





Van Praag ve Van Hiele bir grup depresyonda, serotonin metabolizmasının ön plânda defektif olduğunu, diğer bir grup depresyonda ise NE metabolizmasının defektif olduğunu ileri sürmektedirler (Two Diseases Theory)<sup>13.14</sup>.

AFFEKTİF HASTALIKLARDA NOREPİNEFRİN VARSAYIMI			
	Depresyon	Düşük NE	
	Mani	Yüksek NE	
AFFEKTİF HASTALIKLARDA SEROTONİN VARSAYIMI			
	Depresyon	Düşük Serotonin	
	Mani	Yüksek Serotonin	
"PERMISSIVE THEORY"			
	Depresyon	Düşük NE, Düşük Serotonin	
	Mani	Yüksek NE, Düşük Serotonin	
İKİ HASTALIK VARSAYIMI (TWO — DISEASE THEORY)			
	NE TİP	SEROTONİN TİP	
Depresyon	Düşük NE, Normal Serotonin	Depresyon	Düşük Serotonin
(Mani için spesifik teori yok)			Normal NE
			(Mani için spesifik teori yok)

Biyogen aminler, affektif hastalıkların etiolojisinde birçok araştırmacı tarafından sorumlu tutulmaktadır. Depresyonda NE veya serotoninin beyinde fonksiyonel yetersizliği söz konusudur.

Aminler kan-beyin engelini aşamadığından, onların depresyonda etkilerini doğrudan test etmek olası değildir. Amin prekürsörlerinin tedavide kullanımı yeni bir yaklaşım yolu oluşturmuştur.

## SEROTONİN PREKÜRSÖRLERİ

### 1- Triptofan

Serotonin ana maddesidir. Kanda albumine bağlanmadığından, plasma serbest triptofan düzeyi, beyin triptofan düzeyi ile yakınlık göstermektedir. Beyin serotoninini beyin triptofanı ile, beyin triptofanı kan triptofan düzeyi ile kontrol edilmektedir. Stein ve ark., Handley ve ark. tarafından plasma serbest triptofan düzeyi ile "mood" düzeyi arasında ilişki olduğu belirtilmektedir<sup>15.16</sup>. Bu da serotonerjik sistemin "mood" regülasyonunda rolü olduğunu düşündürecek bulgulardan biridir. Ancak, Harris doğum sonrası emosyonel instabilite ve keder ile karakterize tablolarda gösterilen bu ilişkiyi doğrulamamıştır<sup>17</sup>. Bir subgrup depresyonda, plasma serbest triptofan konsantrasyonunun, diğer nötral amino asitler (valin, Lösin vb.)'in konsantrasyonu ile ilişkili olarak düştüğü gösterilmiştir<sup>18.19</sup>. Bu hastalarda yüksek dozda L—triptofan terapötik etkiye sahip görülmüştür.

Depresyonda ilk triptofan denemeleri Pare ve Sandler ile Van Praag'a aittir. Pare ve Sandler, Van Praag ve Bowers L—triptofan ile olumsuz sonuçlar bildirmişlerdir<sup>2.20.21</sup>. Ancak Van Praag bu olumsuz sonuçlarda düşük doz kullanmanın etken olduğunu söylemektedir<sup>3</sup>. Broadhurst 36 hastasından 28'inin L—triptofandan yararlandığını, ilâcın kesilmesi ile de relapsların ortaya çıktığını bildirmiştir<sup>22</sup>.

Trisiklik bir antidepresan olan amitriptilin ile Triptofan'ın karşılaştırılmasında, iki bileşik, terapötik olarak eşdeğer bulunmuştur<sup>2,3</sup>. Trisiklik antidepresanlar ve MAOI'nin etkisi L—triptofan tarafından artırılmaktadır. Burns ve Mendels triptofanı tek başına anlamlı bir antidepressif etkiye sahip bulamadıklarını belirtmişlerdir<sup>2,4</sup>. Coppen ve ark. 5-7 gr/gün L—triptofanı en az ECT kadar etkili bulmuşlar, ancak Carroll ve ark. bu bulguyu doğrulamamışlardır<sup>2,5,26</sup>. Bunney ve ark., Murphy ve ark. plasebo ile triptofanı karşılaştırmışlar, unipolar hastalarda, antidepressif etki gösterememişler ancak 8 bipolar hastanın 5'inin düzeldiğini belirtmişlerdir<sup>2,7,28</sup>.

Burns ve Mendels<sup>2,4</sup>, 3-10 gr. triptofanın normal deneklerde sedatif etkisini göstermişlerdir. Literatürde sözü edilen antimanik etkinin bu sedatif özelliğinden kaynaklandığına ilişkin düşünceler vardır. Chambers ve Naylor 10 vak'ada, antimanik etkiyi gösterememişlerdir<sup>2,9</sup>.

L—triptofanın bipolar hastalıkta, unipolar depresyonlara oranla daha yararlı olabileceğine ve bu düşüncüyü destekleyen bulguların olduğu inanılmaktadır<sup>2,4</sup>.

Triptofan ile tedavi denemelerinde, tedaviye alınan cevaptaki tutarsızlığı Van Praag, biyöşimik klasifikasyon yapılmamasına bağlamıştır<sup>1,3</sup>.

Triptofanın lityum ile ilginç bir benzerliği dikkati çekmektedir. Biyöşimik olarak: 1- Her ikisi de sıçan beyin sinaptozomlarında yüksek triptofan "uptake" affinitesini uyarır. 2- Akut triptofan ve lityum verilmesinden sonra beyin serotonin turnover'ı artar. 3- Lityum, kronik kompensatuar olarak, triptofan hidroksilazı inhibe eder, bununla beraber triptofanın bu etkisi kesin değildir. Davranışsal olarak: Hayvan çalışmalarında, gerek triptofan, MAOI'leri ile birlikte gerekse lityum, MAOI'leri ile verildiğinde serotonerjik sendrom oluştururlar.

Klinik olarak: 1- Her ikisi de unipolar depresyona süpheli etki gösterirler. 2- Bipolar depresyona her ikisi de daha etkili bulunmuştur.. 3- Her ikisinin de antimanik etkisi vardır. 4- Her ikisi de MAOI'lerini potensialize ederler<sup>2,4</sup>.

#### 2- 5—Hidroksitriptofan (5-HTP):

1970'den bu yana üzerinde çok durulan serotonin'in ikinci prekürsörü, triptofana göre daha geniş oranda serotonine dönüşmektedir<sup>1,4</sup>. Oral yolla verildiğinde, santral serotonerjik nöronlarda serotonine dönüşebilmektedir. Van Praag, depresyonlu hastalarda, triptofanın serotonine dönüşmesinde bir defektin olabileceğini, ancak 5-HTP için bunun söz konusu olmadığını vurgulamaktadır<sup>1,3</sup>. Van Praag ve Korf 1972'de çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, 5-HTP'nin antidepressif etkisini göstermişlerdir<sup>3,0</sup>. Bu araştırmacılar ilginç olarak, iyi yanıt aldıkları hastaların, BOS 5-HIAA değerlerinin düşük olduğunu vurgulamışlardır. Aynı yıllarda Sano, 107 hastasının 74'ünün tedaviye iyi yanıt verdiğini rapor etmiştir<sup>3,1</sup>. Fujiwara, 20 vak'alık endogen depresyon grubunda % 50 başarı bildirmektedir<sup>3,2</sup>. Angst araştırmasında, antidepressif etki açısından imipramin ile 5-HTP arasında anlamlı fark olmadığını rapor etmiştir<sup>3,3</sup>. Van Hiele, daha önceki tedavilere dirençli 99 hastasının, 5-HTP ve Carbidopa (periferal dekarboksilaz inhibitörü olup 5-HTP'nin serotonine dönüşmesini engeller) kombinasyonu ile % 50 başarı sağladığını bildirmiştir<sup>1,4</sup>. 5-HTP'nin clomipramine ile kombinasyonu ise iki drogun ayrı ayrı kullanılmalarına göre daha etkili bulunmuştur<sup>1,3</sup>. MAOI'lerinin antidepresan etkisi, 5-HTP tarafından potensialize edilmektedir. 5- HTP'nin normal deneklerde öforizan etkiye sahip

olduğu, terapötik dozda hipomanik şifitler görüldüğü bildirilmiştir<sup>3,4</sup>. Sonuç olarak, Van Praag % 40-60 oranında 5-HTP'nin yararlı olduğu konusunda araştırmacıların birleştiğini, bu oranın da serotonin yetmezliği gösterdiği düşünülen orana yakın olduğunu vurgulamaktadır<sup>1,3</sup>. Kronik 5-HTP medikasyonu sırasında, plaseboya oranla relapsların belirgin derecede azaldığı ve profilakside yeri olabileceği belirtilmektedir<sup>1,3</sup>. Ancak bu bulgu lityum ile karşılaştırılmamıştır.

## KATEKOLAMİN PREKÜRSÖRLERİ

### 1- Fenilalanin:

Bir aromatik aminoasit olan fenilalanin, DA ve NE prekürsürüdür. Metabolizması iki yol izler. Katekolaminlerjik nöronlarda tirozin ve DOPA'ya dönüştüğü gibi fenilketonikazit'e de indirgenir. Bu maddenin dekarboksile olması ile de fenetilamin oluşur. Bu amfetamine benzer bir maddedir.

Fenilalanin'in tedavide kullanılma denemeleri, Birkmayer'in parkinsonda fenilalanin'in öfori ve dürtülerde artış ortaya çıkarıcı etkisini rapor etmesinden sonra başlamıştır. Fischer, Yariyura Tobias ve ark., Spatz yaptıkları açık çalışmalarında fenilalanini, deprese hastaların % 60-70'inde etkili bulmuşlardır<sup>3,5,3,6</sup>. Beckmann ve ark., bu bulguyu doğrulamışlardır<sup>3,7</sup>. Beckmann, fenilalanini imipramin ile karşılaştırmış, antidepressif özellik bakımından anlamlı bir fark bulamamıştır<sup>3,8</sup>.

### 2- Tirozin:

Katekolaminlerin sentezinde önemli yeri olan tirozin hidroksilaz (hız sınırlayıcı) ile DOPA'ya dönüşen tirozin, diğer prekürsörleri kadar çalışılmamıştır. Bazı araştırmacılar tirozin verilmesinin, NE ya da DA sentezini arttırmadığını, tirozin hidroksilaz'ın substratı ile doymuş olduğunu savunmaktadırlar<sup>10,13</sup>. Gelenberg ve Wurtman, hayvanlarda tirozin verilmesinin beyinde DA ve NE sentez hızını arttırdığını; diğer taraftan, insanda da plazma tirozin konsantrasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir<sup>3,9</sup>. Aynı yazarlar, kendi tek vak'alarında tirozinin antidepressif özelliğini göstermişlerdir. Goldberg<sup>40</sup> tirozine iyi yanıt veren iki hastasının kendisini cesaretlendirerek bazı tedaviye dirençli vak'alarda, NE yetmezliği varsayımının geçerli olabileceğini diğer otörler gibi düşünmüştür.

### 3- DOPA (Dihidroksifenilalanin):

NE ve DA prekürsörü olan DOPA, eksojen verildiğinde büyük oranda DA'e dönüşür.

Affektif hastalıkların katekolamin varsayımı, santral DA ya da NE fonksiyonlarında bir azalma olduğuna dayandırılmaktadır. Bu nedenle, DOPA'nın verilmesinin, bu sistemi uyarması beklenebilir. Parkinson hastalığında DOPA'nın yüzgüldürücü olması, prekürsör çalışmalarını provoke etmiştir. Dışardan verilen DOPA'nın katekolaminlerjik sistemleri yeterli olarak uyarıp uyarmadığı önemli görülmektedir. Hayvan çalışmalarında İV verilen DOPA, striatal dopaminlerjik nöronlarda elektrik aktiviteyi minimal etkilemiştir. Ancak dekarboksilaz inhibitörleri ile kombinasyonu striatal dopamin düzeyini anlamlı olarak arttırmıştır<sup>2,4</sup>.

DOPA'nın depresyonda etkililiği tek başına, MAOI'leri ya da dekarboksilaz inhibitörleri ile beraber verilerek araştırılmıştır. Goodwin ve Murphy, dekarboksilaz inhibitörleri ile beraber verildiklerinde, retarde hastalarda az derecede aktive edici etkisinden bahsetmektedirler<sup>41,42</sup>. Diğer taraftan Burns ve Mendels DOPA'nın an-

tidepressif özelliğini gösterememişlerdir<sup>24</sup>. Bu araştırmacılar göre, Pare ve Sandlerde MAOI'leri ile beraber verilmelerinde de olumlu etki tanımlanmamıştır. Ancak Van Praag L-dopanın inisiyatif ve motor aktiviteyi arttırıcı etkisinden söz edebileceğini belirtmektedir<sup>7</sup>. Bu etki, probenecid sonrası BOS HVA değerleri düşük retard hastalarda gözlenmektedir. Van Praag'a göre bu gözlemler motor retardasyon ile azalmış DA turnover'ı arasında nedensel bir ilişkiyi telkin etmektedir<sup>7</sup>.

## SONUÇ

Gözden geçirilen literatürlerin ışığında, santral biyojen aminlerin affektif hastalıkların, özellikle depresyonun etiyolojisinde, önemli bir rol oynayabileceklerini söylemek mümkündür.

Gene aynı çalışmalara dayanarak depresyonları, Norepinefrin ya da serotonin sentezindeki bir aksaklığa bağlı olarak değişik tiplere ayırmak da mümkün gibi görünmektedir. Bu düşünceden kalkarak, uygun vak'alar seçildiği takdirde, biyojen aminlerin değişik prekürsörlerinin antidepressif etkilerinden yararlanılabileceği anlaşılmaktadır. Diğer taraftan bu çalışmalar, ümit verici gelişmelere yol açabilecek bir takım yeni çalışmalara da zemin hazırlamış bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. EVERETT, G.M., TOMAN, J.E.P.: Biol. Psychiat., Proc. Sessions Soc. Biol. Psychiat., San Francisco, Vol. 1., New York: Grune Stratton, 1959, p. 75.
2. PARE, C.M.B., SANDLER, M.: A clinical and biochemical study of a trial iproniazid in the treatment of Depression. J. Neurol. Neurosurg. 22: 247, 1959.
3. RAFAELSEN, O.J.: Biology of manic-melancholic disorders. The med. J. Australia. 1: 631, 1980.
4. VAN PRAAG, H.M., KORF, J.: Retarded depression and the dopamine metabolism. Psychopharmacologia. 19: 199, 1971.
5. MAAS, J., LANDIS, D.H.: In vivo studies of metabolism of norepinephrine in the central nervous system. J. Pharmac. exp. Ther. 163: 14, 1968.
6. POST, R.M., GOODWIN, F.K.: Approaches to brain amines in psychiatric patients: A reevaluation of CSF studies. Handbook of psychopharmacology 13: 147, 1978 (Van Praag, H.M.: Central monoamine in depressions. 11. Catecholamines and related compounds. Compr. Psychiat. 21: 1, 44, 1980'den alınmıştır.)
7. VAN PRAAG, H. M.: Central monoamine metabolism in depressions. 11. Catecholamines and related compounds. Compr. Psychiat. 21: 1, 44, 1980.
8. ASBERG, M., THOREN, P., TRASKMAN, L., BERTILSSON, L., RINGBERGER, V.: Serotonin depression a biochemical subgroup within the affective disorders. Science. 191: 478, 1976.
9. BRIDGES, P.K., BARLETT, J.R., SEPPING, P.: Precursors and metabolite of 5-HT and dopamine in the ventricular cerebrospinal fluid of psychiatric patients. Psychol. Med. 6: 399, 1976 (Van Praag, H.M.: Central monoamine metabolism in depressions. 1. Serotonin and related compounds. Compr. Psychiat. 21:1, 30, 1980'den alınmıştır).

10. VAN PRAAG, H.M.: Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders. *Biological Psychiatry*. 12, 1(101), 1977.
11. KETY, S., B.T. HO., MCISAAC, W.M.: *Brain Chemistry in Mental Disease*, New York Plenum Press, 1971, p. 237.
12. PRANGE, A.J.: Enhancement of imipramine by thyroid stimulating hormone: A theoretical and clinical implication. *Amer. J. Psychiat.* 127: 191-199, 1970.
13. VAN PRAAG, H.M.: Central monoamine metabolism in depressions. 1. serotonin and related compounds. *Compr. Psychiat.* 21: 1, (30), 1980.
14. VAN HIELE, L.J.: L-5-hydroxytryptophan in depression: The first substitution therapy in psychiatry., *Neuropsychobiology*. 6: 230-240, 1980.
15. STEIN, G., MILTON, F., BEBBINGTON, P.: Relationship between mood disturbances and free and total plasma tryptophan in postpartum women. *Br. Med J.* 2: 457, 1976.
16. HANDLEY, S.L., DUNN, T.L., BAKER, J.M., COCKSHOT, C., GOULD, S.: Mood changes puerperium and plasma tryptophan and cortisol concentrations. *Br. Med. J.* 2: 18-22, 1977.
17. HARRIS, R.: Prospective trial of L-tryptophan in maternity blues. *Br.J. Psychiat.* 137: 233, 1980.
18. MOLLER, S.E., KIRK, L., FEMMING, K.H.: Plasma aminoacids as an index for subgroups in manic depressive psychosis. Correlation to effect of tryptophan. *Psychopharmacology*. 49: 205, 1976.
19. COPPEN, A., WOOD, K.: Tryptophan and depressive illness. *Psychol. Med.* 8: 49-57, 1978.
20. VAN PRAAG, H.M.: A critical investigation of the importance of MAO inhibition as a therapeutic principle in the treatment of depression. Utrecht. Thesis. 1962. (Van Praag, H.M.: Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders. *Biological Psychiatry*. 12: 1 (101) 1977'den alınmıştır).
21. BOWERS, M.B.: Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoles and behavior after L-tryptophan and pridoxine administration to psychiatric patient. *Neurophar.* 9: 599, 1970.
22. BROADHURST, A.D.: L-tryptophan versus ECT. *Lancet*. 1: 1392, 1970.
23. HARRINGTON, R.N., BRUCE, A., JOHNSTONE, E.C.: Comparative trial of L-tryptophan and amitriptyline in depressive illness, *Psychol Med.* 6: 673, 1976.
24. BURNS, D. MENDELS, J.: *Phenomenology and Treatment of Depression* (ed. Fann, E., Karacan, I., Pokorny, A.D., Williams, R.L.) New York, Spectrum publ., p. 33-67, 1977.
25. COPPEN, A., SHAW, D.M., HERZBERG, B., MAGGS, R.: Tryptophan in treatment of depression. *Lancet*. 2: 1178, 1967.
26. CARROL, B.D., MOWBRAY, A.H., DAVIES, B.: Sequential comparison of L-tryptophan with ECT with severe depressions. *Lancet*. 1: 967, 1970.
27. BUNNEY, W., BRODIE, H.K.H., MURPHY, D.: Studies of alpha methyl para tyrosine, L-Dopa, and L-tryptophan in depression and mania. *The Amer. J. Psychiat.* 127: 872, 1971.

28. MURPHY, D.L., BAKER, M., KOTIN, J.: Behavioral and metabolic effects of L-tryptophan in unipolar depressed patients, in serotonin and behavior. New York. Academic Press. p. 529-537, 1973.
29. CHAMBERS, C.A., NAYLOR, G.J.: A controlled trial of L-tryptophan in mania. *Br. J. Psychiat.* 132: 555, 1978.
30. VAN PRAAG, H.M., KORF, J., SCHUT, T.: Cerebral monoamines and depression. An investigation with the probenecid technique. *Arch. Gen. Psychiat.* 28: 827, 1973.
31. SANO, I.: L-HTP therapy. *Fol. Psychiat. Jap.* 26:7, 1972.
32. FUJIWARA, J., OTSUKI, S.: Monoamine precursors and indoleamine metab. in depression *Jap. J. Pharm.* 23: 109, 1973.
33. ANGST, J., WOGGON, B., SCHOEPF, J.: The treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan versus imipramine. *Archives of Psychiat. and Neurological. Sciences.* 224: 2, 175, 1977.
34. PUHRINGE, W., WIRZ-JUSTICE, A., GRAW, P.: Intravenous L-5-HTP in normal subjects: An interdisciplinary precursor loading study. I, implication of reproducible mood elevation. *Pharmacopsychiatr.* 9: 260, 1976.
35. YARIYURA-TOBIAS, J.A., HELLER, B., SPATZ, H., FISCHER, E.: Phenylalanine for endogenous depression. *J. Orthomolec. Psychiat.* 3: 80-81, 1974.
36. SPATZ, H., HELLER, B., NACHON, M., FISCHER, E.: Effect of D-Phenylalanine in clinical picture and phenethylaminuria in depression. *Biol. Psychiat.* 10: 235, 1975.
37. BECKMANN, H., STRAUS, A., LUDOLPH, E.: DL-Phenylalanine in depressed patients: An oper. study. *J. Neurol. Transm.* 41: 123, 1977.
38. BECKMANN, H. ATHEN, D. OLTEANU, M., ZIMMER, R.: DL- Phenylalanine versus imipramine: A double blind controlled study. *Archives of psychiat. And Neurological sciences.* 227: 1, 49, 1979.
39. GELENBERG, A.J. WURTMAN, R.J.: L-tyrosine in depression. *Lancet.* 2: 8199, 863, 1980.
40. GOLDBERG, I.K.: L-tyrosine in depression. *Lancet.* 2: 8190, 3640, 1980.
41. GOODWIN, F.K., MURPHY, D.L., BRODIE, H.K.H.: Levadopa. Alterations in behavior. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12: 383, 1971.
42. MURPHY, D.L., GOODWIN, F.K. BRODIE, H.K.H.: L-dopa, dopamine and hypomania. *The Amer. J. Psychiat.* 130-1, 79, 1973.