

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

SIÇANLARDA GABAPENTİNİN ANTİDEPRESAN VE
ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ. ŞULE İSMAİLOĞLU

DOÇ. DR. FATMA SULTAN KILIÇ

OCAK-2011

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

SIÇANLARDA GABAPENTİNİN ANTİDEPRESAN VE
ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ. ŞULE İSMAİLOĞLU

DOÇ. DR. FATMA SULTAN KILIÇ

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Şule İSMAİLOĞLU'nun Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Gabapentinin Sıçanlarda Antidepresan ve Anksiyolitik Etkinliğinin Araştırılması." başlıklı bu çalışma, jürimizce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirerek "KABUL" edilmiştir.

21.01.2011

Üye: Prof. Dr. İpek CİNGİ

Üye: Prof. Dr. Kevser EROL

Üye: Prof. Dr. Süleyman AYDIN

Üye: Doç. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Üye: Doç. Dr. Başar SIRMAGÜL

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 31.01.2011 tarih ve 862./3995... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ferruh YÜCEL
Enstitü Müdürü

ÖZET

Gabapentin santral sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteri olan GABA'nın yapısal analogu ve üçüncü kuşak antiepileptik bir ilaçtır. Parsiyel epileptik nöbetler dışında nöropatik ağrı ve hareket bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Psikiyatri alanında ise bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları ve alkol bağımlılığının tedavisinde etkili olduğunu bildiren klinik çalışmalar vardır.

Bu çalışmada 250-300 g ağırlığında dişi spraque-dawley sıçanlar kullanılmış olup, tek doz gabapentin (5,10,20,40 mg/kg), amitriptilin 10 mg/kg, sertralin 5 mg/kg, diazepam 5 mg/kg, ketamin 10 mg/kg, i.p. olarak verildi. Ayrıca gabapentin 40 mg/kg ile diğer gruplar kombine kullanılarak her grupta 8 sıçan olacak şekilde 12 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik verildi. Gruplardaki sıçanlara yükseltilmiş + labirent testi ile ardından zorlu yüzdürme testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm SEM olarak verilip, istatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Gabapentin tüm dozlarında anksiyolitik ve doza bağımlı antidepresan etki gösterirken, amitriptilin ve sertralin ile aynı oranda antidepresan etki göstermiştir. Ketamin ve diazepamın antidepresan etkisi tek başına ve gabapentin ile kombinasyonlarında daha fazladır. Sertralin ise gabapentinin bu etkisini arttırmıştır. Anksiyolitik etki açısından değerlendirdiğimizde ise; gabapentin amitriptilin ile aynı oranda etki yaparken, diazepam ve ketamin grupları gabapentine göre daha fazla anksiyolitik etki oluşturmuşlardır. Gabapentinin amitriptilin, diazepam ve ketamin ile kombinasyonlarında ise, gabapentin ve kontrole göre daha güçlü anksiyolitik etki gözlenmiştir. Sertralin ve sertralinin gabapentin ile kombinasyonlarında ise anksiyolitik etki gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Gabapentin, antidepresan, anksiyolitik, ketamin, sertralin, amitriptilin, benzodiazepin, zorlu yüzdürme testi, yükseltilmiş artı labirent testi, sıçan.

SUMMARY

Gabapentine, a third generation antiepileptic drug, is a structural analogous of GABA which is an important mediator of central nervous system. It is used not only in the treatment of partial epileptic seizures but also in the treatment of neuropathic pain syndromes and movement disorders. Furthermore, there is clinical evidence indicating its effectiveness in the treatment of psychiatric illnesses such as bipolar disorder, anxiety disorders and alcohol addiction.

In this study, female sprague-dawley rats weighing 250-300 g were used. 12 groups each containing 8 rats were formed: Gabapentin (5,10,20,40 mg/kg), amitriptyline (10 mg/kg), sertraline (5 mg/kg), diazepam (5 mg/kg), ketamine (10 mg/kg), gabapentin 40 mg/kg was also combined with amitriptyline (10 mg/kg), sertraline (5 mg/kg), diazepam (5 mg/kg), ketamine (10 mg/kg). All the drugs were used i.p. as single dose. Saline was given to control group. Elevated plus maze and forced swimming tests were used as experimental models of anxiety and depression respectively. Results were statistically analysed with Mann-Whitney U test and given as mean +SEM.

It was observed that gabapentin showed an anxiolytic effect in all doses and a dose-dependent antidepressant effect. Its antidepressant effect was found to be the same as the antidepressant effects of amitriptyline and sertraline. The combination of gabapentin with sertraline was more antidepressant than gabapentin or sertraline alone. However, it was found that ketamine and diazepam alone and with gabapentin combination had more antidepressant effect than gabapentin alone. Gabapentin and amitriptyline showed similar anxiolytic effect while anxiolytic effect was more than gabapentin in diazepam and ketamine groups. In the combination groups of gabapentin with amitriptyline, diazepam and ketamine anxiolytic effect was more potent than gabapentin alone and control group. No anxiolytic effect was found in both sertraline alone and in combination group of sertraline with gabapentin.

Key words: Gabapentine, antidepressant, anxiolytic, ketamine, sertraline, amitriptyline, benzodiazepine, force swimming test, elevated plus maze, rat.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1.DEPRESYON	3
1.1 Depresyonun Temel Belirtileri	4
1.2 Tanı ve Kriterleri	5
1.3 Depresyonun Etiyolojisi	5
1.4 Depresyonun Biyolojik Farmakolojik Temeli	6
1.4.a Noradrenalin.....	7
1.4.b Serotonin	8
1.4.c Dopamin.....	9
1.4.d Asetilkolin	9
1.4.e GABA	10
1.5 Genetik.....	11
1.6 Depresyon Tedavisi.....	12
1.6.a Monoamin oksidaz inhibitörleri	12
1.6.b Trisiklik Antidepresanlar	12
1.6.c Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	14
1.6.d NMDA – AMPA/KA antagonistleri	15
2.ANKSİYETE	17
2.1 Belirtiler	17
2.2 İlaç Tedavisi	18
2.3 Benzodiazepinler	18
2.4 Diazepam	19
2.GABAPENTİN	19
GEREÇ ve YÖNTEM	21
1.Deney Hayvanları.....	21
2.İLAÇLAR.....	21
3.YÖNTEM	21
4.UYGULANAN TESTLER	23
4.1 Yükseltilmiş Artı Labirent Testinin Uygulanması	23
4.2 Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması.....	24
BULGULAR	25

TARTIŞMA	32
SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR.....	38

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1	GABA-A reseptörü, benzodiazepin bağlanma yeri, klorür kanalı ve barbitürat bağlanma yerinin şematik olarak gösterilişi.....	10
Şekil 2	Glutamat NMDA reseptörü kompleksi ve üzerindeki bağlanma yerlerinin şematik gösterilişi.....	17
Şekil 3	Laboratuvar ortamında yükseltilmiş artı labirent testinin uygulanması.....	23
Şekil 4	Laboratuvar ortamında Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması.....	24
Grafik 1	Farklı dozlarda verilen gabapentinin kontrol grubuna göre açık kolda kalma süreleri	25
Grafik 2	Farklı dozlarda verilen gabapentinin kontrol grubuna göre immobil kalma süreleri	26
Grafik 3	Gabapentin; amitriptilin, sertralin, ketamin ve benzodiazepinin tek başına ve birlikte uygulanması sonucu açık kolda kalma süreleri.....	27
Grafik 4	Gabapentin, amitriptilin, sertralin, ketamin ve benzodiazepinin tek başına ve birlikte uygulanması sonucu immobil kalma süreleri.....	29
Grafik 5	Gabapentin; amitriptilin, sertralin, ketamin ve benzodiazepinin tek başına ve birlikte uygulanması sonucu çabalama süreleri.....	31

SİMGE ve KISALTMALAR

GABA	: γ - Amino bütirik asit
MDB	: Major depresif bozukluk
DMS-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
ICD-10	: International Classification of Diseases, Tenth Edition
5-HT	: 5-hidroksitriptamin
NA	: Noradrenalin
DA	: Dopamin
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
TAD	: Trisiklik Antidepresan
5-HIAA	: 5-hidroksi indol asetik asit
CRF	: Kortikotropin salıverici faktör
HVA	: Homovalinik asit
SSS	: Santral sinir sistemi
EEG	: Elektroensefalografi
NK1	: Nörokinin 1
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
NMDA	: N-metil-D-aspartat
AMPA	: α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat
NBQX	: 6-nitro-7-sulfomoyl-(f)-quinoxaline-2,3-dione
MK-801	: Dizolsilpin maleat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
MHPG	: 3-Metoksi-4-hidroksifeniletiletilenglikol

GİRİŞ ve AMAÇ

Gabapentin, santral sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteri olan gamma amino bütirik asit (GABA)'nın yapısal analogu ve üçüncü kuşak antiepileptik bir ilaçtır. Parsiyel epileptik nöbetler dışında nöropatik ağrı ve hareket bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Psikiyatri alanında ise bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları ve alkol bağımlılığının tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre gabapentinin akut mani ve bipolar depresyonda, tek başına veya ek tedavi olarak yeterince etkili olmadığı düşünülmektedir, Anksiyete bozukluklarında özellikle sosyal fobi, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde yapılan klinik çalışmalar sonucunda ek tedavi olarak etkili olduğu bildirilmektedir. Bu görüşlerin klinik uygulamaya yansiyabilmesi için daha geniş örneklem gruplarını içeren, çift kör klinik çalışmaların yapılarak gabapentinin tek başına ya da ek tedavi olarak uygulamalarındaki etkinliğinin saptanması büyük önem taşımaktadır (1).

Karbamazepin ve valproik asit gibi antiepileptik ajanların bipolar bozuklukta etkin olduğunu gösteren birçok çalışma; gabapentin, lamotrijin ve topiramet gibi yeni kuşak antiepileptiklerin de bipolar bozuklukta etkin olabileceğini düşündürmüş ve bu konuda daha sonra yapılan çok sayıda çalışmanın temel hipotezini oluşturmuştur. Buna paralel olarak gabapentinin etkinliğinin denendiği ilk psikiyatrik hastalık bipolar bozukluk olmuştur. Erken olgu bildirimleri, hipomani, bipolar depresyon ve bipolar bozukluğun profilaksisinde gabapentinin etkili olduğunu desteklemiştir (2).

Preklinik çalışmalarda bazolateral amigdala, orta beyindeki santral gri cevher ya da dorsomedial hipo-talamustaki lokal baskılayıcı etkisi olan GABA_A reseptörlerindeki olası değişikliklerin anksiyete benzeri fizyolojik ya da davranışsal yanıtlara yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca anksiyete bozukluğu olan bazı hastalarda GABA_A reseptörlerinde işlev bozukluğu saptanması, GABA_A reseptörlerini etkileyerek GABA aktivitesini arttıran ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan benzodiazepinlerin etki mekanizmaları, anksiyete bozukluklarının etiolojisinde GABA'nın belirgin bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez temel alınarak GABA metabolizmasını, reseptörlerini

etkilemeden değiştiren gabapentinin de anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkin olabileceği varsayılmış ve öncü çalışmalar bunu desteklemiştir.

Gabapentin farklı dozlarda kullanılarak antidepresan ve anksiyolitik etkinliği araştırılacak, bu etkinlikler mevcutsa Amitriptilin, Sertralin, Diazepam, Ketamin ve bunların gabapentin kombinasyonları ile karşılaştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

1. DEPRESYON

Santral sinir sisteminde en yaygın hastalıklardan biri olan depresyon, normal kişilerde olağan olan hafif mizaç bozukluğundan huzursuzluk, erken uyanma, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi bedensel belirtilerle ve kendini kınama, umutsuzluk, değersizlik hissi ve intihar düşüncesi gibi öznel belirtilerle karakterize olan şiddetli hastalığa kadar geniş bir klinik yelpazeyi içerir. Depresyon, hemen hemen herkes tarafından yaşamın herhangi bir döneminde yaşanan evrensel bir duygudur (3).

Dünya nüfusunun yaklaşık %21' ini etkiler. Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını ön görmektedir. Depresyonun pek çok alt tipi olmakla beraber, majör depresif bozukluk en sık tanı konulan tiptir. Major depresif bozukluk (MDB), psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtiler sergileyen heterojen bir bozukluktur. MDB patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir (4,5).

Birçok insan, kişiliklerine ve başa çıkma biçimlerine bağlı olan, periyodik hüznün dönemleri yaşarken; klinik depresyon bu geçici atakların süresi ve şiddetinin artmasıdır. Hastalar hüznü, umutsuz, neşesiz ve değersizlik duyguları içinde olduğunu söyleyebilir. Hasta sıklıkla çökkünlük belirtisini duygusal acı çekme olarak tanımlar. Bazı hastalarda tersine iştah ve kilo artışı gözlenir. Ellerini ovuşturma ve saçını çekiştirme gibi huzursuzluk belirtisi gözlenir (6).

Depresyon ve mani, sıklıkla bir afektif veya duygudurum spektrumunun zıt uçları olarak görülür. Klasik olarak, mani ve depresyon ayrı kutuplardır. Dolayısıyla hastaların sadece düşük depresyon kutbunu yaşadıkları durum, unipolar depresyon tanımı ile, hastaların farklı zamanlarda yüksek (manik) kutbu ya da düşük (deprese) kutbu yaşadıkları durum, bipolar bozukluk olarak adlandırılır. Ancak, pratikte depresyon ve mani eşzamanlı olarak da izlenebilir ki buna da miks duygudurum adı verilir (6).

1.1 Depresyonun Temel Belirtileri

- ökkün duygudurum
- İlgı istek azalması ve/veya hiçbir Őeyden zevk alamama
- Yorgunluk, enerji azalması, bitkinlik
- Uyku bozukluğu (insomnia, hipersomnia)
- Dikkatini toplamada gclk ve kararsızlık
- İŞtah bozukluğu
- Ölüm ve intihar düŐünceleri
- Değersizlik ve suçluluk düŐünceleri
- Hareket ve konuŐmalarda yavaŐlama ya da ajitasyon

Depresyonun Diğer Belirtileri:

- Kolay kızma
- Tahammülsüzlük
- Gürültüden rahatsız olma
- Somatik belirtiler
 - Karın ağrısı
 - Sırt ağrısı
 - Adet ağrısı ya da aybaŐı sorunları
 - Cinsel iliŐki sırasında ağrı
 - Nefes darlığı
 - Baş ağrıları
 - Kendini yorgun hissetme ya da bitkinlik
 - Baş dönmesi
 - Bayılma nöbetleri
 - Kalp çarpıntısı ya da kalp atıŐlarında artma
 - Kol bacak ya da eklem yerlerinde ağrı (diz, kalça, vb.)
 - Bulantı, gaz ya da hazımsızlık
 - Kabızlık ya da ishal
 - Göğüs ağrıları

- Obsesyonlar
- Anksiyete
- Ağrı
- Cinsel işlev bozuklukları
- Sanrı ve varsanırlar (7- 11)

1.2 Tanı ve Kriterleri

Hayal kırıklığından veya kötü bir gün geçirmekten kaynaklanan normal depresyonu, duygudurum bozukluklarından ayırt etmek için kabul görmüş, standart tanı kriterleri kullanılmaktadır. Duygudurum bozukluklarının tanı kriterleri sürekli gelişmekte ve güncel sınıflandırmalar, Amerika Birleşik Devletleri'nde Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik Manuelinin Dördüncü Baskısı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DMS-IV) tarafından, diğer ülkelerde de Uluslararası Hastalık Sınıflandırmalarının Onuncu Baskısı (International Classification of Diseases, Tenth Edition; ICD-10) tarafından oluşturulmaktadır (3).

1.3 Depresyonun etiyolojisi

Biyolojik yaklaşımlara göre, depresyon, vücutta bulunan bazı biyokimyasal maddelerdeki değişimler sonucu ortaya çıkmaktadır.

Antidepresan ilaç alındığı zaman sinaptik aralıktaki monoamin miktarları artar ancak bu artışın postsinaptik alıcılardaki fonksiyon bozukluğunu geriye döndürebilmesi için en az 2-4 haftalık bir zamana ihtiyaç vardır ve bu süre aynı zamanda antidepresan etkinliğin ortaya çıkması için gereken en az süredir (5).

Depresyona psikolojik yaklaşımda, psikoanalitik, kişilerarası iletişim kuramı, yükleme (attribution=atfetme) kuramına dayalı öğrenilmiş çaresizlik modeli, bilişsel yaklaşım gibi kuramlar vardır (5).

Son yıllarda antidepresan ilaçların majör depresyon üzerindeki klinik etkililikleri konusunda meta-analiz çalışmalarına dayalı sorgulayıcı yayınlar dikkati çekmektedir. Örneğin, antidepresanların plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma sonuçlarının meta-analiz

incelemelerinde bazı yeni kuşak antidepressanların plasebodan etkililik farklarının bulunmadığı ya da farkın sınırlı düzeyde olduğu ileri sürülmüştür (12).

1.4 Depresyonun Biyolojik ve Farmakolojik Temeli

Depresyon ile ilgili ilk majör kuram, depresyonun başta noradrenalin (NA) ve serotonin (5-hidroksitriptamin [5-HT]) olmak üzere monoamin nörotransmitterlerin yetersizliğine bağlı olduğu hipotezine dayanmaktadır. Beyindeki temel monoamin nörotransmitterler noradrenalin (NA), dopamin (DA), ve bir indolamin olan serotonin (5HT). Beyinde her biri farklı bir fizyolojik işleve aracılık eden birçok spesifik noradrenerjik yolak bulunmaktadır. Örneğin, locus coeruleus'tan frontal kortekse uzanan bir projeksiyonun NA'nin duygudurum üzerindeki etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Prefrontal kortekse yönelen diğer bir projeksiyon ise NA'nın dikkat üzerindeki etkilerine aracılık etmektedir. NA'nın frontal korteksteki bu farklı etkilerine farklı reseptörler aracılık edebilir; postsinaptik beta 1 reseptörleri duygudurum ve postsinaptik alfa 2 reseptörleri dikkat ve bilişimle ilgili işlevlere aracılık edebilirler (3).

20. yüzyılın ikinci yarısında biyolojik psikiyatride önemli gelişmeler olmuştur. Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ve trisiklik antidepressan (TAD)'ların bulunmasından sonra dikkatler beyin nörokimyasına çevrilmiştir. Nörotransmitterler ve reseptörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup halen bu alandaki çalışmalar sürdürülmektedir (13).

Depresyon etiyojisinde özellikle noradrenalin (NA) ve 5-HT etkinliğinde azalma olduğu ise en çok kabul gören bulgulardan biridir (13).

1.4.a Noradrenalin

Biyojenik aminlerden NA, mizaç bozukluklarının patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerden biridir. Hem NA hem de 5-HT tesirini arttıran trisiklik antidepresanların yanısıra oldukça özgün noradrenerjik antidepresan ilaçların (örnek desipramin) klinik olarak yararlılığı NA'nin önemini göstermektedir. β -adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu ile klinik olarak antidepresanlara verilen cevaplar arasındaki paralellik bu görüşü destekleyen bir başka bulgudur (14).

Çeşitli çalışmalar depresyonda noradrenalinin BOS (Beyin omurilik sıvısı)'da major metaboliti olan MHPG (3-Metoksi-4-hidroksifeniletanlikol) düzeyinin idrarda çok düşük veya yüksek olduğunu göstermiştir. Noradrenalin depolarını boşaltan ve düzeyini azaltan rezerpin, tetrabenazin, metildopa, propranolol gibi ilaçların depresyona yol açtığı tespit edilmiştir. Öte yandan reseptör duyarlılığında bir azalma olduğu öne sürülerek noradrenerjik işlev yetersizliğinden de söz edilmektedir. Lityum, NA geri alımını potansiyalize ederek antidepresanların etkinliğini artırır (14).

Rezerpinin, herkeste depresyon oluşturmaması, amfetamin ve kokainin NA nöronal iletimini potansiyalize etmesine rağmen, antidepresif etki göstermemesi, monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI) veya NA geri alım inhibitörü olmayan iprindol'ün antidepresif etki göstermesi yukarıdaki açıklamaların depresyonun etiyolojisini aydınlatmada yetersiz kaldığını göstermektedir. Beyinde noradrenerjik etkinlikte bozulma depresyona özgül değildir (14).

Kronik antidepresan uygulaması, deney hayvanlarında beyindeki postsinaptik adrenerjik reseptörlerin noradrenaline ve diğer alfa-agonistlere duyarlılığını artırır. Ancak kronik uygulamanın beyinde α_1 -reseptör dansitesini arttırdığı, çalışmaların bir kısmında bulunmuştur. Depresif hastalarda beyin postsinaptik α_2 - adrenerjik reseptör fonksiyonunun da bozulduğunu gösteren kanıtlar vardır; bunlardan biri belirli hipotalamik nöronların postsinaptik α_2 reseptörlerini aktive ederek hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını inhibe eden klonidin'in bu etkisinin depresif hastaların bir alt grubunda azalmasıdır (6).

1.4.b Serotonin (5-HT)

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) antidepresif etki gösterir. 5-HT prekürsörü olan triptofan antidepresif etki göstermezken, 5-HT'e daha yakın 5H-triptofan antidepresiflerin etkisini artırır. Lityum serotonerjik nöronal iletimi artırarak antidepresif tedaviye yardım eder (15).

Serotonerjik sistem noradrenerjik ve dopaminerjik sistemle ilişkilidir. Birindeki değişme diğerlerini de etkiler. 5-HT anormallikleri şizofreni, anksiyete, dikkat eksikliği gibi bozukluklarda da görüldüğü için depresyona özgü değildir. İntihar sonucu ölen kişilerde yapılan incelemelerde beyindeki 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinin düşüklüğü 5-HT'nin depresyon patogenezinde rolü olduğunu desteklemiştir. Trisiklik antidepresanlardan sonra geliştirilen seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyondaki klinik yararlılığı ise 5-HT'nin önemini ve değerinin artırmıştır (15).

Dorsal raphe çekirdeklerinin P maddesi ve CRF (kortikotropin salıverici faktör) gibi peptid nöromedyatör salıveren peptiderjik sinir uçları tarafından innerve edildiği ve bunların dorsal raphe nöronlarının işlevini modüle ettiği son yıllarda anlaşılmıştır(17). Bu modülasyon için 'ince ayarlama' (fine tuning) deyimini kullanılmıştır. Dorsal raphe'deki CRF, serotonerjik nöronları GABAerjik ara nöronlar üzerindeki CRF-1 reseptörler aracılığı ile genellikle inhibe eder, CRF-2 reseptörler aracılığı ile dolaylı olarak stimüle eder. Bu olaylar, davranışa akut stres sırasında CRF-1 reseptörler üzerinden aktif davranış yanıtlarının kolaylaştırılması ve kronik stres sırasında pasif davranış yanıtlarının oluşturulması şeklinde yansır. Ayrıca dorsal raphe'den limbik sistemde amigdala'ya giden serotonerjik akson uçlarındaki CRF reseptörleri, bu uçlardan serotonin salıverilmesini module eder. P maddesi ise kendine özgü nörokinin 1(NK1) reseptörlerini aktive ederek glutamerjik ara-nöronlar üzerinden serotonerjik aşırımı inhibe eder. Bu reseptörlerin agonist ve antagonistleri ile deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, sözü edilen iki peptid sisteminin fonksiyonel rolü hakkında bilgi sağlamıştır (16).

1.4.c Dopamin (DA)

Depresyonlu hastalarda BOS'da homovalinik asit (HVA) düzeyi düşük bulunmuştur. Rezerpin ve tetrabenazin dopamin depolarını boşaltır, dopamin azalması retarde depresyona ve öğrenme yetersizliğine yol açar. Dopamin agonistlerinin ise, antidepresif etki gösterdiği tespit edilmiştir (17).

Dopamin düzeyini yükselten tirozin, amfetamin gibi maddeler depresif belirtileri azaltırlar. Ayrıca dopaminerjik aktiviteyi arttıran antidepresif ilaçların (örnek; buspropion, amineptin) klinik yararlılığı bilinmektedir (17).

Uzun süreli antidepresan ilaç uygulamasının ve elektrokonvulsif uygulamanın deney hayvanlarında presinaptik dopaminerjik reseptörlerde desensitizasyon yaptığı bazı incelemelerde gösterilmiştir. Ayrıca dopaminerjik agonistlere verilen behevoral cevaplara dayanarak, söz konusu uygulamanın postsinaptik dopamin reseptörlerinin duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur. Bu bulgular söz konusu uygulamaların beyindeki dopaminerjik sinapslarda aşırımı güçlendirebileceğini gösterir. Ancak radyoligand bağlama yöntemleri ile, dopaminerjik reseptör dansitesinde bir artma meydana geldiği genellikle gösterilmemiştir (6).

1.4.d Asetilkolin

Asetilkolin ve kolin esteri diğer ilaçlar kuvaterner amonyum grubu içerdikleri için kan-beyin engelini geçemezler. Alkaloid ve bazı antikolinesterazlar SSS'ne geçerler. Parasempatomimetik alkaloidler mutad dozlarda belirgin bir santral etki yapmazlar. Deneysel olarak kedilerde intravenöz yoldan verildiklerinde ufak dozlarda bile korteksin elektriksel aktivitesini arttırmaları ve EEG (Elektroensefalografi)'de desenkronizasyon yaparlar. Bu etki atropin tarafından önlenir. Elektriksel uyanç (arousal)'a, davranışsal uyanç eşlik etmez. SSS (Santral sinir sistemi)'ne geçebilenler, insana aşırı dozda verildiklerinde, ileride antikolinesterazlar için belirtilen santral etkileri yapabilirler. İnsanda huzursuzluk, anksiyete, fazla rüya görme, kabus ve uykusuzluğa neden olurlar. İntoksikasyon hallerinde olduğu gibi aşırı dozda alındıklarında santral stimülasyonu depresyon izler. Uyuşukluk, konfüzyon, ataksi, konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve en sonunda koma gelişir (18).

1.4.e GABA

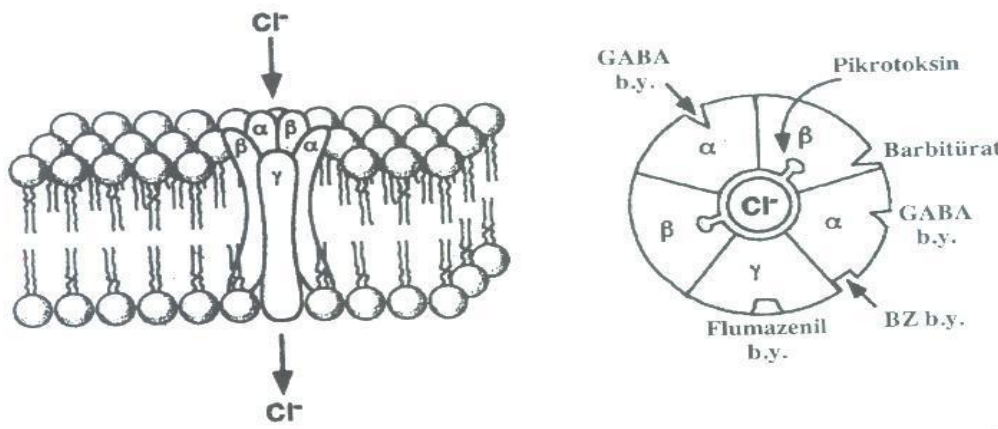
Tipik bir GABA_A reseptör kompleksi üzerinde en az aşağıdaki bağlanma yerleri veya reseptörler bulunur. GABA reseptörü 2 alfa, 2 beta, 1 gama yapısında olup pentamerik yapıdadır.

i-) GABA bağlanma yeri: GABA, musimol ve izoguvasin gibi agonistleri ve kompetitif antagonist olan bikukulin'i selektif olarak bağlar; bağlanma yeri beta alt-birimi üzerinde bulunur.

ii-) Benzodiazepin bağlanma yeri: Benzodiazepin türevi ilaçları, onların ters agonistlerini ve antagonistlerini selektif olarak bağlar ve GABA_A reseptör kompleksinin bütün şekillerinde değil, daha ziyade pentamerik şekilde bulunur.

iii-) Barbitürat-pikrotoksinin bağlanma yeri: Barbitüratları ve onların kompetitif antagonisti olan pikrotoksinin'i selektif olarak bağlar.

iiii-) GABA_A reseptör kompleksi üzerinde, etanol, ivermektin, bazı steroidler ve pirazolopinler için de bağlanma yeri de bulunur (18).



Şekil 1: GABA_A reseptörü, benzodiazepin bağlanma yeri, klorür kanalı ve barbitürat bağlanma yerinin şematik olarak gösterilişi (62).

SSS'de GABA düzeyinin bölgesel eksikliğine bağlı belirli bir hastalık tanımlanmamıştır. SSS'de GABA düzeyinin azaltılması veya reseptörlerinin inhibisyonu hiperrefleksi, hipereksitasyon ve konvülsiyon oluşturur. Beyinde GABA düzeyini yükselten ilaçlar ise antikonvülsan etki yaparlar. Mezensefalondaki ventral tegmental alandan başlayan ve limbik sisteme giden dopaminerjik yolaktaki nöronlar, GABAerjik inhibitör kontrol altındadırlar. Bir varsayıma göre(şizofrenide GABA eksikliği hipotezi), şizofrenide dopaminerjik aşırı-etkinliğin oluşması, sözkonusu GABAerjik baskınlığın azalmasına bağlıdır (18).

1.5 Genetik

Psikiyatrik hastaların etiopatogenezinde genetik geçişin de rol oynaması, bugün tartışılmaz bir konudur. Özellikle monozigot ikizlerde bu psikiyatrik tabloya daha sık rastlanması; aile prevalansının, popülasyon prevalansından daha yüksek değerler göstermesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Affektif bozukluklarda genetik monozigot ikizlerde %50-100 arasında değişmekte iken, dizigot ikizlerde %25 oranlarında görülmektedir (19).

Yapılan bir çalışmada depresyonu olan evlatlıkların biyolojik anne-babalarında depresyona yakalanma ihtimali veya depresyon öyküsü daha yüksek bulunmuştur. Genetik belirleyiciler olarak; A B ve O kan grubu, HLA antijeni, Xg (X'e bağlı dominant marker), trombosit MAO aktivitesi, G-G-PDH, membran transport özelliği ve renk körlüğü çalışılmıştır. Sonuçlara dayanarak depresyonda ailesel bir gidiş olduğu kabul edilmektedir. Depresyonda genetik etkenlerin önemli olduğu kabul edilirken, geçişin nasıl olduğu tam olarak bilinmiyor. X'e bağlı otozomal dominant bir geçişin olabileceği öne sürülmekle birlikte, buna uymayan bulgular da elde edilmiştir. Genel olarak kabul edilen görüş, depresyonda genetik geçişin tam olmayan bir penetrasyonla poligenetik ve heterojen olduğudur (19).

1.6 Depresyon Tedavisi

1.6.a- Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI):

Monoamin oksidaz (MAO) çeşitli izoenzimler şeklinde bulunan mitokondriyel bir enzim olup MAO inhibitörleri bu enzimi inibe ederek etki oluştururlar. MAO inhibitörleri, beyinde noradrenalin, dopamin, serotonin ve adrenalin düzeyini yükseltirler ve bu nöromediyatörlerin etkinliğini arttırmırlar. Atipik belirtiler gösteren majör depresyonluların ve özellikle sosyal fobinin tedavisinde kullanılır. Bipolar hastalıkta kullanılmamalıdır, mani nöbetlerini tetikler. Uyku bozukluğu, mide-barsak bozukluğu, konfüzyon, sersemlik, huzursuzluk, ajitasyon, görme bozukluğu ve galaktore yapabilir. Trisiklik ve diğer antidepresanlar gibi hiponatremi oluşturabilir. Trisiklik antidepresanlarla ve SSRI'ler ile birlikte kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresan ve SSRI'lar ile tedavi edilenlerde bu ilaçlar kesildiğinde MAO inhibitörlerine en az 1 haftalık aradan sonra başlanmalıdır (6).

1.6.b- Trisiklik antidepresanlar (TAD) :

Moleküllerinde, iki benzen halkası ve bir heterosiklik halka olmak üzere 3 halka içeren ve 1940'lı yıllardan itibaren depresyon tedavisinde başarıyla kullanılan trisiklik bileşiklerdir. Sinaptik aralıktaki NA ve 5-HT konsantrasyonunu arttırarak etki gösterirler. Uzun süreli kullanımda postsinaptik nöronların serotonine yanıt verebilme özelliği artar. Trisiklik antidepresanlar bu özelliği ile SSRI'den ayrılır (20).

Bu ilaçlar moleküllerinde üç halka içerirler; TCA adı bu nedenle verilmiştir. Belirli bir trisiklik antidepresanı aynı dozda alan kişilerde, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonu bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Bu durum sistemik biyoyararlanımlarının ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesine bağlıdır. Eliminasyon hızı değişkenliğinin temeli, bu ilaçları metabolize eden CYP2D6 enziminin genetik polimorfizm göstermesidir. Normal kimsede bu ilaçların birçoğu mutad dozda verildiklerinde psişik stimülasyon değil, genellikle sedasyon oluştururlar. Bu durum nöroleptik ilaçların etkilerine benzer. Trisiklik antidepresanlar periferik yapılarda kolinerjik (muskarinik) reseptörleri bloke ederek atropin benzeri etki gösterirler. Buna bağlı etkiler oluştururlar. Antikolinerjik etkilerine karşı zamanla tolerans oluşabilir. Kardiyovasküler etkiler hafif ortostatik hipotansiyon yapabilirler. Yüksek dozda aritmi oluştururlar. EKG'de

QT aralığını uzatırlar. TAD'lar sedatif etkileri nedeniyle alkol, hipnosedatif ilaçlar ve SSS depresanlarının etkilerini potansiyalize ederler (6).

- İmipramin (Tofranil)
- Desipramin (Norpramin, Pertofran)
- Klomipramin (Anafranil)
- Amitriptilin (Laroxyl)
- Nortriptilin (Pamelor, Noratren)
- Dotiepin
- Lofepamin
- Opi Pramol (İnsidon, Deprenil)

Amitriptilin

Amitriptilin anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan eski bir trisiklik antidepressan olup deneysel anksiyetede değişken etkilere sahiptir (22). Majör depresyon türlerinde ve diğer psikiyatrik hastalıklarda, onun kadar güçlü terapötik etkinlik gösteren bir trisiklik ilaçtır. Gerek noradrenalin gerekse serotonin geri alımını oldukça güçlü bir şekilde bloke eder. Antikolinergik etkisi belirgindir. Bireyler arasında büyük değişkenlik gösterir (6).

Yükseltilmiş + labirent testinde amitriptilinin akut (21) ve kronik (22) tedavide etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Aksine, kronik olarak ilaç tedavisinde kullanıldığında anksiyeteye ilişkin davranışların ölçümlerinde azalma (23) veya anksiyojenik aktivitede artış görülmüştür (24).

Gerek noradrenalin ve gerekse serotonin geri alımını oldukça güçlü bir şekilde bloke eden amitriptilin, ayrıca serotonin reseptör blokörüdür. Kardiyoselektif ve konvülsif etkinliği imipramine eşit derecededir; daha fazla sedatif etki yapar. Şizoafektif bozuklukta antipsikotik ilaçlarla birlikte yararlı olabilir. Migren profilaksisi için kullanılabilir (6).

Başka çalışmalarda amitriptilin non-anksiyolitik (25), anksiyojenik (26) veya sadece kronik tedaviden sonra anksiyolitik bulunmuştur (27).

1.6.c- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) :

Antidepresan olarak 1950'lerden beri kullanılan trisiklik antidepresanların ortak yan etkileri olan konvülsiyon eşiğini düşürme (prokonvülsif etkinlik), antikolinergik etkiler gösterme, yüksek dozda daha belirgin direkt kardiyotoksikite ve hipotansiyon gibi sakıncalarını çok az veya hiç göstermeyen ilaçlar bulmak amacıyla yapılan sistemli araştırmalar sonucu trisiklik olmayan yeni antidepresanlar geliştirilmiştir. Ancak bunların hepsi değil, sadece bazıları yukarıda sayılan hedeflere ulaşmıştır. Ancak antidepresan etkileri, trisiklik antidepresanlarınkinden fazla değildir ve tedaviye başladıktan sonra depresyonun düzelmeye başlaması daha çabuk (2-3 haftadan önce) olmaz; ancak onlardan daha güvenlidirler.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter (örneğin adrenalin ve dopamin) sistemlerine dokunmadan serotonin geri alımını çok güçlü bir şekilde bloke ederler (28-30).

- Sitalopram (Cipram)
- Fluoksetin (Prozac)
- Fluvoksamin (Faverin)
- Paroksetin (Seroxat)
- Sertralin (Lustral)
- Zimelidin

Sertralin

Sertralin depresyon tedavisinde etkinliği belirlenmiş kuvvetli ve yüksek selektivitesi olan serotonin reuptake inhibitörüdür. TCA'dan farklı olarak, diğer nörotransmitter sistemler üzerindeki etkileri göz ardı edilebilir ve bu nedenle antikolinergik, antihistaminik ve antidopaminergik etkileri olan ilaçların neden olduğu yan etkilere sahip değildir (28- 30).

Sertralin, nöronal serotoninin (5-HT) in vitro güçlü ve spesifik bir gerilim inhibitörüdür. Noradrenalin ve dopamin nöronal gerilimini üzerinde sadece çok küçük bir etkisi vardır. Klinik dozlarda, sertralin trombositlere serotonin alınımını bloke eder. Sertralin sedasyon yapmaz ve psikomotor performansı etkilemez. 5-HT geri alınımı üzerine yaptığı selektif inhibisyon ile uyumlu olarak, sertralin katekolaminerjik aktiviteyi artırmaz. Sertralin; muskarinik (kolinerjik) reseptörleri etkilemediği gibi, serotonin, dopamin, adrenalin, histamin, GABA veya benzodiazepin reseptörlerine de afinitesi yoktur (31).

Sertralin özellikle diğer SSRI'lerle ilişkili rahatsızlıkları tolere edemeyen hastalar için faydalıdır (31).

1.6.d- NMDA – AMPA/KA antagonistleri:

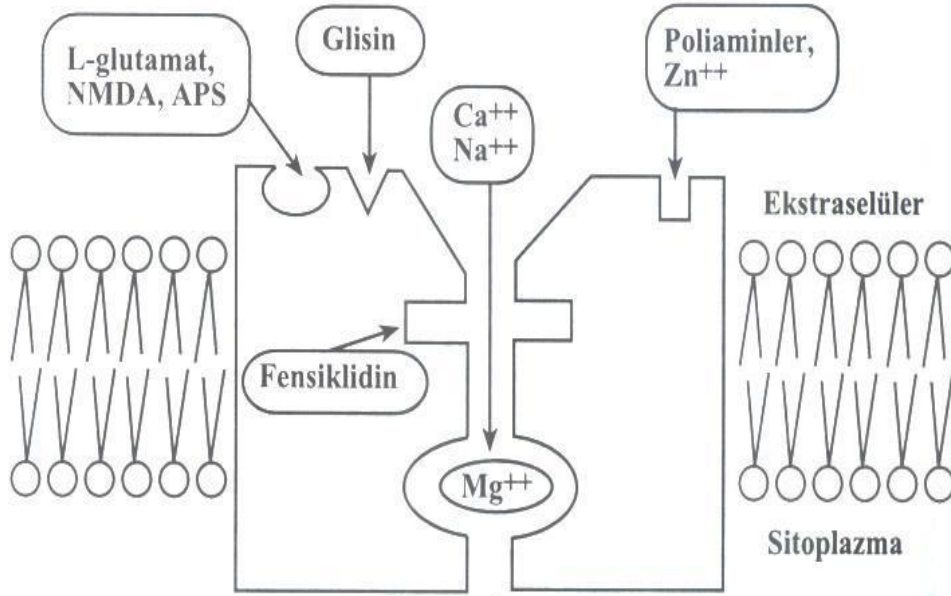
Nörotransmitter aracılı ligand kapılı iyon kanalları arasında hem kimyasal hem de voltaja bağlı açılabilen tek kanal NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörüdür. Klinik olarak NMDA reseptörü özellikle önemlidir. Son yıllarda AMPA (α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat) reseptörlerinin bazı formlarının Ca^{+2} geçirgen oldukları gösterilmiştir. NMDA ve AMPA reseptörleri nöron dejenerasyonu ve hücre ölümünde önemli rol oynarlar. Özellikle kafa travması geçiren ya da inme gelişen hastalarda ketamin, dekstrometorfan, fensiklidin, Mg^{+2} ve MK-801 (Dizolsipin maleat) gibi NMDA ve 6-nitro-7-sulfomoyl-(f)-quinoxaline-2,3-dione (NBQX) gibi AMPA/kainat reseptör antagonistlerinin potansiyel olarak nöron koruyucu oldukları bildirilmiştir. Ayrıca ketamin bu kanal içinde ayrı bir yere bağlanarak dissosiyatif anestezi etkisini gösterir. Metabotropik glutamat reseptörlerinin 7 transmembranal segmentli alt biriminde çeşitli nedenler ile oluşan değişikliklerin ise epilepsi, Parkinson hastalığı, Huntington's hastalığı, ağrı, şizofreni ve anksiyete ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (32).

- Ketamin
- Dekstrometorfan
- Fensiklidin

Ketamin

Ketamin fensiklidin gibi glutamata karşı voltaj bağımlı kanallarla çalışan NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerinin non-kompetitif antagonistidir. Ketamin NMDA reseptöründeki iyon kanalına bağlanarak nörona kalsiyum girişini bloke eder. (33, 34). Diğer NMDA reseptör antagonistlerinden ayrı olarak opioid, monoaminerjik ve muskarinik reseptörler gibi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarıyla etkileşim halindedir (33).

Ketamin, disosiyatif anestezi ajanı olup, klinik olarak depresyonlu hastalarda subanestezi dozlarında hızlı bir şekilde antidepresan etki gösterir. Umut verici olmasına rağmen, çift kör plasebo çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Alternatif olarak hayvan modellerinde ketaminin fizyoterapötik etkilerinin birçok açıklanamayan yan etkilere neden olduğunu gösterilmiştir (34).



Şekil 2: Glutamat NMDA reseptörü kompleksi ve üzerindeki bağlanma yerlerinin şematik gösterilişi (18).

Selektif NMDA reseptör antagonisti MK-801 antidepresan ve anksiyolitik benzeri etkilere sahipken, genel aktivitedeki değişiklikleri tamamen açıklanamamaktadır (34).

Ketamin; diazepamın anksiyolitik etkisine benzer şekilde hipokampusta teta dalgalanmasını azaltarak anksiyolitik etki gösterir. Bu nörofizyolojik etki bilinen bütün anksiyolitik ilaçlarda görülür ve bu ketaminin anksiyolitik benzeri etkilerinin güçlü bir kanıtı olarak gösterilmektedir (34).

2. ANKSİYETE

Anksiyete, ya iç ya da dış kaynaklı bir uyarın (tehlike, tehlike ihtimali veya kişi tarafından tehlikeli olarak algılanan, yorumlanan herhangi bir durum) karşısında yaşanan bir duygudur. Kişi, kendini bir çeşit alarm durumunda ve sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir duygu içinde hisseder. Bir yere kadar sağlıklı bir duygu olan anksiyete bir yerden sonra kişinin, aile ve sosyal aktivitelerini, kişiler arası ilişkilerini olumsuz etkilemeye başlar; kişide ruhsal problemler doğuran bir duygu olarak karşımıza çıkar. Her dört kişiden birinde yaşamın herhangi bir döneminde anksiyete bozukluğu olduğu, her altı kişiden birinde ise son bir yılın içinde bozukluğun sürdüğü bilinmektedir. Kişide, psikomotor gerginlik, huzursuzluk, nefes darlığı, terleme, çarpıntı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, sersemlik hissi, bulantı, ishal, sık idrara çıkma, boğazda düğümlenme hissi, aşırı tepki verme, çabuk sinirlenme, uyku bozuklukları gibi birçok bulgu ortaya çıkabilir (35).

2.1 Belitiler

- Huzursuzluk, gerginlik, tedirginlik
- Sıkıntı, daralma
- Çabuk yorulma
- Dikkatini toplayamama ve bir konu üzerine yoğunlaşamama
- Uyku bozuklukları
- Kolay irkilme, tetikte olma

Ayrıca

- Baş ağrısı, baş dönmesi, başta uyuşma ve sersemlik hissi
- Kulaklarda uğuldama, çınlama
- Görme bulanıklıkları
- Ağız kuruması
- Kalp çarpıntısı

- Nefes darlığı, sık soluk alıp verme ihtiyacı
- Göğüste basınç, ağrı duyuları
- Kaslarda sızlama ve ağrılar
- Midede şişkinlik, hazımsızlık, yanma ve ağrılar, bulantı ve kusmalar
- Barsak hareketlerinde düzensizlik, aşırı gaz
- Sık idrara çıkma

2.2 İlaç Tedavisi

Anksiyete olgularında aşağıdaki ilaç grupları tercih edilir.

- Beta Blokerler (akut stres reaksiyonu, performans kaygısı)
- Antihistaminikler: (hidroksizin) akut stres reaksiyonu
- Buspiron (yaygın anksiyete bozukluğu)
- Benzodiyazepinler: Diazepam, Klordiazepoksit, Klonazepam, Alprazolam, Lorazepam.
- SSRI : Fluoksetin, Fluvoksamin, Sertralin, Sitalopram, Essitalopram, Paroksetin
- TAD : İmipramin, Amitriptilin, Klomipramin
- SNRI : Venlafaksin (35)

2.3 Benzodiazepinler

Benzodiazepinler anksiyete ve onunla ilişkili bozukluklarda 1960 yılından beri kullanılan ilaçlardır. Yan etkilerinin az olması ve etkilerinin hızlı başlaması gibi özellikler onların bugün de anksiyete bozukluklarında kullanımını sağlamaktadır. Terapötik etkilerini anksiyete patofizyolojisinden sorumlu γ -aminobutirik asit (GABA) - benzodiazepin reseptör kompleksi üzerinde kendilerine özgü bölgelere bağlanmak yoluyla gösterirler. En sık yan etkileri sedasyon ve ataksi olup, bu etkilerine karşı zamanla tolerans gelişir. Anksiyolitik etkilerine karşı tolerans gelişmesi nadirdir (36).

Benzodiazepinlerin kullanımı bağımlılık oluşturma ve kötüye kullanım riskleri nedeniyle 1980'li yıllarda azalmıştır. Ancak 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar, madde kötüye kullanım öyküsü olan kişiler dışında böyle bir risklerinin olmadığını göstermiştir. Benzodiazepinlerin en karmaşık yan etkileri bilişsel işlevler üzerinedir. Bunun en önemli nedeni ise anksiyete bozukluklarının da bilişsel işlevlerde bozulmayla beraber olmasıdır.

Bilişsel işlevlerde yetersizlik özellikle uzun süre kullanımda görülmektedir. Günümüzde bazı anksiyete bozukluklarında antidepresanlar ve bunlardan da özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri de tercih edilmektedir. (36).

2.4 Diazepam

Diazepam; oral ve parenteral yoldan kullanılan uzun etkili bir benzodiazepim türevidir. Diazepam, klordiazepoksit ve klorazepat ile aynı aktif metaboliti oluşturur. Oral yoldan anksiyetenin kısa süreli semptomatik tedavisinde, akut alkol yoksunluğunda ortaya çıkan ajitasyon, delirium tremens ve halüsünasyonlarda, iskelet kası spazmlarında kullanılır.

Parenteral yoldan anksiyolitik, sedatif, amnezik, antikonvülzan, iskelet kası gevşeticisi, anesteziye destek ve akut alkol yoksunluğunda ortaya çıkan belirtilerin tedavisi için kullanılır. Diazepamın status epilepticus tedavisinde önemli bir yeri vardır. Kısa bir süre önce febril nöbetlerin önlenmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Günümüze değin status epilepticus tedavisinde ilk sıra ilaç olarak düşünülmesine rağmen; son bulgular lorazepamın bu endikasyonda daha yararlı olduğunu ortaya koymuştur (63).

3. GABAPENTİN

Gabapentin santral sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteri olan GABA'nın yapısal analogu ve üçüncü kuşak antiepileptik bir ilaçtır. Parsiyel epileptik nöbetler dışında nöropatik ağrı ve hareket bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Psikiyatri alanında ise bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları ve alkol bağımlılığının tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre gabapentinin akut mani ve bipolar depresyonda, tek başına veya ek tedavi olarak yeterince etkili olmadığı düşünülürken; anksiyete bozukluklarında özellikle sosyal fobi, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde yapılan klinik çalışmalar sonucunda ek tedavi olarak etkili olduğu bildirilmektedir. Bu görüşlerin klinik uygulamaya yansiyabilmesi için daha geniş örneklem gruplarını içeren, çift kör klinik çalışmaların yapılarak gabapentinin tek başına ya da ek tedavi olarak uygulamalarındaki etkinliğinin saptanması büyük önem taşımaktadır (1).

Karbamazepin ve valproik asit gibi antiepileptik ajanların bipolar bozuklukta etkin olduğunu gösteren birçok çalışma; gabapentin, lamotrijin ve topiramet gibi yeni kuşak antiepileptiklerin de bipolar bozuklukta etkin olabileceğini düşündürmüş ve bu konuda daha sonra yapılan çok sayıda çalışmanın temel hipotezini oluşturmuştur. Buna paralel olarak gabapentinin etkinliğinin denendiği ilk psikiyatrik hastalık bipolar bozukluk olmuştur. Erken olgu bildirimleri hipomani, bipolar depresyon ve bipolar bozukluğun profilaksisinde gabapentinin etkili olduğunu desteklemiştir (2).

Prelinik çalışmalarda bazolateral amigdala, orta beyindeki santral gri cevher ya da dorsomediyal hipotalamustaki lokal baskılayıcı etkisi olan GABA_Aerjik iletideki olası değişikliklerin anksiyete benzeri fizyolojik ya da davranışsal yanıtlara yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca anksiyete bozukluğu olan bazı hastalarda GABA_A reseptörlerinde işlev bozukluğu saptanması, GABA_A reseptörlerine etkiyerek GABA aktivitesini arttıran ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan benzodiazepinlerin etki mekanizmaları, anksiyete bozukluklarının etiyolojisinde GABA'nın belirgin bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez temel alınarak GABA metabolizmasının, reseptörlerini etkilemeden değiştirebilen gabapentinin de anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkin olabileceği varsayılmış ve öncü çalışmalar bunu desteklemiştir (2).

Bizde bütün bu bilgiler ışığında Gabapentinin antidepresan ve anksiyolitik etkinliğinin olup olmadığını incelemek istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

1.DENEY HAYVANLARI

Deneyleerde yaklaşık 250 – 300 gram ağırlığında dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Deneyleer 12 saat aydınlık-karanlık (07.00-19.00) periyoda sahip, ısısı ve nemi sabit (22±2 °C) laboratuvarda gerçekleştirildi. Bu çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyle Hayvanları Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır. (19/2/2020- 147 nolu onay)

2. İLAÇLAR

Deneyleerde;

Serum fizyolojik (%0,9 NaCl) (Eczacıbaşı),

Gabapentin (5mg/kg, 10mg/kg, 20g/kg, 40 mg/kg) (Sigma),

Amitriptilin (10 mg/kg) (Deva),

Diazepam (5 mg/kg) (Deva),

Sertralin (5 mg/kg) (Pfizer),

Ketamin (10 mg/kg) (Pfizer) kullanıldı.

3. YÖNTEM

Deneyle hayvanları randomize olarak her grupta 8 sıçan olmak üzere 13 gruba ayrıldı. Sıçanlara maddelerimiz intraperitoneal (i.p.) olarak verildi.

Grup 1; Kontrol (serum fizyolojik)

Grup 2; Gabapentin (5 mg/kg)

Grup 3; Gabapentin (10 mg/kg)

Grup 4; Gabapentin (20 mg/kg)

Grup 5; Gabapentin (40 mg/kg)

Grup 6; Amitriptilin (10 mg/kg)

Grup 7; Gabapentin (40 mg/kg) + Amitriptilin (10 mg/kg)

Grup 8; Diazepam (5 mg/kg)

Grup 9; Gabapentin (40 mg/kg) + Diazepam (5 mg/kg)

Grup 10; Sertralin (5 mg/kg)

Grup 11; Gabapentin (40 mg/kg) + Sertralin (5 mg/kg)

Grup 12; Ketamin (10 mg/kg)

Grup 13; Gabapentin (40 mg/kg) + Ketamin (10 mg/kg)

Deneylerden 1 gün önce sıçanlar herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan 15 dk yüzdürüldü. Böylece deneye adaptasyon ve öğrenmeleri sağlandı. Daha sonra sırasıyla yukarıda ki gruplarda belirtildiği gibi ilaç uygulamaları yapıldı. İlaç uygulamalarından bir saat sonra sıçanlara sırasıyla anksiyolitik aktivite için yükseltilmiş + labirent testi (Açık kapalı alan testi) ve antidepresan aktiviteyi değerlendirmek için zorlu yüzdürme testi uygulandı. İstatiksel olarak sonuçlar MannWhitney U testine göre ortalama \pm SEM olarak değerlendirildi.

4.UYGULANAN TESTLER:

4.1.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 (50cm×10cm) , iki tane de kapalı kolu (50cm×10cm×50cm) ve ortada bu dört kolu bağlayan 10cm×10cm boyutlarında bir alan olan düzenekte (Şekil 1), orta kısımda bulunan ve açık ve kapalı kolları bağlayan kısmına yüzü açık kola bakacak şekilde bırakıldılar. Sıçanların açık kollarda ve kapalı kollarda kaldıkları süreler ve açık ve kapalı kollara giriş süreleri saptandı (37).



Şekil 3: Laboratuvar ortamında yükseltilmiş artı labirent testinin uygulanması

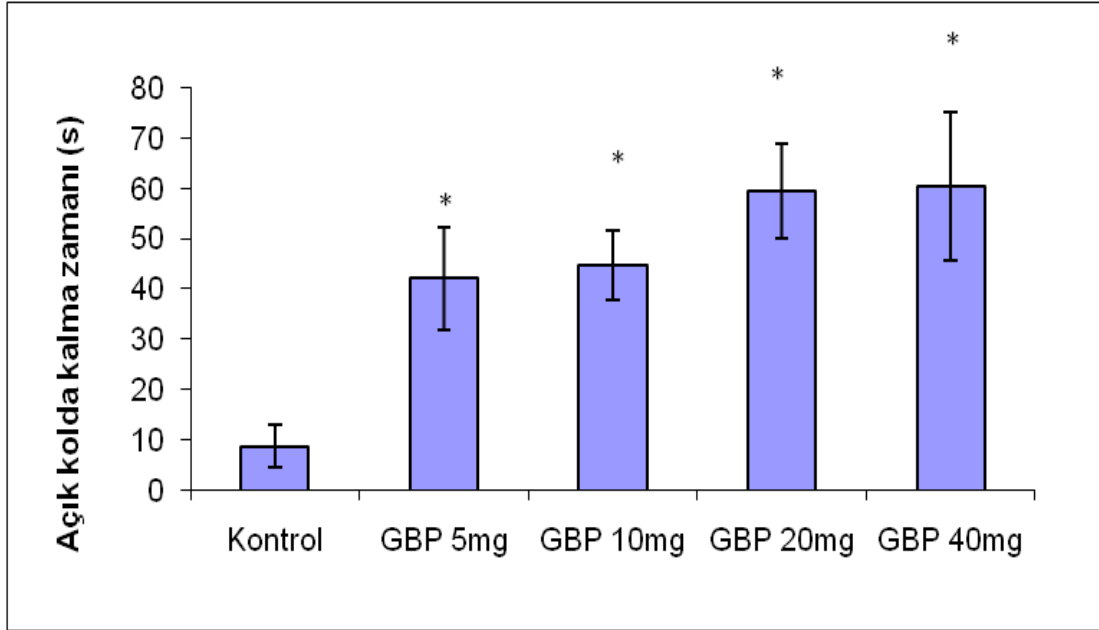
4.2.Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması:

Zorlu yüzdürme testi Porsolt ve ekibinin 1977’de tanımladığı şekilde yapıldı (38). Sıçanlar 18 cm çaplı pleksiglas bir silindir içinde yüzdürüldü(Şekil 2). Su seviyesi 15cm ve su ısısı 25 ± 0.5 derece idi. Sıçanlar zorlu yüzdürme testinden 1 gün önce 15 dk boyunca alıştırma 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 (8 sn) immobil kabul edildi. İmmobilite süresinin uzaması depresyon benzeri etki olarak değerlendirildi.



Şekil 4: Laboratuvar ortamında Zorlu Yüzdürme Testinin Uygulanması

BULGULAR

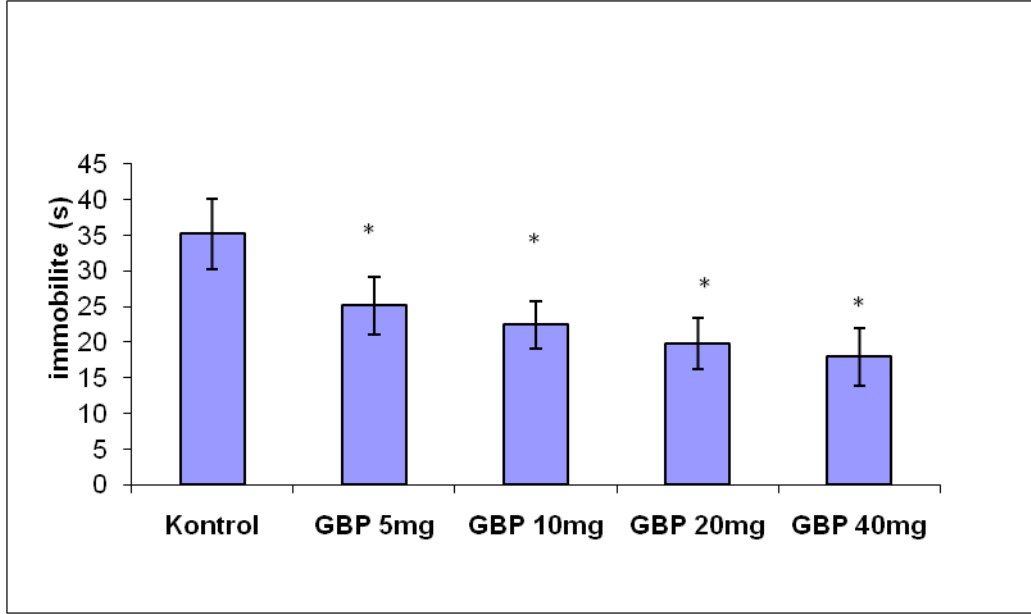


Grafik 1: Farklı dozlarda verilen gabapentinin kontrol grubuna göre açık kolda kalma süreleri.

GBP: Gabapentin

* $P < 0,05$ kontrole göre (Ortalama \pm SEM)

Gabapentin tüm dozlarında dozdan bağımsız olarak anksiyolitik etki göstermiştir.

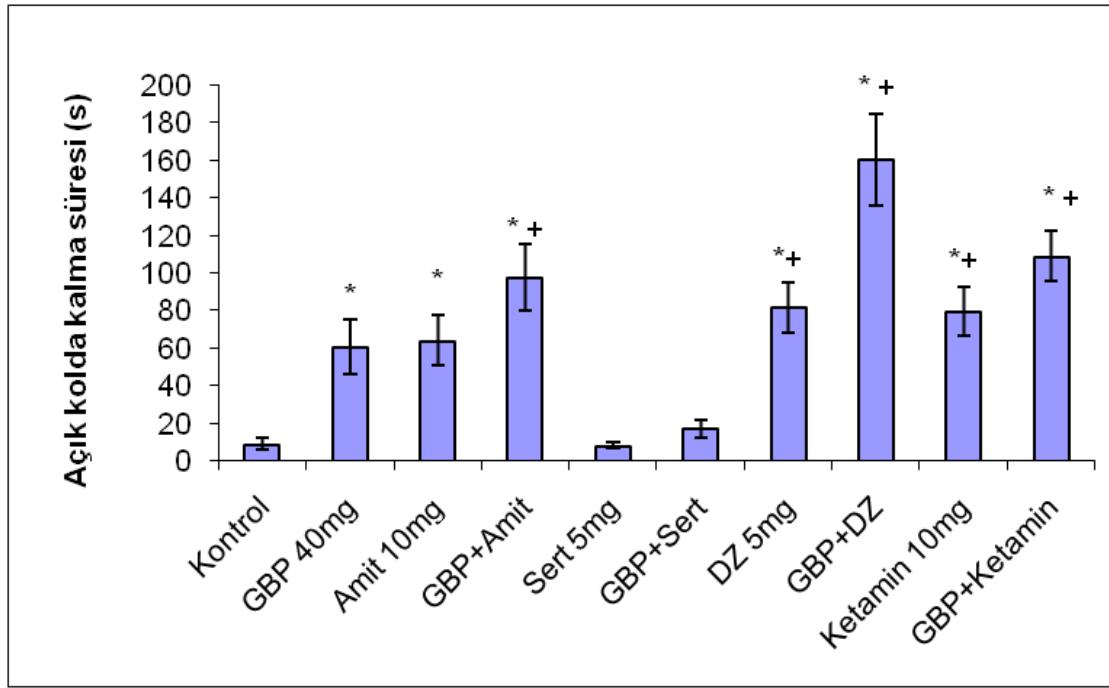


Grafik 2: Farklı dozlarda verilen gabapentinin kontrol grubuna göre immobil kalma süreleri.

GBP: Gabapentin

* $P < 0,05$ kontrole göre. (Ortalama \pm SEM)

Gabapentin, tüm dozlarında doz-bağımlı olarak antidepresan etki göstermiştir.



Grafik 3: Gabapentin; amitriptilin, sertralin, ketamin ve diazepamın tek başına ve birlikte uygulanması sonucu açık kolda kalma süreleri. (Ortalama \pm SEM)

GBP: Gabapentin Amit: Amitriptilin, Sert: Sertralin, DZ: Diazepam,

* $P < 0,05$ kontrole göre + $P < 0,05$ GBP 40mg/kg'a göre

Gabapentinin 40 mg/kg dozu ile amitriptilinin 10 mg/kg dozu aynı oranda anksiyolitik etki gösterirken, beraber kullanımında anksiyolitik etki artmıştır. Yani gabapentin, amitriptilinin etkisini potansiyalize etmiştir.

Sertralinin 5 mg/kg uygulanan tek dozu kontrol grubu ile aynı etkiyi gösterirken, amitriptiline göre akut etkide anksiyojenik etki göstermiştir.

Sertralinin 5 mg/kg uygulanması ile gabapentin 40 mg/kg ve sertralinin 5 mg/kg beraber uygulanması anksiyetede anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Gabapentin tek başına anksiyolitik olmasına rağmen, sertralin 5 mg/kg ile birlikte uygulandığında gabapentinin anksiyolitik etkisini azaltmıştır.

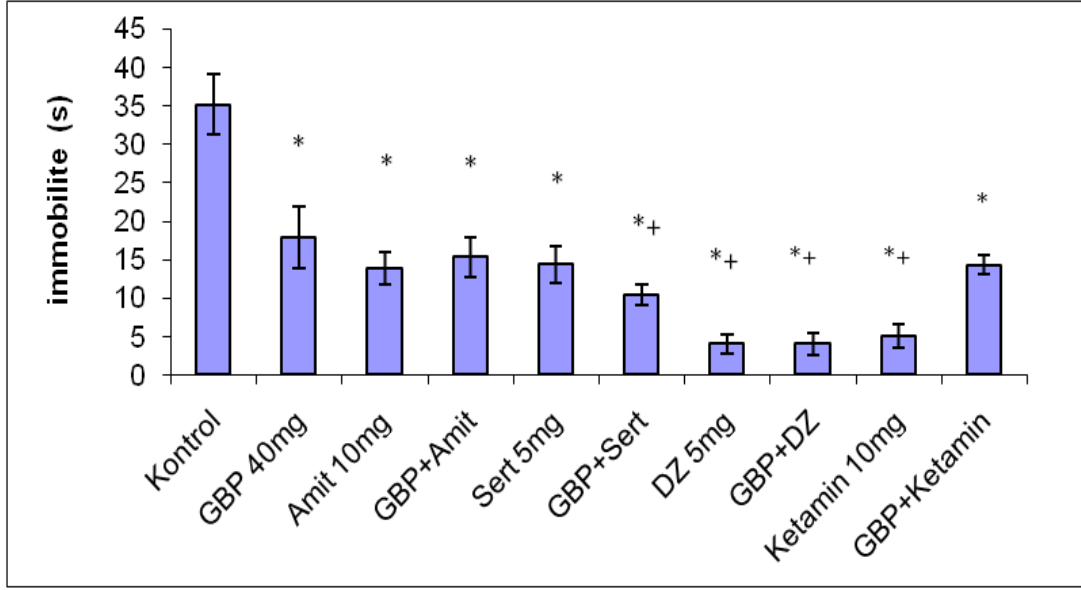
Diazepamın 5 mg/kg tek dozu, gabapentinin 40 mg/kg tek dozuna ve kontrole göre anksiyolitik etki gösterirken, diazepam ile gabapentin aynı dozlarda birlikte kullanıldıklarında ileri derecede anksiyolitik etki göstermiştir. Bu sonuç gabapentinin benzodiazepinin etkisini potansiyalize ettiğini düşündürmektedir.

Ketaminin 10mg/kg tek dozu gabapentinin 40mg/kg dozuna ve kontrole göre daha anksiyolitik etki göstermiştir. Ketamin ve gabapentin beraber kullanıldıklarında, ayrı ayrı kullanımlarına göre anksiyolitik etkide artma gözlenmiştir.

Ketaminin 10 mg/kg tek doz uygulaması ile benzodiazepinin 5mg/kg tek doz uygulaması aynı oranda anksiyolitik etki göstermiştir.

Gabapentinin 40 mg/kg tek doz uygulaması ile amitriptilin aynı oranda anksiyolitik etki gösterirken, ketamin ve diazepamın anksiyolitik etkileri daha fazladır. Tek doz gabapentin 40mg/kg kullanımına göre amitriptilin, diazepam ve ketaminin gabapentin kombinasyonları ile anksiyolitik etkiyi potansiyalize ettiği gözlenmiştir.

Gabapentinin 40 mg/kg tek uygulanan dozu, sertalinin 5 mg/kg dozu ile beraber uygulandığında gabapentinin sertralinin anksiyojenik etkisini değiştirmedeği gözlenmiştir.



Grafik 4: Gabapentin, amitriptilin, sertralin, ketamin ve diazepamın tek başına ve birlikte uygulanması sonucu immobil kalma süreleri. (Ortalama \pm SEM)

GBP: Gabapentin Amit: Amitriptilin, Sert: Sertralin, DZ: Diazepam,

* $P < 0,05$ kontrole göre + $P < 0,05$ GBP 40mg/kg'a göre

Tek doz gabapentin 40mg/kg, amitriptilin 10 mg/kg ve sertralin 5 mg/kg dozlarında benzer oranda antidepresan etki gözlemlendi.

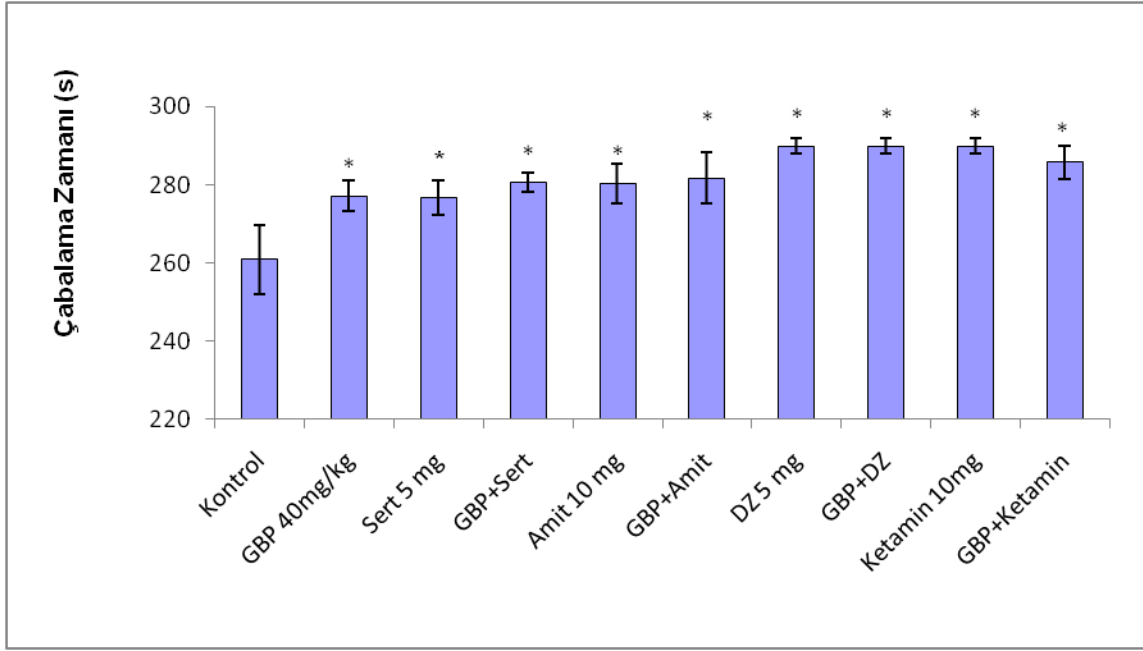
Gabapentin 40 mg/kg ile amitriptilin 10 mg/kg tek dozun beraber kullanımında, tek tek kullanımlarına göre antidepresan etkilerinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Gabapentin 40 mg/kg ile sertralin 5 mg/kg beraber kullanıldıklarında gabapentin ve sertralinin tek tek kullanımına göre immobilitede belirgin azalma gözlenmiş olup, gabapentin ve sertralinin antidepresan etkisi artmıştır.

Diazepamın 5 mg/kg dozu gabapentinin 40 mg/kg dozuna göre ve kontrol grubuna göre belirgin antidepresan etki göstermiş olup, diazepamın ve gabapentinin beraber kullanımı tek başına gabapentin kullanılmasına göre antidepresan etkiyi arttırmıştır. Diazepamın tek başına kullanımı ile aynı oranda etki oluşturmuştur.

Ketaminin 10 mg/kg dozu kontrol ve gabapentin 40 mg/kg'a göre anlamlı bir antidepresan etki göstermiş olup, gabapentin ile birlikte kullanımı ketaminin tek başına kullanımına göre bu etkiyi azaltmıştır.

Gabapentinin; amitriptilin ve diazepam ile kullanımı antidepresan etkiyi değiştirmezen, sertralin ile beraber kullanımı bu etkiyi arttırmıştır. Ketamin ile kombine kullanımı ise bu etkiyi azaltmıştır.



Grafik 5 : Gabapentin; amitriptilin, sertralin, ketamin ve diazepamın tek başına ve birlikte uygulanması sonucu çabalama süreleri. (Ortalama±SEM)

GBP: Gabapentin Amit: Amitriptilin, Sert: Sertralin, DZ: Diazepam,

* P<0,05 kontrole göre

Çabalama süreleri açısından tüm gruplarda anlamlı bir fark vardı. Bu da antidepresan etkilerini destekleyen bir sonuçtur.

TARTIŞMA

Depresif semptomlar epilepsili hastalarda yaygın şekilde görülür. Epilepside görülen depresif semptomlar hastalar üzerinde intihar girişimini yüksek oranda arttırdığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, gabapentin, levetirasetam, okskarbazepinin her birinin epilepsili hastalarda depresyonun semptomları üzerinde faydalı etki potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (39).

Son on yıldır antiepileptik ilaçlar epilepsi dışında kronik ağrı, psikiyatrik bozukluklar ve hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (40). Yeni antiepileptik ilaçlardan gabapentinin nörolojik ve psikiyatrik durumların tedavisinde özellikle bipolar hastalarda depresif semptomları önemli ölçüde azalttığı konusunda klinik çalışmalar vardır (41).

Biz de bu bilgiler ışığında, çalışmamızda dişi sıçanlara verilen gabapentinin, tüm dozlarında doza bağımlı olarak immobilitede bir azalma yaptığını ve bu nedenle akut antidepresan etkiye sahip olduğunu gözlemledik. Klinik bir çalışmada Gabapentinin ortalama 2500 mg dozunda tek başına kullanıldığında fluoksetine (SSRI) cevap vermeyen obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda etkili olduğunu da bildirmişlerdir (42). Ancak yine de hangi mekanizma üzerinden etki gösterdiğini açıklayabilmek için TAD grubu antidepresanlar, SSRI, benzodiazepin ve ketamin ile de gruplar oluşturduk.

Yapılan bir çalışmada gabapentinin yan etkilerinin hafif ve kısa süreli olduğu ve depresyondaki hastalarda kullanılan antidepresanlar kadar gastrointestinal yan etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir (43).

Başka bir çalışmaya göre, gabapentinin GABA turnoverını ve kandaki serotonin düzeyini arttırdığı görülmüş (44) ancak mekanizma açıklanamamıştır. Bu çalışmayı destekler şekilde biz de yaptığımız çalışmada gabapentinin, sertralinin antidepresan etkisini arttırdığını, ancak gabapentinin tek dozda kullanıldığında sertralin benzeri antidepresan etki yaptığını gözlemledik. Bu etkinin gabapentinin GABA turnoverını artırarak mı yoksa kandaki serotonin düzeyini arttırmasına bağlı olarak mı oluştuğunu bilmemekteyiz.

Bizim çalışmamızda gabapentinin antidepresan etkisine ilave olarak her dozda dozdan bağımsız olarak anksiyolitik etki gösterdiğini de gözlemledik. Gabapentin GABA reseptörünü direk olarak etkilememekle beraber, SSS de inhibitör etkiye sahiptir.

Pollack ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları olgu bildiriminde yaygın anksiyete bozukluğu olan iki hastada gabapentin kullanmışlardır. Daha önce verilen anksiyolitik tedavilere kısmi yanıt veren ya da hiç yanıt vermeyen bu olgularda tedaviye gabapentin eklenmesinin ardından kaygıda azalma bildirmişlerdir (45).

Santral sinir sistemi (SSS) üzerinden etkilerini gösteren trankilizan benzodiazepin türevlerinden en iyi bilinenleri arasında klorpromazin, klordiazepoksid, diazepam, bromozepam yer almaktadır (46). Bir kısım benzodiazepin türevleri H³ ile radyoaktif olarak işaretlenerek santral sinir sisteminde bağlanma yöresine olan yüksek afiniteleri incelenmiş (47) ve gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerini indirekt olarak etkileyerek GABAmimetik etki yaptıkları bulunmuştur (48). Biz de yaptığımız çalışmaya göre gabapentin ve diazepamın birlikte kullanımlarının, anksiyolitik etkiyi potansiyalize ettiğini gördük ve bu da gabapentin ve diazepamın birlikte de GABAmimetik etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamıza göre diazepamın, gabapentine göre hem antidepresan hem de anksiyolitik etkisi daha güçlüdür. Beraber kullanıldıklarında bu etki potansiyalize olmaktadır.

Diazepamın bu etkilerini gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerine bağlanarak değil de, nöronlarda klorür kanalları ve gama amino bütirik asit (GABA) reseptörleri ile kenetlenmiş santral benzodiazepin reseptörleri ile etkileşerek gösterdikleri saptanmıştır (48-50).

Diazepam, anksiyolitik etkiye benzer şekilde hipokampusta teta-dalgalanmasını azaltarak da anksiyolitik etki gösterir (34).

Çalışmamızda diazepamın antidepresan etkisinin olduğunu, gabapentin ile beraber kullanıldığında gabapentinin antidepresan etkisini değiştirmedikini gördük. Bu nedenle birbirlerinin istenmeyen yan etkilerini azaltmak amacıyla beraber kullanılabilir. Benzodiazepinler, gabapentinden daha güçlü bir antidepresan etki de göstermiştir.

Benzodiazepin grubu ilaçların anksiyolitik etkilerinden başka antidepresan etkiye sahip oldukları konusunda çalışmalar da vardır (51,52). Burada özellikle biyojenik amin geri alımı ve metabolizmasını etkilemediği, özellikle GABA_A reseptör agonisti olarak, depresyonun GABA teorisi mekanizmasıyla antidepresan etki oluşturdukları gösterilmiştir (51). Benzodiazepinlerin antidepresan etkisi uzun süreli tedavi gerektiren depresyon tedavisi için uygun değildir. Çünkü biliyoruz ki benzodiazepinler, ilaç bağımlılığı hızla gelişen ilaç gruplarıdır. Benzodiazepin ve antidepresan ilaçların kombine kullanımı ile bu bağımlılık oranlarının hastaların ancak 1/3 ünde görülebildiği tahmin edilmektedir (52).

Yükseltilmiş + labirent testinde amitriptilinin akut (21) ve kronik (22) tedavide anksiyolitik etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Aksine, kronik olarak ilaç tedavisinde kullanıldığında anksiyeteye ilişkili davranışların ölçümlerinde azalma (23) veya anksiyojenik aktivitede artış görülmüştür (24). Başka çalışmalarda amitriptilinin non-anksiyolitik (25), anksiyojenik (26) veya sadece kronik tedaviden sonra anksiyolitik bulunmuştur (27). Anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan eski bir trisiklik antidepresan olup, deneysel anksiyetede değişken etkilere sahiptir (20). Yaptığımız çalışmada da amitriptilinin yükseltilmiş + labirent testinde akut olarak anksiyolitik etkisinin olduğunu ve gabapentinin bu etkiyi potansiyalize ettiğini saptadık.

Amitriptilin; TAD grubu bir antidepresan olup, bizim yaptığımız çalışmada sertralin ve gabapentin ile aynı düzeyde bir antidepresan etki göstermiş olup, gabapentin ile amitriptilini kombine kullandığımızda, tek tek kullanımlarına göre akut etkide bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak beraber yarı dozlarda kullanıldığında birbirlerinin istenmeyen yan etkilerini azaltabilirler.

Sertralinin (5 mg/kg i.p.) akut olarak uygulandığında sıçanlarda anksiyojenik semptomları arttırdığı görülmüştür. 5-HT_{1A} otoresptörlerinin blokajının SSRI antidepresanlarda akut advers etkileri tetikleyebileceğini düşündürmüştür (53).

Biz de yaptığımız çalışmada sertralinin yükseltilmiş + labirent testinde anksiyojenik etkiye neden olduğunu, gabapentinin tek başına anksiyolitik etki gösterirken sertralin ile birlikte uygulanmasının sertralinin anksiyojenik etkisini değiştirmedeğini gördük. Yine gabapentinin, sertralin gibi serotonin düzeyini arttırarak etki göstermesi etkiyi potansiyalize etmiştir. Burada da ayrıca sertralin sedasyon yapmaz ve psikomotor performansı etkilemez. 5-

HT geri alınımı üzerine yaptığı selektif inhibisyon ile uyumlu olarak, sertralin katekolaminerjik aktiviteyi artırmaz. Sertralinin muskarinik (kolinerjik) reseptörler ile dopamin, adrenalin, histamin, GABA veya benzodiazepin reseptörlerine afinitesi de yoktur (31). Bu da sertralinin gabapentinden ayrı bir mekanizmaya sahip olduğunu da ortaya koyabilir.

Akut olarak sertralinin anksiyojenik etkisine rağmen kronik kullanımında rastgele seçilen yaşları 7 ile 17 arasında değişen 488 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 haftalık bir süreçte sertralin uygulanan çocuklarda plasebo ilaç uygulanan çocuklara göre anksiyete bozukluklarında anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (54).

Sertralin, bildiğimiz gibi SSRI grubu bir antidepresan olup, akut olarak anksiyete reaksiyonuna sebep olmaktadır. Bu nedenle bu etkinin geçmesi için 15 gün gibi bir zamana ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda da, sertralinin akut anksiyojenik, ancak antidepresan etkili olduğunu gözlemledik. HAM-A(Hamilton Rating Scale for Anxiety) ve HAM-D-21(21-item Hamilton Rating Scale for Depression) esas alınarak yapılan başka bir çalışmada bupropion ve sertralinin antidepresan etkileri karşılaştırılmış ve her ikisinin de plaseboya göre depresif semptomları azalttığı ve anksiyete semptomları üzerinde farklı bir etkiye sahip olmadıkları görülmüştür (55). Gabapentin ile kombine kullandığımızda da antidepresan etkiyi daha fazla arttırdığını, bu nedenle daha güçlü antidepresan etki istendiği durumlarda kombine kullanılacağını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar iyonotropik glutamat NMDA reseptörünün anksiyete ve majör depresyon içeren psikopatolojinin etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (56,57). NMDA reseptörlerinin non kompetitif antagonisti olan ketamin, disosiyatif anestezi bir ajan olup, klinik olarak depresyonlu hastalarda subanestezi dozlarında hızlı bir antidepresan etki gösterir (34). Metabotropik glutamat reseptörlerinin 7 transmembranal segmentli alt biriminde çeşitli nedenler ile oluşan değişikliklerin ise epilepsi, Parkinson hastalığı, Huntington's hastalığı, ağrı, şizofreni ve anksiyete ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada da ketaminin zorlu yüzdürme testinde davranışsal umutsuzluğu azalttığı ve yükseltilmiş + labirent testinde anksiyolitik benzeri etkilere neden olduğu görülmüştür (58). Ketamin, diazepamın anksiyolitik etkisine benzer şekilde hipokampusta teta-dalgalanmasını azaltarak anksiyolitik etki gösterir. Bu nörofizyolojik etki

bilinen bütün anksiyolitik ilaçlarda görülür ve bu ketaminin anksiyolitik benzeri etkilerinin güçlü bir kanıtı olarak gösterilmektedir (34).

Depresyonlu kişilerde, subanestezi dozlarında ketamin uygulaması akut ve sürekli olarak antidepresan benzeri etki göstermiştir. Bu dozlarda ketamin hafıza üzerinde herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır (59). Hem klinik, hem de prelinik çalışmalarda bu ilaçların NMDA reseptörlerini inhibe ederek antidepresan etki gösterdikleri bildirilmektedir (60). Son çalışmalarda ayrıca ketaminin hızlı antidepresan etkisinde genetik faktörlerin etkisinin olduğu da bildirilmiştir (61).

Bizim yaptığımız çalışmada da ketaminin antidepresan ve anksiyolitik etkisinin olduğunu, gabapentin ile beraber kullanımında da gabapentinin antidepresan etkisini azaltırken anksiyolitik etkisini artırmıştır. Bu da bize güçlü bir anksiyolitik etki istenen durumlarda beraber kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak antidepresan etkide gabapentin ile beraber kullanılmasının bir artışının olmadığını gözlemledik. Çünkü antidepresan etkide NMDA antagonisti ketamin, GABA analogu gabapentin ile kullanıldığında gabapentinin GABA teorisi üzerinden antidepresan etkisi olabileceği düşünüldüğünde, disinibisyon olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1-Bütün bu bulgular ışığında, gabapentinin tüm dozlarında anksiyolitik etkili olurken, doza bağımlı olarak antidepresan etki göstermiştir.

2-Tek doz amitriptilin, diazepam ve ketamin anlamlı düzeyde anksiyolitik ve antidepresan etki gösterirken, sertralin bu etkileri gösterememiştir, aksine anksiyojenik etkilidir.

3-Gabapentin ve amitriptilin beraber kullanıldığında antidepresan etki değişmemiş, ancak anksiyolitik etki artmıştır.

4-Gabapentin; amitriptilin ve diazepam beraber kullanıldığında antidepresan etki değişmezken, anksiyolitik etki artmıştır. Ketamin ile kombinasyonlarında ise gabapentinin antidepresan etkisini azaltırken, anksiyolitik etkisini arttırmıştır.

5-Gabapentin ve sertralin beraber kullanıldığında gabapentinin anksiyolitik etkisini azaltırken, antidepresan etkisini arttırmıştır.

6- Tüm gruplarda çabalama açısından kontrole göre anlamlı fark vardı.

Bu çalışmada, gabapentinin sıçanlarda tek doz (akut etki) kullanımlarında anksiyolitik ve doza bağımlı antidepresan etkisinin olduğu düşünülmekte olup, amitriptilin, diazepam gabapentin ile kombine kullanıldığında antidepresan etkisini değiştirmezken sertralin arttırmış, ketamin ise azaltmıştır. Yine amitriptilin, diazepam ve ketamin ile gabapentinin anksiyolitik etkisi artarken, sertralin ile anksiyojenik etki değişmemiştir.

Bu bilgiler ışığında gabapentin hem anksiyolitik hem de antidepresan etkili olması nedeniyle tedavide kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Karataş G., Tamam L., Özpoyraz N., 2003, Anksiyete Bozukluklarında Gabapentin Tedavisi, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 13(1):37-42s
2. Tibbilimleri.turkiyeklinikleri.com/download_pdf.php?id=466627
3. Stahl M.S., 2003, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Bölüm 5, Temel Psikofarmakoloji, Astrazeneca, 2. baskı, 136-137s
4. Schechter L.E., Ring R.H., Beyer C.E., Hughes Z.A., Khawaja X., Malberg J.E., Rosenzweig-Lipson S., 2005, Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. NeuroTherapeutics; 2:590-611p
5. Hashimoto K., Shimizu E., Iyo M., 2004, Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders, Brain Res Rev;45:104-114p
6. Kayaalp O.; 2009, Duygudurum Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar (Antidepresanlar), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12. Baskı, 2.CİLT, 770-795s
7. American Psychiatric Association, 2000, DSM-IV-TR Classification, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (TextRevision), 13-26p
8. Öztürk O., 2003, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri, 235-245s
9. Rubenstein L., Unutzer J., Miranda J., 2004, GPAC: Guidelines and Protocols Advisory Committee, Depression (MDD) – Diagnosis and Management, June 1, 1-14p
10. Fochtmann L.J., Gelenberg A.J., April 2000, APA Practice Guidelines, Guideline watch: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 2nd edition, Treatment Recommendations for Patients With Major Depressive Disorder; 9-36p

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

11. Baghai T.C., Möller H.J., 2008, Electroconvulsive Therapy and Its Different Indications Dialogues Clin Neurosci, 10(1):105-17p
12. Baghai T.C., Volz H.P, Möller H.J., 2009, Antidepressive Pharmakotherapie, Springer, 235-243p
13. Bayraktar E., Saygılı R., 1993, Depresyonun Biyokimyası-Depresyon Monografarı Serisi 4. E. Köroğlu (Ed). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 109-122s
14. Turhan H., 2007, Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Tedavi Şekline ve Hastalık Süresine Göre Depresyon ve Anksiyete, 34-35s
15. Ceylan E., Albay E., 1998, Nörotransmitterler ve Depresyon, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 19-28s
16. Valentino R.J., Commons K.G., 2005, Peptides that Finetune the Serotonin System, Neuropeptides, 39,1-8s
17. Işık E., 1991, Duygulanım Bozuklukları-Depresyon ve Mani, Boğaziçi Matbaası, İstanbul, 19s
18. Kayaalp O., 2009, Santral Sinir Sistemi Farmakolojisinin Temelleri, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12. Baskı, 1.CİLT, 623-659s
19. Tarhan N., Çetin M., 1993, Depresyonda Biyolojik Göstergeler, Depresyon Monografarı Serisi 4. E. Köroğlu (Ed). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 175-200s
20. Feighner J.P., 1999, Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders, J. Clin Psychiatry 60 (Suppl 22):18-22p

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

21. Parra A., Everss E., Monleon S., Vinader-Caerols C., Arenas M.C., 2002, Effects of acute amitriptyline administration on memory, anxiety and activity in male and female mice, *Neurosci Res Commun* 31:135-44p
22. Everss E., Arenas M.C., Vinader-Caerols C., Monleon S., Parra A., 2005, Piracetam counteracts the effects of amitriptyline on inhibitory avoidance in CD1 mice, *Behav Brain Res* 159:235-42p
23. Yau J.L, Noble J., Hibberd C., Rowe W.B., Meaney M.J., Morris R., 2002, Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats, *J Neurosci*, 22:1436-42p
24. Weinstock M., Poltyrev V., Bejar C., Youdim M.B., 2002, Effect of TV3326, a novel monoamine-oxidase cholinesterase inhibitor, in rats models of anxiety and depression, *Psychopharmacology*, 160:318-24p
25. Bilkei-Gorzo A., Gyertyan I., Levay G., 1998, Mcpp-induced anxiety in the light-dark box in rats: a new method for screening anxiolytic activity, *Psychopharmacology*, 136:291-8p
26. Bodnoff S.R., Suranyi-Cadotte B., Quirion R., Meaney M.J., 1989, A comparison of the effects of diazepam versus several typical and atypical antidepressant drugs in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology* 97:277-9p
27. Bodnoff S.R., Suranyi-Cadotte B., Aitken D.H., Meaney M.J., 1998, The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology* 95:298-302p
28. Tollefson G.D. MD, PhD; Rampey A.H. Jr, PhD; Jefferson J.W., Kobak K.A., Katzelnick D.J., Serlin R.C., 1994, A Multicenter Investigation of Fixed-Dose Fluoksetine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, *Arc Gen Psychiatry*, 51(7), 559-567p
29. Greist J.H., Jefferson J.W., Kobak K.A., Katzelnick D.J., Serlin R.C., 1995, Efficacy and Tolerability of Serotonin Transport Inhibitors in Obsessive-compulsive Disorder: A Meta-analysis, *Arch Gen Psychiatry* 52:53-60p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

30. Chouinard G., 1992, Sertraline in the treatment of obsessive compulsive disorder: two double blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 7:37-41p
31. Aşkın R., Turan M., Cilli A.S., Kaya N., September 1997, Clomipramine versus Sertraline in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 7, Supplement 2, 228-229p
32. Vizi E.S., 2000, Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in central nervous system. *Pharmacol Rev.* 52:63-90p
33. Quevedo J., Comim M.C., Gavioli C.E., 2009, Ketamine induced rapid onset of antidepressant action: neurophysiological biomarkers as predictors of effect; *Future Medicine Biomarkers Med.* 3(1),5-8p
34. Engin E., Treit D., Dickson C.T., september 2009, *Neuroscience*, volume 162, issue 4, 1438-1439p
35. Savaşır I., Soygüt G., Kabakçı E., 2003, *Bilişsel Davranışçı Terapiler*. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 20-25p
36. Gök Ş., 2006, Benzodiazepinler, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2(1):1-10p
37. Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M., 1985, Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat, *J Neurosci Methods*, 14(3):149-67p
38. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M., 1978, Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*, 15,47(4):379-91p
39. Mitchel Miller J., Kustra R.P., Vuong A., Hammer A.E., Messenheimer J.A., 2008, Depressive Symptoms in Epilepsy, 1507p
40. Magnus L., 1999, Nonepileptic Uses of Gabapentin, *Epilepsia* 40 Suppl 6:66-72; discussion 73-74p

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

41. Young L.T., Robb J.C., Hasey G.M., MacQueen G.M., Patelis-Siotis I., Marriott M., Joffe R.T., 1999, Gabapentin as an Adjunctive Treatment in Bipolar Disorder, J Affect Disord. 55:73-77p
42. Sadock B.J., Sadock V.A., editors, Susman N., 2000, Other anticonvulsants, Comprehensive Textbook of Psychiatry. Vol.2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2299-2303p
43. Sarar Yasmin M.D., Linda L., Carpenter M.D., Zelko L. M.D., Jason M., Siniscalchi M.S., Lawrence H. Price M.D., 2001, Adjunctive Gabapentin in Treatment-Resistant Depression: A Retrospective Chart Review, Journal of Affective Disorders, (63), 243-247p
44. Rao D., Tovar M., Oseroff S.B., 1988, Crystal-field and Exchange Interactions of Dilute Gd^{+3} Ions in Eu_2CuO_4 Phys. Rev. B 38, 8920-8922p
45. Pollack M.H., Matthews J., Scott E.L., 1998, Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. Am J Psychiatry 155: 992-993p
46. Taylor J.B., Triggle, D.J., 1990, Central nervous system depressant, Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol: 1, 1 st ed., USA, 64-66p
47. Foye W., 1989, Central nervous system depressants:Sedative-Hypnotics, Benzodiazepines, Principles of Medicinal Chemistry, 3 rd ed, Pennsylvania, 165-166p
48. Kayaalp O., 2009, Antiepileptik İlaçlar, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2 Cilt, 12. Baskı, Ankara, 884-901s
49. Goth, A., 1975, Benzodiazepine drugs, Medical Pharmacology, 230-231p
50. Gilman G.A., Goodman S., Rail T., Mured F., 1985, Hypnotics and Sedatives, Benzodiazepines, The Phamarlogical Basis of Therapeutics, 1 th ed., Newyork, 339-351p
51. Patty F., Trivedi M.H., Fulton M., Rush A.J., 1995, Benzodiapines as antidepressant: Does GABA play a role in depression? Biol. Psychiat. 38 ;9, 578-591p

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

52. Furukawa T.A., Streiner D., Young L.T., Kinosta Y., 2004, Antidepressant plus benzodiazepines for major depression Eur J Clin Pharmacol, 60:629-34p
53. Bagdy G., Graf M., Anheuer Z.E., Modos E.A., Kantor S., 2001, Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-100635, The International Journal of Neuropsychopharmacology. 4:399-408p
54. Walkup J., Albano A.M., Piacentini J., Birmaher B., Compton S., 12/25/2008, Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety, New England Journal of Medicine; Vol. 359 Issue 26, 2753-2766p, 14p, 2 Diagrams
55. Trivedi M.H., Rush A.J., Carmody T.J., Donahue R.M.J., Bolden-Watson C., Hauser T.L., Metz A., 2001, Do Bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients?, The Journal of Clinical Psychiatry, 776-781p
56. Javitt D.C., 2004, Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders, Mol. Psychiatry, 9,984-997p
57. Krystal J.H., D'Souza D.C., Petrakis I.L., Belger A., Berman R.M., Charney D.S., Abi-Saab W., Madonick S., 1999, NMDA agonists and antagonists as probes of glutamergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders, Harv. Rev.Psychiatry 7,125-143p
58. Engin E., Treit D., Dickson C.T., 2009 Jun 30, Anxiolytic and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models, Neuroscience,;161(2):359-69p
59. Maeng S., Carlos A., Zarate Jr., Jing D., Schloesser R.J., McCammon J., Chen G., Manji H.K., 15 February 2008, Cellular Mechanisms Underlying the Antidepressant Effects of Ketamine: Role of α -Amino-3Hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic Acid Receptors, Biological Psychiatry Volume 63, Issue 4, 349-352p
60. Pirrenger C., Sanacora G., Krystal J.H., 2007, The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 6,101-115p

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 61.** Phelps L.E., Brutsche N., Moral J.R., 2008, Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an NMDA antagonist, *Biol. Psychiatry*, 65(2),181-184p
- 62.** Kayaalp O.; 2009, Hipnotikler 1 Genel Özellikleri ve Benzodiazepinler, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 12. Baskı, 2.CİLT, 715s
- 63.** Romsan N.P., Colton T., Labazzo J., 1993, A controlled trial of diazepam administered during febrile illness to prevent recurrence of febrile seizures, *N Engl J Med*, 329:79-84p

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Şule İSMAİLOĞLU
Doğum tarihi ve yeri : 11.11.1985 Diyarbakır
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri : 19 Mayıs mah. Uğur böceği sok. No:4 d:5
Şişli / İstanbul

Eğitim Durumu

- Yenişehir İlköğretim Okulu
- Diyarbakır Anadolu Lisesi
- Cumhuriyet Fen Lisesi
- Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Mesleki Deneyim

- Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Eczanesi
- Simeks Tıbbi Sistemler
- Vademecum