

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ
GRUBUNDAN ESSİTALOPRAM'IN BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Cihan Banu GÜMÜŞ**

**Tezi Yöneten
Yrd. Doç. Dr. Behzat ÇİMEN**

**Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2010
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ
GRUBUNDAN ESSİTALOPRAM'IN BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Cihan Banu Gümüş**

**Tezi Yöneten
Yrd.Doç.Dr. Behzat Çimen**

**Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSY-09-887 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2010
KAYSERİ**

Yrd. Doç. Dr. Behzat ÇİMEN danışmanlığında Cihan Banu Gümüş tarafından hazırlanan “Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitör Grubundan Essitalopram’ın Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

23/09/2010

JÜRİ**İmza**

Yard. Doç Dr. Behzat ÇİMEN



Prof. Dr. İlhan DEMİRHAN



Prof. Dr. İbrahim NARİN

**ONAY**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr.Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

Canım kardeşim Serdar'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın alt yapısını ve planlamasını oluşturarak bu çalışmaların uygulamaları süresince her türlü yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, yüksek lisans eğitimim süresince yetişmemde azami gayret sarfeden değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Behzat Çimen' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma popülasyonunun oluşturulmasında yardımlarını esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ertuğrul Eşel' e, Yrd. Doç. Dr. Saliha Demirel Özsoy ve Uz. Dr. Murat Aydın'a yardım ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Deney çalışmaları esnasında emeği geçen araştırma görevlisi arkadaşlarım Canan Aslan ve Vedat Yılmaz' a ve Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-09-887 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

Ayrıca sabır ve desteklerinden dolayı ailem' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖR GRUBUNDAN ESSİTALOPRAM'IN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Depresyon, kognitif, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği bir duygudurum hastalığıdır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Vücudun normal biyolojik fonksiyonlarında bile radikaller oluşabilmektedir. Patolojik durumlarda radikal oluşumu daha da artmaktadır. Artmış hidroksil ve süperoksit anyon çiftlerinin, beyinde antioksidan mekanizmaların yetersizliğine bağlı yok edilememesi sonucu depresif hastalarda oksidatif stres artmaktadır.

Bu çalışmada selektif serotonin geri alım inhibitörü grubundan essitalopramın, major depresyonlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası, lipid peroksidasyonu, nitrik oksit (NO[•]) düzeyi ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya, DSM-IV kriterlerine göre major depresyon tanısı konulan toplam 18 hasta (11 kadın, 7 erkek) ve 18 sağlıklı kontrol (10 kadın, 8 erkek) dahil edildi. Bu parametreler; sağlıklı kontrollerde ve hastalarda tedavi öncesinde ile 6 haftalık 20 mg/gün essitalopram tedavisi sonrasında değerlendirildi.

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında majör depresyonlu hastalarda tedavi öncesi plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, GPx düzeyleri açısından ise anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. 6 haftalık 20 mg/gün dozunda essitalopram tedavisinin plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü, GPx düzeylerine ise etkisiz olduğu bulunmuştur. Ayrıca; majör depresyonlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeylerine cinsiyetin etkisinin olmadığı, tedavi sonrası GPx düzeylerinin ise kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Essitalopram, majör depresyon, lipid peroksidasyonu, antioksidan

**EVALUATION OF ESCITALOPRAM, A DRUG OF SELECTIVE SEROTONIN
RE-UP TAKE INHIBITOR GROUP, EFFECTS ON
BIOCHEMISTICAL PARAMETERS**

ABSTRACT

Depression is a mood disorder that includes cognitive, motor and somatic signs. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) are the drugs frequently used in depression treatment. Radicals may be produced even by normal biological functions of body. Radical production increases much more in pathological conditions. Oxidative stress increases in depressive patients because of elevated hydroxyl and superoxide anion couples can't be cleared depending on insufficiency of antioxidant mechanisms in the brain.

In the present study it is aimed that evaluation of escitalopram, a drug of selective serotonin reuptake inhibitor group, effects on lipid peroxidation, nitric oxide (NO[•]) level and superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion peroxidase (GPx) activities before and after treatment in the patients with major depression. 18 patients (11 women, 7 men) who are diagnosed major depression according to DSM-IV criterias and 18 healthy controls (10 women, 8 men) were included to the study. These parameters were evaluated in healthy controls and before and after treatment with 20 mg/day escitalopram for 6 weeks in patients.

It is shown that; plasma SOD, CAT, malondialdehyde (MDA) and NO[•] levels were statistically significant higher before treatment in patients with major depression compared to healthy controls but there wasn't any significant difference about GPx levels. It is found that; treatment with 20 mg/day escitalopram for 6 weeks significantly reduced plasma SOD, CAT, MDA and NO[•] levels but had no effect on GPx levels. Also, it is shown that; sex had no effect on plasma SOD, CAT, MDA and NO[•] levels before and after treatment in patients with major depression but after treatment GPx levels were significantly higher in women.

Keywords: Escitalopram, major depression, lipid peroxidation, antioxidant

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL ONAY SAYFASI	II
İTHAF	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	V
 1. GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DEPRESYON	4
2.2.1. Tanımı	4
2.2.2. Etiyolojisi	6
2.2.3. Depresyonun Biyokimyası	6
2.2. SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ	9
2.2.1. SSRI'ların Endikasyonları	11
2.2.2. SSRI'ların Yan Etkileri	11
2.2.3. SSRI'ların Farmakolojisi	11
2.3. ESSİTALOPRAM	13
2.3.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	16
2.3.2. Endikasyonları ve Kullanım Dozları	17
2.3.3. Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri	18
2.4. DEPRESYON ve SERBEST RADİKAL OLUŞUMU	19
2.4.1. Depresyon ve Nitrik Oksit	20
2.4.2. Depresyon ve Malondialdehit	20
2.5. DEPRESYON ve ANTİOKSİDAN SİSTEMLER	22
2.5.1. Depresyon ve Süperoksit Dismutaz	23
2.5.2. Depresyon ve Katalaz	23
2.5.3. Depresyon ve Glutasyon Peroksidaz	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. MATERYAL.....	26
3.1.1. Çalışma Populasyonu	26
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.1.3. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	28
3.2. METOTLAR	28
3.2.1. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi	29
3.2.2. Katalaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi	30
3.3.3. Glutasyon Peroksidaz Ölçüm Yöntemi	31
3.3.4. Malondialdehit Ölçüm Yöntemi	32
3.3.5. Nitrik Oksit Ölçüm Yöntemi	33
3.3. İSTATİSTİK	35
4. BULGULAR	36
4.1. GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	36
4.2. SOD ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	37
4.3. CAT ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	38
4.4. GPx ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	40
4.5. MDA ÖLÇÜM SONUÇLARI	41
4.6. NO ⁻ ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	44
4.7. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ, TEDAVİ SONRASI İLE KONTROL GRUBUNUN SOD, CAT, GPx, MDA ve NO ⁻ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	46
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	48
6. KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	
EKLER	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. SSRI'lar ve günlük dozları.....	9
Tablo 2.2. SSRI'ların etki düzeneği.	15
Tablo 2.3. SSRI'ların genel özellikleri.....	16
Tablo 2.4. Essitalopramın önemli ilaç etkileşimleri.	19
Tablo 3.1. SOD aktivite ölçümünde uygulanan işlem.....	30
Tablo 3.2. Katalaz aktivite ölçümünde uygulanan işlem.....	30
Tablo 3.3. Glutasyon peroksidaz aktivite ölçümünde uygulanan işlem.....	32
Tablo 3.4. Malondialdehit ölçümünde uygulanan işlem.....	33
Tablo 3.5. Total nitrit ölçümünde uygulanan işlem.....	34
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.2. Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ortalama SOD, GPx, MDA, NO [•] ve CAT düzeylerinin karşılaştırılması (a: p<0.05, b: p>0.05) (sonuçlar; ortalama±SD) (n: kişi sayısı).....	46
Tablo 4.3. Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama SOD, CAT, GPx, MDA ve NO [•] düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması (a: p<0.05, b: p>0.05) (sonuçlar; ortalama±SD) (n: kişi sayısı).	46
Tablo 4.4. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama SOD, CAT, GPx, MDA ve NO [•] düzeylerinin karşılaştırılması (a: p<0.05, b: p>0.05) (sonuçlar: ortalama±SD) (n: kişi sayısı).	46
Tablo 4.5. Kontrol grubu ile hastaların tedavi sonrası ortalama SOD, CAT, GPx, MDA ve NO [•] düzeylerinin karşılaştırılması (a: p<0.05, b: p>0.05) (sonuçlar: ortalama±SD) (n: kişi sayısı).....	47
Şekil 2.1. Serotoninerjik nöroiletim. A; Veziküllerde depolanmış serotoninin, presinaptik hücreden sinaptik aralığa salınımı ve postsinaptik hücredeki reseptörleri etkileyerek nöral iletimin sürdürülmesi. B; Kullanılmayan serotoninin serotonin geri alım pompasıyla sinaptik aralıktan presinaptik hücreye alınıp veziküllerde depolanması ya da MAO aracılığıyla yıkılması.....	8
Şekil 2.2. Essitalopramın kimyasal formülü	17
Şekil 4. 1. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama SOD düzeyleri.....	38
Şekil 4. 2. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama CAT düzeyleri.....	39
Şekil 4. 3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama GPx düzeyleri.....	41
Şekil 4.4. MDA kalibrasyon ve doğrusallık eğrisi.	42
Şekil 4. 5. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama MDA düzeyleri.....	43
Şekil 4.6. Nitrit kalibrasyon ve doğrusallık eğrisi.....	44
Şekil 4. 7. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama NO [•] düzeyleri.....	45

KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: Serotonin
5-HT1A	: Serotonin Presinaptik Otoreseptörü 1A
5-HT2A	: Serotonin Postsinaptik Otoreseptörü 2A
5-HT2C	: Serotonin Postsinaptik Otoreseptörü 2C
5-HT3	: Serotonin Postsinaptik Otoreseptörü 3
5-HT1D	: Serotonin Terminal Otoreseptörü 1D
7-NI	: 7-Nitroindazol
ATP	: Adenozin Trifosfat
BSA	: Bovin Serum Albümin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	: Katalaz
cGMP	: Siklik Guanil Mono Fosfat
CYP	: Sitokrom P-450
dk.	: Dakika
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKT	: Elektrokonzülzif Terapi
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotid
FDA	: Food and Drug Administration
FST	: Zorlu Yüzme Testi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
iNOS	: İndüllenebilir Nitrik Oksit Sentaz
i.p.	: İntraperitoneal

LD50	: Lethal Doz
MADRS	: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MAO	: Mono Amin Oksidaz
MAOI	: Mono Amin Oksidaz İnhibitörü
MDA	: Malondialdehit
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NA	: Noradrenalin
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Redükte Form
NBT	: Nitro Blue Tetrazolium
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO[•]	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NR	: Nitrat Redüktaz
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
S-DCT	: S-demetilsitalopram
S-DDCT	: S-didemetilsitalopram
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBA	: Tiyoarbitürik Asit
TBARS	: Thiobarbituric Acid Reactice Substances
TCA	: Triklorasetik Asit
TSA	: Trisiklik Antidepresan
XO	: Ksantin Oksidaz

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon, tekrarlayıcı gidiş göstererek yaşam boyu devam eden, kognitif, motor ve somatik belirtiler sergileyen, tedavisi mümkün psikiyatrik bir hastalıktır. Birçok alt tipleri arasında en sık tanı konulan tipi major depresif bozukluktur (MDB).

Batı dünyasında en önemli hastalıklar sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. sırada bulunmaktadır. Hayat boyu görülme sıklığı %5, aynı hastalığa tekrar yakalanma riski %20 civarındadır. Etyopatogenezi ile ilgili olarak ortaya atılan monoamin hipotezi hastalığın farmakoterapisi için de temel oluşturmuştur.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. SSRI'lar geniş güvenlik sahası nedeniyle trisikliklerden farklıdır. Bu ilaçların hayatı tehdit eden toksik etkileri bulunmamıştır. SSRI'lar, depresyon tedavisine ilaveten panik bozukluk, anksiyete bozuklukları, obsessif kompulsif bozukluk (OKB) ve bulimia gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda da kullanılabilir. Kullanımda bulunan SSRI'lar fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, sitalopram ve essitalopramdır.

SSRI'ların kullanıma sunulmalarından bu yana bu ilaçların özellikle güvenilirlik ve tolerabilite açısından trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) karşısında belirli üstünlüklere sahip olduğu açık hale gelmiştir. Klinisyenlerin çoğu günümüzde SSRI'ları depresyonun ve anksiyete bozukluklarının ilk basamak tedavisi olarak kabul etmektedir. SSRI'larla trisiklik, tetrasiklik ve diğer antidepresan ajanlar arasında kimyasal açıdan farklılıklar bulunmasının yanında, kendi aralarında da önemli yapısal farklılıklar mevcuttur. Örneğin, fluvoksamin tek monosiklik SSRI'dır ve aralkilketonların 2-aminoetil oksim eterleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle aynı sınıfa ait ilaçlar arasında bazı farklı farmakolojik özelliklerin söz konusu olması beklenebilir.

SSRI sınıfı antidepresanlar serotonin geri alımı inhibisyonu şeklinde bir ortak primer farmakolojiye sahip olmasına karşın, bu ajanların sekonder farmakolojisi son derece heterojendir. SSRI'ların sekonder özellikleri, bu sınıfın üyeleri arasında etkinlik ve tolerabilite açısından farklılıklara katkıda bulunmaktadır. Örneğin, fluvoksamin σ_1 reseptörleri için affiniteye sahiptir ve bu özelliği ajanın psikotik depresyonda etkili olmasını sağlamaktadır. Bu ilaçların özelliklerinin anlaşılabilir, hastaların özel durumları için uygun antidepresan tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Tüm SSRI'ların etkili antidepresan olmalarının yanında, sahip oldukları heterojen farmakolojileri nedeniyle, aralarındaki benzerlik ve farklılıkların değerlendirilmesi uygundur.

Vücudun normal biyolojik fonksiyonlarında bile radikaller oluşabilmektedir. Patolojik durumlarda radikal oluşumu daha da artmaktadır. Bu radikallerin, aralarında majör depresyonun da bulunduğu nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezinde önemli oldukları düşünülmektedir. Artmış hidroksil ve süperoksit anyon çiftlerinin, beyinde antioksidan mekanizmaların yetersizliğine bağlı yok edilememesi sonucu depresif hastalarda oksidatif stres artmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasında görevli antioksidan enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon transferaz ve sitokrom oksidaz şeklinde sayılabilir. Bunların yanı sıra enzim yapısında olmayan glutatyon, vitamin E, askorbik asit, β -karoten, selenyum bileşikleri, lipoik asit, doymamış amino asitler, sülfür içeren amino asitler, doymamış yağ asitleri, melatonin gibi antioksidanlar da bulunmaktadır.

Depresyonun serbest radikal oluşumuna neden olabileceğinden hareketle ve bir antidepresan olan essitalopramın depresyon tedavisinde sıklıkla kullanıldığı da göz önüne alındığında depresyonun ve essitalopram ile yapılan tedavinin biyokimyasal sonuçlarını araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla; depresyon tanısı konulmuş hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında; lipid peroksidasyonu, nitrik oksit (NO[•]), SOD, CAT, GPx parametreleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEPRESYON

2.1.1. Tanımı

Depresyon, kognitif, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği bir duygudurum hastalığıdır. Ana belirtileri dört başlık altında toplanabilir:

1-Duygudurum (Mood) alanı: Çökmüş (deprese) duygudurum hastalığının temel özelliğidir. Kendini iki şekilde gösterir; hüznü, kederli, mutsuz, çökmüş bir duygudurum ve/veya zevk alma hissi, ilgi, istek ve dürtü kaybolması.

2-Bilişsel (Kognitif) alan: Yineleyici intihar-ölüm düşünceleri, değersizlik-suçluluk düşünceleri, düşünme, anlama, karar verme, konsantrasyon güçlüğü ve unutkanlık.

3-Motor alan: Motor retardasyon (konuşma ve hareketin yavaşlaması, günlük işleri başlatma güçlüğü, yapabilmek için çaba gereği, tamamlamama, bitkinlik-enerjisizlik), motor ajitasyon (anksiyete eklenmesi).

4-Somatik (Bedensel-Vejetatif) belirtiler: İştahsızlık, iştah artışı, kilo kaybı ya da kilo alma, uykusuzluk ya da aşırı uyku, cinsel istek kaybı, bitkinlik.

Depresyonun pek çok alt tipi olmakla beraber, MDB en sık tanı konulan tiptir. MDB tanısında Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder (DSM-IV) kriterleri kullanılmaktadır (1).

DSM-IV Tanı Kriterleri:

I-En az iki hafta süren, toplam en az beş belirti varlığı (1 veya 2 şart).

- 1-Kederli, mutsuz, umutsuz
- 2-İlgi, istek, dürtü ve zevk kaybı
- 3-Yineleyici intihar, ölüm düşünceleri
- 4-Değersizlik, suçluluk hisleri
- 5-Düşünme, karar verme, konsantrasyon bozuklukları
- 6-Psikomotor retardasyon ve ajitasyon
- 7-Önemli bir iştah-kilo kaybı ya da alımı
- 8-Uykusuzluk ya da aşırı uyku
- 9-Bitkinlik, enerji azlığı

II-Bozukluk iş veya sosyal yaşamı bozacak ya da yatış gerektirecek şiddettedir ya da psikotik belirtiler eklenmiştir.

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık %21'ini etkileyen yaygın bir psikiyatrik hastalıktır (1). Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 14 ülke için depresyon yaygınlık oranı %10.4 bulunmuştur (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporlarına göre en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 1990 yılında 4. sırada yer alırken, 2020 yılında 2. sırada olması beklenmektedir.

MDB psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtiler sergileyen heterojen bir bozukluktur. MDB patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir.

Majör depresyon erkelerde %8-12'lik, kadınlarda %20-26'lık yaşam boyu prevalansı ile psikiyatrinin en sık görülen hastalıklarındandır. Kültür ve ülkeden bağımsız olarak kadınlarda 2 kat daha sık görülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 40 olup, hastaların %50'sinde 20-50 yaş arasında başlamaktadır. Yakın ilişkisi olmayanlar, boşanmış ya da ayrı yaşayanlarda daha sıktır. Major depresyon ile sosyoekonomik seviye arasında

herhangi bir ilişki yoktur, şehirde yaşayanlarda köyde yaşayanlara göre daha sık görülmektedir. Duygudurum bozukluklarının sıklığı ırka göre değişiklik göstermemektedir (3).

2.1.2. Etyolojisi

Depresyonu açıklamaya yönelik çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bunları üç grupta toplayabiliriz (4-6):

1-Psikolojik model: Freud, depresyonda obje kaybının önemine değinip, gerçek ya da hayaldeki ambivalan (karşıt duygulu) sevgi objesinin kaybedilmesi ve buna karşı duyulan suçluluk duygularıyla, agresyonun kendine yönelmesinin yol açtığını ileri sürmüştür.

Seligman ise, öğrenilmiş çaresizlik kavramını ortaya atarak, depresif hastalarda istenmeyen ve kaçınılmaz uyaranlar karşısında, pasivite ve çaresizlik şeklinde bir tepkinin ortaya çıktığını, çocuklukta gelişen bu tepkinin ileride bir kişilik kalıbı haline gelerek artan stresler sonucu depresyonun oluşmasına yol açtığını belirtmiştir.

2-Bütünleştirici model: Bu kurama göre depresyon; davranışsal, yaşantısal ve kimyasal süreçlerin kesiştiği bir “ortak son yol” olarak tanımlanmıştır. Çeşitli yaşam olayları sonucu duygulanım, motor aktivite, iştah, uyku, libido gibi işlevleri düzenleyen diensefalik merkezlerde, çeşitli düzeylerde ortaya çıkan fonksiyon bozuklukları sonucu depresyon oluştuğu savunulmuştur.

3-Biyolojik Model: Depresyon farmakoterapisi, depresyon etyolojisindeki biyokimyasal hipotez üzerine kurulmuştur. Yaklaşık 35 yıl önce MAOI ve TSA ilaçların psikiyatride kullanılmaya başlanmasıyla birlikte depresyonun biyokimyası ve nöroendokrin özellikleri konusunda sayısız araştırma yapılmıştır. Başlangıçta tek tek nörotransmitter sistemlerdeki kantitatif değişikliklerin depresyonun etyopatogenezinin sorumlu olduğu düşünülürken, yeni çalışmalar reseptörlerin biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerindeki değişikliklerin de hem depresif bozuklukların fizyopatolojisinden, hem de antidepresif ilaç etkisinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

2.1.3. Depresyonun Biyokimyası

Depresyonun biyolojisi ele alınırken, nörotransmitterlerden 5'i önem kazanmaktadır. Bunlar; noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), dopamin, asetilkolin ve gama amino butirik asit (GABA)'tır. Bu nörotransmitter sistemlerinin her biri depresyonun açıklanmasıyla ilgili bir varsayıma adını vermiştir (7-16).

I. Depresyon ve Noradrenalin: 1965 yılında affektif hastalıkların oluşumunu açıklamak üzere katekolamin hipotezi öne sürülmüştür. Buna göre; depresyonların bir bölümü, beynin işlevsel olarak önemli reseptör alanlarında katekolaminlerin ve özellikle NA'nın mutlak veya göreceli eksikliğiyle ilişkilidir. Aksine noradrenerjik aktivite artışı, duygu durumunda yükselme, çöşku ve öfori ile karakterize olan manik durumların gelişimine yol açmaktadır. Örneğin, rezerpin ve tetrabenazin beyinde NA depolarının tükenmesine yol açarak depresyon oluşturabilmektedir (7). Diğer taraftan etkili bir antidepresif olduğu ilk kanıtlanan ajanlardan biri olan iproniazid, MAO enzimini inhibe ederek beyinde NA düzeylerini artırmaktadır. Ancak rezerpinin herkeste depresyon oluşturmaması, amfetamin ve kokainin noradrenerjik iletiyi potansiyalize etmesine karşın antidepresif etki göstermemesi depresyon etyolojisini aydınlatmada NA hipotezinin yetersiz kaldığını göstermektedir (8, 9).

II. Depresyon ve Dopamin: 1987 yılında Jimerson dopaminerjik aktivitedeki azalmanın depresyon gelişimiyle sonuçlandığını göstermiştir. Dopaminin majör metaboliti olan homovalinik asitin beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düzeylerinin ölçümü, santral dopaminerjik aktivitenin bir göstergesi olabilir. Depresyonda dopaminerjik aktivitenin azalmış olduğu hipotezi ile uyumlu olarak depresif hastalarda BOS homovalinik asit düzeyleri düşük bulunmuştur (8).

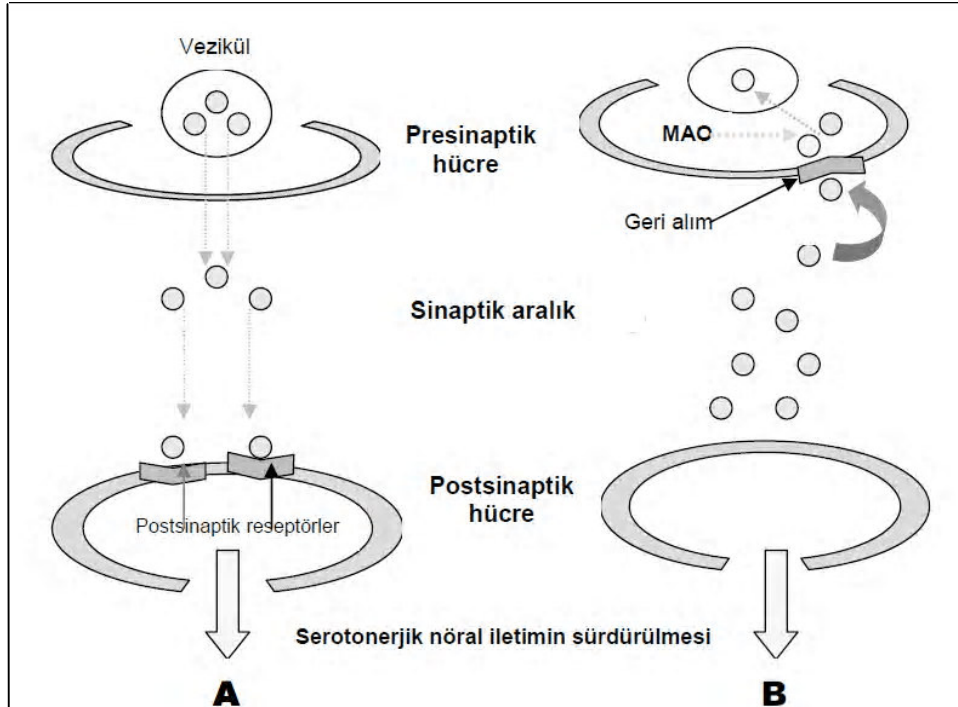
III. Depresyon ve Asetilkolin: Asetilkolin beyin çoğu alanında eksitator bir nörotransmitter olarak etki göstermekle birlikte uyarılan beyin bölgelerinin özelliğine bağlı olarak genelde davranış inhibe edicidir ve depresif etkiler oluşturmaktadır. Affektif durumların regülasyonunda işlevsel olarak önemli olduğu düşünülen limbik ve hipotalamik sistemler yoğun bir kolinerjik uyarı alırlar (7, 13).

1972 yılında Janowsky tarafından katekolamin hipotezi geliştirilerek “kolinerjik/adrenerjik denge” hipotezi öne sürülmüştür. Buna göre; affekt, duygudurumu düzenleyen beyin alanlarında kolinerjik/adrenerjik aktivite arasındaki dengeyi yansıtmakta olup, depresif hastalık kolinerjik aktivitenin, mani ise adrenerjik aktivitenin hakim oluşu ile karakterizedir (7).

Merkezi kolinerjik sistem, hem noradrenerjik hem de serotoninerjik sisteme antagonist olarak işlemektedir. Kolinerjik aktivite artışı, noradrenerjik ve serotoninerjik aktivite azalışı ile birlikte depresyon patofizyolojisi içinde değerlendirilebilir (10).

IV. Depresyon ve GABA: Bazı GABA agonistlerinin antidepresan özelliğe sahip olması, aynı zamanda bu agonistlerin hem noradrenerjik hem de serotoninerjik nöronlarda ateşlemeyi indüklemesi ve dopamin aktivitesini azaltması GABA'nın depresyonla ilgili nörotransmitterler arasında değerlendirilmesini sağlamıştır (11).

V. Depresyon ve Serotonin: Serotonin ilk olarak 1948 yılında Page tarafından kanda izole edilmiş ve daha sonra santral sinir sisteminde (SSS) de varlığı saptanmıştır (12). Triptofandan sentezlenen monoamin bir nörotransmitterdir. Günümüzde, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde etkin rol oynadığı bilinmektedir. Beyindeki serotoninergik nöronların büyük kısmı Raphe çekirdeği içinde yerleşmiştir. Raphe nükleusundan çıkan serotoninergik lifler talamusa, hipotalamusa, limbik sisteme, striatuma, serebral kortekse ve serebelluma projeksiyonlar yapar. Serotoninergik sinir uçlarında sentezlenen serotonin, ATP ve diğer substratlarla beraber veziküllerde depolanır. Sinaptik veziküller içinde depolanan serotonin uygun nöronal impulsun gelmesi ile sinaptik aralığa salındıktan sonra serotonin için seçici olan, ve serotonin transporteri olarak adlandırılan bir presinaptik transport pompası yardımıyla serotoninergik nörona geri alınır. Veziküllerden sitoplazmaya sızan ya da geri alınan serotonin, NA ve dopaminin parçalanmasından da sorumlu olan MAO enzimi tarafından yıkılarak 5-hidroksi indol asetik asite (5-HIAA) dönüştürülür. Sinaptik aralıktaki serotonin etkinliğine hücre içine geri alınarak da son verilebilir (**Şekil 2.1**).



Şekil 2.1. Serotoninergik nöroiletim. **A;** Veziküllerde depolanmış serotoninin, presinaptik hücreden sinaptik aralığa salınımı ve postsinaptik hücredeki reseptörleri etkileyerek nöral iletimin sürdürülmesi. **B;** Kullanılmayan serotoninini serotonin geri alım pompasıyla sinaptik aralıktan presinaptik hücreye alınıp veziküllerde depolanması ya da MAO aracılığıyla yıkılması (4).

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar SSS'ndeki serotoninerjik nöronların uyku, beden ısı, ağrı, iştah, lokomotor aktivite, nöroendokrin salgılar ve duygudurum gibi farklı işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Serotoninerjik varsayıma göre depresyonda serotoninerjik aktivite azalması söz konusudur (13).

Doğal nedenlerle veya intihar sonucu ölmüş depresif hastaların postmortem beyin örneklerinde, median Raphe nükleuslarında, serotonin ve major metaboliti olan 5-HİAA düzeyleri azalmıştır. Uygun dozda probenesid verilmesi 5-HİAA'nın BOS'tan kana geçişini tamamen inhibe eder. Probenesid verildikten sonra BOS'ta ölçülen 5-HİAA düzeyi presinaptik serotonin aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. Depresif hastalarda bu düzey azalmıştır ve serotoninerjik hipofonksiyonu göstermektedir (14).

Triptofan, SSS'ne taşınmak için tirozin, fenilalanin, lösin, izolösin ve valin gibi diğer nötral aminoasitlerle yarışmak zorundadır. Depresif hastalarda plazma triptofan/nötral aminoasit oranının azalması, SSS'ne giren triptofan miktarının ve buna bağlı olarak serotonin sentezinin azaldığını göstermektedir. Ayrıca triptofan hidroksilaz inhibitörü olan paraklorofenilalanin gibi ajanlar depresyon oluşturabilmektedir (15). Serotonin sentez ve işlevini artıran 5-HT prekürsörleri, sinaptik aralıkta serotonin miktarını artıran SSRI'lar ve serotonin yıkımını önleyen MAOI'leri antidepresif etkinlik göstermektedir (16).

2.2. SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ

Klinisyenlerin çoğu SSRI'ları, depresyon ve anksiyete bozukluklarının ilk basamak tedavisi olarak kabul etmektedir. Günümüzde kullanılan SSRI'lar ve günlük dozları **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir (4).

Tablo 2.1. SSRI'lar ve günlük dozları.

SSRI	Günlük Dozları (mg/gün)
Fluoksetin	10-60
Sertralin	50-200
Paroksetin	10-50
Fluvoksamin	100-300
Sitalopram	20-40
Essitalopram	10-20

Serotonin geri alımının inhibisyonu ve bunun sonucu olarak serotonin varlığında meydana gelen artış, depresif semptomlarda rahatlamadan ve bu ilaç sınıfının bazı advers etkilerinden sorumludur. SSRI'lar serotonin geri alımını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe eden ajanlardır ve böylece serotonerjik nörotransmisyon etkisini artırır (17). SSRI sınıfı antidepresanlar serotonin geri alımı inhibisyonu şeklinde ortak bir primer farmakolojiye sahip olmasına karşın, bu ajanların sekonder farmakolojisi son derece heterojendir. SSRI'ların sekonder özelliklerinin, bu sınıfın üyeleri arasında etkinlik ve tolerabilite açısından farklılıklara neden olduğu düşünülmektedir. Örneğin; fluvoksamin σ_1 reseptörleri için afiniteye sahiptir ve bu özellik psikotik depresyonda sahip olduğu etkinlikten sorumludur (18).

SSRI'lar arasındaki temel farklılıklardan biri de sahip oldukları yarı ömürleridir. Fluoksetinin yarı ömrü 4-6 gün, sertralinin 26 saat, sitalopramın 35 saat, essitalopramın 27-32 saat, paroksetinin 21 saat ve fluvoksaminin 15 saattir (4, 18).

Kullanıma sunulmalarından bu yana bu ilaçların, özellikle güvenilirlik ve tolerabilite açısından TSA'lar ve MAOI'leri karşısında belirli üstünlüklere sahip olduğu bilinmektedir. Hastaların bu ilaçları günlük dozun on katı miktarlarda almaları durumunda bile hayatı tehdit eden toksik etkilere rastlanmamaktadır. Bundan dolayı önemli intihar riski olan hastalarda bu ilaçlar tercih edilebilmektedir (4).

SSRI'lar nörotransmitter reseptörlerinin bloke edilmesinde TSA'lara kıyasla daha zayıftır. Bununla birlikte sertralin α_1 adrenoreseptöründe bir miktar potens sergilemektedir. Paroksetin, bir TSA olan imipraminle benzer şekilde antikolinergik özelliklere sahiptir (4).

SSRI'ların her biri, başka ilaçların metabolizmalarını yavaşlatma ya da bloke etme potansiyeline sahiptir. Bu ilaçların daha yüksek dozları antidepresan etkinliği artırmamaktadır (4, 19).

İlk SSRI 1987 yılında bulunan fluoksetindir. 4-6 günlük bir yarı ömre sahip olan fluoksetinin aktif metaboliti norfluoksetindir ve fluoksetinle benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir. O dönemdeki mevcut antidepresanların aksine fluoksetin hipotermiye neden olmamaktadır. Fluoksetinin aktive edici özelliği anksiyeteli hastalarda insomnia ve ajitasyon gibi problemlere neden olabilir. Buna karşılık enerji yokluğu bulunan hastalarda iyi bir etki sağlamak amacıyla kullanılabilir (20).

2.2.1. SSRI'ların Endikasyonları

I. Depresyon: ABD'de fluvoksamin dışında tüm SSRI'lar depresyon tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Çocuk ve adölesanlardaki depresyonun tedavisi için SSRI kullanımıyla ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalarda, intihar fikrinde ve impulsif davranışlarda hafif bir artış bulunmuştur. Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak tüm antidepresanların yaptığı gibi SSRI'ların da primer etkilerinin bir sonucu olarak potansiyel intiharları önleyeceği bilinmelidir. Erişkin yaş grubunda veya eşlik eden somatik bir hastalığı olanlarda SSRI'lar güvenilirdir ve iyi tolere edilirler. Çocuklarda kullanılabilen ve FDA onayı alan tek SSRI ise fluoksetindir (4, 21).

II. Anksiyete Bozuklukları: Tüm SSRI'lar 18 yaşın üzerindeki kişilerde obsessif kompulsif bozukluk (OKB) tedavisi için endikedirler. Fluvoksamin ve sertralin aynı zamanda pediatrik OKB'nin (6-17 yaş) tedavisi için onaylanmıştır. OKB'de kullanılan SSRI dozları, depresyon tedavisi için kullanılan dozlardan daha yüksektir. OKB spektrumu içinde yer alan trikotillomani, tırnak yeme, kompulsif kumar oynama, kompulsif alışveriş, hipokondriasis ve vücut dismorfik bozukluğu gibi durumlarda SSRI'lar kullanılabilmektedir. Paroksetin ve sertralin, agorafobili olsun olmasın, panik bozukluğun tedavisi için endikedirler. SSRI'lar spesifik fobi, sosyal fobi ve genelleşmiş anksiyetenin tedavisinde etkilidirler (4, 21).

III. Bulimia ve Başka Yeme Bozuklukları: Fluoksetin bulimia tedavisinde kullanılmaktadır, ancak tek başına anoreksia nervroza tedavisinde etkili bulunmamıştır. Bir davranış programı ile birlikte kullanıldığında ise kilo kaybı için bir miktar faydalı olduğu gösterilmiştir (4, 21).

IV. Diğer Kullanımlar: Prematür ejakülasyon, parafililer ve otizm (4, 21).

2.2.2. SSRI'ların Yan Etkileri

SSRI'ların yan etkilerinin sıklığı, çeşitliliği ve ciddiyeti diğer antidepresan ilaçlara kıyasla daha azdır. Özellikle antikolinergik, kardiyak ve sedatif yan etkilere rastlanmaz. Aynı zamanda SSRI kullanımı sırasında epileptik nöbetler görülmez. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır, doz arttıkça yan etki insidansı da artar (4, 19, 21).

1. Baş ağrısı: SSRI'ların çoğunda görülen ortak bir yan etki olup, analjezikler ile geçer (4, 19, 21).

2. Baş dönmesi: Baş ağrısı gibi ortak bir yan etki olup, hafif ve geçicidir. Rutin günlük işlevleri bozması nadirdir. Baş dönmesi daha çok ortostatik hipotansiyona bağlıdır (4, 19, 21).

3. Gastrointestinal bozukluklar: Bulantı-kusma sık görülür ve genellikle aç karnına alındıklarında neden oldukları mide irritasyonuna bağlıdır. Bu nedenle yemek arası veya tok karnına alınmalıdır. Daha çok ishale neden olurlarsa da, özellikle uzun süreli fluvoksamin ve paroksetin kullanımı konstipasyona neden olmaktadır (4, 19, 21, 22).

4. Merkez Sinir Sistemi Yan Etkileri: Özellikle fluoksetinin kullanımının ilk birkaç gününde, geçici bir anksiyete hali görülebilir. Bu duruma, paroksetin ve essitalopram kullanımında daha az rastlanmaktadır. SSRI kullananların %25'inde uyku düzensizliği, aşırı uyuma (somnolans) ya da aşırı yorgunluk görülebilmektedir. Daha nadir olarak uykuda diş gıcırdatma, huzursuz bacak sendromu, nokturnal myoklonos ve terleme görülebilir. Emosyonel küntleşme, kronik SSRI kullanımında sık rastlanan fakat gözden kaçan bir yan etkidir (4, 19, 21).

5. Endokrin ve Alerjik Reaksiyonlar: SSRI'lar prolaktin düzeylerini yükseltebilir. Hastaların yaklaşık %4'ünde değişik tipte döküntüler ortaya çıkabilir (4, 19, 21).

6. Santral Serotonin Sendromu: Serotoninerjik ilaçların birlikte kullanımlarında (özellikle SSRI ve klasik MAOI) ya da bir ilaç grubundan diğerine ara verilmeksizin geçişlerde ortaya çıkan ciddi bir yan etkidir. Hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler, vital bulgularda bozukluklar, mental durum değişimleri ve ajitasyon ile giden bir tablodur. Bu konuda en fazla risk taşıyan fluoksetindir ve sebebi yarılanma ömrünü uzatan aktif metaboliti olmasıdır. Bir SSRI'dan bir MAOI'ne veya diğer bir serotoninerjik ilaca geçişte, kural olarak 5 yarılanma ömrü kadar bir süre ilaca ara verilmelidir. Fluoksetinden sonra bu bekleme süresi 5 hafta, diğerler SSRI'lardan sonra ortalama 2 haftadır. Bir klasik MAOI'den herhangi bir SSRI'a geçişte ise 2 hafta beklemek yeterlidir (4, 19, 21-24).

7. Doz aşımı: SSRI'lar diğer antidepresanlara göre daha emniyetli ilaçlardır. Letal dozları (LD 50) oldukça yüksektir. Örneğin: Bir defada 1000 mg fluvoksamin alan vakalarda ölüm görülmemiştir. Tek başına alındıklarında ölüm görülme de, kombine kullanımlarında ölüm riski taşırlar. Bunun nedeni, sitokrom P-450 (CYP) enzim sistemini inhibe etmeleri, böylece beraber alındığı yüksek dozdaki diğer ilaç veya ilaçların metabolizmalarını engelleyerek kan düzeylerini daha da artırmalarıdır. Toksik

dozlarda bulantı-kusma, rahatsızlık ve huzursuzluktan ajitasyona varan durumlar, hipomani tablosu, santral sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı belirtiler ile epileptik nöbetler görülebilir (4, 19, 21, 25).

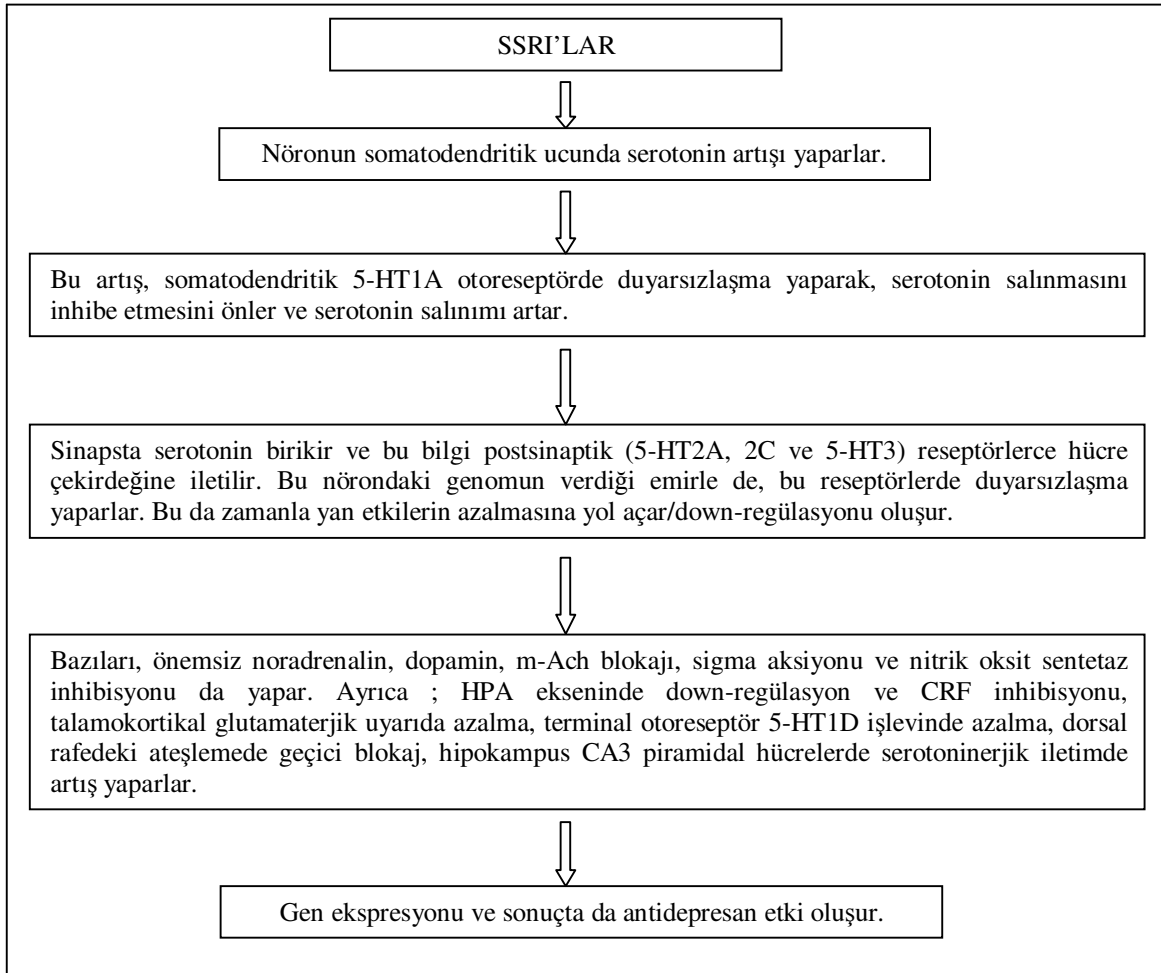
8. Yoksunluk Sendromu: SSRI'ların ani kesilmesinde yoksunluk sendromu ortaya çıkabilmesi için ilacın en az 8 hafta süreyle düzenli ve etkin dozda kullanılmış olması gerekir. Semptomlar, ilacın ani kesilmesinden sonraki 1-10 gün içinde (ortalama 3 gün) ortaya çıkar ve 5 haftaya kadar uzayabilirse de, sıklıkla 7- 14 günde kaybolur. Yapılan çalışmalarda yoksunluk tablosuna en fazla paroksetin, en az ise oldukça uzun yarılanma ömrüne sahip olduğundan fluoksetin kullanımında rastlanmıştır. SSRI yoksunluğunda sersemlik (%18), baş ağrısı (%7), baş dönmesi (%5), bulantı (%10), letarji (%4) en sık saptanan semptomlardır (4, 19, 21, 26).

2.2.3. SSRI'ların Farmakolojisi

SSRI'ların etki düzenekleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, serotonin salınımını ya da postsinaptik reseptör duyarlılığını artırarak, sonuçta merkezi serotonin nöro-iletimini artırdıkları ileri sürülmektedir. Öte yandan bu etkileri, klinikteki antidepresan etkinliklerini tek başına açıklamakta yeterli olmayıp, bunun dışında diğer reseptör sistemleriyle etkileşim gibi olası bazı düzeneklerin de rolü olabileceği düşünülmektedir. SSRI grubu ilaçlar, serotonin geri alım pompasını seçici olarak bloke ederek, serotoninin sinaptik aralıktan, presinaptik hücreye geri alınmasını inhibe ederler. Buradaki etkinlikleri birbirinden farklı olduğu gibi (örn; *in vitro* şartlarda en fazla paroksetinle izlenmektedir), seçicilikleri de birbirinden farklıdır (örn; *in vitro* şartlarda en seçici olan ilaç sitalopramdır). Diğer yandan SSRI'ların bazıları, önemsiz düzeyde de olsa, diğer SSRI'lardan daha fazla noradrenalin geri alımına da etkiliyken (örn; paroksetin), bazıları yine önemsiz düzeyde diğerlerinden daha fazla dopamin geri alımı etkisi de gösterir (örn; setralin). Yine bazıları, diğerlerinden daha güçlü muskarinik reseptör blokajı (örn; paroksetin), bazıları da sigma aktivasyonu (örn; sertralin) göstermektedir. Ayrıca SSRI'ların nitrik oksit sentetazı inhibe edici etkileri de bulunmaktadır (4, 19).

Ancak gerek noradrenerjik, gerek dopaminerjik sistemlere olan etkileri, gerekse sigma bağlanma bölgelerine affiniteleri, klinik olarak antidepresan etkileri yönünden önemli görünmemektedir (4, 19, 21).

Bu ilaçlarla, önce nöronun serotonin salınımını kontrol eden 5-HT1A otoreseptörlerinin yer aldığı somatodendritik ucunda (hücre gövdesinin yakınlarında) serotonin artışı olur. Bu artışı algılayan 5-HT1A reseptörleri, bu bilgiyi serotonin n öronunun hücre çekirdeğine iletir. Genom buna yanıt olarak duyarsızlaştırmayı gerçekleştirme emrini verir. Böylece, 5-HT1A reseptörlerinde duyarsızlaşma (desensitizasyon) ve sayıca azalma (down-regülasyon) meydana gelir. Bu olay da ilaçların antidepresan etkilerinin ortaya çıkma zamanına uymaktadır (27). 5-HT1A oto-reseptörleri duyarsızlaştığında, serotonin kendi salınımını inhibe edemez ve bunun sonucu nöronal impuls akışındaki artışa bağlı olarak, aksonlardan ani bir serotonin salınımı meydana gelir (yani akson terminallerinden serotonin salınımı başlar). Presinaptik somatodendritik 5-HT1A oto-reseptörleri duyarsızlaştığı sırada, sinapslarda serotonin birikir ve bu bilgi postsinaptik 5-HT2A, 2C ve 5-HT3 reseptörlerince postsinaptik nöronun hücre çekirdeğine iletilir. Bu nörondaki genomun verdiği emirle de adı geçen reseptörlerde duyarsızlaşma oluşur. Bu duyarsızlaşma zaman olarak, SSRI'ların yan etkilerine karşı tolerans geliştiği zaman dilimine uymaktadır. Yine bu ilaçlar terminal oto-reseptör 5HT1D'nin duyarlılığını azaltarak, işlevini inhibe ederler. Dorsal rafe'deki ateşlemeyi geçici olarak inhibe ederler. Hipokampus CA3 piramidal hücrelerinde serotonerjik iletimi artırırılar (**Tablo 2.2**) (4).

Tablo 2.2. SSRI'ların etki düzeneği.

SSRI'lar oral yolla alındıklarında bağırsaklardan yavaş olarak emilir ve ortalama 3-8 saatte plazma zirve düzeyine ulaşırlar. Sabit plazma konsantrasyonlarına ulaşmaları 4-5 günde gerçekleşir. Geniş bir dağılım hacmi gösterirler. Genel olarak oksidatif yolla metabolize olurlar. Metabolizmalarındaki farklılık CYP enzimleriyle olan ilişkilerinden kaynaklanır. Fluoksetin hariç aktif metabolitleri klinik etkilerinde önemsizdir. Bazı SSRI'lar plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırken (fluoksetin, paroksetin, sertralin), bazıları ise düşük oranda bağlanır (fluvoksamin, sitaloqram, essitaloqram). Doz-plazma düzeyi ilişkisi sitaloqram, essitaloqram ve sertralin için lineerdir. Yani ilaç dozu arttıkça plazma konsantrasyonu ve tedavi etkinliği artar, ancak yarılanma ömrü uzamaz. Paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin ise non-lineer ilişkiye sahiptir. Yani ilaç dozu artınca konsantrasyon ve etkinlik aynı oranda artmaz, ama yarı ömür uzar (4, 19).

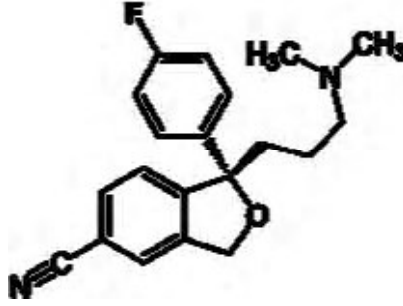
Tedaviye başlandığında doz artırımı için en az 3-4 hafta beklenmelidir. Tedaviye cevap genellikle 3-8 haftada oluşur. Sıklıkla en düşük ve etkin günlük başlangıç dozu tedavide yeterli olur. Yüksek temizlenme klirensine sahip olanlarda (paroksetin, fluvoksamin) doz artırımı gerekebilir. Etkileri seçici olduğundan SSRI'lar arası klinik güç farkı önemsizdir. Farmakokinetik özellikleri tek doz halinde kullanımlarına izin verir. Oto-inhibisyon, yani ilacın kendi metabolizmasından sorumlu inhibe ederek kendi metabolizmasını yavaşlatması, paroksetin, fluoksetin ve daha az düzeyde de fluvoksamin ile izlenir. Sitalopram ve sertralin ise oto-inhibisyon yapmazlar (4, 19). SSRI'lar ve genel özellikleri **Tablo 2.3**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. SSRI'ların genel özellikleri (4).

	Fluoksetin	Paroksetin	Sertralin	Sitalopram	Essitalopram	Fluvoksamin
Plazmada zirve	6-8 saat	5-8 saat	6 saat	2-4 saat	4 saat	3-8 saat
Kararlı durum	30 gün	10 gün	7-10 gün	7-14 gün	7 gün	7 gün
Yarılanma ömrü	2-4 gün	1 gün	1 gün	33 saat	30 saat	15-22 saat
Sabit plazma yoğunluğu	30-60 gün	4-5 gün	4-5 gün	4-5 gün	4-5 gün	4-5 gün
Proteine bağlanma	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Düşük	Düşük	Düşük
Doz-plazma ilişkisi	Non-lineer	Non-lineer	Lineer	Lineer	Lineer	Non-lineer
Metabolize edici enzim	2D6,3A3/4 C9-10	2D6(1A2,3 A4 de etkili)	3A3/4,2 D6,2C19	2C19,2D6, 1A2,3A	2C19(2D6,3 A da etkili)	1A2,3A3/4,2 C19
Oto-inhibisyon	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Az düzeyde
Klirens	Yavaş	Hızlı	Yavaş	Yavaş	Yavaş	Hızlı
İlaç çekilme belirtisi	Yok	Güçlü	Orta	Orta	Orta	Güçlü

2.3. ESSİTALOPRAM

Lundbeck ve Forest laboratuvarları tarafından Aralık 2001 tarihinde geliştirilen essitalopram, oksalat, bisiklik fitalan türevi olan rasemik sitalopramın saf S-enantiyomeridir (28).



Şekil 2.2. Essitalopramın kimyasal formülü (28).

Oral yoldan uygulanan bir seçici serotonin geri-alım inhibitörüdür. Merkezi sinir sisteminde 5-HT geri-alımının inhibisyonu yoluyla serotonerjik etkinliği artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Essitalopramın nöronlarda noradrenalin ve dopamin geri-alımı üzerinde minimal etkili olması, oldukça seçici bir serotonin geri-alım inhibitörü olduğunu göstermektedir. Essitalopram, 5-HT geri-alım inhibisyonu ve 5-HT nöron ateşleme hızı inhibisyonu açısından R-enantiyomerine göre en az 100 kat daha etkilidir (29). Essitalopramın, serotoninerjik (5-HT₁₋₇), dopaminerjik (D₁₋₅), alfa ve beta-adrenoreseptörler, histaminerjik (H₁₋₃), muskarinerjik (M₁₋₅), benzodiyazepin reseptörlerine afinitesi çok düşüktür veya hiç yoktur. Essitalopram, aralarında Na⁺, K⁺, Cl⁻ ve Ca⁺⁺ kanallarının da bulunduğu çeşitli iyon kanallarına bağlanmaz veya afinitesi azdır (30, 31).

2.3.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Tek doz veya tekrarlanan dozlarda uygulandığında, essitalopramın farmakokinetiği lineerdir. Çoklu doz uygulamaları sonrasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ortalama 4 saattir. Essitalopramın emilimi gıdalardan bağımsız ve tama yakındır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 80'dir. Essitalopram ve ana metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 80'in altındadır. Sabit plazma seviyelerine bir haftada ulaşır. Plazmada esas olarak değişmemiş essitalopram olarak bulunur (32, 33).

Essitalopram, karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzim sisteminde, S-demetilsitalopram (S-DCT) ve S-didemetilsitalopram (S-DDCT) metabolitlerine dönüştürülür. Her iki metabolit de farmakolojik olarak aktiftir. Tekrarlanan dozlarda, S-DCT derişimleri essitalopram derişiminin % 28-31'idir ve S-DDCT derişimi essitalopram derişiminin % 5'inden düşüktür. Ayrıca, azotun oksidasyonu ile N-oksit metaboliti ve glukuronid metabolitleri oluşabilir (34).

Essitalopramın demetilasyonunda, esas olarak, CYP-2C19 rol oynamaktadır; CYP-3A4 ve CYP-2D6'nın katkısı da olasıdır. Essitalopramın 5-HT geri alımını S-DCT'den 7 ve S-DDCT'den 27 kat daha potent olarak inhibe etmesi, metabolitlerin antidepresan etkinliğe katkısının bulunmadığını düşündürmektedir. Metabolitlerinin reseptörler ve iyon kanalları üzerinde etkisi çok azdır veya bulunmamaktadır. Essitalopramın oral klirensi 0.6 L/dakikadır. Essitalopramın çoklu doz sonrası yarı ömrü yaklaşık 30 saattir. Majör metabolitleri daha uzun yarı ömre sahiptir. Atılımı esas olarak metabolitleri şeklinde idrar yoluyla (4).

2.3.2. Endikasyonları ve Kullanım Dozları

Depresyon, agorafobili ya da agorafobisiz panik bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi) ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) başta olmak üzere antidepresanların kullanıldığı tüm durumlarda kullanılabilir (4).

10 mg essitalopramın, 20-40 mg sitaloprama eşdeğer klinik etkinliğinin olduğu ve bu etkinliğinin 1 haftada başladığı bildirilmiştir. Ortalama 10-20 mg/gün dozlarda depresyon tedavisinde etkilidir. Maksimum dozu 30 mg/gündür (4, 19).

Agorafobili ya da agorafobisiz panik bozuklukta ilk hafta 5 mg/gün başlangıç dozu uygulanıp, alınacak bireysel yanıtı göre doz 20 mg/gün'e çıkılabilir. OKB, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi durumlarda başlangıç dozu 10 mg/gün olup, bireysel yanıtı göre doz 20 mg/gün'e çıkılabilir (4, 19).

İlacın etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili bilgiler yeterli olmadığından çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlarda kullanılmamalıdır. 65 yaş üstü hastalarda, gençlere oranla ilaç daha yavaş elimine olduğundan, başlangıç dozunun yarısıyla başlanıp idame tedavide daha düşük maksimum dozlar uygulanmalıdır. Hamilelik döneminde kullanımıyla ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Kesin gerekli görülmedikçe ve yarar-risk oranı dikkatli değerlendirilmeden hamilelerde kullanılmamalıdır. Süte geçmesi beklendiğinden emzirme önerilmez (4, 19).

Karaciğer bozukluğu olanlarda ilacın klirensi azalacağından doz düşük tutulmalıdır. Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliğinde tedavinin ilk 2 haftası için 5 mg/gün başlangıç dozu uygulanıp bireysel yanıtı göre maksimum 10 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Ciddi yetmezlikte doz titrasyonu daha dikkatli yapılmalıdır (4, 19).

Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30 ml/dk) doz titrasyonu dikkatli yapılmalıdır ve düşük dozlar tercih edilmelidir (4, 19).

2.3.3. Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

Sık görülen yan etkileri; bulantı, ishal, kabızlık, iştah azalması, terleme artışı, somnolans, uykusuzluk, esneme-yorgunluk hali, baş dönmesi, baş ağrısı, cinsel işlev bozukluğu şeklinde sayılabilir (4, 19, 21, 22).

Nadir görülen diğer yan etkileri ise; kusma, ağız kuruluğu, artralji, myalji, idrar retansiyonu, postural hipotansiyon, tremor, kaşıntı, kızarıklık, ekimoz, hiponatremi, sinirlilik hali, ajitasyon, hipomani-mani şeklindedir (4, 19, 21, 25, 26).

Essitalopram CYP-2D6 enziminin bir inhibitörüdür. Bu enzimlerle metabolize olan ve dar terapötik indekse sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bunların plazma düzeylerinde artışlara ve ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Essitalopramın önemli ilaç etkileşimleri **Tablo 2.4**'te gösterilmiştir (4, 19, 35).

Tablo 2.4. Essitalopramın önemli ilaç etkileşimleri.

MAOI	Birlikte kullanılmaz. İrreversibl MAOI kesiminden 2 hafta sonra, moklobemidden 1-3 gün sonra essitaloprama başlanabilir. Essitalopram kesildikten 1 hafta sonra seçici olmayan MAOI başlanabilir.
Selegilin	10 mg'ı geçen selegilin dozlarında dikkatli olunmalıdır.
Sumatriptan	Serotoninerjik sendrom riski nedeniyle birlikte verilmez
Tramadol	Serotoninerjik sendrom riski nedeniyle birlikte verilmez
Lityum	Olası etki artışı yakın izlenmelidir.
Warfarin	Olası etki artışı yakın izlenmelidir.
Alkol	Belirgin bir etkileşim yoksa da önerilmez.

Yapılan in vitro çalışmalar, ilacın CYP-2C19 enziminin zayıf inhibitörü olduğunu göstermiştir (4, 19, 36).

2.4. DEPRESYON VE SERBEST RADİKAL OLUŞUMU

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir. Serbest radikaller bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (37).

Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse; hücre membran lipid ve proteinlerinin yıkımı, hücre membranının sertleştirilip hücre fonksiyonunun engellenmesi, nükleustaki genetik materyale etki ederek kırılma ve mutasyonlara açık hale getirme, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok edip bağışıklık sistemini baskılama gibi vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler (37).

Psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların sık görülmesinin altında yatan nedenlerden birisi de oksidatif stresin oluşturduğu serbest radikallerdir (38). Bu hastalıkların açığa çıkmasında ve/veya hastalıkların oluşum sürecinde serbest radikallerin etkili olabileceği, ROS hasarının ve antioksidan sistem defektinin depresyonda rol oynayabileceği bildirilmiştir. Yapılan değişik çalışmalarda, majör depresyonlu hastalarda antioksidan seviyesinin düşük olduğu ve bunun lipid peroksidasyonunun yüksek olmasında etkili olduğu bildirilmiştir (39).

2.4.1. Depresyon ve Nitrik Oksit (NO')

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-argininden sentezlenir. Nitrik oksit sentaz enzimleri, endotelyal NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS) olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Endotelyal NOS, vasküler endotel hücrelerinde bulunur, aktivitesi için kalsiyuma (Ca^{++}) ve hücre içinde Ca^{++} bağlayıcı bir protein olan kalmoduline gereksinim duyar. Nöronal NOS, merkezi ve periferik sinir sistemi hücrelerine özgüdür, etki gösterebilmesi için Ca^{++} /kalmodulin kompleksine ihtiyaç duyar. İndüklenebilir NOS, makrofajlarda bulunur, aktivitesi için eNOS ve nNOS'tan farklı olarak Ca^{++} 'a gereksinim duymaz. Normal fizyolojik süreçler için eNOS ve nNOS ile üretilen NO' miktarlarına gereksinim vardır. Doku hasarı ve zedelenmesi gibi durumlarda ise iNOS ile aşırı miktarlarda NO' üretilir. iNOS ile üretilen miktarlar zarar verici olabilir (40, 41).

NO[•], serbest radikal olduğundan birçok biyolojik sistemde, süperoksit gibi hücre içi içerikle reaktif olmasına bağlı olarak kısa yarılanma ömrüne sahiptir. NO[•] ve süperoksit arasındaki reaksiyon, oldukça sitotoksik olan peroksinitrit anyon oluşumuna yol açar. Peroksinitrit anyon oluşumu merkezi sinir sisteminde (MSS) nörotoksitenin patofizyolojisinde önemlidir. Kortikal hücre kültürlerinde glutamat reseptörlerinden öncelikli olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin beş dakika gibi kısa bir süre uyarılması, 24 saat sonra hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu gecikmiş nörotoksite Ca⁺⁺ ve NO[•] ile ilişkilidir. Kortikal hücre kültürlerine NOS enzim inhibitörlerinin eklenmesi ya da bu kültürlerden L-arjinin çekilmesi yoluyla gecikmiş nörotoksite engellenebilir (40-42).

NO[•], MSS’de ilk olarak 1988 yılında Gartwaite ve arkadaşları tarafından, glutamat agonistlerince uyarılan serebellar granüler hücrelerde, NO[•] salgılandığının gözlemlenmesi sonucu bulunmuştur. MSS’de nöronal işlevleri modüle eden ikincil bir mesajcı olarak işlev görür. Konvansiyonel nörotransmitterlerden farklı olarak, bir amino asit, amin ya da peptid değildir, sinaptik veziküllerde depolanmaz, egzozitoz yolu ile salgılanmaz ve spesifik bir reseptörü bulunmamaktadır (40-44).

Nöronlarda NO[•] sentezi hücre içine Ca⁺⁺ sızması ile aktive olur. Ca⁺⁺ sızmasını sağlayan ise NMDA reseptörleridir. Basit difüzyonla üretildiği hücreden salınan NO[•], hızlı bir şekilde hedef hücrelere sızar. Nöronlarda yüksek seviyelere ulaşan NO[•] ikincil mesajcı olarak nöronal işlevleri modüle eder. NO[•]’in birçok etkisi öncelikli olarak siklik guanil mono fosfat (cGMP) aracılığıyla olmaktadır. cGMP oluşumunda artış, cGMP’ye bağlı protein kinazların aktivasyonu ile sonuçlanır. NO[•], cGMP’den bağımsız yollarla da nöronal işlevleri modüle eder. Bu mekanizmalar nöronal reseptörlerin NO[•] veya NO[•]’in toksik ürünleriyle gerçekleşmektedir. NO[•]’in süperoksitlerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit, proteinlerin nitrasyonuna ve oksidasyonuna neden olarak reseptör konfigürasyonunu değiştirebilmektedir. cGMP’den bağımsız diğer bir mekanizma ise NO[•]’in kortikal nöronlarda GABA reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu klor akışında geçici azalma şeklindedir (40, 45-48).

NO[•], gaz halinde olduğundan, sinir sistemindeki yerleşimi ve işlevinin açıklığa kavuşması, NOS enzim lokalizasyonunun saptanması yolu ile olmuştur (41). Serebellumda glutaminerjik granül hücrelerinde ve GABA sepet hücrelerinde NOS saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda serebral kortekste NOS nöronları

somatostatin, nöropeptit Y ve GABA içeren hücrelerle aynı bölgelere lokalize oldukları gösterilmiştir. Benzer bir şekilde korpus striatumda NOS nöronları somatostatin ve nöropeptit Y ile aynı bölge içerisinde boyanırken, beyin sapının pedinkülopontin tegmental nükleusunda ise NOS nöronları kolin asetiltransferans ile aynı bölge içerisinde boyanır (49). Sonuç olarak; nNOS enzimi serebellum ve serebral kortekste, beyinin anksiyete ve bellek ile ilişkili hipotalamus, hipokampus ve amigdala gibi bölgelerinde daha yoğun bulunmaktadır (50).

Yapılan bir çalışmada NMDA'nın sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak 15–30 mg/kg dozlarında uygulanmasının anksiyojenik etkiye neden olduğunu gösterilmiştir (51). Bilindiği gibi NMDA reseptörlerinin uyarılması, NO' üretiminin artmasına neden olmaktadır. Bir diğer çalışmada; yükseltilmiş artı labirenti uygulamasından 30 dakika önce i.p. enjekte edilen ve seçici nNOS inhibitörü olan 7-nitroindazol'un (7-NI) anksiyolitik etkiye neden olduğu, ancak 7-NI uygulamasından 10 dakika önce NO' prekürsörü olan L-arjinin'in i.p. verilmesi ile bu etkinin engellenebildiği ileri sürülmüştür (50).

Zorunlu yüzmeye testi (forced swimming test-FST, Porsolt) antidepresan etki gösterme potansiyeli olan maddeler için değerli bir davranışsal deney modelidir. FST kullanılarak yapılan çalışmalarda, NOS inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistleri, sıçan ve farelerde antidepresan benzeri etki göstermiştir (52, 53). 7-NI kullanarak yapılan bir çalışmada, NOS inhibitörlerinin antidepresan benzeri etkileri olduğu ve bu etkinin cGMP üzerinden gerçekleşmiş olabileceği sonucuna varılmıştır (54).

Yapılan bir diğer çalışmada; depresyonlu hastaların plazmalarında, NO' metabolizmasının son ürünü olan nitratın yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada depresyonu olduğu belirlenen hastaların hipotalamuslarında, NOS enzimini içeren hücre sayısının da azaldığı belirlenmiştir (55).

2.4.2. Depresyon ve Malondialdehit (MDA)

Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları; mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, doğal uyarımlarla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biyosentik ve biyokimyasal yıkım olaylarıdır. Bu serbest radikaller, çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksit, hidroperoksit ve aldehitler membran yapısına doğrudan hasar verirler. Membran

yapısının bozulması sonucunda eten, panten ve MDA oluşur. MDA oluşumu üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu gerekmektedir. Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır (48, 56).

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda gelişen MDA, oksidatif hasarın, sistematik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesidir ve oksidatif stresin indikatörü olarak kabul edilmektedir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, doku reaksiyon zincir hızının bir göstergesi olarak da kullanılmaktadır. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (57).

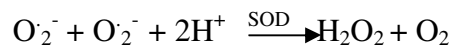
Sonuç olarak; hücre membranındaki lipidlerin yapısının bozulması, iyonlara karşı geçirgenliğin artmasına ve hücre ölümüne neden olur.

Majör depresyonlu hastalarda eritrositlerdeki oksidan ve antioksidan sistem değişikliklerinin beyin hücrelerinin bir yansıması olabileceği, serbest radikallerdeki artışla ilişkili olarak MDA ve antioksidan enzim düzeylerinde yükselme olduğu ileri sürülmüştür (58). Yapılan değişik çalışmalarda majör depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyinin daha yüksek olduğu, bunun nörotoksik hasarın bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca hastalığın şiddeti ile MDA düzeyleri arasında korelasyon olduğu ileri sürülmüştür (59).

2.5. ANTİOKSİDAN ENZİM SİSTEMLERİ

2.5.1. Depresyon ve Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutazlar, süperoksit radikalini hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştüren dismutasyon reaksiyonunda etkili metalloprotein yapısında enzimlerdir. Oluşan H_2O_2 , glutatyon peroksidaz (GPx) veya katalaz ile suya indirgenir.



Memelilerde üç farklı SOD bulunur. Bunlar; sitozol, nükleus ve lizozomlarda bulunan homodimerik yapıdaki bakır (Cu) ve çinko (Zn) taşıyan Cu, Zn-SOD; mitokondriyal matrikste bulunan homotetramerik mangan (Mn) içeren Mn-SOD; ekstraselüler

boşluklarda heparine bağlı olarak bulunan homotetramerik Cu, Zn-SOD'dir. Cu eksikliği, Zn eksikliğine oranla enzimin aktivitesini daha çok engellemektedir (60).

Genel olarak SOD enzim sistemi, antagonistik olmaktan çok, organizmayı serbest radikal harabiyetine karşı koruyucu bir sistemdir. Özellikle diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalmanın söz konusu olduğu klinik durumlarda SOD aktivitesinin arttığı ifade edilmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO₂ artışıyla artar. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sistemi sayesinde intrasellüler süperoksit düzeyi düşük tutulmaktadır (61).

SOD fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesinde de rol oynar. Bu nedenle granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. SOD aktivitesindeki genetik veya sonradan meydana gelen değişiklikler ile hastalığa karşı hassasiyet ya da direncin birbiriyle ilişkili olabileceği kaydedilmektedir (62).

Kronik ve subkronik duygusal stres plazma SOD enzim aktivitesinde artışa ve antioksidatif etkilerin modifikasyonuna sebep olacak şekilde oksidatif stresi artırır (63). Yapılan çalışmalarda major depresyonlu hastalarda serum MDA ve SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tedavi sonrası MDA ve SOD düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (64).

2.5.2. Depresyon ve Katalaz (CAT)

Dört protoporfirin grubu içeren 240 kDa molekül ağırlığına sahip tetramerik bir enzimdir. Memeli hücrelerinde başlıca peroksizomlarda bulunan CAT, hidrojen peroksidin moleküler oksijen ve suya dismutasyonunu katalize etmektedir.



CAT, H₂O₂'nin hiç bir konsantrasyonunda doygunluğa ulaşmadığı gibi, yüksek konsantrasyonlardaki H₂O₂'ye daha fazla etkilidir. Enzim H₂O₂'e spesifiktir, diğer organik peroksitlere etki etmez. Fonksiyonları arasında alkol ve fenol gibi farklı substratları, hidrojen peroksidin redüksiyonu ile detoksifiye etmek de bulunmaktadır.

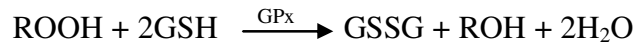
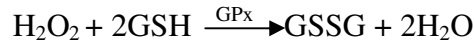
Katalazın antioksidatif rolü Cu⁺² ve Fe⁺³ iyonlarının katalize ettiği fenton reaksiyonu yoluyla H₂O₂'den hidroksil radikali oluşum riskini en aza indirmektir. Katalazın

NADPH'ye bağlanması enzimin inaktivasyonunu önlediği gibi etkinliğini de artırmaktadır (65-66).

Stabil olmayan manik depresif hastalarda lipid peroksidasyonun ve antioksidan seviyelerinin yüksek olduğu, bu hastalarda tedavi sonrasında serum MDA, katalaz ve SOD düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (67).

2.5.3. Depresyon ve Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon (GSH), başta karaciğerde olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeylerde bulunan ve glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutasyon serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Glutasyon peroksidaz, katalazla benzer şekilde, organik hidroperoksitlerin ve hidrojen peroksidin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir.



Selenyuma bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Aktif merkezinde selenosistein bulunan GPx substrat olarak redükte glutasyonu (GSH) kullanmaktadır (69, 70).

Bir çift H_2O_2 molekülüne etki eden katalazdan farklı olarak GPx tek molekül H_2O_2 'nin ortadan kaldırılmasını sağlar. Ayrıca yine katalazdan farklı olarak organik hidroperoksilere de etki etmektedir. GPx fizyolojik şartlar altında yüksek derecede antioksidan özelliklere sahipken, diğer enzimler sadece oksidatif stres durumlarında antioksidan özellik gösterirler (65, 71).

GPx'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonu vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte, mitokondriyal solunum sırasında radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma gerek eritrosit gerekse makrofajlarda hidrojen peroksidin artmasıyla şiddetli hücre hasarına yol açar (64, 72).

Yapılan bir çalışmada tedavi almamış majör depresyonlu hastalarda MDA, SOD ve GPx düzeylerinin yüksek olduğu, 3 aylık antidepresan tedavi sonrasında düşerek kontrol grubu değerlerine yaklaştığı bildirilmiştir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. MATERYAL

3.1.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya 18-57 yaş arası, üniversite hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran veya psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören, DSM-IV kriterlerine göre (73) majör depresif bozukluk tanısı alan hastalar ve kontrol grubu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı kişiler dahil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından konuldu.

Fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektrokardiyografi (EKG) ve elektroensefalografi (EEG) incelemelerinde patoloji tespit edilenler çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu, bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik, metabolik-endokrin hastalığı (Diabetes Mellitus, Cushing Sendromu, Addison Hastalığı, Hipo/Hipertiroidi,

Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal aks bozukluğu vb.) olmayan kişilerden seçildi. Hastaların sigara kullanma durumları sorgulandı ve kaydedildi.

Organik beyin bozukluğu olması, alkol ve madde bağımlılığı, majör sistemik hastalık, son 6 ay içinde elektrokonvülf terapi (EKT) uygulanmış olması dışlama kriterleri olarak alındı. Belirtilen kriterlere uyan 24 hasta ve 21 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18-57 arasında (ortalama: 40.62 ± 10.13 yıl) değişmekte olup 12'si erkek, 12'si kadın idi. Sağlıklı gönüllülerin yaşları 20-58 arasında (ortalama: 36.19 ± 8.02 yıl) değişmekte olup 9'u erkek 12'si kadın idi. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı, yaş ve sosyokültürel yönden hasta grubuyla eşleştirilmesine özen gösterildi.

Çalışma devam ederken; ilaç değişikliği ya da ek ilaç ekleme gereksinimi, tedaviyi kesme, çalışmadan kendi isteğiyle ayrılma gibi nedenlerle 3 hastanın tedavi sonrası verileri elde edilemedi. Çalışma sonunda, tedaviye olumlu cevap vermeyen 2 hasta tedavi sonrası değerlendirmeye alınmadı. Hastalardan 1'i, sağlıklı gönüllülerden ise 3'ü kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Böylece çalışmaya toplam 18 hastanın (7 erkek, 11 kadın) ve 18 sağlıklı gönüllünün (8 erkek, 10 kadın) verileri dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması, yıl olarak aldıkları eğitim sürelerinin ortalaması ve diğer sosyodemografik verileri ile bunların karşılaştırılması bulgular kısmında **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Tarafından onaylandı. Çalışma "Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesine-2001 versiyonu " ve "İyi Klinik Uygulamalar" prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Aranılan şartlara uyan hastalara ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılaş biçimi anlatılarak yazılı onayları alındı. Hastalar biyopsikososyal tıbbi yaklaşıma uygun bir şekilde takip edildi.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Ksantin, ksantin oksidaz (XO), nitroblue tetrazolium (NBT), Na_2CO_3 , bovin serum albümin (BSA), CuCl_2 , kloroform, etanol, KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , H_2O_2 , Glutatyon (GSH), nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat redükte form (NADPH), glutatyon redüktaz (GR), Tiyobarbitürik asit (TBA), triklorasetik asit (TCA), n-Butanol, tetraetoksipropan, flavin adenin dinükleotid (FAD), ZnSO_4 , NaOH, sülfanilik asit, naftiletildiamin, NaNO_2 , HCl, Na-K tartarat, CuSO_4 , folin ciocalteu's fenol reaktifi, nitrat redüktaz (NR)

Merck® (Almanya) ve Sigma-Aldrich® (Amerika Birleşik Devletleri) firmalarından alındı.

3.1.3. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

1. UV-VIS spektrofotometre (CHEBIOS)
2. Soğutmalı santrifüj (Nüve NF 1200R)
3. Hassas terazi (OHAUS)
4. pHmetre (WTWI 320)
5. Su banyosu (Nüve ST402)
6. Deiyonize su cihazı (Millipore- Elix5)
7. Distile su cihazı (Nüve NS 112)
8. Otomatik pipetler
9. Muhtelif cam malzemeler

3.2. METODLAR

Çalışmanın 1. gününde hastalar ve kontroller standart klinik değerlendirmeye tabi tutuldu. Hastalar çalışmaya alınmadan önce varsa kullanmakta oldukları ilaçlar kesilerek 1 haftalık ilaçtan arındırma süresi sonucunda çalışmaya dahil edildiler. Hastalar, tedavi öncesinde ve sonrasında, hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı belirlemek için 10 başlıklı Montgomery ve Asberg depresyon ölçeği (MADRS) ile değerlendirildi (74) (**Ek1**). Tedavi öncesinde MADRS skoru 14 ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın 2. gününde, 12 saat açlıktan sonra sabah saat 08:00'de deneklerden kan örnekleri alınarak iki saat içinde santrifüj edildi ve ayrılan plazmaları -80 C° de saklandı.

Hastalara antidepresan tedavi olarak selektif serotonin geri alım inhibitörü olan essitalopram 20 mg/gün dozunda başlandı. Hastalar çalışma bitene dek essitalopram tedavisi dışında herhangi bir ilaç almadılar. 6 haftalık tedavi sonrasında işlemler aynı şekilde tekrarlandı. MADRS tekrarı sonrası testin skorundaki %50 ya da daha fazla düşüş olması tedaviye cevap olarak değerlendirildi.

3.2.1. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi

Sun Y ve ark. (75) tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı. Bu yöntem, ksantin-ksantin oksidaz enzimatik reaksiyonu ile oluşan süperoksit radikallerinin ortamda bulunan NBT'yi indirgemesi esasına dayanır. Renksiz NBT iyonu, süperoksit radikali ile indirgendiğinde 560 nm'de maksimum absorbands veren mavi renkli formazona dönüşür. SOD aktivitesi oranında da bu indirgenmenin engellenmesi söz konusudur.

Reaktifler

Stok ksantin: 3mmol/L

NBT : 150 μ mol/L

Na₂CO₃: 400 mmol/L

BSA: 1 g/L

CuCl₂: 0.8 mmol/L

XO enzim çözeltisi: 1/100 (v/v) 2 M'lık amonyum sülfat çözeltisi ile dilüe edildi.

Kloroform/etanol : 3/5 (v/v)

Reaktif karışımı

40 ml 10 kat dilüe edilmiş stok ksantin çözeltisi

+ 20 ml NBT

+12 ml Na₂CO₃

+ 6 ml BSA karıştırılır. 250 ml'ye tamamlandı.

Deneyin yapılışı

Numuneler, kloroform/etanol karışımı ile 1/1 (v/v) oranında karıştırıldı. 5000xg'de +4 °C'de 2 saat santrifüj edildi. Enzim aktivitesi tayini bu süpernatandan yapıldı.

Tablo 3.1. SOD aktivite ölçümünde uygulanan işlem.

Reaktifler	Numune (µl)	Kör (µl)
Reaktif karışımı	2900	2900
Numune	50	-
Distile su	-	50
santin oksidaz çözeltisi	50	50

2.9 ml alınan reaktif karışımına 50 µl süpernatant ve 50 µl XO çözeltisi eklendi. 25 °C’de 20 dakika inkübasyondan sonra tüplere 0.8 mM CuCl₂’den 1 ml eklendi ve 560 nm’de örneklerin optik dansiteleri okundu.

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{(\text{Kör abs} - \text{Numune abs})}{\text{Kör abs}} \times 100$$

% 50 inhibisyonu 1Ü aktivitenin sağladığı düşünülerek hesap yapıldı. SOD enzim aktivitesi ölçümünde, elde edilen sonuçlar Ü/ml şeklinde ifade edildi.

3.2.2. Katalaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi

Yasmineh WG ve ark. (76) tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı. pH’sı 7 olan fosfat tamponlu ortamda, örnekte bulunan katalaz enziminin etkisi ile hidrojen peroksidin yıkılması, 240 nm’ de absorbans azalmasına neden olur. Yöntem, hidrojen peroksidin yıkımından kaynaklanan absorbans azalmasının ölçülmesi esasına dayanır.

Reaktifler

Fosfat tamponu: 50 mM, pH 7’lik tampon KH₂PO₄/K₂HPO₄ bileşenlerinden hazırlanır.

Substrat solüsyonu: Fosfat tamponunda hazırlanmış 38 mmol/L konsantrasyonundaki H₂O₂

Deneyin yapılışı

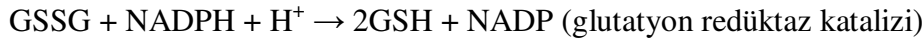
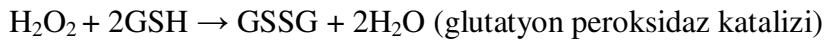
Tablo 3.2. Katalaz aktivite ölçümünde uygulanan işlem.

Reaktifler	Numune (µl)	Kör (µl)
-	5	-
Fosfat tamponu	395	600
Substrat solüsyonu	200	-

5 µl'lik numuneye 395 µl fosfat tamponu eklenir. Daha sonra 200 µl substrat solüsyonu eklenerek reaksiyon başlatıldı. 240 nm de H₂O₂'nin absorbans azalması 5 dk. boyunca takip edilerek reaksiyon oranı yani dakikadaki absorbans değişimi bulundu. Hesaplamalarda, elde edilen bu absorbans azalması için eğrinin lineer bölgesi kullanıldı. Katalaz aktivitesi; dakikadaki absorbans değişiminin, H₂O₂'nin molar absorpsiyon katsayısı ve numunenin dilüsyon faktörüyle çarpımından elde edildi.

3.2.3. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve Valentina'nın (77) tanımladığı yöntem izlenerek yapıldı. Reaksiyon ortamına eklenen H₂O₂ ve GSH'dan numunedeki glutasyon peroksidaz ile GSH oksitlenir. Okside GSH'nın glutasyon redüktaz ile tekrar indirgenmesi, NADPH oksitlenmesine neden olur. NADPH'nin NADP'ye oksitlenmesi, okside GSH oluşum hızı oranında olup bu da 340 nm dalga boyunda absorbans azalması şeklinde meydana gelir.



Reaktifler

Reaktif Karışımı

50 mM, pH 7'lik KH₂PO₄/K₂HPO₄ bileşenlerinden hazırlanan fosfat tamponu içinde; 3.6 mM NaN₃ ve 5 mM GSH.

Çalışma esnasında bu reaktif karışımına 0.3 mM NADPH eklendi.

Glutasyon redüktaz: 200 ünite/mg protein'lik GR, 1/13 oranında sulandırıldı.

H₂O₂: 0.25 mM hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Tablo 3.3. Glutasyon peroksidaz aktivite ölçümünde uygulanan işlem

Reaktifler	Numune
Reaktif karışımı	2 ml
Numune	0.2 ml
Glutasyon redüktaz	25 µl
5 dk. oda ısısında inkübasyon	
H ₂ O ₂	50 µl

Yukarıdaki deney tablosunda H₂O₂ eklenmesiyle beraber reaksiyon başlatılmış olur. 37.2 °C de 340 nm de 5 dk. boyunca absorbens azalması izlendi. NADPH için molar absorpsiyon katsayısı ($6.22 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), dakikadaki absorbens değişimi ve dilüsyon faktörüyle çarpılıp sonuçlar, nmol okside NADPH/dk /ml cinsinden hesaplandı ve enzim aktivitesi Ü/ml olarak ifade edildi.

3.2.4. Malondialdehit Ölçüm Yöntemi

Malondialdehit ölçümü, Yoshiko T ve ark. (78) tarafından tanımlanan yöntemle göre yapıldı. Yöntem, bir molekül MDA ile iki molekül TBA'nın asidik ortamda reaksiyonu sonucu pembe renkli kompleks oluşturması temeline dayanmaktadır. Oluşan bu renkli kompleks 535 nm'de maksimum absorbens vermektedir. Dolayısıyla kompleksin renk oluşum şiddeti numunede bulunan MDA miktarıyla orantılıdır.

Reaktifler

TCA çözeltisi: %20 lik hazırlandı.

TBA çözeltisi: % 0.67 lik hazırlandı.

n-Butanol

Standart: 1.1.3.3. tetraetoksipropandan hazırlandı.

Deneyin yapılışı

Tablo 3.4. Malondialdehit ölçümünde uygulanan işlem.

Reaktifler	Numune (ml)	Standart (ml)
Numune	0.5	-
Standart	-	0.5
TCA	2.5	2.5
TBA	1	1
Su banyosunda 30 dk. kaynatılır ve hızla soğutulur		
n-Butanol	4	4

n-Butanol eklenmesiyle karışım vortekslenip 3000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan üstteki fazın absorbansları 532 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart değerlerden numune MDA konsantrasyonları nmol/ml ya da $\mu\text{mol/L}$ MDA şeklinde ifade edildi.

3.2.5. Nitrik Oksit Ölçüm Yöntemi

NO^* , çok kararsız bir molekül olduğundan dolayı biyolojik örneklerdeki ölçümü zordur. Ancak oluşan NO^* , moleküler oksijenle reaksiyona girerek nitrit ve nitrat metabolitlerine dönüşür. Ölçülen nitrit ve nitrat konsantrasyonları endojen oluşan NO^* ile orantılıdır (79).

Nitrit ve nitrat ölçümleri Smarason ve ark. tarafından tanımlanan enzimatik yöntemle ve Griess reaksiyonu kullanılarak yapıldı (80). Nitrat+nitrit konsantrasyonunun belirlenmesinde, nitratlar nitrat redüktaz enzimi ile nitrite redüklenmekte ve toplam nitrit ölçümü yapılmaktadır. Daha sonra enzimatik dönüşüm olmaksızın mevcut nitrit düzeyleri yine Griess reaksiyonu ile ölçülür. Böylece total nitritten bu ölçülen nitrit düzeyleri çıkarılınca nitrat düzeyleri elde edilmiş olur. Nitrit ölçümü Griess reaksiyonuna dayanan spektrofotometrik bir ölçüm olup, reaksiyon sonucunda oluşan pembe renk 548 nm'de maksimum absorbans verir.

Reaktifler

Fosfat tamponu: 0.1 M, pH 7.5'lik tampon $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ bileşenlerinden hazırlandı.

NADPH: 2 mmol/L hazırlandı.

FAD: 50 $\mu\text{mol/L}$ hazırlandı.

Nitrat redüktaz: 1 Ü/ml hazırlandı.

ZnSO_4 : 0.2 mol/L hazırlandı.

NaOH: 2 mol/L hazırlandı.

Sülfanilik asit: %1 oranında hazırlandı. Sülfanilik asit, ilk olarak total hacmin 1/8 i oranında 4 mol/L' lik HCL de çözülerek, daha sonra su ile total hacme tamamlandı (Griess 1 reaktifi).

Naftiletilendiamin: %1 oranında hazırlandı (Griess 2 reaktifi).

Stok standart: 1000 $\mu\text{mol/L}$ NaNO_2

Çalışma standartları: Stok standarttan 5-12.5-25-50-100 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarında hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Tablo 3.5. Total nitrit ölçümünde uygulanan işlem.

Reaktifler	Deney karışımı (μl)
Numune	150
Tampon	150
NADPH	25
FAD	25
Nitrat Redüktaz	25
Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyon	
ZnSO_4	250
NaOH	35
5000 devir/dk. hızda 15 dk santrifüj edilerek süpernatantlar alınır	
Süpernatant	375
Griess 1 Reaktifi	500
10 dk. oda ısısında inkübasyon	
Griess 2 Reaktifi	375

Eklenen Griess reaktiflerinden sonra oluşan pembe rengin absorbanı 548 nm dalga boyunda okundu. Çalışma esnasında değişik konsantrasyonlardaki standartlara da yukarıdaki işlem uygulandı. Elde edilen standart değerlere göre, numunelerden elde edilen absorban değerlerinden numune konsantrasyonları hesaplandı.

Nitrat redüktaz enzimi kullanılmadan da aynı deney prosedürü takip edilerek mevcut nitrit konsantrasyonları ölçülebilir.

3.3. İSTATİSTİK

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 ve Sigma Stat 3.5 istatistik paket programlarında değerlendirildi. Bağımsız grupların değerlendirilmesinde; kontrol ve hasta gruplarının tedavi öncesi karşılaştırılmasında t-testi, normal dağılım gösteren verilerin analizinde t-testi, normal dağılım göstermeyen non-parametrik verilerin analizinde Mann- Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların değerlendirilmesinde; tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerin karşılaştırılmasında paired t-testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD (standart deviasyon) olarak verildi. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFIK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), sigara kullanım süresi ve miktarı gibi sosyodemografik ve klinik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar arasında kontrol grubunun eğitim düzeyinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması (a: $p>0.05$, b: $p<0.005$) (sonuçlar; ortalama $\pm$ SD) (n: kişi sayısı).

	Hasta (n=18)	Kontrol (n=18)	p
Yaş	42.17 $\pm$ 10.16	37.89 $\pm$ 10.62	0.182 ^a
Cinsiyet (K/E)	11/7	10/8	0.379 ^a
BKİ (kg/m ²)	27.40 $\pm$ 5.31	25.26 $\pm$ 3.06	0.120 ^a
Hastalık süresi (ay)	3.93 $\pm$ 2.42	-	-
Eğitim süresi (yıl)	9.00 $\pm$ 3.88	12.90 $\pm$ 4.20	0.002 ^b
Sigara kullanım süresi (yıl)	5.04 $\pm$ 7.39	6.95 $\pm$ 9.85	0.443 ^a
Sigara miktarı (adet/gün)	5.65 $\pm$ 8.44	11.25 $\pm$ 14.67	0.212 ^a

Çalışmaya alınan sağlıklı gönüllülerin yaşları 20-58 arasında (ortalama: 37.89 ± 10.62 yıl) değişmekte olup 8'i erkek 10'u kadın idi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18-57 arasında (ortalama: 42.17 ± 10.16 yıl) değişmekte olup 7'si erkek 11'i kadın idi. Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları **Ek 2'** de gösterilmiştir.

4.2. SOD ÖLÇÜM SONUÇLARI

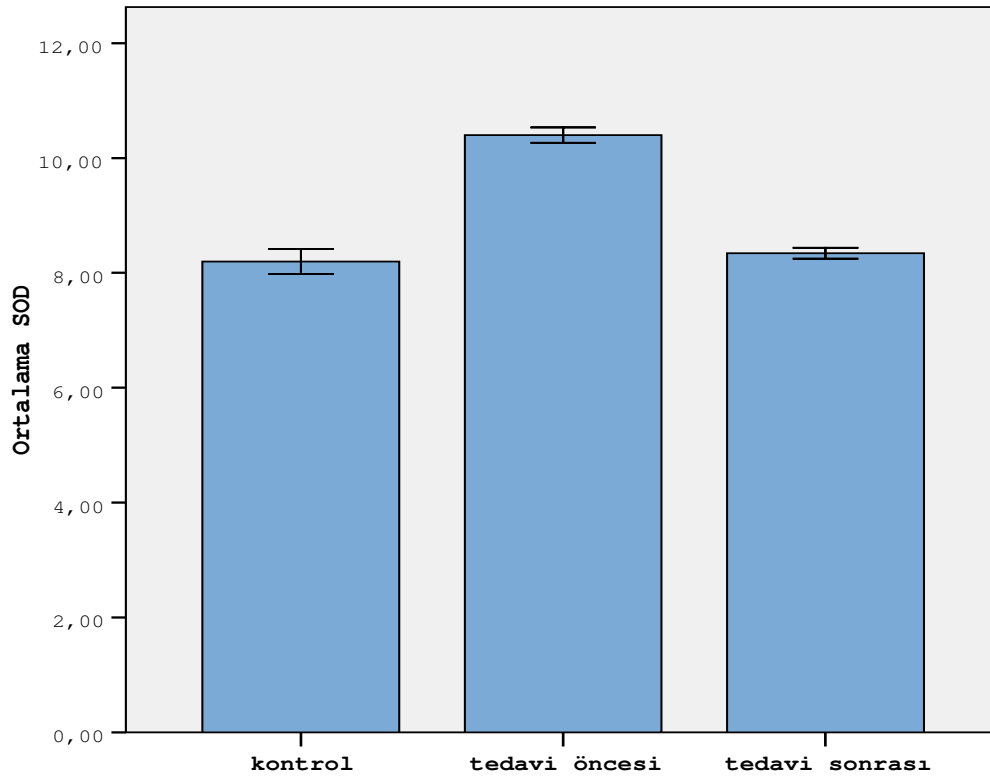
Kontrol grubunun ortalama SOD düzeyi (8.20 ± 0.46) ile hastaların tedavi öncesi ortalama SOD düzeyi (10.37 ± 0.32) karşılaştırıldığında; hastaların tedavi öncesi ortalama SOD düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubunun ortalama SOD düzeyleri ile hastaların tedavi öncesi SOD düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.2'** de verilmiştir.

Hasta grubunda cinsiyetlere göre tedavi öncesi ortalama SOD düzeyleri (erkeklerde: 10.39 ± 0.27 , kadınlarda: 10.40 ± 0.38) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Aynı şekilde tedavi sonrası ortalama SOD düzeylerinin (erkeklerde: 8.32 ± 0.15 , kadınlarda: 8.36 ± 0.23) karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama SOD düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması **Tablo 4.3'** de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama SOD düzeyleri (10.40 ± 0.31 ve 8.34 ± 0.19) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama SOD düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama SOD düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

Kontrol grubunun ortalama SOD düzeyi (8.20 ± 0.46) ile hastaların tedavi sonrası ortalama SOD düzeyi (8.34 ± 0.19) karşılaştırıldığında; tedavi sonrası ortalama SOD düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Hastaların tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama SOD düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.5'** de verilmiştir.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama SOD düzeyleri **Şekil 4.1'** de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama SOD düzeyleri.

4.3. CAT ÖLÇÜM SONUÇLARI

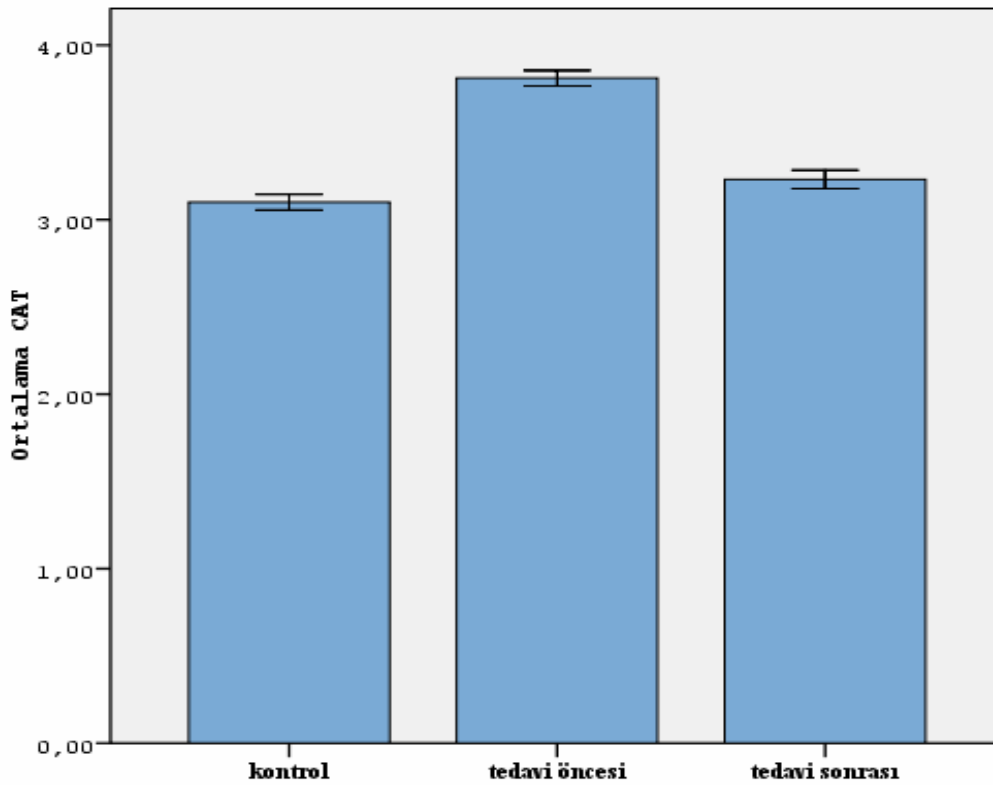
Kontrol grubunun ortalama CAT düzeyi (3.10 ± 0.10) ile hastaların tedavi öncesi ortalama CAT düzeyi (3.82 ± 0.10) karşılaştırıldığında; hastaların tedavi öncesi ortalama CAT düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hastaların tedavi öncesi ile kontrol grubunun ortalama CAT düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.2'** de verilmiştir.

Hasta grubunda cinsiyetlere göre tedavi öncesi ortalama CAT düzeyleri (erkeklerde: 3.80 ± 0.10 , kadınlarda: 3.81 ± 0.11) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Aynı şekilde tedavi sonrası ortalama CAT düzeylerinin (erkeklerde: 3.26 ± 0.08 , kadınlarda: 3.21 ± 0.12) karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama CAT düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması **Tablo 4.3'**de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama CAT düzeyleri (3.82 ± 0.10 ve 3.23 ± 0.10) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama CAT düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama CAT düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

Kontrol grubunun ortalama CAT düzeyi (3.10 ± 0.10) ile hastaların tedavi sonrası ortalama CAT düzeyi (3.23 ± 0.10) karşılaştırıldığında; tedavi sonrası ortalama CAT düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Hastaların tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama CAT düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama CAT düzeyleri **Şekil 4.2'**de gösterilmiştir.



Şekil 4. 2. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama CAT düzeyleri.

4.4. GPx ÖLÇÜM SONUÇLARI

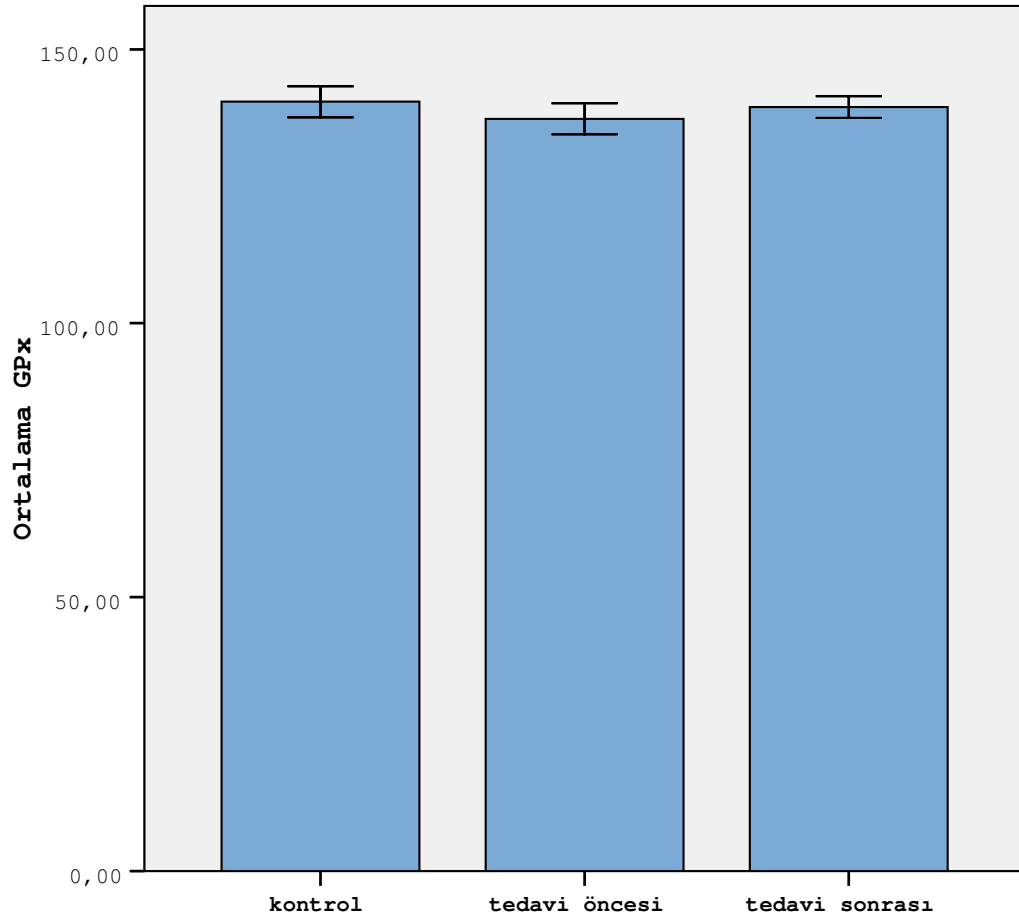
Kontrol grubunun ortalama GPx düzeyi (140.43 ± 6.07) ile hastaların tedavi öncesi ortalama GPx düzeyi (136.89 ± 6.96) karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ortalama GPx düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.2'** de verilmiştir.

Hasta grubunda cinsiyetlere göre tedavi öncesi ortalama GPx düzeyleri (erkeklerde: 135.74 ± 7.20 , kadınlarda: 139.23 ± 6.25) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrası ortalama GPx düzeylerinin (erkeklerde: 136.64 ± 3.34 , kadınlarda: 141.98 ± 3.15) karşılaştırılmasında ise kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama GPx düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması **Tablo 4.3'**de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama GPx düzeyleri (136.89 ± 6.96 ve 139.45 ± 4.17) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama GPx düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

Kontrol grubunun ortalama GPx düzeyi (140.43 ± 6.07) ile hastaların tedavi sonrası ortalama GPx düzeyi (139.45 ± 4.15) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Hastaların tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama GPx düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

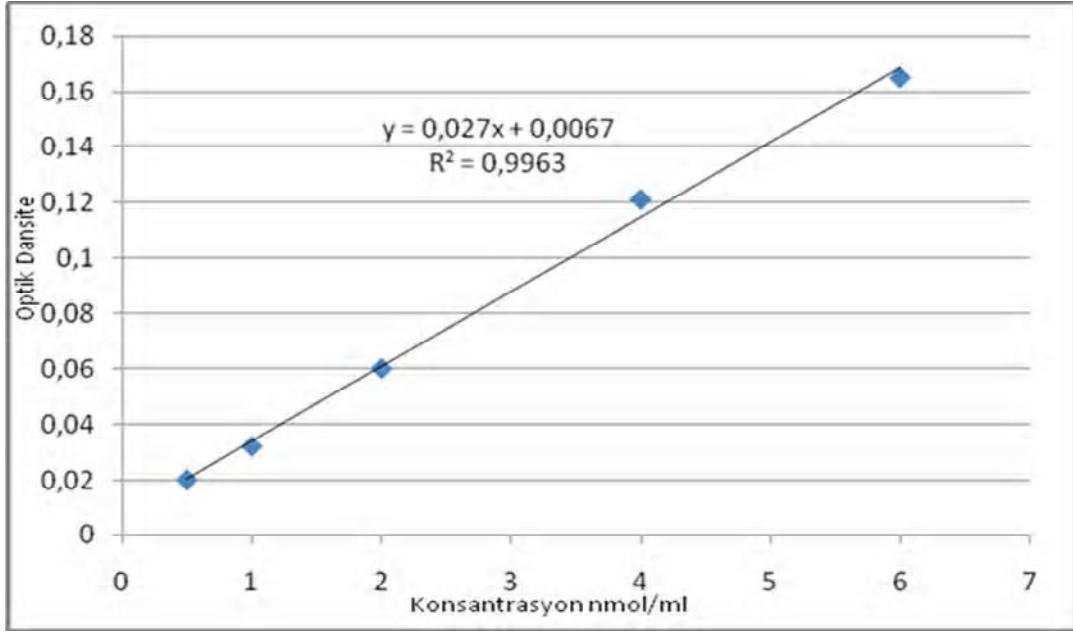
Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama GPx düzeyleri **Şekil 4.3'**de gösterilmiştir.



Şekil 4. 3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama GPx düzeyleri.

4.5. MDA ÖLÇÜM SONUÇLARI

Kalibrasyon ve lineerite çalışmaları için 0.5-1-2-4-6 nmol/ml konsantrasyonlarındaki MDA standartlarına ait standart eğri ve doğrusallık denklemi **Şekil 4.4’de** verilmiştir.



Şekil 4.4. MDA kalibrasyon ve doğrusallık eğrisi.

Kontrol grubunun ortalama MDA düzeyi (3.80 ± 0.08) ile hastaların tedavi öncesi ortalama MDA düzeyi (4.90 ± 0.07) karşılaştırıldığında; hastaların tedavi öncesi ortalama MDA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Hastaların tedavi öncesi ile kontrol grubunun ortalama MDA düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.2'** de verilmiştir.

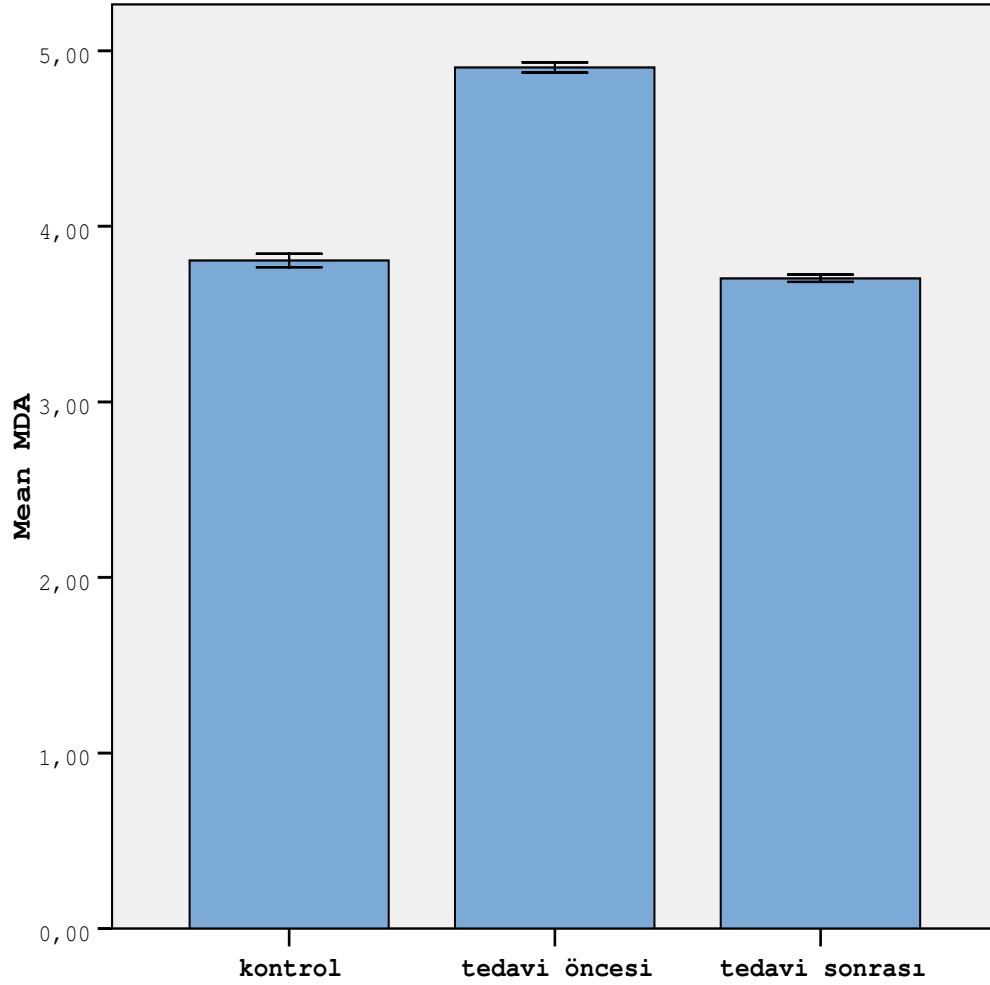
Hasta grubunda cinsiyetlere göre tedavi öncesi ortalama MDA düzeyleri (erkeklerde: 4.90 ± 0.07 , kadınlarda: 4.90 ± 0.06) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Aynı şekilde tedavi sonrası ortalama MDA düzeylerinin (erkeklerde: 3.70 ± 0.003 , kadınlarda: 3.71 ± 0.05) karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama MDA düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması **Tablo 4.3'de** gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama MDA düzeyleri (4.90 ± 0.07 ve 3.70 ± 0.04) karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama MDA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama MDA düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

Kontrol grubunun ortalama MDA düzeyi (3.80 ± 0.08) ile hastaların tedavi sonrası ortalama MDA düzeyi (3.70 ± 0.04) ile karşılaştırıldığında; kontrol grubunun ortalama MDA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu

($p < 0.05$). Hastaların tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama MDA düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

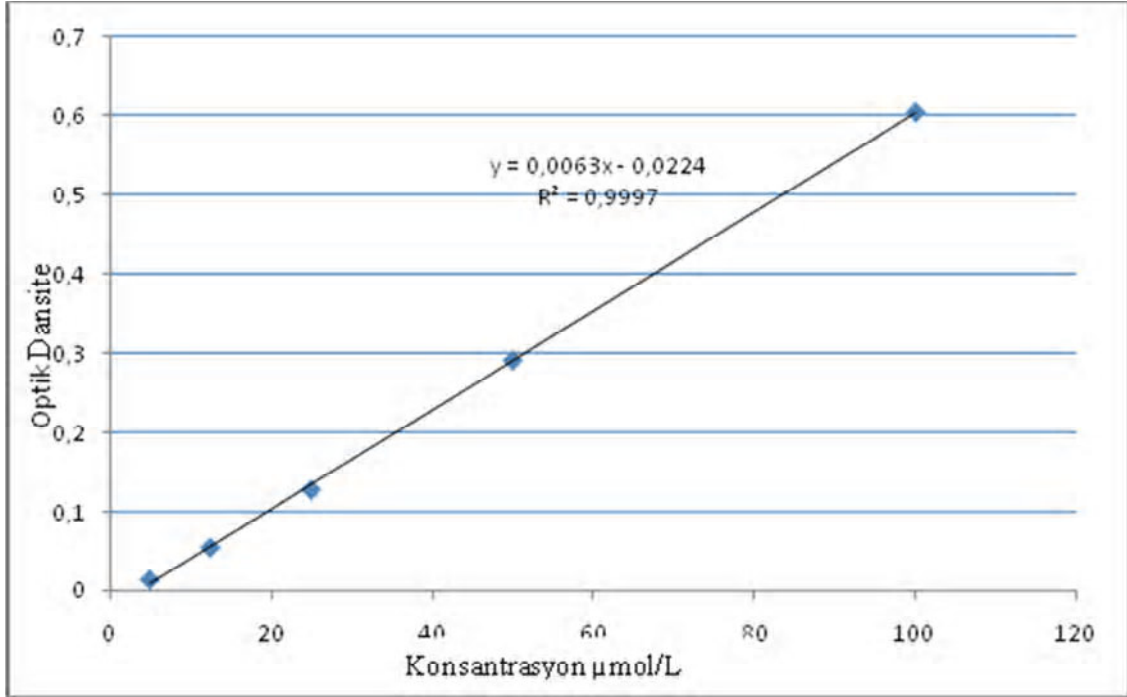
Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama MDA düzeyleri **Şekil 4.5'**de gösterilmiştir.



Şekil 4. 5. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama MDA düzeyleri

4.6. NO[•] ÖLÇÜM SONUÇLARI

Kalibrasyon ve lineerite çalışmaları için 5-12.5-25-50-100 µmol/L konsantrasyonlarındaki nitrit standartlarına ait standart eğri ve doğrusallık denklemi **Şekil 4.6**'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Nitrit kalibrasyon ve doğrusallık eğrisi

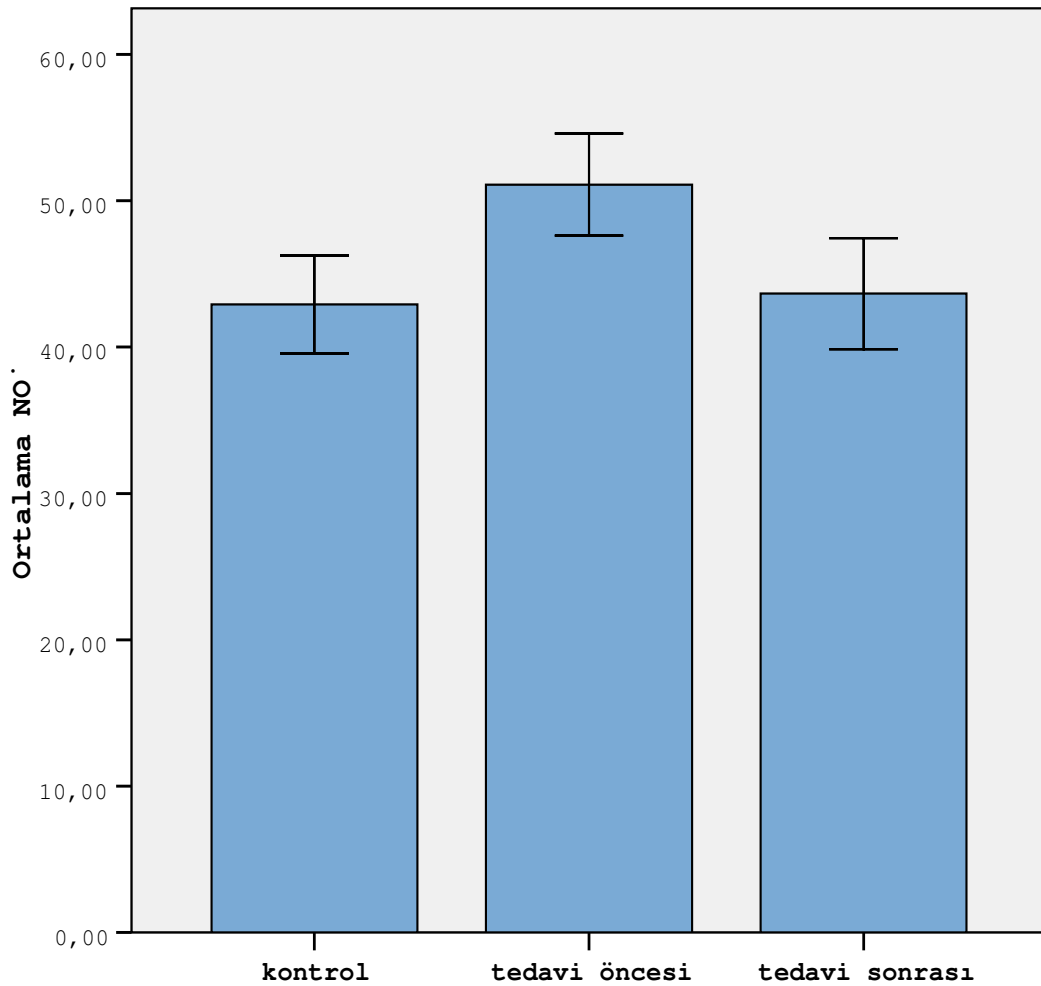
Kontrol grubunun ortalama NO[•] düzeyi ile (42.93±7.15) hastaların tedavi öncesi ortalama NO[•] düzeyi (52.27±8.22) karşılaştırıldığında; hastaların tedavi öncesi ortalama NO düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu (p<0.05). Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ortalama NO[•] düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.2'** de verilmiştir.

Hasta grubunda cinsiyetlere göre tedavi öncesi ortalama NO[•] düzeyleri (erkeklerde: 53.27±8.40, kadınlarda: 50.18±7.86) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Aynı şekilde tedavi sonrası ortalama NO[•] (erkeklerde: 46.33±8.00, kadınlarda: 41.25±7.34) düzeylerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama NO[•] düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması **Tablo 4.3'**de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama NO[•] (52.27 ± 8.22 ve 43.66 ± 7.89) düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ortalama NO[•] düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama NO[•] düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

Kontrol grubunun ortalama NO[•] düzeyi (42.93 ± 7.15) ile hastaların tedavi sonrası ortalama NO[•] düzeyi (43.66 ± 7.89) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hastaların tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama NO[•] düzeylerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'** de verilmiştir.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun NO[•] ortalama düzeyleri **Şekil 4.7'**de gösterilmiştir.



Şekil 4. 7. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubunun ortalama NO[•] düzeyleri

4.7. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİ, TEDAVİ SONRASI İLE KONTROL GRUBUNUN ORTALAMA SOD, CAT, GPx, MDA VE NO[•] DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4.2. Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ortalama SOD, GPx, MDA, NO[•] ve CAT düzeylerinin karşılaştırılması (a: $p<0.05$, b: $p>0.05$) (sonuçlar; ortalama $\pm$ SD) (n: kişi sayısı).

	SOD	CAT	GPx	MDA	NO [•]
Kontrol (n=18)	8.20 $\pm$ 0.46	3.10 $\pm$ 0.10	140.43 $\pm$ 6.07	3.80 $\pm$ 0.08	42.93 $\pm$ 7.15
Tedavi Öncesi (n=18)	10.37 $\pm$ 0.32	3.82 $\pm$ 0.10	136.89 $\pm$ 6.96	4.90 $\pm$ 0.07	52.27 $\pm$ 8.22
p	<0.001 ^a	<0.001 ^a	0.113 ^b	<0.001 ^a	0.001 ^a

Tablo 4.3. Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama SOD, CAT, GPx, MDA ve NO[•] düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması (a: $p<0.05$, b: $p>0.05$) (sonuçlar; ortalama $\pm$ SD) (n: kişi sayısı).

	Tedavi Öncesi					Tedavi Sonrası				
	SOD	CAT	MDA	GPx	NO	SOD	GPx	MDA	NO [•]	CAT
Erkek (n=7)	10.39 $\pm$ 0.27	3.80 $\pm$ 0.10	4.90 $\pm$ 0.07	135.74 $\pm$ 7.20	53.27 $\pm$ 8.40	8.32 $\pm$ 0.15	136.64 $\pm$ 3.34	3.70 $\pm$ 0.003	46.33 $\pm$ 8.00	3.26 $\pm$ 0.08
Kadın (n=11)	10.40 $\pm$ 0.38	3.81 $\pm$ 0.11	4.90 $\pm$ 0.06	139.23 $\pm$ 6.25	50.18 $\pm$ 7.86	8.36 $\pm$ 0.23	141.98 $\pm$ 3.15	3.71 $\pm$ 0.05	41.25 $\pm$ 7.34	3.21 $\pm$ 0.12
p	0.970 ^b	0.734 ^b	0.876 ^b	0.252 ^b	0.396 ^b	0.637 ^b	0.002 ^a	0.650 ^b	0.168 ^b	0.378 ^b

Tablo 4.4. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama SOD, CAT, GPx, MDA ve NO[•] düzeylerinin karşılaştırılması (a: $p<0.05$, b: $p>0.05$) (sonuçlar; ortalama $\pm$ SD) (n: kişi sayısı).

	SOD	CAT	GPx	MDA	NO [•]
Tedavi Öncesi (n=18)	10.37 $\pm$ 0.32	3.82 $\pm$ 0.10	136.89 $\pm$ 6.96	4.90 $\pm$ 0.07	52.27 $\pm$ 8.22
Tedavi Sonrası (n=18)	8.34 $\pm$ 0.19	3.23 $\pm$ 0.11	139.45 $\pm$ 4.17	3.70 $\pm$ 0.04	43.66 $\pm$ 7.89
p	<0.001 ^a	<0.001 ^a	0.127 ^b	<0.001 ^a	<0.001 ^a

Tablo 4.5. Kontrol grubu ile hastaların tedavi sonrası ortalama SOD, CAT, GPx, MDA ve NO[•] düzeylerinin karşılaştırılması (a: $p<0.05$, b: $p>0.05$) (sonuçlar: ortalama $\pm$ SD) (n: kişi sayısı).

	SOD	CAT	GPx	MDA	NO[•]
Kontrol (n=18)	8.20 $\pm$ 0.46	3.10 $\pm$ 0.10	140.43 $\pm$ 6.07	3.80 $\pm$ 0.08	42.93 $\pm$ 7.15
Tedavi Sonrası Hasta (n=18)	8.34 $\pm$ 0.19	3.23 $\pm$ 0.11	139.45 $\pm$ 4.17	3.70 $\pm$ 0.04	43.66 $\pm$ 7.89
p	0.005 ^a	<0.001 ^a	0.584 ^b	<0.001 ^a	0.764 ^b

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık %21'ini etkileyen, en önemli hastalıklar sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. sırada yer alan yaygın bir psikiyatrik hastalıktır. Birçok alt tipleri arasında major depresif bozukluk en sık tanı konulan tipidir (81). Günümüzde, klinisyenlerin çoğu SSRI'ları depresyonun ilk basamak tedavisi olarak kabul etmektedir.

Vücudun normal biyolojik fonksiyonlarında bile oluşan ve antioksidan sistemlerce ortadan kaldırılan serbest radikaller, patolojik durumlarda daha da artmaktadır. Bu radikallerin, aralarında majör depresyonun da bulunduğu nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezinde önemli oldukları düşünülmektedir. Artmış hidroksil ve süperoksit anyon çiftlerinin, beyinde antioksidan mekanizmaların yetersizliğine bağlı yok edilememesi sonucu depresif hastalarda oksidatif stres artmaktadır (82-86). Yapılan son çalışmalarda, majör depresyonlu hastalarda serum malondialdehit (MDA) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum majör depresyonlu hastalarda artmış oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonu ve buna bağlı gelişen membran hasarının bir göstergesidir (86).

Lohr ve ark. yaptıkları bir çalışmada glial hücrelerin en önemli serbest radikal kaynağı olduğu ve bu hücreler tarafından üretilen serbest radikallerin nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili oldukları bildirilmiştir (87).

Van der Vliet ve Bast birlikte yaptıkları bir çalışmada artmış serbest radikal üretiminin fosfolipid destrüksiyonuna yol açabileceğini, nöron membran viskozitesini değiştirebileceğini ve membran viskozitesindeki değişimin sonucunda da serotoninergic reseptör fonksiyonunun etkilenebileceğini bildirmişlerdir (88). Britt ve ark. yaptıkları çalışmanın sonucunda, MDA'nın serotoninin reseptör üzerindeki bağlanma bölgesi için inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (89).

Delicostantineus ve ark. depresif hastalarda NO' düzeyinin arttığını bildirmişlerdir (89). Abdalla ve ark. yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında eritrosit SOD aktivitesinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (64). Diğer taraftan; Cohen ve ark. şizofrenik hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmada SOD aktivitesi ve toksik oksijen metabolit düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (91).

Kuloğlu ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında şizofrenik hastalarda plazma MDA, eritrosit SOD ve GPx düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bipolar hastalarda ise MDA düzeylerinin yüksek olduğunu, SOD ve GPx düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (92).

Atmaca ve ark. yaptıkları bir çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sosyal fobili hastalarda eritrosit SOD, CAT, GPx ve MDA seviyelerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu parametrelerin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (93).

Manuel y Keenoy ve ark. kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda SOD, CAT ve GPx düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (94). Diğer yandan; Sofic ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi almamış depresyonlu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında SOD, CAT ve GPx düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (95).

Özcan ve ark. yaptıkları çalışmada bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda CAT ve GPx düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (67). Lesgards ve ark. fizyolojik strese maruz kalan olgularda SOD, CAT ve GPx düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir (96).

Mukherjee ve ark. yaptıkları bir çalışmada hiç tedavi almamış psikotik hastalarda SOD düzeylerinin düşük olduğunu, CAT ve GPx düzeylerinin ise değişmediğini bildirmişlerdir (97).

Ranjekar ve ark. şizofrenik hastalarda SOD, CAT ve GPx düzeylerinin düşük olduğunu, bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda ise SOD ve CAT düzeyleri düşük bulunurken, GPx düzeyinin değişmediğini bildirmişlerdir (98). Kodydkova ve ark. yaptıkları bir çalışmada depresyonlu kadınlarda eritrosit CAT düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (99). Diğer taraftan; Szuster-Ciesielska ve ark. majör depresyonlu hastalarda serum CAT düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (100).

Affektif bozukluklarda oksidan/antioksidan sistem dengesindeki değişimlerle ilgili literatürlerin gözden geçirilmesinden de anlaşılacağı gibi bu konuda veriler tartışmalıdır. Sadece depresyonlu hastalarla ilgili yapılan tüm çalışmalarda MDA ve NO[•] düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında majör depresyonlu hastalarda tedavi öncesinde plazma NO[•] ve MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu.

Depresyonlu hastalarda antioksidan enzimlerle ilgili yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmada ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında majör depresyonlu hastalarda tedavi öncesi plazma SOD ve CAT düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu, GPx düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu.

Depresyonlu kadınlarda eritrosit CAT düzeylerini düşük bulan Kodydkova ve ark. çalışmasının aksine bu çalışmada majör depresyonlu hastalarda tedavi öncesi plazma SOD, CAT, GPx, MDA ve NO[•] düzeyleri arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Jeding ve ark. bazı nöroleptik ilaçlarla yaptıkları bir çalışmada bu ilaçların hidroksil radikallerini temizleyerek veya lipid peroksidasyonunu modifiye ederek antioksidan aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır (101).

Chrapko ve ark. major depresyonlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, bu hastalarda tedavi öncesi yüksek olan plazma NO[•] metabolit düzeyinin paroksetin tedavisinden sonra azaldığını göstermişlerdir (102).

Bilici ve ark. yaptıkları bir çalışmada, melankolik majör depresyonlu hastalarda eritrosit SOD, CAT, GPx ve MDA düzeyleri ile serum MDA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre arttığı, üç aylık SSRI tedavisi sonrası bu parametrelerin normal düzeylere indiği gösterilmiştir. Antioksidan enzim aktivitesinin, SSRI tedavisinin izlenmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (85).

Herken ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında majör depresyonlu hastalarda SOD seviyelerinin düşük, NO[•] seviyelerinin anlamlı düzeyde olmasa da yüksek olduğunu, 8 haftalık antidepresan tedaviden sonra SOD düzeylerinin arttığını, NO düzeylerinin ise azaldığını bildirmişlerdir (103).

Khanzode ve ark. yaptıkları çalışmada, depresyonlu hastalarda fluoksetin ve sitalopram tedavileri sonrasında, SOD ve MDA düzeylerinin anlamlı ölçüde gerilediğini bildirmişlerdir (79). Atmaca ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmada sosyal fobili hastalarda SOD, CAT, GPx ve MDA düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Sekiz haftalık sitalopram tedavisi sonrası antioksidan enzim ve MDA düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (104).

Sarandol ve ark. bir çalışmada da majör depresyonlu hastalarda eritrositlerin oksidatif strese maruz kalmalarının bir göstergesi olarak plazma MDA düzeylerinin yükseldiği, eritrosit SOD aktivitesinin arttığı ve 6 haftalık antidepresan tedavinin bu parametreleri etkilemediği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SOD aktivitesiyle hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (105).

Özgöçmen ve ark. fibromyaljili hastalarda yaptıkları bir çalışmada, 8 haftalık sertralin tedavisinin SOD aktivitesini azalttığını ancak MDA düzeylerini etkilemediğini bulmuşlardır (106).

Song ve ark. yaptıkları depresyon oluşturulan ratlarda CAT ve GPx aktivitelerinin azaldığını, bunun yanında SOD aktivitesinin anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir. Kronik desipramin ve lityum tedavisiyle CAT aktivitesinin belirgin düzeldiğini, GPx aktivitesinin desipramin ile düzeldiğini, lityum tedavisinden etkilenmediğini, SOD aktivitesinin ise desipramin tedavisinden etkilenmediğini, bunun yanında lityum ile düzeldiğini bildirmişlerdir (107).

Li ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda amitriptilin, doksepin, bupropion ve venlafaksin gibi antidepresan ilaçların SOD gen ekspresyonunu artırdıklarını ve böylece depresyonda indüklenmiş olan serbest radikal hasarına karşı nöroprotektif etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (108).

Galecki ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında depresyonlu hastalarda eritrosit MDA, SOD, GPx ve CAT seviyelerinin yüksek olduğunu, 20 mg/gün dozunda 3 aylık fluoksetin tedavisinin bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir. SOD ve CAT aktivitelerindeki artışın, depresif hastalarda artan ROS üretimini kompanse etmeye yönelik olabileceğini ileri sürmüşlerdir (109).

Akyol ve ark. şizofrenik hastalarda düşük veya çok yüksek doz haloperidol tedavisinin plazma SOD düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir (110). Diğer taraftan başka bir çalışmada Reddy ve ark. tipik antipsikotiklerle kronik tedavi gören şizofrenik hastalarda SOD düzeylerinin yüksek, CAT düzeylerinin düşük olduğunu, GPx düzeylerinin ise değişmediğini bildirmişlerdir. Tipik antipsikotiklerle tedavinin vücuttaki SOD ve CAT dengesini değiştirebileceğini, GPx düzeylerini ise etkilemediğini ileri sürmüşlerdir (111).

Çalışmamızda tedavi öncesi SOD aktivitesinin kontrollere göre yüksek bulunması majör depresyonda süperoksit radikallerinin oluştuğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda da majör depresyonlu hastalarda artmış serum SOD aktivitesine ve thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) düzeylerine rastlanmıştır. Majör depresyonda kan lökosit apoptozunda artış olur. Polimorfonükleer hücrelerle beraber (PMNs), bu hücrelerden salınan ROS ile beraber oksidan-antioksidan sistem incelendiğinde; depresyon hasta grubunda PMNs den daha fazla ROS salındığı; ve serumda SOD ve katalaz aktivitesinde artış olduğu görülmüştür. Aşırı süperoksit anyon oluşumunun PMNs apoptozu ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (63).

Süperoksit radikallerinin temizlenmesinde görev alan SOD aktivitesi sonucu meydana gelen hidrojen peroksit; muhtemelen katalazı aktif hale getirmektedir. Oluşan hidrojen peroksit ise CAT aktivitesi sonucu ortadan kaldırılmaktadır.

Major depresyonda antioksidan glutatyon miktarının azalacağından hareketle GPx aktivitesinde de fazla bir değişiklik olmayacağı öngörülebilir.

Affektif bozuklukların tedavisinde kullanılan değişik ilaçların oksidan/antioksidan sistem dengesine etkileriyle ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada majör depresyonlu hastalarda 6 haftalık 20 mg/gün essitalopram tedavisi sonrası ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu. Plazma GPx düzeyleri açısından ise tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeyleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte; tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası plazma GPx düzeylerinin kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu.

Kontrol grubu ile tedavi sonrası plazma SOD, CAT düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası SOD ve CAT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak 6 hafta 20 mg/gün dozda essitalopram kullanımı ile kontrol düzeylerine kadar inilemese de tedavi öncesi yüksek olan bu düzeylerin azaldığı görülmüştür. Kontrol grubu ile tedavi sonrası plazma MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası MDA düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubu ile tedavi sonrası plazma GPx ve NO[•] düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı bulundu.

Sonuç olarak; araştırdığımız kadarıyla majör depresyonlu hastalarda tedavi öncesi ve essitalopram tedavisi sonrası plazma SOD, CAT, GPx, MDA ve NO[•] düzeylerinin toplu olarak değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadık. Affektif bozukluğu olan hastalarda oksidan/antioksidan sistemlerin tedavi öncesi düzeyleri ve verilen tedavilerin bu düzeylere etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalarda elde edilen veriler arasında da çelişkiler bulunmaktadır. Bu çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında majör depresyonlu hastalarda tedavi öncesi plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, GPx düzeyleri açısından ise anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. 6 haftalık 20 mg/gün dozunda essitalopram tedavisinin plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü, GPx düzeylerine ise etkisiz olduğu bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi sonrası plazma SOD ve CAT düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek, MDA düzeylerinin ise daha düşük olduğu, bununla birlikte; GPx ve NO[•] düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca; majör depresyonlu

hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma SOD, CAT, MDA ve NO[•] düzeylerine cinsiyetin etkisinin olmadığı, tedavi sonrası GPx düzeylerinin ise kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Depresif hastalarda bu parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin değerlendirilerek, tedavinin takibinde kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesi, klinik önemlerinin net olarak ortaya konulabilmesi için daha fazla hasta ile yapılan çalışmalar faydalı olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourt edition, Washington D.C.,1994.
2. Sayıl I. Devrimci HO: Suicide and suicide attempts in Turkey. Results of the WHO/Euro Multicentre Study of Suicidal Behavior, 2001.
3. Turan E. Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi: Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar. Sempozyum Dizisi No:62. 2008 ss 25-30.
4. Işık E. Depresyon, tedavi yaklaşımları ve antidepresan ilaçlar. Gazi Üniversitesi Yayınları. 2006. ss 69-75.
5. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwirstman HE, Shelton RC, Baird RP, Nash JL. Mood disorders. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B (eds), Current Diagnosis and Treatment in Psychiatry. Tokyo, McGraw Hill. 2000; pp 290-328.
6. Seligman MEP. Helplessness. Freeman, San Francisco. 1975
7. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM. A cholinergic adrenergic hypothesis of mania and depression. Lancet. 1972; 2: 623-635.
8. Jimerson DC. Role of dopamin mechanisms in the afeective disorders. In; Meltzer HY (eds), Psychopharmacology, Raven Press, the third generation progress. New York. 1987.
9. Willner P. Dopamin and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies. Brain Research Rev. 1985; 6: 211.

10. Janowsky DS, Risch SC. Role of acetylcholine mechanisms in the affective disorders. In: Meltzer HY (eds), Psychopharmacology, Raven Press, the third generation progress. New York. 1987.
11. Berrettini WH, Post RM. GABA in affective illness. In: Post RM, Ballenger JC (eds), Neurobiology of Mood Disorders. Baltimore, London. 1984; pp 31-36.
12. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of SSRI in psychiatric disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psy. 2003; 27: 85-102.
13. Janowsky DS, Golden RN, Rapaport M. Neurochemistry of depression and mani. In: Georgotas A, Cancro R (eds), Depression and Mani. New York. 1988; pp 244-264.
14. Emanuelsson BM, Walleus H. Determinations of 5-HIAA and HVA in human CSF with monitoring of probenecid levels in CSF and plasma. Psychopharmacology. 92: 144-149.
15. Brown SL, Bleich A, Van Praag M. The monoamine hypothesis of depression: the case for serotonin. In: Brown SL, Van Praag HM (eds), Psychiatric Disorders. New York. 1990; pp 91-128.
16. Van Praag HM, Kahn R, Asnis GM. Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. J Affect Disorders. 1987; 13: 1-8.
17. Goodnick PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders. J Psychopharmacol. 1998; 12: 5-20.
18. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. Int J Clin Pract. 2005; 59(12): 1428-1434.
19. Hariri AG, Ceylan ME. Depresyonda ilaç tedavisi: özgül serotonin geri alım engelleyicileri. Duygudurum Dizisi. 2003; 7: 339-345.
20. Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update. Clin Ther. 1997; 19: 1135-1250.
21. Duran A. Psikiyatride ilaçla tedavi. Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi no: 62. 2008; ss 275-302.
22. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH. Principles and practice of psychopharmacotherapy. 1994.
23. Lejoyeux M, Leon E, Ades J. The serotonin syndrome. Focus on depression and anxiety 1995; 6 issue 1: 4-11.
24. Bernstein JG. Handbook of drug therapy in psychiatry. Part 1 and 2. Mosby-Year book, Inc. Missouri. 1995.
25. Garnier R, Azoyan P, Chataigner D. Acute fluvoksamin poisoning. J Int Med Research. 1993; 21: 197-208.
26. Aberg-Wistedt A. The antidepressant effects of 5-HT uptake inhibitors. BJ Psychiatry. 1989; 155 (suppl 8): 32-40.

27. Stahl SM. Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology. In: Stahl SM, Grady MM (eds), the third edition. San Diego, California. 2008; pp 70-77.
28. McRae AL. Escitalopram. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002; 3(8):1225-1229.
29. Braestrup C, Connie S. Escitalopram: a unique mechanism of action. *Int J Psy Clin Prac*. 2004; 8: 11-13.
30. Culpepper L. Escitalopram: A new SSRI for the treatment of depression in primary care. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002; 4: 209-214.
31. Sanchez C, Tottrup BL. The S-enantiomer of citalopram is a highly selective and potent serotonin reuptake inhibitor. Presented at the annual meeting of the society for biological psychiatry. 2000; pp 11-13. Chicago, III.
32. Burke WJ. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002; 11(10): 1477-1486.
33. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(4): 281-290.
34. Lisa L, Von Moltke et al. Escitalopram (S- Citalopram) and metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects and comparison to R-Citalopram. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics DMD*. 2001; 29: 1102-1109.
35. Callahan AM, Fava M, Rosenbaum JF. Drug interactions in psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am*. 1993; 16: 647-671.
36. Nemeroff CB, de Vane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*. 1996; 153: 3.
37. Sheldon RP. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(1): 1-22.
38. Bains J.S, Shaw C.A. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res. Rev*. 1997.; 25(3): 335-358
39. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, Christophe A. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord*. 2000; 58(3): 24-26.
40. Eşsizoglu A, Yıldırım EA. Ruhsal bozuklukların psikobiyolojisinde nitrik oksit. *Dicle Tıp Dergisi*. 2009; 36(1): 67-74.
41. Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide: actions and pathological roles. *The Neuroscientist*. 1995; 1: 7-18.
42. Reis EA, Oliveira S, Lamers ML, Netto CA, Wyse ATS. Arginine administration inhibits hippocampal Na⁺, K⁺-ATPase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Brain Res*. 2002; 951: 151-157.

43. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. Nature. 1988; 336(6197):385-388.
44. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, 2nd edn. Cambridge University Press. 2000; pp 123-125.
45. Wood PL, Emet MR, Rao TS. Nitric oxide mediates N-methyl-D-aspartate, quisqualate and kainate dependent increases in cerebellar cyclic GMP in vivo. *J Neurochem*. 1990; 55: 346-348.
46. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol*. 2001; 64: 51-68.
47. Kopf SR, Benton RS, Kalfin R, Giovannini MG, Pepeu G. NO synthesis inhibition decreases cortical ACh release and impairs retention of a conditioned response. *Brain Res*. 2001; 894: 141-144.
48. Çimen F, Ulubaş B, Eryılmaz T, Bilgin G. Sigara içenlerde lipid peroksidasyonu, antioksidan aktivite ve solunum fonksiyon testleri. *T Klin Tıp bilimleri*. 2002; 22: 292-296.
49. Dawson TM, Brecht DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 7797-7801.
50. Yıldız F, Ulak G, Erdeb BF, Gacar N. Anxiolytic-Like Effects of 7-Nitroindazole in the Rat Plus-Maze Test. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000; 65: 199-202.
51. Dunn RW, Corbett R, Fielding S. Effects of 5-HT 1A receptor antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze. *Eur J Pharmacol*. 1989; 169: 1-10.
52. Willner P. The validity of animal models of depression . *Psychopharmacology*. 1984; 83: 1-16.
53. Yıldız F, Erden BF, Ulak G, Utkan T, Gacar N. Antidepressant like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*. 2000; 65: 199-202.
54. Heiberg IL, Wegener G, Rosenberg R. Reduction of cGMP nitric oxide has antidepressant like effects in the forced swimming test in rats. *Behav Brain Res*. 2002; 134: 479-484.
55. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995; 35: 213-233.
56. Ozturk A, Baltacı AK, Mogulkoc R, Oztekin A, Sivrikaya A, Kurtoglu E, Kul A. Effects of zinc deficiency and supplementation on malondialdehyde and glutathione levels in

- blood and tissue of rats performing swimming exercise. *Biological Trace Element Research*. 2003; 94: 157-166.
57. Yarıktaş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. 2003; 10: 65-67.
 58. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M. Depresyonda malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1999; 10(2): 83-91.
 59. Sarandol E, Sarandol A, Altın A, Güllüçayır S, Dirican M, Kırılı S. Majör depresif bozukluk oksidatif stres ile seyreder. 19. Ulusal Biyokimya Kongresi. 2005; 22-25.
 60. Çinkiloğlu E. *Cyprinus Carpio*'da beyin dokusunda, fenthionun, antioksidan savunma sistemi, lipid peroksidasyonu ve asetilkolinesteraz enzim aktivitesine, N-asetilsistein modülatörlüğünde etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana. 2007; ss 3-5.
 61. Kavas GE. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri*, 1989; 9 (1): 1-7.
 62. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
 63. Gümüştas MK, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. *Türkiye' de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*. 2008; 62: 329-340.
 64. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report* 2003; 8(6): 365-370.
 65. Çimen B. *Escherichia coli* enfeksiyonlarında peroksinitrit aracılıklı karaciğer doku hasarının deneysel olarak incelenmesi ve değişik antioksidanların etkisi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. 2003; ss 47.
 66. Kirkman HN, Roifo M, Ferraris AM, Gaetani GF. Mechanisms of protection of catalase by NADPH. Kinetics and stoichiometry, *J Biol Chem*. 1999; 274: 13908-13914.
 67. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stres in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004; 19: 89-95.
 68. Terblanche SE. The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. *Cell Biol Int*. 2000; 23: 749-53.
 69. Perez-Campo R, Lepez-Torres M, Rojas C, Cadenas S, Barja G. A comparative study of free radicals in vertebrates-antioxidant enzymes. *Comp Biochem Physiol*. 1993; 105B (3/4): 749-755.

70. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, VanZanden J, VanBladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2001; 10: 141-152.
71. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanism of action. *Am J Med*. 1994; 97: 5-13.
72. Knapen MFCM, Zusterzeel PLM, Peters WHM, Steegers EAP. Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction. *European Journal of Obstetrics ve Gynecology and Reproductive Biology*. 1999; 82: 171-184.
73. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2000
74. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134:382-389, 1979
75. Y1-Sun, Oberley LW, L1 Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase, *Clin. Chem*. 1988; 34 (3): 497-500.
76. Yasmineh WG, Kaur TP, Blazar BR, Theologides A. Serum catalase as marker of graft-vs-host disease in allogeneic bone marrow transplant recipients:pilot study. *Clin. Chem*. 1995; 41(11): 1574-1580
77. Paglia DE, Valentina WN, Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocte glutathione peroxidase, *J. Lab. Clin. Med.*, 70:158-169, 1967
78. Yoshiko T., Kawada K., Shimada T. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am. J. Obset. Gynecol*. 1979; 135: 372-376
79. Rhodes PM, Leone AM, Francis PL, Struthers AD and Moncada S. The L-arginine:nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 590-6
80. Smarason AK, Alman KG, Young D, Redman CW. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with pre-eclampsia, *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(5):538-43
81. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Rosenzweig Lipson S. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. *NeuroTherapeutics*. 2005; 2:590-611.

82. Ravikumar A, Arun P, Devi KV, Augustinc J, Kurup PA. Isoprenoid pathway and free radical generation and damage in neuropsychiatry disorders. *Indian J Exp Biol.* 2000; 38: 438-446.
83. Yao JK, Reddy RD, Van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and it's therapeutic interventions. *CNS Drugs.* 2001; 15: 287-310.
84. Herken H, Uz E, Ozurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyth free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2001; 6: 66-73.
85. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2001; 88: 69-71.
86. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. *Archives of General Psychiatry.* 1991; 48: 1097-1106.
87. Van der Vliet, Bast A. Effect of oxidative stres on receptors and signal transmission. *Chem Biol Interact.* 1992; 85: 95-116.
88. Britt SG, Chiu VW, Redpath GT, Vandenberg SR. Elimination of ascorbic acid-induced membrane lipid peroxidation and serotonin receptor loss by Trolox-C, a water soluble analogue of vitamine E. *Journal of Receptor Research.* 1992; 12: 181-200.
89. Deliconstantineus S, Villiotou V. NO synthase and xanthine oxidase activities of rabbit brain synaptosomes: peroxynitrite formation as a causative factor of neurotoxicity. *Neurochem Res.* 1996; 21: 51-56.
90. Abdalla DSP, Monteiro HP, Olivera JAC, Bechara CH. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic depressive patients. *Clinical Chemistry.* 1986; 32: 805-807.
91. Cohen MR, Sailer V, McAmis B, Jenkins P. Superoxide dismutase activity in fibroblasts from patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 1986; 21: 43-47.
92. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochemistry and Function.* 2002; 20 (2): 171-175.
93. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry Research.* 2008; 159: 95-100.
94. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant- antioxidant balance in patients with

- chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19: 374-382.
95. Sofic E, Rustembegovic A, Kroyer G, Cao G. Serum antioxidant capacity in neurological, psychiatric, renal diseases and cardiomyopathy. *J Neural Transm.* 2002; 109: 711-719.
 96. Lesgards JF, Durand PH, Lassarre M, Stocker P, Lesgards G, Lanteaume A, Prost M, Lehucher- Michel M. Assessment of lifesyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environ Health Perspect.* 2002; 110: 479-487.
 97. Mukherjee S, Mahadik SP, Scheffer R, Correnti EE, Kelkar H. Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research.* 1996; 19 (1): 19-26.
 98. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research.* 2003; 121: 109-122.
 99. Kodydkova J, Vavrova L, Zeman M, Jirak R, Macasek J, Stankova B, Tvrzicka E, Zak A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical Biochemistry.* 2009; 42: 1368-1374.
 100. Szuster-Ciesielska A, Slotwinska M, Stachura A. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 686-694.
 101. Jeding I, Evans PJ, Akanmu D, Dexter D, Spencer JD, Aruoma OI, Jenner P, Halliwell B. Characterization of the potential antioxidant and pro-oxidant actions of some neuroleptic drugs. *Biochem Pharmacol.* 1995; 49: 359-365.
 102. Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31: 1286-1293.
 103. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase and xantine oxidase in patients with major depression; impact of antidepressant treatment. *Archives of Medical Research.* 2007; 38: 247-22.
 104. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 254: 231-235.

105. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2007; 22: 67-73.
106. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 598-603.
107. Song C, Killeen AA, Leonard BE. Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in neutrophils of sham-operated and olfactory-bulbectomised rats following chronic treatment with desipramine and lithium chloride. *Neuropsychobiology.* 1994; 30: 24-28.
108. Li XM, Chlan FJ, Juorio AV, Bennett VL, Shrikhande S, Bowen RO. Antidepressants upregulate m-RNA levels of the neuroprotective enzyme, superoxide dismutase. *J Psychiatr Neurosci.* 2000; 25: 43-47.
109. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galacka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacological Reports.* 2009; 61: 436-447.
110. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas A. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2002; 26: 995-1005.
111. Reddy R, Mahalik SP, Mukherjee S, Murthy JN. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biological Psychiatry.* 1991; 30 (4): 409-412.

EKLER

Ek 1- Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS).

MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (MADRS)

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzn ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- ☐ 0 Kederli değil
- ☐ 1
- ☐ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- ☐ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Yaygın keder ve hüzn. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- ☐ 5
- ☐ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGİNLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- ☐ 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- ☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- ☐ 3
- ☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- ☐ 5
- ☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- ☐ 0 Normal ya da artmış iştah.
- ☐ 1
- ☐ 2 İştah biraz azalmıştır.
- ☐ 3

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- ☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- ☐ 3
- ☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- ☐ 5
- ☐ 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- ☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- ☐ 3
- ☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- ☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- ☐ 1
- ☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- ☐ 5
- ☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları.

- ☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- ☐ 3
- ☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- ☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- ☐ 1
- ☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- ☐ 3
- ☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri siktir ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Toplam puan:

--	--

EKLER

Ek 2-Hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları.

No	Cinsiyet	Yaş	Medeni Durum	Hastalık Süresi (ay)	Sigara	MADRS		TG	T.Kol	HDL	LDL	Na	K	AST	ALT	sT3	TSH	
						Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası											
1	K	43	Evli	60	Yok	31	13	114	170	215	50	131	139	14	11	1,0	3,1	
2	K	57	Evli	3	Yok	40	18	77	82	263	71	175	140	15	14	2,3	2,7	
3	K	56	Evli	1	Yok	29	14	85	142	149	34	86	140	32	9	1,0	3,0	
4	K	42	Evli	2,5	Yok	38	18	102	70	158	44	100	135	20	12	0,6	2,9	
5	K	53	Evli	7	Yok	46	13	78	195	298	53	206	141	8	22	1,3	2,8	
6	K	46	Evli	8	Yok	32	21	87	92	180	48	113	138	18	12	0,9	2,8	
7	K	38	Evli	1	Var	42	14	108	183	24	41	170	138	26	16	1,2	3,4	
8	K	39	Evli	32	Var	20	24	112	279	178	51	171	136	20	23	1,6	3,1	
9	K	51	Evli	36	Var	33	14	82	248	330	53	227	137	32	31	1,7	3,6	
10	K	34	Evli	54	Var	41	16	101	188	262	52	172	133	23	17	1,9	3,5	
11	K	18	Evli	2	Var	43	19	83	126	196	40	130	141	31	22	1,2	2,6	
12	E	37	Evli	3	Var	48	22	67	192	206	43	124	138	26	20	1,6	3,1	
13	E	53	Evli	9	Yok	23	10	101	126	171	33	112	136	31	35	0,7	3,3	
14	E	43	Evli	5	Yok	38	6	72	77	222	46	160	139	28	33	0,8	3,0	
15	E	27	Evli	24	Yok	33	10	65	141	185	48	108	139	43	43	2	3,3	
16	E	47	Evli	4	Yok	47	22	99	162	222	36	153	138	37	72	1,0	3,2	
17	E	38	Evli	3	Yok	39	17	115	143	210	54	127	139	20	21	1,3	3,0	
18	E	40	Evli	10	Var	48	11	63	183	174	49	99	141	32	15	0,6	2,5	

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU			
	PROTOKOL ADI	Selektif serotonin geri alım inhibitörü grubundan fluvoxamin ve essitalopramın biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi		
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNİYANI / ADI	Yard.Doç.Dr. Behzat Çimen		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi		
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ FIRMA			
	FAZİ			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez	☐ Çok Merkez	☐ Ulusal	☐ Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			Türkçe ☐ İngilizce ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09/26	Karar : 06.01.2009
	Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Yard.Doç.Dr. Behzat Çimen'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tek merkezli araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının sorumlu araştırmacıya ve dekanlık makamına arzına toplanmaya katılan öğretim üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KLAVUZU

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dair	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ümit UKŞAL Başkan	Dermatoloji	E.Ü. Tıp Fak.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sabahattin MUHTARÇIĞLU	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Cigun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat AKSU	Nöroloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	Radyodiagnostik	E.Ü. Tıp Fak.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ	Çocuk Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Cengiz EKMEKÇİOĞLU	Oroloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. DELEBİ	Fizyoloji	E.Ü.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

ÖZGEÇMİŞ

Cihan Banu GÜMÜŞ. 1982 yılında Kayseri’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kayseri’de tamamladı. 2006 yılında Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden mezun oldu. 2007 yılında Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen aynı anabilim dalında yüksek lisans öğrenimine devam etmektedir.