

Antidepresan ilaçların gastrik ülser üzerine etkileri

The effects of antidepressants on gastric ulcer

Mehmet Latif Güneş¹, Esra Yazıcı², Ahmet Bülent Yazıcı³, Irmak Ferah¹, Elif Çadircı¹

ÖZET

Psikiyatri hekimleri günlük uygulamalarında hastalarının psikiyatrik bozuklarının yanında sık sık mide ile ilgili şikayetleri ile karşılaşır. Ülser başta depresyon olmak üzere psikiyatrik hastalıklara eşlik eden hastalıklardan biridir. Antidepresanların bir yandan gastrointestinal (GI) kanamaları da dahil olmak üzere kanamaları alevlendirebildiği diğer yandan ise ülser iyileşmesine yardımcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede antidepresan ilaçların ülser tedavisi üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkileri hakkında yapılan çalışmalar incelenmiştir. Buna göre trisiklik antidepresanlardan opipramol, amitriptilin, imipramin ülserin iyileşmesine yardımcı olduğu anlaşılmıştır. Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri grubu ilaçların genel olarak ülseri alevlendirdiği, fluvoksaminin ve fluoksetinin istisnai olarak ülseri azalttığı, Monoamin oksidaz inhibitörlerinden olan moklobemidin ve atipik antidepresanlar olan tianeptin ve mirtazapinin ülserin iyileşmesine yardımcı etkileri olduğu belirtilmiştir. Ülseri olan psikiyatri hastalarına uygun antidepresan seçiminde dikkatli olmak hem ülserin hem de depresyonun seyri açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Peptik ülser, depresyon, antidepresan ilaçlar

GİRİŞ

Ülser hekimlerin günlük uygulamalarında; psikiyatrik hastalıkları tedavi ederken sık karşılaştıkları bir bedensel hastalıktır. Ülserin psikiyatrik hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. Bu birliktelik tedavinin düzenlenmesinde ve ilaç seçiminde önem taşır [1].

Canlı, kendinden veya çevreden kaynaklanan bir güçlkle karşılaştığında kendi dengesini (home-

ABSTRACT

In their daily practice, psychiatrists often experience gastric complaints in patients beside psychiatric disorders. Peptic ulcer is one of the diseases, which accompany to psychiatric disorders including mainly depression. It is shown that antidepressants can inflame the bleedings including gastrointestinal (GI) bleedings, while they have positive effect on ulcer healing. In this review, studies, which conducted about the positive or negative effects of antidepressant drugs on ulcer treatment were examined. Accordingly; it was found that opipramol, amitriptyline, imipramine that of tricyclic antidepressants was found to be helpful in healing of the ulcer. It was stated that Selective Serotonin Reuptake Inhibitors generally inflamed ulcers, exceptionally fluvoxamine and fluoxetine reduced ulcer; moclobemide that of monoamine-oxidase inhibitor and tianeptine and mirtazapine that of atypical antidepressants had positive effect in ulcer healing. To be careful in choosing the appropriate antidepressant in psychiatric patients with gastric ulcer is important in the prognosis of both ulcer and depression.

Key words: peptic ulcer; depression; antidepressant drugs

ostazisi) sağlama gereği duyar. Homeostazisi sağlamaması durumunda belirli bir süre sonunda stres (zorlanma) gelişir. Strese bağlı olarak semptomların oluşması; stres yapıcı faktörlerden daha çok canlının stres faktörlerini sezinleyebilme ve kontrol edebilme yeteneğine bağlıdır [2, 3]. Stresin otonom ve endokrin sistem üzerindeki etkileri başta depresyon olmak üzere psikiyatrik hastalıkları tetiklerken diğer yandan da bedendeki periferik organları etkiler. Bu organlardan biriside midedir. Yani stres hem

¹ Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD, Erzurum, Türkiye

² Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Kocaeli, Türkiye

³ İzmit Seka Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Elif Çadircı,

Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye Email: ecadirci@atauni.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 25.06.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 04.08.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

psikiyatrik hastalıklara hem de gastrointestinal hastalıklara öncülük edebilmekte, bu iki grup hastalık da birbirini alevlendirebilmektedir. Sarıyıldız ve ark. bazı depresif semptomların gastrointestinal sistemde (GIS) pek çok faktörle ilişkili olabileceğini (dispne, gastroözafagal reflü, ülser vb) bildirmiştir [4]. Antidepresan ilaçlar psikiyatrik hastalıklarda en çok kullanılan ilaçlardandır. Bu ilaçlar ayrıca 1950'lerden beri çeşitli psikolojik olmayan hastalıklarda kullanılmışlardır [5-7]. Çoğu antidepresan ilacın (fluoksetin, bupropion, dotepin, maprotilin, mianserin, trimipramin, idozoxan, monoamin oksidaz B inhibitörleri vs.) çeşitli ülser modellerinde ülseri önlemeye yardımcı etkileri deneysel olarak gösterilmiştir [8-12]. Araştırmalarda; sadece deneysel değil, klinik olarak yapılan çalışmalarda da antidepresanların ülseri önlemeye yardımcı aktiviteleri olduğu başarılı bir şekilde gösterilmiştir [13, 14].

Bu bilgiler ışığında amacımız depresyon tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan, antidepresan grubuna ait ilaçların ülser tedavisi üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkileri hakkında yapılan çalışmalarını incelemek ve derlemektir.

ÜLSER

Etiyoloji

Amerika'da yaklaşık 3.5-7.5 milyon insan ülser hastalığı nedeni ile tedavi görmektedir. Her yıl yarım milyon yeni duodenal ülser (DÜ) ve 90 bin gastrik ülser (GÜ) vakasının tanısı konmaktadır. Tüm insanların %5-10'unda hayatlarının bir döneminde peptik ülser gelişir. Sık izlenmesine karşın sık ölüm nedeni değildir [15]. Sınırlı epidemiyolojik çalışmalar olan ülkemizde de durumun benzer olduğu izlenimi uyanmaktadır. Ülser insidansı yaş, cins ve lokalizasyona göre değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha siktir [15, 16]. Ülser hastalığı yaşla birlikte artar. DÜ hem erkek hem de kadınlarda, GÜ'den daha sık izlenmektedir. Ülserin en sık nedeni *Helicobacter Pylori*'dir. Dünya nüfusunun yarısının *Helicobacter Pylori* ile enfekte olduğu, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %70'lere ulaştığı bildirilmiştir [17]. *Helicobacter Pylori* eradikasyonu ülser tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır [18, 19]. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) da ülseri neden olan etmenler arasında-

dır. Son 30 yıldır DÜ insidansının belirgin olarak azalmasına karşın, muhtemelen NSAİİ'lerin yaygın kullanımına bağlı olarak GÜ insidansında artış bildirilmektedir [15, 20].

Fizyopatogenez

Gastrointestinal mukozada muskularis mukozayı aşan hasar ülser olarak tanımlanır. Ülserler genellikle mide, pilor ve bulbusta izlenir. Ancak özefagus ve postbulber doudenumda da görülebilir. Zollinger Ellison Sendromu (ZES) gibi asit sekresyonunun çok aşırı olduğu durumlarda, distal jejunum ve ileumda da ülser gelişebilir [20, 21].

Ülser oluşumunda gastrointestinal mukozayı koruyucu faktörler ile saldırgan faktörler arasındaki dengenin bozulması rol oynar. NSAİİ, stres ve çeşitli çevresel faktörlerle meydana gelen oksidatif hasar da ülser oluşumunda edinsel saldırgan faktörlerden biridir [16]. Normalde gastrik mukoza, hasar verici faktörlere karşı koruyucu faktörlerle cevap verir. Fiziksel ve psikolojik stresin hem mide asit sekresyonunu artırarak hem de mukozal savunmayı bozarak ülser oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir [16, 22,23].

Tedavi

Gastrointestinal sistemde meydana gelen ülserlerin veya mukozal hasarların tedavisinde en çok kullanım alanı bulan ilaçlar; *H. Pylori*'yi eradike etmeye yönelik ajanlar, mukozayı koruyucu ajanlar, H2 reseptör antagonistleri, H+/K+-ATPaz inhibitörleri gibi ilaçlardır [24]. Tedavide başarı şansı yüksek olmakla birlikte tedaviye direnç ve yüksek tekrarlama oranlarının varlığı araştırmacıları başka arayışlara itmiştir.

ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Antidepresanlar başta depresyon olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı hasta ve hastalıklarda yıllarca hatta ömür boyu kullanım gerekebilmektedir. Bu durumda antidepresan seçerken hastanın psikiyatrik tanısına eşlik eden bedensel hastalıkları, uzun sürede ortaya çıkabilecek sonuçları göz önünde bulundurmak gerekir. Antidepresanların sınıflaması Tablo 1 de gösterilmiştir [25].

Tablo 1. Antidepresan İlaçların Sınıflaması

| |
|---|
| 1- Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI) Seçici ve geri dönüşlü monoaminoksidaz inhibitörleri Moklobemid |
| 2- Trisiklik antidepresanlar Amitriptilin İmipramin Opipramol Klomipramin |
| 3- Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri Sertralin Fluoksetin Paroksetin Fluvoksamin Sitalopram Essitalopram |
| 4- Alfa 2 adrenoreseptör antagonistleri Mianserin Mirtazapin |
| 5- Seçici Noradrenerjik Gerilim İnhibitörleri Reboksetin Maprotilin |
| 6- Noradrenalin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri Bupropion |
| 7- Serotonerjik ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri Venlafaksin Milnasipran Duloksetin |
| 8- Serotonerjik ilaçlar Nefazodon Tianeptin Trazodon |

Antidepresan İlaçların Mide Ülserinde Kullanımı

1) Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO)

MAO inhibitörleri ilk olarak geliştirilen antidepresanlardır, MAO-A ve MAO-B adlı enzimleri inhibe ederler (fenelzin, pargilin gibi non-selektif inhibitörler). Antidepresan olarak kullanılan moklobemid seçici inhibitördür ve MAO-A'yı inhibe eder ve özellikle serotonin ve noradrenalin yıkımı azalır; bunların sinaptaki etkinliği artar. Dopaminerjik aşırımı da güçlendirir [25].

Moklobemid

Moklobemidin ülser iyileşmesine yardımcı etkisinin olduğu bilinmektedir. Moklobemidin ülseri önlemeye yardımcı etkisinin mekanizmasında oksidatif stresin baskılanması ve endojen antioksidan

mekanizmaların aktivasyonu rol oynamaktadır. Moklobemidin ülseri önlemeye yardımcı etkisinin bulunması, ülseri olan depresyonlu hastaların tedavisinde ilk tercih olabilecek ve yeni bir kullanım alanı sağlayacaktır [26]. Bu bilgiler ışığında moklobemidin ülserli depresyon hastalarında tercih edilebileceği ve güvenle kullanılabilirliği söylenebilir.

2) Trisiklik antidepresanlar (TCA)

Bu grup ilaçlar moleküllerinde uçta iki benzen halkası ve ortada azotlu heterosiklik bir halka içerirler. Ortadaki halkanın yapısına ve azota bağlı radikallere göre çeşitli alt-gruplara ayrılırlar. Bu grup ilaçlardan en fazla kullanılanlar imipramin ve türevleri (desipramin ve klomipramin), amitriptilin, nortriptilin ve opipramoldür [27]. Bu grup ilaçlardan imipramin, desipramin ve nortriptilin esas olarak noradrenalin gerilimini; klomipramin ve amitriptilin serotonin gerilimini bloke ederler [27]. Oldukça güçlü antikolinergik etki yaparlar [28].

Trisiklik antidepresanların ülseri önlemeye yardımcı etkileri uzun zamandan beri araştırılmakta ve bilinmektedir. Bazı trisiklik antidepresanlar sınırlı olarak antimuskarinik etki gösterirler. Gastrik ülsere bu özellik doksepin ve trimipraminin temel etkisinin değiştirilerek kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır [29]. Ayrıca bazı kaynaklara göre, hastanın hiçbir depresif şikayeti olmadan, bazı peptik ülser hastaları depresyon ilaçlarıyla tedavi edilmiştir [30]. Ülseri iyileştirme çalışmalarında trimipramin gibi birkaç trisiklik antidepresan kullanılmıştır. Klotiazepam ve dothiepin gibi ilaçların da farklı ülser modellerinde önemli ülseri önlemeye katkıda bulunan etkiye sahip oldukları görülmüştür. Dotiepinin ülseri önlemeye katkıda bulunan aktivitesi 5-lipooksijenaz yolağı ve yağ kökenli eikozanoidlerden birine etkisiyle oluşmuştur [11,31,32].

Amitriptilin

Amitriptilin sedatif etkileri olan bir antidepresandır. Noradrenerjik sinir uçlarındaki serotonin seviyesini yükseltir ve nörepinefrini inhibe eder. Merkezi sinir sisteminde antimuskarinik asetilkolin reseptör antagonisti olarak işlev görür ve periferde H1 ve $\alpha 1$ adrenoreseptörleri bloke eder [33]. Yapılan bir çalışmada hem indometazin hem de aspirin ile indüklenen ülsere amitriptilin kullanılmıştır ve ülseri önlemeye katkıda bulunan etki bulunmuştur [34]. Aynı çalışmada etanolla indüklenmiş mide

mukozasındaki hasara karşı amitriptilinin önemli ölçüde koruduğu görülmüştür [35]. Amitriptilinin soğuk stresle indüklenen ülseri de inhibe etmesinin açıklaması ilacın hem merkezi hem de periferde etki etmesinden kaynaklanıyor olabilir [36]. Amitriptilinin pilor bölgesi bağlanmış ratlardaki mide salgısı üzerindeki etkileri ilacın önemli ölçüde toplam asit ve protein içeriğini azaltmasından kaynaklanıyor olabilir [37]. Başka bir deneyde amitriptilin mide hacmini azaltmıştır, pilor ligasyonundan sonra alkol ile beraber hasta hayvanlarda toplam asit ve protein içeriği azalmıştır [38]. Literatürlerde amitriptilinin soğuk stres, indometazin ve alkol ile indüklenmiş ülser modellerinde güçlü bir ülseri önlemeye katkıda bulunan etkiye sahip olduğu açıklanmıştır [11]. Benzer şekilde amitriptilin pilor bölgeleri bağlanmış ratlarda pH, toplam asit ve protein içeriği kontrolü dotepinden daha aktiftir [11]. Ratlarda stres ile indüklenen ülserde kullanılan antidepresan tıpkı L-sülfirid gibi ülser önleyici etki gösterir [39].

İmipramin

Trisiklik antidepresan olan imipramin doza bağlı olarak çeşitli ülser modellerinde mide ülserini önlemiştir [40, 41]. İmipraminin aktif metaboliti olan desimipramin ülser modellerinde mide salgısını inhibe edip mide koruyucu özellikte etkiler üretmiştir [6,7].

Opipramol

Bir başka trisiklik antidepresan olan opipramol serotonin ya da noradrenalinin gerialım inhibisyon özelliklerini azaltan bir bileşiktir [42]. Yapılan bir çalışmada indometazin ile indüklenmiş ülserde opipramolün etkileri incelenmiş ve hasarlı mide dokusunda opipramolün etkileri oksidan ve antioksidan parametrelerle değerlendirilmiştir. Opipramolün tüm dozları indometazin ile indüklenmiş ülseri doza bağımlı şekilde azaltmıştır. Opipramol gibi atipik anksiyolitik ve antidepresif ilaçlar gerialım inhibisyon özelliği göstermeyen trisiklik bileşiklerdir. Buna rağmen, D2,5-HT2, ve H1 reseptörleri sigma reseptörlerine yüksek afinite ve potansiyel blokajı taşırlar. Kontrol edilmiş son deneylerde hem anksiyolitik hem antiiskemik etkiler gözlenmiştir. Serbest oksijen radikallerinden kaynaklanan oksidatif stres indometazinle indüklenmiş ülserde birincil faktör olarak söylenebilir. Yukarıda bahsedilen çalışmada, opipramol verilen grupta sadece indometazin verilen gruba göre glutatyon peroksidaz

(GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri daha yüksektir. tGSH (total glutatyon peroksidaz) seviyesindeki azalma mide hasarına yol açarken tGSH seviyesinin artması mide koruyucu etki gösterir. Opipramolün ülseri önlemeye yardımcı etkisi doza paraleldir [42].

Sonuç olarak hem klinik çalışmalar hem deneysel çalışmalar trisiklik antidepresan ilaçların ülseri önlemeye yardımcı etkilerinin olduğunu göstermiştir [36,43]. Bu bilgiler ışığında antikolinergik yan etkilerine bağlı olarak ülseri önlemeye yardımcı etkiler de gösteren trisiklik antidepresanların ülserli hastalarda kullanılması tedaviye yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Böylelikle trisiklik antidepresanların ülserli hastalarda güvenle kullanılabileceği söylenebilir.

3) Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI)

Bu ilaçlar oldukça sık kullanılan bir alt grubu oluştururlar. Fluoksetin, serotonin gerialımını seçici olarak bloke eden ilaçların prototipidir ve yarılama ömrü birkaç gün olan aktif bir metaboliti vardır. Diğer ilaçlar olan paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram ise uzun etkili aktif metabolit oluşturmazlar [25].

SSRI'lar hakkında genel kanı, gastrointestinal sistemde aşırı derecede kanama yaptıklarından ülserli hastalarda kullanılmalarının uygun olmadığı şeklindedir. Yapılan araştırmalarda SSRI ilaçların gastrointestinal sistemdeki kanamayı artırdığı gösterilmiştir. NSAİ'lar ile birlikte kullanıldığında daha fazla artış göstermişlerdir [44]. Bununla birlikte SSRI ilaçların ülseri önleyici etkilerde vardır.

Fluvoksamin

Fluvoksamin, CYP 1A2 enzimini inhibe eder [45] ki bu enzim reaktif oksijen radikalleri (ROS)'nin çoğalmasına sebep olur. [46]. ROS seviyesindeki artış hem stres hem de indometazin ile indüklenmiş ülserde benzer mekanizmaları göstermiştir [47]. Elde edilen bilgilere göre serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidaz enzimi akut mide lezyonlarında önemli rol oynarlar ki, indometazin gibi NSAİ ilaçlar bu serbest oksijen radikallerinin oluşumunu indükleyerek mide lezyonlarını arttırırlar [48, 49]. Bazı SSRI grubu ilaçların gastrointestinal sistem kanamasını NSAİ ilaçlar ile beraber kullandıkları zaman arttırdıkları kaynaklarla ifade edilmiştir

[50-52], ancak Dursun ve ark. tarafından yapılan çalışmada fluvoksaminin indometazin ülserini doza bağımlı olarak azalttığı ve bu etkisine mide üzerinde oluşturduğu antioksidan etkinin aracılık ettiği bildirilmiştir [53]. Sonuç olarak, fluvoksamin gastrointestinal hastalıklarında CYP 1A2 enzimini inhibe ederek yarar gösterebilir ve oksidatif hasarı engelleyebilir.

Fluoksetin

Bir çalışmada fluoksetinin farelerde stresle, indometazin ile rezepin ile oluşturulan ülseri ve kanamayı düzelttiği ancak bu etkinin amitriptilin, duloksetin ve mirtazapine göre daha az olduğu gösterilmiştir [54]. Fluoksetinin erkek farelerde daha etkin bir anti ülser etkiye sahip olduğunu gösteren, kronik strese bağlı ülserde belirgin düzelme oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [1, 55]. Ancak tüm SSRI'lar gibi fluoksetin de özellikle NSAİİ'lerle kullanıldığında bilhassa üst gastrointestinal sistem kanamalarına yol açabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir [44].

Paroksetin

Paraoksetin de diğer SSRI'lar gibi bilhassa NSAİİ'lerle birlikte kullanıldığında kanama riskini artıran ilaçlar arasındadır. Bir çalışmada tek uygulamanın değil ama tekrarlayan paroksetin uygulamalarının ülseri iyileştirmeye yardımcı etki gösterdiği tespit edilmiş bu durum uzun vadede stresi azaltıyor olmasına bağlanmıştır [56].

Sertralin

Sertralin SSRI'ların temsilcisi ilaçlardandır. Anti koagülanlarla, NSAİİ'lerle, antiplatelet ajanlarla kullanıldığında cerrahi ve gastrointestinal kanamaları artırdığı tekrar tekrar gösterilmiştir, antiülser ilaçlarla birlikte kullanımın riski azalttığı tespit edilmiştir [44]. Molekülün ülseri önlemeye katkıda bulunan etkisine ait bir kanıt bulunmamakla birlikte uzun vadede depresyonun neden olduğu stresi azaltarak yardımcı olabileceği düşünülebilir.

Bu bilgiler ışığında her ne kadar fluoksetin ve fluvoksaminin ülseri önlemeye ve iyileştirmeye yardımcı etkileri bildirilmiş olsa da, genel kanı SSRI grubu antidepresanların ülseri artırdığı yönünde olduğundan peptik ülserli hastalarda antidepresan seçiminde SSRI kullanımı için iki kere düşünülmesi gerektiği söylenebilir.

4) Noradrenerjik ($\alpha 2$ antagonizması yoluyla) ve Serotonerjik Antidepresanlar

Diğer antidepresanlardan farkları, serotonin ve noradrenalin düzeylerini monoaminleri veya monoamin geri alım pompalarını inhibe etmeden arttırmalarıdır. Bu sınıfta olan mirtazapinin, antidepresan özelliklerine ek olarak serotonin 2C ve H1 antihistaminerjik özellikleri anksiyolitik ve sedatif-hipnotik etkilerini açıklayabilir. Mianserin de mirtazapin gibi $\alpha 2$ antagonistidir.

Mianserin

Mianserin amitiptilin, trimipramin, maprotilini karşılaştıran bir çalışmada etanolle oluşan gastrik mukozal hasarı önlemede amitriptilin, mianserin ve maprotilin, simetidinden (antiülser ilaç) daha etkili olarak bulunmuştur [8]. Başka bir çalışmada ise mianserin pentagastrin ile tetiklenen gastrik asit salgısı %37 oranında azalttığı tespit edilmiştir [57].

Mirtazapin

Bir çalışmada, ratlarda indometazin ile indüklenmiş ülserde mirtazapinin etkisi araştırılmış ve hasarlı dokuda mirtazapinin etkilerini oksidan ve antioksidan parametreler ile değerlendirilmiştir. Güçlü bir H2 reseptör antagonisti olan famotidin pozitif kontrol grubu ve mirtazapin ile ülseri önlemeye katkıda bulunan etkileri karşılaştırılarak bu çalışmada kullanılmıştır. Sonuçlara göre 30 mg/kg mirtazapin famotidin gibi mide ülserini azaltmış, 60 mg/kg dozda mirtazapin diğer dozlara oranla daha büyük etki sağlamıştır [58]. Mirtazapin yan etkileri az olan ve optimum antidepresan etki gösteren yeni geliştirilmiş bir antidepresandır. Mirtazapinin etki mekanizması trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve selektif serotonin gerilim inhibitörlerinden farklıdır. Mirtazapin merkezi sinir sisteminde presinaptik $\alpha 2$ adrenoreseptörü bloke eder. Bu mirtazapinin antiülser etkisinin sebebi olabilir [59]. SSRI ilaçlarının midedeki yan etkileri raporlaştırılmıştır. Literatürlerdeki kayıtlara göre SSRI'lar ve NSAİİ'lerin kombine kullanımı mide kanamasına yol açmıştır [60]. Bu yan etkilerden serotoninin 5HT2 ve 5HT3 reseptörleri sorumludur. SSRI ilaçlar 5HT2 ve 5HT3 reseptörlerinin uyarılmasına ve ekstrasellüler serotonin artışına sebep olurlar [61]. Mirtazapin 5HT2 ve 5HT3 reseptörlerini bloke eder bu yüzden bu ilaç SSRI'ların yan etkileri karşısında güvenlidir [62]. Bu reseptörlerin blokajına neden

olan mirtazapin ülseri önlemeye katkıda bulunan etki gösterir [63]. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu ile indometazin ile indüklenen ülserde önemli bir faktör olarak görülür [64-66]. Bu yüzden araştırmalarda mirtazapinin GSH, katalaz (CAT), SOD, myeloperoksidaz (MPO), malondialdehit (MDA) üzerinden indometazin ile indüklenen ülser seviyelerinde ülseri önlemeye katkıda bulunan etki mekanizmaları sıralanmıştır. Sonuçlar mirtazapinin sıçan midesinde GSH seviyesini ve SOD aktivitesini artırdığını, MPO aktivitesi ve MDA seviyelerini azalttığını göstermiştir [67-70].

5) Seçici Noradrenerjik Gerialım İnhibitörleri

Reboksetin

Etkinlik açısından diğer antidepresanlarla benzerdir. Bir çalışmada strese yanıt olarak intestinal kalsiyum transportundaki bozulmayı 4 haftalık kullanımdan sonra düzelttiği tespit edilmiş olsa da ülseri iyileştirmeye yardımcı etkinliği gösterilmemiştir [71]. Ayrıca SSRI'larla birlikte plataletlerin kollajen ve fibronojene yapışmasını azaltıp kanamalı hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır [72].

6) Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri) (NDRI)

Bupropion

Çalışmalarda dopamin antagonistlerinin ülseri tetiklediği, dopamin agonistlerinin (bupropion, bromokriptin) ise iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiş olsa da bupropion ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır [73].

7) Serotonin ve Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (SNRI)

İkili serotonerjik ve noradrenerjik geri alım inhibitörleri olarak adlandırılan bu sınıf, benzer klinik etki profili olan TCA'lardan farklı olarak diğer reseptör sistemlerini etkilememektedirler. Dolayısıyla yan etkileri daha azdır. Bu sınıfta venlafaksin, milnasipran yer almaktadır [25].

Venlafaksin, Trazodon

Bir çalışmada tianeptin, trazodon ve venlafaksin ratlarda ülseri önleme ve iyileştirmeye katkıda bulunan etkileri değerlendirilmiş; tianeptinin ratların mide dokularında enzimatik ve non-enzimatik anti-

oksidan parametrelerle ülseri önleme ve iyileştirmeye yardımcı aktivitenin bulunduğu gösterilmiştir. Deneysel sonuçlar trazodon ve venlafaksin indometazin ile indüklenmiş ülseri önlemediği gösterilmiştir. Bununla birlikte tianeptin atipik antidepresan ilaç olarak indometazin ile indüklenen ülserde tüm dozları kullanılmış ve ülserde kayda değer azalma gözlenmiştir [74].

Milnasipran

Milnasipran bir çalışmada farelerde indometazin ile verildiğinde ülseri şiddetlendirirken tek başına kullanıldığında böyle bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada fuvoksamin ve paraoksetin de bir NSAİİ olan indometazin ülserini tetiklemiş, maprotilin ve imipramin aynı etkiyi göstermemiştir [75].

8) Serotonerjik ilaçlar (Serotonin 2A Antagonistleri/Serotonin Gerialım İnhibitörleri)

Bu grup hem serotonin 2A reseptörlerini hem de serotonin gerialımını inhibe eder. Nefazodon ve trazodon belirgin olarak bu ikili özellikleri taşımaktadır. Nefazodon karaciğere olan toksik etkileri nedeniyle kullanımdan çekilmiştir [25].

Tianeptin

Bilinen antidepresan ilaçların aksine serotoninin geri alımında presinaptik artışa yol açar ancak etkinlik yönünden diğer antidepresan ilaçlara benzer bir etkinlik gösterir.

Tianeptinin indometazin ile indüklenen ülserde farklı dozları kullanılmış ve her dozda ülserde kayda değer azalma gözlenmiştir [74]. Tianeptinin ülseri önlemeye katkıda bulunan etkisi doza bağlıdır [74]. Tianeptin trisiklik antidepresanlar ve SSRI gibi antidepresanlardan farklıdır çünkü klasik trisiklik antidepresanlar ve SSRI'lar serotonin gerialımını seçici olarak inhibe ederler fakat tianeptin serotonin gerialımını artırır. Suleyman ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, tianeptinin mide GSH miktarını ve SOD aktivitesini artırdığını, MPO aktivitesi ve MDA miktarını azalttığı gösterilmiştir [76].

Bu bilgiler ışığında atipik antidepresanlardan mirtazapin ve tianeptinin ülserli hastalarda güvenle kullanılabilmesi, hatta bu hastalarda ilk tercih olabileceği söylenebilir.

SONUÇ

Bu derlemede antidepresanların ülseri önleme ve iyileştirmeye yardımcı etkileri incelenmiştir. Buna göre trisiklik antidepresanlardan opipramol, amitriptilin, imipraminin ülseri önlemeye yardımcı olduğu bulunmuştur. SSRI grubu ilaçların genel olarak ülseri alevlendirdiği, fluvoksamin ve fluoksetinin istisnai olarak ülseri azalttığı, MAO inhibitörlerinden olan moklobemidin, ve atipik antidepresanlar olan tiyaneptin ve mirtazapinin ülseri iyileştirme ve önlemeye yardımcı etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında ülserli depresyon hastalarında bilhassa fluoksetin ve fluvoksamin dışındaki SSRI grubu ilaçlar seçilirken dikkatli olunması gerektiği, trisiklik antidepresan ilaçların ise daha güvenle kullanılabileceği söylenebilir. Atipik antidepresanlar olan mirtazapin ve tiyaneptin de ülserli depresyon vakalarında uygun durumlarda tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Zhang S, Xu Z, Gao Y, et al. Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress. *PLoS One* 2012;7:e51148.
- Chrousos GP, Loriaux DL, Gold PW. Mechanisms of Physical and Emotional Stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 245. New York: Plenum Press; 1988.
- Chrousos GP. Basic Mechanisms and Clinical Implications (Annals of the New York Academy of Sciences). 771. New York: New York Academy of Sciences; 1996.
- Sarıyıldız MA, Batmaz İ, Budulgan M, et al. Depressive symptoms in patients with systemic sclerosis: Association between clinical variables, functional status and the quality of life. *Dicle Medical Journal* 2013;40:62-67.
- Hano J, Bugajski J, Wantuch C. The effect of drugs interfering with biogenic amines metabolism on gastric secretion and reserpine-ulcers development in rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 1978;30:501-511.
- Nobrega JN, Wiener NI. Effects of catecholamine agonist and antagonist drugs on acute stomach ulceration induced by medial hypothalamic lesions in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;19:831-838.
- Pare W, Redei E. Depressive behavior and stress ulcer in Wistar Kyoto rats. *J Physiol Paris* 1993;87:229-238.
- Fernandez de la Gandara F, Casas Carnicero J, Velasco Martin A. Effects of antidepressants on alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989;11:635-639.
- Gabry K, Chrousos G, Rice K. Marked suppression of gastric ulcerogenesis and intestinal responses to stress by a novel class of drugs. *Mol Psychiatry* 2002;7:474-483.
- Keshavarzian A, Wibowo A, Gordon JH, Fields JZ. MPTP-induced duodenal ulcers in rat. Prevention by reuptake blockers for serotonin and norepinephrine, but not dopamine. *Gastroenterology* 1990;98:554-560.
- Sen T, Abdulsalam C, Pal S, et al. Effect of amitriptyline on gastric ulceration. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16:311-315.
- Utkan T, Ulak G, Yildiran H, et al. Investigation on the mechanism involved in the effects of agmatine on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Life Sci* 2000;66:1705-1711.
- Andersen O, Bergsaker-Aspoy J, Halvorsen L, Giercksky K. Doxepin in the treatment of duodenal ulcer. A double-blind clinical study comparing doxepin and placebo. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:923-925.
- Shrivastava R, Siegal H, Lawlor R, et al. Doxepin therapy for duodenal ulcer: a controlled trial in patients who failed to respond to cimetidine. *Clin Ther* 1985;7:319-326.
- Ashley S, Evoy D, Daly J. Stomach. In: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, editors. *Principles of Surgery Seventh Edition*. New York: McGraw-Hill;1999; 933-997.
- Silen W, Merhav A, Simson N. The pathophysiology of stress ulcer disease. *World J Surg* 1981;5:165-174.
- Doğan E, Kefeli A, Nazlıgül Y, et al. Helicobacter pylori ile enfekte duodenal ülser ve fonksiyonel dispepsi hastalarında anti-CagA pozitifliği ve eradikasyon tedavisi başarısına etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2011;38:7-11.
- Vale DJ. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, editors. *Harrison's 15 th edition Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Doğan E, Kefeli A, Nazlıgül Y, et al. Anti-CagA positivity in duodenal ulcer and functional dyspepsia patients infected with Helicobacter pylori and its effect on the outcome of eradication treatment. *Dicle Medical Journal*. 2011; 38:7-11.
- Gönen Ö, Dicle O, İlter T. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, editors. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996;923-1066.
- Pappas T. The stomach and duodenum. In: Sabiston D, Lyerly H, editors. *Textbook Of Surgery*. New York: WB Saunders. 1999;847-860.
- Jiang P, Chang L, Tang S, et al. Protective role of metallothionein in stress-induced gastric ulcer in rats. *World J Gastroenterol* 2005;11:2739-2743.
- Magni G, Salmi A, Paterlini A, et al. Psychological distress in duodenal ulcer and acute gastroduodenitis, A controlled study. *Dig Dis Sci* 1982; 27:1081-1084.
- Kayaalp OS. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. In: Ozdemir O, Topal G, Yıldırım A, Kayaalp O, editors. *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13 ed. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2012;1409-1422.
- Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar *Klinik Psikiyatri* 2004;4:17-24.
- Albayrak A. Moklobemidin sıçanlarda antiülser ve antioksidan aktivitesinin araştırılması. *Erzurum: Atatürk Üniversitesi*; 2008.

27. Dalgic H, Papak O. Trisiklik Antidepresanların Analjezik/ Antinosiseptif Etki MEkanizmaları. *Erciyes Tıp Dergisi* (Erciyes Medical Journal) 2003;25:98-103.
28. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2001;18:236-241.
29. Guldahl M. The effect of trimipramine (Surmontil) in masked depression in patients with duodenal ulcer. A double blind study. *Scan J Gastroentrol* 1975;43:27-31.
30. Olden KW. The use of antidepressants in functional gastrointestinal disorders: new uses for old drugs. *CNS spectrums* 2005;10:891-896.
31. Aguwa C, Ramanujam T. Antiulcer effects of trimipramine using various laboratory models. *Jap J Pharmacol* 1984;36:125-129.
32. Haga K, Osuga K, Nakanishi A, Tsumagari T. Antiulcer activity of clotiazepam in rats. *Jpn J Pharmacol* 1984;34:381-387.
33. Synder SH, Yamamura H. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:236-239.
34. Rainsford KD. Inhibition by leukotriene inhibitors, and calcium and platelet-activating factor antagonists, of acute gastric and intestinal damage in arthritic rats and in cholinomimetic- treated mice. *JPharm Pharmacol* 1999;51:331-333.
35. Neilson ST, Beninati L, Chang J. REV 5901 and Ly 171,883 protect rat gastric mucosa against ethanol-induced damage. *Agents Actions* 1987;21:320-322.
36. Ogle C, Cho C. The protective mechanism of FPL 55712 against stress-induced gastric ulceration in rats. *Agents Actions* 1987;26:350-354.
37. Parmar NS, Tariq M, Ageel AM. Gastric cytoprotection: a critical appraisal of the concept, methodology, implication, mechanisms and future research. *Agents Actions* 1987;22:114-121.
38. Bickel M. Antiulcer effects of nomifensine, a new antidepressant, on stress-induced ulcers in the rat. *Arzneimittel-Forschung*. 1980; 30:69-73.
39. Alanko JR, Riutta A, Vapataalo H. Effects of catecholamines on eicosanoid synthesis with special reference to prostanoid /leukotriene ratio. *Free Rad Biol Med*. 1992;13:677-688.
40. Hernandez DE, Xue BG. Imipramine prevents stress gastric glandular lesions in rats. *Neurosci Lett*. 1989; 103:209-212.
41. Hernandez DE, Arredondo ME, Xue BG. Imipramine prevents gastric lesions induced by centrally administered thyrotropin-releasing hormone (TRH) in rats. *Neurosci Lett* 1990;111:339-343.
42. Dursun H, Albayrak F, Bilici M, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of opipramol on indomethacin-induced ulcers in rats. *Yakugaku Zasshi* 2009;129:861-869.
43. Ruud T, Hoff G, Tonder M, Holter O. Doxepin and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: an open clinical and endoscopic study. *J Clin Psychiatry* 1982;43:56-60.
44. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1565-1575.
45. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008; 30:1206-1227.
46. Schlezinger JJ, White RD, Stegeman JJ. Oxidative inactivation of cytochrome P-450 1A (CYP1A) stimulated by 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl: production of reactive oxygen by vertebrate CYP1As. *Mol Pharmacol* 1999;56:588-597.
47. Itoh M, Guth PH. Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology* 1985;88:1162-1167.
48. Jainu M, Devi CS. Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: role of proinflammatory cytokines and oxidative damage. *Chem Biol Interact* 2006;10:262-270.
49. Bayir Y, Odabasoglu F, Cakir A, et al. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress and neutrophil-infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. *Phytomedicine* 2006;13:584-590.
50. Lewis JD, Strom BL, Localio AR, et al. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:328-335.
51. Ma J VR, Boddam R, Auger S, Sampalis J. Association between antidepressant use and prescribing of gastric acid suppressants. *Can J Psychiatry* 2006; 51:178-184.
52. Yamaguchi T, Hidaka N, Suemaru K, Araki H. The coadministration of paroxetine and low-dose aspirin synergistically enhances gastric ulcerogenic risk in rats. *Biol Pharm Bull* 2008;31:1371-1375.
53. Dursun H, Bilici M, Albayrak F, et al. Antiulcer activity of fluvoxamine in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue. *BMC Gastroenterology* 2009;9:36.
54. Ji CX, Fan DS, Li W, et al. Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of the antidepressants duloxetine, amitriptyline, fluoxetine and mirtazapine in different models of experimental gastric ulcer in rats. *Eur J Pharmacol* 2012;691:46-51.
55. Abdel-Sater KA, Abdel-Daiem WM, Sayyed Bakheet M. The gender difference of selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine in adult rats with stress-induced gastric ulcer. *Eur J Pharmacol* 2012;688:42-48.
56. Takahashi T, Suzuki G, Nibuya M, et al. Therapeutic effect of paroxetine on stress-induced gastric lesions in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36:39-43.
57. Wilson JA, Read JR, Boyd EJ, Wormsley KG. Inhibition of pentagastrin-stimulated and overnight gastric secretion by mianserin. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:329-333.
58. Frazer A. Antidepressant drugs. *Depression* 1994;2:1-19.
59. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug Saf* 1994;10:18-46.
60. de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:591-595.

61. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:22-27.
62. de Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:19-23.
63. Bilici M, Ozturk C, Dursun H, et al. Protective effect of mirtazapine on indomethacin-induced ulcer in rats and its relationship with oxidant and antioxidant parameters. *Dig Dis Sci* 2009;54:1868-1875.
64. Dubovsky SL. Beyond the serotonin reuptakeinhibitors: rationales for the development of new serotonergic agents. *J Clin Psychiatry* 1994;55:34-44.
65. Agargun MY, Ebrinc S. Mirtazapin: Bir gözden gecirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 1998;8:59-68.
66. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1998;43:30-34.
67. Hirota M, Inoue M, Ando Y, et al. Inhibition of stress-induced gastric injury in the rat by glutathione. *Gastroenterology* 1989;97:853-859.
68. Robert A, Eberle D, Kaplowitz N. Role of glutathione in gastric mucosal cytoprotection. *Am J Physiol* 1984;247:296-304.
69. Talas DU, Nayci A, Polat G, et al. The effects of dexamethasone on lipid peroxidation and nitric oxide levels on the healing of tracheal anastomoses: an experimental study in rats. *Pharmacol Res* 2002;46:265-271.
70. Demircan B, Celik G, Suleyman H, Akcay F. Effect of indomethacin, celecoxib and meloxicam on glutathione; malondialdehyde and myeloperoxidase in rat gastric tissue. *Pain Clin Ther* 2005;17:25-31..
71. Charoenphandhu N, Teerapornpuntakit J, Lapmanee S, et al. Duodenal calcium transporter mRNA expression in stressed male rats treated with diazepam, fluoxetine, reboxetine, or venlafaxine. *Mol Cell Biochem.* 2012; 369:87-94.
72. Hallback I, Hagg S, Eriksson AC, Whiss PA. In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacol Rep* 2012;64:979-983.
73. Glavin GB, Dugani AM. Effects of dopamine agonists and antagonists on gastric acid secretion and stress responses in rats. *Life Sci* 1987;41:1397-1408.
74. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, et al. Comparative study on the gastroprotective potential of some antidepressants in indomethacin-induced ulcer in rats. *Chem Biol Interact* 2009;180:318-324.
75. Takeuchi K, Tanaka A, Nukui K, et al. Aggravation by paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, of antral lesions generated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rats. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 2011; 338:850-859.
76. Suleyman H, Akcay F, Altinkaynak K. The effect of nimesulide on the indomethacin- and ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacol Res* 2002;45:155-158.