

Evrimsel Perspektiften Depresyon ve Sitokinler

M. Kerem Doksat¹

ÖZET:

Evrimsel perspektiften depresyon ve sitokinler

Majör depresyon, tıpkı anksiyete gibi, davranışsal portföyümüzün içerisinde büyük bir yer tutmaktadır. Yaklaşık beş kişiden birinde rastlanmasının sebebine, sorumlu patofizyolojik süreçlerin ve modüllerin beynimizde "neden" veya "niçin" var olduklarına ve depresyonun, anksiyetenin, bipolaritenin, hatta psikotik tabloların neden bu kadar sık ve komşu spektrumlar içerisinde ortaya çıktığı sorusuna mevcut alışılmış biyolojik, psikolojik ve toplumsal kuramlar yeterli bir açıklama getirememektedir. Evrimsel paradigma, bütün bu sözüm ona çok farklı yaklaşımları kucaklayan yeni bir çerçeve olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yaklaşıma göre depresyon evrimsel arketipal adaptif stratejilerin önde gelenlerinden biridir ve klinik tablonun gelişmesinde sitokinlerin hem periferik hem de merkezî mekanizmalarda önemli bir yeri vardır. Bu durum, müstakbel tedavi stratejileri için de yeni bir hedefi işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: evrim, evrimsel psikiyatri, adaptasyon, majör depresyon, sitokinler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:97-108

ABSTRACT:

Depression and cytokines from evolutionary perspective

Major depression, just like anxiety, has a crucial place in our behavioral portfolio. Neither of the conventional biological, psychological or social theories can explain the innate existence and the causality and finality of responsible brain modules and patho-physiological processes, nor can they explain the high frequency of appearance of anxiety, bipolarity, and psychotic disorders occurring in proximate, sometimes impossible to discriminate, spectra. Evolutionary paradigm appears to be a new frame encompassing all of these so called distinct approaches and psychopathologies. According to evolutionary perspective, depression is one of the most commonly utilized adaptive archetypal strategies and cytokines have essential roles both peripherally (like many interleukins) and centrally (like tumor necrosis factor alpha: TNF- α , and brain derived nerve growth factor: BDNF) in the development of the clinical picture. Drugs like interferon-alpha (a cytokine frequently used for the treatment of multiple sclerosis) commonly cause depression which can be treated or pre-treated with antidepressants. The "sickness behavior" induced by the formation of the cytokines is similar with depression in terms of phenomenology both in animals and in human. Depression, as a behavioral strategy, is both adaptive and it also serves for social signaling and interaction. With the behavioral signaling, depressive individuals inform others that they are in trouble and need help. They also give the message "I am not a source of threat or envy and I am no more a competitor" which in turn, is an equivalent of altruistic behavior. This strategy generally ends up with personal and social adaptation. If it persists beyond its aim and becomes dysfunctional, depression becomes a disorder. This perspective and the role of the cytokines in the pathophysiology of depression may constitute a reasonably good novel target for the present and future treatment strategies.

Key words: evolution, evolutionary psychiatry, adaptation, major depression, cytokines

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:97-108

GİRİŞ

Majör depresyon (MD) pek çok doğal (natürel), eğitim ve öğretimle kazanılan (nürtürel) ve çevresel (kültürel) etkenlerin etkisiyle oluşan, genellikle olumsuz hayat olaylarıyla tetiklenen, bazen bunlardan birisinin diğerlerinin önüne geçtiği, biyolojik yatkınlığın önemli rol oynadığı bir bozukluktur (1). Bütün organizmayı, hatta kişinin içerisinde yaşadığı çevreyi etkiler (2,3). DSM-IV'de (4) tanımlanmış duygudu-

rum bozukluklarının hayat boyu prevalansları Kaplan Temel Kitabı (5,6) esas alınarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

Psikomotor bozulma melânkoli için bütün kültürlerde ve zamanlarda özgül kabul edilmişse de (7), "endojen - eksojen, reaktif - nörotik" gibi ayrımcı ve "depresyon depresyondur, alt tipleri sâdece ve klinik tablonun şiddetine göre ayrılır" şeklindeki üniter yaklaşımlar arasındaki tartışma hâlen de sürmektedir (8). Beynin çeşitli bölgelerindeki disfonksiyonların anlaşılması özgül semptomatolojinin altında yatan devrelerin keşfedilmesini sağlamaktadır: 1- Kortikal re-

¹Psikiyatri Profesörü, İÜ Cerrahpaşa TF Psikiyatri AD, Koca Mustafa Paşa 34303 İstanbul Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: M. Kerem Doksat, Psikiyatri Profesörü İÜ Cerrahpaşa TF Psikiyatri AD, Koca Mustafa Paşa 34303 İstanbul Turkey

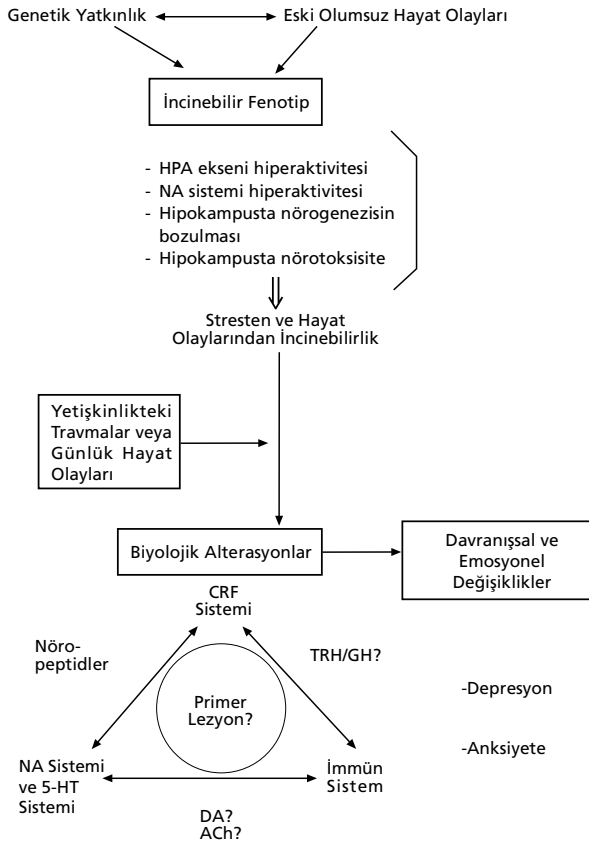
Telefon / Phone: +90-212-240-1603
Faks / Fax: +90-212-240-1603

Elektronik posta adresi / E-mail address: doksat1@istanbul.edu.tr; doksat@tnn.net

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Temmuz 2003 / July 22, 2003

Tablo 1. Çeşitli duygudurum bozukluklarının prevalansları (5,6)

DUYGUDURUM BOZUKLUĞU	HAYAT BOYU PREVALANSI
Depresif bozukluklar	
Majör Depresif Bozukluk (MDB) Tekrarlayıcı, arada tam düzelmeli, Distimik bozukluğun üzerine eklenmiş	Kadınlarda %10-25, erkeklerde %5-12 MDB'li kişilerin takriben %3'ünde
Tekrarlayıcı, arada tam düzelme yok, Distimik bozukluğun üzerine eklenmiş (double depression) Distimik Bozukluk (kronik depresif nöroz)	MDB'li kişilerin takriben %25'inde Takriben %6
Bipolar Bozukluklar	
Bipolar I Bozukluk	%0.4-1.6
Bipolar II Bozukluk	Takriben %0.5
Bipolar I veya II Bozukluk, Hızlı Döngülü	Bütün bipolarların takriben %5-15'inde
Siklotimik Bozukluk	%0.4-1.0



HPA: hipotalamo pitüiter adrenal, NA: noradrenalin, CRF: kortikotropin salıcı faktör, K-HT: serotonin, DA: dopamin, ACH: asetilkolin, TRH/GH: tirotropin salıcı hormon / büyüme hormonu

Şekil 1. Zorlanma-Yatkınlık Modeli (9)

gülasyonunun kesintiye uğraması konsantrasyon ve bellek bozukluklarına, evhamlara yol açıyor olabilir. 2- İştahtaki, libidodaki ve otonom işlevlerdeki ârizalara muhtemelen hipotalamik anormâllikler sebep olmaktadır. 3- Talamus ve beyinsapı yapılarındaki disregülasyon uyku-uyanıklık bozukluklarını doğuruyor gibi görünmektedir. 4- Kortikal-hipokampal-amigdala yollarının anormâl modü-

lasyonunun kronik zorlanmanın, korku cevaplarının, anksiyetenin, anhedoninin, saldırganlığın ve afektif dis-kontrolün ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Mültifaktoriyel vesileler veya tetikleyiciler, biyolojik olarak yatkınlığı olan bir kişide depresyonu başlatabilmektedir ki, buna “Zorlanma-Yatkınlık Modeli (Stress-Diathesis Model)” denmektedir (9) (Şekil 1).

Acaba depresyon ve anksiyete davranışsal portföyümüzün içerisinde niçin ve / veya neden bu kadar önemli bir yer tutmaktadır? Yaklaşık beş kişiden birinde rastlanmasının (4,10) sebebi nedir? Yukarıda özetlediğimiz pato-fizyolojik süreçlerin ve modüllerin beynimizde “neden” veya “niçin” var oldukları (11), depresyonun, anksiyetenin, bipolaritenin, hâтта psikotik tabloların neden bu kadar sık ve komşu spektrumlar içerisinde ortaya çıktığı sorularına alışlagelmiş biyolojik, psikolojik ve toplumsal kuramlar yeterli bir açıklama getirememektedir. Atipik özellikli kış tipi majör depresyonun ve ilintili bipolaritenin kış uykusuna yatan hayvanların dönemsel davranışlarıyla olan muazzam benzerliği basit bir tesâdüften mi ibârettir yoksa genomumuza işlenmiş, modern hayat için artık gereksiz kalan yâni disfonksiyonel bir bakiye midir (12)? Bâzi itirazlara rağmen (13), bütün bunları kucaklayacak “evrimsel yaklaşım” yeni bir çerçeve olarak karşımızda durmaktadır (14,15).

EVİRİMSEL ADAPTASYONİST PERSPEKTİF

Canlı türlerinde beyin yapısı karmaşıklaştıkça, davranışsal özellikler gittikçe sofistike hâl almaya ve adaptif işlevsel modüller oluşmaya başlar (16). En gelişmiş beyne sâhip olan insanda da çevreye intibak en üst seviyededir. Nitekim, psikiyatri câmiasında henüz az bilinen sosyofizyoloji ve adaptasyonist yaklaşım, psikiyatriye oldukça önemli açılımlar getirmiştir. Bu açılımlar: 1- davranışın adaptif önemine vurguyla,

normâl ve anormâl davranışlar arasındaki ayırımı netleştirmek; 2- biyoloji ve toplumsal davranış arasındaki özel ilişkileri dikkate alan yeni etyolojik modeller oluşturmak; 3- psikopatolojik mekanizmaları adaptif değerlerini dikkate alarak daha iyi anlamak; 4- bir psikiyatrik bozukluğun kendi içindeki değişkenlerini değerlendirebilmek için işlevsel kapasite üzerine daha fazla odaklanmak; 5- diğer modelleri bütünleştirmek. Bu çerçeve içerisinde bakıldığında, depresyonun “neden” bu kadar sık görüldüğünün cevabı en sık kullanılan adaptif strateji olduğundan, “niçin” bu kadar sık görüldüğünün cevabı ise en sık ihtiyaç duyulan adaptif strateji olduğundan dolayı şeklinde özetlenebilir. Çünkü depresyonun hem koruyucu hem de kendini aşmayı sağlayıcı, olgunlaşmayı kolaylaştırıcı işlevi vardır (17,18,19).

Bütün hayvanlardaki, ezcümle memelilerdeki ve primatlardaki ve beyni en gelişmiş olan insandaki fitrî (innate) davranış portföyü adaptasyona yöneliktir ve bunları geliştiremeyenler tarih arenasından silinmişlerdir. “Hipomani” ataklık ve kısa süreli hedeflere ulaşmayı sağlar, pratik ve san’atkârane yaratıcılığı artırır; “şizotipi” kalabalıklaşan gruplarda karizmalarıyla farklı inanç sistemleri geliştirip bölünmeye yol açarak genetik kirlenmeyi önleyen “guru”ların ortaya çıkmasını sağlar, kezâ bilimsel yaratıcı dehâlar da genellikle bu sınıftandır; “sosyal anksiyete” risk almayı, gruptan dışlanmayı engelleyici bir stratejidir; “yaygın anksiyete” tehdit altındayken tedbirli olmayı sağlar, yavrunun anneden ayrıldığında yaşadığı, belki de Otto Rank’ın iddia ettiği gibi doğumla ilk olarak yaşanan (20,21) “ayrılık korkusu” ve yardım çılgınlıklarının bir devamıdır... Bu adaptif örüntüler filogenetik psişede yerleşmiş evrimsel-genetik davranış kalıpları yâni arketiplerdir, doğuştan mevcuttur ve maladaptif mâhiyet kazandıklarında hastalıklara dönüşürler; buradaki tâyin edici kıstas işlevselliktir. İşlevselliğini kaybeden stratejiler “hastalık” oluştururlar, kaybetmeyenler ise “çeşni” veya “farklılık” (22)!

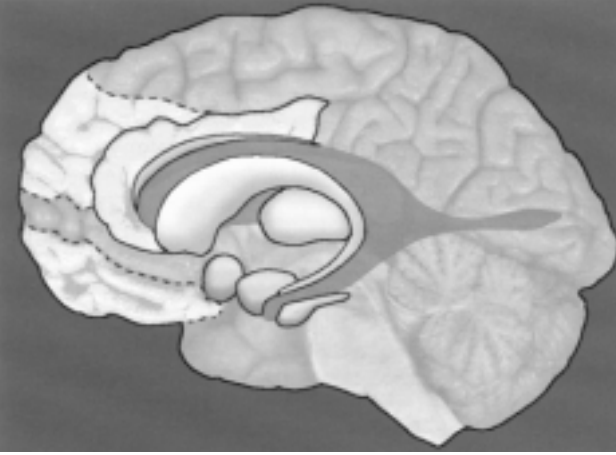
Evrimsel açıdan bakıldığında, insan davranışları kısa süreli hedefleri başarmak (hayatta kalmak için gerekli kaynakları temin etmek, arkadaş edinmek, eş bulmak ve hoşla gitmeyen emosyonların etkilerini azaltmak) amacı üzerine kurulmuştur. Daha az enerji ile kısa süreli hedefleri başarmak, üreme şansını artırır. Hayatta kalması için temel şart, bulunduğu fiziksel ve toplumsal çevreye adaptasyondur, ancak adapte olabilenlerin aynı türün diğer üyelerine göre hayatta kalma ve üreme şansları artacaktır (23). Antibiyotiklere direnç kazanan bakterilerin yaptığı şey bunun hızlı gözlemlenebilen örneğini oluşturur. Bu gelişme o mikroorganizma için bir zaferdir ve genetik sıhhati (genetic fitness) arttırmıştır. Bu arada o bakteri türünün çoğu telef olmakta, adaptasyon sağlayan az bir kısmı çoğalabilmektedir. Ama bunlardan o kadar çok

vardır ki, nüfusun %99’unun ölümü dahi ortadan kalkmalarına yeterli olmaz. Daha evrimleşmiş canlılarda gelişimin daha yavaş, zor ve uzun zamanda gerçekleşmesi hem değişime mâruz kalacak pek çok entegre sistemin bulunmasından, hem de fedâ edilebilecek bireylerin azlığından kaynaklanmaktadır.

İnsan dışındaki birçok canlıda adaptasyon için gerekli donanım kısıtlıdır ve ancak donanımlarına uygun çevrede yaşayabildikleri sürece hayatta kalma şansları vardır. İnsan birçok canlıdan fiziksel açıdan daha zayıftır ama bunu zekâsı ve toplumsallaşmasındaki başarıyla telâfi eder (19,24). Çevre, hem kişilik özelliklerini sofistike hâle getirmeye zorlayan hem de buna katkıda bulunan bir arenadır. Hiyerarşi, toplumsal tercihleri ve diğerlerinin bireylerden birinin davranışı üzerindeki beklentilerini etkiler. Toplumsal çevrenin sâbit olmaması kısa süreli hedefleri başarma mâliyetini yükseltirken, bunları başarma oranını ve ihtimâlini de azaltır. Toplumsal enformasyon fiziksel ve ruhsal durum üzerinde doğrudan etkiye sâhiptir; sürekli olumsuz enformasyon semptomları tetiklerken, sürekli olumlu enformasyon semptomların yoğunluğunu azaltır.

Emosyonlar, kısa süreli hedefleri başarma hakkındaki bilginin kaynağıdır (25): 1- Depresyon, geçmişte hedefleri başarmak için yapılan teşebbüslerin mâliyetinin gereğinden fazla olduğu bilgisini verir. Anksiyete, gelecekteki kısa süreli hedeflerin ya başaramayacağı ya da kâr zarar dengesinde zarara uğranılacağı bilgisini verir. Hüsrân (frustration), mevcut durumda zararda bulunduğu anlamına gelir. Memnuniyet ise, hedefleri başarma mâliyetinin çok düşük olmasına işaret eder. 2- Emosyonlar davranış ve strateji değişikliğini başlatır. İstirap, anksiyete ve öfke bilişsel değerlendirme devreye girmeden bâzı davranışsal cevapları ortaya çıkarır. 3- Emosyonlar toplumsal düzenlemede yer alan işaretlerdir. Gülümseme, hoşlanma işareti verir ve diğerlerini de toplumsal katılıma çağırır. Öfke, hoşlanılmayan bir durumla karşılaşıldığı ve bu durum sürerse saldırganlığın ortaya çıkacağı işaretini verir. Depresyon, toplumsal yarışmada kaybedildiği anlamına gelir ve MD’da merkezî sinir sistemi (MSS)’nde prefrontal, paralimbik (singulat) ve striatal bölgelerde faâliyet azalmasıyla karakterizedir (26) (Şekil 2).

MD’un sebebi hakkında her ekolün farklı indirgeyici görüşleri vardır. Psikanalistler intrapsişik çatışmaları, davranışçılar yetersiz veya disfonksiyonel öğrenmeyi, biyomedikal ekol genlerdeki anormâlliği ve diğer biyolojik bozuklukları vurgular. Ayrım, bozuklukların endojen mi oldukları, yoksa çevre şartlarından dolayı mı ortaya çıktığı yönündendir. Evrimsel paradigma, depresyonun nereden kaynaklandığı konusunda tâ Hipokrat’tan beri süregelen argümana da (7) yeni bir çerçeve sunar. Örneğin Aziz Paul’un depresyonun “Tanrı’dan gelen” ve “bu dünyadan gelen” iki



Şekil 2. Depresyonun işlevsel nöroanatomi (Stein 2003'den değiştirilerek) (26).

tipini tanımlamasına (27) bu perspektifle, “yoğun incinebilir genotipe bağlı” ve “zorlanmış fenotipe bağlı” diye bakabiliriz. Gerek prenatal dönemde fötüsün mâruz kaldığı zorlanmanın, gerekse doğum sonrası ilk on senenin herhangi bir zamanında annede depresyon görülmesinin çocukluk ve gençlik çağı depresyonları için bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (28).

“Esas sebep (ultimate cause)” kavramı evrimsel geçmişteki bâzı davranış kalıplarının neden diğerlerine tercih edildiğini açıklar. Refleksler ve emosyonlar gibi davranış kalıpları, hayvanlar âleminin ve insanlık tarihinin daha önceki dönemleri sırasında adaptif oldukları için korunmuşlardır. Psikiyatrik bozuklukların izahında “esas sebeple” “yakın sebep (proximate cause)” farklı yerlere sâhiptir ve bunlar bir hastalığın açıklanmasında tamamlayıcı iki ana unsurdur. Evrimsel paradigmada organik veya organik olmayan ayrımı kullanışlı değildir. Depresif durum insan organizmasının kalıtsal davranış repertuarının bir parçası olduğuna göre, evrim süresince birtakım işlevleri yerine getirmiş demektir: Depresif olma kapasitesine sâhip atalarımız, depresif olamayanlara göre hayatta kalma açısından daha tâlihliyidiler çünkü depresif olabilen bizler hayattayız (17)!

Esas nedensellik çerçevesiyle depresyonun bâzı görünümünün adaptasyonun bir parçası olduğu, bâzı görünümünün ise gerçek anlamda bir bozukluğu, yâni hatalı savunmaları yansıttığı düşünülebilir (29). Depresyonun adaptif değeri toplumsal etkileşimde diğerlerine mesaj niteliğinde de göze çarpar; depresif durum, diğerlerine o kişinin sıkıntı yaşadığını, yardıma ihtiyacı olduğu mesajını verir. Toplumsal rekâbetle ilişkisi açısından da depresyonun bir işlevi vardır: Rekâbet sonucunda kazananlar ve kaybedenler farklı davranır; duygudurum değişikliği, davranışlardaki bu farklılığı birleştiren mekanizmadır. Depresyon kaybetme veya alçalma stratejisidir. Kaybetme stratejisine

adapte olmak, üretime yönelik kaynaklardan vazgeçmek anlamına gelir ki, bu da “diğerkâm (özgeci: altruistic) davranışa” denk düşer. Rekabette kaybetmeye bağlı olarak ortaya çıkan depresyonun üç temel işlevi vardır: 1- Bireyin rakiplerine ve üstlerine karşı saldırganca davranmasını inhibe ederek daha fazla zarar görmesini engeller. 2- Bireyi tekrar yarışma alanından itmeye çalışan yakınlarına eylemsizlik ve rakiplerine “tehdit yok” mesajı veren iletişim işlevi görür. 3- Bireyi kaybetmeyi kabûllenmesine yardımcı olan “zihin durması” durumuna sokar ve “gönüllü teslimiyeti” kolaylaştırır. Bu üçü, işlev kaybetmeye neden olan durum neyse, onun sonlanmasına yardım eder. Eğer gönüllü teslimiyet herhangi bir nedenle bloke olursa, süreç uzayabilir ve klinikte kendini MD olarak gösterir. Başarılı ve başarısız hayvanların toplumsal rolleri iki farklı yolla temsil edilir. Bu bâzı türlerde bölgesi olan veya olmayan, bâzı türlerde ise toplumsal hiyerarşide yüksek veya düşük mertebeye şekliindedir. Depresyon, bölgesi olmayan ve düşük mertebeli rolden doğan davranış stratejisinin bir parçası olarak kabûl edilebilir. Depresyon hem hastalık hem de kişilik formu şeklinde görülebilir. Bu da neden bâzı bireylerin bölgeyi ve / veya yüksek mertebeyi elde ettikten sonra kaybettiklerini, diğerlerinin ise bunlara hiç bir zaman sâhip olmadıklarını izah eder (30).

Törenselleşme her iki tarafın da fiziksel hasar görme riskini azaltır, kaybetme davranışı da kavga gibi törenleşmiştir. Depresyon, kaybetme davranışının törenselleşmiş formu şeklinde görülen geçici psikolojik kapasitesizlik durumudur. Kazanana tevâzu işareti verirken, kaybedeni de fiziksel hasardan korur. Bir hayvanın kavga (mücadele) yeteneği ve gücü “kaynak tutucu potansiyel” (KTP) olarak adlandırılır, kavga etme kapasitesinin birey ve diğerleri tarafından takdiridir. Boyut, kuvvet, beceri, geçmiş başarılar, silâhlar ve müttefiklerin tümü KTP'nin artmasını sağlar. Her bir bireyin gerek kendinin, gerekse rakiplerinin KTP'si hakkında mâlûmatı (information) vardır. Kaynak tutucu potansiyeller karşılaştırıldığında tesbit edilen fark “göreceli KTP” olarak kavramlaştırılır. Bunun insanlardaki karşılığı “özgüven”dir. Bu anlamda, depresyon da bir “düşük özgüven stratejisi” olarak vasıflandırılabilir. Kapasitesizlik depresyonun temel işlevsel özelliğidir. Bu da törenleşmemiş mücadelelerde kaybedenlerde görülen fiziksel hasarın ritüelikle, yâni psikolojik ikâmesidir (31). Bu hipoteze göre depresyon tedavisinin beş opsiyonu vardır: 1- Çatışmalar görüşme ve uzlaşma ile çözümlenebilir. 2- Hastaya kavgayı (mücadeleyi) kazanması için yardım edilebilir. Bu, özgüvenin yükseltilmesi anlamına gelir. 3- Hasta-

ya durumunu kabûl etmesi yönünde yardım edilebilir. 4- Hastanın, hem zihinsel hem de fiziksel anlamda, mücadele ortamını terk etmesi sağlanabilir. 5- Yarışılan kaynakların hasta için anlamı tekrar değerlendirilerek, onlara atfettiği önem azaltılabilir. Watson ve Andrews bütün bu evrimsel yaklaşımları bu makaledeki gibi bütünleştirerek bir “toplumsal navigasyon hipotezinden” bahsederler (32).

Çevrenin yardımıyla ve toplumsal sorumluluklardan uzak kalarak enerjinin yeniden depolanması sâyesinde birçok depresif kişinin kendi kendilerine düzelerek yeniden normâl hayatlarına dönmesi sâdece hastalığın anlaşılmasında evrimsel izahların önemini göstermekle kalmaz, aynı zamanda, terapilerin faydasına da başka bir izah veya bakış açısı getirir (29,33). Örneğin, MD tedavisinde etkililiği ispatlanmış iki yöntemin de (interpersonel psikoterapi [İPP] ve bilişsel davranışçı psikoterapi [BDP]) bu hedeflere kilitlendiğini düşünebiliriz. Analitik terapilerin pratik ve adaptif sonuçlar getirmemeleri MD ile başa çıkmakta yerlerinin olmamasına, hâтта kontrendike duruma düşmelerine yol açmıştır. Özellikle akut dönemde ve antidepresan ilaçların etkisi başlamadan önce, sâdece destekleyici yaklaşımın işe yaradığı, diğer psikoterapilerin zarar dahi verebileceği hemen bütün müelliflerin üzerinde anlaşıtı bir perspektiftir (34). Kısa süreli dinamik psikoterapinin etkililiği tartışmalıdır (35-37). Bu temel üzerinde, sâdece İPP ve BDP'nin etkililiği ve geçerliliği hakkında doyurucu bilimsel veri mevcuttur (38-40).

NÖROTRANSMİTTERLER: İLK YAKIN SEBEPLER

Yakın zamana kadar yapılan hemen bütün çalışmalar “birinci ulaklar veya haberciler” dediğimiz nörotransmitterler ve nöromodülatörler üzerine odaklanmıştır. Özellikle sorumlu tutulanlar arasında serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), dopamin (DA), gamma aminobütirik asid (GABA) sistemleri gelmekte (41), bunların disfonksiyonunun depresyona yol açtığı düşünülmektedir. Aslında, bu nörotransmitterlerin işlevleri diğerleriyle birlikte ele alınmalıdır. Genellikle serotonerjik işlevde yetersiz aktivitenin, noradrenerjik işlevde ise karmaşık bir düzensizliğin, genellikle de bu sistemin aşırı aktivasyonunun bulunduğu belirtilmektedir. Antidepresan tedaviye serotonerjik işlevde artış ve noradrenerjik işlevde azalma eşlik eder ki, bu değişiklikler de antidepresan etki için gerekli olabilir. Bu sistemlerin disregülasyonu pek çok depresyon semptomunu ortaya çıkarmaktadır ama, bu bozuklukların altında yatan sebeplerin sâdece bunlardan ibâret olması gerekmemektedir. Bunların disfonksiyonu, depresif hastalık ortaya çıkmasında rol alan diğer

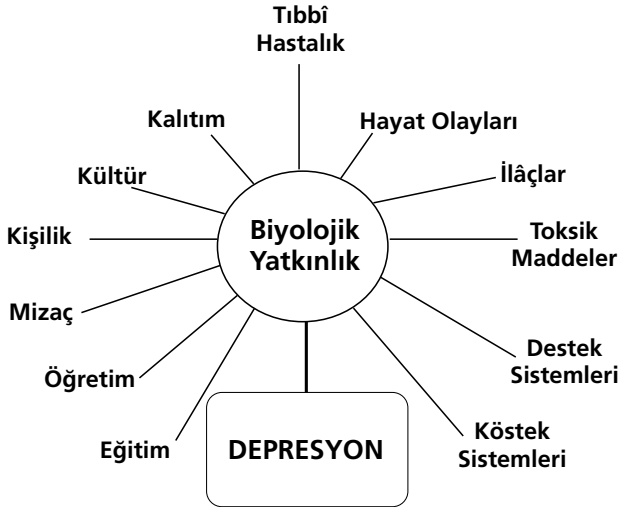
nörobiyolojik sistemler tarafından da modüle edilmeleri ve depresyon semptomlarındaki veya onları modüle etmelerindeki rollerine bağlıdır (41). Preklinik ve insan çalışmalarında serotonerjik transmisyonun pasiflik veya bekleme tavırlarının eşiklerini, ayrıca, güçlü inhibitör eğilimlerin zaruri olduğu durumlarda da kabûllenmeyi ayarladığına dâir gözlemler söz konusudur (42). Daha da genel olarak, 5-HT'nin büyük miktarda motor çıktının eylemini kolaylaştırdığı ve duyuşsal enformasyon işlemini inhibe ettiği düşünülmektedir (43). Serotonin transporter geninin (5-HT T) nedensel rolü hakkındaki mevcut bilgilere (44), bu genin promoter bölgesindeki işlevsel bir polimorfizmin zorlayıcı hayat olaylarının depresyondaki etkisini tâyin ettiği, 5-HT T promoter polimorfizminde bir veya iki kısa alel kopyasına sâhip olan bireylerin uzun alel için homozigot olanlara oranla depresyona girmeye hâтта intihar etmeye daha eğilimli oldukları gözlemi eklenmiştir (45). Bu çalışma, genetik yapımızın davranışlarımız üzerindeki göreceli tâyin edici rolünü sergilemesi açısından çok önemlidir ve en erken çocukluk çağlarından en geç yaşlılık dönemlerine kadar, neden bâzı kişilerin biyo-psiko-sosyo-kültürel zorlayıcılara karşı daha tahammülsüz, bâzılarının ise dayanıklı olduklarına “yakın sebepler” düzeyinde bir izah getirmektedir.

Tıbbî model içerisinde “bütün ruhsal süreçlerin nihâti müşterek yolu beyindir” parsimonisi işi kolaylaştırıp, altta yatan mekanizmanın “nerede olduğu” hususunda bir ışık tutmakla beraber, “ne olduğu” hususunda bir izah getirmemektedir ve çeşitli tedavilerin ilk ana hedefini, yâni yakın sebebini aydınlattığı için kullanışlıdır fakat esas sebebini izahtan uzaktır (46).

Eğer depresyon bir adaptasyona, bu adaptasyonu temin ve tesis edecek bedensel mekanizmaların vücutta mevcut olması gerekir ve hem sinir sistemini, hem de immün ve endokrin devreleri kapsmalıdır. Bunlar arasında haberleşmeyi sağlayacak araçlar bulunmalıdır. Evrimsel açıdan, bu mekanizmaların akra-ba türler arasında da (ezcümle memelilerde ve primatlarda) ortak olması gerekir. “Hastalık davranışı (sickness behavior)” enfeksiyöz, enflamatuvar veya toksik hastalığa karşı geliştirilen böyle bir psiko-sosyo-fizyolojik adaptasyondur. Etolojik gözlemlerde, hastalık davranışı gösteren hayvanların, ateş, yorgunluk, hiperaljezi, iştahsızlık, uykululuk veya uyku bozuklukları, psiko-motor rötardasyon, anhedoni (yeme ve seks yapma gibi hoşça giden aktivitelerden uzak durmak) ve bilişsel işlevlerde bozulma sergiledikleri görülmüştür ki, bu tablo, insanlardaki MD semptomlarının aynıdır; ateş de her zaman rastlanan bir bulgu değildir (47,48). Hastalık davranışı, enerjii korumak, riskleri azaltmak, immün cevabı arttırmak gibi işlevleri yerine getirir. Yâni, depresyon, fiziksel bir hastalığa karşı ba-

gışıklık ve sinir sistemleri aracılığıyla oluşturulmuş davranışsal bir cevaptır. “Genel bir tıbbî duruma bağlı depresif bozukluk” için bu model iyidir de, “primer MD” için ne denebilir?

Bu noktada, bahsettiğimiz “Zorlanma-Yatkınlık Modeli” devreye girer. Biyolojik hastalıklar kadar, geçmişteki veya güncel zorlayıcı hayat olayları ve / veya diğer tetikleyiciler, depresif adaptasyonu başlatabilir (Şekil 3). Bunu da MSS ile immün sistem ortaklığı sağlar (5-HT T promotör polimorfizminin rolünden yukarıda bahsedilmişti). İmmün sistem, bir alıcı-duyusal organ gibi davranarak, merkezî nöroendokrin yapıları cereyan etmekte olan immün faaliyetten haberdar eder. İmmün-nöroendokrin devreler de immün cevabın düzenlenmesine katkıda bulunur. Hormon benzeri maddeleri imâl etme kapasitesi sayesinde, immün sistem de enfektif, enflamatuar ve neoplastik süreçlere karşı gösterilecek nöroendokrin ve metabolik ayarlarda yer alır (49). Kendinden olanla olmayanı ayırt edebilen başlıca iki sistem olan nöroendokrin ve immün sistemlerin işlevleri de iç içe çok geçmiştir ve gerek MSS’de, gerekse periferde bu açıdan sitokinler temel bir rol oynamaktadır (50).



Şekil 3. Depresif (mal)adaptasyonun ortaya çıkışının multi-faktöriyel doğası (tarafımızdan çizilmiştir).

SİTOKİNLER: DAHA YAKIN SEBEPLER

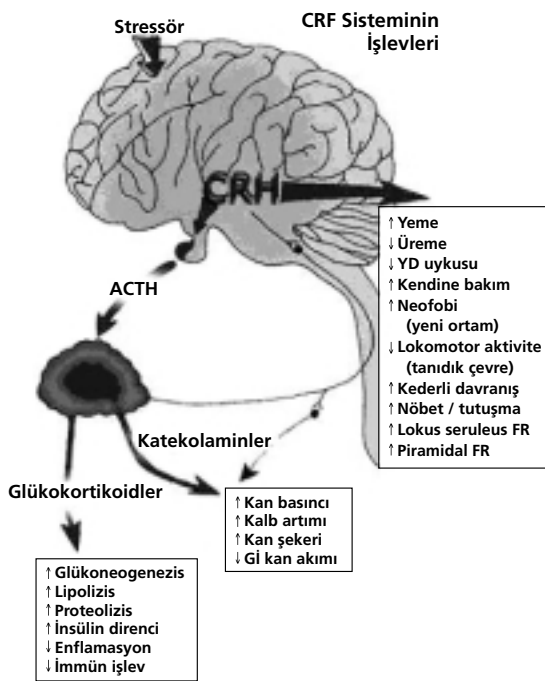
Sitokinler immün hücreler tarafından üretilen, homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin modüllerleri olarak diğer biyolojik sistemlerle ilişkiyi sağlayan immün-aktif moleküllerdir. Hipotalamo-hipofizo-adrenal ekseninde de bu işlevi gerçekleştirirler. Bu modüllerlerdeki dengesizlik veya işlevlerindeki bozukluklar duygudurum bozukluklarıyla, hatta travma son-

rası stres bozukluğu (TSSB) gibi hastalıklarla sonuçlanabilmektedir (47). Endojen interferon imâliyle karakterize olan grip, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit gibi pek çok viral hastalıkta depresyona rastlandığı bilinmektedir. Hâricîten sitokin verilmesi de depresif tablolar oluşturmada, interferon- α tedavisi sırasında %50’yi geçen oranlarda MD’ya rastlanmakta ve anti-depresanlara cevap vermektedir (51,52).

Etolojik gözlemlerden yola çıkarak, insanda görülen psikiyatrik bozuklukların anlaşılmasına yönelik çabalardan biri olan depresyon için “keyifsizlik kuramı (malaise theory)” adı verilen bir model teklif edilmiştir (46). Kuram, kaynağını hastalık davranışından alır. Moleküler düzeyde, bu davranışsal değişiklikler interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) gibi pro-enflamatuar sitokinlere bağlıdır; periferde salıverilen bu maddeler süratli olarak primer afferent sinirler yoluyla, yavaş olarak da koroid pleksusta ve sirkumventriküler organlardan beyine nüfuz edip, parankimaya yayılırlar (53). Hastalık davranışı, enerjiyi korumak, riskleri azaltmak, immün cevabı arttırmak gibi işlevleri yerine getirir. MD da, bu anlamda, fiziksel bir hastalığa verilen davranışsal cevap olarak düşünülebilir. Çökkün duygudurumun, keyifsizliğin ürünüdür. Böylece depresyonun primer olarak bir affektif bozukluk olmadığı, esas patolojinin somatik olduğu, çökkün duygudurumunun bozulmuş fiziksel duruma ikincil olarak geliştiği düşünülebilir.

Beynin endotelial hücreleri ve periventriküler oluşumların ependimal kökenli epiteli, çeşitli moleküllerin sentez ve translokasyonunu sağlarlar. Bu kapsamda pro-enflamatuar sitokinler, düşük molekül ağırlıklı ikinci haberciler olarak (IL-1beta, IL-6, TNF- α , bazı prostaglandinler ve diğerleri) nörotoksik etki gösterirler. Bu farklı sitokinler beyinde astrositlerin, mikroglial hücrelerin, doku makrofajlarının, bazofillerin, hatta nöronların kendilerinin sitokin sentezlemesini sağlarlar (54). Tiroidal eksenin kontrolü de aynı mekanizmalarla gerçekleşir (bakınız Şekil 4).

Beyindeki sitokin akışı çeşitli nörotransmitter ve nöropeptidlerin sentezine ve salıverilmesine sebep olur. Beyin sitokin cevabı zararlı ve yararlı olarak her iki şekilde de görülebilir (55). Sitokinler kan-beyin seddini çeşitli mekanizmalarla geçebilir ve MSS üzerinde değişik etkiler gösterir. Sitokin faaliyeti emosyonel değişikliklerle ilişkili olup (47), MD’da enflamatuar cevap sistemi yukarıya ayarlanır (up-regulation). Bunun gerçekleşmesinde de pro-enflamatuar sitokinlerin aktivasyonu muhtemelen nedensel rol oynamakta, depresif semptomatolojiye yol açmakta, bu durum da antidepressanlarla da düzelebilmektedir -ki, antidepressanların pro-enflamatuar sitokinlerin yapımını ve / veya eylemini bastırdıklarına delâlet eder. Hayvan depresyon modellerinde endotoksin verilmesiyle



Şekil 4. Hipotalamo-hipofizo-tiroido-sürrenal eksenin denetimi ve işlevleri.

vücudun yaptığı sitokinler de aynı şekilde bastırılmaktadır. Bunlar arasında interferon-gamma, TNF- α sayılabilir. Antienflamatuar etkisi olan IL-10 ise artar. Bâzı

çalışmalarda çelişir gibi gözükten sonuçların alınmasından, sitokinleri ölçmeyle ve metodolojiyle ilgili problemlerin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (55).

Sistemik toksinler ve akut-faz sitokinleri (reaktanları) beyinde vücut ısısının düzenlenmesini değiştirip ateşe, hastalık davranışına, artmış yavaş dalga uykusu ve huzursuzluktan deliryuma ve komaya kadar giden diğer davranış bozukluklarına neden olur (56). Sağlıklı gönüllülerde intravenöz bakteriyel endotoksin verilmesi TNF- α , IL-6 ve sIL-1ra gibi sitokinlerin düzeylerinde artmaya, anksiyete-depresyon semptomlarına, bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmuştur (45). Bu tezâhürlerin altında doğrudan sitokinlerin etkisi yatmaktadır (57,58). IL-12, yardımcı T hücresi (Th) cevabını müteakip hücresel bağışıklığın düzenlenmesinde anahtar rolü oynar. Şizofrenik, MD'lu ve manik hastaların normâl kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, özellikle depresyonlulardaki IL-12 düzeyinin çok anlamlı derecede yüksek olduğu, diğer iki grup arasında büyük fark olmadığı, 8 haftalık tedavi sonucunda her üç grupta da IL-12 değerlerinin anlamlı derecede düştüğü tesbit edilmiştir (58). Bunlar, enflamatuar cevabın ve özellikle de Th-benzeri hücrelerin MD'da rolü olduğunu, antidepresan ve antipsikotiklerin verilmesiyle de plazma IL-12 düzeylerinin normâle düşebildiğini göstermektedir. Akut veya tekrarlanan TNF- α ve IL-2 tedavisinin sekeli olarak duygudurum bozuk-

Tablo 2. Sitokinlerden lenfokin ve monokinlerin nöroendokrin etkileri (54)

Lenfokin-Monokin	Etki
IL-1	Ateş Yavaş dalga uykusu CRH saliverilmesi Kortikotropin ve endorfin saliverilmesi Glükokortikoid düzeyi yükselmesi GH ve PRL stimülasyonu (insanlarda) Tirotropin saliverilme inhibisyonu (farelerde) Somatostatin stimülasyonu TRH sentez inhibisyonu AVP saliverilmesinin stimülasyonu
IL-2	IL-6 üretim stimülasyonu Kortikotropin, glükokortikoid, PRL ve GH saliverilme stimülasyonu
IL-6	TNF ve IL-1 sentezi stimülasyonu Kortikotropin, glükokortikoidler, GH ve PRL (follikülostelat pituiter hücrelerde bulunan) saliverilme stimülasyonu
TNF	GH saliverilmesi inhibisyonu (doğrudan) Kortikotropin adrenokortikal sekresyon stimülasyonu Tirotropin, T4, and T3 sekresyon inhibisyonu Tirotropine tiroid cevabını azaltır PRL saliverilme artışı
IFN-alfa veya IFN-beta, veya her ikisi	Adrenal steroidogenezi uyarır Tiroid hücrelerinin iyod alınımını artırır Nöronları uyarır Morfin çekilme semptomlarını bastırır Katalepsiye sebep olur, analjezi yapar
Timosin	Kortikotropin ve glükokortikoid seviyesini artırır

TNF: tumor necrosis factor; IFN-alfa veya IFN-beta: interferon-alfa veya interferon-beta; CRH: corticotropin-releasing hormone; GH: büyüme hormonu; PRL: prolaktin; TRH: tirotropin-saliverici hormon; AVP: arginin vazopressin; T4: tiroksin; T3: triiyodotironin.

luklarındakine çok benzeyen nöroendokrin ve merkezi nörokimyasal değişikliklere ve duyarlılaşmaya yol açtığı, bunun da psikojen zorlayıcılara bağlı depresyon gelişmesiyle neredeyse aynı olduğu bilinmektedir. Hem hipotalamik, hem de muhtelif limbik bölgeler gibi ekstrapotalamik bölgelerde sitokinlerin varlıklarının gösterilmiş olması da emosyonel değişikliklerin, özellikle depresif duygudurumun gelişmesinde hem akut hem de pro-aktif rolleri olduğunu düşündüren bir başka husustur (59,60,61).

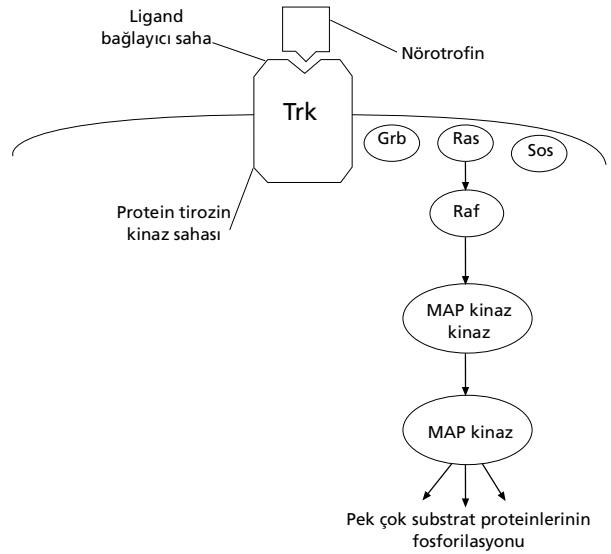
Somatotimik bir depresyon çeşidi olarak da bakılan bir teşhis olan, fibromiyaljidenden yakınan genç kadın hastaların rCBF (bölgesel beyin kan akımı) ve serum sitokin düzeylerinin sağlıklı kişilerle kıyaslandığı bir çalışmada, kaudat nükleuslarda rCBF artışı, ponsa azalışı, bazı kortikal alanlarda IL-8 ve IL-2r aktivitesi artışının yanısıra, ilginç olarak, hafif depresif semptomları olan veya hiç depresyon tesbit edilmeyen hastaların pontin IL-8 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (62). Lenfokin ve monokinlerin nöroendokrin etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir (54). MD'la somatizasyon bozukluğu kıyaslandığında ise, MD'ü olan hastaların enflamatuvar cevap sistemlerinde CD8 artışıyla karakterize bir T hücresi ve monosit faaliyeti artışı (IL-1RA) gözlenirken, somatizasyon bozukluğu olanlarda antienflamatuvar kapasitede bir azalma (düşük CC16), monositik aktivasyon (IL-1RA artışı) ve T lenfosit faaliyeti azalma (CD8 ve IL-6 düşüklüğü) bulunmuştur (63).

DAHA DA YAKIN SEBEPLER: SİNİR BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Bir sitokin alt tipi olan "sinir büyüme faktörü (NGF)", birçok değişik hücreden sağlanan ve nörotrofinler olarak adlandırılan molekül ailesinin özgün üyesidir. En iyi bilinen biyolojik aktiviteleri sinir sistemi üzerine olan etkileridir (64). Nörotrofinler, NGF'nin yanısıra, "beyinden elde edilen sinir büyüme faktörü (BDNF)"nü, nörotrofin-3'ü ve daha az karakteristik olan NGF2'yi de kapsar (54). Nörotrofinlerin, kısmen de NGF'nin hem hematopoetik hem de immünomodülatör işleyişte etkisi olduğu gösterilmiştir (65). NGF, farklılaşmamış sempatik hücre prekürsörlerinde hem hiperplastik hem de hipertrofik etkiyi uyarır ve olgunlaşmamış otonom nöronların sempatik veya kolinerjik yolda gelişimi üstünde seçici bir uyarıcı rolü oynar (54). Muhtelif sitokinler hipotalamo-hipofizo-tiroido-adrenal eksenini doğrudan veya dolaylı etkileyerek duygudurum bozukluklarının pato-fizyolojisinde rol almaktadır. Bunların en başında da, bir belirteç (marker) hâlini almış olan ve 1991'de keşfedilen BDNF gelmektedir (65,66).

Nörotrofinlerin MSS'deki sentezi şöyle özetlenebilir:

İkinci ulaklarla ayarlanan protein kinazlar serin veya tirozin rezidüleri üzerindeki proteinleri fosforile ederken, NGF gibi trofik faktörler, kısmen de olsa, tirozin rezidüleri üzerindeki proteinleri fosforile eden protein kinazlar üzerinden çalışırlar. Eskiden trofik faktörlerin sinir sistemindeki rollerinin nöron gelişimine, differensiasyonuna ve hayatiyetine münhasır olduğu zannedilirdi. Artık, sinir sisteminin işaretleşme işlevlerinde önemli rolleri olduğu anlaşılmaktadır ve nörotransmitterlerce aktive edilen intrasellüler işaretleşme yollarıyla trofik faktör yolları arasındaki alışveriş de gittikçe daha fazla keşfedilmektedir. NGF gibi nörotrofik faktörlerin çoğunun reseptörüne "Trk A" denir ve aynı protein üzerinde ligand bağlayıcı bir sahaya ile protein tirozin kinaz sahası barındırır; ligandın bağlanmasıyla protein kinaz aktive olur. Diğer nörotrofik faktörlerin reseptörleri hücre sitoplazmasında bulunan protein tirozin kinazların aktivasyonundaki ara basamaklara müdahale ederler. Bu protein tirozin kinazların aktivasyonu da farklı kaskadların aktivasyonunu sağlar, bu suretle pek çok substrat proteinleri fosforile edilir. Trofik faktörlerin, nöral işlevlerde meydana gelecek uzun vâdeli değişimlerde rollerinin olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 5). Trk proteinleri reseptör



Şekil 5. Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması (68, 82).

tör olarak membranlarda yer alırlar ve nörotrofik faktörlerden en önemlilerinden olan NGF, BDNF gibi nörotrofinler bunlara bağlanır. Trk'nın ekstrasellüler kısmında nörotrofin için ligand-bağlayıcı saha, sitoplazmik kısmında ise bir protein tirozin kinaz bulunur. Nörotrofin Trk reseptörüne bağlandığında protein kinaz aktive olur ve Grb, Sos gibi birleşecek proteinleri yakınına cezbeder, bunu küçük bir G proteini olan Ras'ın aktivasyonu izler. Aktive olmuş Ras bir serf pro-

teinin fosforilasyonunu başlatır: Raf adlı bir protein kinazı aktive eder, bu da başka bir protein kinaz olan MAP kinaz kinazı aktive eder. MAP kinaz kinaz da MAP kinaz adlı başka bir protein kinazı aktive eder. Bu da pek çok substrat proteinlerini fosforile etmek suretiyle, cAMP'ye (siklik adenosin trifosfat) bağımlı protein kinaz gibi, çok sayıda fizyolojik etkiler gösterir. Bu reseptörlerin uyarılmasının, yetişkinlerde nöral devrelerin yeniden modellenmesiyle gerçekleşen sinaptik plastisitede rolleri vardır (67,68). Ras proteinin aktivasyonu diğer önemli bir protein olan BAD proteinin üretimini durmasına sebep olmaktadır. BAD apoptotik sürecin içinde yer almaktadır ve bu sürecin durması veya yavaşlaması hücrenin zarar görmesini engellemektedir (69). Nörotrofik faktörleri arttırmaya yönelik çalışmalar bize çok daha karışık süreçlerin işin içinde olduğunu göstermektedir.

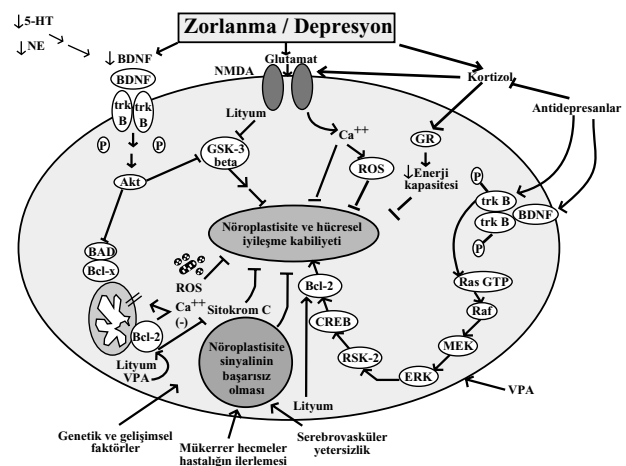
SONUÇ

Hemen bütün psikotrop ilaçlar önce hayvanlarda denenmekte, sonra 4. faza kadar gelip piyasaya çıkmaktadır (70). Depresyonun gelişmesinde sitokinlerin önemli merkezî ve periferik aracılık görevleri olduğu da deney hayvanlarından insana kadar pek çok memelide anlaşılmıştır. P maddesi (SP), glukokortikoidler, nörosteroidler, endojen opioidler gibi başka pek çok araçlar da bu sendromda yer almakta ama faaliyetleri sitokinlerle çok iç içe cereyan etmektedir. Glükokortikoid reseptörleri (GR) müstakbel antidepresan ve / veya antipsikotik ilaçların potansiyel hedefleri arasındadır. Özgül bir GR-II antagonisti olup, GR-I'e afinitesi son derecede düşük olan mifepriston'un psikotik MD'a iyi geldiği bildirilmiştir (71).

5-HT ve NE nöronlarında kotransmitter ve nöromodülatör etkisi bulunan SP beyinde yaygın olarak, özellikle de amigdala, striatum, hipokampus ve periaquaduktal gri maddede bulunur. SP yolları ağrı, depresyon ve anksiyete gibi zorlayıcı durumlara mâruz kalındığında faaliyete geçer. Trisiklik antidepresanların amigdalada SP ekspresyonunu aşağıya-ayarladığı (down-regulation) gösterilmiştir (72). SP reseptörlerinden nörokinin-1 antagonizmasının antidepresan ve anksiyolitik etkisi olabileceği gerek hayvan modellerinde gerekse insanlarda bilinmektedir (73,74,75).

Bunlara bakarak, "depresyon, değişken seyri de dikkate alındığında, enflamatuar süreçlerce ortaya çıkan ve immünosupresyonla karakterize bir hastalıktır" çıkarsaması yapılmakla beraber (76), immün aktivasyonun depresif semptomların ortaya çıkmasında rolü olduğuna (77,78) ve zorlayıcı hayat olaylarının da benzer tepkilere yol açtığına (79) dâir de epey bulgu mevcuttur. Filogenetik psışede genetik potansiyel olarak mevcut depresif adaptasyonun önemli bir ayağını

sitokinlerin oluşturduğu da görülmektedir. Günümüzdeki farmakoterapi yaklaşımları yakın sebepler olarak nörotransmitterler üzerinden çalışmaktadır. Hâlbuki, son araştırmalar dikkatleri önceleri üzerinde pek durulmayan N-metil-D-aspartat (NMDA) faaliyeti antagonizmasının yanısıra, sitoprotektif rol oynayan ikinci ulaklar ve siklik adenosin monofosfat cevabını bağlayıcı protein (CREB), antiapoptotik protein bcl-2, mitojenle aktive olan protein (MAP) kinazlar ve BDNF gibi diğer intranöronal cevherler üzerinde toplamaktadır (80,81) (Şekil 6). Gerek periferik gerekse merkezî si-



BDNF: beyinden elde edilen nörotrofik faktör (beyinden elde edilen sinir büyüme faktörü); **NMDA:** N-metil-D-aspartat; **PI-3:** fosfatidilinositol-3 kinaz yolağı; **ERK:** ekstrasellüler sinyalle regüle edilen kinaz; **MAP:** mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı; **bcl:** en önemli hücre koruyucu protein; **trk B:** BDNF reseptörü; **VPA:** valproik asit; **GSK-3:** glükojen sentetaz kinaz; **Bcl-2** ve **Bcl-x:** bcl ailesinin antiapoptotik üyeleri; **BAD** ve **Bax:** bcl-2 ailesinin proapoptotik üyeleri; **Ras, Raf, MEK, ERK:** ERK MAP kinaz yolağının bileşenleri; **CREB:** siklik adenosin monofosfat cevap verici elemanı bağlayıcı protein; **Rsk-2:** ribozomal S-6 kinaz; **ROS:** reaktif oksijen türleri; **GR:** glukokortikoid reseptörü; **5-HT:** serotonin; **NE:** norepinefrin; **GTP:** guanin trifosfat; **Akt:** fosfatidil-3 kinaz yolağının bir serin-treonin kinaz üyesi.

Şekil 6. Depresyonda ve genel olarak duygudurum bozukluklarında nöroplastisite ve hücresel iyileşme kabiliyeti (Tamminga ve Manji'den değiştirilerek ve yazılı izinleri alınarak) (81)

tokin faaliyeti üzerine (daha) doğrudan etkide bulunacak, hâтта bunu Trk A-nörotrofin bağlanması veya ilgili genin ekspresyonu düzeyinde gerçekleştirecek, fosfodiesteraz inhibisyonu ve glutamaterjik AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metiloksazol-4-propionat) reseptör modülatörleri gibi BDNF ekspresyonunu arttıracak müstakbel farmakoterapötik yaklaşımların hem yan etki hem de etkililik profillerinin şimdikiyle göre daha olumlu olacağını öngörebiliriz (80,82).

Kaynaklar:

1. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA Causal relationship between stressful life events and the onset of depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:837-841
2. Doksat MK Dirençli Depresyonda Tedavi. Eker E (editör), Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu 2-3 Aralık 1999, yayın no: 17, İstanbul, 75-91
3. Çetin M, Tarhan N Depresyonun psikoendokrinolojisi. Depresyon Monografaları Serisi. Köroğlu E (editör), Ankara: Medikomat, Hekimler Yayın Birliği, 1994:253-280
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition Text Revision - DSM-IV-TR. Electronic Version 1.0. Washington, DC: Enigma Information Retrieval Systems, 2001
5. Kaplan HI, Sadock BJ (editors) Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI CD ROM. Williams & Wilkins - Teton Data Systems, 1996
6. Sadock BJ, Sadock VA (editors) Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003
7. Jackson SW Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times. New Haven, Conn: Yale University Press, 1986
8. Parker G Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000;157:1195-1203
9. Ressler KJ, Nemeroff CB Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 2000;12(suppl 1):2-19
10. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19
11. Spitzer M The Mind Within the Net - Models of Learning, Thinking, and Acting. USA: Massachusetts Institute of Technology, 1999
12. Demaret A Ethological approach to seasonal depression and manic-depressive psychoses [Article in French] *Rev Med Liege* 2000;55:871-877
13. McLoughlin G Is depression normal in human beings? A critique of the evolutionary perspective. *Int J Ment Health Nurs* 2002;11:170-173
14. Gardner R Jr Evolutionary perspectives on stress and affective disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:32-42
15. Brown GW Social roles, context and evolution in the origins of depression. *J Health Soc Behav* 2002;43:255-276
16. Swanson LW Brain Architecture - Understanding the Basic Plan. New York: Oxford University Press, 2003
17. McGuire MT, Troisi A Darwinian Psychiatry. New York: Oxford University Press, 1997
18. Gardner R Jr Psychiatry needs a basic science titled sociophysiology. *Biol Psychiatry* 1996;39:833-834
19. Gardner R Jr Sociophysiology as the basic science of psychiatry. *Theor Med* 1997;18:335-356
20. Doksat R. Psikopatolojiye Giriş. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kürsüsü Yay. Nu:3, Fak. Yay. No:2, 1975
21. Feist J, Feist GJ Theories of Personality - 5th Edition. New York: McGraw-Hill, 2002
22. Stevens A, Price J Evolutionary Psychiatry - A new Beginning, 2nd Edition. London: Routledge, 2000
23. Baron-Cohen S The Maladapted Mind: Classic Readings in Evolutionary Psychopathology. Hove, UK: Psychology Press, 1997
24. Butler AB, Hodos W Comparative Vertebrate Neuroanatomy - Evolution and Adaptation. New York: Wiley-Liss, 1996
25. Ekman P, Davidson RJ The Nature of Emotion: Fundamental Questions. New York: Oxford University Press, 1994
26. Stein DJ Cognitive-Affective Neuroscience of Depression and Anxiety Disorders. London: Martin Dunitz, 2003
27. Altschule MD The two kinds of depression according to St Paul. *Br J Psychiatry* 1967;113:779-780
28. Hammen C, Brennan PA Severity, chronicity, and timing of maternal depression and risk for adolescent offspring diagnoses in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:253-258
29. DeLoux J. Synaptic Self – How Our Brains Become Who We Are. New York: Viking Penguin Group, 2002: 277-282.
30. Duchaine B, Cosmides L, Tooby J Evolutionary psychology and the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:225-230
31. Price J, Sloman L, Gardner R Jr, Gilbert P, Rohde P The social competition hypothesis of depression. *Br J Psychiatry* 1994;164:309-315
32. Watson PJ, Andrews PW Toward a revised evolutionary adaptationist analysis of depression: the social navigation hypothesis. *J Affect Disord* 2002;72:1-14
33. Price JS, Sloman L Depression as yielding behaviour: an animal model based upon Schelderup-Ebbe's pecking order. *Ethology and Sociobiology* 1987;8:85-98
34. Winston A, Pinsker H, McCullough L A review of supportive psychotherapy. *Hosp Commun Psychiatr* 1986;37:1105-1114
35. Crits-Christoph P, Barber JP Handbook of Short-Term Dynamic Psychotherapy. New York: Basic Books, 1991
36. Strupp HH, Binder JL Psychotherapy in a New Key - A Guide to Time-Limited Dynamic Psychotherapy. New York: Basic Books, 1984

37. Malan DH Individual Psychotherapy and the Science of Psychodynamics, 2nd Edition. Oxford: Butterworth Heinemann, 1999
38. Dobson KS A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:414-419
39. Lambert MJ, Bergin AE The Effectiveness of Psychotherapy. In: Bergin AE, Garfield SL, editors. *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, 4th Edition. New York: John Wiley & Sons, 1994: 143-189
40. Elkin I The NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: Where We Began and Where We Are. In: Bergin AE, Garfield SL, editors. *Handbook of Psychotherapy and Behavioral Change*, 4th Edition. New York: Wiley, 1994: 114-139
41. Stahl SM *Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 2nd Edition. Cambridge University Press, 2000
42. Soubrie P Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior *Behav Brain Sci* 1986;9:319-364
43. Jacobs BJ, Fornal CA Serotonin and behavior: a general hypothesis. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995
44. Ho LW, Furlong RA, Rubinstein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinstein DC Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000;96:36-42
45. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389
46. Doksat MK, Savrun M Introduction to evolutionary psychiatry. *The Bulletin for Section #44 (Psychotherapy) of the World Psychiatry Association and the ASCAP Society* 2002;4:20-38
47. Wong CM Post-traumatic stress disorder: advances in psychoneuroimmunology. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:369-383
48. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002;25:154-159
49. Ader R, Cohen N Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Ann Rev Psychol* 1993;44:53-85
50. Dunn AJ Interactions Between the Nervous System and the Immune System - Implications for Psychopharmacology - Chapter 69. In: Watson SJ, editor. *Psychopharmacology CD-ROM*. USA: American College of Neuropsychopharmacology Inc, Lippincott-Raven, 1998
51. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:643-652
52. Farah A Interferon-induced depression treated with citalopram [letter]. *J Clin Psychiatry* 2002;63:166-167
53. Dantzer R Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:222-234
54. *William's Textbook of Endocrinology*, Wilson JD, 9th ed. Saunders's Company, 1998: 229-230
55. Kenis G, Maes M Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:401-412
56. Pollak Y, Yirmia R Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for the 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:389-399
57. Capuron L, Dantzer R Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, Behavior, and Immunity* 2003;17: (Suppl)S119-S124
58. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, Licinio J The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002;7:1107-1114
59. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:357-373
60. Anisman H, Merali Z Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 2003;35:2-11
61. Hayley S, Merali Z, Anisman H Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress* 2003;6:19-32
62. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:753-760
63. Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B, Maes M Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* 2001;105:165-174
64. Sin AZ, Roche EM, Togias A, Lichtenstein LM, Schroeder JT Nerve growth factor or IL-3 induces more IL-13 production from basophils of allergic subjects than from basophils of non-allergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:387-393
65. Doksat MK, Savrun M Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-1. *Yeni Symposium* 2002;40:90-99
66. Gönül AS The concept of synaptic plasticity in major depression. *Yeni Symposium* 2003;2:107-108
67. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR *Fundamental Neuroscience*. California: Academic Press, 1999
68. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM *Principles of Neural Science*, 4th Edition. USA: McGraw-Hill, 2000
69. Gönül AS, Akdeniz F Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;5(Ek Sayı 4):51-56

70. Çetin M, Köse S, Ebrinç S, Kıstak A Psikotrop ilaçların klinik etkilerinin değerlendirilmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:159-164
71. Rothschild AJ, Belanoff JK Rapid reversal of psychotic major depression using C-1073 (mifepristone). Poster Presentation ACNP, Puerto Rico, 2000
72. Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K Reduction of substance P after chronic antidepressant treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. Brain Res 1996;739:70-78
73. Schwarz MJ, Ackenheil M The role of substance P in depression: therapeutic implications. Dialogues in Clinical Neuroscience 2002;1:21-29
74. Nutt D Substance P antagonists: a new treatment for depression? Lancet 1998;352:1644-1666
75. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Rupniak NM, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 1998;281:1640-1645
76. Wong ML, Licinio J Research and treatment approaches to depression. Nat Rev Neurosci 2001;2:343-351
77. Maes M Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995;19:11-38
78. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment-resistant depression. Cytokine 1997;9:853-858
79. Connor TJ, Leonard BE Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. Life Sci 1998;62:583-606
80. Quiroz JA, Manji HK Enhancing synaptic plasticity and cellular resilience to develop novel, improved treatments for mood disorders. Dialogues in Clinical Neuroscience 2002;1:73-92
81. Tamminga CA, Manji H Images in neuroscience: depression, III. Am J Psychiatry 2003;160:1
82. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA Neuroscience, Exploring the Brain, Second Edition. USA: Williams & Wilkins, 2001