



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2021; 35 (3): 178 -182
http://www.fusabil.org

Sinan SARAL ^{1, a}
Ali Koray KAYA ^{1, b}
Zafer ŞAHİN ^{2, c}
Özlem SARAL ^{3, d}
Aykut ÖZTÜRK ^{4, e}

¹ Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Rize, TÜRKİYE

² Karadeniz Teknik
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE

³ Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik
Bölümü,
Rize, TÜRKİYE

⁴ Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı,
Rize, TÜRKİYE

^a ORCID: /0000-0002-0961-1903

^b ORCID: 0000-0003-2433-5115

^c ORCID: 0000-0001-7982-7155

^d ORCID: 0000-0002-5283-7000

^e ORCID: 0000-0003-4515-6968

Geliş Tarihi : 04.08.2021
Kabul Tarihi : 15.10.2021

Yazışma Adresi Correspondence

Sinan SARAL
Recep Tayyip Erdoğan
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Rize - TÜRKİYE

sinan.saral@erdogan.edu.tr

Geraniolun Sıçanlarda Anksiyete/Depresyon Benzeri Davranış ve Hipokampal Kolinerjik Sistem Üzerine Etkileri

Amaç: Kronik stresin depresyon benzeri davranışları arttırdığı bilinmektedir. Geraniol nöromodülatör ve antidepresan etkileri bilinen doğal bir monoterpindir. Bu çalışma, kronik kısıtlama stresi depresyon modeli sıçanlarda geraniolun kolinerjik sistem üzerine olası etkilerini araştırmak için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada erişkin 21 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlara 3 hafta süreyle günde 5 saat kısıtlama stresi uygulandı. Geraniol oral gavaj yoluyla 100 mg/kg uygulandı. Stres ve ilaç uygulamalarını takiben açık alan testi ile anksiyete, zorunlu yüzme testi ile depresyon benzeri davranışlar değerlendirildi. Daha sonra sıçanlar ötenazi edilerek hipokampus disekte edildi. Asetilkolin (ACh) ve asetilkolinesteraz (AChE) düzeyleri hipokampal doku homojenatlarında ELISA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Stres maruziyeti anksiyete benzeri davranışı belirgin olarak etkilemedi ancak zorunlu yüzme testlerinde depresyon benzeri davranış parametrelerini uyardı. Geraniolun strese bağlı artan hareketsizlik süresini önemli ölçüde azalttığı tespit edildi ($p<0.05$). Dahası, stres maruziyeti ve geraniol uygulamasının hipokampal ACh düzeylerini anlamlı olarak etkilemediği gözlemlendi ($p>0.05$). Diğer yandan, kronik stres AChE düzeylerini önemli ölçüde azalttı ($p<0.05$). Geraniol tedavisinin AChE düzeylerini belirgin olarak değiştirmedeği tespit edildi ($p>0.05$).

Sonuç: Birlikte ele alındığında, bulgularımız kısıtlama stresinin sıçanlarda depresyon benzeri davranışı uyardığı, geraniol tedavisinin ise antidepresan benzeri etkilerini ortaya koydu. Bununla birlikte, geraniolun antidepresan benzeri etkisinin moleküler mekanizmasının ileri çalışmalarla araştırılmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Geraniol, anksiyete/depresyon, hipokampus, asetilkolin, asetilkolinesteraz

Effects of Geraniol on Anxiety/Depression-like Behavior and Hippocampal Cholinergic System in Rats

Objective: It is known that chronic stress increases depression-like behaviors. Geraniol is a natural monoterpene known for its neuromodulatory and antidepressant effects. This study was designed to investigate the possible effects of geraniol on the cholinergic system in chronic restraint stress depression model rats.

Materials and Methods: 21 adult female rats were used in the study. Restraint stress was applied to rats for 5 hours a day for 3 weeks. Geraniol was administered at 100 mg/kg by oral gavage. Anxiety was evaluated with the open field test, and depression-like behaviors were evaluated with the forced swimming test following stress and drug administration. Then the rats were euthanized and the hippocampus was dissected. Acetylcholine (ACh) and acetylcholinesterase (AChE) levels were determined in hippocampal tissue homogenates by ELISA method.

Results: Stress exposure did not significantly affect anxiety-like behavior, but it stimulated depression-like behavior parameters in forced swimming tests. It was determined that geraniol significantly decreased the increased immobility time due to stress ($p<0.05$). Moreover, it was observed that stress exposure and geraniol administration did not significantly affect hippocampal ACh levels ($p>0.05$). On the other hand, chronic stress significantly decreased AChE levels ($p<0.05$). Geraniol treatment did not significantly change AChE levels ($p>0.05$).

Conclusion: Taken together, our findings revealed that restraint stress induces depression-like behavior in rats, while geraniol treatment has antidepressant-like effects. However, we suggest that the molecular mechanism of the antidepressant-like effect of geraniol be investigated with further studies.

Key Words: Geraniol, anxiety/depression, hippocampus, acetylcholine, acetylcholinesterase

Giriş

Kronik stresin uzun vadeli etkileri arasında anksiyete/depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu önemli yer tutmaktadır (1). Strese bağlı anksiyete/depresyon yaygın bir şekilde görülür ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerin de dahil olduğu çok sayıda yüksek bilişsel fonksiyondaki bozulma anksiyetenin sonuçları arasında gösterilmektedir (2). Kronik kısıtlama stresi (KKS) depresyonda ortaya çıkan davranışsal değişiklikler, gen ekspresyonu, beyin fonksiyonel bağlantıları ve hipokampal hacim değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (3). Artan kanıtlar, depresyonda amigdala, talamus, striatum, hipokampus, prefrontal ve singulat korteks gibi beyin bölgelerindeki değişikliklerin önemli rol oynadığını göstermektedir (4). Dahası, kronik strese maruziyetin

çeşitli hastalıklara yakalanma riskini belirgin şekilde arttırabileceği ifade edilmiştir (5).

Son çalışmalar kemirgenlerde anksiyete/ depresyon benzeri davranışın ortaya çıkışında kolinerjik sistemin rolüne işaret etmektedir (6, 7). Kolinerjik sistemdeki değişiklikler, duygu durum bozukluklarının moleküler mekanizmasının anlaşılmasında kritik öneme sahiptir. Önceki bir çalışmada aktif olarak depresyonda olan hastalarda asetilkolin (ACh) düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (5). Hipokampus anksiyete/depresyon benzeri davranışların düzenlenmesinde rol oynadığı bilinen önemli bir beyin bölgesidir. Deneysel bir çalışmada anksiyete/depresyonun hipokampal asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesini değiştirebileceği gösterilmiştir (8). Bu nedenle kronik strese bağlı deneysel anksiyete /depresyon modelinde hipokampal kolinerjik sistemi düzenleyebilme potansiyeline sahip nöroprotektif bileşiklerin rolünün anlaşılması önem arz etmektedir. Bu kapsamda mevcut araştırma, bir monotermen olan geraniolun stres modeli sıçan hipokampusunda ACh ve AChE düzeyleri üzerine etkisini inceleyen öncül bir çalışma niteliğindedir.

Geraniol bazı aromatik bitkilerin uçucu yağlarından izole edilmiş asiklik bir izoprenoid monoterpendir (9). Önceki bir çalışmada, anti-inflamatuar ve nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (10). Geraniol'un kronik öngörülemez hafif stresli fare modelinde prefrontal kortekste nöroinflamasyonu baskılayarak antidepresan benzeri etki gösterdiği bildirilmiştir (11). Benzer şekilde, geraniolun fare beyininde apoptozis ve oksidatif stres azaltarak anksiyolitik ve antidepresan etkisi rapor edilmiştir (12). Farklı bir çalışmada akrilamid nörotoksitesi ile artan AChE düzeylerinin geraniol tedavisi ile azaldığı ifade edilmiştir (13). Bu sonuçlar, stres ile ilişkili anksiyete/depresyon benzeri davranışta geraniolun kolinerjik sistem üzerine düzenleyici role sahip olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın amacı, genç erişkin sıçanlarda geraniolun KKS indüklü anksiyete/depresyon benzeri davranışlar üzerine olan potansiyel etkilerinin davranışsal ve kolinerjik sistem üzerinden incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışmanın etik kurul onayı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığından alındı (protokol No:2021/16).

Hayvanlar: Çalışmada 12 haftalık 21 adet Wistar albino ırkı dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı (n=7). Sırasıyla, I) Kontrol, II) Stres (S) III) Geraniol (GE) +S. Benzer ağırlıklara sahip sıçanlar ısı (23±1 °C, 50±5 % nem) ve ışığı (12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü) standardize edilen laboratuvar koşullarında barındırıldı. Kısıtlama stres protokolünün uygulandığı zaman dilimleri haricinde sıçanlara yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadı.

Kısıtlama Stres Prosedürü: Bir haftalık adaptasyondan sonra kontrol grubu haricindeki sıçanlara KKS paradigması uygulandı. Kısıtlama stres aparatı 23 x 6,5 x 6,5 cm boyutlarında şeffaf pleksiglas malzmeden

yapılmıştır. Stres protokolü önceki bir çalışmadan modifiye edilmiştir (14). Buna göre, KKS 3 hafta süreyle her gün 5 saat olarak uygulandı. Sıçanlar her kısıtlama stresi uygulamasını takiben normal kafeslerine geri bırakıldı.

Açık Alan Testi: Açık alan testi, kemirgenlerde kaygı benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılmaktadır (15). Bu test için kullanılan aparat, koyu gri zemin ve iç duvarlara sahip kare şeklinde pleksiglas kutudan (90 x 90 x 40 cm) oluşmaktadır. Test alanı yazılım ekranında 10 cm'lik küçük karelere bölünerek merkez alan ve kenar bölgeleri belirlendi. Veriler, davranış izleme yazılım programı ANY-maze ile kayıt altına alındı (ANY-maze 5.2, Dublin/İrlanda). Deney aşamasında sıçanlar sırasıyla arenanın ortasına bırakıldı ve davranışları 5 dakika boyunca kaydedildi. Platform her bir testten sonra %70 etanol solüsyonu ile temizlendi, böylece her bir sıçanın davranışı önceki deneğin koku, idrar vb. kalıntılarından etkilenmesinin önüne geçildi. Sıçanların kat ettikleri toplam mesafe (m), ortalama hız (m/s), toplam hareketsizlik (immobilizasyon) süresi (s), merkezde geçirilen süre (s) ve merkeze erişim sayısı puanlandı. Tımarlanma ve şahlanma sayıları manuel olarak skorlandı.

Zorunlu Yüzme Testi: Bu test kemirgenlerde depresyon benzeri davranışları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan deneysel bir test protokolüdür (16). Deneyde kullanılan aparat standart ölçülerde (30 cm çapında, 60 cm yüksekliğinde) şeffaf pleksiglas malzmeden yapılmıştır. Sıçanlar sırasıyla 40 cm su (27±1 °C) ile doldurulmuş bir silindire 6 dakika süreyle yüzmeye bırakıldı. Sıçanlar tipik olarak kaçmak için mücadele davranışı sergiler, ancak bir süre sonra başını suyun üzerinde tutmak için küçük hareketler yaparak hareketsiz kalır ve bu durum davranışsal çaresizlik durumunu yansıtır. Bu test kaçış imkânı olmayan su dolu bir silindirde sıçanların hareketsizlik, yüzme ve tırmanma gibi davranışlarının değerlendirilmesini içerir.

Biyokimyasal Analizler: Biyokimyasal analizler için hipokampus doku homojenatları kullanıldı. Bu amaçla dokular fosfat tampon solüsyonu (pH 7.4) içinde homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar, 10.000 x g'de 15 dakika boyunca 4°C'de santrifüje edildi. Daha sonra elde edilen süpernatantlar biyokimyasal analizler için kullanıldı.

Asetilkolin Düzeylerinin Belirlenmesi: ACh, hipokampustan elde edilen doku homojenatlarında üreticinin tavsiyelerine göre sıçan spesifik ELISA kiti (No: E-EL-0081, Elabscience) kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ng/g doku cinsinden sunuldu.

Asetilkolinesteraz Aktivitesinin Belirlenmesi: AChE seviyeleri ELISA kiti (E-EL-R0355, Elabscience) kullanılarak belirlendi. Örneklerdeki protein konsantrasyonu, Bradford yöntemine göre analiz edildi (17). Sonuçlar U/mg protein cinsinden verildi.

İstatistiksel Analiz: Analizler GraphPad Prism 8.0 programı ile gerçekleştirildi. Veriler ortalamanın standart hatası (ortalama ±SEM) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile

değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilere tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından çoklu karşılaştırma için post hoc Tukey testi uygulandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Geraniol'un KKS Modeli Sıçanlarda Anksiyete Benzeri Davranış Üzerine Etkisi: Bu çalışmada sıçanlarda geraniolun potansiyel anksiyolitik etkisini araştırmak için açık alan testi kullanıldı. Sonuçlarımız tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre, 21 gün süreyle KKS maruziyeti ve geraniol uygulaması sıçanların toplam kat ettikleri mesafe ve merkezde geçirdikleri süreleri anlamlı olarak değiştirmedikleri gözlemlendi ($P > 0.05$). Benzer şekilde, şahlanma sayısı da gruplar arasında anlamlı değildi ($P > 0.05$). Bununla birlikte, GE+ stres grubunda tımarlanma (temizlenme) sayıları stres grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 1. Açık alan testi davranış parametreleri

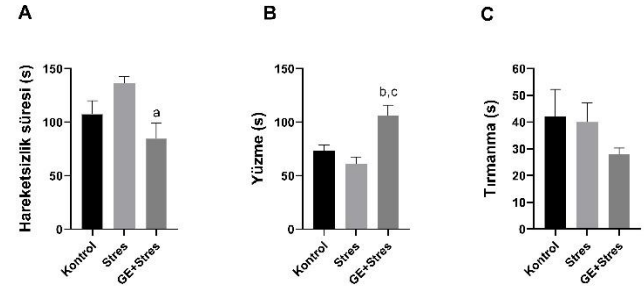
	Kontrol	Stres	GE+Stres
Kat edilen toplam mesafe (m)	16.19±4.94	17.27±4.67	15.93±1.84
Merkezde harcanan süre (s)	18.55±1.42	20.01±1.44	10.54±3.54
Merkeze giriş sayısı	6.50±4.23	6.13±3.60	5.57±2.44
Toplam hareketsizlik süresi (s)	171.13±3.13	149.67±4.09	166.53±1.71
Ortalama hız (m/sn)	0.054±0.016	0.057±0.015	0.053±0.006
Tımarlanma sayısı	4.3±0.97	4±0.33	6.6±0.77 ^a
Şahlanma sayısı	16±4.27	12.3±2.50	13.33±2.01

Tüm veriler ortalama ±SEM olarak sunuldu (n=7). Kısaltmalar: GE, geraniol.

^a $p < 0.05$ stres grubu ile karşılaştırıldığında

Geraniol'un KKS Modeli Sıçanlarda Depresyon Benzeri Davranışlar Üzerine Etkisi: Zorunlu yüzme testinde hareketsizlik, tırmanma ve yüzme davranışları skorları Şekil 1'de gösterilmiştir. Hareketsizlik süresi açısından stres ile kontrol grupları arasında belirgin bir fark bulunmadı ($p = 0.21$). Bununla birlikte, geraniol tedavisi stres grubuna göre hareketsizlik süresini anlamlı olarak düşürdü (Şekil 1A, $p < 0.05$). Hareketsizlik süresindeki artış davranışsal umutsuzluk belirteçleri arasındadır. Şekil 1B'de gösterildiği gibi yüzme süreleri açısından kontrol ile stres grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ancak, geraniol uygulanan grubun yüzme süresi hem stres hem de kontrol grubundan belirgin ölçüde yüksek bulundu (Şekil 1B,

$p < 0.01$). Diğer yandan, sıçanların tırmanma süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Şekil 1C, $p > 0.05$).



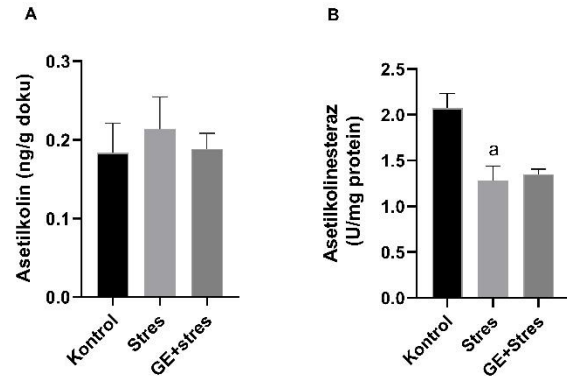
Şekil 1. Zorunlu yüzme testi parametreleri. Değerler ortalama ± SEM olarak sunulmuştur (n=7). Kısaltmalar: GE, geraniol

^a $p < 0.05$, stres grubuna göre,

^b $p < 0.01$, kontrol grubuna göre,

^c $p < 0.01$, stres grubuna göre

Geraniol'un KKS Modeli Sıçanlarda Hipokampal ACh ve AChE Düzeylerine Etkisi: Kontrol (0.18 ± 0.04) ile karşılaştırıldığında hem stres (0.21 ± 0.03) hem de GE+stres grubunun (0.19 ± 0.02) ACh düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Şekil 2A, $p > 0.05$). Diğer yandan, stres grubu (1.281 ± 0.19) AChE düzeyleri kontrole (2.071 ± 0.20) göre düşük bulundu (Şekil 2B, $p < 0.01$). İlave olarak, GE uygulaması yalnızca stres uygulanan gruba göre AChE düzeyini belirgin olarak değiştirmedir ($p > 0.05$).



Şekil 2. Kronik kısıtlama stresi ve geraniol uygulamasının hipokampus dokusunda asetilkolin ve asetilkolinesteraz düzeylerine etkisi. Değerler ortalama ±SEM olarak sunulmuştur (n=7). Kısaltmalar: GE, geraniol

^a $p < 0.05$, kontrol grubuna göre

Tartışma

Bu çalışmada, KKS uygulanan erişkin sıçanlarda anksiyete/depresyon benzeri davranış üzerine geraniolun potansiyel etkileri araştırıldı. Bu kapsamda, KKS ve geraniolun davranışsal ve hipokampal kolinerjik sistem üzerine etkilerine odaklanıldı. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar üç haftalık KKS uygulamasının sıçanlarda anksiyete benzeri davranışını belirgin olarak etkilemediği, motivasyon kaybının ve umutsuzluk davranışının bir

yansıması olan hareketsizlik süresini uzatarak depresyon benzeri davranışa neden olduğunu gösterdi. Diğer yandan, stres uygulanan sıçanlarda geraniolun hipokampal kolinerjik belirteçler üzerine belirgin etkisi olmadığı tespit edildi.

Kronik stres, depresyon için önemli bir risk faktörüdür. Kemirgenlerde deneysel KKS uygulaması hastalığın patofizyolojik mekanizmasını incelemek ve antidepresanları keşfetmek için ideal bir model olarak kabul edilmektedir. Önceki bir çalışmada, 21 gün süreyle KKS'ye maruziyetin farelerde anksiyete ve depresyon benzeri davranışları uyardığı rapor edilmiştir (18). Benzer şekilde, 4 hafta süreyle KKS maruziyetinin sıçanların hareketsizlik süresini belirgin olarak uzattığını gösteren sonuçlar bildirilmiştir (19). Bu çalışmada elde edilen bulgular KKS'nin belirgin şekilde depresyon benzeri davranışı uyardığını gösterdi. Diğer yandan, geraniol tedavisinin sıçanlarda hareketsizliği azaltmakla birlikte yüzme davranışı skorunu olumlu etkileyerek depresyon benzeri davranışı azalttığı gözlemlendi. Majdi ve ark., geraniolun fare beyinde oksidatif stres ve apoptozisi azaltarak güçlü anksiyolitik ve antidepresan etkisini rapor etmiştir (12). Bununla birlikte, bu çalışmanın bulguları geraniolun ambulasyon başta olmak üzere anksiyete benzeri davranışı yansıtan parametreler üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olduğunu gösterdi. Ortaya çıkan bu farklılığın başlıca her iki çalışmada uygulanan stres süresinin farklı olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Önceki bir çalışmada, nöroproteksiyon ve anti-inflamasyon aktivitelerine sahip olan geraniolun 3 hafta boyunca kronik öngörülemez hafif strese maruz kalan farelerde depresyonla ilgili davranışları önemli ölçüde hafiflettiği ortaya konulmuştur. Bu etkiler başlıca proinflatuar sitokin düzeylerinin baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (11). Diğer yandan, farklı bir çalışmada, geraniolün sıçanlarda şahlanma sayısını azalttığı hareketsizlik süresinde ise belirgin bir artışa neden olduğu ortaya konulmuştur (10). Birlikte değerlendirildiğinde, geraniolün depresyon benzeri davranış üzerine etkilerinin değişken olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 463-475.
2. Volek BA, Petelin DS, Akhupkin RV, Malyutina A.A. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2018; 10: 78-82.
3. Seewoo BJ, Hennessy LA, Feindel KW, et al. Validation of chronic restraint stress model in young adult rats for the study of depression using longitudinal multimodal MR imaging. *eNeuro* 2020; 7: 1-22.
4. Yang L, Zhao Y, Wang Y, et al. The effects of psychological stress on depression. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13: 494-504.
5. Saricicek A, Esterlis I, Maloney KH, et al. Persistent β^2 -nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 851-859.
6. Mineur YS, Picciotto MR. Nicotine receptors and depression: Revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 580-586.
7. Anderson SM, Brunzell DH. Anxiolytic-like and anxiogenic-like effects of nicotine are regulated via diverse action at β^2 -nicotinic acetylcholine receptors. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 2864-2877.
8. Luo G, Wei R, Niu R, Wang C, Wang J. Pubertal exposure to Bisphenol A increases anxiety-like behavior and decreases acetylcholinesterase activity of hippocampus in adult male mice. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 177-180.
9. Lei Y, Fu P, Jun X, Cheng P, Medicine C. Pharmacological Properties of Geraniol – A Review. Published online 2019; 85: 48-55.
10. Medeiros KAAL, Dos Santos JR, Melo TCS, et al. Depressant effect of geraniol on the central nervous system

Akut ve kronik stresin kemirgenlerin başta hipokampus ve frontal korteks olmak üzere beyin dokularında AChE aktivitesini belirgin şekilde azalttığı rapor edilmiştir (20, 21). AChE aktivitesinde bir azalmanın beyinde kolinerjik aktivitede bir artışa neden olup bu durumun bilişsel fonksiyon kaybıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (22). Bu çalışmanın bulguları KKS'nin sıçanlarda AChE aktivitesini azalttığını gösterdi. Diğer yandan, stres gurubu ile karşılaştırıldığında geraniol uygulamasının hipokampus AChE aktivitesinde ılımlı bir artış meydana getirmesine karşın bu artışın anlamlı olmadığı tespit edildi. Ancak, önceki bir çalışmada geraniolün AChE aktivitesini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (13). Bu sonuç stresin hipokampal AChE üzerindeki inhibitör etkisinin geraniole göre daha belirgin olabileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları kronik stres ve geraniolün hipokampusun ACh düzeylerinde belirgin bir değişiklik oluşturmadığını gösterdi. Birlikte değerlendirildiğinde, bu çalışmanın davranış sonuçları depresyon benzeri davranışın azalmasında hipokampustaki kolinerjik aktivitenin rolünün sınırlı olduğunu ortaya koymuştur. Dahası, mevcut bulgular geraniolün antidepresan benzeri etkisine beyindeki farklı sinyal yollarının aracılık edebileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışma bazı sınırlılıklara sahiptir. Mevcut çalışmanın primer odağını geraniolün genç erişkin sıçanlarda anksiyete/depresyon benzeri davranışla kolinerjik sistem üzerine etkileri oluşturmuştur. Bu nedenle ilk olarak, çalışmada depresyonun patogenezinde aktif rol oynayan monoaminlerin düzeylerini ölçemediğimizi ifade ediyoruz. Diğer yandan, çalışmanın sınırlılıkları arasında geraniolün tek doz kullanılması ve erkek sıçanlardaki muhtemel etkilerin araştırılmamış olmasını da gösteriyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışmada kısıtlama stresinin erişkin sıçanlarda depresyon benzeri davranışı arttırdığı geraniol tedavisinin ise antidepresan benzeri etkiye neden olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar geraniolün depresyon tedavisi için terapötik bir hedef olarak düşünülebileceği hipotezini destekler.

- of rats: Behavior and ECoG Power Spectra 2018; 1: 1-8.
11. Deng X, Xue J, Li H, et al. Geraniol produces antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress mice model. *Physiol Behav* 2015; 152: 264-271.
 12. Majdi A, Hosseini SH, Roozbeh M, Mohammadi A. Antidepressant and Anxiolytic Effects of Geraniol in Mice: The Possible Role of Oxidative Stress and Apoptosis 2019; 21: e91593.
 13. Prasad SN, Muralidhara M. Neuroprotective effect of geraniol and curcumin in an acrylamide model of neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*: Relevance to neuropathy. *J Insect Physiol* 2014; 60: 7-16.
 14. Sántha P, Pákási M, Fazekas ÖC, et al. Restraint stress in rats alters gene transcription and protein translation in the hippocampus. *Neurochem Res* 2012; 37: 958-964.
 15. Sahin Z, Ozkurkculer A, Kalkan OF, et al. Investigation of effects of two chronic stress protocols on depression-like behaviors and brain mineral levels in female rats: An evaluation of 7-day immobilization stress. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 660-667.
 16. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977; 266: 730-732.
 17. Bradford M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976; 72: 248-254.
 18. Zhao X, Seese RR, Yun K, Peng T, Wang Z. The role of galanin system in modulating depression, anxiety, and addiction-like behaviors after chronic restraint stress. *Neuroscience* 2013; 246: 82-93.
 19. Ning J, Jing-Wei L, Hai-Xia W, et al. Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg1 in the chronic restraint stress-induced rat model. *Digit Chinese Med* 2019; 2: 207-218.
 20. Das A, Rai D, Dikshit M, Palit G, Nath C. Nature of stress: Differential effects on brain acetylcholinesterase activity and memory in rats. *Life Sci* 2005; 77: 2299-2311.
 21. Srikumar BN, Raju TR, Shankaranarayana Rao BS. The involvement of cholinergic and noradrenergic systems in behavioral recovery following oxotremorine treatment to chronically stressed rats. *Neuroscience* 2006;143: 679-688.
 22. Das A, Kapoor K, Sayeepriyadarshini AT, et al. Immobilization stress-induced changes in brain acetylcholinesterase activity and cognitive function in mice. *Pharmacol Res* 2000; 42: 213-217.