

# D EPRESYON ETİYOLOJİSİNDE SEROTONİN ve NORADRENALİN

## GİRİŞ

Depresyon sık görülen, uzun süreli atakları olan, yüksek süregenleşme, depresme ve yineleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan son derece yıkıcı bir bozukluktur. Depresyonun neden olduğu yeti kaybı sosyal ve meslekî alanlarda olabilir ve kişinin âile düzeni ile ekonomik durumuna ciddi olumsuz etkiler yapabilir. Bununla birlikte depresyon birey kadar çevresi ve bakımını üstlenenler üzerinde de ciddi olumsuz etkiler yaratır. Hayat boyu yaygınlığının %17-19 ve bir yıllık yaygınlığının ise %1-9 arasında olduğu bildirilen "Majör Depresif Bozukluk" (MDB) de, özkıyım girişimi sonucu ölüm oranının %15 olduğu ve özkıyım sonucu ölümlerin yaklaşık %50'sinden MDB'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenlerle MDB ciddi bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. Üstelik depresyon, kolayca tanınan ve tedavi edilen bir bozukluk olduğu yönündeki önyargıya rağmen yeterince tanısı konamayan ve tedavisi yapılamayan bir bozukluktur. Son yıllarda depresyonun süregen ve tekrarlayıcı bir seyir gösterdiği üzerinde sık durulmaktadır (Davis ve Glassman 1989, Angst 1992, 1999) ve psikiyatrlar arasında son yılların en önemli bakış açısı değişimi MDB'nin akut bir bozukluktan çok süregen bir rahatsızlık olarak

Cengiz Akkaya\*

## ÖZET

Depresyon sık görülen, uzun süreli atakları olan, yüksek süregenleşme, depresme ve yineleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan son derece yıkıcı bir bozukluktur. Depresyon etiolojisini nörotransmitter sistemleri ile açıklamaya çalışan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler, hem noradrenerjik hem de serotonerjik sistemlerin antidepresanların oluşturduğu olumlu etki ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Fakat depresyona neden olan özgün bozukluk hâlâ belirsizdir ve kişisel farklılıklar göstermesi olasıdır. Serotonin ve noradrenalin üzerinden seçici olarak etki eden ajanların, etkilerini gösterebilmeleri için serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin birbirleri ile etkileşime girmelerine gerek olmayabilir yani etkilerini farklı ve birbirinden uzak mekanizmalarla gösteriyor olabilirler. Buna rağmen serotonerjik veya noradrenerjik nörotransmisyonun aktive olmasının bazı ara süreçler ve ortak yollar üzerinde benzer etki yaratarak, depresyonda bir iyiyeye gidişe neden olduğu da gösterilmiştir. Noradrenalinin depresyon tedavisindeki önemi üzerine artan bilgi birikimimiz göstermiştir ki, noradrenerjik nörotransmisyonda tek başına bir değişiklik ile yalnızca serotonerjik nörotransmisyonda meydana gelen bir değişiklik ile açıklanamadığı gibi, depresyon etiolojisini açıklamak mümkün değildir. Diğer nörotransmitterlerle olan etkileşimleri de içine alan anomâliler depresyonun zeminini oluşturuyor olabilir. Son zamanlarda yoğunluk kazanan bazı görüşlere göre, antidepresan aktivitesini bir den fazla mekanizma aracılığıyla gösteren ilaçların, tek bir etki mekanizmasına sahip ilaçlardan daha iyi etki sağladıklarına inanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** serotonin, noradrenalin, depresyon

## SEROTONIN AND NORADRENALIN IN THE ETIOLOGY OF DEPRESSION

### ABSTRACT

Depression is a frequent psychiatric disorder with long periods of episodes and a high risk of relapse, recurrence and chronicity. Depressive episodes may be deteriorating, and result in physical and psychiatric disabilities. Data from the studies testing the role of neurotransmitters in the etiology, suggest the efficacy of noradrenergic as well as serotonergic drugs in the treatment of depression. Although the efficacy of antidepressants is related to these neurotransmitter systems, the etiology of depression remains unknown and possibly showing personal differences. Serotonergic and noradrenergic systems may not need to be related in the efficacy of antidepressants selective to serotonin or to noradrenalin in treating depression. But opposite to this data different researches suggest that, antidepressants may be selective to serotonin or to noradrenalin but their efficacy in treating depression may also share a common pathway. Nor a specific noradrenergic neither a specific serotonergic dysfunction hypothesis is adequate to clarify the etiology. Interaction between serotonin, noradrenalin and other neurotransmitters may be complicating the etiology of depression. Some of the recent researches suggest that antidepressants acting on both serotonin and noradrenalin systems are more effective than drugs acting specifically on one neurotransmitter system.

**Keywords:** serotonin, noradrenalin, depression

kabül edilmesidir (Judd 1997). Geçirilen her atağın yeni bir atak gelişme riskini arttırdığı da bilinmektedir; depresyon atağı geçiren bir kişinin, ikinci bir depresyon atağı geçirme ihtimali 2 yıl içinde %40, 5 yıl içinde %60, 10 yıl içinde %75 ve 15 yıl içinde %85 olarak bildirilmiştir. Bununla

\* Uzman Psikiyatri Tlf. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 16059 Görükle, BURSA / Tel: +90 224 442 84 00 / 1791  
e-mail: cakkaya@uludag.edu.tr

birlikte, bir depresif atağı olan kişilerin yaklaşık üçte biri en az iki yıl süren süregelen bir seyir gösterirler ve bu kişiler genellikle depresif ataklar arasında da tam olarak düzelmezler (Keller 2001). Kısaca MDB, mortalite, morbidite ve komorbidite riskini büyük ölçüde arttıran ciddi bir rahatsızlıktır (Kessler ve ark. 1994).

MDB'nin ve diğer depresif bozuklukların etiolojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin kuramlar uzun yıllardır ortaya konmaktadır. 1950'lerde monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve trisiklik antidepressanların (TSA) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, "Monoamin Hipotezi" ortaya atılmış ve duygudurum bozuklukları, depresyonun biyolojik etiyopatogenezi, nörotransmitterler ve nöroendokrin özellikler konusunda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Monoamin hipotezi, üç biyojenik aminden (serotonin, noradrenalin, dopamin) birisinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğunu ileri sürer. Bu varsayım, ilk oluşturulduğunda özellikle fonksiyonel olarak önemli reseptör bölgelerinde noradrenalinin (NA) tam veya kısmi yetersizliğinin depresyonun nedeni olduğu düşünülmüştür. Ancak yaklaşık 35 yıl önce, depresif bozuklukların beyinde serotonin (5-HT) düzeyindeki azalma sonucu geliştiği düşüncesini öne süren "Serotonin/İndolamin Hipotezi" ortaya atılmıştır. Bu hipotez seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) depresyon tedavisindeki etkililiklerinin gözlenmesi ile destek bulunmuştur.

Serotonerjik sistem üzerinden etki eden SSGİ serotonerjik nöronların dentrit ve aksonlarındaki serotoninin aktif ve enerji gerektiren bir süreç sonunda geri alımından sorumlu, sodyuma ve ısıya bağımlı serotonin taşıyıcılarında blokaja sebep olarak serotonin düzeyini hem akson terminalinde hem de somatodendritik alanda arttırmaları. Somatodendritik alandaki bir otoreseptör olan 5-HT1a reseptörlerinde, bu artışı takiben bir aşağı-regülasyon ve duyarsızlaşma meydana gelir. Asıl görevi serotonin salıverilmesini sürekli olarak baskılamak olan bu reseptörün, bu değişimiyle baskılama azalır ve bir dezinhibisyon oluşur. Bunun sonucu olarak, akson terminallerinden salıverilen serotonin miktarındaki artış hızlanır ve post-sinaptik reseptör alanlarındaki serotonin miktarı artar. Ancak geri-alım inhibitörünün etkisinin ilacı alır almaz başlamasına rağmen, yukarıda özetlenen düzeneğe bağlı olarak antidepressan

etki için birkaç hafta beklemek gerekir. Sonuç olarak ta prefrontal korteksteki serotonin artışının depresyonu giderdiğine ve 5-HT1a, 5-HT2a ve 5-HT2c reseptörlerinin depresyonda rol oynayan reseptörler olduğuna inanılmaktadır (Racagni ve Brunello 1999, Stahl 1998). Çalışmaların büyük ölçüde SSGİ üzerine odaklanmasıyla, tüm antidepressanların etkililiğindeki son ortak yolun en baştaki nörobiyolojik etkilerinden bağımsız olarak serotonin nörotransmisyonunu arttırmak olduğu üzerinde görüş birliğine varılmış ve noradrenalinin depresyondaki rolünden uzaklaşmıştır (Delgado ve Moreno 2000). Ancak, günümüzde yapılan ileri çalışmalardan elde edilen sonuçlar, azalmış beyin serotonin işlevlerinin depresyona özgül olmadığını ve birçok değişik bozuklukta ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Serotoninerjik yolların beyinde izole yollar olmayıp birçok diğer nörotransmitter yolları ile önemli kesişmelerinin saptanması, depresyonun etiolojisinin açıklanmasında serotoninin tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Son çalışmalar, noradrenalinin önemi üzerinde durmakta (Anand ve Charney 2000) ve depresyonda kapsanan nörotransmitter sistemleri hakkındaki görüşler özellikle, noradrenalin ve serotonin üzerine odaklanmaktadır (Tamam ve Zeren 2002). Noradrenerjik sistem ve bu sistem üzerinden etki eden antidepressanların yaptıkları değişiklikler hakkındaki bilgilerimiz daha sınırlıdır. Noradrenalin eksikliği, alfa-2 ve beta reseptör disfonksiyonları ile ilgili çeşitli iddialar bulunmakla birlikte depresyon etiolojisinde, korteksteki beta-1 reseptörlerinin önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Noradrenerjik etkili antidepressanların NA geri-alımını bloke etmeleri ve sinaptik aralıkta NA miktarını arttırmaları ile reseptörlerde meydana gelen değişiklikler ise hâlen net değildir. Ancak beta-adrenoseptörlerdeki aşağı-regülasyonun antidepressan cevap açısından bir gösterge olduğu vurgulanmaktadır (Racagni ve Brunello 1999, Leonard 1997).

### **Serotonerjik ve Noradrenerjik Sistemler**

Depresyonun fizyopatolojisi açısından çok önemli oldukları sık sık vurgulanan, serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

\* Noradrenerjik sistem nöronlarının yaklaşık %50'si lokus seruleustadır. Santral noradrenerjik nöronlar ön beyni, serebellumu ve spinal kordu içine alan birçok sinir sistemi bölgesine projeksiyonlar yaparlar. Santral noradrenerjik nöronlar

retiküler aktive edici sistemin bir parçasıdır ve uyanıklık ile uyarılmayı devam ettirmede önemli bir rol oynarlar. Ayrıca çevreye karşı verilen tepkilerin kontrol edilmesi, dikkat, öğrenme, bellek, duygudurumun düzenlenmesi, dürtü kontrolü ve motivasyon seviyeleri üzerine de etkilidirler (Tamam ve Zeren 2002).

Serotonerjik sistemin nöronları ise neredeyse tümüyle beyinde ve rafe nukleuslarında, orta beyinden medulla oblangataya uzanan bir hat üzerindedirler. Serotonerjik sistemin duygudurum düzenlenmesi, korku ve anksiyete, öğrenme ve bellek, bilişsel kontrol, iştah ve yemenin düzenlenmesi, uyku, cinsel işlevler, dürtü kontrolü, gelişimsel davranışın düzenlenmesi, impulsivite ve irritabilite üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (Uğuz ve Yurdagül 2002).

Depresyon etiolojisini açıklamaya yönelik bazı depresyon (nöron yollarındaki nörotransmitter depolarının boşaltılması) çalışmaları neticesinde antidepresan ilaç aktivitesinin tek bir mekanizmasının olamayacağı, hem serotoninin hem de noradrenalinin önemli olduğu şeklinde bir hipotez ortaya atılmıştır. Monoamin ve serotonin hipotezlerinde iddia edilen aksine depresyonun ortaya çıkabilmesi için monoamin seviyesindeki basit bir değişiklikten daha fazlasına ihtiyaç olduğu gözükmektedir. Eğer depresyona neden olan bozukluk, bazı nöronların NA ve 5-HT'ye uygun olarak cevap verebilme yeteneğindeyse, bu nörotransmitterlerin seviyesindeki ani bir artışın depresyonu düzeltmiyor ve ani bir düşüşün depresyonu kötüleştiriyor olması nasıl açıklanabilir?

Biliyoruz ki antidepresanların verilmesi ile olumlu cevabın oluşması arasında önemli bir zaman (yaklaşık 2-6 hafta) vardır. Bu antidepresanların, postsinaptik nöronların monoaminlere cevap verme yeteneklerinde bir değişikliğe neden olarak etki etmelerine bağlı olabilir. Acaba bu değişiklik olduktan sonra monoamin seviyelerindeki her hangi bir değişikliğin nasıl bir etkisi olabilir? Postsinaptik reseptörlerin fonksiyonlarındaki anomali subsellüler olabilir. Şu anda monoaminlerin subsellüler seviyede ortak yolları kullandıklarına ait deliller mevcuttur. Beyinde NA ve 5-HT nöronlarının arasında ciddi bir ilişki olduğunun vurgulanmasına rağmen bu etkileşimin dışında bağımsız etkilerin olduğu da açıktır. Monoamin depresyonu çalışmaları bu durumu açığa kavuşturmuştur. Depresyon çalışmaları, NA ya da 5-HT'deki basit bir yetersizliğin depresyonun nedenini açıklamakta başarısız olduğunu ileri sürmektedir. Öyle olmasaydı bir monoamin depresyonu

sırasında sağlıklı bir insanın depresyona girmesi, depresyondaki birinin ise daha kötü olması gerekirdi. Delgado ve Moreno'nun (2000) modeli depresyonun monoamin sistemleri ile modüle edilen beyin bölgelerindeki (örneğin frontal korteks, hipokampus/amigdala ve bazal ganglia) bir disfonksiyonun sonucu olduğunu ileri sürmektedir. Birçok farklı etmen bu alanlarda özgün veya genel bir disfonksiyona neden olabilir. Bu da muhtemelen depresyon etiolojisinin heterojen yapısına bağlıdır. Antidepresanların etkileri yâhut düzelttikleri belirti yelpazeleri arasındaki fark, NA ya da 5-HT'nin depresyona neden olan farklı disfonksiyonlar üzerinde etkili olma yetileri ile ilgili olabilir ki, bu da farklı cevapları doğurmaktadır. Acaba belirli bir tip disfonksiyon alanı olan bir hasta hem NA hem de 5-HT'ye özgün farklı ilaçlara benzer töropatik cevabı verebilir mi? Günümüzde depresyon etiolojisi ve tedavisi üzerine çalışan araştırmacıların yoğun olarak kendilerine sordukları bu soruların cevaplarının bulunmasının, etkili depresyon tedavisinde biz klinisyenlerin önünü açacağına inanılmaktadır.

NA, rafe nukleusunda bulunan serotonerjik nöronlardan 5-HT salıverilmesini artırırken, benzer şekilde 5-HT'nin de noradrenerjik nöronlar üzerinde henüz net olarak ortaya konamamış bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalar göstermektedir ki depresyonda monoamin seviyelerinde ve presinaptik ile postsinaptik nöron membranlarında bu monoaminlerin bağlandıkları reseptörlerde, meydana gelen değişiklikler depresyonun nedeni olmaktan çok sonucudur. Son yıllarda depresyonda subsellüler nöronal ikinci haberci fonksiyonlarında bir düzensizlik olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre depresyonda santral sinir sisteminde, ana ikinci haberci sistemleri olan adenilat siklaz yolunda azalma ve fosfolipaz C yolu aktivitesinde artma sonucunda meydana gelen anormallikler vardır. Fosfotidil-inositol yolu da üzerinde durulan başka bir ikinci haberci yoludur. Antidepresanların hücre içindeki mesaj ileti mekanizmaları üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar göstermiştir ki, tedavi sonrasında reseptör aşağıya-regülasyonuna rağmen antidepresanlar net olarak cAMP üretimini arttırırlar ki, bu da sinyal iletiminde artmaya neden olur. Bu bulgudan yola çıkarak direkt olarak cAMP'yi arttıran bazı ajanların (rolipram, papaverin) antidepresan etkililiği olduğu görülmüştür. Bu hipotez ile adrenerjik ve serotonerjik sistemler arasında ortak yollar olduğu ile ilgili iddia açıklanabilir hâle gelmiştir.

Bu yollar paylaşılan G-proteini veya ikinci mesajcı düzeyinde olabilir. Antidepresanların devamlı kullanılması sonucunda hem cAMP-bağımlı hem de Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin-bağımlı fosforilizasyonda değişiklikler olduğu ile ilişkili veriler vardır. Bu etki protein ekspresyonunda bir değişiklik ile sonuçlanır. Bir nörotransmitterin reseptörü ile etkileşime girmesi G-proteini, ikinci mesajcı ve protein-kinaz üzerinden farklı reseptörlerin nörotransmitterlerine olan affinitesinde veya çevresinde değişimlere neden olabilir. Yani farklı monoamin sistemlerine ait reseptör tipleri arasında karşılıklı etkileşimler meydana gelebilir. Bu nedenle G-proteinlerinde veya ikinci mesajcı düzeyinin moleküler bileşenlerinde meydana gelebilecek her hangi bir anomalinin depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülebilir (Racagni ve Brunello 1999). Bu veriler aklı şu tür bir soruyu getirmektedir: Acaba seçici ajanlar etkilerini, serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasında olduğu gösterilmiş bu etkileşimler nedeniyle, gerçekten de yalnızca seçici olarak etkiledikleri monoamin sistemleri üzerinden mi gerçekleştiriyorlar? Yoksa kullanılan madde hangi sistem üzerinden etkili olursa olsun, görülen cevap entegre transmisyon sistemindeki etkileşmelerin net sonucunun yansımaları mıdır?

Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki sadece serotonin geri-alım inhibisyonu yapılarak başarıyla tedavi edilen ve idâme tedavisi alan bir depresyonda serotonin sentezinin inhibe edilmesi, belirtilerde bir geriye dönüşe neden olmaktadır. Bunun tersine, sadece noradrenalin geri-alım inhibisyonu ile tedavi edilmiş olanlarda serotonin sentezinin inhibe edilmesi belirtilerde böyle bir geriye dönüşe neden olmamaktadır. Yani seçici NA geri-alım inhibisyonu faydalı etkisini gösterebilmek için ortamda serotonin bulunmasına çok fazla ihtiyaç duymuyor olabilir. Ancak NA geri-alım inhibisyonu yapan maddeler de, etki gösterebilmek için ortamda katekolamin bulunmasına ihtiyaç duyarlar, hâlbuki serotonin geri-alımını inhibe eden ilaçlar için buna ihtiyaç yoktur. Bu tür veriler seçici ajanların etkililiklerini farklı monoamin sistemleri üzerinden gösterdiklerine işaret etmektedir ve bu ajanlar etkili olabilmek için ortamda bu monoaminlerin bulunmasına ihtiyaç duyarlar (Frazer 2000).

Sonuç olarak denebilir ki, serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasında hangi seviyede olduğu tam olarak bilinmeyen bir ilişki vardır. Ancak bu ilişkinin, serotonerjik veya noradrenerjik etkili antidepresanların etkililiklerini ne ölçüde etkilediği veya etkilemediği net olarak bilinmemektedir.

1950'li yıllardan önce etkili bir antidepresan yoktu ancak antidepresanların keşfiyle ilk zamanlarda oluşan heyecan, zamanla yerini antidepresan tedaviden fayda görmeyen %30-40'lık grubun neden fayda görmedikleri kaygısına bırakmıştır. Antidepresan tedaviye cevap veren bir grubun olmasına rağmen, MDB'si olan kişilerin %40 ilâ %50 oranındaki bir kısmının tek bir ilaç cevap vermedikleri klinik çalışmalardan elde edilen verilerde görülmüştür (Ferrier 2001, Bakish 2001). Depresyonda tedaviye yanıt, klinik çalışmalar sonucunda %70-80 oranında bulunurken, düzelmeye oranları %40-50 ve nüks oranları %50-80 arasındadır. Daha ileri bir analiz depresif bozuklukların ancak %20 ilâ %25'inin seçilen ilaçla bakılmaksızın ilk antidepresan tedavi ile tam bir düzelmeye ulaşabildiklerini göstermektedir. Bu durum araştırmacıları daha ileri düzelmeye oranlarını yakalamak ve nüks oranını azaltmak için yeni antidepresanlar üretmek konusunda zorlamaktadır (Nemeroff 2000). Hâlen depresyonun biyolojik temelini noradrenalin ve/veya serotonin sistemindeki bir ârızaya bağlı olduğu büyük ölçüde kabul görmekte olmasına rağmen, monoamin yollarının fizyolojisinin anlaşılmasının depresyondaki monoamin defektinin etkilerinin anlaşılmasına, uygun antidepresanların üretilmesine ve tercih edilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Depresyonla ilgili olarak yayınlanmış tedavi çalışmaları, çoğunlukla TSA ve son yıllarda SSGİ ile yapılanlardır. TSA'nın enel olarak hem serotonerjik hem de noradrenerjik sistemler üzerine seçici olmayan etkileri vardır. Klinik olarak depresyon tedavisinde gösterdikleri yüz güldürücü sonuçlara rağmen göreceli olarak noradrenalin geri-alım inhibitörü (NGİ) olan nortriptilin, desimipramin ve maprotilin gibi bazı ajanların alfa1-adrenerjik, muskarinik ve histaminerjik reseptörlere istenmeyen etkileri yüzünden oluşan yan etkileri bulunmaktadır. SSGİ ise daha seçici olmaları nedeniyle TSA'nın gösterdikleri bazı yan etkileri göstermezler ve buna bağlı olarak ilaç uyumu oranları da daha iyidir. Ancak bazı alt gruplarda etkili olmadıkları dikkati çekmiştir. Ayrıca gastrointestinal sistem yan etkileri ve sinirlilik/ajitasyon gibi istenmeyen özelliklerinin olması nedeniyle uzun süreli kullanımları ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte çalışmalar sonucunda elde edilen veriler, hem noradrenerjik hem de serotonerjik sistemlerin antidepresanların oluşturduğu olumlu etki ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Fakat depresyona neden olan özgün bozukluk hâlâ belirsizdir ve kişisel farklılıklar göstermesi muhtemeldir (Delgado ve Moreno 2000).

NA'nın depresyon tedavisindeki önemi üzerine artan bilgi birikimimiz göstermiştir ki, noradrenerjik nörotransmisyonunda tek başına bir değişiklik ile (yalnızca serotonerjik nörotransmisyonunda meydana gelen bir değişiklik ile açıklanamadığı gibi) depresyon etiyolojisini açıklamak mümkün değildir. Diğer nörotransmitterlerle olan etkileşimleri de içine alan anomâliler depresyonun zeminini oluşturuyor olabilir.

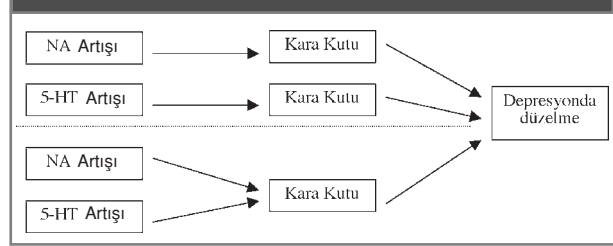
Depresyon tedavisinde SSGİ'nin TSA kadar etkili olmadıklarının ifâde edilmeye başlanmasıyla, TSA'nın baskın olarak noradrenerjik sistem üzerinden etkili oldukları gerçeğinden de yola çıkarak, depresyonun tedavisi için farklı arayışlar içerisine girilmiştir. Hem NGİ hem de SSGİ beta adrenoseptör aşağıya-regülasyonuna neden olurlar. Bu nedenle, her ikisinin kombinasyonu daha hızlı bir etkiye sebep olabilir (Khan ve ark. 1998). TSA kadar etkili ancak daha kolay tahammül edilebilen ve yüksek doz alımlarda güvenli bir ajanın üretilmesi çalışmaları, daha hızlı etki ettiği ve daha iyi etki gösterdiği iddia edilen serotonin noradrenalin gerilim inhibitörlerinin (SNGİ) (Horst ve Preskorn 1998) kullanıma girmesine olanak sağlamıştır. Presinaptik noradrenalin ve serotonin geri-alımını inhibe eden (Montgomery 1993) ve beta-noradrenerjik sistem üzerinde hızlı bir aşağıya-regülasyon yapan (Yardley ve ark. 1990) bileşiklerin antidepresan olarak etkililiği prelinik (Mitchell ve Fletcher 1993) ve klinik çalışmalarda spatlanmıştır (Schweizer ve ark. 1991, Guelfi ve ark. 1995, Rudolph ve ark. 1998).

Son zamanlarda yoğunluk kazanan bazı görüşlere göre, antidepresan aktivitesini birden fazla mekanizma aracılığıyla gösteren ilâçların, tek bir etki mekanizmasına sâhip olan ilâçlardan daha iyi etki sağladıklarına inanılmaktadır (Stahl 1997). "İkili Etki" düzeneği ile ortaya çıkan antidepresan etkinin, tek sistem üzerinden etki ile karşılaştırıldığı ve cevap/tam remisyon oranları ve hızlı etki açısından üstün olduğunun gösterildiği birçok farklı çalışma vardır (Clerc ve ark. 1994, Dierick ve ark. 1996, Costa de Silva 1998, Poirier ve Boyer 1999, Silverstone ve Ravindran 1999, Rudolph ve Feiger 1999, Mehtonen ve ark. 2000).

Aşağıdaki şema yukarıda bahsedilen "ikili etki"nin üstünlüğüne işâret ediyor olabilir. Ancak şu andaki veriler hangi mekanizmanın daha üstün olduğuna işâret edecek kesin ipuçlarını içermemektedir (Frazer 2000).

Bu şemanın üst bölümündeki model, seçici olarak noradrenerjik veya serotonerjik nöronlar üzerinden etki gösteren ilâçların meydana getirdiği düzelmeyen ayrı ve etkileşmeyen modeline

**Şekil. Antidepresan etkisine, spekülâtif model teklifleri**



vurgu yapmaktadır. Hem prelinik hem de klinik veriler, noradrenerjik bir ilâcın etkili olabilmesi için serotonerjik fonksiyonları (yâhut tersi) etkilemesinin gerekli olduğunu göstermemektedir. Şemanın alt bölümündeki model ise, noradrenerjik veya serotonerjik nörotransmisyon aktivasyonunun bazı ortak süreçlerde benzer bir etki meydana getirdiğinin inkâr edilemeyeceğini göstermektedir.

## SONUÇ

Kısaca özetlemek gerekirse, 5-HT ve NA üzerinden seçici olarak etki eden ajanların, etkilerini gösterebilmeleri için serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin birbirleri ile etkileşime girmelerine gerek olmayabilir; yâni etkilerini farklı ve birbirinden uzak mekanizmalarla gösteriyor olabilirler. Buna rağmen serotonerjik veya noradrenerjik nörotransmisyonun aktive olmasının bazı ara süreçler ve ortak yollar üzerinde benzer etki yaratarak, depresyonda bir iyiye gidişe neden olduğu da gösterilmiştir. Yukarıdaki şemada da kısaca özetlenen modellerden her hangi birinin üstün olduğunun ispatının, depresyon etiyolojisi ve tedavisi hakkında ciddi ipuçları içerdiğine inanmaktayız.

Bâzi çalışmalara göre, hem 5-HT hem de NA geri-alımını engelleyen, "ikili etkili" bir antidepresan olan venlafaksin'in yatan ve ayaktan tedavi gören, hafif-orta şiddetli depresyondan şiddetli depresyona, diğer tedavilere dirençli depresyondan melânkolinin eşlik ettiği depresyona kadar geniş bir yelpâze içindeki depresif kişilerde  $\geq 150$ mg/gün dozlarında, SSGİ ve TSA'ya eşit yâhut üstün bir etkililiği söz konusudur (Montgomery 1993, Feighner 1994, Mendlewicz 1995, Andrews ve ark. 1996). Ayrıca venlafaksin ile düzeme ihtimâlini en üst seviyeye çıkarmak için günde en az 150 mg gerektiği (Khan ve ark. 1998, Silverstone ve Ravindran 1999) bildirilmiştir; bu muhtemelen bu doz itibâriyle ortaya çıkan "ikili etkiye" bağlı olabilir. Venlafaksin'in doza bağlı olarak artan bir etkililik gösterdiğini vurgulayan birçok çalışmada bu düşüncüyü destekle-

mektedir. (Prien ve ark. 1991, Mendels ve ark. 1993, Clerc ve ark. 1994, Rudolph ve ark. 1998, Khan ve ark. 1998).

Sonuç olarak, şöyle bir spekülasyon yapılabilir: Serotonerjik ve noradrenerjik ajanlar ister yalnızca seçici olarak etki ettikleri nörotransmitter sistemi üzerinden isterse de diğer sistemleri etkileyerek etkililiklerini gösterebilirler, hem noradrenerjik hem de serotonerjik sistemler antidepresanların oluşturduğu olumlu etki ile ilişkilendirildiklerine göre, her iki bakış açısı da bizi "ikili etki" düzeneği gösteren SNGİ'nin daha üstün ajanlar olduğu sonucuna götürebilir.

## KAYNAKLAR

- Anand A, Charney DS (2000) Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry*; 61(suppl 10): 16-24.
- Andrews JM, Ninan FT, Nemeroff CB (1996) Venlafaxine: a novel antidepressant that has a dual mechanism of action. *Depression*; 4: 48-56.
- Angst J (1992) Epidemiology of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 106(suppl): 71-74.
- Angst J (1999) Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry*; 60(suppl 6): 5-9.
- Bakish D (2001) New standard of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry*; 62(suppl 26): 5-9.
- Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J (1994) A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol*; 9: 139-143.
- Costa e Silva J (1998) Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*; 59: 352-357.
- Davis JM, Glassman AH (1989) Antidepressant drugs. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 5. Edition, Vol 2. Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Baltimore: Williams and Wilkins, 1627-1655.
- Delgado PL, Moreno FA (2000) Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*; 61(suppl 1): 5-12.
- Dierick M, Ravizza L, Realini R et al. (1996) A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depressions in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry*; 20: 57-71.
- Feighner JP (1994) The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*; 55 (suppl A): 62-68.
- Ferrier IN (2001) Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*; 62 (suppl 26): 10-15.
- Frazer A (2000) Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 10): 25-30.
- Guelfi JD, White C, Hackett D et al. (1995) Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry*; 56: 450-458.
- Horst WD, Preskorn SH (1998) The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother*; 9: 293-302.
- Judd LL (1997) The clinical course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 54: 989-991.
- Keller M (2001) Role of serotonin and noradrenaline in social dysfunction: a review of data on reboxetine and the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). *Gen Hosp Psychiatry*; 23: 15-19.
- Khan A, Upton GV, Rudolph RL et al. (1998) The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. Venlafaxine investigator study group. *J Clin Psychopharmacol*; 18: 19-25.
- Leonard BE (1997) The role of noradrenaline in depression: a review. *J Psychopharmacol*; 11(4 suppl): 39-47.
- Mehtonen OP, Sogaart J, Roponen et al. (2000) Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*; 61: 95-100.
- Mendels J, Johnston R, Mattes J et al. (1993) Efficacy and safety of bid doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull*; 29: 169-174.
- Mendlewicz J (1995) Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*; 10 (suppl 2): 5-13.
- Mitchell PJ, Fletcher A (1993) Venlafaxine exhibits pre-clinical antidepressant activity in the resident-intruder social interaction paradigm. *Neuropharmacology*; 32: 1001-1009.
- Montgomery SA (1993) Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry*; 54: 119-126.
- Nemeroff CB (2000) Norepinephrine: neurotransmitter for the millennium. *J Clin Psychiatry*; 61(suppl 10): 3-4.
- Poirier M-F, Boyer P (1999) Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomized comparison. *Br J Psychiatry*; 175: 12-16.
- Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ (1991) The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder: a review of the current research literature. *Arch Gen Psychiatry*; 48: 796-800.
- Racagni G, Brunello N (1999) Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin Psychopharmacol*; 14(suppl 1): 3-7.
- Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP et al. (1998) A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*, 59: 116-122.
- Rudolph RL, Feiger AD (1999) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*; 56: 171-181.
- Schweizer E, Weise C, Clary C et al. (1991) Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*; 11: 233-236.
- Silverstone PH, Ravindran A (1999) For the venlafaxine XR 360 study group, once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*; 60: 22-28.
- Stahl SM (1997) Are two antidepressant mechanisms better than one? *J Clin Psychiatry*; 58: 339-340.
- Stahl SM (1998) Basic psychopharmacology of antidepressant, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*; 59(Suppl 4): 5-14.
- Tamam L, Zeren T (2002) Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*; Cilt 5, Ek 4: 11-18.
- Uğuz Ş, Yurdağül E (2002) Noradrenerjik Sistem ve depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*; Cilt 5, Ek 4: 19-23.
- Yardley JP, Husbands GE, Stack G ve ark. (1990) 2-Phenyl-(1-hydroxycycloalkyl) ethylamine derivatives synthesis and antidepressant activity. *J Med Chem*; 33: 2899-2905