



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PREGABALİNİN SIÇANLARDA ANTİDEPRESAN VE  
ANKSİYOLİTİK ETKİLERİ VE MEKANİZMALARININ  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ECZ. MUSTAFA ERHAN ÇİVGİN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. FATMA SULTAN KILIÇ**

**2018**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PREGABALİNİN SIÇANLARDA ANTİDEPRESAN VE  
ANKSİYOLİTİK ETKİLERİ VE MEKANİZMALARININ  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ECZ. MUSTAFA ERHAN ÇİVGİN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. FATMA SULTAN KILIÇ**

**2018**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PREGABALİNİN SIÇANLARDA ANTİDEPRESAN VE  
ANKSİYOLİTİK ETKİLERİ VE MEKANİZMALARININ  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ECZ. MUSTAFA ERHAN ÇİVGİN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. FATMA SULTAN KILIÇ**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Mustafa Erhan ÇİVGİN'in Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak hazırladığı "Pregabalinin Sıçanlarda Antidepresan ve Anksiyolitik Etkileri ve Mekanizmalarının İncelenmesi" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirerek "KABUL" edilmiştir.

01.06.2018

Üye : Prof. Dr. Kevser EROL



Üye : Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ



Üye : Prof. Dr. K. Esra NURULLAHOĞLU ATALIK



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 07.06.2018 tarih ve 1178/1.5822 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan Yeysi GÜNEŞ  
Enstitü Müdürü

6

## ÖZET

Pregabalin, oral yolla kullanılan ve dirençli epilepsi nöbetlerinin tedavisinde diğer ilaçlara ek olarak, nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikasyonu olan bir ilaçtır. Pregabalin, yapısal anlamda gabapentine benzer. GABA'nın yapısal bir analogu olmasına rağmen etkisi GABA üzerinden olmaz, GABA uptake ve yıkımını değiştirmez.

Gabapentin, lamotrijin, sodyum valproat gibi antiepileptik ilaçların depresyon ve anksiyete tedavisinde olumlu sonuçlar göstermesinin ardından yapılan araştırmalara göre, pregabalinin de yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi bozukluğunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmuştur. Gabapentinin anksiyolitik ve antidepresan etki mekanizmaları aydınlatılmış olup, gabapentin gibi nöropatik ağrı ve epilepsi tedavisinde sıkça kullanılan pregabalinin farklı dozlarını kullanarak antidepresan ve anksiyolitik etkilerini, bilinen ve farklı mekanizmalarla etki yapan diğer antidepresan ve anksiyolitik etkili ilaçlarla karşılaştırmak istedik. Ayrıca ilaç ilaç etkileşimleri açısından da beraber kullanımlarında bu etkilerin nasıl etkileneceğini görmek istedik.

Bu çalışmamızda yaklaşık  $250 \pm 25g$  ağırlığında erkek Albino Wistar sıçanlar kullanıldı, tek doz pregabalin (5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg), amitriptilin 10 mg/kg, fluoksetin 5 mg/kg, ketamin 10 mg/kg, diazepam 5 mg/kg i.p. olarak verildi. Ayrıca pregabalin 20 mg/kg ile diğer gruplar kombine olarak kullanıldı. Her grupta 7 sıçan olmak üzere kontrol grubu dahil toplamda 13 grup oluşturuldu. Sıçanlar deneylerden bir hafta evvel laboratuvar ortamına alındı ve ortama adapte olmaları sağlandı. 12 saat aydınlık/karanlık ortamda deneyler gerçekleştirildi. Sıçanlar deneylerden 1 gün önce 15 dakika yüzdürülerek deneye adapte olmaları sağlandı. Kontrol grubuna da diğer ilaçların verildiği hacimde sadece serum fizyolojik verildi. Gruplara önce 5 dakika süreyle yükseltilmiş + labirent testi, ardından 5 dakika süreyle lökomotor aktivite deneyleri ve en son olarak da yine 5 dakika boyunca zorlu yüzdürme testi uygulandı. Sonuçlar non-parametrik test olan Kruskal-Wallis testine göre değerlendirildi. Verilerin 0,25-0,75 persantil ve Median değerleri kullanılmıştır.

Sonuç olarak; Pregabalin tüm dozlarında beklediğimiz sonucun aksine depresan etkiler gösterirken, doza bağımlı olarak anksiyolitik etki göstermiştir. Amitriptilin, ketamin ve diazepam ile kombinasyonlarında bu

ilaçların antidepresan etkilerini azalttığı izlenmiş fakat, fluoksetinin antidepresan etkisinde değişiklik yapmamıştır. Pregabalin 20mg/kg ile kombinasyonlarında anksiyolitik etki açısından, amitriptilin tek başına gösterdiği anksiyolitik etkisinde azalma gözlenmiştir. Diazepam ve fluoksetinde bu etkide değişiklik yapmazken, ketaminin anksiyolitik etkisini ortaya çıkarmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pregabalin, anksiyolitik etki, depresan etki, lokomotor aktivite, sıçan.



## SUMMARY

Pregabalin is an orally used drug preferred in the treatment of treatment-resistant epilepsy, neuropathic pain, fibromyalgia and generalised anxiety disorder. It is structurally similar to gabapentin. However, its mechanism of action is not through GABAergic processes. Pregabalin, neither alters GABA uptake nor affects GABA breakdown.

There have been emerging studies showing the efficacy of pregabalin in the management of generalised anxiety disorder and social phobic disorder supporting the studies reporting the success of antiepileptic agents such as gabapentin, lamotrigine, sodium valproate in the treatment of depression and anxiety. The mechanisms of anxiolytic and antidepressant effects of gabapentin have been elucidated. We aimed to investigate antidepressant and anxiolytic effects of different doses of pregabalin which is used in similar indications to gabapentin, and compare its effects with other antidepressant and anxiolytic drugs having conventional and divergent mechanisms of action. In addition, we intended to determine the effects with their combined use.

Male Wistar Albino rats ( $250 \pm 25$  g) were used in the study. 13 experimental groups (n:7 in each group) were constituted. Single doses of pregabalin (5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg), amitriptyline (10 mg/kg), fluoxetine (5 mg/kg), ketamine (10 mg/kg), diazepam (5 mg) were administered intraperitoneally. Pregabalin 20 mg/kg were used in the combination groups. Animals in control group were received saline. Rats were housed in laboratory 1 week before the experiments begin in order to adapt them to the laboratory conditions. Rats were housed and the experiments were performed in 12/12 hours light/dark cycle. Elevated plus maze test (5 minutes), locomotor activity test (5 minutes), and forced swimming tests (5 minutes), were performed consecutively in this order. Rats were forced to swim for 15 minutes 1 day before the experimental procedure to achieve adaptation. Results were statistically analysed with Kruskal-Wallis test and expressed as median and 25%-75% percentiles.

As a result, pregabalin exerted depressant effect in all doses and dose dependent anxiolytic effect. In the combined use, pregabalin reduced the antidepressant effects of amitriptyline, ketamine and diazepam while did not alter the antidepressant effect of fluoxetine. In addition, pregabalin decreased the anxiolytic effect of amitriptyline, did not change

the anxiolytic effects of diazepam and fluoxetine when they were administered together. Furthermore an anxiolytic effect was observed when pregabalin was used in combination with ketamine.

**Keywords:** Pregabalin, anxiolytic effect, depressant effect, locomotor activity, rat.





# İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	(i)
KABUL ve ONAY SAYFASI	(ii)
ÖZET	(iii)
SUMMARY	(v)
ŞEKİL DİZİNİ	(ix)
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	(xi)
1- GİRİŞ ve AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. Depresyon Nedir	3
2.1.1. Depresyon belirtileri	5
2.1.2. Depresyonun biyolojik ve farmakolojik nedenleri	5
2.1.3. Depresyonda inflamasyon teorisi	6
2.1.4. Depresyon tedavisi	7
2.1.4.1. İlaç tedavisi	7
2.1.4.1.1. Trisiklik antidepressanlar (TAD)	7
2.1.4.1.2. Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri	9
2.1.4.1.3. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri	9
2.1.4.1.4. Serotonin-Nöradrenalin geri alım inhibitörleri	10
2.1.4.1.5. NMDA-AMPA/KA antagonistleri	10
2.1.4.2. Diğer tedavi yöntemleri	11
2.2. Anksiyete Nedir	11
2.2.1. Anksiyete Tedavisi	12
2.2.1.1. Psikolojik tedavi	12
2.2.1.2. Farmakolojik tedavi	12
2.2.1.2.1. Benzodiyazepinler	12
2.2.1.2.2. Buspiron	13
2.2.1.2.3. Beta blokör ilaçlar	14
2.3. Gama Amino Bütirik Asit (GABA)	14
2.4. Pregabalin	15
3- GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Deney Hayvanları	17
3.2. Deneyde Kullanılan İlaçlar	17
3.3. Yöntem	17
3.4. Uygulanan Testler	18
3.4.1. Lokomotor aktivitemetre testlerinin uygulanması	18
3.4.2. Yükseltmiş artı labirent testinin uygulanması	19
3.4.3. Zorlu yüzdürme testinin uygulanması	20
3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi	21

4- BULGULAR	22
5- TARTIŞMA	38
6- SONUÇ ve ÖNERİLER	44
7- KAYNAKLAR DİZİNİ	46
8- ÖZGEÇMİŞ	55



## ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1 Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerinin anksiyolitik açıdan karşılaştırılması.....22
- Şekil 2 Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20mg/kg grupları ile artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerinin anksiyolitik açıdan karşılaştırılması.....23
- Şekil 3 Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının zorlu yüzdürme testinde immobil kalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması.....24
- Şekil 4 Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20mg/kg grupları ile zorlu yüzdürme testinde immobil kalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması.....25
- Şekil 5 Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının zorlu yüzdürme testinde dalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması.....26
- Şekil 6 Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20mg/kg grupları ile zorlu yüzdürme testinde dalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması.....27
- Şekil 7 Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde steriotipik hareketlerinin karşılaştırılması.....28
- Şekil 8 Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde steriotipik hareketlerinin karşılaştırılması.....29
- Şekil 9 Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde ambulatuvar hareketlerinin karşılaştırılması.....30
- Şekil 10 Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde ambulatuvar hareketlerinin karşılaştırılması.....31

Şekil 11	Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde	vertikal	hareketlerinin karşılaştırılması.....	32
Şekil 12	Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde	vertikal	hareketlerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 13	Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde	horizontal	hareketlerinin karşılaştırılması.....	34
Şekil 14	Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde	horizontal	hareketlerinin karşılaştırılması.....	35
Şekil 15	Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde	mesafe	açısından karşılaştırılması.....	36
Şekil 16	Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde	mesafe	açısından karşılaştırılması.....	37

## **SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ**

GABA: Gama amino bütirik asit

MAOI: Monoamin oksidaz inhibitörleri

5-HT : 5-hidroksitriptamin

SSRI : Selektif serotonin geri alım inhibitörü

TAD: Trisiklik antidepresan

NMDA: N-metil-D-aspartat

AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat

PGB: Pregabalin

Amit: Amitriptilin

Fluox: Fluoksetin

Ket: Ketamin

DZ: Diazepam

## 1- GİRİŞ ve AMAÇ

Antiepileptik bir ilaç olan, anksiyete tedavisinde endikasyonu bulunan ve aynı zamanda nöropatik ağrı ve fibromiyaljide antinosiseptif etkilerinden dolayı kullanılan pregabalinin, anksiyolitik ve antidepresan özelliklerinin olup olmadığını ve bunların mekanizmalarını aydınlatmayı amaçladık.

Yine bir antiepileptik ilaç olan ve tıpkı pregabalin gibi fibromiyalji ve nöropatik ağrı tedavisinde sıkça reçete edilen bir ilaç olan gabapentinin etki mekanizmaları daha önce deneysel çalışmalarla aydınlatılmıştır. Lamotrijin, sodyum valproat gibi antiepileptik ilaçların da depresyon ve anksiyete üzerinde etkili olduğu da deneysel çalışmalarla gözlemlenmiştir.

Biz de bu deneysel çalışmalara dayanarak, antiepileptik bir ilaç olan pregabalinin farklı dozlarını kullanarak antidepresan ve anksiyolitik etkilerini, mekanizmaları bilinen ve farklı yollarla etki gösteren diğer antidepresan ve anksiyolitik etkili ilaçlarla karşılaştırmak istedik. Ayrıca çoklu ilaç kullanımında hem ekonomik hem farmakolojik açıdan ilaçların etkilerinde ne gibi değişiklikler olacağını görmek istedik.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyon Nedir

Depresyon, insanlarda ruh halinde çöküntü, davranış etkinliklerinde azalma, zihinsel faaliyetlerde eksiklik ve hatta fibromiyalji gibi bedensel şikayetler doğurabilen, şiddeti kişiden kişiye göre değişebilen, kognitif, duygusal ve davranışlar semptomlar gösteren, çevresel, genetik veya hormonal bozukluklar sonrasında gelişen duygu durumu bozukluğudur (Doğan, 2001, s. 61-72).

Depresyon toplumda oldukça sık görülmektedir, ilk tanımı Hipokrat zamanına kadar uzanmaktadır. Depresyondaki bireyin, önceden isteyerek yaptığı aktivitelere karşı soğuma, isteksizlik ve hayata karşı negatif bir bakış açısı mevcuttur. Hasta yaşadığı her olayın sadece olumsuz yönlerini değerlendirmeye başlar, bu da daha karamsar bir ruh haline bürünmesine sebep olur ve bu karanlık ruh haliyle geçmiş ve geleceği olumsuz yönleriyle değerlendirerek daha kederli ve üzgün bir hale geçiş yapar. Neyse ki depresyon, tedavi edilebilen bir rahatsızlıktır (Çiftçi, Yıldız & Mercanlıgil, 2008, s. 369-377).

Dünya nüfusunun yaklaşık %20'si depresif hastalık belirtileri göstermektedir. Bu sebepten depresyon dünyadaki en yaygın ve en önem arz eden hastalıklar arasında yer alır. Kadınlar erkeklere oranla bu hastalığa 2 kat daha yatkındır. Hastalık her yaşta görülebilmemesine rağmen hastalığın en çok gözlemlendiği yaşlar, kadınlarda 35-45, erkeklerde 55-70 yaşlarıdır. Depresyon belirtileri bütün yaşamı etkilese de çoğu zaman fark edilememekte veya tedavideki yetersizliklerle hastalıkla tam anlamıyla başa çıkılamamaktadır. Kişinin düşünce yapısı, vücudu, sosyal hayatı etkilenmekte, hasta ve çevresindeki insanlar için büyük zorluklar ve yaşam standartında düşüşe sebep olmaktadır (Keck, 2010, Parag 3).

Depresyon, miyokard enfarktüsü, inme, kemik erimesi ve hiperglisemi gibi metabolik hastalıkların meydana gelmesini sağlayan en önemli nedenlerin başında gelmektedir. Şiddetli ve tedavi edilmeyen depresyon hastalarının ortalama ömürlerinde kısalma söz konusudur. Ancak depresyon bu kadar ciddi problemlere yol açsa dahi yine de tedavisi olan bir hastalıktır. Depresyonun basit bir üzüntü veya başarısızlık hali olarak görülmesi ve önemsenmemesi doğru bir yaklaşım şekli değildir (Keck, 2010, Parag 7).

Depresyona bağlı isteksizlik ve bedensel sorunlarla, işgücünde kayıplar yaşanmakta ve bu durum ekonomik anlamda da kayıplara sebep olmaktadır. Depresyon görölme yaşı da bir hayli düşmüş ve sıklığı da artmaya başlamıştır. Buna bağlı olarak depresyondaki bireylerin bağımlılık yapıcı maddelere yatkınlık dereceleri de artmış ve özellikle alkol ve uyuşturucu kullanımı genç nüfus arasında hızla yaygınlaşmıştır. Madde kullanımıyla beraber girilen bu kısır döngü sonucunda intiharlar da oldukça artmıştır. ABD’de genç ölümlerinde intihar üçüncü sıraya tırmanmıştır. Bu sayılanlardan sonra depresyonun ne kadar büyük bir problem olduğunu görmekteyiz, ancak yine de bunun kadar önemli diğer problem ise depresif bozukluklara toplumda hastalık olarak bakılmaması ve bunların tedavi edilmemesidir (Erkekoğlu, Giray & şahin, 2008, s. 22-30). Çünkü halk arasında, en ufak bir depresif durumun dahi depresyon olarak tanımlanmasından ötürü, gerçek depresyon vakaları önemsenmemekte ve dolayısıyla tedavisi de etkili bir biçimde yapılamamaktadır. Hastaların yüzde 20-25 kadarı yetersiz tedavi edildiği veya hiç tedavi edilmediği için hastalık kronik ve dirençli bir tablo haline gelebilir. Vakaların bir kısmında ikincil hastalıklar oluşabilir. Bu nedenle depresyonla etkili bir şekilde mücadele edilmelidir (Keck, 2010, Parag 11).

Depresyonda belli başlı belirteçler sayesinde depresyon sınıflandırılabilir.

Maskeli depresyon, iştahsızlık, yeme bozukluğu ve sistemik başka rahatsızlıklarla seyreden ve tanınması çok güç olan bir depresyondur.

Melankolik depresyon, uyku bozuklukları (çok erken uyanma ve daha uyuyamama veya sürekli uyuma isteği gibi), istemsiz kilo kaybı, daha evvel zevk alarak yapılan aktivitelerden vazgeçme, cinsel uyarımda azalma ve isteksizlik ile seyreden bir tablodur.

Tükenmişlik sendromu denilen bitkinlik sendromu, daha çok durmaksızın çalışan bireylerde gözlenir. Uzun zaman boyunca yüksek performanslı ve aralıksız çalışma durumunda, ileri seviye bağlılıktan kaynaklanan enerji bitmesi, vurdumduymazlık ve isteksizlikle kendini gösterir. Uzun süreli bu stres birikimi sonucunda ufak bir tetikleyiciyle beraber ortaya çıkar. Baş ağrısı, hazımsızlık ve gaz sorunları, boyun ve eklem ağrıları gibi bir takım fiziksel belirteçler gözlemlenebilir. Tedavi edilmezse sonucu ağır olabilir.



Yaşlılık depresyonu, 65 yaş sonrasında gözlemlenen bir depresyon türüdür. İleri yaştaki bu hastalarda depresyon belirtileri genellikle gözden kaçırılır veya başka hastalıklarla karıştırılır ve bu sebeple senelerce tedavi edilemezler. Bu hastalar depresyon belirteçlerini ustalıkla saklarlar ve diğer ek fiziksel hastalıklarından yakınır. Örneğin yaygın ve sebepsiz ağrılar, bu insanlarda altta yatan depresyondan daha çok ön plana çıkartılır. Bu depresyon türü, açlık dengesiz ve yetersiz beslenme, eksik bakımdan dolayı da ortaya çıkabilir.

Postpartum depresyonu, yeni doğum yapmış kadınların yaklaşık olarak yüzde 10 ila 15'inde görülür ve genellikle ilk iki haftada başlar. Aylarca sürebilir ve klinik seyri tipik bir depresif durumdan ayırt edilemez (Keck, 2010, Parag 12). Eskiden hamileliğin depresif ve psikiyatrik hastalılardan koruyucu etkileri olduğu söylene de hamileliğin ve doğum sonrasında depresyonu tetiklediği ve hamilelik sürecinden önce depresif bozukluk yaşamış bireylerin, gebelik sırasında ve sonrasında diğer kadınlara nazaran daha çok depresif bozukluk yaşadığı gözlemlenmiştir (Savrun, 1999, s. 11-17).

Mevsimsel Depresyon, özellikle puslu ve kapalı karanlık kış aylarında gözlemlenmektedir. Güneş ışığının etkisinin azalması ve göz tarafından daha az süre algılanmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle hassas kişilerde önemli rahatsızlıklar oluşturabilir (Keck, 2010, Parag 13).

Atipik depresyon, bireylerde iyiye giden olaylarla beraber şiddeti azalır, kötüye giden olaylarla beraber şiddeti artar.

Ajite depresyon, bireyde aşırı bir hareketlilik huzursuzluk hali yaratır. Bu durumdaki hastalarla iletişim kurmak bir hayli zordur. Genellikle yaşlı insanlarda gözlemlenir.

Depresyonla ilgili sonuçlar genel hatlarıyla değerlendirilirse; toplum içinde depresyonun bir hastalık olarak görüldüğünü ancak sosyal bir problem olarak değerlendirilmeye yatkın olduğunu, depresyonun ilaç tedavisiyle tamamen düzeleceğini bilmekle beraber antidepresif ilaç kullanan bireylerin toplumda farklı bir gözle görüldüğünün sonucuna varırız (Özmen vd., 2003, s. 89-100).

### **2.1.1. Depresyon belirtileri**

Depresyondaki temel belirtiler, kişide üzgün ve mutsuz bir ruh hali, boşlukta olma hissi, kendisine aşırı yüklenme ve bunun sonucunda yaşanan tükenmişlik hissiyatı, huzursuz olma durumu, sürekli düşünme ve uyku kalitesinde düşüş ve uyuyamamadır. Uyku yetersiz ve yüzeysel bir hal alır. REM uyku seviyesine geçilememeden dolayı uykunun her evresine geçiş dahi hissedilebilir. Depresif ruh halindeki kişiler hayattan zevk almayı bırakmışlardır ve yüksek seviyede kararsızlık yaşamaktadırlar. Düşünce akışı zamanla daha dengesizleşir ve kişi genellikle bulunduğu durumun ne kadar kötü olduğunu ve geleceğinin de daha umutsuz ve karanlık geçeceğini düşünür ve bu konudan kendini kurtaramaz. Nedeni belli olmayan suçluluk hissi de depresyonun en önemli belirtilerinden biridir.

Bunun yanı sıra gastrointestinal sistem başta olmak üzere ağrı ve kramplar, baş ve yaygın eklem ağrıları ve bedensel pek çok semptom gözlenir.

Stres hormonlarının sürekli aşırı derecede aktif olması yüzünden, depresif bozukluk yaşayan hastalarda, başlıca belirleyici özelliklerinden biri de beyinde serotonin, noradrenalin ve dopamin dengesizliğidir. Bu aşırı aktivasyon sonucunda, hipertansiyon, iskemik inme, diyabet ve osteoporoz gibi pek çok sistemik hastalık depresyona eşlik edebilir.

Depresyon bazı insanlarda aşâğılık duygusu veya melankoli yerine saldırgan bir ruh hali, öfke, alkolizm ve nedensiz asabiyetle seyredebilir. Hatta bazı hastalarda aşırı derecede spor bağımlılığı gözlemlenebilir (Keck, 2010, Parag 14). Bazı hastalarda da intihara yatkınlık, sürekli ölümü düşünme ve halüsilasyon görme şeklinde seyredebilir (Üstün & Bayar, 2015, s. 384-388).

### **2.1.2. Depresyonun biyolojik ve farmakolojik nedenleri**

Depresyonun temel sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte fizyolojik ve psikolojik sebepleri bulabilmek için pek çok çalışma ve girişim yapılmıştır. Depresyonda noradrenalin, serotonin ve kısmen de olsa dopamin miktarlarındaki azalma, monoamin teorilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan rezepin ve metildopanin depresyonu tetiklediği hakkındaki bulgular, noradrenalin ve serotonin miktarlarındaki azalmanın buna yol açtığıyla açıklanmaktadır. Depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanların ve MAO inhibitörlerinin

noradrenalin ve serotonin seviyesini arttırmasıyla da bu teorilerin geçerliliği sağlanmıştır (Duran, 1999, s. 93-106).

### **2.1.3. Depresyonda inflamasyon teorisi**

Klinik çalışmalarda elde edilen bulgulara göre majör depresyon yaşayan hastalarda inflamasyon süreci ile hastalığın seyri arasında bir bağ bulunmuştur. Majör depresyonun kendisinin bir inflamasyon olmamasına rağmen inflamasyonun bu hastalığın patofizyolojisinde rol sahibi olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Sharma, Guleria & Deshmukh, 2016). Majör depresyon bulgularında proinflamatuvar sitokin seviyelerinde artış olduğunu gösteren bulgular da vardır. Aşırı stres sonucunda artan proinflamatuvar sitokinler nörotransmitter sistemlerde yaptıkları değişikliklerle depresyona sebep olabilmektedir (Varma, 2014, s. 1-9). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin akut olarak 5-HT nörotransmisyonunu arttırdıkları ve 5-HT sentezini azalttıkları gözlemlenmiştir. Başka bir in vitro çalışmada interferon alfanın, 5-HT<sub>1A</sub> ve glukokortikoid reseptörlerinin azalmasına neden olduğu ve bu etkinin fluoksetin ve desipramin uygulamasıyla antagonize edildiği bildirilmiştir (Rose, Ohlinger & Mauro, 2000). Ayrıca, SSRI grubu antidepresan ilaçların inflamasyona yol açan TNF- $\alpha$ , IL-1, interferon IFN- $\gamma$  gibi bazı maddelerin miktarını azalttığı ve inflamasyon giderici önemli bir madde olan IL-10'u ise artırdığı gösterilmiştir (Xia, DePierre & Nässberger, 1996; Maes vd., 1999; Safhi vd., 2018).

Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, fibromiyalji, her türlü artrit, iskemik inme, kanser türleri, tiroid yetersizliği, kansızlık, otoimmün hastalıklar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi pek çok kronik hastalıkta depresif belirtiler gözlemlenmekte ve hastalığın gidişatı bununla beraber olumsuz yönde etkilenmektedir (Gülseren, Hekimsoy, Gülseren Bodur & Kültür, 2001; Üstün & Sartorius, 1995). Farklı klinik seyirlerle işleyen ve vücudun farklı organları üzerinde etki gösteren bu rahatsızlıkların ortak özelliği, temellerinde yatan kronik inflamasyon durumudur.

En son yapılan araştırmalara göre depresyonun aslında bir hastalık olmadığı, inflamasyon sonucu immün sistemin sürekli aşırı çalışmasıyla ortaya çıkan ikincil bir durum olduğu düşünülmektedir (Williams vd., 2013).

İnflamasyon oluşturan sebepler;

- Stres
- Yanlış beslenme ve gluten alerjisi
- Obezite
- Sigara
- Allerjik hastalıklar
- Hareketsizlik
- Diş ve diş eti hastalıkları
- Uyku problemleri
- D vitamini eksikliği (Smith, 1997).

Günümüzde bazı antidepresan tedavilere cevap oranı yetersiz kaldığından, depresyon hastalarının inflamatuvar durumunu tayin etmek ve anti-inflamatuvar tedaviyi göz önüne alarak yeni bir tür tedavi modeli uygulamak isteyen yaklaşımlar önerilmektedir. Bu stratejiyle birlikte tedaviye dirençli depresif hastalarda yetersiz antidepresan cevabının sınırlandırılmasının üstesinden gelinmek amaçlanmaktadır. Ancak, anti-inflamatuvar ilaçların depresif hastalıkların tedavisinde kullanımı ve etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik yeni araştırmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır (Üçel, 2016, s. 41-45).

#### **2.1.4. Depresyon tedavisi**

##### **2.1.4.1. İlaç tedavisi**

Depresyon tedavisi, MAOI ve trisiklik antidepresanların şans eseri bulunmasıyla başlanmıştır.

Depresyonda tedavi, yeterli doz ilacın yeterli miktarda vücuda verilmesiyle gerçekleşir. İlacın etkisi yaklaşık olarak 15 günde başlar. Daha kısa sürede cevap alınması olumluyken, daha uzun sürede veya az miktarda cevap alınması tedavinin yetersiz olduğunu gösterir ve bu durumda başka bir ilaç grubuna geçilmeli veya tedaviye ek ilaçlar verilmelidir (Duran, 1999, s. 93-106).

##### **2.1.4.1.1. Trisiklik antidepresanlar (TAD)**

Yaklaşık 80 yıldır kullanımda olan ve etkinliklerini ispatlamış ilaç grubudur (imipramin, amitriptilin, klomipramin, mianserin vb). Üç halkalı yapılarından dolayı isimleri trisiklik olarak geçer, ancak tek halkalı ve iki halkalı olan çeşitleri de vardır (Savrun, 1999, s. 11-17).

TAD'lar serotonin ve noradrenalin reuptakini inhibe ederek etki

gösterirler (Duran, 1999, s. 93-106). İlk dozla beraber geri alım inhibe olur ancak etkilerinin yeterince ortaya çıkması için 2-3 hafta geçmesi beklenir (Baldessarini, 1996, s. 431-459).

Başlıca kullanım alanları;

- Major depresyon
- Uzun süreli ve hafif şiddetli depresyon, distimi
- Endojen depresyon
- Enürezis nokturna
- Panik atak
- Obsessif-kompulsif bozukluk
- Dikkat eksikliği
- Narkolepsi
- Bağımlılık (Duran, 1999, s. 93-106).

Bu ilaçlarda en çok ve gözlenen önemli yan etkilerden ilki ortostatik hipertansiyondur. Hastaların yüzde 15 kadarında tedaviyi bırakmasına yol açar. Antikolinergik etkilerinden dolayı, kabızlık, ağız kuruması, idrar retansiyonu, görmede bulanıklık, gözde kuruluk, elde titremeler de gözlemlenebilir (Duran, 1999, s. 93-106).

TAD'larda alınan doz ne kadar yüksekse ilacın aniden bırakılması durumunda yaşanacak olan uyku bozuklukları, terleme, panik bozukluklar ve mide bağırsak şikayetleri de o kadar uzun sürecektir. Bu yüzden bu grup ilaçlar yavaş ve kontrollü olarak bırakılmalıdır (Duran, 1999, s. 93-106). Yüksek dozda yaş, kalp damar sağlığı ve çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak ölüm ihtimali riski vardır (Savrun, 1999, s. 11-17).

#### *Amitriptilin (Laroxyl):*

İmipramin kadar etkili ancak daha kuvvetli bir ilaçtır. Nedeni belli olmayan depresyonda çok etkilidir. Diğer TAD'lar gibi etkisi serotonin ve noradrenalinin reuptakeini inhibe etmesiyle etki gösterirler. Antikolinergik etkileri imipraminden daha güçlüdür ancak kardiyoselektif olarak ayırdırlar (Kayaalp, 2009). 150-300 mg aralığında etkilidir. İlaça düşük dozda başlanmalı ve zamanla dozu arttırılmalıdır (Duran, 1999, s. 93-106).

### **2.1.4.1.2. Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri**

Etkinliklerinde azalma olmadan uzun süre kullanılabilen, panik bozukluk ve majör depresyonda kullanabilen ilaçlardır (moklobemid, tranilsipromin, fenelzin) (Süzer, 2002, s. 101-102).

Bu grup ilaçlar, beyinde noradrenalin, dopamin serotonin gibi bazı nörotransmitterlerin etkinliklerini arttırırlar. Ancak MAO, vücudun çeşitli yerlerinde bulunan, noradrenalin ve serotonin yıkımını sağlayan bir enzimdir. Bu yüzden moklobemid gibi selektif MAO inhibitörleri geliştirilmiştir.

MAO inhibitörleri, hasta kişilerde ve hatta sağlıklı kişilerde uykusuzluk gibi problemler yola açabilir. Trisiklik antidepressanlara nazaran daha kısa sürede (10 gün) etkinlik göstermeye başlarlar. Santral sinir sisteminde uyarılma yaparlar buna bağlı olarak iştah artışı söz konusudur. REM evresini kısalttıkları için narkolepside kullanılırlar. TAD'lar gibi bunlar da ortostatik hipertansiyona neden olurlar. Selektif olmayan MAO inhibitörlerinde görülen en önemli yan etkiler nefropati ve hepatittir (Tural & Önder, 2001, s. 5-11).

### **2.1.4.1.3. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI'LAR)**

Sertralin, sitolapram, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin gibi ilaçların yer aldığı ilaç grubudur. Selektif olarak serotonini reuptake'ini engelledikleri için yan etkileri daha az ve daha güvenlidirler. Ciddi boyutlara varan yan etkileri yoktur (Duran, 1999, s. 93-106).

#### *Fluoksetin:*

Selektif ve güçlü bir ilaçtır. Obsesyon ve panik bozukluklarda diğer ilaçlara nazaran daha iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Kardiyotoksik değildir. Yan etkisi azdır. Yarılanma ömrü 1-3 gündür. Fluoksetinin etkisini görmek için 2-3 hafta beklenmelidir, ancak belirgin faydalarının ortaya çıkması için 4-6 hafta zamana gerek duyulur. En çok baş ağrısı, asabiyet, uykusuzluk yapabilir.

Maksimal dozun on katı kadarını dahi alan hastalar hayatta kalabilmektedirler, bu yüzden intihar eğilimi yüksek olan kişilerde bu ilaçlar tercih edilebilir. Anne sütüne geçtikleri için emziren annelerde kullanılmamalıdır (Duran, 1999, s. 93-106). Ayrıca, çocuklarda depresyon

tedavisinde FDA'dan onay almış tek ilaç fluoksetindir (Duran, 2008).

#### **2.1.4.1.4. Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) (venlafaksin)**

Kimyasal açıdan diğer antidepresan ilaçlardan farklı olan feniletamin kaynaklı bir depresyon ilacıdır. Serotonin ve noradrenalinin geri alımını güçlü bir şekilde inhibe ederek etki gösterirler aynı zamanda dopamini de zayıf olarak geri alımını engeller. Yapılan araştırmalara göre diğer antidepresanlardan daha çabuk etki göstermeye başladıkları görülmüştür. XR formunda klinikte kullanılmaktadır (Duran, 2008, s. 275-302).

Depresyon, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği, obsesyon, panik atak ve kokain bağımlılığı olup da depresyon tanısı konmuş hastaların tedavilerinde etkilidir. Uzun süren ağrı şikayetlerinde de etkilidir (Duran, 2008, s. 275-302).

#### **2.1.4.1.5. NMDA-AMPA/KA antagonistleri**

##### Ketamin:

Beyinde NMDA, muskarinik, kolinerjik ve nikotinik reseptörlerle etkileşerek etki gösteren, analjezik özellikleri kuvvetli narkotik özellikleri hafif olan disosiyatif anestetik bir ilaçtır. Subanestezi dozlarında da antidepresan etkilidir. NMDA reseptörlerindeki fensiklidin bağlanan bölgelere bağlanır ve enzimin çalışmasını yarışmasız olarak durdurur.

Ketamin, sıçanlarda terapötik dozlarında uygulandığında dopamin salınımını arttırdığı gözlemlenmiştir. Doza bağlı olarak asetilkolin salınımını artırırken, insanlarda ise nikotinik reseptör inhibisyonu yaparlar (Saraçoğlu, 2005, s. 429-435). Ketaminin yapılan bir çalışmada, zorlu yüzdürme testinde davranışsal umutsuzluğu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Anksiyolitik etkileri de yükseltilmiş labirent testinde incelenmiştir. Diazepam benzer şekilde hipokampüste teta dalgalarının salınım sıklığını azaltırlar. Bu durum diğer bütün anksiyolitik ilaçlarda da gözlemlenir, bu da ketaminin anksiyolitik etkinliğine güçlü kanıtlar sağlar (Engin, Treit & Dickson, 2009, s. 359-369).

Ketaminin görülen en sık yan etkisi ise taşikardi, göğüs ağrısı ve nedeni belli olmayan çarpıntılardır (Saraçoğlu, 2005, s. 429-435).

### **2.1.4.2. Diğer tedavi yöntemleri**

Depresyon tedavisinde ilaç tedavisinin yanında uygulanabilen yöntemlerden biri de beslenme şeklinin değişmesidir. Kişinin iştah durumunun değişmesi, kilosu, kabızlık, ishal durumları, vitamin ve mineral seviyesindeki değişimler dikkat edilmesi gereken durumlardır (Çiftçi vd., 2008, s. 369-377).

Stresle başa çıkma yöntemleri de depresyon tedavisi için etkilidir. Yoga, meditasyon, kas gevşetme egzersizleri, spor, bireysel ve grup terapileri hastaların ihtiyacına yönelik seçilmeli ve ilaç tedavisine ek olarak mutlaka uygulanmalıdır. Bu sayede kişi stresle daha kolay başa çıkabilmekte ve kendi olumsuz düşüncelerini olumlu hale getirebilmektedir (Keck, 2010, Parag 17).

## **2.2. Anksiyete Nedir**

Kişiye büyük sıkıntı veren, tanımlanamayan, derin tasa, korku ve panik haline anksiyete denir. Huzursuzluk, heyecan, titremeler ve terlemelerle yaşanır. Psikolojik kökenli bir rahatsızlıktır (Üstün & Bayar, 2015, s. 384-388). Hastalar kendilerini her an kötü bir şeyler olacak korkusuyla yaşar ve gergin, tedirgin bir bekleyişe başlar (Börü, 2000).

Burada anksiyete ve korkuyu ayırmak gerekir. Bizi korkutan bir şey gördüğümüzde veya onunla karşılaştığımız anda yaşanan duruma korku denir. Anksiyetede durum farklıdır. Korkunç durumu daha yaşamadan hatta gerçekleşmesi kesin bile değilken, düşünerek yaşanan korkuyu, anksiyete olarak tanımlayabiliriz (McKenzie, 2005).

Anksiyete bozuklukları şu şekilde sınıflandırılabilir;

Kronik Hafif Anksiyete; anlık huzursuzluk, hafif kaygı ve şaşkınlıkla seyreden ve çevreden kaynaklanan anksiyetedir. Terapilerle çabuk bir şekilde düzelir.

Kronik Orta Düzeyde Kaygı; ürperme-titreme, seğirme, kas gerginliği, ağız kuruluğu, baş dönmesi, telaşlanma, kaygı dolayısıyla düşünememe, uykuya dalamama veya sık sık uyanma durumlarını içeren anksiyete bozukluğudur.



Panik Ataklar; aniden ortaya çıkan, etkileri saatlerce sürebilen anksiyete bozukluğur. Artimi, taşikardi, nefes alamama, göğüs ağrısı, elde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, kalp krizi geçiriyormuş hissi, ölüm korkusu gibi ciddi belirtilerle seyreder.

Fobik Bozukluklar; böceklerden, kapalı kalmaktan, yüksekte olmaktan korkmak gibi o ana özel ve geçici olan anksiyete bozukluğur. Zamanla azalabilir veya artabilir (Börü, 2000).

## **2.2.1. Anksiyete Tedavisi**

### **2.2.1.1. Psikolojik tedavi**

Yaygın anksiyete bozukluğunda orta ve hafif derecede seyreden hastalarda ilaç tedavisinden önce dinamik psikoterapi, bilişsel davranışçı terapiler ve destekleyici terapilerden faydalanılabilir. Çevresel stresin ortadan kaldırılması, sıkıntı veren durumların düzeltilmesi, yüzleşme, gevşeme, nefes egzersizleri, yol gösterici yaklaşımlar bu terapilerin amaçlarıdır. Bu sayede hastalar endişeli durumları daha gerçekçi bir gözle görmeye başlarlar ve sorunlarıyla daha kolay yüzleşebilirler (Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

### **2.2.1.2. Farmakolojik tedavi**

#### **2.2.1.2.1. Benzodiyazepinler**

Benzodiyazepinler ile ilgili yapılan fizyolojik ve biyokimyasal çalışmalarda, etkilerini GABA üzerinden sağladıkları görülmüştür. GABA, beyinde en çok bulunan inhibisyon ajanıdır. Benzodiyazepinlerin yeterli etkiyi gösterebilmeleri için GABA'nın gereken konsantrasyonda ortamda bulunması gerekmektedir. Çünkü benzodiyazepinler GABA'nın saliverilmesini arttırmaz, geri alımını azaltmaz ve metabolizmaları üzerinde herhangi bir değişikliğe yol açmazlar. Kendilerine ait benzodiyazepin reseptörlerine çok güçlü afinite ile bağlanırlar.

Benzodiyazepinlerle yapılan çeşitli çalışmalarda depresyonu, anksiyeteyi ve uykusuzluğu azaltmada çok etkili olduğu görülmüştür. Sedatif etkinlik gösterirler (Onur, 1991; Danacı, Şen, Aydemir & İçelli, 2000). Endişe durumunu direkt olarak azaltamazlar ancak, endişenin yol açtığı gerginlik, kötü şeyler olacak korkusu ve tetikte olma durumunu azaltırlar ve buna bağlı olarak da bedensel gerginlikleri ortadan kaldırır

(Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

Bu ilaçların yan etkileri hafif seyreder ve kısa sürede vücut tarafından tolere edilebilir. Çok nadir de olsa bazı hastalarda paradoksal saldırganlık oluşabilir. Ancak bağımlılık yapma riskleri oldukça yüksektir (Saatçioğlu, 2001, s. 60-71).

Diazepam  
Alprazolam  
Lorazepam  
Oksazepam  
Klordiazepoksid  
Klonazepam  
Klorazepat

#### Diazepam;

Yağda çözünürlüğü çok yüksek olduğu için gastrointestinal sistemden hızla absorbe edilir. Kan beyin bariyerini geçebilir ve anne sütüne geçer. Etkisi uzun süreli olduğundan baş dönmesi, uyuşukluk, akşamdan kalma hissi, konuşma bozukluğu ve ataksi gibi istenmeyen yan etkilerin gözlemlenebilme olasılığı yüksektir. Sedasyon, amnezi, iskelet kaslarında gevşeme ve epileptik nöbet aktivitesinde azalma sağlar. GABA'yı güçlendirerek merkezi sinir sistemini baskı altına alır. Omurilik polisinyaptik aferent yollarını inhibe ederek iskelet kas gevşemesini sağlar. Gelişmiş presinyaptik inhibisyona bağıli antikonvülzan özelliklere sahiptir (Uzbay & Yüksel, 2002, s.14-26).

#### **2.2.1.2.2. Buspiron**

Buspiron, antipsikotik potansiyeli araştırılırken anksiyolitik etkisi belirlenen bir ilaçtır. Buspiron 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine parsiyel etki yoluyla serotonin sistemi üzerine etkilidir. Ayrıca dopamin 2 reseptörlerine afinitesi vardır ve hipokampal A10 nöronları üzerine etkilidir. Terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Genelde buspiron benzodiazepinlere oranla daha az sedasyona sebep olur ve psikomotor işlevi azaltmaz. Azaperon grubu, benzodiazepinlerle veya MSS depresanları ile çapraz tolerans geliştirmez, alkolle etkileşimi ve kötüye kullanımı yoktur. Yan etkileri sersemlik, baş ağrısı, bulantı, sinirlilik ve parastezidir (Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

### **2.2.1.2.3. Beta Blokör ilaçlar**

Bunlar anksiyetenin otonomik belirtilerine (özellikle çarpıntı, titreme üzerine) etkilidir.

Beta blokerler, özellikle panik atak gibi yaygın korku hastalıklarında, fobilerin aşılmasında korku azaltmak ve olası kalp sorunlarını ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Korku hastalıkları için özel olarak kullanılan beta bloker türleri; propranolol, atenolol ve pindololdür. Panik atakların sıklık ve şiddetini azaltırlar ve topluluk önünde konuşma gibi durumlarda yaşanan stresin yarattığı sıkıntıları ortadan kaldırır. Ayrıca böyle durumlarda artan tansiyonun da dengeye gelmesini sağlarlar (Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

### **2.3. Gama Amino Bütirik Asit (GABA)**

GABA reseptörü nöronal membran üzerinde yer alan kompleks bir glikoprotein yapısı üzerinde bulunur. GABA'nın inhibitör etkisi, nöronal membranlarda bulunan klorür kanallarının açılması esasına dayanır. Santral sinir sisteminde sinapsların yaklaşık üçte biri GABAerjik sinapslardır ve santral sinir sistemindeki nöronların çok büyük kısmı GABAerjik uyarı alırlar (Onur, 1991, s. 40-42).

Farmakolojik çalışmalar GABA reseptörü üzerinde şimdiye kadar 5 farklı bağlanma noktası olduğunu göstermiştir. Bunlar;

- 1.GABA agonist/antagonist bağlanma noktası
- 2.Benzodiyazepin bağlanma noktası: Anksiyolitik agonistler ve anksiyojenik maddeler (invers agonistler) bağlanırlar.
- 3.Barbitürat-Pikrotoksin bağlanma noktası: Pikrotoksin ve t-butillsiklofosforotiyonat gibi maddeler bağlanarak GABA'nın aktive ettiği kanalın kapanmasına neden olurlar.
- 4.Depresan bağlanma noktası: Barbitütrütler ve diğer santral sinir sistemi depresanları bağlanırlar ve GABA 'nın aktive ettiği kanalın açık kalma süresini uzatırlar.
- 5.Kanaldan geçen anyonların bağlandıktan nokta: Bu bölgeye bazı steroidler ve propanidid gibi anestezipler de bağlanırlar (Onur, 1991, s. 40-42).

## 2.4. Pregabalin

Pregabalin, oral yolla kullanılan ve dirençli epilepsi nöbetlerinin tedavisinde diğer ilaçlara ek olarak, nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikasyonu olan bir ilaçtır (Ceyhan & Tan 2008, s. 161-171).

Pregabalin, yapısal anlamda gabapentine benzer (Belli, Erkalp, Yangın, Fadıllıoğlu & Alagöl, 2013). GABA'nın yapısal bir analoğu olmasına rağmen etkisi GABA üzerinden oluşmaz, GABA'nın uptake ve yıkımını değiştirmez (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58). Pregabalinin; glutamat, P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salıverilmesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Can vd., 2015). Pregabalin, gabapentin gibi, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini ve sonuçta pek çok eksitatuvar nörotransmitterin salıverilmesini azaltır. Kalsiyum kanallarının bu alt birimine gabapentine nazaran 6 kata daha güçlü bağlanma afinitesine sahiptir (Usta & Akbaş, 2011, s. 219-224).

Pregabalinin sıçanlar üzerindeki anksiyolitik etkisi, yükseltilmiş standart artı labirent testi ve çatışma testi gibi çeşitli anksiyete testi modelleriyle ispatlanmıştır (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58).

Pek çok nöropatik ağrı modelinde de antiallodinik ve antihiperalezik aktivitesini göstermiştir (Ceyhan & Tan, 2008, s. 161-171). Yapılan başka bir araştırmada pregabalinin periferik rejyonal blok ile ameliyat edilecek olgularda cerrahi girişimden 60 dakika önce tek doz halinde 150 mg alınmasıyla, operasyon sonrası ağrıyı ve buna bağlı olarak analjezik ihtiyacını azalttığı gözlemlenmiştir (Pürcü vd., 2013, s. 18-23). Fareler üzerinde yapılmış çalışmaya göre pregabalinin 100 mg/kg dozunda periferik antinosiseptif etkisi görülmüştür (Kaygısız, Kılıç, Sengüleroğlu, Baydemir & Erol, 2015, s. 129-133).

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ağrı şikayetiyle polikliniğe başvuran hastalarda pregabalinin advers etkilerini gözlemlenmek amacıyla gerçekleştirilen gözlemsel bir çalışmaya göre, pregabalinin uyum sorunu yaratan advers etkileri olmasına rağmen bunların hiç birinin ciddi boyutlarda olmadığı görülmüş ve nöropatik ağrıya iyi tolere edilebilen bir ilaç olarak değerlendirilmiştir. En çok gözlemlenen yan etkileri vertigo, sürekli uyuma isteği ve kilo artışıdır (Usta & Akbaş, 2011, s. 219-224).

Pregabalin, plazma proteinlerine bağlanmaz. Sitokrom p450 izoenzimlerinin aktiviteleri üzerine anlamlı in vitro etki göstermez (Ceyhan & Tan, 2008, s. 161-171). Pregabalinin farmakolojik davranışı ilacın dozuyla doğru orantılıdır ve pregabalin önemli oranda vücutta metabolize olmaz. Doruk plazma konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır. İlaç yüksek biyoyararlanıma sahiptir (%98). Yarı ömrü 6 saattir. Esas olarak renal yolla vücuttan atılır. Bu sebeple böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulur (Kozanhan, 2008).

Gabapentin, lamotrijin, sodyum valproat gibi antiepileptik ilaçların depresyon ve anksiyete tedavisinde olumlu sonuçlar göstermesinin ardından yapılan araştırmalara göre, pregabalinin yaygın anksiyete bozukluğu tedavisindeki etkisini araştıran plasebo kontrollü çalışmalar sonucunda 200-600 mg/gün dozunda etkili olduğu, önemli derecede ilaç etkileşimi göstermediği ve kolay tolere edilebildiği gözlemlendi. 450 mg/gün dozunda 12 hafta boyunca ilaç alan hastalarda yapılmış başka bir çalışmaya göre hastalığın nüksünde plaseboya göre anlamlı seviyede iyileşmeler görülmüştür (Pande vd., 2003; Pohl vd., 2005; Feltner vd., 2003; Bech vd., 2007; Rickels vd., 2005). Pande ve arkadaşları tarafından, randomize, çift kör, 10 haftalık, 135 hastayla yapılan başka bir çalışmaya göre, pregabalinin 600mg/gün dozunda, Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği puanlarına göre sosyal fobi bozukluğunda plaseboya göre anlamlı farklar bulunmuştur (Pande vd., 2004).

Antiepileptik ilaçlarla bunun gibi yapılmış pek çok deney olsa da klinik uygulamalar için, çift kör çalışmaların yapılması, etki mekanizmalarının aydınlatılması ve tek başlarına uygulandıkları zaman etkinlik derecelerinin saptanması gerekmektedir. Yine bu grup ilaçlardan "Gabapentin" in antidepresan ve anksiyolitik etkileri nedeniyle de deneysel çalışmaları yapılmış olup etki mekanizmaları aydınlatılmıştır (Kılıç, İsmailoğlu, Kaygısız & Öner, 2014, s. 307-314).

Biz de bu çalışmamız ile nöropatik ağrıda, epilepsi tedavisinde sıkça kullanılan pregabalinin farklı dozlarını kullanarak antidepresan ve anksiyolitik etkilerini, bilinen ve farklı mekanizmalarla etki yapan diğer antidepresan ve anksiyolitik etkili ilaçlarla karşılaştırmak istedik. Ayrıca ilaç ilaç etkileşimleri açısından da beraber kullanımlarında bu etkilerin nasıl etkileneceğini görmek istedik.

### **3- GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanları**

Deneylerde yaklaşık 250±25g ağırlığında erkek Albino Wistar sıçanlar kullanıldı. Bu sıçanlar ESOGÜ ye bağlı çalışan Tıbbi ve Cerrahi Merkezinden temin edildi. Deneylere başlamadan bir hafta önce laboratuvarımıza alınarak adaptasyonları sağlandı. Deneyler 12 saat aydınlık-karanlık periyoda sahip, ısı ve nemi sabit (22±2 derece) olan Farmakoloji deney laboratuvarında sabah saat 9.00-13.00 gerçekleştirildi. Bu çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan onay alındı (501-1/2016 numaralı etik kurul onayı).

#### **3.2. Deneyde Kullanılan İlaçlar**

Deneylerde;

Serum fizyolojik (%0.9 NaCl) (Eczacıbaşı)

Pregabalin (5mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg, 40mg/kg) (Pfizer)

Amitriptilin (10mg/kg) (Deva)

Diazepam (5mg/kg) (Deva)

Fluoksetin (5mg/kg) (Lilly)

Ketamin (10mg/kg) (Pfizer) kullanıldı. Aktif maddeler ilaç firmalarından temin edildi.

#### **3.3. Yöntem**

Deney hayvanları randomize olarak her grupta 7 sıçan olmak üzere 13 gruba ayrıldı. Maddeler sıçanlara i.p. olarak verildi.

Grup 1: Kontrol (serum fizyolojik)

Grup 2: Pregabalin 5mg/kg

Grup 3: Pregabalin 10mg/kg

Grup 4: Pregabalin 20mg/kg

Grup 5: Pregabalin 40mg/kg

Grup 6: Amitriptilin 10mg/kg

Grup 7: Pregabalin 20mg/kg+Amitriptilin10mg/kg

Grup 8: Diazepam 5mg/kg

Grup 9: Pregabalin 20mg/kg+Diazepam 5mg/kg

Grup 10: Fluoksetin 5mg/kg

Grup 11: Pregabalin 20mg/kg+Fluoksetin 5mg/kg

Grup 12: Ketamin 10mg/kg

Grup 13: Pregabalin 20mg/kg+Ketamin 10mg/kg

## 3.4. Uygulanan Testler

### 3.4.1. Lokomotor aktivitemetre testlerinin uygulanması

Lokomotor aktivite testleri, tüm deney gruplarında ilaçların uygulamasından 60 dakika sonra sıçanlara, 5 dakika süreyle uygulanmıştır. Bu uygulama sonucunda sıçanlardaki stereotipik, horizontal, ambulatuvar, vertikal hareketler ile kat ettikleri mesafeler ile total hareket sayıları değerlendirilmiştir. Deney hayvanının bu kafes içerisindeyken gerçekleştirmiş olduğu yatay ve dikey yöndeki hareketleri fotoseller üzerine ulaşan IR ışık demetlerini kesintiye uğratmak suretiyle bir bilgisayar programı aracılığıyla otomatik olarak sayılarak kaydedildi (Pirondi vd., 2005; Sonkusare, Srinivasan, Kaul ve Ramarao, 2005).



**Fotoğraf 1:** Laboratuvar ortamında Lokomotor Aktivitemetre Testlerinin uygulanması

### **3.4.2. Yükseltilmiş artı labirent testinin uygulanması**

Yükseltilmiş artı labirent testi, Pellow ve ekibinin 1985'te tanımladığı şekilde yapıldı. Sıçanlar, yerden yüksekliği 50 cm olan, iki tane açık (50cmx10cm), iki tane de kapalı kolu (50cmx10cmx50cm) ve ortada bu dört kolu bağlayan 10cmx10cm boyutlarında bir alan olan düzenekte, orta kısımda bulunan ve açık ve kapalı bağlayan kısmına yüzü açık kola bakacak şekilde bırakıldılar. Sıçanların açık kollarda ve kapalı kollarda kaldıkları süreler ve açık ve kapalı kollara giriş süreleri saptandı.



**Fotoğraf 2:** Laboratuvar ortamında Yükseltilmiş Artı Labirent Testinin uygulanması



### **3.4.3. Zorlu yüzdürme testinin uygulanması**

Zorlu yüzdürme testi Porsolt ve ekibinin 1977'de tanımladığı şekilde yapıldı. Sıçanlar 18 cm çaplı pleksiglas bir silindir içinde yüzdürüldü. Su seviyesi 15 cm ve su ısı 25±0.5 derecedeydi. Sıçanlarda zorlu yüzdürme testinden 1 gün önce 15 dk boyunca alıştırmaya amacıyla herhangi bir ölçüm yapılmadan aynı düzenekte yüzdürüldü. Deney günü ise 5 dakika boyunca yüzdürülerek sıçanların hareketsiz kaldıkları ve çabaladıkları süreler ve dalma sayıları kronometre kullanılarak hesaplandı. Hayvanlar çabalamayı bırakıp, sadece başları suyun üzerinde, ekstremiteleri hareketsiz olarak durduklarında (10 sn üzeri) immobil kabul edildi. Hareketsizlik süresindeki artış, depresyon benzeri etki olarak değerlendirildi.



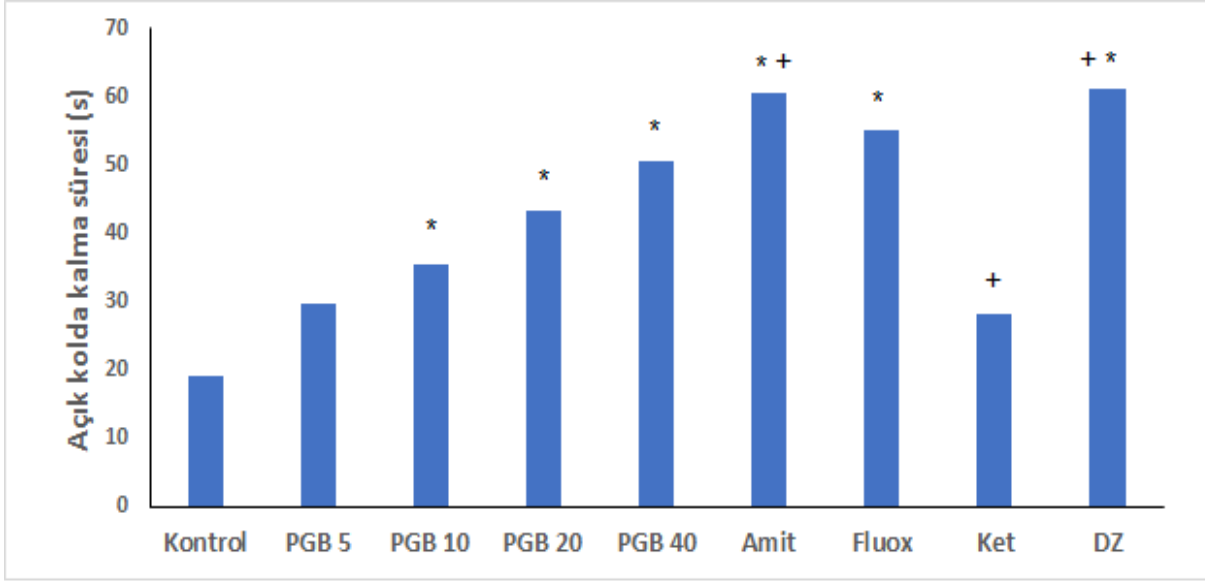
**Fotoğraf 3:** Laboratuvar ortamında Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması

### 3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 21. Versiyon kullanılmıştır. Deneysel alışma sonuçlarımız normal dağılım göstermediğinden (Normality test-Shapiro wilk) non-parametrik test olan çoklu karşılaştırma testi Kruskal-Wallis testine göre değerlendirilmiştir. Veriler Medyan (Q1;Q3) değerleri olarak kullanılmıştır.



## 4- BULGULAR



**Sekil 1:** Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerinin anksiyolitik açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

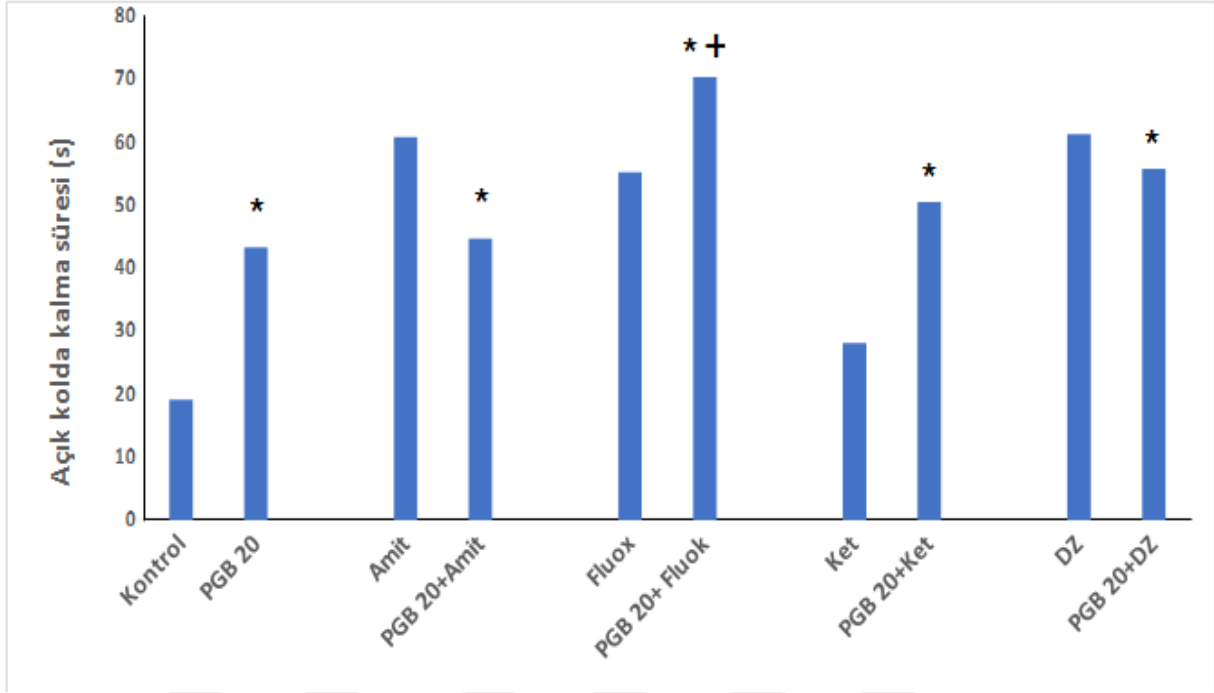
PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuna göre pregabalının 10mg/kg, 20mg/kg ve 40mg/kg gruplarını anksiyolitik etki açısından, yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerini saniye olarak değerlendirdiğimizde, pregabalının tüm dozlarda doza bağımlı olarak anlamlı anksiyolitik etki gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Amitriptilin, fluoksetin ve diazepam grupları, kontrol grubuna göre anksiyolitik etkili olduğu görülürken, ketaminin 10mg/kg dozu ile bu etki gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).

Pregabalın 20mg/kg grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ise amitriptilin ve diazepamın anksiyolitik etkisi daha güçlü, ketaminin ise daha az olduğu görülmüştür.

Böylece pregabalının 20mg/kg ve 40mg/kg dozlarının trisiklik antidepressanlar, SSRI'lar ve benzodiazepinler gibi anksiyolitik etkili olduğunu, fakat NMDA reseptör blokörü olan ketaminin anksiyolitik etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.



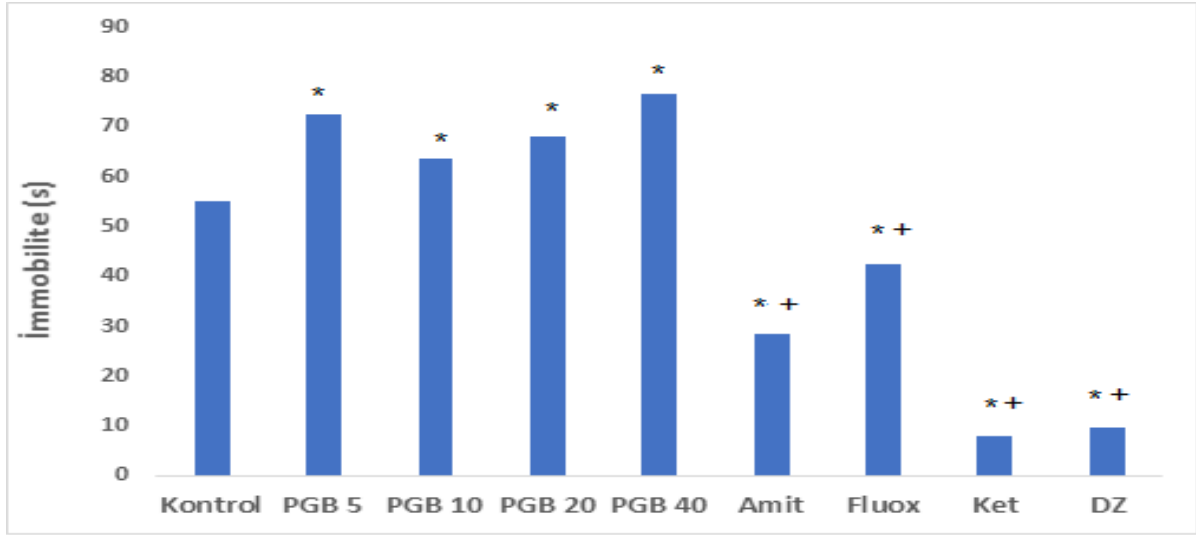
**Sekil 2:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20mg/kg grupları ile artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerinin anksiyolitik açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla pregabalın 20mg/kg dozunun kombinasyonlarını kıyasladığımızda anksiyolitik etki açısından tüm gruplarda anlamlı bir fark gözlenirken ( $P < 0,05$ ), pregabalın 20mg/kg doz grubuyla kıyasladığımızda ise fluoksetin ile olan kombinasyonunda bu etkide artış gözlemlenmiştir ( $P > 0,005$ ). Amitriptilin ile beraber kullanımında, tek başına gösterdikleri anksiyolitik etkide bir azalma olurken; ketaminin tek başına kullanımında ortaya çıkmayan anksiyolitik etkisi ortaya çıkmıştır. Diazepam ile yapılan kombinasyonda ise diazepamın anksiyolitik etkisinde anlamlı bir değişim olmamıştır.



**Sekil 3:** Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının zorlu yüzdürme testinde immobil kalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

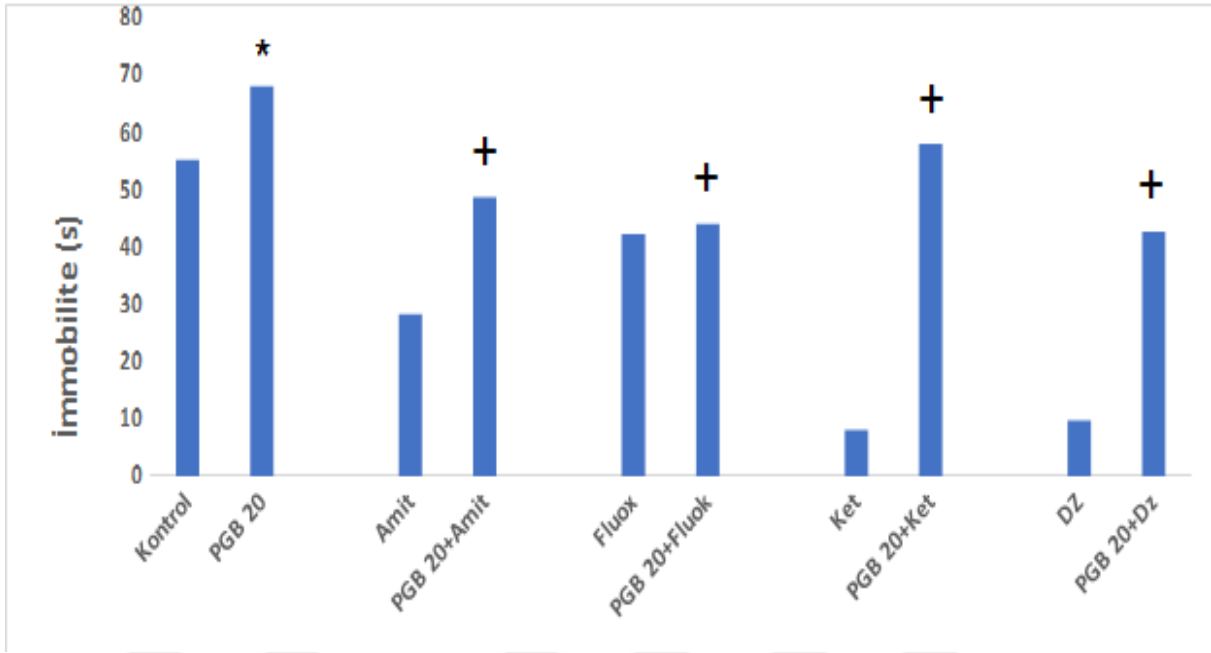
PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla pregabalının 5mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg ve 40mg/kg gruplarını kıyasladığımızda, immobilité sürelerinin uzadığı ve depresan yönde etki gösterdiği gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ). Hatta kontrol grubu ile 5mg/kg dozunda pregabalın verilen grubu kıyasladığımızda da pregabalının bu dozunun bile depresyonu arttırdığı gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Bir trisiklik antidepresan ilaç olan amitriptilin, SSRI grubu bir ilaç olan fluoksetin, benzodiazepin türevi olan diazepam ve disosiyatif anestetik bir ilaç olup subanestezik dozlarda antidepresan etkiler gösteren NMDA reseptör antagonisti ketaminin, kontrol grubuna göre antidepresan etkili olduğu gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Ketamin ve diazepamın antidepresan etkisi ise ileri düzeyde anlamlıydı ( $P < 0,001$ ). Ketamin ve diazepamın bu etkisi fluoksetin ve amitriptiline göre de güçlü olmakla beraber bağımlılık oluşturma riski ve rutin klinik tedavide fazla reçete edilmemeleri sebebiyle antidepresan olarak tercih edilmemektedirler.

Amitriptilin, fluoksetin, ketamin ve diazepam gruplarını tek tek pregabalın 20mg/kg grubunu karşılaştırdığımızda da anlamlı düzeyde antidepresan etki gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ). Böylece bu ilaç grupları hem kontrol hem de PGB 20mg/kg'ye göre antidepresan etkilidir.



**Sekil 4:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20mg/kg grupları ile zorlu yüzdürme testinde immobil kalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

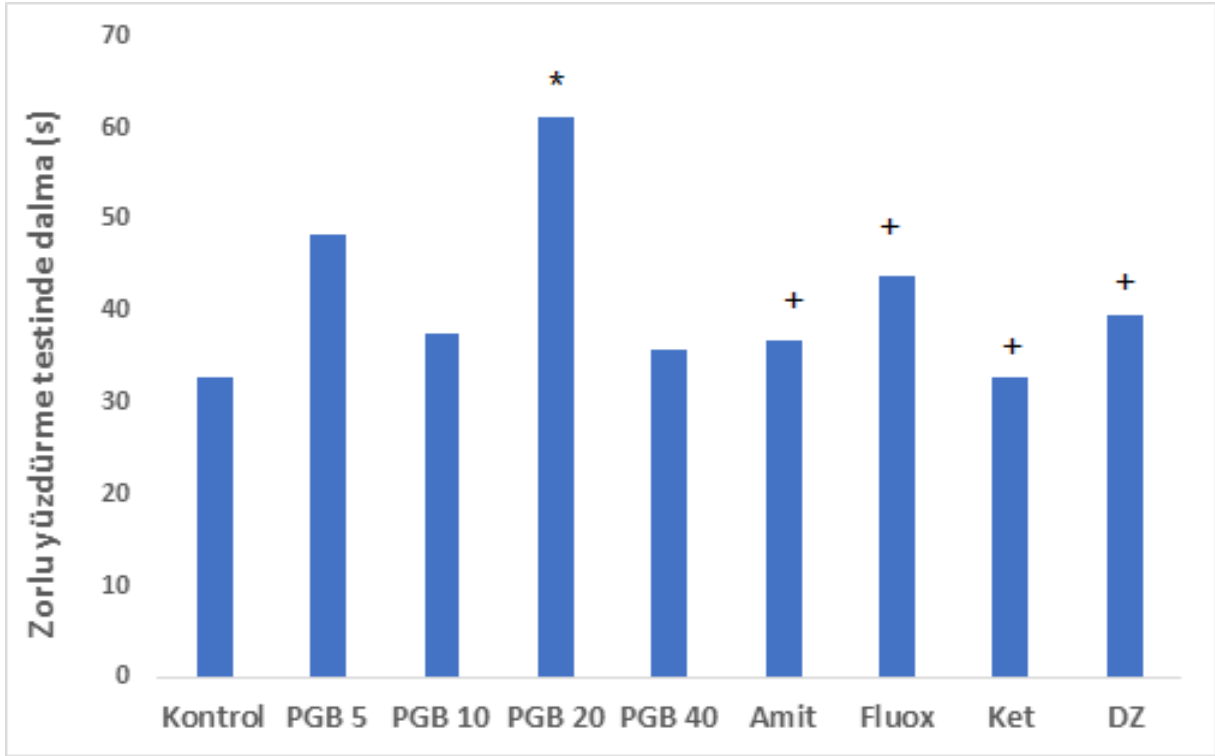
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Pregabalın 20mg/kg grubunu kontrol grubuyla kıyasladığımızda immobil kalma süresinde artış ve depresan yönde etkiler gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Pregabalın 20mg/kg grubunun, PGB 20mg/kg ile yapılan kombinasyon gruplarını karşılaştırdığımızda ise amitriptilin, ketamin ve diazepam ile yapılan kombinasyonlarında antidepresan etkiler azalmıştır ( $P < 0,05$ ). Hatta bu ilaçların tek başına gösterdikleri antidepresan etkilerini de ortadan kaldırmıştır ( $P < 0,05$ ). Bir SSRI grubu ilaç olan fluoksetinin, PGB 20mg/kg dozu ile yapılan kombinasyonunda tek başına sağladığı antidepresan etkide ise istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



**Sekil 5:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının zorlu yüzdürme testinde dalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

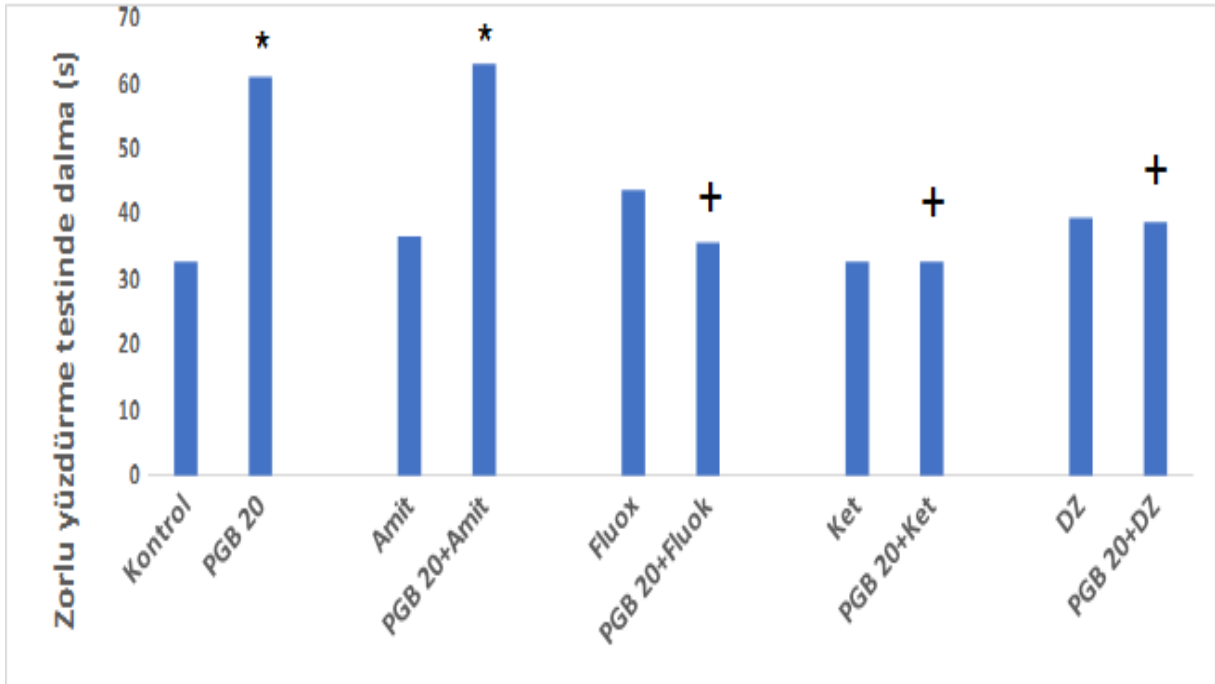
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla diğer grupları kıyasladığımızda sadece PGB 20mg/kg grubunda anlamlı bir artış varken, diğer antidepresan gruplarda fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).

Pregabalin 20mg/kg grubuyla diğer tüm antidepresan ilaç gruplarını kıyasladığımızda ise amitriptilin, fluoksetin, ketamin ve diazepamda anlamlı azalma görülmüştür ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 6:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20mg/kg grupları ile zorlu yüzdürme testinde dalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

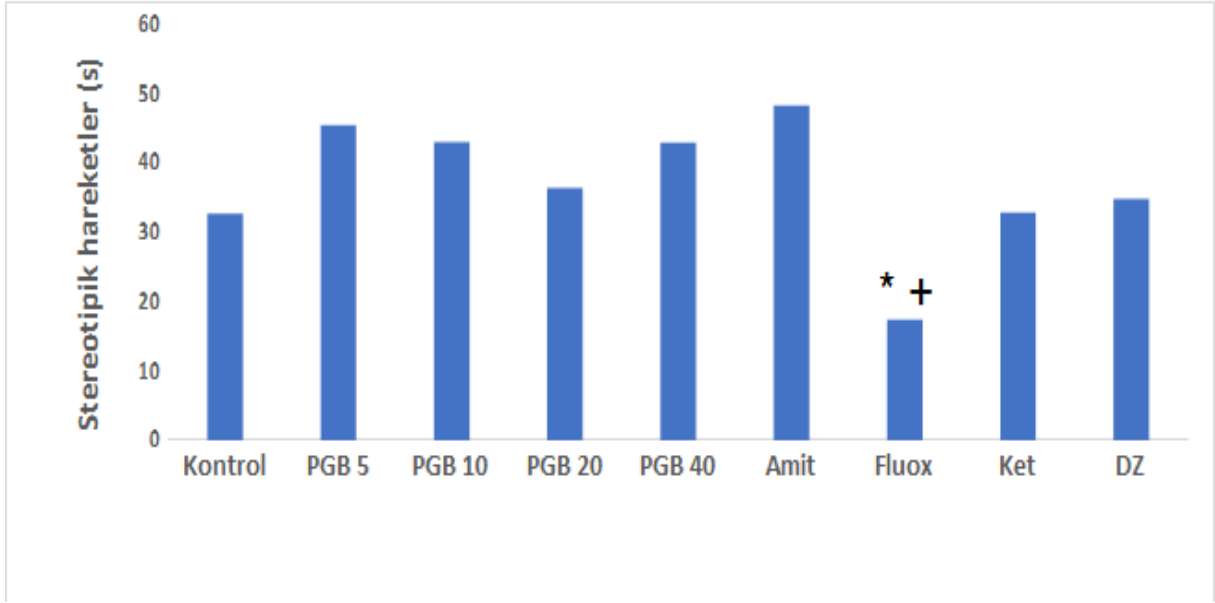
PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubu ile kombinasyon gruplarını kıyasladığımızda, sadece PGB 20mg/kg ve amitriptilin kombinasyonunun, kontrole göre anlamlı artış olduğu; ancak amitriptilin ve pregabalini kombine kullanmakla bu iki ilacı ayrı ayrı kullanılmak arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).

PGB 20mg/kg ile kıyaslandığında fluoksetin, ketamin ve diazepamın kombinasyonlarında dalma sürelerinin azaldığı ( $P < 0,05$ ), kontrole ve birbirlerine göre bir fark olmadığı gözlemlendi ( $P > 0,05$ ).

Pregabalin 20mg/kg dozunun depresan yönlü etkileri bu gruplardaki etkileri azaltmış ve kontrole yakın hale getirmiştir.





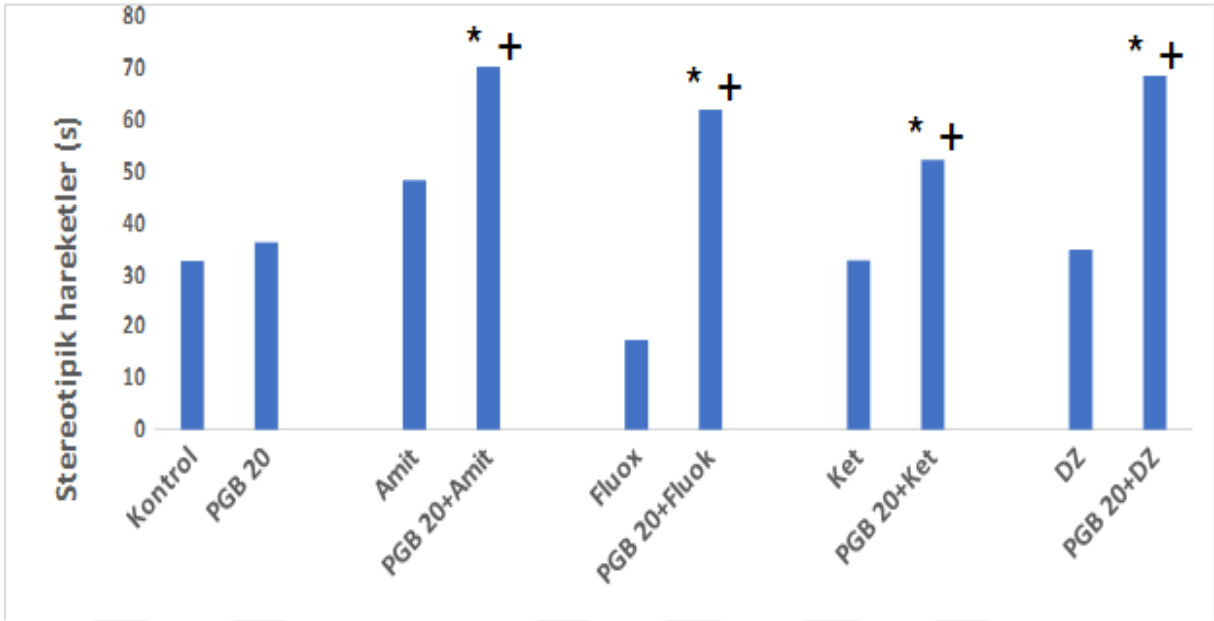
**Sekil 7:** Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde stereotipik hareketlerinin karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Stereotipik hareketleri değerlendirdiğimizde sadece SSRI grubu bir ilaç olan Fluoksetin grubunda hem kontrol hem de PGB 20mg/kg göre anlamlı bir azalma gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 8:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde stereotipik hareketlerinin karşılaştırılması

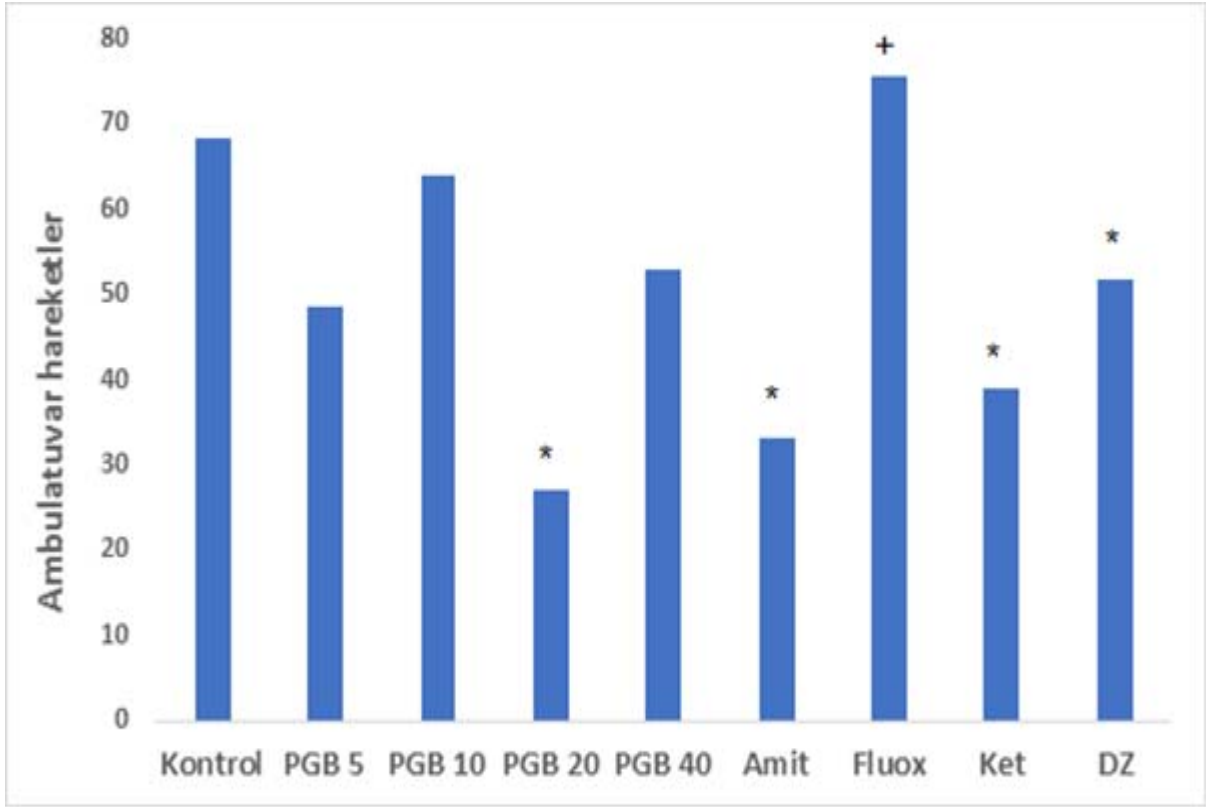
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Tüm antidepresan etkili ilaçların PGB 20mg/kg dozuyla yapılan kombine grupların stereotipik hareketlerinde hem kontrol grubuna hem de PGB 20 mg/kg dozuna göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Bu kombine gruplarda, amitriptilin, fluoksetin, ketamin ve diazepamın tek tek kullanıldığında gösterdikleri stereotipik hareketlere göre de istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 9:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde ambulatuvar hareketlerinin karşılaştırılması

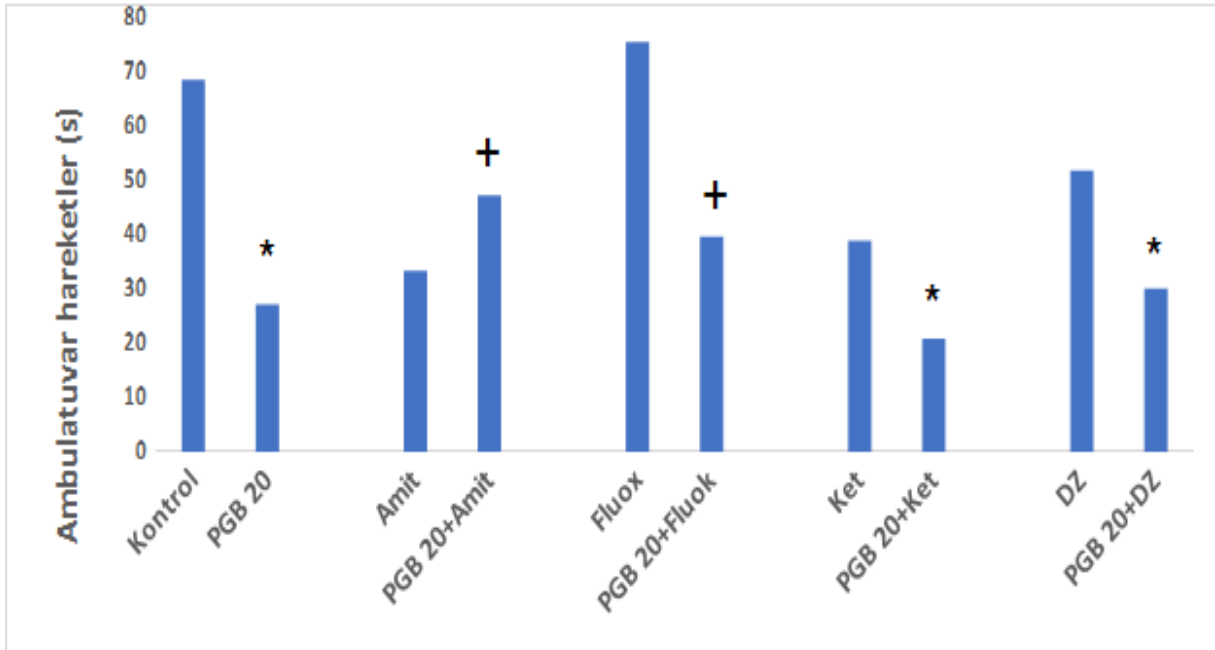
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla stereotipik hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, PGB 20mg/kg, amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında ambulatuvar hareketlerde anlamlı derecede fark vardır ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuna göre amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında bir fark gözlenmezken ( $P > 0,05$ ) fluoksetin grubunda anlamlı bir fark görülmüştür ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 10:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde ambulatuvar hareketlerinin karşılaştırılması

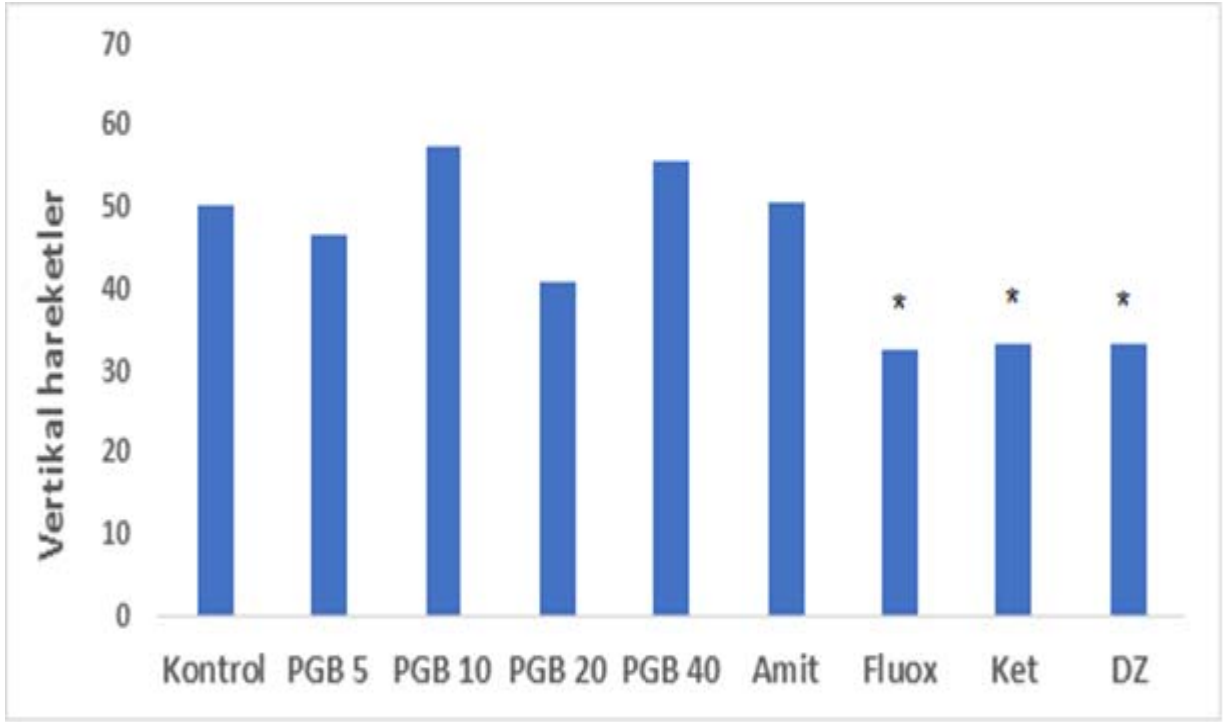
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla ambulatuvar hareketler açısından kombinasyon gruplarını kıyasladığımızda, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir azalma izlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuyla kombinasyon ilaç gruplarını kıyasladığımızda ise amitriptilin ve fluoksetinin kombine gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür ( $P < 0,05$ ). Ancak, pregabalın, fluoksetinle yapılan kombinasyonunda, fluoksetinin ambulatuvar hareketler üzerindeki etkisini belirgin bir şekilde azaltmıştır.



**Sekil 11:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde vertikal hareketlerinin karşılaştırılması

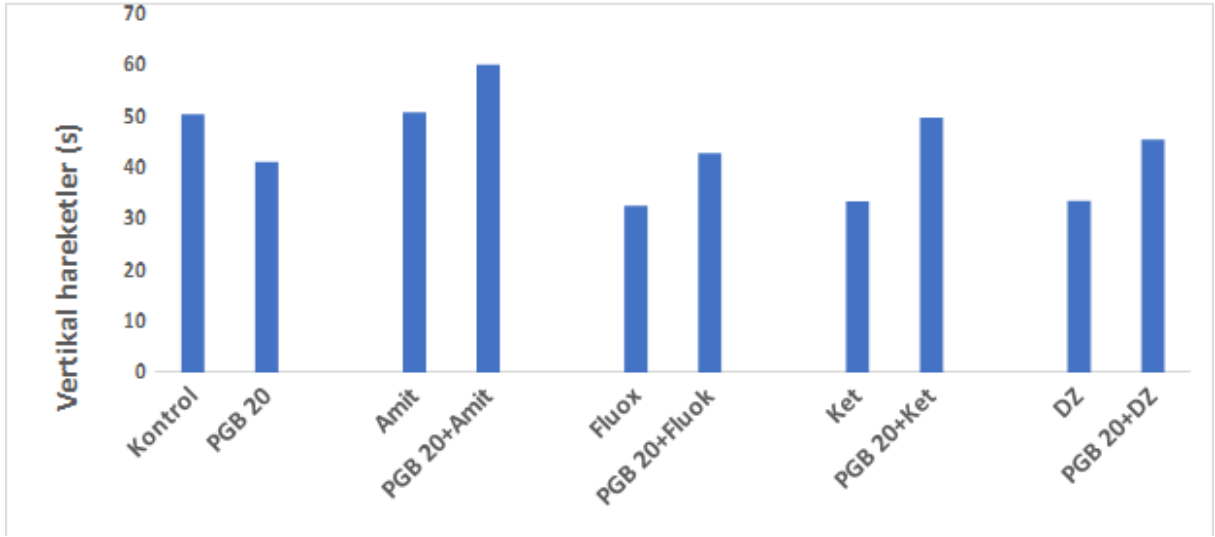
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla ambulatuvar hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, fluoksetin, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Pregabalinlerin tüm dozları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



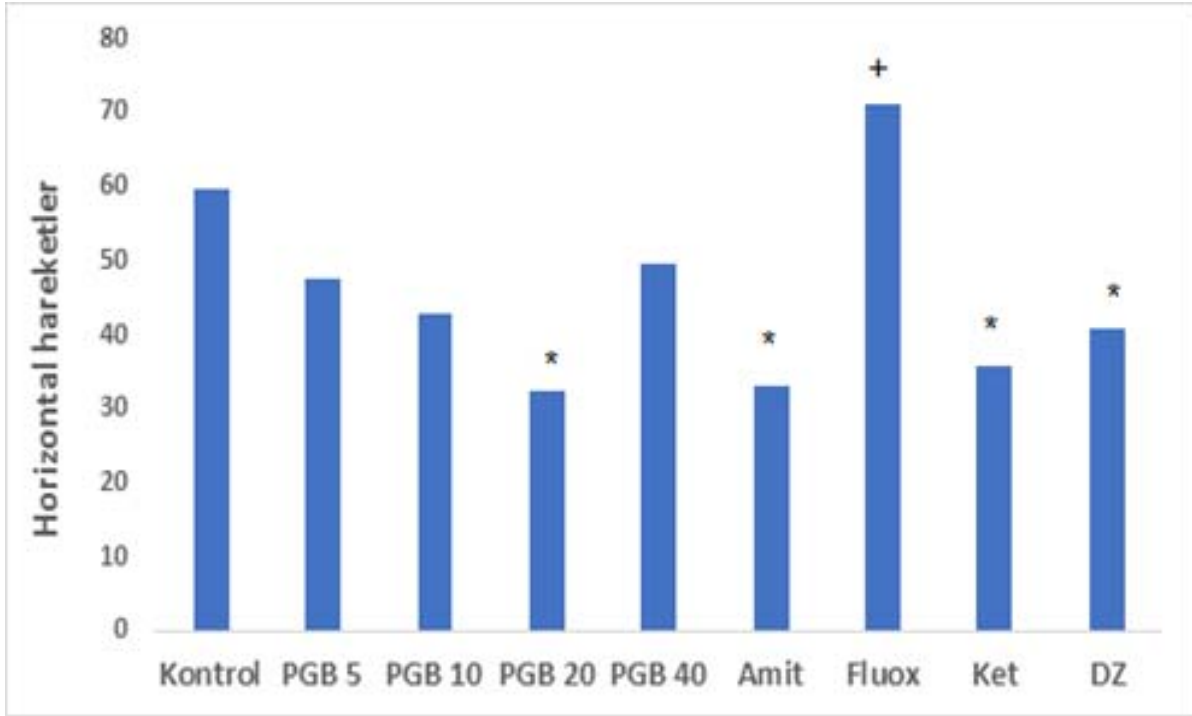
**Sekil 12:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde vertikal hareketlerinin karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol ve PGB 20mg/kg gruplarıyla, kombinasyon gruplarını karşılaştırdığımızda vertikal hareketler açısından aralarında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



**Sekil 13:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde horizontal hareketlerinin karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

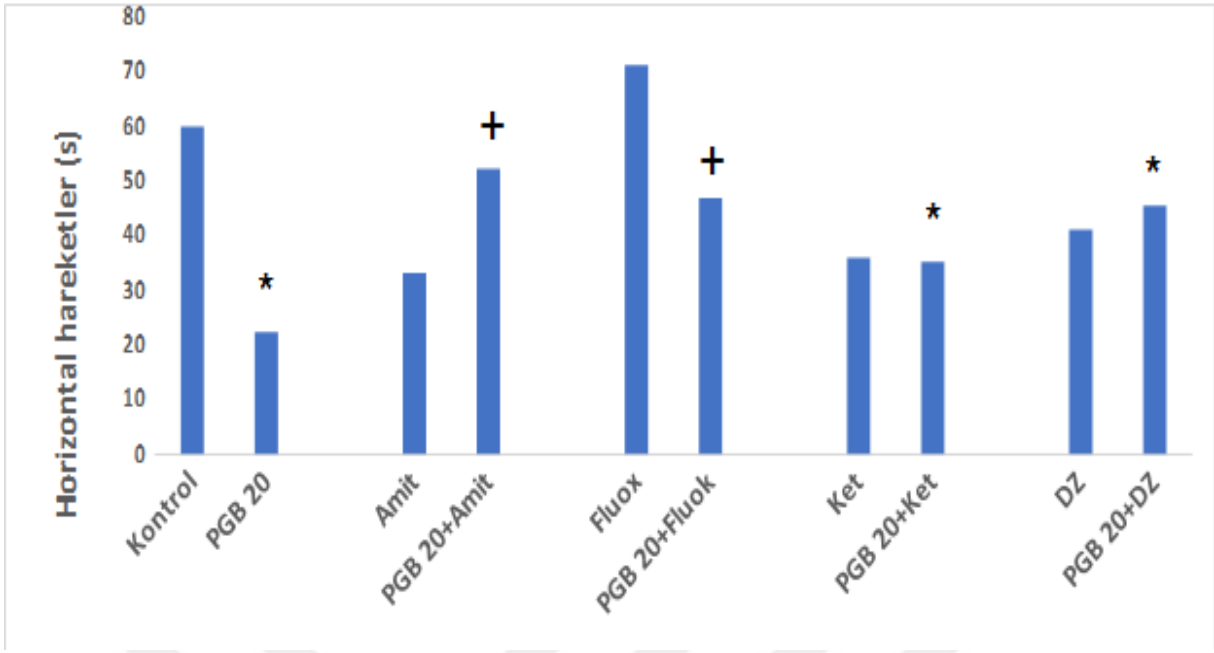
+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla horizontal hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, PGB 20 mg/kg, amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir azalma vardır ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuyla horizontal hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, sadece fluoksetin grubu ile anlamlı bir artış görülmüştür ( $P < 0,05$ ).

Pregabalin gruplarında ise dozlar arasında horizontal hareketlerde anlamlı bir fark yoktur ( $P > 0,05$ ).



**Sekil 14:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde horizontal hareketlerinin karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

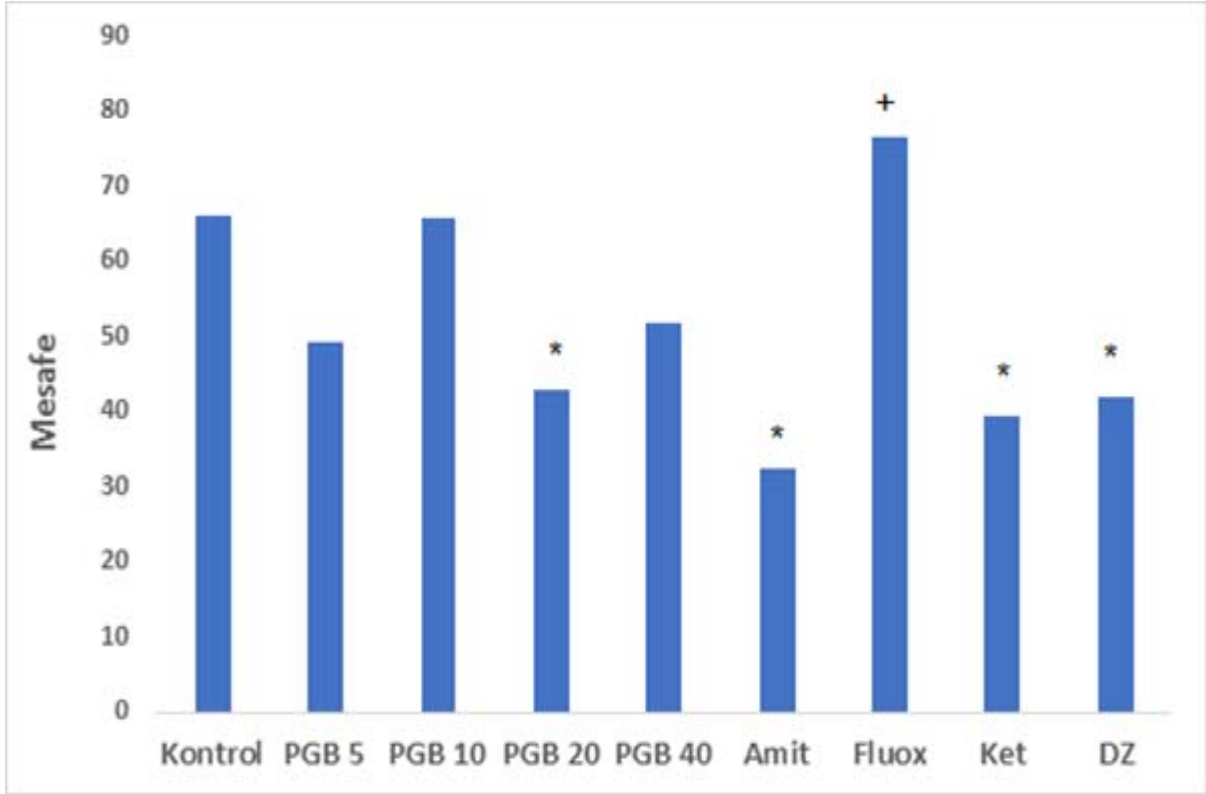
+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla kombinasyon gruplarını horizontal aktivite açısından karşılaştırdığımızda, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuyla kombinasyon gruplarını horizontal aktivite açısından kıyasladığımızda ise amitriptilin ve fluoksetinin kombinasyon gruplarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ).





**Sekil 15:** Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde mesafe açısından karşılaştırılması

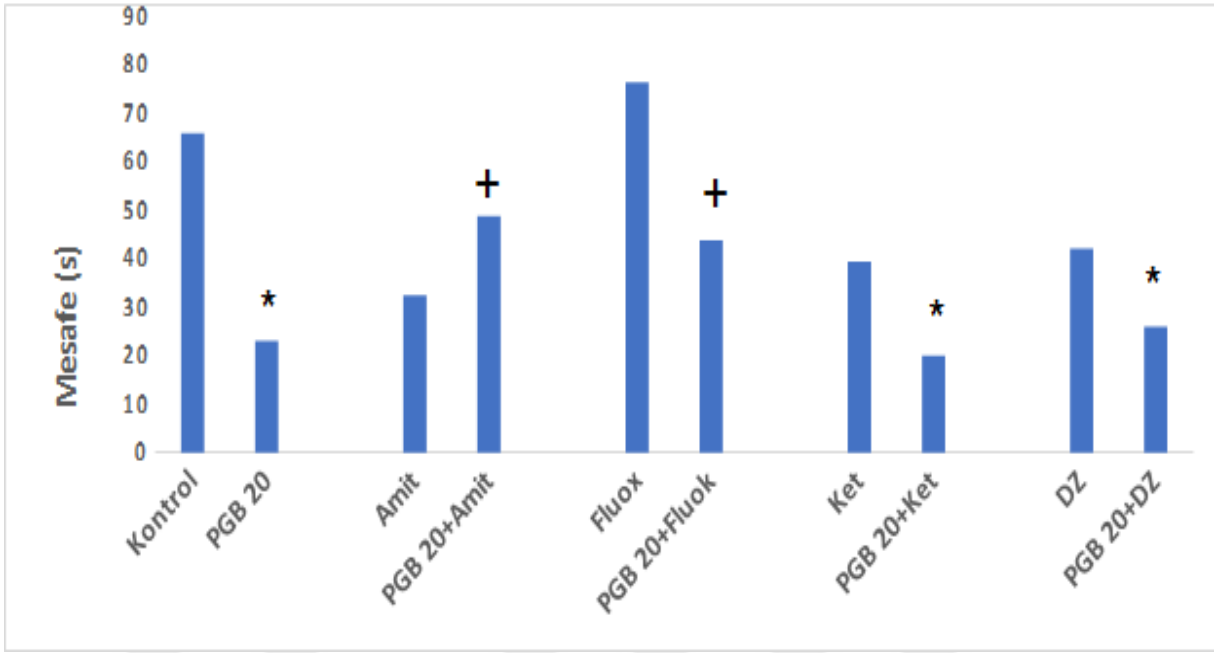
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla mesafe açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, PGB 20mg/kg, amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ). Fluoksetin grubunda ise bir fark yoktur.

PGB 20mg/kg grubuyla mesafe açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda sadece fluoksetin grubunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 16:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde mesafe açısından karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla diğer ilaç kombinasyonlarını kıyasladığımızda, ketamin ve diazepamın kombinasyon gruplarının anlamlı bir derecede mesafe açısından azaldığı gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

PGB 20 mg/kg grubuyla diğer kombinasyon gruplarını kıyasladığımızda da amitriptilin ve fluoksetin kombinasyonlarında mesafe açısından anlamlı bir artış izlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

## 5- TARTIŞMA

Epilepsili hastaların yüzde 80'inde depresyon etkileri görülmektedir. Depresif belirtiler hastaların yaşam kalitesini etkiler ve epilepsi sendromlarını tetikler (Mitchel Miller, Kustra, Vuong, Hammer & Messenheimer, 2008, s. 1493-1509). Bir antiepileptik ilaç olan lamotrijinin, antikonvülzan etkisinden bağımsız olarak depresif belirtilerin tedavisinde etkili oldukları görülmüştür (Edwards, Sackellares, Vuong, Hammer & Barrett, 2001, s.28-36). Buradan yola çıkarak gabapentin, levetirasetam ve okskarbamazepinin epilepsi hastalarında depresif belirtiler üzerinde iyileşmeler sağladığı deneysel çalışmalarda görüldü (Mitchel Miller vd., 2008).

Nöron hasarı meydana getirilmiş sıçanlarda buna bağlı olarak gelişen anksiyete benzeri davranış üzerinde, gabapentin 30mg/kg dozda, bu davranışı azalttığı görülmüştür (Roeska, Doods, Treede & Ceci, 2008, s. 349-357). Sıçanlarda cerrahi insizyonla üretilen anksiyeteyi gabapentinin iyileştirdiği de gözlemlenmiştir (Li vd., 2010). Ve yapılan bir çalışmada da pregabalin gibi antiepileptik, antikonvülzan ve nöropatik ağrılarda kullanılan gabapentinin deneysel olarak sıçanlarda anksiyolitik ve antidepresan etkileri olduğu ve bu etkilerindeki etki mekanizmaları açıklanmıştır (Kılıç, İsmailoğlu, Kaygısız & Öner, 2014).

Yine bir antiepileptik ilaç olan pregabalinin, yaygın anksiyete bozukluğunda semptomların giderilmesi için plasebodan üstün olduğunu ve hatta benzodiyazepinlerden daha güvenilir bir seçenek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Generoso vd., 2016). Çünkü benzodiazepinin bağımlılık yapma potansiyeli vardır. Ayrıca pregabalinin şizofreni hastalarında hastalığa bağlı olarak gelişen anksiyete üzerinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır (Englisch vd., 2010, s. 437-440).

Yapılan başka bir çalışmaya göre de pregabalinin, elektrikle yapılan ayak şoklamasına bağlı olarak korku oluşturulmuş sıçanlar üzerinde, kortikosubkortikal iletişimi hafifleterek anksiyolitik etki yaptığı da gözlemlenmiştir (Wang, Pang, Hernandez, Ocampo & Holschneider, 2012).

Yüz tümörü oluşturulmuş farelerde, pregabalinin antinosiseptif ve anksiyolitik benzeri etkiler gösterdiği, başka bir çalışmada izlenmiştir (Gambeta, Kopruszinski, Dos Reis, Zanovelli & Chichorro, s. 263-271).

Biz de bu bilgilere dayanarak erkek Albino Wistar sıçanlara verdiğimiz pregabalinin tüm dozlarda doz bağımlı anksiyolitik etkili olduğunu gözlemledik. Diğer çalışmalardan farklı özellikte, etki mekanizmaları bilinen anksiyolitik ilaç gruplarını, beraber kullanımında özellikle ilaç-ilaç etkileşimleri açısından değerlendirmek istedik. Bu nedenle trisiklik antidepresan olan amitriptilin, SSRI bir ilaç olan fluoksetin, disosiyatif anestetik bir ilaç olan ve subanestezik dozlarda da antidepresan etkili olan ketamin ve benzodiazepin türevi olan diazepam ile ve ayrıca bu ilaçların PGB 20mg/kg ile kombine gruplarını oluşturduk. Deneysel çalışmalarımız sonucunda PGB 20mg/kg dozunu fluoksetin ve ketaminle beraber kullanıldığında anksiyolitik etkide potansiyalizasyon görüldüğü için kombine olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Antidepresan etki açısından genel olarak değerlendirdiğimizde; pregabalinin tüm dozlarında dozdan bağımsız olarak depresan etkileri görülmüş olup, pregabalin 20mg/kg dozunun antidepresan etkili ilaçlar olan ketamin, amitriptilin ve diazepam gruplarıyla oluşturulan kombinasyonlarında, ilaçların bu etkilerini azalttığını gözlemledik. Fluoksetin etkisinde ise bir fark oluşmamıştır. Bu nedenlerle nöropatik ağrı sendromlarında sıkça reçete edilen pregabalin preparatlarının, antidepresan ilaç kullanan hastalarda ilaçların bu etkilerini nötrlediği ve farmakoekonomik açıdan da maddi zarara uğratıldığını düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmaya göre pregabalinin serotonin, dopamin ve noradrenalin geri alımını inhibe etmediği ve serotonin ve dopamin reseptörleriyle ilgili olmadığı izlenmiştir (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58). Bu çalışmayı destekler biçimde biz de yaptığımız çalışmada pregabalinin, SSRI grubu bir ilaç olan fluoksetinin antidepresan etkisinde herhangi bir artma veya azaltma yapmamasını bu yolakları etkilemediği için gözlemlediğimizi söyleyebiliriz. Ancak yine de bunun için başka deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

GABAerjik etkili ilaçların yapılan sıçan deneylerinde lokomotor aktivitelerinde düşüşe yol açtığı, bu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat GABA üzerinden etki göstermeyen pregabalinin ise lokomotor aktivasyonda bir değişime yol açmadığı belirtilmiştir (Bortz & Grace, 2018; Salat, Podkowa, Malikowska & Trajer, 2017; Meymandi vd., 2017; Salat vd., 2016). Biz de kendi çalışmamızda GABAerjik bir ilaç olan diazepamın, lokomotor aktivite testlerinde ambulatuvar, horizontal ve mesafede düşüşe yol açtığını, pregabalinin de sadece 20mg/kg dozunda lokomotor aktivitede düşüş oluşturduğunu 5, 10 ve 40mg/kg dozlarında ise

lokomotor aktivasyonda bir farklılık oluşturmadığını gözlemledik.

Yaptığımız çalışmada ketaminin dozuna bağlı olarak ortaya çıkmayan anksiyolitik etkisinin, pregabalin ile kombine kullanımı sonucu ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Ancak, ketaminin tek başına kullanımı sonucunda ortaya çıkan antidepresan etkisi pregabalin ile kombine kullanıldığında ortadan kalkmıştır. Bu kombinasyon anksiyete tedavisinde etkili olabilirken, depresyon tedavisinde etkinin inhibisyonuna neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada ketaminin 15mg/kg dozunda, zorlu yüzdürme testinde umutsuzluğu azaltırken, yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik etkide artış gözlemlenmiştir (Hou vd., 2018). Bizim çalışmamızda ketaminin tek başına 10mg/kg dozunda anksiyolitik etkilerinin çok anlamlı olmaması ilacın dozuna bağlı olabilir. Ketaminin 10 mg/kg dozunda anksiyolitik etkili olduğu çalışmalar da mevcut olup, bizim çalışmamızda bunun gözlenmemesi mevsim, deney hayvanının cinsi, deneyin yapıldığı saat gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir (Babar, Özgünen, Melik, Polat & Akman, 2001, s. 315-320).

Ketaminle yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızda da gördüğümüz gibi, ketaminin 10 ve 15mg/kg dozlarında lokomotor aktivitesini etkilemeden zorlu yüzdürme testinde immobilité süresinde azalma meydana getirmiştir. Bu etkisini de sıçan hipokampüsünde BDNF protein seviyesini artırarak yapmıştır (Garcia vd., 2008, s. 140-144). Bizim çalışmamızda da ketamin antidepresan etkilerini hızlı bir biçimde göstermiştir ve lokomotor aktivitede stereotipik hareketleri arttırmamıştır. Hatta vertikal, horizontal ve ambulatuvar hareketlerde azalma izlenmiştir. Pregabalinde ise 20mg/kg dozu dışında lokomotor aktivite artmış görünmekle beraber bu artış istatistiksel açıdan anlamsızdır.

Bir çalışmaya göre ketaminin, sıçanlarda terapötik dozlarda uygulandığında dopamin salıverilmesini arttırdığı gözlemlenmiştir (Saraçoğlu, 2005, s. 429-435). Bunun sonucunda lokomotor aktivitede bir artış beklenebilir. Ancak bizim çalışmamızda lokomotor aktivitede stereotipi ve vertikal hareketler etkilenmezken, horizontal, ambulatuvar ve mesafede kontrole göre azalma olmuştur. Bu farklılığın anlamlandırılması için deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fluoksetin, SSRI grubu bir ilaçtır. Serotoninin anksiyete üzerindeki etkileri pek çok çalışmada incelenmiş ancak çoğu, artan serotonin miktarının anksiyete yapacağı hipotezini savunmuştur. Buna dayanarak yapılan deneysel bir çalışmada, akut fluoksetin uygulamasından sonra sıçanlarda anksiyete benzeri davranışlar gözlemlenmiştir. Fakat, SSRI grubu ilaçların farklı davranışsal paradigmalarda etkilerinde gözlenen tutarsızlıklardan da bahsedilmiştir (Silva & Brandao, 2000, s. 209-216). Bu çalışmaya ters düşecek şekilde başka çalışmalarda, fluoksetinin anksiyolitik etkili olduğu ancak başka ilaçlarla kombine olarak kullanıldığında etkilerinde azalmalar meydana gelebileceğinden bahsedilmektedir (Rogoz & Skuza, 2011; Enginar, Hatipoğlu & Fırtına, 2008, s. 450-455). Biz de kendi çalışmamızda fluoksetinin akut kullanımı sonucunda, yükseltilmiş artı labirent testinde elde ettiğimiz sonuçlarda fluoksetinin anksiyolitik etkili olduğunu, pregabalin 20mg/kg ile yapılan kombinasyonunda bu etkide potansiyalizasyon gerçekleştiğini gözlemledik.

Fluoksetinle 4 farklı fare türünde yapılan deneysel bir çalışmada, BALB/c farelerinin lokomotor aktivitede herhangi bir değişiklik göstermediği, C57BL/6 ve 129SvEv farelerinin lokomotor aktivitesinde azalma gösterdiği ve DBA/2 farelerinin fluoksetin tedavisine yanıt olarak lokomotor aktivitesinde artışa doğru bir eğilim gösterdiği ortaya koyulmuştur. Zorlu yüzdürme testinde ise immobilitede anlamlı bir azalma izlenmiştir (Dulawa, Holick, Gundersen & Hen, 2004, s. 1321-1330). Bu çalışmayı destekler nitelikte bizim çalışmamızda da fluoksetin grubu sıçanlarında immobil kalma zamanlarındaki kontrole ve PGB 20mg/kg'ye göre azalma gözlenmekle beraber, kombinasyon ile etki değişmemiştir. Pratikte pregabalin içeren preparatların SSRI grubu fluoksetin ile kullanımı, fluoksetinin antidepresan etkisi açısından bir sorun teşkil etmeyecektir.

Fluoksetini lokomotor aktivite açısından değerlendirdiğimizde stereotipiye azalttığı, PGB 20mg/kg ile kombinasyonunun da stereotipiye hem kontrol hem de PGB 20mg/kg'ye göre arttırdığı gözlemlenmiştir. Fluoksetin ambulatuvar, horizontal ve total mesafeyi ise arttırmıştır. Vertikal hareketlerde ise fark yoktur. PGB 20mg/kg ile kombinasyonunda ise ambulatuvar, horizontal ve total mesafede özellikle PGB 20mg/kg'ye göre artış gözlemlenmiştir.

Diazepam ve diazepamın pregabalin 20mg/kg kombinasyonunda, diazepamın tek başına olan anksiyolitik etkisinde değişme olmamıştır. Diazepamın etkisi GABA BDZ/Cl kompleksi üzerinde olurken, pregabalin

etkilerini GABA üzerinden göstermez. GABA reseptör sayısını arttırmaz ve geri alımını inhibe etmez (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58). Dolayısıyla diazepamın etkisini bu yüzden arttırmamış olabilir.

Diazepam ayrıca hipokampusta teta dalgalarını azaltarak da anksiyolitik etki gösterir (Du & Grace, 2016). Diazepam, hipnosedatif bir ilaç grubunda olması nedeniyle tedavisine zamanla bağımlılık ve tolerans gelişir ve aynı miktar doz verildiğinde anksiyolitik etkileri azalabilir. Bu etkiyi destekleyen deneysel çalışmalar mevcuttur (Treit, 1985). Bu nedenle diazepam, uzun süre ve devamlı kullanılacak bir ilaç değildir.

Diazepam ile yapılan başka bir çalışmada ise diazepamın, dopaminin intranöronal bir metaboliti olan 3,4 dihidroksifenlasetik asidinin miktarını arttırdığı gözlemlenmiş, bu da dopaminin nöronal salıverilmesinin arttığını düşündürmüştür (Rastogi, Agarwal, Lapierre & Singhall, 1977, s. 91-98). Lokomotor aktivitenin artması için dopamin seviyesinde artış olması gerekmektedir (Uzbay, 2011). Çalışmamızda diazepam grubunda lokomotor aktivitenin stereotipik hareketlerde kontrol grubuyla aynı iken kombinasyonda hem kontrol hem de PGB 20mg/kg'ye göre artma oluşmuştur. Ambulatuvar, horizontal ve total mesafe açısından ise kontrole göre azalmış ancak PGB 20mg/kg'ye göre değişmemiştir. Vertikal hareketlerde ise fark yoktur. Bilinen etkisini GABA üzerinden gerçekleştiren bu ilacın stereotipiye arttırması diğerlerini ise azaltmasını muhtemelen dopamin üzerindeki etkileri aracılığıyla olmuştur. Diazepamın sıçan deneylerinde lokomotor aktivitede düşüş yaptığını gözlemleyen çalışmalarda mevcuttur (Savic vd., 2009, s. 1179-1193).

TAD grubu bir ilaç olan amitriptilinin antidepresan etkisini biz de çalışmamızda kontrol grubuna ve pregabalın gruplarına göre gözlemledik. Bu etki, ketamin ve diazepamdan biraz daha düşük seviyeydi. Ancak fluoksetinden daha güçlüydü. Amitriptilin ve pregabalinin kombine kullanımında amitriptilinin antidepresan etkisini azaltmış ancak yine de tamamen yok etmemiştir.

Amitriptilin ile yapılan deneysel çalışmalar, bu ilacın anksiyolitik etkili olduğunu da göstermiştir (Loo vd., 1988, s. 79-85). Ancak bazı çalışmalarda da amitriptilinin anksiyojenik etkili olduğu gözlemlenmiştir (Enginar, Hatipoğlu & Fırtına, 2008, s. 450-455). Biz de kendi çalışmamızda amitriptilinin yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda kalma süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdığını, ilacın anksiyolitik etki yönünde davrandığını ancak pregabalın ile kombine

kullanıldığında hem anksiyolitik hem de antidepresan etkisinin azaldığını gözlemledik. Bu sebeple, ilaç etkileşimleri ve farmakoekonomik yönden bu kombinasyonun kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

TAD grubu bir ilaç olan imipramin tek doz kullanılmasından sonra sıçan deneylerinde lokomotor aktiviteyi azalttığını gösteren bir deneysel çalışma mevcuttur (Aksöz, Bilge, Kurt, Kesim & Çelik, 2006, s. 46-51). Yine TAD grubu bir ilaç olan amitriptilin tekrar eden dozlarında lokomotor aktiviteyi arttırdığı ve dopaminerjik etkili olduğunu gösteren başka bir çalışma vardır (Maj & Wedzony, 1985, s. 362-264). Bizim çalışmamızda kullanılan tek doz amitriptilin, vertikal hareketler dışında diğer lokomotor aktivitelerde anlamlı düzeyde azalmalar gösterdiğini gözlemledik. Elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalara ters düşmemektedir.

Pregabalinlerin farklı dozları ile, lokomotor aktivitede; stereotipik hareketler açısından dozlar arasında ve kontrole göre fark yoktur. Ambulatuvar, horizontal ve total mesafe açısından özellikle kombinasyonlarında kullandığımız PGB 20mg/kg ile kontrole göre azalma gözlemlenmiştir. Vertikal hareketlerde kontrole göre fark yoktur. Pregabalinin 20mg/kg dozuyla kombine edildiği tüm gruplarda stereotipik hareketler kontrol ve PGB 20mg/kg'ye göre ambulatuvar, horizontal ve total mesafe açısından amitriptilin ve fluoksetin kombinasyonlarında özellikle PGB 20mg/kg'ye göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Ketamin ve diazepamın etkileri ise değişmemiştir. Vertikal hareketlerde ise tüm gruplar arasında fark yoktur.



## 6- SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Pregabalin; 10, 20, 40mg/kg dozlarında doza bağımlı anksiyolitik etkilidir.
- 2- Pregabalin 20mg/kg ile kombinasyonlarında anksiyolitik etki açısından, amitriptilin tek başına gösterdiği anksiyolitik etkisinde azalma gözlenmiştir. Diazepam ve fluoksetin bu etkide değişiklik yapmazken, ketaminin anksiyolitik etkisini ortaya çıkarmıştır.
- 3- Pregabalin tüm dozlarda dozlardan bağımsız olarak depresan yönde etki göstermiştir.
- 4- PGB 20mg/kg ile yapılan kombinasyonlarda antidepresan etki açısından, PGB 20mg/kg ile kıyaslandığında, kontrol grubu ile fark yoktur. Amitriptilin, ketamin ve diazepam ile kombinasyonlarında antidepresan etkilerini de azalttığı izlenmiş fakat fluoksetin etkisinde değişiklik yapmamıştır.
- 5- Dalma süresi açısından sadece PGB 20mg/kg dozunda artış olmuştur. Kombinasyonlarda; fluoksetin, ketamin ve diazepamın dalma sürelerini azaltmış, kontrole göre de fark oluşturmamıştır. Ancak amitriptilin ile kombinasyonunda dalma süresi uzamıştır.
- 6- Lokomotor aktiviteleri değerlendirdiğimizde ise;
  - Stereotipik hareketler açısından değerlendirdiğimizde fluoksetin ile azaldığını, PGB 20mg/kg'nin tüm kombinasyonlarında arttığını gözlemledik,
  - Ambulatuvar, horizontal hareketler ve total mesafe açısından değerlendirdiğimizde; PGB 20mg/kg dozu ile azaldığı, kombinasyonlarında ise PGB 20mg/kg'ye göre amitriptilin ve fluoksetinle arttığı, ketamin ve diazepam ile değişmediği gözlemlenmiştir. Kontrole göre ise PGB 20mg/kg'nin, ketamin ve diazepam kombinasyonlarında fark yokken amitriptilin ve fluoksetin ile artmıştır.
  - Vertikal hareketler açısından değerlendirdiğimizde, fluoksetin, ketamin ve diazepamın tek kullanıldıklarında azalma olurken; pregabalinler, kontrol ve kombinasyon gruplarında bir fark yoktur.

Sonuç olarak, çalışmamızda kullandığımız ilaçların tek tek kullanımları ve kombinasyon olarak kullanımlarında, ilaç-ilaç etkisini mutlaka hesaba katmalıyız. Bu durum hem tedavisiz kalma hem de farmakoeconomik açıdan oldukça önemlidir. Pregabalinin anksiyolitik ancak depresan etkili olduğu gözlenmiştir. Depresyon tedavisinde çok gerektiği durumlarda antidepresan etkili ilaçlardan SSRI grubu bir ilaç olan fluoksetin tercih edilmelidir.



## 7- KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aksöz, E., Bilge, SS., Kurt, M., Kesim, Y., Çelik, S. (2006). *Sildenafil depresyon benzeri etkisinin farelerde zorunlu yüzdürme testi ile değerlendirilmesi*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi, 23(2):46-51.
- Babar, E., Özgünen, T., Melik, E., Polat, S., Akman, H. (2001). *Effects of ketamine on different types of anxiety/fear and related memory in rats with lesions of the median raphe nucleus*. Eur J Pharmacol, Nov23;431(3):315-320.
- Baldessarini, RJ. (1996). *Drugs and the treatment of psychiatric disorders*. In: Hardman, JG. Limbird, LE. Molinoff, PB. (Eds.) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. s. 431-459 McGraw-Hill Press, New York.
- Bech, P. (2007). *Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials*. Pharmacopsychiatry, 2007;40:163-168.
- Belli, E., Erkalp, K., Yangın, Z., Fadıllıoğlu, S., Alagöl, A. (2013). *Yeni bir ağrı kesici: Pregabalin ve ilk zehirlenmeler*. DOI: 10.5505/agri.2013.22448.
- Bortz, DM., Grace, AA. (2018). *Medial septum differentially regulates dopamine neuron activity in the rat ventral tegmental area and substantia nigra via distinct pathways*. Neuropsychopharmacology, Mar 27 doi: 10.1038/s41386-018-0048-2.
- Börü, A. (2000). *Üniversite giriş sınavlarında öğrencilerin yaşadığı kaygı ve nedenleri (Eskişehir tms dershanesi örneği)*, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eskişehir.
- Can, ÖD., Özkay, Ü., Dikmen, M., Üçel, Uİ., Aydın, TH., Öztürk, Y. (2015). *Mianserin ve agomelatinin streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda değişen depresyon anksiyete ve ağrı parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi*. Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
- Ceyhan, M., Tan, E. (2008). *Yeni bir antikonvülsan pregabalin: Preklinik veriler*. Turk J Neurol. 2008; 14(3): 161-171.
- Çiftçi, H., Yıldız, E., Mercanlıgil, S. (2008). *Depresyon ve beslenme tedavisi*. Türkiye klinikleri J Med Sci 28(3):369-377.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Danacı, AE., Şen, FS., Aydemir, Ö., İçelli, İ. (2000) *Depresif bozukluk tanılı hastalarda benzodiazepin kullanımı*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 10: 16-20.
- Doğan, M. (2001). *Depresyonda bilişsel terapi yaklaşımı temel boyutlar ve açıklamalar*. (s. 61-72) Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi.
- Du, Y., Grace, AA. (2016). *Amygdala hyperactivity in MAM model of schizophrenia is normalized by peripubertal diazepam administration*. Neuropsychopharmacology 2016 Sep;41(10):2455-2462.
- Dulawa, SC., Holick, KA., Gundersen, B., Hen, R. (2004). *Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression*. Neuropsychopharmacology, Jul;29(7):1321-1330.
- Duran, A. (1999). *Depresyon tedavisinde hastaya yaklaşım, farmakoterapi prensipleri, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, SSRI'lar ve SNRI'lar*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, 2-3 Aralık 1999, s. 93-106. İstanbul.
- Duran, A. (2008). *Psikiyatride ilaçla tedavi*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye'de Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No:62, Mart 2008, s. 275-302 İstanbul.
- Edwards, KR., Sackellares, JC., Vuong, A., Hammer, AE., Barrett, PS. (2001). *Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: A double-blind comparison with valproate*. Epilepsy&Behavior 2001 Feb: Vol 2 Issue 1:28-36.
- Engin, E., Treit, D., Dickson, CT. (2009). *Anxiolytic- and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models*. Neuroscience 2009 Jun 30;161(2):359-369.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Enginar, N., Hatipoğlu, I., Firtına, M. (2008). *Evaluation of the acute effects of amitriptyline and fluoxetine on anxiety using grooming analysis algorithm in rats.* Pharmacol Biochem Behav., May;89(3):450-455.
- Englisch, S., Eer, A., Enning, F., Hohmann, S., Schanz, H., Zink, M(2010). *Augmentation with pregabalin in schizophrenia.* Journal of Clinical Psychopharmacology: August 2010, Vol 30, Issue 4:437-440.
- Erkekoğlu, P., Giray, B., Şahin, G. (2008). *Trisiklik antidepresanların riskli gruplarda kullanımlarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi.* Ankara Hacettepe Tıp Dergisi 39:22-30.
- Feltner, DE., Crockatt, JG., Dubovsky, SJ., Cohn, CK., Shrivastava, RK., Targum, SD. (2003). *A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder.* J Clin Psychopharmacol, 2003;23:240- 249.
- Gambeta, E., Kopruszinski, CM., Dos Reis, RC., Zanovelli, JM., Chichorro, JG. (2017). *Facial pain and anxiety-like behavior are reduced by pregabalin in a model of facial carcinoma in rats.* Neuropharmacology, Oct;125:263-271.
- Garcia, LSB., Comim, CM., Valvassori, SS., Reus, GZ., Barbosa, LM., Andrezza, C., Stertz, L., Fries, GR., Gavioli, EC., Kapczinski, F., Quevedo, J. (2008) *Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus.* Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Jan 1:32(1);140-144.
- Genoroso, MB., Trevizol, AP., Kasper, S., Siegfried,C., Hyong, J., Cordeiro, Q., Shiozawa, P. (2016) *The effect of pregabalin in treatment of generalized anxiety disorder with comorbid depression in geriatric patient.* International Clinical Psychopharmacology, Sep 16 doi:10.1097/YIC.000000000000147.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Gülseren, L., Hekimsoy, Z., Gülseren, Ş., Bodur, Z., Kültür, S. (2001). *Diabetes mellituslu hastalarda depresyon anksiyete, yaşam kalitesi ve yetiyitimi*. Türk Psikiyatri Dergisi, 12(2):89-98.
- Hou, L., Qi, Y., Sun, H., Wang, G., Li, Q., Wang, Y., Zhang, Z., Du, Z., Sun, L. (2018). *Applying ketamine to alleviate the PTSD-like effects by regulating the HCN1-related BDNF*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, Mar 27 S0278-5846(18)30019-8.
- Kayaalp, O. (2009). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 2.cilt (12. Baskı), Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kaygısız, B., Kılıç, FS., Şengüleroğlu, N., Baydemir, C., Erol, K. (2015). *The antinociceptive effect and mechanisms of action of pregabalin in mice*. Pharmacol Rep. 2015 Feb;67(1):129-133.
- Keck, M. (2010). *Depression*. (Erişim tarihi: 21.12.2017)  
[http://www.migesplus.ch/fileadmin/Publikationen/depressionen\\_tr\\_neu\\_01.pdf](http://www.migesplus.ch/fileadmin/Publikationen/depressionen_tr_neu_01.pdf).
- Kılıç, FS., İsmailoğlu, S., Kaygısız, B., Öner, S., (2014). *Effects of single and combined gabapentin use in elevated plus maze and forced swimming tests*. Acta Neuropsychiatr. 2014 Oct;26(5): 307-314.
- Kozanhan, B. (2008). *Nöropatik ağrılı lumbal disk hastalarında preemtif pregabalinin anesteziik madde tüketimine katkısı ve postoperatif analjeziye etkisi*, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul.
- Li, C., Zhang, J., Dai, R., Wang, J., Luo, X., Zhou, X. (2010). *Surgical incision induces anxiety-like behavior and amygdala sensitization: Effects of morphine and gabapentin*. Pain Res Treat, 2010:705874.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Loo, H., Malka, R., Defrance, R., Barrucand, D., Benard, JY., Niox-Riviere, H., Raab, A., Sarda, A., Vachonfrance, G. (1988). *Tianeptine and Amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients.* Neuropsychopharmacology, 19(2):79-85.
- Maes, M., Song, C., Lin, A., Bonaccorso, S., Kenis, G., Jobgh, R., Bosmans, E., Scharpé, S. (1999). *Negative immunoregulatory effects of antidepressants: Inhibition of interferon- $\gamma$  and stimulation of interleukin-10 secretion.* doi:10.1016/S0893-133X(98)00088-8.
- Maj, J., Wedzony, K. (1985). Repeated treatment with imipramine or amitriptyline increases the locomotor response of rats to (+)-amphetamine given into the nucleus accumbens. J Pharmacol., May;37(5):362-364.
- Marks, DM., Patkar, AA., Masand, PS., Pae, C. (2009). *Does pregabalin have neuropsychotropic effects?: A short perspective.* Psychiatry Investig. Jun;6(2):55-58.
- McKenzie, K. (2005). *Understanding anxiety & panic attacks.* (s.53) The British Medical Association.
- Meymandi, MS., Sepehri, G., Abdolsamadi, M., Shaabani, M., Heravi, G., Yazdanpanah, O., Aghtaei, MM. (2017). *The effects of co-administration of pregabalin and vitamin E on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in male rats.* Inflammopharmacology, Apr;25(2):237-246.
- Miller, JM., Kustra, RP., Vuong, A., Hammer, AE., Messenheimer, JA.(2008). *Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs.* Drugs, 2008;68(11):1493-1509.
- Onur, R. (1991). *Anksiyolitiklerin etki mekanizması.* Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu, 1991, s. 40-42, İstanbul.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Özmen, E., Ögel, K., Boratav, C., Sağduyu, A., Aker, T., Tamar, D.(2003). *Depresyon ile ilgili bilgi ve tutumlar: İstanbul örneği*. Türk Psikiyatri Dergisi 14(2):89-100.
- Pande, AC., Crockatt, JG., Feltner, DE., Janney, CA., Smith, WT., Weisler, R. (2003). *Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial*. Am J Psychiatry 2003;160:533-540.
- Pande, AC., Feltner, DE., Jefferson, JW., Davidson, JR., Pollack, M., Stein, MB. (2004). *Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study*. J Clin Psychopharmacol, 2004;24:141-149.
- Pohl, RB., Feltner, DE., Fieve, RR., Pande, AC. (2005). *Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing*. J Clin Psychopharmacol, 2005;25:151-158.
- Pürcü, Ö., Yavaşcaoğlu, B., Kaya, FN., Gurbet, A., Türkcan, S., Orhan, G. (2013). *Pregabalinin aksiller blok sonrası analjeziye etkisi*. Turk J Anaesth reanim 2013; 41: 18-23.
- Rastogi, RB., Agarwal, RA., Lapierre, YD., Singhal, RL. (1977). Effects of acute diazepam and clobazam on spontaneous locomotor activity and central amine metabolism in rats. Eur J Pharmacol., 15;43(2)91-98.
- Rickels, K., Pollack, MH., Feltner, DE., Lydiard, RB., Zimbroff, DL., Bielski, RJ. (2005). *Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder a 4- week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam*. Arch Gen Psychiatry, 2005;62:1022- 1030.
- Roeska, K., Doods, H., Arndt, K., Treede, RD., Ceci, A. (2008). *Anxiety-like behaviour in rats with mononeuropathy is reduced by the analgesic drugs morphine and gabapentin*. Pain, Oct 15;139(2):349-357.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Rogoz, Z., Skuza, G. (2011). *Anxiolytic-like effects of olanzapine, risperidone and fluoxetine in the elevated plus-maze test in rats.* Pharmacol Rep, 63(6):1547-1552.
- Saatçioğlu, Ö. (2001). *Yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisi ve yeni yaklaşımlar.* Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 11:60-77.
- Safhi, MM., Qumayri, HM., Masmali, AUM., Siddiqui, R., Alam, MF., Khan, G., Anwer, T. (2018). *Thymoquinone and fluoxetine alleviate depression via attenuating oxidative damage and inflammatory markers in type- 2 diabetic rats.* Arch Physiol Biochem, 2018 Feb 26:1-6.
- Salat, K., Gdula-Argasinska, J., Malikowska, N., Podkowa, A., Lipkowska, A., Librowski, T. (2016). *Effect of pregabalin on contextual memory deficits and inflammatory state-related protein expression in streptozotocin-induced diabetic mice.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, Jun;389(6):613-623.
- Salat, K., Podkowa, A., Malikowska, N., Trajer, J. (2016). *Effect of pregabalin on fear-based conditioned avoidance learning and spatial learning in a mouse model of scopolamine-induced amnesia.* Toxicol Mech Methods, Mar;27(3):181-190.
- Saraçoğlu, A. (2005). *Ketamin: Popöler bir keyif verici ilaç.* Türkiye Klinikleri J Med Sci 25:429-435.
- Savic, MM., Milinkovic, MM., Rallapalli, S., Clayton, T., Joksimovic, S., Linn, M., Cook, JM. (2009). *The differential role of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_5$ -containing GABA<sub>A</sub> receptors in mediating diazepam effects on spontaneous locomotor activity and water-maze learning and memory in rats.* International J Neuropsychopharmacology, Oct;12(9):1179-1193.
- Savrun, M. (1999). *Depresyonun tanımı ve epidemiyolojisi.* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, 2-3 Aralık 1999, s. 11-17. İstanbul.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sharma, V., Sharma, A., Sharma, A., Guleria, R., Deshmukh, R. (2016). *Depression: An Immuno-Inflammatory cascade*. Archives Medical Review Journal 25(2): 223-240 DOI: <http://dx.doi.org/10.17827/aktd.204348>.
- Silva, RCB., Brandão, ML. (2000). *Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: An Ethological Analysis*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, Feb;65(2);209-216.
- Smith, R. *Cytokines and Depression; How your immune system causes depression* Erişim [http://www.akleg.gov/basis/get\\_documents.asp?session=29&docid=18938](http://www.akleg.gov/basis/get_documents.asp?session=29&docid=18938).
- Süzer, Ö. (2002). *Farmakolojinin temelleri*, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fk. Nobel Tıp Kitapları, s. 101-102.
- Treit, D. (1985). *Evidence that tolerance develops to the anxiolytic effect of diazepam in rats*. Pharmacol Biochem Behav., Mar;22(3):383-387.
- Tural, Ü., Önder, E. (2001). *Geri dönüşümlü monoamin oksidaz-A inhibitörleri (RIMA) Farmakolojisi*. Klinik Psikiyatri Dergisi Ek 4:5-11.
- Usta, C., Akbaş, M. (2011). *Periferik nöropatik ağrı tedavisinde pregabalin ile oluşan ilaç advers etkileri*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(3):219-224.
- Uzbay, T., Yüksel, N. (2002). *Anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojisi ve kullanım güvenliği*. Klinik Psikiyatri 2002;Ek 1: 14-26.
- Uzbay, T. (2015). *Madde bağımlılığı tüm boyutlarıyla bağımlılık ve bağımlılık yapan maddeler*, İstanbul Tıp Kitabevi.
- Üçel, Üİ. (2016). *Depresyon etiyolojisi ve sitokinlerin rolü*. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 6(1);41-45.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Üstün, A., Bayar, A. (2015). *Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi*. Journal of Research in Education and Teaching Dergisi Cilt:4 Sayı:1 36:384-390.

Üstün, TB., Sartorius, N. (1995). *Mental illness in general health care: An international study*, John Wiley & Sons.

Varma, G. (2014). *Majör depresif bozuklukta nöroinflamatuvar hipotez*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 6(1):1-9 doi:10.5455/cap.20130507091423.

Wang, Z., Pang, RD., Hernandez, M., Ocampo, MA., Holschneider, DP. (2012) *Anxiolytic-like effect of pregabalin on unconditioned fear in the rat: An autoradiographic brain perfusion mapping and functional connectivity study*. Neuroimage, Feb 15;59(4):4168-4188.

Xia, Z., DePierre, JW., Nässberger, L. (1996). *Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells*. Immunopharmacology, Aug;34(1):27-37.

## 8- ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mustafa Erhan ÇİVGİN  
Doğum tarihi : 25.12.1988  
Doğum yeri : Eskişehir  
Medeni hali : Bekar  
İletişim adresleri : Uzay Eczanesi  
71 Evler Mah. Kafkas Cd. 24/B Eskişehir

### Eğitim Durumu

İlk Öğretim : Eskişehir İki Eylül İlk Öğretim Okulu  
Lise : Eskişehir Süleyman Çakır Lisesi  
Üniversite (Lisans):  
Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Nükleer  
Enerji Mühendisliği (2004-2006)  
Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2006-2010)  
Anadolu Üniv. Açık Öğretim Fakültesi İşletme Bölümü  
(2009-2013)  
Üniversite (Yüksek Lisans):  
ESOGÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD (2012-)

### Mesleki Deneyim

Serbest eczacılık (Uzay eczanesi 2010-)

## 1- GİRİŞ ve AMAÇ

Antiepileptik bir ilaç olan, anksiyete tedavisinde endikasyonu bulunan ve aynı zamanda nöropatik ağrı ve fibromiyaljide antinosiseptif etkilerinden dolayı kullanılan pregabalinin, anksiyolitik ve antidepresan özelliklerinin olup olmadığını ve bunların mekanizmalarını aydınlatmayı amaçladık.

Yine bir antiepileptik ilaç olan ve tıpkı pregabalin gibi fibromiyalji ve nöropatik ağrı tedavisinde sıkça reçete edilen bir ilaç olan gabapentinin etki mekanizmaları daha önce deneysel çalışmalarla aydınlatılmıştır. Lamotrijin, sodyum valproat gibi antiepileptik ilaçların da depresyon ve anksiyete üzerinde etkili olduğu da deneysel çalışmalarla gözlemlenmiştir.

Biz de bu deneysel çalışmalara dayanarak, antiepileptik bir ilaç olan pregabalinin farklı dozlarını kullanarak antidepresan ve anksiyolitik etkilerini, mekanizmaları bilinen ve farklı yollarla etki gösteren diğer antidepresan ve anksiyolitik etkili ilaçlarla karşılaştırmak istedik. Ayrıca çoklu ilaç kullanımında hem ekonomik hem farmakolojik açıdan ilaçların etkilerinde ne gibi değişiklikler olacağını görmek istedik.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyon Nedir

Depresyon, insanlarda ruh halinde çöküntü, davranış etkinliklerinde azalma, zihinsel faaliyetlerde eksiklik ve hatta fibromiyalji gibi bedensel şikayetler doğurabilen, şiddeti kişiden kişiye göre değişebilen, kognitif, duygusal ve davranışlar semptomlar gösteren, çevresel, genetik veya hormonal bozukluklar sonrasında gelişen duygudurum bozukluğudur (Doğan, 2001, s. 61-72).

Depresyon toplumda oldukça sık görülmektedir, ilk tanımı Hipokrat zamanına kadar uzanmaktadır. Depresyondaki bireyin, önceden isteyerek yaptığı aktivitelere karşı soğuma, isteksizlik ve hayata karşı negatif bir bakış açısı mevcuttur. Hasta yaşadığı her olayın sadece olumsuz yönlerini değerlendirmeye başlar, bu da daha karamsar bir ruh haline bürünmesine sebep olur ve bu karanlık ruh haliyle geçmiş ve geleceği olumsuz yönleriyle değerlendirerek daha kederli ve üzgün bir hale geçiş yapar. Neyse ki depresyon, tedavi edilebilen bir rahatsızlıktır (Çiftçi, Yıldız & Mercanlıgil, 2008, s. 369-377).

Dünya nüfusunun yaklaşık %20'si depresif hastalık belirtileri göstermektedir. Bu sebepten depresyon dünyadaki en yaygın ve en önem arz eden hastalıklar arasında yer alır. Kadınlar erkeklere oranla bu hastalığa 2 kat daha yatkındır. Hastalık her yaşta görülebilmemesine rağmen hastalığın en çok gözlemlendiği yaşlar, kadınlarda 35-45, erkeklerde 55-70 yaşlarıdır. Depresyon belirtileri bütün yaşamı etkilese de çoğu zaman fark edilememekte veya tedavideki yetersizliklerle hastalıkla tam anlamıyla başa çıkılamamaktadır. Kişinin düşünce yapısı, vücudu, sosyal hayatı etkilenmekte, hasta ve çevresindeki insanlar için büyük zorluklar ve yaşam standartında düşüşe sebep olmaktadır (Keck, 2010, Parag 3).

Depresyon, miyokard enfarktüsü, inme, kemik erimesi ve hiperglisemi gibi metabolik hastalıkların meydana gelmesini sağlayan en önemli nedenlerin başında gelmektedir. Şiddetli ve tedavi edilmeyen depresyon hastalarının ortalama ömürlerinde kısalma söz konusudur. Ancak depresyon bu kadar ciddi problemlere yol açsa dahi yine de tedavisi olan bir hastalıktır. Depresyonun basit bir üzüntü veya başarısızlık hali olarak görülmesi ve önemsenmemesi doğru bir yaklaşım şekli değildir (Keck, 2010, Parag 7).

Depresyona bağlı isteksizlik ve bedensel sorunlarla, işgücünde kayıplar yaşanmakta ve bu durum ekonomik anlamda da kayıplara sebep olmaktadır. Depresyon görölme yaşı da bir hayli düşmüş ve sıklığı da artmaya başlamıştır. Buna bağlı olarak depresyondaki bireylerin bağımlılık yapıcı maddelere yatkınlık dereceleri de artmış ve özellikle alkol ve uyuşturucu kullanımı genç nüfus arasında hızla yaygınlaşmıştır. Madde kullanımıyla beraber girilen bu kısır döngü sonucunda intiharlar da oldukça artmıştır. ABD’de genç ölümlerinde intihar üçüncü sıraya tırmanmıştır. Bu sayılanlardan sonra depresyonun ne kadar büyük bir problem olduğunu görmekteyiz, ancak yine de bunun kadar önemli diğer problem ise depresif bozukluklara toplumda hastalık olarak bakılmaması ve bunların tedavi edilmemesidir (Erkekoğlu, Giray & şahin, 2008, s. 22-30). Çünkü halk arasında, en ufak bir depresif durumun dahi depresyon olarak tanımlanmasından ötürü, gerçek depresyon vakaları önemsenmemekte ve dolayısıyla tedavisi de etkili bir biçimde yapılamamaktadır. Hastaların yüzde 20-25 kadarı yetersiz tedavi edildiği veya hiç tedavi edilmediği için hastalık kronik ve dirençli bir tablo haline gelebilir. Vakaların bir kısmında ikincil hastalıklar oluşabilir. Bu nedenle depresyonla etkili bir şekilde mücadele edilmelidir (Keck, 2010, Parag 11).

Depresyonda belli bağlı belirteçler sayesinde depresyon sınıflandırılabilir.

Maskeli depresyon, iştahsızlık, yeme bozukluğu ve sistemik başka rahatsızlıklarla seyreden ve tanınması çok güç olan bir depresyondur.

Melankolik depresyon, uyku bozuklukları (çok erken uyanma ve daha uyuyamama veya sürekli uyuma isteği gibi), istemsiz kilo kaybı, daha evvel zevk alarak yapılan aktivitelerden vazgeçme, cinsel uyarımda azalma ve isteksizlik ile seyreden bir tablodur.

Tükenmişlik sendromu denilen bitkinlik sendromu, daha çok durmaksızın çalışan bireylerde gözlenir. Uzun zaman boyunca yüksek performanslı ve aralıksız çalışma durumunda, ileri seviye bağlılıktan kaynaklanan enerji bitmesi, vurdumduymazlık ve isteksizlikle kendini gösterir. Uzun süreli bu stres birikimi sonucunda ufak bir tetikleyiciyle beraber ortaya çıkar. Baş ağrısı, hazımsızlık ve gaz sorunları, boyun ve eklem ağrıları gibi bir takım fiziksel belirteçler gözlemlenebilir. Tedavi edilmezse sonucu ağır olabilir.

Yaşlılık depresyonu, 65 yaş sonrasında gözlemlenen bir depresyon türüdür. İleri yaştaki bu hastalarda depresyon belirtileri genellikle gözden kaçırılır veya başka hastalıklarla karıştırılır ve bu sebeple senelerce tedavi edilemezler. Bu hastalar depresyon belirteçlerini ustalıkla saklarlar ve diğer ek fiziksel hastalıklarından yakınır. Örneğin yaygın ve sebepsiz ağrılar, bu insanlarda altta yatan depresyondan daha çok ön plana çıkartılır. Bu depresyon türü, açlık dengesiz ve yetersiz beslenme, eksik bakımdan dolayı da ortaya çıkabilir.

Postpartum depresyonu, yeni doğum yapmış kadınların yaklaşık olarak yüzde 10 ila 15'inde görülür ve genellikle ilk iki haftada başlar. Aylarca sürebilir ve klinik seyri tipik bir depresif durumdan ayırt edilemez (Keck, 2010, Parag 12). Eskiden hamileliğin depresif ve psikiyatrik hastalılardan koruyucu etkileri olduğu söylene de hamileliğin ve doğum sonrasında depresyonu tetiklediği ve hamilelik sürecinden önce depresif bozukluk yaşamış bireylerin, gebelik sırasında ve sonrasında diğer kadınlara nazaran daha çok depresif bozukluk yaşadığı gözlemlenmiştir (Savrun, 1999, s. 11-17).

Mevsimsel Depresyon, özellikle puslu ve kapalı karanlık kış aylarında gözlemlenmektedir. Güneş ışığının etkisinin azalması ve göz tarafından daha az süre algılanmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle hassas kişilerde önemli rahatsızlıklar oluşturabilir (Keck, 2010, Parag 13).

Atipik depresyon, bireylerde iyiye giden olaylarla beraber şiddeti azalır, kötüye giden olaylarla beraber şiddeti artar.

Ajite depresyon, bireyde aşırı bir hareketlilik huzursuzluk hali yaratır. Bu durumdaki hastalarla iletişim kurmak bir hayli zordur. Genellikle yaşlı insanlarda gözlemlenir.

Depresyonla ilgili sonuçlar genel hatlarıyla değerlendirilirse; toplum içinde depresyonun bir hastalık olarak görüldüğünü ancak sosyal bir problem olarak değerlendirilmeye yatkın olduğunu, depresyonun ilaç tedavisiyle tamamen düzeleceğini bilmekle beraber antidepresif ilaç kullanan bireylerin toplumda farklı bir gözle görüldüğünün sonucuna varırız (Özmen vd., 2003, s. 89-100).



### **2.1.1. Depresyon belirtileri**

Depresyondaki temel belirtiler, kişide üzgün ve mutsuz bir ruh hali, boşlukta olma hissi, kendisine aşırı yüklenme ve bunun sonucunda yaşanan tükenmişlik hissiyatı, huzursuz olma durumu, sürekli düşünme ve uyku kalitesinde düşüş ve uyuyamamadır. Uyku yetersiz ve yüzeysel bir hal alır. REM uyku seviyesine geçilememeden dolayı uykunun her evresine geçiş dahi hissedilebilir. Depresif ruh halindeki kişiler hayattan zevk almayı bırakmışlardır ve yüksek seviyede kararsızlık yaşamaktadırlar. Düşünce akışı zamanla daha dengesizleşir ve kişi genellikle bulunduğu durumun ne kadar kötü olduğunu ve geleceğinin de daha umutsuz ve karanlık geçeceğini düşünür ve bu konudan kendini kurtaramaz. Nedeni belli olmayan suçluluk hissi de depresyonun en önemli belirtilerinden biridir.

Bunun yanı sıra gastrointestinal sistem başta olmak üzere ağrı ve kramplar, baş ve yaygın eklem ağrıları ve bedensel pek çok semptom gözlenir.

Stres hormonlarının sürekli aşırı derecede aktif olması yüzünden, depresif bozukluk yaşayan hastalarda, başlıca belirleyici özelliklerinden biri de beyinde serotonin, noradrenalin ve dopamin dengesizliğidir. Bu aşırı aktivasyon sonucunda, hipertansiyon, iskemik inme, diyabet ve osteoporoz gibi pek çok sistemik hastalık depresyona eşlik edebilir.

Depresyon bazı insanlarda aşâğılık duygusu veya melankoli yerine saldırgan bir ruh hali, öfke, alkolizm ve nedensiz asabiyetle seyredebilir. Hatta bazı hastalarda aşırı derecede spor bağımlılığı gözlemlenebilir (Keck, 2010, Parag 14). Bazı hastalarda da intihara yatkınlık, sürekli ölümü düşünme ve halüsilasyon görme şeklinde seyredebilir (Üstün & Bayar, 2015, s. 384-388).

### **2.1.2. Depresyonun biyolojik ve farmakolojik nedenleri**

Depresyonun temel sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte fizyolojik ve psikolojik sebepleri bulabilmek için pek çok çalışma ve girişim yapılmıştır. Depresyonda noradrenalin, serotonin ve kısmen de olsa dopamin miktarlarındaki azalma, monoamin teorilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan rezerpin ve metildopanın depresyonu tetiklediği hakkındaki bulgular, noradrenalin ve serotonin miktarlarındaki azalmanın buna yol açtığıyla açıklanmaktadır. Depresyon

tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanların ve MAO inhibitörlerinin noradrenalin ve serotonin seviyesini arttırmasıyla da bu teorilerin geçerliliği sağlanmıştır (Duran, 1999, s. 93-106).

### **2.1.3. Depresyonda inflamasyon teorisi**

Klinik çalışmalarda elde edilen bulgulara göre majör depresyon yaşayan hastalarda inflamasyon süreci ile hastalığın seyri arasında bir bağ bulunmuştur. Majör depresyonun kendisinin bir inflamasyon olmamasına rağmen inflamasyonun bu hastalığın patofizyolojisinde rol sahibi olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Sharma, Guleria & Deshmukh, 2016). Majör depresyon bulgularında proinflamatuvar sitokin seviyelerinde artış olduğunu gösteren bulgular da vardır. Aşırı stres sonucunda artan proinflamatuvar sitokinler nörotransmitter sistemlerde yaptıkları değişikliklerle depresyona sebep olabilmektedir (Varma, 2014, s. 1-9). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin akut olarak 5-HT nörotransmisyonunu arttırdıkları ve 5-HT sentezini azalttıkları gözlemlenmiştir. Başka bir in vitro çalışmada interferon alfanın, 5-HT<sub>1A</sub> ve glukokortikoid reseptörlerinin azalmasına neden olduğu ve bu etkinin fluoksetin ve desipramin uygulamasıyla antagonize edildiği bildirilmiştir (Rose, Ohlinger & Mauro, 2000). Ayrıca, SSRI grubu antidepresan ilaçların inflamasyona yol açan TNF- $\alpha$ , IL-1, interferon IFN- $\gamma$  gibi bazı maddelerin miktarını azalttığı ve inflamasyon giderici önemli bir madde olan IL-10'u ise artırdığı gösterilmiştir (Xia, DePierre & Nässberger, 1996; Maes vd., 1999; Safhi vd., 2018).

Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, fibromiyalji, her türlü artrit, iskemik inme, kanser türleri, tiroid yetersizliği, kansızlık, otoimmün hastalıklar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi pek çok kronik hastalıkta depresif belirtiler gözlemlenmekte ve hastalığın gidişatı bununla beraber olumsuz yönde etkilenmektedir (Gülseren, Hekimsoy, Gülseren Bodur & Kültür, 2001; Üstün & Sartorius, 1995). Farklı klinik seyirlerle işleyen ve vücudun farklı organları üzerinde etki gösteren bu rahatsızlıkların ortak özelliği, temellerinde yatan kronik inflamasyon durumudur.

En son yapılan araştırmalara göre depresyonun aslında bir hastalık olmadığı, inflamasyon sonucu immün sistemin sürekli aşırı çalışmasıyla ortaya çıkan ikincil bir durum olduğu düşünülmektedir (Williams vd., 2013).

İnflamasyon oluşturan sebepler;

- Stres
- Yanlış beslenme ve gluten alerjisi
- Obezite
- Sigara
- Allerjik hastalıklar
- Hareketsizlik
- Diş ve diş eti hastalıkları
- Uyku problemleri
- D vitamini eksikliği (Smith, 1997).

Günümüzde bazı antidepresan tedavilere cevap oranı yetersiz kaldığından, depresyon hastalarının inflamatuvar durumunu tayin etmek ve anti-inflamatuvar tedaviyi göz önüne alarak yeni bir tür tedavi modeli uygulamak isteyen yaklaşımlar önerilmektedir. Bu stratejiyle birlikte tedaviye dirençli depresif hastalarda yetersiz antidepresan cevabının sınırlandırılmasının üstesinden gelinmek amaçlanmaktadır. Ancak, anti-inflamatuvar ilaçların depresif hastalıkların tedavisinde kullanımı ve etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik yeni araştırmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır (Üçel, 2016, s. 41-45).

#### **2.1.4. Depresyon tedavisi**

##### **2.1.4.1. İlaç tedavisi**

Depresyon tedavisi, MAOI ve trisiklik antidepresanların şans eseri bulunmasıyla başlanmıştır.

Depresyonda tedavi, yeterli doz ilacın yeterli miktarda vücuda verilmesiyle gerçekleşir. İlacın etkisi yaklaşık olarak 15 günde başlar. Daha kısa sürede cevap alınması olumluyken, daha uzun sürede veya az miktarda cevap alınması tedavinin yetersiz olduğunu gösterir ve bu durumda başka bir ilaç grubuna geçilmeli veya tedaviye ek ilaçlar verilmelidir (Duran, 1999, s. 93-106).

##### **2.1.4.1.1. Trisiklik antidepresanlar (TAD)**

Yaklaşık 80 yıldır kullanımda olan ve etkinliklerini ispatlamış ilaç grubudur (imipramin, amitriptilin, klomipramin, mianserin vb). Üç halkalı yapılarından dolayı isimleri trisiklik olarak geçer, ancak tek halkalı ve iki halkalı olan çeşitleri de vardır (Savrun, 1999, s. 11-17).

TAD'lar serotonin ve noradrenalin reuptakini inhibe ederek etki gösterirler (Duran, 1999, s. 93-106). İlk dozla beraber geri alım inhibe olur ancak etkilerinin yeterince ortaya çıkması için 2-3 hafta geçmesi beklenir (Baldessarini, 1996, s. 431-459).

Başlıca kullanım alanları;

- Major depresyon
- Uzun süreli ve hafif şiddetli depresyon, distimi
- Endojen depresyon
- Enürezis nokturna
- Panik atak
- Obsessif-kompulsif bozukluk
- Dikkat eksikliği
- Narkolepsi
- Bağımlılık (Duran, 1999, s. 93-106).

Bu ilaçlarda en çok ve gözlenen önemli yan etkilerden ilki ortostatik hipertansiyondur. Hastaların yüzde 15 kadarında tedaviyi bırakmasına yol açar. Antikolinergik etkilerinden dolayı, kabızlık, ağız kuruması, idrar retansiyonu, görmede bulanıklık, gözde kuruluk, elde titremeler de gözlemlenebilir (Duran, 1999, s. 93-106).

TAD'larda alınan doz ne kadar yüksekse ilacın aniden bırakılması durumunda yaşanacak olan uyku bozuklukları, terleme, panik bozukluklar ve mide bağırsak şikayetleri de o kadar uzun sürecektir. Bu yüzden bu grup ilaçlar yavaş ve kontrollü olarak bırakılmalıdır (Duran, 1999, s. 93-106). Yüksek dozda yaş, kalp damar sağlığı ve çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak ölüm ihtimali riski vardır (Savrun, 1999, s. 11-17).

#### *Amitriptilin (Laroxyl):*

İmipramin kadar etkili ancak daha kuvvetli bir ilaçtır. Nedeni belli olmayan depresyonda çok etkilidir. Diğer TAD'lar gibi etkisi serotonin ve noradrenalinin reuptakini inhibe etmesiyle etki gösterirler. Antikolinergik etkileri imipraminden daha güçlüdür ancak kardiyoselektif olarak aynıdır (Kayaalp, 2009). 150-300 mg aralığında etkilidir. İlaça düşük dozda başlanmalı ve zamanla dozu arttırılmalıdır (Duran, 1999, s. 93-106).

### **2.1.4.1.2. Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri**

Etkinliklerinde azalma olmadan uzun süre kullanılabilen, panik bozukluk ve majör depresyonda kullanabilen ilaçlardır (moklobemid, tranilsipromin, fenelzin) (Süzer, 2002, s. 101-102).

Bu grup ilaçlar, beyinde noradrenalin, dopamin serotonin gibi bazı nörotransmitterlerin etkinliklerini arttırırlar. Ancak MAO, vücudun çeşitli yerlerinde bulunan, noradrenalin ve serotonin yıkımını sağlayan bir enzimdir. Bu yüzden moklobemid gibi selektif MAO inhibitörleri geliştirilmiştir.

MAO inhibitörleri, hasta kişilerde ve hatta sağlıklı kişilerde uykusuzluk gibi problemler yola açabilir. Trisiklik antidepressanlara nazaran daha kısa sürede (10 gün) etkinlik göstermeye başlarlar. Santral sinir sisteminde uyarılma yaparlar buna bağlı olarak iştah artışı söz konusudur. REM evresini kısalttıkları için narkolepside kullanılırlar. TAD'lar gibi bunlar da ortostatik hipertansiyona neden olurlar. Selektif olmayan MAO inhibitörlerinde görülen en önemli yan etkiler nefropati ve hepatittir (Tural & Önder, 2001, s. 5-11).

### **2.1.4.1.3. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI'LAR)**

Sertralin, sitolapram, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin gibi ilaçların yer aldığı ilaç grubudur. Selektif olarak serotoninini reuptake'ini engelledikleri için yan etkileri daha az ve daha güvenlidirler. Ciddi boyutlara varan yan etkileri yoktur (Duran, 1999, s. 93-106).

#### Fluoksetin:

Selektif ve güçlü bir ilaçtır. Obsesyon ve panik bozukluklarda diğer ilaçlara nazaran daha iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Kardiyotoksik değildir. Yan etkisi azdır. Yarılanma ömrü 1-3 gündür. Fluoksetinin etkisini görmek için 2-3 hafta beklenmelidir, ancak belirgin faydalarının ortaya çıkması için 4-6 hafta zamana gerek duyulur. En çok baş ağrısı, asabiyet, uykusuzluk yapabilir.

Maksimal dozun on katı kadarını dahi alan hastalar hayatta kalabilmektedirler, bu yüzden intihar eğilimi yüksek olan kişilerde bu ilaçlar tercih edilebilir. Anne sütüne geçtikleri için emziren annelerde kullanılmamalıdır (Duran, 1999, s. 93-106). Ayrıca, çocuklarda depresyon

tedavisinde FDA'dan onay almış tek ilaç fluoksetindir (Duran, 2008).

#### **2.1.4.1.4. Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) (venlafaksin)**

Kimyasal açıdan diğer antidepresan ilaçlardan farklı olan feniletamin kaynaklı bir depresyon ilacıdır. Serotonin ve noradrenalinin geri alımını güçlü bir şekilde inhibe ederek etki gösterirler aynı zamanda dopamini de zayıf olarak geri alımını engeller. Yapılan araştırmalara göre diğer antidepresanlardan daha çabuk etki göstermeye başladıkları görülmüştür. XR formunda klinikte kullanılmaktadır (Duran, 2008, s. 275-302).

Depresyon, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği, obsesyon, panik atak ve kokain bağımlılığı olup da depresyon tanısı konmuş hastaların tedavilerinde etkilidir. Uzun süren ağrı şikayetlerinde de etkilidir (Duran, 2008, s. 275-302).

#### **2.1.4.1.5. NMDA-AMPA/KA antagonistleri**

##### Ketamin:

Beyinde NMDA, muskarinik, kolinerjik ve nikotinik reseptörlerle etkileşerek etki gösteren, analjezik özellikleri kuvvetli narkotik özellikleri hafif olan disosiyatif anestetik bir ilaçtır. Subanestezik dozlarda da antidepresan etkilidir. NMDA reseptörlerindeki fensiklidin bağlanan bölgelere bağlanır ve enzimin çalışmasını yarışmasız olarak durdurur.

Ketamin, sıçanlarda terapötik dozlarda uygulandığında dopamin salınımını arttırdığı gözlemlenmiştir. Doza bağlı olarak asetilkolin salınımını artırırken, insanlarda ise nikotinik reseptör inhibisyonu yaparlar (Saraçoğlu, 2005, s. 429-435). Ketaminin yapılan bir çalışmada, zorlu yüzdürme testinde davranışsal umutsuzluğu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Anksiyolitik etkileri de yükseltilmiş labirent testinde incelenmiştir. Diazepam benzer şekilde hipokampüste teta dalgalarının salınım sıklığını azaltırlar. Bu durum diğer bütün anksiyolitik ilaçlarda da gözlemlenir, bu da ketaminin anksiyolitik etkinliğine güçlü kanıtlar sağlar (Engin, Treit & Dickson, 2009, s. 359-369).

Ketaminin görülen en sık yan etkisi ise taşikardi, göğüs ağrısı ve nedeni belli olmayan çarpıntılardır (Saraçoğlu, 2005, s. 429-435).

### **2.1.4.2. Diğer tedavi yöntemleri**

Depresyon tedavisinde ilaç tedavisinin yanında uygulanabilen yöntemlerden biri de beslenme şeklinin değişmesidir. Kişinin iştah durumunun değişmesi, kilosu, kabızlık, ishal durumları, vitamin ve mineral seviyesindeki değişimler dikkat edilmesi gereken durumlardır (Çiftçi vd., 2008, s. 369-377).

Stresle başa çıkma yöntemleri de depresyon tedavisi için etkilidir. Yoga, meditasyon, kas gevşetme egzersizleri, spor, bireysel ve grup terapileri hastaların ihtiyacına yönelik seçilmeli ve ilaç tedavisine ek olarak mutlaka uygulanmalıdır. Bu sayede kişi stresle daha kolay başa çıkabilmekte ve kendi olumsuz düşüncelerini olumlu hale getirebilmektedir (Keck, 2010, Parag 17).

## **2.2. Anksiyete Nedir**

Kişiye büyük sıkıntı veren, tanımlanamayan, derin tasa, korku ve panik haline anksiyete denir. Huzursuzluk, heyecan, titremeler ve terlemelerle yaşanır. Psikolojik kökenli bir rahatsızlıktır (Üstün & Bayar, 2015, s. 384-388). Hastalar kendilerini her an kötü bir şeyler olacak korkusuyla yaşar ve gergin, tedirgin bir bekleyişe başlar (Börü, 2000).

Burada anksiyete ve korkuyu ayırmak gerekir. Bizi korkutan bir şey gördüğümüzde veya onunla karşılaştığımız anda yaşanan duruma korku denir. Anksiyetede durum farklıdır. Korkunç durumu daha yaşamadan hatta gerçekleşmesi kesin bile değilken, düşünerek yaşanan korkuyu, anksiyete olarak tanımlayabiliriz (McKenzie, 2005).

Anksiyete bozuklukları şu şekilde sınıflandırılabilir;

Kronik Hafif Anksiyete; anlık huzursuzluk, hafif kaygı ve şaşkınlıkla seyreden ve çevreden kaynaklanan anksiyetedir. Terapilerle çabuk bir şekilde düzelir.

Kronik Orta Düzeyde Kaygı; ürperme-titreme, seğirme, kas gerginliği, ağız kuruluğu, baş dönmesi, telaşlanma, kaygı dolayısıyla düşünememe, uykuya dalamama veya sık sık uyanma durumlarını içeren anksiyete bozukluğudur.

Panik Ataklar; aniden ortaya çıkan, etkileri saatlerce sürebilen anksiyete bozukluğudur. Artımı, taşikardi, nefes alamama, göğüs ağrısı, elde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, kalp krizi geçiriyormuş hissi, ölüm korkusu gibi ciddi belirtilerle seyreder.

Fobik Bozukluklar; böceklerden, kapalı kalmaktan, yüksekte olamaktan korkmak gibi o ana özel ve geçici olan anksiyete bozukluğudur. Zamanla azalabilir veya artabilir (Börü, 2000).

### **2.2.1. Anksiyete Tedavisi**

#### **2.2.1.1. Psikolojik tedavi**

Yaygın anksiyete bozukluğunda orta ve hafif derecede seyreden hastalarda ilaç tedavisinden önce dinamik psikoterapi, bilişsel davranışçı terapiler ve destekleyici terapilerden faydalanılabilir. Çevresel stresin ortadan kaldırılması, sıkıntı veren durumların düzeltilmesi, yüzleşme, gevşeme, nefes egzersizleri, yol gösterici yaklaşımlar bu terapilerin amaçlarıdır. Bu sayede hastalar endişeli durumları daha gerçekçi bir gözle görmeye başlarlar ve sorunlarıyla daha kolay yüzleşebilirler (Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

#### **2.2.1.2. Farmakolojik tedavi**

##### **2.2.1.2.1. Benzodiyazepinler**

Benzodiyazepinler ile ilgili yapılan fizyolojik ve biyokimyasal çalışmalarda, etkilerini GABA üzerinden sağladıkları görülmüştür. GABA, beyinde en çok bulunan inhibisyon ajanıdır. Benzodiyazepinlerin yeterli etkiyi gösterebilmeleri için GABA'nın gereken konsantrasyonda ortamda bulunması gerekmektedir. Çünkü benzodiyazepinler GABA'nın salıverilmesini arttırmaz, geri alımını azaltmaz ve metabolizmaları üzerinde herhangi bir değişikliğe yol açmazlar. Kendilerine ait benzodiyazepin reseptörlerine çok güçlü affinite ile bağlanırlar.

Benzodiyazepinlerle yapılan çeşitli çalışmalarda depresyonu, anksiyeteyi ve uykusuzluğu azaltmada çok etkili olduğu görülmüştür. Sedatif etkinlik gösterirler (Onur, 1991; Danacı, Şen, Aydemir & İçelli, 2000). Endişe durumunu direkt olarak azaltamazlar ancak, endişenin yol açtığı gerginlik, kötü şeyler olacak korkusu ve tetikte olma durumunu azaltırlar ve buna bağlı olarak da bedensel gerginlikleri ortadan kaldırır



(Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

Bu ilaçların yan etkileri hafif seyreder ve kısa sürede vücut tarafından tolere edilebilir. Çok nadir de olsa bazı hastalarda paradoksal saldırganlık oluşabilir. Ancak bağımlılık yapma riskleri oldukça yüksektir (Saatçioğlu, 2001, s. 60-71).

Diazepam  
Alprazolam  
Lorazepam  
Oksazepam  
Klordiazepoksid  
Klonazepam  
Klorazepat

### Diazepam;

Yağda çözünürlüğü çok yüksek olduğu için gastrointestinal sistemden hızla absorbe edilir. Kan beyin bariyerini geçebilir ve anne sütüne geçer. Etkisi uzun süreli olduğundan baş dönmesi, uyuşukluk, akşamdan kalma hissi, konuşma bozukluğu ve ataksi gibi istenmeyen yan etkilerin gözlemlenebilme olasılığı yüksektir. Sedasyon, amnezi, iskelet kaslarında gevşeme ve epileptik nöbet aktivitesinde azalma sağlar. GABA'yı güçlendirerek merkezi sinir sistemini baskı altına alır. Omurilik polisınaptik aferent yollarını inhibe ederek iskelet kas gevşemesini sağlar. Gelişmiş presınaptik inhibisyona bağlı antikonvülzan özelliklere sahiptir (Uzbay & Yüksel, 2002, s.14-26).

### **2.2.1.2.2. Buspiron**

Buspiron, antipsikotik potansiyeli araştırılırken anksiyolitik etkisi belirlenen bir ilaçtır. Buspiron 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine parsiyel etki yoluyla serotonin sistemi üzerine etkilidir. Ayrıca dopamin 2 reseptörlerine afinitesi vardır ve hipokampal A10 nöronları üzerine etkilidir. Terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Genelde buspiron benzodiazepinlere oranla daha az sedasyona sebep olur ve psikomotor işlevi azaltmaz. Azaperon grubu, benzodiazepinlerle veya MSS depresanları ile çapraz tolerans geliştirmez, alkolle etkileşimi ve kötüye kullanımı yoktur. Yan etkileri sersemlik, başağrısı, bulantı, sinirlilik ve parastezidir (Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

### **2.2.1.2.3. Beta Blokör ilaçlar**

Bunlar anksiyetenin otonomik belirtilerine (özellikle çarpıntı, titreme üzerine) etkilidir.

Beta blokerler, özellikle panik atak gibi yaygın korku hastalıklarında, fobilerin aşılmasında korku azaltmak ve olası kalp sorunlarını ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Korku hastalıkları için özel olarak kullanılan beta bloker türleri; propranolol, atenolol ve pindololdür. Panik atakların sıklık ve şiddetini azaltırlar ve topluluk önünde konuşma gibi durumlarda yaşanan stresin yarattığı sıkıntıları ortadan kaldırır. Ayrıca böyle durumlarda artan tansiyonun da dengeye gelmesini sağlarlar (Saatçioğlu, 2001, s. 60-77).

### **2.3. Gama Amino Bütirik Asit (GABA)**

GABA reseptörü nöronal membran üzerinde yer alan kompleks bir glikoprotein yapısı üzerinde bulunur. GABA'nın inhibitör etkisi, nöronal membranlarda bulunan klorür kanallarının açılması esasına dayanır. Santral sinir sisteminde sinapsların yaklaşık üçte biri GABAerjik sinapslardır ve santral sinir sistemindeki nöronların çok büyük kısmı GABAerjik uyarı alırlar (Onur, 1991, s. 40-42).

Farmakolojik çalışmalar GABA reseptörü üzerinde şimdiye kadar 5 farklı bağlanma noktası olduğunu göstermiştir. Bunlar;

- 1.GABA agonist/antagonist bağlanma noktası
- 2.Benzodiyazepin bağlanma noktası: Anksiyolitik agonistler ve anksiyojenik maddeler (invers agonistler) bağlanırlar.
- 3.Barbitürat-Pikrotoksin bağlanma noktası: Pikrotoksin ve t-butillsiklofosforotiyonat gibi maddeler bağlanarak GABA'nın aktive ettiği kanalın kapanmasına neden olurlar.
- 4.Depresan bağlanma noktası: Barbitütrütler ve diğer santral sinir sistemi depresanları bağlanırlar ve GABA 'nın aktive ettiği kanalın açık kalma süresini uzatırlar.
- 5.Kanaldan geçen anyonların bağlandıktan nokta: Bu bölgeye bazı steroidler ve propanidid gibi anestezipler de bağlanırlar (Onur, 1991, s. 40-42).

## 2.4. Pregabalin

Pregabalin, oral yolla kullanılan ve dirençli epilepsi nöbetlerinin tedavisinde diğer ilaçlara ek olarak, nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikasyonu olan bir ilaçtır (Ceyhan & Tan 2008, s. 161-171).

Pregabalin, yapısal anlamda gabapentine benzer (Belli, Erkalp, Yangın, Fadıllıoğlu & Alagöl, 2013). GABA'nın yapısal bir analoğu olmasına rağmen etkisi GABA üzerinden oluşmaz, GABA'nın uptake ve yıkımını değiştirmez (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58). Pregabalinin; glutamat, P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salıverilmesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Can vd., 2015). Pregabalin, gabapentin gibi, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini ve sonuçta pek çok eksitatuvar nörotransmitterin salıverilmesini azaltır. Kalsiyum kanallarının bu alt birimine gabapentine nazaran 6 kata daha güçlü bağlanma afinitesine sahiptir (Usta & Akbaş, 2011, s. 219-224).

Pregabalinin sıçanlar üzerindeki anksiyolitik etkisi, yükseltilmiş standart artı labirent testi ve çatışma testi gibi çeşitli anksiyete testi modelleriyle ispatlanmıştır (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58).

Pek çok nöropatik ağrı modelinde de antiallodinik ve antihiperalezik aktivitesini göstermiştir (Ceyhan & Tan, 2008, s. 161-171). Yapılan başka bir araştırmada pregabalinin periferik rejyonal blok ile ameliyat edilecek olgularda cerrahi girişimden 60 dakika önce tek doz halinde 150 mg alınmasıyla, operasyon sonrası ağrıyı ve buna bağlı olarak analjezik ihtiyacını azalttığı gözlemlenmiştir (Pürcü vd., 2013, s. 18-23). Fareler üzerinde yapılmış çalışmaya göre pregabalinin 100 mg/kg dozunda periferik antinosiseptif etkisi görülmüştür (Kaygısız, Kılıç, Sengüleroğlu, Baydemir & Erol, 2015, s. 129-133).

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ağrı şikayetiyle polikliniğe başvuran hastalarda pregabalinin advers etkilerini gözlemlenmek amacıyla gerçekleştirilen gözlemsel bir çalışmaya göre, pregabalinin uyum sorunu yaratan advers etkileri olmasına rağmen bunların hiç birinin ciddi boyutlarda olmadığı görülmüş ve nöropatik ağrıya iyi tolere edilebilen bir ilaç olarak değerlendirilmiştir. En çok gözlemlenen yan etkileri vertigo, sürekli uyuma isteği ve kilo artışıdır (Usta & Akbaş, 2011, s. 219-224).

Pregabalin, plazma proteinlerine bağlanmaz. Sitokrom p450 izoenzimlerinin aktiviteleri üzerine anlamlı in vitro etki göstermez (Ceyhan & Tan, 2008, s. 161-171). Pregabalinin farmakolojik davranışı ilacın dozuyla doğru orantılıdır ve pregabalin önemli oranda vücutta metabolize olmaz. Doruk plazma konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır. İlaç yüksek biyoyararlanıma sahiptir (%98). Yarı ömrü 6 saattir. Esas olarak renal yolla vücuttan atılır. Bu sebeple böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulur (Kozanhan, 2008).

Gabapentin, lamotrijin, sodyum valproat gibi antiepileptik ilaçların depresyon ve anksiyete tedavisinde olumlu sonuçlar göstermesinin ardından yapılan araştırmalara göre, pregabalinin yaygın anksiyete bozukluğu tedavisindeki etkisini araştıran plasebo kontrollü çalışmalar sonucunda 200-600 mg/gün dozunda etkili olduğu, önemli derecede ilaç etkileşimi göstermediği ve kolay tolere edilebildiği gözlemlendi. 450 mg/gün dozunda 12 hafta boyunca ilaç alan hastalarda yapılmış başka bir çalışmaya göre hastalığın nüksünde plaseboya göre anlamlı seviyede iyileşmeler görülmüştür (Pande vd., 2003; Pohl vd., 2005; Feltner vd., 2003; Bech vd., 2007; Rickels vd., 2005). Pande ve arkadaşları tarafından, randomize, çift kör, 10 haftalık, 135 hastayla yapılan başka bir çalışmaya göre, pregabalinin 600mg/gün dozunda, Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği puanlarına göre sosyal fobi bozukluğunda plaseboya göre anlamlı farklar bulunmuştur (Pande vd., 2004).

Antiepileptik ilaçlarla bunun gibi yapılmış pek çok deney olsa da klinik uygulamalar için, çift kör çalışmaların yapılması, etki mekanizmalarının aydınlatılması ve tek başlarına uygulandıkları zaman etkinlik derecelerinin saptanması gerekmektedir. Yine bu grup ilaçlardan "Gabapentin" in antidepresan ve anksiyolitik etkileri nedeniyle de deneysel çalışmaları yapılmış olup etki mekanizmaları aydınlatılmıştır (Kılıç, İsmailoğlu, Kaygısız & Öner, 2014, s. 307-314).

Biz de bu çalışmamız ile nöropatik ağrıda, epilepsi tedavisinde sıkça kullanılan pregabalinin farklı dozlarını kullanarak antidepresan ve anksiyolitik etkilerini, bilinen ve farklı mekanizmalarla etki yapan diğer antidepresan ve anksiyolitik etkili ilaçlarla karşılaştırmak istedik. Ayrıca ilaç ilaç etkileşimleri açısından da beraber kullanımlarında bu etkilerin nasıl etkileneceğini görmek istedik.

### **3- GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanları**

Deneylerde yaklaşık 250±25g ağırlığında erkek Albino Wistar sıçanlar kullanıldı. Bu sıçanlar ESOGÜ ye bağlı çalışan Tıbbi ve Cerrahi Merkezinden temin edildi. Deneylere başlamadan bir hafta önce laboratuvarımıza alınarak adaptasyonları sağlandı. Deneyler 12 saat aydınlık-karanlık periyoda sahip, ısı ve nemi sabit (22±2 derece) olan Farmakoloji deney laboratuvarında sabah saat 9.00-13.00 gerçekleştirildi. Bu çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan onay alındı (501-1/2016 numaralı etik kurul onayı).

#### **3.2. Deneyde Kullanılan İlaçlar**

Deneylerde;

Serum fizyolojik (%0.9 NaCl) (Eczacıbaşı)

Pregabalin (5mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg, 40mg/kg) (Pfizer)

Amitriptilin (10mg/kg) (Deva)

Diazepam (5mg/kg) (Deva)

Fluoksetin (5mg/kg) (Lilly)

Ketamin (10mg/kg) (Pfizer) kullanıldı. Aktif maddeler ilaç firmalarından temin edildi.

#### **3.3. Yöntem**

Deney hayvanları randomize olarak her grupta 7 sıçan olmak üzere 13 gruba ayrıldı. Maddeler sıçanlara i.p. olarak verildi.

Grup 1: Kontrol (serum fizyolojik)

Grup 2: Pregabalin 5mg/kg

Grup 3: Pregabalin 10mg/kg

Grup 4: Pregabalin 20mg/kg

Grup 5: Pregabalin 40mg/kg

Grup 6: Amitriptilin 10mg/kg

Grup 7: Pregabalin 20mg/kg+Amitriptilin10mg/kg

Grup 8: Diazepam 5mg/kg

Grup 9: Pregabalin 20mg/kg+Diazepam 5mg/kg

Grup 10: Fluoksetin 5mg/kg

Grup 11: Pregabalin 20mg/kg+Fluoksetin 5mg/kg

Grup 12: Ketamin 10mg/kg

Grup 13: Pregabalin 20mg/kg+Ketamin 10mg/kg

## 3.4. Uygulanan Testler

### 3.4.1. Lokomotor aktivitemetre testlerinin uygulanması

Lokomotor aktivite testleri, tüm deney gruplarında ilaçların uygulamasından 60 dakika sonra sıçanlara, 5 dakika süreyle uygulanmıştır. Bu uygulama sonucunda sıçanlardaki stereotipik, horizontal, ambulatuvar, vertikal hareketler ile kat ettikleri mesafeler ile total hareket sayıları değerlendirilmiştir. Deney hayvanının bu kafes içerisindeyken gerçekleştirmiş olduğu yatay ve dikey yöndeki hareketleri fotoseller üzerine ulaşan IR ışık demetlerini kesintiye uğratmak suretiyle bir bilgisayar programı aracılığıyla otomatik olarak sayılarak kaydedildi (Pirondi vd., 2005; Sonkusare, Srinivasan, Kaul ve Ramarao, 2005).



**Fotoğraf 1:** Laboratuvar ortamında Lokomotor Aktivitemetre Testlerinin uygulanması

### **3.4.2. Yükseltilmiş artı labirent testinin uygulanması**

Yükseltilmiş artı labirent testi, Pellow ve ekibinin 1985'te tanımladığı şekilde yapıldı. Sıçanlar, yerden yüksekliği 50 cm olan, iki tane açık (50cmx10cm), iki tane de kapalı kolu (50cmx10cmx50cm) ve ortada bu dört kolu bağlayan 10cmx10cm boyutlarında bir alan olan düzenekte, orta kısımda bulunan ve açık ve kapalı bağlayan kısmına yüzü açık kola bakacak şekilde bırakıldılar. Sıçanların açık kollarda ve kapalı kollarda kaldıkları süreler ve açık ve kapalı kollara giriş süreleri saptandı.



**Fotoğraf 2:** Laboratuvar ortamında Yükseltilmiş Artı Labirent Testinin uygulanması

### **3.4.3. Zorlu yüzdürme testinin uygulanması**

Zorlu yüzdürme testi Porsolt ve ekibinin 1977'de tanımladığı şekilde yapıldı. Sıçanlar 18 cm çaplı pleksiglas bir silindir içinde yüzdürüldü. Su seviyesi 15 cm ve su ısı 25±0.5 derecedeydi. Sıçanlarda zorlu yüzdürme testinden 1 gün önce 15 dk boyunca alıştırmaya amacıyla herhangi bir ölçüm yapılmadan aynı düzenekte yüzdürüldü. Deney günü ise 5 dakika boyunca yüzdürülerek sıçanların hareketsiz kaldıkları ve çabaladıkları süreler ve dalma sayıları kronometre kullanılarak hesaplandı. Hayvanlar çabalamayı bırakıp, sadece başları suyun üzerinde, ekstremiteleri hareketsiz olarak durduklarında (10 sn üzeri) immobil kabul edildi. Hareketsizlik süresindeki artış, depresyon benzeri etki olarak değerlendirildi.



**Fotoğraf 3:** Laboratuvar ortamında Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması

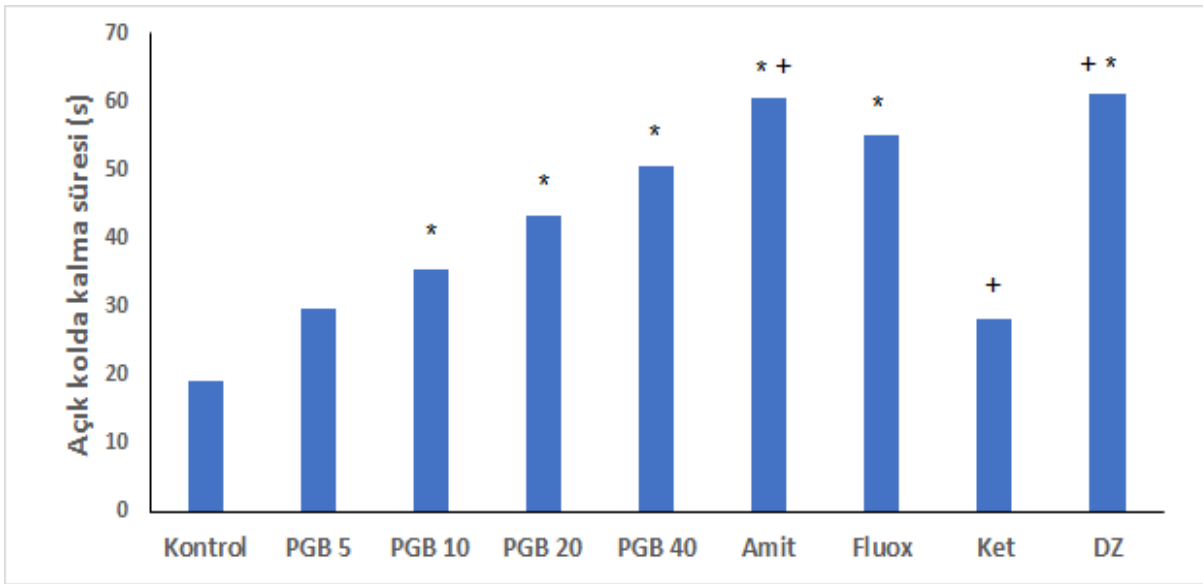


### 3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 21. Versiyon kullanılmıştır. Deneysel alışma sonuçlarımız normal dağılım göstermediğinden (Normality test-Shapiro wilk) non-parametrik test olan çoklu karşılaştırma testi Kruskal-Wallis testine göre değerlendirilmiştir. Veriler Medyan (Q1;Q3) değerleri olarak kullanılmıştır.



## 4- BULGULAR



**Sekil 1:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerinin anksiyolitik açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

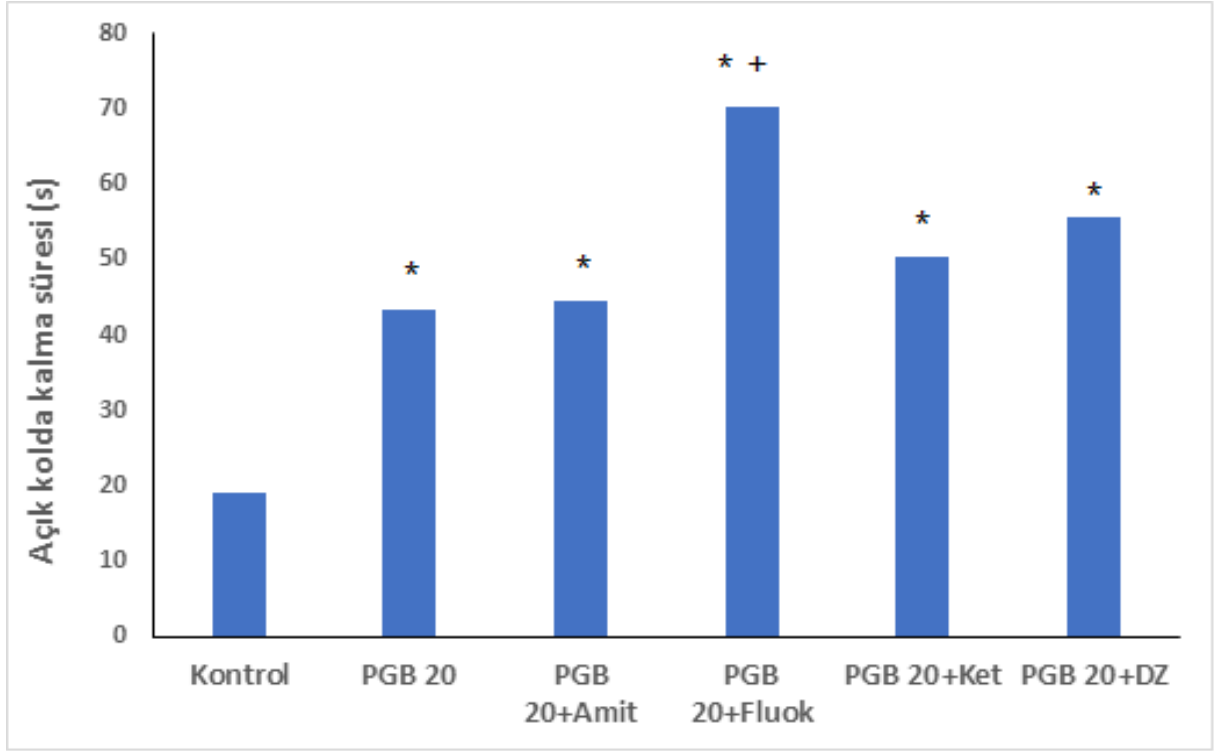
PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuna göre pregabalinin 10mg/kg, 20mg/kg ve 40mg/kg gruplarını anksiyolitik etki açısından, yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerini saniye olarak değerlendirdiğimizde, pregabalinin tüm dozlarda doza bağımlı olarak anlamlı anksiyolitik etki gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Amitriptilin, fluoksetin ve diazepam grupları, kontrol grubuna göre anksiyolitik etkili olduğu görülürken, ketaminin 10mg/kg dozu ile bu etki gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).

Pregabalin 20mg/kg grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ise amitriptilin ve diazepamın anksiyolitik etkisi daha güçlü, ketaminin ise daha az olduğu görülmüştür.

Böylece pregabalinin 20mg/kg ve 40mg/kg dozlarının trisiklik antidepressanlar, SSRI'lar ve benzodiazepinler gibi anksiyolitik etkili olduğunu, fakat NMDA reseptör blokörü olan ketaminin anksiyolitik etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.



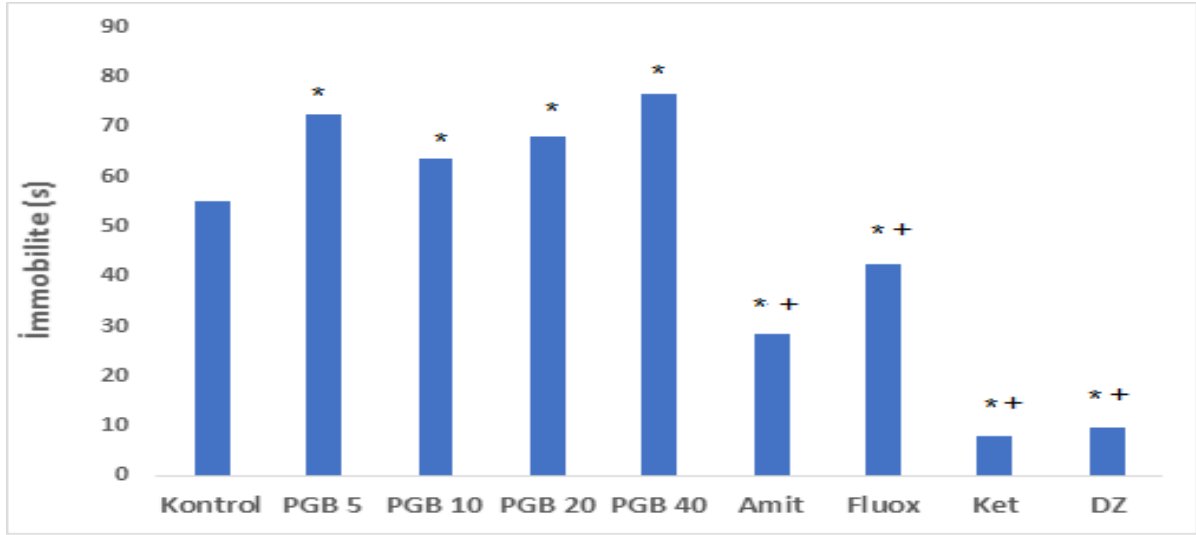
**Sekil 2:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20mg/kg grupları ile artı labirent testinde açık kolda kalma sürelerinin anksiyolitik açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla pregabalin 20mg/kg dozunun kombinasyonlarını kıyasladığımızda anksiyolitik etki açısından tüm gruplarda anlamlı bir fark gözlenirken ( $P < 0,05$ ), pregabalin 20mg/kg doz grubuyla kıyasladığımızda ise fluoksetin ile olan kombinasyonunda bu etkide artış gözlemlenmiştir ( $P > 0,005$ ). Amitriptilin ile beraber kullanımında, tek başına gösterdikleri anksiyolitik etkide bir azalma olurken; ketaminin tek başına kullanımında ortaya çıkmayan anksiyolitik etkisi ortaya çıkmıştır. Diazepam ile yapılan kombinasyonda ise diazepamın anksiyolitik etkisinde anlamlı bir değişme olmamıştır.



**Sekil 3:** Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının zorlu yüzdürme testinde immobil kalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+ :  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

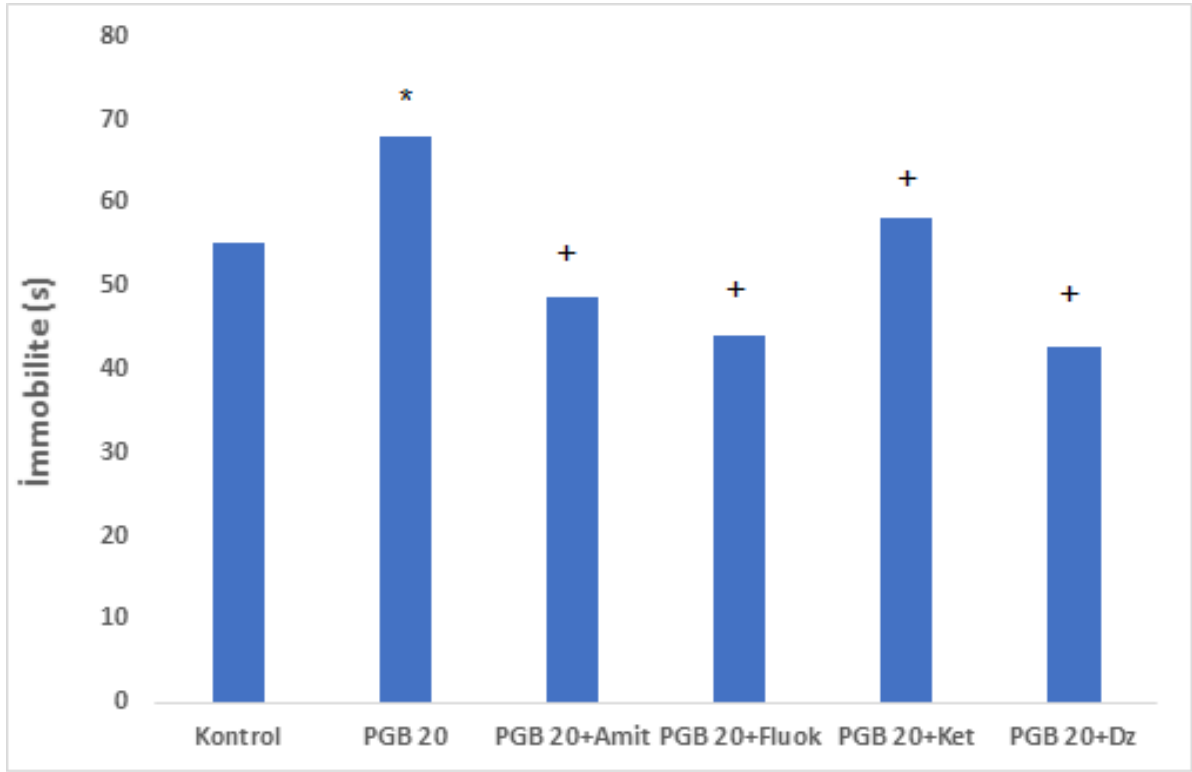
PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla pregabalının 5mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg ve 40mg/kg gruplarını kıyasladığımızda, immobilité sürelerinin uzadığı ve depresan yönde etki gösterdiği gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ). Hatta kontrol grubu ile 5mg/kg dozunda pregabalın verilen grubu kıyasladığımızda da pregabalının bu dozunun bile depresyonu arttırdığı gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Bir trisiklik antidepresan ilaç olan amitriptilin, SSRI grubu bir ilaç olan fluoksetin, benzodiazepin türevi olan diazepam ve disosiyatif anestetik bir ilaç olup subanestezik dozlarda antidepresan etkiler gösteren NMDA reseptör antagonisti ketaminin, kontrol grubuna göre antidepresan etkili olduğu gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Ketamin ve diazepamın antidepresan etkisi ise ileri düzeyde anlamlıydı ( $P < 0,001$ ). Ketamin ve diazepamın bu etkisi fluoksetin ve amitriptiline göre de güçlü olmakla beraber bağımlılık oluşturma riski ve rutin klinik tedavide fazla reçete edilmemeleri sebebiyle antidepresan olarak tercih edilmemektedirler.

Amitriptilin, fluoksetin, ketamin ve diazepam gruplarını tek tek pregabalın 20mg/kg grubunu karşılaştırdığımızda da anlamlı düzeyde antidepresan etki gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ). Böylece bu ilaç grupları hem kontrol hem de PGB 20mg/kg'ye göre antidepresan etkilidir.



**Sekil 4:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20mg/kg grupları ile zorlu yüzdürme testinde immobil kalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

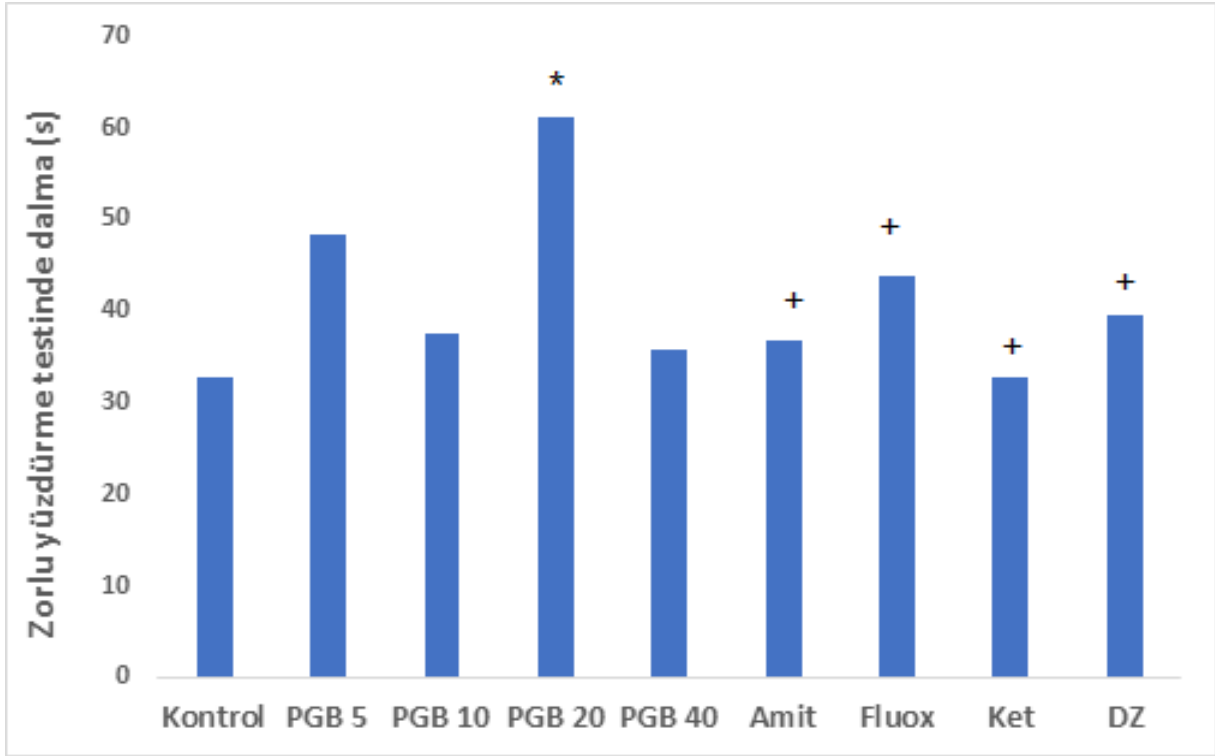
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluok: Fluoksetin, Ket: Ketamin, Dz: Diazepam

Pregabalin 20mg/kg grubunu kontrol grubuyla kıyasladığımızda immobil kalma süresinde artış ve depresan yönde etkiler gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Pregabalin 20mg/kg grubunun, PGB 20mg/kg ile yapılan kombinasyon gruplarını karşılaştırdığımızda ise amitriptilin, ketamin ve diazepam ile yapılan kombinasyonlarında antidepresan etkiler azalmıştır ( $P < 0,05$ ). Hatta bu ilaçların tek başına gösterdikleri antidepresan etkilerini de ortadan kaldırmıştır ( $P < 0,05$ ). Bir SSRI grubu ilaç olan fluoksetinin, PGB 20mg/kg dozu ile yapılan kombinasyonunda tek başına sağladığı antidepresan etkide ise istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



**Sekil 5:** Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının zorlu yüzdürme testinde dalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

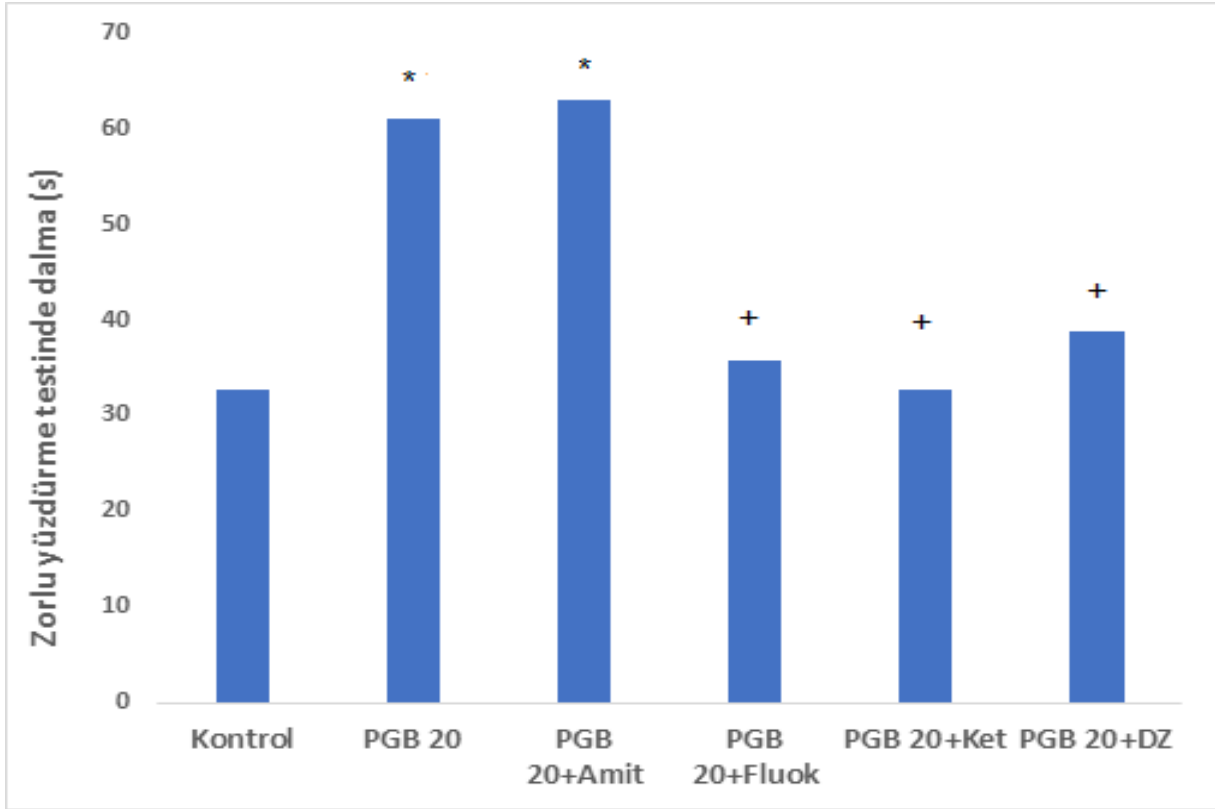
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla diğer grupları kıyasladığımızda sadece PGB 20mg/kg grubunda anlamlı bir artış varken, diğer antidepresan gruplarda fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).

Pregabalın 20mg/kg grubuyla diğer tüm antidepresan ilaç gruplarını kıyasladığımızda ise amitriptilin, fluoksetin, ketamin ve diazepamda anlamlı azalma görülmüştür ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 6:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20mg/kg grupları ile zorlu yüzdürme testinde dalma sürelerinin antidepresan açıdan karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

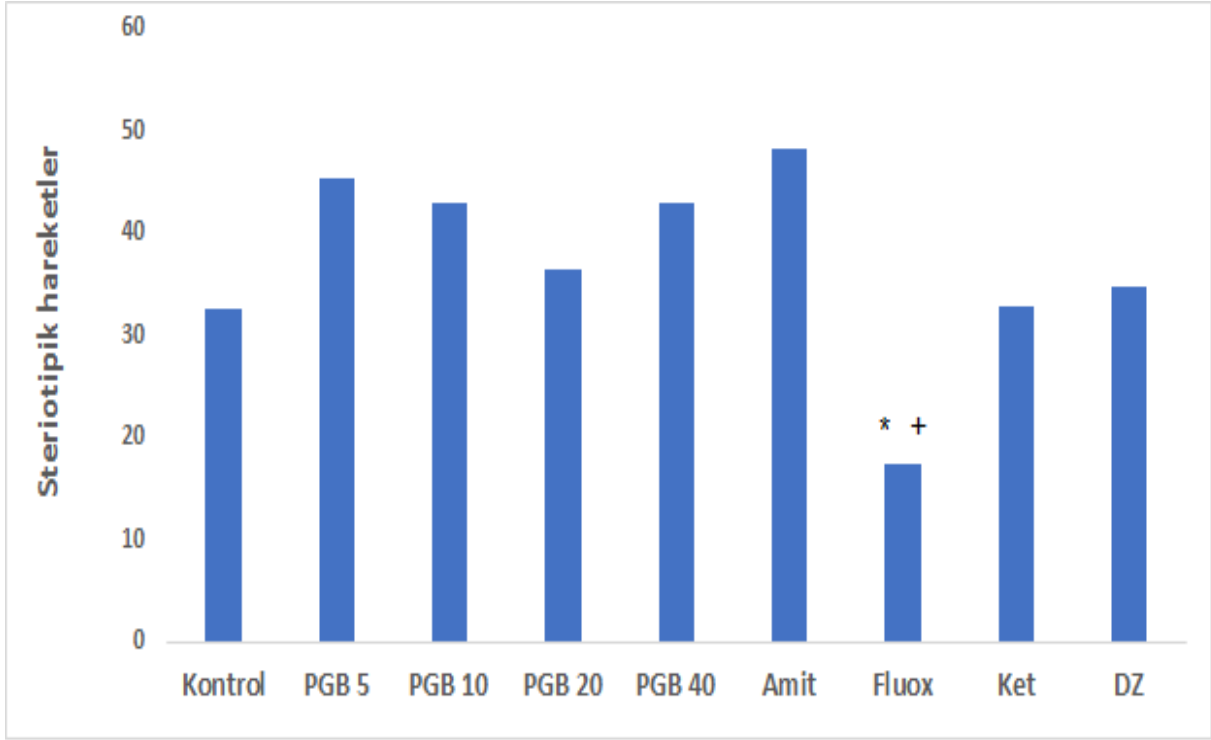
+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluok: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubu ile kombinasyon gruplarını kıyasladığımızda, sadece PGB 20mg/kg ve amitriptilin kombinasyonun, kontrole göre anlamlı artış olduğu; ancak amitriptilin ve pregabalini kombine kullanmakla bu iki ilacı ayrı ayrı kullanılmak arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).

PGB 20mg/kg ile kıyaslandığında fluoksetin, ketamin ve diazepamın kombinasyonlarında dalma sürelerinin azaldığı ( $P < 0,05$ ), kontrole ve birbirlerine göre bir fark olmadığı gözlemlendi ( $P > 0,05$ ).

Pregabalin 20mg/kg dozunun depresan yönlü etkileri bu gruplardaki etkileri azaltmış ve kontrole yakın hale getirmiştir.



**Sekil 7:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde stereotipik hareketlerinin karşılaştırılması

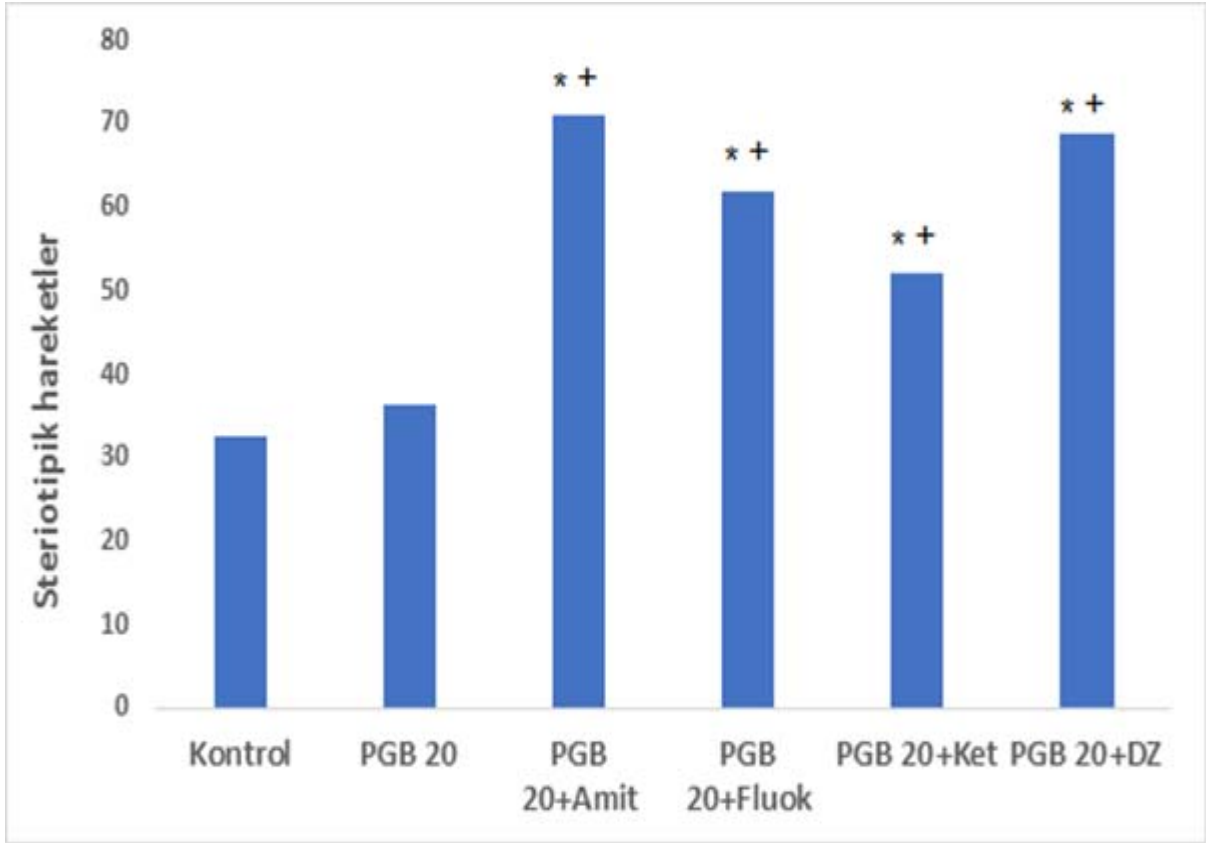
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Stereotipik hareketleri değerlendirdiğimizde sadece SSRI grubu bir ilaç olan Fluoksetin grubunda hem kontrol hem de PGB 20mg/kg göre anlamlı bir azalma gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ).





**Sekil 8:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde stereotipik hareketlerinin karşılaştırılması

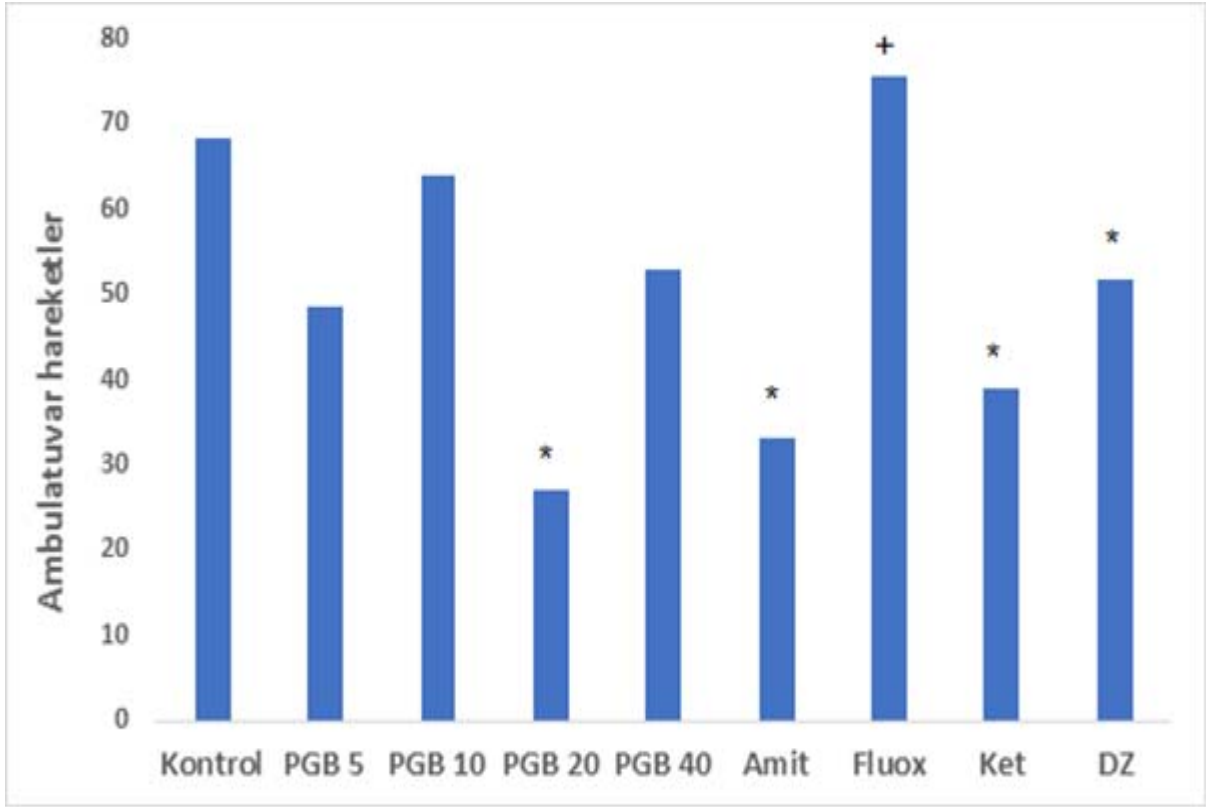
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluok: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Tüm antidepresan etkili ilaçların PGB 20mg/kg dozuyla yapılan kombine grupların stereotipik hareketlerinde hem kontrol grubuna hem de PGB 20 mg/kg dozuna göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Bu kombine gruplarda, amitriptilin, fluoksetin, ketamin ve diazepamın tek tek kullanıldığında gösterdikleri stereotipik hareketlere göre de istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 9:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde ambulatuvar hareketlerinin karşılaştırılması

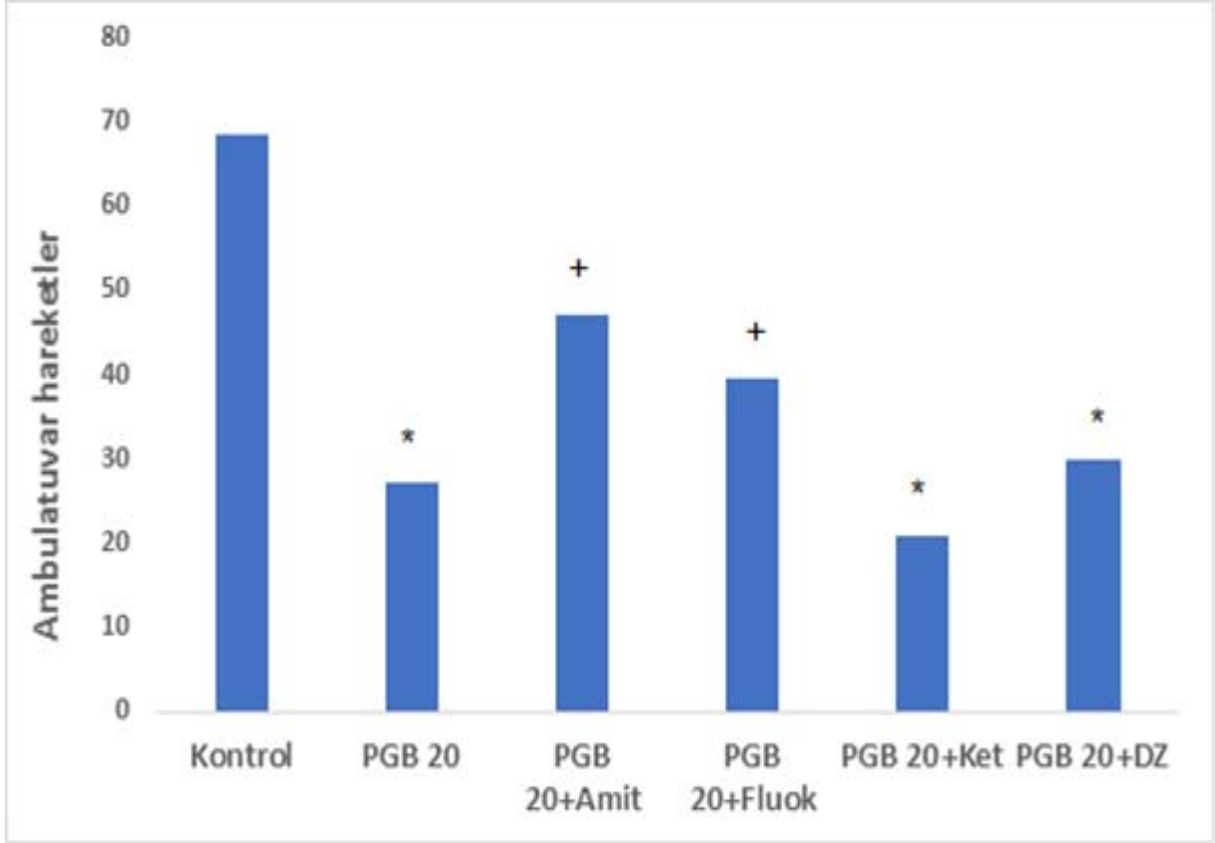
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla stereotipik hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, PGB 20mg/kg, amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında ambulatuvar hareketlerde anlamlı derecede fark vardır ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuna göre amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında bir fark gözlenmezken ( $P > 0,05$ ) fluoksetin grubunda anlamlı bir fark görülmüştür ( $P < 0,05$ ).



**Sekil 10:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalın 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde ambulatuvar hareketlerinin karşılaştırılması

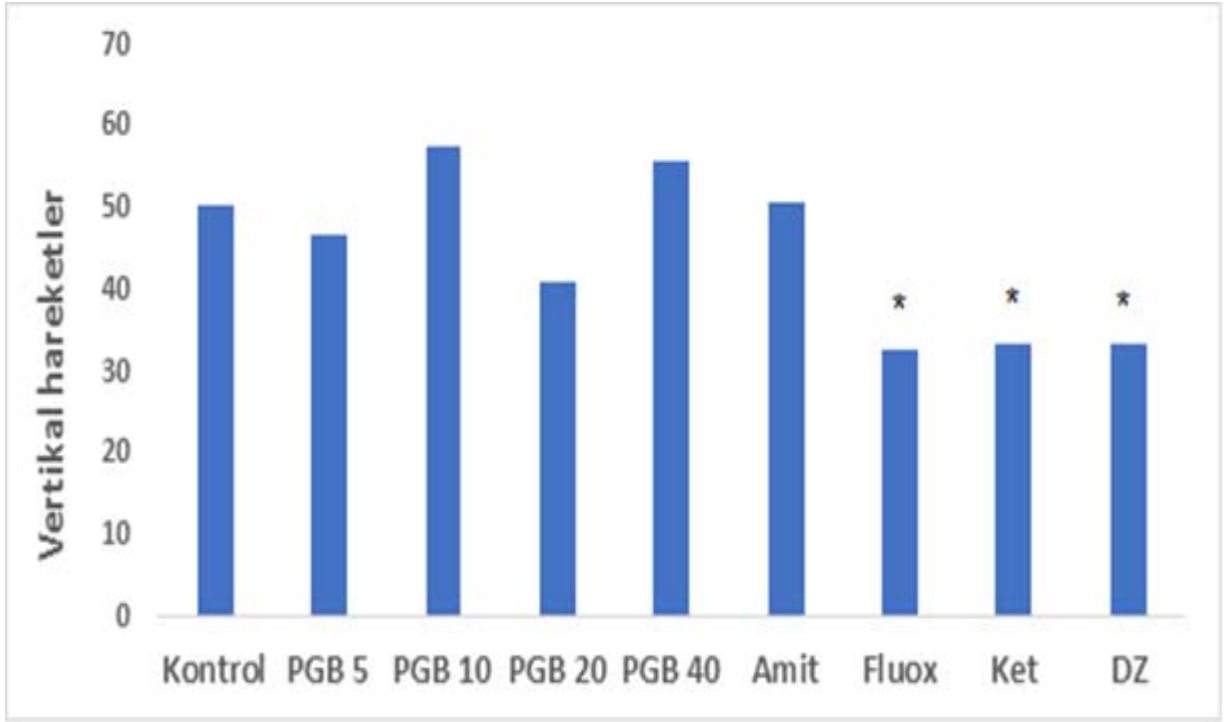
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluok: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla ambulatuvar hareketler açısından kombinasyon gruplarını kıyasladığımızda, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir azalma izlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuyla kombinasyon ilaç gruplarını kıyasladığımızda ise amitriptilin ve fluoksetinin kombine gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür ( $P < 0,05$ ). Ancak, pregabalın, fluoksetinle yapılan kombinasyonunda, fluoksetinin ambulatuvar hareketler üzerindeki etkisini belirgin bir şekilde azaltmıştır.



**Sekil 11:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde vertikal hareketlerinin karşılaştırılması

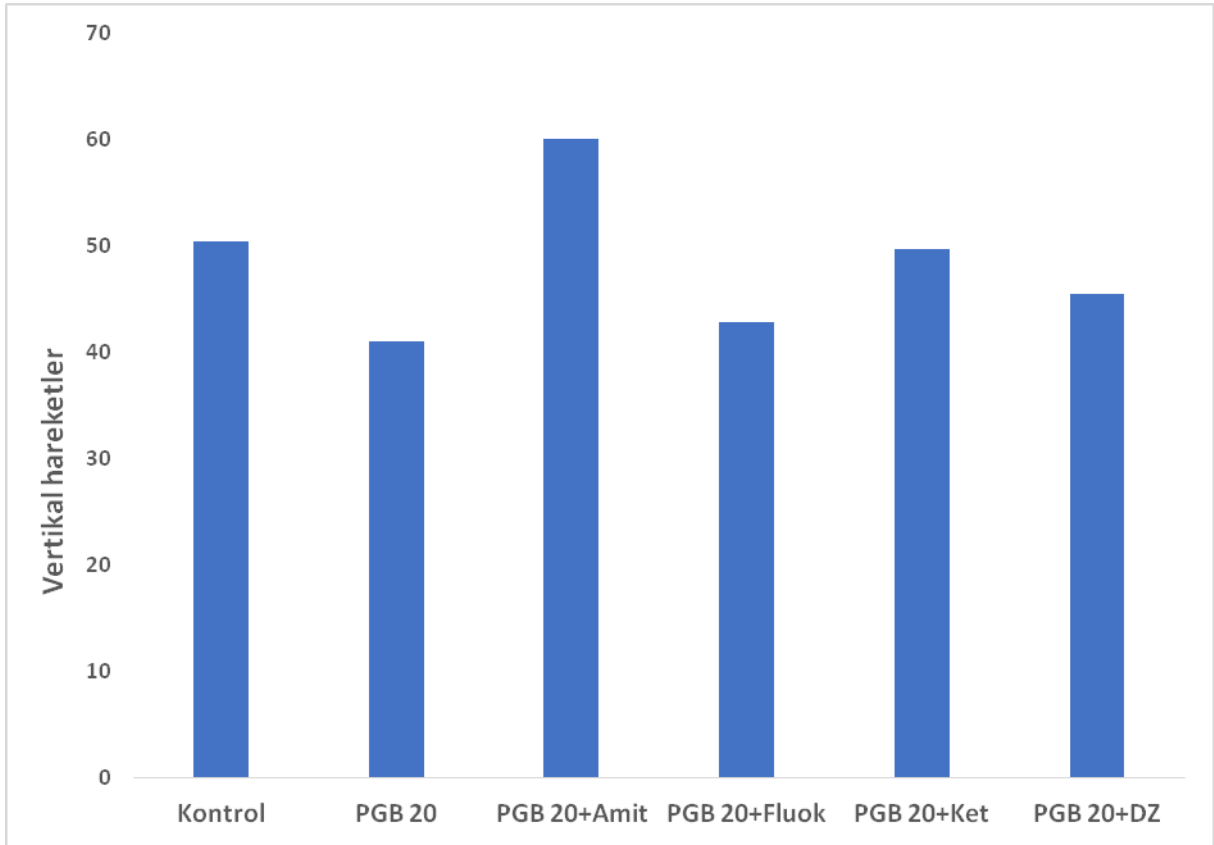
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla ambulatuvar hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, fluoksetin, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

Pregabalinlerin tüm dozları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



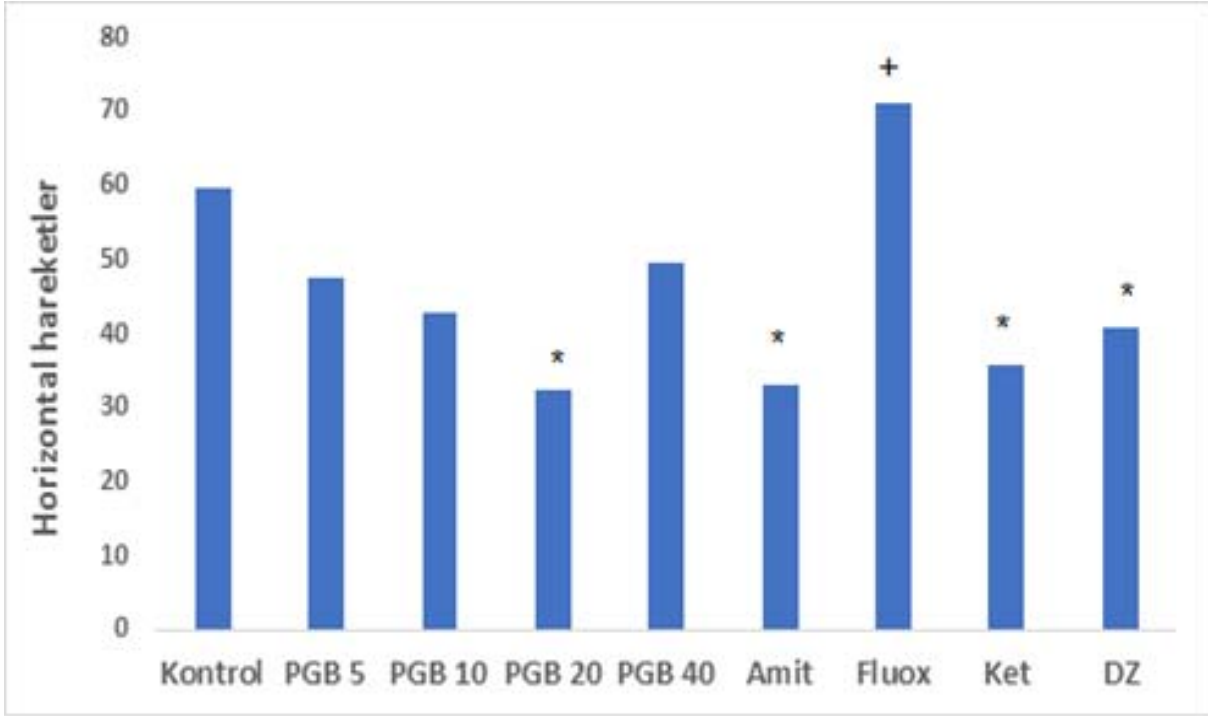
**Sekil 12:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde vertikal hareketlerinin karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol ve PGB 20mg/kg gruplarıyla, kombinasyon gruplarını karşılaştırdığımızda vertikal hareketler açısından aralarında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



**Sekil 13:** Pregabalin ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde horizontal hareketlerinin karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

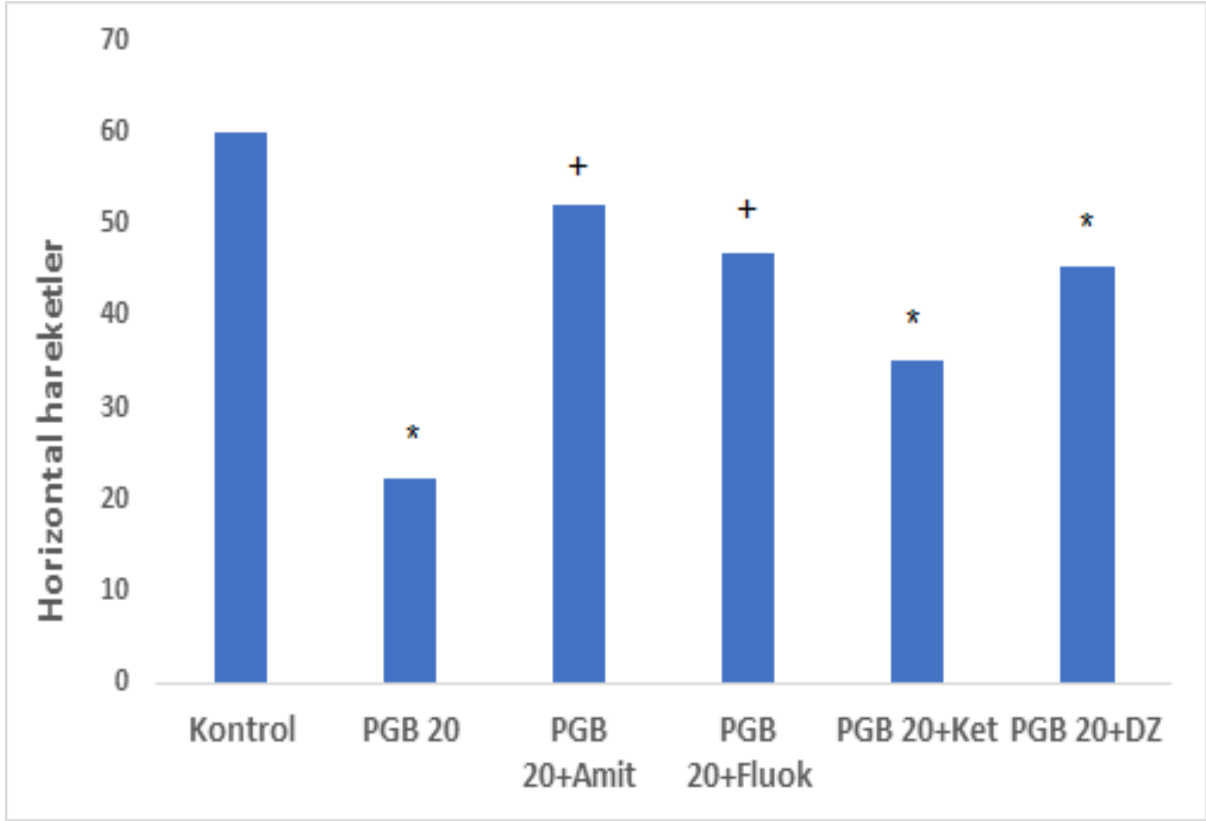
+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla horizontal hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, PGB 20 mg/kg, amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir azalma vardır ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuyla horizontal hareketler açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, sadece fluoksetin grubu ile anlamlı bir artış görülmüştür ( $P < 0,05$ ).

Pregabalin gruplarında ise dozlar arasında horizontal hareketlerde anlamlı bir fark yoktur ( $P > 0,05$ ).



**Sekil 14:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde horizontal hareketlerinin karşılaştırılması

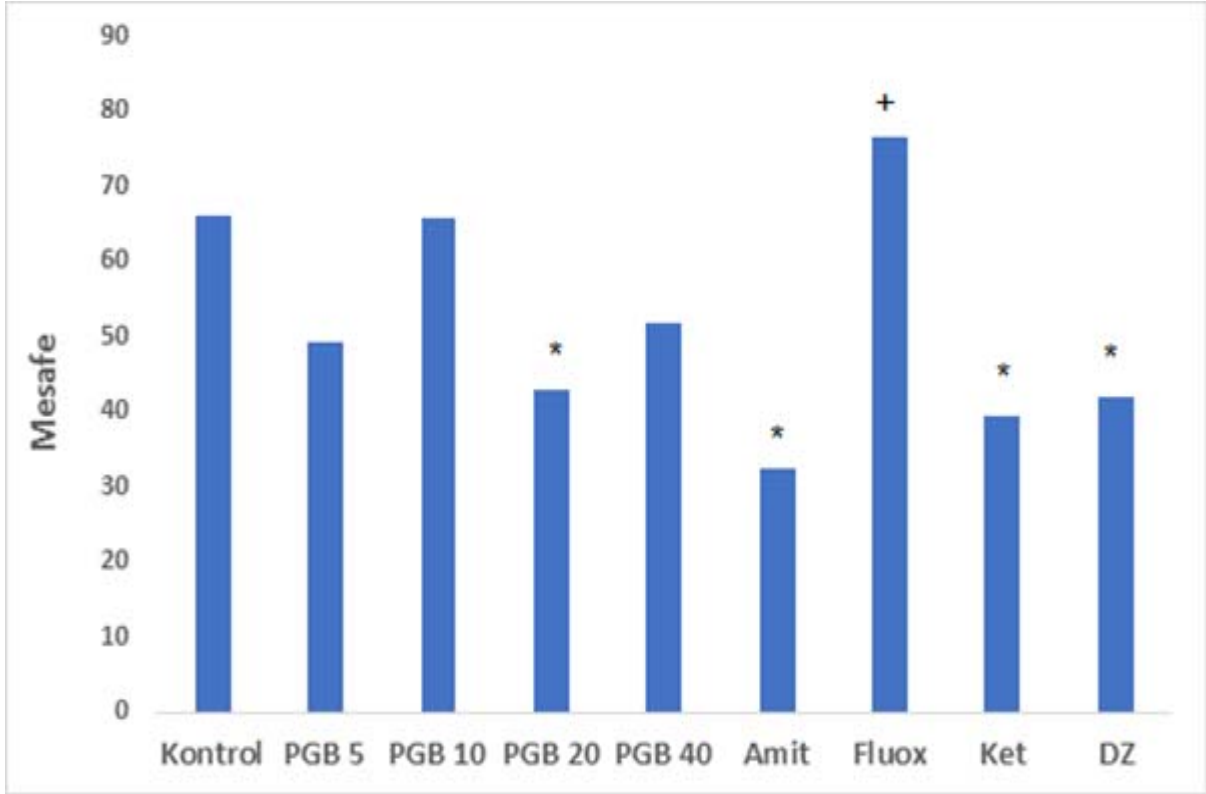
\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla kombinasyon gruplarını horizontal aktivite açısından karşılaştırdığımızda, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

PGB 20mg/kg grubuyla kombinasyon gruplarını horizontal aktivite açısından kıyasladığımızda ise amitriptilin ve fluoksetinin kombinasyon gruplarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ).



**Şekil 15:** Pregabalın ve diğer ilaç gruplarının lokomotor aktivite deneyinde mesafe açısından karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

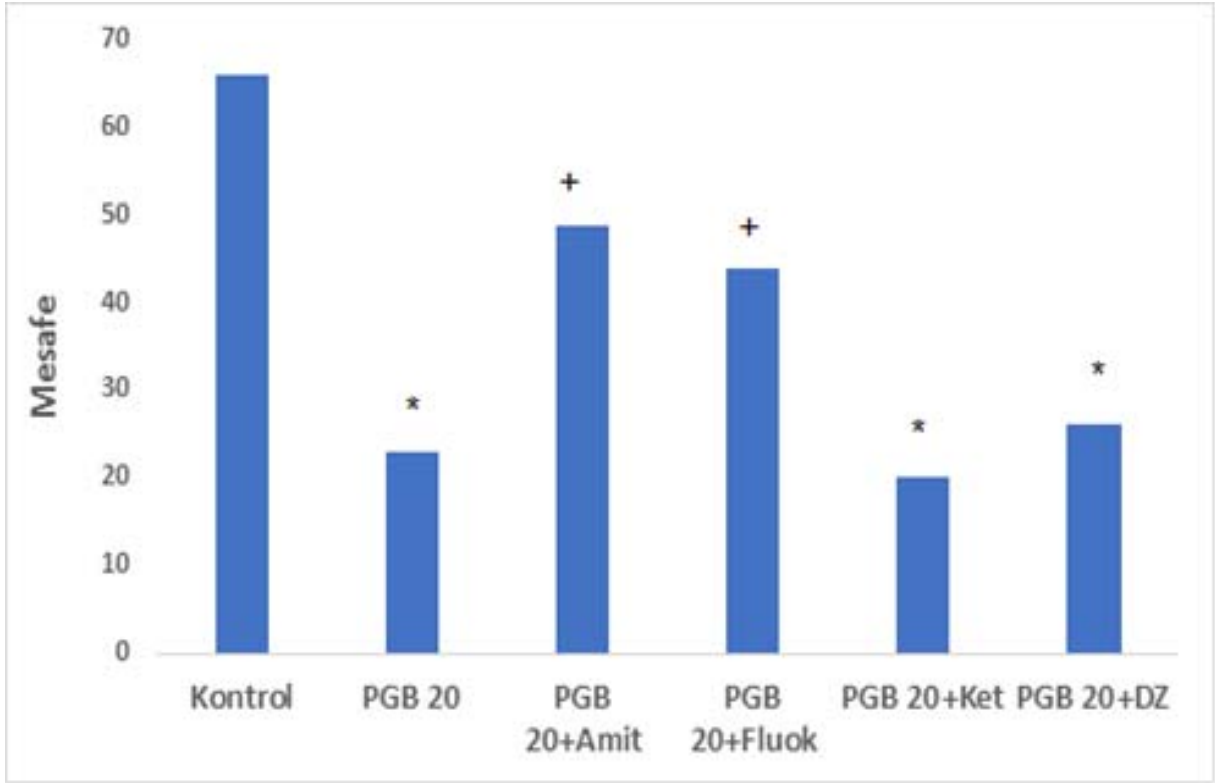
+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalın, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla mesafe açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda, PGB 20mg/kg, amitriptilin, ketamin ve diazepam gruplarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ( $P < 0,05$ ). Fluoksetin grubunda ise bir fark yoktur.

PGB 20mg/kg grubuyla mesafe açısından diğer ilaç gruplarını kıyasladığımızda sadece fluoksetin grubunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).





**Sekil 16:** Kombinasyon gruplarının, Kontrol ve Pregabalin 20 mg/kg grupları ile lokomotor aktivite deneyinde mesafe açısından karşılaştırılması

\*:  $P < 0,05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

+:  $P < 0,05$  PGB 20mg/kg ile karşılaştırıldığında

PGB: Pregabalin, Amit: Amitriptilin, Fluox: Fluoksetin, Ket: Ketamin, DZ: Diazepam

Kontrol grubuyla diğer ilaç kombinasyonlarını kıyasladığımızda, ketamin ve diazepamın kombinasyon gruplarının anlamlı bir derecede mesafe açısından azaldığı gözlemlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

PGB 20 mg/kg grubuyla diğer kombinasyon gruplarını kıyasladığımızda da amitriptilin ve fluoksetin kombinasyonlarında mesafe açısından anlamlı bir artış izlenmiştir ( $P < 0,05$ ).

## 5- TARTIŞMA

Epilepsili hastaların yüzde 80'inde depresyon etkileri görülmektedir. Depresif belirtiler hastaların yaşam kalitesini etkiler ve epilepsi sendromlarını tetikler (Mitchel Miller, Kustra, Vuong, Hammer & Messenheimer, 2008, s. 1493-1509). Bir antiepileptik ilaç olan lamotrijinin, antikonvülzan etkisinden bağımsız olarak depresif belirtilerin tedavisinde etkili oldukları görülmüştür (Edwards, Sackellares, Vuong, Hammer & Barrett, 2001,s.28-36). Buradan yola çıkarak gabapentin, levetirasetam ve okskarbamazepinin epilepsi hastalarında depresif belirtiler üzerinde iyileşmeler sağladığı deneysel çalışmalarda görüldü (Mitchel Miller vd., 2008).

Nöron hasarı meydana getirilmiş sıçanlarda buna bağlı olarak gelişen anksiyete benzeri davranış üzerinde, gabapentin 30mg/kg dozda, bu davranışı azalttığı görülmüştür (Roeska, Doods, Treede & Ceci, 2008, s. 349-357). Sıçanlarda cerrahi insizyonla üretilen anksiyeteyi gabapentinin iyileştirdiği de gözlemlenmiştir (Li vd., 2010). Ve yapılan bir çalışmada da pregabalin gibi antiepileptik, antikonvülzan ve nöropatik ağrılarda kullanılan gabapentinin deneysel olarak sıçanlarda anksiyolitik ve antidepresan etkileri olduğu ve bu etkilerindeki etki mekanizmaları açıklanmıştır (Kılıç, İsmailoğlu, Kaygısız & Öner, 2014).

Yine bir antiepileptik ilaç olan pregabalinin, yaygın anksiyete bozukluğunda semptomların giderilmesi için plasebodan üstün olduğunu ve hatta benzodiyazepinlerden daha güvenilir bir seçenek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Generoso vd., 2016). Çünkü benzodiazepinin bağımlılık yapma potansiyeli vardır. Ayrıca pregabalinin şizofreni hastalarında hastalığa bağlı olarak gelişen anksiyete üzerinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır (Englisch vd., 2010, s. 437-440).

Yapılan başka bir çalışmaya göre de pregabalinin, elektrikle yapılan ayak şoklamasına bağlı olarak korku oluşturulmuş sıçanlar üzerinde, kortikosubkortikal iletişimi hafifleterek anksiyolitik etki yaptığı da gözlemlenmiştir (Wang, Pang, Hernandez, Ocampo & Holschneider, 2012).

Yüz tümörü oluşturulmuş farelerde, pregabalinin antinosiseptif ve anksiyolitik benzeri etkiler gösterdiği, başka bir çalışmada izlenmiştir (Gambeta, Kopruszinki, Dos Reis, Zanovelli & Chichorro, s. 263-271).

Biz de bu bilgilere dayanarak erkek Albino Wistar sıçanlara verdiğimiz pregabalinin tüm dozlarda doz bağımlı anksiyolitik etkili olduğunu gözlemledik. Diğer çalışmalardan farklı özellikte, etki mekanizmaları bilinen anksiyolitik ilaç gruplarını, beraber kullanımında özellikle ilaç-ilaç etkileşimleri açısından değerlendirmek istedik. Bu nedenle trisiklik antidepresan olan amitriptilin, SSRI bir ilaç olan fluoksetin, disosiyatif anestetik bir ilaç olan ve subanestezik dozlarda da antidepresan etkili olan ketamin ve benzodiazepin türevi olan diazepam ile ve ayrıca bu ilaçların PGB 20mg/kg ile kombine gruplarını oluşturduk. Deneysel çalışmalarımız sonucunda PGB 20mg/kg dozunu fluoksetin ve ketaminle beraber kullanıldığında anksiyolitik etkide potansiyalizasyon görüldüğü için kombine olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Antidepresan etki açısından genel olarak değerlendirdiğimizde; pregabalinin tüm dozlarında dozdan bağımsız olarak depresan etkileri görülmüş olup, pregabalin 20mg/kg dozunun antidepresan etkili ilaçlar olan ketamin, amitriptilin ve diazepam gruplarıyla oluşturulan kombinasyonlarında, ilaçların bu etkilerini azalttığını gözlemledik. Fluoksetin etkisinde ise bir fark oluşmamıştır. Bu nedenlerle nöropatik ağrı sendromlarında sıkça reçete edilen pregabalin preparatlarının, antidepresan ilaç kullanan hastalarda ilaçların bu etkilerini nötrlediği ve farmakoeconomik açıdan da maddi zarara uğratıldığını düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmaya göre pregabalinin serotonin, dopamin ve noradrenalin geri alımını inhibe etmediği ve serotonin ve dopamin reseptörleriyle ilgili olmadığı izlenmiştir (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58). Bu çalışmayı destekler biçimde biz de yaptığımız çalışmada pregabalinin, SSRI grubu bir ilaç olan fluoksetinin antidepresan etkisinde herhangi bir artma veya azaltma yapmamasını bu yolları etkilemediği için gözlemlediğimizi söyleyebiliriz. Ancak yine de bunun için başka deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

GABAerjik etkili ilaçların yapılan sıçan deneylerinde lokomotor aktivitelerinde düşüşe yol açtığı, bu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat GABA üzerinden etki göstermeyen pregabalinin ise lokomotor aktivasyonda bir değişime yol açmadığı belirtilmiştir (Bortz & Grace, 2018; Salat, Podkowa, Malikowska & Trajer, 2017; Meymandi vd., 2017; Salat vd., 2016). Biz de kendi çalışmamızda GABAerjik bir ilaç olan diazepamın, lokomotor aktivite testlerinde ambulatuvar, horizontal ve mesafede düşüşe yol açtığını, pregabalinin de sadece 20mg/kg dozunda lokomotor aktivitede düşüş oluşturduğunu 5, 10 ve 40mg/kg dozlarında ise

lokomotor aktivasyonda bir farklılık oluşturmadığını gözlemledik.

Yaptığımız çalışmada ketaminin dozuna bağlı olarak ortaya çıkmayan anksiyolitik etkisinin, pregabalin ile kombine kullanımı sonucu ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Ancak, ketaminin tek başına kullanımı sonucunda ortaya çıkan antidepresan etkisi pregabalin ile kombine kullanıldığında ortadan kalkmıştır. Bu kombinasyon anksiyete tedavisinde etkili olabilirken, depresyon tedavisinde etkinin inhibisyonuna neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada ketaminin 15mg/kg dozunda, zorlu yüzdürme testinde umutsuzluğu azaltırken, yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik etkide artış gözlemlenmiştir (Hou vd., 2018). Bizim çalışmamızda ketaminin tek başına 10mg/kg dozunda anksiyolitik etkilerinin çok anlamlı olmaması ilacın dozuna bağlı olabilir. Ketaminin 10 mg/kg dozunda anksiyolitik etkili olduğu çalışmalar da mevcut olup, bizim çalışmamızda bunun gözlenmemesi mevsim, deney hayvanının cinsi, deneyin yapıldığı saat gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir (Babar, Özgünen, Melik, Polat & Akman, 2001, s. 315-320).

Ketaminle yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızda da gördüğümüz gibi, ketaminin 10 ve 15mg/kg dozlarında lokomotor aktivitesini etkilemeden zorlu yüzdürme testinde immobilité süresinde azalma meydana getirmiştir. Bu etkisini de sıçan hipokampusünde BDNF protein seviyesini artırarak yapmıştır (Garcia vd., 2008, s. 140-144). Bizim çalışmamızda da ketamin antidepresan etkilerini hızlı bir biçimde göstermiştir ve lokomotor aktivitede stereotipik hareketleri arttırmamıştır. Hatta vertikal, horizontal ve ambulatuvar hareketlerde azalma izlenmiştir. Pregabalinde ise 20mg/kg dozu dışında lokomotor aktivite artmış görünmekle beraber bu artış istatistiksel açıdan anlamsızdır.

Bir çalışmaya göre ketaminin, sıçanlarda terapötik dozlarda uygulandığında dopamin salıverilmesini arttırdığı gözlemlenmiştir (Saraçoğlu, 2005, s. 429-435). Bunun sonucunda lokomotor aktivitede bir artış beklenebilir. Ancak bizim çalışmamızda lokomotor aktivitede stereotipi ve vertikal hareketler etkilenmezken, horizontal, ambulatuvar ve mesafede kontrole göre azalma olmuştur. Bu farklılığın anlamlandırılması için deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fluoksetin, SSRI grubu bir ilaçtır. Serotoninin anksiyete üzerindeki etkileri pek çok çalışmada incelenmiş ancak çoğu, artan serotonin miktarının anksiyete yapacağı hipotezini savunmuştur. Buna dayanarak yapılan deneysel bir çalışmada, akut fluoksetin uygulamasından sonra sıçanlarda anksiyete benzeri davranışlar gözlemlenmiştir. Fakat, SSRI grubu ilaçların farklı davranışsal paradigmalarda etkilerinde gözlenen tutarsızlıklardan da bahsedilmiştir (Silva & Brandao, 2000, s. 209-216). Bu çalışmaya ters düşecek şekilde başka çalışmalarda, fluoksetinin anksiyolitik etkili olduğu ancak başka ilaçlarla kombine olarak kullanıldığında etkilerinde azalmalar meydana gelebileceğinden bahsedilmektedir (Rogoz & Skuza, 2011; Enginar, Hatipoğlu & Fırtına, 2008, s. 450-455). Biz de kendi çalışmamızda fluoksetinin akut kullanımı sonucunda, yükseltilmiş artı labirent testinde elde ettiğimiz sonuçlarda fluoksetinin anksiyolitik etkili olduğunu, pregabalin 20mg/kg ile yapılan kombinasyonunda bu etkide potansiyalizasyon gerçekleştiğini gözlemledik.

Fluoksetinle 4 farklı fare türünde yapılan deneysel bir çalışmada, BALB/c farelerinin lokomotor aktivitede herhangi bir değişiklik göstermediği, C57BL/6 ve 129SvEv farelerinin lokomotor aktivitesinde azalma gösterdiği ve DBA/2 farelerinin fluoksetin tedavisine yanıt olarak lokomotor aktivitesinde artışa doğru bir eğilim gösterdiği ortaya koyulmuştur. Zorlu yüzdürme testinde ise immobilitede anlamlı bir azalma izlenmiştir (Dulawa, Holick, Gundersen & Hen, 2004, s. 1321-1330). Bu çalışmayı destekler nitelikte bizim çalışmamızda da fluoksetin grubu sıçanlarında immobil kalma zamanlarındaki kontrole ve PGB 20mg/kg'ye göre azalma gözlenmekle beraber, kombinasyon ile etki değişmemiştir. Pratikte pregabalin içeren preparatların SSRI grubu fluoksetin ile kullanımı, fluoksetinin antidepresan etkisi açısından bir sorun teşkil etmeyecektir.

Fluoksetini lokomotor aktivite açısından değerlendirdiğimizde stereotipiye azalttığı, PGB 20mg/kg ile kombinasyonunun da stereotipiye hem kontrol hem de PGB 20mg/kg'ye göre arttırdığı gözlemlenmiştir. Fluoksetin ambulatuvar, horizontal ve total mesafeyi ise arttırmıştır. Vertikal hareketlerde ise fark yoktur. PGB 20mg/kg ile kombinasyonunda ise ambulatuvar, horizontal ve total mesafede özellikle PGB 20mg/kg'ye göre artış gözlemlenmiştir.

Diazepam ve diazepamın pregabalin 20mg/kg kombinasyonunda, diazepamın tek başına olan anksiyolitik etkisinde değişme olmamıştır. Diazepamın etkisi GABA BDZ/Cl kompleksi üzerinde olurken, pregabalin

etkilerini GABA üzerinden göstermez. GABA reseptör sayısını arttırmaz ve geri alımını inhibe etmez (Marks, Patkar, Masand & Pae, 2009, s. 55-58). Dolayısıyla diazepamın etkisini bu yüzden arttırmamış olabilir.

Diazepam ayrıca hipokampusta teta dalgalarını azaltarak da anksiyolitik etki gösterir (Du & Grace, 2016). Diazepam, hipnosedatif bir ilaç grubunda olması nedeniyle tedavisine zamanla bağımlılık ve tolerans gelişir ve aynı miktar doz verildiğinde anksiyolitik etkileri azalabilir. Bu etkiyi destekleyen deneysel çalışmalar mevcuttur (Treit, 1985). Bu nedenle diazepam, uzun süre ve devamlı kullanılacak bir ilaç değildir.

Diazepam ile yapılan başka bir çalışmada ise diazepamın, dopaminin intranöronal bir metaboliti olan 3,4 dihidroksifenlasetik asidinin miktarını arttırdığı gözlemlenmiş, bu da dopaminin nöronal salıverilmesinin arttığını düşündürmüştür (Rastogi, Agarwal, Lapierre & Singhall, 1977, s. 91-98). Lokomotor aktivitenin artması için dopamin seviyesinde artış olması gerekmektedir (Uzbay, 2011). Çalışmamızda diazepam grubunda lokomotor aktivitenin stereotipik hareketlerde kontrol grubuyla aynı iken kombinasyonda hem kontrol hem de PGB 20mg/kg'ye göre artma oluşmuştur. Ambulatuvar, horizontal ve total mesafe açısından ise kontrole göre azalmış ancak PGB 20mg/kg'ye göre değişmemiştir. Vertikal hareketlerde ise fark yoktur. Bilinen etkisini GABA üzerinden gerçekleştiren bu ilacın stereotipiye arttırması diğerlerini ise azaltmasını muhtemelen dopamin üzerindeki etkileri aracılığıyla olmuştur. Diazepamın sıçan deneylerinde lokomotor aktivitede düşüş yaptığını gözlemleyen çalışmalarda mevcuttur (Savic vd., 2009, s. 1179-1193).

TAD grubu bir ilaç olan amitriptilinin antidepresan etkisini biz de çalışmamızda kontrol grubuna ve pregabalin gruplarına göre gözlemledik. Bu etki, ketamin ve diazepamdan biraz daha düşük seviyeydi. Ancak fluoksetinden daha güçlüydü. Amitriptilin ve pregabalinin kombine kullanımında amitriptilinin antidepresan etkisini azaltmış ancak yine de tamamen yok etmemiştir.

Amitriptilin ile yapılan deneysel çalışmalar, bu ilacın anksiyolitik etkili olduğunu da göstermiştir (Loo vd., 1988, s. 79-85). Ancak bazı çalışmalarda da amitriptilinin anksiyojenik etkili olduğu gözlemlenmiştir (Enginar, Hatipoğlu & Fırtına, 2008, s. 450-455). Biz de kendi çalışmamızda amitriptilinin yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda kalma süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdığını, ilacın anksiyolitik etki yönünde davrandığını ancak pregabalin ile kombine

kullanıldığında hem anksiyolitik hem de antidepresan etkisinin azaldığını gözlemledik. Bu sebeple, ilaç etkileşimleri ve farmakoekonomik yönden bu kombinasyonun kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

TAD grubu bir ilaç olan imipramin tek doz kullanılmasından sonra sıçan deneylerinde lokomotor aktiviteyi azalttığını gösteren bir deneysel çalışma mevcuttur (Aksöz, Bilge, Kurt, Kesim & Çelik, 2006, s. 46-51). Yine TAD grubu bir ilaç olan amitriptilin tekrar eden dozlarında lokomotor aktiviteyi arttırdığı ve dopaminerjik etkili olduğunu gösteren başka bir çalışma vardır (Maj & Wedzony, 1985, s. 362-264). Bizim çalışmamızda kullanılan tek doz amitriptilin, vertikal hareketler dışında diğer lokomotor aktivitelerde anlamlı düzeyde azalmalar gösterdiğini gözlemledik. Elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalara ters düşmemektedir.

Pregabalinlerin farklı dozları ile, lokomotor aktivitede; stereotipik hareketler açısından dozlar arasında ve kontrole göre fark yoktur. Ambulatuvar, horizontal ve total mesafe açısından özellikle kombinasyonlarında kullandığımız PGB 20mg/kg ile kontrole göre azalma gözlemlenmiştir. Vertikal hareketlerde kontrole göre fark yoktur. Pregabalinin 20mg/kg dozuyla kombine edildiği tüm gruplarda stereotipik hareketler kontrol ve PGB 20mg/kg'ye göre ambulatuvar, horizontal ve total mesafe açısından amitriptilin ve fluoksetin kombinasyonlarında özellikle PGB 20mg/kg'ye göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Ketamin ve diazepamın etkileri ise değişmemiştir. Vertikal hareketlerde ise tüm gruplar arasında fark yoktur.

## 6- SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Pregabalin; 10, 20, 40mg/kg dozlarında doza bağımlı anksiyolitik etkilidir.
- 2- Pregabalin 20mg/kg ile kombinasyonlarında anksiyolitik etki açısından, amitriptilin tek başına gösterdiği anksiyolitik etkisinde azalma gözlenmiştir. Diazepam ve fluoksetin bu etkide değişiklik yapmazken, ketaminin anksiyolitik etkisini ortaya çıkarmıştır.
- 3- Pregabalin tüm dozlarda dozlardan bağımsız olarak depresan yönde etki göstermiştir.
- 4- PGB 20mg/kg ile yapılan kombinasyonlarda antidepresan etki açısından, PGB 20mg/kg ile kıyaslandığında, kontrol grubu ile fark yoktur. Amitriptilin, ketamin ve diazepam ile kombinasyonlarında antidepresan etkilerini de azalttığı izlenmiş fakat fluoksetin etkisinde değişiklik yapmamıştır.
- 5- Dalma süresi açısından sadece PGB 20mg/kg dozunda artış olmuştur. Kombinasyonlarda; fluoksetin, ketamin ve diazepamın dalma sürelerini azaltmış, kontrole göre de fark oluşturmamıştır. Ancak amitriptilin ile kombinasyonunda dalma süresi uzamıştır.
- 6- Lokomotor aktiviteleri değerlendirdiğimizde ise;
  - Stereotipik hareketler açısından değerlendirdiğimizde fluoksetin ile azaldığını, PGB 20mg/kg'nin tüm kombinasyonlarında arttığını gözlemledik,
  - Ambulatuvar, horizontal hareketler ve total mesafe açısından değerlendirdiğimizde; PGB 20mg/kg dozu ile azaldığı, kombinasyonlarında ise PGB 20mg/kg'ye göre amitriptilin ve fluoksetinle arttığı, ketamin ve diazepam ile değişmediği gözlemlenmiştir. Kontrole göre ise PGB 20mg/kg'nin, ketamin ve diazepam kombinasyonlarında fark yokken amitriptilin ve fluoksetin ile artmıştır.
  - Vertikal hareketler açısından değerlendirdiğimizde, fluoksetin, ketamin ve diazepamın tek kullanıldıklarında azalma olurken; pregabalinler, kontrol ve kombinasyon gruplarında bir fark yoktur.



Sonuç olarak, çalışmamızda kullandığımız ilaçların tek tek kullanımları ve kombinasyon olarak kullanımlarında, ilaç-ilaç etkisini mutlaka hesaba katmalıyız. Bu durum hem tedavisiz kalma hem de farmakoeconomik açıdan oldukça önemlidir. Pregabalinin anksiyolitik ancak depresan etkili olduğu gözlenmiştir. Depresyon tedavisinde çok gerektiği durumlarda antidepresan etkili ilaçlardan SSRI grubu bir ilaç olan fluoksetin tercih edilmelidir.



## 7- KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aksöz, E., Bilge, SS., Kurt, M., Kesim, Y., Çelik, S. (2006). *Sildenafil depresyon benzeri etkisinin farelerde zorunlu yüzdürme testi ile değerlendirilmesi*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi, 23(2):46-51.
- Babar, E., Özgünen, T., Melik, E., Polat, S., Akman, H. (2001). *Effects of ketamine on different types of anxiety/fear and related memory in rats with lesions of the median raphe nucleus*. Eur J Pharmacol, Nov23;431(3):315-320.
- Baldessarini, RJ. (1996). *Drugs and the treatment of psychiatric disorders*. In: Hardman, JG. Limbird, LE. Molinoff, PB. (Eds.) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. s. 431-459 McGraw-Hill Press, New York.
- Bech, P. (2007). *Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials*. Pharmacopsychiatry, 2007;40:163-168.
- Belli, E., Erkalp, K., Yangın, Z., Fadıllıoğlu, S., Alagöl, A. (2013). *Yeni bir ağrı kesici: Pregabalin ve ilk zehirlenmeler*. DOI: 10.5505/agri.2013.22448.
- Bortz, DM., Grace, AA. (2018). *Medial septum differentially regulates dopamine neuron activity in the rat ventral tegmental area and substantia nigra via distinct pathways*. Neuropsychopharmacology, Mar 27 doi: 10.1038/s41386-018-0048-2.
- Börü, A. (2000). *Üniversite giriş sınavlarında öğrencilerin yaşadığı kaygı ve nedenleri (Eskişehir tms dershanesi örneği)*, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eskişehir.
- Can, ÖD., Özkay, Ü., Dikmen, M., Üçel, Uİ., Aydın, TH., Öztürk, Y. (2015). *Mianserin ve agomelatinin streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda değişen depresyon anksiyete ve ağrı parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi*. Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
- Ceyhan, M., Tan, E. (2008). *Yeni bir antikonvülsan pregabalin: Preklinik veriler*. [Turk J Neurol. 2008; 14\(3\): 161-171](#).
- Çiftçi, H., Yıldız, E., Mercanlıgil, S. (2008). *Depresyon ve beslenme tedavisi*. Türkiye klinikleri J Med Sci 28(3):369-377.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Danacı, AE., Şen, FS., Aydemir, Ö., İçelli, İ. (2000) *Depresif bozukluk tanılı hastalarda benzodiazepin kullanımı*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 10: 16-20.

Doğan, M. (2001). *Depresyonda bilişsel terapi yaklaşımı temel boyutlar ve açıklamalar*. (s. 61-72) Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi.

Du, Y., Grace, AA. (2016). *Amygdala hyperactivity in MAM model of schizophrenia is normalized by peripubertal diazepam administration*. Neuropsychopharmacology 2016 Sep;41(10):2455-2462.

Dulawa, SC., Holick, KA., Gundersen, B., Hen, R. (2004). *Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression*. Neuropsychopharmacology, Jul;29(7):1321-1330.

Duran, A. (1999). *Depresyon tedavisinde hastaya yaklaşım, farmakoterapi prensipleri, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, SSRI'lar ve SNRI'lar*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, 2-3 Aralık 1999, s. 93-106. İstanbul.

Duran, A. (2008). *Psikiyatride ilaçla tedavi*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye'de Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No:62, Mart 2008, s. 275-302 İstanbul.

Edwards, KR., Sackellares, JC., Vuong, A., Hammer, AE., Barrett, PS. (2001). *Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: A double-blind comparison with valproate*. Epilepsy&Behavior 2001 Feb: Vol 2 Issue 1:28-36.

Engin, E., Treit, D., Dickson, CT. (2009). *Anxiolytic- and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models*. Neuroscience 2009 Jun 30;161(2):359-369.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Enginar, N., Hatipoğlu, I., Firtına, M. (2008). *Evaluation of the acute effects of amitriptyline and fluoxetine on anxiety using grooming analysis algorithm in rats.* Pharmacol Biochem Behav., May;89(3):450-455.
- Englisch, S., Eer, A., Enning, F., Hohmann, S., Schanz, H., Zink, M. (2010). *Augmentation with pregabalin in schizophrenia.* Journal of Clinical Psychopharmacology: August 2010, Vol 30, Issue 4:437-440.
- Erkekoğlu, P., Giray, B., Şahin, G. (2008). *Trisiklik antidepresanların riskli gruplarda kullanımlarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi.* Ankara Hacettepe Tıp Dergisi 39:22-30.
- Feltner, DE., Crockatt, JG., Dubovsky, SJ., Cohn, CK., Shrivastava, RK., Targum, SD. (2003). *A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder.* J Clin Psychopharmacol, 2003;23:240- 249.
- Gambeta, E., Kopruszinski, CM., Dos Reis, RC., Zanovelli, JM., Chichorro, JG. (2017). *Facial pain and anxiety-like behavior are reduced by pregabalin in a model of facial carcinoma in rats.* Neuropharmacology, Oct;125:263-271.
- Garcia, LSB., Comim, CM., Valvassori, SS., Reus, GZ., Barbosa, LM., Andrezza, C., Stertz, L., Fries, GR., Gavioli, EC., Kapczinski, F., Quevedo, J. (2008) *Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus.* Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Jan 1:32(1);140-144.
- Genoroso, MB., Trevizol, AP., Kasper, S., Siegfried, C., Hyong, J., Cordeiro, Q., Shiozawa, P. (2016) *The effect of pregabalin in treatment of generalized anxiety disorder with comorbid depression in geriatric patient.* International Clinical Psychopharmacology, Sep 16 doi:10.1097/YIC.000000000000147.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Gülseren, L., Hekimsoy, Z., Gülseren, Ş., Bodur, Z., Kültür, S. (2001). *Diabetes mellituslu hastalarda depresyon anksiyete, yaşam kalitesi ve yetiyitimi*. Türk Psikiyatri Dergisi, 12(2):89-98.
- Hou, L., Qi, Y., Sun, H., Wang, G., Li, Q., Wang, Y., Zhang, Z., Du, Z., Sun, L. (2018). *Applying ketamine to alleviate the PTSD-like effects by regulating the HCN1-related BDNF*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, Mar 27 S0278-5846(18)30019-8.
- Kayaalp, O. (2009). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 2.cilt (12. Baskı), Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kaygısız, B., Kılıç, FS., Şengüleroğlu, N., Baydemir, C., Erol, K. (2015). *The antinociceptive effect and mechanisms of action of pregabalin in mice*. Pharmacol Rep. 2015 Feb;67(1):129-133.
- Keck, M. (2010). *Depression*. (Erişim tarihi: 21.12.2017)  
[http://www.migesplus.ch/fileadmin/Publikationen/depressionen\\_tr\\_neu\\_01.pdf](http://www.migesplus.ch/fileadmin/Publikationen/depressionen_tr_neu_01.pdf).
- Kılıç, FS., İsmailoğlu, S., Kaygısız, B., Öner, S., (2014). *Effects of single and combined gabapentin use in elevated plus maze and forced swimming tests*. Acta Neuropsychiatr. 2014 Oct;26(5): 307-314.
- Kozanhan, B. (2008). *Nöropatik ağrılı lumbal disk hastalarında preemtif pregabalinin anesteziik madde tüketimine katkısı ve postoperatif analjeziye etkisi*, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul.
- Li, C., Zhang, J., Dai, R., Wang, J., Luo, X., Zhou, X. (2010). *Surgical incision induces anxiety-like behavior and amygdala sensitization: Effects of morphine and gabapentin*. Pain Res Treat, 2010:705874.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Loo, H., Malka, R., Defrance, R., Barrucand, D., Benard, JY., Niox-Riviere, H., Raab, A., Sarda, A., Vachonfrance, G. (1988). *Tianeptine and Amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients.* *Neuropsychopharmacology*, 19(2):79-85.
- Maes, M., Song, C., Lin, A., Bonaccorso, S., Kenis, G., Jobgh, R., Bosmans, E., Scharpé, S. (1999). *Negative immunoregulatory effects of antidepressants: Inhibition of interferon- $\gamma$  and stimulation of interleukin-10 secretion.* doi:10.1016/S0893-133X(98)00088-8.
- Maj, J., Wedzony, K. (1985). Repeated treatment with imipramine or amitriptyline increases the locomotor response of rats to (+)-amphetamine given into the nucleus accumbens. *J Pharmacol.*, May;37(5):362-364.
- Marks, DM., Patkar, AA., Masand, PS., Pae, C. (2009). *Does pregabalin have neuropsychotropic effects?: A short perspective.* *Psychiatry Investig.* Jun;6(2):55-58.
- McKenzie, K. (2005). *Understanding anxiety & panic attacks.* (s.53) The British Medical Association.
- Meymandi, MS., Sepehri, G., Abdolsamadi, M., Shaabani, M., Heravi, G., Yazdanpanah, O., Aghtaei, MM. (2017). *The effects of co-administration of pregabalin and vitamin E on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in male rats.* *Inflammopharmacology*, Apr;25(2):237-246.
- Miller, JM., Kustra, RP., Vuong, A., Hammer, AE., Messenheimer, JA.(2008). *Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs.* *Drugs*, 2008;68(11):1493-1509.
- Onur, R. (1991). *Anksiyolitiklerin etki mekanizması.* Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu, 1991, s. 40-42, İstanbul.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Özmen, E., Ögel, K., Boratav, C., Sağduyu, A., Aker, T., Tamar, D.(2003). *Depresyon ile ilgili bilgi ve tutumlar: İstanbul örneği*. Türk Psikiyatri Dergisi 14(2):89-100.
- Pande, AC., Crockatt, JG., Feltner, DE., Janney, CA., Smith, WT., Weisler, R. (2003). *Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial*. Am J Psychiatry 2003;160:533-540.
- Pande, AC., Feltner, DE., Jefferson, JW., Davidson, JR., Pollack, M., Stein, MB. (2004). *Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study*. J Clin Psychopharmacol, 2004;24:141-149.
- Pohl, RB., Feltner, DE., Fieve, RR., Pande, AC. (2005). *Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing*. J Clin Psychopharmacol, 2005;25:151-158.
- Pürcü, Ö., Yavaşcaoğlu, B., Kaya, FN., Gurbet, A., Türkcan, S., Orhan, G. (2013). *Pregabalinin aksiller blok sonrası analjeziye etkisi*. Turk J Anaesth reanim 2013; 41: 18-23.
- Rastogi, RB., Agarwal, RA., Lapierre, YD., Singhal, RL. (1977). Effects of acute diazepam and clobazam on spontaneous locomotor activity and central amine metabolism in rats. Eur J Pharmacol., 15;43(2)91-98.
- Rickels, K., Pollack, MH., Feltner, DE., Lydiard, RB., Zimbroff, DL., Bielski, RJ. (2005). *Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder a 4- week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam*. Arch Gen Psychiatry, 2005;62:1022- 1030.
- Roeska, K., Doods, H., Arndt, K., Treede, RD., Ceci, A. (2008). *Anxiety-like behaviour in rats with mononeuropathy is reduced by the analgesic drugs morphine and gabapentin*. Pain, Oct 15;139(2):349-357.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Rogoz, Z., Skuza, G. (2011). *Anxiolytic-like effects of olanzapine, risperidone and fluoxetine in the elevated plus-maze test in rats.* Pharmacol Rep, 63(6):1547-1552.
- Saatçioğlu, Ö. (2001). *Yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisi ve yeni yaklaşımlar.* Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 11:60-77.
- Safhi, MM., Qumayri, HM., Masmali, AUM., Siddiqui, R., Alam, MF., Khan, G., Anwer, T. (2018). *Thymoquinone and fluoxetine alleviate depression via attenuating oxidative damage and inflammatory markers in type- 2 diabetic rats.* Arch Physiol Biochem, 2018 Feb 26:1-6.
- Salat, K., Gdula-Argasinska, J., Malikowska, N., Podkowa, A., Lipkowska, A., Librowski, T. (2016). *Effect of pregabalin on contextual memory deficits and inflammatory state-related protein expression in streptozotocin-induced diabetic mice.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, Jun;389(6):613-623.
- Salat, K., Podkowa, A., Malikowska, N., Trajer, J. (2016). *Effect of pregabalin on fear-based conditioned avoidance learning and spatial learning in a mouse model of scopolamine-induced amnesia.* Toxicol Mech Methods, Mar;27(3):181-190.
- Saraçoğlu, A. (2005). *Ketamin: Popöler bir keyif verici ilaç.* Türkiye Klinikleri J Med Sci 25:429-435.
- Savic, MM., Milinkovic, MM., Rallapalli, S., Clayton, T., Joksimovic, S., Linn, M., Cook, JM. (2009). *The differential role of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_5$ -containing GABA<sub>A</sub> receptors in mediating diazepam effects on spontaneous locomotor activity and water-maze learning and memory in rats.* International J Neuropsychopharmacology, Oct;12(9):1179-1193.
- Savrun, M. (1999). *Depresyonun tanımı ve epidemiyolojisi.* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, 2-3 Aralık 1999, s. 11-17. İstanbul.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sharma, V., Sharma, A., Sharma, A., Guleria, R., Deshmukh, R. (2016). *Depression: An Immuno-Inflammatory cascade*. Archives Medical Review Journal 25(2): 223-240 DOI: <http://dx.doi.org/10.17827/aktd.204348>.
- Silva, RCB., Brandão, ML. (2000). *Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: An Ethological Analysis*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, Feb;65(2);209-216.
- Smith, R. *Cytokines and Depression; How your immune system causes depression* Erişim [http://www.akleg.gov/basis/get\\_documents.asp?session=29&docid=18938](http://www.akleg.gov/basis/get_documents.asp?session=29&docid=18938).
- Süzer, Ö. (2002). *Farmakolojinin temelleri*, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fk. Nobel Tıp Kitapları, s. 101-102.
- Treit, D. (1985). *Evidence that tolerance develops to the anxiolytic effect of diazepam in rats*. Pharmacol Biochem Behav., Mar;22(3):383-387.
- Tural, Ü., Önder, E. (2001). *Geri dönüşümlü monoamin oksidaz-A inhibitörleri (RIMA) Farmakolojisi*. Klinik Psikiyatri Dergisi Ek 4:5-11.
- Usta, C., Akbaş, M. (2011). *Periferik nöropatik ağrı tedavisinde pregabalin ile oluşan ilaç advers etkileri*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(3):219-224.
- Uzbay, T., Yüksel, N. (2002). *Anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojisi ve kullanım güvenliği*. Klinik Psikiyatri 2002;Ek 1: 14-26.
- Uzbay, T. (2015). *Madde bağımlılığı tüm boyutlarıyla bağımlılık ve bağımlılık yapan maddeler*, İstanbul Tıp Kitabevi.
- Üçel, Uİ. (2016). *Depresyon etiyolojisi ve sitokinlerin rolü*. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 6(1);41-45.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Üstün, A., Bayar, A. (2015). *Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi*. Journal of Research in Education and Teaching Dergisi Cilt:4 Sayı:1 36:384-390.

Üstün, TB., Sartorius, N. (1995). *Mental illness in general health care: An international study*, John Wiley & Sons.

Varma, G. (2014). *Majör depresif bozuklukta nöroinflamatuvar hipotez*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 6(1):1-9 doi:10.5455/cap.20130507091423.

Wang, Z., Pang, RD., Hernandez, M., Ocampo, MA., Holschneider, DP. (2012) *Anxiolytic-like effect of pregabalin on unconditioned fear in the rat: An autoradiographic brain perfusion mapping and functional connectivity study*. Neuroimage, Feb 15;59(4):4168-4188.

Xia, Z., DePierre, JW., Nässberger, L. (1996). *Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells*. Immunopharmacology, Aug;34(1):27-37.

## 8- ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mustafa Erhan ÇİVGİN  
Doğum tarihi : 25.12.1988  
Doğum yeri : Eskişehir  
Medeni hali : Bekar  
İletişim adresleri : Uzay Eczanesi  
71 Evler Mah. Kafkas Cd. 24/B Eskişehir

### Eğitim Durumu

İlk öğretim : Eskişehir İki Eylül İlk Öğretim Okulu  
Lise : Eskişehir Süleyman Çakır Lisesi  
Üniversite (Lisans):  
Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Nükleer  
Enerji Mühendisliği (2004-2006)  
Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2006-2010)  
Anadolu Üniv. Açık Öğretim Fakültesi İşletme Bölümü  
(2009-2013)  
Üniversite (Yüksek Lisans):  
ESOGÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD (2012-)

### Mesleki Deneyim

Serbest eczacılık (Uzay eczanesi 2010-)