

# Depresyonda Serotonerjik Düzenekler

Yrd. Doç. Dr. Lut TAMAM\*, Dr. Tayfun ZEREN\*

**M**ajor depresyonun ve diğer depresif bozuklukların etiyojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin kuramlar uzun yıllardır ortaya konmaktadır. 1950'lerde MAO inhibitörlerinin ve trisiklik anti-depresif ilaçların psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte duygudurum bozuklukları ve özellikle depresyonun biyolojik etyopatogenezi, nörotransmitterler ve nöroendokrin özellikleri konusunda sayısız araştırma yapılmıştır (Van Praag 1984, Lucki 1998, Kırılı 2000). Yapılan çalışmalar depresyonun etiyojisinde serotonin başta olmak üzere nörotransmitterlerin önemli rol oynadıklarını göstermektedir (Ceylan ve Oral 2001). Yaklaşık 35 yıl önce depresif bozuklukların beyinde serotonin düzeyinde azalma sonucu geliştiği ortaya atılmıştır. Günümüzde artık serotonin düzeyinde azalma ile depresyon arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilmektedir. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde etkin bir biçimde kullanılıyor olması serotoninin depresyondaki rolünü destekler niteliktedir. Serotonin hipotezi ya da indolamin hipotezi olarak tanımlanan bu hipotezde depresyona olan yatkınlığın azalmış serotonerjik işlevle ilişkili olduğu, bunun serotonin az salınımında azalmaya ya da serotonin reseptörlerinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmüş, depresyondaki

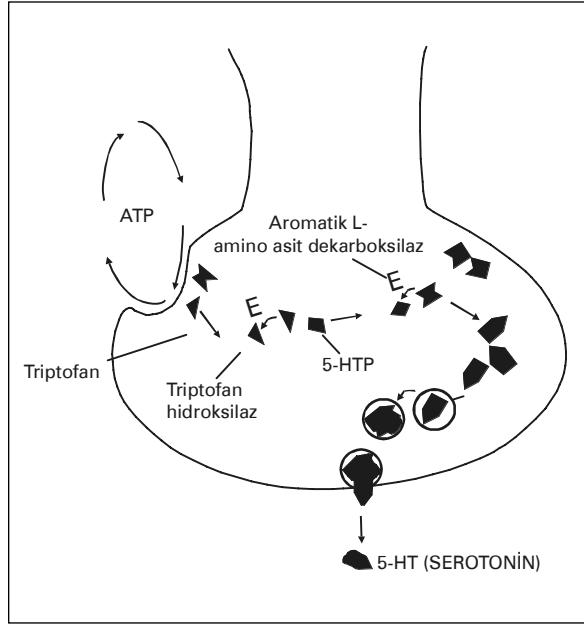
hastaların bozulmuş beyin serotonin işlevlerinin farmakolojik olarak düzeltilmesinin depresyonun düzeltilmesinde yeterli olacağı savlanmıştır (Baldwin ve Rudge 1995, Mann 1999). Ancak daha sonraki çalışmalarda, azalmış beyin serotonin işlevlerinin depresyona özgül olmadığı ve birçok değişik bozuklukta ortaya çıkabileceğinin gösterilmesi, serotonerjik yolların beyinde izole yollar olmayıp, birçok diğer nörotransmitter yolları ile önemli kesişimlerinin saptanması, depresyonun etiyojisinin açıklanmasında serotoninin tek başına yeterli olmadığını düşündürmüştür. Bu belirsizliklerin giderilmesi ve diğer birçok destekleyici bulguların ortaya konmasına yönelik olarak, serotoninin depresyondaki rolü üzerinde halen çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır (Heninger ve ark. 1984, Maes ve Meltzer 2000, Nathan ve ark. 1995, Nathan ve Schatzberg 1994).

Bu yazıda depresyon etiyojisinde önemli bir biyolojik etken olan serotoninin özellikleri, işlevleri ve major depresyonun patogenezi ve patofizyolojisi üzerindeki etkileri gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

## Serotoninin Metabolik ve Biyokimyasal Özellikleri

Serotonin (5-HT) bu güne değin en fazla araştırılmış ve dolayısıyla üzerinde en fazla bilgi edinilmiş nörotransmitterdir. Serotoninin; anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra inmeler, hipertansiyon, vasküler bozukluklar, migren ve bulantı gibi bozuklukların oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir (Kırılı 2000, Nathan ve Schatzberg 1994).

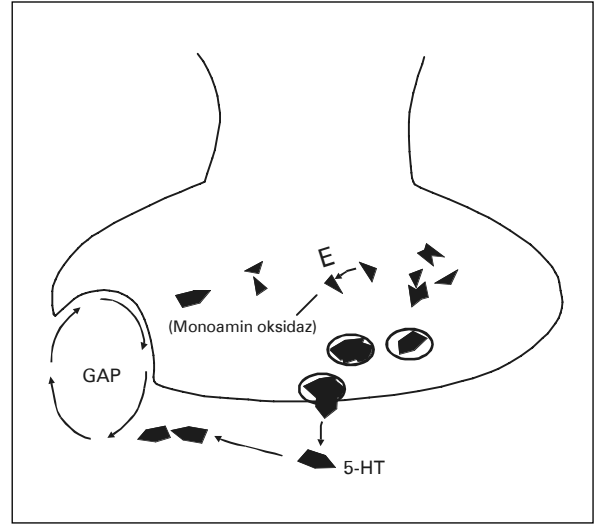
\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ADANA



Şekil 1. Serotonerjik nöronda serotonin sentezi ve salınması.

Serotonin ilk kez 1948 yılında Rapaport ve arkadaşları tarafından kanda trombositlerde daha sonra da santral sinir sisteminde izole edilmiştir. Serotoninin üretilmesi için bir öncül maddeye, esansiyel bir aminoasit olan triptofana ihtiyaç vardır. Triptofan diyetle alınan proteinlerden sağlanır. Triptofandan serotonin oluşması dizgesinde triptofan hidroksilaz, aromatik L-amino asit dekarboksilaz gibi önemli enzimler görev alır. Triptofandan serotonin sentez aşaması Şekil 1'de özetlenmeye çalışılmıştır. Hidroksilasyon tepki aşaması, serotonin üretim hızını sınırlayıcı bir basamaktır (Bayraktar ve Saygılı 1993).

Serotonerjik nöronda triptofan için özel bir aktif taşıma pompası, 5-HT için özel bir geri-alım pompası, enzimler ve üretilen nörotransmitterin depolanması için veziküller vardır. Üretilen serotonin salınmaya hazır durumda veziküllerde depolanır. Serotonin hücre içinde metabolize edilir. Serotonin bir sinir uyarısı ile sinaptik aralığa salınır ve presinaptik ve postsinaptik zarlarda bulunan alıcılara bağlanarak normal işlevini yerine getirir. Sinaps öncesi serotonin terminallerinin üzerinde kendilerine özel taşıyıcı madde ile bağlantılı geri-alım pompaları vardır. Bu pompaların işlevi, sinaptik aralığa boşalan kimyasal taşıyıcının (serotoninin) bir kısmının işlevini gördükten sonra tekrar kendine özel sinaps öncesi terminale emmektir. Bu süreç aktif bir süreçtir ve üretilen



Şekil 2. Serotoninin yıkılması.

kimyasal ileticinin daha ekonomik olarak kullanılmasını sağlar. Bu geri alınmadan sonra yıkım, monoamin oksidaz enzimi ile etkileşim sonucu gerçekleşir. Serotonin yıkımında monoamin oksidaz (MAO), aldehit dehidrogenaz enzimleri görev alır. Nöron içine alınan serotoninin önemli bir kısmı MAO enzimi aracılığıyla yıkıma uğrar. Serotoninin MAO-A enzimi ile etkileşmesinin sonucu olarak 5-hidroksiindolasetaldehit oluşur ve bu metabolit aldehit dehidrogenaz aracılığıyla aldehitlenerek ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşüp önce beyin omurilik sıvısına (BOS), sonra kan ve idrara geçerek atılır. Hücreye geri alınan moleküllerin bir kısmı bu yolla metabolize olmalarına rağmen tümü bir kerede yıkıma uğramaz. Diğer nörotransmitterlerde olduğu gibi kalan serotonin de veziküllerde depolanır ve bir sonraki uyarın ile tekrar kullanılmak üzere bekletilir (Heninger ve ark. 1984, Kırılı 2000, Kırılı 2002) (Şekil 2).

### Serotonerjik Reseptörler

Serotonerjik nöral taşınmayı serotonin reseptörleri düzenlerler. Serotonin (5-HT) reseptör sistemleri, diğer birçok nörotransmitter sistemleriyle karmaşık şekilde etkileşirler ve bazı nöronlarda başka nörotransmitterle birlikte bulunurlar. Serotonin reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, nöronlar veya başka hücreler (örn. lenfositler) üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olarak yerleşmiş olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar (Glennon ve ark. 2000).

Serotonin reseptörlerinin alt tipleri genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılır. Şu anda bilinen 14 farklı serotonin reseptör alttipi vardır (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub>).

Ancak bu reseptör alt tiplerinin sadece bir kısmı beynin fizyolojik olaylarında rol oynamaktadır. Depresyon ve ilişkili bozukluklarda önemli rol üstlenen serotonin alttipleri 5-HT<sub>1A-B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub>'dür. Bu serotonin reseptör alt tipleri ile şu kısa bilgileri verebiliriz (Mann 1999).

5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin bu reseptör agonistlerinin anksiyolitik ve antidepresan özelliklerine dayanarak depresyon ve anksiyetenin etiyolojisinde önemli rol üstlendikleri varsayılmaktadır. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri serotonerjik nöronların soma ve dentritlerinde otoreseptör olarak yer alırken, serotonerjik sistemin bitim kısımlarında korteks ve subkortikal alanlardaki hedef nöronlarda yer alan postsinaptik reseptörlerdir. Bu nedenle, azalmış 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptör işlevleri serotonin iletiminde artışa neden olurken; hedef nöronlardaki işlev azalması 5-HT<sub>1A</sub>'nın aracılık ettiği nöral iletilerin etkilerinde azalmaya neden olur. 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerinin ise impulsif-agresif ve cinsel davranışları düzenlemede, alkol ve kokain alımında bir rolü bulunduğu bildirilmektedir. Bu reseptör üzerinde yapılmış insan çalışmaları oldukça sınırlıdır ancak bu reseptör 5-HT<sub>1D</sub> reseptörü ile yakından ilişkilidir. 5-HT<sub>1D</sub> ise "terminal" bir otoreseptördür, yani akson terminallerinde yer alır ve sinaptik aralıkta serotoninin varlığı ile aktive olarak 5-HT salınmasını bloke eder. Bu şekilde serotonin salınımını denetler. Serotonin reseptörleri üzerinde yapılan çalışmalardan 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine spesifik ilaçların anksiyolitik etkili oldukları saptanmıştır. Başta obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve yaygın anksiyete bozukluğu olmak üzere anksiyete bozuklukları üzerinde etkindirler. 5-HT<sub>1C</sub> reseptörleri beyin omurilik sıvısının üretilmesi ve emilmesinde işlev görürler. 5-HT<sub>1D</sub> reseptörleri akut migren tedavisinde etkilidirler. Bunun dışında OKB'de etkileri vardır (Maes ve Meltzer 2000, Blier ve ark. 1990).

5-HT<sub>2A</sub> postsinaptik regülatör reseptördür. Genellikle 5-HT<sub>2</sub> olarak ifade edilir ve 5-HT reseptörlerinin en önemlilerinden birisidir. 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin en yoğun olarak buldukları yerler beyin korteksi ve kaudat çekirdektir. Beynin diğer bölgelerinde çok az tespit edilmişlerdir. Serotonin ile uyarılır. Uyarılma ile

postsinaptik hücrede iletiler sistemi, yani ikinci haberci sistemleri olan fosfatidilinositol'ü harekete geçirir. Bunlarda hücre içinde istenen etkiyi ortaya çıkaracak çevirici faktörlerin (transkripsiyon) üretilmesini sağlar. Bu alıcılar membranlarda depolarizasyon yaparlar ve damar kontraksiyonunu, lenfositlerin şekil değiştirmesi, baş seğirmeleri, sırt kası kasılmaları, farelerdeki ön pençe ödemi ve triptamin nöbetlerinde işlev görürler. 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri ise depresyon tedavisinde dikkate alınan en önemli reseptörlerden birisidir. Antidepresan ilaçlar bu reseptörlerin yoğunluğunu azaltırlar. 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri migren profilaksisinde kullanılırlar. DA<sub>2</sub> (dopamin 2) ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini birlikte etkileyen ilaçlar (yeni atipik antipsikotikler) psikotik bozuklukların tedavisinde önemli bir yenilik getirmiş ve psikotik bozukluk tedavi algoritmasını etkilemiştir. Serotonin ile ilişkili davranışsal etkilerin çoğunluğu da 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla olur. 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin uyarılması; ajitasyon, akatizi, bunaltı, panik atakları, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğuna neden olur (Kırlı 2000, Mann 1999).

5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin uyarılması barsaklardaki, beyin sapı kusma merkezindeki ve hipotalamik yollardaki etkileri ile; bulantı, baş ağrısı, gastrointestinal sistem yakınmaları, diyareye neden olur. Genel olarak periferik dokularda yer alırlar. Santral sinir sisteminde asetilkolin ve dopamin salınımının düzenlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerinden ondansetronun kemoterapi ile ilişkili bulantıyı kontrol etmede etkin olduğu saptanmıştır. Erken dönem çalışmaları bu reseptörle duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi kesin bir şekilde ortaya koyamamıştır (Costall 1993, Cubeddu ve ark. 1990).

Santral sinir sisteminde norepinefrin ve serotonin karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşime iki şekilde olur: Presinaptik etkileşim ile serotonin salgısı inhibe olur. Postsinaptik etkileşim ile ise serotonin salgısı artar. Serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır. 5-HT nöronları, dopamin nöronları üzerinde hem direk hem de direk olmayan yollarla inhibitör ve/veya eksitator rol oynayabilirler. Bu sayede 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri dopamin nöronlarının farmakolojik uyarılmaya yanıt verebilirliğini azaltırken, bu nöronların temel aktivitelerini artırır. Bu reseptör etkileşimleri serotonerjik sistem üzerinden etkileyen ilaçların psikoz üzerindeki etkilerini ya da antipsikotiklere benzer yan etkileri açıklamakta yardımcı olmaktadır (Nathan ve ark. 1995, Kırlı 2000).

### Serotonerjik Yolakların Yerleşim Yerleri

Serotonin nöronları çok geniş projeksiyonlara sahip bir sistemdir. Serotonerjik nöronlar yoğun olarak aşağıdaki bölgelerde bulunur (Aydın 2000).

*a. Santral sinir sistemi:* Serotonerjik sistem pons ve medullada (örn. dorsal ve medial raphe hücre gövdeleri) birçok nöronu içerir. Dorsal rafe çekirdekleri beyin korteksi, hipokampus, limbik alanlar ve hipotalamusu innerve ederler. Kaudat çekirdeklerin çoğunluğu medulla spinalis ve spinal kordu innerve ederler. 5-HT<sub>1</sub> reseptörleri presantral ve postsantral girus dışında tüm insan beyni korteksinde dorsal rafe çekirdeğinde yoğundur. Dorsal rafe ve hipokampusta özellikle 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri yer alır. SSRI'lar prefrontal yollarda disinhibisyon yaparak antidepresan, bazal gangliyonlarda aynı etki ile antiobsesyonel, limbik korteks ve hipokampustaki disinhibisyonla antipatik, hipotalamik yollarda disinhibisyon yaparak da antitulumik etki gösterirler.

*b. Barsak duvarları:* Buradaki işlevi ile gastrointestinal sistem motilitesini düzenler.

*c. Kan damarları:* Buradaki işlevi ile büyük damarlarda büzüşmeye neden olur.

Beyindeki serotonin yolaklarının dağılımı Şekil 3'de gösterilmiştir. Yolakların karmaşık yapısı ve dağılımı, serotoninin bir çok ruhsal rahatsızlıkta işlevinin olmasını açıklayacak özelliklerden birisi olabilir (Yüksel 2000).

Serotonerjik sistemin düzenlediği klinik olarak ilişkili davranış ve işlevler Tablo 1'de gösterilmiştir (Heninger 2000).

Görüldüğü gibi sistemin birbirinden farklı bir çok alanda fizyolojik olarak düzenleyici etkileri vardır. Bu etkiler uyku ve iştah gibi vital olaylardan duygu durumunun düzenlenmesi gibi normal ve patolojik anlamda hayati etkileyen duygusal fonksiyonlara kadar uzanan geniş bir yelpazeyi içine alır. Bunlar dışında bu sistemin bir kısım bozukluk süreçleri ile de ilişkileri vardır; Depresif bozuklukların biyolojik temelleri açısından serotonin sistemi çok özel bir öneme sahiptir. Bu sistem üzerinden etkili ilaçlar, depresif bozuklukların tedavisinde etkili oldukları gibi obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu gibi çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisi anlamında da önemlidirler. Parsiyel 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri, anksiyetenin tedavisinde önemli görünen ilaçlardır. Depresyon ve anksiyete dışında negatif

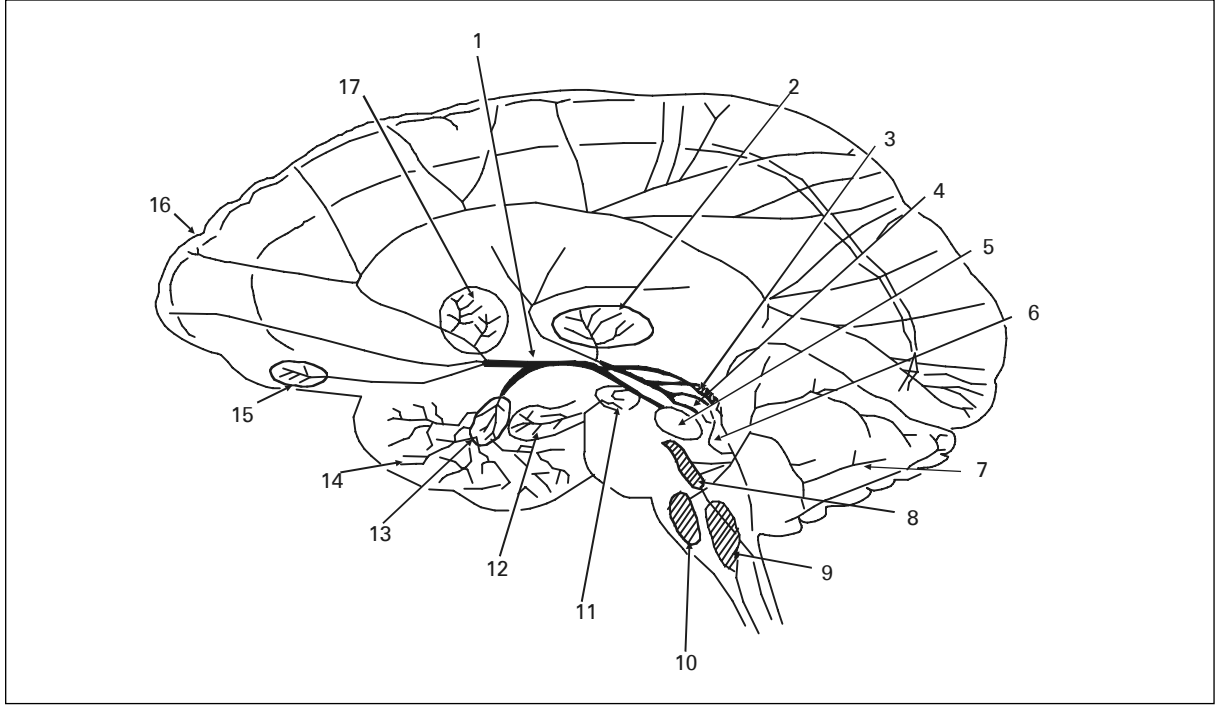
**Tablo 1. Serotonerjik sistemin düzenlediği klinik olarak ilişkili davranış ve işlevler**

Duygudurum düzenlenmesi
Korku ve anksiyete
Öğrenme ve bellek
Bilişsel kontrol
İştah ve yemenin düzenlenmesi
Uyku
Cinsel işlevler
Dürtü kontrolü
Gelişimsel davranış düzenlenmesi
Yaşlanma ve nörodejenerasyon
Motivasyon ve ödüllendirme
Ağrı duyarlılığı
Kusma
Myokloni
Nöroendokrin regülasyon
Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi
Stres yanıtı
Karsinoid sendrom

belirtilerin ön planda olduğu şizofrenik bozukluklarda dopamin ve serotonin sistemleri üzerinden etkili yeni nesil antipsikotik ilaçların klasik olanlara kıyasla avantajlı olmasının nedeni, 5-HT<sub>2</sub> üzerinden etkili olmalarıdır. Bu psikiyatrik bozukluklar dışında serotonin nöronları periferik işlevler olarak trombosit işlevini düzenler, gastrointestinal sistem motilitesini, karsinoid tümörlerde salgıyı sağlarlar (Yüksel 2000, Kırılı 2000, Mann 1999).

Yukarıda anlatılanlardan anlaşılacağı gibi serotonin sistemi çok sayıda reseptör tipi ile beyinde çok geniş projeksiyon alanlarına yayılır. Bu özellikleri nedeniyle bedenin bir çok fizyolojik fonksiyonu üzerinde etkilidir. Patolojik anlamda etkili olduğu alanlar ise depresyon ve anksiyete bozukluklarından yeme bozukluklarına kadar uzanır. Bu denli geniş bir yelpaze içinde fizyolojik ve patolojik yansımaları olan bir sistemin işleyişindeki herhangi bir bozukluğun nasıl sonuçlar doğurabileceği açıktır. Bu yüzden vücut dengesinin sağlanmasında serotonin sisteminin rolü son derece önemlidir ve serotonin nöronları büyük olasılıkla en fazla iç denetim mekanizmasına sahip nöronlardır.

Serotonerjik sistemin depresyon üzerindeki etkileri ile ilgili hipotezler daha önce belirttiğim üzere depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkileri ve etki



**Şekil 3.** İnsan beyninde serotonerjik yolların anatomik dağılımı.

1. Median forebrain bundle, 2. Talamus, 3. Raphe dorsalis, 4. Pars dorsalis, 5. Pars medialis, 6. Locus coeruleus, 7. Cerebellum, 8. Raphe magnus, 9. Raphe obscurus, 10. Raphe pallidus, 11. Substantia nigra, 12. Hippocampus, 13. Amygdaloid çekirdek, 14. Temporal korteks, 15. Olfactory bulb, 16. Frontal korteks, 17. Septum

düzenekleri aydınlatıldıkça ortaya konmuştur. İlaç tedavileri ile birlikte, nöronda nörotransmitterlerin yıkımını engelleyerek ortamda bolca bulunmalarını sağlayan MAO inhibitörlerinin depresyonu tedavi ettiği belirlenmiştir. MAO enzimi, depresyonun fizyopatolojisinde önemli olduğu düşünülen üç önemli nörotransmitter yani norepinefrin (noradrenalin), serotonin (5-HT) ve dopaminin metabolizmasından sorumlu olan enzimdir. Bu enzimin inhibe edilmesi her üç nörotransmitterin yıkılmasını engelleyerek, nöronda bulunan miktarlarının artmasını sağlar. Trisiklik antidepresanlar, sinaptik aralığa salınmış olan nörotransmitterlerin nöron içinde yıkılmaları veya tekrar kullanım için depolanmaları amacıyla geri alınmalarını sağlayan "monoamin geri alım pompalarını" inhibe ederler. Bu inhibisyonun sonucu, sinaptik aralıktaki monoamin miktarlarının artmasıdır. Bu üç nörotransmitterin nöronlarının presinaptik zarlarında kendileri için özgül geri alım pompaları vardır ve bu geri alım pompaları doğal olarak, özgül nörotransmitter dışında hiçbir nörotransmitterin nörona geri alınmasına aracılık etmez. Bu ilaçların etki düzenekleri ve depresyon belirtilerini düzeltme yönündeki yetenek-

lerinin öğrenilmesi, depresyonun biyolojik oluşumunu açıklamaya çalışan "monoamin hipotezi"nin oluşturulmasına öncülük etmiştir (Ceylan ve Oral 2001, Maes ve Meltzer 2000).

### Monoamin Hipotezi ve İlişkili Çalışmalar

Monoamin hipotezi üç biyojenik aminden (serotonin, norepinefrin, dopamin) birisinin ya da diğerinin eksikliğinin ve dolayısıyla fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmanın veya bu reseptörlerdeki sayı ve duyarlılıkta artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğunu ileri sürer. Hipotez ilk oluşturulduğunda özellikle fonksiyonel olarak önemli reseptör bölgelerinde norepinefrinin tam veya kısmi yetersizliğinin depresyonun nedeni olduğu düşünülmüştür (Kırlı 2000). Daha sonra rezerpin ve tetrabenazinin serotonin depolarının da tükenmesindeki rolünü göz önünde bulundurarak duygudurum bozukluklarının etiolojisinin açıklanabilmesi için serotonin hipotezi öne sürülmüştür. Antidepresan etkinliği kanıtlanmış klomipramin gibi bazı trisiklik antidepresifler ile daha yeni antidepresiflerin (örneğin, sertraline, fluvoksamin, fluoksetin, trazodon) dopamin geri alımını etkilemek-

sizin serotonin gerilimini güçlü bir şekilde bloke edişlerinin anlaşılması serotonin hipotezine büyük bir destek sağlamıştır (Bayraktar ve Saygılı 1993). Bu ve benzeri sonuçlar bildiren çalışmalar nörotransmitter kavramını norepinefrin ve serotonin üzerine odaklamıştır. Beyin nörokimyası üzerinde yapılan araştırmaların ilerlemesiyle serotonin ve noradrenalin sistemlerinin tek başına çalışmadığı ve hatta bu sistemlerin çalışma düzeninin dopamin sisteminden bağımsız olmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenlerle, bu aminojerik sistemlerin duygudurumu ile ilgili bilişsel ve somatik duygusal süreçleri içine alan duygusal bilgilerin değerlendirilmesinde işlevsel olarak bağlantılı oldukları ve beynin karmaşık nörotransmitter yapısı içinde, herhangi bir sistemi etkilemenin diğerlerini etkilemesinin imkansız olduğu anlaşılmıştır. Bu yüzden bugünkü düşünce depresyonun fizyopatolojisi açısından serotonin ve noradrenalin sistemlerinin eşdeğer derecede önemli oldukları ve dopamin sisteminin de diğer iki sisteme kıyasla daha ikincil olmakla birlikte önemsenmesi gerektiği şeklindedir. Monoaminlerle ilgili iki ana varsayım katekolaminlerle (norepinefrin, dopamin) ve indolaminlerle (serotonin) ilgili olanlardır. Bu iki ana varsayım dışında birçok başka maddeyi içeren varsayımlar da bulunmaktadır (Ceylan ve Oral 2001, Maes ve Meltzer 2000).

Depresyonun biyolojik oluşumunu ortaya çıkarmayı amaçlayan çalışmaların üzerinde en fazla yoğunlaştığı nörotransmitter serotonindir. Serotonin sisteminin major depresyonla ilişkisini açıklamaya yönelik çalışmalar son yıllarda hızla artmıştır. Kimi yazarlar, bu çalışmaları beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri, nöroendokrin test çalışmaları, platelet serotonin düzey çalışmaları, postmortem çalışmalar ve beyin görüntüleme çalışmaları başlıkları altında toplamıştır (Mann 1999, Maes ve Meltzer 2000).

Serotonin depresyon üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda erken dönemden başlayarak beyindeki serotonerjik işlevlerin serotonin metabolik ürünü olan 5-HIAA sonuçları değerlendirilerek saptanmasına çalışılmıştır. Bu çalışmalarda altta yatan temel 5-HIAA düzeylerinin nöronal işlevlerle olan ilişkisidir. Bazı çalışmalarda depresyondaki hastalarda BOS 5-HIAA düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. BOS 5-HIAA düzeyindeki azalma genelde depresyon düzeyleri ile paralellik göstermez. Birçok antidepresanlar, özellikle SSRI ve MAO inhibitörleri BOS 5-HIAA düzeylerini, artmış intrasynaptik serotonin konsantrasyonlarından kaynaklanan geri bildirim

inhibisyonlarından dolayı düşürürler. Bu yüzden tedavi edilmekte olan hastalarda düşük BOS 5-HIAA düzeyleri azalmış serotonerjik aktiviteyi göstermez. Ciddi özkıyım girişimi olan depresyondaki hastalarda BOS 5-HIAA düzeyleri, özkıyım girişimi olmayanlara oranla düşük bulunmuştur. Depresyonun yanı sıra BOS 5-HIAA düzeylerindeki düşüklük ile özkıyım davranışı arasında belirgin paralellik birçok çalışmada sıklıkla bildirilmiştir (Mann 1999, Nathan ve ark. 1995, Heninger 2000). Depresif olmayan, şizofrenik bozukluğu veya herhangi bir kişilik bozukluğu olan kişilerde ortaya çıkan özkıyımlarda da BOS 5-HIAA seviyeleri düşüktür. Yani bu bulgunun sadece depresyona özgü olmadığı saptanmıştır.

Bunun dışında paraklorofenilalanin (akut triptofan depleyonu yaratarak santral 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açan bir triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların depresyon oluşturabilmesi depresyondaki serotonin hipofonksiyonu için bir güçlü kanıt olarak ortaya sunulmuştur. Çünkü depresif hastalarda plazma triptofan/nötral aminoasit oranının azalması, santral sinir sistemine giren triptofan miktarı ile serotonin sentezinin azaldığını göstermektedir. Benzer şekilde SSRI tedavisine yanıt veren hastalarda akut serotonin ya da triptofan depleyonu oluşturulduğunda depresif belirtilerin tekrar ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bunun yanı sıra serotonin sentez ve işlevini artıran 5-HT öncülleri (triptofan) ile SSRI'ların antidepresif etkinlik göstermesi, trombosit serotoninleriyle yapılan çalışmalarda tedavi görmemiş, melankolik depresyondaki hastalarda trombosit serotonin geri alımında azalma olması, serotonin taşıyıcısına bağlanmada azalma olması, antidepresan tedaviden sonra serotonin reseptörlerinin duyarlılığı, nöral iletimi ve fonksiyonlarında artma olması ve depresyondaki hastaların yapılan beyin SPECT çalışmasında da azalmış 5-hidroksitriptofan geri alımı serotonin hipofonksiyonu teorisini destekleyen diğer verilerdir (Kırlı 2001, Mann 1999).

Bütün bu verilere karşılık depresyonda "serotonerjik hiperfonksiyon" bulunduğu da öne sürülmektedir. Bu varsayım, 5-HT'nin kimyasal taşınmasında artış olduğunu ve bu artışın muhtemelen postsynaptik 5-HT alıcılarının aşırı duyarlılığı sonucu ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Bu hipotez şu bulgularla desteklenmiştir; Depresif hastaların trombositlerinde 5-HT geri alımındaki azalmaya bağlı olarak sinaptik aralıkta mevcut olan serotonin miktarı artmıştır. Bu durum serotonerjik nöral iletide artışa neden olmaktadır.

Depresif hastalar ile özkıyım nedeniyle ölmüş bireylerin frontal korteksinde postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> ve β-adrenerjik reseptörlerinin sayısında bir artış vardır. Depresif hastalarda postsinaptik 5-HT reseptörlerinin duyarlılığında bir artış vardır. Bazal koşullarda depresif hastalarda 5-HT'ye kortizol yanıtı artmış olup, trisiklik antidepressif tedaviden sonra bu yanıt azalmıştır. Serotonin gerilim pompasından 5-HT gerilimini arttıran ve dolayısıyla sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarını azaltan bir bileşik olan tianeptin, antidepressan özellikte bir ilaçtır. Bu bulgular sadece serotonerjik hipofonksiyonun değil, serotonin hiperfonksiyonunun da depresyon etiolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Bu zıt durumu açıklamak için çeşitli düşünceler ortaya konmuştur. Bunlardan biri serotonerjik sistemde saptanan hipofonksiyon veya hiperfonksiyonun hastalığın farklı aşamaları ile ya da farklı tipleri ilişkili olabileceğidir. Bir diğeri ise depresyonun serotonin mekanizmasının eksikliği ya da aşırılığı ile değil stabil olmaması ile ilişki olabileceğidir. Bu stabil olmayan durum birbirine ters etkili ilaçlarla (tianeptin, SSRI'lar gibi) stabilite kazanabilir (Brown ve ark. 1990, Kırılı 2000, Kırılı 2002).

## Sonuç

Elde edilen bulgular ve verilerden, insanda bulunan monoamin nörotransmitterlerin miktarları ve/veya fonksiyonlarının herhangi bir nedenle azalmasının depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olduğudur. Birbirleriyle etkileşen nörotransmitter sistemleri bağımsız bir biçimde hareket etmeyip, genel olarak sistemi, birbirlerinin mekanizmasını düzenlemede önemli rol üstlenirler. Bu noktadan hareketle, şu aşamada hiçbir nörotransmitterin tek başına depresyon etiolojisini açıklayabildiğini söyleyemeyiz. Ancak biyolojik psikiyatrinin, özellikle serotonin üzerine yapılan çalışmaların başlangıcından beri epey yol aldığı kabul edilmesi gereken bir gerçektir. Bu karmaşık nörotransmitterin depresyon hastalarında önemli biyokimyasal bir özellik olarak tanınması ve tekrarlayan depresyona olan yatkınlığın önemli bir ölçütü olarak kabul edilmesi serotonin üzerindeki çalışmaların geldiği aşamanın bir diğer göstergesidir. Yakın bir gelecekte, serotoninin anatomisi, reseptörleri ve nöro gelişimi üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesinden elde edilecek sonuçların depresyona olan yaklaşımımıza ve tedavilerimize büyük katkı sağlayacağı düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

- Aydın H (2000) Beynin biyokimyasal İşlevleri: Nörotransmitterler ve yolakları, psikiyatride kullanılan ilaçlar ve etki yolları. Multidisipliner Yaklaşımla Beyin ve Kognisyon, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.71-81.
- Baldwin D, Rudge S (1995) The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol*, 9:41-45.
- Bayraktar E, Saygılı R (1993) Depresyonun biyokimyası. Depresyon Monografları Serisi 4, Hekimler Yayın Birliği, s.157-174.
- Blier P, De Montigny C, Chaput Y (1990) A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: Preclinical evidence. *J Clin Psychiatry*, 51(Suppl 4):14-21.
- Brown SL, Bleich A, van Praag HM (1990) The monoamine hypothesis of depression: The case for serotonin. *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders*. SL Brown, HM van Praag (Ed), Brunner/Mazel New York, s.91-128.
- Ceylan ME, Oral ET (2001) Duygudurum bozuklukları, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı. 4. Cilt, Birinci Baskı, İstanbul, s.72-135.
- Costall B (1993) The breadth of action of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Int Clin Psychopharmacol*, 8:3-9.
- Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT ve ark. (1990) Efficacy of ondansetron and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 322:810-816.
- Glennon R, Dukat M, Westkaemper RB (2000) Serotonin receptor subtypes and ligands, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress Online*. FE Bloom, D Kupfer (Ed), available at: <http://www.acnp.org/G4/GN401000039/default.htm>
- Heninger GR (2000) Indoleamines: The role of serotonin in clinical disorders, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress online*. FE Bloom, D Kupfer (Ed), available : <http://www.acnp.org/G4/GN401000045/ch.html>
- Heninger GR, Chamey DS, Stenberg DE (1984) Serotonergic function in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 41:398-402.
- Kırılı S (2000) Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi, Roche, Bursa.
- Kırılı S (2002) Duygu Durumunun Düzenlenmesi ve 'Sinaptik Homeostaziste' Etkili olan Mekanizmalar. Depresyon, Bursa.
- Lucki I (1998) The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, 44:151-162.
- Maes M, Meltzer HY (2000) The serotonin hypothesis of major depression, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress online*. FE Bloom, D Kupfer (Ed), available at: <http://www.acnp.org/G4/GN401000094/ch092.html>
- Mann JJ (1999) Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacology*, 21:99-105.
- Nathan KI, Musselman DL, Schatzberg AF ve ark. (1995)

Biology of mood disorders, Textbook of Psychopharmacology. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington, American Psychiatric Press, s.439-478.

Nathan KI, Schatzberg AF (1994) Mood disorders, Review of Psychiatry. JM Oldham, MB Riba (Ed), 13. Cilt, Washington, American Psychiatric Press, s.171-186.

Van Praag HM (1984) Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. Psychopharmacol Bull, 20:599-602.

Yüksel N (2000) Depresyonun Nedenleri. Birinci Basamakta Depresyon Tanı ve Tedavisi, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.

Yayınlarımıza online ulaşmak için:

**[www.cty.com.tr](http://www.cty.com.tr)**

**Çizgi Tıp Yayınevi**

Alper Sok. 6/5 Çankaya - ANKARA

Tel: 0312 442 67 92, Faks: 0312 439 65 87, e-mail: [info@cty.com.tr](mailto:info@cty.com.tr)



