

**BAZI PİPERİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ ve OLASI ANTİDEPRESAN
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Ceren KAYA

Eskişehir 2018

**BAZI PİPERİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ ve OLASI
ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ceren KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ceren KAYA'nın "Bazı Piperidin Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Olası Antidepresan Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı tezi 01/08/2018 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	İmza
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

BAZI PİPERİDİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ ve OLASI ANTİDEPRESAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ceren KAYA

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2018

Danışman: Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Bu tez çalışmasında, yeni piperidin türevlerinin sentezlemesi ve bu bileşiklerin olası antidepresan-benzeri aktivitelerinin araştırılması planlanmıştır. Test bileşiklerinin (50 mg/kg) antidepresan-benzeri etkileri kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile incelenmiştir. Ayrıca farelerin spontan lokomotor aktiviteleri aktivite kafesi ölçümleri ile değerlendirilmiştir. **2c-2f** kodlu bileşiklerin uygulanmasının kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin hareketsiz kalma sürelerini anlamlı biçimde azaltmış olması bu türevlerin antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiklerine işaret etmiştir. Ayrıca, modifiye zorlu yüzme testlerinde, **2c** ve **2e** kodlu bileşikler farelerin yüzme sürelerini anlamlı biçimde artırırken, **2d** ve **2f** kodlu bileşikler hayvanların tırmanma sürelerini anlamlı biçimde uzatmıştır. Bu bulgular, **2c**, **2e** ve **2d**, **2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin ağırlıklı olarak sırasıyla serotonerjik ve katekolaminerjik mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Hayvanların spontan lokomotor aktivitelerinin değişmemiş olması gözlenen antidepresan-benzeri etkilerin spesifik olduğunu ortaya koymuştur. Mekanistik çalışmalarda, **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkileri p-klorofenilalanin metil ester (PCPA) ile tersine çevrilirken, **2d** ve **2f** kodlu bileşiklerin bu etkileri α -metil-para-tirosin metil ester (AMPT) ile ortadan kalkmıştır. Mekanik çalışmalardan elde edilen bu bulgular modifiye zorlu yüzme testinin sonuçlarını desteklemiştir.

Anahtar Sözcükler: Piperidin, Antidepresan, Kuyruktan asma testi, Modifiye zorlu yüzme testi, Aktivite kafesi testi.

ABSTRACT

SYNTHESIS of SOME PIPERIDIN DERIVATIVE COMPOUNDS and INVESTIGATION of THE POSSIBLE ANTIDEPRESSANT EFFECTS

Ceren KAYA

Department of Pharmacology
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2018

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

In this thesis study, we planned to synthesize novel piperidine derivatives and investigate possible antidepressant-like activities of these compounds. Antidepressant-like effects of the test compounds (50 mg/kg) were assessed by the tail suspension and modified forced swimming tests. Besides, the spontaneous locomotor activities of mice were evaluated by activity cage measurements. Administration of compounds **2c-2f** significantly decreased the immobility time of mice in the tail suspension and modified forced swimming tests, indicating the antidepressant-like effects of these derivatives. Furthermore, in modified forced swimming test, compounds **2c** and **2e** significantly increased swimming time of mice while compounds **2d** and **2f** significantly prolonged climbing duration. These findings indicated that antidepressant-like effects of the compounds **2c**, **2e** and **2d**, **2f** may be predominantly related to the serotonergic and catecholaminergic mechanisms, respectively. Unchanged spontaneous locomotor activities of the animals revealed that the exhibited antidepressant-like effects were specific. In mechanistic studies, antidepressant-like effects of the compounds **2c** and **2e** was reversed with p-chlorophenylalanine methyl ester (PCPA) whereas this effect of the compounds **2c** and **2e** was abolished with α -methyl-para-tyrosine methyl ester (AMPT). These findings obtained from mechanistic studies supported the results of modified forced swimming test.

Keywords: Piperidine, Antidepressant, Tail suspension test, Modified forced swimming test, Activity cage test.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yürüttüğüm bu süreçte, ihtiyacım olan her türlü desteği sağlayan, benden hiçbir zaman değerli bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, yeniden çalışma fırsatı bulduğum için mutluluk duyduğum danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ümide ÖZKAY'a,

Tüm süreç boyunca desteğini ve yardımını her zaman hissettiğim Sayın Doç. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Tez çalışmam için gerekli olan tez maddelerinin üretiminde bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen başta Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY olmak üzere tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na,

Çalışmalarım sırasında deneyimlerine ve bilgilerine sıkça başvurduğum, süreç boyunca çalışmalarımı yakından takip etmesinin yanı sıra bana her zaman manevi olarak da destek olan Araş. Gör. NAZLI TURAN YÜCEL'e,

Gerekli tüm disiplin ile beraber laboratuvar çalışmalarımız esnasında her türlü desteği sağladıkları için Dr. Umut İrfan ÜÇEL başta olmak üzere, Dilan EKER ve Ümmühan KANDEMİR'e,

Benden yardımlarını esirgemeyen değerli yüksek lisans arkadaşım Sinan ÖZER'e,

Bana bu projeyi yazıyor olma fırsatını verdikleri için tüm aileme ve ikizim Seren KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

01.08.2018

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.

Ceren KAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA 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 Epidemiyolojisi ve Prevalansı.....	3
2.3. Depresyonun Risk Faktörleri ve Sosyodemografik İlişkiler.....	3
2.4. Depresyonun Etiyolojisi	5
2.4.1. Psikososyal etkenler	5
2.4.2. Biyolojik etkenler	5
2.4.2.1. Monoaminler ve major depresif bozukluk.....	5
2.4.2.2. İnflamasyon, immünite ve depresyon	6
2.4.2.3. Nöroplastisite, nörotrofik faktörler ve depresyon.....	7
2.4.2.4. Nöropeptidler ve depresyon.....	7
2.4.2.5. GABA-erjik sistem, glutamat ve depresyon.....	8
2.4.2.6. Nöroendokrin etkenler ve depresyon.....	8
2.4.3. Genetik etkenler.....	9
2.5. Depresyonun Tanısı.....	9
2.6. Depresyonun Belirtileri.....	10
2.7. Depresyonun Sınıflandırılması	11
2.8. Depresyonun Kronik Hastalıklarla İlişkisi.....	11
2.8.1. Kalp damar hastalıkları ve depresyon.....	13
2.8.2. Diyabet ve depresyon.....	13

2.8.3. Nöroanatomik yapılardaki anomaliler ve depresyon.....	13
2.8.4. Diğer hastalıklar ve depresyon.....	14
2.9. Depresyonun İlaç Gruplarıyla İlişkisi.....	14
2.10. Gebelik ve Sonrasında Depresyon.....	15
2.11. Depresyonun Tedavi Yöntemleri.....	16
2.11.1. Antidepresan ilaçlar ile tedavi.....	17
2.11.1.1. <i>Trisiklik antidepresalar (TSA)</i>	17
2.11.1.2. <i>Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)</i>	18
2.11.1.3. <i>Noradrenalin geri alım inhibitörleri (NRI)</i>	18
2.11.1.4. <i>Serotonin/Noradrenalin geri alım inhibitörleri</i> <i>(SNRI)</i>	19
2.11.1.5. <i>Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)</i>	19
2.11.1.6. <i>Diğer ilaçlar</i>	19
2.11.2. Antidepresan ilaçlarla tedavi süreleri.....	21
2.11.3. Depresyonun diğer tedavi yöntemleri.....	21
2.11.3.1. <i>Psikoterapi</i>	21
2.11.3.2. <i>Parlak ışık tedavisi</i>	21
2.11.3.3. <i>Elektrokonvülsif tedavi</i>	22
2.12. Piperidin.....	22
2.12.1. Piperidinin kullanım alanları.....	23
2.12.2. Yarılanma ömrü.....	24
2.12.3. Absorpsiyon, dağılım ve eliminasyon.....	24
2.12.4. Piperidin ile görülen etkileşimler.....	25
2.12.5. Piperidin sentezi.....	25
2.12.6. Piperidin türevlerinin farmakolojik aktiviteleri.....	25
2.12.7. Klinikte kullanılan piperidin türevleri.....	26
3. GEREÇLER	29
3.1. Deney Hayvanları	29
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	29
3.3. Kullanılan Cihazlar	30
4. YÖNTEMLER.....	32
4.1. Sentez Çalışmaları.....	32
4.1.1. 1-(4-(Süstitüepiperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşiklerinin (1a-	

1d) sentezi.....	32
4.1.2. Hedef bileşiklerin (2a-2h) sentezi.....	32
4.2. Spektroskopik Analizler.....	32
4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	33
4.4. Kimyasal Maddelerin Uygulanması.....	33
4.5. Antidepresan-Benzeri Etkinin Değerlendirilmesi.....	33
4.5.1. Kuyruktan asma testi.....	33
4.5.2. Modifiye zorlu yüzme testi.....	33
4.6. Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	34
4.6.1. Aktivite kafesi testi.....	34
4.7. Mekanistik Çalışmalar.....	34
4.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	36
5.1. Sentez Çalışmaları	36
5.1.1. 1-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on (2a)....	36
5.1.2 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2b).	36
5.1.3. 1-(4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1- on (2c).....	37
5.1.4. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1- on (2d).....	37
5.1.5. 1-(4-(3-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1- on (2e).....	38
5.1.6. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(3-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1- on (2f).....	39
5.1.7. 1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1- on (2g).....	39
5.1.8. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1- on (2h).....	40
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	40
5.3. Kuyruktan Asma Testlerine İlişkin Bulgular.....	41
5.4. Modifiye Zorlu Yüzme Testlerine İlişkin Bulgular.....	41
5.5. Aktivite Kafesi Testlerine İlişkin Bulgular.....	44

5.6. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular.....	46
5.6.1. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin	
Bulgular.....	46
5.6.2. AMPT ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin	
Bulgular.....	47
5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin ve Yapı	
Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi.....	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
KAYNAKÇA	52
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Majör depresyonda risk faktörleri.....	4
Tablo 2.2. Majör depresif epizod için DSM-IV tanı ölçütleri.....	10
Tablo 2.3. Depresyonun kronik hastalıklar ile ilişkisi	12
Tablo 2.4. Depresyonla ilişkili bazı ilaçlar	15
Tablo 2.5. Depresyon tedavisinin evreleri	16
Tablo 2.6. Trisiklik antidepresanların yan etkileri.....	18
Tablo 2.7. Türkiye’de ruhsatlı antidepresan ilaçlar ve günlük ortalama dozları.....	20
Tablo 2.8. İlaç gruplarının belirtilere yönelik kullanım oranları	20
Tablo 2.9. Piperidin yapısının bulunduğu ilaçlar.....	26
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklere ait tahmini ADME parametreleri.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Depresyonun belirtileri	11
Şekil 2.2. Piperidinin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2.3. Paroksetin yapısı.....	24
Şekil 2.4 Hidrojence doymuş piperidin eldesi	25
Şekil 2.5 Birch redüksiyonu ile piperidin eldesi	25
Şekil 4.1 1-(4-(Süstitüepiperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşiklerinin (1a-1d) eldesi için reaksiyon denklemi.....	32
Şekil 4.2 Hedef bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi.....	32
Şekil 5.1 2a'nın kimyasal yapısı.....	36
Şekil 5.2 2b'nin kimyasal yapısı.....	36
Şekil 5.3 2c'nin kimyasal yapısı.....	37
Şekil 5.4 2d'nin kimyasal yapısı.....	37
Şekil 5.5 2e'nin kimyasal yapısı.....	38
Şekil 5.6 2f'nin kimyasal yapısı.....	39
Şekil 5.7 2g'nin kimyasal yapısı.....	39
Şekil 5.8 2h'nin kimyasal yapısı.....	40
Şekil 5.9 Kuyruktan asma testinde kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi.....	41
Şekil 5.10 Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi.....	42
Şekil 5.11 Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların yüzme süreleri üzerine etkisi.....	42
Şekil 5.12 Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların tırmanma süreleri üzerine etkisi.....	43

Şekil 5.13	Aktivite kafesi testinde kontrol solüsyonu ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi.....	44
Şekil 5.14	Aktivite kafesi testinde kontrol solüsyonu ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi.....	44
Şekil 5.15	PCPA (100 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 2c ve 2e kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	47
Şekil 5.16	AMPT (100 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 2d ve 2f kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADME	: Absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve emilim
AHB	: Alınan hidrojen bağı
AMPT	: α -metil-para-tirozin metil ester
ANOVA	: Analysis of variance (Varyans analizi)
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CCK	: Kolesistokinin
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DSM	: Diagnostic and statistical manuel of mental disorders (Ruhsal bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESI-MS	: Elektrosprey iyonlaşma kütle spektrometresi
GABA	: Gama-amino bütirik asit
HIV	: Human immunodeficiency virüs (İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
KBB	: Kan-beyin bariyeri
log P	: Öngörülen oktanol/su partiyon kat sayısı
MA	: Moleküler ağırlık
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörleri
MAO-A	: Monoamin oksidaz A
MAO-B	: Monoamin oksidaz B
MDB	: Major depresif bozukluk
MH	: Moleküler hacim
NEMESIS	: Hollanda Ruh Sağlığı Araştırması ve İnsidans Çalışması
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRI	: Noradrenalin geri alım inhibitörleri
PCPA	: p-klorofenilalanin metil ester
Pİ	: Parametre ihlali
PPD	: Postpartum depresyon
SNRI	: Serotonin/Noradrenalin geri alım inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	: Santral sinir sistemi

TPYA	: Topolojik polar yüzey alanı
TSA	: Trisiklik antidepresan
VHB	: Verilen hidrojen bağı
¹ H-NMR	: ¹ Hidrojen nükleer magnetik rezonans
¹³ C-NMR	: ¹³ Karbon nükleer magnetik rezonans

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) depresyonu “depresif duygudurum, zevk/ilgi kaybı, düşük özsaygı, suçluluk duygusu, enerji kaybı, konsantrasyon zayıflığı, dengesiz uyku ve iştah ile karakterize ruhsal bir hastalık” olarak tanımlamaktadır. Kadın cinsiyet, genetik yatkınlık, ekonomik sorunlar, sosyal sıkıntılar (düşük eğitim gibi), kötü yaşam deneyimleri (şiddete maruz kalma, ayrılma veya boşanma gibi) ve kronik rahatsızlıklar bu hastalığın ana risk faktörleri arasında yer almaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2010; Dünya Sağlık Örgütü, 2012).

Depresyonun ve diğer emosyonel bozuklukların insidansının dünya çapında arttığı bilinmektedir. DSÖ, depresyonun küresel hastalık yükünde giderek artan bir paya sahip olacağını ileri sürmüştür. 2004 yılında küresel hastalık yükünün üçüncü önemli nedeni olarak sıralanan bu hastalığın 2030 yılına kadar ilk sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir. Çoğu ülkede bu hastalığın yaşam boyu yaygınlık oranlarının %8 ile 12 arasında olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ raporlarında, depresif bozuklukların sosyoekonomik maliyetlerinin de altı çizilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 2010; Dünya Sağlık Örgütü, 2012).

Depresyonun tedavisinde geçerli stratejiler antidepresan tedavi veya psikoterapi (kişilerarası psikoterapi, bilişsel davranışçı terapi vb.) ile birlikte temel psikososyal desteği içermektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2010). Bununla birlikte, günümüzde depresyon tedavisi için reçete edilen klasik antidepresan ilaçların terapötik etkilerinin geç başlaması, istenmeyen yan etkileri ve bu ilaçlarla yapılan tedaviye yanıt vermeyen hastaların insidansının yüksek olması gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır (Gonçalves vd., 2012; Paschos vd., 2009). Bu nedenle, yeni antidepresan ilaçların keşfi ve gelişimi büyük öneme sahiptir.

Piperidin halkası ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılan önemli bir farmakofor gruptur. Kimyasal yapısında bu halka sistemini taşıyan çeşitli bileşiklerin antibakteriyel (Yuan vd., 2014), antifungal (Jiang vd., 2014), antikanser (Wang vd., 2015), antioksidan (Kim vd., 2016), antiülser (Ahmad Bhat, Al-Omar ve Naglah, 2018), anti-HIV (Chen vd., 2012) ve renin inhibitörü (Imaeda vd., 2016) gibi farmakolojik aktiviteleri bildirilmiştir. Piperidin halkası santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili ilaç geliştirme çalışmalarında da yer almıştır. Çeşitli piperidin türevlerinin antidepresan-benzeri (El Ahmad vd., 1997; Garner vd., 2015; Köksal ve Bilge, 2007; Trabanco vd., 2007; Wang vd., 2007; Zheng vd., 2012), anksiyolitik-benzeri (Marco vd., 2015; Trabanco vd., 2007), antikonvülzan

(Mishra vd., 2015; Sadek vd., 2014; Yuan vd., 2014), antinosiseptif (Jahan vd., 2016; Swahn vd., 1997; Tripathi vd., 2014; Vecchiatti vd., 1991), antipiretik (Tripathi vd., 2014), antipsikotik (Huang vd., 2015), anti-Alzheimer (Wiğckowska vd., 2015; Zhou vd., 2016), bilişsel performansı arttırıcı (Sadek vd., 2016; Schwartz, 2011), nöroprotektif (Liu vd., 2015) ve antiobezite (Statnick vd., 2016) gibi etkileri olduğu rapor edilmiştir. Günümüzde klinikte kullanılan paroksetin (Haddock vd., 1989), haloperidol (Vardanyan, 2017), metilfenidat (Saburlu, 2010; Zimmer, 2017) ve donepezil (Doody, 1999) gibi ilaçların yapısında da piperidin halka sistemi bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında, piperidin türevlerinin SSS ile ilişkili aktivite potansiyellerine dayanarak, yeni piperidin türevlerinin sentezlenmesi ve bu türevlerin olası antidepresan-benzeri etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

Depresyon; kaynağı, şiddeti, belirtileri ve hastalık seyri açısından değişkenlik gösterebilen ve farklı tipleri için çok çeşitli tedavi yöntemleri bulunan bir sendromdur (Tijen, 2007). Herkes hayatının bir döneminde, duygudurum bozukluğu yaşayabilmektedir. Bunlar genellikle yaşanan olaylarla ilişkili ve geçicidir. Fakat depresyonda belirtilerin hastanın günlük yaşamını olumsuz yönde etkilemesi, bu belirtilerin devamlılık göstermesi beklenmektedir.

2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi ve Prevalansı

Psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biri depresyondur. Hastalıkların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı DSM-IV'de (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994) yaşam boyu ruhsal bozuklukların yaygınlık oranlarının %65-85 arasında olduğu bildirilmektedir. Major depresif bozukluğun (MDB) bir yıllık yaygınlığının %1-9, yaşam boyu gelişme olasılığının erkekler için %5-12, kadınlar için %10-25 arasında olduğu rapor edilmiştir. MDB hastalarında intihar girişimi sonucu ölüm oranının yaklaşık %15 olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, intihar sonucu ölümlerin yaklaşık %50'sinden MDB'nin sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Gülseren, 2004). Ülkemizdeki depresyon yaygınlığı (%8-20) diğer ülkelerdeki oranlara benzer bulunmuştur (Doğan, Gülmez ve Ketenoğlu, 1995).

2.3. Depresyonun Risk Faktörleri ve Sosyodemografik İlişkiler

Yapılan çoğu çalışmada, depresyon yaygınlığının yaşla beraber arttığı bildirilmiştir. Depresyonun başlangıç yaşının ortalama 40 olduğu rapor edilmiştir. De Graaf, Ten Have ve Van Dorsselaer (2010) Hollanda Ruh Sağlığı Araştırması ve İnsidans Çalışması (NEMESIS), hastalığın erkeklere oranla kadınlarda daha genç yaşta başladığını göstermektedir. Kadınlarda en çok 35-45 yaşlarında, erkeklerde ise 55-70 yaşlarında depresyon gözlemlendiği rapor edilmiştir. Diğer yandan, son zamanlarda depresyonun 20 yaş altında daha sık gözlenmeye başladığı bildirilmiştir (Savrun, 1999).

MDB'nin, kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülmesinin nedenlerinin; biyolojik ve hormonal farklılıklar, gebelik, kadınların strese karşı artmış duyarlılıkları, toplumda birden fazla sosyal rol yüklenmeleri, sıklıkla işlevsel olmayan başa çıkma

yöntemleri geliştirmeleri ve erkeklerde sık görülen madde kullanım bozukluklarının depresif semptomları baskılayabilmesi olarak açıklanabileceği öne sürülmüştür (Rihmer ve Angst, 2007). Bu farklılıkların erken erişkinlik döneminde başladığı, 30-45 yaşları arasında en belirgin olduğu ve yaşlılıkta devam ettiği bildirilmiştir (Sadock ve Sadock, 2003).

Suç, yasa dışı maddelere ulaşım kolaylığı, işsizlik ve stresli yaşam nedeniyle majör depresyonun kırsal bölgelerde yaşayanlarda Őehir ortamında yaşayanlara göre daha az yaygın olduğu ileri sürülmüştür (Patten, Stuart ve Russel, 2003).

Hiç evlenmemiş ya da boşanmiş kişilerde depresyon oranlarının, halen evli olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Boşanma oranlarının az görüldüğu ölkelerde depresyonun daha az görüldüğu saptanmıştır (Weisman, Bland ve Canino, 1996). Ebeveyn ölümleri gibi yaşanan kayıplar ile erişkinlikte artmış depresyon riski arasında tutarlı bağlantı olduğu rapor edilmiştir (Bağdaçiçek, 2009).

Majör depresyonun risk faktörlerine yönelik bilgiler **Tablo 2.1**'de sunulmuştur.

Tablo 2.1. *Majör depresyonda risk faktörleri (Boztaş ve Arısoy, 2010; Ceylan vd., 2010)*

Risk Faktörleri	Açıklamalar
Cinsiyet	Kadın/erkek= 2/1
Yaş	Genç yaşlarda daha yüksek
İrk ve etnik köken	Anlamlı bir fark bulunmuyor
Sosyoekonomik durum	Düşük sosyoekonomik durumda kronikleşme daha yüksek, işsizlerde risk üç kat fazla
Medeni durum	Boşanmiş veya eşi ölmüş olanlarda daha fazla Evlilerde daha az risk
Aile öyküsü	Birinci derece akrabalarda MDB varsa risk iki-üç kat artıyor
Çocukluk yaşantısı	Küçük yaşta ana-baba kaybı riski arttırıyor
Stresli yaşam olayları	Riski arttırıyor
Gebelik ve postpartum dönem	Riski arttırıyor

2.4. Depresyonun Etiyolojisi

Depresyonun altında yatan nedenler arasında psikososyal, biyolojik ve genetik etkenler yer almaktadır. Depresyonun, belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olmasının, birçok alt sınıfının olmasının ve oluşumunda birçok etkenin beraber rol oynamasının, etiyojisinin halen tam olarak aydınlatılamamasına neden olduğu bilinmektedir (Yemez ve Alptekin, 1998).

2.4.1. Psikososyal etkenler

Depresyonun; yapılan hataların yol açtığı suçluluk, girişken olma yönünde baskılanma, çocukluktan itibaren şiddete maruz kalma, baş kaldırıdan kaçıp boyun eğmeye artmış eğilim, toplumsal beklentiler (evlenme, çocuk doğurma, ev işleri vb.), aşırı eleştiri, yakınıni kaybetme, hedefleri aşırı büyütüp ulaşamamanın verdiği umutsuzluk ve çaresizlik, yaşanan olaylara tepki verememekten doğan huzursuzluk, güven kırılması, ekonomik kayıplar, ilgi-sevgi eksikliği, bedensel yetersizlik duygusu gibi nedenlerle ortaya çıkabileceği gibi, kişiye özgü psikososyal kaynaklı nedenler ile de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Sağduyu, Ögel ve Özmen, 2000).

2.4.2. Biyolojik etkenler

Depresyon oluşumunda noradrenerjik, serotonerjik sistemler gibi beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nörotransmitter işlev değişikliklerinin, cAMP, CREB, BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), protein kinazlar, G proteini, gen ifadenmesi ve nöral plastisite gibi hücresel düzeydeki süreçleri etkileyerek depresyon oluşumuna yol açabileceği bildirilmiştir (Işık, Işık ve Taner, 2013).

2.4.2.1. Monoaminler ve major depresif bozukluk

Monoamin hipotezinde üç biyogenik aminin (serotonin, noradrenalin, dopamin) biri ya da birkaçının eksikliğinin, fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerinin sayısındaki ve duyarlılığındaki artışın depresyona neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Noradrenalin ve MDB: Noradrenalin yetersizliğinin deprese duygudurum, dikkat azalması, işlem belleğinde yetersizlik, konsantrasyon sorunları, bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama, psikomotor yavaşlama ve yorgunluk gibi semptomlara yol açtığı düşünülmektedir (Stahl, 2000). Noradrenerjik sistem lezyonlarının dikkati sürdürme ve dikkat yöneltme gibi süreçlerde rol oynayan prefrontal korteksin birçok fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoğlu, 2016).

Serotonin ve MDB: Depresyonun etiyolojisinde serotonin önemli bir yere sahiptir. Depresyonda serotoninin 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörlerinin önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoğlu, 2016). Serotoninin işlev bozukluğunun deprese duygudurum, uyku bozukluğu, iştah bozukluğu, cinsel fonksiyon bozukluğu, anksiyete, obsesyon gibi semptomlara yol açtığı düşünülmektedir (Stahl, 2000).

Dopamin ve MDB: Depresyonda dopamin fonksiyonunun azaldığı ve bu azalmanın psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha çok olduğu bildirilmiştir (Çelik ve Hocaoğlu, 2016). Dopamin konsantrasyonunu arttıran bupropion gibi ilaçların depresif semptomları azaltması ve rezerpin gibi dopamin konsantrasyonunu azaltan ilaçlara ve hastalıklara (Parkinson hastalığı gibi) depresif semptomların eşlik etmesi, dopaminin depresyonda rol oynadığını işaret etmektedir (Sadock ve Sadock, 2003).

Monoaminlerin yanısıra, inflamasyon, glutamaterjik sistem, nöroendokrinolojik faktörler, nöropeptidler, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler gibi çeşitli nörobiyolojik mekanizmaların da depresyon etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (Akdemir, Örsel ve Karaoğlu, 2002; Bağdaççık, 2009; Goodwin vd., 2007; Işık, Işık ve Taner, 2013).

2.4.2.2. *İnflamasyon, immünite ve depresyon*

Yapılan araştırmalarda, depresif belirtilerin, romatoid artrit, sedef hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi birçok inflamatuvar veya otoimmün hastalıkla beraber görüldüğü bildirilmiştir. Majör depresif hastalarda plazma ve beyin omurilik sıvısında proinflamatuvar sitokinlerin ve C-reaktif proteinlerin artışı da depresyon ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (Bolu vd., 2013; Durmaz, 2014; Gümrü ve Arıcıoğlu, 2012; Yanartaş vd., 2014). Ayrıca bazı antidepresan ilaçların sitokin salımını baskılayarak antiinflamatuvar etkiler gösterdiği; tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri gibi

antiinflamatuvar ajanların da depresif belirtileri azalttığı bildirilmiştir (Karson vd., 2013; Üçel, 2016).

2.4.2.3. Nöroplastisite, nörotrofik faktörler ve depresyon

Çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve sinapsların yapı ve işlevlerindeki değişiklikler nöroplastisite olarak tanımlanmaktadır (Kotan vd., 2009a). Duygudurumun oluşmasında rol oynayan beyin yapılarında meydana gelen nöroplastisite yetersizliğinin depresyonun nedenlerinden biri olabileceği ileri sürülmüştür. Antidepresan ilaçların nöroplastisite ile ilgili sinyal ileti sistemi ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileri ile bu durumu geriye çevirdikleri bildirilmiştir (Gürpınar vd., 2007).

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Nörotrofik faktörler arasında yer alan BDNF, nöron büyüme faktörü, nörotrofin 3 ve nörotrofin 4 gibi nörotrofinler nöronal plastisite açısından oldukça önemlidir. Çeşitli iç ve dış nedenlere bağlı olarak azaldıklarında beyinde etkiledikleri nöronların ölümü ile sonuçlanan biyolojik olaylar zincirini tetikledikleri bildirilmiştir (Dilek, Erol ve Mete, 2007; Gürpınar vd., 2007; Kotan vd., 2009a). Düşük BDNF düzeylerinin depresyonda rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Aynı zamanda BDNF miktarının antidepresan ilaçlarla arttığı gözlenmiştir (D'sa ve Duman, 2002; Dias vd., 2003; Hashimoto ve Shimizu, 2004; Rasmusson, Shi ve Duman, 2002; Shimizu ve Hashimoto, 2003).

2.4.2.4. Nöropeptidler ve depresyon

Birçok çalışmada nöropeptidler ve depresyon arasındaki ilişki araştırılmıştır (Uzbay, 2004). Depresyonu olan hastalarda serebrospinal sıvıda nöropeptid Y konsantrasyonunun, depresyonu olmayan hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür (Gjerris vd., 1992). Antidepresan tedavinin, endojen nöropeptid Y seviyesini düzenleyerek terapötik etki gösterdiği düşünülmektedir (Stogner ve Holmes, 2000).

Kolesistokinin (CCK) ve depresyon arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda ise CCK-B reseptörlerinin bloke edilmesinin opioidlerin antidepresan aktivitelerini artırdığı gözlenmiştir. CCK-A reseptörlerinin blokajı ile benzer etki ortaya çıkmamıştır.

Bu çalışma CCK-B'nin depresyon üzerine etkisinin aydınlatılması gerekliliğini vurgulamaktadır (Smadja vd., 1995; Smadja vd., 1997).

2.4.2.5. GABA-erjik sistem, glutamat ve depresyon

Günümüzde depresyon ile GABAerjik sistem arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak GABA agonisti antiepileptik bir ilaç olan valproik asidin bipolar depresyon tedavisinde etkili bulunması nedeniyle depresyon ile GABAerjik sistem arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (Emrich vd., 1980). Aynı zamanda depresyonu olan hastaların serebrospinal sıvılarında GABA konsantrasyonunun, sağlıklı kişilere göre düşük olduğu bildirilmiştir (Shiah ve Yatham, 1998). Yeni geliştirilecek GABA-A ve GABA-B reseptör agonisti moleküllerin depresyonda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Uzbay, 2004).

Depresyon oluşumunda glutamatın da rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Stresin hipokampal alanlar başta olmak üzere beyinde nöronal hasara sebep olduğu bildirilmiştir. Glutamaterjik transmisyonun stresle indüksiyonunun aşırı N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör stimülasyonuna bağlı olarak nöronal hücre ölümünü tetikleyebileceği rapor edilmiştir. Antidepresan ilaçların stresle indüklenen nöronal hasarı önleyebilecekleri bildirilmiştir (Kotan vd., 2009b).

2.4.2.6. Nöroendokrin etkenler ve depresyon

Depresyon hastalarında görülen nöroendokrin problemlerinden bazıları; kortizol hipersekresyonu, tiroid stimüle edici hormon yanıtı zıtlığı ve uykuya rağmen büyüme hormonunda artış görülmemesi olarak bildirilmiştir (Tijen, 2007). Psikiyatrik belirtilerin en sık görüldüğü endokrin bozukluk hipotiroidi olarak rapor edilmiştir. Tüm tiroid çeşitlerinde en sık rastlanan psikiyatrik bozukluğun ise depresyon olduğu bildirilmiştir. Depresyonun 40-60 yaş arası kadınlarda tiroid düzeyi değişimine bağlı olarak ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir. Depresyona; bilişsel bozuklukların ve deliryumun eşlik edebileceği bildirilmiştir (Metz, 2008).

Tiroid fonksiyonlarındaki değişimlerle görülen depresyonlar farklı semptomlarla anlaşılabilir. Hipotiroidi nedeniyle meydana gelen depresyonda; fiziksel aktivitelerde yavaşlama ve genel durgunluk hali görülmektedir. Hipertiroidi nedeniyle

meydana gelen depresyonda ise, sıkıntı nedeniyle yerinde duramama, huzursuzluk, fazla hareketlilik görülmektedir. Serum tiroid hormon düzeyinin normale dönmesiyle depresyonun ortadan kalkması beklenmektedir. Serum tiroid hormonu düzeyinin normale dönmesine rağmen depresyonun devam ettiği durumlarda tedaviye antidepresan ilaç eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca ağır ve uzun sürmüş hipotiroidi olgularında geri dönüşümsüz demans görülebileceği bildirilmiştir (Mete, 2008).

2.4.3. Genetik etkenler

Ailesinin tıbbi öyküsünde majör depresyon olmasının, çocukta gelişebilecek majör depresyon hastalığında önemli bir etken olduğu saptanmıştır (Klein vd., 2001; Liebet, Isensee ve Hofler, 2002). Birinci derece akrabasında depresyon tanısı olanlarda depresyon görülme riskinin yaklaşık 3 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (Işık, Işık ve Taner, 2013).

İkiz çalışmalarında depresyonda kalıtsal faktörlerin önemli olduğu ve bu durumun bipolar bozukluğa bağlı gelişen depresyonda daha sık görülebildiği rapor edilmiştir (Ersan ve Abay, 2001). Yapılan araştırmalarda ikizlerden birinde depresyon görülmesiyle diğer ikizde de depresyon görülme sıklığının %70 olduğu bildirilmiştir (Gülseren, 2004). Ayrıca ebeveynlerinde depresyon olan bireylerin de depresyon riskinin yüksek olduğu rapor edilmiştir.

2.5. Depresyonun Tanısı

Depresyon belirtilerinin diğer duygudurum bozukluklarının belirtileri ile benzerlik göstermesi nedeniyle ayırıcı tanı kavramı ortaya çıkmıştır (Ceylan vd., 2010).

Depresyonda; operasyonel ölçütler yardımıyla, belirtilerin süresi, şiddeti, günlük yaşamı ne kadar etkilediği gibi kriterler göz önüne alınarak tanı konulabilir. DSM-IV'ün MDB tanı ölçütleri **Tablo 2.2**'de gösterilmektedir. MDB tanısını koyabilmek için semptomlardan en az birinin ilgi kaybı, depresif duygudurum veya zevk alamama olması gerekmektedir (Bağdaçık, 2009). Depresyon tanısı için hastada bu tabloda yer alan dokuz belirtiden en az beşinin bulunması, belirtilerin hastanın sosyal ve mesleki işlevlerini bozacak kadar şiddetli olması, hastada sıkıntıya yol açması ve en az iki hafta sürmesi gerekmektedir (Aydemir, 2011).

Tablo 2.2. *Majör depresif epizod için DSM-IV tanı ölçütleri (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994)*

-En az 2 hafta süresince, hemen hergün ve günboyu süren,

1- **Hiçbirşeyden “tat almama” hali** ----- *Eğlenmek için ne yaparız?*
İlgi kaybı *Hoşlandığı şeyleri yapmaktan eskisi kadar zevk alıyor mu?*
Yaşamından eskisi kadar tat alıyor mu?

2- **Depresif duygu durumu** -----*Hastanın üzgün ve durgun olduğu, ziyaretçilerle bile neşelenmediği, karamsar ve ümitsiz olduğu gözlenir ya da hasta şikayet eder*

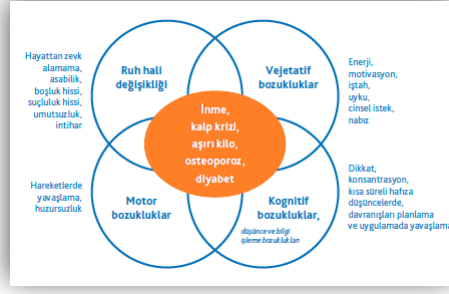
-Yukarıdaki 2 semptomun en az birine ek olarak aşağıdaki semptomların en az 4 tanesi aynı zaman diliminde tespit edilmelidir. Genel bir tıbbi durumla açıkça ilişkili semptomlar dahil edilmemelidir.

Somatik Semptomlar 3- **Uyku düzeninde değişme** (*Uykularınız nasıldır?*)
4- **İştah ve kilo azalması/artması** (*İştahınız nasıldır?*) (*Kilo kaybınız var mı?*)
5- **Halsizlik/enerji kaybı** (*Eskisine göre kendinizi daha yorgun, halsiz, hiçbir şey yapacak gücünüz kalmamış gibi hissediyor musunuz?*)
6- **Psikomotor aktivitede değişme** (*Konuşmada ya da hareketlerde yavaşlama ya da artma gözlenir veya hasta şikâyet eder*)

Ruhsal Semptomlar 7- **Değersizlik ve suçluluk duyguları** (*Kendinizi değersiz, işe yaramaz hissettiğiniz oluyor mu? Kendinize eskisine göre daha az mı güveniyorsunuz?*)
8- **Karar verme, düşünme ve dikkati toplama güçlüğü** (*Dikkatinizi toplama, karar verme güçlüğüünüz veya unutkanlıktan yakındığınız olur mu?*)
9- **Tekrarlayan ölüm düşünceleri ve/veya intihar fikir, plan ya da girişimleri** (*Ölüm hakkında düşündüğünüz olur mu?...nasıl?, (Kendinize zarar vermeyi düşünecek kadar bıktığınız oldu mu?) (Aklınızda bir plan var mı?)*)

2.6. Depresyonun Belirtileri

Depresyonun çeşitli belirtiler gösterebildiği ve bunların birbirinden farkları olabildiği bilinmektedir. Depresyonun belirtileri hafif düzeyde olabileceği gibi zamanla şiddetlenebilmektedir. **Şekil 2.1**'de gösterilen depresyon belirtileri, genellikle tanı koymaya yardımcı belirtilerdir. Sağlıklı insanlarda da zaman içinde bu belirtiler görülebilmektedir. Ancak depresyon tanısı koyabilmek için, depresif bir epizodun en az iki hafta sürmesi ve hastada en az belirli sayıda belirtinin olması gerekmektedir. Belirtilerin sayısı ve şiddeti gibi kriterler depresyonun tanısını kolaylaştırmanın yanı sıra derecelendirilebilmesine de yardımcı olmaktadır.



Şekil 2.1. Depresyonun belirtileri (Keck, 2010; Mete, 2008)

2.7. Depresyonun Sınıflandırılması

Psikiyatrik bozukluklar sınıflandırma açısından oldukça karmaşık bir hastalık grubudur. Bu bozukluklar farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Aşağıda verilen (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994) DSM-IV'e göre belirlenmiş sınıflandırma günümüzde en fazla kabul gören sınıflandırmadır:

1. Majör depresif bozukluk
2. Distimik bozukluk
3. Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu
4. Başka medikal duruma bağımlı depresif bozukluk
5. Uyum bozukluğu
6. Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk
 - a- Premenstrüel disforik bozukluk
 - b- Minör depresif bozukluk

2.8. Depresyonun Kronik Hastalıklarla İlişkisi

Araştırmalarda, kronik ağrılı hastalarda %20-80 gibi değişen oranlarda depresyon belirtilerine rastlandığı bildirilmiştir. Kronik hastalıkların depresyona neden olabileceği gibi, depresyonun da bazı hastalıkları kötüleştirebileceği rapor edilmiştir (Mete, 2008; Boztaş ve Arısoy, 2010). Çoğu zaman kronik hastalıkların başlangıcının depresyon dönemlerinde görüldüğü bildirilmiştir. Depresyon sonucu meydana gelen davranış değişiklikleri ve isteksizliklerin, hastanın diğer hastalıklarının tedavisine uyuncunu olumsuz yönde etkileyebileceği rapor edilmiştir. **Tablo 2.3**'te depresyonun, diğer kronik hastalıklarla beraber görülme sıklıkları ve çeşitli risk faktörleri yer almaktadır.

Tablo 2.3. Depresyonun kronik hastalıklar ile ilişkisi (Hauser ve Zesierwicz, 2000; Mete, 2008; Uluşahin, 2003)

Kronik Hastalıklar	Açıklamalar
Demans	Yaşlı hastada demans ve depresyon ayırıcı tanısı önemlidir. Sıklıkla demansa depresyon eşlik eder. Özellikle vasküler demansta Alzheimer tipi demansa göre daha yüksek oranda depresyon görülür.
Parkinson Hastalığı	Sıklık %4-70'dir.
Multipl skleroz	Sıklık %27-54'dür. Geçirilmiş depresyon öyküsü olması ve kortikosteroidlerle tedavi edilen akut multipl skleroz atağının ardından daha sık santral tutulumu olan multipl skleroz hastalarında spinal multipl skleroz hastalarına göre daha yüksek oranda depresyon görülür.
Huntington Hastalığı	MDB sıklığı %30'dur. İntihar oranı çok yüksektir.
İnme	İnme sonrası depresyon sıklığı %30-50'dir. Depresyonun tedavi edilmemesi on yıllık mortaliteyi üç kat arttırmaktadır.
Hipertiroidizm	Sıklık %31'dir. Depresyonu olan hipertiroidi hastalarında anksiyete belirtileri, kilo kaybı, halsizlik, depresyonu olmayan hipertiroidi hastalarına göre daha şiddetlidir. Antitiroid tedavi ile depresyon belirtileri düzelmektedir.
Hipotiroidizm	Subklinik hipotiroidizmde yaşam boyu depresyon oranı %56'dır. Hipotiroidde depresyon belirtileri tiroid replasmanına iyi yanıt vermektedir. Ancak bazen yanıt gecikmektedir. Antidepresan tedavi gerekebilir.
Cushing sendromu	Ekzojen steroidlere bağlı manik tablo gelişebilirken Cushing sendromunda depresyon görülür. Depresyon belirtileri tedaviden sonra bir yıl kadar sürebilmektedir.
Hiperparatiroidizm	Primer hiperparatiroidide depresyon görülme oranı %30'dur. Depresyonun şiddeti serum kalsiyum düzeyi ile ilişkilidir. Kalsiyum düzeyi normale dönünce depresyon belirtileri düzelmektedir.
Kanser	Sıklık %6-25'dir. Tümörün tipine göre farklı depresyon oranları bildirilmektedir. Özellikle pankreas, orofarenks ve meme kanserlerinde sıklığı daha fazladır.
HIV hastalığı	AIDS'li hastaların %17,3'ünde depresyon görülür. HIV seropozitif hastalarda intihar oranı yüksektir. HIV demansından ayırt edilmesi zordur.

2.8.1. Kalp damar hastalıkları ve depresyon

Koroner kalp hastalığı, inme gibi vasküler hastalıklar için depresyon önemli bir risk faktörüdür. Stresin, kardiyovasküler bozukluklara zemin oluşturabilen, en yaygın psikososyal faktörlerden birisi olduğu bildirilmiştir (Stoll vd., 2014). Birçok araştırmada, depresyon semptomlarının artması sonucu kan basıncının da yükseldiği gösterilmiştir (Metel, 2008). 1996 yılında Rundell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut kalp krizi geçiren hastaların yaklaşık %15-20'sinde süreç içerisinde depresyon görüldüğü tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada; kalp krizi geçirmiş olan bir grup bir yıl boyunca incelenmiş ve kalp krizi sonrası yeni başlayan depresyonun, kardiyak mortalite ve morbidite ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Boztaş ve Arısoy, 2010). Bunun yanı sıra antihipertansiflerin birçoğunun da depresyona yol açabildiği bilinmektedir.

2.8.2. Diyabet ve depresyon

Diyabetik hastalarda, depresyon, anksiyete bozuklukları gibi ruhsal bozuklukların sık görüldüğü bildirilmektedir. Ruhsal durum ile kan glukozunun birbirini etkilediği rapor edilmiştir. Depresyon, kan glukozunu yükseltip insülin gereksinimini arttırabilmektedir. Tip II diyabeti olan hastalarda diyabetik olmayan bireylere göre MDB görülme oranının %52 olduğu rapor edilmiştir (Naranjo vd., 2011). Depresyonu olan bir diyabet hastasında; diyetle uyuma, egzersiz yapma gibi hastalığıyla ilgili önlemleri yerine getirmede zorluklar yaşanabileceğinden, diyabet hastalarında depresyonun gerektiği şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Antidepresan ilaçlar depresyonun yanı sıra diyabetik nöropati için de kullanılabilirler. Ancak bazı antidepresan ilaçların antidiyabetik ilaçlar ile etkileşebilecekleri ya da hastaların kan glukozu seviyelerini değiştirebilecekleri bildirilmiştir (Metel, 2008).

2.8.3. Nöroanatomik yapılarıdaki anomaliler ve depresyon

Yapılan çalışmalar sonucu; limbik sistem, bazal ganglionlar ve hipotalamus patolojilerinin depresyona sebep olabildiği bildirilmiştir (Tijen, 2007).

2.8.4. Diğer hastalıklar ve depresyon

Depresyonun; AIDS, beyin tümörleri, pankreas kanseri, addison, B12 vitamini ve folat eksiklikleri, Alzheimer, kafa travması, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, kronik ağrı ve fibromiyalji gibi klinik durumlarla beraber de gözlenebileceği rapor edilmiştir. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, inme gibi nörolojik hastalıklara depresyonun yüksek oranlarda eşlik ettiği bildirilmiştir. Birincil uyku bozukluklarının depresyon sıklığını arttırdığı rapor edilmiştir (Bağdaççek, 2009).

Anksiyete bozukluklarının varlığının, depresyon olasılığını arttırdığı ve bu iki hastalığın büyük oranlarda beraber görüldüğü bildirilmiştir. Murphy vd., (1999) toplumda anksiyete görülme sıklığının %9,3, depresyon görülme sıklığının %6,9 ve iki bozukluğun beraber görülme sıklığının %3 olduğunu bildirmiştir. Depresyon hastalarının %85'inde anksiyete semptomları görülmekteyken, anksiyete hastalarının %90'ında depresif semptomlara rastlandığı rapor edilmiştir. Depresyon ile anksiyetenin beraber görülmesi tanıyı güçleştirerek etkili tedavi seçiminde bir engel oluşturabilmektedir. Fakat psikiyatri alanında yapılan biyolojik, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar sayesinde, belirtileri çok benzeyen bu iki hastalığın ayrımının yapılması artık mümkündür (Gülseren, 2004).

2.9. Depresyonun İlaç Gruplarıyla İlişkisi

Kullanımı esnasında depresyona sekonder olarak neden olabilecek bazı ilaçlar **Tablo 2.4**'te gösterilmiştir.

Antihipertansif ilaçlar, depresyona yol açabilecek ilaç grupları arasında birinci sırada yer almaktadır. Hastanın depresyon geçmişinin olması durumunda veya aile öyküsünde depresyon bulunması durumunda rezerpin, metildopa gibi antihipertansif ilaçların depresyona neden olabileceği bildirilmiştir (Ceylan vd., 2010).

Tablo 2.4. Depresyonla ilişkili bazı ilaçlar (Akıskal, 2005; Wise ve Rundell, 2005; Uluşahin, 2003)

Oral Kontraseptifler: Özellikle yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol ilaçlarının tüketimiyle %7-34 oranında depresyon geliştiği bildirilmiştir. Düşük östrojenli ilaçlarda risk daha düşüktür. Uzun etkili subdermal norplant uygulamasıyla ilgili olgu bildirimleri vardır.	SSS İlaçları: 40 mg/gün diazemin üzerinde benzodiazepin kullanan hastalarda görülebilir. Barbituratların, levodopanın, kolinesteraz inhibitörlerinin, bazı antipsikotiklerin depresyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
Diğer hormon ilaçları: Progesteronlu implantlar, GNRH agonistleri, steroidlerin depresyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.	Histamin reseptör antagonistleri: Kullanımları ile depresyon geliştiğine ilişkin olgular bulunmaktadır. Simetidin başlandıktan 3 gün ile birkaç hafta sonra belirtiler ortaya çıkmakta, ilaç kesildikten 1-4 gün sonra hafiflemektedir. Ranitidinle depresyon olasılığının %1-5 olduğu bildirilmiştir. Belirtiler 4-8 haftadan sonra ortaya çıkmakta, ilaç kesildikten 7-14 gün sonra ortadan kalkmaktadır.
Antihipertansifler: Rezerpin kullanan hastaların %27'sinde ilk 4-6 ayda MDB görüldüğü ve yüksek dozlarda riskin daha da arttığı bildirilmiştir. Metildopa kullanan hastaların %17'sinde MDB görüldüğü, belirtilerin metildopa kullanmaya başladıktan sonra ilk birkaç gün içinde ortaya çıktığı ve ilaç kesildikten sonra genellikle bir hafta içinde hafiflediği rapor edilmiştir. Klonidin, guanetidin, diüretikler, beta blokerlerin de depresyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.	Antineoplastikler ve İmmün Ajanlar: Vinkristin, vinblastin, prokarbazin, L-asparaginaz, amfoterisin-B, interferon ile depresyon olguları bildirilmiştir.
Kortikosteroidler: Depresyon, mani, psikoz, deliryum gibi çeşitli ruhsal belirtilere yol açabilmektedirler. Özellikle kadın hastalarda, yüksek dozda, SLE'de, geçirilmiş ruhsal hastalık öyküsü varsa risk artmaktadır. İlaça başladıktan sonraki bir haftada belirtiler başlamakta, kesildikten sonra 4-6 hafta içinde hafiflemektedir.	Psikoaktif maddeler: Alkol ve opiyat bağımlılığı, amfetamin ve kokain kesilmesi depresyona neden olabilmektedir.

2.10. Gebelik ve Sonrasında Depresyon

Gebelikte depresyon prevalansının %12-36 arasında olduğu rapor edilmiştir (Çalık ve Aktaş, 2011). Depresyon prevalansı gebelik trimesterlerine göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda depresif belirtilere en çok gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterinde rastlanmıştır (Altınay, 1999). Gebelikte depresyon tespiti, Beck depresyon ölçeği ve Edinburgh postnatal depresyon ölçeğiyle yapılabilmektedir (Demiralp ve Oflaz, 2007; Fiala vd., 2017). Gebelikte hafif düzeyde saptanan

depresyonda farmakolojik tedavi önerilmemektedir. Ağır depresyon olguları için tedavi seçenekleri; psikoterapi, ilaçla tedavi ve non-farmakolojik uygulamalardır. Gebelikte B6 ve B12 vitamini, magnezyum, çinko gibi vitamin ve elementlerin ve de omega-3 yağ asitlerinin yeterince alınmasının depresyonun önüne geçilmesine yardımcı olduğu rapor edilmiştir (Çalık ve Aktaş, 2011).

Gebelikten sonraki dönemlerde meydana gelen depresyon postpartum depresyon (PPD) olarak isimlendirilmektedir (O'hara ve Swain, 1996). Postpartum hüznü; anksiyete, ağlama, iritabilite, yorgunluk, uyku bozuklukları ve konsantrasyon problemleri ile karakterize, nispeten hafif bir bozukluktur. Ağır olgularda görülen majör depresif semptomlar, 2 seneye kadar devam edebilmektedir (Miller ve Rukstalis, 1999). Sanayileşmiş ülkelerde kadınların %10-15'inde doğum sonrası non-psikotik klinik depresyon görüldüğü bildirilmiştir (O'hara ve Swain, 1996). PPD'nin tanı ve tedavi yöntemleri depresyonla benzerlik göstermektedir (Çalık ve Aktaş, 2011).

2.11. Depresyonun Tedavi Yöntemleri

Depresyon tedavisi için hastaya doğru teşhis konulmalı ve amaca yönelik müdahaleler yapılmalıdır. Hasta ile uzlaşma sağlanarak uygun tedavi belirlendikten sonra, eşlik eden diğer tıbbi durumlar saptanmalı, tedavi edilmeli, tedaviye yanıt sağlanmalı ve hasta takip edilmelidir (Lam ve Mok, 2008).

1950 yılı ve sonrasında depresyon tedavisi ile ilgili ilk farmakolojik yaklaşımlar ortaya çıkmış ve tedaviye yönelik araştırmalar hızla devam etmiştir. Depresyon tedavisi, **Tablo 2.5'**te belirtildiği gibi 3 evreden oluşmaktadır.

Tablo 2.5. Depresyon tedavisinin evreleri (Keck, 2010)

Akut tedavi: Şikayetler iyileştirilir ve azaltılmaya çalışılır. Tedavi, 4-8 hafta sürmektedir.

Bakım tedavisi: Belirtisi olmayan hastalık evresi daha fazla stabilize edilerek hastalığın nüksetmesi önlenir. Bu tedavide belirtiler ancak altı ay görülmediği takdirde, tam bir iyileşmeden söz edilebilir.

Nüksetmeyi önleme: Tamamen iyileşmenin ardından hastalığın yeniden nüksetmesi önlenir ve yeni bir hastalık epizodunun gelişimi engellenir.

Depresyon tedavisinde hasta uyuncu oldukça önemlidir. Hastaya uygun tedavi yönteminin uygulandığı ve hasta uyuncunun sağlandığı tedavilerle, depresyon hastalarının %80 ve %90'ın tedaviye iyi cevap verebildiği bildirilmiştir (Cryan ve Mombereau, 2004). Fakat depresyona yönelik tedavi sürelerinin uzunluğu, tedaviye yanıt

alamayan hasta sayısının yüksek olmasına neden olmaktadır. Tedavi sürelerindeki değişkenlik; hastalığın süresi ve şiddetine, kronikliğine, atak sayısına, daha önceki deneyimlenen psikiyatrik rahatsızlıklara ve genel tıbbi durumlara bağlıdır (Mete, 2008).

2.11.1. Antidepresan ilaçlar ile tedavi

Antidepresanlar, enzim ya da reseptör inhibitörleri ve geri alım inhibitörleri olarak etki gösteren ilaçlardır (Örsel, 2004). Depresyonda ilaç tedavisi uzun sürelidir ve ilaçların düzenli kullanılması gerekmektedir. Antidepresanların yeterli doz ve süre kullanılmaması durumunda depresyon kronikleşebilmektedir. Antidepresan ilaç tedavisinin kesilmesini takiben depresyon bulgularının ilk yılda yaklaşık %60 oranında nüks ettiği bildirilmiştir (Boztaş ve Arısoy, 2010). Belirtilen oranın yüksek olması nedeniyle, antidepresan ilaçlar ile tedavide hasta uyuncunun sağlanması önemlidir (Kayaalp, 2012).

2.11.1.1. Trisiklik antidepresanlar (TSA)

Amitriptilin, maprotilin, opipramol, klomipramin, imipramin gibi ilaçlar TSA grubunda yer almaktadır. TSA'lar, serotonin, noradrenalin geri alım pompalarını inhibe ederler. Dopamin geri alımı üzerine etkileri zayıftır. Bu ilaçların muskarinik, alfa adrenerjik ve histaminergik reseptörleri etkiledikleri bilinmektedir. TSA'ların, ağız kuruluğu, konstipasyon, tremor, üriner retansiyon, uyuklama, aşırı sedasyon, sersemlik, hipotansiyon, bulantı, baş ağrısı, nöbet gibi **Tablo 2.6**'da verilen yan etkileri nedeniyle özel hasta gruplarında, sigara ve alkol kullananlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir. TSA'lar, yan etki profili, uzun süre kullanımda güvenilirlik, klinik yanıt gibi kriterler göz önüne alındığında öncelikle seçilmemeli, dirençli olgularda ek ilaç olarak veya tek başlarına kullanılmalıdır (Örsel, 2004).

TSA ile tedaviye düşük dozda başlanmalı ve doz yavaş yavaş artırılmalıdır (Preskorn, 1995). Kullanımının ani bırakılması ile, somatik yakınmalar, gastrointestinal belirtiler, yoğun canlı rüya veya kâbus görme, sık sık uyanma, uykusuzluk, anksiyete ve ajitasyon gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle ilaçların azaltılarak uzun bir sürede kesilmesi gerekmektedir (Örsel, 2004).

Tablo 2.6. *Trisiklik antidepresanların yan etkileri (Erkekoğlu, Giray ve Şahin, 2008)*

Antikolinergik yan etkiler	Ağız kuruluğu, görme bozukluğu, pupillerde dilatasyon, konstipasyon, miksiyon güçlüğü, taşikardi
Kardiyak yan etkiler	Ortostatik hipotansiyon, aritmi, kalp kasında impuls iletiminin yavaşlaması, miyokard kontraktilitesinde azalma, torsades de pointes
Psişik yan etkiler	Manik eksitasyon, halüsilasyon, sedasyon, uyuşukluk, yorgunluk
Erkeklerde seksüel disfonksiyon	Erkeklerde ejakülasyon ve ereksiyon bozukluğu, impotens, libido azalması
Alerjik yan etkiler	Cilt döküntüleri, obstrüktif sarılık, agranülositoz, fotosensitizasyon, eozinofili
Nörolojik yan etkiler	Tremor, baş ağrısı, konvülsiyon, epilepsi nöbetlerinde artış

2.11.1.2. *Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)*

Sitalopram, fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır. SSRI'ların genel olarak yarılanma ömürleri uzundur. Bu ilaçlar amin yapılı nörotransmitter olan serotoninin presinaptik nöron tarafından geri alımını azaltarak etki gösterirler. SSRI'lar, TSA'lara kıyasla özellikle kardiyak yan etkilerinin düşük olması nedeniyle klinikte daha çok tercih edilirler. Ancak, kilo alımı, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, tremor, sedasyon, ağız kuruluğu, cinsel yan etkiler, intihar girişimlerini arttırma, seksüel disfonksiyon, saldırganlık artışı, deride döküntüler ve aşırı öfkeye yol açma gibi yan etkileri bulunmaktadır. Sitokrom P-450 enzim inhibisyonu yapmaları nedeniyle bu yoldan metabolize olan ilaçların kandaki düzeylerini değiştirebilirler (Benazzi ve Akiskal, 2005; Kayaalp, 2012).

2.11.1.3. *Noradrenalin geri alım inhibitörleri (NRI)*

Bu grupta yer alan ilaçlar seçici olarak noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki göstermektedirler. Reboksetin bu grupta yer almaktadır. Reboksetinin apati, yorgunluk, dikkat ve enerji azlığı gibi belirtilerde etkin olması beklenmektedir (Örsel, 2004).

2.11.1.4. Serotonin/Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

Venlafaksin, milnasipran, duloksetin gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011; Örsel, 2004). SNRI'lar sinaptik aralıkta hem serotonin hem noradrenalin geri alımını inhibe ederek antidepresan etki oluşturmaktadırlar (Örsel, 2004).

2.11.1.5. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)

Fenelzin, iproniazid, isokarboksazid, tranilsipromin, deprenil, moklobemid, broferomin gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır. MAOI'lar ilk olarak geliştirilen antidepresanlardır. Monoamin oksidaz A (MAO-A) ve monoamin oksidaz B (MAO-B) enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. MAO-A selektif olarak serotonin ve noradrenalin parçalarken, MAO-B benzilamin ve feniletilamini selektif olarak parçalamaktadır.

Tiramin içeren gıdalarla etkileşime girerek hipertansif krize neden olabilirler. Ayrıca diğer antidepresan gruplarındaki ilaçlarla beraber veya yakın zamanlı kullanılmamalıdır (Kayaalp, 2012).

SSRI ve MAOI'lerin bırakılmasının ardından uyku bozuklukları, anksiyete, gastro-intestinal sistemle ilgili belirtiler meydana gelebilmektedir. Bu gibi belirtilerin önlenmesi için ilaçların azaltılarak kesilmesi gerekmektedir (Örsel, 2004).

2.11.1.6. Diğer ilaçlar

Amineptin, tianeptin ve agomelatin depresyon tedavisinde kullanılabilen diğer ilaçlar arasında yer almaktadır (Kayaalp, 2012).

Sık kullanılan antidepresan ilaçlara, farmakolojik sınıflarıyla ve ortalama günlük dozlarıyla beraber **Tablo 2.7**'de yer verilmiştir.

Tablo 2.7. Türkiye’de ruhsatlı antidepresan ilaçlar ve dozları (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011)

Grup	Antidepresan	Ortalama günlük doz (mg/gün)
SSRI	Essitalopram	10-30
	Fluoksetin	20-80
	Sertralin	50-200
	Fluvoksamin	100-300
	Sitalopram	20-60
	Paroksetin	20-60
SNRI	Venlafaksin	75-225
	Duloksetin	60
NRI	Reboksetin	4-8
TSA	Amitriptilin	75-300
	Klomipramin	75-300
	Maprotilin	25-150
MAO İnhibitörleri	Moklobemid	300-600
Diğer antidepresanlar	Bupropion	150-300
	Mirtazapin	15-45
	Trazodon	50-300

Depresyona anksiyetenin eşlik ettiği olgularda, tedavide kullanılacak ilacın her iki hastalığın belirtilerine yönelik olması ve antidepresan dozunun, sadece depresyon belirtileri olan hastalara önerilen dozlardan daha fazla olması gerekmektedir. TSA, SSRI, MAOI’nin depresyon ve anksiyetinin beraber görüldüğü durumlarda etkili olduğu bulunmuştur. Antidepresan ve anksiyolitik ilaçların belirtilere yönelik kullanım oranlarına **Tablo 2.8**’de yer verilmiştir. Venlafaksin mik s anksiyete-depresyon için etkili olduğu bildirilmiştir.

Tablo 2.8. İlaç gruplarının belirtilere yönelik kullanım oranları (Gülseren, 2004)

İlaç	Anksiyete+depresyon	Depresyon	Anksiyete
Antidepresan kullanımı	%14	%18	%4
Anksiyolitik Kullanımı	%10	%4	%2

2.11.2. Antidepresan ilaçlarla tedavi süreleri

Antidepresan ilacın etkin olup olmadığına karar vermek için 4-6 haftalık izlem gerekmektedir. Tüm antidepresif ilaçların etkinliği 1-3 hafta içerisinde, uykuda, iştahta, duygudurum ve toplumsal etkinliklerde düzelme şeklinde başlamaktadır. Tedaviye olumlu yanıt alınan olgularda remisyondan sonra en az 6 ay, birden fazla epizodu olan olgularda 2 yıla kadar tedaviye devam edilmelidir (Lam ve Mok, 2008; Örsel, 2004). Tedaviye yanıt alınmadığında ise ilaç değiştirilmelidir (Örsel, 2004).

Uzun süreli antidepresan tedavilerinin kesilmesiyle ortaya çıkabilecek geri çekilme belirtilerinin önlenmesi için ilaç dozlarının yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi gerekmektedir.

2.11.3. Depresyonun diğer tedavi yöntemleri

2.11.3.1. Psikoterapi

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde sosyokültürel ortama yönelik girişimler gerekebilmektedir. Bu tedavi tek başına veya diğer tedavilerle birlikte uygulanabilir. Psikoterapi yöntemleri; dinamik psikoterapi, kognitif psikoterapi ve kişiler arası psikoterapi olarak sınıflandırılmaktadır. Psikoterapötik yaklaşımlar gerektiği zaman farmakolojik tedavi ile birlikte kullanılmalıdır (Evlice, Tamam ve Zeren, 2003).

2.11.3.2. Parlak ışık tedavisi

Parlak ışık tedavisi, mevsimsel depresyonla mücadelede kullanılan bir terapi yöntemidir. Gözlerle alınan ışığın, kişinin sirkadiyen sistemini 24 saatlik günle uyumlu hale getirebilen en etkili yöntem olduğu düşünülmektedir. Bu yöntem ile ışık ve farklı uyarıcılarla sirkadiyen ritim yeniden düzenlenmektedir (Mao, Lee ve Chen, 2012). Kış depresyonu geçiren hastalarda beyaz ışığın depresyon belirtilerine iyi geldiğinin gözlenmesiyle, hastaların sabah veya akşam 30 dakika yapay ışığa maruz bırakılmasıyla uygulanan bir yöntemdir. Bu yöntemde, ilaç tedavisi ile herhangi bir etkileşim rapor edilmemiştir (Güdücü vd., 2005).

2.11.3.3. Elektrokonvülsif tedavi

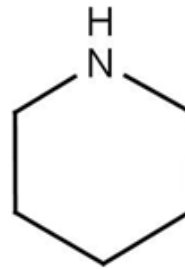
Elektrokonvülsif tedavi; yaşamı tehdit eden, acil tedavi gerektiren, ilaç tedavisi risklerinin fazla olabileceği, ilaç tedavisine ve diğer tedavilere yanıt alınamayan, intihar riski bulunan olgularda kullanılmaktadır (Evlice, Tamam ve Zeren, 2003; Tomruk ve Oral, 2007).

Depresyon tedavisi için belirtilmiş olan tedavilerin birden fazlasının beraber kullanıldığı kombine tedaviler ve egzersiz yöntemleri depresyon tedavisi için alternatif yöntemlerdir.

2.12. Piperidin

Piperidin, 5 tane metilen (-CH₂-) ve 1 tane anino (-NH-) grubundan oluşan, yanıcı, patlayıcı bir heterosiklik amindir. **Şekil 2.2**'de verilen kimyasal yapıya ve (CH₂)₅NH kapalı formülüne sahiptir. Piperidin halkası, çift bağ içermez. Oda sıcaklığında patlamaya hazır konsantrasyonlara ulaşan buharlar üreten yanıcı bir sıvıdır. Piperidin'nin ayrışma sabiti 2,88, pH'sı 12,6'dır (100 g / L, 20 ° C). Bu nedenle, çok aşındırıcı olması beklenmektedir (National Research Council Of the National Academies, 2012). Kokusu biber ve amin kokusuna benzemektedir. Berrak ve renksiz bir sıvıdır (Lewis, 1993; Trochimowicz, Kennedy ve Krivanek, 1994).

Piperidin ilk kez karabiberde (*Piper nigrum*) bulunan alkaloidden izole edildiği için ismini bitkinin Latince adından almaktadır (Rubiralta, Giralt ve Diez, 1991). Birçok piperidin türevi farmakolojik olarak aktif bileşiklerin ve önemli ilaçların temel yapısını oluşturmaktadır. Bazı farmasötiklerin üretiminde ve gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Trochimowicz, Kennedy ve Krivanek, 1994). Piperidin ayrıca sebzeler de dahil olmak üzere çeşitli gıda ürünlerinde doğal olarak bulunmaktadır (Neurath vd., 1977).



Şekil 2.2. Piperidin'in kimyasal yapısı

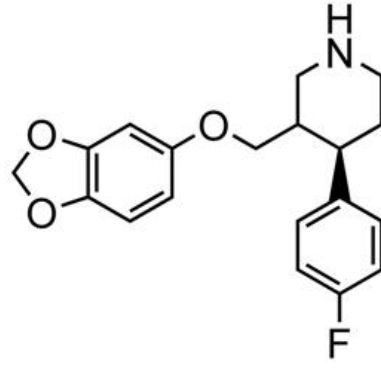
Piperidin maruziyeti, piperidin gıdalarda bulunması, gıdalara katılması ile gerçekleşir ve insan idrarında piperidin bulunur. Ayrıca vücutta lizin, kadaverin ve piperidolik asidin bozunmasıyla meydana çıkmaktadır. Ekzojen piperidin; solunum yolu, gastrointestinal sistem ve deriden emilir. Vücuttan değişmeden veya metabolitine dönüşerek atılır (National Research Council Of the National Academies, 2012).

İnsanlarda piperidin maruziyetine ait toksikolojik ve istatistiksel çalışma azdır. Veriler içerisinde hiç ölüm vakası bulunmamaktadır. Piperidin'nin solunması, boğaz ağrısı, öksürük, solunum ve baş dönmesine neden olabilmektedir. Korozif özelliği nedeniyle piperidin, gözlerde ve solunum yolunda tahrişe neden olabilmekte ve 3 dakikadan kısa bir maruziyetten sonra 3. derece yanıklara neden olabilmektedir (National Research Council of the National Academies, 2012).

2.12.1. Piperidin kullanım alanları

Piperidin, endüstriyel alanlarda ve biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle klinikte kullanılmaktadır. Endüstride çözücü, sertleştirici, ara madde, katalizör ve kompleks yapıcı ajan olarak kullanılır (National Research Council Of the National Academies, 2012). Vulkanizasyon için hızlandırıcı olan dipiperidinil dithiuram tetrasülfür üretiminde önemli bir yeri vardır (Eller vd., 2005). Kauçuk ve epoksi reçineler için kür ajanı olarak kullanılır, yağlar ve yakıtların bileşiminde bulunur. Gıdalarda bulunabildiği gibi barsak florası bakterileri tarafından amino asitlerin dekarboksilasyonu sonucu da oluşabilen biyojen poliaminlerden olan kadaverinin bir metabolitidir (National Research Council Of the National Academies, 2012).

Tarım-ilaç endüstrisinde ve nemlendirici özelliğiyle kullanılır. İlaç endüstrisinde, lokal anestezipler, analjezikler, antimikrobiyal ilaçlar ve diğer farmasötik ürünlerin yapısında bulunmaktadır (Stellman, 1983). Piperidin halkası **Şekil 2.3**'te kimyasal yapısı gösterilen ve bir antidepresan ilaç olan paroksetin gibi, klinikte kullanılan birçok etken maddenin ana iskeletini oluşturmaktadır.



Şekil 2.3. Paroksetin yapısı

2.12.2. Yarılanma ömrü

Sıçanlara intravenöz uygulama sonrası piperidinin plazma yarılanma ömrünün yaklaşık 20 dakika olduğu saptanmıştır (Snyder, 1990).

2.12.3. Absorbsiyon, dağılım ve eliminasyon

Piperidin, gastrointestinal yoldan iyi derecede emilim gösterir (Stellman, 1983). Cilt yoluyla az bir miktar emilim, küçük hayvanlarda ölüme neden olabilmektedir. Solunum yolu ile de absorpsiyon gerçekleşmektedir (Bingham, Cohrssen ve Powell, 2001).

Memelilerin vücudunda piperidin sentezinin bir aminoasit olan lizin tarafından gerçekleştiği düşünülmektedir. Memelilerde asetil-CoA üretimi lizin yıkımı aracılığıyla meydana gelmektedir. Lizin metabolizasyonu ve dekarboksilasyon sonucu, lizinin bakteriyel parçalanması gerçekleşmekte ve kadaverin oluşmaktadır (Parke, 1968).

Memelilerin idrarlarında birkaç mg/L piperidinin atıldığı fizyolojik yollarla saptanmıştır (Chemie, 2007). Tavuklara enjekte edilen piperidin dozunun %35-70'nin değişmeden hızlıca atıldığı bildirilmiştir (Snyder, 1990).

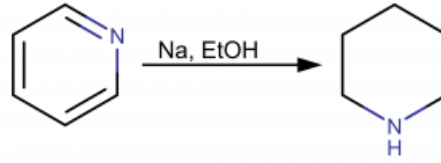
Piperidinin iki ana metaboliti, 3- ve 4- hidroksipiperidin olarak tanımlanır. Bu metabolitler, ana bileşiğin güçlü farmakolojik aktivitelerini taşımazlar ve detoksifikasyon mekanizmasında rol oynarlar (Snyder, 1990).

2.12.4. Piperidin ile görülen etkileşimler

Farmakolojik etkileşim açısından ddY fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada, piperidin hidroklorür içeren kolesterol pelletlerin idrar kesesine implantını takiben, 40 hafta boyunca %0,1 sodyum nitrit içeren içme suyuyla beslenen farelerde, iki bileşenin etkileşimi sonucu idrar kesesi kanseri insidansında belirgin oranda artış meydana geldiği bildirilmiştir (Chemie, 2007).

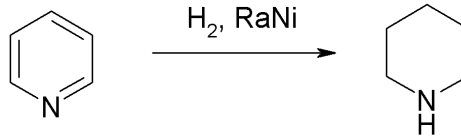
2.12.5. Piperidin sentezi

Endüstriyel olarak piridin; yüksek ısı ve basınç altında, nikel, paladyum veya rutenyum gibi katalizörlerin varlığında hidrojenasyonu ile üretilir. Bu bir indirgenme reaksiyonudur (Chadwick, 2003). Şekil 2.4'te gösterildiği üzere, piridin Raney nikel varlığında hidrojen gazı ile reaksiyona sokulması ile hidrojenle doymuş piperidin elde edilir. Bu reaksiyon ile $193,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ kadar enerji açığa çıkar (Cox ve Pilcher, 1970).



Şekil 2.4. Hidrojenle doymuş piperidin eldesi ($C_5H_5N + 3 H_2 \rightarrow C_5H_{10}NH$) (Burrows ve King, 1935)

Şekil 2.5'te gösterildiği üzere piperidin, sodyum ve etanolün kullanıldığı Birch redüksiyonu ile de elde edilebilir.



Şekil 2.5. Birch redüksiyonu ile piperidin eldesi (Marvel ve Lazier, 1941)

2.12.6. Piperidin türevlerinin farmakolojik aktiviteleri

İlaç kimyasında önemli yer tutan piperidin türevi bileşiklerin antibakteriyal, antifungal, antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser gibi etkinlikler gösterdikleri bildirilmiştir (Sergeant ve May, 1970). Ayrıca bu yapıyı taşıyan bileşiklerin antidepresan-

benzeri (El Ahmad vd., 1997; Garner vd., 2015; Köksal ve Bilge, 2007; Trabanco vd., 2007; Wang vd., 2007; Zheng vd., 2012), anksiyolitik-benzeri (Marco vd., 2015; Trabanco vd., 2007), antikonvülzan (Mishra vd., 2015; Sadek vd., 2014; Yuan vd., 2014), antipiretik (Tripathi vd., 2014), antipsikotik (Huang vd., 2015), anti-Alzheimer (Wiğckowska vd., 2015; Zhou vd., 2016), bilişsel performansı artırıcı (Sadek vd., 2016; Schwartz, 2011), nöroprotektif (Liu vd., 2015) ve antiobezite (Statnick vd., 2016) gibi etkileri olduğu rapor edilmiştir.

Piperidin türevlerinin; akciğer hastalıklarında, karaciğer hastalıklarında, sindirim güçlüğü tedavisinde, kalp hastalıklarında, konstipasyonda, diyarede, kulak ağrısında, insomniada, kangrende, hernide, eklem ağrılarında, diş ağrılarında, diş çürüklerinde, böcek ısırıklarında, ses kısıklığında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Lokhande vd., 2007).

Piperidinin, insanlarda belirgin emetik etki gösterebileceği ileri sürülmüştür. İlişkili bir araştırmada 1-6 g/gün dozda piperidinin şizofreni hastalarına uygulanması sonucu hastalarda mide bulantısı meydana geldiği bildirilmiştir (Snyder, 1990).

Uyku ile ilişkili bir çalışmada ise, gönüllülere uyku başlangıcından itibaren yarım saat boyunca infüzyon ile 100 mg piperidin içeren solüsyon verilmiş, standart uyku parametreleri ölçülmüş ve değişim gözlenmemiştir. Ancak uyku ile ilişkili büyüme hormonlarının salgılanmasında artış saptanmıştır (Chemie, 2007).

2.12.7. Klinikte kullanılan piperidin türevleri

Piperidin halkasının bulunduğu ilaçlar **Tablo 2.9**'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Piperidin yapısının bulunduğu ilaçlar (Bayındır, 2006; Brown ve Stoudemire, 1998; Ceylan ve Erdiş, 1996; DeRuiter, 2001; Doody, 1999; Heykants vd., 1977; Ferro vd., 2018; Filer, Egan ve Nugent, 2014; Khalil, Belal ve Al-Badr, 2005; Kostelnik, Cegan ve Pohanka, 2017; Lee vd., 2016; Murad, Tennant ve Pinnell, 1992; Rupniak vd., 1997; Saburlu, 2010; Shah vd., 2013; Yıldırım, 2015; Vardanyan, 2017; Vega, Fernandez ve Ellena, 2001; Wängler vd., 2004; Wieckowska vd., 2015)

Grup	Etken madde
SSRI	Paroksetin
Psikostimülanlar/Nootropikler	Metilfenidat Donepezil Pirasetam
Antitrombotikler	Dipiridamol
Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)	Raloksifen

Tablo 2.9. (Devam) *Piperidin yapısının bulunduğu ilaçlar*

Antihistaminikler	Terfenadin Feksofenadin Astemizol Loratadine
Lokal anestezikler	Bupivakain
Antidiyabetikler	Repaglinid Alogliptin
Antidiyareikler	Loperamid
Vazodilatörler	Minoksidil
Nöroleptikler (antipsikotikler)	Tiyoridazin Pipotiyazin Properisiozin Primetozin Haloperidol Mezoridazin Pimozit
Ürolojikler	Tadalafil
Opioidler	Fentanil ve analogları (sufentanil, alfentanil, remifentanil) Meperidin Loperamid Morfin ve ilişkili bileşikler Petidin (meperidin)
Parkinson ilaçları	Biperiden

Analjezik aktivite: Piperidin ile ilişkili analjezik aktivite genellikle 4-fenilpiperidin ve türevleri ile sağlanmaktadır. 4-fenilpiperidin, klinikte yaygın olarak kullanılan, tamamen sentetik opioid analjeziklerin ilk temsilcilerindendir. Bu grubun prototipi petidindir (Vardanyan, 2017).

Antipsikotik aktivite: 4-fenilpiperidin türevi olan haloperidol, droperidol, moperon, trifluperidol gibi ilaçlar, antipsikotik aktiviteleri nedeniyle klinikte yaygın olarak kullanılan butirofenon grubu ilaçlardır (Vardanyan, 2017).

Antikolinerjik aktivite: Irreversibl asetilkolinesteraz inhibitörü olup demans ve Alzheimer hastalığında kullanılan donepezil (Doody, 1999) ve antikolinerjik aktivite gösteren piperidolat, piperidin türevindeki antikolinerjik ilaçlara örnektir (Vardanyan, 2017).

Antiaritmik aktivite: Ventriküler aritmi ve ventriküler taşikardide endike olan enkainid, dirençli ventriküler aritmi ve paroksizmal supraventriküler taşikardide endike olan flekainid, sınıf IC antiaritmik ilaç grubunda yer alan piperidin türevi ilaçlardır (Vardanyan, 2017).

Psikostimülan aktivite: Metilfenidat, amfetaminin izomeri olan dekstroamfetamin'in piperidin türevidir ve ana metaboliti, ester grubu uzaklaştırılmış, α -fenil-2-piperidin asetik asittir (ritalinik asit). Metilfenidat, SSS stimulanıdır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olgularında sıklıkla kullanılmaktadır (Saburlu, 2010; Zimmer, 2017).

3. GEREÇLER

3.1. Deneysel Hayvanları

Çalışmalarda aynı yaşta olan 30-35 g ağırlığında CD1 erkek fareler kullanılmıştır. Deneysel hayvanlar 24±1°C sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde bulundurulmuşlardır. Hayvanlar deneyden en az 48 saat önce deney esnasında bulunacakları odalara alınmışlardır. Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneysel Yönel 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)
Ayçiçek yağı	(Migros, Türkiye)
Piperidin	(Merck, Darmstadt, Almanya)
2-Metilpiperidin	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
3-Metilpiperidin	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
4-Metilpiperidin	(Merck, Darmstadt, Almanya)
4-Floroasetofenon	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Piridin-4-karbaldehid	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
İndol-3-karbaldehid	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Dimetilformamid	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Potasyum karbonat	(Merck, Darmstadt, Almanya)

Metanol	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Potasyum hidroksit	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Petrol eteri	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Etanol	(Tekkim, Bursa, Türkiye)
Etil asetat	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	(Merck, Darmstadt, Almanya)
DMSO	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Aktivite kafesi cihazı	(Ugo Basile, 7420, Verase, İtalya)
Kuyruktan asma testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
Modifiye zorlu yüzme testi düzeneği	(Tarafımızdan hazırlanmıştır)
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)
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,
Japonya)

Kronometre

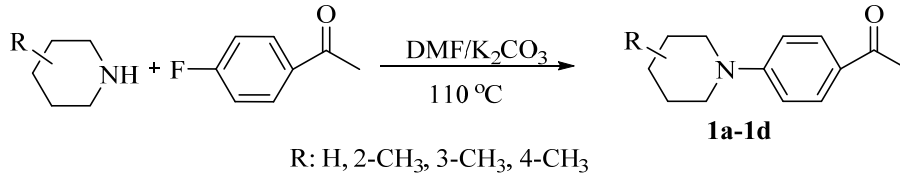
Çeşitli cerrahi malzemeler

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 1-(4-(Süstitüepiperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşiklerinin (1a-1d) sentezi

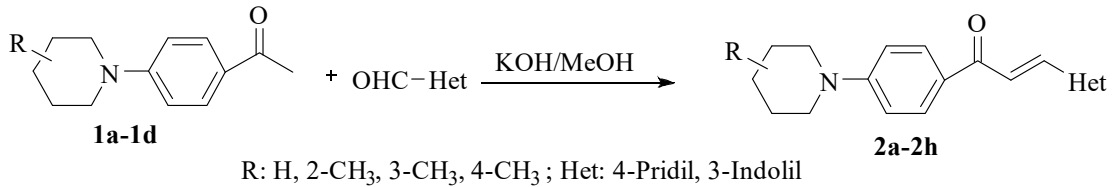
Süstitüepiperidin (0,017 mol), 4-floroasetofenon (1,82 mL, 0,017 mol) ve potasyum karbonat (K_2CO_3) (2,35 g, 0,017 mol) karışımı dimetilformamid (DMF) içerisinde 110 °C'de geri çeviren soğutucu altında 36 saat karıştırılarak ısıtılmıştır. Reaksiyon bitimi ince tabaka kromatografisi (İTK) kontrolü ile tayin edildikten sonra karışım soğutulmuş ve etilasetat ile ekstre edilmiştir (3 x 20 mL). **Şekil 4.1**'de gösterildiği üzere, organik fazlar birleştirilmiş, çözücü uçurulduktan sonra kalan ürün kazınarak alınmıştır.



Şekil 4.1. 1-(4-(Süstitüepiperidin-1-il)fenil)etan-1-on bileşiklerinin (1a-1d) eldesi için reaksiyon denklemi

4.1.2. Hedef bileşiklerin (2a-2h) sentezi

1-(4-(Süstitüepiperidin-1-il)fenil)etan-1-on türevi (0,002 mol), uygun heterosiklik aldehid (0,002 mol) ve potasyum hidroksit (0,112 g, 0,002 mol) metanol içerisinde 50 °C'de 36 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra reaksiyon içeriği buzlu suya dökülmüş ve çöken ürün süzülerek alınmıştır. **Şekil 4.2**'de yer almakta olan ham ürün kuruduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.2. Hedef bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi

4.2. Spektroskopik Analizler

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopik verileri kullanılmıştır.

4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin tahmini absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) parametreleri Online Molinspiration programı kullanılarak hesaplanmıştır (http-1). Sentezlenen bileşiklerin kan-beyin bariyeri geçirgenliği (KBB) online hesaplama programı kullanılarak hesaplanmıştır (http-2).

4.4. Kimyasal Maddelerin Uygulanması

Deneyler için; test maddeleri 50 mg/kg dozda çiçek yağında çözülmüş olarak oral yolla (Zheng vd., 2012) uygulanmıştır. Test maddeleri, çiçek yağı içerisinde çözülerek uygulandığından, kontrol solüsyonu olarak çiçek yağı kullanılmıştır. Referans ilaç olarak 20 mg/kg reboksetin (Can, Özkay ve Üçel, 2013) ve 20 mg/kg fluoksetin (Özkay vd., 2013) oral yolla uygulanmıştır.

Test maddeleri deneylerden 24, 5 ve 1 saat önce uygulanmış ve ölçümler son uygulamadan 60 dk. sonra yapılmıştır (Özkay vd., 2013; Sanmukhani, Anovadiya ve Tripathi, 2011).

4.5. Antidepresan-Benzeri Etkinin Değerlendirilmesi

4.5.1. Kuyruktan asma testi

Sentezlenen bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini araştırmak üzere kuyruktan asma testi yapılmıştır. Bu test Steru ve arkadaşları tarafından önerilen yöntemle benzer şekilde yapılmıştır (Özkay vd., 2013; Steru vd., 1985). Testte kuyruklarının yaklaşık 1 cm ucundan yapışkan bir flaster ile yerden 30 cm yükseğe asılan farelerin hareketsiz kalma davranışlarının süresi kronometre ile ölçülmüştür. Deney hayvanının hareketsiz kalma süresi 6 dakikalık test süresinin son 4 dakikası boyunca ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Test sırasında kuyruklarına tırmanan fareler deneylerden çıkarılmıştır.

4.5.2. Modifiye zorlu yüzme testi

Sentezlenen bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerini araştırmak üzere modifiye zorlu yüzme testleri de yapılmıştır. Modifiye zorlu yüzme testleri, 20 cm su (25 ± 1 °C) ile doldurulmuş bir cam silindirde (12 cm çapında \times 30 cm yükseklikte) gerçekleştirilmiştir. Deneylerden 24 saat önce hayvanlar deney yapılacak düzenekte 15 dakika boyunca yüzdürülmüşlerdir. 5 dakikalık deney aşamasında farelerin 5 saniyelik

aralıktaki hareketsiz kalma, yüzme ve tırmanma süreleri kronometre ile ölçülmüştür. Silindir içerisindeki su her hayvandan sonra değiştirilmiştir. Alıştırmaların ve deney aşamalarının bitiminde hayvanlar ısı kaynağının yanına alınarak kurutulmuştur (Can vd., 2018; Cryan, Markou ve Lucki 2002; Palotai vd., 2014).

4.6. Spontan Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi

4.6.1. Aktivite kafesi testi

Hayvanların yatay ve dikey aktivitelerini ölçmek amacıyla aktivite kafesi cihazı kullanılmıştır. Cihaz 40 cm x 40 cm x 31 cm boyutlarında saydam pleksiglas kafes şeklindedir. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infra Red, IR) ışınlar üretmektedir. Hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri sonucunda, fotosellere uzanan infrared ışık demetlerinde meydana gelen kesintiler cihaz tarafından kaydedilmektedir. Bu çalışmada, hayvanların yatay ve dikey yönlerdeki spontan motor hareketleri 4 dakika süre ile kaydedilmiştir. Cihaz her deneyden sonra alkol ile temizlenmiştir (Can ve Özkay, 2012; Votava vd., 2005).

4.7. Mekanistik Çalışmalar

Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerine serotonerjik sistemin olası katılımını araştırmak için p-klorofenilalanin metil ester (PCPA) ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Farelere 4 gün boyunca PCPA (100 mg/kg, ip) enjekte edilmiş ve son PCPA enjeksiyonundan 24 saat sonra test maddeleri uygulanmıştır. Bu uygulamalardan 1 saat sonra kuyruktan asma testi yapılmıştır (Kwon vd., 2010).

Test bileşiklerinin antidepresan-benzeri etkilerine katekolaminerjik sistemlerin olası katılımını araştırmak için α -metil-para-tirozin metil ester (AMPT) ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. AMPT çalışmaları için farelere test maddeleri uygulamalarından 4 saat önce intraperitoneal yolla 100 mg/kg dozda AMPT enjekte edilmiştir. Test maddesi uygulamalarından 1 saat sonra kuyruktan asma testi yapılmıştır (Can, Özkay ve Üçel, 2013; Kwon vd., 2010).

4.8. 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.

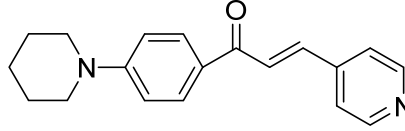
Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 6.01 programından yararlanılmıştır. Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 1-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on (2a)

1-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2a maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. 2a'nın kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2922 (C-H gerilim bandı), 1591 (C=O gerilim bandı), 821 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

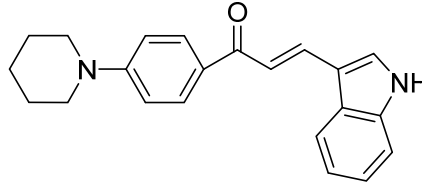
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,58-1,60 (7H, m, piperidin), 3,43 (3H, y, piperidin), 6,99 (2H, d, $J=9,12$ Hz, Ar-H), 7,60 (1H, d, $J=15,63$ Hz, Ar-H), 7,82 (2H, d, $J=6,24$ Hz, Ar-H), 8,06 (2H, d, $J=9,03$ Hz, Ar-H), 8,14 (1H, d, $J=15,63$ Hz, Ar-H), 8,65 (2H, d, $J=6,06$ Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 24,44, 25,36, 48,07, 113,35, 122,86, 126,15, 127,13, 131,53, 139,43, 142,69, 150,75, 154,50, 186,27.

ESI-MS (M+1): 293,10.

5.1.2. 3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2b)

3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2b maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.2’de gösterilmiştir.



Şekil 5.2. 2b'nin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3361 (N-H gerilim bandı), 2926 (C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 858 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,58 (6H, y, piperidin), 3,35-3,37 (4H, m, piperidin), 6,93 (2H, d, $J=9,06$ Hz, Ar-H), 7,18-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, d, $J=7,05$ Hz, Ar-H),

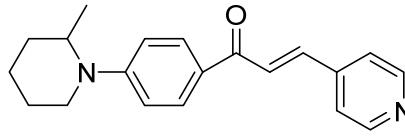
7,71 (1H, d, $J=15,51$ Hz, Ar-H), 7,77 (2H, d, $J=9,03$ Hz, Ar-H), 8,03 (1H, d, $J=15,51$ Hz, Ar-H), 8,08-8,11 (1H, m, Ar-H), 8,28 (1H, s, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 24,44, 25,27, 48,23, 111,07, 113,00, 113,37, 118,59, 121,25, 122,51, 123,84, 124,67, 126,25, 130,67, 137,76, 139,22, 148,87, 154,30, 185,32.

ESI-MS (M+1): 331,00.

5.1.3. 1-(4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on (2c)

1-(4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2c maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.3'te gösterilmiştir.



Şekil 5.3. 2c'nin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2922 (C-H gerilim bandı), 1653 (C=O gerilim bandı), 806 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

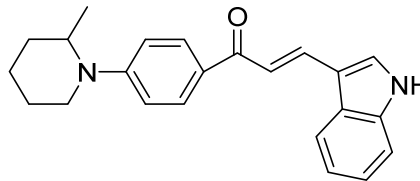
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 0,92 (3H, d, $J=6,60$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1,09-1,20 (2H, m, piperidin), 1,61-1,71 (3H, m, piperidin), 2,82-2,92 (2H, m, piperidin), 3,88-4,00 (2H, m, piperidin), 6,99 (2H, d, $J=9,12$ Hz, Ar-H), 7,61 (1H, d, $J=15,63$ Hz, Ar-H), 7,84 (2H, d, $J=6,03$ Hz, Ar-H), 8,07 (2H, d, $J=9,00$ Hz, Ar-H), 8,15 (1H, d, $J=15,66$ Hz, Ar-H), 8,67 (2H, d, $J=6,00$ Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 22,15, 30,78, 33,57, 45,14, 47,40, 57,14, 78,73, 113,40, 122,93, 126,17, 127,26, 131,53, 139,36, 142,92, 150,54, 154,37, 186,26.

ESI-MS (M+1): 307,10.

5.1.4. 3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2d)

3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2d maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.4'te gösterilmiştir.



Şekil 5.4. 2d'nin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3385 (N-H gerilim bandı), 2929 (C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 848 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

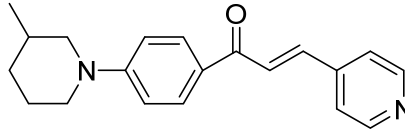
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,03 (3H, d, $J=6,75$ Hz, -CH₃), 1,52-1,64 (6H, m, piperidin), 2,85-2,94 (1H, m, piperidin), 3,60-3,64 (1H, m, piperidin), 4,26-4,30 (1H, m, piperidin), 6,89 (2H, d, $J=9,15$ Hz, Ar-H), 7,19-7,29 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,51 (1H, m, Ar-H), 7,69 (1H, d, $J=15,51$ Hz, Ar-H), 7,77 (2H, d, $J=9,06$ Hz, Ar-H), 8,02 (1H, d, $J=15,51$ Hz, Ar-H), 8,08-8,11 (1H, m, Ar-H), 8,29 (1H, s, Ar-H), 12,14 (1H, s, -NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 13,65, 18,47, 25,67, 26,46, 30,58, 41,22, 48,65, 112,88, 113,13, 118,62, 119,17, 121,28, 122,58, 123,92, 124,57, 125,93, 130,70, 137,51, 138,96, 149,30, 153,93, 185,42.

ESI-MS (M+1): 345,30.

5.1.5. 1-(4-(3-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on (2e)

1-(4-(3-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2e maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.5'te gösterilmiştir.



Şekil 5.5. 2e'nin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2924 (C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 808 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

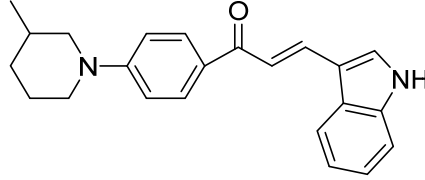
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,92 (3H, d, $J=6,60$ Hz, -CH₃), 1,09-1,22 (2H, m, piperidin), 1,51-1,75 (4H, m, piperidin), 2,81-2,90 (1H, m, piperidin), 3,83-3,95 (2H, m, piperidin), 6,99 (2H, d, $J=9,12$ Hz, Ar-H), 7,59 (1H, d, $J=15,63$ Hz, Ar-H), 7,82 (2H, d, $J=6,06$ Hz, Ar-H), 8,05 (2H, d, $J=9,03$ Hz, Ar-H), 8,13 (1H, d, $J=15,66$ Hz, Ar-H), 8,65 (2H, d, $J=6,03$ Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 19,52, 24,79, 30,62, 33,03, 47,52, 54,67, 78,75, 113,28, 122,91, 126,03, 127,24, 131,56, 139,35, 142,86, 150,61, 154,34, 186,22.

ESI-MS (M+1): 307,00.

5.1.6. 3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(3-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2f)

3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(3-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2f maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.6. 2f'nin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3429 (N-H gerilim bandı), 2987 (C-H gerilim bandı), 1662 (C=O gerilim bandı), 848 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

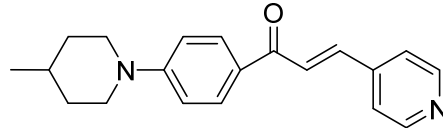
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,90 (3H, d, $J=6,60$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1,06-1,18 (1H, m, piperidin), 1,50-1,65 (4H, m, piperidin), 2,74-2,83 (1H, m, piperidin), 3,79-3,87 (3H, m, piperidin), 6,93 (2H, d, $J=9,09$ Hz, Ar-H), 7,18-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,53 (1H, m, Ar-H), 7,69 (1H, d, $J=15,48$ Hz, Ar-H), 7,77 (2H, d, $J=9,06$ Hz, Ar-H), 8,01 (1H, d, $J=13,98$ Hz, Ar-H), 8,07-8,10 (1H, m, Ar-H), 8,28 (1H, s, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 19,54, 24,72, 26,48, 30,48, 33,04, 47,66, 54,91, 111,07, 113,00, 113,28, 118,60, 121,25, 122,51, 123,84, 124,67, 126,13, 130,70, 137,74, 139,19, 147,75, 154,11, 185,32.

ESI-MS (M+1): 345,30.

5.1.7. 1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on (2g)

1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2g maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.7'de gösterilmiştir.



Şekil 5.7. 2g'nin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2947 (C-H gerilim bandı), 1653 (C=O gerilim bandı), 808 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,92 (3H, d, $J=6,27$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1,12-1,23 (3H, m, piperidin), 1,64-1,71 (4H, m, piperidin), 3,88-4,01 (2H, m, piperidin), 6,99 (2H, d, $J=9,12$

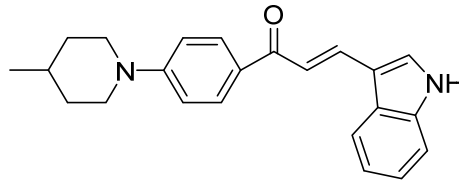
Hz, Ar-H), 7,58 (1H, d, $J=15,63$ Hz, Ar-H), 7,81 (2H, d, $J=6,09$ Hz, Ar-H), 8,04 (2H, d, $J=9,03$ Hz, Ar-H), 8,13 (1H, d, $J=15,66$ Hz, Ar-H), 8,64 (2H, d, $J=6,03$ Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 22,17, 30,80, 33,58, 47,41, 113,41, 122,86, 126,16, 127,14, 131,53, 139,43, 142,69, 150,74, 154,38, 186,30.

ESI-MS (M+1): 307,00.

5.1.8. 3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2h)

3-(1H-indol-3-il)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on formülüne sahip 2h maddesinin kimyasal yapısı Şekil 5.8'de gösterilmiştir.



Şekil 5.8. 2h'nin kimyasal yapısı

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3475 (N-H gerilim bandı), 2987 (C-H gerilim bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 848 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 0,91 (3H, d, $J=6,36$ Hz, -CH₃), 1,11-1,20 (2H, m, piperidin), 1,64-1,68 (3H, m, piperidin), 2,77-2,86 (2H, m, piperidin), 3,88-3,93 (2H, m, piperidin), 6,93 (2H, d, $J=9,09$ Hz, Ar-H), 7,18-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,53 (1H, m, Ar-H), 7,69 (1H, d, $J=15,75$ Hz, Ar-H), 7,77 (2H, d, $J=9,06$ Hz, Ar-H), 8,02 (1H, d, $J=15,75$ Hz, Ar-H), 8,07-8,10 (1H, m, Ar-H), 8,28 (1H, s, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 22,19, 30,80, 33,50, 47,58, 112,97, 113,42, 118,60, 121,26, 122,53, 122,98, 123,86, 124,64, 126,26, 130,68, 137,68, 139,14, 148,73, 154,14, 185,35.

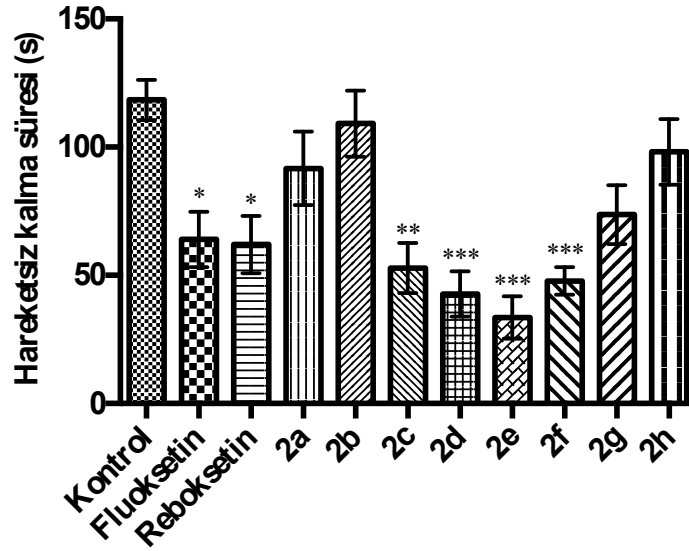
ESI-MS (M+1): 345,30.

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Tez çalışmaları kapsamında sentezi gerçekleştirilen orijinal bileşiklerin (2a-2h) yapıları IR, $^1\text{HNMR}$, $^{13}\text{CNMR}$ ve Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Spektral veriler EK (3-34)'de sunulmuştur.

5.3. Kuyruktan Asma Testlerine İlişkin Bulgular

Kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan test bileşiklerinin (2a-2h), 20 mg/kg dozda uygulanan fluoksetinin ve 20 mg/kg dozda uygulanan reboksetinin farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri Şekil 5.9’da verilmiştir [F(10,66)=7,15, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda 2c-2f kodlu bileşiklerin kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir. Referans ilaçlar olan fluoksetin ve reboksetin uygulamaları da beklendiği gibi farelerin hareketsiz kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. 2a, 2b, 2g ve 2h kodlu bileşikler ise hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisiz bulunmuştur (Şekil 5.9).

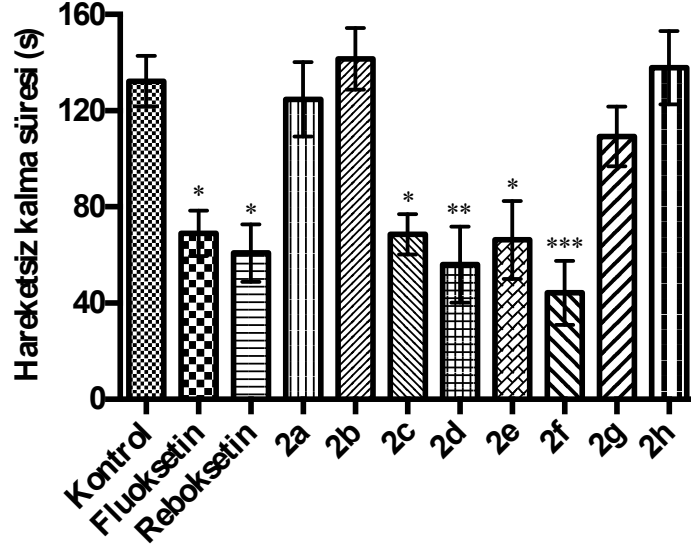


Şekil 5.9. Kuyruktan asma testinde çiçek yağı (kontrol), fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

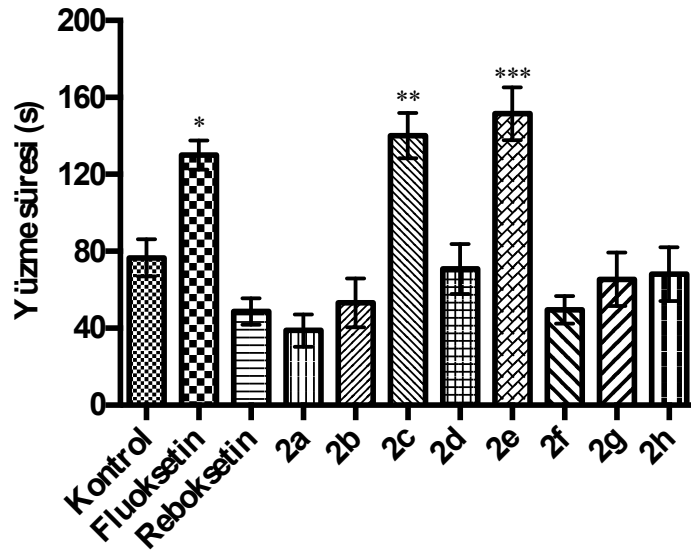
5.4. Modifiye Zorlu Yüzme Testlerine İlişkin Bulgular

Şekil 5.10’da kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan test bileşiklerinin (2a-2h), 20 mg/kg dozda uygulanan fluoksetinin ve 20 mg/kg dozda uygulanan reboksetinin farelerin hareketsiz kalma süreleri üzerine etkileri gösterilmiştir [F(10,66)=8,05, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda 2c-2f kodlu bileşiklerin modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir. Referans ilaçlar olan

fluoksetin ve reboksetin uygulamaları da beklendiği gibi farelerin hareketsiz kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. **2a, 2b, 2g ve 2h** kodlu bileşikler ise hayvanların hareketsiz kalma sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.10).



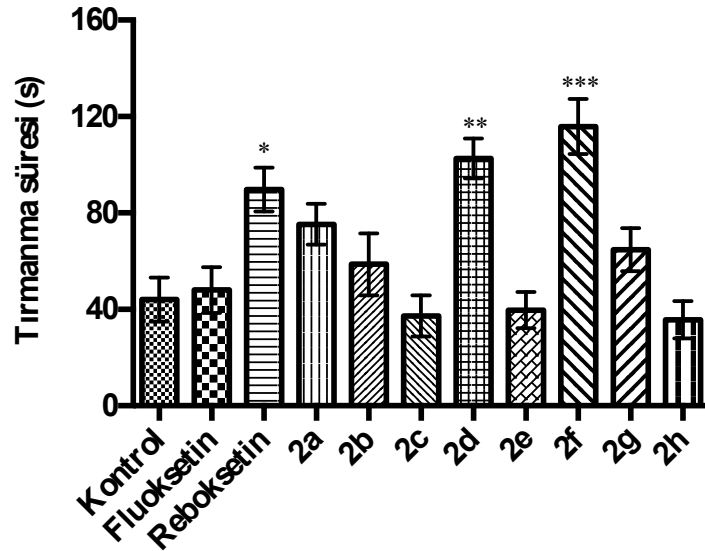
Şekil 5.10. Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların hareketsiz kalma süreleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.



Şekil 5.11 Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların yüzme süreleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan test bileşiklerinin (**2a-2h**), 20 mg/kg dozda uygulanan fluoksetinin ve 20 mg/kg dozda uygulanan reboksetinin farelerin yüzme süreleri üzerine etkileri **Şekil 5.11**'de gösterilmiştir [$F(10,66)=12,91$, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin ve referans ilaç fluoksetinin modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların yüzme sürelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı belirlenmiştir. **2a**, **2b**, **2d** ve **2f-2h** kodlu bileşikler ise hayvanların yüzme sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.11**).

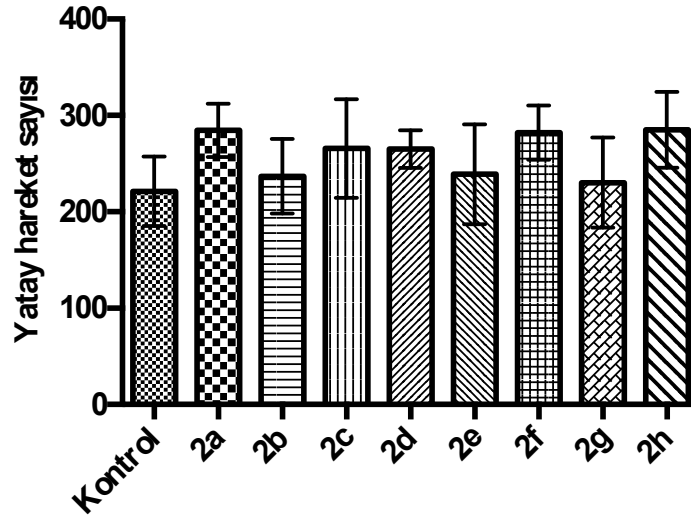
Şekil 5.12'de kontrol solüsyonunun, 50 mg/kg dozda uygulanan test bileşiklerinin (**2a-2h**), 20 mg/kg dozda uygulanan fluoksetinin ve 20 mg/kg dozda uygulanan reboksetinin farelerin tırmanma süreleri üzerine etkileri verilmiştir [$F(10,66)=8,88$, $p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda **2d** ve **2f** kodlu bileşiklerin ve referans ilaç reboksetinin modifiye zorlu yüzme testinde hayvanların tırmanma sürelerini kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı belirlenmiştir. **2a-2c**, **2e**, **2g** ve **2h** kodlu bileşikler ise hayvanların tırmanma sürelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.12**).



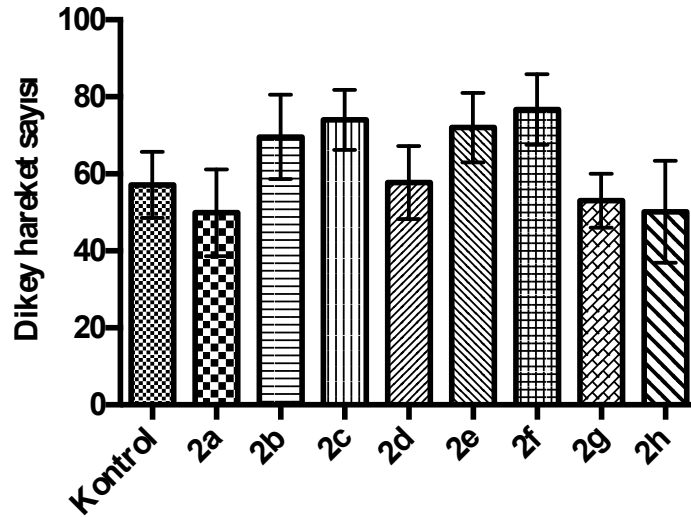
Şekil 5.12. Modifiye zorlu yüzme testinde kontrol solüsyonu, fluoksetin (20 mg/kg), reboksetin (20 mg/kg) ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların tırmanma süreleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; Tek yönlü varyans Analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

5.5. Aktivite Kafesi Testlerine İlişkin Bulgular

Kontrol solüsyonunun ve 50 mg/kg dozda uygulanan test bileşiklerinin (2a-2h) farelerin yatay yöndeki spontan lokomotor aktivite sayıları üzerine etkileri Şekil 5.13'de gösterilmiştir [$F(8,54)=0,41$, $p>0,05$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda test bileşiklerinin uygulanan dozda hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktivite sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı ortaya konulmuştur (Şekil 5.13).



Şekil 5.13. Aktivite kafesi testinde kontrol solüsyonu ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların yatay yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi. Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.



Şekil 5.14. Aktivite kafesi testinde kontrol solüsyonu ve 2a-2h (50 mg/kg) uygulamalarının hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi. Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Şekil 5.14'de kontrol solüsyonunun ve 50 mg/kg dozda uygulanan test bileşiklerinin (**2a-2h**) farelerin dikey yöndeki spontan lokomotor aktivite sayıları üzerine etkileri verilmiştir [$F(8,54)=1,21, p>0,05$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda test bileşiklerinin uygulanan dozda, hayvanların dikey yöndeki spontan lokomotor aktivite sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı ortaya konulmuştur (**Şekil 5.14**).

Bu tez çalışmasında **2a-2h** kodlu test bileşiklerinin olası antidepresan-benzeri etkileri kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri ile araştırılmıştır.

Kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri antidepresan-benzeri etki tarama çalışmalarında sıklıkla kullanılan in vivo metotlardır (Can vd., 2018; Oliveira vd., 2017). Bu testlerin her ikisinde de deney hayvanları kısa süreli ve kaçınılmaz bir strese maruz bırakılmaktadır. Kuyruktan asma testine kuyruklarından asılan ve modifiye zorlu yüzme testinde sınırlı bir alanda yüzmeye zorlanan deney hayvanları kaçış odaklı hareketlerin ardından hareketsiz bir duruş sergilerler. Bu hareketsiz duruş deney hayvanlarının depresyon-benzeri durumu ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, bu testlerde deney hayvanlarının hareketsizlik süresini veya sıklığını azaltan ajanların antidepresan-benzeri etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (Can, Özkay ve Üçel, 2013; Cryan, Mombereau ve Vassout, 2005; Oliveira vd., 2017; Steru vd., 1985).

Bu çalışmada, **2c-2f** kodlu bileşiklerin kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde farelerin hareketsiz kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir (**Şekil 5.9** ve **Şekil 5.10**). Bu bulgular ile **2c-2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etki gösterdikleri ortaya konulmuştur. Referans ilaçlar olan fluoksetin ve reboksetin de farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısaltarak beklenen antidepresan-benzeri etkiyi göstermiştir (**Şekil 5.9** ve **Şekil 5.10**).

Modifiye zorlu yüzme testi “analiz edilen davranışlar” ve “ilgili nörotransmitter sistemleri” arasında ilişki hakkında fikir vermesi açısından kuyruktan asma testinden farklılık göstermektedir. Bu testte deney hayvanlarının hareketsiz kalma sürelerinin yanı sıra yüzme ve tırmanma gibi aktif davranışlarının süreleri de ölçülmektedir. Modifiye zorlu yüzme testinde serotonerjik nörotransmisyonu etkileyen ajanların hayvanların hareketsiz kalma sürelerini kısaltırken yüzme sürelerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Katekolaminerjik nörotransmisyonu etkileyen ajanların ise deney hayvanlarının hareketsiz kalma sürelerini kısaltırken tırmanma sürelerini arttırdığı

bildirilmiştir (Cryan vd., 2002; Oliveira vd., 2017; Santiago vd., 2014; Slattery ve Cryan, 2012).

Bu çalışmada **2c-2f** kodlu bileşiklerin uygulandığı deney hayvanlarının aktif davranışları da analiz edilmiştir. İstatiksel değerlendirme sonucunda, **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin modifiye zorlu yüzme testinde farelerin yüzme sürelerini arttırdığı (**Şekil 5.11**) ve tırmanma sürelerini değiştirmediği (**Şekil 5.12**) belirlenmiştir. Bu bulgu, **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin katekolaminerjik nörotransmisyon dan çok serotonerjik nörotransmisyon ile ilişkili olabileceğini işaret etmektedir. Diğer yandan, **2d** ve **2f** kodlu bileşiklerin deney hayvanlarının tırmanma sürelerini arttırdiği (**Şekil 5.12**) ve yüzme sürelerini değiştirmediği (**Şekil 5.11**) ortaya konulmuştur. Bu bulgu ise, **2d** ve **2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin serotonerjik nörotransmisyon dan çok katekolaminerjik nörotransmisyon ile ilişkili olabileceğini işaret etmektedir.

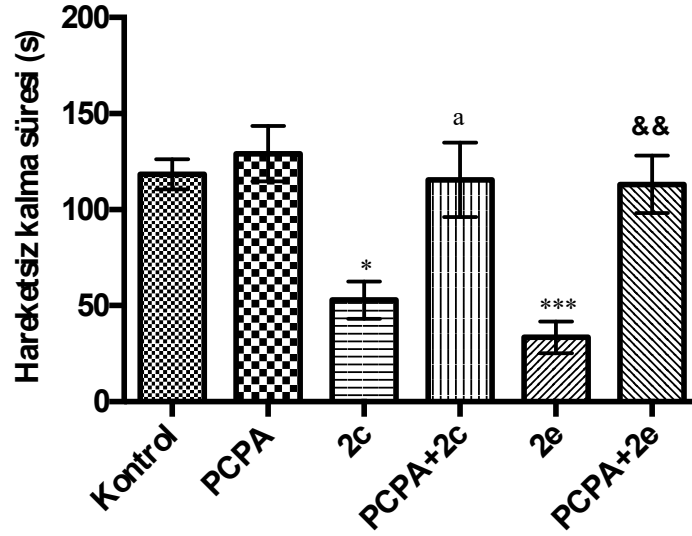
Deney hayvanlarının lokomotor aktivite sayılarını değiştiren ajanların, kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinde yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olabileceği bilinmektedir (Brocardo vd., 2008; Özkay vd., 2013). Bu nedenle bu çalışmada, test edilen bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin farelerin lokomotor aktivitelerindeki olası bir değişiklik ile ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere aktivite kafesi testleri gerçekteştirilmiştir. Aktivite kafesi testlerinden elde edilen bulgular, test edilen bileşiklerin farelerin spontan lokomotor aktiviteleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir (**Şekil 5.13** ve **Şekil 5.14**). Bu bulgular, **2c-2f** kodlu bileşiklerin farelerin hareketsiz kalma sürelerini kısaltıcı etkilerinin lokomotor aktivitedeki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığını ve söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğunu ortaya koymaktadır.

5.6. Mekanistik Çalışmalara İlişkin Bulgular

5.6.1. PCPA ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

50 mg/kg dozda uygulanan **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azaltıcı etkileri üzerine PCPA ön-uygulamasının etkileri **Şekil 5.15**'te gösterilmiştir [$F(5,36)=9,31, p<0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda PCPA ön-uygulamalarının farelerin hareketsiz kalma sürelerinde **2c** ve **2e** kodlu bileşikler ile

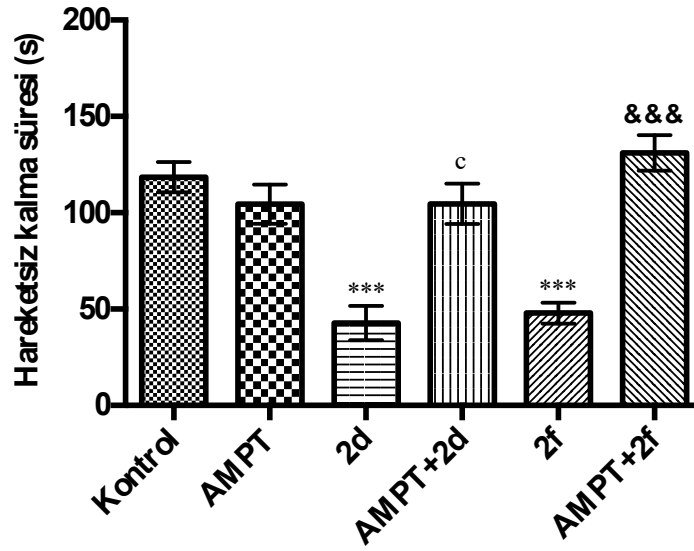
indüklenen azalmayı istatistiksel olarak anlamlı biçimde geri döndürdüğü belirlenmiştir (Şekil 5.15).



Şekil 5.15. PCPA (100 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 2c ve 2e kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$; 2c kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık ^a $p < 0,05$; 2e kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık ^{&&} $p < 0,01$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

5.6.2. AMPT ile yapılan mekanistik çalışmalara ilişkin bulgular

Şekil 5.16'da 50 mg/kg dozda uygulanan 2d ve 2f kodlu bileşiklerin kuyruktan asma testinde hayvanların hareketsiz kalma sürelerini azaltıcı etkileri üzerine AMPT ön-uygulamasının etkileri gösterilmiştir [$F(5,36)=17,78$, $p < 0,001$]. Tek yönlü ANOVA testini takiben uygulanan Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri sonucunda AMPT ön-uygulamalarının farelerin hareketsiz kalma sürelerinde 2d ve 2f kodlu bileşikler ile indüklenen azalmayı istatistiksel olarak anlamlı biçimde geri döndürdüğü belirlenmiştir (Şekil 5.16).



Şekil 5.16. AMPT (100 mg/kg) ön-uygulamasının, kuyruktan asma testinde 2d ve 2f kodlu bileşikler (50 mg/kg) ile indüklenen antidepresan-benzeri aktivite üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0,001$; 2d kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık ^c $p<0,001$; 2f kodlu bileşik uygulanan gruba göre anlamlı farklılık &&& $p<0,001$; Tek yönlü varyans analizi, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=7$.

Bu çalışmada kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testleri sonucunda **2c-2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etki gösterdikleri belirlenmiştir. Modifiye zorlu yüzme testleri ile **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin katekolaminerjik nörotransmisyonundan çok serotonerjik nörotransmisyon ile ilişkili olabileceği; **2d** ve **2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin ise serotonerjik nörotransmisyonundan çok katekolaminerjik nörotransmisyon ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulguların ardından, ilişkili nöromedyatör sistemlerinin olası katılımlarının incelenmesi amacıyla PCPA ve AMPT ile mekanizma çalışmaları yapılmıştır.

Triptofan hidroksilaz enzimini inhibe eden PCPA serotonin sentezini durduran ve SSS'de serotonin endojen depolarını boşaltan kimyasal bir ajandır. Ardışık 4 gün boyunca uygulanan PCPA'nın (100 mg/kg) farelerin SSS'nde endojen serotonin depolarını %60-90 oranında azalttığı, noradrenalin ve dopamin seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir (Koe ve Weissman, 1966; Redbore vd., 1998a; Redbore vd., 1998b). Bu çalışmada **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin farelerin hareketsiz kalma sürelerinde neden olduğu azalmanın PCPA ön-uygulaması ile geri döndüğü belirlenmiştir (Şekil 5.15). Bu veriler, **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin serotonerjik nörotransmisyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

AMPT noradrenalin ve dopamin sentezinde hız kısıtlayan bir enzim olan tirozin hidroksilazı enzimini inhibe etmektedir. AMPT uygulamalarının farelerin beyinlerinde noradrenalin ve dopamin seviyelerini sırasıyla %53 ve %57 oranında azalttığı, serotonin seviyelerini ise etkilemediği bildirilmiştir (Mayorga vd., 2001; Widerlöv ve Lewander, 1978). Bu çalışmada AMPT ön-uygulamasının, farelerin hareketsiz kalma sürelerinde **2d** ve **2f** kodlu bileşikler ile indüklenen azalmayı geri döndürdüğü belirlenmiştir (**Şekil 5.16**). Bu bulgular, **2d** ve **2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin katekolaminerjik nörotransmisyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin ve Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bilindiği gibi kimyasal bileşiklerin biyolojik etkileri ile fizikokimyasal özellikleri yakından ilişkilidir. İlaç adayı bir bileşiğin yüksek farmakolojik aktiviteye sahip olması bu bileşiğin ilaç haline gelebilmesi için yeterli değildir. Yüksek farmakolojik aktivite 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, **2a-2h** 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, ilaç olarak anılabilmesi için sağlaması gereken özellikleri değerlendirmek üzere kullanılan bir kuraldır. Lipinski'nin kuralına göre, oral olarak alınan etkili bir ilacın birden fazla parametre ihlali (Pİ) göstermemesi gerekmektedir.

Tablo 5.1'de sentezlenen bileşiklere ait ADME parametreleri (Moleküler Ağırlık (MA), topolojik polar yüzey alanı (TPYA), öngörülen oktanol/su partiyon kat sayısı (log P), sulu bir çözeltilde çözünen madde tarafından su moleküllerinden alınacak tahmini hidrojen bağı sayısı (AHB), sulu bir çözeltilde çözünen madde tarafından su moleküllerine verilecek tahmini hidrojen bağı sayısı (VHB), moleküler hacim (MH) ve KBB'yi geçebilmek için öngörülen potansiyeli) verilmiştir. Elde edilen veriler, **2a-2h** kodlu bileşiklerin Lipinski'nin kuralını ihlal etmediğini ve bileşiklerin terapötik potansiyellerini arttıran iyi bir farmakokinetik profile sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 5.1. *Sentezlenen bileşiklere ait tahmini ADME parametreleri*

Bileşik	MA	TPYA	logP	AHB	VHB	MH	Pİ	KBB
2a	292,38	33,20	3,53	3	0	283,65	0	+
2b	330,43	36,10	4,79	3	1	330,43	0	+
2c	306,41	33,20	3,86	3	0	300,23	0	+
2d	344,46	36,10	5,12	3	1	333,37	1	+
2e	306,41	33,20	3,77	3	0	300,23	0	+
2f	344,46	36,10	5,03	3	1	333,37	1	+
2g	306,41	33,20	3,77	3	0	300,23	0	+
2h	344,46	36,10	5,03	3	1	333,37	1	+

Farmakolojik aktivite testleri sonucunda **2c-2f** türevlerinin antidepresan-benzeri etki gösterdikleri belirlenmiştir. **Tablo 5.1**'de verilen fizikokimyasal parametrelerden yola çıkılarak yapı etki ilişkileri değerlendirildiğinde, tablodaki değerler arasında anlamlı farklar olmadığı için bileşikler arasındaki aktivite farkının fizikokimyasal parametrelerdeki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Farmakolojik etki üzerinde daha çok sterik parametrelerin öne çıktığı düşünülmektedir. Piperidin halkasının 2. veya 3. konumundan metil grubu ile süstitüsüyonu yapıdaki düzlemselliği ortadan kaldırmaktadır. Bu durum etkili bileşiklerin hedef bölgelerindeki biyomoleküller ile etkileşimleri açısından önemli olup seri içerisindeki bileşikler arasındaki farmakolojik aktivite farklılığının nedeni olarak düşünülmektedir.

Diğer yandan, **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin yapılarında, serotoninin yapısında da bulunan indol halkası mevcuttur. Bu yapısal benzerlik, **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin serotonerjik nörotransmisyon ile ilişkili olduğu bulgusunu desteklemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, yeni sentezlenen piperidin türevlerinin (**2a-2h**) olası antidepresan-benzeri etkileri araştırılmıştır. 50 mg/kg dozda uygulanan bileşiklerin antidepresan-benzeri aktiviteleri kuyruktan asma ve modifiye yüzme testleri ile araştırılmıştır. Test bileşiklerinin deney hayvanlarının spontan lokomotor aktiviteleri üzerine etkilerini araştırmak üzere aktivite kafesi testleri yapılmıştır.

Bu tez çalışmasında, kuyruktan asma ve modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen bulgular **2c-2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etki gösterdiklerini ortaya koymuştur. Aktivite kafesi testleri sonucunda bileşiklerin farelerin spontan lokomotor aktiviteleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmaması söz konusu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin spesifik olduğuna işaret etmektedir.

Modifiye zorlu yüzme testleri sonucunda etkili türevlerin antidepresan-benzeri etkilerine aracılık eden olası nörotransmitter sistemlerine yönelik bilgiler de elde edilmiştir. **2c** ve **2e** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerine katekolaminerjik nörotransmisyonun çok serotonerjik nörotransmisyonun aracılık edebileceği; **2d** ve **2f** kodlu bileşiklerin antidepresan-benzeri etkilerinin ise serotonerjik nörotransmisyonun çok katekolaminerjik nörotransmisyon ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. PCPA ve AMPT ile yapılan mekanistik çalışmaların sonuçları da modifiye zorlu yüzme testlerinden elde edilen bulguları desteklemiştir. Diğer yandan, söz konusu türevlerin antidepresan-benzeri etkilerinde opioidlerjik, GABAerjik, glutaminerjik, nitreerjik gibi mekanizmaların da rol oynayabileceğinin altını çizmek gerekir. Bu tez çalışmasının bir sonraki adımında antidepresan-benzeri etkilere aracılık edebilecek diğer mekanizmaların araştırılması planlanmaktadır.

Bu çalışma, piperidin türevlerinin terapötik potansiyellerini bildiren önceki çalışmaları desteklemekte (El Ahmad vd., 1997; Garner vd., 2015; Huang vd., 2015; Jahan vd., 2016; Köksal ve Bilge, 2007; Marco vd., 2015; Mishra vd., 2015; Sadek vd., 2016; Trabanco vd., 2007; Wang vd., 2007; Zheng vd., 2012; Zhou vd., 2016) ve piperidin halkasının ilaç geliştirme çalışmalarındaki önemini birkez daha vurgulamaktadır. Yapı-aktivite ilişkilerinin de değerlendirildiği bu çalışmanın antidepresan ilaç geliştirme çalışmalarına yön verilmesi açısından yararlı olacağına inanılmaktadır.

KAYNAKÇA

- Ahmad Bhat, M., Al-Omar, M.A. ve Naglah, A.M. (2018). Synthesis and in vivo anti-ulcer evaluation of some novel piperidine linked dihydropyrimidinone derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 978-988.
- Akdemir, A., Örsel, S. ve Karaoğlan A. (2002). Depresyon etiyolojisinde nöropeptitler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (Ek 4), 24-29.
- Akışkal, H.S. (2005). *Mood disorders: clinical features*. In: Sadock BJ and Sadock VA (eds) Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. (7. Baskı). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Altınay, S. (1999). *Gebelikte Depresyon Prevelansı, Sosyodemografik Özellikler, Obstetrik Risk Faktörleri, Kaygı Düzeyi ve Sosyal Destek ile İlişkisi*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Aile Hekimliği.
- Amerikan Psikiyatri Birliği. (1994). *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Aydemir, Ö. (2011). Major Depresif Bozuklukta Tedavi Hedefleri ve Tedavinin İzlenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 21(1), 1-9.
- Bağdaççek, S. (2009). *Majör Depresyon ve Panik Bozukluğu Olan Hastaların Erken Disfonksiyonel Şema Aktivasyonlarının Karşılaştırılması*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği.
- Bayındır, S. (2006). *Tavşanlarda sempatik aşırı aktivite modelinde remifentanilin antiitmetik ve antiiskemik (kardiyoprotektif) etkileri*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. İzmir: T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.

- Benazzi, F. ve Akiskal, H.S. (2005). A downscaled practical measure of mood lability as a screening tool for bipolar II. *Journal of Affective Disorders*, 84(2-3), 225-232.
- Bingham, E., Cohrssen, B. ve Powell, C.H. (2001). *Patty's Toxicology*. New York: John Wiley & Sons.
- Bolu, A., Erdem, M., Balıkcı, A., Bilgen, A.E., Akgül, E.Ö., Uzun, Ö. ve Öztosun, M. (2013). Majör Depresyon Hastalarında Atak Sayısı ile Serum Haptoglobulin ve Neopterin Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Journal of Mood Disorders*, 3(1), 1-7.
- Boztaş, M.H. ve Arısoy, Ö. (2010). Tıbbi Hastalıklarda Depresyon: Tanısal Sorunlar. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 2(3), 318-332.
- Brocardo, P.S., Budni, J., Kaster, M.P., Santos, A.R. ve Rodrigues, A.L. (2008). Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Neuropharmacology*, 54, 464-473.
- Brown, T.M. ve Stoudemire, G.A. (1998). *Psychiatric Side Effects of Prescription and Over-the-Counter Medications. Recognition and Management*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Burrows, G.H. ve King, L.A. (1935). The Free Energy Change that Accompanies Hydrogenation of pyridines to piperidines. *Journal of the American Chemical Society*, 57(10), 1789-91.
- Can, N.Ö., Can, Ö.D., Osmaniye, D. ve Özkay, Ü.D. (2018). Synthesis of Some Novel Thiadiazole Derivative Compounds and Screening Their Antidepressant-Like Activities. *Molecules*, 21;23(4), 716.
- Can, Ö.D. ve Özkay, Ü.D. (2012). Effects of Hypericum montbretti extract on the central nervous system and involvement of GABA (A)/Benzodiazepine receptors in its pharmacological activity. *Phytother. Res.*, 26(11), 1695-1700.

- Can, Ö.D., Özkay, Ü.D. ve Üçel, 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, 250–257.
- Ceylan, E. ve Erdiş, F. (1996). Nöroleptikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 4 (1-4), 11-27.
- Ceylan, M.F., Güney, E., İşeri, E. ve şener, ř. (2010). Ergenlikte başlayan cinsel kimlik bozukluğu: Bir olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 11(1), 83-86.
- Chadwick, S.S. (2003). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 6th ed. Vol 1, Federal Republic of Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- Chemie, B.G. (2007). <https://www.bgrci.de/> (Erişim Tarihi: 07.07.2017)
- Chen, X., Zhan, P., Pannecouque, C., Balzarini, J., De Clercq, E. ve Liu, X. (2012). Synthesis and biological evaluation of piperidine-substituted triazine derivatives as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 51, 60-66.
- Cox, J.D. ve Pilcher, G. (1970). *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*. New York: Academic Press.
- Cryan, J.F., Markou, A. ve Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238-45.
- Cryan, J.F. ve Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: models for studying depression-related behavior in genetically mice. *Molecular Psychiatry*, 9, 326–357.
- Cryan, J.F., Mombereau, C. ve Vassout, A. (2005). The tail suspension test for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29, 571–625.

- Çalık, K.Y. ve Aktaş, S. (2011). Gebelikte depresyon: sıklık, risk faktörleri ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(1), 142-162.
- Çelik, F.H. ve Hocaoğlu, Ç. (2016). Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal Of Contemporary Medicine*, 6(1), 51-66.
- D' Sa, C. ve Duman, R.S. (2002). Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorders*, 4, 183-194.
- De Graaf, R., Ten Have, M. ve Van Dorsselaer, S. (2010). The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): design and methods. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 19(3), 125-41.
- Demiralp, M. ve Oflaz, F. (2007). Bilişsel-davranışçı terapi teknikleri ve psikiyatri hemşireliği uygulaması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 8, 132-139.
- Dias, B.G., Banerjee, S.B., Duman, R.S. ve Vaidya, V.A. (2003). Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology*, 45, 553-563.
- Dilek, G., Erol, A. ve Mete, L. (2007). Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 17(2), 100-110.
- DeRuiter, J. (2001). Histamine H1-receptor antagonists: antihistaminic agents. *Principles of Drug Action 2*, http://www.auburn.edu/~deruija/hist_antihis.pdf (Erişim Tarihi: 02.05.2018).
- Doğan, O., Gülmez, H. ve Ketenoğlu, C. (1995). *Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi*. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi.
- Doody, R.S. (1999). Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology*, 45 (Ek 1), 23-32.
- Durmaz, O. (2014). Romatoid Artrit, Depresif Bulgular ve İnflamasyon. *Archives of Neuropsychiatry*, 51: 186.

- Dünya Sağlık Örgütü. (2010). MhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44406/1/9789241548069_eng.pdf (Erişim tarihi: 15.05.2018).
- Dünya Sağlık Örgütü. (2012). Depression: A Global Crisis World Mental Health Day. http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf (Erişim tarihi: 01.05.2018).
- El Ahmad, Y., Maillet, P., Laurent, E., Talab, A., Teste, J.F., Cédât, M.J., Fiez-Vandal, P.Y., Dokhan, R. ve Ollivier, R. (1997). New N-(benzhydryloxyalkyl)-4-(carboxy/carbamoylmethyl) piperidine derivatives with antidepressant activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 205-218.
- Eller, K., Henkes, E., Rossbacher, R. ve Höke, H. (2005). *Amines, aliphatic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Emrich, H.M., von Zerssen, D., Kissling, W., Möller, H.J. ve Windorfer, A. (1980). Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch. Psychiatr. Nervenkr. (1970)*, 229(1), 1-16.
- Erkekoğlu, P., Giray, B. ve Şahin, G. (2008). Trisiklik antidepresanların riskli gruplarda kullanımlarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 39, 22-30.
- Ersan, E. ve Abay, E. (2001). Depresyonun genetik nedenleri. Duygudurum Bozuklukları Dizisi. *Türk Psikiyatri Dizi*, 1 (6), 277-82.
- Evlice, Y.E., Tamam, L. ve Zeren, T. (2003). Elektrokonvülsif Terapi: 12 Yıllık Uygulamanın Değerlendirilmesi. *Yeni Symposium Dergisi*, 41 (2), 54-63.
- Ferro, S., Deri, B., Germano, M.P., Gitto, R., Ielo, L., Buemi, M.R., Certo, G., Vittorio, S., Rapisarda, A., Pazy, Y., Fishman, A. ve De Luca, L. (2018). Targeting Tyrosinase: Development and Structural Insights of Novel Inhibitors Bearing Arylpiperidine and Arylpiperazine Fragments. *J Med Chem.*, 61(9), 3908-3917.

- Fiala, A., Svancara, J., Klanova, J. ve Kasperek, T. (2017). Sociodemographic and delivery risk factors for developing postpartum depression in a sample of 3233 mothers from the Czech ELSPAC study. *BMC Psychiatry*, 17, 104.
- Filer, C.N., Egan, J.A. ve Nugent, R.P. (2014). Synthesis and characterization of [N-methyl-3H] loperamide. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 57(6), 437-9.
- Garner, R., Gopalakrishnan, S., McCauley, J.A., Bednar, R.A., Gaul, S.L., Mosser, S.D., Kiss, L., Lynch, J.J., Patel, S., Fandozzi, C., Lagrutta, A., Briscoe, R., Liverton, N.J., Paterson, B.M., Vornov, J.J. ve Mazhari, R. (2015). Preclinical pharmacology and pharmacokinetics of CERC-301, a GluN2B-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 3(6), e00198.
- Gjerris, A., Widerlov, E., Werdelin, L. ve Ekman, R. (1992). Cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y in depressed patients and in controls. *Journal of Psychiatry & Neuroscience.*, 17, 23-27.
- Gonçalves, A.E., Burger, C., Amoah, S.K., Tolardo, R., Biavatti, M.W. ve 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.
- Goodwin, R.D., Jacobi, F., Bittner, A. ve Wittchen, H.U. (2007). *Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. (Eds: D.J. Stein, D.J Kupfer, A.F. Schatzberg, ev: T. Oral (The American Psychiatric Publishing)) İstanbul: Sigma Publishing.
- Güdücü, F., alıyurt, O., Vardar, E., Tuğlu, C. ve Abay E. (2005). Majör Depresyonda Sertralin İle Birlikte Uygulanan Uyku Yoksunluğu ve Işıık Tedavisinin Etkinliğinin Sertralin Tedavisi İle Karşılaştıırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 16(4), 245-251.
- Gülseren, Ő. (2004). Depresyon ve Anksiyete. *Klinik Psikiyatri*, 1, 5-13.

- Gümrü, S. ve Arıcioğlu, 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*, 17(2), 100-110.
- Haddock, R.E., Johnson, A.M., Langley P.F., Nelson, D.R., Pope, J.A., Thomas, D.R. ve Woods, F.R. (1989). Metabolic pathway of paroxetine in animals and man and the comparative pharmacological properties of its metabolites. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80(ek 350), 24-26.
- Hashimoto, K. ve Shimizu, E. (2004). Critical role of brain neurotrophic factor in mood disorders. *Brain research. Brain research reviews*, 45, 104-114.
- Heykants, J. J. P., Meuldermans, W.E.G., Knaeps, A.G. ve Michiels, L.J.M. (1977) The excretion and metabolism of the antidiarrhoeal loperamide in the Wistar rat. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2(2), 81-9.
- Huang, L., Zhang, W., Zhang, X., Yin, L., Chen, B. ve Song, J. (2015). Synthesis and pharmacological evaluation of piperidine (piperazine)-substituted benzoxazole derivatives as multi-target antipsychotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(22), 5299-5305.
- Imaeda, Y., Tawada, M., Suzuki, S., Tomimoto, M., Kondo, M., Tarui, N., Sanada, T., Kanagawa, R., Snell, G., Behnke, C.A., Kubo, K. ve Kuroita, T. (2016). Structure-based design of a new series of N-(piperidin-3-yl)pyrimidine-5-carboxamides as renin inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 24, 5771-5780.
- Işık, E., Işık, U. ve Taner, Y. (2013). *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. Adana: Rota Tıp Kitabevi.
- Jahan, S., Akhtar, S., Kamil, A., Mushtaq, N., Saify, Z.S. ve Arif, M. (2016). Analgesic activity of alkyl piperidine derivatives. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 29(1), 77-82.
- Jiang, Z., Gu, J., Wang, C., Wang, S., Liu, N., Jiang, Y., Dong, G., Wang, Y., Liu, Y., Yao, J., Miao, Z., Zhang, W. ve Sheng, C. (2014). Design, synthesis and

antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains. *Eur. J. Med. Chem.*, 82, 490-497.

Karamustafaloğlu, O. ve Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45 (2), 65-74.

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, 335-340.

Kayaalp, S.O. (2012). *Akılci Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (13. baskı). Ankara: Ertem Basım.

Keck, M.E., (2010). Depresyon nasıl ortaya çıkar? Nasıl tedavi edilir? Stresle bağlantısı nedir?. http://www.depression.ch/documents/depressionen_tr_neu.pdf (Erişim tarihi: 22.11.2017)

Khalil, A., Belal, F. ve Al-Badr, A.A. (2005). Dipyridamole: Comprehensive Profile. Profiles of Drug Substances. *Excipients and Related Methodology*, 31, 215-280.

Kim, J.H., Shyam, P.K., Kim, M.J., Lee, H.J., Lee, J.T. ve Jang, H.Y. (2016). Enantioselective synthesis and antioxidant activity of 3,4,5-substituted piperidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26(13), 3119-3121.

Klein, D.N., Lewinsohn, P.M., Seeley, J.R. ve Rohde, P. (2001). Family study of major depressive disorder in a community sample of adolescent. *Archives of General Psychiatry*, 58, 13-20.

Koe, K. ve Weissman, A. (1966). p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154(3), 499-516.

Kostelnik, A., Cegan, A. ve Pohanka, M. (2017). Anti-Parkinson Drug Biperiden Inhibits Enzyme Acetylcholinesterase. *Biomed. Res. Int.*, 2532764.

- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S.A., Akkaya, C. (2009a). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1, 22-35.
- Kotan, V.O., Eker, S.S., Sivrioglu, E.Y., Akkaya, C. (2009b). Depresyon ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) reseptör ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1, 36-44.
- Köksal, M. ve Bilge, S.S. (2007). Synthesis and antidepressant-like profile of novel 1-Aryl-3- [(4-benzyl)piperidine-1-yl]propane derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 340, 299-303.
- Kwon, S., Lee, B., Kim, M., Lee, H., Park, H.J. ve Hahm, D.H. (2010). Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(2), 265-70.
- Lam, R.W. ve Mok, H. (2008). Depression. (1. Baskı). New York: Oxford University Press.
- Lee, J.H., Park, H.N., Ganganna, B., Jeong, J.H., Park, S.K. ve Lee, Jongkook. (2016). Isolation and structural elucidation of a new tadalafil analogue in health supplements: bisprenortadalafil. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 33 (6), 945-952.
- Lewis, R.J. (1993). *Sr. Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 12th. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Liebet R., Isensee, B. ve Hofler, M. (2002). Parental major depression and the risk of depression and other mental disorder in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Archives of general psychiatry*, 59, 365-374.
- Liu, J., Huang, D., Xu, J., Tong, J., Wang, Z., Huang, L., Yang, Y., Bai, X., Wang, P., Suo, H., Ma, Y., Yu, M., Fei, J. ve Huang, F. (2015). Tiagabine protects dopaminergic neurons against neurotoxins by inhibiting microglial activation. *Sci. Rep.*, 5, 15720.

- Lokhande, P.D., Gawai, K.R., Kodom, K.M. ve Kuchekar, D.S. (2007). Antibacterial activity of extracts of Piper longum. *African Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2, 574-579.
- Mao, W.C., Lee, H.C. ve Chen, H.C. (2012). *Management of sleep disorders: light therapy. In Introduction to Modern Sleep Technology.* (Eds R.P.Y. Chiang ve S.C. Kang). Dordrecht: Springer.
- Marco, E.M., Rapino, C., Caprioli, A., Borsini, F., Laviola, G. ve Maccarrone, M. (2015). Potential therapeutic value of a novel FAAH inhibitor for the treatment of anxiety. *PLoS One*, 11;10(9), e0137034.
- Marvel, C.S. ve Lazier, W. A. (1941). Benzoyl Piperidine. *Org. Synth. Coll.*, 1, 99.
- Mayorga, A.J., Dalvi, A., Page, M.E., Zimov-Levinson, S., Hen, R. ve Lucki, I. (2001). Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) receptor mutant mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298(3), 1101-7.
- Mete, H.E. (2008). Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 11(3), 3-18.
- Miller, L.J. ve Rukstalis, M. (1999). *Beyond the "blues": hypotheses about postpartum reactivity. Postpartum Mood Disorders.* (Ed: R.J. Miller 1st ed). Washington: American Psychiatric Press.
- Mishra, A., Punia, J.K., Bladen, C., Zamponi, G.W. ve Goel, R.K. (2015). Anticonvulsant mechanisms of piperine, a piperidine alkaloid. *Channels (Austin)*, 9, 317-323.
- Murad, S., Tennant, M.C. ve Pinnell, S.R. (1992). Structure-activity relationship of minoxidil analogs as inhibitors of lysyl hydroxylase in cultured fibroblasts. *Arch. Biochem. Biophys.*, 292(1), 234-8.
- Murphy, F.C., Sahakian, B.J., Rubinsztein, J.S., Michael, A., Rogers, R.D., Robbins, T.W. ve Paykel, E.S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol. Med.*, 29(6), 1307-21.

- Naranjo, D.M., Fisher, L., Areán, P.A., Hessler, D. ve Mullan, J. (2011). Patients with type 2 diabetes at risk for major depressive disorder over time. *The Annals of Family Medicine*, 9 (2), 115-20.
- National Research Council Of the National Academies. (2012). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals*. Washington (DC): The National Academies Press (US).
- Neurath, G.B., Dünger, M., Pein, F.G., Ambrosius, D. ve Schreiber, O. (1977). Primary and secondary amines in the human environment. *Food Cosmet. Toxicol.*, 15(4), 275–282.
- O'hara, M.W. ve Swain, A.M. (1996). Rates and risk of postpartum depression- A metaanalysis. *International Review of Psychiatry*, 8, 37-54.
- Oliveira, C.E., Sari, M.H., Zborowski, V.A., Araujo, P.C., Nogueira, C.W. ve Zeni, G. (2017). p,p'-Methoxyl-diphenyl diselenide elicits an antidepressant-like effect in mice without discontinuation anxiety phenotype. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 154, 31–38.
- Örsel, S. (2004). Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 17-24.
- Özkay, Ü.D., Yurttaş, L., Özkay, Y., Üçel, U.I., Can, Ö.D. ve Öztürk, Y. (2013). Synthesis of new 1-phenyl-2-(4- substituted-piperazin-1-yl)-propanol derivatives and evaluation of their antidepressant-like effects. *Arch. Pharm. Res.*, 36, 802–811.
- Palotai, M., Telegdy, G., Tanaka, M., Bagosi, Z. ve Jászberényi, M. (2014). Neuropeptide AF induces anxiety-like and antidepressant-like behavior in mice. *Behavioural Brain Research*, 274, 264–269.
- Parke, D.V. (1968). *Biochemistry of Foreign Compounds*. Oxford: Pergamon Press.

- Paschos, K.A., Veletza, S. ve Chatzaki, E. (2009). Neuropeptide and sigma receptors as novel therapeutic targets for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*, 23(9), 755-772.
- Patten, S.B., Stuart, H.L. ve Russel, L. (2003). Epidemiology of major depression in a predominantly rural health region. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38, 360-365.
- Preskorn, H.S. (1995). Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56 (Ek6), 12-21.
- Rasmusson, A.M., Shi, L. ve Duman, R. (2002). Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology*, 27, 133-142.
- Redbore, J.P., Bourin, M., Colombel, M.C. ve Baker, G.B. (1998a). Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)*, 138(1), 1-8.
- Redbore, J.P., Bourin, M., Colombel, M.C. ve Baker, G.B. (1998b). Psychopharmacological profile of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine: implication of noradrenergic and serotonergic mechanisms. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 348-255.
- Rıhmer, Z. ve Angst, J. (2007). *Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji*. In: (Çev: B. Sadock ve V. Sadock. Eds: H. Aydın ve A. Bozkurt). Ankara: Öncü Matbaa.
- Rubiralta, M., Giralt, E. ve Diez, A. (1991). *Piperidine Structure, Preparation, Reactivity, and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives*. Amsterdam: Elsevier.
- Rupniak, N.M., Tattersall, F.D., Williams, A.R., Rycroft, W., Carlson, E.J., Cascieri, M.A., Sadowski, S., Ber, E., Hale, J.J., Mills, S.G., MacCoss, M., Seward, E., Huscroft, I., Owen, S., Swain, C.J., Hill, R.G. ve Hargreaves, R.J. (1997). In vitro

and in vivo predictors of the anti-emetic activity of tachykinin NK1 receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, 326(2-3), 201-9.

Saburlu, E.Ş. (2010). *Metilfenidat'ın kötüye kullanımında idrar ve tükürükte belirlenmesi*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü Fen Bilimleri Anabilim Dalı.

Sadek, B., Khan, N., Darras, F.H., Pockes, S. ve Decker, M. (2016). The dual-acting AChE inhibitor and H3 receptor antagonist UW-MD-72 reverses amnesia induced by scopolamine or dizocilpine in passive avoidance paradigm in rats. *Physiol. Behav.*, 165, 383-391.

Sadek, B., Kuder, K., Subramanian, D., Shafiullah, M., Stark, H., Lazewska, D., Adem, A. ve Kieć-Kononowicz, K. (2014). Anticonvulsive effect of nonimidazole histamine H3 receptor antagonists. *Behav. Pharmacol.*, 25, 245-252.

Sadock, J.B. ve Sadock, V.A. (2003). *Duygudurum bozuklukları. Klinik Psikiyatri*. Synopsis of Psychiatry, Ninth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. (Çev: H. Aydın ve A. Bozkurt). (2. Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi.

Sağduyu, A., Ögel, K. ve Özmen, E. (2000). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 11, 3-16.

Sanmukhani, J., Anovadiya, A. ve Tripathi, C.B. (2011). Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: an acute and chronic study. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 68(5), 769-75.

Santiago, R.M., Barbiero, J., Martynhak, B.J., Boschen, S.L., da Silva, L.M., Werner, M.F., Da Cunha, C., Andreatini, R., Lima, M.M. ve Vital, M.A. (2014). Antidepressant-like effect of celecoxib piroxicam in rat models of depression. *Journal of Neural Transmission*, 121, 671-682.

Savrun, M. (1999). Depresyonun tanımı ve epidemiyolojisi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 2-3.

- Schwartz, J.C. (2011). The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br. J. Pharmacol.*, 163, 713-721.
- Sergeant, L. ve May, E. (1970). Agonists/antagonists derived from desomorphine and metopon. *Journal of Medicinal Chemistry*, 13, 1061.
- Shah, M.D., Kufareva, I., Pascual, J., Zhang, Q., Stout, C.D. ve Halpert, J.R. (2013). A structural snapshot of CYP2B4 in complex with paroxetine provides insights into ligand binding and clusters of conformational states. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 346(1), 113-20.
- Shiah, I.S. ve Yatham, L.N. (1998). GABA function in mood disorders: an update and critical review. *Life Sciences*, 63(15), 1289-303.
- Shimizu, E. ve Hashimoto, K. (2003). Alterations of serum levels of BDNF in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54, 70-75.
- Slattery, D.A. ve Cryan, J.F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat. Protoc.*, 7, 1009–1014.
- Smadja, C., Maldonado, R., Turcaud, S., Fournie-Zaluski, M.C. ve Roques, B.P. (1995). Opposite role of CCK (A) and CCK (B) receptors in the modulation of endogenous enkephalin antidepressant like effects. *Psychopharmacology*, 120, 400-408.
- Smadja, C., Ruiz, F. ve Coric, P., Fournié-Zaluski, M.C., Roques, B.P. ve Maldonado, R. (1997). CCK-B receptors in the limbic system modulate the antidepressant-like effects induced by endogenous enkephalins. *Psychopharmacology*, 132(3), 227-36.
- Snyder, R. (1990). *Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Second Edition Volume II: Nitrogen and Phosphorus Solvents*. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier.

- Stahl, S.M. (2000). *Temel Psikofarmakoloji: nörobilimsel temeli ve pratik uygulamaları. Essential Psychopharmacology. Second Edition.* (Çev: B. Taneli ve Y. Taneli). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Statnick, M.A., Chen, Y., Ansonoff, M., Witkin, J.M., Rorick-Kehn, L., Suter, T.M., Song, M., Hu, C., Lafuente, C., Jiménez, A., Benito, A., Diaz, N., Martínez-Grau, M.A., Toledo, M.A. ve Pintar, J.E. (2016). A novel nociceptin receptor antagonist LY2940094 inhibits excessive feeding behavior in rodents: a possible mechanism for the treatment of binge eating disorder. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 356(2), 493-502.
- Stellman, J.M. (1983). *Encyclopedia of Occupational Health and Safety. Cilt. I&II.* Switzerland: International Labour Office.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B. ve Simon, P. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl.)*, 85, 367-370.
- Stogner, K.A. ve Holmes, P.V. (2000). Neuropeptide Y exerts antidepressant-like effects in the forced swim test in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 387(2), 9-10.
- Stoll, D.P., Csaszar, N., Szoke, H. ve Bagdi, P. (2014). The importance of psychological assessment and support in patients suffering from cardiovascular disease or undergoing cardiac treatment. *J. Cardiovasc. Dis. Diagn.*, 2(4), 1- 5.
- Swahn, B.M., Edvinsson, K.M., Kallin, E., Larsson, U., Berge, O.G., Molin, H., Pelcman, B. ve Claesson, A. (1997). Two non-racemic preparations of a piperidine-based NMDA antagonist with analgesic activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 5, 1293-1299.
- Tijen, I.E. (2007). *Postpartum Depresyon: Prevalansı ve Sosyodemografik Risk Faktörleri.* Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği.
- Tomruk, N.B. ve Oral, T. (2007). Elektrokonvulsif tedavinin klinik kullanımı: Bir gözden geçirme. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 8, 302-309.

- Trabanco, A.A., Aerts, N., Alvarez, R.M., Andrés, J.I., Boeckx, I., Fernández, J., Gómez, A., Janssens, F.E., Leenaerts, J.E., De Lucas, A.I., Matesanz, E., Steckler, T. ve Pullan, S. (2007). 4-Phenyl-4-[1H-imidazol-2-yl]-piperidine derivatives as non-peptidic selective delta-opioid agonists with potential anxiolytic/antidepressant properties. Part 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 3860-3863.
- Tripathi, P., Tripathi, A.C., Chawla, V. ve Saraf, S.K. (2014). Syntheses, characterization and evaluation of novel 2,6-diarylpiperidin-4-ones as potential analgesic-antipyretic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 82, 439-448.
- Trochimowicz, H.J., Kennedy, G.L. ve Krivanek, ND. (1994). Heterocyclic and miscellaneous nitrogen compounds. G.D. Clayton ve F.E. Clayton (Editörler), *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* içinde (s. 3285-3521). New York: John Wiley & Sons.
- Uluşahin, A. (2003). Depresyona Genel Yaklaşım. *Türkiye Tıp Dergisi*, 10(2), 79-88.
- Uzbay, İ.T. (2004). Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. (2004). *Klinik Psikiyatri*, Ek 4, 3-11.
- Uzbay, İ.T. (2004). *Psikofarmakolojin Temelleri ve Deneysel Teknikler*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi.
- Üçel, U.İ. (2016). Depresyon Etiyolojisi ve Sitokinlerin Rolü. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 41-45.
- Vardanyan, R. (2017). *Piperidine-Based Drug Discovery*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- Vecchietti, V., Giordani, A., Giardina, G., Colle, R. ve Clarke, G.D. (1991). (2S)-1-(arylacetyl)-2-(aminomethyl)piperidine derivatives: novel, highly selective kappa opioid analgesics. *J. Med. Chem.*, 34, 397-403.
- Vega, D., Fernandez, D. ve Ellena, J.A. (2001). 1-(2-[4-[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiol-3-ylcarbonyl]phenoxy]ethyl)piperidiniumchloride. *Acta crystallographica. Section C*, 57(9),1092-4.

- Votava, M., Hess, L., Slíva, J., Kršiak, M. ve Agová, V. (2005). Dexmedetomidine selectively suppresses dominant behavior in aggressive and sociable mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 523 (1-3), 79–85.
- Wang, J., Mack, A.L., Coop, A. ve Matsumoto, R.R. (2007). Novel sigma (sigma) receptor agonists produce antidepressant-like effects in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 17, 708-716.
- Wang, P., Cai, J., Chen, J. ve Ji, M. (2015). Synthesis and anticancer activities of ceritinib analogs modified in the terminal piperidine ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 93, 1-8.
- Wängler, B., Schneider, B., Thews, O., Schirmacher, E., Comagic, S., Feilen, P., Schwanstecher, C., Schwanstecher, M., Shiue, C.Y., Alavi, A., Höhnemann, S., Piel, M., Rösch, F. ve Schirmacher, R. (2004). Synthesis and evaluation of (S)-2-(2-[18F]fluoroethoxy)-4-([3-methyl-1-(2-piperidin-1-yl-phenyl)-butyl-carbamoyl]-methyl)-benzoic acid ([18F]repaglinide): a promising radioligand for quantification of pancreatic β -cell mass with positron emission tomography (PET). *Nuclear Medicine and Biology*, 31(5), 639-647.
- Weismann, M.M., Bland, RC. ve Canino, G. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276, 293-299.
- Widerlöv, E. ve Lewander, T. (1978). Inhibition of the in vivo biosynthesis and changes of catecholamine levels in rat brain after alpha-methyl-p-tyrosine; time- and dose-response relationships. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 304(2), 111-23.
- Wieckowska, A., Wieckowska, K., Bajda, B., Brus, B., Salat, K., Czereńska, P., Gobec, S., Filipek, B. ve Malawska, B. (2015). Synthesis of new N-benzylpiperidine derivatives as cholinesterase inhibitors with β -amyloid anti-aggregation properties and beneficial effects on memory in vivo. *Bioorg. Med. Chem.*, 15:23(10), 2445-57.
- Wise, M.G. ve Rundell, J.R. (2005). *Clinical manual of psychosomatic medicine: a guide to consultation-liaison psychiatry*. USA: American Psychiatric Publishing.

- Yanartaş, Ö., Bıçakcı, E., Şenkal, Z., Karaman, K., Türkkan, A., Temel, K., Kara, N., Yılmaz, P., Akın, H., İmeryüz, N. ve Kuşçu, M.K. (2014). İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Ruhsal Belirtiler ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Journal of Mood Disorders*, 4(3), 115-121.
- Yemez, B. ve Alptekin, K. (1998). Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatri dünyası*, 2(1), 21-25.
- Yıldırım, M.Ş. (2015). *Hipertansif ve normotansif hastalarda spinal anestezi sonrası hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması*. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.
- Yuan, Y.P., Wang, S.B., Gong, G.H. ve Quan, Z.S. (2014). Synthesis and studies on anticonvulsant and antibacterial activities of 1-alkyl-4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)piperidine derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*, 11, 1070-1078.
- Zheng, Y.Y., Guo, L., Zhen, X.C. ve Li, J.Q. (2012). Synthesis and antidepressant activity of arylalkanol-piperidine derivatives as triple reuptake inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 123-136.
- Zhou, D., Zhou, W., Song, J.K., Feng, Z.Y., Yang, R.Y., Wu, S., Wang, L., Liu, A.L. ve Du, G.H. (2016). DL0410, a novel dual cholinesterase inhibitor, protects mouse brains against A β -induced neuronal damage via the Akt/JNK signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37, 1401-1412.
- Zimmer, L. (2017). Contribution of Clinical Neuroimaging to the Understanding of the Pharmacology of Methylphenidate. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(7), 608-620.
- http-1: <http://www.molinspiration.com/services/properties.html> (Erişim tarihi:01.12.2017).
- http-2: <http://www.cbligand.org/BBB/index.php> (Erişim tarihi: 01.12.2017)

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 2 Dosya Kayıt No: 18-20 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Bazı piperidin türevi bileşiklerin antidepresan etkilerinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doç.Dr.Yusuf ÖZKAY,Ceren KAYA
	Hayvan Türü ve Sayısı	CD1/252(Erkek)

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

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr.Ümide DEMİR ÖZKAY'ın araştırma yürütücüsü olduğu 18-20 dosya kayıt numaralı ve "Bazı piperidin türevi bileşiklerin antidepresan etkilerinin altında yatan olası mekanizmaların araştırılması" başlıklı başvuru; Deneysel Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2018-20	KARAR TARİHİ:13.04.2018

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

EK-2. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI



ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Belge No: 24-15

Sayın Ceren KAYA

23 Mart – 03 Nisan 2015 tarihleri arasında düzenlenen

“Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili B sınıfı Eğitim Programı” 80 saatlik teorik ve uygulamalarına katılarak tamamlamış ve yapılan sertifika sınavını başarıyla geçmiştir.

Prof. Dr. Keşer EROL
Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Başkanı

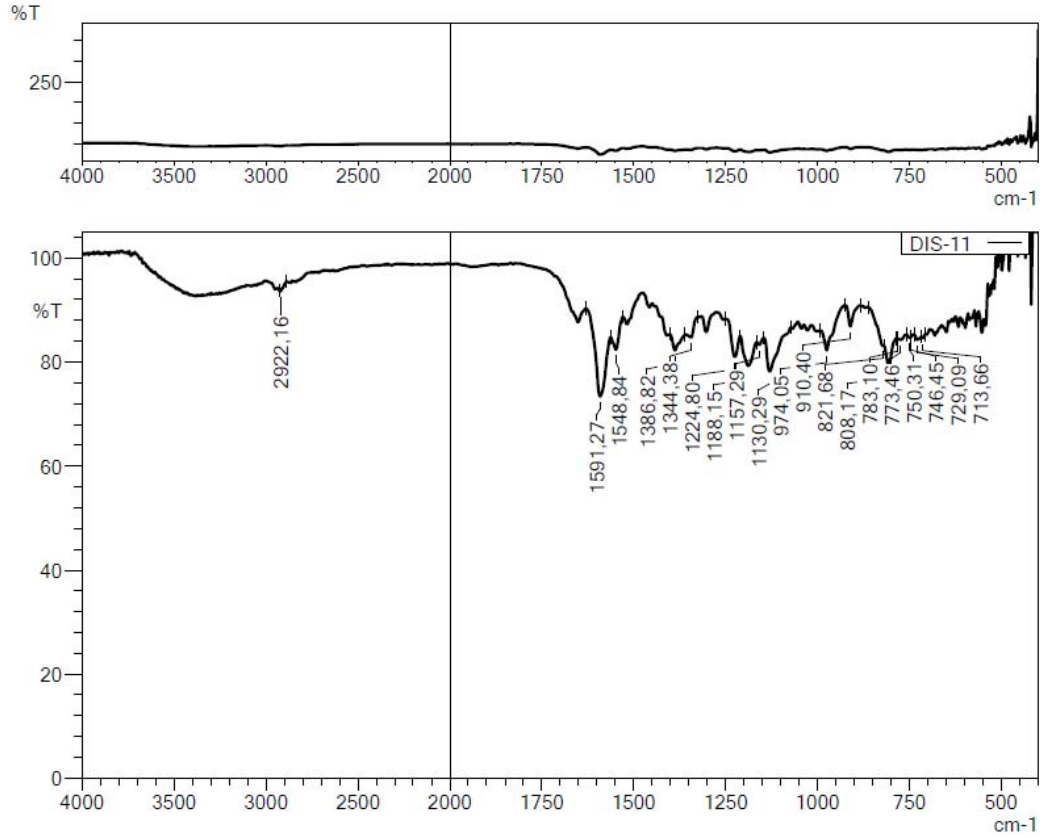
Prof. Dr. Hasan GÖNEN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Rektörü



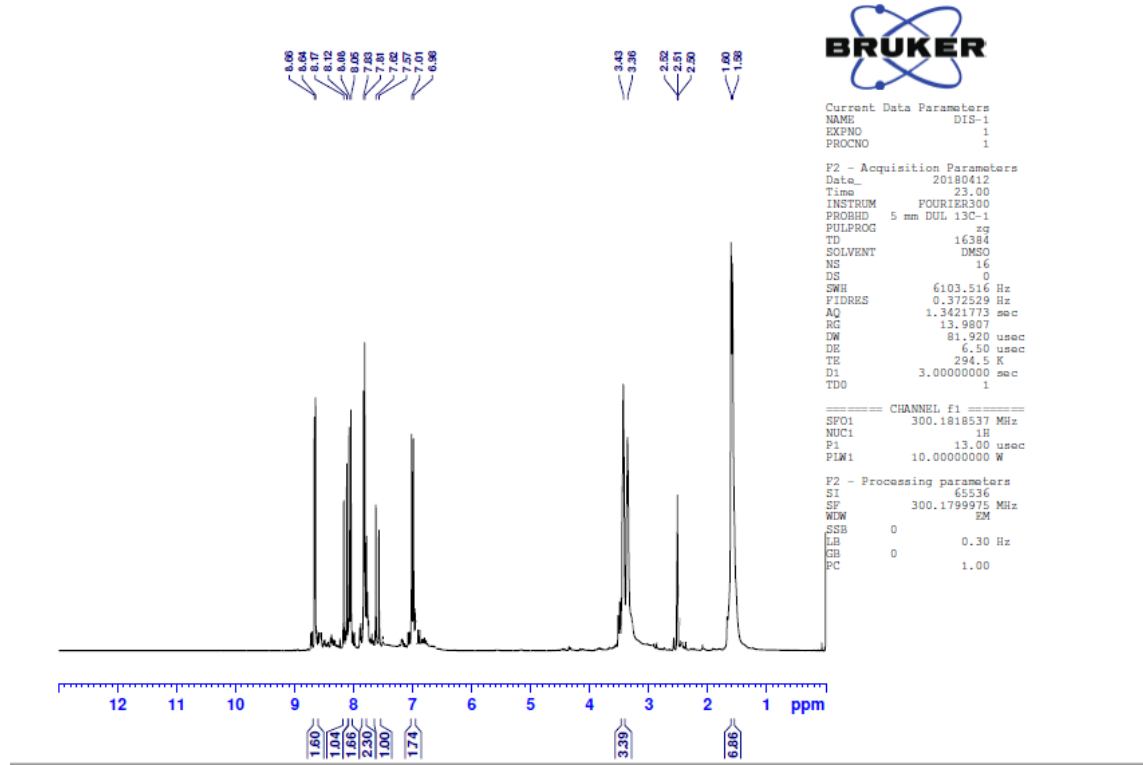
EK-3. 2a KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

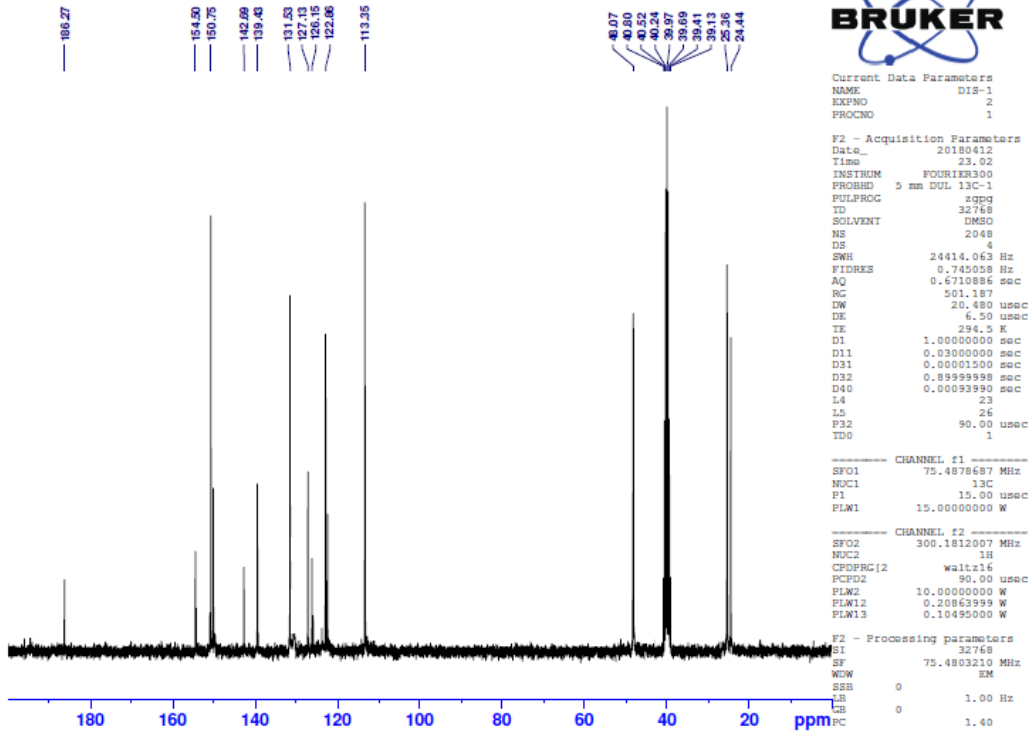
Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:34:35
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\derya\CEREN KAYA\DIS-11.ispd
Spectrum name	DIS-11
Sample name	DIS-1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-4. 2a KODLU BİLEŞİĞİN ¹H-NMR SPEKTRUMU



EK-5. 2a KODLU BİLEŞİĞİN ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-6. 2a KODLU BİLEŞİĞİN KÜTLE SPEKTRUMU

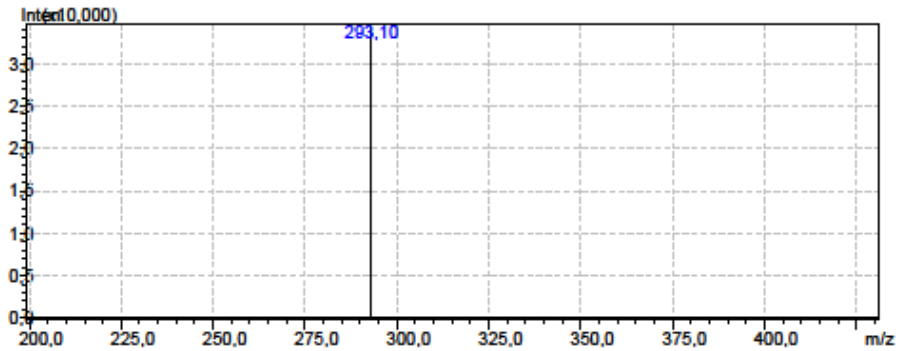
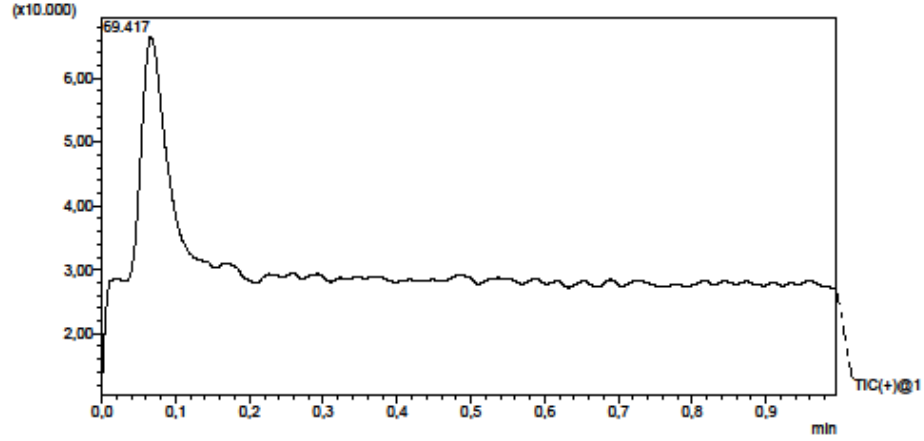
29.08.2018 17:00:25 Page 1 / 1

LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-1	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:		
Data Filename	: D-1_003.lcd		
Method Filename	: gen1.lcm		
Batch Filename	: batch.lcb		
Vial #	: 1-8		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.08.2018 16:44:39	Acquired by	: System Administrator
Date Processed	: 29.08.2018 16:45:43	Processed by	: System Administrator

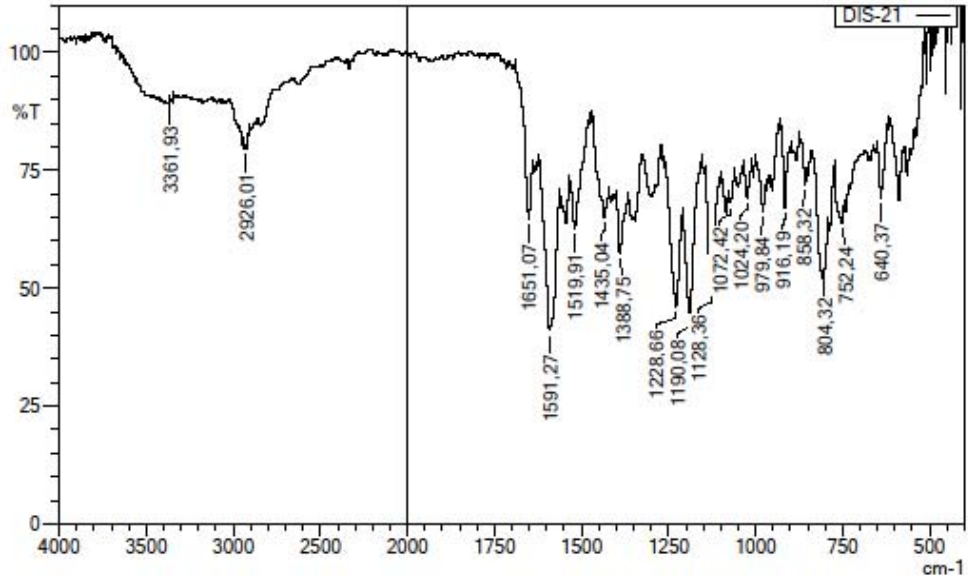
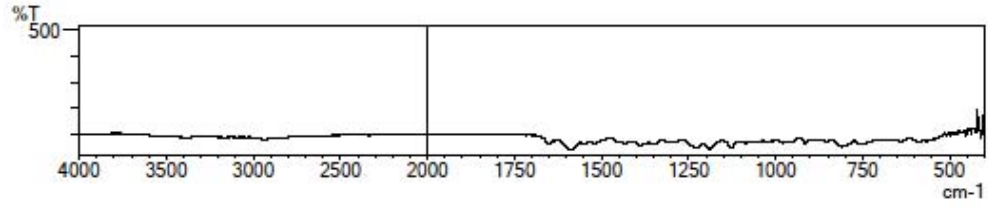
<Chromatogram>



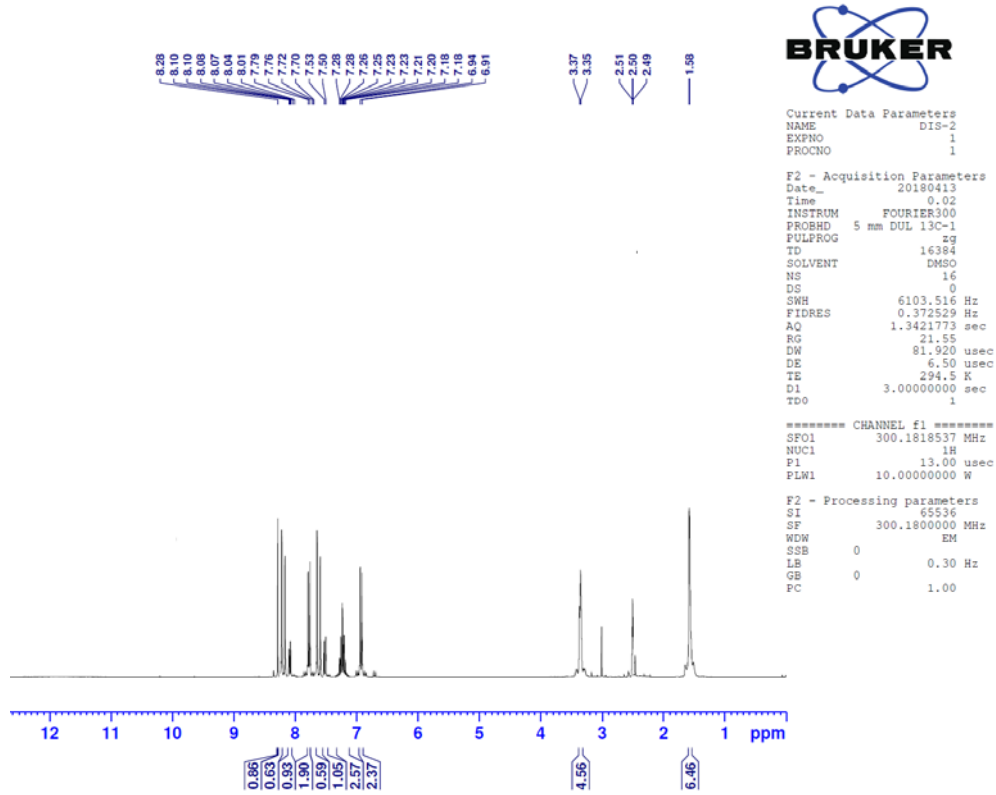
EK-7. 2b KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

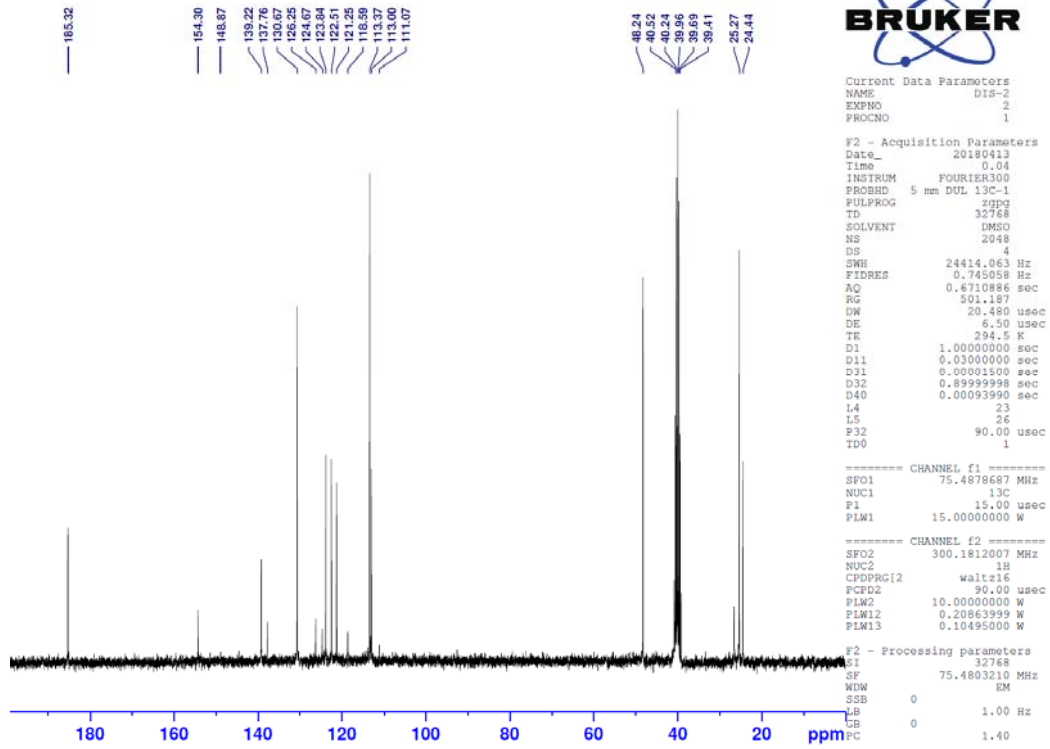
Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:44:34
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\CEREN KAYA\DIS-21.lspd
Spectrum name	DIS-21
Sample name	DIS-2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-8. 2b KODLU BİLEŞİĞİN ¹H-NMR SPEKTRUMU



EK-9. 2b KODLU BİLEŞİĞİN ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-10. 2b KODLU BİLEŞİĞİN KÜTLE SPEKTRUMU

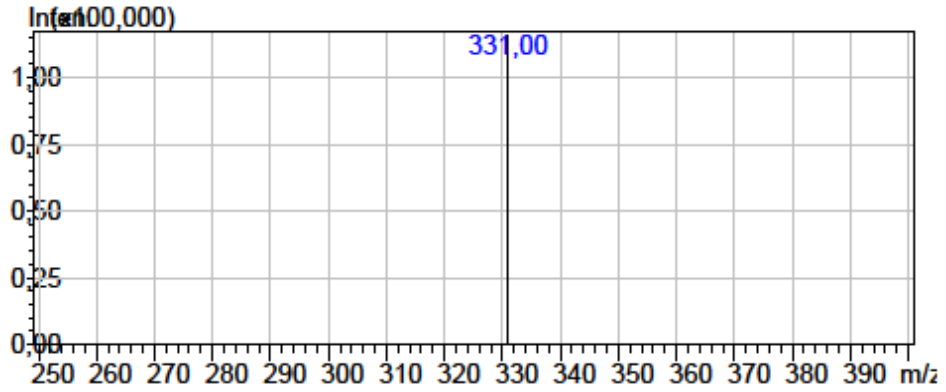
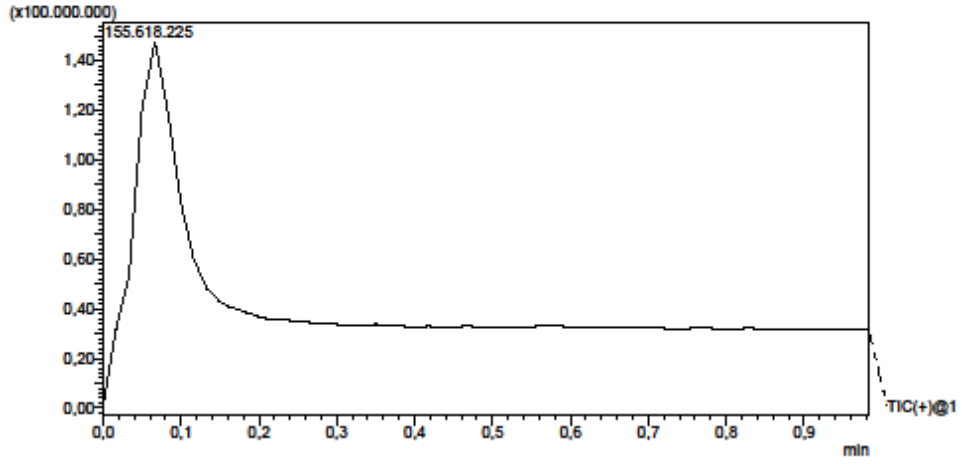
29.06.2018 17:03:12 Page 1 / 1

LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-2	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:		
Data Filename	: D-2_006.lcd		
Method Filename	: genel.lcm	Acquired by	: System Administrator
Batch Filename	: batch.lcb	Processed by	: System Administrator
Vial #	: 1-8		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.06.2018 15:58:39		
Date Processed	: 29.06.2018 15:58:42		

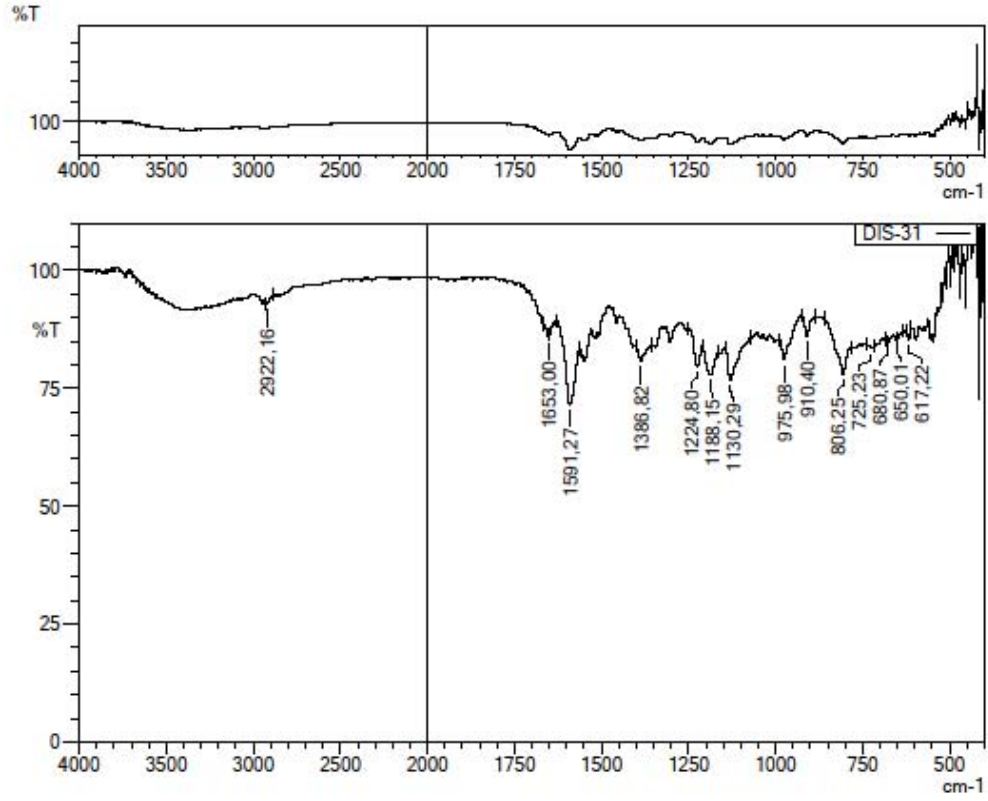
<Chromatogram>



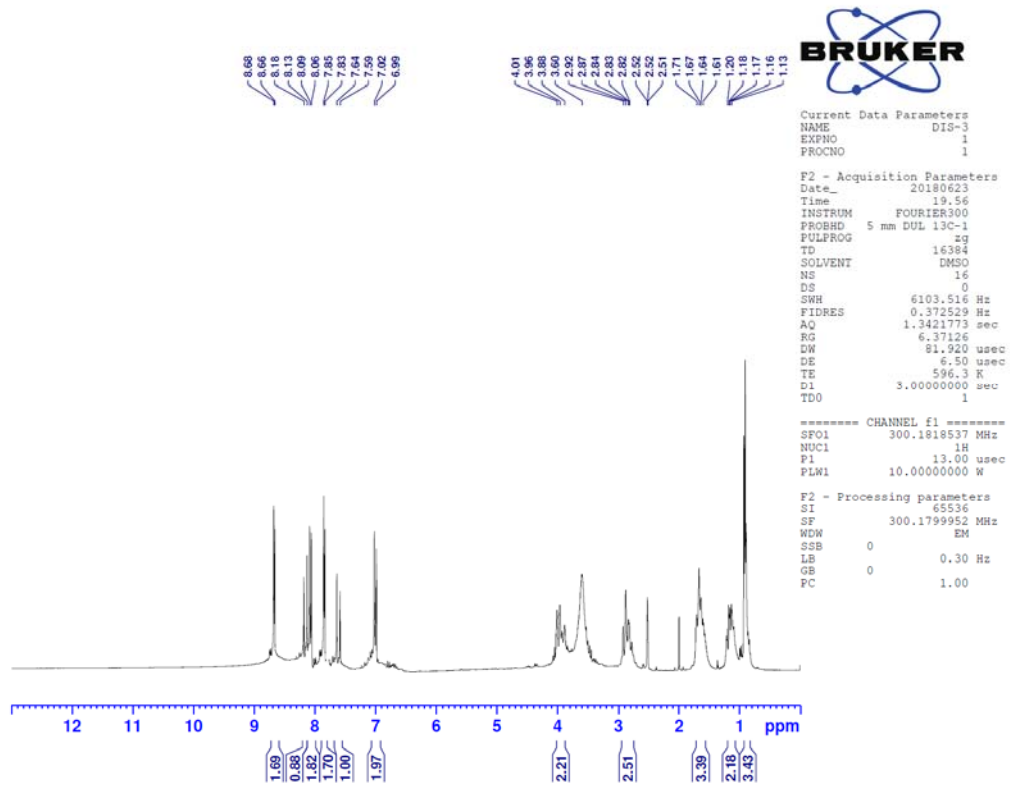
EK-11. 2c KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

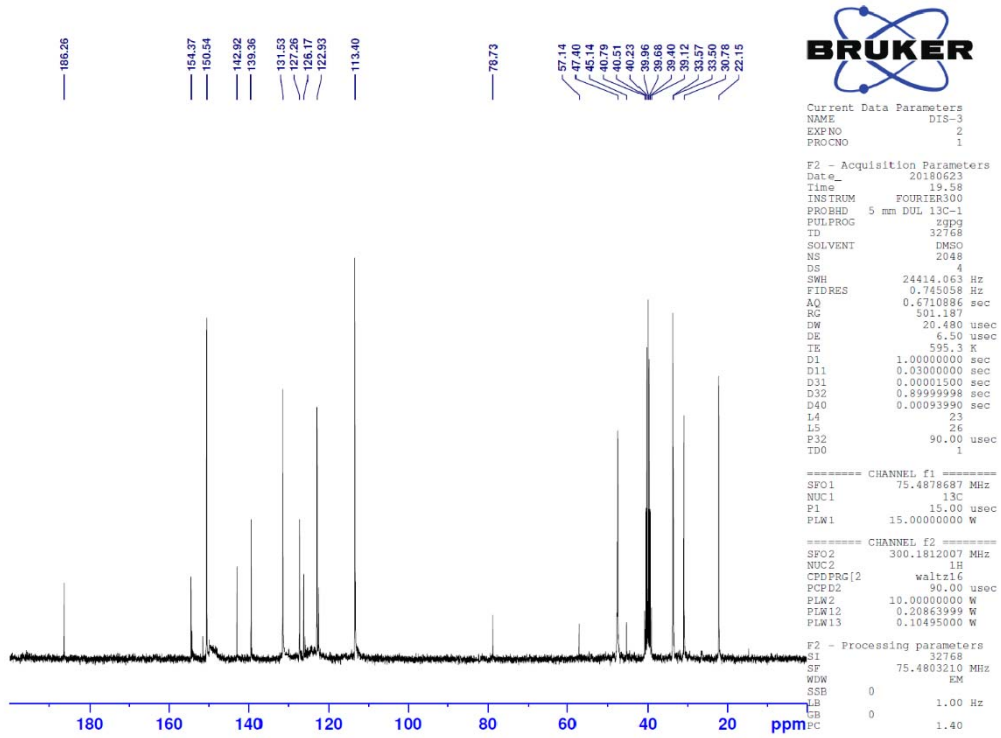
Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:39:12
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\CEREN KAYA\DIS-31.lspd
Spectrum name	DIS-31
Sample name	DIS-3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-12. 2c KODLU BİLEŞİĞİN ¹H-NMR SPEKTRUMU



EK-13. 2c KODLU BİLEŞİĞİN ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-14. 2c KODLU BİLEŞİĞİN KÜTLE SPEKTRUMU

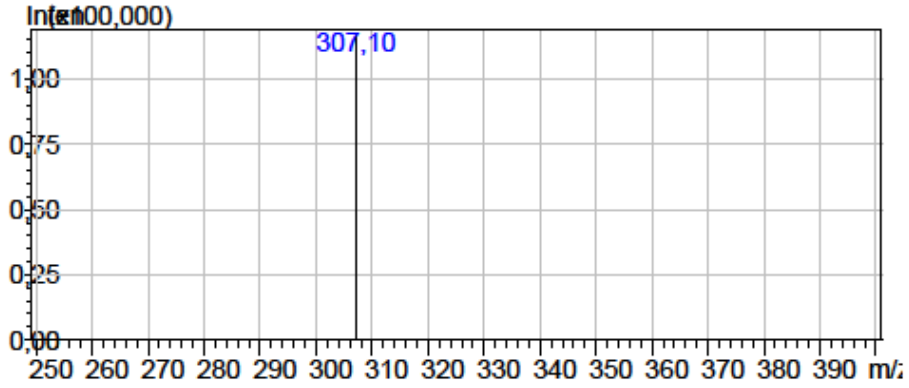
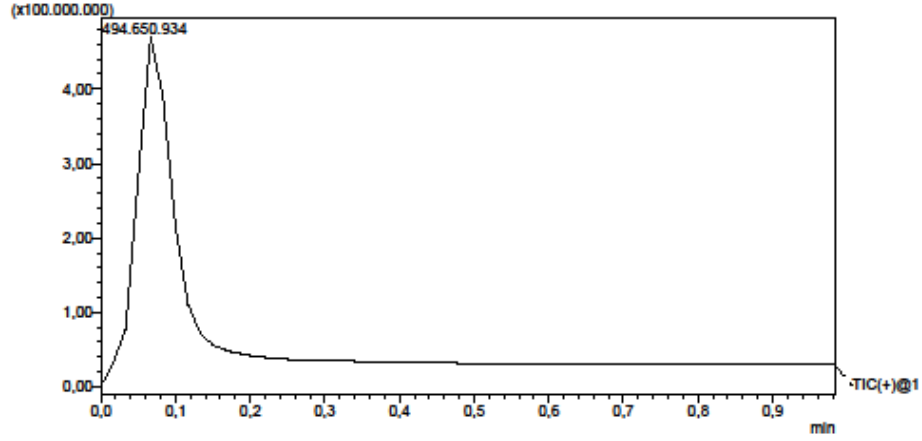
29.06.2018 17:04:04 Page 1 / 1

LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-3	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: D-3_007.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: genel.lcm		
Batch Filename	: batch.lcb		
Vial #	: 1-9		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.06.2018 16:00:18		
Date Processed	: 29.06.2018 16:01:21		

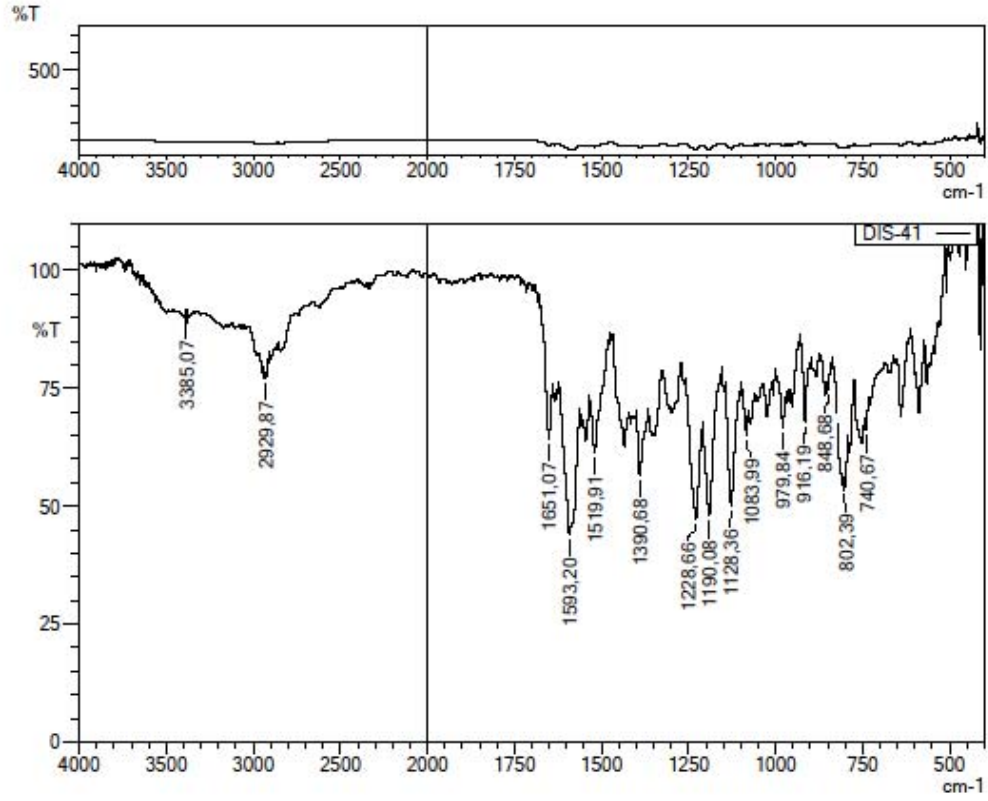
<Chromatogram>



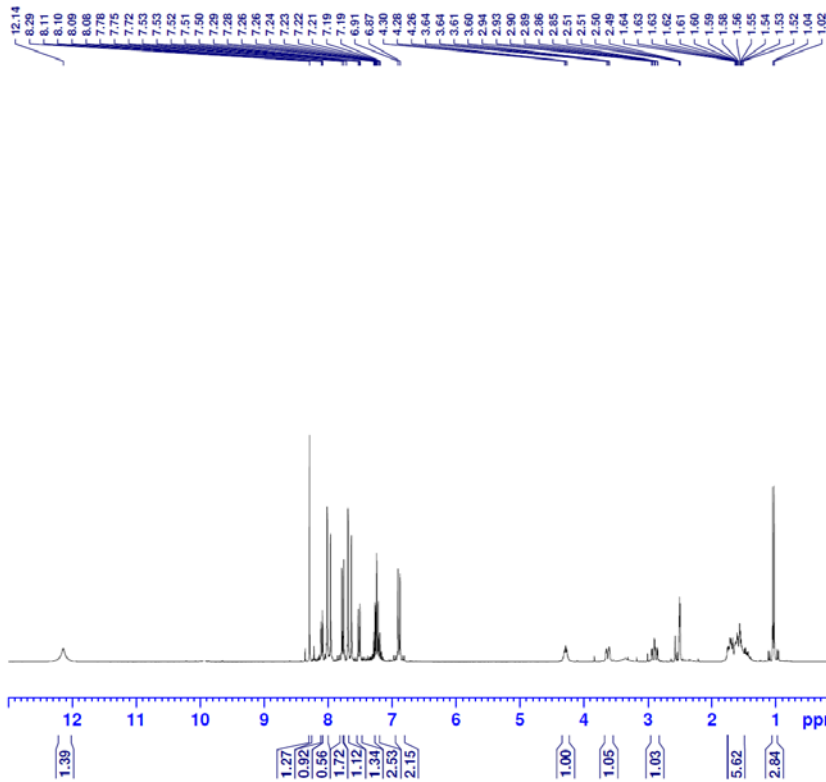
EK-15. 2d KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:49:30
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnlab\Desktop\denya\CEREN KAYA\DIS-41.lspd
Spectrum name	DIS-41
Sample name	DIS-4
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-16. 2d KODLU BİLEŞİĞİN ¹H-NMR SPEKTRUMU



```

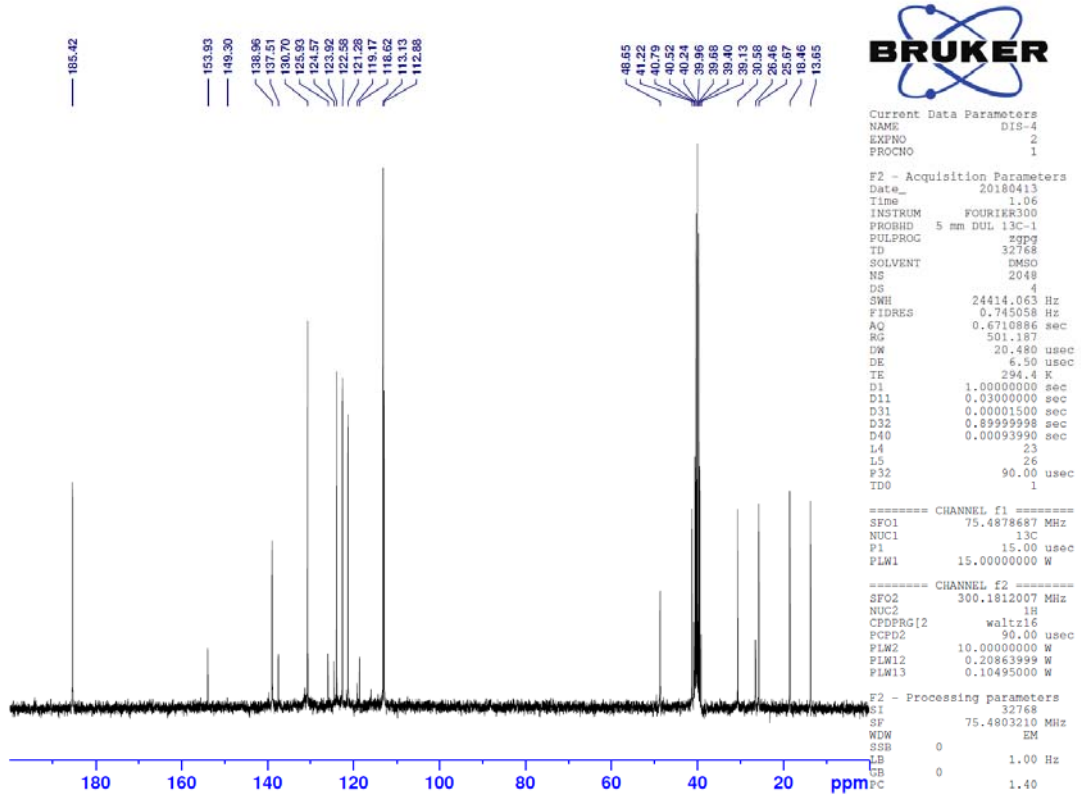
Current Data Parameters
NAME          DIS-4
EXPNO        1
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20180413
Time         1.04
INSTRUM      FOURIER300
PROBHD       5 mm DUL 13C-1
PULPROG      zg
TD            16384
SOLVENT      DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES       0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            18.8511
DW            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            294.4 K
D1            3.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SF01         300.1818537 MHz
NUC1         1H
P1            13.00 usec
PLW1         10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

EK-17. 2d KODLU BİLEŞİĞİN ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-18. 2d KODLU BİLEŞİĞİN KÜTLE SPEKTRUMU

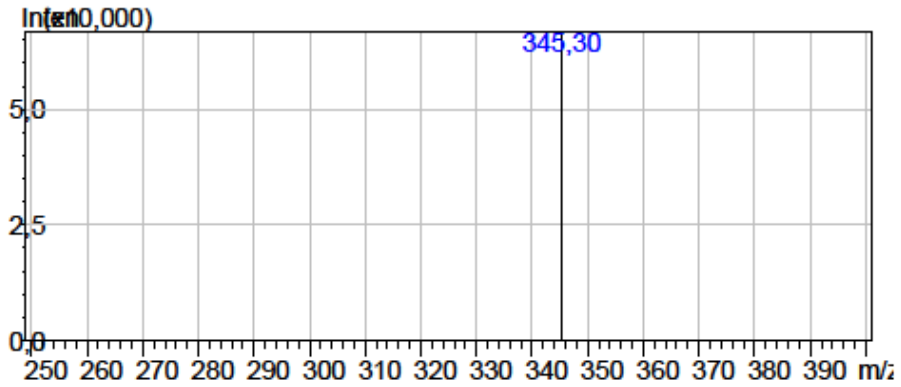
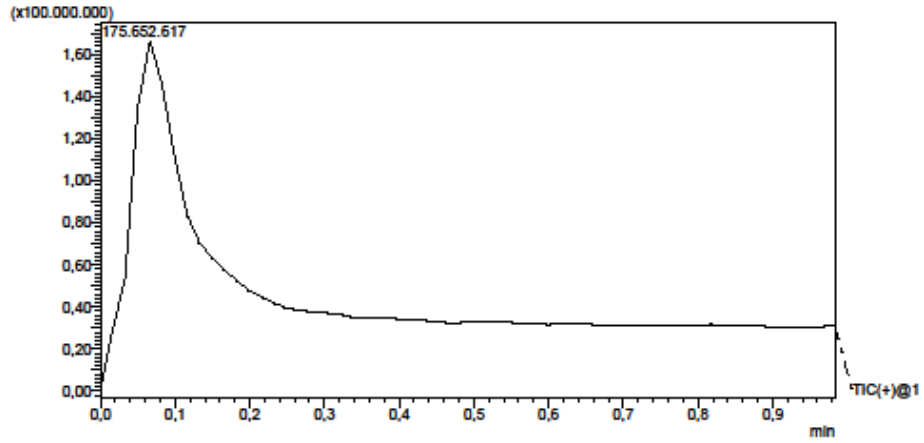
29.06.2018 17:04:58 Page 1 / 1

LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-4	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: D-4_008.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: gene1.lcm		
Batch Filename	: batch.lcb		
Vial #	: 1-10		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.06.2018 16:01:57		
Date Processed	: 29.06.2018 16:03:01		

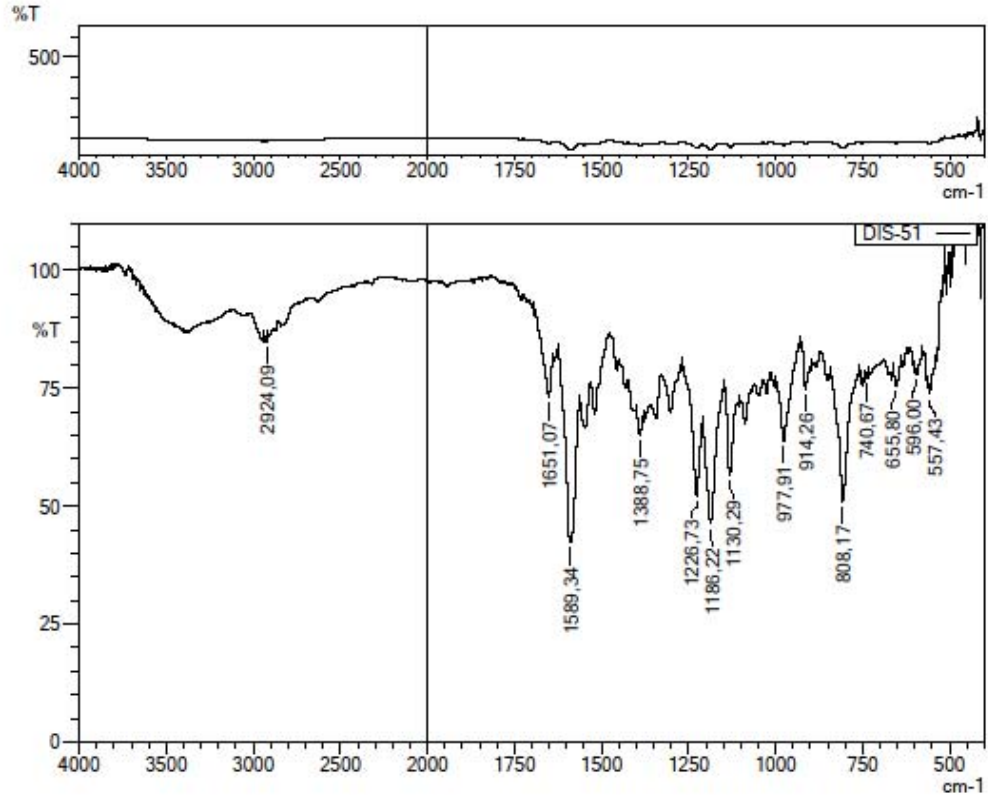
<Chromatogram>



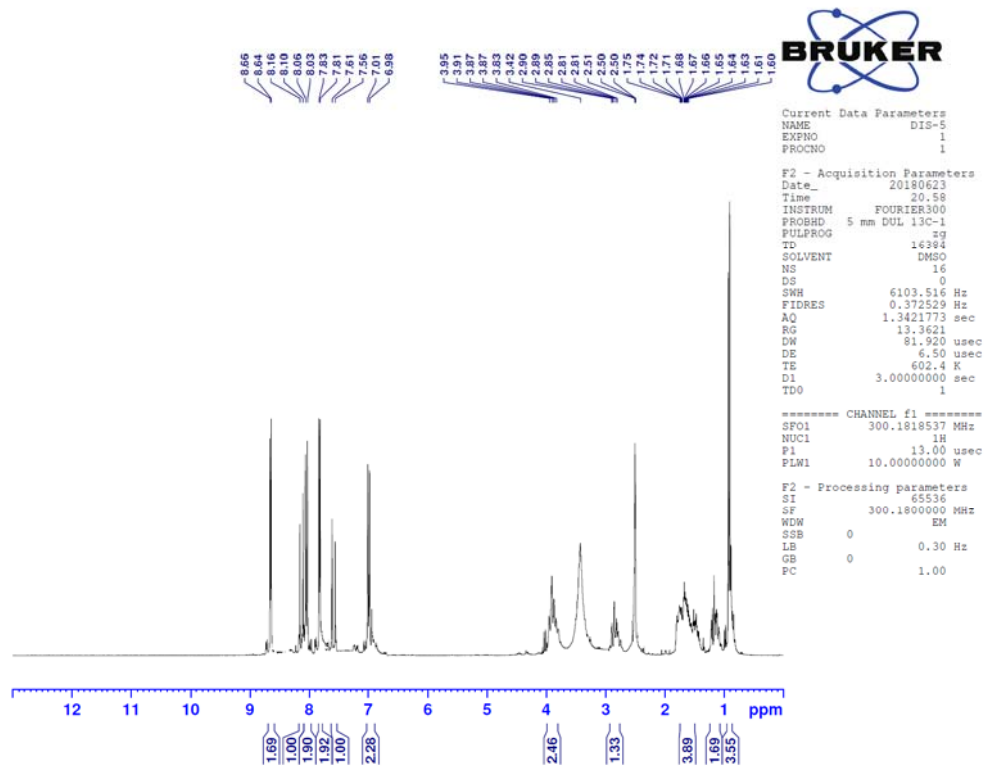
EK-19. 2e KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

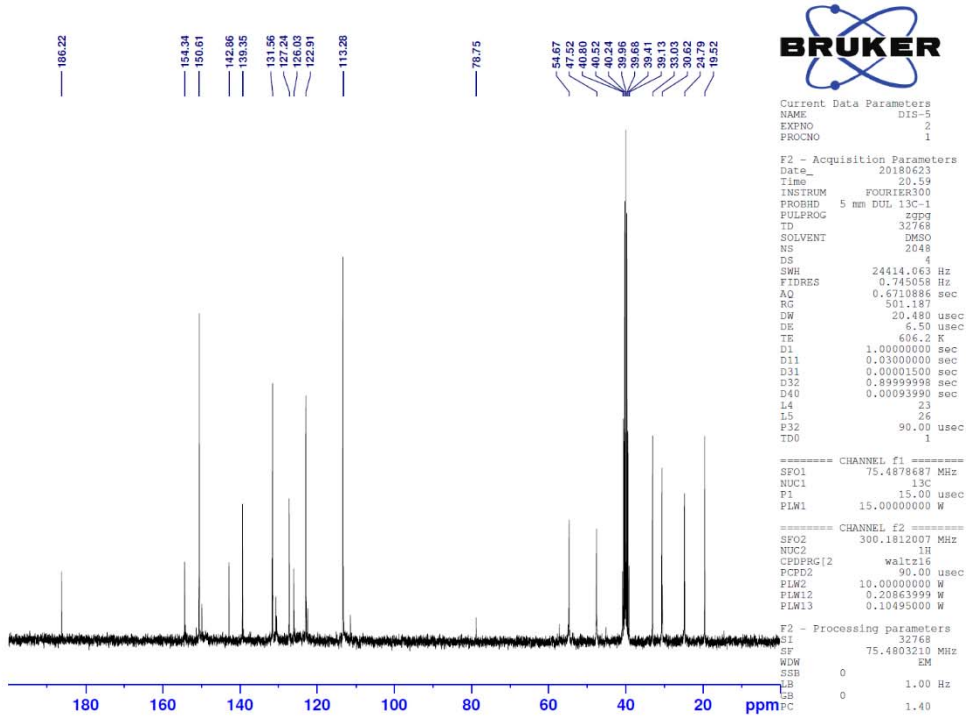
Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:42:14
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\CEREN KAYA\DIS-51.lspd
Spectrum name	DIS-51
Sample name	DIS-5
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-20. 2e KODLU BİLEŞİĞİN ¹H-NMR SPEKTRUMU



EK-21. 2e KODLU BİLEŞİĞİN ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-22. 2e KODLU BİLEŞİĞİN KÜTLE SPEKTRUMU

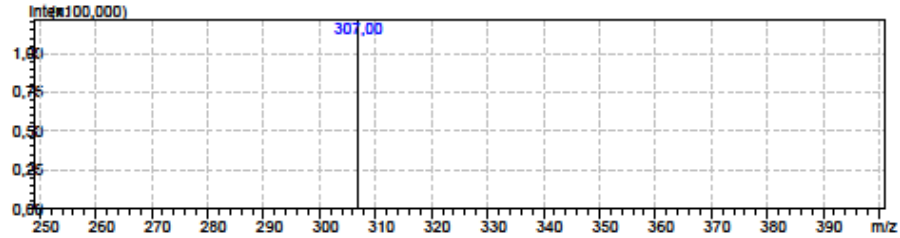
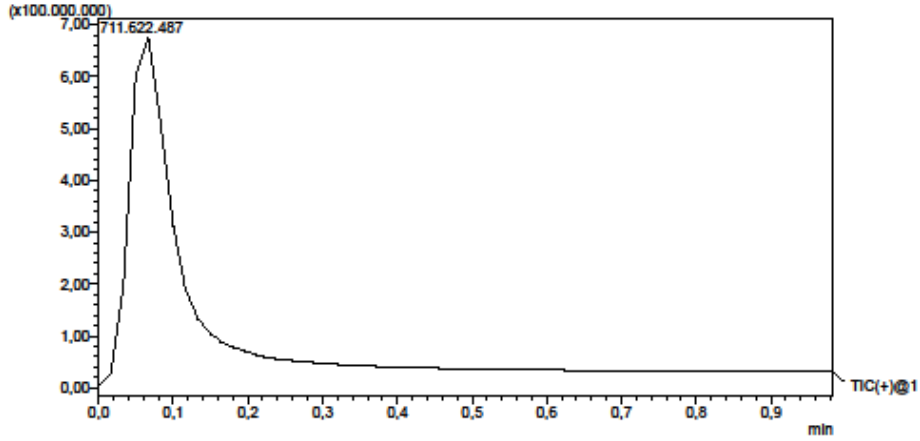
29.06.2018 17:06:44 Page 1 / 1

LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-5	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: D-5_001.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: gene1.lcm		
Batch Filename	: batch.lcb		
Vial #	: 1-11		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.06.2018 16:04:57		
Date Processed	: 29.06.2018 16:06:00		

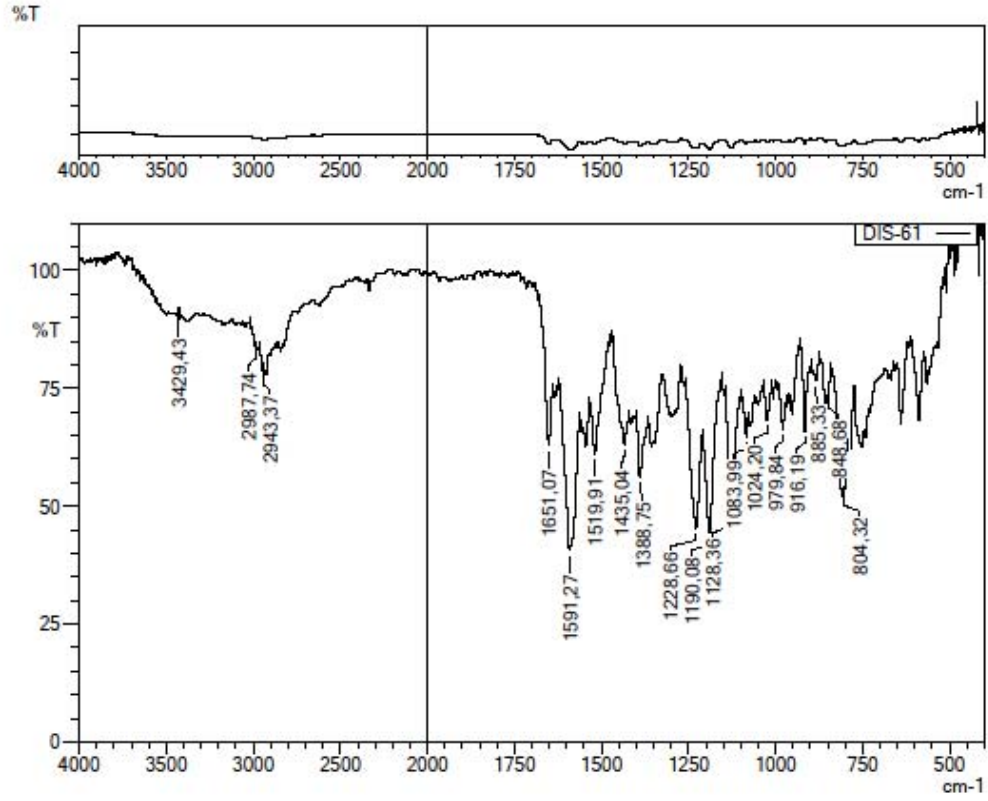
<Chromatogram>



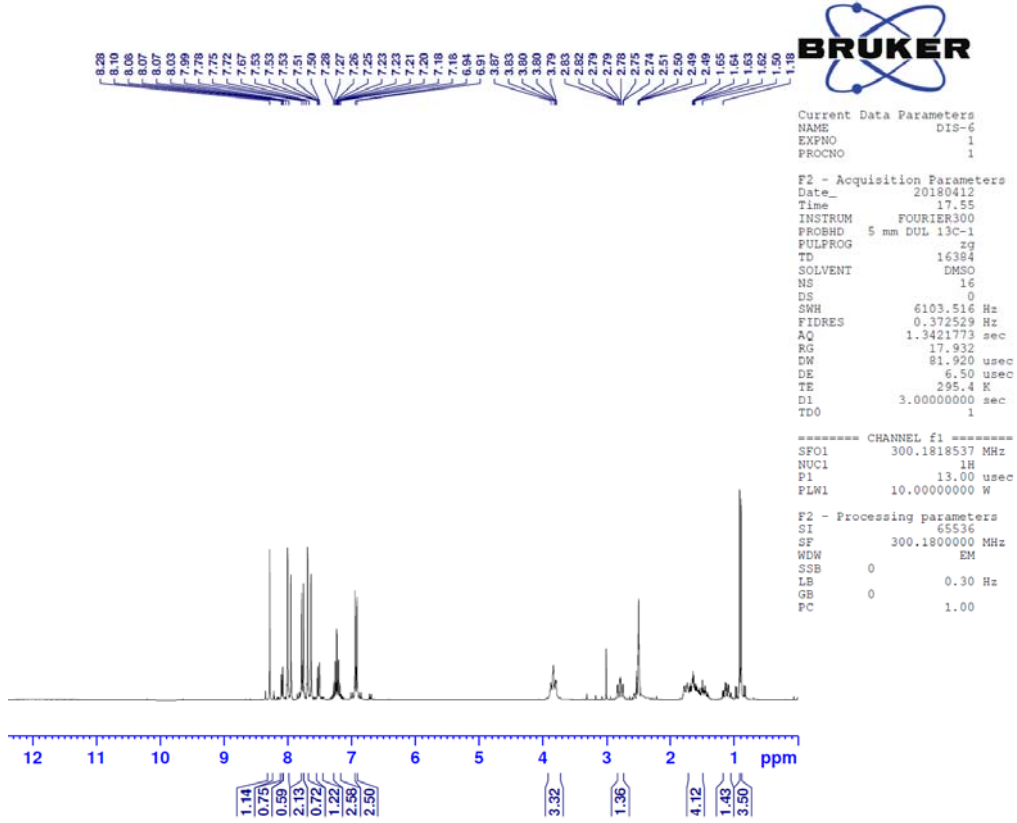
EK-23. 2f KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

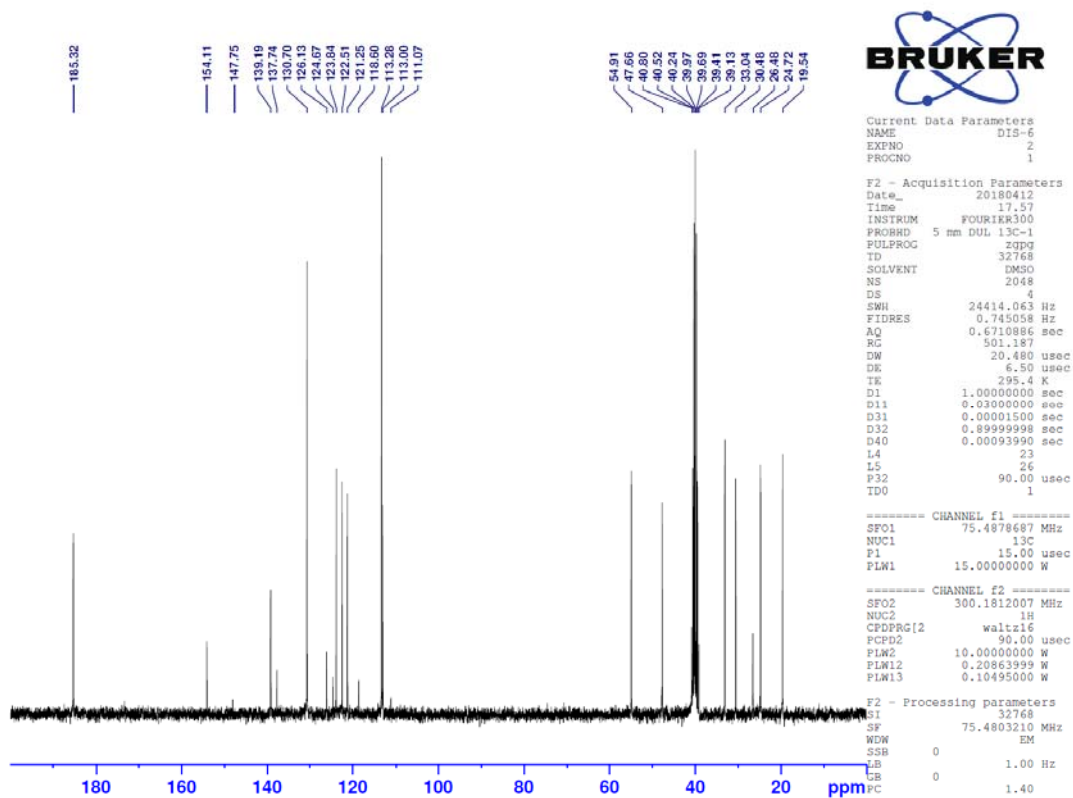
Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:46:45
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\CEREN KAYA\DIS-61.lspd
Spectrum name	DIS-61
Sample name	DIS-6
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-24. 2f KODLU BİLEŞİĞİN ¹H-NMR SPEKTRUMU



EK-25. 2f KODLU BİLEŞİĞİN ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-26. 2f KODLU BİLEŞİĞİN KÜTLE SPEKTRUMU

29.06.2018 17:05:32 Page 1 / 1

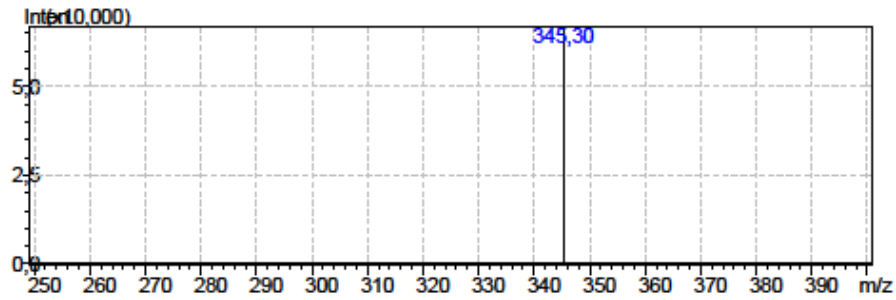
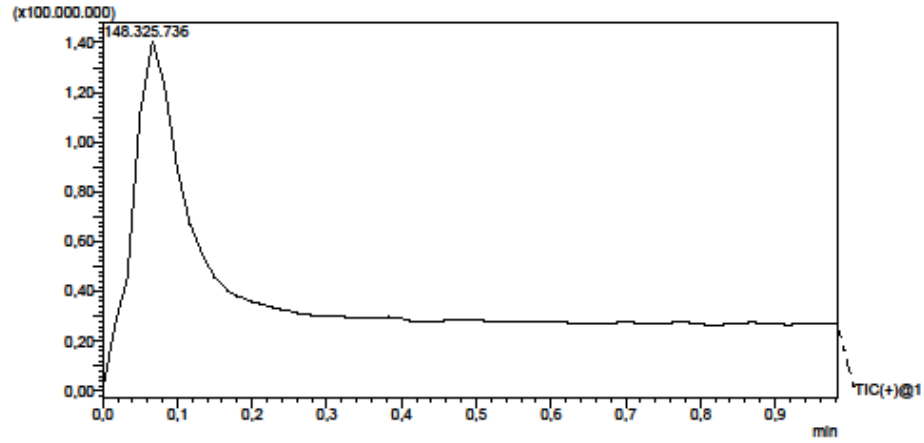


Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-6	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: D-6_001.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: genel.lcm		
Batch Filename	: batch.lcb		
Vial #	: 1-12		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.06.2018 16:10:08		
Date Processed	: 29.06.2018 16:11:11		

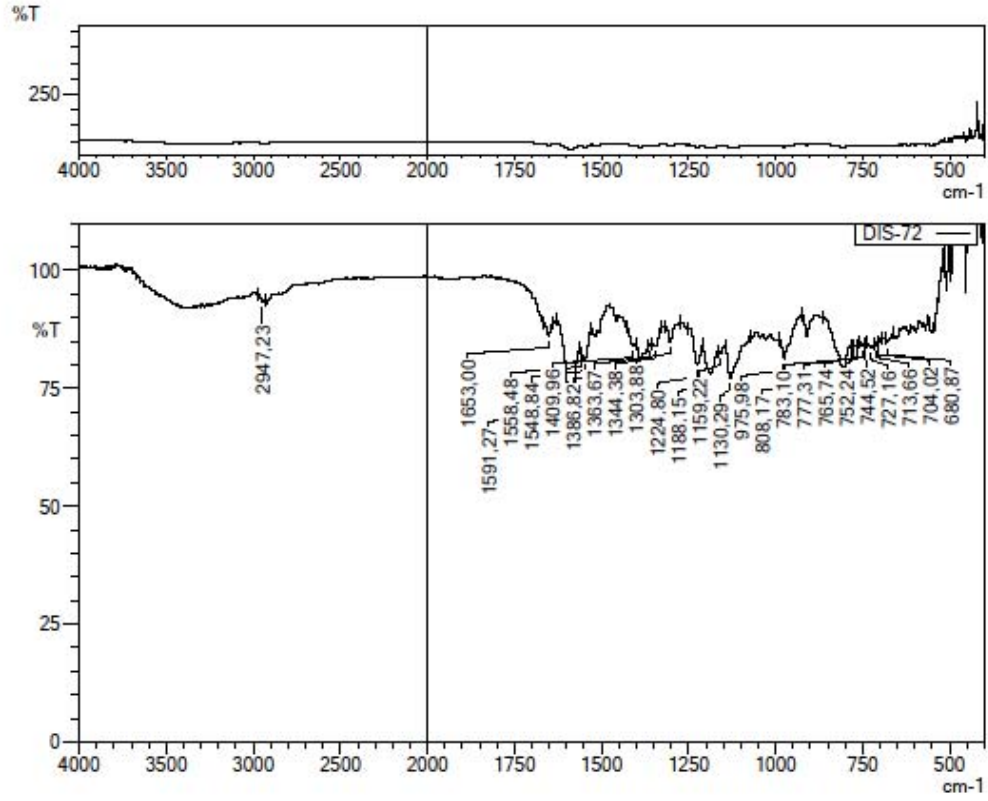
<Chromatogram>



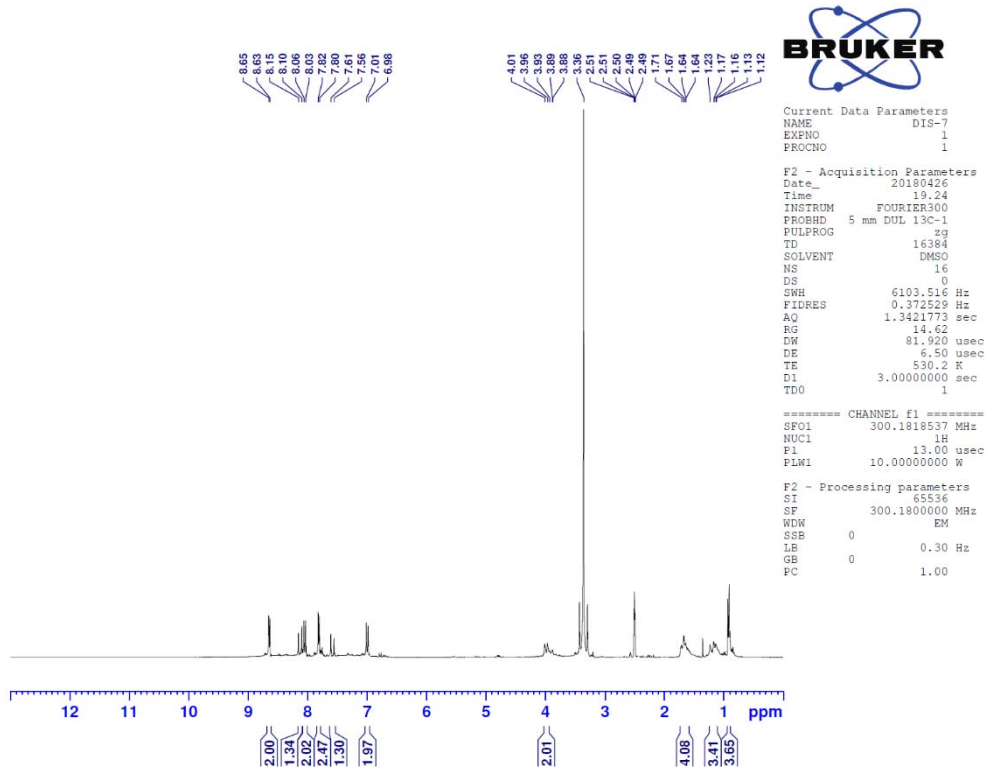
EK-27. 2g KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

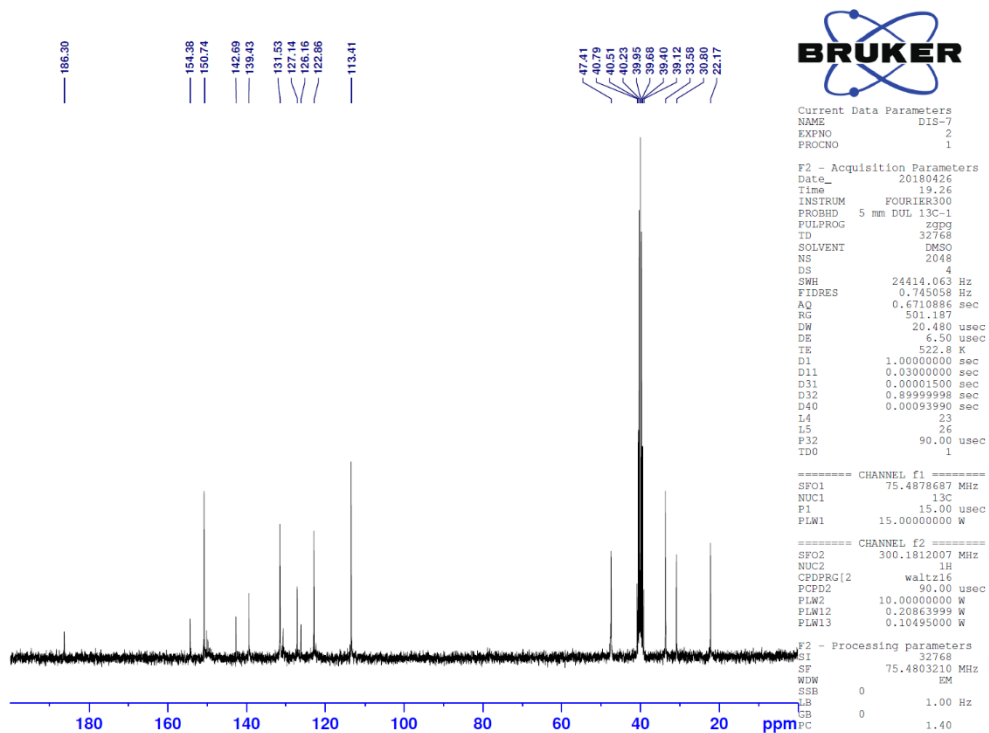
Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:37:45
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\CEREN KAYA\DIS-72.lspd
Spectrum name	DIS-72
Sample name	DIS-7
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-28. 2g KODLU BİLEŞİĞİN ¹H-NMR SPEKTRUMU



EK-29. 2g KODLU BİLEŞİĞİN ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-30. 2g KODLU BİLEŞİĞİN KÜTLE SPEKTRUMU

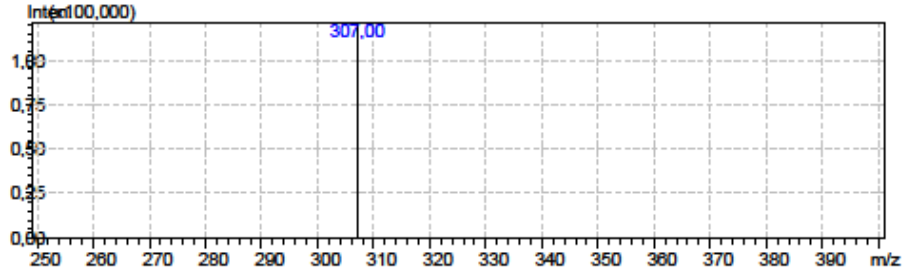
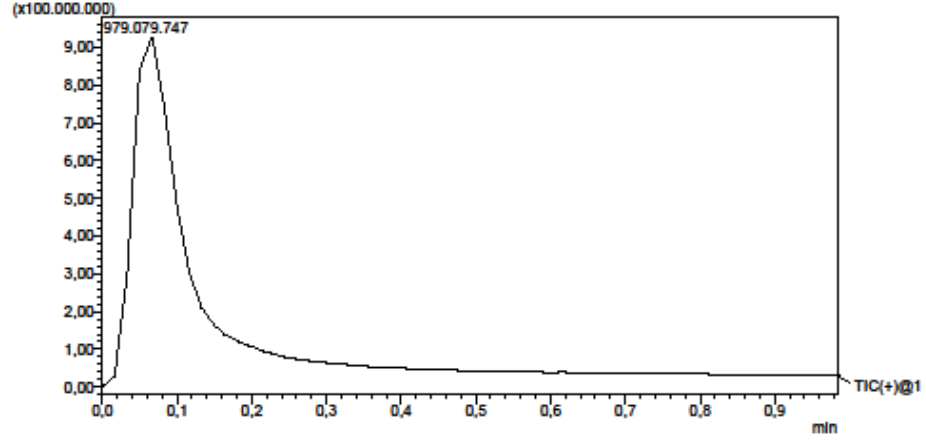
29.06.2018 17:07:19 Page 1 / 1

LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-7	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: D-7_002.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: gene1.lcm		
Batch Filename	: batch.lcb		
Vial #	: 1-13		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.06.2018 16:11:49		
Date Processed	: 29.06.2018 16:12:52		

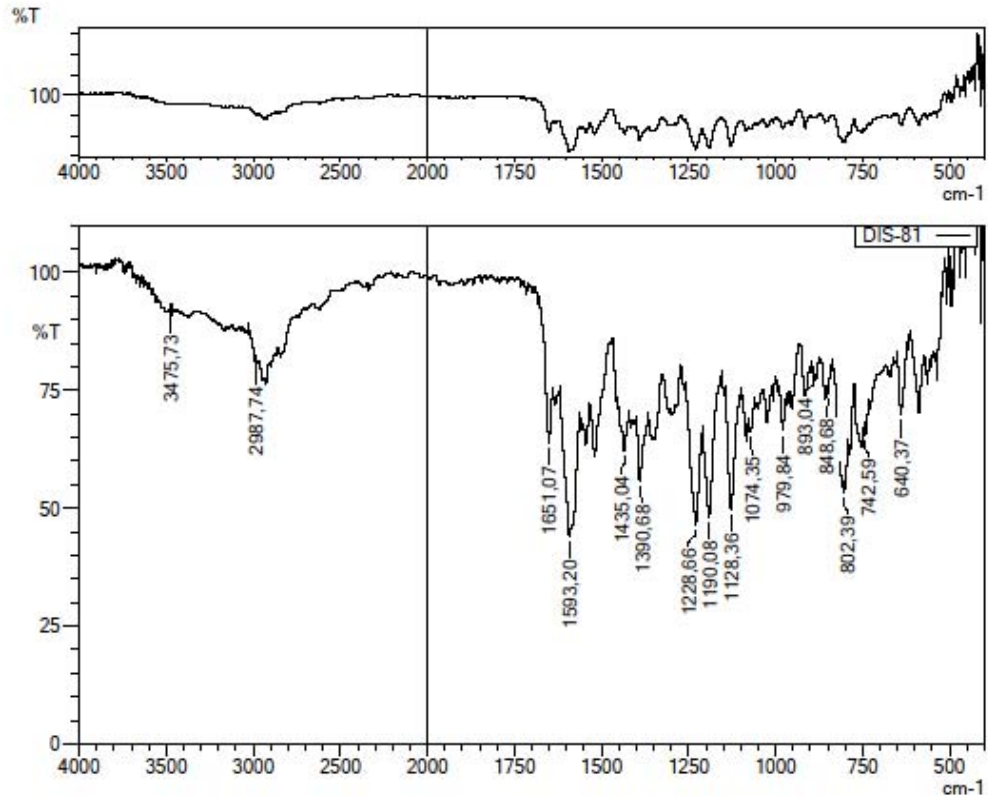
<Chromatogram>



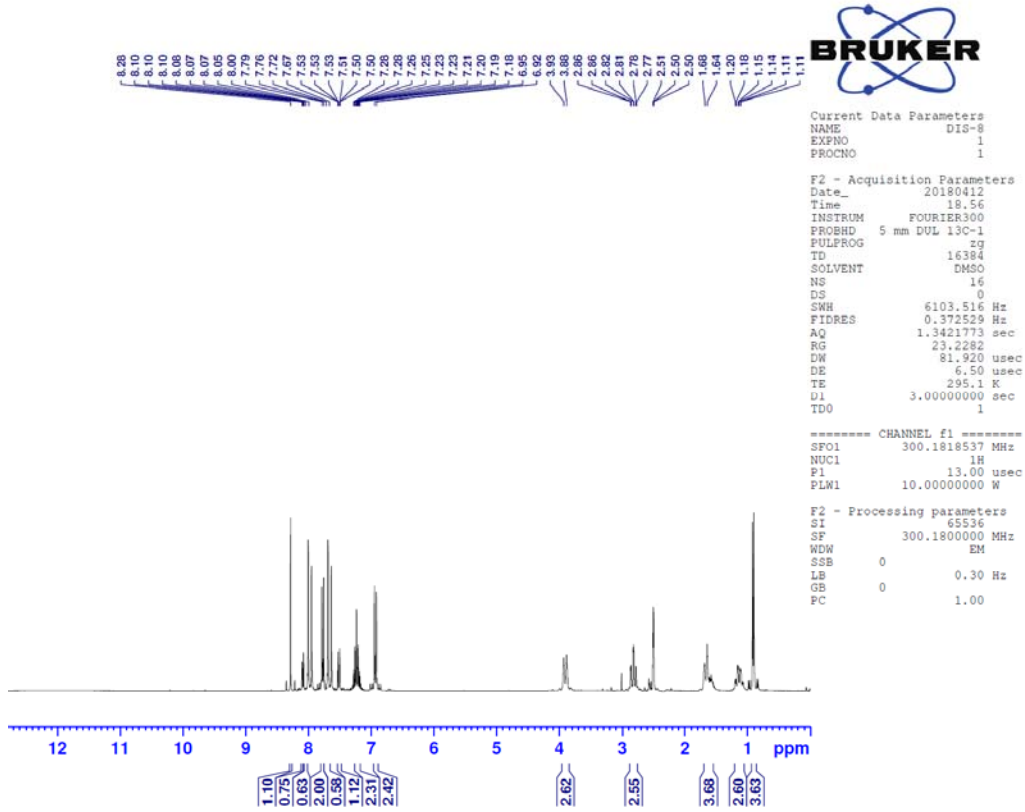
EK-31. 2h KODLU BİLEŞİĞİN IR SPEKTRUMU

DOPNALAB

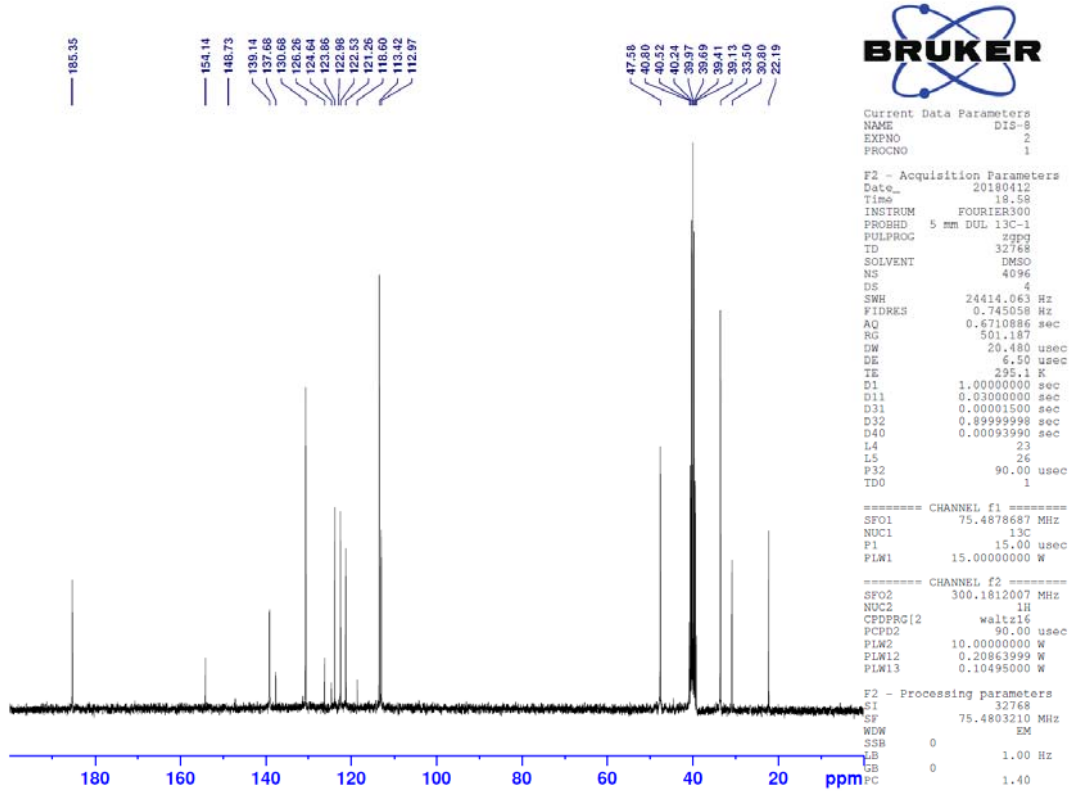
Item	Value
Acquired Date&Time	30.06.2018 17:51:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\CEREN KAYA\DIS-81.lspd
Spectrum name	DIS-81
Sample name	DIS-8
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



EK-32. 2h KODLU BİLEŞİĞİ ¹H-NMR SPEKTRUMU



EK-33. 2h KODLU BİLEŞİĞİ ¹³C-NMR SPEKTRUMU



EK-34. 2h KODLU BİLEŞİĞİ KÜTLE SPEKTRUMU

29.06.2018 17:06:03 Page 1 / 1

LabSolutions Analysis Report

<Sample Information>

Sample Name	: D-8	Sample Type	: Unknown
Sample ID	:	Acquired by	: System Administrator
Data Filename	: D-8_003.lcd	Processed by	: System Administrator
Method Filename	: gene1.lcm		
Batch Filename	: batch.lcb		
Vial #	: 1-14		
Injection Volume	: 0,1 uL		
Date Acquired	: 29.06.2018 16:13:29		
Date Processed	: 29.06.2018 16:14:32		

<Chromatogram>

