



BÖLÜM 17

Depresyon Nörobiyolojisi ve Psikofarmakolojik Tedavinin Temel İlkeleri

Ali ÇAKIR¹

GİRİŞ

Depresyon, insan hayatını hem zihinsel hem de fiziksel açıdan olumsuz etkileyen, mesleki ve ekonomik kayıplara, kişilerarası uyumun bozulmasına, yaşam kalitesinin düşmesine neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı yaygındır. Etiyolojisinde biyolojik nedenlerden psikososyal faktörlere kadar pek çok farklı neden rol oynamaktadır (1). Bu bölümde depresyonun nörobiyolojisi ve psikofarmakolojik tedavisinin temel ilkelerinden bahsedilmiştir.

Depresyon Nörobiyolojisi

Son yıllarda nöropsikiyatri alanındaki büyük ilerlemeye rağmen, MDB'nin patofizyolojisi net olarak ortaya konamamıştır. Yapılan araştırmalar; serotonerjik (5-HT), noradrenerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerdeki değişiklikler, inflamasyon artışı, Hipofiz-Pituiter-Adrenal (HPA) eksen anormallikleri ve azalmış nöroplastisite ve nörojenez dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar üzerinde durmuştur(2).

Depresif bozuklukların klinik belirtilerinin beyin nörokimyasındaki ve duygusal regülasyonda görev alan devrelerdeki değişikliklerin sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Antidepresan ilaçların

etki mekanizmalarında monoamin yollarının önemli bir rol aldığı bilindiğinden, depresif hastalarda biyokimyasal araştırmalar, monoamin nörotransmitterleri üzerinde yoğunlaşmıştır (3).

MONOAMİN HİPOTEZİ

Depresyonun patofizyolojisi için önemli bir hipotez olan monoamin hipotezi, depresyonun serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) dahil olmak üzere bir veya daha fazla monoamin seviyesindeki değişiklikten kaynaklandığını öne sürer.

Serotonin (5 – HT)

5-HT'nin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA), dürtüsel intihar girişiminde bulunan depresif hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) daha düşük seviyede olduğuna dair tutarlı kanıtlar vardır (4). Yapılan postmortem beyin çalışmalarında, doğal nedenlerden veya intihardan ölen depresif hastaların beyindeki 5-HT veya 5-HIAA konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur. Yine intihar sonucu ölen bireylerde prefrontal kortekste 5-HT_{2A} reseptörlerinin ekspresyonunun arttığı ve serotonin taşıyıcılarında azalma olduğu ileri sürülmüştür (5).

¹ Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, mdalickr@outlook.com

yoksunluğundan sonra depresif ruh halinin hafiflemesi çoğu zaman geçicidir. Uyku yoksunluğunun antidepresan etkisi ilgi çekici olsa da, kısa süreli olması pratik kullanım açısından sorun yaratmaktadır. Bununla birlikte, uyku yoksunluğunun antidepresan ilaçların etki başlangıcını hızlandırmak için kullanılabileceği ve ayrıca bazı farmakolojik müdahaleler ile uyku yoksunluğunun etkisinin uzatılabileceği düşünülmektedir (44).

Parlak Işık Tedavisi

Tekrarlayan kış depresyonu olan hastaların %50'den fazlasında parlak ışık tedavisi ile olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Genellikle sabah saatlerinde bir veya iki saat süreyle kullanılmakta ve antidepresan etkisi genel olarak 2-5 gün içinde başlamaktadır. Genellikle aşırı yeme ve aşırı uyuma gibi 'atipik' depresif özelliklere sahip hastalarda iyi yanıt alındığı düşünülmektedir. Nüksü önlemek amacıyla, tedavinin ilkbaharın başındaki doğal remisyon zamanına kadar sürdürülmesi önerilmektedir (3). Bazı çalışmalar, parlak ışık tedavisinin mevsimsel olmayan sirkadiyen ritim bozukluklarının neden olduğu depresyonlu yaşlı hastalarda da etkili olabileceğini göstermiştir (45).

SONUÇ

Sonuç olarak depresif bozukluklar etyolojisinde multifaktöryel etkenlerin rol aldığı, kronik seyirli, sıklıkla nüks edebilen bir bozukluktur. Tedavisinde genel olarak psikoterapi ve antidepresanlar kombine şekilde kullanılmaktadır. İlk seçenek tedaviler olarak hem etkili olmaları hem de düşük yan etki profillerinden dolayı SSRI grubu antidepresanlar tercih edilmektedir. Depresyon kişinin ve yakınlarının sosyal ve mesleki işlevselliklerini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenlerle depresyonun en kısa sürede etkili bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Depresyonun farmakoterapisinde akut dönem tedavi sonrasında nükslerin de önlenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Andreasen NC BD. Mood Disorders. Introductory Textbook of Psychiatry. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2001. p. 269-314.
2. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Asian journal of psychiatry. 2017;27:101-11.
3. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Depression. Shorter Oxford textbook of psychiatry. Seventh Edition ed: Oxford university press; 2017. p. 193-225.
4. Moberg T, Nordström P, Forslund K, Kristiansson M, Asberg M, Jokinen J. CSF 5-HIAA and exposure to and expression of interpersonal violence in suicide attempters. Journal of affective disorders. 2011;132(1-2):173-8.
5. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. Journal of psychiatric research. 2003;37(5):357-73.
6. Meyer JH. Neurochemical imaging and depressive behaviours. Current topics in behavioral neurosciences. 2013;14:101-34.
7. Kambeitz JP, Howes OD. The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. Journal of affective disorders. 2015;186:358-66.
8. Cowen PJ. Neuroendocrine and Neurochemical Processes in Depression. Psychopathology Review. 2016;a3(1):3-15.
9. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. Molecular psychiatry. 2007;12(4):331-59.
10. Thase ME. Mood Disorders: Neurobiology. In: B.J. Sadock VAS, P. Ruiz, editor. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. ABD: Wolters Klüver / Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1664-75.
11. Escrivá PV, Ozaita A, García-Sevilla JA. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2004;29(8):1512-21.
12. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. Current opinion in pharmacology. 2007;7(1):18-21.
13. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nature reviews Neuroscience. 2013;14(1):7-23.
14. Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. Acta pharmacologica Sinica. 2011;32(1):3-11.
15. Arnone D, Mumuni AN, Jauhar S, Condon B, Cavanagh J. Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. European neuropsych-

- chopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2015;25(8):1109-17.
16. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychological medicine*. 2015;45(4):693-704.
 17. Sarkhel S. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10(th) edition: Indian J Psychiatry. 2009 Oct-Dec;51(4):331.
 18. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2005;28(2):469-80.
 19. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *The Psychiatric clinics of North America*. 2012;35(1):51-71.
 20. Juruena MF, Werne Baes CV, Menezes IC, Graeff FG. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(11):1369-78.
 21. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular psychiatry*. 2015;20(1):32-47.
 22. Bunevicius R, Prange AJ, Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Current opinion in psychiatry*. 2010;23(4):363-8.
 23. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 2012;169(2):141-51.
 24. Steiger A, Kimura M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of psychiatric research*. 2010;44(4):242-52.
 25. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2012;22(1):1-16.
 26. RS D. *Neurochemical Theories of Depression*. New York: Oxford University Press; 2009.
 27. Aizenstein HJ, Andreescu C, Edelman KL, Cochran JL, Price J, Butters MA, et al. fMRI correlates of white matter hyperintensities in late-life depression. *The American journal of psychiatry*. 2011;168(10):1075-82.
 28. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in cognitive sciences*. 2012;16(1):61-71.
 29. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA psychiatry*. 2015;72(6):603-11.
 30. National Institute for Clinical Excellence. *Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222]*. 2022.
 31. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2015;29(5):459-525.
 32. Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2011;198(1):11-6, sup 1.
 33. David M. Taylor TREB, Allan H. Young. *The Maudsley Prescribing Guidelines In Psychiatry*. 14 Edition ed. UK: Wiley Blackwell; 2021.
 34. Morris JB, Beck AT. The efficacy of antidepressant drugs. A review of research (1958-1972). *Archives of general psychiatry*. 1974;30(5):667-74.
 35. Cowen PJ, Anderson IM. New approaches to treating resistant depression. *BJPsych Advances*. 2018;21(5):315-23.
 36. Whiting D, Cowen PJ. Drug information update: agomelatine. *The Psychiatrist*. 2018;37(11):356-8.
 37. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *Journal of affective disorders*. 2014;168:269-75.
 38. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, Stewart JW, Conrad EJ, Reimherr FW, et al. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(10):1405-12.
 39. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS medicine*. 2013;10(3):e1001403.
 40. Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Medical devices (Auckland, NZ)*. 2013;6:17-35.
 41. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression and anxiety*. 2013;30(7):614-23.
 42. Ekers D, Webster L, Van Straten A, Cuijpers P, Richards D, Gilbody S. Behavioural activation for depression; an update of meta-analysis of effectiveness and sub group analysis. *PloS one*. 2014;9(6):e100100.
 43. Driessen E, Hegelmaier LM, Abbass AA, Barber JP, Dekker JJ, Van HL, et al. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update. *Clinical psychology review*. 2015;42:1-15.
 44. Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J, Krieg JC. Sleep deprivation in depression. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010;10(7):1101-15.
 45. Lieverse R, Van Someren EJ, Nielen MM, Uitdehaag BM, Smit JH, Hoogendijk WJ. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(1):61-70.