



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TTF-YL-2014-0001

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DEPRESYON MODELİNDE
FLUOKSETİN VE ALLOPÜRİNOLÜN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Börte GÜRBÜZ ÖZGÜR

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Turhan DOST**

AYDIN-2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Börte GÜRBÜZ ÖZGÜR tarafından hazırlanan “Sıçanlarda oluşturulan depresyon modelinde fluoksetin ve allopürinolün etkisinin değerlendirilmesi” başlıklı tez, 03/06/2014 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

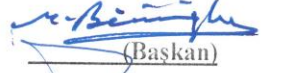
Ünvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

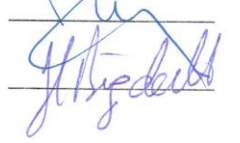
1- Prof.Dr.Mustafa BİRİNCİOĞLU

Adnan Menderes Üniversitesi


(Başkan)

2- Doç.Dr.Turhan DOST

Adnan Menderes Üniversitesi



3- Yrd.Doç.Dr.Hatice AKSU

Adnan Menderes Üniversitesi

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans Tezi Enstitü Yönetim Kurulunun..... Sayılı kararıylatarihinde onaylanmıştır.

Prof.Dr.Sacide KARAKAŞ

Enstitü Müdürü

Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Santral : (256) 218 20 00 Direk Telefon : 218 20 44

09100- AYDIN
*Fax : (256) 218 20 44

ÖNSÖZ

Seçici serotonin geri alım inhibitörü antidepresan ajanlardan biri olan fluoksetin günümüzde depresyon tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hipöürisemik ilaçlardan olan ksantin oksidaz inhibitörü allopürinol gut hastalığının tedavisinde öncelikli ilaçlar arasında yer almaktadır. Allopürinolün ve serotonerjik sistem üzerinden etki gösteren ilaçların ağrı yolları üzerindeki benzer etkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bilgilerin ışığında allopürinol ve seçici serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin depresyon modeli üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflendi. Gut tedavisi nedeniyle allopürinol kullanan hastaların depresyon eş tanı durumlarında antidepresan olarak fluoksetin kullanmaları sonucunda ilaçların birbirlerine etkilerini inceleyen çalışma alan yazında bulunmamaktadır. Allopürinolün triptofan üzerinden serotoninini artırmasının antidepresan benzeri etkiye sahip olup olmayacağı; antidepresan etkisi var ise allopürinol ve fluoksetinin birlikte kullanımı sonrasında nasıl bir etkinin olacağını belirlemek bu çalışmanın kapsamı içindedir. Bu çalışmayı planlamadaki amacımız; allopürinol ve fluoksetinin birlikte kullanılmasının etkisini sıçanlarda depresyon modeli ile incelemektir.

Araştırma, “Sıçanlarda Oluşturulan Depresyon Modelinde Fluoksetin ve Allopürinolün Etkisinin Değerlendirilmesi” isimli ve TPF-14044 kodlu proje olarak, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek gerçekleştirildi.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel bilgiler.....	2
1.1.1. Depresyonun tanımı.....	2
1.1.2. Depresyonun tarihçesi.....	2
1.1.3. Depresyonun epidemiyolojisi.....	3
1.1.4. Depresyonun etiyopatogenezi.....	3
1.1.4.1. Biyolojik görüşler.....	4
1.1.4.2. Psikanalitik görüşler.....	5
1.1.4.3. Bilişsel teoriler.....	5
1.1.4.4. Nöroplastisite.....	5
1.2. Depresyonun klinik tanısı.....	6
1.3. Depresyonun tedavisi.....	8
1.3.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri.....	9
1.3.1.1. Fluoksetin.....	10
1.4. Triptofan.....	11
1.5. Serotonin.....	11
1.6. Allopürinol.....	12
1.6.1. Allopürinolün özellikleri.....	12
1.6.2. Allopürinolün farmakokinetiği ve metabolizması.....	13
1.6.3. Allopürinolün toksik etkileri.....	14

1.7. Deneysel depresyon modelleri.....	14
1.7.1. Rezerpin etkisi	16
1.7.2. Sürekli koşullanmış emosyonel yanıt (öğrenilmiş çaresizlik)	16
1.7.3. Zorlu yüzme ve umutsuzluk testi.....	16
1.7.4. Kuyruktan asma testi	17
1.7.5. Kronik hafif stres uygulaması ile depresyon oluşturma.....	17
1.7.6. Sosyal etkileşme testi.....	18
1.7.7. Genetik depresyon modeli.....	18
1.7.8. Olfaktör bulbektomi.....	18
1.7.9. Diğer modeller.....	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Araştırmanın etik yönü	20
2.2. Deney hayvanları	20
2.3. Çevre koşulları.....	20
2.4. Deney grupları.....	21
2.5. Zorlu yüzme testinin yapılışı ve skorlama.....	21
2.6. Deneyde kullanılan ilaçlar.....	22
2.7. Deney protokolü.....	23
2.8. İstatistiksel analiz	24
2.9. Araştırmanın sınırlılıkları.....	24
3. BULGULAR.....	25
4. TARTIŞMA	29
5. SONUÇ	32
ÖZET	33
SUMMARY	34
KAYNAKLAR	35
TEŞEKKÜR.....	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

5HT: Serotonin

5HİAA: 5 hidroksi indol asetik asit

BOS: Beyin omurilik sıvısı

cm: Santimetre

°C: Santigrat derece

gr: Gram

HPA: Hipotalamus-hipofiz-adrenal

ip: İntraperitoneal

kg: Kilogram

mg: Miligram

s: Saniye

SERT: Serotonin taşıyıcısı

SSGİ: Seçici serotonin geri alım inhibitörü

TDO: Triptofan 2,3 deoksijenaz

TYANOVA: Tek yönlü varyans analizi

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 1.1. Depresyon modellerinin karşılaştırılması	19
Çizelge 2.1. Deney grupları	21
Çizelge 3.1. İlaç gruplarına göre ilaç uygulama öncesi ve sonrası sıçanların ortalama ağırlıkları	25

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 3.1. Grupların ilaç uygulama öncesi ve sonrasına göre hareketsiz kalma süreleri	26
Şekil 3.2. Grupların ilaç uygulama öncesi ve sonrasına göre tırmanma süreleri	27
Şekil 3.3. Grupların ilaç uygulama öncesi ve sonrasına göre yüzme süreleri	28

RESİMLER

	Sayfa
Resim 1.1. SSGİ'lerin etki mekanizması	9
Resim 1.2. Fluoksetinin profili	10
Resim 1.3. Serotonin sentezi	12
Resim 2.1. Standart kafes	20
Resim 2.2. Zorlu yüzme testindeki tırmanma, yüzme ve hareketsiz kalma davranışları	22
Resim 2.3. Test düzeneği ve videomonitorizasyon	23

1. GİRİŞ

Depresyon toplumda görülme sıklığı her geçen gün artış gösteren, kişisel, toplumsal ve ekonomik sonuçları itibariyle önemli bir psikiyatrik hastalıktır. Epidemiyolojik araştırmalara göre depresyon dünyada en yaygın ve sık görülen ruh hastalığı olarak tanınmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlarına göre depresyon, kalp hastalıklarından sonra insanlarda sık görülen ikinci en önemli sağlık sorunudur. Depresyonun patofizyolojisini açıklama çabaları birkaç önemli hipotezi ortaya koymuştur. Bu hipotezlerden en önemlilerinden birisi monoamin hipotezidir. Bu hipoteze göre beyindeki serotonin, dopamin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerde olan eksiklik veya düzensizlik depresyona neden olmaktadır (Brown, Bleich, & van Praag, 1990). Günümüzde kullanılan antidepresanların beyinde sözü edilen bu nörotransmitterlerin seviyelerinin düzenlenmesi ile etkilerini göstermeleri bu hipotezi desteklemektedir. Depresyonun patofizyolojisini ve antidepresan ilaçların etki mekanizmasını açıklamak için üzerinde en çok durulan monoamin nörotransmitterlerden birisi serotoninidir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) 30 yılı aşkın bir süredir depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve beyindeki serotonin seviyesini artırarak antidepresan etkinlik gösteren ilaçlardır.

Triptofan serotoninin öncü maddesi olup, triptofan 2,3 deoksijenaz (triptofan pirolaz) enzimi tarafından yıkılmaktadır. Ksantin oksidaz inhibitörü ile triptofan pirolaz enziminin aktivitesi azalır ve triptofan bu enzim tarafından yıkılmadığı için vücutta triptofan seviyesi artmaktadır (Becking & Johnson, 1967). Allopürinol, hiperürisemi tedavisinde ve gut hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ksantin oksidaz enzim inhibitörüdür. Ksantin oksidazın inhibisyonu ile beyindeki triptofan düzeyinin artması bununla ilişkili olarak da triptofanın ürünü olan serotonin seviyesinin artması antidepresan etkilere neden olabilir.

Karve ve arkadaşlarının allopürinol ve diğer bir hipourisemik ilaç olan feboksostatın antidepresan etkinliğini araştırmak için fareler üzerinde yaptıkları zorlu

yüzme testinde allopürinol ve febüksostat için istatistiksel olarak anlamlı antidepresan benzeri etkinlik bildirmişlerdir (Karve, Jagtiani, & Chitnis, 2013).

Çalışmamızda ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol molekülünün antidepresan etkinliğinin gösterilmesi ve kanıtlanmış antidepresan etkinliği olan fluoksetin ile karşılaştırılması hedeflendi. Ayrıca allopürinol ve fluoksetinin birlikte kullanımının tek başına fluoksetin kullanımına kıyasla antidepresan etkinlikte artışa neden olup olmadığının araştırılması da hedeflendi. Deney hayvanlarında ilaçların etkinliğinin araştırılması için, Porsolt ve ark. tarafından antidepresan etkiyi göstermek amacı ile geliştirilmiş bir davranış testi olan zorlu yüzme testi kullanıldı (Lee, Jeong, Kwak, & Park, 2010).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Depresyonun tanımı

Depresyon, insanın yaşama istek ve zevkinin kaybolduğu, kişinin kendisini derin bir keder içinde hissettiği, geleceğe ilişkin kötümser, karamsar düşünceler, geçmişe ilişkin pişmanlık, suçluluk duygu ve düşüncelerinin taşındığı, uyku, iştah, cinsel istek vb. ilgili fizyolojik belirtilerin sıklıkla eşlik ettiği bir hastalıktır. Klinik görüntü, hastalar arasında ve bazen aynı hastada ataklar arasında bile farklılıklar gösterebilmektedir (Goodwin, Jacobi, Bittner, & Wittchen, 2005). Depresyon, bebeklikten yaşlılığa hayatın her döneminde ortaya çıkabilir. Bebeklikte, hastanede yatırılan bebeklerde anne yoksunluğuna bir tepki olarak anaklitik depresyon, gençlik döneminde intihar riski yüksekliği ve karmaşık belirtilerle birlikte, erişkin ve yaşlılık döneminde de yine kendilerine özgü değişik belirtilerle ortaya çıkar. Mizacın elemli oluşu, uyku bozuklukları, intihar düşünceleri gibi temel belirtilere hemen her yaş grubunda rastlanabilmektedir.

1.1.2. Depresyonun tarihçesi

Tarihsel süreç içinde Hipokrat (M.Ö. 400) mani ve melankoliyi tanımlamış ve bunları “beynin maddesel hastalıkları” olarak nitelendirmiştir. Melankoliyi (diğer adı ile “kara safra”), “iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk” hali olarak tanımlamıştır (Akiskal, 2005). Duygudurum bozuklukları üzerine biyolojik nedenler ilk kez 5. yüzyılın başlarında tanımlanmıştır (Cryan & Slattery, 2007). İbn-i Sina ise Ortaçağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayan bilim adamıdır ve kitaplarında birçok olgu

örneği vermiştir (Akiskal, 2005). Ruhsal hastalıklarla ilgili Kreapel 1899 yılında, Bleuler ise 1930'larda çeşitli sınıflamalar yapmışlardır (Babaoğlu, 2002). Kabul edilen çeşitli sınıflamalardan sonra 1994 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) sınıflandırması depresyon için günümüzde geçerli sınıflandırma sistemi olarak kabul edilmiş, en son 2013 yılında da DSM 5 kullanıma girmiştir.

1.1.3. Depresyonun epidemiyolojisi

Depresyon ülkemizde ve dünya genelinde önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Toplumdaki sıklık oranının çok yüksek olması sebebiyle halk sağlığını en çok tehdit eden sorunların başında gelmektedir (Küey, 1998). Bunun yanında hastalığın tanı güçlükleri içermesi, kronikleşmesi ve intihar davranışı sıklığını arttırması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçları nedeniyle hastalığın üzerinde gün geçtikçe daha fazla durulmaktadır. Depresyonun yaygınlığı ile ilgili ilk çalışma 19. yüzyılın ortalarında Massachusetts'te yapılmıştır. Bu çalışmayı 20. yy başlarından itibaren Kuzey Amerika ve İngiltere'de yapılan çalışmalar izlemiştir. Fakat yapılan bu çalışmalarda tanı için standart tanı ölçeklerinin kullanılmamış olması temel eksikliklerdir.

Myers ve ark. ABD'de 9000 kişilik örneklem üzerinde DSM-III-DIS (Diagnostic Interview Schedule) kullanarak yaptıkları çalışmada depresyonun 6 aylık yaygınlığını kadınlarda % 4,1- 4,6, erkeklerde% 1,7 – 2,2 olarak bildirmişlerdir (Myers et al., 1984). Kessler ve ark. ise yaşam boyu en az bir kez olan yaygınlığını % 17,1 olarak belirtmişlerdir (Kessler et al., 1994).

Ülkemizde depresyonun görülme sıklığını ortaya koymaya yönelik 1981'de yapılan çalışmaya bakıldığında kırsal alanda depresyonun yaygınlığı % 9,2, yaşam boyu yaygınlığı ise % 23,6 olarak bulunmuştur(Güleç, 1981). Bu çalışmadan yaklaşık 10 yıl sonra Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan 7479 kişiyi kapsayan "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasında depresif nöbet yaygınlığı % 4,0 olarak bulunmuştur (Kılıç, 1998).

Goodwin ve ark. yaptıkları çalışmada son 30 yıldır depresyon yaygınlığında belirgin ve istikrarlı bir artışın varlığından söz etmektedirler (Goodwin, et al., 2005).

1.1.4. Depresyonun etiyopatogenezi

Depresyonun etiyolojik ve patofizyolojik temelini tespit için yoğun çaba sarf edilmesine rağmen kesin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojisinde çok sayıda faktörün (genetik, biyokimyasal, psikodinamik ve sosyokültürel) karmaşık etkileşiminin söz konusu olduğuna dair fikir birliği vardır.

1.1.4.1. Biyolojik görüşler

Depresyonun biyolojik etiyojisi hakkında ortaya atılan ilk kuram 1970'li yıllarda geliştirilen, depresyonun üç monoamin nörotransmitterin (noradrenalin, dopamin ve serotonin) yetersizliğine bağlı olduğunu ileri süren "Monoamin Hipotezi" dir. Monoamin hipotezi bu üç biyogenik aminin bir veya birkaçındaki eksikliğin ve dolayısıyla fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmanın veya bu reseptörlerdeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun etiyopatogenezi oluşturduğu görüşünü savunur (Bunney & Davis, 1965; Coppen, 1967; Schildkraut, 1965; Van & Leijnse, 1963). Bu görüşün kanıtı olarak da sözü edilen nörotransmitterleri tüketen belirli ilaçların depresyona yol açması gösterilebilir. Hipotezin ortaya konduğu dönemde depresyon tedavisinde kullanılmakta olan antidepresanların (trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri) her ikisinin de bu nörotransmitterleri güçlendiren farmakolojik etkileri vardır. Dolayısıyla, düşünülen monoamin nörotransmitterlerin "normal" miktarının, belki bilinmeyen bir hastalık süreci, stres veya ilaçlarla bir şekilde tükendiği ve bu şekilde depresyon belirtilerine yol açtığı yönündedir. Bu hipotezden yola çıkılarak birçok yeni görüş geliştirilmiştir. Bu görüşlerde çoklu hücre içi sinyal entegrasyonu üzerinde durulmaktadır. Hücre içi sinyal iletim ve gen ekspresyonundaki anormalliklerin depresyon fizyolojisinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir.

Bir diğer üzerinde yoğun olarak durulan biyolojik konu hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenidir. Major depresyonda HPA ekseninde çeşitli değişiklikler saptanmaktadır. HPA eksenini işlevlerini incelemeye kullanılan deksametazon supresyon testi oluşan endokrin değişiklikleri ortaya koymak için klinik psikiyatride üzerinde en çok çalışılan biyolojik testlerdendir (Rothschild, 1993). Major depresyonu olan hastalarda HPA ekseninde hiperaktivite olduğu kabul edilmektedir. Endokrin değişikliklerin başlatan veya sürdüren etken mi olduğu diğer yandan hastalığa ikincil etki mi olduğu henüz net değildir.

1.1.4.2. Psikanalitik görüşler

Karl Abraham depresyon üzerine önemli psikanalitik araştırmalar yazmış, depresyonun farkında olmadan azalmış seksüel ve agresif dürtüler sonucu ortaya çıktığını görüşünü ortaya atmıştır. Sigmund Freud ise depresyonun gerçekte ya da fantezide bir kayıpla tetiklendiğini, libidinal gelişimin anal ve oral fazlarına regresyonu şeklinde görüldüğünü belirtmiştir. Depresyon üzerine oluşturulan psikanalitik teorilerin genel ortak özelliği erken kayıplar veya travmatik olarak empati kuramayan, düş kırıklığı yaratan veya reddedici ebeveyn ilişkileri gibi çeşitli durumlardan kaynaklanan büyük bir narsisistik örselenme olmasıdır. Sonuçta ortaya çıkan benlik saygısı düzenlenmesindeki bozukluk tüm depresyon hastaları için tipik durumdur. Bu kişiler sevilmeyen, zarar görmüş veya yetersiz benlik hissi oluşturmaya meyillidirler (Akiskal, 2005).

1.1.4.3. Bilişsel teoriler

Aaron Beck, psikanalitik teorilerin depresif hastaların rüyalarını yeterince açıklayamadığını düşündüğü için bilişsel teoriyi geliştirmiştir. Bilişsel model insanların bilişlerinin objektif olmadığı görüşüne dayanır. Bir insanın davranış ve duygulanımını etkileyenler o insanın olayları nasıl algıladığıdır. Depresif hastalar gerçeği subjektif olarak olumsuz bir biçimde algırlar. Bu da hastaların kendi durumlarını çıkmazda görmelerine ve hastaların özkıyım düşüncelerinin olmasına neden olur. Bu modelin kavramsal esası depresyon triadına dayanır:

- Negatif kendine bakış,
- Deneyimlerin negatif yorumlanması,
- Geleceğe negatif bakmak (Beck, 1991).

Bilişsel teori ile psikanalitik teorinin ortak yönleri vardır. Her iki teoride kişiler arası etkileşim üzerinde durur ve özeleştiri yapan düşünceyi destekler.

1.1.4.4. Nöroplastisite

Nöroplastisite deyimi, beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturduğu farklı çevresel uyaranlara bağlı olarak sinapsların yapısal özelliklerinde ve işlevlerinde oluşan

değişiklikleri ifade etmektedir. Bu değişiklikler öğrenme gibi önemli santral fonksiyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı gibi, stres altında oluşarak başta depresyon olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilir. Nöroplastisite ile dendritlerde dallanmanın artması ve boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu, var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni nöron oluşumu ve var olan nöronların hayatta kalma ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması sağlanabilir (Stahl, 2012a). Nörogenez yeni nöron oluşumudur. Nörogenez en çok hipokampusta ve koku merkezinde meydana gelmektedir. Özellikle hipokampus ile ilgili yapılan çalışmalarda, her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampus hacminde ve nörogeneziste artma görülmüş; sürekli stres durumunda ise hipokampus hacminde ve hipokampus nöronlarının nörogenezisinde azalma saptanmıştır (Czeh et al., 2001).

1.2. Depresyonun Klinik Tanısı

Major depresif epizod için tanı ölçütleri (Köroğlu, 1995)

A. En az iki hafta süren, kişinin sosyal, mesleki ve diğer önemli işlevsellik alanlarında anlamlı sıkıntı ve bozulmaya yol açan depresif duygudurum veya ilgi ve haz kaybıdır. Bu süre boyunca kişi aşağıda belirtilen depresyon unsurlarından en az 4 ek semptom sergilemelidir.

- i. Depresif duygudurum: Hasta neredeyse her gün, günün büyük bölümünde kendini üzgün, düşük, boş, ümitsiz, sıkıcı, sıkıntılı olarak tanımlar.
- ii. Anhedoni: Günlük aktivitelerden zevk almama, ilgide azalma durumudur.
- iii. İştah değişikliği: Kilo vermeye çalışmıyorken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. bir ay içerisinde vücut kilosunun %5'inden daha çok olan değişiklik) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.
- iv. Uyku değişikliği: Hemen her gün uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma halidir.
- v. Beden aktivitesinde değişiklik: Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (başkalarınınca gözlenebilen; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma hissi bildirmesi değildir). Düşünme, konuşma veya beden hareketlerinde yavaşlama veya konuşma içeriğinde, tonunda azalma, cevap öncesi uzun duraklamalar gözlenebilir.

- vi. Enerji kaybı: Hastalarda neredeyse her gün bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması durumudur.
- vii. Değersizlik duyguları ve yaygın veya uygunsuz suçluluk: Neredeyse her gün değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duygularının (sanrısız olabilir) olması (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değildir).
- viii. Kararsızlık ve azalmış konsantrasyon: Hemen her gün düşünmekte, odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemlemiştir).
- ix. Özkıyım düşüncesi: Özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer alanlarda işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir Major Depresyon dönemini oluşturur.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, parasal çöküntü, doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yeti kaybı) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun üzüntü duygusu yaşama, kayıp ile ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir major depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D. Major depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da hipomani dönemi geçirilmemiştir.

1.3. Depresyonun Tedavisi

Depresyonun etiopatogenezinde yer alan monoamin hipotezi psikofarmakolojik tedavilerin çıkış noktasını oluşturmaktadır. Tedavide kullanılan tüm antidepresan ilaçların reseptörler ve enzimler düzeyinde akut farmakolojik etkisi monoamin hipotezinde yer alan üç monoaminin (dopamin, 5HT, norepinefrin) modülasyonunu sağlamayı hedefler. Tüm etkin antidepresanlar monoaminlerden bir veya daha fazlasının sinaptik etkisini artırır. Monoamin transportundaki bu farmakolojik etki depresyonun monoaminlerin bir biçimde eksildiğini ifade eden monoamin hipotezi ile uyumludur ve etkili antidepresanların bu yol ile depresyonu azaltmasına yardımcıdır. Antidepresanların kullanılması ile monoamin seviyeleri belli beyin bölgelerinde kolayca yükselebilmektedir (Stahl, 2012d).

Depresyon tedavisindeki seçenekler (Öztürk & Uluşahin, 2008; Stahl, 2012c):

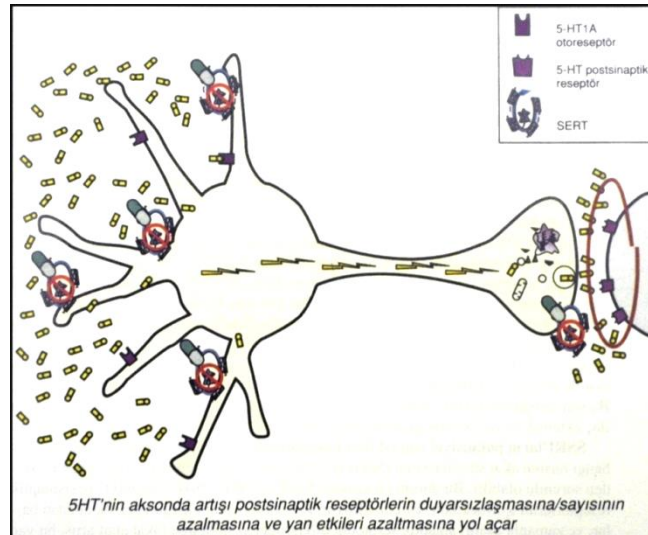
- a) İlaç tedavisi
 - Antidepresan ilaçlar
 - i. Trisiklik antidepresanlar
 - ii. Monoamin oksidaz inhibitörleri
 - iii. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
 - iv. Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri
 - v. Norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörleri
 - vi. Seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri
 - vii. Serotonin ve norepinefrin disinhibitörleri olan α_2 antagonistler
 - viii. Serotonin antagonistleri/ geri alım inhibitörleri
 - ix. Melatonin agonistleri
 - Trimonoaminerjik modülatörler
 - i. Östrojen
 - ii. L-metilfolat
 - iii. S-adenozin-metionin
 - iv. Tiroit hormonu
 - v. Lityum
 - b) Psikoterapi
 - c) Somatik tedavi
 - i. Elektrokonvulsif tedaviler (EKT)
 - ii. Yineleyici transkranyal manyetik uyarım

- iii. Derin beyin uyarımı
- iv. Vagal sinir uyarımı
- v. Işık tedavisi
- vi. Uyku yoksunluğu tedavisi
- d) Kombine tedaviler: İlaç ve psikoterapi

1.3.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)

Psikiyatride, mental sağlık alanında 1980'lerin sonunda kullanımına başlanan SSGİ'ler depresyonun tedavisinde sık olarak reçete edilmektedir. SSGİ grubunda 6 temel ajan (fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram) vardır. Serotonin tüm beyin alanlarını eşit şekilde etkilemediği için depresyonun tüm semptomlarına da eşit şekilde etki göstermez. Artmış serotoninin beyindeki etkisi norepinefrin ve dopamin gibi diğer nörotransmitterlerdeki artışa da bağlı olarak aynı klinik profile sahip olmaz ve bahsedilen 3 monoaminin de beyin döngüsünde aynı etkileri göstermesi beklenmez. Bu ilaçların tamamı ortak olarak serotonin geri alımını inhibe eder. SSGİ'ler serotonin taşıyıcısını (SERT) inhibe ederek etki gösterirler. SSGİ'ler SERT'i bloke ettiğinde somatodentritik serotoninini artırır ve somatodentritik 5HT1A otoresptörlerini duyarsızlaştırarak nöronal impuls akışını başlatır ve akson uçlarından 5HT salıverilmesini artırır. Bunun sonucu olarak postsinaptik 5HT reseptörleri duyarsızlaşır ve antidepresan etki ve yan etkilere tolerans gelişir (Stahl, 2012b) (Resim 1.1).

Resim 1.1. SSGİ'lerin etki mekanizması (Stahl 2012)



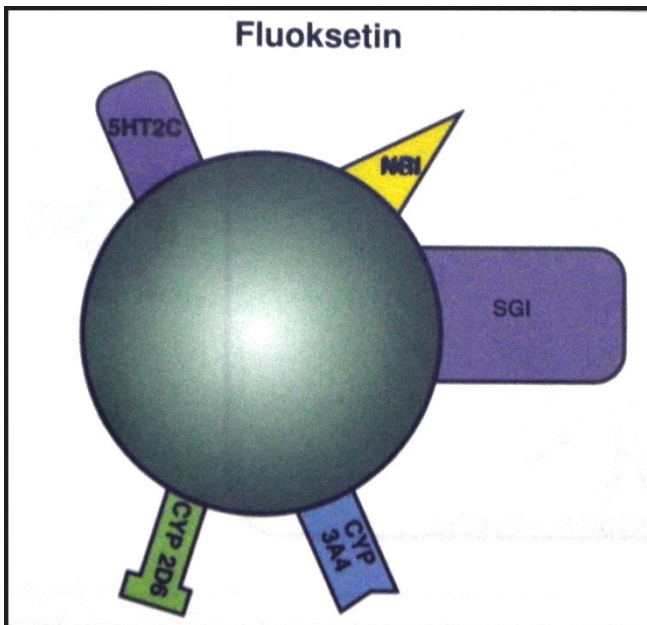
Serotonerjik sistem iştah, enerji, uyku, duygudurum, libido ve kognitif fonksiyonların düzenlenmesinden sorumludur (Ninan, 1999).

Son yaklaşımlar, bazı reseptörlerdeki down regülasyonun antidepresanların iyileştirici etkilerinden sorumlu olduğunu, bazı reseptörlerdeki down regülasyonun ise antidepresanların akut kullanım dönemlerinde izlenen yan etkilerine tolerans gelişimi ile ilgili olduğunu gündeme getirmiştir (Işık, 2009). Bu grup ilaçların yan etkileri arasında bulantı, anksiyete, akut mental ajitasyon, iştah azalması, hafif derecede ishal, deri döküntüsü, sinirlilik, uykusuzluk, bunaltı, baş ağrısı, baş dönmesi, cinsel istek azalması, impotans vardır. Ayrıca akut SSGİ uygulanması sonucunda akatizi, psikomotor yavaşlama veya hafif parkinsonizm ve distonik hareketler oluşabilir (Öztürk & Uluşahin, 2008; Stahl, 2012b).

1.3.1.1. Fluoksetin

Fluoksetin, 5HT_{2C} antagonistik, norepinefrin ve dopamin disinhibe edici özelliklere sahip bir SSGİ'dir. Bu yüzden fluoksetin 5HT_{2C} antagonisti olarak sadece bir SSGİ değil, aynı zamanda norepinefrin ve dopamin disinhibitörüdür (NDDİ) (Resim 1.2). Noradrenalin ve dopamin disinhibitör etkileri nedeniyle prefrontal korteksten dopamin ve norepinefrin saliverilmesinde artışa yol açar ve bu özellik de major depresyondaki terapötik etkilerden sorumludur.

Resim 1.2. Fluoksetinin profili (Stahl, 2012c)



Fluoksetinin profili: Fluoksetin, serotonin geri alımının inhibisyonuna ek olarak norepinefrin geri alımını (NRI), CYP450 2D6 ve 3A4'ü de inhibe eder. Ayrıca NRI, serotonin 2C (5HT_{2C}) antagonistik etkilere de sahiptir.

Fluoksetin eliminasyon yarı ömrü en uzun (ortalama 53 saat) olan antidepresanlardan biridir. Karaciğerde aktif metaboliti olan norfluoksetine dönüşür. Norfluoksetin de fluoksetin gibi antidepresan aktiviteye sahiptir. Fluoksetin sitokrom p450 (CYP) 2D6 enziminin güçlü; CYP 3A4'ün zayıf bir inhibitörüdür (FDA, 2011). Aynı enzim ile inhibe olan ilaçların kan düzeylerinin yükselmesine yol açar. Örneğin trisiklik antidepresanlar fluoksetin ile birlikte kullanılırken kan düzeyleri 3 katına çıkabilir.

1.4. Triptofan

Triptofan esansiyel bir aminoasit olup hücre metabolizması yönünden önemli bir çok bileşiğin kaynağını oluşturur. Vücuttaki triptofanın büyük kısmı kinürenin yolağı ile metabolize olmaktadır. Bu yolaktaki hız kısıtlayıcı enzimler indolamin 2,3 deoksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3 deoksijenazdır (TDO) (triptofan pirolaz) (Carlin, Borden, Sondel, & Byrne, 1989). İndolamin 2,3-deoksijenaz aktivitesi ise immün sistemin etkinleşmesiyle artar (Capuron et al., 2002). Triptofan 2,3 deoksijenaz birincil olarak karaciğerde bulunur ve stresin indüklediği kortikosteroidler tarafından aktive olur (Green & Curzon, 1975). Kinürenin yolu içindeki bu iki enzimin aktivitesinin artması serotonin sentezi için kullanılabilir uygun triptofanı azaltır. Triptofanın daha az bir kısmı ise önce 5-hidroksi triptofana ardından da serotonine (5-hidroksi triptamin) dönüşür.

1.5. Serotonin

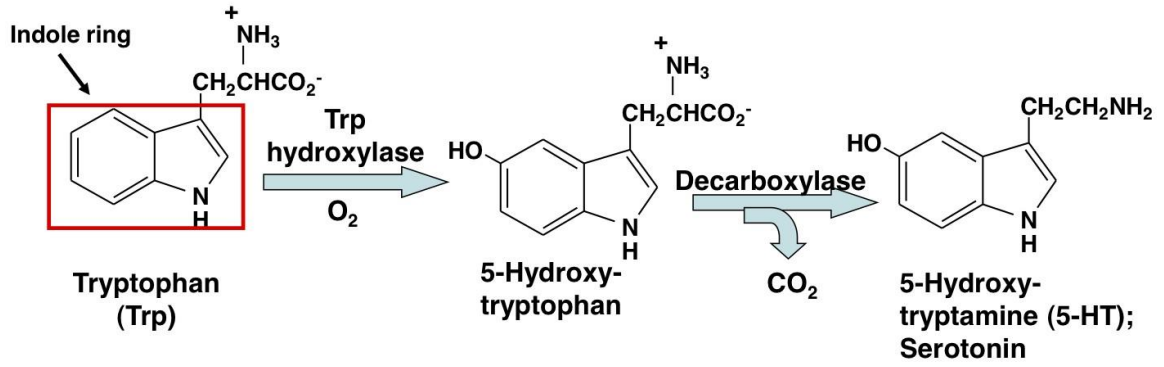
Serotonin (5-hidroksitriptamin) vasküler düz kaslarda, gastrointestinal sistemde ve beyinde tanımlanmış ve bu bölgelerde önemli işlevleri bilinen biyolojik bir monoamindir. Esansiyel bir amino asit olan L-triptofandan triptofan hidroksilaz enzimi ile sentezlenmekte, etkilerini kendisine özgü serotonerjik reseptör (5-HTR) aileleriyle göstermektedir. Serotonin, indol çekirdeğinin 5.pozisyonunda hidroksil ve primer amin azot grubu içermesi nedeniyle fizyolojik pH'de proton alıcısı olarak davranan hidrofilik bir amindir. Bu nedenle lipofilik kan-beyin bariyerini doğrudan geçemez.

Serotonin sentezi temel olarak gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücrelerinde ve beyinde serotonerjik nöron gövdelerinin yoğun olduğu "*raphe nuclei*"de gerçekleşir. Serotonerjik reseptörler; depresyon, besin alımı ve obezite, agresif davranışlar, obsesif kompulsif bozukluklarla anksiyete bozuklukları, sirkadyan ritm ve uyku, analjezi,

migren, bulantı ve kusma, madde bağımlılıkları ve seksüel bozukluklarla ilişkilendirmektedir.

Serotonin sentezi esansiyel nötral bir aromatik amino asit olan triptofandan gerçekleşir. Triptofanın serotonine dönüşümü iki aşamada gerçekleşmektedir. Triptofanın indol grubundaki 5 numaralı karbonun triptofan hidroksilaz tarafından hidroksillenmesiyle kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilen ve epilepsiyle de ilişkilendirilen 5 hidroksitriptofan (5HT) sentezlenir. 5HT'nin sitoplazmada L-aromatik amino asit dekarboksilaz enzimiyle dekarboksilasyonu sonucu serotonin sentezi tamamlanır (Harvey & Champe, 2013) (Resim 1.3).

Resim 1.3. Serotonin sentezi (Harvey & Champe, 2013)



1.6. Allopürinol

1.6.1. Allopürinolün özellikleri

Allopürinol bir pürin analogu olup primer metaboliti olan oksipürinoldür (alloksantin). Oksipürinol ve allopürinol ksantin oksidaz inhibitörleridir. Bu enzimin inhibisyonu allopürinolün ana farmakolojik etkilerinden sorumludur. İnsanlarda ürik asit, hipoksantin ve ksantin oksidasyonu ile katalize edilen ksantin oksidaz enzimi ile primer olarak oluşturulur. Allopürinol düşük konsantrasyonlarda enzimin bir substratı ve kompetitif inhibitörü iken yüksek konsantrasyonlarda non-kompetitif inhibitördür. Ksantin oksidaz etkisiyle yada aktivitesiyle oluşturulan allopürinolün metaboliti olan oksipürinol enzimin non-kompetitif inhibitörüdür; bu bileşimin oluşumu dokularda uzun süre kalması ile birlikte allopürinolün farmakolojik etkisinin çoğundan sorumludur. Ürik

asit biyosentezinin inhibisyonu ürik asidin plazma konsantrasyonunu ve idrarda atılımını azaltırken daha çözünebilir oksipürin prekürsörlerinin plazma konsantrasyonunu ve renal atılımını artırır (Roberts & Marrow, 2001). Allopürinölün yokluğunda pürinlerin idrardaki içeriği hemen hemen her zaman ürik aside göre daha azdır. Allopürinöl plazmada ürik asit konsantrasyonunu düşürerek kendisinin çözünürlük limitini azaltır; gut tofusunun çözülmesini kolaylaştırır ve kronik gut artritinin gelişimini ve ilerlemesini önler. Ksantin ve hipoksantin dokuda birikimi allopürinöl tedavisi sırasında genellikle ortaya çıkmaz çünkü oksipürinölün renal klirensi hızlıdır; plazma konsantrasyonları sadece çok az artış gösterir fakat çözünürlüğünü aşmaz. Ksantin idrarda atılan total oksipürinin % 50'sini oluşturması ve göreceli olarak çözünür olmamasına rağmen allopürinöl tedavisi sırasında yan etki olarak ksantin taş oluşumu sadece tedaviye bağlı çok yüksek ürik asit yapımı olan hastalarda ortaya çıkar. Bu risk allopürinöl tedavisi sırasında idrarın alkalizasyonu ve günlük sıvı alımının artırılması ile azaltılabilir. Bazı hastalarda allopürinölle bağlı oksipürin atılımındaki artış ürik asit atılımındaki azalmaya göre daha azdır. Bu çelişki primer olarak oksipürinin tekrar kullanımı ve yeniden pürin sentezinin feed back inhibisyonunun sonucudur (Roberts & Marrow, 2001).

1.6.2. Allopürinölün farmakokinetiği ve metabolizması

Allopürinöl görece olarak oral alımdan sonra hızla absorbe edilir. 60-90 dakikada en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Yaklaşık % 20'si gaita ile 48-72 saatte atılır. 1-2 saatlik yarı ömür ile plazmadan uzaklaştırılır. Tek bir dozun % 10'undan azı veya uzun dönem tedavi sırasında alınan ilacın yaklaşık % 30'u idrarla değişmeden atılır. Oksipürinöl, glomerüler filtrasyonu ve probeniside hassas tübüler rearbsorbsiyonunun net balansı ile idrarla yavaş olarak atılır. Oksipürinölün plazma yarılanma ömrü normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 18-30 saattir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile orantılı olarak uzar. Allopürinöl ve onun aktif metaboliti olan oksipürinöl diğer dokulara göre konsantrasyonu 1-3 kat fazla olan beyin dışında total doku sıvısına dağılır. Hiçbir komponenti plazma proteinlerine bağlanmaz (Roberts & Marrow, 2001).

Allopürinölün karaciğerde TDO ile kofaktörü olan hemin konjugasyonunu engelleyerek TDO'nun inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (Badawy & Evans,

1973; Becking & Johnson, 1967). Plazma triptofan düzeyinin azalmasının beyinde serotonin yoğunluğunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Delgado et al., 1990).

1.6.3. Allopürinolün toksik etkileri

Allopürinol çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkisi hipersensitivite reaksiyonudur. Tedavi başlanmasından aylar yada yıllar sonra bile oluşabilir. Etkileri ilaç kesildikten birkaç gün sonra azalır. İlacın fazla kullanımı şiddetli reaksiyonlara yol açar. Allopürinol tedavisinin ilk aylarında akut gut atakları daha sık görülebilir ve kolşisinle birlikte profilaktik tedavi gerekebilir. Allopürinole bağlı cilt reaksiyonları genellikle kaşıntılı, eritematöz veya makülopapüler erüpsiyon şeklindedir. Fakat lezyon sıklıkla ürtikeryal veya purpuriktir. Hastalarda nadiren toksik epidermal nekroz ve Steven Johnson sendromu gibi fatal durumlar görülebilir. Steven Johnson sendromu gelişme riski öncelikle tedavinin ilk 2 ayına sınırlıdır. Ateş, halsizlik, kas ağrısı meydana gelebilir. Bu yan etkiler renal fonksiyonu normal hastaların % 3'ünde tespit edilse de böbrek yetmezliği olanlarda daha sıktır. Cilt döküntüsünü şiddetli hipersensitivite reaksiyonları izleyebildiğinden böyle döküntü gelişmiş hastalarda allopürinol kesilmelidir. Geçici lökopeni veya lökositoz ve eozinofili nadir reaksiyonlardır, ancak tedavinin kesilmesi gerekebilir. Hepatomegali ve plazma aminotransferaz aktivite artışı ve progresif renal yetmezlik de gelişebilir (Roberts & Marrow, 2001).

1.7. Deneysel Depresyon Modelleri

Depresyon nörobiyolojisi ve antidepresan etki mekanizması alanlarında çok sayıda araştırma yapılmakla birlikte insandaki nöronal süreçler ile ilgili çalışma teknikleri sınırlıdır. Hayvanlarda yürütülen prelinik çalışmalar hem depresyonda nöron işleyişinin farklı boyutları ile ilgili bilgi birikimimizi artırır hem de antidepresan tedavi geliştirmede yeni hedefler saptanmasını sağlar (O'Neil & Moore, 2003). Hayvanlarda bu amaçla, depresyon ve antidepresan etkileri ile ilgili çok sayıda model geliştirilmiştir. Fakat insanda görülen belirtilerin tamamen aynısının toplu olarak deney hayvanlarında oluşturulabildiği bir deneysel model bulunmamaktadır (Uzbay, 2004).

McKinney ve Bunney de depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modellerinin karşılaması gereken ölçütleri şöyle sıralamışlardır:

- İnsanda görülen bozukluğa görünüm ya da tekil belirtiler açısından analogi göstermelidir.
- Nesnel olarak değerlendirilip gözlenebilecek davranışsal değişiklikler olmalıdır.
- İnsanlarda etkili olan müdahalelerle davranışsal değişiklikler geri döndürülebilir olmalıdır.
- Model farklı araştırmacılarca tekrarlanabilmelidir (McKinney & Bunney, 1969).

Leonard ise depresif bir hayvan modelinin geçerli olabilmesi için en azından aşağıdaki koşulların sağlanması gerektiğini belirtmiştir (Leonard, 1998):

- Oluşturulan model, depresyonlu bir hastada gözlenen hafıza kaybı, motor retardasyon, irritabilite, bilişsel faaliyetlerde bozukluk, anoreksi ve libido kaybı gibi semptomların denek üzerinde değerlendirilebilmesine olanak sağlamalıdır.
- Semptomların şiddeti model üzerinde antidepresan ilaç tedavisi ile hafifletilebilmeli veya tamamen ortadan kaldırılabilmelidir.
- Deney hayvanlarında kronik ilaç tedavisine etkin yanıt alınmalıdır.

Depresyon modellerinde deney hayvanında şiddetli depresif semptomların biri veya birkaçına neden olabilecek stres yaratıcı işlem uygulanır. Stres olarak; elektrik şoku uygulama, hareketlerinin kısıtlanması, suya daldırma uygulanabilir. Sosyal izolasyon ile depresif yanıtlar oluşturulabilir. Limbik sistemde lezyon oluşturarak depresif yanıtlar oluşturulabilir.

1.7.1. Rezerpin etkisi

Rezerpin ve tetrabenazin gibi monoaminlerin presinaptik depolarını boşaltan ilaçların etkilerinin antidepresanlarla geri çevrilmesi antidepresan etkinliğin ilk modellerindendir. Rezerpin ve benzeri ilaçlar uygulandığında, pitoz, hipotermi ve katalepsi meydana gelir. Trisiklik antidepresan ve monamin oksidaz inhibitörlerinin önceden uygulanması durumunda pitoz ve hipoterminin görülmemesi, bu ilaçlarla nöroleptiklerin farmakolojik etkinliklerinin farkına dair ilk bulgulardandır (Willner, 1990).

1.7.2. Sürekli koşullanmış emosyonel yanıt (öğrenilmiş çaresizlik)

Aktivite kafesi içine alınmış farelere ve 200 milisaniye aralıklarla 6 dakika süre ile 3.0 mA *elektrik şoku* uygulandıktan sonra şok uygulanmaksızın aynı kafeste aktiviteleri ölçüldüğünde spontan lokomotor aktivitelerde belirgin düşüşler saptanır. “Sürekli koşullanmış emosyonel yanıt” adı verilen bu davranış üzerine antidepresan ilaçlar önemli ölçüde değişiklik yaparlar. Bu nedenle modelin antidepresan etkinlerin değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür (Kameyama, Nagasaka, & Yamada, 1985; Uzbay, 2004).

1.7.3. Zorlu yüzme ve umutsuzluk testi

Zorlu yüzme testi, Porsolt'un, öğrenmeyle ilgili kullanılan bir başka test olan Morris su tankında, su tankı içerisinde platformu bulamayan sıçanların bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkarak geliştirdiği bir testtir (Porsolt, Anton, Blavet, & Jalfre, 1978). Porsolt'un zorlu yüzme testi olarak da bilinen bu test, depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında en sık kullanılan hayvan modelidir.

Zorlu yüzme testinin farklı kimyasal sınıflardan antidepresanlara yanıt vermesi nedeniyle geçerliliği kanıtlanmıştır fakat testin duyarlılığı ile ilgili sorunlar daha sonraki çalışmalarda ortaya konmuştur (Lucki, 1997). Amfetamin gibi psikostimülanlar yalancı pozitif yanıtı neden olmakta, skopolamin gibi hareketliliği arttıran ilaçlar testin sonuçlarının başka bir hareketlilik testi ile doğrulanmasını gerektirebilmektedir.

Deney; hayvanın boyunu geçen en az 18 cm çapında ve 30 cm yüksekliğinde, 15 cm'lik kısmı su ile dolu bir silindirde yüzmeye bırakılmasıdır. Denek su dolu ortamda yüzmek zorundadır ve tutunup bu ortamdan kurtulabileceği bir olanak yoktur. Denek belli bir süre boyunca bu ortamda yüzerek içinde bulunduğu ortamdan kurtulmaya çabalar. Belli bir süre sonra artık içinde bulunduğu ortamdan kurtulma ile ilgili derin bir ümitsizlik gelişir ve sıçan yüzme gayretini bırakarak hareketsiz bir şekilde su yüzünde kalır. Bu hareketsiz durum “umutsuzluk (despair)” olarak isimlendirilir ve sıçanın umutsuzluğa giriş ve kalış süreleri kaydedilir. Testin ilk halinde sadece hareketsizliğe geçiş ve hareketsizlik süresi dikkate alınırken, tankın içinde hayvanın davranışları yüzme hareketi, tırmanma hareketi, hareketsizlik olarak kaydedilmiştir (Lucki, 1997). Bu model sıçanlar için değiştirilmiştir. Klasik uygulamada 15-18 cm olan tankın derinliği 30 cm'e çıkarılmıştır

(Cryan, Markou, & Lucki, 2002). Testte suyun ısı 25-30 °C arasında olmalıdır. Suyun ısındaki değişikliklere bağlı olarak sonuç değişebilmektedir. Antidepresan ilaçlar umutsuzlukta kalış süresini kısaltmaktadır (Detke & Lucki, 1996).

1.7.4. Kuyruktan asma testi

Deney hayvanlarının kuyruklarından havada asılı tutuldukları ve hayvanın hareketsiz kalmasına kadar geçen sürenin ölçüldüğü bu model, zorlu yüzme testindeki gibi davranışsal umutsuzluk ilkesine dayanmaktadır. Kronik uygulamaya benzer olarak akut antidepresan uygulanması ile de hareketsizlik azalmaktadır (Steru, Chermat, Thierry, & Simon, 1985). Hem sıçan hem farede uygulanabilir, ancak sıçanlarda kuyruktan asma testi kullanımı önerilmez. Öngörücü geçerliğinin yüksek olması ve kullanım kolaylığı çok sayıda bileşimin test edilmesini gerektiren ilaç geliştirme çalışmalarında sık tercih edilmesini sağlamıştır (Willner, 1990).

1.7.5. Kronik hafif stres uygulaması ile depresyon oluşturma

Zayıf stres oluşturmak için denekleri sürekli aydınlatılmış bir ortamda tutmak, buldukları kafeste yattıkları ortamı sürekli nemli veya ıslak bırakmak, ortamda rahatsız edici sürekli bir ses oluşturma, kafeste sürekli yaşadığı partnerlerinin değiştirilmesi ve kafesin pozisyonunun denekleri rahatsız edecek şekilde sık sık değiştirilmesi gibi işlemler birkaç hafta süreyle yapılır (Kennett, Dickinson, & Curzon, 1985).

1.7.6. Sosyal etkileşme testi

Sıçanların sosyal davranışları olan dikkatle araştırma (explore scan), inceleme ve arkadaşlık (investigation and mating), saldırı/çatışma (aggression), boyun eğme (submission), kaçma (escape), kendine bakma/tımar etme (maintenance) gibi temel davranışlarındaki değişiklikler incelenir (Silverman, 1965). Deney hayvanının yaşadığı ortamda yer alan ve alışılmadık yeni bir çevre gibi çeşitli rahatsız edici uyarılar sosyal etkileşme için harcanan süreyi kısaltıp sosyal etkileşme tanımına uyan davranışları kısıtlarken, anksiyolitik etkili ilaçlar sosyal etkileşme için harcanan süreyi anlamlı ölçüde

uzatmakta ve sosyal etkileşmeye yönelik davranışları yeniden ortaya çıkarmaktadır (Blanchard, McKittrick, & Blanchard, 2001).

1.7.7. Genetik depresyon modeli

Fawn-Hood sıçanları zorlu yüzme testinde doğuştan yüksek seviyede immobilité sergileyen sıçan türüdür. Wistar Kyoto sıçanları çeşitli standart davranış testlerinde depresyon benzeri davranışlar sergileyen ve strese karşı yüksek tepki vermekle karakterize olan sıçanlardır. Flinders-hassas serideki (FSL) ratlar ve bunların kontrolleri olan Flinders-dirençli seri (FRL) kullanılmıştır. Bu sıçan serisi, köken olarak aşırı aktif kolinerjik sistemin depresyon benzeri davranışla beraber olduğu gerçeğine bağlı olarak geliştirilmişlerdir (Rezvani, Parsian, & Overstreet, 2002; Solberg, Olson, Turek, & Redei, 2001).

1.7.8. Olfaktör bulbektomi

Kemirgenlerde koku duyusunun kaybının neden olduğu duyuşal yoksunluğun depresyon olarak kabul edilen sonuçlara neden olduğu öne sürülmüştür. Leonard ve Tuite sıçan ve farelerin olfaktör bulbuslarının bilateral alınmasının, hayvanlarda depresyonda gözlenenlere benzer davranışsal, nörokimyasal, nöroendokrin ve nöroimmunolojik değişikliklere neden olması nedeniyle kullanılabilir bir depresyon modeli olduğunu bildirmişlerdir (Leonard & Tuite, 1981; O'Neil & Moore, 2003). Klasik olarak değerlendirilen davranış, açık alan testinde artmış hareketliliktedir. Bu değişiklikler akut antidepresan tedavisine yanıt vermezken, kronik uygulama ile düzelmektedir (van Riezen & Leonard, 1990). Yapısal ve etiyolojik geçerliğı çok tartışmalı olmakla birlikte bu model, öngörücü geçerliğı ve güvenilirliğı çok yüksek bir modeldir (O'Neil & Moore, 2003).

1.7.9. Diğer Modeller

- 5 HT1A reseptör agonisti tetralinin subkutan enjeksiyonu ile oluşturulan hipotermi
- Hareket kısıtlamasının getirdiğı stres (prolonged restrain stress): Sıçanlar 7 gün boyunca günde 2 saat ayakları bir ızgara zemin üzerinde bağlanarak hareketleri kısıtlanır. Yedi gün sonunda aktivite cihazına konduklarında aktivitelerinde düşme saptanır.
- Apomorfine verilmesi: Hipotermi oluşturur.

Çizelge 1.1. Depresyon modellerinin karşılaştırılması*

Hayvan Modeli	Güvenirliliği	Öngörücü geçerliği	Yapısal geçerliği	Uygulama kolaylığı
Rezerpin etkisi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Apomorfine bağlı hipotermi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Zorlu yüzme testi	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek
Kuyruktan asma testi	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek
Öğrenilmiş çaresizlik	Orta	Yüksek	Orta	Orta
Olfaktör bulbektomi	Yüksek	Yüksek	Düşük	Orta
Sosyal stres	?	?	Yüksek	Düşük

*(Başar & Ertuğrul, 2005)

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 02.09.2012 tarih 64583101/ 2013/ 071 sayılı etik kurul onayı alınarak yapıldı.

2.2. Deney Hayvanları

Araştırmada, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırmalar Laboratuvarında üretilen Wistar Albino türü 350-400 g ağırlığında toplam 32 adet erkek sıçan kullanıldı.

2.3. Çevre Koşulları

Sıçanlar standart laboratuvar koşullarında 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta, 20-22 °C sabit ısıda, %45-%55 nem oranında ve aynı ortamda tutuldu. Su ve yemleri *ad libitum* olarak sunuldu. Deney sırasında temastan doğacak huzursuzluğu en aza indirmek için sıçanlar genç erişkin dönemine kadar davranış testini uygulayacak araştırmacının el temasına alıştırıldı.

Resim 2.1. Standart kafes



2.4. Deney Grupları

Deney hayvanları 7 gün boyunca ortama alıştırdıktan sonra randomize olarak 4 gruba ayrıldı (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Deney grupları

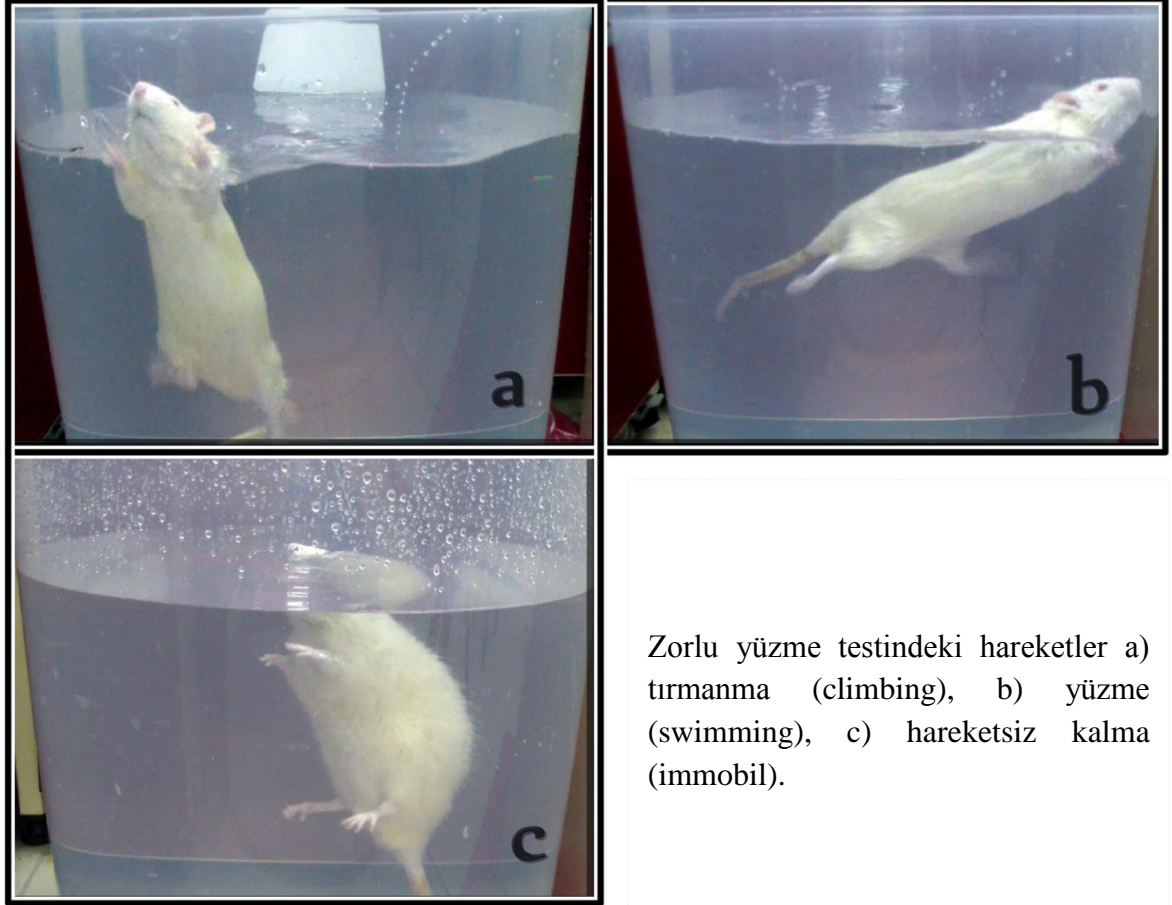
Grup adı (n=8)	Verilen ilaç	Doz ve veriliş yolu	Verildiği süre
Grup 1 (Kontrol)	Distile su	1 ml/kg ip	14 gün
Grup 2	Fluoksetin	10 mg/kg ip	14 gün
Grup 3	Allopürinol	50 mg/kg ip	14 gün
Grup 4	Fluoksetin+Allopürinol	10 mg/kg+50 mg/kg ip	14 gün

2.5. Zorlu Yüzme Testinin Yapılışı ve Skorlama

Deneyin ilk günü sıçanlar 40 cm yükseklikte 25 cm çapında 30 cm yüksekliğinde 23 °C su bulunan tanka tek olarak konuldu ve 15 dakika suda zaman geçirmesi sağlandı. Her bir hayvan suya konulmadan önce tanktaki su değiştirildi. Sıçanlar tanktan alındıktan sonra kurularak kafesine koyuldu. Bu alıştırmadan 24 saat sonra 6 dakikalık zorlu yüzme testi yapıldı. Suyu temasının 1. dakikasını takip eden 5 dakikalık süre yüksek çözünürlüklü kamera ile kaydedildi (Samsung HMX-QF30 full HD). Sudan çıkarılan deney hayvanı kurularak kafesine koyuldu. Tarif edilen yöntem tüm hayvanlara aynı şekilde uygulandı. Ardından kamera kayıtları üzerinden tırmanma, yüzme ve hareketsiz kalma süreleri hesaplandı. Skorlama yapılırken 5 dakika 5 saniyelik aralıklara bölündü ve her aralıkta baskın olan davranış dikkate alınarak aralığın türü belirlendi. *Hareketsiz kalma*, sadece kafasını suyun üzerinde tutmak için hareketsiz yüzdüğü, çabalamasının ve kaçış davranışlarının olmadığı durum (dalma, yüzme, tırmanma) olarak tanımlandı. *Yüzme*, hayvanın kafasını suyun üstünde tutmak için gerekenden daha fazlasını yaptığı, su tankını boydan boya geçtiği, yatay olarak yüzdüğü aktif hareket olarak tanımlandı. *Tırmanma*, su tankının duvarına karşı dik bir şekilde ön ve arka ayaklarında aktif çabalama hareketinin olduğu davranış olarak yorumlandı (Cryan, et al., 2002; Gibney et al., 2014; Porsolt, Le

Pichon, & Jalfre, 1977) (Resim 2.2). Her bir davranışın sayısı hesaplandıktan sonra 5 ile çarpıldığında deney hayvanının zorlu yüzme testinde geçirdiği her bir davranışın süresi saniye olarak hesaplandı.

Resim 2.2. Zorlu yüzme testindeki tırmanma, yüzme ve hareketsiz kalma davranışları



2.6. Deneyde Kullanılan İlaçlar

Çalışmamızda allopürinol (Sigma-Aldrich, St Louis MO) 50 mg/kg günlük olarak hazırlanıp intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. Fluoksetin, Brandes ve arkadaşlarının çalışmasında tarif edilen yöntem ile hazırlanmış olup 10 mg/kg dozunda ip olarak kullanıldı (Brandes et al., 1992). Kontrol grubuna ise distile su ip olarak verildi. Enjeksiyonlar 1 ml/kg hacimde ip uygulandı.

Resim 2.3. Test düzeneği ve videomonitorizasyon



2.7. Deney Protokolü

Wistar Albino türü toplam 32 adet erkek sıçan deney öncesinde ortama ve araştırmacıya alıştırıldıktan sonra randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Sıçanların başlangıç ağırlıkları ölçüldü, ardından uygun ilaç dozları hesaplandı. İlaç uygulanmadan önce tüm hayvanlara zorlu yüzme testi uygulandı. Ardından 14 gün boyunca ilaçlar ip olarak uygulandı. Son dozdan 1 gün önce sıçanlar 15 dakika süre ile alışmaları için yüzmeye bırakıldı. 24 saat sonra son doz uygulamasını takiben 1 saat sonra ağırlıkları ölçüldü ve 5 dakikalık yüzme testi uygulandı. Tüm uygulamalar video kamera ile kaydedilip deney tamamlandıktan sonra kayıtlar üzerinden gruplara kör olan bir araştırmacı tarafından hareketsiz kalma, yüzme ve tırmanma süreleri 5 saniyelik aralıklarla hesaplandı. Yüzme testinin tamamlanmasının ardından ketamin 50 mg/kg ve ksilazin 10 mg/kg ile anestezi altında ötenazi uygulandı.

2.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde Windows için SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı (IBM, 2011). Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik testlerden ilaç uygulama öncesi ve sonrası her bir grubu kendi içinde karşılaştırmak için eşleştirilmiş T testi; ilaç uygulama sonrası tüm grupları karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (TYANOVA) kullanıldı. Varyans homojenliğine göre ise post hoc testlerinden Tukey kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi seçildi.

2.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızda sıçanlara deney süresi boyunca TDO aktivitesini artırmak için stres uygulanmamış olması; ilaç uygulaması bittikten sonra plazma ve BOS serotonin ve yıkım ürünü olan 5HIAA düzeyinin ölçülmemiş olması; farklı dozlarda ilaç uygulanmamış olması bu araştırmanın sınırlılıklarındandır.

3. BULGULAR

Deney öncesi bütün gruptaki hayvanların ağırlıkları arasında fark yoktu. İlaç uygulanmasından önce ve sonra grupların ortalama ağırlık değerleri çizelge 3.1'deki gibidir. Allopürinol grubundaki sıçanların ağırlığındaki artış kontrol grubundaki artış ile paralellik göstermekte ve bu grupların ilaç uygulama öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ancak fluoksetin ve allopürinol+fluoksetin uygulanan gruplarda ilaç uygulama öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir kilo artışı yoktu.

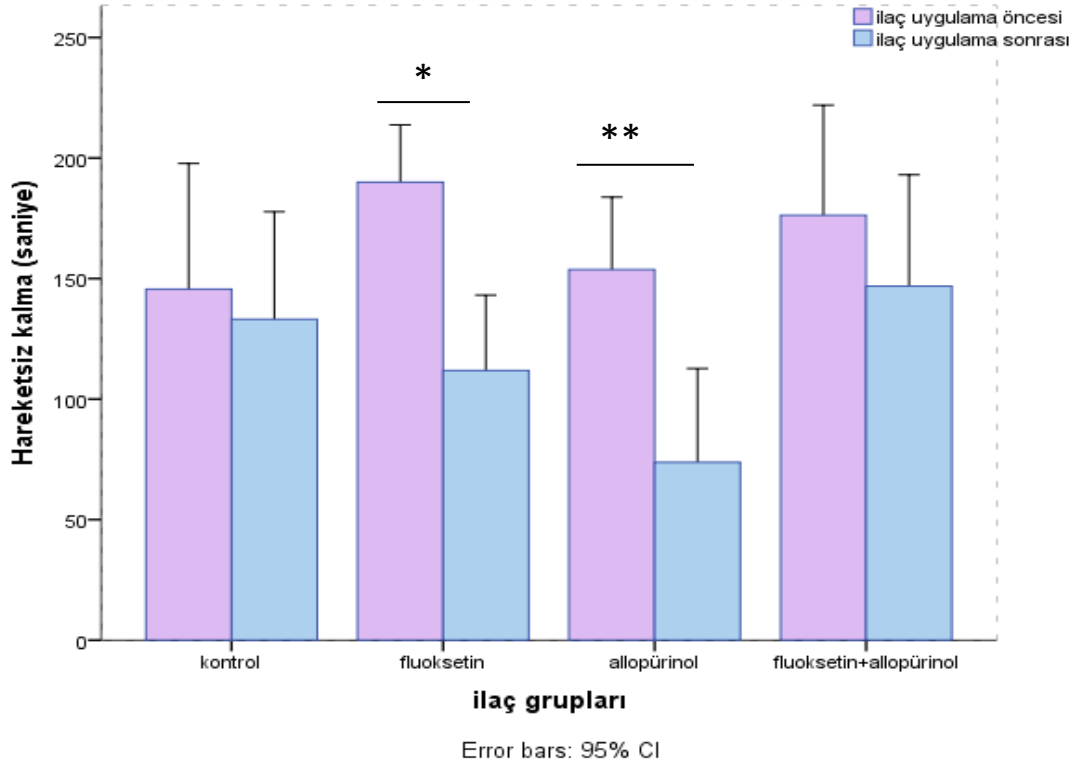
Çizelge 3.1. İlaç gruplarına göre ilaç uygulama öncesi ve sonrası sıçanların ortalama ağırlıkları

Deney grubu	İlaç uygulama öncesi ağırlık (gram) ort±ss	İlaç uygulama sonrası ağırlık (gram) ort±ss	p değeri*
Kontrol	387,5±46,2	401,5±42,8	p<0,01
Fluoksetin	386,2±38,1	388,0±39,4	p>0,05
Allopürinol	390,0±27,2	398,0±28,4	p<0,01
Fluoksetin+allopürinol	388,7±33,9	373,0±26,4	p>0,05

*eşleştirilmiş T testi

Tüm grupların 14 günlük ilaç uygulamasından önce ve uygulamanın ardından yapılan zorlu yüzme testinden elde edilen hareketsiz kalma, yüzme ve tırmanma süreleri şekil 3.1, 3.2, 3.3'teki gibidir.

Şekil 3.1. Grupların ilaç uygulama öncesi ve sonrasına göre hareketsiz kalma süreleri



Her grupta n=8, (eşleştirilmiş T testi)

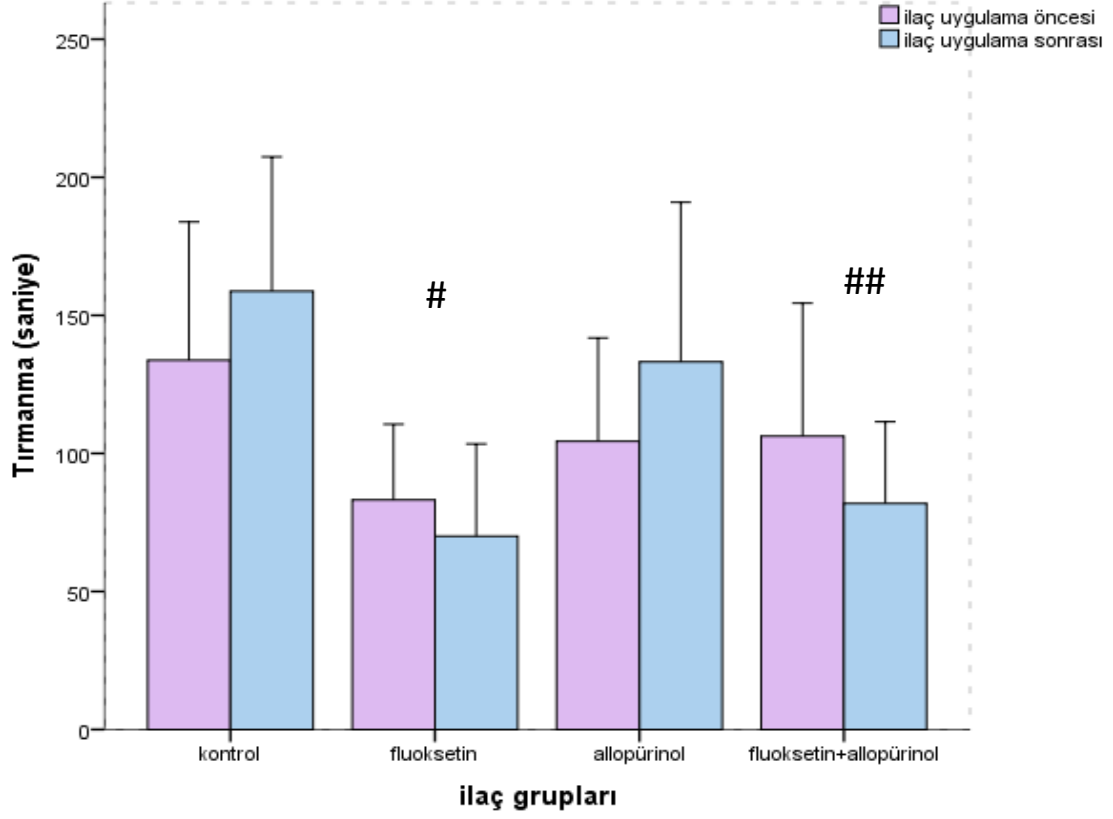
*p<0,001

**p<0,01

Fluoksetin ve allopürinol grubunda 14 günlük ilaç uygulanmasından sonra hareketsiz kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0,001, p<0,01). Kontrol grubunda ve fluoksetin+allopürinol grubundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

İlaç uygulama öncesi ve sonrasında tırmanma süreleri karşılaştırıldığında fluoksetin grubunda tırmanma süresinde azalma, allopürinol grubunda artış, fluoksetin+allopürinol grubunda azalma saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). İlaç uygulama sonrası kontrol grubu ile fluoksetin ve kontrol grubu ile fluoksetin+allopürinol grubu tırmanma süreleri açısından karşılaştırıldığında fluoksetin grubu ve fluoksetin+allopürinol grubunda tırmanma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,01, p<0,05). Tırmanma sürelerindeki değişiklikler şekil 3.2’de gösterildi.

Şekil 3.2. Grupların ilaç uygulama öncesi ve sonrasına göre tırmanma süreleri



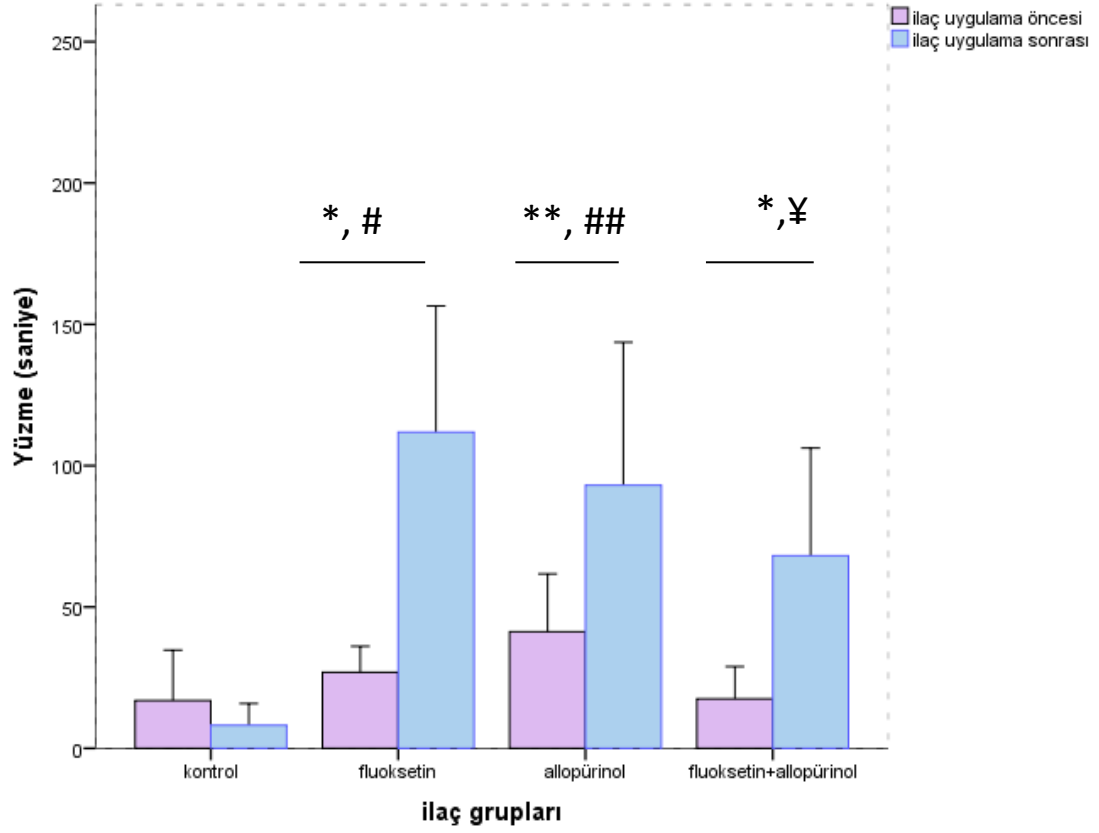
Her grupta n=8, TYANOVA

İlaç uygulama sonrası kontrol ile fluoksetinin karşılaştırılması, $p<0,01$

İlaç uygulama sonrası kontrol ile fluoksetin+allopürinölün karşılaştırılması, $p<0,05$

Fluoksetin, allopürinol ve fluoksetin+allopürinol uygulanan gruplarda yüzme sürelerindeki artış ilaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$) (Şekil 3.3).

Şekil 3.3. Grupların ilaç uygulama öncesi ve sonrasına göre yüzme süreleri



Her grupta n=8, (*eşleştirilmiş T testi, # TYANOVA, ¥ bağımsız gruplarda T testi)

*İlaç uygulama öncesi ve sonrası fluoksetin grubunun ve fluoksetin+allopürinol grubunun kendi içinde karşılaştırılması p<0,01

**İlaç uygulama öncesi ve sonrası allopürinol grubunun kendi içinde karşılaştırılması p<0,05

İlaç uygulama sonrası kontrol ile fluoksetinin karşılaştırılması, p<0,01

İlaç uygulama sonrası kontrol ile allopürinolün karşılaştırılması, p<0,05

¥ İlaç uygulama sonrası kontrol ile fluoksetin+allopürinol gruplarının karşılaştırılması, p<0,05

İlaç uygulama sonrasında gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; fluoksetin ve allopürinol grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüzme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (p<0,01, p<0,05). Ayrıca fluoksetin+allopürinol alan grubun yüzme süresi kontrol grubuna göre artmış saptandı (p<0,05).

4. TARTIŞMA

Depresyon toplumda sık görülen ve hayatın birçok alanında işlevsellik kaybına neden olan bir psikiyatrik hastalıktır. Depresyonun patofizyolojisini ve antidepresan ilaçların etki mekanizmasını açıklamak için üzerinde en çok durulan monoamin nörotransmitterlerden birisi serotonindir. Vücuttaki serotonin düzeyi üzerine etkili olan ilaçların antidepresan etkilerinin bulunup bulunmadığı birçok çalışmanın hipotezini oluşturmaktadır. Bu çalışmada gut hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinolün antidepresan etkinliğinin varlığının araştırılması ve antidepresan etkinliği bilinen fluoksetin ile kıyaslanması amaçlanarak deneysel düzenek oluşturuldu.

İlaç uygulama öncesinde sıçanların ağırlıkları birbirine yakın saptanmış olup kontrol ve allopürinol gruplarında 14 günün sonunda ağırlık artışlarının benzer ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Fluoksetin ve fluoksetin+allopürinol grubunda ise ağırlık artışında anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan çalışmalarda fluoksetinin kilo kaybına neden olan bir antidepresan ilaç olduğunu bildirmektedir (Harto, Spera, & Branconnier, 1988; McGuirk & Silverstone, 1990). Bu nedenle fluoksetin alan gruplarda ağırlık artışının olmaması bu bilgi ile uyumlu bir sonuçtur. Gibney ve ark. strese maruz kalmayan sıçanlara allopürinol uygulandığında vücut ağırlıklarındaki değişikliğin kontrol grubundakine benzer olduğunu ancak kronik strese maruz kalan sıçanlarda ise kontrol grubunda kilo kaybı izlenirken allopürinolün bu kilo kaybını kısmi olarak tersine çevirdiğini bildirmişlerdir (Gibney, et al., 2014).

On dört günlük ilaç uygulamasından sonra yapılan zorlu yüzme testinden elde edilen sonuçlara göre; kontrol grubunda yüzme, tırmanma ve hareketsiz kalma sürelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Pozitif kontrol grubu olan fluoksetin grubunda ise ilaç uygulaması öncesi ve sonrası elde edilen yüzme ve hareketsiz kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların ortaya çıkması beklenen bir sonuçtur. Literatürde de birçok çalışmada fluoksetin pozitif kontrol olarak kullanılmış ve zorlu yüzme testinde

fluoksetinin pozitif kontrol için uygun bir antidepresan olduğu bildirilmiştir (Detke, Rickels, & Lucki, 1995; Reneric & Lucki, 1998).

Çalışmamızda allopürinol grubunda da ilaç uygulaması öncesinde ve sonrasında yüzme ve hareketsiz kalma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; elde edilen sonuçların fluoksetin grubu ile benzerlikler gösterdiği gözlemlendi. Karve ve arkadaşları fareler üzerinde zorlu yüzme testini kullanarak benzer bir çalışma yapmışlardır. Araştırmacılar bu çalışmada 39mg/kg dozunda allopürinolu 21 gün boyunca oral olarak farelere uygulamışlar, ardından zorlu yüzme testine tabi tutmuşlardır. Araştırmanın sonucunda allopürinölün farelerde hareketsiz kalma sürelerini fluoksetine benzer şekilde anlamlı olarak kısalttığını bildirmişlerdir (Karve, et al., 2013). Fakat çalışmada yüzme ve tırmanma süreleri hakkında yorum yapılmamıştır.

Bu çalışmada allopürinölün zorlu yüzme testinde hareketsiz kalma süresini kısalttığı saptanmıştır. Gibney ve ark. 10 gün boyunca strese maruz bırakılmış sıçanlarda allopürinol (20 mg/kg) uygulamasından sonra zorlu yüzme testi uygulamışlar ve sıçanların serumundaki kortikosteron düzeyleri ve hepatik triptofan 2,3 deoksijenaz düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda da çalışmamız ile uyumlu olarak allopürinölün zorlu yüzme testinde hareketsiz kalma sürelerini kısalttığını bildirmişlerdir (Gibney, et al., 2014). Bu çalışmada test öncesi hayvanların 10 gün boyunca strese maruz bırakılmalarının nedeninin allopürinölün antidepresan etkinliğinin özellikle kronik stres durumunda ortaya çıktığı hipotezine dayanmaktadır. Araştırmacılar bu hipotezi destekler sonuçlara ulaşmıştır.

Çalışmamızda fluoksetin, allopürinol ve fluoksetin+allopürinol gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmada hareketsiz kalma, yüzme ve tırmanma süreleri arasında fark bulunmaması antidepresan benzeri etki açısından birbirlerine üstünlüğünün olmadığını göstermektedir. Alan yazın incelendiğinde fluoksetin ve allopürinölün birlikte kullanımının etkinliğini zorlu yüzme testi ile araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Diğer yandan alan yazında allopürinölün zorlu yüzme testinde yüzme süresine etkisini araştıran bir çalışmaya da rastlanmadı. Fakat yapılan çalışmalarda fluoksetinin zorlu yüzme testinde yüzme sürelerini artırdığı bildirilmiştir (Detke, et al., 1995; Hemby et al., 1997; Reneric & Lucki, 1998). Lucki'nin zorlu yüzme testi kullanılarak yapılan çalışmaları incelediği derlemesinde serotonerjik antidepresanların zorlu yüzme testinde yüzme sürelerini artırdığını, noradrenerjik antidepresanların ise tırmanma sürelerini artırdığını bildirmiştir (Lucki, 1997). Bizim sonuçlarımıza göre fluoksetin ve allopürinölün birlikte kullanıldığı grupta

sadece yüzme süresi anlamlı olarak artmış olup hareketsiz kalma ve tırmanma sürelerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Allopürinolünde dolaylı olarak serotonin üzerinden etkili olması nedeniyle tırmanma süresinde değişikliğe neden olmayıp yüzme süresini artırmış olarak bulunması bu çalışmanın hipotezini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda fluoksetin veya allopürinolün tek başına kullanıldığında ortaya çıkan hareketsiz kalma süresinin azalması fluoksetin ve allopürinolün birlikte kullanımı sonucunda ortaya çıkmadığı gözlemlendi. İki ilaç ayrı ayrı kullanıldığında oluşturdukları bu etkinin birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkmamış olması her iki ilacın birbirinin etkisini bilinmeyen bir mekanizma ile değiştiriyor olması ile açıklanabilir. Bu bilginin depresyonun tek başına monoamin hipotezi ile açıklanmasında yetersiz kaldığı görülmektedir. Çünkü allopürinol, kinürenin yolağında hız kısıtlayıcı enzimlerden biri olan triptofan 2,3 deoksijenaz enzimini inhibe ederek triptofanın kinürenin yolağında yıkımını azaltır (Becking & Johnson, 1967). Böylece kan triptofan düzeyi dolayısı ile serotonin düzeyi artar. Ek olarak fluoksetinin de serotonin geri alım inhibisyonu ile sinaptik aralıkta serotonin miktarını artırdığı bilinmektedir. Her iki ilacın da serotonin düzeylerindeki artıştan dolayı birlikte kullanımlarında zorlu yüzme testinde hareketsiz kalma sürelerini daha fazla azaltması beklenirdi. Bu durum ile ilgili bir diğer açıklama da allopürinolün etkisinin stres ile indüklenmiş hepatik TDO aktivitesini etkilemesi olabilir. Bizim çalışmamızda sıçanlara zorlu yüzme testi öncesi stres uygulanmamıştır bu nedenle allopürinolün antidepresan etkisi beklenenden az çıkmış olabilir.

Fluoksetin+allopürinol birlikte kullanıldığında ortaya çıkan antidepresan benzeri etkinin bu ilaçlar tek başına kullanıldıkları kadar yüksek olmaması bu iki ilacın birbirlerinin antidepresan etkilerini olumsuz etkilemesi ile ilişkili olabilir. Bu ilişki ortak bir sinyal yolağını kullanmalarından dolayı ortaya çıkabilir. Serotonin ve adenozinin ortak kullandığı G_q reseptörü ile ilişkili olabileceği gibi başka bir yolak kullanarak da birbirlerinin etkisini azaltıyor olabileceği düşünüldü.

5. SONUÇ

Depresyon tedavisi alan hastaların antidepresan ilaçlar ile birlikte eş tanı aldığı diğer hastalıklarından dolayı farklı ilaçları da kullanma zorunluluklarının olması bu ilaçların etkileşiminin önemini ortaya koymaktadır. Sunulan bu çalışmada ilaçların antidepresan etkisini araştırmada yaygın olarak kullanılan bir davranışsal depresyon modeli olan zorlu yüzme testi ile allopürinolün antidepresan etkinliği araştırıldı, antidepresan etkinliği bilinen fluoksetin ile karşılaştırıldı ve fluoksetin ve allopürinolün birlikte kullanımının antidepresan etkinliği artırıp artırmadığı araştırıldı. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre allopürinolün fluoksetin gibi sıçanlarda hareketsiz kalma süresini azalttığı, yüzme sürelerini artırdığı için benzer antidepresan etkinlik gösterdiği saptandı. Fakat fluoksetin ve allopürinolün birlikte kullanılmasının ayrı ayrı kullanılması kadar antidepresan etki göstermediği saptandı. Bu sonucun mekanizmasının aydınlatılacağı ve farklı dozlarda birlikte kullanımlarının etkisinin gösterileceği yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Elde edilen sonuçların insanlarda kullanılabilmesi için klinik çalışmalar yapılmalıdır.

ÖZET

GÜRBÜZ ÖZGÜR B. Sıçanlarda oluşturulan depresyon modelinde fluoksetin ve allopürinolün etkisinin değerlendirilmesi.

Depresyon dünyada sık görülen bir ruhsal bozukluktur. Kronik hastalıklara da depresyon sıklıkla eşlik etmektedir. Eş tanıli hastaların tedavileri düzenlenirken ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi gündeme gelmektedir. Bu çalışmada ilaçların antidepresan etkisini araştırmada yaygın olarak kullanılan bir davranışsal depresyon modeli olan zorlu yüzme testi kullanıldı. Kronik gut artritinde kullanılan allopürinolün antidepresan etkisi araştırıldı. Seçici serotonin geri alım inhibitörü antidepresan olan fluoksetin ile allopürinolün birlikte kullanımının antidepresan etkisinde değerlendirildi. Otuz iki adet Wistar Albino erkek sıçan 4 gruba (kontrol, fluoksetin 10 mg/kg, allopürinol 50 mg/kg, allopürinol 50 mg/kg + fluoksetin 10 mg/kg grubu, n=8) ayrıldı ve ilaç uygulama öncesi ve 14 gün boyunca ilaç uygulama sonrası zorlu yüzme testi uygulandı. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre allopürinolün sıçanlarda hareketsiz kalma süresini azalttığı ve yüzme süresini artırdığı için fluoksetine benzer antidepresan etki gösterdiği saptandı. Fakat fluoksetin ile allopürinolün birlikte kullanılmasının ayrı ayrı kullanılması ile karşılaştırıldığında zorlu yüzme testinde antidepresan benzeri etki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışma allopürinol ile fluoksetinin birlikte kullanılmasının antidepresan benzeri etkisini araştıran ilk deneysel çalışmadır. İlaç uygulama sonrası plazma ve beyin omurilik sıvısındaki serotonin ve 5 hidroksi indol asetik asit düzeylerinin saptanmamış olması ve farklı ilaç dozlarının uygulanmamış olması bu çalışmanın sınırlılıklarındandır. Fluoksetin ve allopürinolün birlikte kullanılması durumunda ilaç etkileşiminin mekanizmasının aydınlatılacağı ve farklı dozlarda birlikte kullanımlarının etkisinin gösterileceği yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Allopürinol, depresyon, fluoksetin, zorlu yüzme testi

SUMMARY

GÜRBÜZ ÖZGÜR B. Evaluation of effect of fluoxetine and allopurinol in behavioral model of depression in rats.

Depression is a common mental illness worldwide. Chronic diseases can lead to depression. Assessment of drug interactions comes to the fore when managing treatment of patients with comorbid disease. In this study forced swimming test which is one of the most commonly used behavioral tests for antidepressants in rodents was used. Antidepressant effect of allopurinol, used in chronic gouty arthritis, was assessed. Antidepressant effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and allopurinol combination was also assessed. Thirty two Wistar Albino male rats were divided into four groups (control, fluoxetine 10 mg/kg, allopurinol 50 mg/kg, allopurinol 50 mg/kg + fluoxetine 10 mg/kg, n=8 per group) and forced swimming test was performed before and after 14 days drug administration. Antidepressant activity of allopurinol was found to be similar to fluoxetine such decrease in immobility and increase in swimming time. However, in this experimental study, we found no statistically significant difference in antidepressant effects between combined therapy and single drug therapy. This is the first experimental study to investigate antidepressant-like effect of combination of fluoxetine and allopurinol. Unmeasured of plasma and cerebrospinal fluid levels of serotonin and 5-hydroxyindole acetic acid and implementation of fixed drug dose are the limitations of this study. Further studies are needed to show elucidation of the mechanism of drug interaction between fluoxetine and allopurinol and the effect of combined use of different doses.

Key words: Allopurinol, depression, fluoxetine, forced swimming test

KAYNAKLAR

- Akiskal, HS. (2005). Mood disorders: Historical introduction and conceptual overview. In H.I. Kaplan & B.J. Sadock (Eds.), *Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (8. ed., pp. 1559-1575). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Babaoğlu, A. (2002). *Psikiyatri Tarihi*. İstanbul: Okuyan Us Yayınları.
- Badawy, A. A., & Evans, M. (1973). The effects of chronic phenobarbitone administration and subsequent withdrawal on the activity of rat liver tryptophan pyrrolase and their resemblance to those of ethanol. *Biochem J*, 135(3), 555-557.
- Başar, Koray, & Ertuğrul, Aygün. (2005). Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. [Derleme]. *Klinik Psikiyatri*, 8, 123-124.
- Beck, A. T. (1991). Cognitive therapy. A 30-year retrospective. *Am Psychol*, 46(4), 368-375.
- Becking, G. C., & Johnson, W. J. (1967). The inhibition of tryptophan pyrrolase by allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Can J Biochem*, 45(11), 1667-1672.
- Blanchard, R. J., McKittrick, C. R., & Blanchard, D. C. (2001). Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol Behav*, 73(3), 261-271. doi: S0031-9384(01)00449-8 [pii]
- Brandes, L. J., Arron, R. J., Bogdanovic, R. P., Tong, J., Zaborniak, C. L., Hogg, G. R., . . . LaBella, F. S. (1992). Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses. *Cancer Res*, 52(13), 3796-3800.
- Brown, S.L., Bleich, A. , & van Praag, H.M. (1990). The monoamine hypothesis of depression: The case for serotonin. In S.L. Brown & H.M. van Praag (Eds.), *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders* (pp. 91-128). New York: Brunner/Mazel.
- Bunney, W. E., Jr., & Davis, J. M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*, 13(6), 483-494.
- Capuron, L., Ravaut, A., Neveu, P. J., Miller, A. H., Maes, M., & Dantzer, R. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive

- symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry*, 7(5), 468-473. doi: 10.1038/sj.mp.4000995
- Carlin, J. M., Borden, E. C., Sondel, P. M., & Byrne, G. I. (1989). Interferon-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol*, 45(1), 29-34.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113(504), 1237-1264.
- Cryan, J. F., Markou, A., & Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*, 23(5), 238-245. doi: S0165-6147(02)02017-5 [pii]
- Cryan, J. F., & Slattery, D. A. (2007). Animal models of mood disorders: Recent developments. *Curr Opin Psychiatry*, 20(1), 1-7. doi: 10.1097/YCO.0b013e328011773300001504-200701000-00002 [pii]
- Czeh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen, M., . . . Fuchs, E. (2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(22), 12796-12801. doi: 10.1073/pnas.211427898211427898 [pii]
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*, 47(5), 411-418.
- Detke, M. J., & Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behav Brain Res*, 73(1-2), 43-46.
- Detke, M. J., Rickels, M., & Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)*, 121(1), 66-72.
- FDA. (2011) Retrieved 08.02, 2014, from <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>

- Gibney, Sinead M., Fagan, Eimear M., Waldron, Ann-Marie, O'Byrne, Jordan, Connor, Thomas J., & Harkin, Andrew. (2014). Inhibition of stress-induced hepatic tryptophan 2,3-dioxygenase exhibits antidepressant activity in an animal model of depressive behaviour. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-12. doi: 10.1017/s1461145713001673
- Goodwin, R.D., Jacobi, F., Bittner, A., & Wittchen, H.U. (2005). Epidemiology of Mood Disorders. In D.J. Stein, D.J. Kupfer & A.F. Schatzberg (Eds.), *Textbook of Mood Disorders* (pp. 33-54). Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Green, A. R., & Curzon, G. (1975). Effects of hydrocortisone and immobilization on tryptophan metabolism in brain and liver of rats of different ages. *Biochem Pharmacol*, 24(6), 713-716. doi: 0006-2952(75)90248-8 [pii]
- Güleç, Cengiz. (1981). Affektif bozuklukların yaygınlığı ve bu konudaki tutumlar üzerine sağlık örgütlerinin etkisini araştıran bir çalışma. Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Harto, N. E., Spera, K. F., & Branconnier, R. J. (1988). Fluoxetine-induced reduction of body mass in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 24(2), 220-223.
- Harvey, RA., & Champe, PC. (2013). *Nitrogen metabolism* (6 ed.): LWW.
- Hemby, S. E., Lucki, I., Gatto, G., Singh, A., Thornley, C., Matasi, J., . . . Dworkin, S. I. (1997). Potential antidepressant effects of novel tropane compounds, selective for serotonin or dopamine transporters. *J Pharmacol Exp Ther*, 282(2), 727-733.
- IBM, Corp. (2011) (Version 20.0). Armonk, NY: Corp, IBM.
- Işık, E. (2009). Depresyon Tedavi Yaklaşımları Antidepresan İlaçlar. In E. Işık & İT. Uzbay (Eds.), *Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji* (pp. 144-145): Asimetrik Paralel.
- Kameyama, T., Nagasaka, M., & Yamada, K. (1985). Effects of antidepressant drugs on a quickly-learned conditioned-suppression response in mice. *Neuropharmacology*, 24(4), 285-290.
- Karve, A. V., Jagtiani, S. S., & Chitnis, K. A. (2013). Evaluation of effect of allopurinol and febuxostat in behavioral model of depression in mice. *Indian J Pharmacol*, 45(3), 244-247. doi: 10.4103/0253-7613.111922
- IJPharm-45-244 [pii]

- Kennett, G. A., Dickinson, S. L., & Curzon, G. (1985). Central serotonergic responses and behavioural adaptation to repeated immobilisation: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur J Pharmacol*, 119(3), 143-152.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., . . . Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51(1), 8-19.
- Kılıç, C. (Ed.). (1998). Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. Ankara: Eksen Tanıtım Ltd. Şti.
- Köroğlu, E. (1995). *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, (DSM-IV)* (4 ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Küey, L. (1998). Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma ve Yönlendirme. *Psikiyatri Dünyası*, 1, 5-12.
- Lee, S., Jeong, J., Kwak, Y., & Park, S. K. (2010). Depression research: where are we now? *Mol Brain*, 3, 8. doi: 10.1186/1756-6606-3-8
- 1756-6606-3-8 [pii]
- Leonard, B. E. (1998). Animal models of depression. In M. Briley & S. Montgomery (Eds.), *Antidepressant Therapy* (pp. 87-109). London: Martin Dunitz Ltd.
- Leonard, B. E., & Tuite, M. (1981). Anatomical, physiological, and behavioral aspects of olfactory bulbectomy in the rat. *Int Rev Neurobiol*, 22, 251-286.
- Lucki, I. (1997). The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol*, 8(6-7), 523-532.
- McGuirk, J., & Silverstone, T. (1990). The effect of the 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. *Int J Obes*, 14(4), 361-372.
- McKinney, W. T., Jr., & Bunney, W. E., Jr. (1969). Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry*, 21(2), 240-248.
- Myers, J. K., Weissman, M. M., Tischler, G. L., Holzer, C. E., 3rd, Leaf, P. J., Orvaschel, H., . . . et al. (1984). Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry*, 41(10), 959-967.
- Ninan, P. T. (1999). The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 22, 12-17.

- O'Neil, M. F., & Moore, N. A. (2003). Animal models of depression: are there any? *Hum Psychopharmacol*, 18(4), 239-254. doi: 10.1002/hup.496
- Öztürk, O., & Uluşahin, A. (2008). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (11 ed.). Ankara: Nobel Tıp Kitapepleri Ltd.Şti.
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*, 47(4), 379-391.
- Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732.
- Reneric, J. P., & Lucki, I. (1998). Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)*, 136(2), 190-197.
- Rezvani, A. H., Parsian, A., & Overstreet, D. H. (2002). The Fawn-Hooded (FH/Wjd) rat: a genetic animal model of comorbid depression and alcoholism. *Psychiatr Genet*, 12(1), 1-16.
- Roberts, L.J., & Marrow, D. (2001). Analgesic and antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In J.G. Hardmann, L.E. Limbird & A.G. Gilman (Eds.), *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis Of The Therapeutics* (10 ed., pp. 687-754): Mc-Graw Hill.
- Rothschild, A.J. (1993). The dexamethasone suppression test in psychiatric disorders. *Psychiatric Annals*, 23, 662-670.
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122(5), 509-522.
- Silverman, A. P. (1965). Ethological and Statistical Analysis of Drug Effects on the Social Behaviour of Laboratory Rats. *Br J Pharmacol Chemother*, 24, 579-590.
- Solberg, L. C., Olson, S. L., Turek, F. W., & Redei, E. (2001). Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281(3), R786-794.
- Stahl, S.M. (2012a). *Nöronların yapısı ve işlevleri* (E. Ulupınar, Trans.). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
- Stahl, S.M. (2012b). *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar* (İT. Uzbay, Trans. 3 ed.). İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizm.Tic.Ltd.Şti.

- Stahl, S.M. (2012c). Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar-Antidepresanlar. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizm.Tic.Ltd.Şti.
- Stahl, S.M. (2012d). Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar-Duygudurumu Bozuklukları (İT. UZBAY, Trans. 3 ed.). İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizm.Tic.Ltd.Şti.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 85(3), 367-370.
- Uzbay, İT. (2004). Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri (1 ed.). Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi.
- Van, Praagh, & Leijnse, B. (1963). [the Significance of Monoamine Oxidase Inhibition as an Antidepressive Principle. II]. *Psychopharmacologia*, 4, 91-102.
- van Riezen, H., & Leonard, B. E. (1990). Effects of psychotropic drugs on the behavior and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. *Pharmacol Ther*, 47(1), 21-34. doi: 0163-7258(90)90043-2 [pii]
- Willner, P. (1990). Animal models of depression: an overview. *Pharmacol Ther*, 45(3), 425-455. doi: 0163-7258(90)90076-E [pii]

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde bana örnek olan, en önemli bilgi kaynaklarına ulaşabilmeyi öğreten, farmakoekonominin önemini hatırlatan, bilgili, donanımlı ve üretken bilim adamı yetiştirmeyi hedef edinmiş olan ve bu desteği bana sağlayan Prof. Dr. Mustafa Birincioğlu'na,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında zorlandığım noktalarda beni aydınlatan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Turhan Dost'a,

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının diğer öğretim üyelerine ve çalışma süresi boyunca enjeksiyonlarda yardımcı olan Arş. Grv. Dr. Necip Girit'e,

Yüksek lisans eğitimime başlamamda beni destekleyen, eğitim sürem boyunca bana her türlü kolaylığı sağlayan, tezim konusunda eleştirel gözle bakarak elde edilen sonucun daha değerli olmasına katkı sağlayan, motivasyonumu her daim artıran Yrd. Doç. Dr. Hatice Aksu'ya,

Tezimin düzeltmelerini titizlikle düzenleyen Yrd. Doç. Dr. Sevcan Karakoç Demirkaya'ya,

Çalışma ortamımı sağlayan Doç. Dr. Ayşe Tosun'a,

ADÜ deney hayvanları laboratuvarı sorumlusu Uzm. Vet. Hek. Serdar Aktaş'a ve diğer çalışanlara,

Deneydeki teknik ve yazılım desteği nedeni ile canım kardeşim Yük. Müh. Yeti Ziya Gürbüz'e,

Bana hayvan sevgisini ve çalışma disiplini aşıl原因an anneciğim ve babacığım,

Bütün kahrımı sevecenlikle çeken, eğitimim ve tezim boyunca her desteği çabucak sağlayan ve en az benim kadar bu tezde emeği olan sevgili eşim Uzm. Dr. Erdoğan Özgür'e teşekkür ederim.

Dr. Börte Gürbüz Özgür

Didim- 2014