

Depresyon Etiyolojisi

Majör depresif bozukluğun spesifik nedeni bilinmemektedir. Çoğu psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, majör depresif bozukluk, hem genetik hem de çevresel faktörleri içeren çok faktörlü ve heterojen bir bozukluk grubu gibi görünmektedir.

Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen kanıtlar, erken çocukluk döneminde gelişen depresyonla birlikte, ebeveynlerden çocuklara geçişin genetikten çok psikososyal etkilerle ilişkili görüldüğünü göstermektedir. Ergen başlangıçlı ve yetişkin başlangıçlı depresyon, prepubertal depresyondan daha kalıtsal olsa da, benzer şekilde genler ve çevresel stresörler arasındaki etkileşimi yansıtır.

Genetik

Genetik faktörler majör depresyonun gelişiminde önemli bir rol oynar. İkiz çalışmalarından elde edilen kanıtlar, majör depresyonun %40-50 uyuma sahip olduğunu göstermektedir. Depresyondaki bireylerin birinci derece akrabalarının, genel popülasyona göre depresyon geliştirme olasılığı yaklaşık 3 kat daha fazladır; ancak, depresyon aile öyküsü olmayan kişilerde de ortaya çıkabilir.

Hiçbir spesifik genin kesin olarak tanımlanmadığı iki duyarlılık lokusu tanımlanmıştır. MDD1 lokusu 12q22-q23.2'de bulunur ve erkeklerde majör depresyonla en güçlü şekilde bağlantılıdır. MDD2 lokusu, 15q25.2-q26.2'de bulunur ve erken başlangıçlı veya tekrarlayan depresyon epizodları ile ilişkilendirilmiştir.

Birden fazla genin depresyona yatkınlığı etkilemesi muhtemel olsa da, özellikle birçok antidepressan ilaç serotonini etkileyerek çalıştığı için, serotonin sistemine dahil olanlar araştırmanın odak noktasıdır. 17q11.2'de bulunan SLC6A4 geni, serotonini sinaptik boşluktan aktif olarak temizlemekten sorumlu bir serotonin taşıyıcısını (5-hidroksitriptamin taşıyıcısı olarak da bilinir) kodlar.

SLC6A4 geninin promotor bölgesindeki bir polimorfizm, tekrar elemanları içeren bir 44bp ekleme veya çıkarmadan oluşur. Bu polimorfizmler, uzun bir alel veya kısa bir alel olarak adlandırılır. Caspi ve arkadaşları, kısa alel için homozigot veya heterozigot olan kişilerin, uzun alel için homozigot olan hastalara göre stresli yaşam olaylarıyla ilişkili olarak daha fazla depresif semptomlara ve intihar eğilimine sahip olduklarını bulmuşlardır.

Diğer çalışmalar da serotonin üretimini veya kullanımını kontrol eden genlerin depresyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. TPH2 geni, serotonin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilazı kodlar. Bir TPH2 polimorfizmi olan R441H'nin in vitro çalışması, serotonin üretiminde yaklaşık %80'lik bir kayıp bulmuştur.

Bununla birlikte, bu polimorfizmin klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Zhang ve arkadaşları, allelin majör depresyonu olan bir grup hastada kontrol popülasyonuna göre daha yaygın olduğunu bulmuştur, ancak Garriock ve arkadaşları tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada, majör depresyonlu bir kohortta R441H mutasyonu olan herhangi bir hasta bulunmamıştır -bir kontrol grubu veya bipolar bozukluğu olan bir grupta.

Serotonin reseptörlerini kodlayan ve kromozom 11q23.2'de bulunan HTR3A ve HTR3B bölgelerinin, hem Avrupa hem de Japon popülasyonlarında majör depresyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yamada ve ark, HTR3A ve HTR3B genlerinde yer alan 29 polimorfizmi araştırmış ve kadınlarda depresyon ile ilişkili bir tek nükleotid polimorfizmi bulmuştur.

Hipotalamo-hipofiz-adrenal eksenindeki genler üzerinde yapılan bir çalışma, majör depresyonu olan hastalarda FKBP5 genindeki T aleli için homozigotluğun, antidepresanlara heterozigotluk veya bu konumdaki C aleli için homozigotluktan daha hızlı yanıtla ilişkili olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, T aleli için homozigotluk, depresif atakların artmış nüksetmesiyle de ilişkilidir.

Akiskal ve Weller ve Weissman ve arkadaşları tarafından bildirilen çalışmalarda, depresif bozuklukların etiolojisinde genetik bir bileşen önermektedir. Ailede duygudurum bozukluğu, panik bozukluk veya alkol bağımlılığı öyküsü olan bireyler, majör depresif bozukluk için daha yüksek risk taşırlar.

Çocuklar ve ergenler

Nobile ve arkadaşları, insan trombosit 5-HT alımının, depresyonu olan ve olmayan çocuklarda ve ergenlerde, serotonin taşıyıcı genin (5-HTTLPR) promoter bölgesinin ortak bir genetik varyantı tarafından farklı şekilde etkilendiğini bulmuştur. Depresif kişilerde daha düşük serotonin alımı oranı ve daha düşük serotonin ayrışma sabiti vardı. Birmaher ve arkadaşları, afektif hastalığın başlangıcından önce, aile öyküsüne göre depresyon için yüksek risk altında olan çocukların, serotonerjik bir öncülün (5-hidroksi-L-triptofan) infüzyonuna aynı nöroendokrin yanıt modeline sahip olduğunu bulmuşlardır. Düşük riskli çocuklarla karşılaştırıldığında, yüksek riskli çocuklar ve depresif çocuklar önemli ölçüde daha az kortizol ve kızlarda daha fazla prolaktin salgılar. Bu bulgular, çocuklarda depresyon için bir özellik belirtecinin tanımlanmasını oluşturabilir.

Geç başlangıçlı depresyon

Bazı kanıtlar, geç başlangıçlı depresyonun (60 yaşından sonra) etiyolojik ve klinik olarak farklı bir sendrom olduğunu ve genetik faktörlerin muhtemelen geç başlangıçlı depresyonda erken başlangıçlı depresyona göre daha az rol oynadığını göstermektedir. Ailede depresyon öyküsü, geç başlangıçlı depresyonu olan hastalarda, depresyonu olan genç yetişkinlere göre daha az yaygındır. Bununla birlikte, bulgular tutarsız olsa da, bazı genetik belirteçlerin geç başlangıçlı depresyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu tür işaretler arasında apolipoprotein E, BDNF ve 5-HT taşıyıcı genlerin polimorfizmleri yer alır. İlginç bir şekilde, bu belirteçler sırasıyla bilişsel bozukluk, hipokampal hacim ve antidepresan yanıt ile ilişkilendirilmiştir.

Antidepresan ilaç yanıtı üzerindeki genetik etkiler

Genetik ayrıca majör depresyonun farmakolojik tedavisine yanıtta önemli bir rol oynar. İlaç taşıyıcı gen ABCB1 (bir taşıyıcı glikoproteini kodlayan ve kan-beyin bariyerini aşan bir dizi ilaç için aktif bir akış pompası olarak işlev gören) üzerinde yapılan bir çalışma, 2 tek nükleotid polimorfizmi ile sitalopram, paroksetin, amitriptilin ve venlafaksin ile remisyon elde edilmesi arasında bir ilişki bulmuştur. Ayrıca, insan ABCB1 genine homolog genden yoksun bir fare modelinde, bu mutasyona sahip olmayan farelerdeki ilaç plazma konsantrasyonları

ile aynı olmasına rağmen, fareler, ilaçların 11 gün subkutan uygulanmasından sonra önemli ölçüde daha yüksek sitalopram, venlafaksin veya desvenlafaksin konsantrasyonlarına sahipti.

Seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %40'ı, ilacın olumsuz etkisi nedeniyle tedaviyi kesecek veya ilaçları değiştirecektir. Bir çalışmada, SSRI'lardan cinsel işlev bozukluğu riskinin artmasının 5HT2A ve GHB3 genlerindeki alellerle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sitalopram ile tedaviye yanıt üzerine yapılan bir çalışma, tedavi sonucu ile kromozom 13q14.2'de bulunan ve serotonin 2A reseptörünü kodlayan HTR2A'daki bir belirteç arasında önemli bir ilişki tespit etti. A aleli (bu genin bir intronundaki bir tek nükleotid polimorfizmi), beyazlarda sitaloprama yanıt vermeme olasılığını azaltırken Afrikalı-Amerikalı popülasyonunda azaltmamıştır. Bir AA genotipi, yanıt vermeyen mutlak riskte %16-18'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır.

Stresörler

Majör depresif bozukluk herhangi bir stres olmaksızın ortaya çıksa da, stres ve kişilerarası kayıplar kesinlikle riski artırır. Örneğin, bir ebeveyni 10 yaşından önce kaybetmek, daha sonra depresyon riskini artırır. Depresyonun bilişsel-davranışçı modelleri, olumsuz bilişlerin ve altında yatan ya hep ya hiç şemalarının depresif duyguduruma katkıda bulunduğunu ve onu sürdürdüğünü varsayar.

Kronik ağrı, tıbbi hastalık ve psikososyal stres de majör depresif bozuklukta rol oynayabilir. Yaşlı yetişkinler, tıbbi hastalığı psikolojik olarak rahatsız edici bulabilir ve bu hastalıklar, artan bir morbiditeye, bağımsızlığın azalmasına ve sosyal ağların bozulmasına neden olabilir. Kronik tıbbi hastalıkla ilişkili ağrı gibi kronik rahatsız edici/aversif semptomlar uykuyu ve depresyona yol açan diğer biyoritimleri bozabilir.

Yaşamın sonlarında depresyon için diğer psikososyal risk faktörleri şunları içerir:

- Bozulmuş sosyal destekler
- Bakıcı yükü
- Yalnızlık
- Kayıp
- Olumsuz yaşam olayları

Depresyonun bilişsel-davranışçı modelleri, kişinin bu olayları algılamasına veya bunlara tepkisine ek olarak olumsuz yaşam olaylarının varlığının, depresif semptomların gelişimini ve sürdürülmesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bilişsel depresyon modelleri, olumsuz bilişlerin ve altında yatan ya hep ya hiç şemalarının depresif duyguduruma katkıda bulunduğunu ve onu sürdürdüğünü varsayar. Daha spesifik olarak, bilişsel kırılma-stres modelleri, olumsuz yaşam olayları karşısında, bu olayların nedenleri, kendileri ve gelecekteki sonuçları hakkında olumsuz atıflarda bulunma eğiliminde olan bireylerin (depresyonun umutsuzluk teorisi) depresyon geliştirme olasılığı daha yüksek olabilir. Bunun ergenlik dönemini takiben depresyon oranlarında cinsiyet farklılıklarına potansiyel olarak katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (örneğin, Hyde, Mezulis ve Abramson). Davranış modelleri, depresyonun yanıt-koşullu olumlu pekiştirme eksikliklerinden ve yetersiz sosyal

becerilerden veya kaçma ve kaçınma davranışlarına güvenmekten kaynaklanabileceğini, öyle ki olumsuz yaşam olaylarına yanıt olarak kaçınma davranışları ve buna karşılık gelen olumsuz duygular depresyonun kötüleşmesine yol açabileceğini öne sürmektedir.

Ek olarak, nörokimyasal hipotezler kortizolün ve stresle ilgili diğer maddelerin MSS'deki nöronal ruh hali üzerindeki zararlı etkilerine işaret etmektedir.

Bazı farmakolojik ajanlara maruz kalma, reserpin, beta blokerler ve kortizol gibi steroidler gibi depresyon riskini artırır. Kötüye kullanılan maddeler ayrıca kokain, amfetamin, narkotikler ve alkol gibi majör depresif bozukluk riskini artırabilir. Ancak taciz ajanlarında, depresyonun bir sonuç mu yoksa kolaylaştırıcı mı olduğu belirsizdir.

Risk faktörü etkileşimleri

Araştırmacılar şu anda depresyon gelişiminde genetik savunmasızlık, çevresel stresörler ve beyin yapısal anormallikleri arasındaki ilişkiyi araştırıyorlar. Bir MRI genetik çalışmasında Frodl ve arkadaşları, 5-HTTLPR'nin S alelini taşıyan ve çocuklukta duygusal ihmal öyküsü olan majör depresyon hastalarının, bu faktörlerden yalnızca birine sahip olan hastalara göre daha küçük hipokampal hacimlere sahip olduğunu bulmuştur. Stresin neden olduğu yapısal hipokampal beyin değişikliklerinin, depresyon geliştirme riskinin bir parçası olabileceği ve bu değişikliklerin S-aleli olan kişilerde daha belirgin olduğu sonucuna vardılar.

Fonksiyonel serotonin taşıyıcı destekleyici (5-HTTLPR) ile depresyon gelişimindeki stres arasındaki etkileşimle ilgili çelişkili kanıtlar mevcuttur. Bir 2011 meta-analizi, 5-HTTLPR'nin stres ve depresyon arasındaki ilişkiyi düzenlediğini öne sürmüştür. Daha önce, daha küçük meta-analizler, kanıtların etkileşimin varlığını desteklemediği sonucuna varmıştır.

Nöroendokrin anormallikler ve nörodejeneratif hastalıklar

Nörotransmitter sistemlerindeki olası anormallikler halen araştırılmaktadır. De Bellis ve arkadaşlarına göre, kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında, depresif prepubertal çocuklar uykunun ilk 4 saatinde daha düşük kortizol salgılanmasına sahipti. Adrenokortikotropin, büyüme hormonu ve prolaktinin noktürnal sekresyonu 2 grup arasında farklılık göstermedi.

Yaşlılarda depresyon için potansiyel biyolojik risk faktörleri tanımlanmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar (özellikle Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı), felç, multipl skleroz, nöbet bozuklukları, kanser, makula dejenerasyonu ve kronik ağrı, daha yüksek depresyon oranları ile ilişkilendirilmiştir. Alternatif olarak, büyük, uzunlamasına bir çalışma, yaşamın erken dönemlerinde başlayan depresyonun Alzheimer hastalığı (AH) riskini artırdığını buldu. Araştırmacılar, 1968'de başlayan, Göteborg İsveç'teki Kadınların İleriye Dönük Nüfus Çalışmasından elde edilen verileri kullandılar. Çalışma örnelemi, 1974, 1980, 1992, 2000, 2009 ve 2012'de izlenen 1914-1930 yılları arasında doğmuş 800 kadını (ortalama yaş, 46 yıl) içeriyordu. Veriler, 20 yaşından önce depresyon başlangıcı yaşayan kadınların AH'ye yakalanma olasılığının üç kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (düzeltilmiş HR, 3.41; % 95 CI, 1.78 - 6.54).

Ebeveyn-çocuk ilişkileri

Ebeveyn-çocuk ilişkisi modeli, depresyonu kötü ebeveyn-çocuk etkileşiminin bir sonucu olarak kavramsallaştırır. Depresyonu olan yetişkinler, erken çocukluk döneminde düşük baba katılımı ve annenin yüksek oranda aşırı korumasını bildirmektedir. Ruhsal bozukluğu olan çocuklarda ve ergenlerde ebeveynler, kardeşler ve akranlarla sorunlu ilişkiler yaygındır.

Bir ebeveynde ruhsal hastalık, çocukta ruhsal hastalığı teşvik eden çocuk istismarı ve / veya ihmali bir faktör olabilir. Çocuklukta istismar ve ihmalin yanı sıra bir ömür boyu biriken stresör yükü, hem erken yetişkin hem de geç başlangıçlı depresyon ile ilişkilendirilmiştir.

Hammen ve arkadaşları, anne ve çocukta depresyon tanıları arasında önemli bir zamansal ilişki olduğunu bildirdiler. Aynı zamanda semptomatik anneleri olan, önemli düzeyde strese maruz kalan çocukların, yalnızca karşılaştırılabilir düzeyde strese maruz kalan çocuklardan önemli ölçüde daha fazla depresyonda olduklarını bulmuşlardır.

Annelerin depresyondan kurtulmasının, zamanlamadan bağımsız olarak, çocukları üzerinde sürekli olarak olumlu bir etkisi vardır. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (Depresyonu Rahatlatmak İçin Sıralı Tedavi Alternatifleri) (STAR*D) Çocuk çalışmasında, anneleri depresyondan iyileşme yaşayan tüm çocuklar, ertesini yıl ruh hali ve davranışlarında iyileşme gösterdi; Tedavinin ilk 3 ayında depresyondan kurtulan annelerin çocukları sadece ruh hali ve davranışlarında iyileşme değil, aynı zamanda işlevsellikte de önemli bir gelişme gösterdiler.

Vasküler depresyon

Vasküler depresyon hipotezi, serebrovasküler hastalığın ileri yaşam depresyonuna neden olabileceğini veya katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Aşağıdakiler dahil olmak üzere çeşitli kanıtlar bu hipotezi desteklemektedir:

*Sol taraflı bir inme sonrasında daha yüksek depresyon insidansı

*Depresyonu olan yaşlı erişkinlerde olmayanlara göre iskemik beyaz cevher değişikliklerinin daha yüksek prevalansı

*Depresyon ve koroner arter hastalığı ile depresyon ve diyabet arasındaki çift yönlü ilişki

*Vasküler demansı olan hastalarda Alzheimer hastalığı olanlara göre daha yüksek depresyon oranları

Yararlanılan kaynak: Medscape

Doç.Dr.Murat Eren ÖZEN

Psikiyatri (Ruh Sağlığı ve Hastalıkları) Uzmanı

ADANA