

# Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler

## *Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors*

Zeynep Kotan<sup>1</sup>, Aslı Sarandöl<sup>2</sup>,  
Salih Saygın Eker<sup>1</sup>, Cengiz Akkaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

<sup>2</sup> Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

<sup>3</sup> Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

### ÖZET

Yaygın bir psikiyatrik bozukluk olan depresyon patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir. Depresyonun biyolojik etiolojisi hakkında geliştirilen kuramlardan monoamin hipotezi ve nörotransmitter reseptör hipotezine son yıllarda depresyonun nöroplastisite hipotezi eklenmiştir. Nöroplastisite, çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır. Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Beyin görüntüleme çalışmaları; depresyonlu olgularda hipokampal hacim azalması olduğunu göstermektedir. Bu durum hipokampustaki nörogenез ve nörotrofik faktör ekspresyonunda stresle indüklenen değişikliklere bağlı olabilir. Farmakolojik ve somatik antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenезi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu arttırmakta, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebilmektedir. Depresyonda üzerinde en çok çalışılan nörotrofik faktör olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin depresyon durumunda azaldığı yönünde veriler mevcuttur. Pek çok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan yaklaşımlar için "son ortak yol" olduğunu ileri sürmekte ve kronik antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörogenезi hızlandırdığını; plastisite ve nöronal hayatta kalımda rolü olan nörotrofin iletiliç yolları düzenlediğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Depresyon, nöroplastisite, beyin kaynaklı nörotrofik faktör

### ABSTRACT

Depression is a common psychiatric disorder. There is still very little known about the neurobiological alterations that underlie the pathophysiology of depression. Recently, neuroplasticity hypothesis is added to monoamine hypothesis and neurotransmitter receptor hypothesis which are among the theories about the biological etiology of depression. Neuroplasticity can be defined as alterations in structural properties and functions of neurons and synapses depending on various internal and external stimuli. Neurotrophic factors are molecules important for development and protection of neurons. The neuron needs the neurotrophic factors synthesized by itself for survival, differentiation and neuroplasticity. Hippocampus is one of the brain regions with highest level of neuroplasticity. Brain imaging studies reveal that there is hippocampal volume reduction in depression. This reduction may be due to stress induced alterations in neurogenesis and neurotrophic

factor expression in hippocampus. Pharmacologic and somatic antidepressant treatments increase adult hippocampal neurogenesis and neurotrophic factor expression and reverse effects of stress on hippocampal atrophy. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is the mostly studied neurotrophic factor in depression. There are data about decreased levels of BDNF in depression. Many studies suggest that BDNF is the "common final pathway" for actions of different antidepressants and chronic antidepressant treatment can enhance neurogenesis in adult hippocampus regulating plasticity and neurotrophin signalling pathways important in neuronal survival.

**Keywords:** Depression, neuroplasticity, brain derived neurotrophic factor

### **Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1: 22-35**

Çevrimiçi adresi/ Available online at : [www.cappsy.org/archives/vol1/](http://www.cappsy.org/archives/vol1/)

Online yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2009 / June 30, 2009

### **Yazışma Adresi / Correspondence**

Aslı Sarandöl, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Bursa , Turkey

E-mail: [asli@uludag.edu.tr](mailto:asli@uludag.edu.tr)

**D**epresyon, dünya nüfusunun yaklaşık %21' ini etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını ön görmektedir. Depresyonun pek çok alt tipi olmakla beraber, majör depresif bozukluk en sık tanı konulan tiptir. [1] Major depresif bozukluk (MDB), psikolojik, davranışsal ve fizyolojik belirtiler sergileyen heterojen bir bozukluktur. MDB patofizyolojisinin altında yatan nörobiyolojik değişiklikler hakkında halen çok az şey bilinmektedir. [2]

## **Depresyonun Biyolojik Etiyolojisi**

Depresyonun biyolojik etiolojisi hakkındaki ilk kuram 1970'li yıllarda geliştirilen, depresyonun başta noradrenalin (NA) ve serotonin (5 HT) olmak üzere monoamin nörotransmitterlerin yetersizliğine bağlı olduğunu ileri süren "Monoamin Hipotezi" ne dayanmaktadır. Bunun kanıtı oldukça basittir. Bu nörotransmitterleri tüketen belirli ilaçlar depresyona yol açabilmektedirler. O dönemde bilinen antidepresanların (trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri) her ikisinin de bu nörotransmitterleri güçlendiren farmakolojik etkileri vardır. Dolayısıyla, düşünülen monoamin nörotransmitterlerin "normal" miktarının, belki bilinmeyen bir hastalık süreci, stres veya ilaçlarla bir şekilde tükendiği ve bu şekilde depresyon belirtilerine yol açtığı yönündedir. MAO inhibitörleri, monoamin nörotransmitterleri parçalayan MAO enzimini inhibe ederek; trisiklik antidepresanlar da monoamin taşıyıcı pompalarının bloke ederek sinaptik aralıkta monoamin nörotransmitterleri arttırma yolu ile depresyonun iyileşmesini sağlarlar. Monoamin hipotezi, depresyon için aşırı basit bir hipotez olsa da dikkatleri noradrenalin, dopamin ve serotonin monoamin nörotransmitterlerine çekmesi ve bilinen antidepresanların bu üç monoamin nörotransmitter sisteminden biri veya daha fazlasında nörotransmisyonu arttırıcı yönde etkili olmasını sağlayan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlaması nedeniyle çok değerli

olmuştur.[3] Üç anahtar kimyasal taşıyıcı sisteminin kendi aralarındaki karmaşık bağlantılar, birçok noktada başka taşıyıcı sistemlerinin katkıları ve araya girmelerine de açıktır. Bütün bu bağlantılar ve etkileşimler sinaptik homeostasisin ne kadar çok yönlü ve karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. 5-HT, NA ve DA dışında asetil kolin, gama amino-bütirik asit ve glutamat da depresyon patogenezinde rol alan nöral iletilicilerdendir.

Klinik uygulamada ortaya çıkan bazı sorunlar monoamin hipotezinin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu hipotezin açıklamada yetersiz kaldığı noktalar şu şekilde özetlenebilir:

1. Antidepresan ilaçlar verildikten sonra birkaç saat içinde sinaptik aralıkta ve sinaps öncesi nöron içindeki kimyasal iletilici miktarları artar. Oysa klinik düzelmenin ortaya çıkması için 1–4 hafta süre geçmesi gerekir.
2. Mianserin ve iprindol gibi monoaminlerin geri alınmasına etkili olmayan birçok bileşik antidepresan özelliklere sahiptir.
3. Monoaminlerin geri alınmasını inhibe eden amfetaminler ve kokain gibi bileşiklerin antidepresan özellikleri yoktur.

Bu veriler antidepresan etkinin mekanizmasının sadece sinaptik aralıktaki monoamin miktarlarının artırılmasıyla açıklanamayacağını göstermektedir. Bu yüzden teorik düşünceler ve araştırmalar monoamin miktarlarından, antidepresanların uzun süreli kullanımı sonrası ortaya çıkan ikincil reseptör değişikliklerine yönelmiştir. "Nörotransmitter Reseptörü Hipotezi" bu çalışmaların sonucunda oluşmuştur. [4] Bu hipotez, kilit monoamin nörotransmitterlerin reseptörleriyle ilişkili bazı şeylerin yolunda gitmediğini ileri sürer. Buna göre, monoamin nörotransmitterlere ait reseptörlerin anormalliği depresyona yol açar. Nörotransmitter reseptörlerindeki böyle bir bozukluk, monoamin nörotransmitterlerin depresyonuna, reseptörlerin kendilerindeki anormalliklere veya nörotransmitterin mesajının reseptörden daha sonraki olaylara iletilmesindeki sinyal iletimi problemlerine bağlı olabilir. Monoaminlerin ve reseptörlerinin görüntüde normal düzeyde olmalarına karşın, bu sistemlerin normal olarak yanıt vermediğine ilişkin artan miktarda kanıtlar bulunmaktadır. Gen regülasyonunu kontrol eden intraselüler transkripsiyon faktörlerinin oluşumuna yol açan ikinci haberci sistemler, monoamin sistemlerinin yetersiz çalışmasını açıklayabilirler. "Gen Ekspresyonunun Monoamin Hipotezi", monoamin düzeylerinin ve monoamin reseptörü sayılarının görüntüde normal olmalarına karşın, monoaminlerin kendilerinin ve reseptörlerinin distalindeki moleküler kaynaklı bir yetersizlik biçimini ileri sürmektedir. Monoamin reseptörlerinden sinyal iletimindeki olası bir bozukluğun yeri olarak önerilen bir aday mekanizma, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) hedef genidir. [3]

Depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, tek uçlu depresyonda ve uzun süre depresyon geçiren hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenirken; genç, daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi kısa olanlarda hipokampus hacminde bir değişiklik olmaması depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişimler kadar, hipokampus gibi önemli santral bölgelerde

yapısal değişiklikler ve dejenerasyonlarla da ilişkili olabileceği gerçeğine işaret etmektedir. [5] Bu gözlemlerden hareketle 1990'ların ikinci yarısından itibaren depresyonun etki düzeneği nöroplastisitede değişiklik ile açıklamaya çalışılmış ve "Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi" ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu sinaptik aralığa salıverilen nörotransmitterlerin miktarı, metabolizması ve postsinaptik bölgeyi reseptörler aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu yeniden şekillenme beyin nöroplastisitesinde değişimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Antidepresan tedavi, depresyon sırasında bozulan monoaminerjik dengeyi sağlamanın yanı sıra öncelikli olarak yeniden şekillenmeyi eski konumuna getirir. [6]

## Stres ve Depresyon

Depresyonun başlaması ve sürmesinde stresin önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir. Ancak çevresel stresörlerin depresyondaki etkisi de genetik yatkınlıktan etkilenir. Çünkü genetik yatkınlık, sadece depresyona eğilimli oluşu değil, aynı zamanda bireyin strese cevabının doğasını ve hatta stresli olaylara maruz kalma ihtimalini bile değiştirebilir. Depresyon ataklarından önce birçok kez şiddetli bir stresörün olduğu ve erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlerin erişkin hayatta depresyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Genetik ve genetik olmayan (erken yaşam olayları gibi) faktörlerin birbirlerini tamamlayıcı biçimde, perinatal periyottan peripubertal periyoda kadar uzanan bir gelişimsel dönem boyunca etkileşerek, bireyin depresyona yatkınlığını veya çevresel stresörlere karşı kırılganlığını arttırdıkları düşünülmektedir. Hatta annenin gebeliği süresince yaşadığı stres ve anksiyetenin bile hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen hiperaktivitesi vasıtasıyla çocuğun beyin gelişimini etkileyebileceği ve ileride depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmektedir. [7]

İnsan beyni 100 milyar nöron ve bunun 10 katı kadar glia hücresi içermektedir. Hücreler fonksiyonel birimler şeklinde organize olmuştur ve her birinin kendine özgü rolleri vardır. Her hücre aynı genetik materyale sahip olmakla beraber, farklılaşma yoluyla genotipin farklı porsiyonlarını aktif olarak kullanarak değişik işlev ve özellikler sergiler. Nöronların çoğunluğu doğum esnasında bulunmakla beraber doğumu takip eden 3 yıl içinde nöronal göç, aksodendritik projeksiyon, miyelinizasyon, sinaptogenez ve nörokimyasal farklılaşma oluşur. Beyin geliştikçe nöronlar, kimyasal "mikroçevresel" uyarılara cevap olarak göç eder ve farklılaşır. En önemli uyarılar nörotransmitter reseptör araçlı iletilerdir. Bu yüzden beyin organizasyonunda "stres cevabı" çok önemlidir. Gerçek ya da algılanan tehlikeye verilen adaptif fizyolojik yanıtlar serisi; beyin, otonomik sinir sistemi, HPA eksen ve immün sistemde karmaşık, interaktif nörofizyolojik reaksiyonları içerir. Stres; belli bir süre, sıklık ve şiddette olduğunda değişim başlar. Stres cevabına aracılık eden nörokimyasal sistemler değişerek gelecekteki stresörlere karşı daha duyarlı hale gelir. Nörokimyasal olaylar zinciri, gen ekspresyonunun değişimi ile sonuçlanır. Yeni gen ürünleri, duyarlılık, öğrenme, bellek süreçleri ile gelişmekte olan beyindeki

farklılaşma ile ilişkili yapısal kalıcı değişikliklere yol açar. Nörotransmitterlerin gelişmekte olan beyindeki ana nörogelişimsel süreçlerde önemli rolleri vardır. Çocuklukta katekolamin aktivitesinde travma ile ilişkili değişimler beyin gelişimini etkileyerek beynin işlevlerini bozabilmektedir. Prenatal ya da maternal travmatik stresin nörogelişim üzerinde önemli etkisi olduğuna dair deliller de mevcuttur. Genel olarak, travma ne kadar erken oluşmuş ve şiddetliyse, nörogelişim o ölçüde bozulacaktır. [8]

Genetik olarak yatkın bireylerde, hipokampustaki stresle indüklenen değişimlerin depresyon gelişiminde ana etken olabileceği söylenmiştir. Hipokampusun deklaratif bellek ve uzamsal öğrenmedeki rolü ortaya konmuş olup MDB hastalarında bu hipokampus-bağımlı bilişsel işlevlerde bozukluk olması, depresyonda hipokampus disfonksiyonunun rolü olduğunu desteklemektedir. [9] Yeni veriler hipokampusa ek olarak prefrontal korteksin depresyon nöropatolojisindeki önemini vurgulamaktadır. Prefrontal korteks, stres aracılı nörotoksinite ile ilişkili olabilir ve direk olarak hipokampus ile bağlantılıdır. [8]

MDB epizotları yüksek glukokortikoid seviyelerine ve hipokampusta stresle indüklenen morfolojik hasara yol açmakta; bu da HPA eksen aktivite artışı ve hipokampal atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Son zamanlardaki veriler erişkin hipokampal nörogenezin HPA ekseninden etkilendiğini; hipokampal hacim, morfoloji ve nörogenezde stresle indüklenen azalmaların glukokortikoid-bağımlı olabileceğini göstermektedir. Hipokampal disregülasyonun moleküler ve hücresel temelini araştıran çalışmalar hipokampal nöronal plastisite de rolü olan nörotrofik ve nörojenik mekanizmalara odaklanmıştır. Beyin görüntüleme çalışmaları; MDB'li olgularda hipokampal hacim azalması olduğunu göstermektedir. Bu durum hipokampustaki nörogenez ve nörotrofik faktör ekspresyonunda stresle indüklenen değişikliklere bağlı olabilir. Antidepresan tedaviler erişkin hipokampal nörogenezi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu arttırmakta, dolayısıyla stresin hipokampal atrofi üzerine olan etkisini durdurup geriye döndürebilmektedir. [9]

## Nöroplastisite

İnsandaki nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamın ikinci trimesterinin sonunda oluşur. Nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve doğum esnasında büyük ölçüde tamamlanmış olur. Doğumu izleyerek 6 yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. Ondört yaştan başlayarak sinaps sayılarında giderek bir azalma gözlenir. [3] Bu azalma yavaşlayarak yaşam boyu devam eder. Sinaps sayılarında azalma yaşanırken nöronların kendilerini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması devam eder. Eskiden sinaps sayılarında azalmanın yanı sıra nöronların kendilerini yenileme yeteneklerinin de kaybolduğuna ve yeni nöronların oluşmadığına inanılırken bugün bu düşüncenin tam aksi kanıtlanmıştır.

Santral sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı

olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt "sinaptik plastisite" olarak da adlandırılabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak "öğrenme" yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen "uzun dönem potansiyalizasyonu" (long-term potentiation=LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir.

Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir:

- a. Dendritlerde dallanmanın azalması veya artması
- b. Dendritlerde kırılma
- c. Dendrit boylarında uzama
- d. Yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması
- e. Var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması)
- f. Yeni nöron oluşumu (Nörogenez)
- g. Nöron ölümü (Apoptoz)
- h. Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler
- i. Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde değişiklikler
- j. Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması
- k. Mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler
- l. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler

Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile santral sinir sisteminde primer olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir. Sonuçta oluşan nöroplastisitenin niteliği ve ortaya çıkaracağı yeniden şekillenme de bu etkenlere bağlıdır.[10] Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nörogenizde artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenizde azalmaya neden olur.[3,11]

## Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküllerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücre hayatta kalımını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör

etkiler de göstermektedirler. Bu işlevleri hücre zarı reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirmektedirler.[12] İlk nörotrofik faktör olan nöron büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini araştıran çalışmaların sonucunda bulunmuştur. NGF, hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminallerindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra retrograd taşıma ile geriye doğru taşınmaktadır. Bu sistem diğer endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farklılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde görev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir. Bir başka deyişle, nöron yaşamak, farklılaşmak ve nöroplastisite için kendi salgıladığı nörotrofik faktörlere gereksinim duymaktadır.[13]

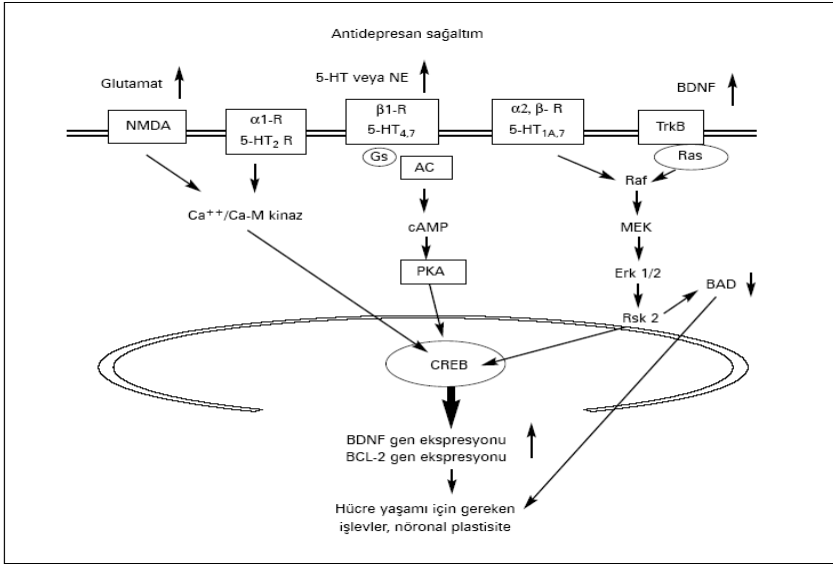
Nörotrofik faktörler arasında en iyi tanımlanmış grup nörotrofinler olarak adlandırılan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöron büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4)'ten oluşan gruptur.[12] Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. P75 Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk B reseptörüne; NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır. Nörotrofik faktörler reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörleri ile beraber hücre içine alınmaktadır.[13]

Bugün, nörotrofik faktörlerin çoğunun etkilerini şu yolları etkileyerek gösterdiklerine inanılmaktadır: Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) döngüsü, fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K)-Akt döngüsü ve fosfolipaz C döngüsü. MAPK döngüsünün aktivasyonu, önemli bir proapoptotik protein olan Bad fosforilasyonunun indüklenmesi ve majör antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. Bu etkide cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB) önemli role sahiptir.[8] CREB, cAMP'nin genetik transkripsiyondaki pozitif etkisini artıran bir proteindir. CREB, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve bazı proteinlerin genetik transkripsiyonunu hızlandırır. Gen transkripsiyonunun artması ile nöroplastisite için gerekli olan nörotrofinlerin ya da ilgili bazı proteinlerin üretimi artar. Uzun dönem antidepresan tedaviyle hipokampusta CREB düzeylerinin arttığı ve CREB'in indüksiyonu için geçen sürenin antidepresan etkinin ortaya çıkması için gereken 10-21 günlük süreye denk düştüğü gözlenmiştir (Şekil 1). Hipokampusta CREB ve BDNF'nin etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayacağı bildirilmiştir. Antidepresanların hipokampusta CREB ve BDNF'yi aktive ettikleri ve bunun hipokampusu yüksek glukokortikoid seviyesi gibi stres verici uyarılardan koruduğu saptanmıştır.[12]

## Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Depresyon ile ilgili araştırmaların sonucunda BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha fazla öne çıktığı görülmektedir. BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. Beynin gelişim döneminde im-

matür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar. Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler.[12] Sıçanlarla yapılan bir çalışmada korteksten elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişiminin arttığı gözlenmiştir.[14] Yine sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada ise striatumdaki hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücelere nörotoksin uygulanmış ve implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gözlenmiştir .[15] Elde dilden bu sonuçlar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi ve nöroplastisite ile ilişkisi olduğu görüşünü desteklemektedir.[12]



**Şekil.1.** Hücre içi sinyal yolları (12)

BDNF, özellikle hipokampus ve korteksteki nöronlar tarafından üretilmektedir. Sinaptik transmisyon ve hüresel uyarılabilirliği etkileyerek adaptif davranışlar ve öğrenme ile ilgili bir mekanizma olan LTP gibi sinaptik değişiklikleri modüle etmektedir. Hipokampusta BDNF düzeylerini hızlıca artıran iki uyarıcı egzersiz ve öğrenmedir. Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere transportunu ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını stimüle etmektedir. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalımına da etkili olmaktadır.[9]

Çeşitli hayvan modellerinde hem akut hem kronik stresin BDNF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hayvanlarda kronik stresin limbik beyin yapılarında atrofiye yol açtığı da bilinmektedir. Bu duruma nöronal aktivite, stres cevabı ve adaptasyonda kritik rolleri olduğu bilinen mineralokortikoid,



glukokortikoid ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılık eder. Stres nedeniyle kortizol ve glutamat gibi eksituar nörotransmitterlerin salınımı, reseptör sonrası döngülerin aktivasyonuna ve mitokondri aracılığıyla salınan kaspazlar yoluyla nekrotik ya da apoptotik hücre ölümüne yol açar. Mitokondri zarı üzerinde yer alan proapoptotik ve antiapoptotik proteinler arasındaki denge hipokampal nöron hayatta kalımı açısından kritik öneme sahiptir. Bu noktada BDNF'nin antiapoptotik bir protein olan Bcl-2'yi artırıcı etkileri dikkat çekicidir. BDNF, Trk B reseptörlerine bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive etmekte ve bunun sonucunda artan CREB transkripsiyonu sinaptik plastisite ve nöron hayatta kalımı için gereken Bcl-2 sentezini artırmaktadır.

Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksituar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre değişiklikleri ve nörogenizin sekonder olarak baskılanmasını içermektedir. Depresyonun nörotrofin hipotezine göre, BDNF; plastisiteyi modüle etmesi, hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri artırması nedenlerinden dolayı majör öneme sahiptir.[16] Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir.[17]

BDNF'yi kodlayan gende sık rastlanan bir polimorfizm "Val" ve "Met" allelleri oluşturmaktadır. Bu polimorfizm, BDNF'nin hücre içi iletim ve salınımını etkilemektedir. Met alleleline sahip olanların hipokampuslarının doğumdan itibaren göreceli olarak küçük olduğu; dinlenme durumunda hipokampal hipoaktivite, öğrenme esnasında hipokampal hiperaktivite gözlemlendiği ve hipokampal bellek fonksiyonlarının azaldığı saptanmıştır. Bu durum hipokampusun strese duyarlılığındaki artışa katkıda bulunabilmektedir. [18]

Depresyon ve BDNF arasındaki ilişkiye değinen klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Pek çok çalışmada [19-23] tedavi almayan majör depresyon hastalarının serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Literatürde BDNF düzeyleri ile özkıyım davranışı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda özkıyım girişiminde bulunan depresif hastaların bulunmayanlara ve kontrollere kıyasla düşük BDNF düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır.[24,25] Çalışmalar düşük BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi ya da elektrokonvulsif tedavi sonrası yükseldiğini saptamaktadır.[26-30] Pek çok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörogenizi hızlandırdığını; plastisite ve hücre hayatta kalımda rolü olan cAMP ve nörotrofin iletiliç yoluyla düzenlediğini göstermektedir. CREB ve BDNF antidepresanlara verilen terapötik cevabın anahtar öğeleridir.[16]

## Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), pek çok dokuda endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve damar geçirgenliğini indüklemeye özelliklerine sahip olan anjiyogenik bir sitokindir. VEGF, makrofajlar, keratinositler, T hücreleri, böbrek ve düz kas hücrelerinin yanı sıra çeşitli tümör hücreleri tarafından da üretilir. [31] VEGF'nin, erişkin hipokampusunda nörogenez ve nöron proliferasyonunu kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır.[32] VEGF, apoptozu inhibe ederek ve ilgili vasküler-nöronal ağların gelişimini indükleyerek beyinde nöronlar açısından koruyucu bir faktör olup, öğrenme ve bellek gibi hipokampal süreçlerde rolü olan sinaptik plastisite ve sinaptik transmisyonunda da rol alır.[33, 34] Stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı [35] ve elektrokonvulsif tedavi sonrası VEGF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. [36]

İnsan VEGF geni kromozom 6p21.3'te lokalizedir. Genin promotör bölgesinde yer alan bazı polimorfizmlerin amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. İga ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MDB hastalarında periferik lökositlerde kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyede VEGF ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Antidepresan tedavi sonrası artmış olan seviyeler düşmüş ve azalma süresinin klinik iyileşme ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. [37] Bir başka çalışmada ise tedavi edilmiş depresyon hastaları ve kontrol grubu arasında plazma VEGF seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. [38] Yine bir başka çalışmada ise depresif hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum VEGF seviyelerinde farklılık saptanamamış olmakla birlikte, VEGF'nin duygudurum bozukluklarının çeşitli alt tiplerinde rol alabileceği belirtilmiştir.[39] Kahl ve arkadaşlarının çalışmasında sınır kişilik bozukluğu eş tanımlı MDB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum VEGF seviyelerinin arttığı saptanmış ve bu artışın depresyonda görülen endokrin değişikliklere benzer şekilde koruyucu bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. [40]

## Diğer Nörotrofik Faktörler

NT-3, hipokampusun dentat girusunda yoğun olarak bulunan bir nörotrofik faktördür. MDB'li yaşlı hastaların serebrospinal sıvılarında [41] ve özkıyım kurbanlarının hipokampuslarında [42] artmış olarak bulunmuştur. Preklinik çalışmalar sıçan hipokampusunda tekrarlayan stres sonrası artmış NT-3 ekspresyonu tespit etmiştir ancak zıt veriler de mevcuttur.[9] NGF'nin de erişkin beyinde hücre hayatta kalma ve sinaptik plastisite üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak antidepresan etki mekanizmasındaki rolü tam olarak belirlenememiştir. [43]

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), santral sinir sisteminde büyümeyi kolaylaştırıcı etkileri olan bir polipeptid hormondur. Primer olarak karaciğerde sentezlenip kan dolaşımına katılmakla beraber, santral sinir sisteminde de üretilmektedir. Kan beyin bariyerini geçtiği için hem dolaşımdaki hem de endojen olarak sentezlenen IGF-1, hipokampustaki nöronal fonksiyonu etkilemekte ve hipokampal nörogenezde de önemli rol almaktadır. [9]

Kronik antidepresan tedavi hipokampustaki IGF-1 protein ekspresyonunu artırmaktadır ve antidepresanlara verilen hücrel cevabın en azından kısmen IGF-1 ile düzenlendiği söylenebilir. [44]

Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), nöron hayatta kalım ve maturasyonunu destekleyen bir progenitör hücre mitojenidir. Astrositler ve hipokampal piramidal hücreler tarafından eksprese edilir. Hipokampustaki tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır. MDB hastalarında FGF-2 ve reseptörlerinin ekspresyonunda değişim olduğu ve bu değişimin antidepresan tedavi ile geri dönebildiği gözlenmiştir. [45] Stres ve glukokortikoidlere maruziyet FGF-2 ekspresyonunu modüle ederek MDB hastalarının hipokampusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir. Bu sonuçlar antidepresanların hipokampal nörojenezi artırmalarının bir yolunun da FGF-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Siliyer nörotrofik aktör (CNTF) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi diğer bazı nörotrofik faktörlerin de hipokampusun dentat girusunda nörojenik etkileri olduğu yönünde veriler mevcuttur. [9]

## Sonuç

Bu bulgular stres ve antidepresan cevabın oluşumunda birden fazla büyüme faktörünün rol aldığını göstermektedir. Nöronal aktivitenin artması ya da azalması BDNF, VEGF gibi faktörlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu genlerin promotor bölgelerindeki düzenleyici elemanlar (CREB) da bu regülasyona katkıda bulunmaktadır. Bu faktörlerden birinde eksiklik ya da işlev bozukluğu olduğunda önemli nöronal süreçlerin diğer faktörler tarafından kontrol edilerek kompensasyon sağlandığı düşünülebilir. Bir diğer olasılık da her bir faktörün benzer ve farklı tamamlayıcı etkilerle hücrel ve davranışsal sağlığa katkıda bulunduğudır. Nörotrofik faktörlerin stres ve antidepresan tedavi cevabına olan etkileri ve aralarındaki ilişki tüm bu olasılıkların geniş çaplı araştırmalarla açıklığı kavuşturulması ile anlaşılabilir.

## Kaynaklar

1. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. *NeuroTherapeutics* 2005; 2:590-611.
2. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004; 45:104-114.
3. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Taneli B, Taneli Y (Çevirenler) 2. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2003.
4. Kırılı S. Depresyon. 1. Baskı, Bursa: Psikiyatri ve Sanat Yayınevi, 2002: 26-30.
5. Sala M, Perez J, Soloff P, di Nemi SU, Caverzasi E, Soares JC, Brambilla P. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:393-405.
6. Fuchs E, Czeh B, Kole MHP, Michaelis T, Lucassen PL. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:481-490.

7. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri* 2002; 4:35–50.
8. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehliş AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8; 3:141–174.
9. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 2007; 18:391–418.
10. Uzbay T. Nöroplastisite ve Depresyon. 1. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2005:39–42.
11. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:12796–12801.
12. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17:100–110.
13. Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. *Klinik Psikiyatri* 2002; 4:51–56.
14. Palizvan MR, Sohya K. Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* 2004; 126:955–966.
15. Frechilla D, Insausti R. Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 76: 306–314.
16. Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E. ve ark. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Res Bull* 2009; 78:267–269.
17. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251–3261.
18. Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180; 3:305–313.
19. Karege F, Perret G, Bandolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressive patients. *Psychiatry Res* 2002; 109; 2:143– 148.
20. Karege F, Bandolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1068–1072.
21. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N. Alterations of serum levels of Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without Antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70–75.
22. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:1256–1260.
23. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101:239–244.
24. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:78–85.

25. Deveci A, Aydemir O, Taksin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology* 2007; 56:93–97.
26. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261–265.
27. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Ozlem D, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:381–386.
28. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;42:521–525.
29. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Debbio AD, Bianchi C. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2008; 105:279–283.
30. Piccinni A, Debbio AD, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I. Plasma Brain-Derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 349 – 355.
31. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.
32. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; 425:479–494.
33. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 2004; 36:827 – 835.
34. Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 113:607 – 626.
35. Heine VM, Zareno J, Malsam S, Joels M, Lucassen PJ. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci* 2005; 21:1304 –1314.
36. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003; 23:10841–10851.
37. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 658–663.
38. Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, Peter L, Dobos J, Kenessey I. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry* 2008; doi:10.1038/sj.mp.4002138.
39. Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:146–149.
40. Kahl KG, Bens S, Ziegler K Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schwieger U. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 353–357.

41. Hock C, Heese K, Muller-Spahn F, Huber P, Riesen W, Nitsch RM, Otten U. Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 510–513.
42. Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Conley RR. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 315–324.
43. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 603–614.
44. Khawaja X, Xu J, Liang JJ, Barrett JE. Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: implications for depressive disorders and future therapies. *J Neurosci Res* 2004; 75: 451–460.
45. Gaughran F, Payne J, Sedgwick PM, Cotter D, Berry M. Hippocampal FGF – 2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Bull* 2006; 70: 221–227.