



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA LİNOPİRDİN'İN ETKİSİ

Dr. Barış UZUNOK

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEPRESYON OLUŞTURULAN SIÇANLARDA LİNOPİRDİN'İN ETKİSİ

Dr. Barış UZUNOK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ

BURSA – 2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	13
Bulgular	16
Tartışma ve Sonuç	19
Kaynaklar	24
Teşekkür	29
Özgeçmiş	30

ÖZET

Bu çalışmada, sıçanlarda Zorlu Yüzme Testi (ZYT) ile oluşturulan depresyon modelinde Kv7 tipi voltaj kapılı potasyum kanallarının depresyon üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla sıçanlara yüzme testinin ikinci gününde, testten 15 dakika önce intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak %0,9 NaCl (4 µl) veya Kv7 tipi voltaj kapılı potasyum kanal blokörü olan Linopirdin (0.1, 1, 10 µg/4 µl) uygulandı. Linopirdin (0.1 µg/4 µl; i.c.v.) kontrol grubuna göre hareketsizliği anlamlı olarak azaltırken ($p<0.01$), yüzmeyi anlamlı olarak arttırdı ($p<0.01$). Linopirdin (1 µg/4 µl ve 10 µg/4 µl; i.c.v.) kontrol grubuna göre hareketsizliği anlamlı olarak azaltırken ($p<0.001$), yüzme ve tırmanma hareketini anlamlı olarak arttırdı ($p<0.05$).

Elde ettiğimiz sonuçlar i.c.v. olarak uygulanan Linopirdin'in anti-depresan benzeri etki gösterdiğini düşündürmektedir. Buna göre, ZYT ile oluşturulan depresyon modelinde Kv7 kanallarının etkisi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Linopirdin, depresyon, potasyum kanalları, intraserebroventriküler.

SUMMARY

Effect of Linopirdine on Depression-induced Rats

In this study, we aimed to investigate the effect of Kv7 type voltage-gated potassium channels on depression in a Forced Swimming Test (FST)-induced depression model in rats. For this purpose, on the second day of the swimming test, rats received %0,9 NaCl (4 μ l) or a Kv7 type voltage-gated potassium channel blocker Linopirdine (0.1, 1, 10 μ g/4 μ l) intracerebroventricularly (i.c.v.), 15 min before the test. Linopirdine (0.1 μ g/4 μ l) significantly decreased immobilisation ($p < 0.01$) and significantly increased swimming ($p < 0.01$) with respect to the control grup. Linopirdine (1 μ g/4 μ l and 10 μ g/4 μ l; i.c.v.) significantly decreased immobilisation ($p < 0.001$) and significantly increased swimming and climbing ($p < 0.05$) with respect to the control grup.

Our results suggest that Linopirdine has an antidepressant-like effect. Thus, we conclude that, Kv7 channels contribute to the FST-induced depression model.

Key words: Linopirdine, depression, potassium channels, intracerebroventricular.

GİRİŞ

Depresyon, kişinin sosyal işlevlerini ve günlük yaşama dair etkinliklerini rahatsız edecek, bozacak dereceye ulaşmış üzüntü, melankoli veya keder durumudur.

Depresyon, psikiyatri alanının en sık görülen sorunudur ve psikiyatrinin “soğuk algınlığı” olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2001 yılında yayınladığı rapora göre, 340 milyon kişinin klinik tanımlara uygun depresyon yaşadığı tahmin edilmektedir. Aynı raporda 2020 yılına varıldığında, depresyonun çalışma yaşamını etkileyen rahatsızlıklar arasında ikinci sırayı alacağı tahmin edilmektedir. Depresyonun yaygınlığı ile ilgili yapılan söz konusu tespit, bu karmaşık duygulanım halinin, gencinden yaşlısına, fakirinden zenginine bir ayırım yapmadığı görüşüyle de birleştirilebilir. Dolayısıyla, depresyonun hem klinik müdahale, hem de araştırma amacıyla ölçümünü yapabilmek araştırmacıların temel odaklarından biri olmuştur.

Depresyon patofizyolojisi ve antidepresanların etki mekanizmaları ile ilgili artan bilgi birikimine rağmen, hastalığın tedavisine yüksek oranda yanıt alınamaması veya yanıtın gecikmesi gibi klinik sorunlar nedeniyle, bu alanda yapılan çalışmalar önemini korumaktadır.

Depresyonda potasyum (K^+) kanallarının rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak son yıllarda K^+ kanallarının alt gruplarının tanımlanması, bu kanallardan hangisinin daha etkili olduğu sorusunu gündeme getirmiştir.

Depresyon Hakkında Genel Bilgiler

Üzüntü, melankoli veya keder durumu olan depresyon, günümüz toplumunun önemli hastalıklarından biridir ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %21 gibi yüksek değerlerdedir (1). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre depresyon fiziksel, duygusal, toplumsal ve ekonomik

sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı ve süresi yaşla giderek artan bu bozukluk yineleyici bir hastalıktır ve uzun süreli tedavi gerektirmektedir (2, 3). Bununla birlikte depresyon birey kadar, çevresi ve bakımını üstlenenler üzerinde de olumsuz etkiler yaratır. Bu nedenlerle ciddi bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. Üstelik depresyon, kolayca tanındığı ve tedavi edilebildiği yönündeki önyargıya rağmen yeterince tanısı konamayan ve tedavisi yapılamayan bir bozukluktur (4).

Depresyon tedavisinde, ilk farmakolojik yaklaşımların ortaya çıktığı 1950'li yıllardan itibaren hızlı gelişmeler olmuştur. Ancak tedaviye yanıt vermeyen hasta oranının yüksek olması, yanıt alınması için gereken sürenin uzunluğu, bu alanda yeni, daha güçlü ve daha hızlı etkili tedavi arayışının devam etmesini gerektirmektedir. İnsanlarda yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasındaki zorluk nedeniyle hayvanlarda çok sayıda depresyon modeli geliştirilmiştir. Ancak depresyon psikolojik, davranışsal ve fizyolojik düzeylerde belirtiler veren heterojen bir hastalıktır. Tanı sistemlerindeki gelişmeyle insanda depresyon tanı ve tedavisi ile ilgili daha ayrıntılı çalışmak mümkün olduysa da, hayvanlarda depresyonun birçok temel belirtisini (suçluluk düşünceleri, intihar düşüncesi gibi) modellemek mümkün görünmemektedir (5).

Sıklıkla hayvan modelleri, insan psikopatolojisi de dahil, insanlarda görülen bir durumu hayvanlarda taklit edecek şekilde hazırlanmış deney düzenekleridir. Depresyonda geliştirilen modeller, sendrom olarak insandaki depresyonu karşılamaktan çok, belirli belirtilere, daha da sık olarak insanlarda geçerli olduğu düşünülen hipotetik süreçlere (öğrenilmiş çaresizlik gibi) yöneliktir. Depresyonun etiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen "stres" kullanılarak, sonuçları depresyon belirtilerine benzerlik gösterecek şekilde, çeşitli etiyolojik modeller de çalışmalarda uygulanmaktadır. Depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında en sık kullanılan hayvan modeli "Zorlu Yüzme Testi"dir (ZYT) (5).

Zorlu Yüzme Testi

ZYT, Porsolt'un, öğrenmeyle ilgili kullanılan bir başka test olan Morris su tankı modelinde, su tankı içerisinde platformu bulamayan sıçanların bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkarak geliştirdiği bir testtir (5, 6). Bu testte bir sıçan ya da fare, su doldurulmuş bir silindir tanka konulduğunda, hareketsiz kalıncaya kadar geçen süre ve belli bir süre içinde ne kadar hareketsiz kaldığı ölçülmektedir. Ayrıca 24 saat sonra tekrar tanka yerleştirilirse hareketsizliğe kadar geçen sürenin daha da kısaldığı görülür. Hareketsizlik, kaçmaya yönelik davranışta ısrarın kaybolması "davranışsal umutsuzluk" olarak yorumlanır (1, 5, 7-9).

Testin bu ilk halinde sadece hareketsizliğe geçiş ve hareketsizlik süresi dikkate alınırken, gözden geçirilerek modifiye edilen ZYT'de tankın içinde hayvanın davranışları (yüzme hareketi, tırmanma hareketi, hareketsizlik) kaydedilmekte (10) ve beş saniyelik periyotlarla hakim olan hareket tipi de değerlendirilmektedir (5, 7).

Test öncesi hareketsiz döneme geçişi azaltmak için bir gün öncesinden yüzmeye maruz bırakılan denekler ikinci teste alınmaktadır (11, 12).

Potasyum Kanalları Hakkında Genel Bilgiler

K^+ kanalları uyarılabilir ve uyarılamayan hücrelerde gösterilmiş membran proteinleridir. Bu kanallar, kalbin çalışma hızı, sentezlenen hormonların kana salınması, kas kontraksiyonu, insülin sekresyonu, epitelyal elektrolit transportu, hücre volüm düzenlenmesi, hücre profilerasyonu ve santral sinir sistemindeki sinyal iletiminde rol oynayan elektriksel stimulusların oluşumunu sağlarlar (13).

Nöronal K^+ kanalları, nöronal aktivitenin kontrolünde ve sinir sistemi boyunca sinyal iletiminin yayılmasında anahtar role sahiptir (14-17). Nöronal K^+ kanallarının blokajı K^+ 'un hücreden çıkışını engelleyerek nöronun uzun

sürelili depolarizasyonuna ve sonuç olarak nörotransmitter salınımında artışa yol açmaktadır (18).

Kalpde oluşan aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazından K^+ kanalları sorumludur (19). Vasküler düz kaslarda ise depolarize olan hücrenin repolarizasyonu ve dinlenme potansiyelinin sürdürülmesi, hücre metabolizması ve uyarılabilirliğinin düzenlenmesinden (vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon) bu kanallar sorumludur (20).

Damar endotelinde iyon kanalları; endotel ve düz kas hücrelerinin istirahat zar potansiyelinde, sinyal iletiminde ve uyarı-sekresyon eşleşmesinin kontrol edilmesinde önemli roller oynamaktadırlar. Genel anlamda, hem düz kas hücreleri hem de endotel hücrelerinin kanal aktiviteleri ve bunun sonucu olarak da membran potansiyeli, kan akımını belirlerler. Endoteldeki K^+ kanal akımları; vazoaaktif faktörlerin salınımı, mekanik kuvvetler, kan akımı, basınç ve metabolik koşullardan etkilenir (21).

Solunum sistemi dokularında çeşitli tipte K^+ kanalları bulunmaktadır ve bu kanalların aktivasyonu, hücrenin hiperpolarizasyon veya repolarizasyonu sonucunda bronkokonstriksiyon, otonomik sinirlerden nörotransmitter salınımı ve epitel hücrelerinden elektrolit sekresyonu gibi çeşitli solunum yolu fonksiyonlarının modülasyonuna yol açmaktadır (22, 23).

K^+ kanalları renal epitel tarafından oluşturulan elektrolit dengesi için gerekli olan hücresel K^+ döngüsünde kritik rol oynar (24, 25); B ve T hücrelerinin hiperpolarizasyonu, mitogenez ve immün cevapta proliferasyon için gereklidir; işitsel iletimdeki mekanosensöriyal hücrelerin elektriksel iletimi K^+ kanallarının geçiş kinetiklerine bağlıdır; eritrositlerde volüm regülasyonu ve hücre şeklinin korunmasında da K^+ kanalları görev alır (24).

K^+ kanallarının açılması başlıca iyonlar, küçük organik moleküller ve proteinlerin (Ca^{+2} , ATP, cAMP ya da G-protein subünitleri) hücre içerisindeki düzeyi ve membran voltajında oluşan değişiklikler tarafından düzenlenmektedir (16, 26).

Doku fonksiyonlarını kontrol eden bu kanalların aktiviteleri hastalık durumlarında değişebilir. Hipertansiyon, Alzheimer, epilepsi, Myastenia

gravis, Uzamış-QT sendromu gibi tedavisi günümüzde pek mümkün olmayan bazı hastalıkların moleküler temeli son zamanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Bu araştırmalara göre, bazı iyon kanallarında meydana gelen genetik mutasyonların kanal fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği ve bunun sonucunda yukarıda belirtilen hastalıklar gibi bazı ciddi doku fonksiyon bozukluklarının oluşabileceği bildirilmiştir (24).

Virüsten insana kadar hemen hemen bütün organizmalarda bulunmaları ve kalp hastalıkları gibi yaşamsal risk taşıyan bazı hastalıkların nedeninin K^+ kanallarındaki fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığının anlaşılmasından sonra bu kanallara olan ilgi çok artmıştır (16, 27).

K^+ Kanallarının Çeşitleri

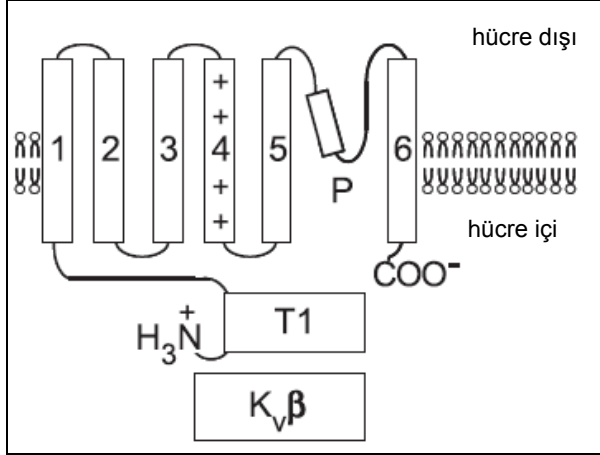
Uluslararası Farmakoloji Birliği, K^+ kanallarının temel yapısı ve kanal proteinlerinin filogenetik ilişkisini standardize etmek için çalışmaktadır. Kabul gören bu sınıflandırmaya göre, K^+ kanalları dört gruba ayrılmıştır (28);

- 1- Voltaj-Kapılı K^+ Kanalları
- 2- Kalsiyumla Aktive Olan K^+ Kanalları
3. İçe Yöneltili K^+ Kanalları
4. 2 Porlu K^+ Kanalları

1. Voltaj-Kapılı K^+ Kanalları

Voltaj-kapılı K^+ (K_v) kanalları 12 farklı aileden (K_v1- K_v12) oluşmaktadır. K_v1 kanalları ise 8 farklı aileden ($K_v1.1-$ $K_v1.8$) oluşmaktadır (28-30). Tüm K_v kanalların yapısal karakteristikleri ve tetramerin alfa (α ve A) subünitleri benzerdir. Alfa subünit, membranı 6 kez kateder ve N ile C terminalleri hücre içinde lokalizedir. K^+ kanallarında yapı-aktivite ilişkisini aydınlatmaya yönelik yapılmış olan çalışmalar daha çok K_v kanalında poru meydana getiren S5 ve S6 segmentleri ve voltaj sensörü segmentlerinden (S1-S4), S4 segmenti üzerinde yoğunlaşmıştır. S4 dışındaki diğer voltaj sensör segmentlerinin (S1-S3), kanal fonksiyonları üzerindeki direkt etkileri henüz aydınlatılmamıştır. Ayrıca, bu segmentlerin depolarizasyon sırasında hareket edip etmedikleri hala merak konusudur (13, 31-34). S5 ve S6 transmembranel kısımlar arası P bölgesi adını almakta ve K^+ buradan

geçmektedir (24, 28-30, 35), S4 transmembranel kısım ise (+) olarak şarj olmakta ve voltaja duyarlı kısmını oluşturmaktadır (Şekil-1) (16, 17, 24, 29, 30, 35).



Şekil-1: Kv kanallarının yapısı.

Hücre depolarize olduğu zaman voltaja duyarlı alan şarj olarak K⁺ kanalı açılmakta ve K⁺ geçişine izin vermektedir. Böylece depolarize olan hücrenin repolarize olması sağlanmış olur. N terminalinin yanındaki T1 diye adlandırılan protein, kanalın voltaja duyarlılığını modüle etmekte ve ayrıca β subuniti (Kvβ) ile arasındaki K⁺ ilişkisine yardımcı olmaktadır. Por ile voltaj sensör kısmının fonksiyonel olarak birbirleriyle bağıntılı olduğu sanılmaktadır; membran depolarize olduğunda sensör kısmının hareketlenerek por kısmına sinyal gönderdiği ve bunun sonucunda kanal kapısının açıldığı varsayılmaktadır (13, 36).

Kalp dokusunda bulunan K⁺ kanalları daha çok voltaja duyarlı K⁺ kanalları (Kv)'dır. Kalpteki Kv kanallarında herhangi bir nedenle meydana gelen fonksiyon bozukluğu ciddi kalp rahatsızlıklarına neden olabilir. Örneğin Uzamış-QT sendromu, ölümcül ventriküler aritmilere neden olabilen bir kalp hastalığıdır. Bu sendromun, kalpteki Kv kanallarında meydana gelen genetik mutasyonlardan kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bu mutasyonlar sonucu K⁺ kanalı normalden daha uzun bir süre kapalı kalır. Atrial fibrilasyon

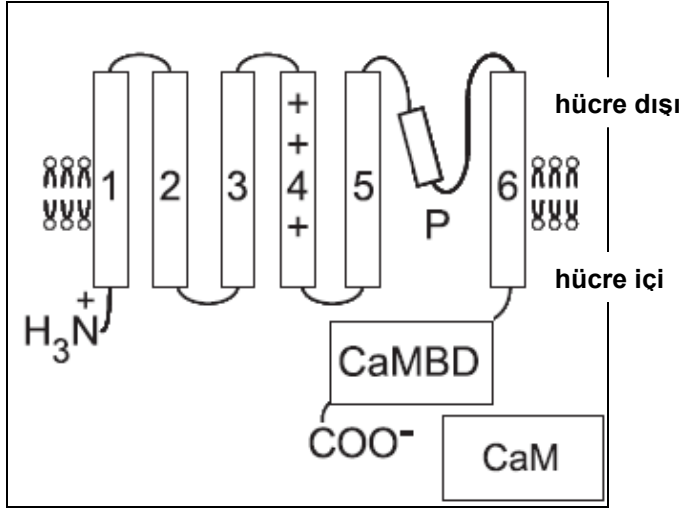
hastalığında ise KCNQ geninde meydana gelen genetik mutasyonların rolü olduğu ve bu mutasyonların Kv fonksiyonlarında artış sağladığı rapor edilmiştir (13, 17, 37).

Yapılan birçok çalışmada K^+ kanallarının, santral sinir sisteminin çeşitli kesitlerinde nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde önemli rol aldığını göstermektedir. Sıçan ve fareler üzerinde yapılan bu çalışmalarda aynı zamanda depresyonla da ilişkisi gösterilmiştir (38-41).

2. Kalsiyumla Aktive Olan K^+ Kanalları

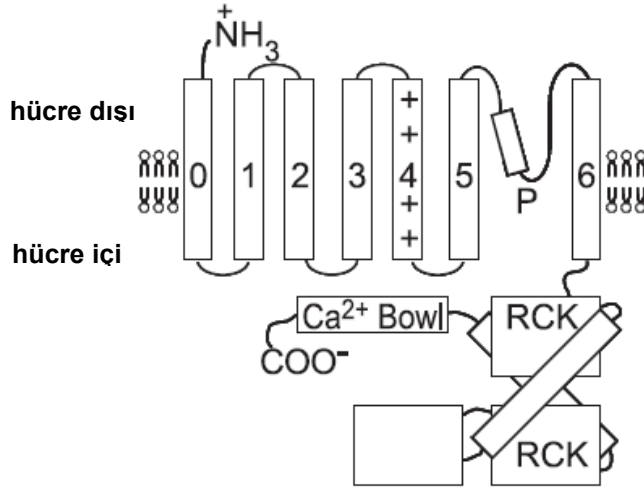
Kalsiyum bağımlı K^+ kanallarının (K_{Ca}), Kv kanalları gibi çok çeşidi yoktur, temel olarak kanalın iletmesine bağılı olarak 3 farklı aile altında sınıflandırılmıştır. Bunlar genellikle büyük (BK_{Ca}), orta (IK_{Ca}) ve küçük (SK_{Ca}) geçirgenli kalsiyum bağımlı K^+ kanalları olarak adlandırılmaktadır (42, 43). BK_{Ca} ve SK_{Ca} 'nın birçok alt tipi tanımlanmıştır (28, 43). Bütün K_{Ca} kanallarının yaygın özelliği, sitoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonunun artması ile aktive olmasıdır, fakat BK_{Ca} kanalları aynı zamanda voltaja da duyarlıdır (43, 44).

Tüm SK_{Ca} kanallarının α subunitinin yapısı, Kv kanallarınıninkine çok benzerdir. 6 transmembranal kısım ve 1 P bölgesi ile hücre içi N ve C terminalinden oluşmaktadır (43, 44). SK_{Ca} kanallarının 4. transmembranal bölümü farklı olarak daha az şarj olmakla birlikte voltaja duyarsızdır. Ayrıca, SK_{Ca} kanallarının C terminali, kalmodulin-bağlayıcı parça (CaMBD) olarak adlandırılır ve kanal kalmodulin ile birlikte Ca^{+2} tarafından regüle edilmektedir (Şekil-2) (26).



Şekil-2: SK kanallarının yapısı.

BK_{Ca} kanalının α subuniti ile Kv kanalları; 6 transmembranel yapı, P bölgesi ve tetramer yapısından oluşmaktadır. Bununla birlikte, Kv kanallarından farklı olarak, BK_{Ca} kanalının N terminali hücre dışındadır ve "0" domain yapısı bulunmaktadır. C terminali hücre içindedir ve yapısında "kalsiyum topu" içermektedir, kalsiyum bağlandığında kanal aktive olarak yapısına RCK (K⁺ taşıyım regülatörü) katılmaktadır (Şekil-3) (45).

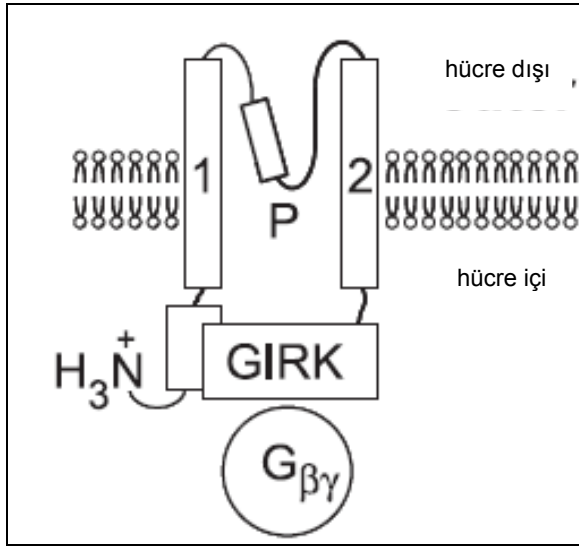


Şekil -3: BK kanallarının yapısı.

BK_{Ca} kanalları küçük miyojenik damarlarda yoğun olup membran potansiyelinin korunmasına katkıda bulunmaktadır (20).

3. İçe Yöneltili K⁺ Kanalları

İçe yöneltili K⁺ kanalları (Kir), 7 farklı aileden (Kir1-Kir7) ve bu aile de farklı alt tiplerden oluşmaktadır. 2 transmembranel kısım ve 1 P bölgesinden oluşmaktadır. N ve C terminali sitoplazmada yerleşmiştir (Şekil-4) (28, 46).

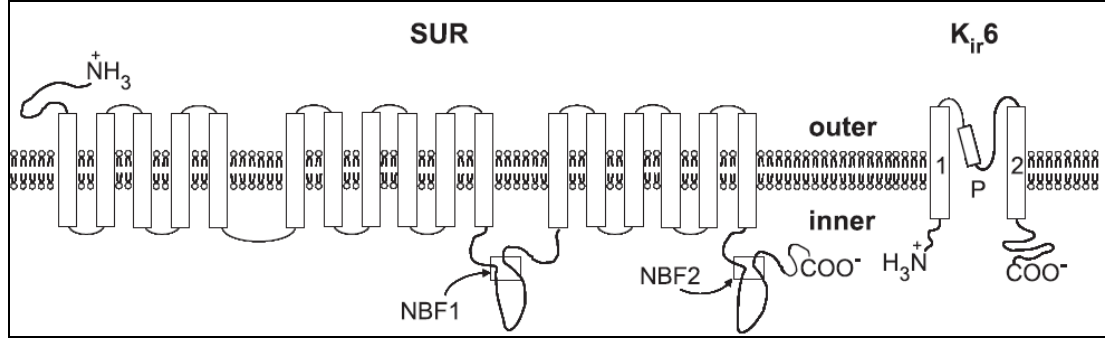


Şekil -4: Kir3 kanalının yapısı.

Bu tür K⁺ kanalları hemen hemen tüm endotel hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu kanallar tek yönlü açılan bir kapak veya bir diyot devre elemanı gibi çalışan, ancak anormal şekilde membran hiperpolarize olduğunda aktive olup açılan, depolarize olduğunda ise kapanan K⁺ kanallarıdır (21).

Özellikle 2 Kir kanalı diğerlerinden farklılık göstermektedir: G-protein-bağımlı Kir kanalı (GIRK ya da Kir3 olarak adlandırılır) ve ATP-duyarlı Kir kanalları (K_{ATP}) (47). K_{ATP} kanallarının ise 2 subuniti bulunmaktadır: Kir6 ve SUR (Sulfonylurea Reseptör). SUR, 17 transmembranal bir protein ve 2 nükleotid bağlayıcı kıvrımdan (NBF) oluşur (Şekil-5) (48, 49). Kir6 proteinleri K⁺ transportunda, SUR subunitesi ise kanal aktivitesinin düzenlenmesinde rol

almaktadır. Pankreasın beta (β) hücrelerinde K_{ATP} kanalı insülin salınımının kontrolünden sorumludur (49).



Şekil-5: Kir6 kanalının yapısı (Kir6 ve SUR (Sulfonylurea Reseptör) yapılarını içermektedir).

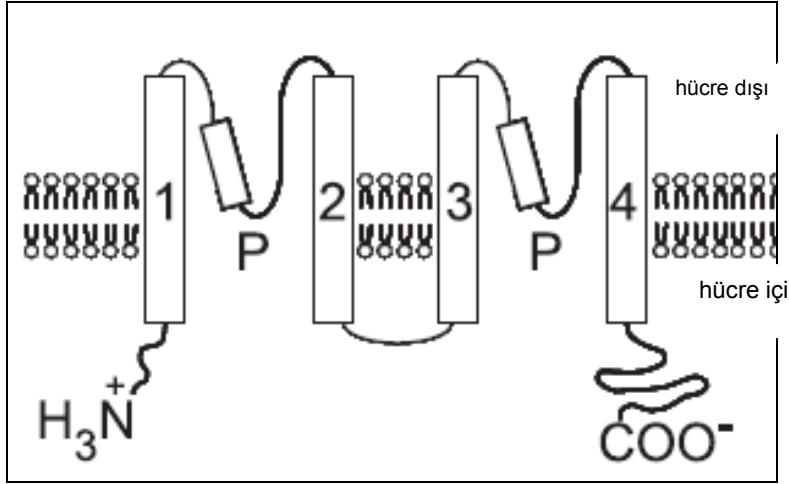
Memelilerde Kir3 kanal ailesinin 4 subüniti tanımlanmıştır. Bu kanallardan Kir3.1 ve Kir3.2 beyinde yaygın olarak bulunmaktadır ve özellikle ağrı yolağında çok önemli kanallardır (Kir3.3 değil). Kir3.2 homomultimer yapıya sahip olup özellikle substantia nigra ve ventral tegmental bölgede yoğunudur ve bloke olduğu durumlarda spontan epileptik ataklara neden olmaktadır. Kir3.1 ve Kir3.4 heteromultimer yapıda olup atriumlarda yoğun bulunur ve bloke olduğu durumlarda taşikardiye sebep olur. Bu kanallar nöronal uyarılabilirlik ve kalp hızının regülasyonunda önemli role sahiptirler (15, 50, 51).

Kir kanalları küçük çaplı arterlerde yoğun olup membran dinlenim potansiyeli ve damar tonusunun korunmasına katkıda bulunmaktadır (20).

Vasküler düz kaslarda anjiotensin, endotelin, vazopressin, norepinefrin, histamin, serotonin ve nöropeptid Y gibi çeşitli vazokonstriktörler “protein kinaz C” (PKC) aktivasyonu sonucunda Kir6 kanallarının fonksiyonunu inhibe eder. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), adozin ve izoprenalin gibi vazodilatatör etkili ajanlar “protein kinaz A” (PKA) üzerinden etki ederek, Kir6 kanallarının aktivasyonunu sağlar (20).

4. 2 Porlu K⁺ Kanalları

2 porlu K⁺ kanal (K_{2P}) ailesinin 14 üyesi gösterilebilmiştir (28, 52). İki α yapısı içeren K_{2P} kanalı, hücre zarını dört kez kateden transmembranal bir yapı ile iki pordan oluşmaktadır (Şekil-6) (47).



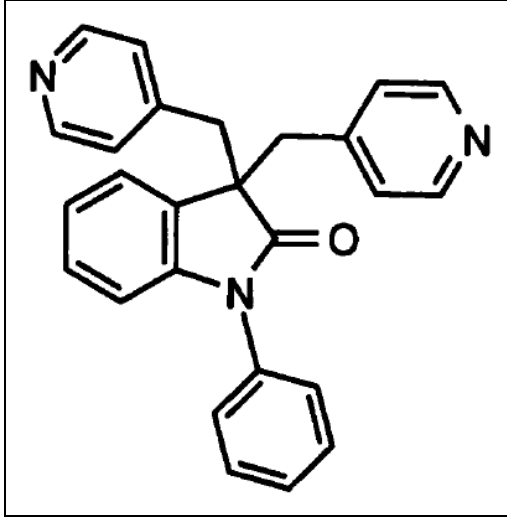
Şekil -6: K_{2P} kanalının yapısı.

Bu kanalların farmakolojik karakterleri iyi bilinmemektedir. Özellikle spinal kordun dorsal boynuzunda superfisyal tabakada (lamina I ve II) yoğundur (53), ağrı yolağında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (47).

Linopirdin

Linopirdin (DUP-996), heteroarilmetil derivesinden (3,3-bis(4-piridinmetil)-1-fenilindolin-2-bir) (Şekil-7) elde edilen ve nörotransmitter salınımında artışa neden olan aromatik halkalı bir ajandır (54).

Bileşeni, 185-187°C erime noktasına sahip, beyazdan kirli beyaza kadar kristal yapılı bir katı olan 2-propanolden kristalleşir (moleküler formülü: C₂₆H₂₁N₃O; molekül ağırlığı: 391.2). Serbest hali suda çözünmez ama dilüe hidroklorik asit solüsyonlarında çok iyi çözünür (54).



Şekil-7: Linopirdin'in moleküler yapısı.

Linopirdin, K^+ kanal blokörü bir ajandır (55). Schnee ve Brown'ın (56) yaptığı çalışmada Linopirdin'in özellikle Kv7 kanallarına daha selektif olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda deney hayvanları üzerinde yapıldı. Çalışmada, Linopirdin adlı ajanın depresyon oluşturulan sıçanlar üzerindeki etkisi ve bu etkilerde Kv7 kanallarının rolü araştırıldı. Sonuçlar kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hayvanlar

Çalışmalara Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı (Karar no: 2008-3/5). Çalışmada Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 230-290 gr ağırlığında Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney hayvanları merkezinden alınarak sıcaklığı 18-24°C ve 12 saat karanlık/aydınlık olacak şekilde ışığı ayarlanmış odada, 4-6 tanesi bir kafeste su ve yem alımları serbest bırakılarak tutuldular.

Cerrahi İşlem

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

İlaçlar

Çalışmada Kv7 kanal blokörü olarak Linopirdin kullanıldı. Linopirdin %2,5 dimetil sülfoksid, %47,5 polietilen glikol ve %50 %0,9 NaCl içinde çözülerek günlük olarak hazırlandı.

Zorlu Yüzme Testi

Deneyde, 50 cm yüksekliğinde, 27 cm çapında saçtan yapılmış silindir bir tank kullanıldı. Tankın içine hayvanların yere dayanmalarına, kenara tutunarak ve sıçrayarak dışarı çıkmalarına izin vermeyecek şekilde 30 cm su dolduruldu (Şekil-8). Suyun sıcaklığı $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ idi, su her hayvandan sonra değiştirildi.



Şekil-8: Zorlu Yüzme Testine alınan bir sıçan.

Sıçanlar deneyin ilk gününde 15 dakika yüzdürüldükten sonra havlu ile kurutularak kafeslere alındı. 16 saat sonra kafa kanülleri takıldı ve ilk yüzmeden 24 saat sonra 5 dakika boyunca tekrar yüzdürüldü. Bu süre içinde deneklerin hareketsizlik (yalnız baş kısmının su üstünde olduğu ancak hareketsiz kaldığı yüzme dönemleri), yüzme ve tırmanma parametrelerini hesaplayabilmek için video kaydı yapıldı. Kayıtlar tarafsız bir gözlemci

tarafından 5 dakikalık toplam kayıt süresince her 5. saniyedeki aktif hareketi (yüzme, tırmanma ve hareketsizlik) sayıldı.

Test bitiminde tüm sıçanlara yoğun eter anestezisi altında ötenazi uygulandı.

Deney Planı

5 dakikalık yüzme testinden 15 dakika önce sıçanlar gruplara ayrılarak enjeksiyonları yapıldı:

- Kontrol grubu (%0,9 NaCl 4 µl; i.c.v., n=14)
- Grup I (Linopirdin 0,1 µg/4 µl; i.c.v., n=14)
- Grup II (Linopirdin 1 µg/4 µl; i.c.v., n=14)
- Grup III (Linopirdin 10 µg/4 µl; i.c.v., n=14)

İstatiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak gösterildi. Sonuçların istatiksel analizinde varyans analiz (ANOVA) ve Kruskal-Wallis Testi'nden yararlanıldı. ANOVA sonucunda çoklu karşılaştırmalar için Tukey Testi'nden, ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U Testi'nden yararlanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0,05$ olarak belirtilmiştir.

BULGULAR

Linopirdin'in 0.1 µg/4 µl uygulandığı Grup I'de; hareketsizlik değeri, kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında süreyi anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo-1, Şekil-9). Aynı grubun yüzme değerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanırken ($p<0.001$) (Tablo-1, Şekil-10), tırmanma değerleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-1, Şekil-11).

Linopirdin'in 1 µg/4 µl uygulandığı Grup II'de; hareketsizlik değeri, kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında süreyi anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo-1, Şekil-9). Aynı grubun yüzme ve tırmanma değerleri de, kontrol grubuna göre süreyi anlamlı olarak arttırmıştır ($p<0.01$) (Tablo-1, Şekil-10 ve 11).

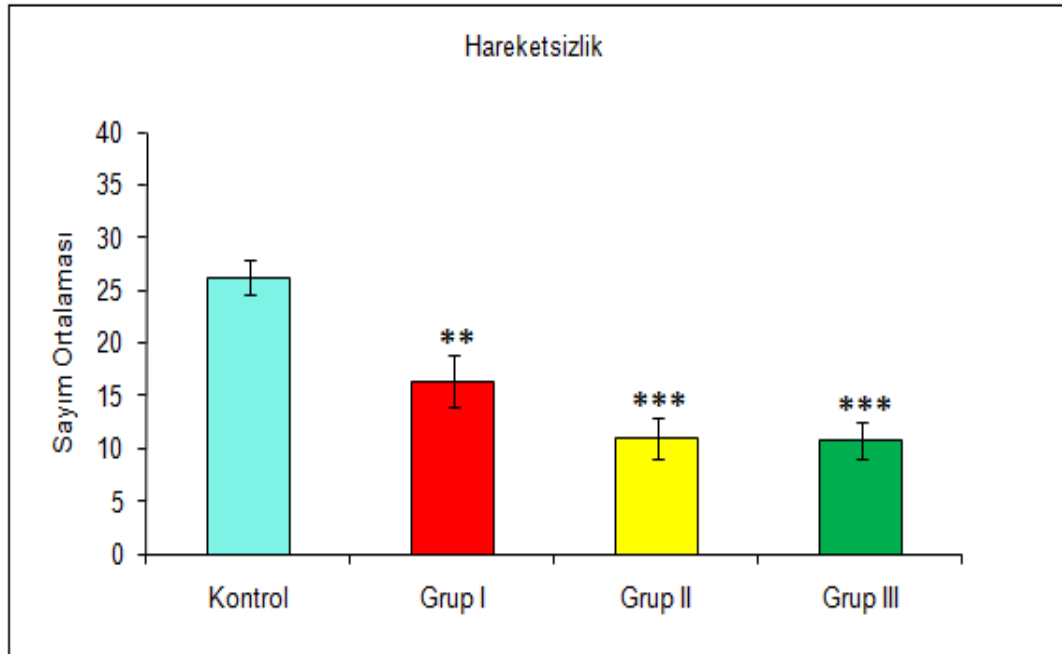
Linopirdin'in 10 µg/4 µl uygulandığı Grup III'de; hareketsizlik değeri, kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında süreyi anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo-1, Şekil-9). Aynı grubun yüzme değerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo-1, Şekil-10) ve tırmanma değerleri de, kontrol grubuna göre süreyi anlamlı olarak arttırmıştır ($p<0.01$) (Tablo-1, Şekil-11).

Hareketsizlik ve yüzme değerleri için yapılan ikili karşılaştırma testlerinde (Grup I-II, Grup I-III ve Grup II-III) istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tırmanma değerleri için yapılan ikili karşılaştırma testlerinde Grup I-II ve Grup I-III arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken ($p<0.001$), Grup II-III arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-1, Şekil-11).

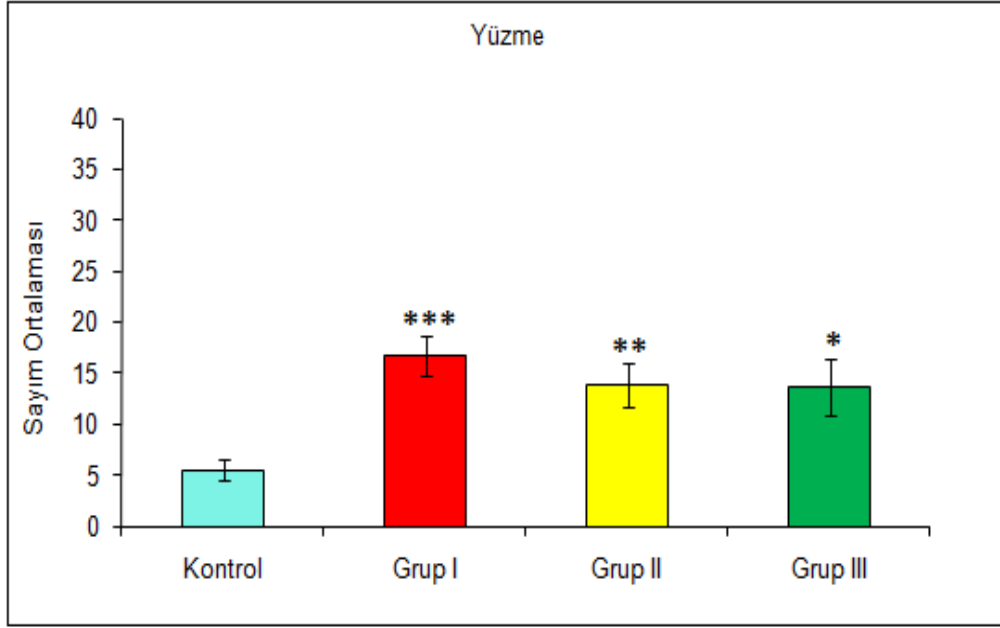
Tablo-1: Linopirdin'in intraseroventriküler enjeksiyonunun davranış parametreleri üzerine etkisi (ortalama değer±SEM).

	Hareketsizlik (sayım ortalaması)	Yüzme (sayım ortalaması)	Tırmanma (sayım ortalaması)
Kontrol Grubu	26,2 ± 1,6	5,5 ± 1	28,3 ± 1,4
Grup I	16,4 ± 2,5**	16,7 ± 1,9***	26,9 ± 1,2
Grup II	11 ± 2***	13,8 ± 2,2**	35,2 ± 1,6**,#
Grup III	10,8 ± 1,7***	13,6 ± 2,7*	35,6 ± 1,9**,#

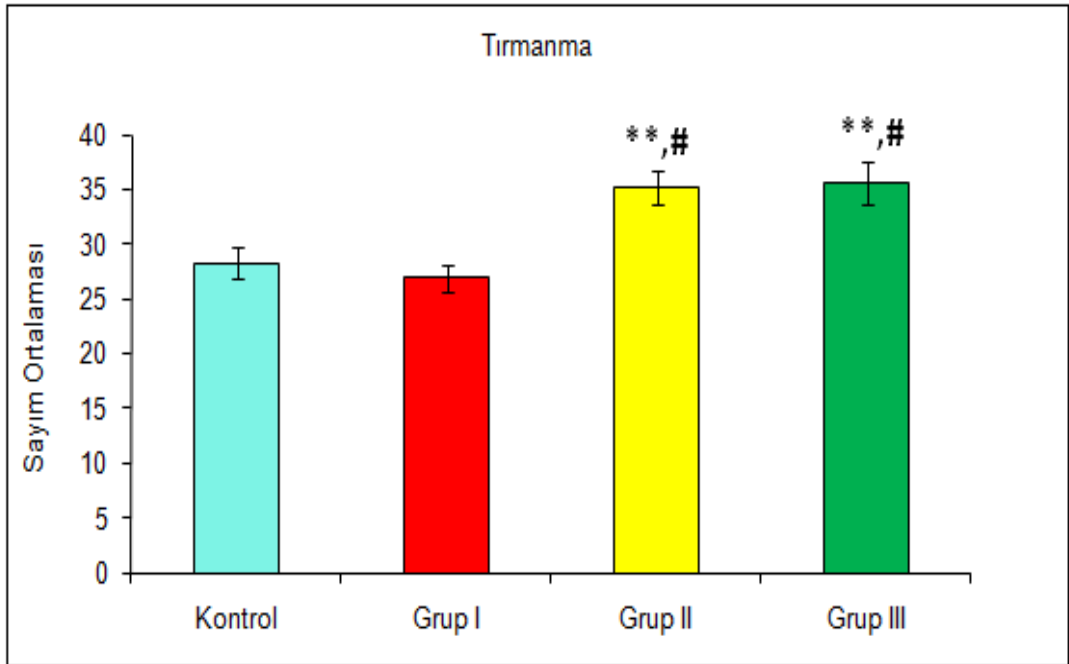
Kontrol grubuna göre, *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001
Grup I'e göre, #p < 0,001.



Şekil-9: Linopirdin'in intraseroventriküler enjeksiyonunun hareketsizlik parametreleri üzerine etkisi (ortalama değer±SEM). Kontrol grubuna göre: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.



Şekil-10: Linopirdin'in intraseroventriküler enjeksiyonunun yüzme parametreleri üzerine etkisi (ortalama değer±SEM). Kontrol grubuna göre: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.



Şekil-11: Linopirdin'in intraseroventriküler enjeksiyonunun tırmanma parametreleri üzerine etkisi (ortalama değer±SEM). Kontrol grubuna göre: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. Grup I'e göre #p < 0,001.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Depresyonun laboratuvar hayvanlarında modellenmesindeki zorluklar nedeniyle, sendromu bütün halinde modelleme yaklaşımından vazgeçilmiştir. Belirtiler ve patofizyolojik özelliklerle ilgili geçerliği daha yüksek olan ZYT, öğrenilmiş çaresizlik, kuyruktan asma testi, olfaktör bulbektomi, kronik hafif stres gibi modeller oluşturulmuştur (1, 5). Akut anti-depresan ilaçların kullanımında duyarlı olması ve farklı testlerle doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaması sebebiyle çalışmalarda modifiye ZYT kullanılmaktadır. Test ilk uygulamaya başlandığında, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik anti-depresan ve atipik anti-depresanlar için duyarlı olmasına rağmen “selektif serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI)” grubu ilaçlarda farklı cevaplara neden olmuştur (57). Modelde yapılan değişikliklerle (yüzme, tırmanma ve hareketsizlik davranışlarının skorlanması) SSRI'ya yanıtta güvenilirlik artarken (57), anti-depresanların ayırdedici özellikleri de gösterilebilir hale gelmiştir (5, 7).

Depresyon patofizyolojisinde en geçerli hipotezlerden biri “monoamin” hipotezidir. Buna göre depresyon noradrenalin, serotonin ve dopamin eksikliği ile yakın bir ilişki içindedir (58). Günümüzde kullanılan hemen hemen her anti-depresan ilacın bu üç nörotransmitter sistemden en az biri ile ilişki içinde olduğu görülmektedir (59). Bu üç temel nörotransmitter sistem dışında hipotalamo-hipozifer yolak, GABA-erjik sistem, kolesistokinin, glutamat ve NO'nun depresyon oluşumuna katkısı olduğu yolunda güçlü kanıtlar elde edilmiştir (59, 60).

1960'lı yıllardan bu yana hem duygulanım bozuklukları patogeneğinde hem de anti-depresan ilaçların etki mekanizması içinde noradrenalinin rolü üzerinde durulmuştur. Santral noradrenerjik nörotransmitter sistem beyin sapında iki yerden köken almaktadır. Lokus sereleus çekirdeğinden kaynaklanan noradrenerjik projeksiyonlar daha çok frontal korteks, hipokampus ve amigdala bölgelerine olmakla beraber

serebellum ve medulla spinalise uzanır; bu tırmanan projeksiyon sistemi dorsal noradrenerjik yolak olarak adlandırılır. Lateral tegmental bölgeden gelen projeksiyonlar, ventral noradrenerjik yolak adını alır ve projeksiyonları daha az yayılmıştır. Noradrenalin ilişkili anti-depresan etkide lokus sereleus sisteminin, limbik sistem üzerindeki yoğun inervasyonunun rol alması sorumlu tutulmaktadır (61, 62). Yapılan elektrofizyolojik bir çalışmada, çeşitli sınıflardan antidepresanların lokus sereleus'taki deşarj oranlarını etkilediği gösterilmiştir (63).

Noradrenalin eksikliği ile α -2 ve β reseptör disfonksiyonları ile ilgili çeşitli iddialar bulunmakla birlikte depresyon etiyolojisinde, korteksteki β -1 reseptörlerinin de önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (64, 65). Noradrenerjik etkili anti-depresanların noradrenalin geri-alımını bloke etmeleri ve sinaptik aralıkta noradrenalin miktarını arttırmaları ile reseptörlerde meydana gelen değişiklikler ise halen net değildir. Ancak β -adrenoreseptörlerdeki down-regülasyonun anti-depresan cevap açısından bir gösterge olduğu vurgulanmaktadır (4).

Depresyon patofizyolojisinde noradrenalin kadar serotonin sistemindeki bozukluğun da rol oynadığı bilinmektedir (4). Serotonerjik nöral taşınmayı serotonin reseptörleri düzenlerler. Serotonin reseptör sistemleri, diğer birçok nörotransmitter sistemleriyle karmaşık şekilde etkileşirler ve bazı nöronlarda başka nörotransmitterlerle birlikte bulunurlar. Serotonin reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olarak yerleşmiş olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar. Serotonin reseptörlerinin alt tipleri; genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılır. Bilinen 15 farklı serotonin reseptör alttipi vardır (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ ve 5-HT₇). Depresyon ve ilişkili bozukluklarda önemli rol üstlenen reseptör alttipleri 5-HT_{1A-B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃'dür (66).

5-HT_{1A} reseptörleri serotonerjik nöronların soma ve dentritlerinde otoreseptör olarak yer alırken, serotonerjik sistemin bitim kısımlarında

korteks ve subkortikal alanlardaki hedef nöronlarda yer alan postsinaptik reseptörlerdir. Bu nedenle azalmış 5-HT_{1A} otoreseptör işlevleri serotonin iletiminde artışa neden olurken; hedef nöronlardaki işlev azalması 5-HT_{1A}'nın aracılık ettiği nöral iletilerin etkilerinde azalmaya neden olur. 5-HT_{2A} postsinaptik regülatör reseptördür. 5-HT₂ reseptörlerinin en yoğun olarak buldukları yerler beyin korteksi ve kaudat çekirdeklerdir. Depresyon tedavisinde dikkate alınan en önemli reseptörlerden birisidir. Anti-depresan ilaçların bu reseptörlerin yoğunluğunda azalmalara neden olabileceği bildirilmektedir (66).

K⁺ kanalları ailesinin üyeleri, hücresel sinyalizasyonu sağlayarak nörotransmitter salınım kontrolü, kalp hızı, insülin sekresyonu, nöronal uyarılma, epitelyal elektrolit geçişi, kas kontraksiyonu ve hücre volümünün düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir (13). Biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalar K⁺ kanallarının nöronal uyarılmanın kontrolünde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. K⁺ kanallarının blokajı nörondan K⁺ çıkışını engelleyerek depolarizasyona ve bunun sonucunda da nörotransmitter saliverilmesinde artışa neden olmaktadır (14).

Sıçan hipokampal dilimlerinde K⁺ kanal blokörleri olan 4-aminopiridin (4-AP) ve tetraetilamonyum (TEA) uygulanımı sonucu serotoninin spotal bazal salınımında artış olduğu gösterilmiştir (38). Dawson ve Routledge (39) sıçanlarla yaptığı çalışmada farklı K⁺ kanallarının striatal dopamin ve serotonin düzeyleri üzerine etkilerini incelemiştir. Buna göre apamin serotonin, dendrotoksin dopamin, TEA doz-bağımlı dopamin ve doz-bağımsız serotonin, 4-AP dopamin konstrasyonunda artışa neden olmaktadır. Sıçan hipokampal dilimlerinde yapılan bir başka çalışmada da, 4-AP doz bağımlı olarak noradrenalin düzeyinde artış yaparken, asetilkolin salınımında değişikliğe neden olmamıştır (40). Farklı K⁺ kanal blokörleri ve açıcılarıyla yapılan bir başka çalışmada ise, farelerde ZYT ile oluşan hareketsizlik süresinin düzenlenmesinde K⁺ kanallarının önemini göstermiştir (41). Ayrıca sıçanlarda SK_{Ca} kanallarının bloke edilmesiyle dorsal rafe nöronlarında direkt bir serotonin artışı olduğu gösterilmiştir (67).

Santral sinir sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda Linopirdin'in Kv kanallarına olan selektif blokajı sonucu depolarizasyona ve bunun sonucunda da asetilkolin ve noradrenalin saliverilmesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (68-71). Linopirdin sıçan beyinde asetilkolin saliverilmesini arttırması nedeniyle özellikle öğrenme ve bellek performansının değerlendirildiği modellerde sık çalışılmıştır (70-72). Ancak düşük kan-beyin bariyeri geçişi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle farmakokinetik hayvan çalışmalarında klinik etkisi tam olarak gösterilememiştir (73).

Depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan trisiklik anti-depresan ve SSRI'ların anti-depresan etkilerinde genellikle serotonin ve/veya noradrenalin geçişindeki inhibisyonun sorumlu olduğu bildirilmektedir (74). Ayrıca noradrenalin gerilim inhibitörleri "tırmanma" davranışını arttırırken, SSRI'lar yüzme arttırmaktadırlar (5, 57). Sonuç olarak noradrenalin ve serotoninin her ikisini birden arttıran ilaçlar ise hem tırmanma hem de yüzme davranışını arttırmaktadır (57).

Depresyonda farklı K^+ kanallarının rol aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Biz çalışmamızda tek bir K^+ kanalının etkisini gösterebilmek için Kv7 kanallarına selektif bir ajan olan Linopirdin'i kullandık. Düşük kan-beyin bariyeri geçişi ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle ajani i.c.v. olarak kullanmayı tercih ettik. Depresyon mekanizmasında Linopirdin'in benzer şekilde uygulandığı çalışma olmamasına rağmen; elde ettiğimiz sonuçlar genel K^+ kanalları ile yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer bulunmuştur. Tüm dozlarda hareketsizlik süresi kısılırken, yüzme ve tırmanma süreleri uzamıştır. Ayrıca tırmanma hareketinde doz bağımlı bir etki de saptanmıştır. Literatür bilgileri ışığında K^+ kanallarının serotonin ve noradrenalin düzeyleri üzerindeki etkileri ve bu nörotransmitterlerin artan kan düzeylerinin yüzme ve tırmanma davranışlarını arttırıcı etkisi göz önüne alındığında çalışmamızın sonuçları Linopirdin'in de benzer bir yol ile etkili olabileceği sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, Linopirdin'in sıçanlarda ZYT'de anti-depresan etkinliğinin olabileceğini ve bu etkinliğin de

olasılıkla katekolaminerjik ve serotonerjik sistem üzerinden gerekleŖebileceđini dűŖündürmektedir. Ancak bu konuda yapılan alıŖmaların azlığı nedeniyle mekanizmanın kesin olarak aydınlatılması iin daha fazla alıŖma yapılması gerektiğini gűstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:238-45.
2. Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of public health for older adults. *Preventing Chronic Dis* 2008;5:1-9.
3. Göktaş K, Özkan İ. Yaşlılarda depresyon. *Psychiatry in Türkiye* 2006;8:30-7.
4. Akkaya C. Depresyon etiolojisinde serotonin ve noradrenalin. *Yeni Symposium* 2005;43: 91-6.
5. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2005;8:123-34.
6. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978;47:379-91.
7. Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effect of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:547-69.
8. Fröhlich H, Hoenselaar A, Eichner J, et al. Automated classification of the behavior of rats in the forced swimming test with support vector machines. *Neural Netw* 2008;21:92-101.
9. Gambarana C, Scheggi S, Tagliamonte A, Tolu P, De Montis MG. Animal models for the study of antidepressant activity. *Brain Res Brain Res Protoc* 2001;7:11-20.
10. Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol* 1997;8:523-32.
11. Lino-de-Oliveira C, De Lima TC, de Pádua Carobrez A. Structure of the rat behaviour in the forced swimming test. *Behav Brain Res* 2005;158:243-50.
12. Porsolt RD. Historical perspective on CMS model. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;134:363-4.
13. Shieh CC, Coghlan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev* 2000;52:557-94.
14. Brandsgaard R, Barrett JE, Rosenzweig-Lipson S. Pharmacological characterization of the discriminative stimulus effects of the potassium channel blocker 4-aminopyridine in rats. *J Pharmacol and Exp Ther* 2000;295:382-91.
15. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1841-51.
16. MacKinnon R. Potassium channels. *FEBS Letters* 2003;555:62-65.

17. Wu YJ, Dworetzky SI. Recent developments on KCNQ potassium channel openers. *Curr Med Chem* 2005;12:453-60.
18. Glover WE. Cholinergic effect of 4-aminopyridine and adrenergic effect of 4-methyl-2-aminopyridine in cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 1981;71:21-31.
19. Karczewski J, Kiss L, Kane SA, et al. High-throughput analysis of drug binding interactions for the human cardiac channel, Kv1.5. *Biochem Pharmacol* 2009;77:177-85.
20. Ko EA, Han J, Jung ID, Park WS. Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res* 2008;44:65-81.
21. Emre M, Özcal I, Şan M. Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2004;26:186-93.
22. İncesu-Gürel A, Yılmaz-Sipahi E. Astma tedavisinde yeni arayışlar: Kalsiyum kanal blokerleri ve potasyum kanal aktivatörleri. *T Klin J Med Sci* 1998;18:15-9.
23. Tamaoki J, Tagaya E, Isono K, Kondo M, Konno K. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channel in epithelium-dependent relaxation of human bronchial smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1997;121:794-8.
24. Miller C. An overview of the potassium channel family. *Genome Biol* 2000;1:1-5.
25. Wang WH, Giebisch G. Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2009;458:157-68.
26. Roosild TP, Le KT, Choe S. Cytoplasmic gatekeepers of K⁺-channel flux: a structural perspective. *Trends Biochem Sci* 2004;29:39-45.
27. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1-12.
28. Gutman GA, Chandy KG, Adelman JP, et al. International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. *Pharmacol Rev* 2003;55:583-6.
29. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:473-508.
30. McKeown L, Swanton L, Robinson P, Jones OT. Surface expression and distribution of voltage-gated potassium channels in neurons. *Mol Membr Biol* 2008;25:332-43.
31. Yusaf SP, Wray D, Sivaprasadarao A. Measurement of the movement of the S4 segment during the activation of a voltage-gated potassium channel. *Pflugers Arch* 1996;433:91-7.
32. Wang MH, Yusaf SP, Elliott DJ, Wray D, Sivaprasadarao A. Effect of cysteine substitutions on the topology of the S4 segment of the Shaker potassium channel: implications for molecular models of gating. *J Physiol* 1999;1:315-26.
33. Aziz QH, Partridge CJ, Munsey TS, Sivaprasadarao A. Depolarization Induces Intersubunit Cross-linking in a S4 Cysteine Mutant of the Shaker Potassium Channel. *J Biol Chem* 2002;277:42719-25.

34. Neale EJ, Elliott DJ, Hunter M, Sivaprasadarao A. Evidence for intersubunit interactions between S4 and S5 transmembrane segments of the Shaker potassium channel. *J Biol Chem* 2003;278:29079-85.
35. Pischalnikova AV, Sokolova OS. The domain and conformational organization in potassium voltage-gated ion channels. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009;4:71-82.
36. Bezanilla F. The Voltage Sensor in Voltage- Dependent Ion Channels. *Physiol Rev* 2000;80:555-92.
37. Wedekind H, Schwarz M, Hauenschild S, et al. Effective long-term control of cardiac events with beta-blockers in a family with a common LQT1 mutation. *Clin Genet* 2004;65:233-41.
38. Schechter LE. The potassium channel blockers 4-aminopyridine and tetraethylammonium increase the spontaneous basal release of [3H]5-hydroxytryptamine in rat hippocampal slices. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:262-70.
39. Dawson LA, Routledge C. Differential effects of potassium channel blockers on extracellular concentrations of dopamine and 5-HT in the striatum of conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995;116:3260-4.
40. Hu P-S, Fredholm BB. 4-Aminopyridine-induced increase in basal and stimulation-evoked [3H]-NA release in slices from rat hippocampus: Ca²⁺ sensitivity and presynaptic control. *Br J Pharmacol* 1991;102:764-8.
41. Galeotti N, Ghelardini C, Caldari B, Bartolini A. Effect of potassium channel modulators in mouse forced swimming test. *Br J Pharmacol* 1999;126:1653-9.
42. Jenkinson DH. Potassium channels-multiplicity and challenges. *Br J Pharmacol* 2006;147:63-71.
43. Vergara C, Latorre R, Marrion NV, Adelman JP. Calcium-activated potassium channels. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:321-9.
44. Vogalis F, Storm JF, Lancaster B. SK channels and the varieties of slow after-hyperpolarizations in neurons. *Eur J Neurosci* 2003;18:3155-66.
45. Nardi A, Calderone V, Chericoni S, Morelli I. Natural modulators of large-conductance calcium-activated potassium channels. *Planta Med* 2003;69:885-92.
46. Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. *Annu Rev Physiol* 1997;59:171-91.
47. Ocaña M, Cendán CM, Cobos EJ, Entrena JM, Baeyens JM. Potassium channels and pain: present realities and future opportunities. *Eur J Pharmacol* 2004;500:203-19.
48. Aguilar-Bryan L, Clement JP 4th, Gonzalez G, et al. Toward understanding the assembly and structure of KATP channels. *Physiol Rev* 1998;78:227-45.
49. Wada Y, Yamashita T, Imai K, et al. A region of the sulfonylurea receptor critical for a modulation of ATP-sensitive K⁺ channels by G-protein betagamma-subunits. *EMBO J* 2000;19:4915-25.

50. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Modulators of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels: potentially therapeutic agents for addictive drug users. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1025:590-4.
51. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the antidepressant paroxetine. *J Pharmacol Sci* 2006;102:278-87.
52. Kim D. Fatty acid-sensitive two-pore domain K⁺ channels. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:648-54.
53. Gabriel A, Abdallah M, Yost CS, Winegar BD, Kindler CH. Localization of the tandem pore domain K⁺ channel KCNK5 (TASK-2) in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 2002;98:153-63.
54. Zaczek R, Chorvat RJ, Brown BS. Linopirdine: pharmacology of a neurotransmitter release enhancer. *CNS Drug Reviews* 1997;3:103-19.
55. Börjesson A, Karlsson T, Adolfsson R, Rönnlund M, Nilsson L. Linopirdine (DUP 996): cholinergic treatment of older adults using successive and non-successive tests. *Neuropsychobiology* 1999;40:78-85.
56. Schnee ME, Brown BS. Selectivity of linopirdine (DuP 996), a neurotransmitter release enhancer, in blocking voltage-dependent and calcium-activated potassium currents in hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:709-17.
57. Page ME, Detke MJ, Dalvi A, Kirby LG, Lucki I. Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. *Psychopharmacol* 1999;147:162-7.
58. Rogoz Z, Skuza G. Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertraline in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Rep* 2006;58:493-500.
59. Uzbay T. Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri* 2004;4:3-11.
60. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:1-21.
61. Curtis AL, Valentino RJ. Acute and chronic effects of the atypical antidepressant, mianserin on brain noradrenergic neurons. *Psychopharmacol* 1991;103:330-8.
62. Valentino RJ, Curtis AL, Parris DG, Wehby RG. Antidepressant actions on brain noradrenergic neuron. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:833-40.
63. Cryan JF, Page ME, Lucki I. Noradrenergic lesions differentially alter the antidepressant-like effects of reboxetine in a modified forced swim test. *Eur J Pharmacol* 2002;436:197-205.
64. Leonard BE. The role of noradrenaline in depression: a review. *J Psychopharmacol* 1997;11:39-47.
65. Racagni G, Brunello N. Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:3-7.
66. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri* 2002;4:11-8.

67. Rouchet N, Waroux O, Lamy C, et al. SK channel blockade promotes burst firing in dorsal raphe serotonergic neurons. *Eur J Neurosci* 2008;28:1108-15.
68. Aiken SP, Lampe BJ, Murphy PA, Brown BS. Reduction of spike frequency adaptation and blockade of M-current in rat CA1 pyramidal neurones by linopirdine (DuP 996), a neurotransmitter release enhancer. *Br J Pharmacol* 1995;115:1163-8.
69. Dzhura EV, He Wenjuan, Currie KPM. Linopirdine modulates calcium signaling and stimulus-secretion coupling in adrenal chromaffin cells by targeting M-type K⁺ channels and nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:1165-74.
70. Kudoh M, Seki K, Shibuki K. Sound sequence discrimination learning is dependent on cholinergic inputs to the rat auditory cortex. *Neurosci Res* 2004;50:113-23.
71. Lamas JA, Selyanko AA, Brown DA. Effects of a cognition-enhancer, linopirdine (DuP 996), on M-type potassium currents (I_{K(M)}) and some other voltage- and ligand-gated membrane currents in rat sympathetic neurons. *Eur J Neurosci* 1997;9:605-16.
72. Camerino DC, Tricarico D, Desaphy JF. Ion channel pharmacology. *Neurotherapeutics* 2007;4:184-98.
73. Earl RA, Zaczek R, Teleha CA, et al. 2-Fluoro-4-pyridinylmethyl analogues of linopirdine as orally active acetylcholine release-enhancing agents with good efficacy and duration of action. *J Med Chem* 1998;41:4615-22.
74. Takahashi T, Kobayashi T, Ozaki M, et al. G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel inhibition and rescue of weaver mouse motor functions by antidepressants. *Neurosci Res* 2006;54:104-11.

TEŞEKKÜR

Sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK hocama ve bu çalışma konusunu bana öneren, her açıdan yol gösteren ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ'ye, çalışmanın her aşamasında yardım ve desteğini eksik etmeyen Prof. Dr. Güldal GÜLEÇ hocama, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışanlarına, Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin tüm çalışanlarına teőekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

23 Kasım 1979 tarihinde Erzincan'nın Kemah ilçesi Yardere Köyü'nde doğdum. İlkokulu Muğla'nın Yatağan ilçesi Madenler Köyü İlkokulunda, ortaokulu Yatağan T.E.K. Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Yatağan Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2004 yılının Kasım ayında mezun olduktan sonra 2005 Eylül TUS'u ile girdiğim Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda 1 Aralık 2005'te Araştırma Görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.

Dr. Barış UZUNOK