

## DEPRESYONUN BİYOLOJİK TEMELLERİ VE ANTİDEPRESSİF İLAÇLAR

Hakan Kumbasar\*

Işık Sayıl\*\*

Günümüzde duygulanım bozuklukları, özellikle depresyonlar psikiyatrik hastalıklar arasında en sık rastlanılan hastalık grubudur. Depresyonlu hasta sayısının sıklığı ve yaygınlığında son yıllarda bütün dünya da belirgin bir şekilde artış olduğu görülmekte ve Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlarında da aynı konuya dikkat çekilmektedir.

Genel olarak depresyon vakalarının yaygınlık oranı % 9-20 arasındadır. Yaşam boyu hastalanma riski erkekler için % 3-12, kadınlar için % 20-26 arasındadır.

Depresyonların oluş nedenlerine baktığımızda hastalığı tek bir etkenle açıklamak mümkün değildir. Hastalığın ortaya çıkışında kalıtsal yatkınlık, yaşam olayları, psikososyal zorlanmalar, hastalık öncesi kişilik yapısı biyokimyasal faktörler gibi birbirinden çok farklı etkenlerin rol oynadığı görülmektedir. Ancak bu etkenlerin birbirlerini nasıl etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır.

Son 25 - 30 yıldır yeni bir çok psikotrop ilacın bulunması ruh hastalıklarının nörobiyolojisi, nörofizyolojisi ve nörofarmakolojisi üzerinde yapılan araştırmaları da hızlandırmıştır (9,16,20,21,24,29).

Bu araştırmalar sonucu depresyonlarla ilgili olarak hastalığın risk gruplarının tanınması, hastalığın gidişinin tedaviye cevabın ve sonlanışının değerlendirilmesinde önemli ipuçları elde edilmiş olup bu bulguların depresyon da biyolojik gösterge olarak ne gibi rolü olabileceği üzerine tartışmalar devam etmektedir.

Psikiyatrik tanıda en yaygın kullanılan sistem olan DSM-III kriterlerine baktığımızda da, majör depresyonun psikolojik ve biyolojik komponentleri ile sendromal bir hastalık olduğu yolundaki son yıllardaki görüşler desteklenmektedir (Sözgelimi depresif mood, genel ilgi

\* A.Ü. Sağlık Kültür ve Spor Daire Bşk. Psikiyatri Uzmanı

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr.

azalması, kendini değersiz hissetme, anoreksi veya hiperfaji, insom-  
nia veya hipersomnia).

DSM III-R tarafından da tanımlandığı gibi, major depresyonda psikolojik ve fizyolojik özellikler geniş çeşitlilik gösterdiğinden bir-biri içine giren özellikleri olan bir grup farklı hastalığın mı?, yoksa tek bir temel fizyopatolojik sürecin mi? söz konusu olduğu kesin olarak belli değildir (1,24).

Son yıllarda depresif bozukluklara eşlik eden çok sayıda fizyolojik ve biyokimyasal değişiklik belirlenmiştir. Henüz çoğu araştırma aşamasında olan bu çalışmaları gözden geçirdiğimizde aralarındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak bilinmemekle beraber, tüm değişiklikler birbirleri ile yakın ilişki içindedir. Depresyonu olan hastalarda hipotalomohipofizer aksın nörohormonal etkileşimleri ve amin hipotezine göre nöroadrenerjik, serotonerjik sistemler üzerinde önemli ipuçları elde edilmektedir.

Biyolojik psikiyatride major depresyonu olan hastalarda sıklıkla hiperkortizolizm olması ve düzeyinin zaman zaman Cushing sendromunda görülene benzemesi önemli bir bulgu olup araştırmalarda hiperkortizolizmin, kortikotropin serbestleştirici hormonun aşırı salınmasıyla sonuçlanan ve hipotalamus düzeyinde veya daha alt düzeyde bir defekti yansıttığını düşündürmektedir.

Ayrıca kortizonun antieflamatuar ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılması ile kortizonun psikiyatrik özellikle de affektif yan etkilerinin gözlenmesi araştırmacıların dikkatlerini, duygulanım bozuklukları ile hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi eksenini arasındaki ilişki üzerine çekmiştir (6,10,20,39,41).

Depresyondaki kortizol düzeyinin yüksekliği hipotalamus düzeyinde aşırı ACTH salgınımına ve böbreküstü bezinin ACTH'a aşırı duyarlılığına bağlanmaktadır.

Klinik uygulamada Hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi eksenini değerlendirmekte en yaygın kullanılan test deksametazon süpresyon testidir (DST). İlk olarak 1960 yılında Liddle tarafından Cushing hastalığı tanısı için geliştirilmiş olan bu test, ruh hekimliğinde depresyon tanısında kullanılabilir bir laboratuvar yöntemi olarak büyük ilgi görmüştür. İlk önerildiği tarihten günümüze kadar DST ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup bu teste ilk zamanlarda bağlanan ümitler biraz azalmış olsa bile standart ve kolay uygulanabilir bir test olması yönünden önemini korumaktadır (2,38,41).

Bir diğer araştırma alanı hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini olup; TRH (thyroid releasing hormon) testi ile de; uygulanacak antidepresan tedaviye alınacak yanıtın, hastalığın prognozunun değerlendirilmesi ve testin ayırıcı tanıdaki rolü üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Büyüme hormonu (Growth hormone) salınımı ile ilgili nöroendokrin çalışmalar insanda  $\alpha_2$  reseptörlerinin duyarlılık değişikliklerine işaret etmektedir. Büyüme hormonunun salgılanması alfa 2 ( $\alpha_2$ ) adrenerjik, baskılanması ise beta adrenerjik agonistler aracılığı ile olmaktadır.

Endojen depresyonda büyüme hormonunun klonidine verdiği yanıtındaki düşüşün mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte bozukluğun, post sinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörler de ya da büyüme hormonu salınımının düzenlenmesinde olduğu düşünülmektedir.

Depresif bozukluklarda nöroendokrin değişiklikler araştırmalarının sonucunda sıklıkla gösterildiği halde bu değişikliklerin belli bir depresyon alt grubunu tanımladıklarını söylemek henüz mümkün değildir.

Winokur ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada depresif bozukluğu olan bir grup hastada nöroendokrin sistemi değerlendiren 4 ayrı test (DST, TRH testi, İnsülin tolerans testi ve gonadotropin salınım testi) uygulanmıştır. Araştırmaya alınan hastaların çoğunda (% 96) bu testlerden en az biri bozuk çıkarırken bu oran kontrol grubunda % 29 bulunmuştur. Bipolar hastalarda da tekrarlanan aynı çalışma benzer sonuçlar vermiştir. Araştırmacılar bu bulguları limbik sistem, hipofiz ve hipotalamus ilişkilerine bağlamışlardır (6,11,12,20, 41).

Psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojik temelleri günümüze kadar psikofarmakolojik ajanların etki mekanizmaları ile ilgili bilgilere dayanmaktadır. Bu psikofarmakolojik ajanların reseptörler üzerine bağlanma noktalarının açıklanması, sinyallerin taşınması üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve beyindeki nörotransmitterlerin metabolizmasının araştırılması sadece regülasyon mekanizmalarının nörobiyokimyasal açıklamalarına değil, aynı zamanda nörotransmitter sistemin psikiyatrik hastalıklarda patofizyolojisi ile açıklanması hipotezine ışık tutar (26,27,28).

Son yıllarda hücresel düzeyde nörotransmisyon kavramı ortaya atılarak sinaptik aralıkta bir nörondan diğerine bilgiyi transfer etmede transmitterlerin oynadıkları kritik roller, bu transmitter-

lerin etkilerinin bazı kimyasal maddelerle arttırılabilmesi antogonize edilmeleri veya değiştirilebilmelerinin olanaklı olduğu bulunmuş ve böylece psikoformakoloji de yeni gelişmelerin nörotransmitterlere ait bilgilerimiz ve bunların reseptörler üzerine etkileri ile ilişkili olduğu görüşü güç kazanmıştır.

Nöronlar arasındaki komunikasyon nörotransmitterler ve komşu hücre postsinaptik membranı üzerindeki spesifik reseptörler aracılığı ile sağlanır.

Asetilkolin, serotonin, noradrenalin, dopamin, adrenalin, histamin gibi klasik olarak bilinen biyojenik amin yapısındaki nörotransmitterler yanında, santral sinir sisteminin fonksiyonunda yer alan; GABA giycin, aspartat, glutamat gibi amino asitler, angiotensin, bombesin, bradykinin, CRH, TRH, somatostatin gibi nöropeptidlerden oluşan 40'dan fazla nörotransmitter bilinmektedir.

Nörotransmitter yüksek afinite ve spesifite ile reseptörlere bağlanırlar ve çeşitli reaksiyonlar gelişebilir. Örneğin iyon kanallarının geçirgenliğini değiştirebilir. (GABA-A reseptörü) Bir başkası sinyal oluşum mekanizmasını hücre içine ikinci bir messenger oluşturarak değiştirebilir.

Uzun yıllar bir nöronun sadece tek bir taşıyıcı madde sekrete ettiği düşünülürdü. Son yıllarda böyle olmadığı reseptör ve sinyal taşıma mekanizmasının etkinliğini ve fizyolojik cevabı etkileyebilecek kolesistokinin, somatostatin, P substantı, TRH ve enkafalinlerde olduğu gibi yardımcı transmitter ve nöromodulatörlerinde salınımının hiçte nadir olmadığı görüldü.

Antidepressif ilaçların biyokimyasal ve fizyolojik etkileri beyindeki reseptör değişiklikleri ve psikiyatrik hastalıklarla birlikte gözden geçirdiğimizde; «Depresyon beyindeki monoaminerjik fonksiyon bozukluğunun bir göstergesimi? Sorusu akla gelmektedir.»

Depresyonun biyolojik temeline değinen ilk büyük hipotez 1950'li yılların sonunda hipertansiyon tedavisi için biyojenik amin-tüketici ajan olan reserpine ile tedavi edilen hastaların % 15'inde depresif semptomların gözlenmesinden doğmuştur. Bu ilacın etki mekanizmasının araştırılması çeşitli biyojenik aminlerin beyindeki konsantrasyonlarının azaldığını ve noradrenalin, dopamin ve serotonin presinaptik veziküllerin boşaldığını ortaya koymuştur.



Ayrıca tüberküloz tedavisinde kullanılan monoaminooksidoz inhibitörlerinin öforizan etkisi olduğu saptanarak bu ilaçların bazı depresyonlu hastalarda etkili bir antidepresan oldukları saptanmıştır.

Bu gözlemlerden hareket ederek bu hastalığın etyolojisinde noradrenerjik transmitter eksikliği yattığı düşünülerek 1965 yılında depresyonun en çok kabul gören biyolojik kuramı ile ilgili olarak «katekolamin hipotezi» ile ilgili görüş ortaya atılmıştır. Bu hipotez, depresyonun; merkezi sinir sisteminin kritik efektör bölgelerinde noradrenalinin fonksiyonel bir defisiti sonucu oluştuğunu öne sürmektedir.

1967 de Coppen depresyonun serotonin hipotezini formüle etmiştir.

Bu görüşler doğru ise depresyondaki kişilerde noradrenalin ve/veya serotonin eksikliği olmalıdır. İnsan beynindeki nörotransmitterlerin miktarı doğrudan ölçülemediği için bu nörotransmitterlerin yıkım ürünlerinin idrarda ve serebrospinal sıvıda ölçülebilmesi gerekir düşüncesi ileri sürülmüştür (26,31,33,34).

Beyindeki noradrenalinin başlıca yıkım ürünü olan (MHPG) 3 metoksi 4 hidroksi fenilglükol en uygun olarak idrarda ölçülebilmektedir. Bazı depresif hastalarda düşük üriner MHPG düzeyleri ile karşılaşmakta ve buradan bu hastaların beyinlerindeki kritik reseptör yerlerinde noradrenalin eksikliği vardır tezi çıkartılabilmektedir (14). Diğer yandan yapılan ölçümlerde idrarlarında olağandışı düşük düzeylerde MHPG saptanmayan hastalarda ise serotonin eksikliği olduğu düşünülmüştür.

Bir indolamin olan serotoninin depresif bozukluklarda duygu-durum, uykusuzluk, kısa REM latansı, sirkadiyen ritim bozuklukları nöroendokrin sistem anormallikleri ve cinsel bozukluklar gibi bazı belirtili ve bulgularda rolü olduğu düşünülmektedir. Serotoninin başlıca yıkım ürünü olan 5 hidroksi indol asetikasitin (5HIAA) bir grup depresif hastanın beyin omurilik sıvısında yapılan ölçümü sonucu normal kontrollere göre düşük düzeylerde çıktığı saptanmıştır. Tedaviden sonra ise normal düzeylere çıktığı saptanmıştır. Görüldüğü gibi bir grup hastada da serotonin eksikliği vardır (5,26,30,34,35,41).

Dolayısıyla sinaptik aralıkta noradrenalin ve/veya serotonin eksikliği gösteren depresif hastalarda bu nörotransmitterlerin «reuptake»ini önleyen ilaçlar antidepressif etki göstereceklerdir denilmiştir.

Depresif hastalarda düşük serotonin metabolitleri miktarı ile intihar girişiminin daha fazla olduğuna ilişkin bulgular vardır. Yapılan bazı araştırmalarda bu bulguyu desteklemiştir. Şiddet kullanılarak gerçekleştirilen intiharlarda 5HIAA düzeyindeki düşüş daha belirgindir. Depresyon dışında intihar davranışı ve saldırganlık belirtileri gösteren kişilerde de 5HIAA değerleri düşük bulunmuştur. Bu bulgular dürtü denetimi ve serotonin sistemi arasındaki ilişkiye de dikkat çekmektedir (3,19,42).

Yapılan bir diğer çalışmada da intihar sonucu ölen depresyonlu kişilerin beyinlerinde Tritiyumla (radyoaktif) işaretli imipraminin trombositlere bağlanma yerlerinin sayısında düşüklük saptanmıştır.

Bir diğer çalışma alanı biyojenik aminlerin yıkımında rol alan bir enzim olan monoamino oksidaz'ın sinir sistemi dışındaki dokularda özellikle trombositlerde bulunuyor olması biyojenik amin çalışmalarını kolaylaştırmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu bipolar depresif bozukluklarda semptom ağırlığı ile düşük trombosit MAO etkinliği arasında bir ilişki bulunurken unipolar depresif bozukluklarda semptom ağırlığı yüksek MAO etkinliği ile bağlantı göstermektedir (10,41).

Bazı duygulanım bozukluklarında **dopamin etkinliğinin** noradrenalin gibi depresyonda azaldığı manide ise arttığına ilişkin bulgular vardır.

BOS taki dopamin metaboliti homovanilik asit (HVA) düzeyinde depresif bozukluklarda azalma saptanırken; psikotik yada sanrısız depresyonlarda tam tersine BOS HVA düzeyinde artış saptanmış olması ilgi çekici bir bulgudur (5).

Depresyon çalışmalarında noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerden hangisinin daha önde geldiği tartışmaları uzun bir süredir devam etmektedir. Ayrıca antidepressanlar her iki amin sistemi üzerinde de etkili olabilirler.

Tariflenen monoaminerjik nörotransmitterlerin yanında başka temel depresif durumla birlikte ilişkisi olan nörotransmitterler vardır. Kolin esteraz inhibitörlerinin antidepressif etkisine ve depresif hastalarda uyku düzeninin bozulmasında kolinerjik mekanizmasının anlamına bakıldığında, aynı derecede bozulan kolinerjik mekanizmasının anlamına bakıldığında, aynı derecede bozulan kolinerjik ve noradrenerjik mekanizmalardan yapılan araştırmalar sonucu kolinerjik mekanizma bozulması daha ön planda gelmektedir.

Yapılan yeni araştırmalarda uzun süreli antidepressif verilisinde GABA-B (gamaaminobütrik asit) reseptörlerinde sayıca artış olduğu rapor edilmektedir. Ayrıca depresif bozukluğun biyolojik temelini araştırmak üzere yapılan nörobiyolojik çalışmalarda, nörotransmitter sistemleri arasında kompleks ilişkiler olduğu görülmektedir (6,26, 28).

Depresyon da nöroendokrin, biyojenik amin çalışmaları yanısıra uyku düzeni ile ilgili araştırmalar ve uyku EEG'si ile ilgili çalışmalara halen devam edilmektedir. Kontrollerle kıyaslandığında depresif hastalarda vücut ısısı eğrisinin düzleşmesi yanı sıra ortalama vücut ısısının daha yüksek olduğunu ortaya koyan araştırmalar da vardır.

Ayrıca depresif bozukluğun bir çok özelliği biyolojik ritimlerde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Bunlar arasında depresyonun döngüsel (siklik) bir doğasının olması, dinlenme etkinlik siklusunda ve uyku yapısında belirgin bozuklukların olması (uyku evrelerinin uzunluğu ve zamanı) sirkadyen ritmin fazlarında bozuklukların görüldüğüne ilişkin bildirimlerin yayınlanması ve sirkadiyen organizasyonda deneysel değişiklikler yapıldığında klinik cevabın alınabilmesi gibi özellikler yer almaktadır (5,7,41).

Bu bulgu ve bilgilerin ışığında, günümüzde depresif bozuklukların spesifik bir patokimyasal temelini gösteremeyeceği anlaşılmaktadır. Depresyon şimdilik tek bir hastalık antitesi olarak ele alınmaz (5,6,16,24,41).

## ANTİDEPRESİF İLAÇLAR

Psikotrop ilaçlar arasında önemli bir grubu oluşturan antidepressif ilaçlar mizaç ve duygusal tonusu canlandıran maddeler olup ruhsal çökkünlüklerin tedavisinde etkin oldukları için bu adı almışlardır. Bu ilaçlar depresyonlarda duygulanım ve bilişsel alanlarda ortaya çıkan belirtileri ya bütünüyle ortadan kaldırır veya azaltır.

Antidepressif ilaçlar depresyonların yanı sıra anksiyete nevrozu, panik nöbetleri, obsesif kompulsif nevroz gibi depresyon belirtileriyle ortaya çıkan bozukluklarda ve hastalıklarda da etkili olurlar. Antidepressan ilaçlar merkezi sinir sistemindeki, beyindeki aminler, kimyasal iletiler üzerindeki etkilerine göre sınıflandırıldıkları gibi günlük uygulamada kimyasal yapılarına göre de ayrılıp sınıflandırılırlar (24).

\* Heterosiklik antidepresifler

- Trisiklik antidepresan ilaçlar
- Tetrasiklik antidepresan ilaçlar
- Başka tür antidepresan ilaçlar, yada sınıflandırılmayan ilaçlar.

\* Mono Amino Oksidoz inhibitörleri

\* Lityum Tuzları

Son yıllarda antidepresan ilaçları etki düzeyine ve düzenine göre sınıflandırma eğilimi ağırlık kazanmıştır. Bu eğilim merkezi sinir sisteminde ve beyinde, depresyonların oluşmasında rol oynayan aminler kuramına dayanır. Depresyon ile ilgili biyokimyasal çalışmalarda kimyasal ileticilerden katekolamin grubundan olanlardan noradrenalinin, indolamin grubundan olanlardan serotoninin etkinlik düzeyinde ortaya çıkan bozukluklar ileri sürülmüştür.

Dolayısıyla sinaptik aralıkta noradrenalin veya serotonin ya da her ikisinin birden eksikliğini gösteren depresif hastalarda bu nörotansmitterlerin «reuptake»ini önleyen ilaçlar antidepresif etki göstereceklerdir denilmiştir.

Antidepresan ilaçlar amin hipotezine göre, amin geri alınımını inhibe ederek amin hipofonksiyonunu, dolayısıyla depresyonun klinik belirtilerinin düzelmesinde etkili olurlar. Böyle bir etki akut etkidir, oysa bilindiği gibi klinik olarak antidepresif etkinlik için 2-3 haftalık bir süre gerekmektedir. Dolayısıyla, geri alınımın inhibisyonu antidepresif etkinlikten tek başına sorumlu olamaz. Görüldüğü gibi bu hipotezler antidepresif tedaviyi tam olarak açıklayamamaktadır.

Antidepresan ilaçların merkezi sinir sisteminde, beyinde bulunan kimyasal ileticiler, özellikle noradrenalin ve serotonin üzerindeki etkisi önce kısa ve uzun sürede ortaya çıkanlar diye ikiye ayrılıp incelenebilir (24).

**Biyokimyasal olarak antidepresan ilaçların kısa sürede ortaya çıkan etkileri şöyle sıralanabilir.**

- Noradrenalin, serotonin geri alınımını (reuptake) engellerler.
- Sinir hücresinin ateşleme hızını ve noradrenalinin, serotoninin kullanım döngüsünü, yaşam çemberini (turnover) azaltırlar.
- Monoamino oksidaz enziminin işlevi üzerinde yavaşlatıcı etki gösterirler.

**Biyokimyasal olarak, antidepresan ilaçların uzun sürede ortaya çıkan etkileri de şöyle sıralanabilir.**

- Kısa sürede ortaya çıkan etkilerde olduğu gibi, uzun sürede de amin geri alımını önlerler.
- Sinir hücresinin ateşleme hızını ve noradrenalin, serotonin kullanım döngüsünü, yaşam çemberini (turnover) arttırmalar.
- Uyarıcı başına salınan noradrenalin miktarını arttırmalar.
- Serotonine karşı duyarlılığı artırır, ancak serotoninin bağlanmasını azaltırlar, yavaşlatırlar.

Günümüzde antidepresan ilaçların kısa ve uzun süreli etkileri sonunda merkezi sinir sistemindeki, beyindeki kimyasal ileticilerden noradrenalinin serotoninin ya da her ikisinin birden etkinliğinin arttığı kabul edilmekte olup depresyon biyolojisi ve ilaç etki mekanizmaları SSS'de moleküler düzeyde oluşan kompleks bir adaptasyon süreci ile açıklanmaktadır (5,6,24,26).

Son yıllarda antidepresan ilaçlar arasında yer alan ve özellikle retarde depresyonlar üzerinde etkili olduğu belirtilen amineptine'in antidepressif etkisi esas olarak dopaminerjik nöronal yollar ile doğrudan bir etkileşimi içermekte ve dopamin içeren sinir sistemi hücrelerinin duyarlılığını arttırdığı kabul edilmektedir (16,24).

Bu durum halen kullanılmakta olan antidepresan ilaçların noradrenalin, serotonin yada dopamin içeren beyin hücreleri üzerinde etkili olduğu varsayımının, görüşünün kabulünü zorunlu duruma getirmektedir.

**Bu bilgileri göz önüne aldığımızda antidepressif ilaç seçiminde bazı noktalara dikkat etmek gerekmektedir (8,36).**

1. Depresyon ile ilgili biyojenik amin çalışmalarında da görüldüğü gibi bazı ilaçların etki mekanizmalarının serotonerjik, bazılarının noradrenerjik sistemlerden etkili olduğu göz önüne alınmalıdır.
2. Antidepressif ilaçların özellikle heterosiklik olanların sık görülen yan etkilerinin şiddeti insan beyinde muskarinik asetilkolin reseptörlerine alfa 1 adrenerjik reseptörlerine ve histamin H<sub>1</sub> reseptörlerine olan affinitelerindeki farklılıklara göre değişebilmektedir.

3. Depresyon dışında kalan panik bozukluğu, yeme bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği bozukluğu gibi özel bazı endikasyonlarda tedavi de başarılı sonuç alınmış olan ilaçlara seçim de öncelik verilmesine dikkat edilmelidir.

#### 1. Etki mekanizmalarına göre ilaç seçimi :

Bütün antidepresanların tek bir etki mekanizması olduğunu söylemek güçtür. Örneğin tersiyer aminler daha çok serotonin, sekonder aminler ise daha çok noradrenalin geri alınımını bloke etmektedirler. Ayrıca tersiyer aminlerin kolinerjik blokajları daha güçlüdür.

Sinaptik aralıkta noradrenalin ve/veya serotonin eksikliği gösteren depresif hastalarda bu nörotransmitterlerin «reuptake»ini önleyen ilaçlar antidepresif etki göstereceklerdir denilmektedir. Heterosiklik antidepresiflerin birbirlerinden ayırt ettirici özelliklerinin noradrenalin ve serotoninin reuptakeini değişik derecelerde bloke ediyor olmaları ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Antidepresif tedaviye başlarken ilaç seçiminde heterosiklik antidepresanlardan daha fazla sedasyon yapanların serotonerjik tip ve daha az sedasyon yapanların ise genelde noradrenerjik tip olduğu unutulmamalıdır.

Ayrıca belirli bir ilaçla uygun dozlarda yeterli bir süre uygulanan tedaviye yanıt alınamaması durumunda seçilecek yeni ilaç değişik bir nörotransmitter üzerinden çalışan ilaç olmalıdır. İlk kullanılan ilaç serotonerjik bir ilaç ise, seçilecek yeni ilaç noradrenerjik ilaç olmalıdır (Tablo 1).

Bu alanda dopaminin eksik ya da yetersiz oluşundan söz etmek için yeterli bulgu ve veri bulunmamasına karşın amineptinin antidepresan ilaçlar gibi etkili olması, bu konunun araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır (8,10,27,34,35).

#### 2. Antidepresiflerin sık görülen yan etkilerine göre sınıflandırılması

Heterosiklik antidepresif ilaçların kullanımını sırasında sık görülen yan etkilerin (Tablo 2) değişik türdeki reseptör etkileri ile ilişkili olduğu (Histamin H1 reseptörleri, muskarinik reseptörler de alfa 1 adrenerjik reseptörlerin blokajı gibi) düşünülmektedir (28,32).

\*Tablo 1 : Antidepressiflerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

	Serotonin (5 HT)	Norepinefrin (NE)
İmipramin (Tofranil)	++++	++
Amitriptyline (Elavil)	++++	++
Nortriptyline (Aventyl)	+++	+++
Protriptyline (Vivactil)	+++	++++
Trazodone (Desyrel)	+++	±
Desipramine (Norpramin)	+++	++++
Amoxapine (Asendin)	++	+++
Doxepin (Adapin) (Sinequan)	++	++
Clomipramin (Anafranil)	++++	++
Trimipramine (Surmontil)	+	+
Maprotiline (Ludiomil)	+	+++
Zimelidin (Zelmid)	++	—
Fluoksetin (Pyrozac)	++++	—
Mianserin (Tolvon)	—	++
Viloksazin (Viloksan)	++++	—

\* 36 no.lu referanstan modifiye edilerek alınmıştır.

\*Tablo 2 : Trisiklik Antidepressanların sık görülen yan etkileri

Antidepressan	Sedasyon	Antikolinerjik	Kardiak	Hipotansiyon
<i>Heterosiklik</i>				
İmipramine	+++	+++	++++	+++
Amitriptiline	++++	++++	++++	+++
Desipramine	++	++	+++	+++
Notriptyline	+++	+++	+	
Protriptyline	+	+++	++++	++
Doxepin	++++	++++	++	++
Trimipramine	++++	++++	++++	+++
Maprotiline	+++	+++	+++	++
Amoxapine	+++	+++	+	+
Trazodone	+++	○	+	+++
Fluoxetihe	+	○	○	○
<i>MAOI'leri</i>				
Fenelzin	++	○	○/+	+++
Tranilsipromin	○	○	○/+	++
Isocarboxazid	○	○	○/+	++

\* 36 no.lu kaynaktan alınmıştır.



\*Tablo 3 : Reseptörlerin Blokajında Antidepressif İlaçların Etkileri

	Muskarinik resep. blokajı	Histamin H <sub>1</sub> resep. blokajı	Alfa 1 adrenerjik reseptörlerin blokajı
Amitriptiline	++++	+++	++++
Amoxapine	±	++	+++
Desipramine	+	+	++
Doxepin	+++	++++	++++
Fluoxetine	±	±	±
İmipramine	+++	++	+++
Maprotiline	±	+++	+++
Nortriptyline	++	++	+++
Protriptyline	++++	++	++
Trazodone	○	+	++++
Trimipramine	+++	++++	++++

\* 36 no.lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 3'de görüldüğü gibi muskarinik reseptörlerin blokajı bir di-zi antikolinergik etkilere yol açar. Bunlar arasında bulanık görme, ağız kuruluğu, sinüs taşikardisi, üriner retansiyon konstipasyon, ya-kın bellek bozuklukları vardır. Sırasıyla amitriptiline, protriptyline, trimipramine, imipramine, doxepin muskarinik reseptörlere en fazla affinitesi olan; trazodon, amoksapine, maprotiline, fluoxetine ve de-sipramine ise en az affinitesi olan dolayısıyla yukarıdaki yan etkiler-den kaçınılmak istendiğinde özellikle seçilecek ilaçlardır.

Antidepressif ilaçlar Tablodan da görüldüğü gibi Histamin H<sub>1</sub> re-septör affinitesi de gösterirler. Affinite arttıkça antihistaminik etki-ler, dolayısıyla sedasyon, uyuşukluk, kilo alımı, hipotansiyon ve S S S'ni deprese eden ilaçların etkilerinin güçlendirilmesi etkileri ar-tar.

Sırasıyla doksepin, trimipramin ve amitriptiline H<sub>1</sub> reseptörleri-ne en fazla affinitesi olan, desipramine ve trazodone ise en az affini-tesi olan dolayısıyla yukarıda belirtilen yan etkilerden kaçınılmak is-tendiğinde özellikle seçilecek ilaçlardır.

Antidepressif ilaçlar  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin blokajı sonucu postural hipotansiyon, baş dönmesi, sersemlik ve refleks taşikardiye yol açarlar. Sırasıyla doxepin, amitriptiline, trimipramine,  $\alpha_1$  adre-

nerjik reseptörlere en fazla affinitesi olan, protriptilin ve desipramin ise en az affinitesi olan dolayısıyla yukarıda sayılan yan etkilerden kaçınılmak istendiğinde özellikle seçilecek ilaçlardır.

Antidepresif ilaçların sedatif ve antikolinergik özellikleri gibi belli başlı iki yan etkisinden terapötik amaçlarla da yararlanılabilir. Sıklıkla insomnianın eşlik ettiği daha ajite ya da anksiyöz depresyonlarda daha fazla sedasyon yapıcı özelliklere sahip olan bileşikler, yani reseptör düzeyinde etkilerine göre daha «serotonerjik» ve daha fazla antihistaminik özellikleri olan antidepresif ilaçlar tercih edilmelidir. (Örn. amitriptilin) Hipersomnia'nın eşlik ettiği depresyonlarda, ya da işinde özellikle uyanık kalması gereken hastalarda, daha az sedasyon yapıcı özelliklere sahip olan ilaçlar yani daha adrenerjik ve daha az antihistaminik özelliklere sahip olan antidepresif ilaçlar tercih edilmelidir. (Örn. maprotiline) (5,8,36).

Allerji sorunları olan hastalarda güçlü  $H_1$  reseptör affinitesi olan ilaçların (doksepin, trimipramin, amitriptilin gibi) özel bir değeri olabilir.

Ancak güçlü antikolinergik yan etkileri olan antidepresiflerin yaşlılarda kullanılmasından kaçınılmalıdır. Yaşlı hastalarda antikolinergik yan etkiler olarak görülen konstipasyon, üriner retasasyon, vizuel akomadasyon, dikkatini toplama güçlüğü gibi belirtiler zaten var olabilir.

Hem yaşlı hem de kalp; ile ilgili sorunları olan hastalarda trazodon ya da mianserin veya fluoksetine tercih edilecek ilaçlar arasındadır.

Ayrıca konvulziyon eşliğini en fazla düşüren antidepresif ilaç maprotiline olduğu için epileptik hastalarda bu ilaçtan özellikle kaçınılmalıdır. Alprozolam gibi antikonvulzif etkileri olduğu bildirilmiş olan ilaçlar konvulziyon geçiren hastalarda tercih edilebilir. Heterosiklik antidepresiflerin çoğu konvulziyon eşliğini düşürme eğilimi taşırlar.

Potansiyel nöroleptik etkileri olan amoksapin (antipsikotik bir ilaç olan loksapin'in demetillenmiş metabolitidir.) gibi bileşikler psikotik depresyonların tedavisinde özellikle yararlı olabilirler.

### 3. Depresyon dışında özel bazı endikasyonlarda antidepresif, ilaç seçimi

#### a. Panik bozukluğu ve agorofobi

Son yıllarda anksiyete hastalıklarının sınıflamasında panik ön plana çıkarıldı. Panik ve anksiyete hastalıklarının tedavisinde yeni araştırmalar, davranış tedavilerinin ilaç tedavilerinden daha fazla yarar sağladığını gösteriyor. Bu hastalıkların etyolojisi, fenomenolojisi, ve tedavisi üzerine birçok araştırma ve yayın yapıldı.

Tartışmalar özellikle panik, anksiyete ve agorofobinin sınıflaması ve tedavisi üzerine yoğunlaşmaktadır. Tedavi'de çeşitli ilaçların ve psikoterapilerin yeri ve ilaç-psikoterapi etkileşimleri gibi konular ele alınmaktadır.

İmipramine ve alprozolom gibi ilaçların spesifik olarak antipanik etki yaptığı, bunun da biyolojik bir etyolojiye işaret edebileceği düşünülmektedir. Fakat bu ilaçların belirtiler üzerine olan etkisi panik ile sınırlı olmayıp geniş spektrumludur. Ayrıca panik bozukluklarının tedavisinde MAOI'lerinden fenelzin'in etkinliğide gösterilmiştir. Patogenezinde noradrenerjik sistemin önemli rol oynadığı düşünülen panik bozukluğu vakalarında da son yıllarda serotonerjik sistemin daha önemli olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmaktadır (9,19, 22,42).

#### b. Obsesif kompulsif bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluğun ilaçlarla tedavisinde nöroleptikler antidepresanlar, benzodiazepinler, insülin gibi ilaçlar kullanılmış ancak olumlu denebilecek neticler alınmamıştır. Yapılan araştırmalar serotoninin vücutta artması değil, azalması obsesif semptomları azaltmaktadır. Obsesif kompulsif bozukluğun ilaçla tedavisinde ilk göze çarpan özellik ilaç tedavisinin depresyona oranla daha uzun süre ve daha yüksek dozda yapılması gereğidir. Klomipramin, fluoxetine gibi ilaçlar anti obsesif etkilerini serotonerjik sistem aracılığı ile göstermektedirler. Yapılan araştırmalar serotonerjik sistemi etkileyen antidepresanların tedavide daha etkili olduklarını göstermektedir. (3, 5,6,19,42,43).

Obsesif kompulsif bozukluğun tedavisinde en sık olarak davranışçı terapi, destekleyici terapi ve antidepresan ilaçlar tercih edilmelidir.

**c. Yeme bozukluklarında antidepresanların kullanımı**

**— Anoreksiya nervoza**

Anoreksiya nervoza da görülen endokrinolojik değişikliklerin ileri derecede aç kalmaya ve kilo yitimine bağlı olduğu, birincil bir endokrin bozukluk bulunmadığı görüşü yaygındır. Bu hastaların tedavisinde ilaçlarla birlikte bakım ve psikoterapi ilkeleri ihmal edilmemelidir (13).

Düşük dozda haloperidol, klorpromazin hastayı yatıştırmada direncini azaltmada yararlı olabilir.

Son zamanlarda daha çok antidepresan ilaçlar (amitriptilin, imipramin) kullanılmaktadır. Doz hastanın toleransına göre arttırılır. Ayrıca bir antiserotonin ve antihistaminik ilaç olarak cyproheptadine'in (sipraktin) de yararlı olduğu görülmüştür.

**d. Bulimiya nervoza**

Bu hastalarda tedavide en çok davranışçı ve bilişsel davranışçı yöntemler uygulanmaktadır. Trisiklik antidepresan ilaçlar'dan (imipramin, desipramin ile) etkili sonuçlar alındığı rapor edilmiştir. Trisikliklerden yanıt alınamayan hastalarda MAOI'leri özellikle fenelzin etkili olmaktadır. Son yıllarda seçici serotonin geri alımın inhibitörlerinden biri olan fluoxetine ile ilgili olarak bulimiya nervoza da çalışmalar yapılmaktadır (18).

**e. Çocukluk enürezisi**

Fonksiyonel enürezisin tedavisinde çeşitli tekniklerden birkaçının birarada kullanılması, zorunlu hallerde ilaç tedavisine başvurulması önerilmektedir. En sık kullanılan ilaçlar imipramine ve amitriptyline gibi trisiklik antidepresanlardır. Önerilen doz 7 yaşından sonra uykunun başlamasından yarım saat önce 25 mg'dır. Gerekteğinde doz 75 mg'a kadar çıkabilir. Çoğunlukla seçilen ilaç imipramine olup imipramine'nin santral sinir sisteminde norepinefrin geri alınımına etki yaparak mesane sfinkterini kontrol ettiği sanılmaktadır. Ancak henüz kesinleşmiş değildir (11,37).

**f. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu**

Bu hastalıkta dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve ataklık en çarpıcı belirtiler olup her çocukta değişik oranlarda görülebilir. Tedavide M.S.S. uyarıcısı olan ritalin (metilfenidat) başarı ile kullanılmaktadır. 7 yaşından önce pek verilmez. Kg. 2 mg dan hesaplanarak veril-

melidir. 14 yaşından sonra pek kullanılmaz. Bağımlılık yapabilir. 7 yaşından önce antihistaminikler denenir. Ayrıca bu hastalıkta trisiklik antidepresanlardan imipramin, desipramin; MAOI'lerinden clongyline (elektif MAO-A inhibitörü) ve tranlycypromine (MAO-A ve B inhibitörü) diyet ve diğer özel önlemlerle tedavi amacıyla bir grup hastada kontrollü olarak verilmiş ve etkileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca amfetamine tedavisi de diğer tedavilerle karşılaştırılmıştır (17).

#### g. Diğer

Ayrıca uyku bozukluklarının tedavisinde düşük dozda benzodiazepinler, antidepresanlar, nöroleptikler ve antihistaminikler denenmelidir. Narkolepsi vakalarında metilfenidat ve imipramin etkili olmaktadır.

Baş ağrısı, kas kontraksiyon ağrıları, post herpetik nevralji ve periferik nöropati, post travmatik nöropati bazı kanser ağrıları gibi çeşitli ağrı sendromlarında özellikle sedasyon yapan heterosiklik antidepresanlar örn. amitriptilin tercih edilmelidir (29).

Gebelik durumlarında ve gebe kalmayı isteyen anne adayına hiçbir doktor rahatlıkla ilaç tedavisi tavsiye edemez. Belirlenebildiği kadarıyla psikiyatride sık kullanılan ve özgül doğum defektlerine yol açtığı kanıtlanmış ilaçlar arasında lityum tuzları ve bazı antikonvülzanlar (özellikle fenitoin) bulunmaktadır. Lityum kardiyak anomaliler, oluştururken, antikonvülzanlar çeşitli doğum defektlerinin ortaya çıkmasına yol açarlar (15).

Bunun dışında herhangi bir standart psikiyatrik ilacın doğum anomalisine yol açtığına ilişkin kesin bir kanıt yoktur. Hemen hemen hiç ilaç kullanmamış annelerden doğan çocuklarda da doğumsal anomaliler olmakla birlikte herhangi bir ilacın fötüse zararlı olabileceğine ilişkin yaygın bir endişe vardır. Bu nedenlerden dolayı mümkün olduğu kadar gebelikte ilaç tedavisinden kaçınmak gerekir.

Herhangi bir nedenle gebelikleri sırasında trisiklik antidepresif uygulanmış kadınlardan doğan çocuklarda yeni doğan döneminde muhtemelen otonomik yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilir. Gebe bir kadında doğumdan birkaç hafta önce ilaç tedavisinin dikkatli bir şekilde kesilmesinin uygun olduğu kanıtlanmıştır. İlaç kullanmakta olan kadınlarda doğumdan sonra uygulanmakta olan ilaç muhtemelen anne sütüne geçecektir.

## DEPRESYONDA İLAÇ TEDAVİSİ

Major depresyonu olan hastaların üçte bir kadarı trisiklik antidepressan tedavisine yanıt vermemekte veya yalnızca kısmen yanıt vermektedir. Bazı vakalarda psikoterapötik veya sosyal girişimler gerekli olmakta ancak pek çok vakada, önce ilaçlarla tedavi göz önüne alınmaktadır. Bu durumda ilk basamakta kullanılan antidepressanların dozunun yeterli olup olmadığı ya da dozun artırılıp arttırılmayacağı araştırılması gerekir (4,32).

Antidepressan ilaçların seçilmesi önem taşımaktadır. Genel olarak trisiklik antidepressan ilaçların aynı değeri taşıdıkları kabul edilmektedir. Bu tür ilaçların depresyonlardaki tedavi değerinin % 60 - 70 dolaylarında olduğu saptanmıştır. Tedavi sırasında ilaçların yatıştırıcı yada uyarıcı gücünün olması önemli bir fark olarak görülür ve sonucu olumlu yada olumsuz biçimde etkiler. Çeşitli gruplar içinde bulunan antidepressan ilaçlarda birbirinden farklı olarak kaygı giderici, durgunluğu, tedirginlik ve taşkınlığı azaltan klinik etkiler saptanmıştır. Antidepressan ilaç seçiminde en kolay yaklaşım depresyonun hedef belirtilerine (depresif duygu durumu, endişe ve kaygı, bedensel ve ruhsal etkinlikde yavaşlama, bedensel yakınmalar ve otonom sisteme ilişkin (somatik) işlev bozuklukları). de etkili ilaca öncelik verilmeli, yeterli doz ve süre kullanılmalıdır. Ayrıca ilaçların doz rejimleri birbirlerinden farklı oldukları gibi, bireysel olarakta büyük değişiklikler gösterirler. Bu durum göz önüne alınarak vakasına göre ayaktan tedavide 50 - 150 mg., yatan hastalar için 150 - 300 mg. günlük antidepressan ilaç dozu etkin tedavi dozu olup hastalar tarafından tolere edilebilmektedir (Tablo 4).

Etkin dozun belirlenmesinde antidepressan ilaçların özellikle trisiklik olanların plazma konsantrasyonlarının izlenip izlenmeyeceği tartışılmaktadır. Genel olarak ilaçların kan düzeyini belirlemek amacıyla alınacak kan numuneleri son doz ilaç alımından hemen önce olmalıdır.

Trisiklik antidepressanlar için sabit kan düzeyine yaklaşık ilacın alımından 5 - 7 gün sonra ulaşılır. İlaçların klinik etkinliği kan düzeyiyle bağlantılıdır. İmipramin için etkinlik plazma da mililitrede de 150 nanogramla başlar. Bu düzeyin altında klinik etkinlik oranı % 30'a ulaşmaz. Plazma düzeyi mililitrede 150, 225 nanogram arasında klinik etkinlik % 65 olup, plazma düzeyi 225 nanogramı aştığında klinik etkinlik oranı % 95'e ulaşır. İlaçların klinik belirtiler üzerinde etkili

olan plazma düzeyinin alt ve üst sınırları arasında bulunan alana tedavi penceresi adı verilir. Örneğin imipramin için mililitrede 150, 225 nanogramdır. Plazma düzeyleri ilaç metabolizmasının en doğru ve yararlı göstergesidir. Ancak ilaçların farmakokinezisini değiştiren etkenler plazma düzeyine ve tedavi penceresine yansır. Bu nedenle tedavide kullanılan günlük ilaç dozu ile ilaçların plazma düzeyi ve klinik etkinlik arasında bağlantı kurmak kimi kez çok zor, hatta olanaksızdır.

Bu duruma göre antidepresan ilaçların kullanılmasında en doğru ve gerçekçi değerlendirme klinik belirtilerdeki düzelmedir (4,14,16,24).

#### **Tedavide dikkat edilmesi gereken bazı hususlar :**

Hasta yeterli doz antidepresif ilaca 3 hafta içinde cevap vermezse dozu arttırmak veya ilacı değiştirmek gerekir.

— Etkili doz toplumdan topluma değişebilir.

— Genellikle yaşlı insanlar gençlere göre daha küçük dozlara gereksinim gösterirler.

— Çıkabilecek muhtemel yan etkiler konusunda hastaya mutlaka bilgi verilmelidir.

— Elektrokonvulsif tedavi bazı ağır depresyon vakalarında antidepresan ilaçlar ve psikoterapinin yarar sağlamadığı durumlarda kullanılabilir.

— Depresif hastanın intihar eğilimi olduğu unutulmamalı antidepresif ilaç reçetesi yazarken hastaya verilen total miktarın çok fazla olmaması gerektiği akılda tutulmalıdır.

— İlaç tedavisi ile birlikte yürütülen psikoterapi yararlı olabilir.

Kontrollü araştırmalarda trisiklik antidepresanlara yanıt vermeyen hastaların tedavisine lityum eklenmesiyle % 50 - 60 düzeyinde belirgin düzelme olduğu belirtilmektedir (15).

Genellikle klinik düzelme lityum kullanan hastalarda lityum konsantrasyonlarının 0.5 - 0.8 mmol/L şeklinde korunduğu yaklaşık 3 hafta içinde kademeli olarak gerçekleşmektedir.

Bu yanıtın lityumun tek başına antidepresan etkinliğine mi yoksa lityumla antidepresanlar arasında bir sinerjizme mi bağlı olduğu kesin olarak belli değildir.



Tablo 4 : Bazı antidepressif ilaçların etkin doz aralığı ve eşdeğer dozları

Adı	Ticari adı	Preparatı	Eşdeğer dozu*	(mg/gün) Etkin doz aralığı
<i>Heterosiklikler*</i>				
İmipramin	Tofranil	10 - 25 mg. drj.	100	25 - 300
Amitriptilin	Triptilin	10 - 25 mg. tb.	100	25 - 300
	Laroxyl	10 - 25 mg. drj.		
Doksepin	Doksepan	10 - 25 mg. kap.	100	50 - 300
	Sinequan	10 - 25 mg. kap.		
Trimipramin	Surmontil	25 mg. drj.	100	50 - 300
Klomipramin	Anafranil	25 mg. drj.	200	50 - 300
Desipramin	Norpramin	25 mg. tab.	100	25 - 150
Protriptilin	Vivactil	5 - 10 mg. tab.	20	15 - 60
Nortriptilin	Aventyl	10 - 25 - 75 mg. kap.	50	25 - 150
Opipramol	İnsidon	50 mg. drj.	100	50 - 150
Maprotilin	Ludiomil	25 - 75 mg. tb. 25 mg. amp.	100	50 - 300
Mianserin	Tolvon	10 - 30 mg. tb.	50	30 - 150
Trazodon	Desyrel	50 - 100 mg. tb.	200	50 - 600
Amoksapin	Asendin	25 - 50 - 100 mg. tb.	200	50 - 400
Viloksazin	Viloksan	50 mg. tb.	150	150 - 300
Amineptin	Survector	100 mg. tb.	75	100 - 300
Fluoksetine	Prozac	20 mg. tb.	150	40 - 80
<i>MAOI'leri**</i>				
Tranilsipromin	Parnate	10 mg. tb.	10	15 - 90
Isocarboxazid	Marplan	10 mg. tb.	10	10 - 60
Nialamid	Niamid	100 mg. tb.	75	75 - 400
Fenelzin	Nardil	15 mg. tb.	15	15 - 150

\* Heterosiklikler için eşdeğer doz 100 mg imipramine göre belirtilmiştir.

\*\* Eşdeğer doz MAOI'leri için 15 mg fenelzin'e oranla verilmiştir.

\* 24 nolu Kaynaktan alınmıştır.

Trisiklik antidepressanlar etkisiz kaldığında günlük küçük dozlarla triiyodotironin 20 - 40 mikro ( $\mu$ ) gr. eklenebilir. Bir hastanın yeterli dozda trisiklik antidepressan bir ilaca yanıt vermemesi halinde başka bir heterosiklik antidepressanın denenmesi için en az üç gün normalde bir hafta ara verilerek diğer ilaç başlanmalıdır.

Tedaviye genelde günlük optimal dozun 1/3 ü ile başlanır ve bu doz optimal doza erişinceye kadar yavaş yavaş artırılır. Başlangıçta hastalara günde 50 - 75 mg. trisiklik antidepresan ilaç başlanır. 3 günde bir 25 mg arttırılarak 10 gün sonunda 150 mg. günlük total doza kadar çıkılabilir. Genel olarak antidepresif etki, ilk ilacın kullanılmasından sonra 3 gün ile 6 hafta içinde görülmeye başlar. Bu süre ortalama 18 gündür. 3 - 4 hafta sonra max tolere edilebilen dozlarda istenen terapötik etki meydana gelir.

Trisiklik antidepresanlar MAOI'leri ile birlikte kullanılmamalıdır. MAOI'leri kullanan bir hastaya trisiklik verilecekse MAOI'lerini en az iki hafta önceden kesmek; tersine trisiklik kullanan bir hastaya MAOI'leri başlanması düşünülüyorsa en az 3 gün 7 gün önceden trisiklikleri kesmek gereklidir. Bunlara dikkat edilmezse koma, konvulsiyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir.

Eğer trisiklik antidepresanlarla lityum kombinasyonu etkisiz kalırsa bir MAOI göz önüne alınmalıdır.

MAOI'leri yeterli dozlarda verildiğinde etkili antidepresanlardır ve başka antidepresanlarla elektrokonzulziv terapiye yanıt vermeyen hastalarda yararlı olabilmektedir.

1957 yılından itibaren depresyon tedavisi için önerilen MAOI'leri depresyon tedavisinde önceleri büyük yarar sağlamış ancak 1961 yılından itibaren MAOI'lerinin hepatotoksite ve şiddetli baş ağrısı ile birlikte ani hipertansif krizler oluşturabileceğinin bildirilmesi ve ilacın kullanımı sırasında tiramin içeren bazı gıda ve içeceklerle ilişkili olarak perhiz yapılmasına dikkat edilmesi ve diğer bazı komplikasyonlardan dolayı 1970'li yıllarda MAOI'lerinin kullanımı birçok ülkede azalmıştır.

1980'li yılların sonlarına doğru sentezlenen yeni bazı reversibl ve selektif MAOI'lerinin özel önlem gerektirmeden kullanılabilmeleri ve terapötik alanda bazı psikiyatrik bozukluk ve depresyon tiplerinde timoleptiklerle eşdeğer olduklarının belirlenmesi bu ilaçlara karşı yeniden ilgi doğmasına neden olmuştur.

MAO enzimi insanda A ve B olarak iki alt tip şeklinde bulunur. MAO-A noradrenalin ve serotoninini parçalarken MAO-B daha çok feniletamin ve benzilamini parçalar. Tiramin ve dopamin her iki enzim tipinden de etkilenir. Antidepresan etki yönünden MAO-A inhibitörleri MAO-B inhibitörlerine oranla daha güçlüdür.

Antidepresan etki açısından üçüncü kuşak MAO inhibitörlerinin daha çok MAO-A tipi reverzibl ve selektif inhibitörler olduğu görülmektedir. Bunlar arasında son yıllarda üzerinde en çok durulanlar şöyle sıralanabilir. Moklobemid, toloksaton, brofaramin, amiflamin, simoksaton. Seçici bir A tipi MAO inhibitörü olan moklobemid benzamid yapısında olup klasik MAOI'lerle kimyasal benzerliği yoktur.

Sonuç olarak moklobemid A tipi MAO üzerine seçici olarak inhibisyon oluşturarak etki gösterir.

— Klasik MAOI'leri aksine moklobemid hepatotoksisite oluşturmaz.

— Kısa yarı ömrü ve MAO'ya bağlanmasının reverzibl olması hızlı bir şekilde ilacın atılmasına olanak verir ve gerektiğinde timoleptik bir ilaç ile kolaylıkla yer değiştirebilir veya birlikte kullanılabilir.

— Fizyolojik koşullarda tiramin varlığında moklobemid ile etkileşme, reverzibl özelliği nedeniyle söz konusu olmaz.

Bütün bu özelliklerinden dolayı bugün için üzerinde en çok çalışılan ve klinik aşamaları tamamlanmış bulunan MAO-A tipi reverzibl ve selektif bir inhibitör olan moklobemidin kontrollü çalışmalarda unipolar ve bipolar, endojen, nörotik, reaktif ve semptomatik veya organik her tür depresyonda ve özellikle psikomotor retardasyonlu vakalar ile yaşlıların depresyonunda etkili olduğu görülmüştür. Bunların dışında sosyal fobi, yaygın anksiyete ve panik bozukluğu gibi birçok psikiyatrik hastalık moklobemidin endikasyon alanı içinde bulunmuştur (40).

Günümüzde ülkemizde yeşil reçete uygulamaları nedeniyle antidepressiflerin anksiyolitikler yerine kullanımı ile sık karşılaşılmaktadır. Bu durum ise antidepressiflerin gereksiz kullanımına yol açmakta ve aynı zamanda tedaviden beklenen sonucu da olumsuz etkilemektedir.

### İdame Tedavisi

Depresyonlu hastada iyileşme sağlandıktan sonra antidepresif ilaç tedavisi en az 6 ay devam etmelidir. Daha sonra aşamalı olarak kesilmeli ve hasta 3 hafta sonra yeniden ruhsal muayeneden geçmelidir. Eğer klinik düzelme devam ediyorsa 2 ay ara ile yeniden kontrollere çağrılarak 6 ay boyunca izlenmelidir (16,23,24,36).

Tedavinin başında ve zaman zaman gerektikçe hasta ve aile tedavinin içinde olmalıdır.

### Koruyucu Tedavi

Hasta birden fazla ağır depresif dönem geçirmiş ise ve özellikle son 5 yıl içinde bir ya da birden fazla depresif dönem geçirmiş ise uzun süreli koruyucu tedavi düşünülmelidir. Bu durum hastaya cevap verdiği bilinen bir antidepresan ya da lityum tuzları ile sağlanabilir.

Uzun süreli kullanımda lityum ve antidepresanlar tek doz halinde uygulandıklarında max. uyum sağlanır. Hasta uzun dönemli tedavi olmak istemiyorsa hastalığın yinelenmesine işaret eden ilk belirtide doktora başvurması gerektiği belirtilmelidir.

İki yıllık bir iyilik döneminin ardından tedaviyi sonlandırmak hasta tarafından istenirse denebilir. Bu vakalarda da hasta 2 aylık aralıklarla izlenmeli ve depressif belirtiler ortaya çıkarsa ilaca tekrar başlanmalıdır.

Depresyonun ilaçla tedavisi bugün en çok kullanılan yöntemdir. Buna rağmen trisiklikler de dahil olmak üzere en sık kullanılan timoleptiklerin başarı oranı % 70 düzeyini aşmamaktadır. Yeni kuşak timoleptikler oldukça güvenli olmalarına rağmen gene de belli bir yan etki insidansını daima taşırlar. Bu nedenle daha etkin daha iyi tolere edilebilecek güvenli ilaçlara gereksinim sözkonusudur (23,24,33,37).

Literatürdeki çalışmaları da gözden geçirdiğimizde yaşamın erken dönemlerinde ki kronik stresin, duyarlı kişilerde major depresyona predispozisyon yarattığı ve aynı zamanda merkezi sinir sisteminin yinelenen bir şekilde stress yanıtı efektörlerine maruz kalmasının potansiyel sonuçlarını gözönüne aldığımızda, depresyonun en iyi psikofarmakolojik ajanlar ve psikoterapi kombinasyonu ile tedavi edilebileceği yolundaki klinik yargı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Buna uygun olarak major depresyonun aktif epizodunun tedavisi veya nüksün önlenmesi için psikofarmakolojik girişim gerekirken, yoğun

iç çatışması ve buna karşı geliştirilen savunmaların yol açtığı stress yükünün azaltılmasında da psikoterapi eşit ölçüde önemli olmaktadır.

### ÖZET

Günümüzde antidepresan ilaç tüketiminin giderek artışı dikkate alınarak depresyonun etyolojisinde biyokimyasal etkenleri ve antidepressif ilaçların tanıtılması amacıyla bu makale hazırlanmıştır.

Makale de depresyon patogenezi hakkında nöroendokrin araştırmalar ve amin hipotezleri ışığı altında son görüşler gözden geçirilmiştir. Ayrıca antidepressif ilaçların etkileri, etki mekanizmaları, sık görülen yan etkileri antidepressif ilaç seçiminde depresyon tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar üzerinde durularak antidepressif ilaçlar tanıtılmıştır.

### SUMMARY

#### **The Biological Bases of Depression and The Antidepressant Agents**

Knowing that the consumption of antidepressive drugs is gradually growing in quantity, this article aims at introducing the biochemical factors in the ethiology of depression and the antidepressive drugs.

Recent studies related to neuroendocrin researches and amin hypothesis of depression patogenez have been surveyed before writing this article.

Antidepressive drugs have been introduced with a special attention paid to the antidepressive drugs effects, their effect mechanisms, side effects which appear quite frequently, and points which must valued during the selection of antidepressive drugs and the treatment of depression.

### KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manuel of Mental Disorders Third Edition. Washington, D.C. (1980).
2. Arana GW Baldessarini RJ Ornesteen M : The Dexamethasone Suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry a commentary and review. Arch. Gen. Psychiatry 42 : 1193-1204. 1985.

3. Asberg M et al : Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression. *J. Clin. Psychiat.* 47 : (Suppl) 23-35, 1986.
4. Baldessarini RJ Drugs and treatment of psychiatric disorders. In : Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics.* (ed : A. Goodman Gilman ve ark.) pp. 387. 1985.
5. Ballenger JC Biological aspects of depression : Implications for clinical practice. *Review of Psychiatry.* 1988 A.J. Frances, R.E. Hales (Edit) Washington. American Psychiatric Press. 1988.
6. Cowen PJ : Biological markers in depression current opinion in *Psychiatry.* 2 : 106-109. 1989.
7. Czeisler CA Zimmerman JC Ronda JM Moore Ede MC Weitzman ED : Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep* 2 : 329-346. 1980.
8. Çifter İ Yüksel N Köroğlu E : Antidepressif ilaç seçimi. *Türk ilaç Tedavi dergisi* 1 : 3-8, 1988.
9. Gelder M Gath D Mayou R : *Oxford Textbook of Psychiatry.* Second Edition. Oxford. Oxford University Press. 806-808. 1989.
10. Golden RN Potter WZ Neurochemical and neuroendocrine dysregulation in affective disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 9. 313-327. 1986.
11. Green AJ Mooney JJ Schildkrautt JJ : The biochemistry of affective disorders : An overview. *The new Harvad Guide to Psychiatry.* A.M. Nicholi (Ed). Cambridge, The Belknap Press of Harvard University. 1988.
12. Gold PW Lariaux DL Roy A et al : Responses of corticotropin releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease : pathophysiologic and diagnostic implications. *N. Engl. j. Med.* 314 : 1329-35. 1986.
13. Halmi KA : *Comprehensive Textbook of Psychiatry IV.* eds. H.I. Kaplan B.J. Sadock Baltimore : Williams and Wilkins. 1985.
14. Hippus H : The Current status of treatment for depression. In P Kielholz (ed) *Depressive İllness.* Hans Huber publisher Bern Stuttgart Vienna. pp : 49-56. 1972.
15. Jefferson JW Greist JH ve ark : *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice.* 2 nd ed., American Psychiatric Press, Washington, D.C.
16. Köknel Ö Depresyonun Biyolojik Tedavisi s. 115-129 *Depressif Hastalıklar İ.Ü. Yayınları* 1990.
17. Larsen JK MAO inhibitors : Pharmacodynamic aspects and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand (Suppl. 345)* 78 : 74-80. 1988.
18. Johnson C Lewis C and Hagman J : The syndrome of bulimia. *Psychiatric Clinics of North America Vol. 7, 2,* 184 *Symposium on Eating Disorders.* 1984.

19. Lopez-Ibord, The Involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour Br. J. Psychiatry 153 (Supp 3) 7-10. 1988.
20. Melzer HY Lowy MT : Neuroendocrine function in psychiatric disorders and behavior. American handbook of Psychiatry Cilt 8 New York. Basic Books Inc. 1986.
21. Moises Gaviria F : Flaherty j. A. Depression Psychiatry Diagnosis and Therapy 1988/1989 A Large Clinical Manuel Prentice-Hall International Inc.
22. Nojes R Jr Dupont RL : Jr. Pecknold J.C. Rifkin A. Alprozolam in panic disorder and agorophobia results from a multicenter trial. II. Patient acceptance, side effects and safety. Arch. Gen Psychiatry 45 : 423-428, 1988.
23. Özgen G : Dünya Sağlık Örgütü Görüşü Türk Psikiyatri Dergisi 1 : 2, 68, 1990.
24. Öztürk O : Ruh Sağlığı ve Bozuklukları s. 434-458 3. Basım. 1990.
25. Poinant JC : Pharmacological review of amineptine Encephale v. 709-20. 1979.
26. Richard P Brown MD : A Clinical Perspective on the role of neurotransmitters in mental disorders. Hospital and community. Psychiatry. February 1985.
27. Richelson E : Are receptor studies useful for clinical practice; J. Clin. Psychiat 44 : 4-9, 1983.
28. Richelson E : Tricyclic antidepressants and neurotransmitter receptors. Psychiat. Ann. 186-195. 1979.
29. Romano M Turner JA : Chronic Pain and depression. Does the Evidence Support a Relationship? Psychological Bull. 97 : 18-34, 1985.
30. Roy A Pickar D Linnoila M Potter WZ : Plazma norepinephrine Level in affective disorders : relationship to melancholia. Arch. Gen. Psychiatry 42 : 1181-5. 1985.
31. Rush AJ : Diagnosis of affective disorders. In Rush A.J. and Altshuler K.Z. (eds.) Depression : Basic Mechanisms, Diagnosis and Treatment (pp 1-35) New York, Guilford Press. 1986.
32. Schatzberg AF and Cole JO : Manual of Clinical Psychopharmacology. Washington, American Psychiatric Press, 1986.
33. Schatzberg Af, Cole JO Cohen BM et al : Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment, in affective Disorders. American psychiatric Press, Wasginton DC, 1983.
34. Inligton MA Killiam KF (edi.) : Psychopharmacology a generation of progress. New York raven Press. 1223-24, 1978.
35. Schildkraut JJ : The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence. Am. J. Psychiatry : 122 : 509-522, 1965.



36. Schuckit MA Schatzberg AF Clayton PJ Fawcett J : Treatments for Depression. U.S. Depressive Disorders Update. Dista Products Division, Elililly and Company. 1989.
37. Söhmen T : Fonksiyonel Enürezis. Türk Psikiyatri Dergisi 1 : 139-42, 1990.
38. Stokes PE DST Update : The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis affective illness. Editorial. Biol. Psychiatry 22 : 245-248. 1988.
39. Stokes PE Stoll PM Koslow ve ark : Pretreatment DST and hypothalamic pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison group. Arch. Gen. Psychiatry 1984.
40. Tuğlular I Soykan N : MAO İnhibitörlerinin Yeniden Doğuşumu? Türk Psikiyatri Dergisi 1 : 2, 25-27, 1990.
41. Uluşahin A : Degresif Bozukluklarda Biyolojik Göstergeler. Türk Psikiyatri Dergisi 1 : 2, 8-14; 1990.
42. Yazıcı K : Bir serotonin Geri Alınım İnhibitörü : Fluoksetin. Türk Psikiyatri Dergisi 1 : 2, 28-30, 1990.
43. Zak J P ve ark : The potential Role of serotonin Reuptake inhibitors in the treatment of obsessive Compulsive Disorders : Journal of Clinical Psychiatry. 49 : 23-29. 1988.