

Depresyon ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) Reseptör İlişkisi

N-Methyl D-Aspartic Acid (NMDA)

Receptors and Depression

Vahap Ozan Kotan ¹, Salih Saygın Eker ¹,
Enver Yusuf Sivrioglu ², Cengiz Akkaya ²

¹ Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

² Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Depresyonun monoaminergic hipotezi, duyu durum bozukluklarının patofizyolojisini araştırma ve önemli etkinliğe sahip antidepresanların geliştirilmesinde bir temel oluşturmuştur. Günümüzün antidepresan tedavileri yalnızca serotonin ve/veya noradrenalin biyoyararlanımını arttırmayıp, aynı zamanda sinaptik plastisiteyi artırarak adaptif değişiklikler ortaya çıkarmaktadır. Major depresif bozukluk (MDB) patogenezi ve antidepresan tedavilere yeni yaklaşımlar hücresel hayatta kalım ve nöroplastisiteyi düzenleyen hücre içi hedeflere yöneliktir. Sinaptik plastisitenin kaybı ve hipokampal atrofi bu yaygın hastalığın belirgin özellikleri gibi görünmektedir. Genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi ile hipokampal nöronlar strese daha duyarlı hale gelmektedir. Stresin hipokampal alanlar başta olmak üzere beyinde nöronal hasara sebep olduğu deneysel kanıtlarla gösterilmiştir. Glutamaterjik transmisyon aktivasyonunun stresle indüksiyonu aşırı N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör stimülasyonu aracılığıyla nöronal hücre ölümünü tetikleyebilmektedir. Son yıllarda MDB'de arttığı ileri sürülen inflamasyon ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin de, NMDA reseptörü üzerinden nörotoksiteyi arttırdığı düşünülmektedir. Hem standart antidepresanlar hem de NMDA reseptör antagonistleri stresle indüklenen nöronal hasarı önleyebilmektedir. NMDA antagonistleri depresyonun hayvan modellerinde belirgin şekilde, klinik denemelerde de kısmen etkin bulunmuştur. Bugün hala duyu durum bozukluklarında yeri olan kompleks hücresel ve moleküler olayları anlamaya uzak olursa da, MDB patogenezinin araştırılmasında glutamat nörotransmisyonunun önemli bir yere sahip olduğu söylenebilir. Daha etkin antidepresan tedavi araştırmasında, NMDA reseptör fonksiyonunun azaltılması umut vaat eden bir mekanizmadır.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, glutamat, NMDA

ABSTRACT

The monoaminergic hypothesis of depression has provided the basis for extensive research into the pathophysiology of mood disorders and has been of great significance for the development of effective antidepressants. Current antidepressant treatments not only increase serotonin and/or noradrenaline bioavailability but also originate adaptive changes increasing synaptic plasticity. Novel approaches to depression and to antidepressant therapy are now focused on intracellular targets that regulate neuroplasticity and cell survival. Accumulating evidence indicates that there is an anatomical substrate for such a devastating neuropsychiatric disease as major depression. Loss of synaptic plasticity and hippocampal atrophy appear to be prominent features of this highly prevalent disorder. A combination of genetic susceptibility and environmental factors make hippocampal neurons more vulnerable to stress. Abundant experimental evidence indicates that stress

causes neuronal damage in brain regions, notably in hippocampal subfields. Stress-induced activation of glutamatergic transmission may induce neuronal cell death through excessive stimulation of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors. Recent studies mention that the increase of nitric oxide synthesis and inflammation in major depression may contribute to neurotoxicity through NMDA receptor. Both standard antidepressants and NMDA receptor antagonists are able to prevent stress-induced neuronal damage. NMDA antagonists are effective in widely used animal models of depression and some of them appear to be effective also in the few clinical trials performed to date. We are still far from understanding the complex cellular and molecular events involved in mood disorders. There appears to be an emerging role for glutamate neurotransmission in the search for the pathogenesis of major depression. Attenuation of NMDA receptor function mechanism appears to be a promising target in the search for a more effective antidepressant therapy.

Keywords: Depression, glutamate, NMDA

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1: 36-44

Çevrimiçi adresi/ Available online at : www.cappsy.org/archives/vol1/

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 / June 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Vahap Ozan Kotan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Bursa , Turkey

E-mail: ozankotan@hotmail.com

Günümüzde yapılan araştırmalarda, major depresif bozukluk (MDB) hastalarında başta hipokampus olmak üzere beyin bazı bölgelerinde nöroanatomik değişiklikler olduğu saptanmıştır.[1,2] MDB hastalarının önemli bir kısmında gözlenen hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenindeki aktivasyon artışı sonucu glukokortikoid salınımındaki artış ve kronik stresin başta hipokampus olmak üzere beyin bölgelerindeki nöroanatomik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.[3,4] Stres sırasında salgılanan glukokortikoidlerin, hipokampusda nöron atrofisine iki temel mekanizma ile yol açtığı düşünülmektedir. i) nörotoksik etkenlere duyarlılık artışıyla sonuçlanan azalmış glukoz alımı [5]; ii) glutamaterjik iletimin artmış aktivasyonu sonucu glukokortikoid düzeylerindeki artış. [6]

Manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda anterior singulat kortekste glutamat miktarında azalma gibi çeşitli spesifik glutamat döngüsü değişikliklerinden söz edilmektedir.[7,8] Duygudurum bozukluklarında glial hücre kaybı olması, glutamat nörotransmisyonunda karmaşık değişikliklere neden olmaktadır. [9] Glial hücrelerin glutamat geri alımı, sinapstan glutamatın uzaklaştırılmasında etkin olan mekanizmadır. Bu nedenle glial hücre sayısının azalması toksik düzeyde hücre dışı glutamat birikimi ile sonuçlanabilir. [10] Glial azalma sonuç olarak glutamaterjik hiperaktiviteye yol açar. Glial hücreler aynı zamanda sinaptik ağ gelişiminde rol alan trofik faktörler de saldılarından, glial fonksiyon anormallikleri duygu durum bozuklukları patofizyolojisine katkıda bulunabilmektedir.[11] Bununla beraber, stres prefrontal korteks, nükleus akumbens ve hipokampusda hücre dışı glutamat düzeylerini artırır.[9] Adrenal bezleri çıkarılmış sıçanlarda yapılan çalışmalarda beyinde hücre dışı glutamat düzeylerinde strese bağlı yükselmenin kortikosteron aracılığıyla olduğunu destekler nitelikte veriler elde edilmiştir. [12,13]

Sonuçta glutamat reseptörlerinin aşırı stimülasyonu hücre içi kalsiyum (Ca) artışı aracılığıyla hücre ölümüne neden olur. Glutamat maruziyetine bağlı nöronal ölüm büyük ölçüde NMDA reseptör aracılı olmaktadır. Hücre içinde Ca artışı toksik döngüleri başlatarak serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu, nitrik oksit sentezi ve salınması yoluyla nöronal hücre ölümüne yol açmaktadır.[14]

Glutamat salınımının inhibisyonu, depresyon tedavisinde önemli bir yaklaşım gibi görünmektedir. MDB pratiğinde kullanılan lityum ve lamotrijinin glutamat geri alımını arttırdığı, glutamat reseptör fonksiyonunu ve glutamat salınımını azalttığı gösterilmiştir. [15,16] Bir başka çalışmada ise, imipraminin prefrontal kortekste glutamat fazlalığını belirgin şekilde önlediği saptanmıştır. Bir glutamat salınımı inhibitörü olan riluzolün, depresyon modelinde sıçanlarda ortaya çıkan anhedoni ve çaresizlik davranışlarını azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.[18] İnsan çalışmalarında ise riluzolün gerek monoterapi olarak gerekse standart antidepresan tedaviye eklenmesi sonucunda unipolar ve bipolar depresyon tedavisinde depresyon belirtilerini azalttığı saptanmıştır. [19]

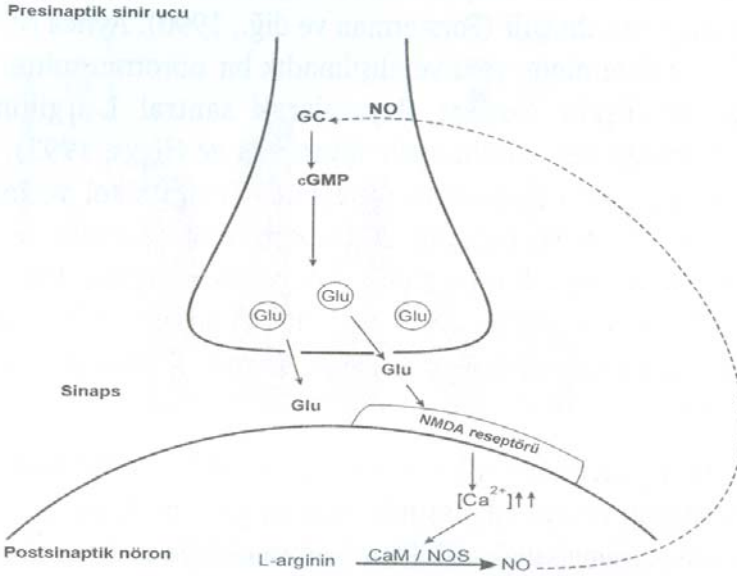
Antidepresan İlaçlar, Nöroenez ve NMDA

Sonuçları tartışmalı olmakla beraber özkıyım girişiminde bulunan MDB hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda NMDA reseptör kompleksinin glisin tarafına bağlanmasında azalma olduğu saptanmıştır.[20] Benzer bir postmortem çalışmada ise bir nonkompetitif NMDA reseptör antagonisti olan H-MK-801'in bağlanma özelliklerinde değişiklik saptanmamıştır.[21] Stresin HPA eksenini aktive ederek NMDA reseptörleri aracılığıyla hipokampal nörogenezi azalttığı düşünülmektedir.[22] Glutamat NMDA reseptörlerine etki ederek nörogenezi azaltırken, H-MK-801 gibi NMDA antagonistleri ise nörogenezi artırmaktadır.[23] Antidepresan ilaçlar ve lityum gibi duygudurum düzenleyicilerin kronik kullanımı dentat girus granül hücrelerinde nörogenezi artırmaktadır. Kronik antidepresan tedavi ile artan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) de nöroenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır.[24]

Antidepresanlar NMDA aracılı nöronal hücre ölümünü engellemekte [25] ve kortikal zarlarda NMDA reseptörünün sitriknin-duyarlı olmayan glisin bölgesini azaltmaktadır. [26] Hayvan çalışmalarında antidepresanların, H-MK-801'in sıçan beyin zarlarına bağlanmasını inhibe ettiği ve NMDA reseptör indüksiyonunu azalttığı gösterilmiştir.[27,28] Uzun süreli antidepresan kullanımının, aktif glisin bölgelerinin bir kısmında azalmaya neden olarak NMDA reseptör fonksiyonunu azalttığı öne sürülmektedir.[25] Yine antidepresanların BDNF ekspresyonunu arttırma yoluyla NMDA reseptör alt ünitelerinin (NR2A ve NR2C mRNA) düzeylerini azaltarak etkili olabileceği ileri sürülmektedir.[29] Bu temele dayanarak, antidepresanların BDNF oluşumunu artırarak ve NMDA reseptörlerini antagonize ederek ulaştıkları fonksiyonel bir son noktanın hasara yatkın nöronların korunmasını sağlayacağı öngörülebilir. [30]

Nitrik Oksit ve NMDA Reseptörü İlişkisi

Bazı klinik ve deneysel çalışmaların sonuçları periferde olduğu kadar santral sinir sisteminde de önemli biyolojik aktivitesi olan nitrik oksit (NO) alkol ve madde bağımlılığı, şizofreni, duygudurum bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda da rolü olabileceğine işaret etmektedir.[31–34] NMDA reseptörlerinin glutamat aracılığıyla uyarılması postsinaptik nöron membranında hücre içine Ca girişine yol açarak NO sentazın (NOS) Ca/kalmodulin aracılı aktivasyonuna neden olur. NOS'un aktivasyonu NO sentezlenmesi ve artışına sebep olur. Postsinaptik nöronda sentezlenen ve salınan NO guanilat siklazı uyararak presinaptik uçtan cGMP aracılı glutamat salınımını tetikler.[31,35] Bu döngüsel ilişki, şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil.1. Santral sinir sisteminde NO - Glutamat (Glu) - NMDA reseptörü ilişkisi [31]

Glutamat üzerinden NO aktivitesinin düzenlenmesinin antidepresan etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[31,36] Bir çalışmada fluoksetin ve tianep-tinin santral sinir sisteminde NOS'u inhibe ederek NO aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. [37] Antidepresanların glutamat aktivitesini inhibe edici etkile-

rine santral sinir sisteminde NOS inhibisyonu yapan etkilerinin de dolaylı olarak katkı sağlıyor olabileceği ileri sürülmektedir. [38–40]

İnflamasyon ve NMDA Reseptörü İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MDB hastalarında arttığı gösterilen IL-1, IL-2, IL-6 interlökinleri ve tümör nekroz faktör (TNF) sitokini gibi inflamatuvar medyatörler, kinürenin yolağının aktivasyonu aracılığıyla glutamat reseptör agonizmini arttırabilirler.[41–46] Kinürenin yolağının NMDA reseptörüne bağlanan iki son ürünü vardır: Biri NMDA reseptör agonisti olan quinolinik asit, diğeri ise NMDA reseptör antagonisti olan kinürenik asit. [46] Santral sinir sisteminde yalnızca glia hücreleri quinolinik asit sentezi için gerekli enzim yolağının tümüne sahip olduğundan; glia hücreleri üzerine etki eden inflamatuvar medyatörler, sonuçta NMDA agonizmasının artmasına neden olan, quinolinik asitin kinürenik asite oranını artırırlar. NMDA agonizmine ek olarak, quinolinik asit direk glutamat salınımını arttırır. [41,46] Sonuç olarak inflamatuvar medyatörler, nörotoksosite ile sonuçlanan aşırı NMDA reseptör agonizmasına yol açarlar.

İnflamatuvar medyatörler ile glutamat arasındaki etkileşim karşılıklıdır. Glutamat endotoksinle aktive olmuş mikroglialardan tümör nekroz faktörü (TNF) salınmasına yol açar.[46] NMDA antagonisti olan ketamin gliada endotoksinin tetiklediği TNF sentezini engellerken [47], memantin ise mikroglialın endotoksin aracılı aktivasyonunu azaltıcı etki gösterir. [48] NMDA reseptörlerinin glutamat veya quinolinik asit ile aktivasyonu mikrogliaları aktive ederek inflamatuvar medyatör salınımını arttırarak kısır bir döngüye yol açar. Astrositler eksitator aminoasit taşıyıcıları (EAAT) aracılığıyla fazla glutamati alarak nöronları toksisiteden korumaya yardımcı olur. Multipl sklerozdaki kortikal lezyonlarda aktive olmuş mikrogliaların varlığı ile bölgesel EAAT kaybı bilinmektedir. [49] Bu kayıp mikroglia aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Mikroglia tarafından salınan inflamatuvar medyatörler astroglial EAAT ekspresyonunu bozarak glutamat geri alımını azaltırlar. İnflamatuvar medyatörlerin tüm bu mekanizmalarla, aşırı NMDA reseptör agonizmasına ve nörotoksitenin artmasına neden olduğu düşünülmektedir.[46,50]

Sonuç

Santral sinir sisteminin primer uyarıcı ileticisi olan glutamat, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması yoluyla nöronal hücre ölümüne yol açabildiğinin ve bu uyarılmanın stresle indüklenebildiğinin anlaşılmasını takiben, psikiyatrik hastalıkların etiopatogeneziyle ilişkilendirilmeye başlanmış bir nörotransmitterdir. Son yıllarda yapılan araştırmalar glutamat, NMDA ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte sonuçlara sahiptir. Bu ilişkinin direk ve dolaylı yollarla, farklı yönleri olduğu ortaya konmuştur. Psikiyatrik hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülen NO ile NMDA reseptörü ilişkisi, inflamasyon artışı ile NMDA reseptörü ilişkisi bu yönlerden yalnızca ikisidir.

Santral sinir sistemindeki yaygınlığı ve nöronal hasara yol açma potansiyeli göz önüne alındığında glutamat ve NMDA reseptörü, sinaptik plastisitede kayıp ve hipokampal atrofiye neden olabilen bir hastalık olan MDB'nin etiyo-patogenezi ve tedavisi araştırmaları açılarından, ilgiyi hak eder görünmektedir. Sonuç olarak, NMDA reseptör fonksiyonunun azaltılması, üzerinde çalışılması gereken bir antidepresan etki mekanizması olabilir.

Kaynaklar

1. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13290–13295
2. Rajkowska G. Postmortem studies in brain disorders indicate altered number of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48:766–777
3. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:105–122
4. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:837–841
5. Horner H, Packan D, Sapolsky R. Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinology* 1990; 52:57–62
6. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:925–935
7. Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:305–313
8. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressants and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* 2002; 7:71–80
9. Schmidt WJ, Reith MEA. Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders. (Glutamate and Depression - Joaquin Del Rio and Diana Frechilla) Totowa, NJ: Humana Pres Inc. 2005; 215–234
10. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993; 341:1607–1610
11. Coyle JT, Schwarcz R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:90–93
12. Lowy M, Gault L, Yammamoto B. Adrenalectomy attenuates stress induced elevation in extracellular glutamate concentration in hippocampus. *J Neurosci* 1993; 61:1957–1960
13. Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51:775–787
14. Dugan LL, Choi DW. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GJ, ed. *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincot- Raven, 1999:712–729
15. Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically upregulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8363–8368

16. Walden J, Normann C, Langosch J, Berger M, Grunze H. Differential treatment of bipolar disorder with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology* 1998; 38:181–184
17. Michael-Titus AT, Bains S, Jeetle J, Whelpton R. Imipramine and phenelzine decrease glutamate overflow in the prefrontal cortex—a possible mechanism of neuroprotection in major depression? *Neuroscience* 2000; 100:681–684
18. Banasr M, Chowdhury GM, Terwilliger R, Newton SS, Duman RS, Behar KL, Sanacora G. Glia pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry* 2008, doi: 10.1038/mp.2008.106
19. Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008;22(9):761–786
20. Nowak G, Ordway GA, Paul IA. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 675:157–164
21. Holemans S, De Paermentier F, Horton RW, Crompton MR, Katona CLE, Maloteaux J. NMDA glutamatergic receptors labelled with [³H]MK-801 in brain samples from drug-free depressed suicides. *Brain Res* 1993; 616:138–143
22. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of hippocampus is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3168–3171
23. Gould E, Cameron HA, McEwen BS. Blockade of NMDA receptors increases cell death and birth in the developing dentate gyrus. *J Comp Neurol* 1994; 340; 551–565
24. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15:7539–7547
25. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:23–26
26. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269:95–102
27. Nowak G, Trullas R, Layer RT, Skolnick P, Paul IA. Adaptive changes in the N-methyl-D-aspartate receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265:1380–1386
28. Mjellem N, Lund A, Hole K. reduction of NMDA-induced behavior after acute and chronic administration of desipramine in mice. *Neuropharmacology* 1993; 32:591–595
29. Brandoli C, Sanna A, De Bernardi MA, Follesa P, Brooker G, Mocchetti I. Brain-derived neurotrophic factor and basic fibroblast growth factor downregulate NMDA receptor function in cerebellar granule cells. *J Neurosci* 1998; 18:7953–7961
30. Skolnick P, Legutko B, Li X, Bymaster FP. Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacol Res* 2001; 43:411–422
31. Uzbay İT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25:43–52

32. Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA ve ark. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2002; 36:309–315
33. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS ve ark. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45:57–61
34. Yanık M, Vural H, Koçyiğit A, Tutkun H, Zoroğlu SS, Herken H, ve ark. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychology* 2003; 47:61–65
35. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991; 14:60–67
36. Dhir A, Kulkarni SK. Possible involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway in the antidepressant-like effect of MK-801 (dizocilpine), a NMDA receptor antagonist in mouse forced swim test. *Indian Journal of Experimental Biology* 2008; 46:164-170
37. Wegener G, Volke V, Harvey BH, Rosenberg R. Local, but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain Res* 2003; 959:128–134
38. Uzbay İT. Nöroplastisite ve Depresyon. 1.Baskı, Çizgi: Ankara, 2005; 53–74
39. Ulak G, Mutlu O, Akar FY, Komşuoğlu Fİ, Tanyeri P, Erden BF. Neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole augment the effects of antidepressants acting via serotonergic system in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008; 90:563–568.
40. Mutlu O, Ulak G, Laugeray A, Belzung C. Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole (TRIM) in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009; 92(1):82–87
41. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology.* Oxford University Press: New York, 1996; vol.48
42. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:561–578
43. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71:171–186
44. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22:32–36.
45. Sütcigil L, Öktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O ve ark. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol.* 2007; 76396.
46. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr.* 2008; 13:501–510
47. Shibakawa YS, Sasaki Y, Goshima Y, Echigo N, Kamiya Y, Kurahashi K, Yamada Y, Andoh T. Effects of ketamine and propofol on inflammatory responses of primary glial cell cultures stimulated with lipopolysaccharide. *Br J Anaesth.* 2005; 95:803–810
48. Rosi S, Vazdarjanova A, Ramirez-Amaya V, Worley PF, Barnes CA, Wenk GL. Memantine protects against LPS-induced neuroinflammation, restores behaviorally-induced gene expression and spatial learning in the rat. *Neuroscience* 2006; 142:1303–1315

49. Pitt D, Nagelmeier IE, Wilson HC, Raine CS. Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology* 2003 Oct 28;61(8):1113–1120
50. Valentine GV, Sanacora G. Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression. *Biochem Pharmacol* 2009 (baskıda)