

Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler

E. Özlem ALBAYRAK *, M. Emin CEYLAN **

ÖZET

Depresyonun etiyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmakta ve yeni etiyolojik faktörler araştırılmaktadır. Multifaktoriyel etkenlerin etiyoloji açısından önemi büyüktür. Bunun yanı sıra, biyolojik yatkınlığı belirlemede somut olarak elde edilen birtakım genetik, nörokimyasal ve nörofizyolojik etkenler belirlenmiştir ve araştırmalar bu yönde devam etmektedir. Bu derleme yazısında, depresyon etiyolojisine yönelik oluşturulan teori ve hipotezler, özellikle nörotransmitterlerin etkileri ve etiyolojideki rolleri, nöroendokrin ve nöroimmunolojik etkenler ve son olarak da yeni çalışmaların yoğunlaştığı konular hakkında bilgiler sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Depresyon, nörobiyoloji, nöroendokrinoloji, nöroimmunoloji

Düşünen Adam; 2004, 17(1):27-33

SUMMARY

Studies about the etiology of depression are increasing day by day and the new etiologic factors are being searched. Multiple factors are important in the etiology of depression. Some genetic, neurochemical and neurophysiological factors are important in the biological etiology of depression and studies are going on in this direction. In this paper some theories about the etiology of depression, especially the ones about effects of neurotransmitters, neuroendocrinologic and neuroimmunologic factors are reviewed and also recent researches focused on new aspects of the etiology.

Key words: Depression, neurobiology, neuroendocrinology, neuroimmunology

GİRİŞ

Depresyon etiyolojisi, diğer ruhsal hastalıklara benzer olarak birçok yönden aydınlatılmaya çalışılmakta, ancak bugün elimizde olan veriler etiyolojiyi tam olarak açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu yönde sürdürülmekte olan araştırmalar geleceğe ışık tutmaktadır.

Birçok farklı etken biyolojik yatkınlığı olan kişilerde depresyon gelişimine sebep olabilmektedir. Bu modelin, stres-diatez modeli temel alınarak, daha çok şizofreni için tanımlanmakla birlikte, depresyon gibi diğer ruhsal hastalıklarda da geçerli olduğu yadsınmaz bir gerçektir. Bireyin biyolojik yatkınlığını, baş-

ta genetik faktörler olmak üzere, bir takım nörokimyasal ve nörofizyolojik etkenler belirler. Bunlar daha sonra, madde kullanımı, psikolojik stres ve travma gibi bir takım epigenetik faktörlerden etkilenirler. Nitekim son yıllarda beynin, biyolojik ya da çevresel bir takım yeni koşullara maruz kaldığında gösterdiği adaptif değişiklikler üzerinde durulmakta ve depresyonda da nöroplastisite kavramı üzerinde tartışmalar sürmektedir (1).

Depresyonun biyolojik etiyolojisine yönelik tanımlanan ilk hipotez, 1950'lerde tüberküloz tedavisi sırasında tesadüfen duygudurum yükseltici etkileri nin keşfedilmesi ve bunun nedeninin merkezi sinir sisteminde mono amin oksidaz enzim inhibisyonu oldu-

ğunun anlaşılması ile ilgilidir. 1960'larda yeni anti-histaminik ilaçlar geliştirmeye yönelik çabalar esnasında antidepresan özellikleri farkedilen imipramin gibi fenotiazin analoglarının keşfinden sonra, bunların etki mekanizmaları üzerinde çalışılarak monoamin hipotezi oluşturulmuştur. Monoamin hipotezi, monoamin nörotransmitterlerin eksikliğinin, depresyonun biyolojik etiolojisindeki rolünü açıklamaya çalışan bir hipotezdir. Fakat, gerek yapılan araştırmalardaki çelişkili sonuçlar, gerekse antidepresanların alınmasıyla nörotransmitter miktarındaki artışın ve klinikte görülen cevabın zamanlama olarak uyum göstermemesi, yeni hipotezlerin geliştirilmesi gerektiğini doğurmuştur (2).

Günümüzde yapılan araştırmalar, depresyon etiolojisindeki nörotransmitter rolünün sadece monoamin hipoteziyle açıklanamayacağını göstermiş, reseptörler ve hatta gen ekspresyonunu düzenleyen moleküler olaylara yönelmiştir. Daha sonra geliştirilen monoamin reseptör hipotezine göre, nörotransmitter eksikliği, stres ya da kalıtsal reseptör anormallikleri nedeniyle postsinaptik reseptörlerde upregülasyon olmakta, bu upregülasyon veya diğer reseptör fonksiyon bozuklukları depresyonun sebebi olarak tanımlanmaktadır. Reseptörlerdeki patoloji, monoamin nörotransmitter defektinden, reseptörlerin kendisinden veya sinyal transdüksiyonu ile ilgili bir problemten kaynaklanabilmektedir (2). Doğrudan ya da dolaylı olarak depresyon etiolojisinde önemli rolleri olan monoaminerjik nöronları ve etkileri aşağıda kısaca özetlenmeye çalışılmıştır.

SSS'de noradrenerjik nöronların büyük bir kısmı 4. ventrikül tabanında bulunan locus coeruleus'ta bulunmaktadır. Reseptörlerin SSS'de en yoğun olarak buldukları yer ise genel olarak hipotalamustur. Reseptörlerden $\alpha 1$ uyanıklık durumu, $\alpha 2$ presinaptik oto reseptör sedasyon, postsinaptik olan ise dikkatin sürdürülmesinde önemlidir. $\beta 1$ ve $\beta 2$ yine aktivatör nitelikte reseptörlerdir. SSS 'de bu sistemin aktivasyonu, dikkat kesilme, korku, alarm durumu ile kendini belli eden panik reaksiyonuna yol açar. Ayrıca anksiyete ve tremor oluşturur. Buna karşılık bu sistemin etkinliğinin azalması da depresyon gelişiminde rol oynamaktadır. Çünkü, NE ve locus coeruleusun kognitif fonksiyonlarda, duygudurum, emosyonel durum ve davranışlarda önemli olduğu düşünülmektedir (4). Beyinde iki temel noradrenerjik

nöronal yol vardır: İlk grup locus coeruleusdan kaynaklanır. Locus coeruleus projeksiyonlarından frontal kortekse giden uyarılar noradrenalinin duygudurum üzerindeki etkilerinden sorumludur. Prefrontal kortekse giden uyarılar ise dikkat, dürtü ve motivasyondan sorumludur. Limbik kortekse giden uyarılar ise emosyonlar, enerji, yorgunluk, psikomotor etkinlikten (agitasyon, retardasyon gibi) sorumludur. Hipokampusa giden uyarılar öğrenme belleği ve depresyonda önem taşır. İkinci grup yol yan ventral tegmental alandan kaynağını alır. Septum ve amigdala gibi basal ön beyin alanlarına ve hipotalamusa projekte olur (3,5).

NE eksiklik sendromu olarak tanımlanan ve teorik olarak ilgi azalması, konsantrasyon eksikliği, unutkanlık, deprese duygudurum, psikomotor retardasyon, yorgunluk ve halsizlik semptomları, depresyon ve hatta şizofreni ve Alzheimer hastalığına eşlik etmektedir. Ayrıca beta adrenenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma (down regülasyon) olması ile klinikte elde edilen antidepresan yanıt arasında karşılıklı ilişkinin olması, depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rolü olduğunu düşündüren önemli bir kanıttır (2,6).

Serotonerjik nöronlar depresyon etiolojisinde yeri belirlenmiş diğer nöronlardır. Serotonerjik yolların büyük bölümü beyinde raphe sistemi içinde inen ve çıkan yollar şeklinde bulunur. Çıkan yolak, uyku regülasyonu, normal davranış kalıbının sürdürülmesi, sıcaklık ve kan basıncının düzenlenmesi, beslenme davranışının düzenlenmesi, hormonal düzenleme, depresyon, anksiyete ve migren patogeneğinde rol oynamaktadır. İnen yolak ise ağrı duyusunun santal iletiminde rol oynar. Rapheden frontal kortekse olan serotonerjik projeksiyonların, duygudurumun düzenlenmesinde; bazal gangliyonaya olan projeksiyonların akatizi, agitasyon, obsesyon ve kompulsiyonda; limbik bölgeye olan projeksiyonların anksiyete ve panikte; hipotalamik projeksiyonların yeme davranışında ve uyku merkezine olan projeksiyonların da uykunun düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (3,5).

Serotonin eksikliği depresyona zemin hazırlamaktadır. Reseptörlerin bilinen rolleri şöyle özetlenebilir: 5-HT1A reseptörü anksiyolitik etkiden sorumludur. 5-HT1C reseptörü özellikle koroid pleksusta bulun-

makta ve şizofreninin negatif semptomlarında rolü olduğu düşünülmektedir. 5-HT1D reseptörü migren patogeneğinde rol oynamaktadır. 5-HT2 eksitator niteliktedir ve hareketlerin kontrolünden sorumludur ve dopaminerjik aktiviteyi uyararak apatiye neden olur. Vazokonstriksiyon ve agresyonda rol oynar. Özellikle 5-HT2A reseptörü hareket kontrolünde, obsesyon ve kompulsiyon davranışlarından sorumlu tutulmaktadır. Akatizi, distoni ve parkinsonizm gibi belirtilerden sorumludur. Ayrıca uyku düzeninde etkili olduğu bilinmektedir. 5-HT3 solunum ve bulantı-kusma merkezini stimule eder. 5-HT4 özellikle gastrointestinal sistemde bulunur ve motilite gibi işlevlerden sorumludur (3,5).

Depresyon olgularında prefrontal kortekste 5-HT2A bağlanması artmaktadır. Bu artış ile agresyon ve intihar davranışı arasında bağ kurulmaktadır. İntihar girişiminde bulunan bazı hastaların BOS'larında serotonin metabolitlerinin düşük düzeylerde, trombositlerdeki serotonin geri alım bölgelerinin düşük konsantrasyonda olduğunun bulunmuş olması depresyonun ortaya çıkmasındaki serotonin rolünü açıklamaktadır. Depresyon olgularında serotonin emilim hızı da düşüktür. Serotonin taşıyıcısı (SERT) ise depresyon olgularında azalmaktadır. Bu azalma depresif belirtilerle ilişkili bulunmaktadır. Serotonin taşıyıcısı depresyon oluşumu yanında antidepresan ilaçların etki farklılıklarını da sağlamaktadır (3).

SSS'de bulunan dopamin yolları şöyle özetlenebilir: Nigrostriatal dopamin yolağı ekstrapiramidal sistemin bir parçası olup, substansia nigradan bazal ganglionna doğru uzanan projeksiyonlardır. Mezolimbik dopamin yolağı, ventral tegmental alandan nukleus akumbense uzanır ve bu bölge haz alma, madde kötüye kullanımı sırasındaki öfori gibi duygulanımlar ve psikozdaki delüzyon ve halüsinasyonlarda rol oynamaktadır. Mezokortikal dopamin yolağı yine mezolimbik sistemle ilişkili bir yolaktır. Aksonlarını ventral tegmental bölgeden limbik kortekse gönderir ve şizofreninin negatif kognitif semptomlarından sorumludur. Bir de prolaktin sekresyonun regüle edildiği tuberoinfundibuler dopamin yolağı bulunmaktadır (2).

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler dopamin aktivitesinin depresyonda azalmış, manide artmış olabileceğini düşündürmektedir. Rezerpin gibi dopa-

min konsantrasyonlarını azaltan ilaçlar ya da Parkinson hastalığı gibi yine dopamin konsantrasyonlarının azaldığı hastalıklar depresif semptomlara neden olmaktadır. Dopamin konsantrasyonlarını artıran Tirozin, Amfetamin, Amineptin ve Bupropion gibi ilaçlar da depresyon semptomlarını azaltmaktadır (2,5).

4. Diğer Nörokimyasal Faktörler

GABA ve diğer nöroaktif peptidler, özellikle vazopresin ve endojen opiatların patofizyolojide rol oynadıkları düşünülmektedir. Glutamat ve glisin NMDA reseptörleri ile bağlantılı olarak nörotoksik etkileri bilinmekte, glutamat hiperkortizolemi ile ilişkilendirilerek kronik stresin nörokognitif etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (13).

Depresyon etyolojisine yönelik geliştirilen hipotezler günümüzde moleküler düzeye yönelmiş ve monoamin hipotezinde gen ekspresyonu teorisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriye göre, gerçekte monoaminlerin kaybı sözkonusu değildir, ancak moleküler düzeyde bir bozukluktan söz edilebilir. Normalde BDNF (brain-derived neurotrophic factor) adı verilen nöron faktörü beyin nöronlarının çeşitliliğini sağlar. Fakat stres durumlarında BDNF geni suprese edilir ve nöronların atrofisine ve zayıf nöronların da apoptozisine sebebiyet verir. Bu durum depresyona ve depresif epizodların tekrarlanmasına ve tekrarlanan epizodların da daha fazla epizot oluşumuna yol açmasına, yine aynı zamanda tedaviye yanıtta rezistansa sebep olur. Böylece stres kaynaklı incinebilirlik, nöronların fonksiyonlarında anahtar rol oynayan BDNF gibi nörotropik faktörlerin, gen ekspresyonlarının azalmasına sebep olmaktadır. Bu hipotezle ilişkili olarak antidepresanların nörotropik faktörler için genleri aktive edip, bu olayı tersine çevirdikleri düşünülmektedir. Yine bu hipotez, depresyon sırasında hipokampal nöronların boyutlarının ve fonksiyonlarının azalmasını, yapılan görüntüleme çalışmalarıyla açıklamaktadır (2).

Emosyonel disfonksiyonda nörokinin hipotezi, yeni sınıflandırılan peptid nöronlarının (ki bunlar nörokinin olarak bilinirler) duygudurum üzerine olan rolleri ile ilişkilidir. Bu hipotez, bir nörokinin olan "substance-P" antagonisti kullanılarak yapılan araştırmalarla geliştirilmiştir. Substance-P 1930 yılında ilk

olarak keşfedilen, 11 aminoasitli peptid nörotransmitterlerdir. Nörotropik etkiye sahip, eksitator olarak hareket eden bir nörotransmitter olup, memeli spinal kordunda primer aferent sinir uçlarında bulunur ve sempatik noradrenerjik fonksiyonun regülasyonunda rol oynamaktadır. Glutamatla birlikte bulunduğu ağrı yollarında ağrının hissedilmesine katkıda bulunur. P maddesi ve yüksek afinite gösterdiği NK1 reseptörleri ağrı yolları dışında amigdala ve hipotalamusda; substansiya nigra ve locus coeruleusda yoğun olarak saptanmıştır. Dorsal raphe çekirdeklerindeki serotonerjik nöronların yanı sıra, yakınında P maddesi de birlikte bulunur. Bu verilere göre P maddesi monoamin nörotransmitter sistemlerinin önemli bir düzenleyicisidir. İlaç olarak sentezlenen NK1 antagonistlerinin ağrı önlemede başarısız oldukları, ancak güçlü antidepresan ve anksiyete giderici ilaçlar oldukları bulunmuştur (2,3).

Nöroendokrinolojik açıdan depresyon etiyojisi ele alındığında, hormonal etkenlerin psikiyatrik etiyojisi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Endokrin bozukluklar sıklıkla sekonder ruhsal belirtilerle ilişkilendirilmektedir. Örneğin depresif duygudurum ve düşünce bozuklukları gibi. Bununla birlikte psikiyatrik sendromlarla tanımlanmış birçok hasta düzenli endokrin bozukluk paterni sergilemektedir. Hormonların psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi üç yönden önemlidir. İlk olarak, bazı peptid hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler. İkincisi, nöroendokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyne taşınarak, feedback mekanizması oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilirler. Üçüncü olarak da, bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hiperaktivitesi veya hipoaktivitesi ile seyrebilmektedirler (7).

Hormonlar iki genel sınıfla belirlenmiştir: 1. Proteinler, polipeptidler ve glikoproteinler (ACTH, Beta Endorfin, TRH, LH, FSH). 2. Steroidler ve steroid benzeri maddeler (kortizol, östrojen, tiroksin). Hormonlar bir endokrin organdan salınırlar ve kan yoluyla etkilerini gösterdikleri alanlara taşınırlar. Eğer bir hormon bir nörotransmitter ile (eg. NE) birlikte bulunuyorsa ya da birlikte salınıyorsa, bu hormona "nöromodülatör" adı verilir. Hormon sekresyonu, hipotalamustan salınan nörohormonlar ile uyarılır ve hedef hücre hormonları, anterior pitüiter bezden salınan hormonlar aracılığı ile regüle edilir. Bu hormon-

ların nörohormon sekresyonu üzerinde direkt etkileri olduğu gibi, aynı zamanda nöromodülatör etkiyle feedback mekanizmasını kullanırlar (2).

Depresyonlu hastalarda da birçok nöroendokrin bozukluğun mevcut olduğu bildirilmiş, ancak bu anormalliklerin depresyonda görülen biyojenik amin aktivitesindeki değişikliklerin sonucu mu, sebebi mi olduğu tartışılmalıdır. Depresyonla ilişkili olarak ortaya atılmış nöroendokrin eksen anormalliklerinin başlıcaları adrenal, tiroid, büyüme hormonu ve prolaktin eksenlerindedir (8).

1. Hipotalamo - Pitüiter- Adrenal Eksen

CRH, ACTH ve kortizol seviyeleri fiziksel ve psikik streslere cevap olarak artmakta ve hemostazın sağlanmasında, adaptif cevapların geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca duyuşal proses, sensitize olma, ağrı, hafıza ve uyku işlevlerinde de önemli etkileri bulunmaktadır. Genel olarak düşük kortizol seviyeleri duygudurum ve mental durumun normalizasyonunu sağlamaktadır. Buna karşın Addison hastalığında (adrenal yetmezlik) apati, sosyal çekilme, uyku düzensizliği ve yorgunluk belirtileri görülmekte, antidepresan ilaçlarla tedavi olan kişilerde, hipotalamo-pitüiter-adrenal anormallikler düzeltilmektedir. Bu ilaçların kortikosteroid reseptör gen ekspresyonunu stimüle ettikleri bulunmuştur (4).

Bu eksen anormallikleri depresif bozukluklarda en sık ve tutarlı olarak gösterilmiş olan biyolojik belirleyicilerdendir. Bu anormallikleri kısaca şöyle özetleyebiliriz. Major depresyonlu hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yükselmiştir; kortizol metabolitleri artmıştır ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonu yükselmiştir. Yani depresyonda kortizol hipersekresyonu vardır. Melankolik depresyonlarda % 40-50 oranında deksametazon nonsupresyonu vardır. Anormal DST' nin, daha çok terminal insomnia, kilo kaybı ve duygudurumun diurnal değişimi gibi depresyonun negatif semptomlarıyla birlikte olduğu bildirilmiştir. Şiddetli ve psikotik depresyonlarda, ciddi intihar girişimi olan depresif hastalarda, yatan hastalarda ve ailede afektif bozukluk hikayesi olanlarda bu oran %80-90'a yükselir. DST nonsupresyonunun özellikle psikotik depresyonda pozitif olması, kortizol yüksekliğinin psikotik depresyonun patofizyolojisinde rol oynay-

bileceği düşüncesini doğurmuştur (9). Hiperkortizoleminin veya artmış CRF'nin, dopamin aktivitesini arttırmak suretiyle depresyondaki psikotik semptomların oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. DST pozitifliği de hiperkortizolemi gibi genellikle depresyonun iyileşmesi ile birlikte düzelir ve relapstan birkaç hafta öncesinden itibaren yeniden pozitifleşir. Depresyonun klinik düzenlenmesinden sonra da DST'nin pozitif olarak devam etmesi kötü prognoz ve erken relapsa işaret eder. Ancak DST'nin depresyona spesifik olmayışı, birtakım tıbbi ve psikiyatrik hastalıklarda da pozitif sonuçlar alınması kullanım alanını daraltmaktadır. (DST yanlış pozitif sonuç alınan tıbbi ve psikiyatrik durumlar: Cushing Sendromu, Östrojen kullanımı, Gebelik, Antikonvülsan kullanımı, Primer Degeneratif Demans, Kardiyak ve Renal Hastalıklar, Şizofreni, Alkolizm (yoksunluk dönemi), Anoreksiya Nevroza, Blumia).

Aynı zamanda MRI ve CT kullanılarak yapılan çalışmalarda, depresyon epizodu sırasında oluşan ve tedavi ile düzelen, hipofizer ve adrenal bezde genişleme bulgusu bildirilmiştir (4,8).

Erken yaşamdaki olumsuz olayların ve kronik stresin CRF içeren hücrelerde uzun süreli değişikliğe yol açtığı ve bu şekilde depresyona yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (8,10). Böylece erken yaşamdaki stresin HPA eksenini üzerinde kalıcı etkiler oluşturarak depresyona eğilim oluşturduğu hipotezi, erken yaşam olaylarının erişkin psikopatolojisinde asıl rolü oynadığını savunan psikoanalitik görüşe de biyolojik bir destek sağlanmaktadır (11).

2. Hipotalamo-pituiter-tiroid eksenini

Tiroid hormonları hemen hemen tüm organ sistemlerinin işlevlerinde, özellikle beslenme metabolizmasında, ısı regülasyonunda, tüm vücut dokularının gelişiminde ve fonksiyonunda rol oynamaktadır. Bu primer endokrin fonksiyonunun yanısıra TRH'nin, nöronal eksitabilite, davranış ve nörotransmitter regülasyonunda direk etkisi bulunmaktadır. Hipertiroidizmde genellikle anksiyete, yorgunluk, depresyon, emosyonel labilite ve agitasyon, hatta nadiren psikoz semptomları gözlenir. Gözlenen bu psikoz semptomları genellikle paranoya şeklindedir. Hipotiroidizmde ise psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış li-

bido, depresif mizaç, intihar eğilimi, demans benzeri durum ve sekonder psikotik semptomlar gözlenmektedir (4).

Depresyonlu hastalarda tutarlı olarak bildirilen bulgu, hastaların yaklaşık olarak % 25'inde bulunduğu bildirilen, dışardan verilen TRH'ye TSH cevabının yetersiz oluşudur (12). Bir görüş depresyondaki primer olayın TRH hipersekresyonu olduğu, TSH düşüklüğünün ve TRH'ye kör TSH cevabının aşırı hipotalomik TRH salınmasına sekonder olarak, hipofizer TRH reseptörlerinde gelişen duyarlılık azalmasına bağlı olduğu görüşüdür. TRH hipersekresyonunun primer bir patoloji mi yoksa depresyonu tedavi etmek için oluşan kompensatuar bir mekanizma mı olduğu da tartışmalı bir konudur. Nitekim, depresyonlu hastalarda TRH'nin SSS'ne direkt olarak verilmesinin akut fakat kısa süreli bir antidepresan etkiye yol açtığı bulunmuştur (4,8,9,13,14).

Depresyondaki semptomlar ayrı ayrı incelendiğinde DST'deki gibi terminal insomnia ve kilo kaybı semptomlarının TRH'a kör TSH cevabı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, dolayısıyla depresyondaki vejetatif semptomların hipotalamusla ilişkili bozukluklara işaret ettiği ileri sürülmüştür.

3. Hipotalamo-Pituiter-Growth Hormon Eksenini

Gelişim ve puberte için önemini bildiğimiz growth hormonunun bazı stres olaylarıyla seviyesinin azaldığı, major depresif bozukluğu ve distimik bozukluğu olan hastaların büyük yüzdesinde GH eksikliği olduğu bilinmektedir. Bazı prepubertal ve erişkin major depresyonu olan hastalar, insülin tolerans testi sırasında GHRH hiposekresyonu göstermektedirler. Bu defisitinin kolinerjik ve serotonerjik mekanizmalardaki değişikliği yansıttığı ifade edilmiştir (4).

Depresyondaki hastalarda uyku, GH salınımını uyarmaktadır. GH ile ilgili olarak oranla farmakolojik dinamik (challenge) test çalışmalarında insülin verilerek hipoglisemi oluşturulmuş ve yine GHRH gibi ajanlar verilerek GH uyarılarak GH cevabına bakılmış; depresyonu olan hastaların büyük bir kısmında cevabın azalmış olduğu bulunmuştur (4,8).

Depresyonu olan hastalarda klonidine azalmış GH cevabı diğer dinamik ajanlara nispetle daha tutarlı

olarak bildirilen bir bulgudur. Klonidin GH'ü hipotalamik postsinaptik $\alpha 2$ adrenerjik reseptörler vasıtasıyla uyarılmaktadır. Dolayısıyla depresyondaki klonidin'e kör GH cevabı bulgusu, bu hastalıkta $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerde bir duyarlılık azalması olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (15). Bazı çalışmalarda depresyonlu bireylerin remisyona girdikten sonra da klonidine azalmış GH cevabı gösterdikleri, dolayısıyla bu bulgunun ve $\alpha 2$ reseptör duyarlılık azalmasının depresyona yatkınlık için bir gösterge olabileceği ve bir yatkınlık belirleyicisi (trade marker) olabileceği ileri sürülmüştür (16).

Yapılan bir başka çalışmaya göre depresyonun, gerek EKT ile gerekse Desipramin tedavisi ile düzelmesinden sonra önceden var olan klonidin'e kör GH cevabının düzeldiğini dolayısıyla bu anormalliğin bir durum belirleyicisini (state marker) olduğu ileri sürülmüştür (17).

4. Depresyon ve Prolaktin

Prolaktin primer olarak reproduktif fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Prolaktin metabolizması psikiyatrik bozukluklarda değişmektedir. Ancak hiperprolaktinemik hastalarda depresyon, azalmış libido, stres intolaransı, anksiyete ve artmış irritabilite şikayetleri gözlenmektedir. Bu semptomların çözülmesi genellikle, serum prolaktin seviyelerinin cerrahi veya farmakolojik tedaviye cevap olarak düşmesi ile paralellik gösterir (13).

Major depresyonda genellikle bazal PRL değerlerinin pek gelişmediği bildirilmektedir. Ancak sirkadiyen ritmin (uykuda artar, uyanıklıkta azalır) değiştiğini bildiren çalışmalar vardır. Kortizol gibi, PRL salınması da sağlıklı bireylerde serotonerjik ajanlar tarafından uyarılmaktadır. Bu yüzden major depresyonda santral serotonerjik aktivitedeki değişiklikleri ortaya koyabilmek amacıyla PRL'nin serotonin agonisti ajanlara verdiği cevabı değerlendiren dinamik testler yapılmıştır. Genel olarak, serotonerjik ajanlara PRL cevabının kortizol cevabına göre daha güçlü olarak santral serotonerjik aktiviteyi yansıttığı düşünülmüştür. Major depresyonlu hastalarda çoğunlukla bu serotonerjik ajanlara PRL cevabının azalmış olduğu bulunmuş ve bu durum depresyonda beyin serotonin reseptör duyarlılığının azalmış olmasına bağlanmıştır (4,8,13).

Son yıllarda nöroimmünolojik olayların ve immün aktivasyonun depresyon etiyolojisinde rol oynayabilme ihtimali üzerine yapılan çalışmalar artarak sürdürülmektedir. Örneğin IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin ve C-reaktif protein, haptoglobin ve $\alpha 1$ asit glikoprotein gibi asit faz reaktanların major depresif hastalarda serum konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur. Ek olarak immün aktivasyonun hücre sel belirleyicileri tanımlanmıştır. Stres ve CRH'nın, genel immün cevabın olmadığı durumlarda proinflatuar sitokinleri indükledikleri çalışmalarla gösterilmiş olsa da, major depresif bozukluktaki immün aktivasyonun kaynağı bilinmemektedir. Klinik deneylerde çeşitli sitokinlerin uygulanması depresif sendromların gelişmesiyle ilişkili bulunmuştur. İnterferon-alfa tedavisi sırasında yüksek oranlarda major depresyona rastlandığı ve antidepresanlara cevap verdiği bilinmektedir (4).

Depresyonda da immünolojik yetersizlik olabileceğini düşündüren diğer bazı bulgular şöyle özetlenebilir. Bu hastaların en azından yarısında, immün cevabı baskılayan hiperkortizolemi söz konusudur. Öte yandan depresif hastalarda enfeksiyon alerji ve kanser oranı daha yüksek bulunmuştur. Total lenfosit sayısında, B hücrelerinde, T yardımcı (helper) veya T supresör hücrelerde de anlamlı değişiklikler yoktur. Buna karşılık depresif hastalarda T4/T8 oranlarında daha fazla anormallik gözlenir. Bu nedenle depresif hastalardaki bu bulgulara sebep olarak kortizol yüksekliliği ya da serotonin, norepinefrin ve hatta opiat sistemleri suçlanabilir. Depresif hastalarda mitojene karşı lenfosit cevabında azalma saptanmıştır. Hafif depresyonu bulunan hastalarda mitojen stimülasyonuna karşı immün cevabın normal sınırlar içinde olduğu gösterilmiştir. Depresif hastalarda plazma prostaglandin E seviyelerinde artma tespit edilmiş. Bu durumun hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenini uyarak immüte de değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Ayaktan takip edilen depresif hastalarda immünitinin, düşük olmayıp, yatan depresif hastalarda düşük olması immünite düzeyi ile depresyon şiddeti arasında bir ilişkinin varlığını akla getirmektedir (13,18).

Depresyon etiolojisine yönelik yapılan son çalışmalar, yeni maddeler üzerine yoğunlaşmaktadır. Örneğin nitrik oksit düzeyinin major depresyonda arttığını bildiren çalışmaların yanı sıra, selenyum ve çinko ile depresyon arasında ilişki kurulmuştur. Ma-

kor depresyonlu hastalarda çinko eksikliği tespit edilmiş olup, selenyum eksikliğinin de depresyona sebep olabileceği ve tedaviye eklenmesi halinde duygudurumun düzeldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19). Depresyonu olan kişilerin folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin genel popülasyondan düşük olduğu, düşük folat düzeyleri ile tedaviye direnç arasında ilişki olduğu, gösterilen diğer bulgulardır (20). Rolü tam olarak açıklanamamakla birlikte, depresyonun Leptin isimli bir adiposit hormon ile ilişkisi araştırılmaktadır (21).

KAYNAKLAR

1. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S: Neuronal Plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48:732-739, 2000.
2. Stephen M: Stahl, *Essential Psychopharmacology*, 2. Baskı, Cambridge University Press, 5:154-197, 10: 373-380, 2000.
3. Yüksel N: Psikofarmakoloji, Çizgi Tıp Yayınevi, 2 :50-67, 170-189, 2003.
4. Kaplan and Sadock's, *Synopsis of Psychiatry*, 9. Baskı, Lippincott, Williams and Wilkins, 3:128-133, 15: 536-539, 2003.
5. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed): *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, Washington DC, American Psychiatric Press, 2: 171-194, 1998.
6. Ressler KJ, Nemeroff CB: Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*; 12 (1): 2-19, 2000.
7. Kaplan and Sadock's, *Synopsis of Psychiatry*, 8. Baskı, Baltimore, Williams and Wilkins, 3:118-119, 1998.
8. Eşel E, Sofuoğlu S: Depresyonun Nöroendokrinolojisi, *Duygudurum Bozuklukları*, sayı 3: 132-144, 2001.
9. Nelson JC, Davis JM: DST Studies in Psychotic Depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 154: 1497-1503, 1997.
10. Bilici M, Taneli B: Major depresyonda hipotalamo-pituitar-adrenal ve hipotalamo-pituitar-tiroid eksen bulguları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 83-91, 1998.
11. Poltsky PM, Ovens MJ, Nemeroff CB: Psychoneuroendocrinology of depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatry Clin North Am* 21:293-307,1998.
12. Musselman DL, Nemeroff CB: Depression and Endocrine Disorders: Focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry*, 168: 123-128, 1996.
13. Ceylan, Oral: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, 4. Cilt, *Duygudurum Bozuklukları*, 1:109-112, 2001.
14. Maes M, Maes L, Suy E: Symptom profiles of biological markers in depression: a multivariate study. *Psychoneuroendocrinology*, 15:29-37, 1990.
15. Schittecatte M, Charles G, Machowski R ve ark.: Effects of gender and diagnosis on growth hormone response to clonidine for major depression: a large-scale multicenter study. *Am J Psychiatry*, 151:216-220, 1994.
16. Seiver LJ, Uhde TW : New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression, effects of the α_2 adrenergic agonist clonidine. *Biol Psychiatry*, 19:131-156, 1984.
17. Coote M, Wilkins A, Wertstiuik ES ve ark.: Effects of electroconvulsive therapy and desipramine on neuroendocrine responses to the clonidine challenge test. *J Psychiatry Neurosci*, 23: 172-178, 1998.
18. Doksat MK, Savrun M: Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-I. *Yeni Symposium* 40: 90-99, 2002.
19. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M: Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord*, 63: 221-224, 2001.
20. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nicrenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T: Folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 154: 426-428, 1997.
21. Auwerx J, Steals B: Leptin. *Lancet*, 35: 737-742, 1998.