

FİYOLOJİ ALANINDA GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Prof.Dr. Oğuz ÖZÇELİK



yaz
yayınları

Fizyoloji Alanında
Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör

Prof.Dr. Oğuz ÖZÇELİK

yaz
yayınları

2026

**Fizyoloji Alanında Güncel Konular ve
Akademik Değerlendirmeler**

Editör: Prof.Dr. Oğuz ÖZÇELİK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5450-15-9

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Epilepside Sigma-1 Reseptörünün Rolü.....	1
<i>Arzuhan ÇETİNDAG</i>	
Zinc Metabolism and Its Relationship with the Immune System	18
<i>Abdulkerim Kasım BALTACI, Rasim MOĞULKOÇ</i>	
Depresyonun Patofizyolojisi ve Antidepresanlarla Müdahale.....	40
<i>Nikan MILADI, Ayşegül ÖZTÜRK, Ziad JOHA</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

EPİLEPSİDE SİGMA-1 RESEPTÖRÜNÜN ROLÜ

Arzuhan ÇETİNDAG¹

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyindeki nöron ağlarının anormal, aşırı ve senkronize deşarjlar ile karakterize ve dünya çapında yaklaşık 75 milyon insanı etkileyen yaygın nörolojik hastalıklardan biridir (1,2). Hücresel düzeyde, eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nörotransmisyon arasındaki hassas dengenin eksitasyon lehine kayması, membran potansiyeli dinamiğinin bozulması ve senkronize uyarılabilirliğin artması temeline dayanır (3,4). Nöbetler yalnızca klinik belirtiler oluşturmakla kalmaz; tekrarlayan aşırı uyarılma süreçleri intraselüler kalsiyum (Ca^{+2}) birikmesine, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine, nöroinflamasyona ve hipokampal ve kortikal bölgelerde nöron kayıplara yol açar (5,6). Bu bakımdan epilepsi, sadece semptomatik nöbetlerden ibaret olmayıp, hücresel mekanizmalar ve nörodejenerasyonla seyreden dinamik bir süreçtir (7).

Geleneksel Antiepileptik İlaçlar (AEİ), temel olarak voltaj kapılı iyon kanallarının (özellikle Na^{+} ve Ca^{+2}) blokajı, GABAerjik inhibisyonun potansiyalizasyonu veya glutamaterjik iletimin baskılanması ilkelerine dayanarak geliştirilmiştir (8,9). Bu farmakolojik ajanlar semptomatik nöbet kontrolünde önemli bir başarı sağlasa da, hastaların yaklaşık üçte birinde (%30) ilaca dirençli epilepsi gelişmekte ve nöbetler kontrol altına alınamamaktadır (10,11). Daha da önemlisi, mevcut AEİ'lerin

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Fizyoterapi Programı, ORCID: 0000-0002-5420-3546.

büyük bir kısmı mevcut nöbet eşliğini semptomatik olarak yükseltmekte; ancak hastalığın altında yatan moleküler mekanizmaları, hücresel stresi ve epileptojenez (sağlıklı dokunun epileptik dokuya dönüşmesi) sürecini durdurabilecek bir etki sağlamamaktadır (12). Bu nedenle, AED'lerin yetersiz terapötik etkileri nedeniyle daha güçlü ve güvenli yeni ilaçların keşfini zorunlu kılmaktadır (13).

Tam da bu noktada, Sigma-1 reseptörü (S1R) nöbetlerin ve nöbetle ilişkili komorbiditelerin yönetimi için yeni ve umut vadeden bir ilaç hedefi olarak kabul edilmiştir (14). Sigma-1 reseptörü, esas olarak mitokondri ilişkili endoplazmik retikulum membranında (MAM) konumlanmış bir ligand-aracılı şaperon proteinidir. S1R, hücresel dinlenme durumunda BiP/GRP78 kompleksi ile bağlı halde inaktif durur (15,16). Hücresel stres zamanlarında, ER disfonksiyonu S1R'nin BiP'den ayrılmasına neden olur. Ayrılma üzerine, S1R, IP3 reseptörlerine bağlanarak ER ve mitokondri arasında kalsiyum sinyalleme yoluyla hücre sağ kalımını artırır (16). S1R aktivasyonu, kalsiyum homeostazını düzenleme, mitokondriyal fonksiyonları destekleme, ER stresini azaltma ve inflamatuvar yanıtları azaltma dahil olmak üzere birden fazla mekanizma yoluyla güçlü nöroprotektif etkilere neden olur ve nörodejenerasyonu engeller (17).

2. SİGMA-1 RESEPTÖRÜNÜN YAPISAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.1. Hücre İçi Lokalizasyon: Mitokondri İlişkili ER Membranı (MAM) ve Önemi

Sigma-1 reseptörü, öncelikle mitokondri ile ilişkili membran (MAM) olarak bilinen kolesterol açısından zengin bölgelerdeki ER membranında lokalize olan SIGMAR1 geni tarafından kodlanan 223 amino asitlik (26 kDa) bir proteindir (18). S1R, merkezi sinir sisteminde ve özellikle

korteks, hipokampus, bazal gangliyonlar ve omurilik ile beyin sapının motor nöronlarında yüksek seviyelerde expre edilir (19,20). S1R, ER/mitokondri ile ilişkili membranda (MAM) zenginleştirilmiş bir şaperon proteindir ve burada çok sayıda hücrel mekanizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve nöronal fonksiyon ve sağlığın korunmasında kilit öneme sahiptir (20).

İşlevsel olarak, S1R, şaperon protein işlevi gören bir hücre içi reseptör olarak hareket eder. Dinlenme durumunda, S1R, karboksi-terminal bölgesi aracılığıyla, ER'de yerleşik başka bir şaperon protein olan glikozla ilişkili protein 78/bağlayıcı immünoglobulin proteinine (BiP) bağlanır. Bu kompleks, S1R'nin diğer hücrel proteinlerle veya sinyal yollarıyla etkileşime girmesini engeller. Bununla birlikte, agonist bağlanması üzerine veya ER stres faktörlerine (örneğin, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi, oksidatif stres ve kalsiyum dengesizliği) yanıt olarak, BiP, S1R'den ayrılır ve aktivasyonunu tetikler. İndüklendikten sonra, S1R, ER ve mitokondri arasında iletişimi kolaylaştırır ve ayrıca MAM'lardan plazma zarına, sitoplazmik zar sistemlerine ve nükleer zarfa geçebilir. Sonuç olarak, S1R, çeşitli fonksiyonel proteinleri ve iyon kanallarını doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyen önemli bir organeller arası sinyal modülatörü görevi görür (21).

2.2. Ligand Aracılı Şaperon Proteini Olarak Etki Mekanizması

Sigma-1 reseptörü, mitokondriye doğrudan bitişik özelleşmiş ER zarında, yani 'MAM'da bulunur (18). Reseptörün dinamik ve dinamik stres durumlarına yanıt veren eşsiz bir çalışma döngüsü mevcuttur:

- 1. İnaktif/Bazal Durum:** Bazal koşullarda S1R, MAM alanında ana ER şaperon proteini olan BiP (Binding Immunoglobulin Protein / GRP78) ile fiziksel bir

kompleks oluşturur. BiP ile bağlı duran S1R inaktif formdadır (22).

2. **Stres Yanıtı ve İnosiyaşyon:** Epileptik deşarjlar sonucu gelişen ER stresi, ER içi Ca^{2+} tükenmesi veya ortama spesifik bir S1R agonistinin katılmasıyla S1R -BiP kompleksi dissociation (ayırışma) geçirir (22).

3. **Transloke Olma ve Hedef Protein Etkileşimi:** BiP'ten serbest kalan S1R monomer ve oligomerleri, ER membra boyunca veya hücre zarına doğru transloke (hareket) olur. Serbestleşen reseptör, hatalı katlanmış veya fonksiyonel olarak bozulmuş hedef proteinlere (IP3R, voltaj kapılı iyon kanalları, NMDA reseptörleri vb.) tutunarak onların konformasyonunu stabilize eder ve bozulmalarını engeller (23).

2.3. Endojen Ligandlar ve S1R Sinyal Yolları

S1R'nin doğrulanmış bir endojen ligandı yoktur, ancak birkaç aday mevcuttur. Halüsinojen *N, N* -dimetiltriptamin (DMT) (24); progesteron gibi nöroaktif steroidler [ancak testosteron, pregnenolon sülfat ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) de S1R'ye bağlanır (25)] ve endojen sfingolipidler (26) gibi *N*- alkil aminler, endojen S1R ligandları olarak adaylardır.

Bunun yanı sıra, S1R aktivasyonu, anti-apoptotik protein Bcl-2 ekspresyonunu artırırken pro-apoptotik Bax ve Kaspaz-3/9 yolaklarını baskılar (27,28).

3. EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİNDE SİGMA-1 RESEPTÖR ARACILI HÜCRESEL MEKANİZMALAR

Epileptojenez; intraselüler kalsiyum dinamiklerinde bozulma, eksitotoksiste, iyon kanalı disfonksiyonu, hücresel

organel stresi ve nöroinflamasyonun eşlik ettiği multifaktöriyel bir süreçtir. Sigma-1 reseptörünün şaperon faaliyeti, bu patofizyolojik kaskatların kesişim noktalarında düzenleyici bir işlev görür.

3.1. Kalsiyum (Ca^{+2}) Homeostazı ve Eksitotoksisite: ER-Mitokondri Geçişi

Ca^{2+} , nöronal aktiviteyi hem doğrudan hem de dolaylı olarak kontrol eder. Sig-R'ler, hem nöronal hem de nöronal olmayan hücrelerde hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu güçlü bir şekilde modüle eder; bu süreç, hem plazma zarından Ca^{2+} girişinin hem de endoplazmik depolardan Ca^{2+} mobilizasyonunun düzenlenmesi yoluyla gerçekleşebilir (29).

- **IP3R Modülasyonu: S1R**, MAM bölgesinde Type 3 Inositol 1,4,5-trisforfat reseptörleri (IP_3R) ile fiziksel etkileşim kurarak ER'den sitosole aşırı ve aniden Ca^{+2} salınımını sınırlar (30).
- **Mitokondriyal Ca^{+2} Tamponlama: S1R** aktivasyonu, ER'den ayrılan Ca^{+2} 'un düzenli bir şekilde mitokondriyal matrikse aktarılmasını (VDAC kanalları üzerinden) sağlar. Bu kontrol, mitokondriyal ATP üretimini desteklerken, mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenəğinin (mPTP) açılmasını ve sitokrom c salınımını önler (30,31).

3.2. İyon Kanalları ve Nörotransmitter Reseptörlerinin Modülasyonu

S1R, doğrudan bir iyon kanalı olmamasına rağmen, hücre zarına transloke olarak voltaj kapılı iyon kanallarının ve iyonotropik glutamate reseptörlerinin kinetiğini ve membran ekspresyonunu modüle eder (14).

3.2.1. Voltaja Duyarlı Sodyum (Na^+), Potasyum (K^+) ve Kalsiyum (Ca^{2+}) Kanalları

- **Na^+ Kanalları:** S1R'nin aktivasyonu, sadece Na^+ akımını azaltarak değil, aynı zamanda gerektiğinde Na^+ kanallarının kullanılabilirliğini de azaltarak içsel uyarılabilirliği düşürebilir (14).
- **K^+ Kanalları:** S1R'nin aktivasyonu, K^+ kanalı kullanılabilirliğini azaltarak, nöronal repolarizasyonu geciktirebilir (14,32).
- **Ca^{2+} Kanalları:** Sig-1R, Ca^{2+} kanallarını hücresel ve fizyolojik bağlama bağlı olarak uyarıcı veya baskılayıcı şekilde modüle edebilir (14).

3.2.2. Glutamaterjik (NMDA) ve GABAerjik İletim Üzerine Düzenleyici Rolü

GABAA reseptörlerinin, özellikle NMDA reseptörleri olmak üzere glutamaterjik sinyalizasyon üzerindeki yetersiz düzenleyici etkisi, epilepside eksitator uyarılmaya ve nöbetle ilişkili anormalliklerin artmasına yol açmaktadır. S1R, hem nöbet aktivitesiyle ilişkili nöbet dışı semptomların hem de diğer gelişimsel ve epileptik ensefalopatilerin (DEE'ler) yönetiminde potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir; bunun nedeni, çeşitli psikiyatrik ilaçların S1R'ye bağlanmasıdır (33,34). S1R'nin nörodejenerasyon, motor bozuklukların yanı sıra bilişsel ve davranışsal hastalıkların tedavisinde güçlü bir farmasötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla S1R aktivitesi, GABAerjik ve glutamaterjik yollar arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak hastalık modifiye edici bir farmasötik hedef olma potansiyeli taşıyabilir (34).

3.3. Oksidatif Stres ve Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi

Oksidatif stres ve ER stresin epilepsinin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Tekrarlayan nöbetler sırasında aşırı miktarda reaktif oksijen türü üretimi, endojen antioksidan savunma kapasitesini aşabilir ve lipid, protein ve DNA hasarına yol açabilir (35). S1R, ER stresini baskılayarak beyinde nöroprotektif bir etki gösterir. S1R, esas olarak ER zarında ifade edilir, ER ve mitokondri arasında odak temasları oluşturur ve nöroproteksiyona katkıda bulunmak için ER stresini düzenler. Normal koşullar altında, S1R, ER zarında başka bir moleküler şaperon olan GRP78/BiP ile bir kompleks oluşturur. ER stresi koşullarında, S1R, BiP'den ayrılarak inositol 1,4,5-trifosfat reseptörleri (IP3R'ler) ile etkileşime girer ve IP3R yapısını stabilize eder (36). S1R, mitokondri içindeki reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu da düzenlemektedir. Mitokondriyal ROS birikimi, S1R'nin IRE-1 ile birleşmesini tetikleyerek IRE-1'i stabilize eder (37). S1R'nin baskılanması, ROS birikiminin yanı sıra NF-κB aktivasyonunu da indüklerken, S1R'nin aşırı ekspresyonu ise CHO hücrelerinde ROS oluşumunu inhibe eder (38).

3.4. Nöroinflamasyon ve Mikroglial Aktivasyon

Nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminde mikroglia, astroglia ve endotel hücreleri tarafından aracılık edilen inflamatuvar yanıtları ifade eder. Nöroinflamasyon sırasında, mikroglia aracılı inflamatuvar yanıtlar, aktive edici sinyallere bağlı olarak ikili etkiler gösterir (39). Bir yandan, doku hasarı veya işlev bozukluğuna yanıt olarak mikroglia aktivasyonu fagositoza ve pro-enflamatuvar medyatörlerin salınımına yol açar. Bu nedenle, aktif mikroglia, merkezi sinir sistemine nörotoksik veya nöroprotektif olabilir (39,40). S1R'ler, nöronlar, astrositler, mikroglia ve oligodendrositler de dahil olmak üzere beyin

hücrelerinde yaygın olarak ifade edilir (41). S1R'ler, mikroglia hücrelerinin aktivasyonunu düzenler ve nöroinflamasyonu azaltır (15). Merkezi sinir sisteminde (CNS) bulunan ve makrofajlardan türetilen hücreler olan mikroglia, bu sistemdeki nöroinflamasyonun başlıca araçlarıdır (42). CNS hasarının çeşitli mikroglia fenotiplerine yol açtığı düşünülse de, bunlar genellikle periferik makrofajlara benzer şekilde M1 ve/veya M2 yanıtları olarak sınıflandırılır; M2 mikroglia anti-inflamatuardır ve nöronal onarım ve yenilenmeyle bağlantılıyken, M1 mikroglia pro-inflamatuardır ve tipik olarak CNS hasarıyla ilişkilendirilir (15,43). Çok sayıda çalışma, S1R'lerin kalsiyum homeostazı ve glutamat aktivitelerinin modülasyonu, reaktif tür üretiminin azaltılması, ER ve mitokondriyal fonksiyonların modülasyonu, reaktif gliyoz ve nöronal plastisitenin düzenlenmesi de dahil olmak üzere birden fazla mekanizma yoluyla nörodejeneratif hastalıklarda nöronal sağkalımı desteklediğini ve nöronal fonksiyonları restore ettiğini göstermektedir (44,45).

4. DENEYSEL VE KLİNİK EPİLEPSİ ÇALIŞMALARINDA SİGMA-1 RESEPTÖRÜNÜN ROLÜ

Sigma-1 reseptörlerinin epilepsinin patofizyolojisindeki rolü tam olarak belirlenmemiş olsa da, bazı sigma-1 reseptör agonistlerinin nöbet önleyici aktiviteler gösterdiği görülmüştür (46). S1R'nin pozitif modülatörleri, beş farklı hayvan epilepsi modelinde nöbet önleyici etkinlik göstermiştir. Bu modeller, akut kimyasal konvülsan stimülasyonundan gelişimsel epileptik ensefalopati modeline kadar uzanmaktadır. Baskılanan nöbet tipleri arasında tonik, klonik, konvülsif, jeneralize tonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin yanı sıra ölüm de yer almaktadır. S1R pozitif allosterik modülatörleri SKF83959 ve SOMCL-668, fare PTZ kaynaklı nöbet modelinde ve kainik asit

enjeksiyonu ile SE'nin indüklendiği bir fare status epileptikus (SE) modelinde test edildi. PTZ kainik asit uyarısından önce SKF83959 veya SOMCL-668 uygulanması, klonik nöbetlere ve GTC'lere kadar geçen süreleri önemli ölçüde uzattığı, nöbet skorlarını düşürdüğü, hayatta kalma süresini iyileştirdiği ve ölüm oranını düşürdüğü bulunmuştur (64). GABAA antagonistleri olan pentilentetrazol (PTZ) ve bikukulin (BIC), S1R geninde genetik bir delesyon bulunan (S1R^{-/-}) farelerde konvülsif nöbet olasılığını artırmaktadır (47). Muskarinik aktivite gösteren S1R agonisti ANAVEX2-73, tonik nöbetlerin önlenmesinde yönelik potansiyel bir antiepileptik ajan olarak değerlendirilmiştir. MES modelinde yapılan çalışmalarda, ANAVEX2-73'ün valproat ve gabapentin gibi antiepileptik ilaçlarla birlikte uygulanmasının, tek başına uygulamaya kıyasla sinerjik antiepileptik etki oluşturduğu gösterilmiştir (15,46,47). Fenitoin, temel antikonvülzan etkisini voltaj kapılı Na⁺ kanallarını inhibe ederek gösterir. Buna ek olarak, Sigma-1 reseptörünün pozitif allosterik modülatörü olarak çalışır ve reseptörün ligand bağlanması ile fonksiyonel durumunu düzenler. Bu çift yönlü mekanizma, fenitoini epilepsi araştırmalarında öne çıkan bir farmakolojik ajan yapmaktadır (47,48). Zebra balığı modellerinden elde edilen veriler, fenfluraminin GABA_Aerjik nöronların dendritik dallanmasını geri kazandırıldığını göstermektedir. Glutamaterjik sinapslarda, fenfluraminin endojen ligandlarla (örneğin, nöroaktif steroidler) koordine olarak S1R aracılı NMDAR etkileşimini pozitif yönde modüle ettiği, böylece kalsiyum akışını azalttığı ve glutamaterjik sinapslardaki nöbet aktivitesini düşürdüğü görülmektedir (49).

5. GELECEK PERSPEKTİFLERİ VE SONUÇ

Sonuç olarak, S1R fonksiyonu (veya disfonksiyonu), nöbetler ve nöbet dışı eşlik eden hastalıklar da dahil olmak üzere

karmaşık/ağır epilepsi tablolarının birçok yönüyle bağlantılıdır. S1R klasik bir reseptörden ziyade ligandla düzenlenen bir moleküler şaperon olarak, epilepside nöronal sağkalım ve sinaptik plastisite üzerinde anahtar bir rol oynamaktadır. Temel araştırmaların kliniğe aktarılmasındaki mevcut zorluklara rağmen; S1R'nin epilepsinin altında yatan hücresel mekanizmalardaki rolünün aydınlatılması ve selektif S1R ligandlarının geliştirilmesine dönük multidisipliner iş birlikleri, gelecekte epilepsi için yeni nesil nöroprotektif tedavilerin keşfedilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- 1) Attia, G. M., Elmansy, R. A., & Elsaed, W. M. (2019). Neuroprotective effect of nilotinib on pentylene-tetrazol-induced epilepsy in adult rat hippocampus: involvement of oxidative stress, autophagy, inflammation, and apoptosis. *Folia Neuropathologica*, 57(2), 146-160.
- 2) Aydar, E., Palmer, C. P., Klyachko, V. A., & Jackson, M. B. (2002). The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit. *Neuron*, 34(3), 399-410.
- 3) Bialer, M., & White, H. S. (2010). Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 9(1), 68-82.
- 4) Cetindag Ciltas, A., Ozdemir, E., Gumus, E., Taskiran, A. S., Gunes, H., & Arslan, G. (2022). The anticonvulsant effects of alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine on pentylene-tetrazole-induced seizures in rats. *Neurochemical research*, 47(2), 305-314.
- 5) Couly, S., Yasui, Y., Su, T. P.. SIGMAR1 confers innate resilience against neurodegeneration.. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7767.
- 6) Cárdenas, C., Miller, R. A., Smith, I., Bui, T., Molgó, J., Müller, M., ... & Foskett, J. K. (2010). Essential regulation of cell bioenergetics by constitutive InsP3 receptor Ca²⁺ transfer to mitochondria. *Cell*, 142(2), 270-283.
- 7) Eskandari, K., Bélanger, S. M., Lachance, V., & Kourrich, S. (2025). Repurposing sigma-1 receptor-targeting drugs for therapeutic advances in neurodegenerative disorders. *Pharmaceuticals*, 18(5), 700.
- 8) Fishback, J. A., Robson, M. J., Xu, Y. T., & Matsumoto, R. R. (2010). Sigma receptors: potential targets for a new class

of antidepressant drug. *Pharmacology & therapeutics*, 127(3), 271-282.

- 9) Fontanilla, D., Johannessen, M., Hajipour, A. R., Cozzi, N. V., Jackson, M. B., & Ruoho, A. E. (2009). The hallucinogen N, N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science*, 323(5916), 934-937.
- 10) Guo, L., Chen, Y., Zhao, R., Wang, G., Friedman, E., Zhang, A., & Zhen, X. (2015). Allosteric modulation of sigma-1 receptors elicits anti-seizure activities. *British Journal of Pharmacology*, 172(16), 4052-4065.
- 11) Hayashi, T., & Su, T. P. (2007). Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival. *Cell*, 131(3), 596-610.
- 12) Hayashi, T., & Su, T. P. (2004). σ -1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS drugs*, 18(5), 269-284.
- 13) Hetz, C., & Mollereau, B. (2014). Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(4), 233-249.
- 14) Jia, J., Cheng, J., Wang, C., & Zhen, X. (2018). Sigma-1 receptor-modulated neuroinflammation in neurological diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 314.
- 15) Kandratavicius, L., Balista, P. A., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R. N., Umeoka, E. H., Garcia-Cairasco, N., ... & Leite, J. P. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1693-1705.
- 16) Karademir, M., Öztürk, A., Yulak, F., Özkaraca, M., & Taskiran, A. S. (2024). Unveiling the protective potential of sugammadex against PTZ-induced epileptic seizures in mice: a comprehensive study on oxidative stress,

- apoptosis, and autophagy. *Neurochemical Journal*, 18(2), 338-347.
- 17) Kourrich, S., Su, T. P., Fujimoto, M., & Bonci, A. (2012). The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends in neurosciences*, 35(12), 762-771.
- 18) Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314-319.
- 19) Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 919-926.
- 20) Lachance, V., Bélanger, S. M., Hay, C., Le Corvec, V., Banouvang, V., Lapalme, M., ... & Kourrich, S. (2023). Overview of sigma-1R subcellular specific biological functions and role in neuroprotection. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 1971.
- 21) Li, W., Wu, J., Zeng, Y., & Zheng, W. (2023). Neuroinflammation in epileptogenesis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*, 14, 1269241.
- 22) Löscher, W., & Schmidt, D. (2002). New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, 50(1-2), 3-16.
- 23) Madesh, M., & Hajnóczky, G. (2001). VDAC-dependent permeabilization of the outer mitochondrial membrane by superoxide induces rapid and massive cytochrome c release. *The Journal of cell biology*, 155(6), 1003-1016.
- 24) Meunier, J., & Hayashi, T. (2010). Sigma-1 receptors regulate Bcl-2 expression by reactive oxygen species-dependent transcriptional regulation of nuclear factor

- κB. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 332(2), 388-397.
- 25) Mori, T., Hayashi, T., Hayashi, E., & Su, T. P. (2013). Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PloS one*, 8(10), e76941.
- 26) Nabbout, R., Chemaly, N., Chipaux, M., Barcia, G., Bouis, C., Dubouch, C., ... & Chiron, C. (2013). Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet journal of rare diseases*, 8(1), 176.
- 27) Nguyen, L., Lucke-Wold, B. P., Mookerjee, S., Kaushal, N., & Matsumoto, R. R. (2017). Sigma-1 receptors and neurodegenerative diseases: towards a hypothesis of sigma-1 receptors as amplifiers of neurodegeneration and neuroprotection. *Sigma receptors: Their role in disease and as therapeutic targets*, 133-152.
- 28) Pera, M., Larrea, D., Guardia-Laguarta, C., Montesinos, J., Velasco, K. R., Agrawal, R. R., ... & Area-Gomez, E. (2017). Increased localization of APP-C99 in mitochondria-associated ER membranes causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. *The EMBO journal*, 36(22), 3356-3371.
- 29) Perry, V. H., Nicoll, J. A., & Holmes, C. (2010). Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(4), 193-201.
- 30) Pitkänen, A., & Engel Jr, J. (2014). Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics*, 11(2), 231-241.
- 31) Raturi, A., & Simmen, T. (2013). Where the endoplasmic reticulum and the mitochondrion tie the knot: the

- mitochondria-associated membrane (MAM). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1833(1), 213-224.
- 32) Rousseaux, C. G., & Greene, S. F. (2016). Sigma receptors [σ Rs]: biology in normal and diseased states. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 36(4), 327-388.
- 33) E. Ruoho, A., B. Chu, U., Ramachandran, S., Fontanilla, D., Mavlyutov, T., & R. Hajipour, A. (2012). The ligand binding region of the sigma-1 receptor: studies utilizing photoaffinity probes, sphingosine and N-alkylamines. *Current pharmaceutical design*, 18(7), 920-929.
- 34) Ruscher, K., & Wieloch, T. (2015). The involvement of the sigma-1 receptor in neurodegeneration and neurorestoration. *Journal of pharmacological sciences*, 127(1), 30-35.
- 35) Scharfman, H. E. (2007). The neurobiology of epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*, 7(4), 348-354.
- 36) Schmidt, H. R., Zheng, S., Gurpinar, E., Koehl, A., Manglik, A., & Kruse, A. C. (2016). Crystal structure of the human $\sigma 1$ receptor. *Nature*, 532(7600), 527-530.
- 37) Shokr, M. M., Badawi, G. A., Elshazly, S. M., Zaki, H. F., & Mohamed, A. F. (2025). Sigma 1 receptor and its pivotal role in neurological disorders. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 8(1), 47-65.
- 38) Sills, G. J., & Rogawski, M. A. (2020). Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*, 168, 107966.

- 39) Sovolyova, N., Healy, S., Samali, A., & Logue, S. E. (2014). Stressed to death—mechanisms of ER stress-induced cell death. *Biological chemistry*, 395(1), 1-13.
- 40) Staley, K. (2015). Molecular mechanisms of epilepsy. *Nature neuroscience*, 18(3), 367-372.
- 41) Su, T. P., Hayashi, T., Maurice, T., Buch, S., & Ruoho, A. E. (2010). The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organellar signaling modulator. *Trends in pharmacological sciences*, 31(12), 557-566.
- 42) Tiraboschi, E., Martina, S., van der Ent, W., Grzyb, K., Gawel, K., Cordero-Maldonado, M. L., ... & Esguerra, C. V. (2020). New insights into the early mechanisms of epileptogenesis in a zebrafish model of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 61(3), 549-560.
- 43) Vavers, E., Zvejniece, L., & Dambrova, M. (2023). Sigma-1 receptor and seizures. *Pharmacological Research*, 191, 106771.
- 44) Vavers, E., Svalbe, B., Lauberte, L., Stonans, I., Misane, I., Dambrova, M., & Zvejniece, L. (2017). The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models in vivo. *Behavioural brain research*, 328, 13-18.
- 45) Vavers, E., Zvejniece, L., Maurice, T., & Dambrova, M. (2019). Allosteric modulators of sigma-1 receptor: a review. *Frontiers in pharmacology*, 10, 223.
- 46) Xiong, X. Y., Liu, L., & Yang, Q. W. (2016). Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in neurobiology*, 142, 23-44.
- 47) Zhao, X., Zhu, L., Liu, D., Chi, T., Ji, X., Liu, P., ... & Zou, L. (2019). Sigma-1 receptor protects against endoplasmic

reticulum stress-mediated apoptosis in mice with cerebral ischemia/reperfusion injury. *Apoptosis*, 24(1), 157-167.

- 48) Zhao, J., Ha, Y., Liou, G. I., Gonsalvez, G. B., Smith, S. B., & Bollinger, K. E. (2014). Sigma receptor ligand,(+)-pentazocine, suppresses inflammatory responses of retinal microglia. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(6), 3375-3384.
- 49) Zhu, X., Dong, J., Han, B., Huang, R., Zhang, A., Xia, Z., ... & Yao, H. (2017). Neuronal nitric oxide synthase contributes to PTZ kindling epilepsy-induced hippocampal endoplasmic reticulum stress and oxidative damage. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 377.

ZINC METABOLISM AND ITS RELATIONSHIP WITH THE IMMUNE SYSTEM

Abdulkerim Kasım BALTACI¹

Rasim MOĞULKOÇ²

1. INTRODUCTION

Many minerals are considered essential elements for an organism to maintain healthy functioning. Extensive studies conducted worldwide have demonstrated the vital importance of trace elements in metabolic, biochemical, and clinical processes (Marín de Jesús et al. 2024; Maret 2013). Zinc—whose biological activity was first described by Raulin—is an abundant element in nature characterized by a bluish-white color and a hexagonal crystal structure (atomic weight: 65.4 g/mol; atomic number: 30; density: 7.14 g/cm³; melting point: 420 °C; boiling point: 907 °C) (Maret 2013; Marín de Jesús et al. 2024).

It was first demonstrated in 1934 that zinc is essential for growth, development, and enzyme activities; interest in this field grew after Keilin and Mann discovered carbonic anhydrase—a zinc metalloenzyme—in 1940 (Lilburn and McIntyre 2024; Liljas and Laurberg 2000; Maret 2013). However, the clinical significance of zinc deficiency in human physiology was not fully understood until the 1960s (Prasad 2014; Sandstead 2013). The first pivotal observations on the subject began with the identification of a nutritional dwarfism syndrome in growing

¹ Prof. Dr., Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Physiology, 42250-KONYA, ORCID: 0000-0003-2461-1212.

² Prof. Dr. Selçuk University Faculty of Medicine Department of Physiology, 42250-KONYA, ORCID: 0000-0001-6155-6780.

children in Egypt and Iran (Halsted and Prasad 1960; Prasad et al. 1961). Subsequently, the documentation in the early 1970s that Acrodermatitis enteropathica—a hereditary disease—stemmed from impaired intestinal zinc absorption accelerated research into this trace element (Neldner and Hambidge 1975).

2. PHYSIOLOGY OF ZINC

Although zinc ranks 23rd among elements in terms of abundance in the Earth's crust, it is the most widely utilized metal in biological systems (Hussain et al. 2023). Overall, zinc is the only metallic element represented in every class of enzymes and is present in virtually every cell in the body. It currently acts as a catalyst for cellular reactions by playing a role in the structure or activation of more than 300 enzymes. Carbonic anhydrase, alkaline phosphatase, DNA polymerase, thymidine kinase, alcohol dehydrogenase, and tryptophan desmolase are among the key zinc-dependent enzymes. In these structures, zinc performs a catalytic function by participating directly in the reaction center or by maintaining the structural integrity of the enzyme (Chen et al. 2024; Kiouri et al. 2023).

The primary biological effect of zinc is mediated through enzymes that regulate RNA and DNA metabolism. Zinc deficiency impairs the function of these enzymes and limits nucleic acid synthesis, thereby slowing down processes such as cell proliferation, tissue growth, repair, and maturation. In addition to being directly linked to cell development, growth, and mitotic division, it is an essential component for numerous biochemical reactions involved in protein, carbohydrate, and lipid metabolism (Costa et al. 2023; Hall et al. 2026; Yang et al. 2017).

2.1. Distribution in Foods

Zinc is widely found in foods of both animal and plant origin; however, the richest sources with the highest bioavailability are animal-based foods such as meat and fish (Tokarczyk et al., 2025). Phytic acid (phytate)—present in high concentrations in grains, legumes, and refined foods—forms insoluble compounds with zinc, thereby limiting its intestinal absorption. Consequently, zinc deficiency is frequently observed in populations whose diets rely heavily on grains (Tokarczyk and Koch, 2025).

2.2. Zinc Absorption, Distribution, and Excretion in the Body

Since the organism lacks a specific storage mechanism for zinc—unlike iron—regular dietary intake is essential. Daily zinc requirements increase due to physiological losses (such as through sweat and urine) as well as during periods of heightened need, such as growth, pregnancy, lactation, and tissue damage (injuries) (Maares and Haase 2020; Stiles et al. 2024). According to World Health Organization (WHO) data, daily requirements are 3–5 mg for infants, 10 mg for children, 15 mg for adults, 20 mg for pregnant women, and 25 mg for breastfeeding women (Maares and Haase 2020; Stiles et al. 2024).

On average, 20–30% of dietary zinc is absorbed. Although absorption occurs throughout the small intestine, it is more rapid in the duodenum and proximal jejunum. This active transport process across the intestinal mucosa is mediated by a specific carrier ligand—thought to be of pancreatic origin and containing picolinic acid or prostaglandin-like substances (Maares and Haase 2020).

Dietary components such as fiber, phytates, calcium, and magnesium bind to zinc, thereby reducing its absorption. An iron-to-zinc ratio of 2:1 does not result in a negative interaction

regarding absorption balance. Metallothionein, a cysteine-rich protein found in the small intestinal mucosa. It establishes a critical control mechanism in zinc homeostasis by non-specifically binding zinc, copper, and cadmium and limiting excessive absorption (Maares and Haase 2020; Stiles et al. 2024).

2.2.1. Distribution in the Body

A healthy adult male weighing 70 kg contains an average of 2.5 g of zinc in his body. The cellular and tissue distribution of this amount is as follows (Sangubotla et al. 2025; Schoofs et al. 2024):

2.2.2. Blood Components

The total amount of circulating zinc accounts for only 0.5% of the body's zinc. Of the zinc in the blood, 75–88% is found in erythrocytes, 12–22% in plasma, 3% in leukocytes, and 1% in platelets. Approximately 97–98% of plasma zinc is bound to proteins—primarily albumin, but also α 2-macroglobulin, transferrin, ceruloplasmin, and haptoglobin—while 2–3% is bound to free amino acids (histidine, cysteine, lysine, etc.) (Sangubotla et al. 2025; Schoofs et al. 2024; Tokarczyk and Koch 2025; Tokarczyk et al. 2025).

2.2.3. Tissues and Organs

Zinc is distributed throughout almost every tissue. The highest concentrations are found in the retina and spermatozoa. While approximately 20% of total body zinc is located in the skin, the liver, muscles, kidneys, spleen, pancreas, prostate, bones, teeth, hair, and nails also serve as significant storage sites. The physiological level in biological fluids, as measured by atomic absorption spectrophotometry, ranges from 70 to 150 μ g/dL (Stiles et al. 2024; Tokarczyk and Koch 2025; Tokarczyk et al. 2025).

2.2.4. Excretion

Zinc excretion from the body occurs primarily via feces (80–90%). The amount excreted in feces comprises both unabsorbed dietary zinc and endogenous zinc secreted into the intestinal lumen via bile, pancreatic, and intestinal secretions (mean: 5–6 mg/day). Urinary excretion is extremely limited (0.1–0.9 mg/day), and the kidneys contribute minimally to the regulation of serum zinc levels under normal conditions. While urinary excretion remains unchanged even with increased oral intake, a marked increase is observed following intravenous zinc administration. Other routes of excretion include sweat, hair, desquamated skin cells, prostatic fluid, and breast milk (Kiouri et al. 2023; Stiles et al. 2024; Tokarczyk and Koch 2025; Tokarczyk et al. 2025).

3. BIOCHEMICAL FUNCTIONS OF ZINC

The fundamental chemical properties that enable zinc to perform structural, catalytic, and regulatory roles in biological systems are as follows: 1. High charge density. 2. Small ionic radius (0.65 Å). 3. Constant valence (low risk of free radical production, as it does not participate in redox reactions). 4. Ability to rapidly undergo ligand exchange within biological molecular structures. 5. High affinity for binding to groups containing sulfur and nitrogen (Bhat 2026; Chen et al. 2024; Costa et al. 2023).

In metalloenzymes, the catalytic effect of zinc occurs directly through its active participation in the reaction; its coactive (regulatory) effect occurs indirectly; and its structural function manifests as the maintenance of tertiary structure and protein stability, as seen in zinc-finger proteins (Bhat 2026; Chen et al. 2024; Costa et al. 2023).

4. RELATIONSHIP WITH THE ENDOCRINE SYSTEM

Zinc is a critical mediator for the synthesis, storage, and receptor-level functionality of numerous hormones:

4.1. Growth Hormone and IGF-1

The ability of growth hormone to exert cellular effects and the full functionality of hormone receptors depend on the presence of zinc. Zinc deficiency lowers circulating IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) levels, reduces growth hormone receptor expression in the liver, and clinically leads to growth retardation and hypogonadism (Baltaci et al. 2019).

4.2. Pancreas and Insulin

Zinc is concentrated in the alpha and, particularly, beta cells of the pancreas. It plays a direct role in the processes of insulin crystallization and storage, the maintenance of its hexameric structure, and its secretion (Baltaci et al. 2019; Goktepe et al. 2023).

4.3. Pituitary and Thyroid Hormones

It has been reported that zinc supplementation increases LH, FSH, and TSH levels, whereas hypophysectomy causes zinc loss. Similarly, a bidirectional interaction exists between thyroid hormones and zinc. Plasma zinc levels are elevated in cases of hyperthyroidism and low in cases of hypothyroidism (Baltaci et al. 2017; Baltaci et al. 2019).

4.4. Bone Metabolism

Zinc plays an active role in the mineralization of bone tissue. It has been shown that zinc accumulation in bone increases in the presence of vitamin D (1,25-dihydroxycholecalciferol) and that the latter also supports intestinal zinc absorption (Baltaci et al. 2014; Baltaci et al. 2019).

5. ZINC TOXICITY

The range (margin of safety) between the physiological requirement for zinc and its toxic dose is wide. Compared to heavy metals such as lead, cadmium, or arsenic, it exhibits relatively low toxicity. However, high oral doses of zinc can cause acute gastrointestinal irritation, leading to severe nausea, vomiting, abdominal pain, dehydration, electrolyte imbalance, and dizziness (Sangubotla et al. 2025; Schoofs et al. 2024).

In cases of excessive exposure, acute renal failure and mortality may occur. Excessive zinc leaching from galvanized containers into food can also lead to acute toxicity and secondary anemia. Furthermore, the inhalation of zinc oxide fumes in industrial settings triggers a clinical condition known as "metal fume fever," characterized by high fever, chills, respiratory distress, and leukocytosis (Sangubotla et al. 2025; Schoofs et al. 2024).

6. THE RELATIONSHIP BETWEEN ZINC AND THE IMMUNE SYSTEM

Immunological reactions are cellular processes that require a significant increase in DNA, RNA, and protein synthesis (Xin et al., 2026). One of zinc's fundamental biochemical roles in the immune system is stimulating the cascade of enzymatic reactions involved in cellular proliferation and differentiation (Skrajnowska et al., 2019). Indeed, numerous enzymes playing key roles in nucleic acid metabolism—such as DNA polymerase, RNA polymerase, and thymidine kinase—are zinc-dependent (zinc-containing) structures (Hojyo and Fukada, 2016). Consequently, it is an inevitable biological outcome that zinc levels in the body directly determine the quality and quantity of the immune response (Hojyo and Fukada, 2016; Xin et al., 2026). Cell populations undergoing rapid proliferation cycles—

particularly cells in the S and promitotic phases—exhibit the highest sensitivity to zinc deficiency (Holtzen et al., 2024). Therefore, the clinical and cellular manifestations of zinc insufficiency appear most prominently in tissues characterized by high proliferation rates (Holtzen et al., 2024). The ability of lymphocytes and other immunocompetent cells to function effectively depends largely on their capacity for clonal division and differentiation. Therefore, the development of a robust and effective immune response necessitates the presence of adequate zinc at the tissue and cellular levels (Fraker et al. 2000; Holtzen et al. 2024; Zhang et al. 2013). According to the consensus in the immunonutrition literature, no other micronutrient deficiency causes as extensive a functional impairment in the immune system as zinc deficiency. Zinc deficiency is considered one of the most common nutritional causes of acquired immunodeficiency in humans (Shankar and Prasad 1998).

At the cellular level, the structures most affected by zinc deficiency are CD4+ T4-lymphocytes (Prasad 2007; Prasad et al. 1997). The classical classification—which characterized T4-lymphocytes as "effector" cells and T8-lymphocytes as "regulatory" cells—has lost its validity following the demonstration that both subsets can perform simultaneous and reciprocal functions (Zhu and Paul 2008). In current immunological classification, CD4+ T4-lymphocytes are primarily divided into Th1 and Th2 subsets based on their cytokine secretion profiles (Haase and Rink 2009).

Th1 Cells: Direct cellular immunity by promoting the production of Interferon-gamma (IFN- γ), Interleukin-2 (IL-2), and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α).

Th2 Cells: Support the humoral response by promoting the production of IL-4, IL-6, and IL-10.

IL-10 secreted by Th2 cells can exert a suppressive effect on cellular immunity by inhibiting IFN- γ synthesis in both T-cells and natural killer (NK) cells. Zinc plays a critical regulatory role in this balance, both in preserving the Th1 response and in maintaining NK cell activity (Haase and Rink 2009; Li et al. 2015; Zhu and Paul 2008).

6.1. Thymic Functions and the Zinc-Thymulin Complex

Thymulin, a zinc-dependent peptide hormone secreted by the thymus, plays a key role in explaining the mechanism of action of zinc on T-cell immunophysiology. Zinc-free (zinc-depleted) thymulin is biologically inactive and competitively inhibits the receptor-level effects of the active zinc-thymulin complex (Bach and Dardenne 1989; Baltaci et al. 2019; Dardenne et al. 1985).

The zinc-thymulin complex significantly enhances the biological activity of IL-2 regarding the proliferation of mature T-lymphocytes. Acting as a "cytokine sensitizer" for IL-2 and possibly other immunomodulatory cytokines, this complex promotes cellular growth and clonal expansion (Bach and Dardenne 1989; Baltaci et al. 2019; Dardenne et al. 1985).

The cellular synthesis and mechanism of action of the zinc-thymulin complex proceed through the following steps:

1. **Synthesis and Secretion:** The complex is synthesized by Thymic Epithelial Cells (TECs). TECs take up free zinc from the circulation. Thymulin binds the zinc and transports it to T-lymphocytes at pg/mL levels.

2. **Stimulating Factors:** The primary factors stimulating the secretion of the zinc-thymulin complex by TECs are zinc, IL-1, and prolactin.
3. **Signaling Pathway and Regulation:** IL-1 initiates zinc uptake into thymic tissue through the induction of

metallothionein. Low levels (non-inflammatory: ~1 ng/ml) of IL-1 trigger the expression of high-affinity IL-2 receptors (IL-2R) and the production of IL-2.

4. Coordinated Action: IL-1, prolactin, and the zinc-thymulin complex work in a coordinated manner to support IL-2 production and IL-2R activation within T-lymphocytes, thereby stimulating T-cell clonal expansion (Bach and Dardenne 1989; Baltaci et al. 2019; Dardenne et al. 1985).

This biochemical cycle demonstrates that cytokine signals from the periphery (IL-1, IL-2) and the thymic peptide (zinc-thymulin) form an integrated axis for T-cell renewal (Bach and Dardenne 1989; Baltaci et al. 2019; Dardenne et al. 1985). It can be stated that a fundamental aspect of thymic function is the "packaging and delivery" of zinc to the T-cell system. This process is under precise neuroendocrine control and lies at the core of immunosenescence, the aging of the immune system that develops following thymic involution (Mocchegiani et al. 2006; Santarelli et al. 2006).

6.2. The Relationship Between Zinc and Immunity in Humans

In clinical settings and human studies, alterations in zinc metabolism have been found to be directly associated with numerous pathologies and immune function disorders. Similar to findings in experimental animal models, increased susceptibility to infectious diseases—in terms of both incidence and severity—is observed in humans with zinc deficiency (Mohammed Abdul et al. 2026; Wessels et al. 2017).

The classic and most prominent example of this is the clinical presentation seen in infants with Acrodermatitis enteropathica—a hereditary disorder of zinc absorption—characterized by severe secondary immunodeficiency, recurrent

severe infections, and mortality if left untreated (Axirejiang et al. 2025).

The relationship between zinc supplementation and immune parameters across various clinical conditions and specific patient groups can be summarized as follows:

1. Elderly Population: Baltacı et al. investigated the effects of supplementing elderly individuals with 220 mg of zinc sulfate twice daily for one month on immune response. The study results showed significant improvements in the total lymphocyte counts and delayed-type hypersensitivity reactions to the Purified Protein Derivative (PPD) test among the elderly individuals receiving zinc supplementation (Baltacı et al. 1990).
2. Anorexia Nervosa: Studies based on the overlap between the clinical presentation of zinc deficiency and symptoms of anorexia nervosa—such as weight loss, restricted food intake, delayed sexual maturation, and dermatological lesions—have demonstrated that oral zinc supplementation promotes rapid weight gain and positively influences the treatment process (Birmingham et al. 2006; Lask et al. 1993; Su and Birmingham 2002).
3. Down Syndrome: Zinc sulfate supplementation in children with Down syndrome raised low plasma zinc levels; this was accompanied by an increase in biologically active thymulin levels and clinical/laboratory improvements in impaired immune functions (Licastro et al. 1994; Napolitano et al. 1990).
4. Obesity, chronic kidney failure, and dialysis patients: It has been reported that—in addition to immune dysfunctions associated with obesity—impaired cellular immune responses in patients with chronic kidney failure and those undergoing hemodialysis can be

partially or completely corrected through zinc supplementation (Elgenidy et al. 2023; Kim and Ahn 2014; Wang et al. 2017;

5. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Regression in diarrhea and cutaneous lesions has been observed following oral zinc supplementation in AIDS cases diagnosed with zinc deficiency (Li et al. 2025)
6. Sickle cell anemia and oncological conditions: Secondary zinc deficiency has been detected in a large proportion of patients with sickle cell anemia, and a link between this condition and an immunodeficient state has been demonstrated (Youssry et al. 2025).

As a natural immunostimulant, zinc is recognized as a nutritional agent with high potential therapeutic value in the pathophysiology of cancer, autoimmunity, and aging processes, as well as in primary immunodeficiencies. Indeed, significant decreases in tissue and serum zinc levels have been detected in numerous systemic diseases, such as DiGeorge syndrome, head and neck, breast, and bronchial carcinomas, leukemias, Hodgkin lymphoma, chronic hepatitis, alcoholic cirrhosis, Crohn's disease, erythema multiforme, allergic diseases, diabetes mellitus, and psoriasis (Costa et al. 2023; Roohani et al. 2013; Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak 2019; Stiles et al. 2024).

7. CONCLUSION

Zinc is an essential trace element that plays a vital role in biological systems, primarily due to its functionality at the cellular level rather than its relative abundance in the Earth's crust. Its presence in nearly all cells of the organism and its status as the only metal represented across all six classes of enzymes make it a key factor in metabolic sustainability. Thanks to its small ionic radius, fixed valence, and high ligand exchange

capacity, zinc facilitates the catalysis, structural integrity, or regulation of over 300 metalloenzymes without inducing redox stress, while directly governing cellular growth, tissue repair, and mitotic division through RNA/DNA metabolism.

The absence of a bodily storage mechanism and the fact that its absorption can be limited by dietary components (particularly phytic acid, fiber, and calcium) necessitate a regular exogenous intake of zinc. The precise homeostasis of zinc—spanning processes from absorption in the small intestine and the regulatory role of metallothionein proteins to transport via plasma albumin and excretion primarily through feces—directly influences numerous endocrine-related physiological mechanisms, such as hormone synthesis, receptor sensitivity, and bone mineralization.

Zinc's effects on the immune system rank among its most critical functions. Its regulatory role in cellular proliferation and cytokine balance is clearly evident, particularly regarding the Th1/Th2 balance of CD4⁺ T-lymphocytes and the action of the zinc-thymulin complex secreted by thymic epithelial cells. The fact that immune deficiencies and clinical conditions caused by zinc deficiency—associated with various pathological processes such as aging (immunosenescence), acrodermatitis enteropathica, Down syndrome, anorexia nervosa, chronic renal failure, and AIDS—can be corrected through exogenous zinc supplementation demonstrates the therapeutic value of this element. In summary, zinc is a critical bioelement that requires precise dosage management—given the potential for toxic effects at high levels—yet its deficiency leads to widespread impairments ranging from cellular division to systemic acquired immunity. Future clinical and molecular studies will further elucidate zinc's immunomodulatory and endocrine-regulating potential, paving the way for novel nutritional strategies in the

prevention and treatment of numerous chronic and metabolic diseases.

REFERENCES

- Axirejiang T, Simayi G, Abuduwake A, Liu Y, Zheng G, Ibrahim I. Clinical features and genetic analysis of acrodermatitis enteropathica in an ethnic minority infant from Western China: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1616196. doi: 10.3389/fmed.2025.1616196.
- Bach JF, Dardenne M. Thymulin, a zinc-dependent hormone. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1989;6(1):25-9. doi: 10.1007/BF02985220.
- Baltacı AK, Ergene N, Özkal ZE, Divanlı Y, Şengil AZ, Gedikoğlu G. Yaşlılarda hücrel bağışıklığın çinko sülfatla artırılması. *SÜ Tıp Fak Derg* 1990; 6(4): 331-336.
- Baltacı AK, Dunder TK, Aksoy F, Mogulkoc R. Changes in the Serum Levels of Trace Elements Before and After the Operation in Thyroid Cancer Patients. *Biol Trace Elem Res*. 2017;175(1):57-64. doi: 10.1007/s12011-016-0768-2
- Baltacı AK, Mogulkoc R, Baltacı SB. Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(1):231-239.
- Baltacı AK, Sunar F, Mogulkoc R, Acar M, Toy H. The effect of zinc deficiency and zinc supplementation on element levels in the bone tissue of ovariectomized rats: histopathologic changes. *Arch Physiol Biochem*. 2014;120(2):80-5. doi: 10.3109/13813455.2014.884141.
- Bhat S (2026) Zinc-dependent aminopeptidases: new perspectives on structure, function, and biomedical applications. *Front. Chem. Biol*. 5:1752191. doi: 10.3389/fchbi.2026.1752191

- Birmingham CL, Gritzner S. How does zinc supplementation benefit anorexia nervosa? *Eat Weight Disord.* 2006;11(4):e109-11. doi: 10.1007/BF03327573.
- Chen B, Yu P, Chan WN, Xie F, Zhang Y, Liang L, Leung KT, Lo KW, Yu J, Tse GMK, Kang W, To KF. Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):6. doi: 10.1038/s41392-023-01679-y.
- Costa MI, Sarmiento-Ribeiro AB, Gonçalves AC. Zinc: From Biological Functions to Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4822. doi: 10.3390/ijms24054822.
- Dardenne M, Savino W, Berrih S, Bach JF. A zinc-dependent epitope on the molecule of thymulin, a thymic hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(20):7035-8. doi: 10.1073/pnas.82.20.7035.
- Elgenidy A, Amin MA, Awad AK, Husain-Syed F, Aly MG. Serum Zinc Levels in Chronic Kidney Disease Patients, Hemodialysis Patients, and Healthy Controls: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr.* 2023;33(1):103-115. doi: 10.1053/j.jrn.2022.04.004.
- Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1399S-406S. doi: 10.1093/jn/130.5.1399S.
- Goktepe E, Baltaci SB, Unal O, Unlukal N, Mogulkoc R, Baltaci AK. The relationship between beta cell activation and SLC30A8/ZnT8 levels of the endocrine pancreas and maternal zinc deficiency in rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;79:127217. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127217.

- Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing*. 2009;6:9. doi: 10.1186/1742-4933-6-9.
- Hall AG, Massih YN, King JC. Zinc and Metabolic Disease. *Annu Rev Nutr*. 2026;46(1):177-201. doi: 10.1146/annurev-nutr-080924-052000.
- Halsted JA, Prasad AS. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1960;72:130-49.
- Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *J Immunol Res*. 2016;2016:6762343. doi: 10.1155/2016/6762343
- Holtzen SE, Navid E, Kainov JD, Palmer AE. Transient Zn(2+) deficiency induces replication stress and compromises daughter cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(19):e2321216121. doi: 10.1073/pnas.2321216121.
- Hussain S, Khan M, Sheikh TMM, Mumtaz MZ, Chohan TA, Shamim S, Liu Y. Corrigendum: Zinc essentiality, toxicity, and its bacterial bioremediation: A comprehensive insight. *Front Microbiol*. 2023;13:1133733. doi: 10.3389/fmicb.2022.1133733.
- Kim J, Ahn J. Effect of zinc supplementation on inflammatory markers and adipokines in young obese women. *Biol Trace Elem Res*. 2014;157(2):101-6. doi: 10.1007/s12011-013-9885-3.
- Kiouri DP, Tsoupra E, Peana M, Perlepes SP, Stefanidou ME, Chasapis CT. Multifunctional role of zinc in human health: an update. *EXCLI J*. 2023;22:809-827. doi: 10.17179/excli2023-6335.

- Lask B, Fosson A, Rolfe U, Thomas S. Zinc deficiency and childhood-onset anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(2):63-6.
- Li F, Cong T, Li Z, Zhao L. [Effects of zinc deficiency on the relevant immune function in rats with sepsis induced by endotoxin/lipopolysaccharide]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2015;31(5):361-6.
- Li P, Guo S, Liu C, Suo S, Shi J, Guo P. Effect of zinc supplementation on diarrhoea in HIV infection: a protocol for systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *BMJ Open*. 2025;15(7):e092287. doi: 10.1136/bmjopen-2024-092287.
- Licastro F, Chiricolo M, Mocchegiani E, Fabris N, Zannotti M, Beltrandi E, Mancini R, Parente R, Arena G, Masi M. Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. *J Intellect Disabil Res*. 1994;38 (Pt 2):149-62. doi: 10.1111/j.1365-2788.1994.tb00370.x.
- Lilburn MS, McIntyre DR. An historical overview of zinc in poultry nutrition. *Poult Sci*. 2024;103(12):104294. doi: 10.1016/j.psj.2024.104294. Epub 2024 Sep 24.
- Liljas A, Laurberg M. A wheel invented three times. The molecular structures of the three carbonic anhydrases. *EMBO Rep*. 2000;1(1):16-7. doi: 10.1093/embo-reports/kvd016.
- Maares M, Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. *Nutrients*. 2020;12(3):762. doi: 10.3390/nu12030762.

- Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr.* 2013;4(1):82-91. doi: 10.3945/an.112.003038.
- Marín de Jesús S, Vigueras-Villaseñor RM, Cortés-Barberena E, Hernández-Rodriguez J, Montes S, Arrieta-Cruz I, Pérez-Aguirre SG, Bonilla-Jaime H, Limón-Morales O, Arteaga-Silva M. Zinc and Its Impact on the Function of the Testicle and Epididymis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8991. doi: 10.3390/ijms25168991.
- Mocchegiani E, Santarelli L, Costarelli L, Cipriano C, Muti E, Giacconi R, Malavolta M. Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during ontogeny and ageing: role of zinc and arginine. *Ageing Res Rev.* 2006;5(3):281-309. doi: 10.1016/j.arr.2006.06.001
- Mohammed Abdul RH, Reyaz N, Yigzaw A, Mohammed BA, Hussaini H, Amin A, Rauf MQ, Ali N. Zinc Deficiency Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2026;18(1):e102684. doi: 10.7759/cureus.102684.
- Napolitano G, Palka G, Grimaldi S, Giuliani C, Laglia G, Calabrese G, Satta MA, Neri G, Monaco F. Growth delay in Down syndrome and zinc sulphate supplementation. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:63-5. doi: 10.1002/ajmg.1320370711.
- Neldner KH, Hambidge KM. Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica. *N Engl J Med.* 1975;292(17):879-82. doi: 10.1056/NEJM197504242921702.
- Prasad AS, Beck FW, Grabowski SM, Kaplan J, Mathog RH. Zinc deficiency: changes in cytokine production and T-cell subpopulations in patients with head and neck cancer and

- in noncancer subjects. *Proc Assoc Am Physicians*. 1997;109(1):68-77.
- Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*. 196;31:532-46. doi: 10.1016/0002-9343(61)90137-1.
- Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):357-63. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.09.002.
- Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr*. 2007;137(5):1345-9. doi: 10.1093/jn/137.5.1345.
- Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):144-57.
- Sandstead HH. Human zinc deficiency: discovery to initial translation. *Adv Nutr*. 2013;4(1):76-81. doi: 10.3945/an.112.003186.
- Sangubotla R, Syed S, Mastan A, Lakshmi BA, Kim J. Zinc-Mediated Defenses Against Toxic Heavy Metals and Metalloids: Mechanisms, Immunomodulation, and Therapeutic Relevance. *Int J Mol Sci*. 2025;26(19):9797. doi: 10.3390/ijms26199797.
- Santarelli L, Bracci M, Mocchegiani E. In vitro and in vivo effects of mercuric chloride on thymic endocrine activity, NK and NKT cell cytotoxicity, cytokine profiles (IL-2, IFN-gamma, IL-6): role of the nitric oxide-L-arginine pathway. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(3):376-89. doi: 10.1016/j.intimp.2005.08.028.
- Schoofs H, Schmit J, Rink L. Zinc Toxicity: Understanding the Limits. *Molecules*. 2024;29(13):3130. doi:10.3390/molecules29133130.

- Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2 Suppl):447S-463S. doi: 10.1093/ajcn/68.2.447S.
- Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients.* 2019;11(10):2273. doi: 10.3390/nu11102273.
- Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):38. doi: 10.1007/s10238-024-01302-6.
- Su JC, Birmingham CL. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2002;7(1):20-2. doi: 10.1007/BF03354425.
- Tokarczyk J, Jaworowska A, Kowalczyk D, Kasprzak M, Jagielski P, Koch W. Influence of Diet on the Bioaccessibility of Zn from Dietary Supplements: Findings from an In Vitro Digestion Model and Analytical Determinations. *Nutrients.* 2025;18(1):94. doi: 10.3390/nu18010094.
- Tokarczyk J, Koch W. Dietary Zn-Recent Advances in Studies on Its Bioaccessibility and Bioavailability. *Molecules.* 2025;30(13):2742. doi: 10.3390/molecules30132742.
- Wang LJ, Wang MQ, Hu R, Yang Y, Huang YS, Xian SX, Lu L. Effect of Zinc Supplementation on Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1024769. doi: 10.1155/2017/1024769.
- Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients.* 2017;9(12):1286. doi: 10.3390/nu9121286.

- Xin X, Weng Y, Gu J, Wang J, Liu J, Zhao T, Jin Z, Cellular endogenous double-stranded RNA: From pathophysiology to therapeutic implications, *Genes & Diseases* 2026; <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2026.102262>.
- Yang X, Wang H, Huang C, He X, Xu W, Luo Y, Huang K. Zinc enhances the cellular energy supply to improve cell motility and restore impaired energetic metabolism in a toxic environment induced by OTA. *Sci Rep.* 2017;7(1):14669. doi: 10.1038/s41598-017-14868-x.
- Youssry I, El-Ghamrawy M, Youness ER, Mohamed NA, Selim YMM. Zinc level and its impact on the phenotype of sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2025;104(6):3213-3221. doi: 10.1007/s00277-025-06429-4.
- Zhang X, Hou Y, Huang Y, Chen W, Zhang H. Interplay between zinc and cell proliferation and implications for the growth of livestock. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2023;107(6):1402-1418. doi: 10.1111/jpn.13851.
- Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood.* 2008;112(5):1557-69. doi: 10.1182/blood-2008-05-078154.

DEPRESYONUN PATOFİZYOLOJİSİ VE ANTİDEPRESANLARLA MÜDAHALE

Nikan MILADI¹

Ayşegül ÖZTÜRK^{2*}

Ziad JOHA³

1. GİRİŞ

Depresyon; duygudurum, bilişsel işlevler, uyku, iştah ve günlük yaşam etkinliklerini etkileyen, biyolojik ve psikososyal etkenlerin birlikte rol oynadığı bir ruh sağlığı bozukluğudur. Tedavide amaç, belirtilerin azaltılmasıyla birlikte işlevselliğin yeniden kazanılması ve iyileşmenin sürdürülmesidir. Antidepresan seçimi, hastalığın şiddeti, önceki tedavi yanıtı, eşlik eden hastalıklar, yan etkiler ve hastanın tercihleri temelinde yapılır (Bayes & Parker, 2019).

Antidepresanlar depresyon tedavisinin önemli bileşenlerindendir; psikoterapi ve psikososyal destek de tedavi planında yer alır. Daha hafif depresyonda ilaç tedavisi rutin olarak ilk seçenek değildir; hastanın gereksinimleri ve tercihleri değerlendirilir (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2022). Bu bölümde depresyonun patofizyolojisi, antidepresanların etki mekanizmaları, tedavi

¹ Sivas Cumhuriyet University, School of Medicine, Departments of Pharmacology, Sivas, Turkey. ORCID: 0009-0009-0846-3951.

² Assist. Prof. Dr. Sivas Cumhuriyet University, Vocational School of Health Services, Departments of Therapy and Rehabilitation, Sivas, Turkey. ORCID: 0000-0001-8130-7968.

³ Assoc. Prof. Dr. Sivas Cumhuriyet University, School of Medicine, Departments of Pharmacology, Sivas, Turkey. ORCID: 0000-0001-8520-3760.

yanıtının değerlendirilmesi ve uzun dönem yönetimin temel ilkeleri ele alınmaktadır.

2. ANTİDEPRESANLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

2.1. Monoamin Hipotezi ve Güncel Yaklaşımlar

Monoamin hipotezi, depresyonu serotonin, norepinefrin ve dopamin iletimindeki değişikliklerle açıklayan tarihsel bir çerçevedir. Serotonin duygudurum ve anksiyete düzenlenmesinde, norepinefrin uyanıklık ve dikkat süreçlerinde, dopamin ise motivasyon ve ödül işlevlerinde rol oynar. Antidepresanların monoamin iletimini artırması bu sistemlerin önemini destekler; ancak depresyonun bütün olgularda tek bir nörotransmitter eksikliğine indirgenmesi uygun değildir (Moret & Briley, 2011; Nautiyal & Hen, 2017).

Serotonerjik iletimin etkileri, reseptörün yerleşimi ve alt tipine göre değişebilir. Presinaptik otoreseptörlerle postsinaptik reseptörler aynı işlevi yerine getirmez. Bu nedenle bir nörotransmitterin sinaptik düzeyindeki artış, bütün devrelerde eşdeğer bir yanıt oluşturmaz. Reseptör düzeyindeki uyum süreçleri, antidepresanların erken farmakolojik etkileriyle daha geç ortaya çıkan klinik değişiklikler arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkıda bulunur (Nautiyal & Hen, 2017).

İlaçların sinaptik monoaminler üzerindeki etkisi erken başlarken klinik iyileşmenin daha geç belirginleşmesi, reseptör uyumu ve hücresel sinyal yollarındaki değişikliklerin önemini göstermektedir. Nöroplastisite, stres yanıtı, inflamasyon ve glutamaterjik iletim, monoamin sistemleriyle etkileşen süreçlerdir. Dolayısıyla patofizyolojik değerlendirme, nörotransmitter düzeylerinden sinaptik ve ağ düzeyindeki

düzenlemelere uzanır (Machado-Vieira vd., 2010; Penn & Tracy, 2012).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinaptik plastisiteyle ilişkili araştırmaların başlıca hedeflerinden biridir. Antidepresan tedavisiyle periferik BDNF düzeyleri arasında ilişki bildirilmiştir; ancak bu bulgu doğrudan beyindeki değişikliklerin ölçüldüğü veya BDNF'nin tek başına klinik karar vermeyi sağlayan bir belirteç olduğu anlamına gelmez (Arumugam vd., 2017). Stres yanıtının düzenlenmesinde görev alan FKBP5 ile tedavi sonucu arasındaki ilişkiler de araştırılmaktadır (Ising vd., 2019).

Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, stres yanıtının düzenlenmesinde görev alır. Stresle ilişkili biyolojik değişiklikler ile nörotransmitter ve plastisite süreçleri birbirinden bağımsız değerlendirilmemelidir. FKBP5 gibi stres yanıtıyla ilişkili genler bu bağlantıların araştırılmasına örnektir. Bununla birlikte moleküler düzeyde saptanan ilişkiler, depresyonun bütün hastalarda aynı mekanizmayla geliştiğini göstermez. Biyolojik yatkınlıkların yaşam olayları ve psikososyal koşullarla birlikte değerlendirilmesi gerekir (Ising vd., 2019).

2.2. Başlıca Antidepresan Sınıfları

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin taşıyıcısını inhibe ederek serotonerjik iletimi artırır. Fluoksetin, sertralin ve essitalopram bu gruptadır. Görece uygun tolerabiliteleri nedeniyle yaygın kullanılırlar; gastrointestinal yakınmalar, cinsel işlev bozuklukları ve uyku değişiklikleri tedavi seçiminde dikkate alınır. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ise her iki nörotransmitterin geri alımını baskılar. Venlafaksin ve duloksetin bu sınıfın örnekleridir (Penn & Tracy, 2012).

SNRI grubundaki ilaçların noradrenerjik etkileri, enerji ve dikkatle ilişkili belirtiler açısından önem taşıyabilir. Bununla birlikte iki nörotransmitter sisteminin etkilenmesi, her hastada SSRI grubundan daha iyi sonuç alınacağı anlamına gelmez. Kan basıncı, eşlik eden ağrı yakınmaları, daha önce kullanılan ilaçlar ve tedavi bırakıldığında gelişebilecek belirtiler seçim sırasında birlikte değerlendirilir. Klinik karar, mekanizma bilgisini hastanın özellikleriyle birleştirmelidir (Moret & Briley, 2011; Bayes & Parker, 2019).

Trisiklik antidepresanlar (TCA), serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederken farklı reseptör sistemlerini de etkiler. Amitriptilin ve nortriptilin gibi ilaçların antikolinergik, sedatif ve kardiyovasküler etkileri kullanımı sınırlayabilir. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), monoaminlerin yıkımını azaltır. Bu ilaçlarda besin ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi gerekir; özellikle tiraminle ilişkili hipertansif reaksiyonlar ve serotonerjik etkileşimler önem taşır (Penn & Tracy, 2012).

Bu eski ilaç sınıflarının etkinliğini sürdürmesi, güvenlik özelliklerinin göz ardı edilmesini gerektirmez. Özellikle sedasyon, ortostatik yakınmalar ve antikolinergik etkiler günlük yaşamı etkileyebilir. İlaç değişiminde, önceki ve yeni tedavinin birlikte etkili olabileceği geçiş dönemi ayrıca önemlidir. MAOI ile diğer serotonerjik ilaçların uygunsuz birlikteliği ciddi etkileşim oluşturabileceğinden, değiştirme veya birlikte kullanım kararları uzmanlık gerektirir (Penn & Tracy, 2012).

Diğer seçeneklerden bupropiyon, norepinefrin ve dopamin iletimini etkiler; trazodon ve mirtazapin ise farklı reseptör profillerine sahiptir. Sedasyon, iştah ve ağırlık değişiklikleri, hastanın belirti örüntüsüne göre avantaj veya sorun oluşturabilir. İlaç sınıfı tek başına klinik üstünlük göstergesi değildir. Seçim, önceki deneyimler, eşlik eden

hastalıklar, etkileşimler ve hastanın öncelikleriyle birlikte değerlendirilmelidir (Bayes & Parker, 2019).

2.3. Etki Başlangıcı ve Tedavi Süresi

Antidepresan yanıtı bütün belirtilerde aynı hızda ortaya çıkmaz. Uyku veya anksiyetede erken değişiklikler gözlenebilse de belirgin klinik yanıt genellikle birkaç hafta gerektirir. İlk günlerde fayda görülmemesi, tek başına tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. Yeterli doz ve sürenin değerlendirilmesi, erken bırakmanın önlenmesi ve yan etkilerin izlenmesi gerekir (Machado-Vieira vd., 2010).

Erken dönemde duygusal işlemlerde ortaya çıkan değişikliklerin daha sonraki SSRI yanıtıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir; bu bulgular bireysel sonuçları kesin olarak öngörmez (Godlewska, Browning, Norbury, Cowen, & Harmer, 2016). Ketamin gibi glutamaterjik yaklaşımlarda daha hızlı etki görülebilmesi, geleneksel antidepresanlardan farklı mekanizmaların önemini ortaya koymaktadır (DeWilde, Levitch, Murrough, Mathew, & Iosifescu, 2015).

Etki başlangıcının hastaya açıklanması, tedaviye ilişkin beklentilerin gerçekçi kurulmasını sağlar. Başlangıçta yan etkiler daha belirgin olurken olumlu değişiklikler daha geç fark edilebilir. Bu dönemde yalnızca “ilaç işe yarıyor mu” sorusuyla sınırlı kalmadan uyku, etkinlik düzeyi, kaygı, tolerabilite ve düzenli kullanım ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Zaman içindeki değişimin kaydedilmesi, erken tedavi değişikliği ile gereksiz uzatılmış etkisiz tedavi arasındaki dengeyi kurmaya yardımcı olur (Machado-Vieira vd., 2010).

3. YANIT VE REMİSYON KAVRAMLARI

Tedavi yanıtı, depresif belirtilerde başlangıca göre belirgin azalmayı ifade eder; araştırmalarda sıklıkla ölçek

puanında en az %50 azalma ölçütü kullanılır. Remisyon, belirtilerin kullanılan ölçek için belirlenen düşük düzeye gerilemesidir. Yanıt elde edilmiş olması, remisyona veya tam işlevsel iyileşmeye ulaşıldığını göstermez. Kısmi yanıt durumunda kalıntı belirtiler ve günlük yaşam güçlükleri devam edebilir (Penn & Tracy, 2012).

İyileşmenin değerlendirilmesi, belirtilerdeki değişimin sürekliliğini ve kişinin önceki işlevlerine dönüşünü kapsar. Tedaviye dirençli depresyon ise genellikle yeterli doz ve sürede uygulanan en az iki antidepresan denemesine yetersiz yanıtla tanımlanır. Bu tanım kullanılmadan önce tanı, tedaviye uyum, uygulanan doz ve süre yeniden değerlendirilmelidir. Tek bir ilaca yetersiz yanıt alınması, bütün tedavi seçeneklerinin etkisiz olduğu anlamına gelmez (Bschor, 2010).

Klinik sonuçların yalnızca bir eşik değerle tanımlanması bazı farklılıkları gizleyebilir. Başlangıç puanı çok yüksek olan bir hastada belirgin azalma görülmesine rağmen önemli belirtiler sürebilir. Buna karşılık toplam belirti düzeyi düşük bir hastada çalışma yaşamı veya sosyal ilişkilerde güçlük devam edebilir. Bu nedenle yanıt, remisyon ve işlevsellik aynı kavramlar gibi kullanılmamalı; her biri tedavinin farklı bir sonucunu ifade etmelidir.

4. TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Randomize kontrollü çalışmalar, tedavinin karşılaştırma grubuna göre etkisini değerlendirir; meta-analizler birden fazla çalışmanın bulgularını birleştirir. Ancak farklı örneklemeler, tedavi süreleri, bırakma oranları ve ölçüm araçları sonuçların yorumunu etkiler. İkinci kuşak antidepresanlarla bilişsel davranışçı tedavilerin karşılaştırıldığı araştırmalar, etkinliğin

yanında hastanın tercihleri ve tedaviye erişimin de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Amick vd., 2015).

Gözlemsel çalışmalar, ilaçların günlük uygulamadaki sonuçları, güvenlik sorunları ve tedavi sürekliliği hakkında tamamlayıcı bilgi sağlar. Ancak tedavi seçiminin rastgele yapılmaması, sonuçların hastalığın şiddeti veya eşlik eden durumlar gibi etkenlerden etkilenmesine yol açabilir. Örneğin geniş veri tabanları nadir advers olayların incelenmesine olanak tanırken, bu bulguların yorumunda karıştırıcı etkenler ve veri kaydının sınırlılıkları dikkate alınmalıdır (Billioti de Gage vd., 2018).

Klinik izlemde standart ölçekler, başlangıçtaki belirti şiddetiyle sonraki değerlendirmelerin karşılaştırılmasını sağlar. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HAM-D) yaygın kullanılan formu 17 madde içerir (Hamilton, 1960). Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS), değişime duyarlı olacak şekilde geliştirilmiş 10 maddelik bir klinisyen ölçeğidir (Montgomery & Asberg, 1979). Beck Depresyon Envanteri-II (BDI-II), hastanın bildirimine dayalı 21 maddelik bir araçtır (Toledano-Toledano & Contreras-Valdez, 2018).

Ölçekler klinik görüşmenin yerini almaz. Uyku, enerji, bilişsel yakınmalar, sosyal ilişkiler ve çalışma yaşamındaki değişiklikler birlikte ele alınmalıdır. Aynı ölçeğin izlem boyunca tutarlı biçimde kullanılması karşılaştırmayı kolaylaştırır. Yan etkiler veya işlev kaybı sürerken yalnızca toplam puanın düşmesine odaklanması, hastanın devam eden gereksinimlerinin gözden kaçmasına yol açabilir.

Hasta bildirimi, klinisyen değerlendirmesini tamamlayan ayrı bir bilgi kaynağıdır. Hastanın uyku kalitesi, bilişsel güçlükleri, tedaviden memnuniyeti ve günlük yaşam hedefleri, ölçek toplamından farklı bir görünüm sunabilir. BDI-II gibi öz

bildirim araçlarının kullanılması hastanın deneyimini görünür kılar; ancak sonuçlar değerlendirme yapılan grubun özellikleri ve ölçeğin geçerlik sınırları içinde yorumlanmalıdır (Toledano-Toledano & Contreras-Valdez, 2018).

5. TEDAVİ YANITINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tedavi yanıtını, hastalığın şiddeti ve seyri kadar yaş, eşlik eden psikiyatrik veya tıbbi hastalıklar, önceki tedaviler ve bireysel tolerabilite de etkiler. İlaç metabolizması ve hedef sistemlerdeki farklılıklar aynı tedaviye değişken yanıt verilmesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte yaş, cinsiyet veya tek bir genetik özellik üzerinden bütün hastalara uygulanabilecek kesin ilaç seçimleri yapmak uygun değildir (Bayes & Parker, 2019).

Yeterli doz, uygun tedavi süresi ve düzenli kullanım, yanıt değerlendirmesinin ön koşullarıdır. Yan etkiler, yarara ilişkin düşük beklenti, maliyet ve tedavi hakkında yetersiz bilgi uyumu güçleştirebilir. Hastanın yakınmalarının dinlenmesi ve tedavi planının anlaşılır biçimde açıklanması bu engellerin belirlenmesine yardımcı olur. Yan etki ile uyum arasındaki ilişki, hasta bildirimine dayalı araştırmalarda da gösterilmiştir (Marasine, Sankhi, Lamichhane, Marasini, & Dangi, 2020).

Dozun değerlendirilmesi, yalnızca reçete edilen miktarın kaydedilmesinden ibaret değildir. İlacın gerçekten hangi düzende kullanıldığı, ara verme dönemleri ve doz artışını sınırlayan yakınmalar da görüşmede ele alınmalıdır. Hasta, önerilen dozu yan etkiler nedeniyle kullanamıyorsa bu durum doğrudan farmakolojik direnç olarak yorumlanmamalıdır. Önceki tedavilerin adının yanında kullanım süresi, alınan yarar ve bırakma nedeni de kaydedilmelidir. Böyle bir tedavi öyküsü, aynı sorunların yeniden yaşanmasını önlemeye ve sonraki

seçeneğin gerekçesini açıklamaya yardımcı olur. Doz artışı kararı, olası ek yarar ve yan etki yükü birlikte tartılarak verilir; daha yüksek dozun her durumda daha iyi sonuç sağlayacağı varsayılmaz (Bschor, 2010; NICE, 2022).

Psikososyal koşullar ve tedavi beklentisi de klinik bağlamın parçasıdır. Rutherford ve arkadaşları (2017), beklentinin antidepresan çalışmalarındaki plasebo etkilerine aracılık edebildiğini bildirmiştir. Bu bulgu, gerçekçi bilgilendirme ve terapötik ilişkinin önemini destekler; farmakolojik etkilerin yalnızca beklentiyle açıklanabileceği anlamına gelmez. Süreğen stres ve sosyal destek gereksinimleri tedavi görüşmelerinde değerlendirilmelidir.

Yaşam olayları, bakım sorumlulukları, ekonomik güçlükler ve sosyal ilişkiler, tedavi planının uygulanabilirliğini etkileyebilir. Randevulara ulaşmada veya düzenli ilaç temininde güçlük yaşayan bir kişinin gereksinimleri, yalnızca ilaç değiştirilerek karşılanamayabilir. Görüşmelerde bu engellerin belirlenmesi, uygun desteklerin planlanmasına olanak sağlar. Hastanın onayıyla yakınlarının sürece katılması, belirtilerdeki değişimin fark edilmesine ve günlük yaşam düzeninin sürdürülmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte destek gereksinimi her hastada farklıdır; kişinin mahremiyeti, bağımsızlığı ve tercihleri korunmalıdır. Tedavi hedeflerinin hasta ile birlikte belirlenmesi, hangi değişikliklerin onun için anlamlı olduğunun anlaşılmasını sağlar. İşlevsellikteki ilerleme, kişinin kendi yaşam koşulları ve başlangıçtaki güçlükleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmelidir (NICE, 2022).

6. YETERSİZ TEDAVİ YANITINA YAKLAŞIM

6.1. Tedavinin Yeniden Değerlendirilmesi

Yetersiz yanıt durumunda öncelikle doğru tanı, ilacın düzenli kullanımı, yeterli doz ve süre ile etkileşimler gözden geçirilir. Bipolar bozukluk olasılığı ve eşlik eden hastalıklar değerlendirilir. Bu inceleme, gerçek tedavi direnci ile yetersiz uygulamaya bağlı yanıtsızlığın ayrılmasını sağlar. Sonraki adım, önceki tedavi yanıtı ve tolerabiliteye göre belirlenir (Bschor, 2010).

İlacın değiştirilmesi, uygun hastalarda kombinasyon veya güçlendirme stratejileri ve psikoterapinin tedaviye eklenmesi seçenekler arasındadır. Kombinasyon, birden fazla antidepresanın birlikte kullanımını; güçlendirme ise başka bir ilaç sınıfının eklenmesini ifade eder. Lityum veya bazı atipik antipsikotikler güçlendirme amacıyla kullanılabilir. Bu yaklaşımlar etkileşim ve yan etki yükünü artıracığından uzman değerlendirmesi ve uygun izlem gerektirir (Bschor, 2010).

Lityumla güçlendirme, dirençli depresif epizodlarda incelenmiş seçeneklerden biridir (Bauer vd., 2010). Güçlendirme kararı, beklenen ek yararlar izlem gereksiniminin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Tedavi yükünün artması, hastanın yeni rejimi anlayabilmesini ve düzenli uygulayabilmesini daha önemli hâle getirir. Birden fazla ilaç kullanılması kendi başına daha yüksek etkinlik anlamına gelmediğinden, her eklemenin gerekçesi ve sonucu yeniden gözden geçirilmelidir.

6.2. Nöromodülasyon ve Ketamin

Elektrokonvulsif terapi (EKT), ağır depresyonda hızlı yanıt gereksinimi veya diğer tedavilerden yarar sağlanamaması durumunda değerlendirilebilir. Tedavi planında beklenen yarar,

anesteziyle ilişkili riskler ve bilişsel yan etkiler birlikte ele alınır (NICE, 2022). Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), manyetik uyarılarla belirli kortikal alanları hedefleyen bir yöntemdir. Etkinliği uygulama protokolü ve hasta özellikleriyle ilişkili olup uygun olgularda tedavi seçeneğidir (Perera vd., 2016).

Ketaminin NMDA reseptörleri ve glutamaterjik sinyalizasyon üzerindeki etkileri, hızlı antidepresan yanıtın araştırılmasına katkı sağlamıştır. Hızlı başlangıç, etkinin kalıcı olacağını göstermez; yanıtın sürdürülmesi ve uzun dönem güvenlik ayrıca değerlendirilir. Dissosiyatif etkiler, kardiyovasküler değişiklikler ve kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle uygulama ve izlem koşulları önem taşır. Ketamin temelli yaklaşımlar, kapsamlı psikiyatrik değerlendirmenin yerine geçmez (DeWilde vd., 2015).

Nöromodülasyon yöntemleri aynı uygulama biçimine sahip değildir. EKT ve rTMS; işlem özellikleri, hasta seçimi, tedavi süreci ve izlem bakımından ayrı değerlendirilmelidir. rTMS uygulamalarında uyarım bölgesi, sıklığı ve seans planı gibi protokol özellikleri tedavinin bir parçasıdır. Başlangıçta yarar görülmesi, izlem gereksinimini ortadan kaldırmaz; tedavi yanıtı ve sonraki klinik seyir düzenli olarak değerlendirilir (Perera vd., 2016).

7. YAN ETKİLER VE TEDAVİYE UYUM

Gastrointestinal yakınmalar, cinsel işlev bozuklukları, ağırlık değişiklikleri, sedasyon ve uykusuzluk, antidepresan tedavisinde izlenen başlıca sorunlardır. Yan etkilerin türü ve şiddeti ilaçlar ve bireyler arasında değişir. Tedavi öncesinde mevcut belirtilerin kaydedilmesi, daha sonra ortaya çıkan yakınmaların hastalıkla mı yoksa ilaçla mı ilişkili olduğunu değerlendirmeyi kolaylaştırır. Özellikle hasta tarafından

kendiliğinden paylaşılmayabilen cinsel yan etkiler açık ve yargılamayan bir dille sorgulanmalıdır (Bayes & Parker, 2019; Marasine vd., 2020).

İlaç etkileşimleri ve ciddi advers etkiler ayrıca dikkate alınmalıdır. Serotonerjik ilaçların birlikte kullanımı serotonin toksisitesi riskini artırabilir; TCA ve MAOI gruplarında güvenlik değerlendirmesi özellikle önemlidir. Yan etkiler nedeniyle tedavinin kontrolsüz biçimde bırakılması yerine, hastanın yakınmaları doğrultusunda tedavi planı yeniden ele alınmalıdır. Etkinlik ve tolerabilitenin birlikte değerlendirilmesi, tedavinin sürdürülebilirliğini belirler (Penn & Tracy, 2012).

Nadir advers etkilerin değerlendirilmesinde geniş örneklemli güvenlik araştırmaları yol göstericidir. Antidepresanlarla ilişkili ciddi karaciğer hasarını inceleyen bir kohort çalışması, ilaç gruplarının güvenliğinin değerlendirilmesinde hastaya ait risk etkenlerinin ve karıştırıcı değişkenlerin dikkate alınmasının önemini göstermektedir (Billioti de Gage vd., 2018). Klinik izlemde yeni ortaya çıkan yakınmaların zamanlaması, eşzamanlı ilaçlar ve mevcut hastalıklar birlikte değerlendirilmelidir.

8. UZUN DÖNEM İZLEM VE TEDAVİ SÜREKLİLİĞİ

Belirtilerin düzelmesiyle birlikte izlem sona ermez. Kalıntı belirtiler, önceki epizodlar, yaşam koşulları ve hastanın tercihleri nüksü önlemeye yönelik planlamada değerlendirilir. Tedavinin sürdürülmesi veya azaltılması kararı düzenli görüşmelerle gözden geçirilir. Psikoterapi, erken uyarı belirtilerinin fark edilmesi ve işlevselliğin desteklenmesi bakımından uzun dönem yönetimin bir bileşenidir (NICE, 2022).

Uzun dönem bakımın hedefleri, akut dönemdeki belirti kontrolünden daha geniştir. Hastanın işine veya eğitimine dönüşü, sosyal ilişkileri ve günlük sorumluluklarını sürdürebilmesi izlenmelidir. Psikoterapi ve ilaç tedavisi arasında seçim yapılırken yalnızca ortalama etkinlik sonuçlarına değil, kişinin tedaviye erişimine, önceki deneyimlerine ve tercihinine de yer verilmelidir. Bu yaklaşım, hasta için uygulanabilir bir bakım planı oluşturmayı kolaylaştırır (Amick vd., 2015).

Antidepresanların kesilmesi sırasında baş dönmesi, duyuusal yakınmalar, uyku bozuklukları, grip benzeri belirtiler ve duyuusal dalgalanmalar görülebilir. Kesilme belirtileri her hastada aynı şiddette veya sürede ortaya çıkmaz ve depresyonun yeniden başlamasıyla karıştırılabilir. Bu nedenle ilacın aniden bırakılması yerine kişiye uygun azaltma planı ve izlem gerekir (Fava, Gatti, Belaise, Guidi, & Offidani, 2015). Hastayla belirtilerin zamanlamasının ve tedavi değişikliklerinin birlikte değerlendirilmesi ayırıcı yorumu kolaylaştırır.

9. ÖZEL POPÜLASYONLARDA DEĞERLENDİRME

9.1. Çocuklar ve Ergenler

Çocuk ve ergenlerde yaşa uygun değerlendirme, aileyle iş birliği ve psikolojik müdahaleler temel önemdedir. Antidepresan gereksinimi, depresyonun şiddeti ve önceki müdahalelere yanıtla birlikte uzman tarafından değerlendirilir. Fluoksetin, uygun olgularda psikolojik tedaviyle birlikte kullanılan seçeneklerdendir. Tedavinin başlangıcında kendine zarar verme düşünceleri, davranış değişiklikleri ve diğer advers etkiler yakından izlenmelidir. Yetişkinlere ait etkinlik ve güvenlik bulguları bu gruba doğrudan genellenmemelidir (NICE, 2019).

İzlem görüşmelerinde genç bireyin kendi bildirimleriyle aileden alınan bilgiler birlikte değerlendirilmelidir. Okul devamı, arkadaş ilişkileri ve ev içindeki işlevsellikteki değişiklikler, belirti ölçeklerini tamamlar. Tedavi hedeflerinin hem genç bireyle hem de uygun biçimde bakım verenlerle paylaşılması önemlidir. Yeni gelişen ajitasyon veya davranış değişikliklerinin gecikmeden değerlendirilmesi, tedavinin güvenli biçimde sürdürülmesine katkı sağlar (NICE, 2019).

9.2. Yaşlı Bireyler

Yaşlı bireylerde eşlik eden hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı ve fizyolojik değişiklikler tedavi seçimini etkiler. İlaç etkileşimleri, düşme riski ve hiponatremi gibi sorunlar açısından dikkatli izlem gerekir. Değerlendirmede depresif belirtilerin yanında bilişsel durum, günlük yaşam işlevleri ve sosyal destek de ele alınmalıdır (NICE, 2022). Tolerabilite sorunlarının erken fark edilmesi, tedavinin sürdürülmesini kolaylaştırabilir.

9.3. Gebelik ve Emzirme

Gebelik ve emzirme döneminde kararlar, tedavi edilmemiş depresyonun riskleriyle ilaca bağlı olası risklerin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Hastalığın şiddeti, önceki yanıt, gebeliğin dönemi ve annenin tercihleri önemlidir. Bütün antidepresanları bu dönemlerde aynı güvenlik düzeyinde kabul etmek veya tedaviyi kendiliğinden kesmek uygun değildir. Psikiyatri ve kadın hastalıkları uzmanlarının iş birliği, gerektiğinde bebeğin izlemiyle desteklenmelidir (NICE, 2014).

Emzirme döneminde değerlendirme, annenin klinik gereksinimlerinin yanında ilacın bebeğe olası etkilerini de kapsar. Daha önce etkili bulunan tedavinin değiştirilmesi veya kesilmesi kararı, hastalığın yeniden ağırlaşması olasılığı göz önünde bulundurularak verilmelidir. Anneye dengeli bilgi sunulması, karara katılımını destekler. Bebeğin beslenmesi ve

genel durumu gibi klinik gözlemler, gerektiğinde çocuk sağlığı uzmanıyla birlikte izlenir (NICE, 2014).

10. GELECEK YÖNELİMLERİ

Biyobelirteçler ve farmakogenetik yaklaşımlar, bireysel tedavi yanıtını öngörmeyi amaçlar. FKBP5 gen ifadesiyle tedavi sonucu arasındaki ilişki ve klinik değişkenleri genetik verilerle birleştiren makine öğrenimi modelleri bu araştırmaların örnekleridir (Ising vd., 2019; Lin vd., 2020). Ancak araştırma düzeyindeki bir ilişkinin klinik kullanıma aktarılması, bağımsız örneklemelerde doğrulama ve hasta bakımına ek yararın gösterilmesini gerektirir.

Epigenetik düzenlemeler de tedavi yanıtı araştırmalarında incelenmektedir. İnterlökin-11 genindeki DNA metilasyonu ile antidepresan yanıtı arasında ilişki bildirilmiştir (Powell vd., 2013). Bazı mikroRNA örüntülerinin tedavi yanıtı ve MAPK/Wnt sinyal yollarıyla ilişkileri de araştırılmıştır (Lopez vd., 2017). Bu bulgular, yanıtın birden fazla biyolojik düzeyde incelenebileceğini gösterir. Ancak tek bir araştırmada belirteç saptanması, söz konusu ölçümün rutin tedavi seçimi için yeterli olduğu anlamına gelmez.

Farmakogenomik modeller, yalnızca doğruluk ölçütleriyle değil, genellenebilirlik ve uygulanabilirlik açısından da değerlendirilmelidir (Lin, Lin, & Lane, 2021). Glutamaterjik iletim, nöroplastisite ve nörotrofik süreçlere yönelik çalışmalar yeni tedavi hedefleri sunmaktadır (Arumugam vd., 2017; DeWilde vd., 2015). Bu gelişmelerin klinik değeri, hızlı etki kadar güvenliğin, kalıcı iyileşmenin ve günlük yaşam işlevlerine katkının ortaya konmasıyla belirlenebilir.

11. SONUÇ

Depresyonun çok etkenli yapısı, tedavinin biyolojik, klinik ve psikososyal özelliklerle birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Başarı, belirtilerin azalmasıyla sınırlı olmayıp remisyonun sürdürülmesini ve işlevselliğin iyileşmesini kapsar. Antidepresan seçimi, yeterli uygulama süresi, yan etkiler ve tedaviye uyum düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Yetersiz yanıt durumunda tanının ve tedavi koşullarının yeniden değerlendirilmesi, sonraki müdahalelerin temelidir. Psikoterapi, sosyal destek ve uzun dönem izlem, kişiye uygun tedavinin sürekliliğini destekler.

KAYNAKÇA

- Amick, H. R., Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Forneris, C., Asher, G. N., Morgan, L. C., . . . Lohr, K. N. (2015). Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 351, h6019. doi:10.1136/bmj.h6019
- Arumugam, V., John, V. S., Augustine, N., Jacob, T., Joy, S. M., Sen, S., & Sen, T. (2017). The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: An evidence-based approach through systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Pharmacology*, 49(3), 236–242. doi:10.4103/ijp.IJP_700_16
- Bauer, M., Adli, M., Bschor, T., Pilhatsch, M., Pfennig, A., Sasse, J., . . . Lewitzka, U. (2010). Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: Augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*, 62(1), 36–42. doi:10.1159/000314308
- Bayes, A., & Parker, G. (2019). How to choose an antidepressant medication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(3), 280–291. doi:10.1111/acps.13001
- Billioti de Gage, S., Collin, C., Le-Tri, T., Pariente, A., Bégaud, B., Verdoux, H., . . . Zureik, M. (2018). Antidepressants and hepatotoxicity: A cohort study among 5 million individuals registered in the French national health insurance database. *CNS Drugs*, 32(7), 673–684. doi:10.1007/s40263-018-0537-1

- Bschor, T. (2010). Therapy-resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(1), 77–86. doi:10.1586/ern.09.137
- DeWilde, K. E., Levitch, C. F., Murrough, J. W., Mathew, S. J., & Iosifescu, D. V. (2015). The promise of ketamine for treatment-resistant depression: Current evidence and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1345(1), 47–58. doi:10.1111/nyas.12646
- Fava, G. A., Gatti, A., Belaise, C., Guidi, J., & Offidani, E. (2015). Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2), 72–81. doi:10.1159/000370338
- Godlewska, B. R., Browning, M., Norbury, R., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. *Translational Psychiatry*, 6(11), e957. doi:10.1038/tp.2016.130
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
- Ising, M., Maccarrone, G., Brückl, T., Scheuer, S., Hennings, J., Holsboer, F., . . . Lucae, S. (2019). FKBP5 gene expression predicts antidepressant treatment outcome in depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 485. doi:10.3390/ijms20030485
- Lin, E., Kuo, P.-H., Liu, Y.-L., Yu, Y. W.-Y., Yang, A. C., & Tsai, S.-J. (2020). Prediction of antidepressant treatment response and remission using an ensemble machine learning framework. *Pharmaceuticals*, 13(10), 305. doi:10.3390/ph13100305

- Lin, E., Lin, C.-H., & Lane, H.-Y. (2021). Machine learning and deep learning for the pharmacogenomics of antidepressant treatments. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 19(4), 577–588. doi:10.9758/cpn.2021.19.4.577
- Lopez, J. P., Fiori, L. M., Cruceanu, C., Lin, R., Labonte, B., Cates, H. M., . . . Turecki, G. (2017). MicroRNAs 146a/b-5 and 425-3p and 24-3p are markers of antidepressant response and regulate MAPK/Wnt-system genes. *Nature Communications*, 8, 15497. doi:10.1038/ncomms15497
- Machado-Vieira, R., Baumann, J., Wheeler-Castillo, C., Latov, D., Henter, I. D., Salvatore, G., & Zarate, C. A. (2010). The timing of antidepressant effects: A comparison of diverse pharmacological and somatic treatments. *Pharmaceuticals*, 3(1), 19–41. doi:10.3390/ph3010019
- Marasine, N. R., Sankhi, S., Lamichhane, R., Marasini, N. R., & Dangi, N. B. (2020). Self-reported antidepressant drug side effects, medication adherence, and its associated factors among patients diagnosed with depression at the psychiatric hospital of Nepal. *Depression Research and Treatment*, 2020, 7024275. doi:10.1155/2020/7024275
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382–389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
- Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(Suppl. 1), 9–13. doi:10.2147/NDT.S19619

- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Antenatal and postnatal mental health: Clinical management and service guidance* (CG192). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192> adresinden erişildi.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Depression in children and young people: Identification and management* (NG134). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134> adresinden erişildi.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Depression in adults: Treatment and management* (NG222). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> adresinden erişildi.
- Nautiyal, K. M., & Hen, R. (2017). Serotonin receptors in depression: From A to B. *F1000Research*, 6, 123. doi:10.12688/f1000research.9736.1
- Penn, E., & Tracy, D. K. (2012). The drugs don't work? Antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(5), 179–188. doi:10.1177/2045125312445469
- Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimulation*, 9(3), 336–346. doi:10.1016/j.brs.2016.03.010

- Powell, T. R., Smith, R. G., Hackinger, S., Schalkwyk, L. C., Uher, R., McGuffin, P., . . . Tansey, K. E. (2013). DNA methylation in interleukin-11 predicts clinical response to antidepressants in GENDEP. *Translational Psychiatry*, 3(9), e300. doi:10.1038/tp.2013.73
- Rutherford, B. R., Wall, M. M., Brown, P. J., Choo, T.-H., Wager, T. D., Peterson, B. S., . . . Roose, S. P. (2017). Patient expectancy as a mediator of placebo effects in antidepressant clinical trials. *American Journal of Psychiatry*, 174(2), 135–142. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16020225
- Toledano-Toledano, F., & Contreras-Valdez, J. A. (2018). Validity and reliability of the Beck Depression Inventory II (BDI-II) in family caregivers of children with chronic diseases. *PLOS ONE*, 13(11), e0206917. doi:10.1371/journal.pone.0206917

**FİYOLOJİ ALANINDA GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com