

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon, çökkün duygudurum, ilgi azalması, zihinsel yavaşlama, yoğunlaşma kaybı, karamsar düşünce, tahammülsüzlük, uyku ve iştahta değişiklikler, enerjide azalma gibi çeşitli belirtilerle karakterize bir hastalıktır (1). Depresyonun etiyopatogenezi ile ilgili veriler yıllar içinde artmış olmasına rağmen henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gerçekte antidepresan ilaçların etki mekanizmaları da henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir ve bu konuda elde edilen bilgiler aynı zamanda depresyonun etiyopatogenezine de katkı sağlamaktadır. Depresyonun farmakolojik tedavisi için ilk geliştirilen ilaçlardan olan trisiklik antidepresanlar (TSA) ve mono amino oksidaz inhibitörlerini (MAOI) pek çok ilaç takip etmiş, ancak, yine de günümüzde hastalığın tam olarak tedavisi ve nükslerinin önlenmesi başarılabilmemiş değildir. Mevcut antidepresan ilaçların sık ve bazen ciddi olabilen yan etkileri de göz önüne alındığında bu alandaki yeni ilaç arayışlarının sürmesi şaşırtıcı değildir (2,3). Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) de potansiyel antidepresan ilaçlar olarak giderek daha fazla araştırmacının ilgisini çekmektedir. Depresyon etiyopatogenezinde, aminlere ilave olarak iyon denge

bozukluğunun da rol oynadığına ilişkin kanıtlar bulunması da, bu ilaçların araştırılmasına dair ilgiyi artırmaktadır (4,5,6).

Kalsiyum iyonunun, nörotransmitterlerin sentez ve salınımında, nöronal uyarının ve uzun dönem nöroplastik olayların düzenlenmesindeki rolü bilinmektedir. Ayrıca duygulanım bozukluklarının patofizyolojisinde hücre içi kalsiyumun rolü olduğu, hiperkalseminin depresyonla ilişkili olduğu ve iki uçlu (bipolar) depresif hastaların trombosit ve lenfositlerinde kalsiyumun hücre içi düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir (7,8). İlave olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) kalsiyum düzeyinin, depresyonlu hastalarda yüksek, manik hastalarda, depresyonlu hastalara ve normal gruba göre düşük olduğu tespit edilmiştir (7).

Kalsiyumla yapılan çalışmaların sonuçları, KKB'nin depresyon tedavisi için prelinik ve klinik araştırmalarda kullanılmasına ön ayak olmaktadır. KKB'lerinin antidepresan etkinliğinin araştırılması ile ilgili ilk çalışmalar verapamil ile başlamış, ancak verapamille elde edilen sonuçların çelişkili olması araştırmacıların ilgisini nifedipin ve nimodipin gibi DHP'lere kaydırmıştır (9). DHP'ler ile zorlu yüzme testinde ve diğer öğrenilmiş çaresizlik testlerinde son derece olumlu sonuçlar alınmıştır (9). Araştırmalar, santral sinir sisteminin (SSS) emosyonel süreç için önemli olan limbik bölgesinde, yüksek yoğunlukta DHP bağlayan noktalar olduğunu göstermektedir (10,11).

Tıpta ve teknolojideki ilerlemelerin beklenen yaşam süresini uzatması, ileri yaş hastalıklarının artışı ve polifarmasiyi beraberinde getirmektedir. Polifarmasi nedeniyle günümüzde ilaç etkileşim sorunları ciddi boyutlara ulaşmıştır. Bu nedenle antihipertansif bir ilacın aynı zamanda depresyon tedavisinde yararlı olması klinik açıdan önemli bir üstünlüktür. Böylece depresyonlu hipertansif hastalarda DHP türevi bir ilacın tercih edilmesi hastaya ikili bir yarar sağlayacaktır (12,13).

Bu çalışmanın amacı, DHP türevleri olan nifedipin, nikardipin ve nimodipinin antidepresan etkinliğe sahip olup olmadığını araştırmak ve varsa bu etkinliği mevcut antidepresan ilaçlardan amitriptilin ve fluoksetinle kıyaslamaktır. Bu çalışmada ayrıca, DHP grubu ilaçların grup içi antidepresan etkinlik farklarının olup olmadığı da mukayese edilmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Depresyonun tanımı**

Depresyon, yoğun üzüntü, umutsuzluk, karamsarlık, ilgi azalması, zihinsel yavaşlama, yoğunlaşma kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Klinik görüntü, hastalar arasında ve bazen aynı hastada ataklar arasında bile farklılıklar gösterebilmektedir. Depresyonda ayrıca uyku ve iştah bozuklukları, enerji ve cinsel istekte azalma, normal günlük etkinlikte, beden ısısında ve pek çok hormonal işlevde sapmalar da görülebilmektedir (1).

Evrendeki en karmaşık yapı olan insan beyni, anne karnından başlayarak yıllar içinde gelişimini tamamlayan yaklaşık yüz milyar sinir hücresine sahiptir. Bu sinir hücrelerinin oluşturduğu son derece karmaşık devreler çok çeşitli beyin işlevlerini oluşturmaktadır. İşte bu işlevlerden biri olan duygulanımın, yani mevcut duygusal içeriğin dışı vurulan ifadesinin patolojisi olan depresyon da yıllardır bilim dünyasının önemli ilgi alanlarından birisidir (8).

## 2.2. Depresyonun tarihçesi

Duygudurum bozukluğunun biyolojik temeli ilk kez 5. yüzyılın başlarında tanımlanmıştır (14). Tarihsel süreç içinde Hipokrat (M.Ö. 400) mani ve melankoliyi tanımlamış ve bunları “beynin maddesel hastalıkları” olarak nitelendirmiştir. Böylece biyolojik psikiyatrinin ilk temellerini atan Hipokrat, yemek yemekten hoşlanmama, umutsuzluk, keder, uykusuzluk, sinirlilik ve yorgunluk gibi bulguları melankoli ile ilişkilendirmiştir (14). İbn-i Sina ise Ortaçağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayan bilim adamıdır ve kitaplarında birçok olgu örneği vermiştir (15). Krapel 1899 yılında, Bleuler ise 1930’larda çeşitli sınıflamalar yapmışlardır (16). Kabul edilen çeşitli sınıflamalardan sonra 1994 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) sınıflandırması ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen ICD-10 (Uluslararası Hastalık sınıflandırmaları 10. Baskı) depresyon için günümüzde geçerli sınıflandırma sistemleri olarak kabul edilmiştir (1).

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM IV sınıflandırmasında duygudurum bozuklukları; depresif bozukluklar ve iki uçlu bozukluklar olarak 2 ana gruba ayrılmıştır (Tablo I).

**Tablo I.** Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen DSM-IV sınıflandırmasına göre duygudurum bozukluklarının türleri (7,17).

I. Depresif bozukluklar	II. Bipolar bozukluklar
* Majör depresif bozukluk (majör depresyon)	* Bipolar I bozukluk (manik, majör depresif)
* Distimik bozukluk (distimia)	* Bipolar II bozukluk (hipomanik, majör depresif veya karma )
* Diğer (atipik) depresif bozukluklar ve madde/ilaç veya genel tıbbi durumlara bağlı duygulanım bozuklukları	*Siklotimik bozukluk (siklotimia) *Diğer (atipik) bipolar bozukluklar

Majör depresyon tanısında da Amerikan Psikiyatri Derneği'nin yayınladığı standart klinik kriterler alınır.

### **2.3. Depresyonun görülme sıklığı**

Depresyon, tüm hastalıklar içinde %4,4 oranında görülmektedir (18). Bu oran iskemik kalp hastalığı ve ishal ile aynıdır. Herhangi bir anda toplumun yaklaşık %5-6'sı depresyondadır (18). Yaşam boyu yaygınlığı (prevalansı) %10 olarak bildirilmektedir (19). Ayaktan tedavi edilen hastalarda rastlanması (insidansı) %10 sıklıktaiken yatan hastalarda bu oran %15'dir (16). Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülmektedir. Bunun, kadınların beyin yapısının duygusal alanlarının daha yoğun çalışması ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (18).

Başlangıç genellikle erken yaşta olur ve hastalığın seyri giderek şiddetlenir. Depresyon tanısının gecikmesi ve sık olarak tekrarlanması (%75-80) nedeniyle her zaman etkin tedavi yapılamamaktadır (18). Tedavi edilmemiş olgular, özellikle major depresyonda şiddetli morbidite ve yüksek ölüm riski taşırlar. Bu nedenle intihar, depresif hastalarda en yaygın ölüm sebebidir (diğer ölüm sebepleri sırasıyla kazalar, kalp hastalığı, solunum hastalığı ve felç). Erken tanı ve tedavi, kişiye ruhsal açıdan iyilik sağlaması yanında, intihar riskini azaltmakta ve depresyona bağlı eğitim ve iş kayıplarının da önüne geçmektedir (18).

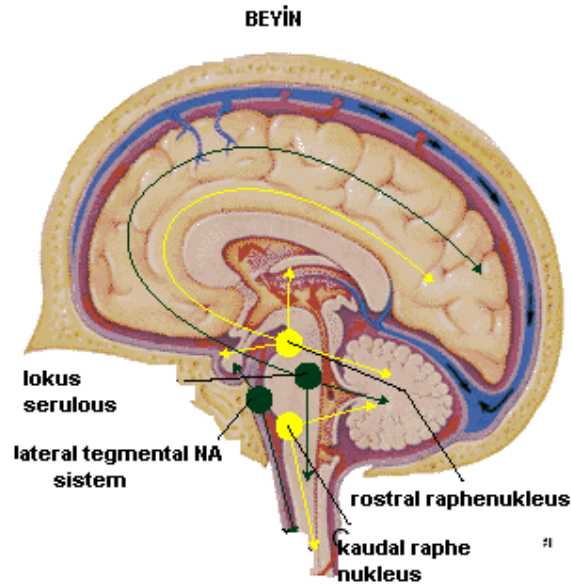
Tüm dünyada yaygın olan, sık olarak karşımıza çıkan ve çeşitli kayıplara neden olan bu hastalığın tedavisine yönelik yoğun çabaların varlığı da şaşırtıcı değildir. Bilim adamları, psikoterapinin son derece zahmetli ve masraflı olması nedeniyle, depresyonun ilaçla tedavisinin önemini kabul etmektedirler. Bu yüzden 50'li yıllarda TSA'ların keşfi adeta bir devrim niteliğinde olmuştur. O günden bu yana daha etkin ama daha az yan tesire sahip antidepresan ilaç arayışı devam etmektedir (19).

### **2.4. Depresyonun etiyopatogenezi**

Depresyon tedavisi için geliştirilen birçok etkin ilacın keşfine ve konuya ilişkin yoğun araştırmalara rağmen henüz depresyonun altında yatan neden/nedenler tam olarak ortaya çıkartılamamıştır. Şu anki verilerimiz, depresyonun kısmen kalıtsal olduğu ve özellikle erken yaşta görülen ve tekrarlayan tiplerinde ailesel riskin yüksek olduğu yönündedir (19). Ancak henüz anormal

spesifik bir gen tanımlanamamıştır ve hormon sentezi, salınımı veya kontrolünde spesifik bir nörotransmitter hasarı belirlenememiştir (18).

Etyopatogenez tam olarak tanımlanamasa da bu konuda çeşitli hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden en iyi bilineni yaklaşık 30 yıl önce ortaya atılmış olan biyojenik amin hipotezidir (16). Biyojenik amin hipotezinin başlangıç noktası, Fries'in rezerpinin, yüksek tansiyon tedavisinde kullanımı esnasında depresyona neden olmasını rapor etmesidir. Fries bu gözlemlerine dayanarak, beyin monoaminleri ile depresyon arasında ilişki olabileceğini öne sürmüştür (16). İlk görüşler, noradrenalin, serotonin ve dopaminde odaklanmıştır ve depresyonun bu monoaminlerin eksikliği sonucu meydana geldiği iddia edilmiştir. Bu monoaminlerden esas önemli olanların serotonin ve noradrenalin olduğu, dopamin eksikliğinin depresyona katkısının ise sınırlı olduğu ileri sürülmüştür (16). Beyinde serotonin ve noradrenalinin üretim ve dağılım alanlarında biyokimyasal bozulma sonucu depresyonun çeşitli formları görülür (Şekil 1).



**Şekil 1.** Serotonin ve noradrenalin (NA) üretim ve dağılım bölgeleri. (Sarı alanlar serotonerjik, yeşil alanlar noradrenerjik bölgeler ).

Biyojenik amin varsayımına rezerpinden başka MAOI'lerinin de katkısı olmuştur. Bilindiği gibi rezerpin SSS'ndeki sinir uçlarından amin depolarını boşaltmaktadır. Rezerpinin amin depolarını boşaltması sonucunda depresyon görülmesi, oysaki bu aminlerin yıkımını engelleyen MAOI'lerin depresyonu tedavi etmesi bu hipotezi desteklemektedir. Amin hipotezini destekleyen pek çok gözlem ve deneysel bulgu mevcuttur. Bunlardan bir tanesi, intihar eden depresif hastaların postmortem incelemelerinde, beyinde ve BOS'ta, serotoninin metaboliti olan 5-hidroksi-indol-asetik asit (5-HİAA) miktarında düşme tespit edilmesidir (2). Ayrıca depresif hastalarda, bu monoaminin metabolitlerinin beyinden BOS'a geçişi, idrarla itrahında da değişimler belirlenmiştir . İlave olarak depresyonlu hastalardaki düşük serotonin düzeylerinin antidepresan tedavi sonrası normal düzeye gelmesi de amin hipotezi için önemli kanıtlardandır (16).

Depresyonda serotonin metabolizması dışında çeşitli serotonin reseptörlerinde de sıklık ya da duyarlılık değişimleri olmaktadır. Antidepresanlar kısmen de reseptörler aracılığı ile etki oluşturmaktadır (16). İntihar etmiş major depresyonlu hastaların beyin serotonin düzeyinin ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptör sıklığının azaldığı gösterilmiştir (20). 5HT<sub>1A</sub> reseptörleri üzerinden oluşan antidepresan etki muhtemelen postsinaptik 5HT<sub>1A</sub> reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin anksiyete, depresyon ve demans tedavisinde yararlı olabileceklerine dair bulgular vardır; SSRI ilaçların etki mekanizmaları esas olarak serotonin etkinliğinin artırılmasına bağlı olmakla birlikte, postsinaptik 5HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerini de etkiledikleri gösterilmiştir (20). Nörotransmitterler ya da metabolitlerinin düzeyleri üzerine tartışmalar yerini reseptör düzeyinde "up-regülasyon" ve "down-regülasyon" kavramlarının tartışılmasına bırakmış, bunlar da "beynin on yılı" denilen, 20. yy'ın son yıllarındaki yerlerini, sinyal iletimi ve gen ekspresyonu kavramlarına bırakmışlardır (6).

Depresyon tedavisinde etkin şekilde kullanılan TSA'ların ise depresyon etiyopatogenezinde rolü olduğu iddia edilen noradrenalinin sinir ucundan geri alımı bloke ederek etki oluşturduğu bilinmektedir. Noradrenalinin beyinde oluşturduğu major metabolit 3-metoksi-4-hidroksifeniletilenglikol (MHPG) bazı depresyonlu hastaların idrarında sağlıklı deneklerdekinden daha düşük bulunmuştur (2,20). Gerek deney hayvanlarında ve gerekse klinikte depresyonlu olgularda elektro konvülsif tedavi (EKT) ilaçlar kadar etkin bir yöntemdir.

EKT'nin beyinde noradrenalin döngüsünde uzun süren bir artma yaptığı ve bunun hastalık belirtilerindeki düzelmeye paralel gittiği gözlenmiştir. Ancak amfetaminler ve kokain gibi noradrenalin ve dopamin gerilimini güçlü bir şekilde baskılayan ilaçların ise belirgin bir antidepresan etki göstermemesi de depresyonun tek başına bu hipotezle açıklanamayacağını göstermektedir (5).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar depresyonda serotonerjik ve muhtemelen noradrenerjik sistemde sabit bir etkinlik azalmasından ziyade düzenleme bozukluğunun var olduğu görüşünü desteklemektedir. Şöyle ki; nöronlar asenkron bir şekilde düzensiz ateşleme yapmakta ve nöronlar üzerindeki normal sirkadiyen ritmin düzeni bozulmaktadır, nöromediyatör fazla salıverilse bile noradrenerjik ve muhtemelen serotonerjik sinapslarda, sözü edilen durum nedeniyle uyarı aşırımının verimliliği kaybolmaktadır. Bu durum postsinaptik noradrenerjik ve serotonerjik reseptörlerde düzensiz adaptif değişikliklere de yol açabilmektedir. Bu görüşü önerenler, antidepresan ilaçların nöronal devrelerdeki sözü edilen düzensizliği düzelterek etki ettiğini iddia etmektedirler (5).

Depresif ve normal hastaların BOS'da yapılan doğrudan ölçümleri, monoaminler dışında birçok nöropeptidin de duygulanım bozukluğunda rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Depresif hastaların BOS incelemelerinde somatostatin olarak bilinen, bir hipotalamik hormon olan, somatotropin salınımını inhibe eden faktörün (SRIF) normalden düşük olduğunu göstermişlerdir (21). Özellikle hipotalamus, korteks ve limbik sistemde değişik seviyelerde tespit edilen SRIF, mani ve obsesif kompulsif bozukluğun ilave olduğu duygulanım bozukluklarında ise normalden yüksek düzeyde bulunmuştur (21). Ayrıca, beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-aminobutirikasit (GABA), asetilkolin (Ach), bazı nöropeptidler, nörotropik faktörler, somatostatin, kortikotropin salıveren faktör (CRF) ve tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) depresyon patogenezinin katılımı olduğuna dair pek çok kanıt elde edilmiştir (16,22).

Depresyonlu kişilerin beyinlerindeki enerji transferinin yavaşlamış olması bulgusu da ilginç bir bulgudur (16). Glutamat, GABA, serotonin, noradrenalin ve dopamin depresyonla ilgisi bulunan nörotransmitterlerdir. Bu nörotransmitter sistemler kadar gen transkripsiyon düzenlenmesi ve protein sentezindeki membran bağlı sinyal transdüksiyon sistemleri ve hücre içi sinyal sistemleri depresyon etiyolojisinde rol oynamaktadır (16).

Depresyondaki bozukluğun esas olarak aminlerle ilişkili olduğu ancak aminlerin yanında iyon denge bozukluğunun da patojenezde rol oynayabildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bir çok biyolojik süreçte önemli rol oynayan kalsiyum ve kalsiyum kanallarındaki işlev bozukluklarının organik ya da psikiyatrik bir çok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (4-6). Örneğin hemiplejik migren, epizodik ataksi tip 2 ve spinoserebellar atakside, SSS'deki kalsiyum kanallarının normal düzeninin değiştiği gösterilmiştir (18). Bir klinik çalışmada ise, hücre içi kalsiyum salınım artışının bipolar hastalıkla ilişkili olduğu iddia edilmiştir (8). Örneğin bipolar depresif hastalarda periferik kan hücre bileşenlerinden lenfosit ve trombositlerde hücre içi kalsiyum seviyeleri önemli derecede yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin atakların tetiklenmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (7, 8).

Hücre dışı kalsiyum düzeyindeki değişikliklerle duygulanımdaki değişiklikler, uyanç seviyeleri, düşünce süreçleri ve kavramanın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine hiperkalsemi depresyon, stupor ve koma ile, hipokalsemi ise psikoz, deliryum ve duygudurum irritabilitesi ile bağlantılıdır. Depresyonu tedavi edilen hastalarda BOS'daki kalsiyum düzeyi progresif bir azalma göstermektedir (7).

Sonuç olarak depresyonun etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak eldeki veriler depresyonun tek bir nedene ya da nörotransmitere bağlı olamayacak kadar karmaşık olduğunu, antidepresan etkinin tek bir sistemdeki etkiden ziyade sistemler arasındaki dengenin oluşturulması ile başarılı olacağını göstermektedir (7).

## **2.5. Depresyon tedavisi**

Depresyon tedavisi bu hastalığın sıklığı ve neden olduğu kayıpların büyüklüğü açısından özellikle önem taşımaktadır. Depresyon 2000 yılında Avrupa ve Amerika'da yaşam süresini en çok etkileyen üç sebep arasında sayılmaktadır (23,24). ABD'de depresyonun doğrudan ve dolaylı olarak Amerikan ekonomisine verdiği zarar, 1985 yılında 20.8 milyar dolar, 1990 yılında 77.4 milyarken 2000 yılında 83.1 milyar dolara kadar çıkmıştır. Bunun 7 milyarını ayaktan ya da yatırarak hasta tedavisindeki doğrudan harcamalarla adli psikiyatrideki dolaylı harcamaların, 38 milyar dolarını da üretkenlik kaybı, hastanede ömür boyu yatış, intihar eylemlerinin sonuçları ve hasta ailelerinin bakım masraflarının oluşturduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, depresyondan koruyucu yaklaşımların, hastalığın

kronikleşmeden tedavi edilmesinin ve hastaların hastalık hakkındaki eğitiminin ne kadar önemli olduğu açıktır (23,24).

Tanımlanması tarihsel olan depresyonun tedavisi ise 18. yy'da başlar, ancak modern yöntemlerle tedavisi oldukça yenidir. Antidepresan ilaçların keşfi tamamen tesadüfidir. Depresyonun ve depresif belirti gösterebilen diğer hastalıkların farmakolojik gerçek anlamda antidepresanların gelişimi, ancak son 50 yılda ve oldukça hızlı olarak gerçekleşmiştir. 1950'lerin başında, bir antitüberküloz ilaç olan iproniazidin kullanımı sırasında, hastaların mizaçlarında artış olduğunun gözlenmesinin ve araştırıldığında, bu etkinin doğrudan monoaminoksidaz enziminin inhibe olmasına bağlı geliştiğinin saptanmasının ardından; ilk defa MAOI'leri spesifik bir antidepresan olarak 1952 yılında sentezlenmiştir. Geri dönüşümsüz bağlanmanın yarattığı sakıncalar geri dönüşümlü formların 1980'li yıllarda oluşturulmasını sağlamıştır (Reversible mono-amino-oksidad inhibitörleri; RIMA). TSA'ların yapısını oluşturan iminodibenzil halkası, ilk defa 1898 yılında sentezlenmiş olmasına rağmen; bu yapının biyolojik aktivitesi ise ancak 1950'lerin başında anlaşılabilmiştir. İmipramin ilk defa 1957 yılında İsviçreli psikiyatrist Kuhn tarafından Zürih'deki 2. Dünya Psikiyatri Kongresi'nde spesifik bir antidepresan olarak sunulmuştur. Sonraları, emniyeti ve tolere edilebilirliği açısından daha üstün ilaçların sentezlenmesine yönelik çalışmalar, ilk defa 1987 yılında sentezlenen selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) zimelidin ile sonuç vermiştir. Bu preparat Gulliane Barr sendromuna sebep olduğu anlaşıldıktan sonra terkedilmiştir. İkinci SSRI fluoksetin 1988'de sentezlenmiştir ve bunu da diğerleri izlemiştir. Son on yılda serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI), noradrenerjik spesifik serotoninergik antidepresan (NaSSA), serotonin geri alım inhibitörü ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistleri (SARI),  $\alpha_2$  noradrenerjik antagonist, 5-HT<sub>1A</sub> parsiyel agonistleri, tiazolobenzodiazepinler antidepresanlar ailesine katılmıştır. Son yıllarda fosfodiesteraza bağlı siklik-adenozin-mono-fosfat (c-AMP) inhibisyonu yoluyla antidepresan etkinlik gösterdiği ileri sürülen rolipram ve selektif  $\beta$  reseptör agonisti olan salbutamol ve klenbuterol gibi ilaçlar deneme safhasındadır (25). Antidepresan ilaçların tarihsel gelişimi Tablo II'de verilmiştir.

**Tablo II.** Tarihsel Gelişimi İçinde Antidepresan İlaç Grupları (25)

1957-1970 TSA:	İmipramin, amitriptilin, klomipramin
MAOI:	Fenelzin, ipraniazid,
1970-1980 NARI:	Maprotilin, nomifensin, viloksazin
1980-1990 SSRI:	Fluoksetin, paroksetin
1990-2000 RIMA:	Moklobemid
1990-2001 SNRI:	Venlafaksin
NASSA:	Mirtazapin
SDARI:	Amineptin
Diğerleri:	Tianeptin, Trazodon

Depresyon tedavisinde ilaç seçiminde etkinlik, yan etki profili açısından uygunluk, güvenilirlik, ilaç etkileşimleri ve maliyet önemlidir (1).

Tedaviye ilk giren ilaçlar olan TSA, pek çok reseptöre bağlanmaları nedeniyle çeşitli yan tesirler oluşturmaktadırlar. Muskarinik reseptörleri antagonize etmeleri nedeniyle oluşan taşikardi, aritmi, üriner retansiyon gibi şikayetler özellikle yaşlı hastalarda sorun oluşturmaktadır. MAOI'lerinin ise hipertansif krize neden olmaları da klinik kullanımlarına önemli ölçüde kısıtlama getirmektedir.

Son yıllarda geliştirilen SSRI ve ikili etki gösteren SNRI antidepresan ilaçlar nispeten daha az yan tesir gösteren ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Ancak bu ilaçlarla ilgili devam eden çalışmalar göstermiştir ki cinsel işlev kaybı, kilo artışı ve apatiyi kapsayan yan etkiler yaygındır ve bir çok vakada tedavi sonrası yoksunluk sendromu görülmektedir (23,24). Tianeptin, mirtazapin, moklobemid gibi ilaçlar cinsel işlev bozukluğu açısından daha güvenilirdir.

Depresyon tedavisini güçleştirebilen bazı durumlar tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. Bu özel durumlardan biri olan yaşlılık, hem ilaç etkileşimleri hem de diğer kronik hastalıkların varlığı açısından önem taşımaktadır. Özellikle hipertansiyon olma olasılığının yüksek olması açısından, antidepresan ilacın hipotansif etkisinin olması ikili yarar sağlayacaktır. Yaşlılarda SSRI plazma düzeylerinin daha yüksek olması hem doza bağlı etkilerinden olan yan tesirleri hem

de farklı rahatsızlıklar için değişik ilaçlar kullanan yaşlılarda Sitokrom p 450 (CYP) enzim inhibisyonu nedeniyle olumsuz ilaç etkileşimleri açısından büyük önem taşır. SSRI'lar karaciğerde oksidatif metabolizmaya uğrayarak büyük oranda polar metabolitler olarak idrarla atıldıklarından özellikle karaciğer, böbrek ve kalp hastalarında kullanımlarında dikkat gerektirirler (25).

Tedavide kullanılan ilk ilaçların 1950'lerin ortalarında bulunmasından günümüze kadar pek çok ilaç keşfedilmesine ve tedaviye girmesine rağmen henüz düşük yan tesirli ve tam olarak etkin bir ilaç bulunamamıştır. Tedaviye yeni katılan tüm ilaçlara rağmen yine de günümüzde antidepresanların en çok %60-70 depresyonlu hastada tedavi edici olması yeni ilaç arayışı ihtiyacını doğurmaktadır (26). Bu nedenle bu yaygın hastalığın tedavisi için ilaç araştırmaları yoğun olarak devam etmektedir. Tedavide tam olarak etkin bir ilacın bulunamamasının altında, büyük ölçüde bu hastalığın etiopatogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olması yatmaktadır (26).

Depresyonla ilişkili ekonomik ve kişisel zararlar vardır. Çalışmalardan gözlemlenen birçok hastada tedavi başarılı olmamakta ve sıklıkla rekürrensler görülmektedir. Etkideki bu sınırlamalar ve halen kullanılan antidepresanlarla ilişkili sıkıntı yaratan yan tesirler nedeniyle depresyon tedavisinde alternatif tedavi hedefleri araştırma çalışmaları devam etmektedir. Depresif hastalara düşük yan etkili, kısa ve uzun dönem kullanımda etkin, iyi sonuç alınabilecek yeni antidepresanlar geliştirilmelidir (23).

## **2.6. Kalsiyum kanal blokerleri**

Elektriksel olarak uyarılabilir hücreler, istirahat halinde kalsiyuma pek geçirgen değildir. Kalsiyum hücre içine esas olarak membrandaki kalsiyum kanallarının uyarı sırasında açılması sonucu, konsantrasyon gradiyentine uyarak pasif bir şekilde girer; ayrıca membrandaki  $3\text{Na}^+ / 1\text{Ca}^{+2}$  değiş tokuş mekanizması da hücre içine kalsiyum girişine ikincil katkıda bulunur. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikiminin ve sitotoksik etki oluşturmasının önlenmesi, ayrıca konsantrasyon gradiyentinin devamının sağlanması membranal  $\text{Ca}^{+2}$  pompası ve endoplazmik  $\text{Ca}^{+2}$  pompası tarafından sağlanır (27).

Kalsiyum iyonları tüm kas tiplerinin (kalp, iskelet ve düz kaslar) kasılmasında yaşamsal bir rol oynamaktadır. Kalsiyum hem kalp kası ve hem de damar düz kası

hücrelerinde uyarı-kasılma kenetini oluşturmaktadır. Myoplazmik kalsiyum, hücre içine kalsiyum girişine bağlıdır. Kalsiyum düzenleyici protein olan troponine bağlanır ve tropomyozinin inhibitör etkisini ortadan kaldırır. ATP varlığında miyozin ve aktin arasındaki etkileşimin sonucu olarak, kas içinde kasılma gerçekleşir (27). Kalp aksiyon potansiyelinin Faz 0 bölümü esnasında hızlı kanallar olarak adlandırılan kanallardan hücre içine hızlı bir şekilde sodyum akışı olur. Faz 2 esnasında kalsiyum için sodyumdan yüzlerce kat selektif olan ve yavaş kalsiyum kanalları olarak adlandırılan kanallardan, hücre içine yavaş kalsiyum akışı olur ve kasılma mekanizması uyarılmış olur (28).

Kalsiyum hücreye kalsiyum kanalları aracılığı ile girdikten sonra uyarılabilirlik, nörotransmitter salınımı, gen ekspresyonu v.b. çok sayıda işlevde rol oynamaktadır (6).

Voltaja-bağlı kalsiyum kanalları hücre depolarize olurken, transmembranal potansiyel -50-40 mV düzeyine erişince ve yavaş olarak açılır. Kalp hücrelerinin membranlarında reseptöre-bağlı kalsiyum kanallarından ziyade, voltaja-bağlı kalsiyum kanalları vardır (29) .

Voltaja-bağlı kalsiyum kanallarının aktive edilebilmeleri için erişilmesi gereken transmembranal voltaj eşliğinin değeri, kanal içinden geçen akımın büyüklüğü ve etkilerinin sona erme hızları gibi biyofizik özelliklerine göre iki ana gruba ayrılırlar. Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları ve düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları (bunlara sırasıyla yüksek eşikli ve düşük eşikli kanallar da denilebilir). Düşük voltajla aktive edilen kanallar T kanallarını kapsar. Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları ise L-tipi, N-tipi, P-tipi, R-tipi ve Q-tipi kanallardır. Kalsiyum kanal alt ünitelerinin genetik açılımına dayanarak dokuya spesifik oldukları söylenebilir (29). Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanallarının belli başlı özellikleri şunlardır:

L-tipi kanallar; harekete geçirme eşiği yüksek, inaktivasyonu yavaştır. İnternal  $Ca^{+2}$  salınımını tetikler ve KKB'ne duyarlıdır. Kalpteki L-kanalları cAMP-bağımlı protein kinazla düzenlenir. Kardiyovasküler sistemde uyarıma-kasılma birleşimi, damar düz kası, endokrin hücrelerde gen ifadesi, nörotransmitter salınımı fonksiyonları vardır (29).

N-tipi kanallar; harekete geçirme eşiği yüksektir. Santral ve periferik sinir sisteminde akson uçlarında (presinaptik) yerleşmiş olan ve bu uçlardan nromedyatr salıverilmesi için kalsiyumun içeri girişini sağlayan kanallardır (29).

R- ve Q-tipi kanallar; harekete geçirme eşikleri yüksek, esas olarak santral sistemindeki nöronlarda bulunurlar. R- tipi kanallar nadiren harekete geçirme eşiği ortalama olarak da sınıflandırılmıştır (29) .

P-tipi kanallar; yerleşme yerleri ve fonksiyonları bakımından N- tipi kanallara benzer. Santral ve periferik sinir sisteminde bazı yerlerde presinaptik uçtan nromedyatr salıverilmesine P- tipi kanallar aracılık ederler (29).

Elektrofizyolojik, farmakolojik ve moleküler çalışmalarda SSS'deki nöronlardaki voltaj-duyarlı kalsiyum kanal reseptörleri de tespit edilmiş ve kendi ilerinde de L-,T-, N-, P- ve Q- alt tipleri içerdikleri de gösterilmiştir (6). Kalsiyum kanalları  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  olmak üzere 5 değişik alt ünite içerir. Özellikle  $\alpha_1$  alt nitesinde KKB'inin bağlandığı noktalar tespit edilmiştir (29).

Voltaja-bağlı kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlara KKB'leri, kalsiyum kanal antagonistleri ya da kalsiyum antagonistleri denir. KKB'leri, sitoplazma membranındaki voltaja-bağlı kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerlerine, bir anlamda kendilerine özgü reseptörlere yüksek afiniteli bir şekilde bağlanırlar. KKB'leri esas olarak plazma membranındaki voltaja-bağlı L-tipi yavaş kalsiyum kanallarının  $\alpha_1$  alt ünitelerine allosterik olarak bağlanarak kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederler (8). Reseptörle-alışan kanallara ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı üzerine etkileri yoktur ya da çok azdır (30)

KKB'leri kimyasal yapılarına göre 5 gruba ayrılmaktadırlar:

- 1.DHP türevleri
- 2.Benzotiazepinler
- 3.Fenilalkilamin türevleri
- 4.Diarilaminopropilamin esterleri: Bepridil
- 5.Benzimidazol türevi: Mibefradil

Bepriidil esas olarak antiaritmik ve antianjinal olarak piyasaya çıkartılmıştır. Damarlara hiçbir etkisi yoktur. Belirgin potasyum kanal blokleri etkisi nedeniyle kendisi de aritmiye neden olduğu için kullanılmamaktadır (31).

Yeni KKB'i mibefradil, hem T- hem de L-tipi  $Ca^{+2}$  kanallarında blokaj yapar. T-tipi  $Ca^{+2}$  kanalı damar düz kasının spontan kontraktil işlevine katılır. İstenmeyen ilaç etkileşimleri nedeni ile artık kullanılmamaktadır (31). Halen kullanımda olan KKB'i ajanlar Tablo III'de verilmiştir.

**Tablo III.** Kalsiyum kanal blokerleri

Dihidropiridinler			Dihidropiridin olmayanlar		
			Fenilalkilaminler		Benzotiazepinler
1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	1. Kuşak	2. Kuşak	1. Kuşak
Nifedipin	Nikardipin Felodipin Nimodipin Nitrendipin İsradipin Nisoldipin	Amlodipin Lasidipin	Verapamil	Gallopamil	Diltiazem

Radyoligand bağlama çalışmalarıyla kalsiyum kanalı ile ilişkili en az 3 tip farklı reseptör tanımlanmıştır (32). Bunlar kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem, verapamil ve DHP'lere uymaktadır. DHP reseptörlerinin kanal üzerinde temel kalsiyum inhibisyonu etkisine sahip olduğu kabul edilmektedir (32).

KKB'lerinin seçiciliği bir kaç etmene bağlıdır. Bunların içinde iki tanesi çok önemli kritik faktörlerdir. Mevcut KKB'leri özellikle 1,4-dihidropiridin sınıfı ile gösterilen sınıf ve alt sınıf kanal ve duruma bağlı etkileşimleridir. Verapamil, diltiazem, nifedipin ve 2. kuşak 1,4-dihidropiridinler kardiyovasküler sistemde L-tipi kanallar için uygun seçicilik göstermektedirler. Böylece nöronal ve salgılayıcı dokularda genel inhibitör etki yaparlar (33).

DHP türevi KKB'lerinin doku spesifikliği, temel potensleri ve antiaritmik aktiviteleri fenilalkilamin ve benzotiazepinlerden farklıdır. DHP'lerin bağlandığı yerler kalp ve damar düz kasları gibi periferik uyarılabilir dokularda ve özellikle limbik sistem ve korteks olmak üzere SSS'de bulunmuştur (11). DHP'ler damar düz

kasında oldukça seçici damar genişletici etkilidirler. Fakat kalp üzerine klinik dozlarda elektrofizyolojik etkileri ve negatif inotrop etkileri çok azdır (25).

KKB'leri genellikle iyi tolere edilirler. Ancak son yıllarda yan tesirleri bakımından üzerinde en çok tartışılan ilaç grubu olmuştur. İlaçların kısa veya uzun etkili, dihidropiridin veya non-dihidropiridin oluşundan kaynaklanan farklı yan tesirleri vardır. DHP'lere bağlı yan tesirler genellikle damar genişlemesi ve onun sonucuna bağlı olağan klinik bulgulardır. Yaklaşık olguların %10-20'sinde hakimdir. İlacın kan basıncını düşürücü etkisinin hız ve derecesine göre refleks sempatik uyarıma bağlı kalp ve damar sistemindeki yan tesirlerinden başka ters olaylara da neden olabilirler. Bunlar arasında baş ağrısı, yüzde ve boyunda kızarıklık, baş dönmesi, uyuşukluk, sersemlik, sıcaklık basması, göz ağrısı, kulak çınlaması, terleme, kaşıntı, ayak bileklerinde ödem, myalji, artralji, parestezi ve bazen bulantı ve kusma bulunur. Kısa etkili KKB'lerine bağlı yan etki profili sakıncaları göz önünde bulundurularak uzun etkililer tercih edilmelidir (25).

KKB'nin kullanım alanları; hipertansiyon, anjina, aritmi, miyokard enfarktüsünden sonra gelişen kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık (nimodipin), periferik damar hastalığı (25).

KKB'lerinin daha az yaygın olan ve deneysel aşamadaki kullanım alanları; migren (nimodipin, nifedipin), raynaud sendromu (nifedipin, diltiazem), noktürnal bacak krampları, yüksek irtifadaki akciğer ödemi, özefagial motilite bozuklukları, biliyer ya da renal kolik, epilepsi, alzheimer hastalığı, tranplantasyon yapılanlardaki kemik ağrısı, hipertrofik kardiyomyopati (nifedipin, verapamil), trombosit agregasyon inhibisyonu (30,34).

## **2.7. Nifedipin**

Damar düz kası hücre zarında esas olarak, voltaja-bağlı kalsiyum kanallarını bloke eder; ayrıca reseptöre-bağlı ( $\alpha_2$  reseptörlere kenetli olanlar gibi) kalsiyum kanalları üzerinde nisbeten zayıf bloker etki yapar. Böylece düz kas hücresine kalsiyum girişini ve onun hücre içindeki kalsiyum depolarını mobilize etmesini önler. Damar gevşetici etkisi arteriyollerde belirgindir; venüller üzerinde gevşetici etkisi önemsiz derecededir, bu nedenle damar kapasitansını pek değiştirmez. Nifedipin ve benzeri ilaçların kan basıncını düşürdükleri ancak serebral ve böbrek kan akımını düşürmedikleri gösterilmiştir (25).

Kan basıncını çabuk düşüren kısa etkili bir ilaçtır. Bu özelliği nedeniyle, yinelenen dozlarda verildiğinde kan basıncında belirgin dalgalanmalar ve buna bağlı refleks kalp uyarımı yapar. Yavaş salınımlı nifedipin tabletlerinde bu yan etkiler nispeten daha az görülür (25).

Nifedipin esas olarak ihmal edilebilir negatif inotropik ve elektrofizyolojik etkileri olan kuvvetli damar genişlemesi sağlayan bir ajandır. Anlamlı elektrofizyolojik etkisinin olmaması nedeniyle antiaritmik ajan olarak etkisizdir (25).

Emilimi %90'dır ve dilaltından emilimi de oldukça hızlıdır. Albümine bağlanmasını sağlayan, güçlü protein bağları etki süresini uzatır. Tamama yakını karaciğerde metabolize edilir. Plazma yarılanma ömrü 5 saattir. Kapsül formunun etkisi 20 dakika içinde başlar ve 6. saatte pik yapar. Yavaş salınımlı formu ise 1-2 saatte etki eder ve 6 saatte pik yapar. Etki süresi 24 saat sürer. Kullanım alanları; anjina, periferik damar hastalığı ile komplike stabil anjina, hipertansiyonun tüm dereceleri, Raynaud sendromu, özefagial spazm, akalazya, primer ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığına sekonder olarak gelişmiş pulmoner hipertansiyondur (25).

Nifedipinin nisbeten sık görülen yan tesirleri, baş ağrısı, palpasyon, yüzde ve bacaklarda cilt damarlarının genişlemesine bağlı olarak yanma duyumsama, yüz kızarması ve ayak bileği ödemidir. Bu yan etkilerin %4-6 oranında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Daha seyrek olarak, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı ve bulantı yapabilir. Postüral hipotansiyon, nadiren ürtiker oluşturabilir. Uzun süreli tedavi sırasında bu yan tesirlerin çoğu kendiliğinden ortadan kalkar. Nadiren hiperprolaktinemi ve jinekomasti yapabilir. Klinik önemi olan ilaç etkileşmesine neden olmaz (25).

## **2.8. Nikardipin:**

Yapı, farmakolojik etki kalıbı ve yan tesirleri bakımından nifedipine benzer (25) Kalp ve damar düz kası kalsiyum kanallarında yüksek seçicilik gösterir (27).

Periferik damarlara oranla koroner damarlarda daha selektiftir. Karşılaştırmalı çalışmalarda nikardipinin nifedipine oranla çok daha az yan etkiye neden olduğu görülmüştür; fakat anjina tedavisindeki etkinlikleri aynıdır (31).

Nikardipin kalsiyum iyonlarının kalp hücreleri ve damar düz kasında transmembranal içeri akımını engelleyen ve bunu yaparken de serum kalsiyum konsantrasyonunda değişiklik yapmayan KKB'dir. Nikardipin damar düz kasına selektif etki gösterir. Koroner damar düz kası üzerindeki gevşetici etki yapan ilaç seviyelerinde çok az ya da hiç negatif inotrop etki göstermez (35).

Ağızdan alındığında iyi emilir. Yaklaşık 1 saat içinde maksimum plazma seviyesine ulaşır. Karaciğerde doyurulabilir ilk geçiş etkisine maruz kaldığı için biyoyararlanımı %35 civarındadır. Nikardipinin farmakokinetiği doyurulabilir, ilk geçiş etkisi nedeniyle lineer değildir. İlk dozdan sonra eliminasyonu, plazma yarılanma ömrü 3-4 saat iken, 8 saattir. Plazma seviyesi kararlı duruma ulaştıktan sonra, 2-3 gün 30-40 mg 8 saat arayla verildikten sonra, günde tek doza geçilebilir. Absorbsiyon sonrası kinetiği lineer değildir, 30-40 mg dozda kararlı durum sağlanırsa plazma yarılanma ömrü 8.6 saate çıkarılabilir (35).

Nikardipin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ( $\geq 95$ ). Başlıca karaciğerde metabolize edilir, idrarla atılımı daha az olarak %1 kadardır. Yüksek doz uygulandığı durumlarda 48 saat içinde plazmadan tamamen temizlenir (35). Nikardipin kendi metabolizmasını ve hepatik mikrozomal enzimleri indüklemeyen, ilaç etkileşimlerine neden olmaz (35).

Hayvan modeli çalışmalarında lipofilik karakterine bağlı olarak serebral iskemi ve myokardiyal infarktüste membran stabilizasyon etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu özellik diğer KKB'lerinde yoktur. İlâveten diğer DHP'lere benzemeyerek nikardipin ışığa dayanıklı ve suda erir özelliği vardır. İntravenöz verilebilir. İntravenöz nikardipin 1-2 dakika içinde etkisini gösterir ve  $40 \pm 10$  dk eliminasyon yarı ömrü vardır. Hızlı dağılım gösterir (27).

## **2.9. Nimodipin**

Nimodipinin başlıca etkisi voltaja-bağlı kalsiyum kanallarında kalsiyumun hücre içine girişini inhibe etmektir.

Serebral damarlarda gevşeme yapan ilaç olarak geliştirilen nimodipin yüksek yağ çözünürlüğüne sahiptir (31). SSS'deki kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer.

Periferel kan damar genişlemesi için gerekenden daha düşük konsantrasyonda serebral damarlarda genişleme yaptığı için sistemik arteriyel basıncı azaltmadan serebral kan akımını düzeltir (36). Subaraknoid kanama (SAK)'da serebral arter

spazmı ile oluşan iskemik hasarın önlenmesi ve tedavisinde kullanılır. Nimodipin iskemik stroke ve multiinfarkt demans gibi diğer serebrovasküler hastalıklarda da kullanılır (37).

Yeni çalışmalarda nimodipinin kesin etkisinin kalsiyum kanal düzenlenmesi olduğu gösterilmiştir. Nimodipinin serebral damar genişletici etkisi damar düz kaslarına olan doğrudan gevşetici etkisine bağlıdır. Serebral iskemi serebrovasküler akım direncini artırarak hücre dışı potasyum iyon konsantrasyonunu artırır. Bu şekilde depolarizasyon tahminen serebral vazokonstriksiyonun kalıcılığına neden olur. Kalsiyumun transmembranal olarak hücre içi akışını artırır. Nimodipinin iskemide artmış potasyum iyonlarına etkisi yoktur fakat etkin bir şekilde iskemi sonrası serebrovasküler spazmı önler. Farmakolojik özellikleri nedeni ile nimodipin serebrovasküler spazmı önler ve tedavi eder (38).

Nimodipin kan basıncını aşırı düşürmeden SAK'daki nörolojik defisitleri azaltır. Postsinaptik  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlere bağlı vazokonstriksiyonu da etkilediği tahmin edilmektedir. Nimodipinin selektif serebral vazodilatasyona bağlı klinik yararları araştırılmıştır. SAK, felç ve migren profilaksisinde denenmiştir. Migrende atakların sıklığını ve süresini azaltır. (32).

Yağda çözünürlüğünün yüksek olması ve serebrovasküler selektif etkileri nedeniyle fokal iskemi, farklı modellerde nörolojik defisiti önleme, serebral vazospazmda ve vasküler demanslı hastalarda kavrama yeteneğini artırması gibi güncel araştırmalarda kullanılmasına neden olmaktadır (31). Nimodipinin duygulanım bozukluklarında, özellikle tekrarlayan tiplerinde, etkin olduğu gösterilmiştir (21).

Birkaç eski çalışmada nimodipinin nörona transmisyon ve/veya nörotransmitterlerin salınımında da etkisinin olabileceğine işaret edilmiştir (36).

Yeni çalışmalar da tedavi edici konsantrasyonda insan kırmızı kan hücrelerinde ve yine insan paryetal korteks nöronlarında adenosin transportunu inhibe ederek de etkili olduğu gösterilmiştir (37).

Nimodipin oldukça hızlı absorbe edilir. Eliminasyon yarı ömrü 2 fazlıdır. A kısmı 1-2 saat de sonlanır. B kısmı 8-9 saatte sonlanır. Biyoyararlanımı ancak %13'tür. Karaciğer hastalarında eliminasyon yarı ömrü uzar. İlaç etkileşimleri sürecinde CYP 3A4 tarafından KKB'leri metabolize edilir, böylece Nimodipin

düzeyleri CYP 3A4 blokerleri tarafından artırılır; nefazodon, ketakonazol, greyfurt suyu gibi (7).

## **2.10. Hayvan modelleri**

Depresyonun patofizyolojisi ve antidepresanların etki mekanizmaları ile ilgili artan bilgi birikimine rağmen, hastalığın tedavisine yeterince cevap alınamaması ve tedaviye cevabın, halen kullanımda olan bütün antidepresanlarla, 2-3 haftalık gecikmeyle görülmesi klinik sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle bu alanda yapılan prelinik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. İnsanda yapılması zor ve etik olmayan depresyon çalışmalarında hayvan modelleri kullanılmakta ve bu modeller yeni ilaçların denenmesi açısından önem taşımaktadır (39).

Bu modellerin bir kısmı, insanda görülen depresyon belirtilerini oluşturmayı hedeflemekte, bir kısmı ise yeni moleküllerin antidepresan etkinliklerini değerlendirmede kullanılmaktadır. Hayvanlarda yürütülen prelinik çalışmalar hem depresyonda nöron işleyişinin farklı boyutları ile ilgili bilgi birikimimizi artırabilir, hem de antidepresan tedavi geliştirmede yeni hedefler saptanmasını sağlayabilir (39).

Ancak klinik depresyonun asıl semptomlarının duygulanım değişiklikleri olması, depresif hayvan modellerinin en önemli sakıncasıdır (40). İnsanda görülen belirtilerin tamamen aynısının toplu olarak deney hayvanlarında oluşturabildiği bir deneysel model bulunmamaktadır. Depresyonda kullanılan hayvan modellerinde karşılanması genel olarak kabul görmüş ölçütler; görünüm ya da belirtiler açısından insanda görülen bozukluğa bir ölçüde benzemesi, nesnel olarak değerlendirilip gözlenebilecek davranışsal değişiklikler olması, insanlarda etkili olan müdahalelerle davranışsal değişikliklerin geri döndürülebilir olması, modelin farklı araştırmacılarca tekrarlanabilmesi olarak sıralanmıştır (40).

Hayvanlarda bu amaçla, depresyon ve antidepresan etkiler ile ilgili çok sayıda model geliştirilmiştir ( Tablo IV)

**Tablo IV.** Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri ve geçerlilik lütleri (40)

Hayvan modeli	Güvenilirliği	Öngörücü geçerliliği	Yapısal geçerliliği	Uygulama kolaylığı
Rezerpin etkisi	orta	orta	düşük	yüksek
Apomorfine bağlı hipotermi	orta	orta	düşük	yüksek
5-HTP'ye bağlı davranış değ.	Orta	orta	düşük	yüksek
Psikostimulan yoksunluğu	düşük	orta	orta	düşük
Öğrenilmiş aresizlik	orta	yüksek	orta	orta
Zorlu yüzme testi	yüksek	yüksek	orta	yüksek
Kuyruktan asma testi	yüksek	yüksek	orta	yüksek
Olfaktör bulbektomi	yüksek	yüksek	düşük	orta
Kronik hafif stres	düşük	yüksek	yüksek	düşük
Sosyal stres				
Prenatal stres	?	?	yüksek	düşük
Saldırgana bağlı	?	?	orta	düşük

Bu modellerden en yaygın kullanılanları; zorlu yüzme testi, modifiye yüzme testi, kuyruktan asma testleridir (40).

Meydana gelen sendrom, stres yapıcı sürekli uyarının direkt etkisine değil, hayvanın bu stresi sona erdirememesine bağlıdır. Aynı stresör, hayvanın kaçınmasına olanak veren koşullarda çaresizlik yapmaz. Söz konusu deneysel sendrom depresyonlu hastalardaki motivasyon yokluğu ve sebatsızlığı taklit eder (40).

Öğrenilmiş aresizlik testlerinin kolay yapılabilen basit bir şekli, antidepresanlar için yaygın kullanılan ve yararlı olan sistem, Porsolt ve arkadaşlarınca 1978 yılında geliştirilen zorlu yüzme testidir (41,42).

Zorlu yüzme testi prosedürü 23-24 derece ısıda su ile doldurulmuş silindirik cam bir havuz da hayvanların ayakları ve kuyruğu dibe değmeden yüzmesidir (41). Zamanlı periyodun sonunda, hayvanların immobil (hareketsiz) olması, başka bir deyişle yalnızca çok gerekli başı su yüzünde tutacak hareketin dışında hareketsiz kaldığı süre ölçülür. Tipik olarak 6 dakika yüzdürülür ve son 4 dakikasındaki hareketsizlik zamanı ölçülür. Antidepresan cevabı hareketsizlik zamanının azalması

ile karakterizedir. Bu model antidepresanların sınıflandırılmasında hassas bir kanıt olarak kabul edilmektedir. Bu durum davranışsal çaresizliğin ölçülebilir bir göstergesi olarak kabul edilir. İnsanda antidepresan etki potansiyeline sahip olan maddeler farelere yüzme tankına konmadan önce verildikleri zaman, hareketsiz kalma süresini doza bağımlı bir biçimde kısaltırlar (25). Testin performansı ve antidepresan seçiciliği prosedüral parametrelerin çeşitliliğine bağlıdır; örneğin su sıcaklığı, su derinliği, cam silindirin çapı ve injeksiyon tarifesi gibi (40). Yine depresyon modellerindeki hayvanların davranış performansını genetik faktörler, zorlamalar etkileyebilir (39).

Fareler ve sıçanlar arasında model farklılık gösterir. Farelerde hareketsizlik ilk uygulamada sabit bir şekilde ortaya konabilir (39). Çalışmalar sonunda Swiss Albino türü farelerin antidepresan tedavi araştırmalarında en iyi tür olduğu ortaya çıkarılmıştır (41).

TSA, MAOI'leri ve atipik antidepresanları kapsayan antidepresanların bir çok sınıfı zorlu yüzme testinde fare hareketsizlik zamanını kısaltmaktadır (43).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEMLER**

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli izin ( 02.05.2006 tarih ve 01-178 nolu ) ve onay alınarak yürütülmüştür.

#### **3.1. DENEY HAYVANLARI ve ÇEVRE KOŞULLARI**

Araştırmada, Hakan Çetinsaya Deneysel Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM ) üretilen Swiss Albino türü 25-30 g ağırlığında toplam 48 erkek fare kullanıldı. Rastlantısal olarak 1 kontrol ve 5 deney grubu olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Fareler, 40 cm x 28 cm x 17 cm ebatlarındaki kafeslerde su ve standart laboratuvar yemi ile beslendi. 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık döngüsü uygulandı ve 23-24 °C oda sıcaklığında muhafaza edildi. Fareler, deneye alınmadan deney salonuna getirilerek ortam şartlarına uyum sağlamaları için 1 saat bekletildi.

#### **3.2. ZORLU YÜZME TESTİ**

Zorlu yüzme testinde, 25 cm yüksekliğinde, 10 cm çapında silindirik cam havuz kullanılır (Resim 1). Cam havuz, 10cm yükseklikte ve 22-23 C° sıcaklıkta su ile doldurulur. Su tankı içerisinde platformu bulamayan farelerin bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminde yola çıkarak geliştirilmiş bir testtir. Porsolt zorlu yüzme testi olarak da bilinen bu test, depresyon araştırmalarında, özellikle de

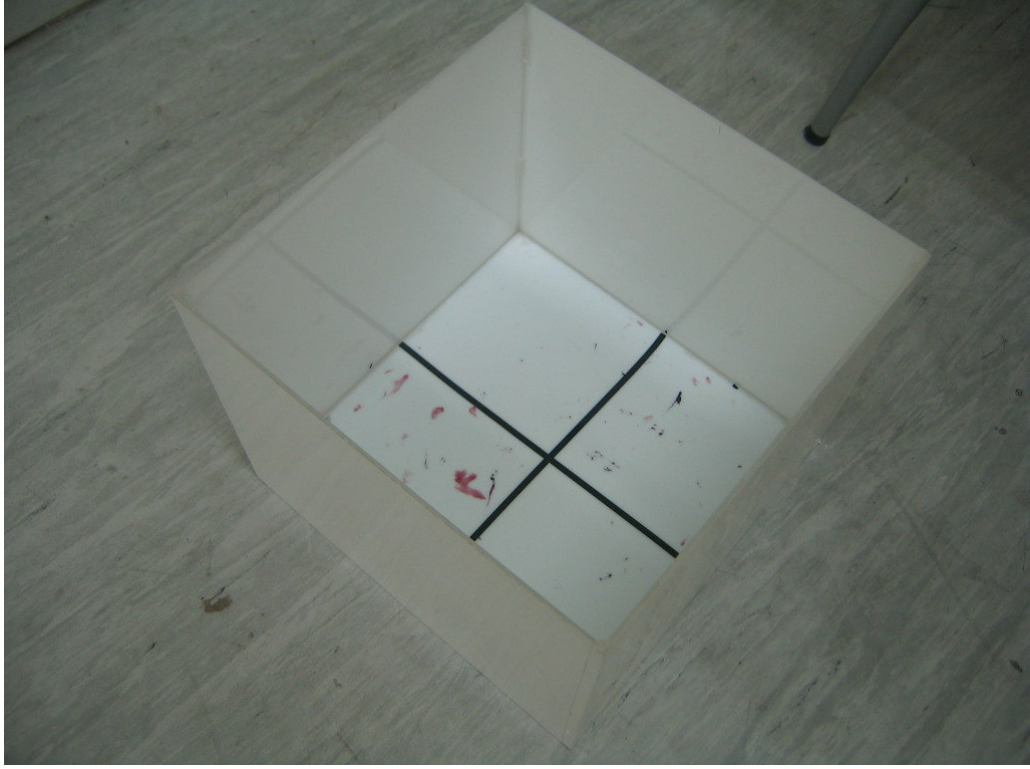
antidepresan tedavi taramalarında, en sık kullanılan hayvan modelidir. Fare, su doldurulmuş silindir bir tanka konulduğunda, cam havuzda kaldıkları 6 dakikalık sürenin son 4 dakikasındaki hareketsiz kalma süreleri kaydedilir (Farelerin suyun üzerinde hareketsiz duruşları ve başlarını suyun üzerinde tutabilmek için yaptıkları çok küçük hareketler, hareketsizlik olarak değerlendirilir). Hareketsizlik, kaçmaya yönelik davranışta ısrarın kaybolması “davranışsal umutsuzluk” olarak yorumlanır. Zorlu yüzme testi temelde öğrenilmiş çaresizliğe benzer bir yanıt, kaçamayacağı bir strese maruz kalan hayvanın kaçma çabasının sona ermesi üzerine kuruludur. Hareketsizlik süresinin kontrol gruba göre kısılması, antidepresan etkisi olan ilaçların yüzme stresine karşı aktif başa çıkma cevabını artırması olarak yorumlanır (41,42).



**Resim 1:** Zorlu yüzme testinin yapıldığı havuz

### 3.3. AÇIK ALAN TESTİ

Test için tek bir farenin lokomotor aktivitesini ölçtüğümüz 42x42x30 cm ebatlarında, pleksiglas, üstü açık ve zemini talaşsız kafes kullanıldı (Resim 2).



**Resim 2:** Locomotor aktivitenin ölçüldüğü kafes

Kafeslerin içi dört eşit alana bölündü. Hayvanların 30 dakikadaki horizontal, ambulator ve vertikal aktiviteleri değerlendirildi. Deney hayvanları açık alan test cihazına hep aynı yönden olacak şekilde yavaşça bırakıldı. Otuz dakikalık test süresi boyunca hayvanların çizgiyi geçme sayısı değerlendirildi (Çizgi geçme sayısı, deney hayvanının dört ekstremitesi ile birlikte bir kareden diğerine geçme sayısıdır). İlaçların verildiği gruptaki çizgi geçme sayısı kontrol grubundan yüksek ise lokomotor aktivite artmış, düşük ise azalmış olarak değerlendirildi.

### 3.4. DENEYDE KULLANILAN İLAÇLAR

Çalışmamızda amitriptilin hidroklorit (Sigma-Aldrich, St. Louis MO) 10 mg/kg, fluoksetin hidroklorit (Sigma-Aldrich, St.Louis MO) 10 mg/kg, nifedipin

(Sigma-Aldrich, St. Louis MO) 30 mg/kg, nimodipin (Sigma-Aldrich, St. Louis MO) 30 mg/kg, nikardipin hidroklorit (Sigma-Aldrich, St. Louis MO) 30 mg/kg kullanılmıştır. Çalışma için seçilen ilaçlar 0,5 ml/fare hacimde olacak şekilde i.p. yolla injekte edilmiştir. Solüsyonlar uygulamadan hemen önce hazırlandı. Bütün ilaçlar serum fizyolojik içerisinde çözüldü.

### 3.5. DENEYSEL DÜZEN

Deneyde kullanılacak 48 adet fare önce sekizli gruplara ayrıldı. İlk aşamada kontrol grubuna serum fizyolojik ve diğer gruplara ilaçlar deneyden 24 saat önce, 1 saat önce, 15 dakika önce i.p. olarak verildi. Daha sonra fareler içi su ile doldurulmuş cam silindir havuza konularak hareketsizlik zamanları ölçüldü. Lokomotor aktivite ölçümü için de ilaçlar aynı doz ve düzende verildikten sonra açık alan testinde 30 dakikadaki çizgi geçme sayıları kaydedildi.

### 3.6. PROTOKOL GRUPLARI

Çalışmada kullanılan deney hayvanlarına uygulanacak ilaçlara göre her grupta 8 erkek fare olacak biçimde 6 grup oluşturuldu (Tablo V).

**Tablo V.** Deney grupları ve uygulanan ilaçlar

GRUPLAR	İLAÇLAR
Grup 1	Kontrol (sf)
Grup 2	Amitriptilin 10 mg. kg <sup>-1</sup>
Grup 3	Fluoksetin 10 mg. kg <sup>-1</sup>
Grup 4	Nifedipin 30 mg. kg <sup>-1</sup>
Grup 5	Nikardipin 30 mg. kg <sup>-1</sup>
Grup 6	Nimodipin 30 mg. kg <sup>-1</sup>

### **3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler için SPSS-13.0 paket programı kullanıldı. Graplardan elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığına Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile bakıldı. Farkın anlamlı olduğu gruplarda çoklu karşılaştırmalar, varyansların homojen olduğunu kabul eden Tamhane Testi ile değerlendirildi. Testlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ZORLU YÜZME TESTİNDE GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME

Zorlu yüzme testinde uygulanan ilaçlara göre oluşturulan gruplar Tablo VI'da gösterilmiştir.

**Tablo VI.** Zorlu yüzme testinde ve açık alan testinde kullanılan gruplara göre ilaçlar

<b>Gruplar</b>	<b>İlaçlar</b>
<b>Grup 1</b>	<b>Kontrol</b>
<b>Grup 2</b>	<b>Amitriptilin</b>
<b>Grup 3</b>	<b>Fluoksetin</b>
<b>Grup 4</b>	<b>Nifedipin</b>
<b>Grup 5</b>	<b>Nikardipin</b>
<b>Grup 6</b>	<b>Nimodipin</b>

Zorlu yüzme testine alınan farelerin 6 dakikalık deney boyunca, hareketsiz kalma sürelerinin ortalamaları tabloda verilmiştir (Tablo VII ). İlaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

**Tablo VII.** Zorlu yüzme testinde gruplardan elde edilen hareketsiz kalma sürelerinin ortalama + SD± değerleri

	<b>Gruplar</b>	<b>n=</b>	<b>ortalama (sn)</b>	<b>SD±</b>
T	<b>Grup 1</b>	<b>8</b>	<b>166,26</b>	<b>6,47**</b>
a b	<b>Grup 2</b>	<b>8</b>	<b>26,00</b>	<b>4,84***,e</b>
l	<b>Grup 3</b>	<b>8</b>	<b>132,85</b>	<b>13,32c,d,e</b>
o	<b>Grup 4</b>	<b>8</b>	<b>112,29</b>	<b>5,30*,d</b>
7	<b>Grup 5</b>	<b>8</b>	<b>120,27</b>	<b>4,42*,d</b>
.	<b>Grup 6</b>	<b>8</b>	<b>102,56</b>	<b>7,48*,c</b>

\* : Grup 4, 5 ve 6 arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

\*\* : Grup 1'deki ortalama hareketsiz kalma süresi tüm gruplardan anlamlı olarak uzundu ( $p<0.05$ ).

\*\*\*: Grup 2'deki ortalama hareketsiz kalma süresi tüm gruplardan anlamlı olarak kısaydı ( $p<0.01$ ).

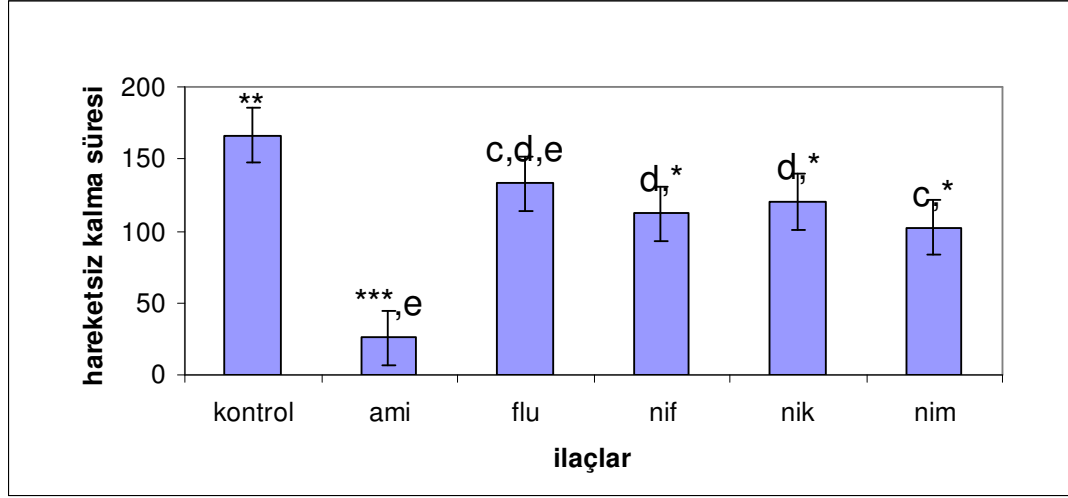
c : Grup 3'deki ortalama hareketsiz kalma süresi, Grup 6'dan daha uzundu ( $p<0.01$ ).

d : Grup 3, 4 ve 5 arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ).

e : Grup 3'deki ortalama hareketsiz kalma süresi Grup 2'den uzundu ( $p<0.01$ ).

Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmalar Şekil 2'de gösterilmiştir. Buna göre;

1. Tüm grupların ortalama hareketsiz kalma süresi kontrol grubundan anlamlı olarak kısa ( $p<0.05$ ).
2. Amitriptilin grubundaki ortalama hareketsiz kalma süresi sadece kontrole göre değil diğer tüm gruplara göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa ( $p<0.01$ ).
3. Nifedipin, nikardipin, nimodipin gruplarının ortalama hareketsiz kalma süreleri kontrole göre anlamlı olarak kısa bulundu ( $p<0.01$ ). Ancak kendi aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ).
4. Fluoksetin grubunun ortalama hareketsiz kalma süreleri nimodipin grubundan anlamlı olarak uzun bulundu ( $p<0.01$ ). Ancak nikardipin ve nifedipin grupları ile aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ).
5. Fluoksetin grubunun ortalama hareketsiz kalma süreleri, amitriptilin grubundan anlamlı olarak daha uzun ( $p<0.01$ ).



**Şekil 2.** Zorlu yüzme testinde gruplardaki ortalama hareketsiz kalma sürelerinin birbirleriyle karşılaştırması. ami: amitriptilin, flu: fluoksetin, nif: nifedipin, nik: nikardipin, nim:nimodipin.

\* : Nifedipin, nikardipin, nimodipin arasında fark yok ( $p>0.05$ ).

\*\* : Kontrol grubunun ortalama hareketsiz kalma süresi tüm gruplardan olarak uzun ( $p<0.05$ ).

\*\*\*: Amitriptilin ortalama hareketsiz kalma süresi tüm gruplardan kısa ( $p<0.01$ ).

c : Fluoksetinin ortalama hareketsiz kalma süresi, nimodipinden uzun ( $p<0.01$ ).

d : Fluoksetin, nifedipin, nikardipin arasında fark yok ( $p>0.05$ ).

e : Fluoksetinin ortalama hareketsiz kalma süresi amitriptilinden uzun ( $p<0.01$ ).

#### 4.2. AÇIK ALAN TESTİNDE GRUPLAR ARASINDA DEĞERLENDİRME

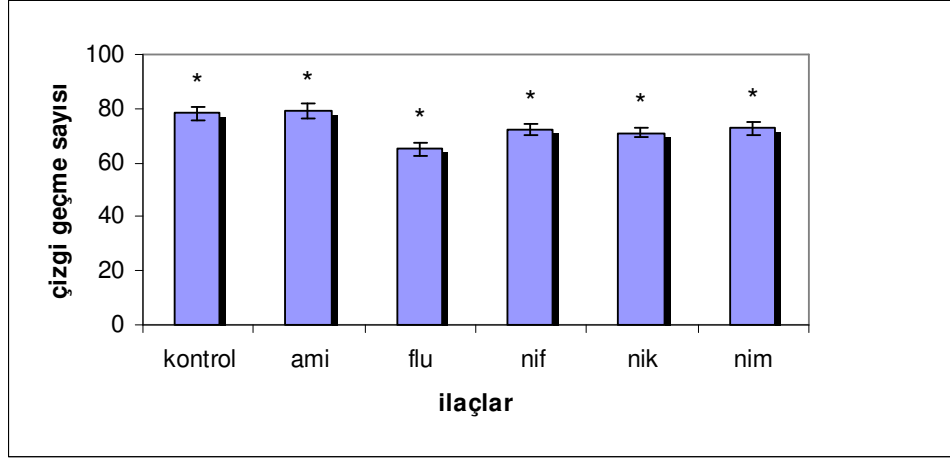
Açık alan testinde, 30 dakikalık süre boyunca deney cihazında çizgi geçme sayılarının ortalamaları Tablo VIII’de gösterilmiştir.

**Tablo VIII.** Açık alan testinde gruplardan elde edilen çizgi geçme sayılarının ortalama ve standart sapmaları

Gruplar	n=	Ortalama (sn)	SD±
<b>Grup 1</b>	<b>8</b>	<b>78,25</b>	<b>2,25*</b>
<b>Grup 2</b>	<b>8</b>	<b>79,37</b>	<b>2,82*</b>
<b>Grup 3</b>	<b>8</b>	<b>65,00</b>	<b>2,50*</b>
<b>Grup 4</b>	<b>8</b>	<b>72,25</b>	<b>2,12*</b>
<b>Grup 5</b>	<b>8</b>	<b>70,87</b>	<b>1,72*</b>
<b>Grup 6</b>	<b>8</b>	<b>72,62</b>	<b>2,61*</b>

\* : Kontrol, amitriptilin, fluoksetin, nifedipin, nikardipin, nimodipin grupları arasında fark yok ( $p>0.05$ ).

Bu grupların lokomotor aktivite yönünden çoklu karşılaştırmaları Şekil 3’de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Açık alan testinde gruptaki çizgi geçme sayılarının birbirleriyle karşılaştırması  
ami: amitriptilin, flu: fluoksetin, nif: nifedipin, nik: nikardipin, nim:nimodipin.

\* : Kontrol, amitriptilin, fluoksetin, nifedipin, nikardipin, nimodipin grupları arasında fark yok ( $p > 0.05$ ).

Açık alan testinde, deney hayvanlarına uygulanan tüm ilaçların kontrol grubu ile aralarında, lokomotor aktivite yönünden, istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmanın amacı DHP türevleri olan nifedipin, nikardipin ve nimodipinin antidepresan etkinliğe sahip olup olmadığını araştırmak ve varsa, bu antidepresan etkinliği klinikte kullanılan antidepresan ilaçlarla kıyaslamaktı. Ayrıca bu ilaçlar, antidepresan etkinlik açısından kendi aralarında da karşılaştırılarak grup içi farklılıkların olup olmadığı araştırıldı. Çalışmada, ilaçların antidepresan etkileri varlığını araştırmak için literatürde bu amaç için yaygın olarak kullanılan ve güvenilir bir test olan zorlu yüzme testi kullanıldı (41-43).

Bu çalışmada, esas olarak kalp-damar sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve iyi tolere edilen DHP türevlerinin belirgin bir antidepresan etkiye sahip olduğunu gözlemledik ve bu bulgumuz literatürle uyumluydu (12,26,44,45). Şaşırtıcı olan son yıllara kadar bu ilaçların yan tesirleri arasında depresyonun da sayılıyor olmasıydı (46). Son zamanlarda İngiltere’de yapılan klinik bir çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin depresyona neden olduğu hipotezinin doğru olmadığı gösterilmiştir (47,48). 1987 yılından itibaren DHP türevlerinin antidepresan etkinliğe sahip olduğu iddia edilmeye başlanmıştır. Bu süreci takiben bir çok araştırmada bu ilaçların antidepresan etkinliği deneysel olarak gösterilmiştir (12,49,50).

Bilindiği gibi DHP türevleri kalsiyum kanal blokerlerinin bir alt tipidir ve literatürde diğer grup üyelerinin de antidepresan etkinliğe sahip olup olmadığı araştırılmıştır. Ancak verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır, antidepresan etkinliğin olduğunu iddia eden çalışmalar (51) olduğu gibi tersine bulgular sunulan çalışmalar da mevcuttur (9-11). Özellikle SSS'nde emosyonel süreçte önemli olan limbik alanda yüksek yoğunlukta DHP bağlayan noktalar olduğu gösterilmiştir (10,11,13). Bu nedenle de KKB'lerinin antidepresan etkinliğinin araştırılması ile ilgili ilk çalışmalar verapamil ile yapılmasına rağmen elde edilen sonuçlar doğrultusunda daha sonraki çalışmalar DHP'ler üzerinde yoğunlaşmıştır (12,44,45). Bu veriler ışığında, DHP türevleriyle çalışmayı uygun gördük. DHP türevlerinden 3 farklı ilacı kullanmamızın nedeni de antidepresan etkinlikte grup içi farklılığın olup olmadığını araştırmaktır. Nitekim, literatürde, bu türevlerin grup içi, santral etkinlik ve bağımlılık tedavisindeki yararları açısından farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (49). Bu nedenle antidepresan etkinlik açısından grup içi farklılığın olup olmadığını da araştırdık.

Çalışmada kullanılan ajanlardan ilki, DHP'ler için prototip olarak kabul edilen nifedipindi. Nifedipin zorlu yüzme testinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde hareketsizlik zamanını kısalttı. Bu bulgumuz literatürle uyumluydu, ayrıca zorlu yüzme testi dışındaki diğer testleri kullanan ve farklı yöntemler uygulayan araştırmacılar da nifedipinin belirgin bir antidepresan etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (45,50,52,53). Ayrıca bir çalışmada i.p. uygulanan kalsiyum kanal açıcı BAY K 8644'ün (2-10 mg/kg) fare ve sıçanlarda, hareketsizlik zamanını uzattığını ve bunun nifedipin, nimodipin, TSA grubundan desipraminle tersine çevrildiğini bildirmişlerdir (54). Aynı çalışmada SSRI grubundan sitalopram, BAY K 8644'le uzayan fare hareketsizlik zamanı üzerinde değişiklik yapmamıştır (54). Nifedipinin bilinen antidepresanlarla kıyaslaması sonucunda ise amitriptilinden düşük, fluoksetinle eş düzeyde antidepresan etkiye sahip olduğunu belirledik. Burada ilave olarak şu konuyu belirtmekte yarar görüyoruz ki, zorlu yüzme testinde amitriptilinin antidepresan etkinliği çok belirgindi ve son zamanlarda adeta salgın şekilde kullanılan fluoksetinden açık ara üstündü ( $p < 0.01$ ). Nifedipinin fluoksetinle eş düzeyde antidepresan etkinliğe sahip olması da literatürle uyumluydu (7). Nifedipinle yapılan bir çalışmada ilaç intraperitoneal olarak uygulanmış ve fareler öldürülüp beyinleri incelenmiştir. Bu farelerin beyninde homovalinik asit (HVA), serotonin ve 5-HIAA düzeyinin arttığı tespit edilmiş ve nifedipinin antidepresan

etkinliğinin fluoksetin gibi serotonin üzerinden olabileceği iddia edilmiştir (54, 55). şayet bu iddia doğruysa nifedipinin fluoksetinle benzer antidepresan etkinlikte olması şaşırtıcı değildir. Ayrıca birçok klinik çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda bozulan hücre içi kalsiyum hemostazisinin nifedipin ve diğer DHP türevleriyle düzeltilerildiği ve bipolar bozuklukta da yararlı oldukları bildirilmiştir (56-59).

Çalışmada kullanılan DHP türevi olan 2. ilacımız nikardipin de fare hareketsizlik zamanını anlamlı olarak kısaltmıştır ve bu etkinlik nifedipinle eş düzeyde olarak bulunmuştur. Nikardipin yine nifedipin gibi antidepresan etki açısından amitriptilinden belirgin olarak düşük ama fluoksetinle eş düzeydeydi. Bu bulgumuz da literatürle uyumluydu (12,44,50,60). Ayrıca nikardipinle yapılan bir klinik çalışmada, çok yaşlı hipertansif hastaların tedavisinde demansın önlenmesinde nikardipinin ilave yarar sağladığı ve bu etkinin kan basıncını düşürücü etkiden bağımsız olduğu savunulmuştur. Aynı çalışmada demanstan koruyucu etkinin beta blokerler ve tiazitlerle gözlenmediği bildirilmiştir (61).

DHP türevi 3. ilacımız olan nimodipin de fare hareketsizlik zamanını kısalttı. Bu bulgumuz da literatürle uyumluydu, yapılan pek çok çalışmada nimodipinin fare hareketsizlik zamanını anlamlı olarak kısalttığı ve davranışsal inhibisyonu ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (12,45,49,52). Klinik alışmalar nimodipinin bipolar bozuklukta etkin olduğunu, hatta özellikle gebe bipolar bozuklukta yararlı ve güvenilir olduğunu göstermektedir (62-66). Ayrıca, nimodipinin, serebrovasküler hastalığı olan depresyonlularda serebrovasküler hastalığı tedavi ederken, depresyonu azalttığı ve tekrarlamaları önlediği gösterilmiştir (67). Nimodipinin fare hareketsizlik zamanı, amitriptilinden uzun, fluoksetine göre ise anlamlı olarak daha kısaydı. Çalışmada, nimodipin fare hareketsizlik zamanını nifedipin ve nikardipinden daha fazla kısaltmıştı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. elişkiymiş gibi görünen bu durum, denek sayısındaki azlıkla izah edilebilir. Daha fazla deney hayvanı kullanılsaydı, nimodipin, nifedipin ve nikardipinin tek başına uygulanmasıyla yapılan deneylerde grup içi farklılığının da anlamlı olarak görülebileceğini söylemek yanlış olmaz. Çünkü nifedipin ve nikardipinden farklı olarak nimodipinin fluoksetine üstün olmasıyla biz bu çalışmada, DHP türevlerinin grup içi farklı etkinlikte olabileceğini göstermiş olduk. Nimodipinin bu farklılığı, onun gruba göre daha lipofilik oluşuyla yani SSS'ne girişinin daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca bir çalışmada, nimodipinin diğer kalsiyum kanal

blokerleri gibi serotonin ve onun metaboliti olan 5-HİAA düzeyini artırmasına ilave olarak BOS'da belirgin olarak somatostatin düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada depresif hastaların BOS'unda somatostatin düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu ve bunun duygulanım bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve nimodipinin BOS somatostatin düzeyini artırmasının tedavi edici etkinliğine katkı yaptığı iddia edilmektedir (21).

Çalışmada, deneyde kullanılan ilaçların lokomotor aktiviteye etkilerinin olup olmadığı da araştırıldı. İlaç verilen farelere uygulanan açık alan testi ile lokomotor aktiviteyi etkilemedikleri tespit edilmiştir, literatürde de DHP'lerin bu dozlarda zorlu yüzme testinde lokomotor aktiviteyi etkilemedikleri bildirilmiştir (12,68).

Sonuç olarak, DHP türevi ilaçlardan nifedipin, nikardipin ve nimodipinin belirgin bir antidepresan etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmada, antidepresan etkinliğin mekanizmasını araştırma yönünde deney planlanmadı, ancak kalsiyum kanal blokajı ile nörotransmitterlerin salınım ve sentezini, nöronal uyarılabilirliği ve nöronal yeniden düzenlenmeyi ve uzun dönemde nöroplastik olayları düzenleyen kalsiyum iyonunun hücre içine girişinin engellenmesinin bu etkinlikte rolü olduğu şüphesizdir. Ancak bu antidepresan etkinliğin bütünüyle kalsiyum kanal blokajına bağlanamayacağı ve somatostatin gibi çeşitli nörotransmitterlerin de bu etkinlikte rol oynayabileceğini söyleyebiliriz. Bu çalışmada da gösterilmiştir ki; amitriptilinin belirgin antidepresan etkisi vardır, ancak belirgin antikolinergik yan tesirlere de sahip olması onun klinik kullanımını sınırlamaktadır. Özellikle kardiyotoksik etkileri yaşlı hastalarda sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle yan tesirleri düşük olan DHP türevi ilaçların yaşlı depresif olgularda seçkin bir yeri olabileceğini önermek yanlış olmaz. Özellikle hipertansif depresif yaşlılarda ve depresyonla beraber seyreden serebrovasküler hastalıklı olgularda, DHP türevi kullanmanın ikili yarar sağlayabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, yan tesir sıklığı az olduğu için TSA ilaçlara devamlı şekilde alternatif olarak sunulan SSRI ilaçların belirgin seksüel bozukluk yaptığı ve bunun sorun oluşturduğu genç hastalarda en az onlar kadar antidepresan etkiye sahip DHP türevlerinin iyi bir seçenek olduğu da göz önünde tutulmalıdır.

## **6. SONUÇLAR**

1. DHP türevi ilaçlardan nifedipin, nikardipin ve nimodipin belirgin bir antidepresan etkiye sahiptir ve kendi aralarında etkinlik farkı yoktur.
2. Bu üç ilacın antidepresan etkinliği amitriptilinin antidepresan etkinliğinden düşüktür.
3. Nifedipin ve nikardipin fluoksetine eş, nimodipin fluoksetinden daha fazla antidepresan etkinlik göstermiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel ilkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. Klinik Psikiyatri 2004;4:17-24.
2. Sayal I. Bipolar bozukluklarda intihar. Kriz Dergisi 1998;5:41-4.
3. Uzbay T, Yüksel N. Antidepresanlar ve cinsel işlev bozuklukları. Klinik Psikiyatri 2004;3:14-24.
4. Urani A, Romiu P, Casamar EP, Roman FJ, Maurice T. The depressant-like effect induced by the sigma1 receptor agonist igmesine involves modulation of intracellular calcium mobilization. Psychopharmacology 2002;163:26-35.
5. Umemiya M, Berger AJ. Single-Channel properties of four calcium channel types in rat motoneurons. J neurosci 1995;15:2218-24.
6. Paul IA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades. Hum Psychopharmacol 2001;16:71-80.
7. Goodnick PJ. The use of nimodipine in the treatment of mood disorders. Bipolar Disord 2000;2:165-73.
8. Levy NA, Janicak PG. Calcium channel antagonists for the treatment of bipolar disorder. Bipolar Disord 2000;2:108-19.
9. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA et al. Nimodipine monotherapy and Carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. J Clin Psychopharm 1998;18:404-13.
10. Srivastava SK, Nath C. The differential effect of calcium channel blockers in the behavioural despair test in mice. Pharmacol Res 2000;42:4.
11. Wojciech K, Wanda D, Olgierd P. Activity of diltiazem and nifedipine in some animal models of depression. Pol J Pharmacol Pharm 1990;42:121-7.

12. Mogilnicka E, Czyrak A, Maj J. Dihydropyridine calcium channel antagonists reduce immobility in the mouse behavioral despair test; antidepressants facilitate nifedipine action. *Eur J Pharmacol* 1987;138:413-6.
13. Khanna N, Bhalla S, Verma V, Sharma KK. Modulatory effects of nifedipine and nimodipine in experimental convulsions. *Indian J Pharmacol* 2000;32:347-52.
14. Cryan CF, Slattery DA. Animal models of mood disorders: recent developments. *Curr Opin Psychiatr* 2007;20:1-7.
15. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry ( 9th ed ) Williams & Wilkins, Baltimore 2002, pp. 158-64
16. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 2005;54:24-7.
17. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS et al. Baseline cerebral hypermetabolism associated with carbamazepine response, and hypometabolism with nimodipine response in mood disorders. *Biol Psychiat* 1999;46:1364-74.
18. Mann JJ. Drug therapy. The medical management of depression. *New Engl J Med* 2005;353:1819-34.
19. Levinson DF. The genetics of depression: Review *Biol Psychiat* 2006;60:84-92.
20. Gültekin H. Serotonin. *Türkiye Klinikleri* 2005;1:45-54.
21. Frye MA, Pazzaglia PJ, George MS et al. Low CSF somatostatin associated with response to nimodipine in patients with affective illness. *Biol Psychiat* 2003;53:180-3.
22. Benedetti F, Bernasconi A, Ponteggia A. Depression and neurological disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:14-8.
23. Kennedy SA. A review of antidepressant treatments today. *Eur Neuropsychopharm* 2006;6:619-24.
24. Kent JM. SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *The Lancet* 2000;355:911-18.
25. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji* ( 10. baskı ) Hacettepe-Taş yayınevi, Ankara 2002, ss. 442-6, 890-915.
26. Rogoz Z, Skuza G. Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertaline in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Rep* 2006;58:493-500.

27. Fischell TA, Maheshwari A. Current applications for nicardipine in invasive and interventional cardiology. *J Invasive Cardiol* 2004;16:428-32.
28. Opie LH. *Drugs For the Heart* ( 4th ed )WB Saunders Company, Philadelphia 1996, pp. 18-34.
29. Yamakage M, Namiki A. Calcium channel-basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels. *Can J Anaesth* 2002;49:151-64.
30. Katz AM. *Molecular Biology of Calcium Channels in the Cardiovascular System*. *Am J Cardiol* 1997;80:171-221.
31. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *The pharmacological basis of therapeutics* ( 10th ed ) McGraw-Hill, New York 2001, pp. 853-4.
32. Katz AM, Leac NM. Differential effects 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers: therapeutic implications. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 825-34.
33. Triggle DJ. Calcium channel antagonists: Clinical uses-past, present, and future. *Biochem Pharmacol*. 2007;10:1016-25.
34. Kaplan NM. *Clinical Hypertension* ( 7th ed ) Williams & Wilkins, Baltimore 1998, pp. 219-20.
35. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R. *Heart disease* (5th ed ) WB. Saunders Company, Philadelphia 1997, pp. 1309-1311.
36. Scribne A, Van Den Kerckhoff W. Pharmacology of Nimodipine. *Eur J Pharmacol* 1987;138:413-9.
37. Blardi P, Urso P, de Lalla A, Volpi L, Di Peri T, Auteri A. Nimodipine: Drug pharmacokinetics and plasma adenosine levels in patients affected by cerebral ischemia. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:556-62.
38. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia. *Stroke* 2001; 32: 2433-38.
39. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. *Klinik Psikiyatri* 2005;8:123-34.
40. Dalvi A, Lucki I. Murine models of depression. *Psychopharmacology* 1999;147:14-6.
41. Frazer A, Morilak DA. What should animal models of depression model? *Neurosci Bio Behav R* 2005;29:515-23.
42. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioural despair in rats and mice: Strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol* 1978;51:291-4.

43. Ushijima K, Sakaguchi H, Sato Y, Koyanagi S, Higuchi S, Ohdo S. Chronopharmacological Study of Antidepressants in Forced Swimming Test of Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:764-70.
44. Galeotti N, Bartolini A, Ghelardini C. Blockade of intracellular calcium release induces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacology* 2006; 50: 309-16.
45. Xu W, Lipscombe D. Neuronal  $Ca_{v1.3}\alpha_1$  L-Type Channels Activate at Relatively Hyperpolarized Membrane Potentials and Are Incompletely Inhibited by Dihydropyridines. *J Neurosci* 2001;21:5944-51.
46. Lindberg G, Bingefors K, Jonas LR, Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings populations based cohort study. *Brit Med J* 1998;316:741-5.
47. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E et al. A study of antihypertensive drugs and depressive symptoms ( SADD-Sx) in patients treated with a calcium Antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the international verapamil SR-Trandolapril study. *Psychosom Med* 2005;67:398-406.
48. Dunn NR, Freemantle SN, Mann RD. Cohort study calcium channel blockers, other cardiovascular agents, and the prevalence of depression. *J Clin Pharmacol* 1999;48:230-3.
49. Cohen C, Perrault G, Sanger DJ. Effects of dihydropyridine  $Ca^{2+}$  channel blockers on the discriminative stimulus and the motor impairing effects of ( $\pm$ )-Bay K 8644. *Eur J Pharmacol* 1997;336:113-21.
50. Czyrak A, Mogilnicka E, Maj J. Dihydropyridine calcium channel antagonists as antidepressant drugs in mice and rats. *Neuropharmacology* 1989;28:229-33.
51. Baran H, Kepplinger B, Hörtnagl H. Clonidine modulates BAY K 8644-induced rat behavior and neurotransmitter changes in the brain. *Eur J Pharmacol* 2000;401:31-7.
52. Czyrak A, Mogilnicka E, Siwanowicz J, Maj J. Some behavioral effect of repeated administration of calcium channel antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;35:557-60.
53. Dubovsky SL, Buzan R, Thomas M, Kassner C, Cullum CM. Nicardipine improves the antidepressant action of ECT but does not improve cognition. *J ECT* 2001;17:3-10.

54. Mogilnicka E, Czyrak A, Maj J. BAY K 8644 enhances immobility in the Mouse behavioral despair test, an effect blocked by nifedipine. *Eur J Pharmacol* 1988;151:307-11.
55. Bolger GT, Lesieur P, Basile AS, Skolnick P. Modulation of neurotransmitter metabolism by dihydropyridine calcium channel ligands in Mouse brain. *Brain Res* 1988; 438: 101-7.
56. Dubovsky SL, Murphy J, Thomas M, Rademacher J. Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:118-20.
57. Dubovsky SL, Lee C, Christiano J, Murphy J. Elevated platelet intracellular calcium concentration in bipolar depression. *Biol Psychiatry* 1991;29: 441-50.
58. Dubovsky SL, Thomas M, Hijazi A, Murphy J. Intracellular calcium signalling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur Arch Psy Clin N* 1994;243:229-34.
59. Bourson A, Moser PC, Gower AJ, Mir AK. Central and peripheral effect of the dihydropyridine calcium channel activator BAY K 8644 in the rat. *Eur J Pharmacol* 1989;160:339-47.
60. Bidzinski A, Jankowska E, Pucilowski O. Antidepressant-like action of nicardipine, verapamil and hemicholinium-3 injected in to the anterior hypothalamus in the rat forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36:795-8.
61. Denolle T, Sassano P, Allain H et al. Effects of nicardipine and clodine on cognitive functions and electroencephalography in hypertensive patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2002;16:527-35.
62. Gnanadesikan M, Freeman MP, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003;5:203-16.
63. Mana V. Bipolar affective disorders and role of intraneuronal calcium. Therapeutic effects of the treatment with lithium salts and/or calcium antagonist in patients with rapid polar inversion. *Panminerva Med* 1991;82:757-63.
64. Yüksel N. Hızlı sikluslu bipolar bozukluklar. *Klinik Psikiyatri* 1999;2:167-71.
65. Kidd MP. Bipolar disorder as cell membrane dysfunction. Progress toward integrative management. *Altern Med Rev* 2004;9:107-35.

66. Yingling DR, Utter G, Vengalil S, Mason B. Calcium channel blocker, nimodipine, for the treatment of bipolar disorder during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1711-12.
67. Taragano FE, Allergi R, Vicaro A, Bagnatti P, Lyketsos CG. A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of vascular depression. *Int J Geriatr Psych* 2001;16:254-60.
68. Sansone M, Battaglia M, Pavone F. Attenuation by nimodipine of Amitriptyline-induced avoidance impairment in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;62:613-18.

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Nuran Küçük'e ait Deneysel Depresyon Oluşturulmuş Farelerde Dihidropiridin Türevi kalsiyum Kanal Blokerlerinin Antidepresan Etkinliklerinin Amitriptilin ve Fluoksetinle Karşılaştırması adlı çalışma, jürimiz tarafından Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza



T.C

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL DEPRESYON OLUŞTURULMUŞ FARELERDE  
DİHİDROPIRİDİN TÜREVİ KALSİYUM KANAL  
BLOKERLERİNİN  
ANTİDEPRESAN ETKİNLİKLERİNİN AMİTRİPTİLİN VE  
FLUOKSETİNLE KARŞILAŞTIRMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. NURAN KÜÇÜK

Danışman  
Yrd. Doç. Dr. HÜLYA GÜLTEKİN

KAYSERİ-2007

## TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Aydın Erenmemiőođlu ve tezimin yürütölmesinde de katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hülya Gültekin'e teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen eőim ve oğullarıma, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Nuran Küçük

Kayseri, 2007

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ.....</b>	<b>v</b>
<b>RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ.....</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Depresyonun tanımı.....	4
2.2. Depresyonun tarihçesi.....	5
2.3. Depresyonun görülme sıklığı.....	5
2.4. Depresyonun etiyopatogenezi.....	5
2.5. Depresyon tedavisi.....	9
2.6. Kalsiyum kanal blokerleri .....	12
2.7. Nifedipin .....	16
2.8. Nikardipin .....	17
2.9. Nimodipin .....	18
2.10. Hayvan modelleri.....	20
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>23</b>
3.1. DENEY HAYVANLARI ve ÇEVRE KOŞULLARI.....	23
3.2. ZORLU YÜZME TESTİ.....	23
3.3. AÇIK ALAN TESTİ.....	25

3.4. DENEYDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	25
3.5. DENEYSEL DÜZEN.....	26
3.6. PROTOKOL GRUPLARI.....	26
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ.....	27
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
4.1. Zorlu Yüzme Testinde Gruplar Arası Değerlendirme .....	28
4.2. Açık Alan Testinde Gruplar Arasında Değerlendirme.....	30
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>37</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>
<b>8. TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>44</b>

## KISALTMALAR

<b>Ach</b>	:Asetilkolin
<b>ANOVA</b>	:Tek Yönlü Varyans Analizi
<b>BOS</b>	:Beyin Omurilik Sıvısı
<b>c-AMP</b>	:Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>CRF</b>	:Kortikotropin Salıveren Faktör
<b>CYP</b>	:Sitokrom p 450
<b>DHP</b>	:Dihidropiridin
<b>DOPAC</b>	:3,4-Dihidroksifenilasetik Asit
<b>DSM IV</b>	:Diagnostic and Statitical Manuel of Mental Disorders IV
<b>EKT</b>	:Elektro Konvülzif Tedavi
<b>GABA</b>	:Gama Amino Bütirik Asit
<b>5-HİAA</b>	:5-Hidroksi-İndol-Asetik Asit
<b>HVA</b>	:Homovalinik Asit
<b>ICD-10</b>	:Uluslararası Hastalık Sınıflandırmaları 10. Baskı
<b>i.p.</b>	:İntraperitoneal
<b>KKB</b>	:Kalsiyum Kanal Blokerleri
<b>L-DOPA</b>	:Levodopamin
<b>MAOI</b>	:Mono-Amino-Oksidaz İnhibitörleri
<b>NaSSA</b>	:Noradrenerjik Spesifik Serotonerjik Antidepresif
<b>SARI</b>	:5-HT <sub>2</sub> Reseptör Antagonistleri
<b>SSS</b>	:Santral Sinir Sistemi
<b>SNRI</b>	:Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
<b>SSRI</b>	:Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
<b>SRIF</b>	:Somatotropin Salınım İnhibitör Faktör
<b>TSA</b>	:Trisiklik Antidepresanlar
<b>TRH</b>	:Tirotropin Salgılatıcı Hormon

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo I.</b> Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen DSM-IV sınıflandırmasına göre duygudurum bozukluklarının türleri.....	4
<b>Tablo II.</b> Tarihsel gelişimi içinde antidepresan ilaç grupları.....	11
<b>Tablo III.</b> Kalsiyum kanal blokerleri.....	15
<b>Tablo IV.</b> Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modellerinin geçerlilik ölçütleri .....	21
<b>Tablo V.</b> Deney grupları ve ilaçlar .....	26
<b>Tablo VI.</b> Zorlu yüzme testinde ve açık alan testinde kullanılan gruplara göre ilaçlar..	28
<b>Tablo VII.</b> Zorlu yüzme testinde gruplardan elde edilen hareketsiz kalma sürelerinin ortalama ve standart sapmaları .....	29
<b>Tablo VIII.</b> Açık alan testinde gruplardan elde edilen çizgi geçme sayılarının ortalama ve standart sapmaları.....	31

## RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Serotonin ve noradrenalin üretim ve dağılım bölgeleri .....	6
<b>Şekil 2.</b> Zorlu yüzme testinde gruptaki ortalama hareketsiz kalma sürelerinin birbirleriyle karşılaştırması.....	30
<b>Şekil 3.</b> Açık alan testinde gruptaki çizgi geçme sayılarının birbirleriyle karşılaştırması.....	31
<b>Resim 1:</b> Zorlu yüzme testinin yapıldığı havuz.....	24
<b>Resim 2:</b> Lokomotor aktivitenin ölçüldüğü kafes.....	25

**DENEYSEL DEPRESYON OLUŞTURULMUŞ FARELERDE  
DİHİDROPIRİDİN TÜREVİ KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN  
ANTİDEPRESAN ETKİNLİKLERİNİN AMİTRİPTİLİN VE  
FLUOKSETİNLE KARŞILAŞTIRMASI**

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada dihidropiridin (DHP) türevi ilaçların antidepresan etkinliğinin olup olmadığını araştırmak ve varsa bu etkinliğin bilinen antidepresanlarla, amitriptilin ve fluoksetinle karşılaştırmak. Ayrıca bu çalışmada DHP türevi ilaçların antidepresan etkinlik açısından grup içi kıyaslaması da yapıldı.

**Materyal ve metod:** Çalışmada 48 adet Swiss Albino fare kullanıldı. Deney hayvanları her grupta 8 erkek fare olacak şekilde 6 gruba ayrıldı; 1. grup kontrol (serum fizyolojik verilen), 2. grup amitriptilin 10 mg kg<sup>-1</sup>, 3. grup fluoksetin 10 mg kg<sup>-1</sup>, 4. grup nifedipin 30 mg kg<sup>-1</sup>, 5. grup nikardipin 30 mg kg<sup>-1</sup>, 6. grup nimodipin 30 mg kg<sup>-1</sup>. İlk aşamada kontrol grubuna serum fizyolojik ve diğer gruplara droglar, deneyden 24 saat önce, 1 saat önce, 15 dakika önce intraperitoneal (i.p.) olarak verildi ve deney sürecine geçildi.

Gruplardan elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığına Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile bakıldı. Farkın anlamlı olduğu gruplarda, çoklu karşılaştırmalar, varyansların homojen olduğunu kabul eden Tamhane Testi ile değerlendirildi. Testlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Nifedipin, nikardipin ve nimodipin, zorlu yüzme testinde, fare hareketsizlik zamanını anlamlı olarak kısalttı (p<0.01). Nifedipin ve nikardipin, amitriptilinden az, fluoksetine benzer, nimodipin, amitriptilinden az, fluoksetinden daha fazla antidepresan etki gösterdi.

**Sonuç:** Nifedipin, nikardipin ve nimodipin zorlu yüzme testinde fare hareketsizlik zamanını kısaltmakta ve antidepresan benzeri etki göstermektedirler. Bu çalışmanın bulgularına göre, DHP'ler, seçici vakalarda depresyon tedavisinde yararlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Amitriptilin, fluoksetin, depresyon, dihidropiridin

**ANTIDEPRESSANT EFFICACY OF DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE  
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN COMPARISON WITH  
AMITRIPTYLINE AND FLUOXETINE IN THE EXPERIMENTALLY  
DEPRESSED MICE**

**ABSTRACT**

**Aim:** In this study we aimed to investigate whether or not dihydropyridine (DHP) derivative medicines have antidepressant efficacy and if so, to compare this efficacy with the common antidepressant, amitriptyline and fluoxetine. Moreover, in this study intra-group comparisons of dihydropyridine derivative medicines were made in terms of antidepressant efficacy.

**Materials and Methods:** Forty eight Swiss Albino male mice were used in the study. Mice were separated into six groups; each of them had eight mice. Groups were as follows: Saline in control group, 10 mg kg<sup>-1</sup> amitriptyline in second group, 10 mg kg<sup>-1</sup> fluoxetine in third group, 30 mg kg<sup>-1</sup> nifedipine in fourth group, 30 mg kg<sup>-1</sup> nicardipine in fifth group and 30 mg kg<sup>-1</sup> nimodipine in sixth group were administered to the mice intraperitoneally before 24 hours, 1 hour and 15 minutes from the experiments. Shapiro-Wilk Test were used to examine the normal distribution of data obtained from groups. In statistics, analysis of variance (ANOVA) were used to determine the statistical significance of the difference between the groups. In the groups that had significant difference, multiple comparisons were made by Tamhane test which accepts variations as homogeneous. In these tests, p<0.05 were accepted as statistically significant.

**Results:** Nifedipine, nicardipine and nimodipine decreased the immobility time of mice significantly in the forced swimming test (p<0.01). Antidepressant effects of nifedipine and nicardipine were less than amitriptyline and similar to effects of fluoxetine. However, antidepressant effect of nimodipine was less than amitriptyline and more than fluoxetine.

**Conclusion:** Nifedipine, nicardipine and nimodipine decreased the immobility time of mice significantly in the forced swimming test and show antidepressant-

like effects. According to the results of this study, in the selective cases DHP can be used in the treatment of depression.

**Keywords:** Amitriptyline, fluoxetine, depression, dihydropyridine