,3,4-thiadiazoles: a novel centrally acting agents. *Med. Chem. Res.*, 23, 252-258.
- Sheffler, Z.M. ve Abdijadid, S. (2019). Antidepressants. *StatPearls Publishing*. <https://europepmc.org/books/NBK538182> (Erişim tarihi: 07.07.2019).
- Shirayama, Y., Chen, A.C., Nakagawa, S., Russel, D.S., Duman, R.S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.*, 22 (8), 3251–3261.
- Shirayama, Y., Ishida, H., Iwata, M., Hazama, G., Kawahara, R., Duman, R.S. (2004). Stress increases dynorphin immunoreactivity in limbic brain regions and dynorphin antagonism produces antidepressant-like effects. *J. Neurochem.*, 90 (5), 1258-1268.
- Slattery, D.A. ve Cryan J.F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat. Protoc.*, 7 (6), 1009–1014.
- Stahl, S.M., Grady, M.M., Moret, C., Briley, M. (2005). SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.*, 10 (9), 732-747.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 85(3), 367-70.
- Stoll, A.L. ve Rueter, S. (1999). Treatment augmentation with opiates in severe and refractory major depression. *Am. J. Psychiatry.*, 156 (12), 2017.
- Tahghighi, A., Emami, S., Razmi, S., Rezazade Marznaki, F., Kabudanian Ardestani, S., Dastmalchi, S., Kobarfard, F., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2013). New 5-(nitroheteroaryl)-1,3,4-thiadiazols containing acyclic amines at C-2: synthesis and SAR study for their antileishmanial activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 28 (4), 843-852.

- Tamam, L. ve Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (4), 11-18.
- Tapia-Arancibia, L., Rage, F., Givalois, L., Arancibia, S. (2004). Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*, 25 (2), 77-107.
- Tejedor-Real, P., Mico, J.A., Maldonado, R., Roques, B.P., Gibert-Rahola, J. (1995). Implication of endogenous opioid system in the learned helplessness model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52 (1), 145-152.
- Tejedor-Real, P., Micó, J.A., Smadja, C., Maldonado, R., Roques, B.P., Gilbert-Rahola, J. (1998). Involvement of delta-opioid receptors in the effects induced by endogenous enkephalins on learned helplessness model. *Eur. J. Pharmacol.*, 354 (1), 1-7.
- Torregrossa, M.M., Jutkiewicz, E.M., Mosberg, H.I., Balboni, G., Watson, S.J., Woods, J.H. (2006). Peptidic delta opioid receptor agonists produce antidepressant-like effects in the forced swim test and regulate BDNF mRNA expression in rats. *Brain Res.*, 1069 (1), 172-181.
- Turan, N., Demir Özkay, Ü., Can, N.Ö., Can, Ö.D. (2019). Investigating the antidepressant-like effects of some benzimidazole- piperidine derivatives by in-vivo experimental methods. *Letters in Drug Design & Discovery*, 16 (3), 341-346.
- Uchida, S., Yamagata, H., Seki, T., Watanabe, Y. (2018). Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72, 212-227.
- Uzbay, T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 4, 3-11.
- Üçel, U.İ. (2016). Depresyon etiyolojisi ve sitokinlerin rolü. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6 (1), 41-45.
- Vergura, R., Balboni, G., Spagnolo, B., Gavioli, E., Lambert, D.G., McDonald, J., Trapella, C., Lazarus, L.H., Regoli, D., Guerrini, R., Salvadori, S., Caló, G.

- (2008). Anxiolytic- and antidepressant-like activities of H-Dmt-Tic-NH-CH(CH₂-COOH)-Bid (UFP-512), a novel selective delta opioid receptor agonist. *Peptides*, 29 (1), 93-103.
- Wang, R., Xu, Y., Wu, H.L., Li, Y.B., Li, Y.H., Guo, J.B., Li, X.J. (2008). The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 578 (1), 43-50.
- Xiao, Z., Duan, R., Cui, W., Zhang, Y., Zhang, S., Chen, F., Zhang, Y., Liu, J., Zhang, D., Meng, Y., Wang, L., Wang, H. (2011). Synthesis and evaluation of new carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 19 (10), 3221–3228.
- Yalçın, B.M. ve Öztürk, O. (2016). The Management of Major Depressive Disorder in Primary Care. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary*, 10 (4), 250-258.
- Yalçın, M. (2004). Birinci Basamakta Depresyona Yaklaşım Sorunları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 13 (2), 46-48.
- Yalman, K. ve Çelik, T. (2019). Majör depresif bozukluk. T. Çelik (Çeviri Editörü), *Farmakoterapi El Kitabı* (10. Baskı) içinde (s. 724-742). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Yusuf, M., Khan, R. ve Ahmed, B. (2008). Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (17), 8029–8034.
- Yüksel, N. (2007). Paroksetinin nörofizyolojik etkileri ve klinik farmakolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 10 (Ek 1), 9-16.
- http-1: M. Cheminformatics, Bratislava, Slovak Republic, <http://www.molinspiration.com/services/properties.html> (Accessed February 2018).
- http-2: <http://www.cbligand.org/BBB/index.php> (Accessed February 2018)

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayları



T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 3 Dosya Kayıt No: 19-12 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Yeni tiyadiazol türevlerinin olası antidepresan etkilerinin araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ, Arş. Gör. Derya OSMANİYE, Lütfe ÇİFTÇİ
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c /Erkek 140

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	----------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'ın araştırma yürütücüsü olduğu 19-12 dosya kayıt numaralı ve "Yeni tiyadiazol türevlerinin olası antidepresan etkilerinin araştırılması" başlıklı başvuru; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2019-12	KARAR TARİHİ: 19.03.2019

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Doç. Dr. Bülent ERĞÜN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Sinem ILGIN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Harun BÖCÜK ÜYE	Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Doç. Dr. Gökhan KUŞ ÜYE	Açıköğretim Fakültesi Sağlık Programları Bölümü	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Yrd. Doç. Dr. Vet. Hek. Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr. Kürşat KARTAL ÜYE	Laboratuvar Hayvanları Bilimi Derneği Üyesi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel+90 222 335 05 80-3798 Faks+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr



T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 6 Dosya Kayıt No: 19-29 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	2-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on bileşiğinin antidepresan-benzeri etkisinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ, Arş. Gör. Derya OSMANİYE, Lütfiye ÇİFTÇİ
Hayvan Türü ve Sayısı		Balb/c / (Erkek) 84

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	-------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'ın araştırma yürütücüsü olduğu 19-29 dosya kayıt numaralı ve "2-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on bileşiğinin antidepresan-benzeri etkisinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması" başlıklı başvuru; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2019-29	KARAR TARİHİ: 18.06.2019

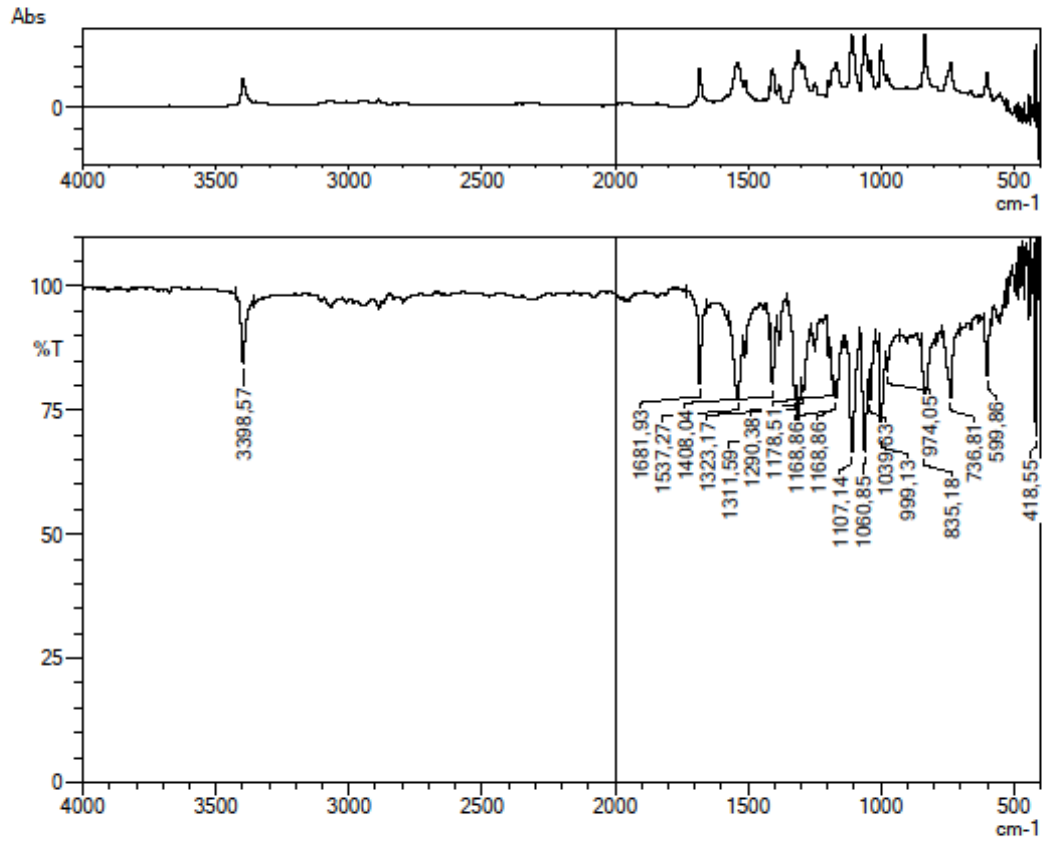
ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Doç. Dr. Bülent ERĞÜN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Sinem ILGIN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Harun BÖCÜK ÜYE	Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. Gökhan KUŞ ÜYE	Açıköğretim Fakültesi Sağlık Programları Bölümü	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Doç. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr. Öğr. Üyesi Vet. Hek. Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr. Kürşat KARTAL ÜYE	Laboratuvar Hayvanları Bilimi Derneği Üyesi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel+90 222 335 05 80-3798 Faks+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr

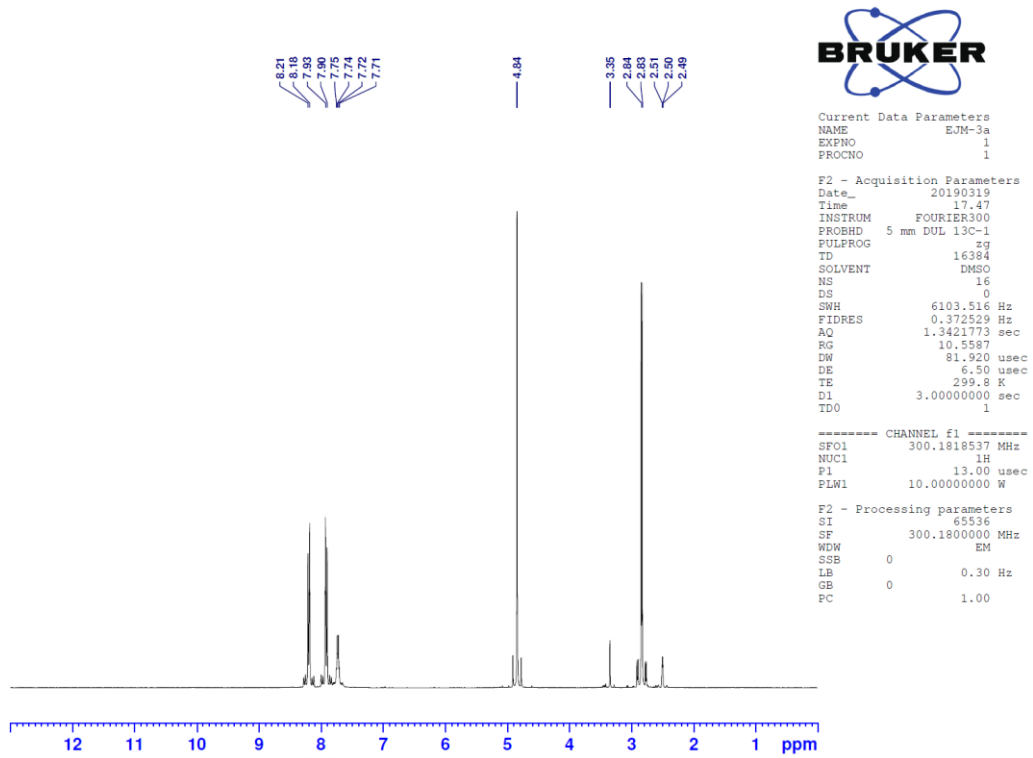
EK 2: Bileşik 3a'ya ait IR spektrumu

DOPNALAB

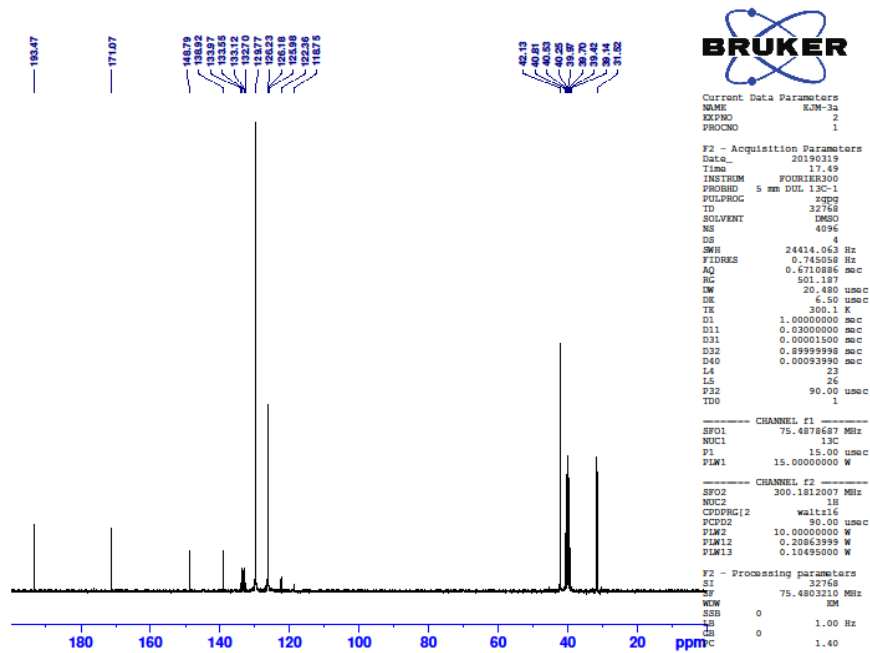
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 13:43:57
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\Lütfiye Çetini\EJM-3a1.lspd
Spectrum name	EJM-3a1
Sample name	ejm-3a
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 3: Bileşik 3a'ya ait ^1H -NMR spektrumu



EK 4: Bileşik 3a'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 5: Bileşik 3a'ya ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - EJM-3a_37.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derys\EJM-3a_37.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	3	3	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 14.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

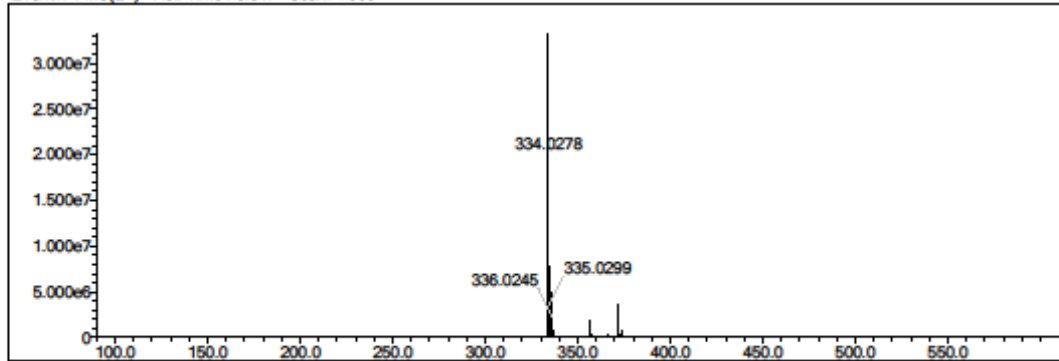
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

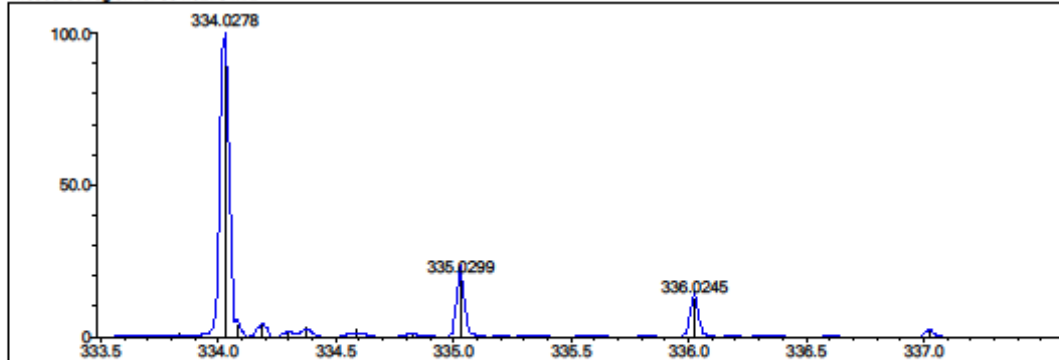
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

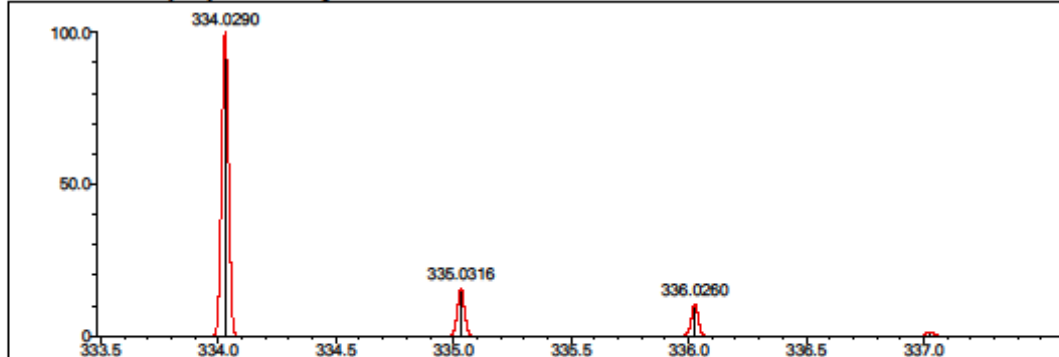
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.347 Scan#: 503



Measured region for 334.0278 m/z



C12 H10 N3 O F3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 334.0290 m/z

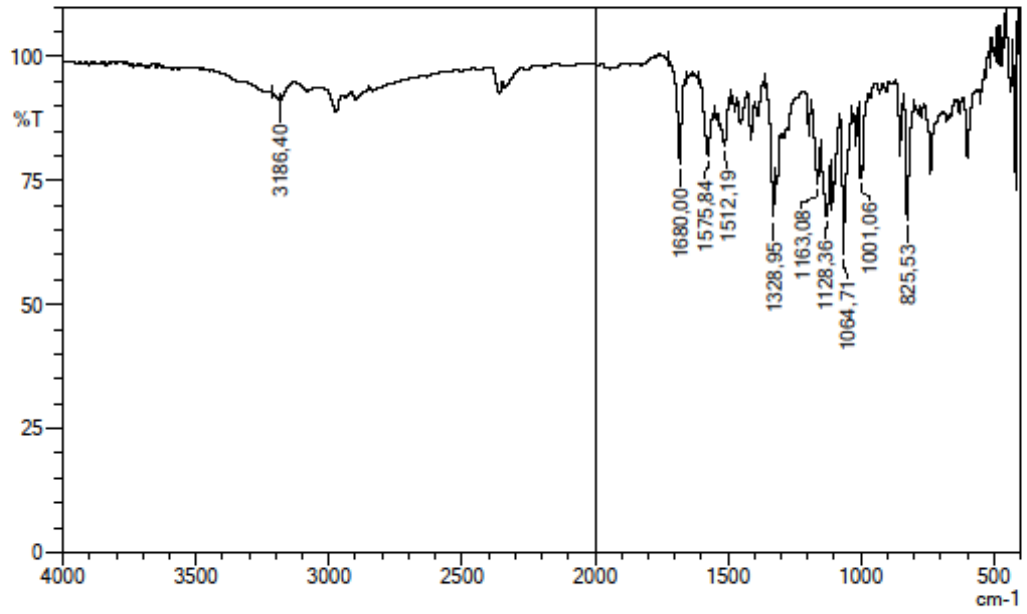
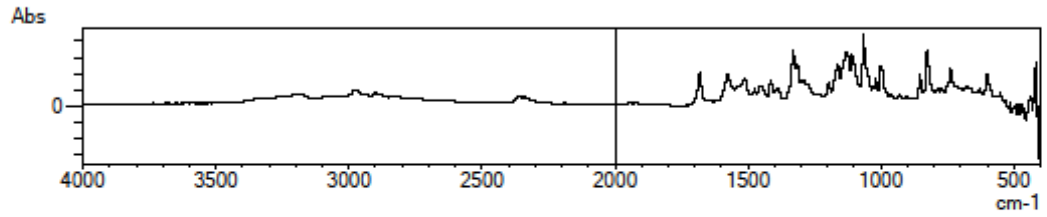


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	79.56	C12 H10 N3 O F3 S2	[M+H] ⁺	334.0278	334.0290	-1.2	-3.59	85.06	8.0

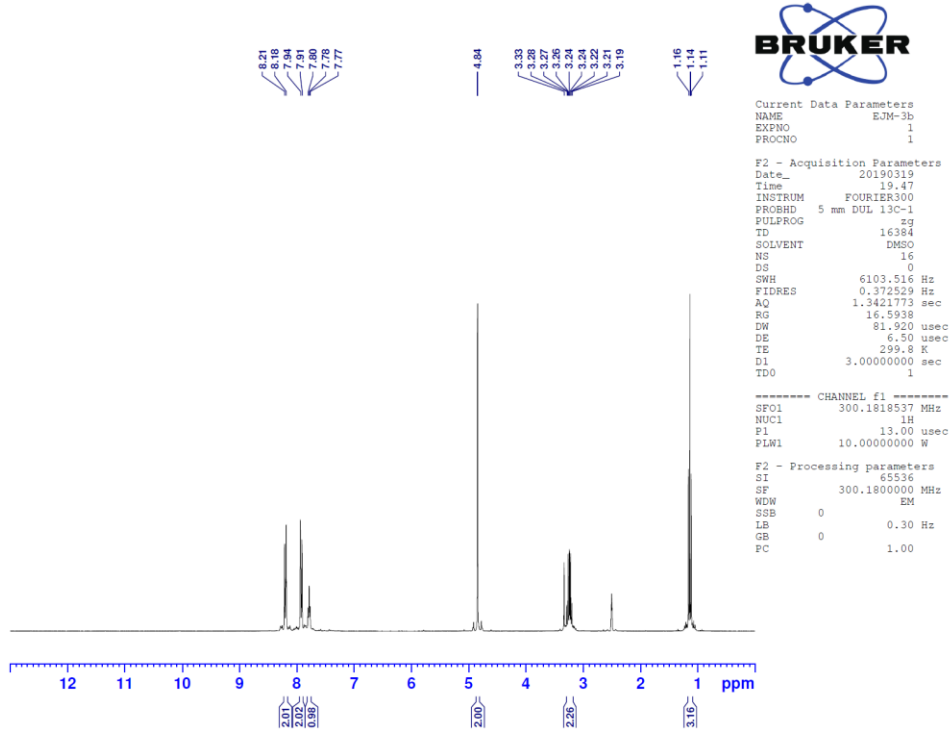
EK 6: Bileşik 3b'ye ait IR spektrumu

DOPNALAB

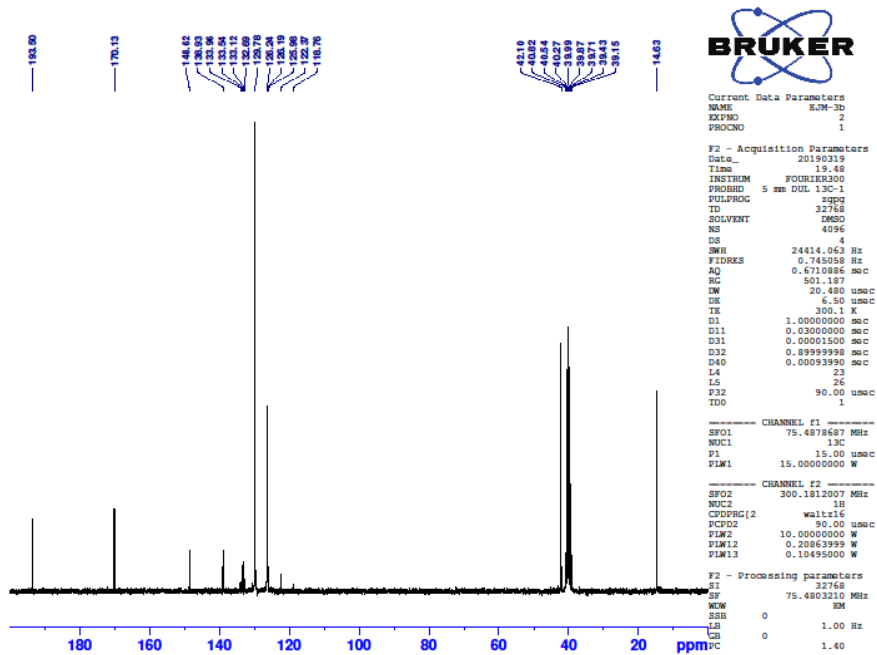
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 13:47:57
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\Lütfiye Çetini\EJM-3b1.lspd
Spectrum name	EJM-3b1
Sample name	ejm-3b
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 7: Bileşik 3b'ye ait ^1H -NMR spektrumu



EK 8: Bileşik 3b'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 9: Bileşik 3b'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - EJM-3b_38.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\dersal\EJM-3b_38.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	3	3	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 14.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

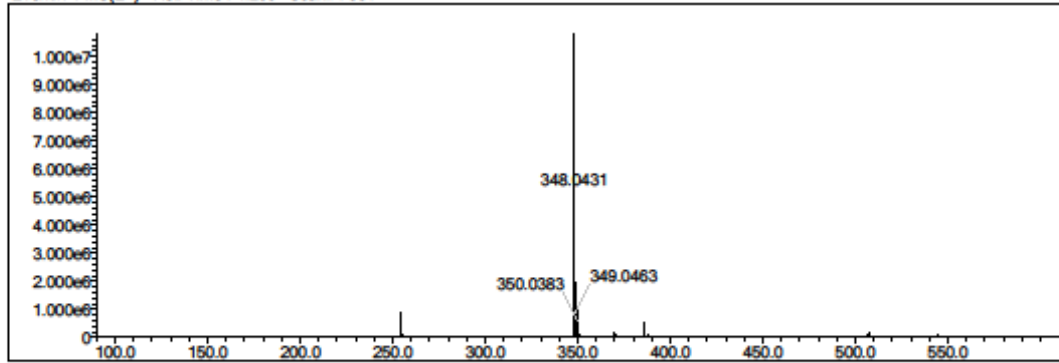
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

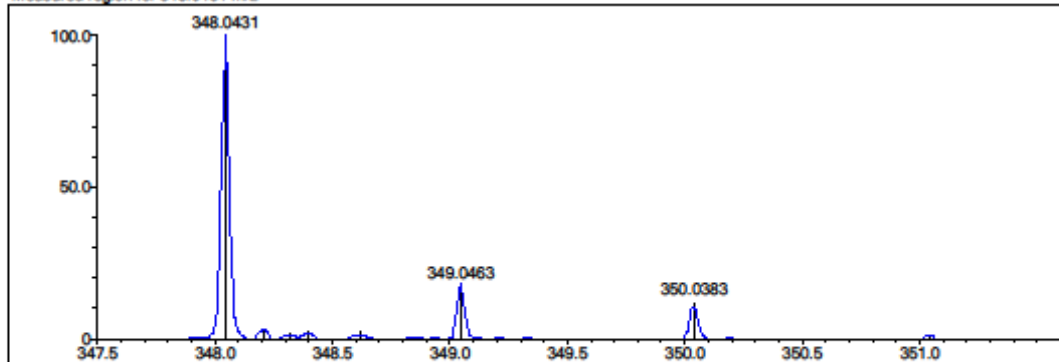
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

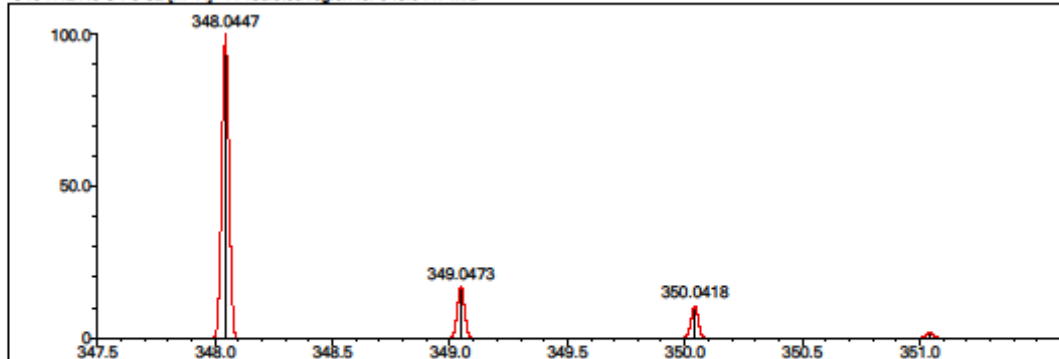
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.200 Scan#: 631



Measured region for 348.0431 m/z



C13 H12 N3 O F3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 348.0447 m/z

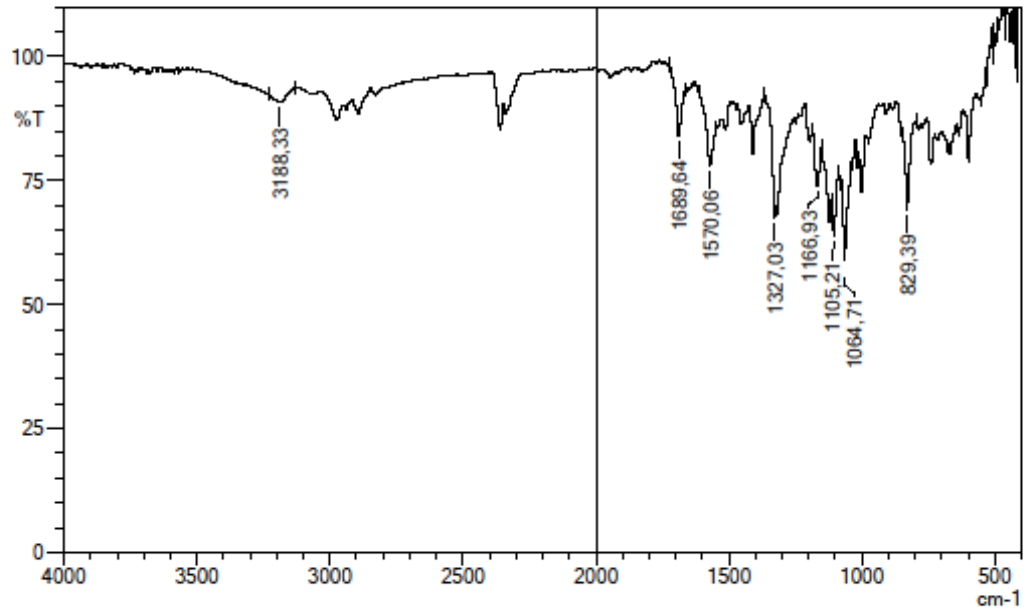
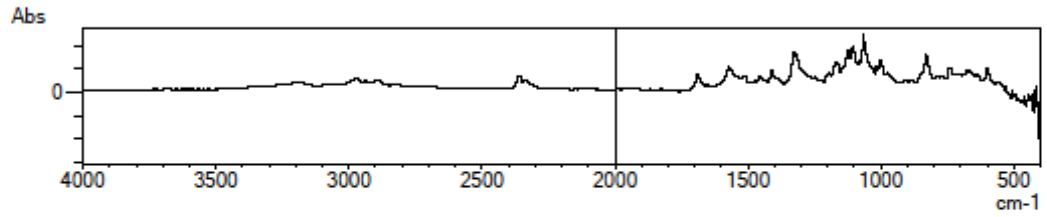


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	88.19	C13 H12 N3 O F3 S2	[M+H] ⁺	348.0431	348.0447	-1.6	-4.60	96.91	8.0

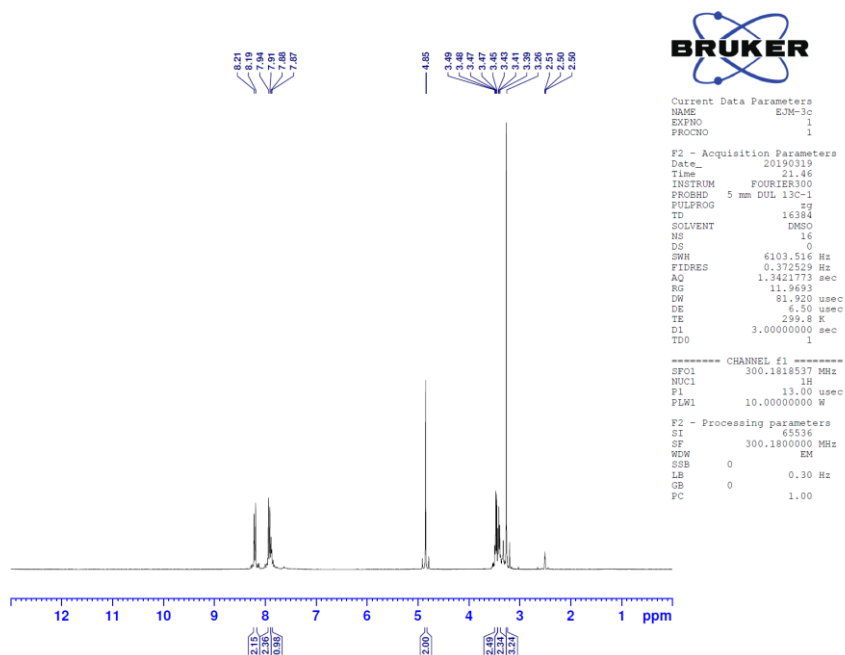
EK 10: Bileşik 3c'ye ait IR spektrumu

DOPNALAB

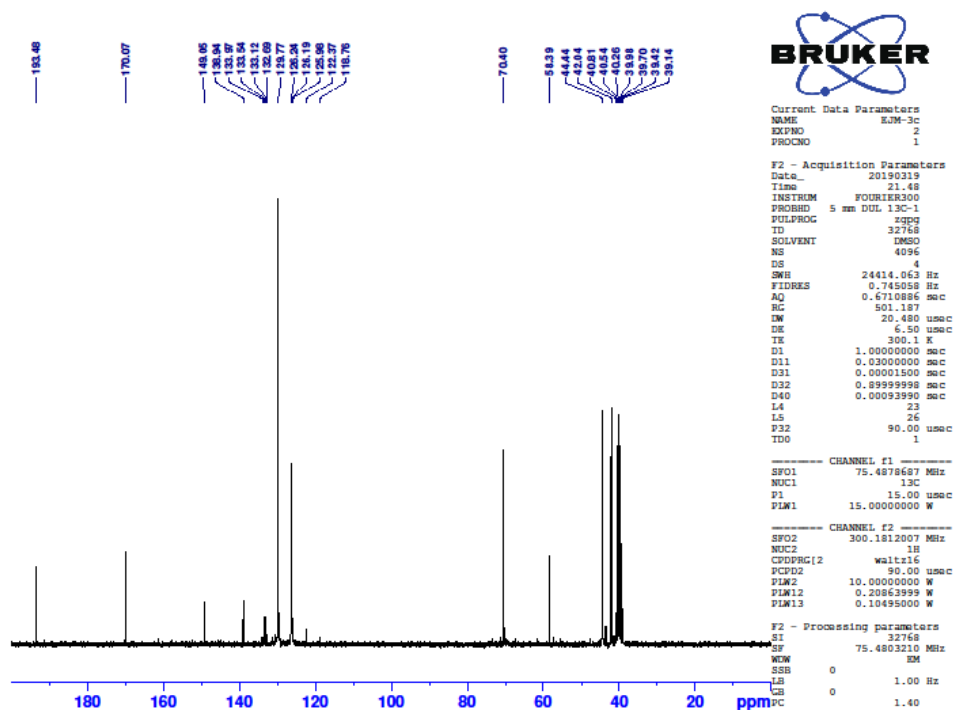
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 13:51:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\iderya\Lütfiye ÇetiniEJM-3c1.lspd
Spectrum name	EJM-3c1
Sample name	ejm-3c
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 11: Bileşik 3c'ye ait ^1H -NMR spektrumu



EK 12: Bileşik 3c'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 13: Bileşik 3c'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - EJM-3c_39.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derys\EJM-3c_39.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	3	3	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 14.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

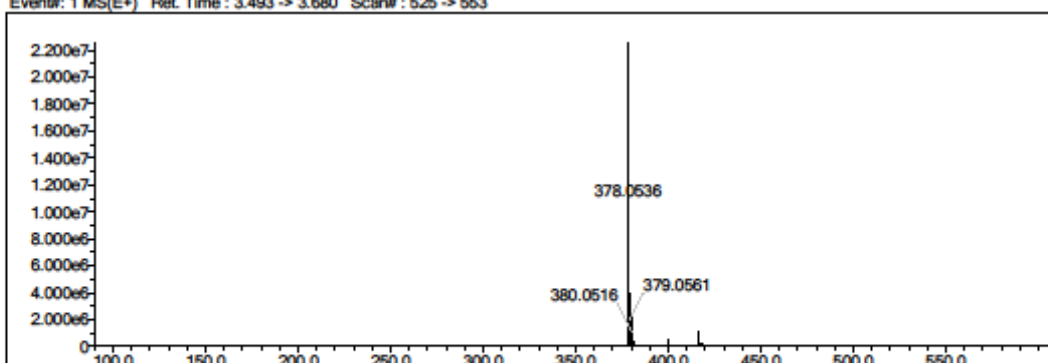
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

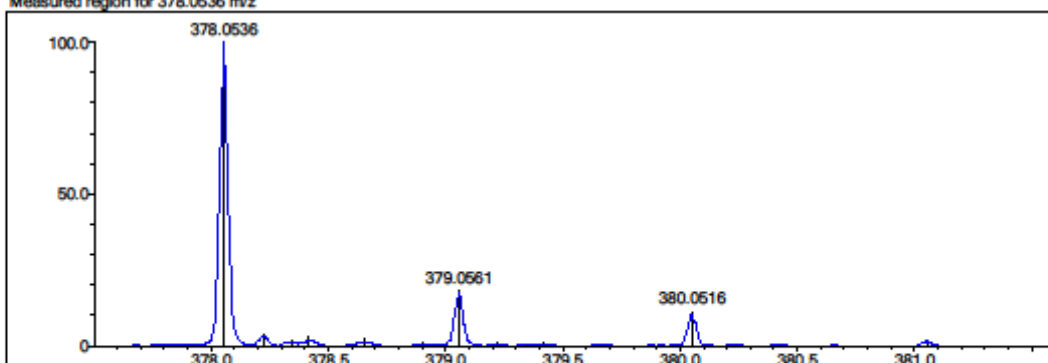
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

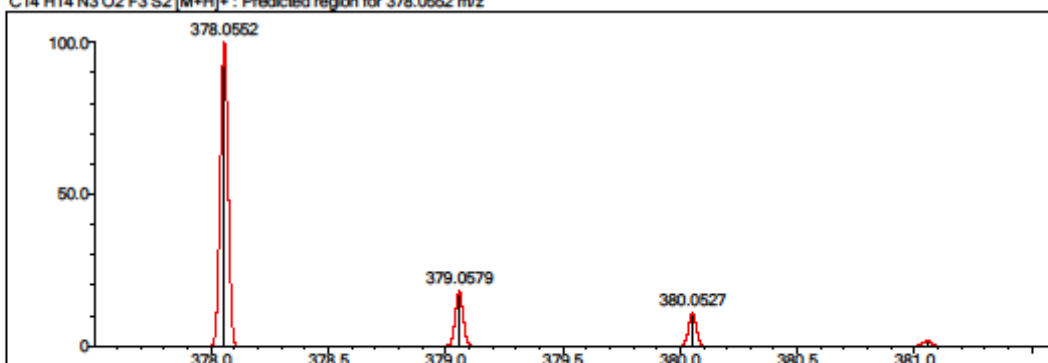
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.493 -> 3.680 Scan#: 525 -> 553



Measured region for 378.0536 m/z



C14 H14 N3 O2 F3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 378.0552 m/z

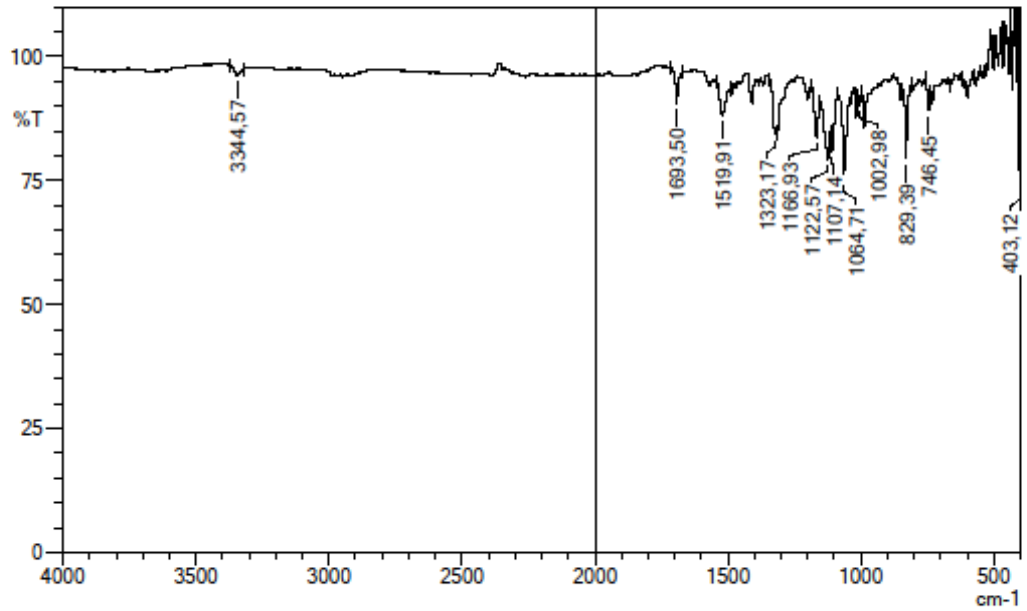
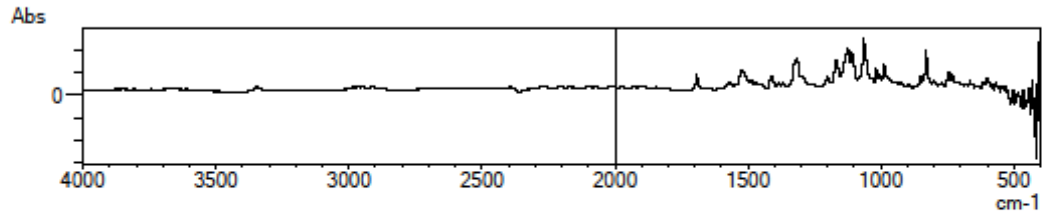


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.92	C14 H14 N3 O2 F3 S2	[M+H] ⁺	378.0536	378.0552	-1.6	-4.23	100.00	8.0

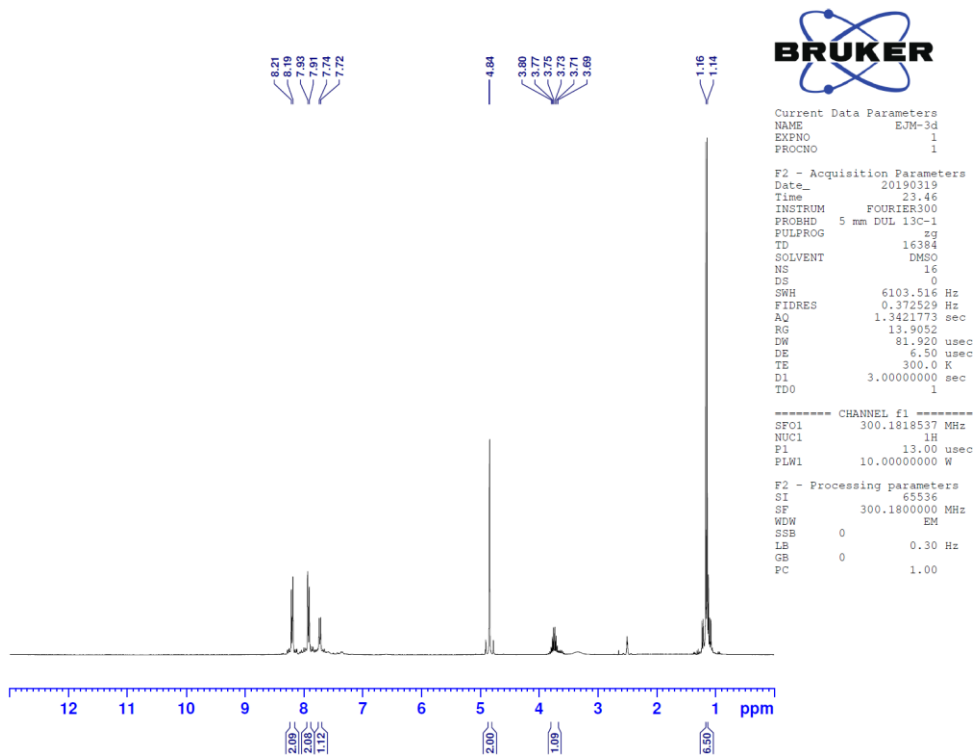
EK 14: Bileşik 3d'ye ait IR spektrumu

DOPNALAB

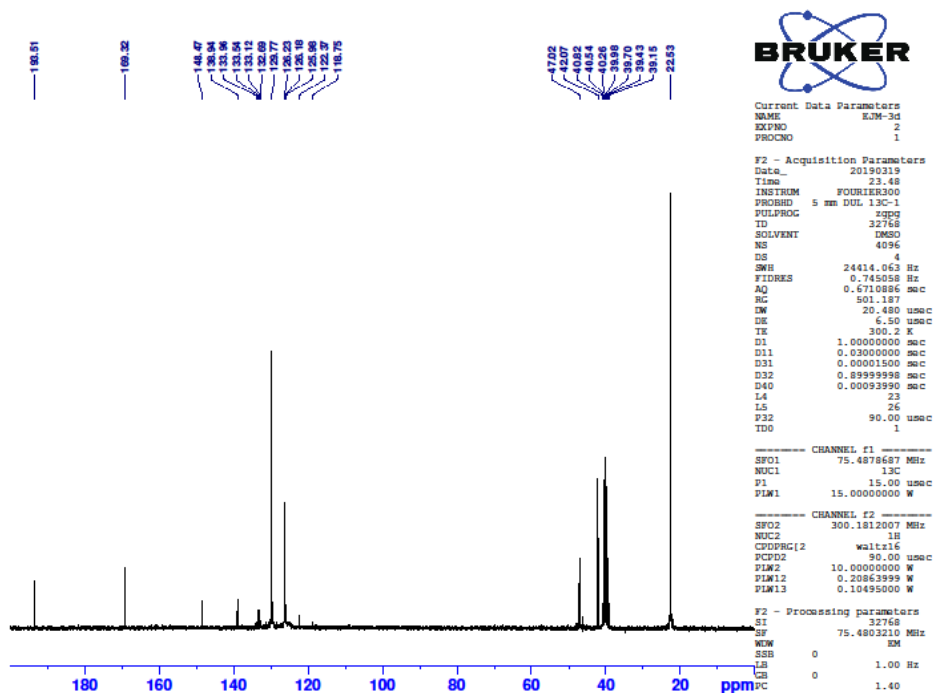
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 13:55:53
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\deneyal\Lütfiye ÇetiniEJM-3d1.lspd
Spectrum name	EJM-3d1
Sample name	ejm-3d
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 15: Bileşik 3d'ye ait ^1H -NMR spektrumu



EK 16: Bileşik 3d'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 17: Bileşik 3d'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - EJM-3d_40.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\dersal\EJM-3d_40.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	3	3	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 14.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

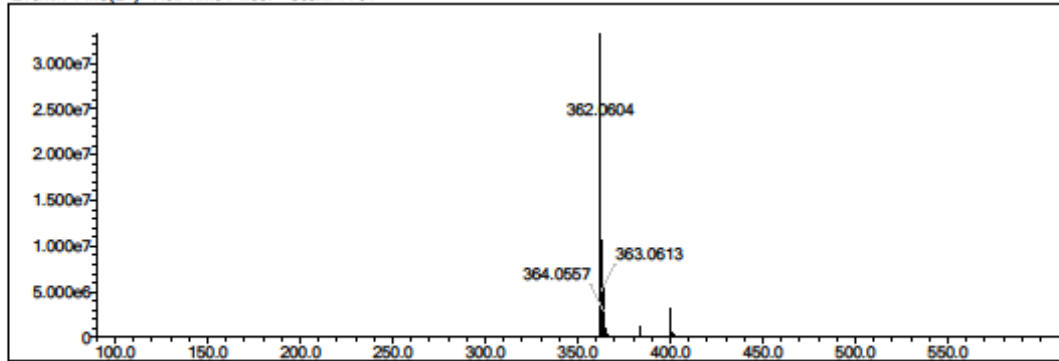
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

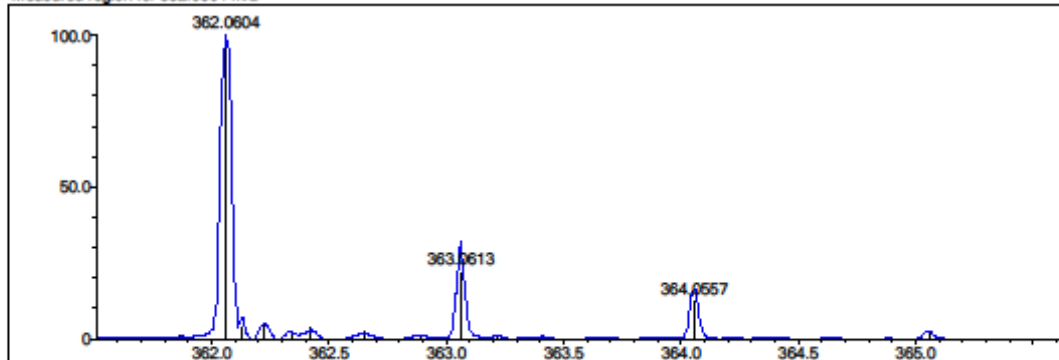
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

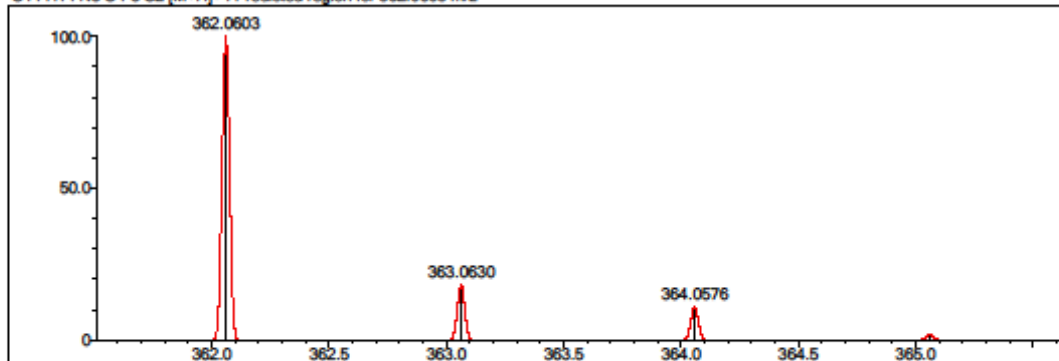
Event#: 1 MS(E+) Rel. Time : 4.667 Scan#: 701



Measured region for 362.0604 m/z



C14 H14 N3 O F3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 362.0603 m/z

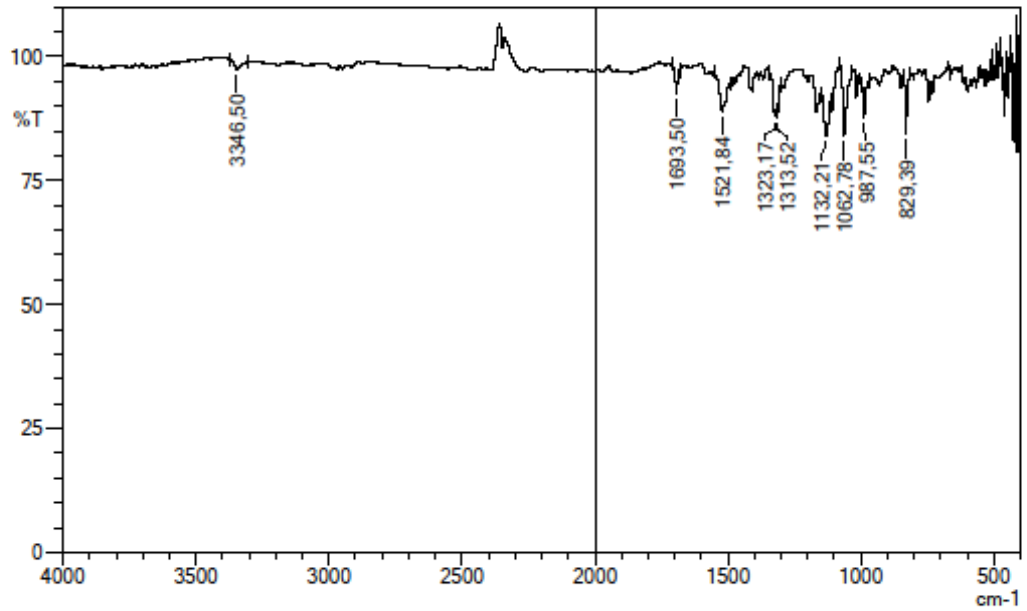
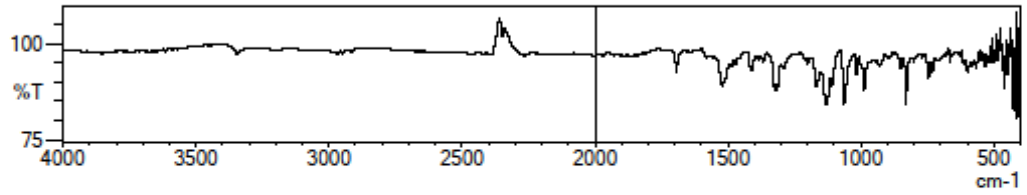


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	75.97	C14 H14 N3 O F3 S2	[M+H] ⁺	362.0604	362.0603	0.1	0.28	75.97	8.0

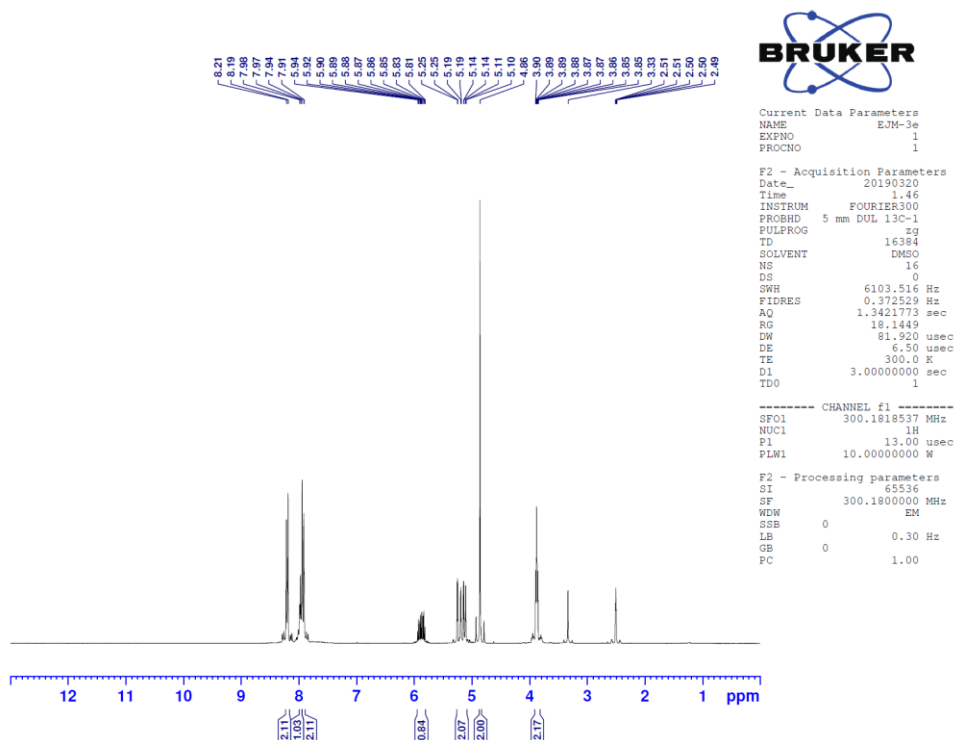
EK 18: Bileşik 3e'ye ait IR spektrumu

DOPNALAB

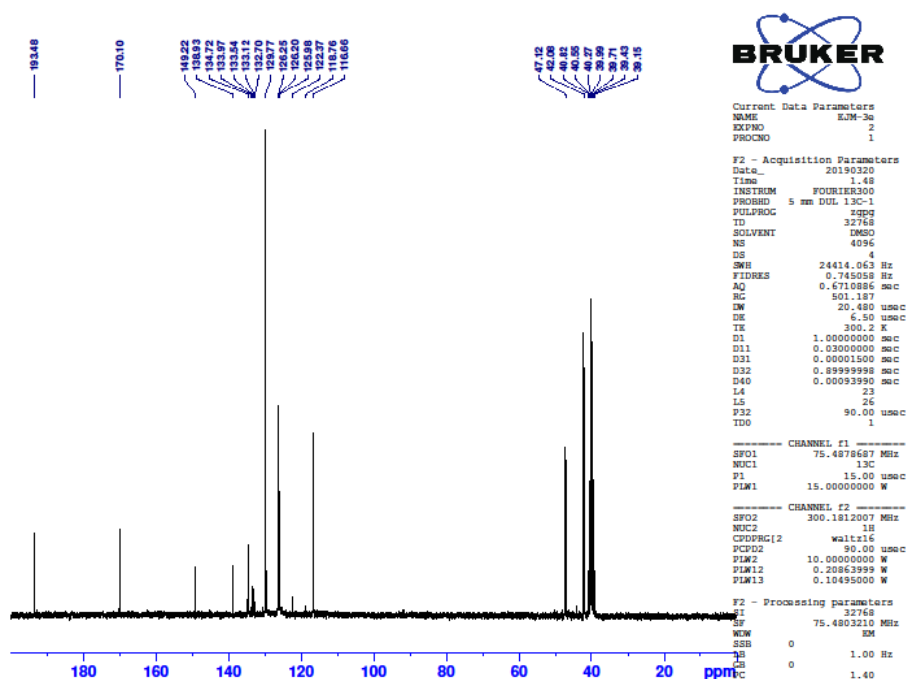
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 14:03:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\iderya\Lütfiye ÇetiniEJM-3e2.ispd
Spectrum name	EJM-3e2
Sample name	ejm-3e
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 19: Bileşik 3e'ye ait ^1H -NMR spektrumu



EK 20: Bileşik 3e'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 21: Bileşik 3e'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - EJM-3e_41.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\ders\ejm-3e_41.lcd

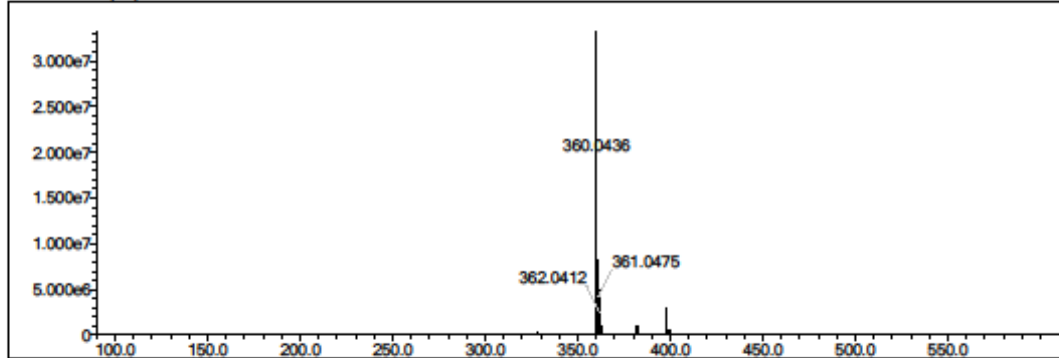
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	3	3	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

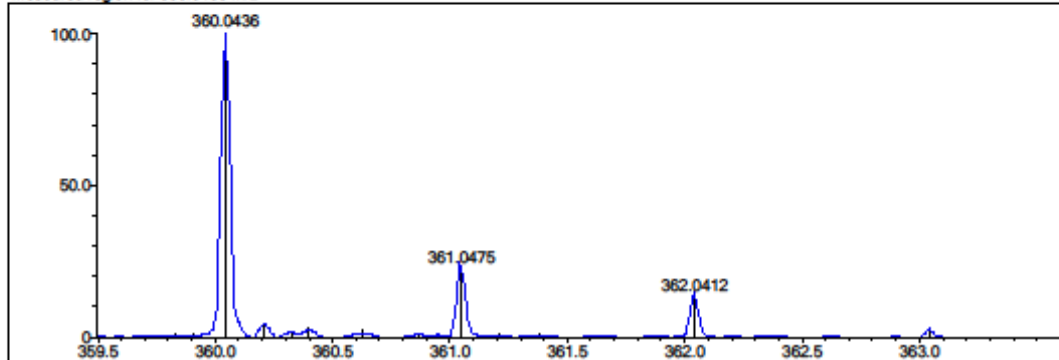
DBE Range: 8.0 - 14.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

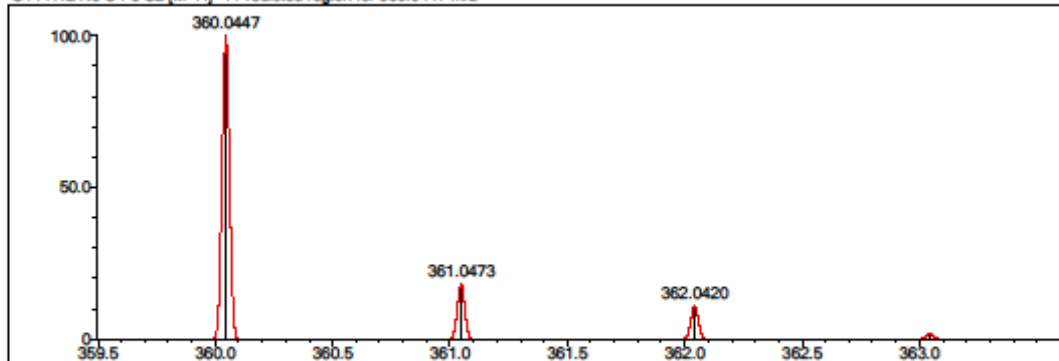
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.400 Scan#: 661



Measured region for 360.0436 m/z



C14 H12 N3 O F3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 360.0447 m/z

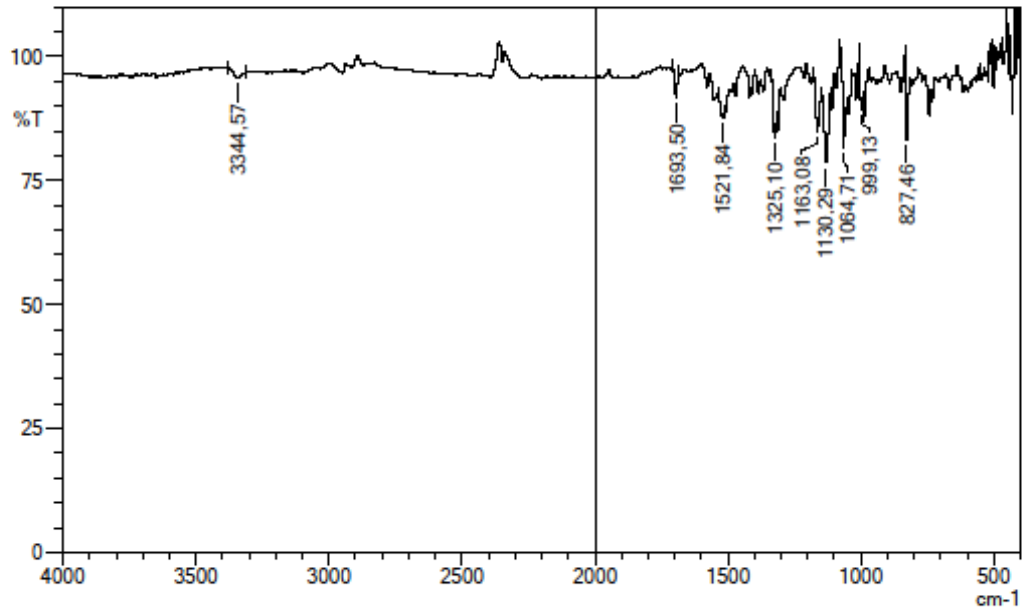
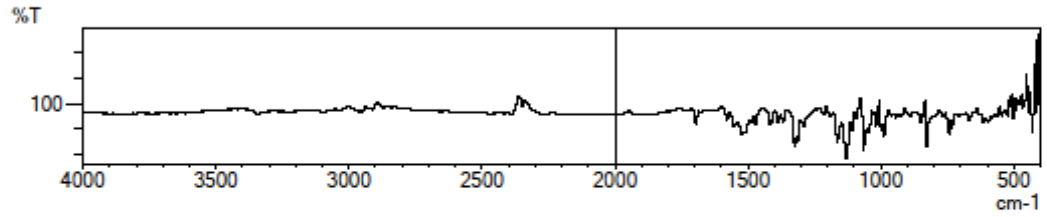


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.86	C14 H12 N3 O F3 S2	[M+H] ⁺	360.0436	360.0447	-1.1	-3.06	89.47	9.0

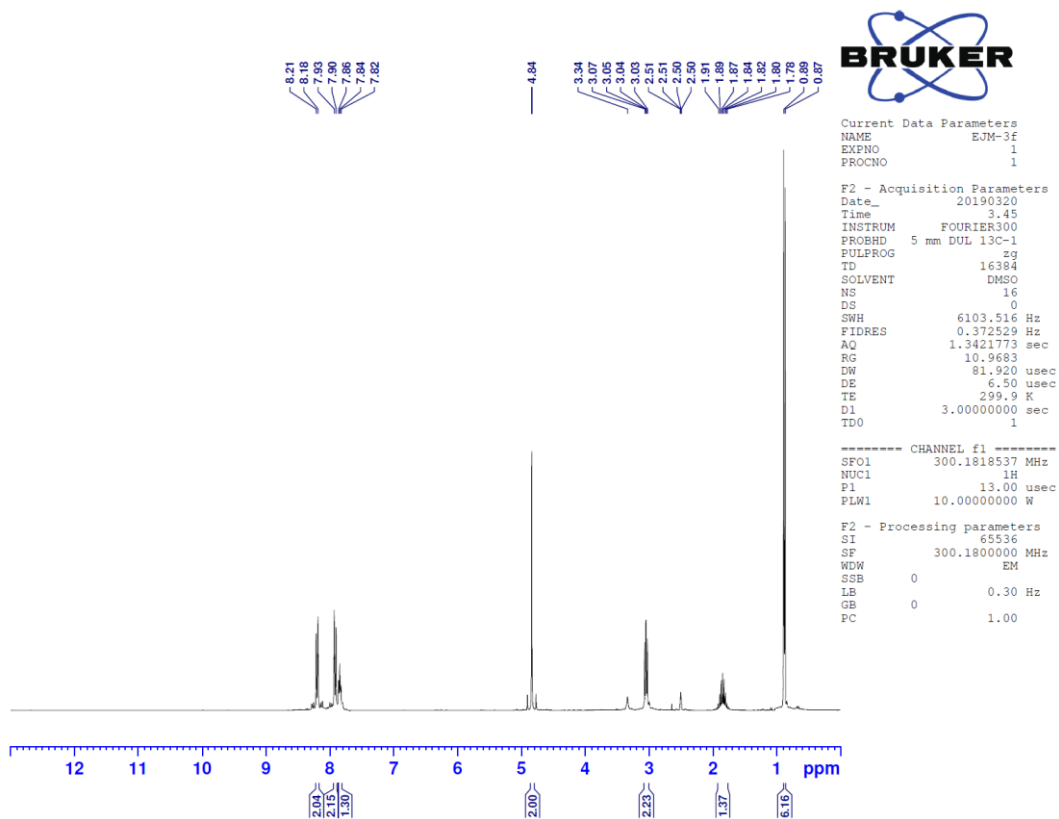
EK 22: Bileşik 3f'ye ait IR spektrumu

DOPNALAB

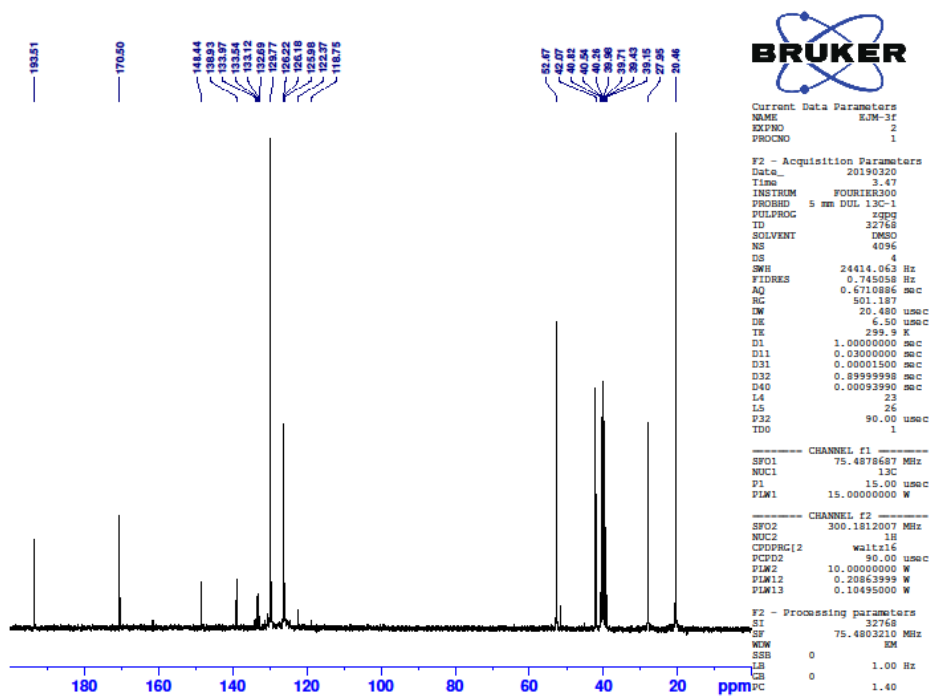
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 14:07:49
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\iderya\Lütfiye ÇetiniEJM-3f1.jspd
Spectrum name	EJM-3f1
Sample name	ejm-3f
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 23: Bileşik 3f'ye ait ^1H -NMR spektrumu



EK 24: Bileşik 3f'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 25: Bileşik 3f'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - EJM-3f_42.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\dersal\EJM-3f_42.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	3	3	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 14.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

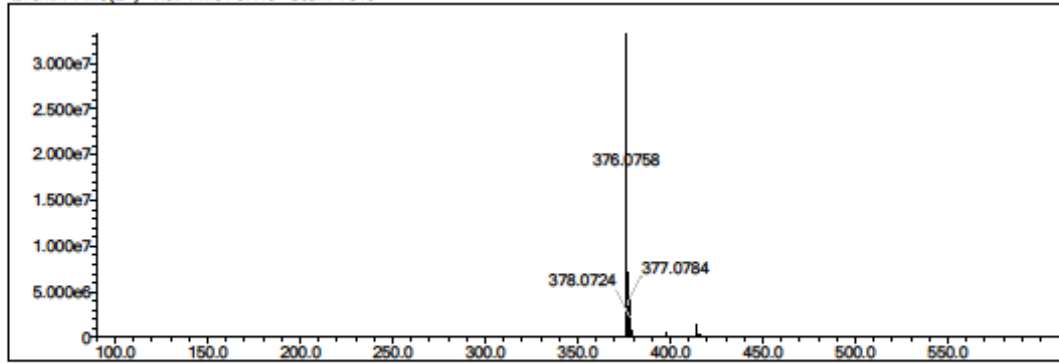
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

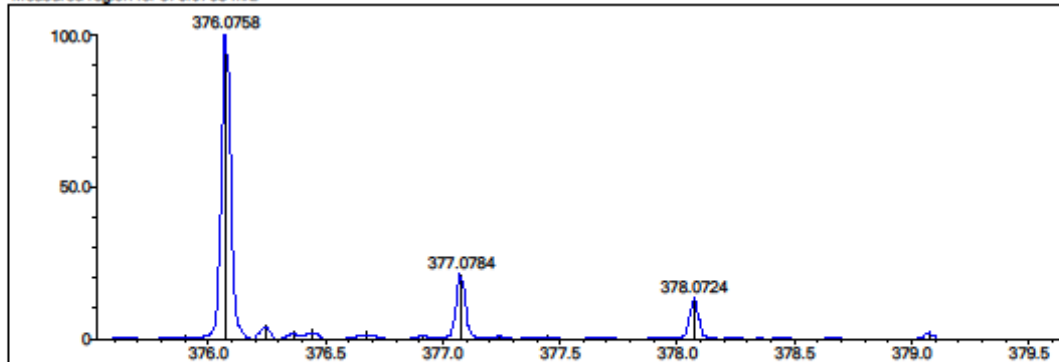
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

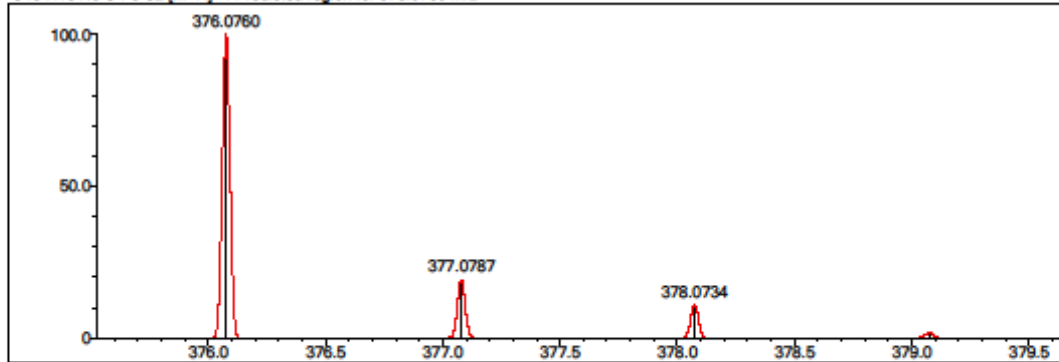
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.413 Scan#: 813



Measured region for 376.0758 m/z



C15 H16 N3 O F3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 376.0760 m/z

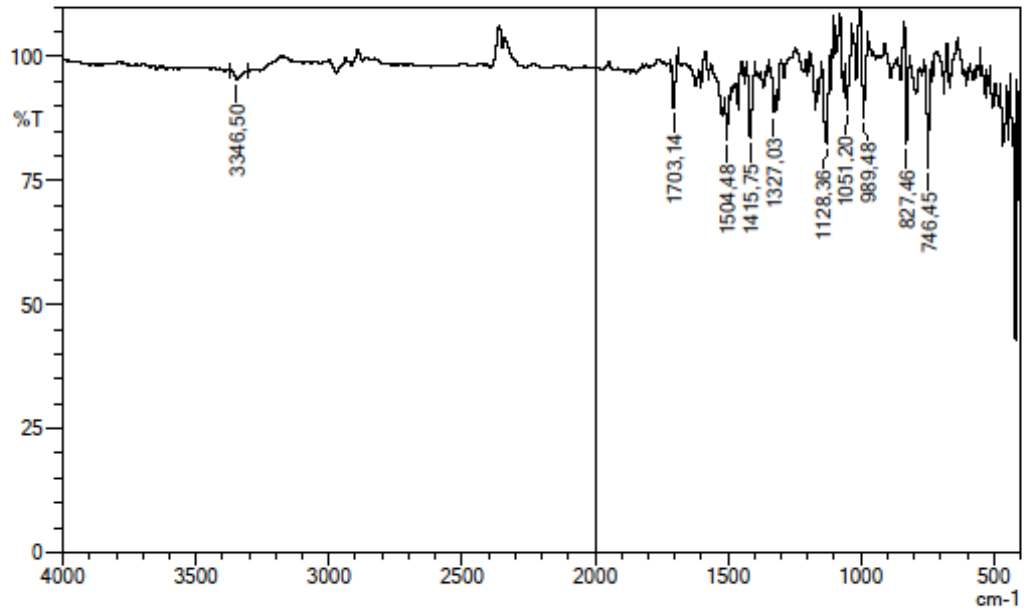
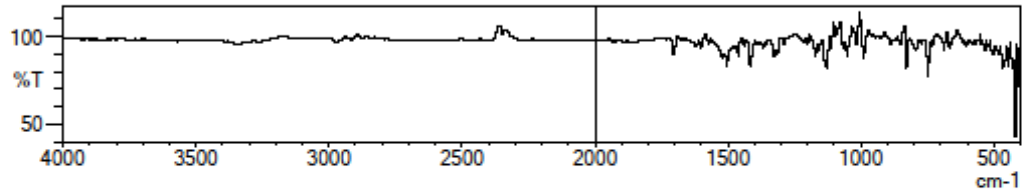


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	93.96	C15 H16 N3 O F3 S2	[M+H] ⁺	376.0758	376.0760	-0.2	-0.53	93.96	8.0

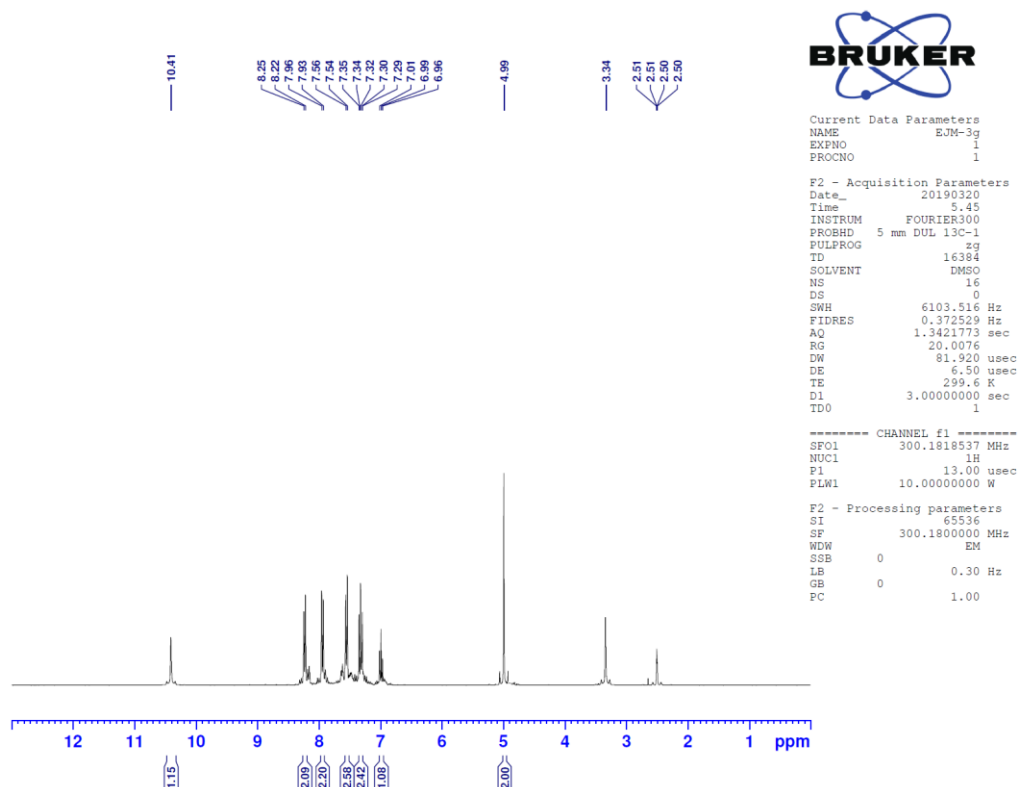
EK 26: Bileşik 3g'ye ait IR spektrumu

DOPNALAB

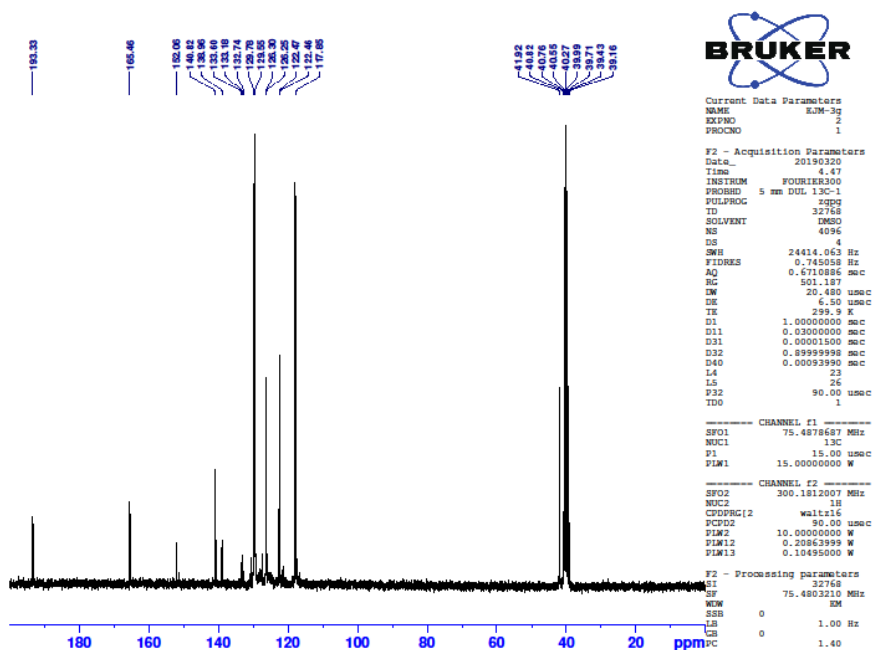
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 14:10:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\iderya\Lütfiye ÇetiniEJM-3q1.ispd
Spectrum name	EJM-3q1
Sample name	ejm-3g
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 27: Bileşik 3g'ye ait ^1H -NMR spektrumu



EK 28: Bileşik 3g'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 29: Bileşik 3g'ye ait Kütle spektrumu

Formula Predictor Report - EJM-3g_43.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\ders\ejm-3g_43.lcd

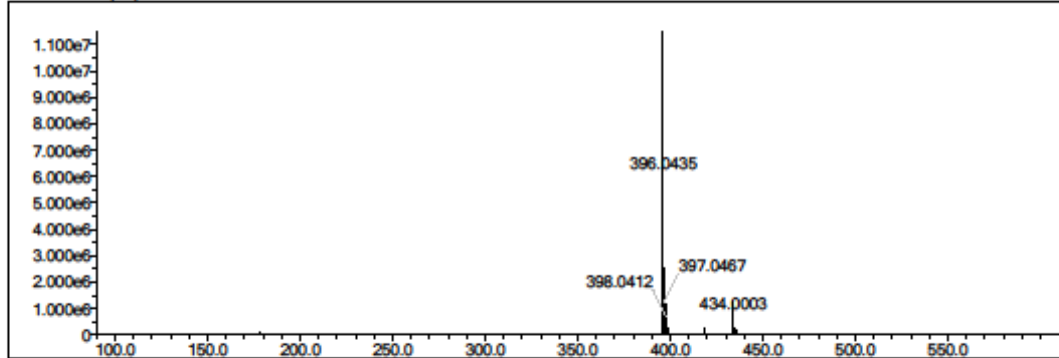
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	3	3	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

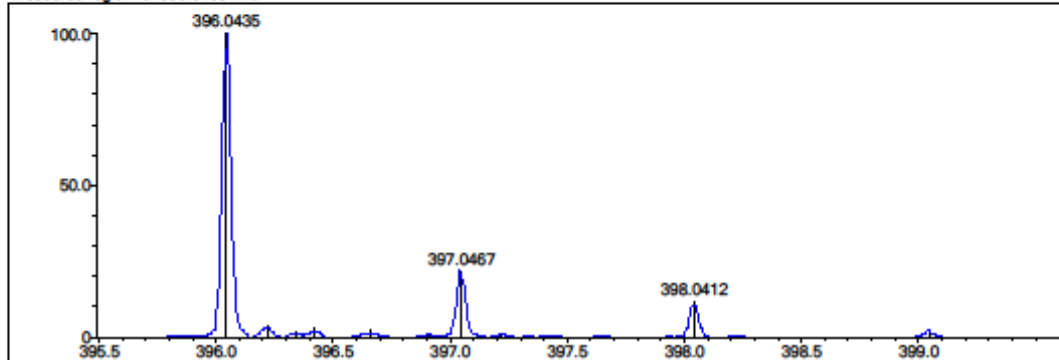
DBE Range: 8.0 - 14.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

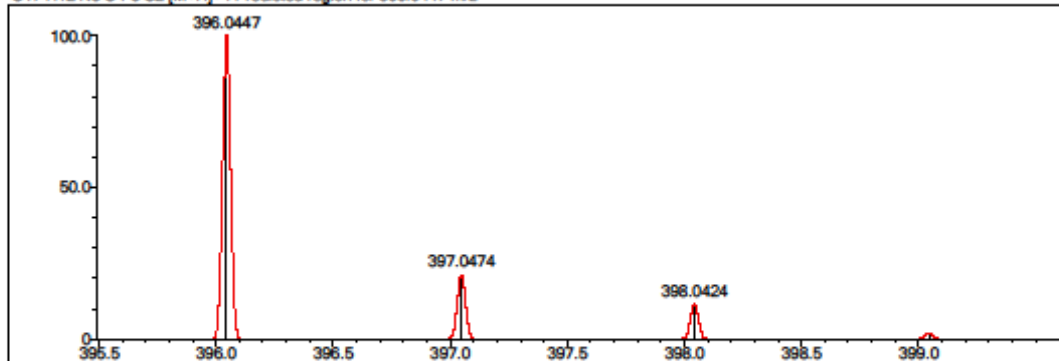
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.773 -> 5.907 Scan#: 867 -> 887



Measured region for 396.0435 m/z



C17 H12 N3 O F3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 396.0447 m/z

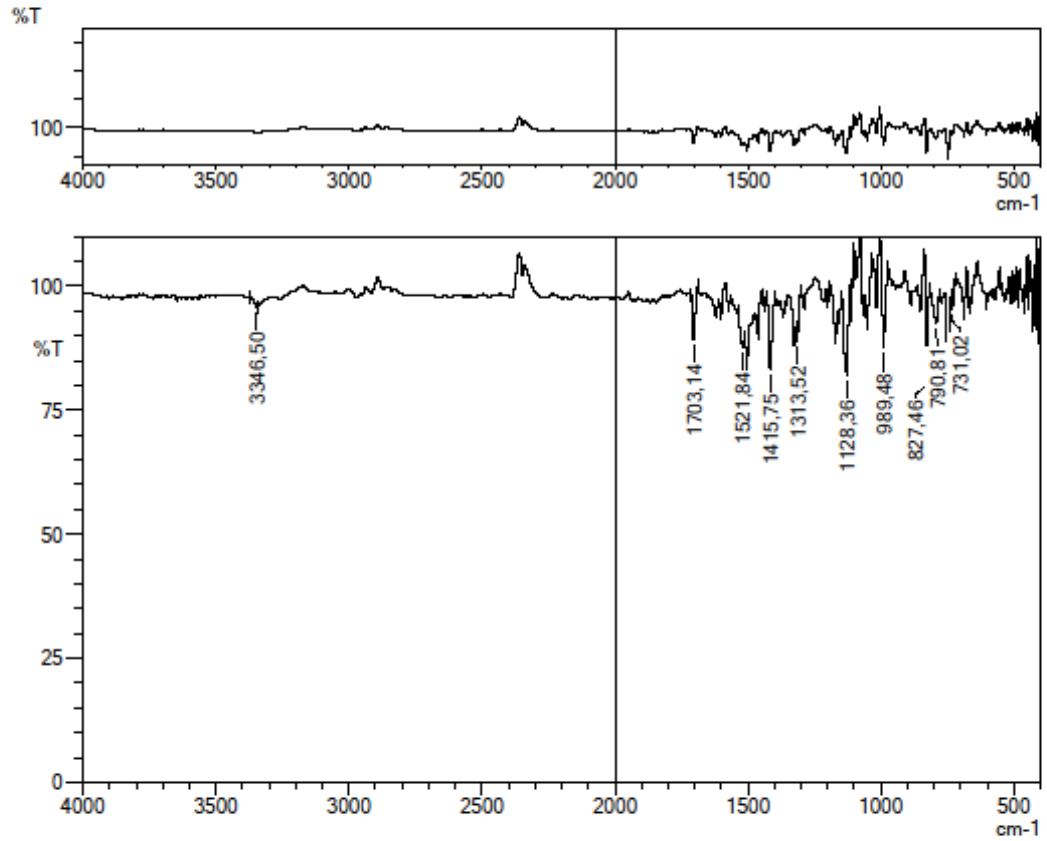


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	89.75	C17 H12 N3 O F3 S2	[M+H] ⁺	396.0435	396.0447	-1.2	-3.03	94.55	12.0

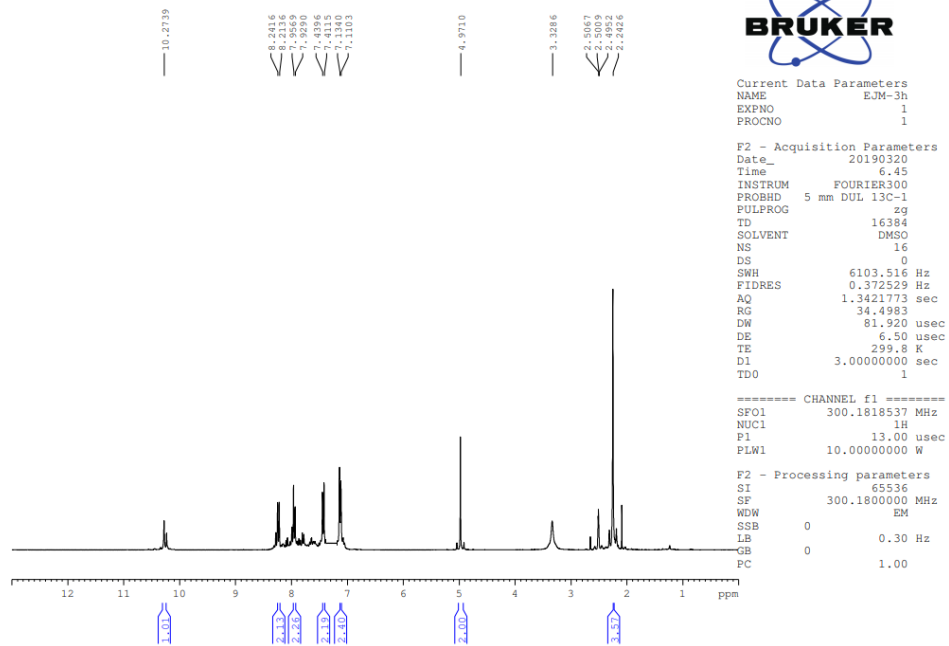
EK 30: Bileşik 3h'ye ait IR spektrumu

DOPNALAB

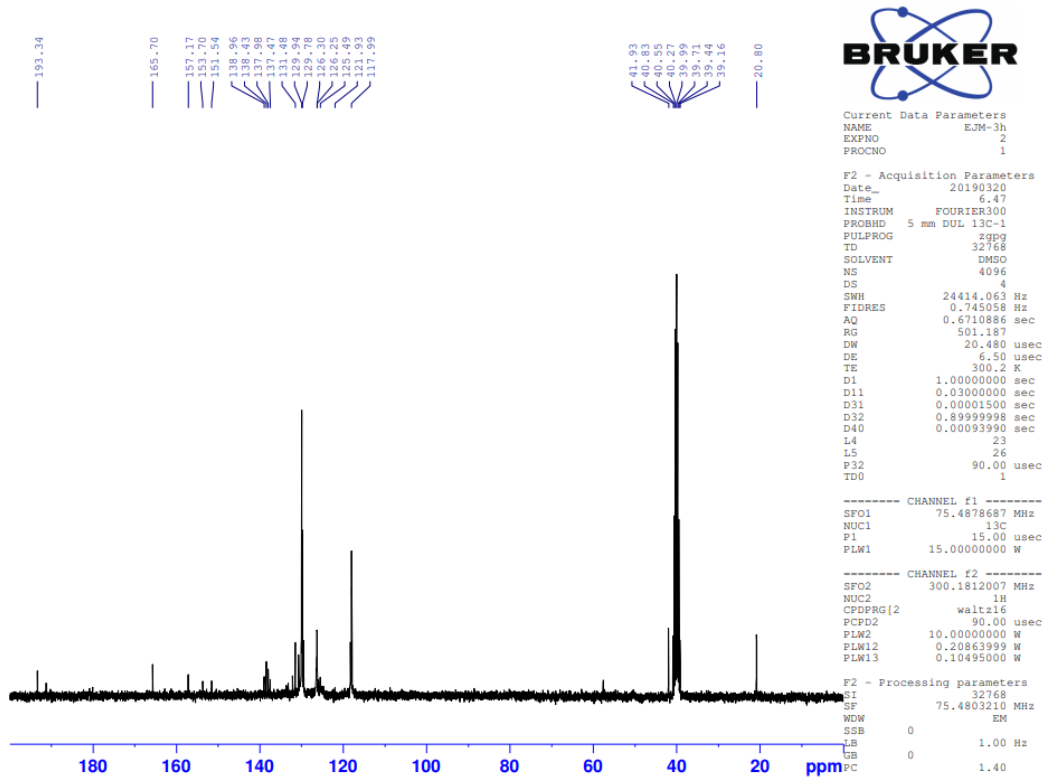
Item	Value
Acquired Date&Time	1.07.2019 14:13:07
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\L07fiye Cetin\EJM-3h1.lspd
Spectrum name	EJM-3h1
Sample name	ejm-3h
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK 31: Bileşik 3h'ye ait ^1H -NMR spektrumu



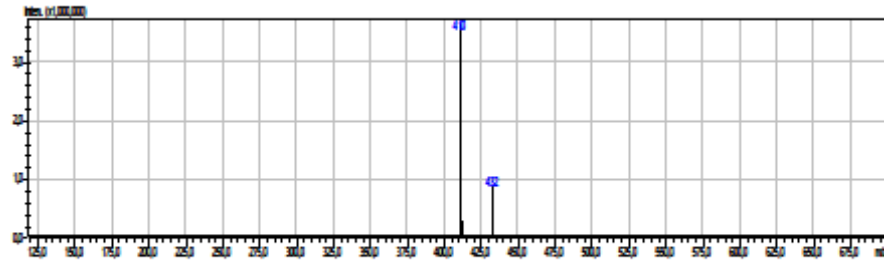
EK 32: Bileşik 3h'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



EK 33: Bileşik 3h'ye ait Kütle spektrumu

LCMSMS ANALİZ RAPORU

Sample Name : EJM-3h
Sample ID :
Data Filename : EHM-3h_016.lcd
Method Filename : srk.lcm
Batch Filename : ejm.lcb
Vial # : 1-1
Injection Volume : 1 uL
Date Acquired : 17.03.2019 11:44:35
Date Processed : 17.03.2019 17:45:37
Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator
Processed by : System Administrator



[MS Spectrum]

# of Peaks	5	
Raw Spectrum	[0,084->0,126],(scan:[17->25])	
Background	[0,136->0,189],(scan:[27->37])	
Base Peak	m/z 410,25 (Inten : 3.644.915)	
m/z	Absolute Intensity	Relative Intensity
410,25	3644915	100,00
411,30	934500	25,64
412,30	295744	8,11
432,25	883766	24,25
433,20	293225	8,04
Event	1	