
Depresyon Etiyolojisi

Yard. Doç. Dr. Beyazıt YEMEZ*, Doç. Dr. Köksal ALPTEKİN*

Özet

Toplumda en yaygın rastlanan ruhsal bozukluklardan biri olan depresyonun önemli bir bölümünün pratisyen hekimlerce görülmesi nedeniyle hekimlerin depresyonu tanımlarının yanısıra etiyolojisi hakkında da yeterli derecede bilgi sahibi olmaları ve bu konudaki yeni gelişmeleri yakından izlemeleri önemlidir. Bu yazıda depresyonun etiyolojisi ile ilgili en yerleşik kuramlar ve en çok desteklenmiş bulgular özetlenmiştir.

PSİKİYATRİ DÜNYASI 1998;1:21-25

İnsanlık tarihi kadar eski olan depresif bozukluğun etiyolojisini açıklamaya yönelik görüşler Hippocrates'a (M.Ö. 460-357) kadar gider. O dönemde "kara safra" ya bağlanan depresyonla ilgili çalışmalar günümüzde özellikle moleküler biyoloji ve beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde oldukça yol katetmiştir. Ancak depresyon etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun nedenleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının olması ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir. Aşağıda şimdye kadar ileri sürülen ve en çok kabul gören teoriler, görüşler ve bulgular özetlenmeye çalışılacaktır.

Depresyonun oluş nedenlerini 3 ana başlık altında toplamak mümkündür; Psikososyal, biyolojik ve genetik etkenler.

PSİKOSOSYAL ETKENLER

Tıpta teknik olanaklar gelişinceye kadar birçok ruhsal bozukluğun olduğu gibi depresyonun da oluş nedenleri ancak psikolojik kuramlarla açıklanabilmiştir.

Klasik Psikanalitik Görüş: Depresyonla ilgili ilk psikanalitik görüşler Freud ve K. Abraham'a aittir. Yas ve depresyon arasındaki benzerlikler üzerinde durulmuş ve aralarındaki fark "agresyonun bireyin kendine yönelmesi" modeli ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu kurama göre bir sevgi nesnesinin kaybı sözkonusudur. Kaybedilen kişi introjekte (içe-atım) edilir, yani sevilen kişinin tasarımı benliğin içinde saklanır. Ancak bu kişiye duyulan sevginin yanında bilinçdışı nefret, öfke gibi olumsuz duygular da vardır. Bu duygular nedeniyle (yasdan farklı olarak) kişi suçluluk hisseder, benlik saygısında düşme olur. Ayrıca introjekte edilen kişiye karşı duyulan agresyon-öfke bireyin kendisine yönelir (bu da özkıyım davranışlarının nedeni olarak görülür).

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

Depresyon için öne sürülen "nesne kaybı" kavramı daha sonra genişletilmiştir. Kayıp yalnızca sevilen bir kişi değil, sevilen, değer verilen herhangi canlı-cansız bir nesne veya soyut bir kavram için de kullanılabilir olmuştur. Hatta kayıp gerçek olabileceği gibi gerçek olmayan, kişinin kayıp gibi algıladığı bir durum da olabilir.

*Benlik Psikolojisi'*ne göre insanlarda güçlü, üstün, güvenli, iyi ve sevilen bir kişi olma arzuları vardır. Benliğin narsistik emelleri denilen bu arzular gerçekleşmesi mümkün olmayan düzeyde ise veya gerçekleşmesini engelleyen durumlarla karşılaşıldığında kişinin benlik saygısında düşme olur, bu da depresyona neden olur.

Diğer Psikodinamik Görüşler: Karen Horney'e göre sevgisini göstermeyen ve itici davranan ebeveynlerce yetiştirilen çocuklar güvensiz ve yalnızlık duygularına eğilimlidir. Bu tip çocuklar daha sonraki yaşamlarında eleştiri ve reddedilmelere karşı daha kolay çaresizlik duygusuna kapılıp depresyona girebilirler. Sandor Rado'ya göre depresyon derin bir çaresizlik duygusu ile ilişkilidir. Depresyonun temel özelliği olan anhedonia (zevk alma yetisinin kaybı), kişi kendi becerilerinin farkına varamadığı ya da duygusal tatmin geliştiremediği durumlarda ortaya çıkar. Rado'ya göre şiddetli depresyonda ölmüş olan bir sevgi nesnesine karşı duyulan bilinçdışı düşmanlık duyguları nedeniyle katı süperegonun hastayı cezalandırması sözkonusudur. John Bowlby, bebeğin anneden ayrılığının depresyon ve çaresizlik duyguları geliştirdiği ve bu duyguların yaşam boyu sürebileceği görüşünü öne sürmektedir. Harry Stack Sullivan, depresyonun gelişmesinde olumsuz kişilerarası ilişkilerin rolü üzerinde durmuştur.

Davranışsal-Bilişsel Görüşler :

*Beck'in Bilişsel Kuramı'*na göre depresyonda temel patoloji bilişsel alandadır. Yani bireyin çevresi ve kendisi ile ilgili algılamaları, değerlendirmeleri ve yorumlarında yanlışlıklar-çarpıklıklar-yanlılıklar mevcuttur. Bu kalıplaşmış düşünce şemaları kişide karamsarlık, çaresizlik duyguları uyandırır. Terapide bu bilişsel çarpıklıklar hasta ile birlikte saptanarak değiştirilmeye çalışılır.

Öğrenilmiş Çaresizlik: İlk kez Seligman'ın köpeklerle yaptığı deneye dayanan bu görüş, değişik hayvanlarla, değişik yöntemlerle tekrarlanmıştır. Bu deneye göre eğer hayvan kaçışın olmayacağı bir ortamda sürekli acı veren uyaranlara (elektrik şoku) maruz bi-

rakılırsa bir süre sonra kaçma davranışı veya girişimlerinden vazgeçer. Çünkü ne yaparsa yapsın kaçamayacağını ve çaresiz kaldığını görmüştür. Bu durum insanlardaki depresyona benzerlik gösterir. Sürekli başedemedikleri yaşam olayları ile karşılaşan insanlarda da benzer biçimde çaresizlik duygularının eşlik ettiği bir depresyon gelişir.

Pekiştirme Modeli : Bir davranışçı bilişsel görüşe göre depresyon, uygun ödüllendirilmelerin olmayışı veya uygunsuz tepkilerle karşılaşma ile bağlantılı olarak süregenleşmektedir. Çünkü birey tüm algı ve dikkatini olumsuzlara odaklamıştır. Her olumsuz yaşanan deneyim dış dünyanın olumsuzlarla dolu olduğuna ve bireyin bu olumsuzluklarla başa çıkmakta yetersiz kaldığına ilişkin bir başka kanıt oluşturmaktadır.

Yaşam Olayları ve Çevresel Stres Etkenleri: Stresin çeşitli ruhsal bozukluklara neden olduğu ya da tetiklediği öteden beri bilinir. Son zamanlarda mizaç bozukluklarında yapılan araştırmalar, stresli yaşam olaylarının ilk ataktan önce daha sık görüldüğüne işaret etmektedir. Otoritelere göre yeterli şiddette bir stres beyinde yapısal ve işlevsel uzun süreli hatta kalıcı değişiklikler (nöron kaybı, nörotransmitter düzeyleri, reseptör sayısı ve duyarlılığı, sinaptik bileşke- de değişiklikler) oluşturabilir. Bu değişiklikler kişiyi yeni ataklara karşı daha duyarlı kılar.

Premorbid Kişilik Etkenleri: Bu konuda çok araştırma yapıldığı halde depresyona predispozisyon oluşturan bir kişilik tipi veya kişilik özelliği saptanmamıştır. Yine de bağımlı, obsesif ve histriyonik kişiliklerin depresyona yatkınlık oluşturduğu belirtilmektedir.

BİYOLOJİK ETKENLER

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında biyolojik psikiyatride önemli gelişmeler olmuştur. Monoamin Oksidaz İnhibitörü (MAOI) ve Trisiklik Antidepresan (TCA)'ların bulunmasından sonra dikkatler beyin nörokimyasına çevrilmiştir. Nörotransmitterler ve reseptörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup halen bu alandaki çalışmalar sürdürülmektedir.

Biyojenik Aminler:

1960'lı yıllarda öne sürülen Katekolamin ve daha sonra Serotonin (5-HT) hipotezleri mizaç bozukluklarında biyojenik aminlerdeki değişikliklere odaklanmayı sağlamıştır. Depresyon etiolojisinde özellikle norepinefrin (NE) ve 5-HT etkinliğinde azalma olduğu en çok kabul gören bulgudan biridir.

Norepinefrin: Biyojenik aminlerden NE, mizaç bozuk-

luklarının patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan nörotransmitterlerden biridir. Hem NE hemde 5-HT etkinliğini arttıran TCA'ların yanısıra oldukça özgün noradrenerjik antidepresan ilaçların (örn: desipramin) klinik olarak yararlılığı NE'nin önemini göstermektedir. β adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu ile klinik olarak antidepresanlara verilen yanıtlar arasındaki paralellik bu görüşü destekleyen bir başka bulgudur. Bazı araştırmalarda saptanan diğer bulgular şöyledir: Depresyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) NE düzeyi, idrarda ise NE'nin metaboliti MHPG düzeyinin düşük oluşu. Katekolamin depolarını boşaltarak beyin NE düzeylerini düşüren ilaçların (reserpine, metildopa, propanolol) depresif belirtiler oluşturması gibi.

Serotonin: Depresyonlu hastaların BOS'nda Serotonin'in temel metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin düşük bulunması, 5-HT'nin depresyon patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Özellikle özkiyim sonucu ölen kişilerde yapılan incelemelerde beyindeki 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinin düşüklüğü bu görüşü desteklemiştir. TCA'lardan sonra geliştirilen Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI) depresyondaki klinik yararlılığı ise 5-HT'nin önemini ve değerini arttırmıştır.

Dopamin: Her ne kadar depresyonun patofizyolojisinde NE ve 5-HT kadar önem kazanmamışsa da dopaminin de rolü olduğu öne sürülmüştür. Dopaminin de diğer biyojenik aminler gibi depresyonda azaldığı belirtilmektedir. Özellikle psikomotor yavaşlığı olan ve özkiyım eğilimli depresif hastaların BOS'unda dopaminin metaboliti olan HVA düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu görüşü destekleyen diğer bazı bulgular şunlardır: Dopamin konsantrasyonunu azaltan ilaçlar (örn: reserpine) ve hastalıklarda (örn: Parkinson) depresyon sık görülmektedir. Aksine dopamin düzeyini yükselten tyrosine, amfetamin gibi maddeler depresif belirtileri azaltırlar. Ayrıca dopaminerjik aktiviteyi arttıran antidepresif ilaçların (örn: bupropion, amineptine) klinik yararlılığı bilinmektedir.

Asetilkolin: Janowski'nin öne sürdüğü kolinerjik/noradrenerjik denge bozukluğu hipotezine göre bu nörotransmitterler arasındaki denge, depresyonda kolinerjik etkinlik lehine bozulur. Kolinerjik aktiviteyi arttıran bazı ilaçların depresif belirtiler ortaya çıkarılması ve TCA'lerdeki antikolinerjik etki bu hipotezi destekler.

Monoaminlerle ilgili hiçbir hipotez tek başına tüm depresyonları açıklayamamaktadır. Bazı uzmanlar monoaminerjik düzeyde görülen farklılıkların, dep-

resyondaki olası alt gruplara bağlı olduğu görüşündedir. Bazı araştırmacılar ise nörokimyasal alandaki tutarsızlıkları reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişikliklere bağlama eğilimindedir.

Diğer Nörokimyasal Etkenler: Gama-aminobütirik asid (GABA): Plazma GABA seviyesi, mizaç bozukluğu olan bazı hastalarda düşük bulunmuştur. Ancak bu bulguya depresif hastalarda olduğu gibi manik epizodlarda da rastlanmıştır. Ayrıca düşük GABA düzeyi depresyon düzeldikten sonra da devam ettiği için bu özelliğin mizaç bozukluklarında ancak sınırlı bir değeri olabileceği öne sürülmüştür.

Yeterli veri olmamasına karşın nöropeptidlerin (özellikle vazopressin ve endojen opiatlar) ve ikincil ileti sistemlerinin de (adenylate cyclase, phosphotidylinositol vb.) mizaç bozukluklarının patofizyolojisiyle ilgili olduğu görüşleri öne sürülmüştür.

Nöroendokrin Değişiklikler: Mizaç bozukluklarında endokrin sistemle ilgili çeşitli düzensizlikler saptanmıştır. Nöroendokrin eksenlerin düzenli çalışmasındaki temel yapı olan hipotalamus, biyojenik aminleri kullanan çok sayıda nöronla bağlantılıdır. Bu yüzden endokrin düzensizlikler genelde birincil bir bozukluktan çok, alta yatan, beyinle ilgili bir işlev bozukluğunun yansıması olarak düşünülmektedir. Mizaç bozukluklarında en çok saptanan düzensizlik adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenlerindedir.

Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen: Depresif hastalarda serum kortizol düzeyi yüksekliği biyolojik psikiyatride en eski bulgulardan biridir. Genel olarak kortizol geribildirim düzeneğinde bozulma olduğu görüşü hakimdir. Yapılan araştırmalarda depresyonda Corticotropin Releasing Hormon (CRH)'un fazla salgılandığı, CRH'ye ACTH yanıtının azaldığı ayrıca kortizolün günlük salınma ritminin bozulduğu bildirilmiştir.

Deksametazon Supresyon Testi (DST): Başlangıçta bu test depresyon için tanı koydurucu bir test olarak öne sürülmüşse de sonraki araştırmalarda tüm depresif hastalarda pozitif sonuç vermediği ve yalnızca depresyona özgü olmadığı, çeşitli ruhsal bozukluklarda da pozitif sonuçlar verdiği için değerini kaybetmiştir. Yine de DST pozitif olguların nüks olasılığını göstermesi açısından önemli olabileceği vurgulanmaktadır.

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Eksen: Tiroid hastalıklarında duygu durumu ile ilişkili belirtiler sık görülür. Ayrıca çok sayıda araştırmada mizaç bozukluğu olanların tiroid ekseninde düzensizlikler saptanmış-

tır. Bu yüzden bu hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak yapılması önerilmektedir. Major depresyonu olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde TRH'ye TSH yanıtının azaldığı saptanmıştır. Ancak bu test de DST'de olduğu gibi yalancı pozitiflik verebildiği için tanı koydurucu olmaktan uzaktır. Tiroid ekseninde görülen düzensizliği açıklamaya çalışan görüşlerden biri, bu hastalarda tiroid bezini etkileyen otoimmün bir bozukluğun olduğu şeklindedir.

Büyüme Hormonu (BH): Depresif hastalarda uykunun indüklediği büyüme hormonu salgılanmasında azalma olduğu, ayrıca BH'nin Clonidin'e (Catapres)'e yanıtında küntleşme olduğu bildirilen sonuçlardır.

Melatonin: Depresif hastalarda nokturnal melatonin düzeyinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

EEG Değişiklikleri: Depresyon olgularının uykusu EEG'lerinde sıklıkla bozukluklar görülür. En sık bildirilenler uykusu latansında (uykuya dalma süresi) uzama, REM latansında (uykuya daldıktan REM döneminin başlamasına kadar geçen süre) azalma, ilk REM periodunda uzama ve anormal delta uykusudur. Ayrıca uykusu sürekliliğinde bozulma sıkça görülür.

Biyoritm: Depresyonun etiyolojisini açıklamaya çalışan görüşlerden biri de depresyonda normal sirkadiyen ritmin bozulduğudur. Depresyondaki uykusu düzensizlikleri ve tedavi amacıyla kullanılan uykusu deprivasyonunun depresyona iyi gelmesi bu görüşü desteklemektedir.

İmmün Sistem: Depresif hastalarda olduğu gibi üzüntülü bir yaşam olayı yaşayan kişilerde de immün sistemin baskılandığı saptanmıştır. İmmünolojik bozuklukların birincil olmaktan çok kortizol artışı veya hipotalamik düzensizliklere ikincil geliştiği görüşü hakimdir.

Beyin Görüntüleme: Biyolojik psikiyatrideki en önemli ilerlemelerden biri de beyin görüntüleme tekniklerinin geliştirilmiş olmasıdır. Bu alandaki çalışmalar henüz yetersizdir, ve saptanan bulgularda farklılıklar görülmektedir. En belirgin bulgular şöyle özetlenebilir. Bilgisayarlı Tomografi ile yapılan çalışmalarda ventriküler genişleme saptanmıştır. Bu bulgu daha çok psikotik özellikli major depresyonda, bipolar bozukluklarda ve erkeklerde saptanmıştır. Manyetik Rezonans Görüntüleme ile yapılan çalışmalarda caudate çekirdeklerde ve frontal lobda küçülme bulunmuştur. SPECT ve PET ile yapılan çalışmalarda beynin totalinde (özellikle frontal alanda) serebral kan

akımında azalma saptanmıştır. Son yıllarda mental bozuklukların araştırılmasında kullanılmaya başlanan Manyetik Rezonans Spektroskopi ile yapılan çalışmalarda; mizaç bozukluklarında membran fosfolipid metabolizması düzensizliği olduğu hipotezini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

GENETİK ETKENLER

Yapılan araştırmalar, mizaç bozukluklarında kalıtımın önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Kalıtımın rolü bipolar bozuklukta, ünipolar depresyondan daha güçlüdür. Depresyonun genetiği ile ilgili veriler aile, evlatlık ve ikiz çalışmalarına dayanmaktadır:

Aile Çalışmaları: Major depresyonu olanların birinci derece akrabalarında major depresyon görülme riski normal popülasyona göre 2-3 kez fazladır. Bu oran akrabalık derecesi yakınlaştıkça artmaktadır.

Evlatlık Çalışmaları: Bu alandaki çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Biyolojik ebeveynlerinde mizaç bozukluğu olan çocuklarda - onları evlatlık alan ebeveynlerde bir mizaç bozukluğu olmaması durumunda dahi depresyon geliştirme riski normal popülasyona göre daha fazla bulunmuştur. Bir başka araştırma da kalıtımın lehine sonuçlar elde edilmiştir; mizaç bozukluğu olan evlatlık edinilmiş çocukların biyolojik ebeveynlerinde mizaç bozukluğu yaygınlığı, evlatlık edinilmemiş mizaç bozukluklu çocukların ebeveynlerinki ile yakındır.

İkiz Çalışmaları: Monozigot ikizlerde major depresyon konkordansı (eş hastalanma riski) %50 civarında iken dizigot ikizlerde bu oran %10-25 civarındadır. Bu fark depresyonda kalıtımın rolü olduğunu destekleyen güçlü bir bulgudur.

SONUÇ

Depresyon etiyolojisi ile ilgili çok sayıda hipotez ileri sürülmüş, çeşitli bulgular saptanmıştır. Genel görüş depresyon etiyolojisinin çoğul etkenli olduğudur. Çoğu olguda genetik, biyolojik ve psikososyal etkenlerin birbiriyle etkileşmesi olasıdır. Örneğin bir yakınının kaybetmiş ya da işinde iflas etmiş birinde olumsuz bilişsel süreçlerin işlenmesi, bu bağlamda nörotansmitterlerde değişiklikler olması ve genetik bir yatkınlığı varsa depresyona girmesi gibi. Tıptaki hızlı gelişmelere paralel olarak umarız depresyon etiyolojisi yakın bir tarihte daha iyi bir şekilde aydınlanacaktır.

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

1. Akiskal HS. (1995) Mood Disorders: Introduction and Overview. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6. baskı, cilt 1, HI Kaplan, BJ Sadock (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, s. 1067-1079.
2. Aydın H, Bozkurt A, Özgen F. (1993) Duygudurum Bozukluklarının Genetik Yönü, Depresyonla İlgili Nörofizyolojik ve Nöroanatomik Çalışmalar. Depresyon Monograf-ları Serisi 3. E Köroğlu (Ed), Hekimler Yayın Birliği, Anka-ra, s. 135-152.
3. Bayraktar E, Saygılı R. (1993) Depresyonun Biyokimyası . Depresyon Monograf-ları Serisi 4. E Köroğlu (Ed), Hekim-ler Yayın Birliği, Ankara, s.157-174.
4. Ceylan E, Abay E. (1988) Nörotransmitterler ve Depres-yon. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
5. Çevik A, Volkan V. (1993) Depresyonun Psikodinamik Eti-yolojisi. Depresyon Monograf-ları Serisi 3. E Köroğlu (Ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, s. 109-122.
6. Doğan O. (1995) Depresyonun Etiyolojisi. Depresyon. M Bekaroğlu (Ed). İnkilap Matbaacılık, Trabzon.
7. Gabbard GO. (1995) Mood Disorders: Psychodynamic Etiology. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6. bas-kı, cilt 1, HI Kaplan, BJ Sadock (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, s. 1116-1123.
8. Gadde KM, Krishnan KRR. (1994) Endocrine Factors in Depression. Psychiatric Annals, 10:521-524.
9. Green AI, Mooney JJ, Posener JA, Schildkraut JJ. (1995) Mood Disorders: Introduction and Overview. Compre-hensive Textbook of Psychiatry, 6. baskı, cilt 1, HI Kaplan, BJ Sadock (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, s. 1089-1101.
10. Işık E. (1991) Duygulanım Bozuklukları - Depresyon ve Mani. Boğaziçi Matbaası, İstanbul.
11. Köknel Ö. (1989) Depresyon. 1.Basım. Altın Kitaplar, İs-tanbul.
12. Merikangas KR, Kupfer DJ. (1995) Mood Disorders: Ge-netic Aspects. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6. baskı, cilt 1, HI Kaplan, BJ Sadock (Eds), Williams & Wil-kins, Baltimore, s. 1102-1115 .
13. Öztürk O (1990) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 3. baskı. Ev-rim, İstanbul.
14. Sungur MZ. (1993) Depresyonun Kognitif Teorisi. Dep-resyon Monograf-ları Serisi 3. E Köroğlu (Ed), Hekimler Ya-yın Birliği, Ankara, s. 123-134.
15. Tarhan N, Çetin M. (1993) Depresyonda Biyolojik Gö-s-tergeler. Depresyon Monograf-ları Serisi 4. E Köroğlu (Ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, s. 175-200.