

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DULOKSETİNİN RAT BEYİN DOKULARINDAKİ OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. Kadir KARAKUŞ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan ÖZCANKAYA**

**II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Efkan UZ**

ISPARTA - 2011

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DULOKSETİNİN RAT BEYİN DOKULARINDAKİ OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. Kadir KARAKUŞ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ramazan ÖZCANKAYA

II. DANIŞMAN

Doç. Dr. Efkan UZ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 2183-TU-10 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve destek olan, kendisiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Ramazan ÖZCANKAYA'ya; Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini paylaşarak her zaman yanımda olan güleryüz ve hoşgörülerini eksik etmeyen değerli hocalarım Doç. Dr. İbrahim EREN ve Yrd. Doç. Dr. İnci Meltem ATAY'a; Uzmanlık tezimdaki destek ve katkılarından dolayı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı hocalarım Doç. Dr. Efkan UZ ve Doç. Dr. H. Ramazan YILMAZ'a; Tezimin hazırlanmasında laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Ayşe YİĞİT'e; Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin diğer çalışanlarına; Eğitim hayatım boyunca bana her türlü maddi ve manevi desteği sağlayan sevgili aileme; Desteği, fedakârlığı, sevgisi ile her zaman yanımda olan eşim Dr. Seher KARAKUŞ'a ve mutluluk kaynağım olan biricik oğlum İbrahim Yiğit'e;

Teşekkür ederim...

Dr. Kadir KARAKUŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Antidepresan İlaçlar	4
2.1.1. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri.....	4
2.1.2. Trisiklik Antidepresanlar	5
2.1.3. Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI).....	6
2.1.4. Alfa 2 Adrenoreseptör Antagonistleri.....	7
2.1.5. Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri	8
2.1.6. Noradrenalin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri	8
2.1.7. Serotonin ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri.....	9
2.2. Duloksetin	10
2.2.1. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri	10
2.2.2. Farmakodinamisi.....	11
2.2.3. Farmakokinetiği	12
2.2.4. Yan Etkileri	13
2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri	15
2.3.1. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)	17
2.3.2. Süperoksit Radikali	17
2.3.3. Singlet Oksijen.....	18
2.3.4. Hidrojen Peroksit	18
2.3.5. Nitrik Oksit	18
2.3.6. Serbest Radikallerin Hücreler Üzerindeki Etkileri	19
2.3.6.1. Lipidlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler.....	20
2.3.6.2. Proteinlere Etkileri	20
2.3.6.3. Karbonhidratlar Üzerinde Etkileri.....	20
2.3.6.4. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri	21
2.3.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	21

2.3.7.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	22
2.3.7.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	22
2.3.7.1.2. Katalaz (CAT).....	22
2.3.7.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	23
2.3.8. Adenozin Deaminaz (ADA).....	24
2.3.9. Ksantin Oksidaz (XO).....	25
2.4. Depresyon ve Oksidatif Stres.....	26
2.5. Antidepresanlar ve Oksidatif Stres.....	288
3. MATERYAL METOD	31
3.1. Materyal	31
3.1.1. Deney Hayvanları	31
3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Aletler.....	31
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
3.2. Metod	33
3.2.1. Deneysel Model	33
3.2.2. Anestezi ve Doku Örnekleri.....	33
3.2.3. Numunelerin Korunması, Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması	34
3.2.4. Dokularda Biyokimyasal Analizler.....	34
3.2.4.1. Katalaz Enzim Aktivitesinin Tayini.....	34
3.2.4.2. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini	35
3.2.4.3. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Tayini.....	35
3.2.4.4. Adenozin Deaminaz Enzim Aktivitesinin Tayini	36
3.2.4.5. Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini	36
3.2.4.6. Nitrik Oksit Miktarının Tayini	36
3.2.4.7. Malondialdehit Miktarının Tayini.....	37
3.2.4.8. Numunelerde Protein Tayini	37
3.2.5. İstatistiksel Analizler.....	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
ÖZET.....	51
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

·OH	: Hidroksil radikali
¹O₂	: Tekli (singlet) oksijen
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
ADA	: Adenozin deaminaz
AMP	: Adenozin monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
C_{max}	: Maksimum plazma konsantrasyonu
CAM	: Kalmodulin
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: Katalaz
CYP	: Sitokrom p450
D1	: Dopamin 1
D2	: Dopamin 2
DA	: Dopamin
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FMN	: Flavin mononükleotid
GR	: Glutatyon redüktaz
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutatyon
GST	: Glutatyon-S-Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HO₂·	: Perhidroksil radikali
MAO	: Mono amino oksidaz
MAOI	: Mono amino oksidaz inhibitörü
MDA	: Malondialdehit
NE	: Norepinefrin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazolium
NMDA	: N-metil-D-aspartat

NRI	: Noradrenalin geri alım inhibitörü
NO	: Nitrik oksit
NO₂	: Nitrojen dioksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O₂	: Moleküler oksijen
O₂⁻	: Süperoksit anyon radikali
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
RİMA	: Geri dönüşlü mono amino oksidaz inhibitörü
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SNRI	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
T_{max}	: Maksimum plazma konsantrasyonu için geçen süre
t_{1/2}	: Eliminasyon yarı ömrü
TBA	: Tiobarbütirik asit
TSA	: Trisiklik antidepresan
XO	: Ksantin oksidaz

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Ülkemizde kullanılan MAOI'leri	5
Tablo 2. Ülkemizde kullanılan TSA'lar	6
Tablo 3. Ülkemizde kullanılan SSRI'ların özellikleri.....	7
Tablo 4. Ülkemizde kullanılan Alfa 2 adrenoreseptör antagonistleri.....	8
Tablo 5. Ülkemizde kullanılan Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri.....	8
Tablo 6. Ülkemizde kullanılan Noradrenalin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri.....	9
Tablo 7. Ülkemizde kullanılan SNRI'ların Özellikleri	9
Tablo 8. Rat beyin Dokusu Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Glutasyon Peroksidaz, Ksantin Oksidaz, Adenozin Deaminaz Enzim Aktiviteleri, Malondialdehit ve Nitrik Oksit Seviyeleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Duloksetinin kimyasal yapısı.....	10
Şekil 2. Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu.....	16
Şekil 3. NOS aracılı NO oluşumu.....	19

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplardaki beyin dokusu SOD enzim aktiviteleleri.	40
Grafik 2. Gruplardaki beyin dokusu CAT enzim aktiviteleleri.	40
Grafik 3. Gruplardaki beyin dokusu GSH-Px enzim aktiviteleleri.....	41
Grafik 4. Gruplardaki beyin dokusu MDA düzeyleleri.	41
Grafik 5. Gruplardaki beyin dokusu NO düzeyleleri.....	42
Grafik 6. Gruplardaki beyin dokusu XO enzim aktiviteleleri.....	42
Grafik 7. Gruplardaki beyin dokusu ADA enzim aktiviteleleri.....	43

1. GİRİŞ

Depresyon yaygınlığı, kişisel ve toplumsal maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda en önemli psikiyatrik bozukluklardan birisi olmanın ötesinde ciddi bir halk sağlığı sorunudur (1).

Major depresif bozukluk yaşam boyu yaygınlığı erkeklerde % 5–12, kadınlarda % 10–25 olan yaygın bir bozukluktur (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre depresyon, tüm hastalıklar arasında görülme sıklığı açısından dördüncü sırada olan, tedavi edilmediğinde intihar gibi çok ciddi riskleri taşıyan ve yaşam kalitesini bozan önemli bir ruhsal bozukluktur. Gerek ilaç endüstrisi destekli ve gerekse bağımsız çok sayıda çalışma ile etkinlikleri test edilen ve kanıtlanan birçok ilaç antidepresan olarak ruhsat alabilmiştir. İşte bu yüzden antidepresanlar yarım asırdan fazla bir süredir güvenle kullanılmaktadır (3).

Duloksetin, serotonin ve norepinefrin emilimini inhibe eden güçlü, çift etkili bir antidepresandır. Preklinik çalışmalar serotonin ve noradrenalin üzerine göreceli olarak daha dengeli ve güçlü geri emilim inhibisyonu sağladığı yönündedir (4). Muskarinik, histaminerjik, dopaminerjik, α -adrenerjik ve opioid reseptörlerine anlamlı bir afinitesi yoktur (5). Duloksetin yaygın bir metabolizmaya uğrar ve sirkulasyondaki major metabolitleri anlamlı bir şekilde farmakolojik aktivitesine katkıda bulunmaz. Preklinik çalışmalar duloksetinin nöronal serotonin ve norepinefrin emiliminin güçlü bir inhibitörü ama dopamin emiliminin zayıf inhibitörü olduğunu göstermiştir (6).

Yüksek oksijen tüketimi (organizmanın total oksijen ihtiyacının %20'si), yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri (oksidasyona yatkın), yüksek oranda demir +2 ve düşük antioksidan enzim seviyeleri beynin oksidatif strese karşı hassas olmasına katkıda bulunur. Oksidatif stres; reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin üretilmesi ve bunların antioksidan sistem tarafından yetersiz ayrıştırılması nedeniyle bu iki sistem arasındaki dengenin bozulmasıdır. Bu defans sistemleri enzimatik antioksidanları; superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon reduktaz (GR), katalaz (CAT), ve paraoksonaz (POR) gibi ve redükte glutatyon (GSH), provitamin A, vitamin C ve E, koenzim Q, eser elementlerden çinko, selenyum ve bakır gibi nonenzimatik antioksidan sistemleri oluşturur (7).

Oksidatif stres; Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, şizofreni, bipolar ve major depresif bozukluk gibi birçok nöropsikiyatrik hastalığa neden olmaktadır. Oksidatif stres lipitlere, proteinlere, nükleik asitlere ve diğer hücrel yapılaraya çok zararlıdır ve böylece normal metabolizmayı bozarak hücrel ölüme neden olur. Serbest radikal üretimi sonucunda olan lipid peroksidasyon süreci bu hasarın en iyi bilinen yoludur (8). Lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit seviyesinin ölçümü dokusal hasarın iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (9).

Beyinde reaktif oksijen ürünlerinin zararlı etkisini nötralize eden antioksidan düzenekler vardır. Depresyonda antioksidan düzeneklerin kaybolması ve proinflatuvar sistemdeki değişiklikler serbest radikal oluşumunu artırır (10). Depresif hastalarda, hidroksil ve oksijen radikallerini mükemmel bir şekilde toplayan monoaminlerin artmış monoamin katabolizması nedeniyle eksikliği vardır. (11,12). Aynı zamanda antioksidan vitamin olan askorbik asit de serbest radikal hasarına karşı koruyarak önemli rol oynamaktadır (11,13). Beyinde hidroksil ve süperoksit anyonlarının artmış üretimi ve antioksidan sistemlerin yetersizliğine bağlı olarak yetersiz yıkımları depresif hastalarda oksidatif stresi artırabilmektedir (11,12,14).

Major depresyon artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile birlikte (15). Yapılan birçok çalışma; reaktif oksijen ürünlerinin nöronal hasarı indüklediğini göstermekte ve bununla depresyonun patofizyolojisinde önemli rolü olduğuna işaret etmektedir. Olasılıkla membran omega 3 poliansatüre yağ asitlerinde (PUFA) patoloji olması, glutasyon reduktaz, glutasyon peoksidaz (GSH-Px) , katalaz ve süperoksit dismutaz enzim aktivitelerinde azalma ve vitamin E seviyelerinde azalma oksidatif hasarı desteklemektedir (10,16-18). Ayrıca depresyonun serum malondialdehit (MDA) düzeylerinde artış ile ve azalmış plazma askorbik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (11).

Antidepresan ilaçların endojen beyin dokusundaki antioksidan durum üzerine olan etkisini araştıran çok az hayvan çalışması vardır. Bu yüzden bu ilaçların oksidatif stres ve buna bağlı hasar üzerine etkilerini anlamak oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar antidepresan ilaçların depresyonla birlikte bozulmuş olan oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve antioksidan enzimlere farklı etkileri

olduğunu göstermişlerdir. Fakat antidepresanların direkt olarak oksidan-antioksidan sistem üzerine etkileri konusunda yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır.

Biz bu araştırmamızda yeni bir antidepresan ilaç olan duloksetinin rat beyin dokularındaki oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistemle ilişkili olan süperoksit dismutaz, ksantin oksidaz, glutatyon peroksidaz, adenozin deaminaz, katalaz enzim aktivitelerine ve malondialdehit ile nitrik oksit seviyeleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçlar başta depresyon olmak üzere pek çok psikiyatrik bozuklukta kullanılan ilaçlardır. Major depresyonun tedavisinde ilk kullanılan ilaçlar imipramin ve amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlardır (TSA) ve bu amaçla kullanımları 1960'lı yılların başlarında gerçekleşmiştir. Aynı yıllarda monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) üzerinde de yoğun çalışmalar yapılmıştır. Ancak ilk bulunan MAO inhibitörlerinin gerek toksik risklerinin yüksek olması gerekse ciddi besin ve ilaç etkileşimlerine yol açmaları gibi nedenlerden dolayı kullanımları sınırlı kalmıştır. Söz konusu ilaçlardan yıllar sonra, özellikle TSA'lara bağlı kardiyak toksisite, konvülfif nöbetler ve deliryum gibi ciddi yan etkilerin gözlenmesiyle, yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bunların çoğu seçici serotonin geri alım inhibitörleri (Ör; fluoksetin gibi) olup son 15 yıldır en yaygın reçete edilen antidepresanlar haline gelmişlerdir. Daha sonra venlafaksin, milnasipran gibi seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri geliştirilmiştir (19). Duloksetin son zamanlarda depresyon tedavisinde kabul edilen serotonin ve norepinefrin geri emilimini inhibe eden dual etkili bir antidepresandır (20).

2.1.1. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

İlk olarak geliştirilen antidepresanlar olup monoamin oksidaz A ve B enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Bu grupta ülkemizde sadece moklobemid bulunmaktadır (21). Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (MAOI'leri) çok etkin antidepresan ve anksiyolitik ilaçlardır, ancak tiramine bağlı hipertansiyon krizlerinden kaçınmak için izlenmesi gereken diyet önlemlerinden dolayı diğer antidepresanlara göre daha az sıklıkta kullanılırlar. Diyetteki tiraminin MAO ile gastrointestinal metabolizması MAOI ile etkisiz kılındığında yıkılamayan tiraminin dolaşıma katılarak hipertansiyon krizine neden olan güçlü bir pressör etki gösterebilir. Bu nedenle, MAO'nun yeterli konsantrasyonda yeniden sentezlenmesine izin verecek şekilde, bir geri dönüşümsüz MAOI'nin son dozundan iki hafta sonraya kadar tiramin içeren yiyeceklerden kaçınılmalıdır (22).

MAOI'leri yıkılımlarını inhibe ederek biyojenik amin nörotransmitter seviyelerini artırır. Bugün var olan MAOI'leri fenelzin, izokarboksazid, tranilsipromin ve selejilindir. Selejilin parkinsonizm tedavisinde kullanılan selektif tip B MAO (MAO B) inhibitörüdür. MAO A geri dönüşümlü inhibitörleri (RİMA'lar) daha yeni bir sınıftır ve daha az diyet kısıtlaması gerektirirler. RİMA'nın son dozundan 16–48 saat sonra MAO A normal etkinliğine döner. Bu yüzden RİMA'lar için diyet kısıtlaması daha esnektir sadece yüksek konsantrasyonlarda tiramin içeren yiyeceklere uygulanır ve son RİMA dozundan 3 gün sonrasına kadar sakınmak gerekir (22).

Tablo 1. Ülkemizde kullanılan MAOI'leri (23).

Etken Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Başlangıç dozu (mg/gün)	Teröpatik doz aralığı (mg/gün)	Yarı Ömrü (saat)
Moklobemid	Aurorix 150-300 mg tb	150	300–600	1-4 saat

2.1.2. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (opipramol, klomipramin, imipramin, amitriptilin, maprotilin), serotonin ve noradrenalin gerialım pompalarını, çok az olarak da dopamin gerialım pompalarını inhibe ederek etki gösterirler (21). 1950'li yılların başlarında rastlantısal olarak keşfedilmiş bileşiklerdir. Bu yüzden depresyonun tedavisi için gerekli olan noktaları etkiledikleri gibi gerekli olmayan noktalarda da etkileri olur, böylece yan etkileri ortaya çıkar. Oysa bu ilaçların etkileri son derece iyidir ve antidepresan etki açısından altın standarttır. Yan etkileri ve toksisite riskleri nedeniyle son zamanlarda kullanıldıkları alanlar sınırlanmıştır (24).

Yan etki profili (antihistaminik yan etki nedeniyle kilo artışı, sedasyon; antikolinerjik yan etki nedeniyle konstipasyon, bulanık görme, ağız kuruluğu, sedasyon; α 1 blokaj nedeniyle baş dönmesi ve kan basıncı düşüklüğü) ve intihar girişimlerinde kullanımında ölüm riskini artırması nedeniyle kullanımı azalmıştır. Bu grup ilaçların yüksek dozları güvenli değildir (21). TSA'lar normal tedavi edici doz aralığında verildiğinde bile taşıkardi, T dalgasında düzleşme, QT aralığında uzama, ST segmentinde çökmeye sebep olabilirler. Yüksek dozda öldürücü

olabilirler. Ajitasyon, deliryum, konvulsiyon, bağırsak ve mesane paralizisi kan basıncı ve ateş düzensizlikleri, midriyazis ve koma belirtileri ortaya çıkar. Ortaya çıkan kardiyak ritim bozuklukları tedaviye yanıt vermeyebilir. TSA'lar uzun etkili olduklarından aritmi oluşturma riskleri 3–4 gün sürer, dolayısıyla TSA intoksikasyonunda hastaların ilk birkaç gün yoğun bakım ünitesinde takip edilmeleri gerekir (25).

Tablo 2. Ükemizde kullanılan TSA'lar (23,26)

Etken Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Başlangıç dozu (mg/gün)	Teropatik doz aralığı (mg/gün)	Yarı Ömrü (saat)
İmipramin	Tofranil 10-25 mg drj	20-50	100-150 Azami 300	6
Klomipramin	Anafranil 10-25-75 mg SR tb.	50	100-150 Azami 300	17-28
Amitriptilin	Laroxyl 10-25 mg drj.	20-50	100-150 Azami 300	9-25
Opipramol	İnsidon 50 mg drj.	50	50-100 Azami 200	6- 24

2.1.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI'lerden ilki olan fluoksetin ilk defa 1998 yılında A.B.D.'de kullanıma sunulmuştur. Etkinlikleri TSA'larla denk olmasına rağmen yan etkileri belirgin bir şekilde daha azdır. TSA'lardan farklı olarak yüksek dozlarda kardiyak iletim anormalliği yapmazlar ve nöbet yapma eğilimleri azdır. Bu yüzden SSRI'lar depresyon tedavisinde bir dönüm noktasıdır (27).

Bu grup ilaçların önemli üstünlüklerinden biri de kolay tolere edilebilmeleridir. Bu özellikleri ile hastaların tedaviye uyumları daha kolay olmaktadır. SSRI'ların karşılaştırmalı çalışmalarda birbirine göre bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Ancak birine yanıt vermeyen bir olgu diğerine yanıt verebilmektedir. Doz aralığı, yarılanma ömürleri, doz ve plazma düzeyi arasındaki ilişki, yaşla ilişkileri de değişkenlik gösterebilmektedir. Bu grup ilaçların temel etki yolu serotonin üzerinedir. Antidepresan etki için bu zorunlu gözükmektedir (28).

Bu grupta sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram yer almaktadır. Huzursuzluk, motor hareketlerde değişim, cinsel fonksiyon bozukluklar,

diyare gibi yan etkileri olabilir. Özellikle ek medikal hastalığı olanlara ve yaşlılarda çoklu ilaç kullanımında sorun oluşturabilecek sitokrom enzim düzeyindeki etkileşmelere dikkat edilmelidir (21).

Tablo 3. Ülkemizde kullanılan SSRI'ların özellikleri (29,26)

Etken Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Başlangıç dozu (mg/gün)	Teropatik doz aralığı (mg/gün)	Yarı Ömrü (saat)
Fluoksetin	Prozac 20 mg kap.	20	20–40	24–72
Fluvoksamin	Faverin 50-100 mg tb.	50	50–200	15
Sertralin	Lustral 50 mg tb.	50	50–200	25
Paroksetin	Seroxat 20 mg tb.	20	20–50	<20
Sitalopram	Cipram 20 mg tb.	20	20–60	35
Essitalopram	Cipralelex 10 mg tb.	10	10–20	32

2.1.4. Alfa 2 Adrenoreseptör Antagonistleri

Diğer antidepresanlardan farkları, serotonin ve noradrenalin düzeylerini monoaminleri veya monoamin geri alım pompalarını inhibe etmeden arttırmalarıdır (22). Mianserin tetrasiklik bir yapıdadır. Noradrenalin, serotonin ve dopamin geri emilimini bloke etmez. Monoamin oksidaz inhibisyonu da yapmaz. Etkisini presinaptik alfa–2-adrenerjik yolla yapar. Bu şekilde noradrenalin dönüşümünü artırır (28).

Mirtazapin mianserinin bir tetrasiklik piperazinoazepin analogudur. Santral presinaptik alfa–2-adrenerjik otoreseptör ve heteroreseptör antagonist etkisi olan bir tetrasiklik noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresandır. Postsinaptik serotonin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinde potent bir antagonistidir (30).

Sık görülen yan etkileri uyuşukluk, sedasyon, yorgunluk, ajitasyon, rahatsızlık, tremor, sinirlilik, baş ağrısı, libido azlığı, görme bulanıklığı, vertigo, hipotansiyon, gastrointestinal sistemle ilişkili dispepsi, iştah azlığı, iştah artışı, ağız kuruluğu, ağızda acı tat, kabızlık, bulantı, kusma, ishal, kilo alımı, kilo verme, kardiyovasküler sistemle ilgili olarak da çarpıntı ve taşikardidir (28).

Tablo 4. Ülkemizde kullanılan alfa 2 adreno reseptör antagonistleri (23,26)

Etken Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Başlangıç dozu (mg/gün)	Teröpatik doz aralığı (mg/gün)	Yarı Ömrü (saat)
Mirtazapin	Remeron 30 mg tb.	15	15–45	20–40
Mianserin	Tolvon 10,30 mg tb	15–30	60–120	10–27

2.1.5. Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri

Reboksetin bu grupta ülkemizde pazarlanan tek ilaçtır (21). İlk seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan reboksetin sadece α_2 adreno reseptörlerini etkiler ve antihistaminik ve antikolinergik etkileri yoktur (31). Norepinefrin transportunu selektif bir şekilde inhibe ederek sinaptik norepinefrin seviyelerini artırır (32).

Kısaca NRI olarak bilinir. Bu özelliği ile de enerji azlığı, ilgi ve motivasyon eksikliği gibi belirtilerde daha etkin olması beklenir. Sık izlenen yan etkileri; ağız kuruluğu, insomnia, kabızlık, terlemede artma, hipotansiyon, sık idrara çıkma, idrar retansiyonu, baş dönmesi, pareteziler, taşikardi ve impotanstır (28).

Tablo 5. Ülkemizde kullanılan Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (23,26)

Etken Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Başlangıç dozu (mg/gün)	Teröpatik doz aralığı (mg/gün)	Yarı Ömrü (saat)
Reboksetin	Edronax 4 mg tb	4	4-8	12,5

2.1.6. Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri

Bupropion bu grubun tek örneğidir (21). Preklinik ve klinik veriler göstermektedir ki bupropion ikili norepinefrin ve dopamin geri alım inhibisyonu üzerinden etki etmektedir. Klinik olarak serotonergik etkisinin veya post sinaptik reseptörlere direkt etkisinin yokluğuna rağmen öbür antidepresanlar kadar etkilidir ve yaygın olarak gözlemlenen antidepresan ilişkili yan etkiler olan seksüel disfonksiyon, kilo alımı ve sedasyona neden olmaz (33).

Tablo 6. Ülkemizde kullanılan Noradrenalin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri (23)

Etkin Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Başlangıç dozu (mg/gün)	Teropatik doz aralığı (mg/gün)	Yarı Ömrü (saat)
Bupropion	Zyban 150 mg. Uzamış salınım tb.	150	300-450	21-33

2.1.7. Serotonin ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri

Serotonin ve Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) venlafaksin, milnasipran ve duloksetin olmak üzere üç ilacı içerir. Venlafaksin, milnasipran ve duloksetin serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NE) Emilimini farklı seçicilikte bloke ederler. Yaklaşık potens oranları (5-HT: NE) milnasipran için 1:1, duloksetin için 1:10 ve venlafaksin için 1:30'dur. Yüksek oranda serotonerjik yan etkileri (bulantı, cinsel işlev bozukluğu ile çekilme sorunları) ve doza bağımlı olarak hipertansiyon yaptığı için venlafaksin en az iyi tolere edilebilen SNRI'dır. Buna karşılık duloksetin ve milnasipran iyi tolere edilir ve esansiyel olarak kardiyovasküler toksisiteden yoksundur (34).

Tablo 7. Ülkemizde kullanılan SNRI'ların Özellikleri (23,26,17)

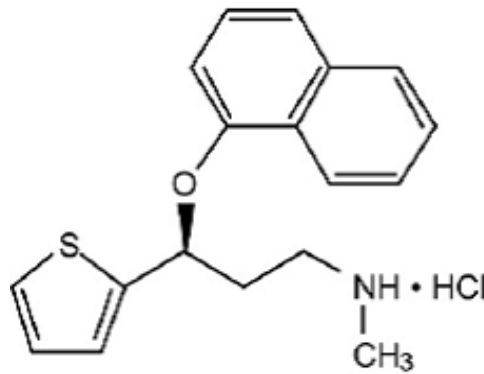
Etkin Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Başlangıç dozu (mg/gün)	Teropatik doz aralığı(mg/gün)	Yarı Ömrü (saat)
Venlafaksin	Efexor 37,5 mb tb. Efexor XR 75, 150 mg kap	37,5	75-300	5-11
Milnasipran	Ixel 25, 50 mg kap.	25	200	8
Duloksetin	Cymbalta 30, 60 mg kap.	30	60-120	12

2.2. Duloksetin

2.2.1. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Duloksetin, (+) –N-metil-3-(1-naftaleniloksi)-3-(2-tiofen)) propanamin yapısındadır. Serotonin ve norepinefrin geri alımını potent ve dengeli bir şekilde bloke eder. Antidepresan etkisinin bu özelliğine bağlı olduğu kabul edilir. Aynı zamanda kronik ve nöropatik ağrı üzerine de etkilidir. Ayrıca anksiyete giderici özelliği mevcuttur. Dopamin geri emilimini de inhibe etmekle birlikte dopamin üzerine etkisi güçlü değildir (36). Şu an Türkiye de olmak üzere tüm dünyada depresyon tedavisinin yanı sıra yaygın anksiyete bozukluğu ve diyabetik periferik nöropatik ağrıda ruhsatlı indikasyonu vardır. Bu kullanım alanlarına ek olarak ABD’de fibromiyalji ve Avrupa’da da stres üriner inkontinansında indikasyon almıştır (36-38).

Duloksetin üriner inkontinansa da kullanılmaktadır. İlaç serotonerjik ve adrenerjik agonist etkisiyle üriner sfinkter kasının daha güçlü kasılmasına yardımcı olmaktadır (1). Başlangıç ve önerilen idame dozu günde bir kez 60 mg’dır (yemekle birlikte veya tek başına). Dozun sabah kahvaltayı takiben alınmasının bulantı yan etkisini en aza indirdiği bilinmektedir. Günde 60 mg’ın üzerindeki dozlar (eşit olarak bölünmüş dozlarda günde maksimum 120 mg’a kadar) klinik çalışmalarda güvenli olarak değerlendirilmiştir (35).



Şekil 1. Duloksetinin kimyasal yapısı (39)

2.2.2. Farmakodinamisi

Duloksetinin depresyon tedavisinde etkinliğinin 5-HT ve NE' nin nöronal geri alımını inhibe etmesiyle olduğu düşünülmektedir. Hayvan modelleriyle yapılan prelinik çalışmalar duloksetinin etkinliğinin monoamin konsantrasyonları üzerine olduğunu göstermiştir (40,41). İnsan ve hayvan monoamin taşıyıcı preparatlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar duloksetinin 5-HT ve NE geri alım taşıyıcılarına (sırasıyla SERT ve NET) yüksek afinitesinin olduğunu göstermiştir (40,42). İnsan denekler üzerindeki in vivo veriler duloksetinin dual monoamin mekanizmasını desteklemektedir (40,43,44). Muskarinik, histamin H1, alfa1 adrenerjik, dopamin D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve opioid reseptörlerine belirgin bir afinitesi yoktur (39,45). Bu reseptörlere bağlı yan etkilere neden olmaz ve MAO'yu etkilemez. Duloksetinin norepinefrin ve serotonin geri emilimi üzerindeki Ki değerleri sırasıyla 7,5 ve 0,8 nM'dir. Birbirine oranı ise 9'dur. Venlafaksin için bu değerler sıra ile 2480 ve ve 82 nM'dir. Oran 30'dur. Bu oranlar duloksetinin norepinefrin geri alımı üzerindeki etkisinin, venlafaksinden yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem serotonin hemde NE geri alımı üzerindeki etkileri venlafaksinden yüksektir (4,36).

Duloksetinin santral ağrı kesici etkisi de vardır. Belki bu ilişkisi santral sinir sistemindeki seratonerjik ve noradrenerjik aktivitesinden kaynaklanmaktadır. 5-HT ve NE'nin beyin sapı ve spinal korda aşağı inen ağrı inhibisyon yollarında önemli bir nörotransmisyon aktivitesi vardır. Ayrıca bu nörotransmitterler sinerjik bir şekilde periferden santral sinir sistemine ağrı sinyallerinin taşınmasını azaltmaktadır. Duloksetinin hayvanlarda persistan ağrı modellerinde nöropatik ağrıda dahil olmak üzere etkili olduğu gösterilmiştir (46).

Hayvanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada kronik duloksetin kullanımının hayvanlardaki Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF) üzerindeki etkisine bakılmıştır. Kronik duloksetin kullanımının BDNF mRNA düzeyini frontal kortekste arttırdığı ve nörotrofinlerin hücre içinde dağılımını etkilediği saptanmıştır. Bu değişikliklerin depresif hastalarda sinaptik plastisite ve kognitif fonksiyonları düzeltebileceği düşünülmüştür (47).

Uyku üzerindeki etkisine bakıldığı için depresif hastalarda yapılan bir çalışmada duloksetin tedavisi sonrasında REM uykusunda belirgin azalma, REM latansında belirgin artma ve evre 3 uykusunda yine belirgin bir artma saptanmıştır (48).

Sakral spinal kord onuf çekirdeğinde presinaptik nöron yerleşimli “serotonin ve norepinefrin selektif geri alım inhibitörü olarak etki eden duloksetin, üretral sfinktere artmış nöronal output sağlar ve bu yolla sfinkter düz kas tonusunda artış ve inkontinansta düzelmeye yol açar (49).

2.2.3. Farmakokinetiği

Duloksetin hidroklorid alımı takiben enterik kaplı pelletleri nedeniyle 2 saat sonra emilir. Emilimi iyidir ve maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) yaklaşık 6 saat sonra ulaşılır. Sabit plazma konsantrasyonuna (T_{max}) genellikle tedavinin başlangıcından 3 gün sonra ulaşılır. Duloksetin için C_{max} yiyeceklerden etkilenmez ama T_{max} yiyecek alımıyla berber 6 saatten 10 saate kadar uzar. Ayrıca Emilimi genel ölçüde yaklaşık olarak yiyeceklerle alındığında % 10 azalır. İlacın akşam alınması sabah alınmasına göre Emilimi 3 saat geciktirmekte ve klirensinde bir miktar artmaya neden olmaktadır (46).

Duloksetinin dağılım hacmi ortalama 1640 litredir. Plazma proteinlerine primer olarak albümin ve alfa-1 asit glukoprotein olmak üzere yüksek oranda bağlanır (% 96). Plazma proteinlerine bağlanma oranı hepatik ve renal hasardan etkilenmez. İlaç plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için bazı ilaçlarla (örneğin warfarin, karbamazepin) etkileşime girebilir. Azalmış albumin nedeniyle ilaç hepatik hasarı olan hastalarda yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşacağı için düşük dozlarla başlamak gerekir (50).

Duloksetinin eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) yaklaşık olarak 12 (8–17 saat arasında) saattir. Yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize edilir ve inaktif komponentlerine ayrılır. Bu genellikle sitokrom P-450 izoenzimleri olan 2D6 ve 1A2 tarafından gerçekleştirilir (46,51). Plazmada olan metabolitleri olan 4-hidroksi duloksetin glukronid ve 5-hidroksi, 6-metoksi duloksetin sülfat idrarla atılır. Duloksetinin 2D6 izoenzimine inhibitör 1A2 üzerine klinik olarak belirgin olmayan

inhibitör etkisi vardır. 3A4, 2C9 ve 2C19 izoenzimlerine etkisi yoktur. Duloksetinin CYP2D6 yolu inhibitörleriyle (Örn. paroksetin) birlikte kullanılması duloksetinin belirgin bir şekilde yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıyla sonuçlanabileceği için dikkatli olmak gerekir. Duloksetinin fluvoksamin ve bazı kinolon grubu antibiyotiklerle (CYP1A2 inhibitörleri) birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (50). Herhangi bir MAO inhibitörü ile birlikte ya da MAO inhibitörü kesildikten sonra 2 hafta içinde verilmemelidir. Kesilmesini takiben 5 gün içerisinde MAO inhibitörü başlanmamalıdır (46).

Duloksetin yoğun bir şekilde birçok konjugatif metabolitlere metabolize olur ve primer olarak idrarla atılır. Verilen dozunun %1 den daha az kısmı idrarla değişmeden atılır. Yaklaşık olarak dozun %70 kadarı idrarda inaktif metabolit olarak bulunur. Sadece % 20 kadarı feçesle atılır (39).

Duloksetin kalp işlevlerini etkilemez. Kan basıncını yükseltmez veya bu açıdan minimal etkisi vardır. QTc aralığını uzatmaz. Süte geçer, sütteki oranı plazmadakinin % 25'i kadardır. Emen çocuklarda güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle kullanımı halinde emzirme önerilmez, gebelik risk kategorisi C'dir. Çocuklarda güvenilirlik ve etkinlik konusunda yeterli bilgi yoktur. Beden ağırlığı üzerine olan etkisi minimaldir (36).

2.2.4. Yan Etkileri

Duloksetin kullanımında ciddi bir tolerans sorunu izlenmemektedir (36). Yapılan klinik çalışmalarda duloksetin akut tedavisiyle ilişkili en çok rapor edilen yan etkiler ağız kuruluğu, bulantı, yorgunluk, uykusuzluk, baş dönmesi, kabızlık, uyku hali, iştah azalması ve terlemedir (37). Günümüzdeki klinik çalışmalarda duloksetinin 40–120 mg/gün doz aralığındaki güvenilirliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. 8 haftalık bir çalışmada en çok karşılaşılan akut yan etkiler ağız kuruluğu, bulantı, kusma ve gece terlemesidir. Başka çalışmalarda uykusuzluk, sersemlik, baş ağrısı, ejakulasyon bozukluğu, ishal, kabızlık sık karşılaşılan yan etkiler olarak ortaya çıkmıştır (52,53).

Gastrointesinal sistemle ilgili olarak bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık, ishal, kusma ve hazımsızlık plaseboya göre daha sık izlenmektedir. Karın ağrısı nadirdir.

İştah azlığı diğerk önemli bir yan etkidir. Buna bağılı olarak kilo kaybı da olabilmektedir. Majör depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu olgularında 10 haftalık bir tedavide ortalama kilo kaybı 0.5 kg kadar olmaktadır. Diyabetik nöropatide yaklaşık bu kadarlık sürede kilo kaybı 1,1 kg kadardır. Uzun süreli izlem çalışmalarında yılda 1–2 kg alınabileceğine dair veriler mevcuttur (36). Açık uçlu kontrol grupsuz 52 haftalık bir çalışmada 80–120 mg/gün aralığında duloksetin kullanılmış ve tedavinin başlangıcında kilo kaybı, ortasında kilonun normalleşmesi, sonlarına doğru ise kilo alımı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda tedavi sonrasında ortalama kilo alımı 2,4 kg olarak bulunmuştur (40,42).

Kan basıncı ve kalp hızında anlamlı bir şekilde değişiklik ortaya çıkarmamaktadır. 40–120 mg/gün duloksetin tedavisi alan 735 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 0.7'sinde 10 mmHg sistolik veya diastolik kan basıncı artışı gösterilmiştir. Kalp hızı dakikada 1 atımdan daha az artmıştır (52). Dokuz haftalık plasebo kontrollü Major depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada duloksetin 40-120 mg/gün dozunda kullanılmış ve ortalama sistolik kan basıncında 2 mmHg ve diastolik kan basıncında 0,5 mmHg artışa sebep olmuş ve plasebo ile karşılaştırıldığında en az bir ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg civarında olma sıklığında artış görülmüştür. Kan basıncının tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak ölçülmesi gerekmektedir (6,41).

Duloksetin klinik olarak anlamlı bir şekilde EKG anormallikleri ilişkili değildir. Duloksetin ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında QT, PR ve QRS aralıkları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (6).

Duloksetin ile tedavide ALT, AST ve CPK yükseklikleri olabilmektedir (36). Plasebo kontrollü 13 hafta süren bir çalışmada hafif ALT, AST, CPK ve alkalin fosfataz yüksekliği saptanmıştır. Karaciğer enzimlerindeki yükselmeye bağılı olarak tedavinin kesilme oranının % 0,4 kadar olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda transaminazlardaki yükselme ortalama 2 ay içinde olmuştur (6).

Erkeklerde erektil disfonksiyon, ejakülasyon gecikmesi ve ejakülatuar disfonksiyon da plasebodan daha sık izlenmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon olasılığı % 4 kadardır, ejakülatuar disfonksiyon ise % 3'ün altındadır. Kadınlarda cinsel işlevler üzerine önemli bir etkisi gözlenmemiştir(36).

Duloksetinle ölüm nadirdir ve genellikle birlikte ilaç alımıyla bağlantılıdır. Doz aşımında taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, kusma, somnolans, koma, serotonin sendromu, senkop, nöbetler görülebilir. Duloksetinin doz aşımına bakarsak 1000 mg dozlarında fatal sonuçlanabileceği gibi, başka ilaçlarla birlikte ve 1680 mg dozunda alındığında bile ölüm görülmeyebilir. Yüksek plazma düzeylerinde bile tolere edilebildiği ve toksisitesinin düşük olduğu söylenebilir (26,54,55).

2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya birden daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilen oldukça aktif atom veya moleküllerdir. Bu moleküller çok kararsızdırlar ve çevrelerindeki moleküllerle çabucak tepkimeye girmeye ve bu son yörüngedeki elektronlarını paylaşmaya meyillidirler. Her türlü kimyasal ve biyokimyasal tepkimeler her zaman bu atomların dış orbitallerinde bulunan elektronlar sayesinde gerçekleşir. Serbest radikaller kimyasal aktiflikleri yüksek moleküllerdir, çünkü dış orbitallerinde paylaşılmayan elektron bulunması serbest radikallerin reaktifliğini çok artırır (56).

Vücutta tüm hücrelere kolayca giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan O₂ yapısı gereği radikal olmaya çok uygun olduğu için aslında serbest radikal denilince serbest oksijen radikalleri, daha genel bir ifadeyle 'ROT' (Reaktif oksijen türleri) anlatılmaktadır. Organizmada normal koşullarda devamlı serbest radikaller ve ROT meydana gelmektedir. Oksijenden meydana gelen radikaller biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikallerdir (57).

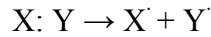
Santral Sinir Sistemi, vücuttaki diğer organlara nazaran oksidatif hasara daha duyarlıdır. Bunun olası nedenleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Beyin vücuttaki oksijenin % 20'sini kullanır. Oksijen ürünleri toksik olduklarından dolayı nöral dokular diğer organlara nazaran oksidatif hasara daha açıktır.
2. Beyinde oksidatif metabolik aktivite hızı yüksektir.
3. Beyinde oksidatif hasara karşı koyma yeteneği kısıtlıdır. Bu, önemli antioksidan enzim seviyelerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

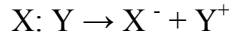
4. Nöral membran fosfolipidleri, kolayca okside olabilen linoleik asit ve araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitlerini yüksek konsantrasyonlarda içerirler (58,59).

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (60,61).

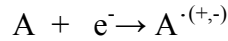
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.

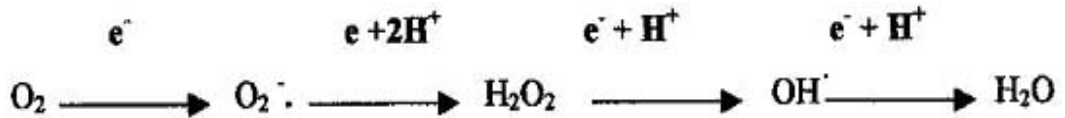


3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Bu reaksiyonlardan herhangi biri oluştuğunda, radikal olmayan türler radikal olurlar. Serbest radikaller ile serbest radikal olmayanların reaksiyonları sonucu sırasıyla ile serbest radikallere dönüşen reaksiyona giren moleküller, hasar zincirini ilerleterek yayarlar (62,63).

Organizmada bulunan serbest radikallerin önemli ve büyük kısmı O_2 kaynaklı radikallerdir. O_2 toksik değildir, ama aerobik metabolizmasıyla serbest oksijen radikallerine dönüşür. O_2 'in kısmen indirgenmesiyle, ROT içinde yer alan hidroksil (OH^{\cdot}) ve süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) oluşmaktadır. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijen (1O_2) molekülleri de radikal olmayan reaktif oksijen türevleridir (64,65).

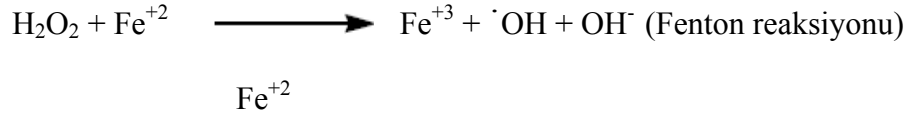


Şekil 2. Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu (59).

2.3.1. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)

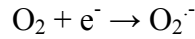
Reaktivitesinin yüksek olması nedeniyle hemen hemen bütün biyolojik moleküllerle tepkimeye girebilen serbest radikaldir. Ömrü çok kısa olduğu için tepkimeye girmeden önce hücreye difüzyonu zordur. Ama bu radikalın çok az miktarları bile üretildiği dokularda fazla hasar oluşturabilmektedir (66). En aktif radikal olarak bilinir. Serbest oksijen radikallerinden en reaktif ve en zarar verici olanıdır. Reaktivitesi o kadar yüksektir ki, yapılmış olduğu hücre bölümünden daha uzağa difüzyona gerek kalmadan tepkimeye girer. Yarı ömrü çok kısadır (67,68).

Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları önemli iki kaynağıdır. H_2O_2 Fenton reaksiyonunda Fe^{+2} ile, Haber-Weiss reaksiyonunda ise Fe^{+2} varlığında O_2^- ile etkileşerek $\cdot\text{OH}$ radikalının oluşumuna neden olur. Serbest demirin eser miktarı Fenton/Haber-Weiss Reaksiyonlarını katalizleyebilir (67,68).

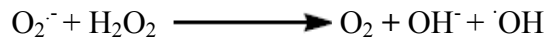


2.3.2. Süperoksit Radikali

Aerobik organizmalarda oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit anyon radikali (O_2^-) meydana gelir. Diğer radikallere göre reaktivitesi daha azdır ve oluşumlarına neden olduğu diğer radikallerle birlikte organizmada genel bir oksitleyici gibi davranmaktadır.



Haber-Weiss reaksiyonu sonucunda hidroksil radikalının oluşması, süperoksit anyon radikallerinin doku hasarına yol açmasında esas tehlikeli mekanizmadır.



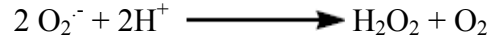
Süperoksit radikali, ortam pH'sı düşük olduğunda bir proton alarak daha reaktif olan perhidroksil radikaline (HO_2^-) dönüşebilir. Ancak ortamın pH'sı fizyolojik sınırlarda iken oluşan perhidroksil formu % 1'in altındadır (59,69,70).

2.3.3. Singlet Oksijen

Gerçekte bir serbest radikal olmayan bu molekül, serbest radikal reaksiyonları sırasında üretildiği için serbest oksijen radikalleriyle birlikte değerlendirilen reaktif oksijen türüdür (71). Yarı ömrü kısadır. Oksijen molekülünün daha reaktif bir türü olan singlet oksijen, oksijen molekülünün enerji almasıyla meydana gelir. Singlet oksijenin Delta ($^1\Delta_g O_2$) ve Sigma ($^1\Sigma_g O_2$) olmak üzere iki tipi vardır. Enerjisi çok yüksek olan Sigma formu hızla Delta formuna dönüşür (72–74).

2.3.4. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit radikali (H_2O_2), enzimatik bir şekilde O_2 'in iki elektron alarak indirgenmesi yoluyla ya da $O_2^{\cdot-}$ radikallerinin enzimatik veya enzimatik olmayan dismutasyonu sonucunda meydana gelir (75-77).

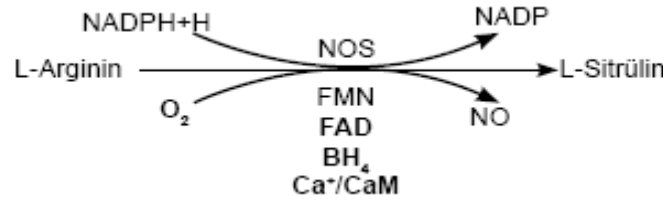


Sulu ortamlarda süperoksit radikali dismutasyona uğrar ve hidrojen peroksit radikali oluşturur (78). Serbest elektron içermediğinden dolayı hidrojen peroksit radikali gerçek bir radikal değildir. Ama çeşitli hücre gruplarına toksik etkileri gösterilmiştir. Toksikite demir ve bakır gibi metaller ile ilişkiye girdiği anda ortaya çıkar (79–81). Hücreye giren hidrojen peroksit radikali, Adenosin trifosfatı (ATP) azaltır ve hücre zarı, DNA, kalsiyum depoları ve mitokondri gibi hedef yapıların hasarına neden olur. Yüksek konsantrasyonlarda bu radikaller hücrenin parçalanmasına neden olurlar (79,81).

Serbest radikal olmamasına karşın hidrojen peroksit, biyolojik zarlara nüfuz edebildiği ve daha reaktif oksijen türlerinin yapımında yer aldığı için önemlidir (82).

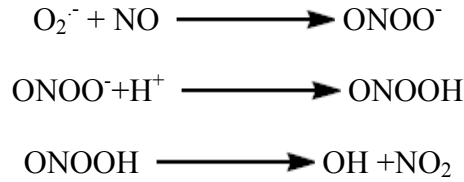
2.3.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) inorganik bir serbest radikaldir ve tek sayıda elektrona sahiptir ve renksiz gaz şeklindedir. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan enzimlerce enzimatik olarak oluşturulur. NO, NOS tarafından L-argininin L-sitrüline dönüşümü esnasında meydana gelir.



Şekil 3. NOS aracılı NO oluşumu (9).

Beyinde nörotransmitter olarak etki gösteren NO çok önemli bir moleküldür. Öğrenme, bellek, sinaptik plastisite, görme, koklama ve ağrı algılanmasında rolü vardır. Aşırı NO sentezi nöronlarda hasar oluşturur. Bu NO kaynaklı toksisiteden asıl sorumlu olan O_2^- nin NO ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit anyonu (ONOO^-) olabilir (83).



ONOO^- fizyolojik pH'da hemen OH ve nitrojen dioksit (NO_2) parçalanır. ONOO^- çok güçlü bir prooksidandır ve SOD enzimi ile reaksiyona girerek güçlü bir nitratlayıcı ajan oluşturur. Böylelikle hücrel proteinlerin tirozin kısımlarının nitratlanması, hücrel disfonksiyon ve ölüme neden olabilir (84,85). PC 12 hücrelerinde Cu/Zn-SOD aktivitesindeki azalma, NO- ONOO^- aracılığı ile apoptotik hücre ölümüne neden olmaktadır (86).

2.3.6. Serbest Radikallerin Hücreler Üzerindeki Etkileri

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA ve karbonhidrat gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Membranlarda lipid peroksidasyonu sonucu membran permeabilitesi artar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfidril grupları ve diğer amino asit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir (87).

2.3.6.1. Lipidlerde Meydana Gelen Yapısal Değişiklikler

Serbest radikaller için hücre zarı kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre elemanları ile etkileşmek için bu bariyeri geçmek zorundadır (88). Lipid peroksidasyonu, membranda bulunan (fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan) poliansatüre yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur (59,78). Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan bileşiklerden olan MDA'nın ölçümü doku hasarının iyi bir göstergesi kabul edilmektedir (9). Lipid hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehidler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Lipid peroksidasyonu, biyolojik zararın özelliklerinde ciddi hücre hasarlarına yol açan değişiklikler yaparak hastalık patogenezinde önemli bir rol oynar (59,78).

2.3.6.2. Proteinlere Etkileri

Serbest oksijen radikalleri protein yapısında olan enzimlerin aktivitelerini değiştirir, membran taşıyıcı proteinlerini ve reseptör etkileşimlerini bozar (90). Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır (87). Bu nedenle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. İmmungulobin G ve albumin gibi disülfid bağı fazla olan proteinlerin ise üç boyutlu yapıları bozular (59,78,90).

2.3.6.3. Karbonhidratlar Üzerinde Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin karbonhidratlar üzerine de etkileri vardır. Otooksidasyon yoluyla mannoz, glukoz ve deoksi şekerler H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ radikallerini meydana getirirler. Monosakkarit otooksidasyonu, birçok hastalığın patogenezinde önemli rol almaktadır. DM ve komplikasyonlarının oluşumu, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit, psöriazis hipertansiyon, göz hastalıkları, kanser gibi

pek çok hastalıkta ve yaşlılarda serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan sistemlerin yetersiz olduğu gösterilmiştir (78,91).

2.3.6.4. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri

İyonize edici radyasyonla meydana gelen serbest radikaller, DNA'yı etkileme yoluyla hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksisite, çoğunlukla nükleik asit baz modifikasyonlarına bağlı kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır. Serbest radikal etkisiyle DNA zincirinde kopmalar, bazlarda ve deoksiribozlarda kırılmalar ve hasar oluşur. Sonuçta mutajenik, karsinojenik, kromozomal değişimler, hücre büyümesi ve farklılaşmasında değişiklikler görülür (59).

2.3.7. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme, toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme, bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki, zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması, onarıcı etkidir (87).

Normal fizyolojik koşullarda, hücreler oluşan serbest radikal ürünleri ve peroksitler gibi moleküllerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur. Bu sistemler şu şekilde sınıflandırılabilir:

Enzimatik Antioksidanlar:

Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Selenyum bağımlı Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon-S-Transferaz, Glutasyon Redüktaz gibi enzimlerdir (9).

Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:

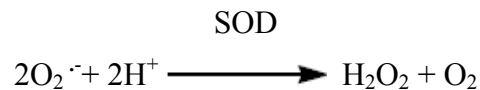
Vitamin C, Vit. E, Vit. A, Flavonoidler, Melatonin, Ürik Asit, Albümin, Haptoglobulin, Sistein, Seruloplazmin, Transferrin ve Laktoferrin, Ferritin, Selenyum, Oksipurinol, Ubikinon, Bilirubin, Glutasyon, Mannitol, Lipoik asit, Hemopeksin vs. (9).

2.3.7.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.7.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Reaktif oksijen türlerine karşı primer antioksidan enzimdir. Tipleri arasında aktif metal bölgesi, aminoasit dizisi ve hücresel dağılım farkı vardır. $O_2^{\cdot-}$ radikalinin H_2O_2 ve O_2 moleküllerine dönüşümünü katalizler. SOD, bir $O_2^{\cdot-}$ radikalini yükseltgerken, diğer $O_2^{\cdot-}$ radikalini H_2O_2 'e indirger (92).

Katalizlediği tepkime aşağıdaki gibidir:



Bu reaksiyon kendiliğinden oluşabilir ancak SOD enzimi bu tepkimeyi katalize ederse hızı normale göre 4 kat daha fazladır (93). Süperoksit arka arkaya meydana gelen radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır ve bu yüzden "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak da adlandırılır. Böylelikle hücresel $O_2^{\cdot-}$ seviyeleri kontrol altında tutulur. SOD enzimi oksijeni kullanan hücreleri süperoksit radikalinin zararlı etkilerine karşı korur; ayrıca fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler öldürülmesinde de rol oynar (82).

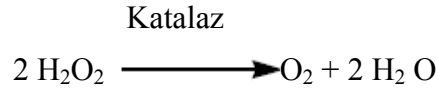
2.3.7.1.2. Katalaz (CAT)

Bir hemoproteindir. Dokularda farklı düzeyde bulunur. En fazla karaciğer ve böbrekte, en az ise bağ dokusunda bulunmaktadır (59). Hücrede başlıca peroksizomlarda yerleşir ve mitokondri, kloroplastlar ve endoplazmik retikulumda da

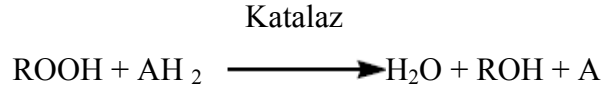
az miktarda mevcuttur. SOD ve katalaz beraber çalışırlar; birinin yaptığı hidrojen peroksidi diğeri su ve oksijene dönüştürür. İnsan eritrositleri katalazdan zengindir ve kandaki katalaz etkinliği eritrositlerden kaynaklanır (94).

Solunum yapan tüm organizmalarda bulunur ve iki fonksiyon gösterir (95,96).

1- H_2O_2 'nin O_2 ve H_2O vermek üzere ayrıştırılması.

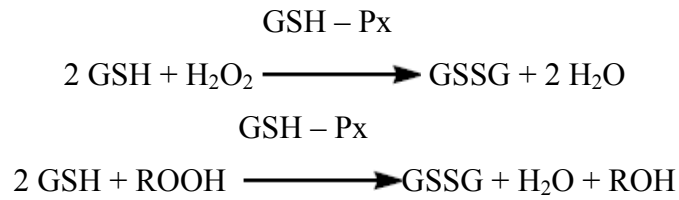


2- Bir mol peroksinin parçalanması ile meydana gelen reaksiyon sonucunda, metanol, etanol, formik asit veya fenollerin yükseltgenmesi.

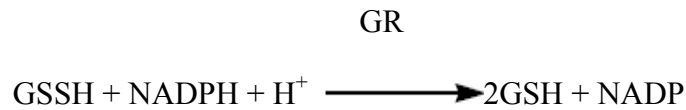


2.3.7.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, glutasyon yolunun ilk enzimidir, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur (97). Sitozolda yerleşmiş bir enzim olan GSH-Px yapısında dört selenyum atomu içerir. GSH-Px'ın katalizlediği reaksiyonların substratı H_2O_2 veya bir organik peroksittir. Reaksiyonda glutasyon oksitlenirken peroksitler suya veya alkole indirgenir.



Oluşan yükseltgenmiş glutasyon (GSSH), glutasyon redüktaz (GR) enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşür (98,99,100).



2.3.8. Adenozin Deaminaz (ADA)

ADA, adenozin ve deoksiadenozinin, inozin ve deoksiinozine hidrolitik deaminasyonunu katalize eden bir pürin metabolizması enzimidir. T lenfo-monosit gelişimi ve işlevlerinde rol almaktadır (101,102). Enzim düzeyi esas olarak lenfositlerin mitojenik ve antijenik cevapları sırasında artmaktadır ve diğer taraftan ADA inhibitörleri lenfosit blastogenezini inhibe etmektedir. Bu nedenle ADA düzeyi T hücrelerde B lenfositlerden daha yüksek bulunmaktadır (101,103). Daha önceleri sitozolik bir enzim olarak bilinirken son zamanlarda başta T lenfositlerde olmak üzere hücre yüzeylerinde bulunduğu ve CD26/DPP IV'ün de içinde olduğu bazı membran proteinleriyle etkileştiği bilinmekte ve bir ekto enzim olarak da değerlendirilmektedir. T hücrelerinde (dipeptidil peptidaz) IV DPP IV/CD26 ve ADA'nın bu lokalizasyonu T hücre aktivasyonu için önemlidir, çünkü ADA/CD26 etkileşimi T hücrelerde T hücre reseptör aktivasyonuna yol açan kostimulator sinyallerle sonuçlanmaktadır (101,104).

Hücre adenozini sentezlemek için çeşitli yollar kullanır. En önemli adenozin kaynağı hücre içinde devamlı kullanılan adenozin trifosfat (ATP) ve döngüsel (siklik:c) adenozin monofosfat (cAMP)'dir (104). Bu iki nükleotid hücre içinde önce AMP'a yıkılır ve oluşan AMP hücresel 5'- nükleotidaz enziminin katalizlediği biyokimyasal reaksiyon ile adenozine çevrilir. Organizmada diğer önemli bir adenozin kaynağı da katekolaminlerin ve histaminin katabolizması sırasında ortaya çıkan ve adenozine hidrolize edilebilen S-adenozil homosistein dir. Hücre dışında üretilen adenozinin de en önemli kaynağı ATP'dir. ATP presinaptik sinir uçlarındaki veziküllerde dopamin, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler ile birlikte bulunur ve bu nörotransmitterler salıverilirken hücre dışına çıkar. Hücre dışında önce AMP'ye sonra da ekto-5'nükleotidaz enzimi aracılığı ile adenozine çevrilir. Hücre içinde ve dışında üretilen adenozin hücre membranında bulunan kendine özgü taşıyıcı moleküller aracılığıyla membranın içine ve dışına doğru iki yönlü olarak hareket edebilir. Üretilen ve salıverilen adenozinin katabolizmasında iki enzim rol oynar: Bunlar sadece hücre içinde bulunan "adenozin kinaz" ile hücrenin hem içinde ve hem de dışında bulunan "adenozin deaminaz"dır. Hipoksi ve iskemi gibi patolojik koşullarda ise, muhtemelen adenozin taşıyıcıların işlev görememesi ve

adenozin kinaz aktivitesinin baskılanması nedeniyle adenozin deaminaz aktivitesi önem kazanmaktadır (105).

Santral sinir sisteminde adenozin salınımını arttıran fizyolojik koşullar; enerji kullanımının artması, eksitatör aminoasitler, uykusuzluk, hipoglisemi, serbest radikallerin artması, patolojik durumlar; hipoksi, anoksi, iskemi, ateş, serbest radikaller, hipoglisemi, nöbet geçirme ve farmakolojik koşullar; adenozin kinaz inhibitörleri, lipopolisakkaritler, vazoaktif intestinal peptid ve opioid, glutamat serotonin, muskarinik M₁, nikotinik, alfa ve beta adrenerjik reseptörlerinin aktive olmasıdır (105).

2.3.9. Ksantin Oksidaz (XO)

Canlı sistemde ROT oluşturan başlıca enzimatik kaynaklardan biridir. XO, pürin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside ederken NAD'ye elektron transferini gerçekleştiren bir dehidrogenaz enzimi olmasına karşın, dokuda belli stres koşulları altında tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüşür. XO'nun faaliyeti sonucunda süperoksit anyonu ve hidroperoksit radikalleri oluşmaktadır. Ksantin oksidazın beyinde ödem, iskemi, damar geçirgenliğinde değişkenlik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu ayrıca hepatit ve beyin tümörü vakalarında da XO'nun serum düzeylerinin arttığı aktarılmaktadır (106).

XO enziminin çok araştırıldığı konulardan biri iskemi–reperfüzyon (iskemik dokunun yeniden kanlanması) hasarıdır. Dokular oksijensiz kaldığında hasara uğrar ve belli bir periyottan sonra hasar geri dönüşümsüz hale gelir. İskemi nedeniyle ortamın asitleşmesi, hasarlı hücrelerden demir iyonlarının salınımı, mitokondrial solunum zincirlerindeki aksamalar, ksantin oksidaz enziminin etkisi ile dokularda reaktif oksijen partiküllerinin sentezi uyarılır. Kan akımı tekrar sağlandığında ortama oksijenin ulaşmasıyla hasar daha da artar.

Reperfüzyon ile moleküler oksijenin ani ve fazla miktarda dokuya girmesi sonucu ksantin oksidaz reaksiyonu ile ürik asit, yan ürün olarak da süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşmaktadır. Oluşan süperoksit radikali H_2O_2 ve $\cdot OH$ 'ni oluşturmaktadır (107).

Ksantin oksidaz



2.4. Depresyon ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumu temel biyokimyasal reaksiyonlarının normal bir sonucudur. Bu reaktif oksijen radikalleri major depresyonda kapsayan değişik nöropsikiyatrik hastalıkların patogeneğinde suçlanmaktadır (11).

Beyin lipid peroksidasyonuna hedef olan ansatüre yağ asitlerini, katekolaminleri ve monoaminleri çok miktarda içermektedir (11). Beynin oksidatif metabolik aktivite hızı oldukça yüksektir. Beyinde bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı endojen reaktif oksijen türleri üretildiği belirtilmektedir. Beyinde reaktif oksijen türleri; katekolaminlerin ve özellikle dopaminin monoamin oksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu, prostoglandin metabolizması, fenton reaksiyonu ile demir tarafından serbest radikallerin oluşması, makrofaj fonksiyonu gören mikroglyal hücrelerin aktivasyonu, beyin endoteli ve nöronlarda nitrik oksit üretimi sırasında oluşabilmektedir. İnsan beyninin bazı bölgeleri demir elementinden zengindir. Beyaz ve gri cevherde ise askorbik asit konsantrasyonu oldukça yüksek oranda bulunmaktadır. Buna rağmen katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin spesifik aktiviteleri vücudun diğer doku ve organlarından daha düşük düzeydedir. Bütün bu nedenlerden dolayı merkezi sinir sistemi reaktif oksijen türleri hasarına vücudun diğer doku ve organlarından daha duyarlıdır (108).

Yapılan birçok çalışma, reaktif oksijen radikallerinin nöronal hasar oluşturarak depresyon patofizyolojisinde rolü olduğunu göstermiştir. Membran omega 3 poliansatüre yağ asitleri (PUFAs) patolojisi, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitesinde ve E vitamininde azalma oksidatif hasarı desteklemektedir. Reaktif oksijen radikallerinin hedefi olan poliansatüre yağ asitlerinin varlığı beyni oksidatif hasara karşı daha hassas kılmaktadır. Beyinde reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini nötralize eden değişik antioksidan mekanizmalar vardır, bununla birlikte depresyonda antioksidan mekanizmaların kaybı ve proinflamatuvar sitokin sistemindeki değişiklik sonucunda fagositik hücrelerin aktivasyonu aracılığıyla serbest radikal formasyonu artar.

Proinflamatuvar sitokinler ve sitokinler aracılığıyla indüklenen reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu arttırabilir (10).

Depresyon prositokinlerin üretiminin arttığı inflamatuvar yanıt sisteminin aktivasyonu ile karakterizedir. Polimorfonükleer hücrelerle beraber (PMNs), bu hücrelerden salınan ROT ile beraber oksidan-antioksidan sistem incelendiğinde; depresyon hasta grubunda PMNs den daha fazla ROT salındığı ve serumda SOD ve katalaz aktivitesinde artış olduğu görülmüştür. Aşırı süperoksid anyon oluşumunun PMNs apoptozu ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (9).

Depresif bozukluğa sahip bireylerde hipokampüste gözlenen patolojik bozuklukların altında farklı hücresel mekanizmaların yattığı ileri sürülmüştür. Sapolsky ve ark. stres ve glukokortikoid artışıyla; glutamat eksitotoksitesisi, kalsiyum homeostazında bozulma ve glukoz transportunun inhibisyonu ile oksijen radikali üretiminde artışla sonuçlanan bir mekanizmayı öne sürmüşlerdir. Oksidatif stres ve kalsiyum homeostazındaki bozukluğa bağlı hasarlardan sonra oluşan hipokampal nöron ölümü; klasik olarak nöronların şişmesi, hücre membran bütünlüğünün bozulması ve hücre içeriğinin hücre dışı boşluğa salınması yoluyla nöronların öldüğü nekrotik bir süreç olarak düşünülmüştür (62).

Bilici ve ark. da serbest radikal aracılı nöronal hasarın depresyon patofizyolojisinde rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (17). Dopamin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin mono aminoksidaz (MAO) enzimleri tarafından oksidasyonu artmış radikal yükü sonuçlanabilir. Yapılan kontrollü çalışmalarda depresyonda özellikle platelet MAO enziminin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Major depresyon hastalarının bazılarının MAO inhibisyon tedavisine yanıt verdiği bilinmektedir. Monoamin oksidasyonundaki artış ve reaktif oksijen radikallerininin aşırı üretimi arasında ilişki olduğu akla gelmektedir. MAO aktivitesinin inhibisyonun nöroprotektif etkisi olduğu görülmektedir. Bilici ve arkadaşları aynı zamanda antioksidatif enzim aktivitesinin antidepresan tedavi takibinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (17,109).

Major depresif bozukluklu hastalarda ADA ve XO enzimleri daha yüksek olduğu bulunmuştur (109). Depresyonu olan kadınlarda azalmış GSH-Px aktivitesi ve azalmış glutatyon konsantrasyonu ve artmış glutatyon redüktaz (GR), süperoksit

dismutaz (SOD) aktiviteleri ve artmış konjuge dien (CD) konsantrasyonu olduğu bulunmuştur (7).

Yapılan bir çalışmada depresif hastaların antioksidan enzim aktivitelerine (AEA) ve lipid peroksidasyon (LP) seviyelerine bakılmış ve major depresif bozukluğu olan hastalarda, özellikle melankolik hastalarda AEA ve LP seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (17). Başka bir çalışmada depresyon modeli oluşturulan ratların korteks Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ve Vit-C konsantrasyonu ve medulla Glutasyon (GSH) aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiş ve bu üç dokunun LP seviyeleri ve korteksin NO değerleri yüksek olarak bulunmuştur (10). Yine başka bir çalışmada major depresif bozukluk ile toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidan durumun (TOD) arasındaki ilişkiye bakılmış ve depresyon hastalarında TOD ve oksidatif stres indeksinin (OSI) yüksek ve TAK'ın düşük olduğu bulunmuştur (110).

Adenozinerjik sistemin depresyondaki rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Trisiklik antidepresanların adenzin gerialımını bloke ettiği ve adenzinin inhibitör etkilerini artırdığı bilinmektedir. Major depresyonlu hastalarda serum adenzin deaminaz aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir. Adenzin, farelerde zorlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde antidepresan etki göstermekte, bu etki A_1 ve A_{2A} reseptör antagonistleri ile ortadan kalkmaktadır. Adenzinin depresyonda olumlu etkileri olduğunu gösteren bu bulguların yanı sıra çeşitli havyan modellerinde depresyona benzer etki oluşturduğuna ve A_{2A} reseptörlerine özgül antagonistlerin antidepresan etkisi olduğuna işaret eden çalışmalar da mevcuttur (105).

2.5. Antidepresanlar ve Oksidatif Stres

Major depresyon hastalarında oksidatif ve antioksidatif sistemleri araştıran çalışmalar sınırlıdır ve antidepresan ilaçların bu sistemler üzerine olan etkileri konusunda çok az bilgi vardır (11,110-112). Yapılan kontrollü çalışmalarda depresyonda özellikle platelet MAO enziminin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Major depresyon hastalarının bazılarının MAO inhibisyon tedavisine yanıt verdiği bilinmektedir. Monoamin oksidasyonundaki artış ve reaktif oksijen radikallerininin aşırı üretimi arasında ilişki olduğu akla gelmektedir. MAO aktivitesinin inhibisyonun nöroprotektif etkisi olduğu görülmektedir (17,109).

Yapılan bir çalışmada major depresif bozukluk tanısı olan hastaların artmış olan ADA ve XO aktivitelere antidepresan ilaçların etkisine bakılmış ve 8 haftalık antidepresan tedaviyle ADA aktivitesi artmış, XO aktivitesini azalmıştır (109). Yapılan başka bir çalışmada panik bozukluk hastalarında artmış olan ADA ve XO aktivitelere yine antidepresan ilaçların etkisine bakılmış ve 8 haftalık antidepresan tedavi sonrasında ADA aktivitesinin arttığı, XO aktivitesini anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (103).

Bir çalışmada depresif hastalarda, özellikle melankolik hastalarda üç ay antidepresan (SSRI) tedavinin kanda artmış olan antioksidan enzim aktivitelerini (AEA) ve lipid peroksidasyon (LP) düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. (17). Yine yapılan başka bir çalışmada depresyon modeli oluşturulan ratların azalmış olan korteks Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ve Vit-C konsantrasyonu ve medulla Glutasyon (GSH) aktivitesi venlafaksin tedavisi sonrasında artmış ve üç dokunun yükselmiş olan LP seviyeleri ve korteksin NO değerleri venlafaksin tedavisiyle azalmıştır. Böylece venlafaksin tedavisinin depresyona sokulan ratların beyindeki antioksidan savunmaya olan faydalı etkisi gösterilmiştir (10). Yapılan başka bir çalışmada major depresif bozukluk hastalarında fluoksetin ve sitalopram tedavisi sonrası yükselmiş olan serum SOD ve serum MDA seviyeleri ve azalmış plazma askorbik asit seviyeleri geri dönmüş ve oksidatif strese bir büyük düşüş olmuştur (11).

Major depresyonu olan hastaların toplam antioksidan kapasite ve toplam oksidan durumu arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada antidepresan tedavinin toplam oksidan durum ile toplam antioksidan kapasite üzerindeki etkisi incelenmiş. Sonuç olarak major depresif bozukluk hastalarında 3 ay tedavi uygulanmasının artmış olan toplam oksidan durumu, oksidatif stres indeksini azalttığı ve azalmış olan toplam antioksidan kapasiteyi arttırdığı bulunmuştur (110). Major depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada fluoksetin ve sitalopram ile yapılan subkronik tedavi sonrasında depresyonla ilişkili olan serum SOD ve MDA artışı ve plazma askorbik asit miktarındaki azalma kısmen geri çevrilmiştir. Başka bir çalışmada depresyon hastalarında fluoksetin ve kombine fluoksetin-asetilsalisilik asit tedavisi üç ay süreyle uygulanmış. Kombine tedavi SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerini ve MDA seviyelerini anlamlı derecede azaltmıştır. Tedaviyle lipid peroksidasyonunun

azaldığı ve bozulmuş olan antioksidan enzim aktivitelerinin başlangıç seviyelerine normaleştiğini görülmüştür. Sarandol ve ark. depresyon hastalarında 6 hafta antidepresan tedavinin bozulmuş olan MDA seviyelerini, kırmızı kan hücrelerinin oksidasyona yatkınlığını, plazma vitamin E ve C seviyelerini, total antioksidan kapasiteyi, SOD miktarını ve beyaz küre GSH-Px aktivitesini değiştirmedığını göstermişlerdir (113).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma, deney hayvanlarının bilimsel amaçla kullanılabilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak (27.05.2010 tarih ve 04 sayılı karar) etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2183-TU-10 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada toplam 20 adet 8–12 haftalık 200–250 gr ağırlık aralığında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminden temin edildi. Deney süresince sıçanlar standart nem, ışık (12 saat gün ışığı / 12 saat karanlık), ısı (25° C) koşullarında bulunduruldu. Çalışma boyunca hayvanlarda yem ve su kısıtlaması yapılmadı.

3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Aletler

1. Derin dondurucu (Beko 8460 T, Türkiye)
2. Soğutmalı santrifüj (Hettich Universal 32 R, Hettich Universal 320, Almanya)
3. Homojenizatör (WiseTis HG-15A DAIHAN Scientific, Kore)
4. Hassas terazi (Shimadzu AX200, Japonya)
5. Otomatik pipetler (Eppendorf Research 10–100–1000–5000, Almanya)
6. UV spektrofotometre (Shimadzu UV 1700, Japonya)
7. Vorteks (Nüve NM 100, Türkiye)

8. pH metre (Hanna Instruments, Portekiz)
9. Su banyosu (Termal Laboratuar aletleri 820–3, Türkiye)
10. Tüp çevirici (Stuart SB3, İngiltere)

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Sodyum EDTA, Sigma Aldirch
2. Nitro Blue Tetrazolium (NBT), Sigma Aldirch
3. BSA (Bovine serum albumine), Sigma Aldirch
4. Cupric chloride dihydrate, Sigma Aldirch
5. Ammonium sulfate, Merck
6. Xanthine Oxidase, Sigma Aldirch
7. Chloroform, Sigma Aldirch
8. Tri sodium sitrat dihidrat, Merck
9. Sodium Carbonate, Sigma Aldirch
10. Sodium Hidroksit, Sigma Aldirch
11. Glutathione Redüktaz, Sigma Aldirch
12. Cadmium granülleri, Merck
13. Sulfanilamide, Sigma Aldirch
14. Cupric sulfate pentahydrate, Merck
15. Sulfuric acid %98-95, Sigma Aldirch
16. Folin & Ciocalteu's Phenol, Merck
17. Triclor asetic acid (TCA), Sigma Aldirch
18. 2- thiobarbituric acid (TBA), Merck
19. Xanthine, Sigma Aldirch
20. β -Nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate, Sigma
21. Sodium Borate, Sigma Aldirch

22. Zinc sulfate, Merck
23. Potassium nitrate, Merck
24. Adenosine, Sigma Aldirch
25. Phenol kristali, Sigma Aldirch
26. Sodium Hypochlorine, Merck
27. Sodium nitroprusside, Sigma Aldirch
28. Sodium Cyanide, Sigma Aldirch
29. Etil alkol %98-100, Merck
30. Sodium azide, Merck
31. Hidrojen peroksit %30, Fluka
32. Glycine, Sigma Aldirch
33. Duloksetin HCl, Lilly
34. Ketamin HCl, Eczacıbaşı
35. Ksilazin, Bayer.

3.2. Metod

3.2.1. Deneysel Model

Sıçanlar, rastgele kontrol ve duloksetin deney grubu olarak 2 gruba ayrıldılar. Gruplardan birincisine 14 gün süreyle duloksetin 10 mg/kg gün olacak şekilde tek doz intragastrik olarak verildi. İkinci gruba (kontrol) yine 14 gün süreyle tek doz 10 ml/kg intragastrik olarak su verildi (114). Hayvanlar üç günde bir tartılarak ağırlık takibi yapıldı. Doz ayarlaması bu tartılara göre hesaplandı.

3.2.2. Anestezi ve Doku Örnekleri

Bütün ratların beslenmesi su hariç bir gece önceden kesildi ve ratlara son tedaviden yaklaşık 24 saat sonra yani deneyin 15. günü ketamin hidroklorür (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) karışımı i.p. olarak uygulanarak anestezi oluşturuldu. Tüm ratlar anestezi sonrasında sakrifiye edildi ve beyin dokuları çıkarıldı. Alınan

beyin doku örnekleri biyokimyasal çalışmalar yapılana kadar -20 °C'lik derin dondurucuda saklandı.

3.2.3. Numunelerin Korunması, Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması

Beyin dokusu homojenize edildi ve homojenizasyon için tampon olarak pH: 7,4, 50 mM Tris-HCl tamponu kullanıldı. Çıkarılan bütün beyinlerin ağırlıkları yağ olarak tartıldı ve dokular soğukluklarını muhafaza ederek cam tüplere aktarıldı. Daha sonra üzerine 2 ml soğuk Tris-HCl tamponu eklendi. Plastik kaplara soğukluğun korunması için buz dolduruldu ve cam tüpteki dokular plastik kapların içerisine yerleştirilerek 16000 devir/dakika hızında 3 dakika boyunca homojenize edildi. Son hacim, doku ağırlığının 10 katı olacak şekilde tampon ilave edildi. Hazırlanan homojenatlar ısısı arttırılmadan eppendorf tüplere konuldu. Bu elde edilen homojenatlardan NO, MDA ve protein miktar tayini yapıldı. Homojenatlardan daha sonra 5000 devir/dakika hızında 30 dakika süreyle +4 °C soğutmalı santrifüjde santrifüj edilerek süpernatant elde edildi. Santrifüj sonrasında elde edilen süpernatantlardan XO, ADA, CAT enzim aktiviteleri ve protein miktar tayini yapıldı. Daha sonra süpernatant 1/1 (v/v) oranında kloroform/etanol (3/5, v/v) ile vortekslenip 3200 devir/dakika hızında 40 dakika süreyle +4°C de santrifüj edildi. En üstte oluşan etanol fazından SOD, GSH-Px enzim aktiviteleri ve protein aktivite tayini yapıldı.

3.2.4. Dokularda Biyokimyasal Analizler

GSH-Px, XO, SOD, CAT, ADA enzim aktiviteleri, MDA ve NO düzeyleri Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında spektrofotometrik yöntemler ile ölçüldü.

3.2.4.1. Katalaz Enzim Aktivitesinin Tayini

H₂O₂'in katalaz tarafından yıkım hızı, H₂O₂'in 240 nm dalga boyunda ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak Aebi yöntemi ile ölçüldü (115).

Deneyin Prensi: Aebi yöntemi CAT tarafından hidrojen peroksidin parçalanmasının spektrofotometrik yöntemle tayini esasına dayanır. Hidrojen peroksit (H_2O_2) 240 nm'de maksimum absorbanı verir. Deney ortamına katılan H_2O_2 katalaz enzimi tarafından su ve oksijene parçalandığı için, bu da kendini ultraviyole spektrumunda absorbanı azalması şeklinde göstermektedir. CAT enziminin aktivitesi ile absorbanstaki bu azalma doğru orantı gösterir. Elde edilen sonuçlar k/gr protein olarak hesaplandı.

3.2.4.2. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (116).

Deneyin Prensi: Glutasyon peroksidaz, H_2O_2 varlığında redükte glutasyonun (GSH), okside glutasyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizlemektedir. GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH'nin azalmasına bağlı olarak 340 nm'de meydana gelen absorbanı değişimi ölçülerek enzim aktivitesi hesaplanır. Sonuçlar U/gr protein olarak hesaplandı.

3.2.4.3. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Doku örneklerinde total SOD aktivitesi Sun ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (117).

Deneyin Prensi: Bu yöntemle SOD aktivitesinin tayininin esası, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile oluşturulan süperoksit anyonlarının nitroblue tetrazoliumu indirgemesinin SOD tarafından inhibisyonuna dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri ortamdaki Nitroblue tetrazoliumu indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Spektrofotometrede 560 nm dalga boyunda formazon oluşumu ölçülür. Bu kompleks 560 nm'de en fazla absorbanı verir. Enzim olmayan ortamda indirgenme oluşup mavi-mor renk oluşmakta, ortamda SOD bulunduğunda indirgenme olmayarak enzimin miktarı ve aktivitesiyle ilişkili şekilde açık renk izlenmektedir. Sonuçlar U/mg protein olarak verilmiştir.

3.2.4.4. Adenozin Deaminaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi Giusti'nin metoduna göre çalışıldı (118).

Deneyin Prensibi: Bu metotta ADA ile adenozinin reaksiyona girmesiyle amonyak açığa çıkar. Bunun absorbansı 628 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülür. Elde edilen sonuçlar U/gr protein olarak hesaplandı.

3.2.4.5. Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Ksantin oksidaz (XO) aktivitesi Prajda ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (119).

Deneyin Prensibi: Doku XO aktivitesi Prajda ve Weber'in metoduna göre ksantinden oluşan ürik asit absorbansının 293 nm dalga boyunda okunmasıyla spektrofotometrik olarak tayin edilir. Sonuçlar U/gr protein olarak hesaplandı.

3.2.4.6. Nitrik Oksit Miktarının Tayini

Dokularda nitrik oksit düzeyinin tespiti Griess metoduyla yapıldı (120). Griess yöntemi nitritin asidik ortamda primer bir aromatik amin ile (sülfanilamid) diazotizasyonu ve N-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit ile mor renkli bir azo ürünü oluşturması esasına dayanır.

Deneyin Prensibi: Bu metotta total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile değerlendirilir. pH'sı 9,7 olan glisin tamponunda bakır kaplı kadmiyum granülleri, deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakika süreyle aralıklı karıştırılarak inkübe edilir. İnkübasyon sonunda nitratın tamamı nitrite redüklenmektedir. Üretilen total nitrit düzeyi, sülfanilamid ve N-naftiletilediamin diazotizasyon reaksiyonu ile oluşan pembe rengin 545 nm'de spektrofotometre cihazında okunmasıyla tespit edilir (121). Sonuçlar $\mu\text{mol/g}$ protein olarak verildi.

3.2.4.7. Malondialdehit Miktarının Tayini

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA; Draper ve Hadley'in tiyobarbitürik asit (TBA) reaktivitesi metodu kullanılarak ölçüldü (122).

Deneyin Prensibi: Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek 532 nm de maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturur. Sonuçlar nmol/g protein olarak hesap edildi.

3.2.4.8. Numunelerde Protein Tayini

Protein tayini Lowry'nin metodu kullanılarak yapıldı (123).

Deneyin Prensibi: Metod alkali koşullar altında biüre reaksiyonu ve aromatik aminoasitlerin bakır katalizli oksidasyonundan sonra fosfomolibdikfosfotungistik asit ile heteropolimolibden mavisine indirgenmeyi içeren Folin-Ciocalteau reaksiyonunun bir kombinasyonudur. Koyu mavi renk oluşumu karakteristiktir. Buradaki rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

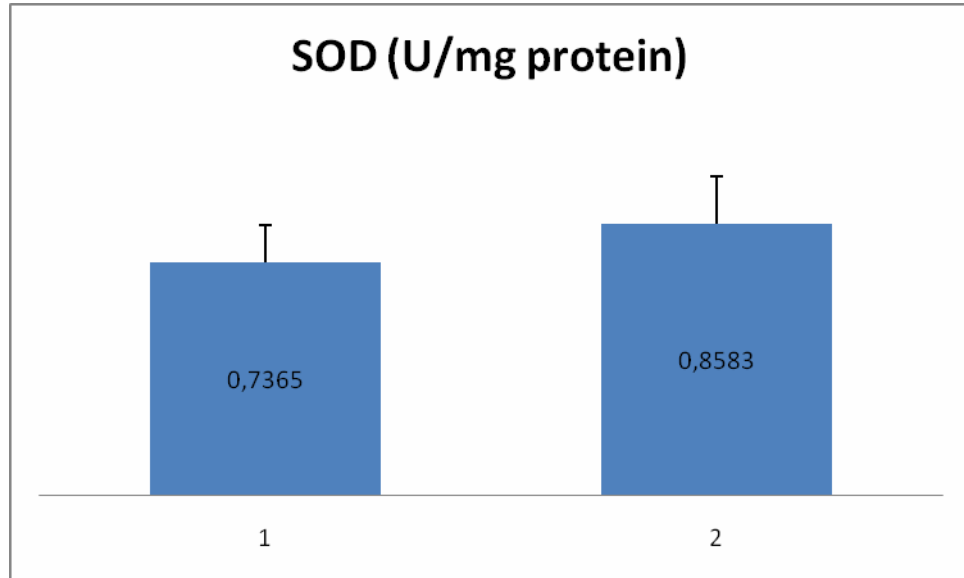
3.2.5. İstatistiksel Analizler

İstatistikler, Windows uyumlu SPSS 9.0 programı ile yapıldı. Grupların dağılımları normal olmadığından non parametrik testlerden mann-whitney U testi kullanıldı. Değerler aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verildi ve istatistiksel anlamlılık için; $p < 0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

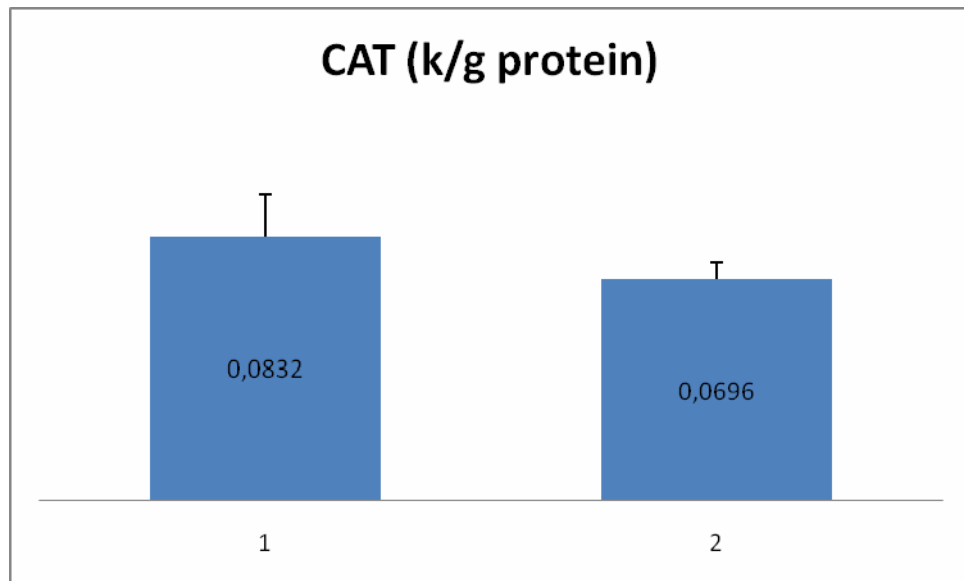
4. BULGULAR

Çalışmamızdaki iki gruba ait olan rat beyin dokusu süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, ksantin oksidaz, adenozin deaminaz enzim aktiviteleri, malondialdehit ve nitrik oksit seviyeleri toplu halde tablo 8’te gösterilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı olan değerleri (p) de bu tabloda gösterilmiştir.

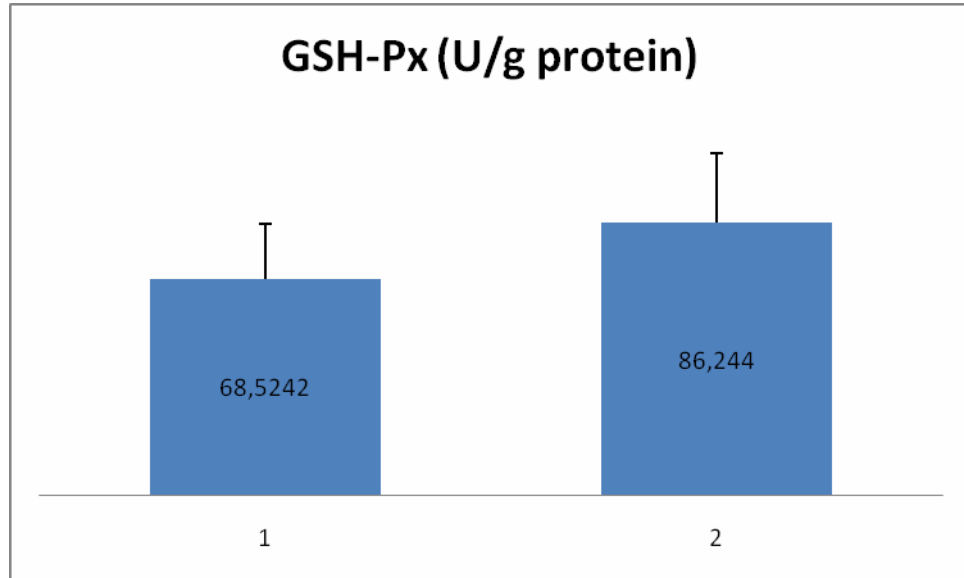
Duloksetin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; Duloksetin grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ($p=0,006$), XO aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ($p=0,034$) ve yine ADA aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ($p=0,041$) ve SOD aktivitesinde anlamlı düzeyde artma ($p=0,026$) saptandı. MDA ve NO seviyelerinde kontrol grubuna göre duloksetin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan azalma saptandı. GSH-Px aktivitesinde kontrol grubuna göre duloksetin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde artma saptandı.



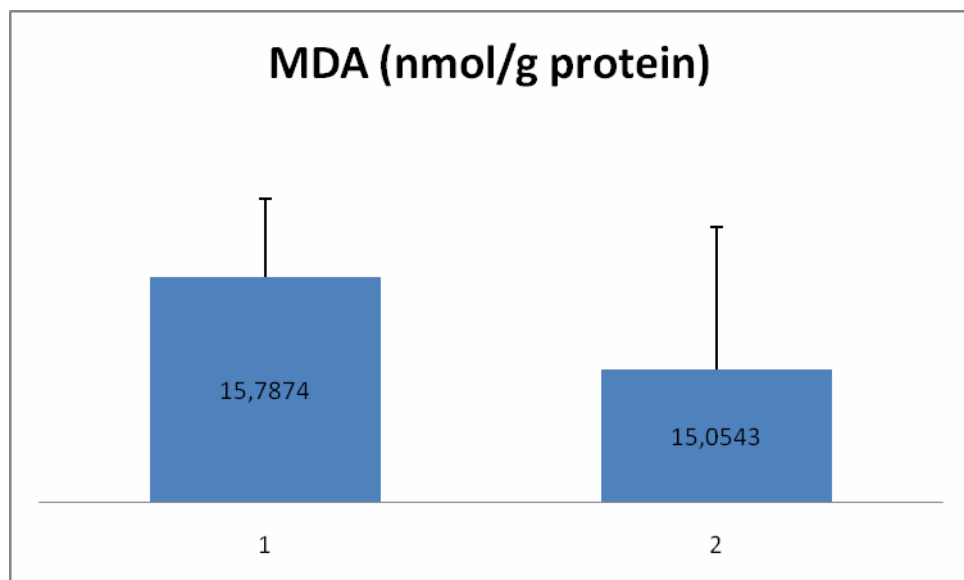
Grafik 1. Gruplardaki beyin dokusu SOD enzim aktiviteleri.



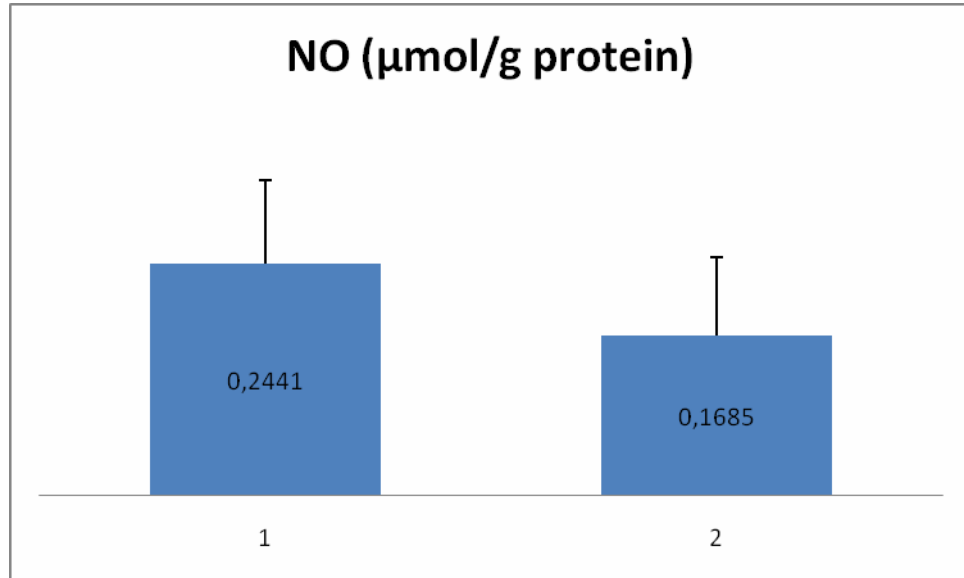
Grafik 2. Gruplardaki beyin dokusu CAT enzim aktiviteleri.



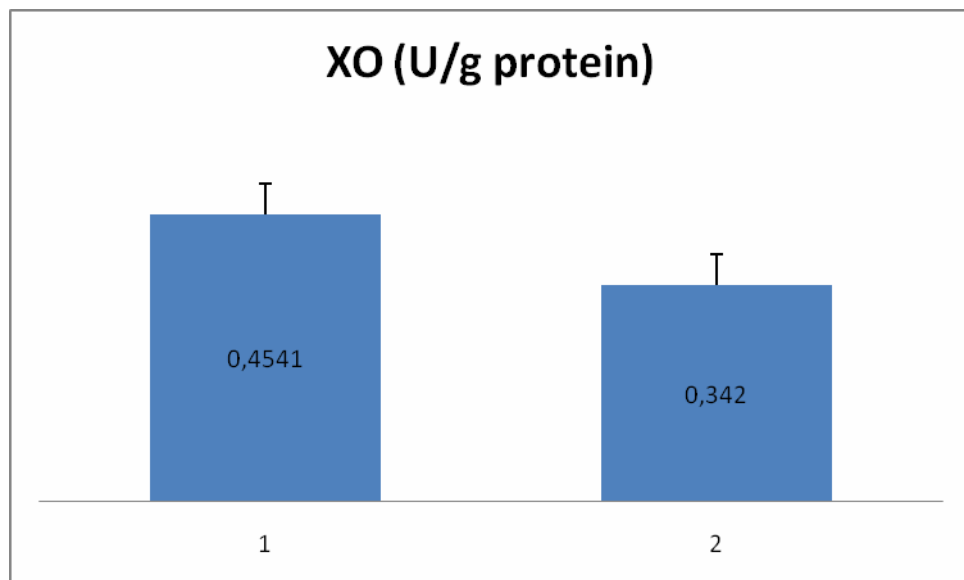
Grafik 3. Gruplardaki beyin dokusu GSH-Px enzim aktiviteleri.



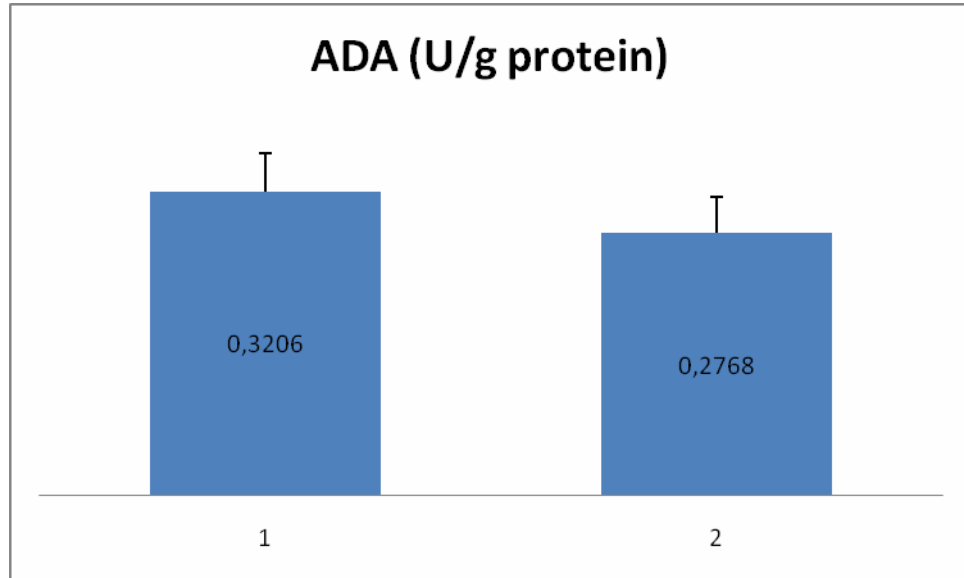
Grafik 4. Gruplardaki beyin dokusu MDA düzeyleri.



Grafik 5. Gruplardaki beyin dokusu NO düzeyleri.



Grafik 6. Gruplardaki beyin dokusu XO enzim aktiviteleri.



Grafik 7. Gruplardaki beyin dokusu ADA enzim aktiviteleri.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre depresyon tüm dünyada dördüncü hastalık yükü nedenidir. Bu kişisel, sosyal ve ekonomik rahatsızlık, fonksiyon ve üreticilik kaybı ve yardım gereksinimi niteliklerine dayanarak yapılan bir hesaplama. Türkiye’de de “Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik” çalışması sonuçlarına göre dördüncü sırada yer almıştır (124).

Depresyon tedavisinde farmakolojik ve psikoterapiler (Bilişsel Davranışçı Terapi gibi)’in etkinlikleri kanıtlanmıştır. Ancak, tüm dünyada gerek depresyonun yaygınlığı ve hasta sayısını fazlalığına karşı yeterli sayıda psikoterapi yapabilecek personelin sayıca eksikliği, ekonomik nedenler ve zaman ve mekân sorunları gibi sebeplerden dolayı, birinci ve ikinci basamakta depresyon tedavisinde en sık kullanılan yöntem antidepresan ilaçların reçete edilmesidir (124). Antidepresanlar arasında birçok farklı grup ilaç vardır. Birçok Batı ülkesinde, son 20 yılda, AD kullanımı dramatik bir şekilde artmıştır (124). Son zamanlarda SSRI ve SNRI’lar depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Duloksetin, güçlü bir şekilde serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eden, çift etkili bir antidepresandır (4). Yapılan prelinik çalışmalar da nöronal serotonin ve noradrenalin geri alımının güçlü bir inhibitörü olduğunu ama dopamin emiliminin zayıf inhibitörü olduğunu göstermiştir (6). Ayrıca depresyona eşlik eden somatik semptomların şiddetini önemli derecede azalttığı görülmüştür (125).

Major depresyona artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu eşlik eder (15). Yapılan çalışmalar, reaktif oksijen ürünlerinin nöronal hasarı indüklediğine ve depresyonun patofizyolojisinde önemli rolü olduğuna işaret etmektedir. Özellikle membran omega 3 poliansatüre yağ asitlerindeki değişiklikler saptanmıştır (16,126). Antioksidan vitaminlerde ise azalma olduğu görülmüştür (127). GSH-Px, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzim aktivitelerinin azalması yanında askorbik asit seviyelerinin de azaldığı, buna bağlı olarak da malondialdehit seviyelerinin arttığı bulunmuştur (11,17).

Membran hasarının en iyi göstergesi olarak bilinen malondialdehit (MDA) en çok çalışılan lipid peroksidasyon ürünüdür. Bu aldehit, yüksek derecede toksik bir molekül olup DNA ve proteinlerle etkileşir (8). Depresif hastalarda yapılan birçok

çalışmada lipid peroksidasyonu değerlendirilmiş ve MDA'nın ve diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin artmış olduğu gösterilmiştir (8,11).

Çalışmamızın sonucunda; duloksetin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; duloksetin grubunda CAT, XO ve ADA aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ve SOD aktivitesinde anlamlı düzeyde artma, GSH-Px aktivitesinde anlamlı düzeyde olmayan artma saptandı. MDA ve NO seviyelerinde kontrol grubuna göre duloksetin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan azalma saptandı.

Literatürde antidepresanların nöroprotektif ve nörotoksik etkilerine bakılan çalışmalar mevcuttur. Fernandez ve ark. insan fibroblast kültürleri üzerine amitriptilin uygulanması sonucu oksidatif stresin uyarılması ile lipid peroksidasyonunun arttığını gözlemlemişlerdir. Amitriptilin farklı dozlardaki uygulamasından 16 saat sonra katalaz ve Mn-SOD ekspresyonu azalmış, 24 saat sonra katalaz ekspresyonu normale dönmüş, ancak Mn-SOD uygulamadan 24 ve 48 saat sonra giderek artmıştır (128). Bu artışın da hücreleri oksidatif stresten korumak için enzimin indüklenmesine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Kolla ve ark. amitriptilin ve fluoksetinin kültüre edilmiş rat feokromastoma hücreleri (PC12) üzerindeki etkisini araştırmışlar. Kültüre edilen hücreler amitriptilin ve fluoksetin verildikten 24-48 saat sonra hidrojen peroksit maruz bırakılmış, amitriptilin ve fluoksetin uygulanmasının Cu,Zn-SOD aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir. Sonuç olarak da bu nöroprotektif etkinin Cu,Zn-SOD aktivitesinin artması yoluyla olduğunu ifade etmişlerdir (129). Li ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada; in vitro katekolamin hücrelerinde (PC12) amitriptilin, bupropion, doxepin ve venlafaksin antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz enzimi gen ekspresyonu üzerine olan etkisine bakmışlar. Amitriptilin Cu,Zn-SOD mRNA'sını doza ve zamana bağlı olarak bupropion, doxepin ve venlafaksine kıyasla daha fazla arttırmıştır. Bu çalışma ile antidepresanların nöronları koruyucu etkilerini nöroprotektif enzimlerin gen kodlarının ekspresyonu ve up regulasyonu yoluyla yaptığı belirtilmiştir (130). Xu ve ark.'nın antidepresanların hipokampal nöronlarda nöroprotektif etkisine baktıkları çalışmada sıçanlara 21 gün süre ile 5 ve 10 mg/kg amitriptilin ve venlafaksin vermişler. Hipokampal Cu,Zn-SOD miktarına immunohistokimyasal olarak baktıklarında 5 mg/kg dozunda her iki ilacın hipokampal Cu,Zn-SOD

immunoreaktivitesini etkilemediğini ancak yüksek doz venlafaksin ve amitriptilinin ise hipokampal Cu,Zn-SOD yoğunluğunu arttırdığını bildirmişlerdir. Hipokampal nöronlardaki Cu,Zn-SOD ekspresyonunun artmasının sitotoksik oranlarda olabilecek yüksek doz antidepresan tedaviye bir yanıt olacağını savunmuşlardır (131). Post ve arkadaşlarının fare hipokampal hücrelerinde (HT22) yapmış oldukları çalışmada hücreleri TSA (amitriptilin, desipramin) ve SSRI (paroksetin, fluoksetin) ile maruz bırakmışlar ve hızlı bir şekilde doza bağımlı olarak ilaçların biyokimyasal değişikliklere ve 24 saat içinde tamamen hücre ölümüne sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu değişikliklerin reaktif oksijen türlerinin artmasına ve transkripsiyonel NF-kB aktivitesinin artmasına ayrıca azalmış glutatyon konsantrasyonlarına bağlı olacağını ifade etmişlerdir. Antidepresan uygulaması sonrasında hücre içi peroksitlerde en fazla artış paroksetinde olmuş daha sonra sırasıyla amitriptilin, fluoksetin ve desipraminde olmuştur. Ancak yüksek doz MAO inhibitörü (moklobemid ve deprenil) kullanmalarına rağmen reaktif oksijen türlerinin ve glutatyonun seviyelerinde bir değişiklik saptamamışlardır. Sonuçta olarak da bazı antidepresanların oksidatif stres ve hücre antioksidan kapasitede değişikliklere sebep olabileceğini ifade etmişlerdir (132). Schmith ve ark. desipramin, imipramin, maprotilin ve mirtazapinin monosit U-937 hücrelerindeki SOD izoformları, GPX, katalaz, gama glutamil sentetaz, glutatyon-S- transferaz ve glutatyon reduktazların mRNA seviyelerine olan etkisine bakmışlar ve kısa süreli antidepresan uygulanmasının (2,5 saat) antioksidan mRNA seviyelerini azalttığını, uzun süreli uygulamanın (24 saat) antioksidan mRNA seviyelerini anlamlı derecede arttırdığını bulmuşlardır (133). Bizim çalışmamızda da duloksetin rat beyin dokularında antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olmuştur. Bu literatürlerle uyumlu olarak SOD enzim aktivitesinin arttığı saptanmış ve bize de bu artışın gen ekspresyonu düzeyinde olduğunu düşündürmüştür.

Literatürdeki hayvan çalışmalarında antidepresanların oksidatif strese olan etkileri konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Zafir ve ark. sıçanlarda kısıtlama testi ile stres indüklemişler ve daha sonra kronik 21 gün antidepresan tedavi (fluoksetin, imipramin, venlafaksin) uygulayıp beyin antioksidan durumunu incelemişlerdir. Kısıtlama testi sonucunda beyin antioksidan enzim aktivitelerinin hepsinin azalmış olduğunu (SOD, CAT, glutatyon S transferaz, glutatyon reduktaz

aktiviteleri ve glutatyon seviyeleri) ama antidepresan tedaviyle bu azalma tersine çevrilerek düzeldiğini ve artmış olan lipid peroksidasyon ürünü MDA'nın normale döndüğünü gözlemlemişlerdir. Ancak yine bu çalışmada kronik antidepresan tedavinin stres uygulanmayan hayvanlarda optimal saf antioksidan durumu etkilemediğini bulmuşlardır (134). Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada; sıçanlara 3-Nitropropiyonik asit vermişler ve beynin striatum korteks ve hipokampal bölgelerinde oksidatif stresin (Lipid peroksidasyonu ve nitrit seviyeleri) arttığını ve antioksidan enzim düzeylerinin (SOD ve katalaz) azaldığını tespit etmişler daha sonra sıçanlara sertralin tedavisi vererek bu değişmelerin geri döndüğünü gözlemlemişlerdir. Ancak sertralin tek başına 3-Nitropropiyonik asit alan gruba göre lipid peroksidasyonunu, nitrit seviyelerini, SOD ve katalaz enzim düzeylerini etkilememiştir. Sonuç olarak da antidepresanların nöroprotektif ve antioksidan olduğunu ifade edilmiştir (135). Eren ve ark.'nın çalışmasında depresyon modeli oluşturulan ratların azalmış olan korteks Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ve Vit-C konsantrasyonu ve medulla Glutatyon (GSH) aktivitesinin venlafaksin tedavisi sonrasında arttığı görülmüştür. Üç dokunun yükselmiş olan LP seviyeleri ve korteksin NO değerleri venlafaksin tedavisiyle azalmış, tedaviyle korteks Vit-A - eritrosit Vit-C, GSH-Px ve GSH, medulla Vit-A, GSH-Px ve GSH seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak da venlafaksin depresyona sokulan ratların beyindeki antioksidan savunmaya olan faydalı etkisi gösterilmiştir (10). Eren ve ark. diğer çalışmalarında deneysel depresyon uyguladıkları sıçanlara lamotrijin, aripiprazaol ve essitalopram tedavisini 28 gün süre ile uygulamışlar ve sonuç olarak da tedavinin depresyon ilişkili GSH-Px, glutatyon ve Vitamin C seviyelerindeki azalmayı ve lipid peroksidasyonundaki artmayı düzelttiğini göstermişlerdir (136). Bütün bu çalışmaların sonucu antidepresan tedavi için yeni hedefler olarak antioksidanları ve antioksidan enzimleri göstermiştir. Hayvan çalışmalarında kullanılan antidepresan ilaçların beyindeki antioksidan savunmaya faydalı oldukları görülmüştür. Bizim çalışmamızda da duloksetin rat beyin dokularında SOD enzim aktivitesini arttırmış, CAT enzim aktivitesini azaltmış, MDA seviyelerini de anlamlı olmayacak derecede azaltmıştır. Bu sonuçlar da bize lipid peroksidasyonun olmadığını, duloksetinin rat beyinde oksidatif stresi arttırmadığını, tam tersi beyni strese karşı koruduğunu düşündürmüştür.

Khazode ve ark.'nın çalışmasında major depresyon hastalarında fluoksetin ve sitalopram ile yapılan subkronik tedavi ile depresyon ilişkili serum SOD ve MDA'da artma ve plazma askorbik asit miktarındaki azalma kısmen gerilemiştir (11). Galecki ve ark. depresyon hastalarına sadece fluoksetin ve kombine fluoksetin - asetilsalisilik asit tedavisini üç ay süreyle uygulamışlar. Kombine tedavi ile SOD, katalaz ve GSH-Px ve MDA seviyelerinin anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Antidepresan tedavinin lipid peroksidasyonu azalttığını ve bozulmuş olan antioksidan seviyelerini başlangıç seviyelerine normalleştirebileceğini ifade etmişlerdir (137). Sarandol ve ark. 96 depresyon hastasını araştırmışlar ve 6 hafta antidepresan tedavinin bozulmuş olan MDA seviyelerine, kırmızı kan hücrelerinin oksidasyona yatkınlığına, plazma vitamin E ve C seviyelerine, total antioksidan kapasiteye, SOD miktarına ve beyaz küre GSH-Px aktivitesine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (111). Galecki ve ark.'nın depresif hastalarda yapmış oldukları çalışmada, akut depresif epizod hastalarına 3 ay fluoksetin tedavisi vermişler ve tedavinin hastalarda artmış olan MDA seviyelerini ve CAT, SOD enzim aktivitelerini ve değişmemiş olan GSH-Px enzim aktivitesini anlamlı derecede etkilemediğini göstermişlerdir (8).

İn vivo çalışmalarda antidepresan uygulamalarda görüldüğü gibi Cu,Zn-SOD gen ekspresyonunun arttığı sonucuna, fakat insan çalışmalarında ise SOD aktiviteleri ile ilgili farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada ise artan total SOD aktivitesinin gen ekspresyonuna bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızdaki GSH-Px aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde artışı duloksetinin oksidatif stresi tetiklediğini düşündürse de CAT aktivitesi düşük bulunmuştur. CAT aktivitesindeki bu düşüş ortamda H₂O₂ nin olmadığını göstermektedir. Zaten GSH-Px anlamlı olarak yükselmemiştir. Ayrıca lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA seviyesinde artmamıştır.

Ksantin oksidaz, canlı organizmada reaktif oksijen ürünleri oluşturur. Pürin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside eder. Bu reaksiyonlarda moleküler oksijen süperokside dönüştürülmektedir. Oksijen yönünden zengin olan ve fazla enerji isteyen beyin dokusunda, kullanılan ATP'nin yıkımı için bu enzim devreye girmekte ve reaksiyonları sonucu dokuya hasar veren radikalleri üretmektedir (138). Herken ve

ark. major depresif bozukluklu hastaların artmış olan ADA ve XO aktivitelerine antidepresan ilaçların (sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin) etkisine bakmışlar ve 8 haftalık antidepresan tedavinin ADA aktivitesi arttırdığını, XO aktivitesini azalttığını göstermişlerdir (109). Herken ve ark. diğer bir çalışmada panik bozukluklu hastaların artmış ADA ve XO aktivitelerine yine aynı antidepresan ilaçların etkisine bakmışlar ve 8 haftalık antidepresan tedavi sonrasında ADA aktivitesinin anlamlı düzeyde arttığını, XO aktivitesini anlamlı düzeyde azaldığını göstermişlerdir (103). Bu araştırmacıların kullandığı antidepresan ajanların etkisi ile XO aktivitesinde anlamlı azalış, radikal üretiminin olmadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da XO ve ayrıca ADA aktivitesindeki anlamlı azalışlar pürin katabolizmasının azaldığını ve dolayısıyla radikal oluşumunun olmadığını göstermektedir.

Nitrik oksit (NO) inorganik bir serbest radikaldir ve tek sayıda elektrona sahiptir ve renksiz gaz şeklindedir. Aşırı NO sentezi nöronlarda hasar oluşturur (83). İn vivo çalışmalarda NO'nin santral sinir sisteminde serotonin, dopamin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin seviyesini düzenlediği gösterilmiştir. NO değişik davranışsal ve öğrenme, agresyon, anksiyete depresyon gibi emosyonel süreçleri etkilemektedir. Nitrik oksit sentetaz inhibitörlerinin sıçan ve farelerde zorlu yüzme testinde antidepresan etkisinin olduğu gösterilmiştir. Wegener ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada fluoksetin ve tianeptinin santral sinir sisteminde Nitrik oksit sentetazı (NOS) inhibe ederek NO aktivitesini baskıladığını göstermişlerdir (139). Bizim çalışmamızda da duloksetin NOS enzimi inhibisyonu ya da NMDA reseptör antogonizması yoluyla NO düzeylerini anlamlı olmayan düzeyde azaltmıştır. Buda bize duloksetinin NO'nin nöronlarda hasar oluşturucu etkisine karşı koruyucu olabileceğini ve antidepresan mekanizmalarından bir tanesinin de bu olabileceğini düşündürmüştür.

Özellikle yüksek oksijen kullanımı nedeniyle oluşan oksidan radikallere karşı zayıf olan beyin dokusunda antioksidan sistemin önemi tartışılmaz. Kullandığımız antidepresan olan duloksetin gen ekspresyonu seviyesinde SOD aktivitesinde yapmış olduğu artış, koruyucu sistemi kuvvetlendirerek beyni daha dayanıklı hale getirmekte ve insanı strese karşı daha güçlü kılmaktadır. Pürin katabolizmasındaki rol alan XO ve ADA aktivitesindeki düşüşlerde bize bu direncin artışında destek parametreler

olduğunu ifade etmekte, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın seviyesinde bir değişiklik olmaması da duloksetinin beyni strese karşı koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda diğer antidepresanlarla karşılaştırmalı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Duloksetinin Rat Beyin Dokularındaki Oksidatif Stres Üzerine Olan Etkisi

Antidepresan ilaçlar yaygın olarak depresyon tedavisinde kullanılmaktadırlar. Depresyon ve oksidatif stres arasındaki ilişki gösterildiğinden beri bu ilaçların oksidan- antioksidan ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi konusunda çok az çalışma yapılmıştır

Bu çalışmanın amacı yeni bir antidepresan ilaç olan ve serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarının her ikisinde birlikte inhibe eden duloksetinin rat beyin dokularında adenzin deaminaz (ADA), ksantin oksidaz (XO), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri, malondialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri üzerine etkilerini saptamaktır.

Çalışma için yirmi erkek Sprague-Dawley rat alındı ve ratlar iki eşit gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu (n=10) ve ikinci grup duloksetin grubuydu (n=10). Duloksetin grubuna 10 mg/kg/gün dozunda intragastrik olarak 14 gün süreyle, günde 1 kez duloksetin uygulandı. Kontrol grubuna 14 gün süreyle, günde 1 kez intragastrik olarak su uygulandı. 14. günün sonunda tüm ratlar sakrifiye edildi. Beyin dokuları alındı. Rat beyin dokularında analizler yapıldı.

Çalışmanın sonucu duloksetinin kontrol grubuna kıyasla; anlamlı düzeyde SOD aktivitesini arttırdığını ve ADA, XO ve CAT aktivitelerini azalttığını ve anlamlı olmayan düzeyde GSH-Px aktivitesini artırdığını ve MDA, NO düzeylerini azalttığını göstermiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler duloksetinin antioksidan enzimlerden olan SOD aktivitesini artırarak radikallere karşı hassas olan beyin direncini artırıcı etkisi ile depresyon tedavisinde önemli rolü olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Duloksetin, ADA, XO, SOD, CAT, GSH-Px, MDA, NO.

SUMMARY

Effect of duloxetine on oxidative stress in rat brain tissues

Antidepressant drugs are widely prescribed to treat the depression. Since the relationship between oxidative stress and depression has been shown, few studies have investigated the effect of these drugs on oxidant-antioxidant system and lipid peroxidation.

The aim of this study is to determine the effects of duloxetine, a new antidepressant drug that is an inhibitor of both serotonin and norepinephrine transporters, on the activities of the enzyme adenosine deaminase (ADA), xanthine oxidase (XO), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-Px), and on malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels in rat brain tissues.

Twenty male Sprague-Dawley rats were taken for the study and rats were divided into two equal groups. The first group was control group (n=10) and the second group was duloxetine group (n=10). Duloxetine was administered with a dose of 10 mg/kg intragastrically once daily, for 14 days in duloxetine group. Water was administered once daily intragastrically, for 14 days in control group. All rats were sacrificed at the end of the 14th day. Brain tissues were taken. Analyses were performed in rat brain tissues.

In this study our results showed that duloxetine increased the activity of SOD and decreased the activities of ADA, XO and CAT significantly, increased the activity of GSH-Px and decreased MDA and NO levels insignificantly compared to the control group.

In conclusion, the data obtained in this study thought that, duloxetine increased the resistance of brain to radicals which is sensitive to them, via increasing the activity of antioxidant enzyme SOD, so this showed that duloxetine has an important role for the treatment of depression.

Key Words: Duloxetine, ADA, XO, SOD, CAT, GSH-Px, MDA, NO.

KAYNAKLAR

1. Işık E, Taner E, Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: Golden Print Matbası, 2008; 131-54
2. Sadock BJ, Sadock VA. (Çeviri Editörü Bozkurt A.). Kaplan Sadocks Pocket Handbook of Clinical Psychiatry. 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2007;145-69
3. Çetin M. Antipsikotikler, Antidepresanlar: Meta-Analiz Güvenirliği Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2008;18:245-50
4. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrinetransporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes and other neuronal receptors. Neuropsychopharmacology. 2001, 25:871-880.
5. James I Hudson, David G Perahia, Inmaculada Gilaberte, Fujun Wang, John G Watkin and Michael J Dekte. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an open-label study. BMC Psychiatry. 2007; 7:43.
6. Goldstein DJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2007;3(2):193–209.
7. Kodydkova J, Vavrova L, Zeman M , Jirak R, Macasek J, Stankova B, Tvrzicka E, Zak A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. Clinical Biochemistry. 2009; 42: 1368–74
8. Galecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Florkowski A, Gałęcka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. Pharmacol Rep. 2009 May-Jun; 61(3): 436-47.
9. Gümüştaş M.K. ve ark. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi. No:62 Mart 2008; 329-40.
10. Eren I, Nazıroğlu M, Demirdas, A, Çelik Ö, Uğuz AC, Altunbaşak A, Özmen I, Uz E. Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat. Neurochem Res. 2007; 32: 497–505
11. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors. Redox Rep. 2003; 8(6): 365-70.
12. Pandey GN, Sharma RJ, Janicak PG, Davis JM. Monoamine oxidase and cortisol response in depression and schizophrenia. Psychiatr Res. 1992; 44: 1-8.
13. Seregi A, Schaefer A, Komlos M. Protective role of brain ascorbic acid content against lipid peroxidation. Experientia 1978; 34: 1056–57.
14. Stocks J, Gutteridge JMC, Sharp RJ, Dormandy TL. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids. Clin Sci Mol Med. 1974; 47: 215–22.
15. Maes M. et al. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: Markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery. Journal of Affective Disorders. 2010 Sep;125(1-3): 287-94

16. Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lonnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am J Psychiatry*. 2004; 161:567–569
17. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 2001; 64:43-51
18. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, Christophe A (2000) Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 58:241–246
19. Doğan O. Antidepresan İlaçların Klinik Kullanımları Türkiye Klinikleri J. *Int Med. Sci*. 2006; 2(1): 32-40
20. Raskin J. Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial . *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 900–09
21. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klinik Psikiyatri*. 2004; Ek 4: 17-24
22. Sadock BJ, Sadock VA. (Çeviri Editörleri, Aydın H, Bozkurt A). Kaplan & Sadock, *Klinik Psikiyatri*. İkinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti. 2005; 418-506
23. Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 11. baskı. 2. Cilt. Ankara: Nobel Kitapevleri Ltd. Şti. 2008; 824-939
24. Kırılı S. *Depresyon. Psikiyatri ve Sanat Yayınevi*. 2002.
25. Karamustafaloğlu O. *Aile Hekimleri için Psikiyatri*. İstanbul: İyiışler Matbaacılık 2010; 27-70.
26. Yüksel N, Soygür H, Tural Ü, Demet MM. *Temel Psikofarmakoloji*. (Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi – No: 11) 1. baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık San. Tic. A.Ş. 2010; 603-709.
27. Ferguson JM, *SSRI Antidepressant Medications: Advers Effects and Tolerability*. Primary Care Companion *J Clin Pshychiatry* 3:1, February 2001
28. Yüksel N. *Psikofarmakoloji*. 3. baskı, Ankara: MN Medikal ve Nobel Ltd. Şti. 2007: 145-215.
29. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: HYB Basım ve Yayın. 2007; 658-66
30. Dursun E, Akpınar A, Battal B. Sudden Hearing Loss Associated with Mirtazapine Therapy: A Case Report *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 19: 417-19
31. Chuluunkhuu G, Kamae, Nakahara N, Yanagisawa S. The efficacy of reboxetine as an antidepressant, a meta-analysis of both continuous (mean HAM-D score) and dichotomous (response rate) outcomes. *Kobe Journal Medical Science*. 2008; 54(2): E147-58.
32. Kasper S, Moller HJ, Nelson JC, Papakostas G. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2008; 18(2): 122-7.
33. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004; 6: 159–66.

- 34 Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 2005 Sep; 10(9): 732-47.
- 35 Cymbalta (Duloksetin HCl) Ürün Monografı. Lilly.
- 36 Yüksel N. Duloksetin: Farmakolojisi ve Klinik Kullanımı. *Klinik Psikiyatri* 2009; 11(Ek 1): 3-8
- 37 Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke MJ. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008 May; 23(3):161-9.
- 38 Wernicke JF, Gahimer J, Yalcin I, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. Safety and adverse event profile of duloxetine. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Nov; 4(6): 987-93.
- 39 Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY, Knadler NP. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *DMD.* 2003, 31: 1142-50.
- 40 Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine Hydrochloride: A New Dual-Acting Medication for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Ther.* 2005; 27: 1126-43.
- 41 Thase ME, Tran PV, Wiltse C, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25: 132-40.
- 42 Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64:1237-44.
- 43 Turcot JE, Debonnel G, de Montigny C, et al. Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2001; 24: 511-21.
- 44 Chalon SA, Granier LA, Vandenhende FR, et al. Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: A double-blind, controlled study. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28: 1685- 693.
- 45 Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, Reid LR, Krushinski JH, and Robertson DW LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology.* 1993; 8: 23-33.
- 46 Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of peripheral neuropathic pain. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(6): 833-44.
- 47 Calabrese F, Molteni R, Maj PF, Cattaneo A, Gennarelli M, Racagni G, Riva MA. Chronic Duloxetine Treatment Induces Specific Changes in the Expression of BDNF Transcripts and in the Subcellular Localization of the Neurotrophin Protein. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32, 2351-5.
- 48 Michael Kluge M, Schüssler P, Steiger A. Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology.* 2007;17: 527-31
49. Onur R, Orhan İ. Radikal Prostatektomi Sonrası Oluşan İdrar Kaçırma Patogenezi ve Güncel Tedavi Yaklaşımları *Fırat Tıp Dergisi* 2008;13(2): 80-7
50. Gupta S, Nihalani N, Masand P. Duloxetine: Review of Its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depression and Other Psychiatric Disorders. *Annals of Clinical Psychiatry,* 2007 19(2):125-32

51. Kuo F, Gillespie T, Kulanthaivel P, et al. 2004. Synthesis and biological activity of some known and putative duloxetine metabolites. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 3481–86.
52. Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology. 2009: 453-64
53. Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, et al: Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8 month, double blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med res opin.*2007: 23: 1303-18
54. Montgomery SA. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr.* 2008; 13(Suppl 11): 27-33.
55. Paulzen M, Hiemke C, Gründer G. Plasma levels and cerebrospinal fluid penetration by duloxetine in a patient with a non-fatal overdose during a suicide attempt. *Int J Neuropsychopharmacol.*2009; 12: 1431–32.
56. Knight, J.A. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Ann Clin Lab Sci.* 2000; 30(2):145-58
57. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007; 18(9): 567-79
58. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *European Journal of Endocrinology.* 1996; 134: 412-20.
59. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. baskı, Konya: Mimoza yayınları, 1995: 1-132.
60. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi.* 2006; 31 (2); 51–56.
61. Halliwell B, Gutteridge JMC *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford Science Publications, 2001; 22-4.
62. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
63. Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB. Free radicals: the pros and cons of antioxidants. Executive summary report. *J Nutr* 2004;134(11):3143-63.
64. Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG. Reperfusion injury and oxygen free radicals: a review. *J Reconstr Microsurg* 1989; 5(1): 79-84.
65. Van Wijk R, Van Wijk EP, Wiegant FA, Ives J. Free radicals and low-level photon emission in human pathogenesis: state of the art. *Indian J Exp Biol.* 2008; 46(5): 273-309.
66. Hajieva P, Behl C. Antioxidants as a potential therapy against age-related neurodegenerative diseases: amyloid Beta toxicity and Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2006; 12(6): 699-704.
67. Zhang Q, Huang X. Induction of interleukin-6 by coal containing bioavailable iron is through both hydroxyl radical and ferryl species. *J Biosci* 2003; 28(1): 95-100.
68. Kruszewski M. Labile iron pool: the main determinant of cellular response to oxidative stress. *Mutat Res.* 2003; 531(1–2): 81-92.

69. Gürdal F, Ademoğlu E. *Biyokimya. Nobel Kitap Evi.* 2005; 746-747,
70. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. *İnsan biyokimyası.* Ankara: Palma yayıncılık. 2002; 487-88.
71. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, PierceJD. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs.* 2005; 21: 24-8.
72. Southorn PA, Powis O. Free radical in medicine I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(4):381-9.
73. Belfield KD, Corredor CC, Morales AR, Dessources MA, Hernandez FE. Synthesis and characterization of new fluorene-based singlet oxygen sensitizers. *J Fluoresc.* 2006;16(1):105-10.
74. Xia Q, Yin JJ, Cherng SH, Wamer WG, Boudreau M, Howard PC et al. UVA photoirradiation of retinyl palmitate-formation of singlet oxygen and superoxide, and their role in induction of lipid peroxidation. *Toxicol Lett* 2005; 163(1): 30-43.
75. Gutteridge JM, Maitl L, Poyer L. Superoxide dismutase and Fenton chemistry. Reaction of ferric-EDTA complex and ferric-bipyridyl complex with hydrogen peroxide without the apparent formation of iron(II). *Biochem J.* 1990;269(1): 169-74.
76. Imlay JA, Chin SM, Linn S. Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science.* 1988; 240(4852): 640-2.
77. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: The fenton reaction. *Toxicol Lett.* 1995; 82-83: 969-74.
78. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41(12): 1819-28.
79. Reiter JR. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Neurobiology.* 1998; 56: 359-84.
80. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001; 18(9): 685-716.
81. Al-Omar M, Beedham C, Alsarra I. Pathological roles of reactive oxygen species and their defence mechanisms. *Saudi Pharm J* 2004; 12(1): 1-18.
82. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine.* 2001; 31(11): 1287-1317.
83. Hue RT, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic. Res. Commun.* 1993; 18: 1620-24.
84. Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature.* 1993; 18:195-99.
85. Patel RK, McAndrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, Darley-USmar. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1411: 385-400.
86. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, et al. A redox based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature.* 1993; 364:626-32.
87. Altınışık M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf>. Erişim tarihi:16.09.2010.

88. Blakely WF. Hydrogen peroxide induced base damage in DNA. *Radiat Res.* 1990; 121:338- 43.
89. Karihtala P, Somi Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Apmis.* 2007; 115: 81–103
90. Meram İ, Aktaran Ş. Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri. *Arşiv.* 2002; 11: 299.
91. Quinlan GJ, Gutteridge JM. Hydroxyl radical generation by the tetracycline antibiotics with free radical damage to DNA, lipids and carbohydrate in the presence of iron and copper salts. *Free Radic Biol Med* 1988; 5(5-6):341-8.
92. Greenwald RA. Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases. A critical review. *Free Radic Biol Med* 1990; 8(2): 201-9.
93. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* 2004; 266: 37–56.
94. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev.* 1979; 59: 527-605.
95. Halliwell, B, Gutteridge, JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1–8.
96. Frei B. Reactive oxgen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action. *Am J Med* 1994; 26: 5-12.
97. Wallace SS. Biological consequences of free radical-damaged DNA bases. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(1): 1-14.
98. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-9.
99. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160(1):1-40.
100. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Med Bull* 1993; 49: 481–93.
101. Yolaç Yarpuz, A., A. Yılmaz, A. Soykan, S. Elgün ve H. Kumbasar, “Panik Bozukluğunda Adenozin Deaminaz ve Dipeptidil Peptidaz IV Enzim Düzeyleri,” *Türk Psikiyatri Derg.* 2008; 19: 149-156.
102. Da Cunha JG. Adenosine deaminase. A pluridisciplinary enzyme. *Acta Med Port,* 1991; 4: 315-23.
103. Herken H, Akyol O, Yılmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, et al. Nitric oxide, Adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment, *Hum.Psychopharmacol.* 2006; 21: 53–9.
104. Elgün S, Keskiner A, Kumbasar H. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity, decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1999; 24: 823-32.
105. Kayır H, Uzbay İT. Santral adenozinerjik sistem ve klinik önemi *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,* 2004; 14(3):159-67
106. Koca N, Karadeniz F. Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi.* 2003; 16: 32-7

107. Gökpınar E. Maraş Otunun (Ağız Otu) Tükürük Adenozin Deaminaz, Ksantin Oksidaz Aktiviteleri İle Total Sialik Asit Ve Malondialdehit Düzeylerine Etkisinin Araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Temmuz - 2008
108. Üzümlüoğlu Coşkun M. Şizofreni Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Psikiyatri Birimi, 2008.
109. Herken H, Gurel A, Selek S et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Arch. Med. Res.* 2007; 38: 247–52.
110. Cumurcu BE, Özyurt H, Etikan İ, Demir S, Karlidağ R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63: 639–45
111. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatanserver E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: Short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum. Psychopharmacol.* 2007; 22: 67–73.
112. Stahl SM. Classical antidepressants, serotonin selective reuptake inhibitors, and noradrenergic reuptake inhibitors. In: Stahl SM (ed.). *Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press. 2000; 199–245.
113. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010.
114. Molteni R, Calabrese F, Cattaneo A, Mancini M, Gennarelli M, Racagni G, Riva AM. Acute Stress Responsiveness of the Neurotrophin BDNF in the Rat Hippocampus is Modulated by Chronic Treatment with the Antidepressant Duloxetine. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1523-32
115. Aebi H. Catalase In: Bergmeyer U, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York and London: Academic Press 1974; 673-77.
116. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-69.
117. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, 1988; 34(3):497-500.
118. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer MV, ed. *Methods of enzymatic Analysis*. 2nd ed. New York: Academic Press, 1974; 1092-8.
119. Prajda N, Weber G. Malignant transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975; 59: 245-49.
120. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440–3.
121. Güleç M, Yılmaz HR, Iraz M, Ağlamış S, Söğüt S. Sisplatin nefrotoksitesisi oluşturulan sıçanların plazma glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz, adenozin deaminaz aktiviteleri ve nitrik oksit seviyelerine ginkgo biloba ekstraktının etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24: 585–91.

122. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-31.
123. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265-75.
124. Çetin M, Açikel C. Meta-analizler Işığında: Bütün Antidepresanlar Aynıdır? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19: 87-92
125. Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine *Depress Anxiety*. 2005; 21(4): 170-7.
126. Rao JS, Ertley RN, Lee HJ, Demar JC Jr, Arnold JT, Rapoport SI, Bazinet RP. n-3 Polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2006; 12: 36–46
127. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 22: 275–91
128. Moreno-Fernandez A.M. et al. Cytotoxic effects of amitriptyline in human fibroblasts *Toxicology*. 2008; 243, 51–8
129. Kolla N, Wei Z, Richardson JS, Li XM, Amitriptyline and fluoxetine protect PC12 cells from cell death induced by hydrogen peroxide. *J. Psychiatry Neurosci*. 2005;30(3):196-201.
130. Li XM, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Bennett VL, Shrikhande S, Bowen RC. Antidepressants up-regulate messenger RNA levels of the neuroprotective enzyme superoxide dismutase (SOD1). *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 43-7.
131. Xu H, Richardson JS, Li XM. Dose-Related Effects of Chronic Antidepressants on Neuroprotective Proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 53–62
132. Post A, Crochemore C, Manfred Uhr M, Holsboer F, Behl C. Differential induction of NF-kB activity and neural cell death by antidepressants in vitro. *European Journal of Neuroscience*, 2000; 12: 4331-37
133. Schmidt AJ, Heiser P, Hemmeter UM, Krieg JC, Vedder H. Effects of antidepressants on mRNA levels of antioxidant enzymes in human monocytic U-937 cells. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(6): 1567–73.
134. Zafir A, Ara A, Banu N. In vivo antioxidant status: A putative target of antidepressant action. *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009; 33: 220–28
135. Kumar P, Kumar A. Possible role of sertraline against 3-nitropropionic acid induced behavioral, oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in rat brain. *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009; 33 100–08.
136. Eren I, Naziroğlu M, Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem Res*. 2007; 32(7):1188–95.
137. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Gałecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 277–86.
138. Harrison R. Physiological roles of xanthine oxidoreductase. *Drug Metab Rev* 2004;36 (2): 363–75

139. Wegener G, Volke V, Harvey BH, Rosenberg R. Local, but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain Research* 2003; 959: 128–34