



DERLEME/REVIEW

## Doğum Sonrası Depresyon Endikasyonu Onaylı İlaçlar: Breksanolon ve Zuranolon

Medicines Approved for Postpartum Depression Indication: Brexanolone and Zuranolone

Nesrin Çağlayan Duman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

### ABSTRACT

Postpartum depression is defined as a major depressive disorder that affects all members of the family in the postpartum period. Before 2019, antidepressant drugs such as serotonin reuptake inhibitors adapted from major depression treatment were used for the indication of postpartum depression. With the impact of research on the pathophysiology of postpartum depression, mechanism-based drug studies have constituted an important part of the research on treatment. As a result of these studies, the active ingredients brexanolone and zuranolone, which were developed to target GABA-A receptors and allopregnanolone and to be used only in the indication of postpartum depression, have taken their place in treatment. In this study, the current literature on these drugs, which were developed as a result of drug studies based on the mechanism of postpartum depression and approved by the U.S. Food and Drug Administration, will be discussed from a pharmacologic perspective.

**Keywords:** Postpartum depression, brexanolone, zuranolone, allopregnanolone, GABA-A receptor

### ÖZET

Doğum sonrası depresyon; doğum sonrası dönemi kapsayan, ailenin tüm üyeleri için etkileri olabilen majör depresif durumu tanımlamaktadır. 2019 yılından önce doğum sonrası depresyon endikasyonu için majör depresyon tedavisinden uyarlanmış serotonin geri alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaçlar kullanılmaktaydı. Doğum sonrası depresyonun patofizyolojisi üzerine yapılan araştırmaların etkisiyle tedaviye yönelik araştırmaların önemli bir kısmını mekanizma temelli ilaç çalışmaları oluşturmuştur. Bu çalışmalar sonucunda GABA-A reseptörlerini ve allopregnanolonu hedef alacak şekilde sadece doğum sonrası depresyon endikasyonunda kullanılmak üzere geliştirilmiş breksanolon ve zuranolon etken maddeleri tedavide yerlerini almışlardır. Bu çalışmada doğum sonrası depresyonun mekanizması temelli ilaç çalışmaları sonucu geliştirilen, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi onaylı bu ilaçlara ilişkin güncel literatür bilgileri farmakolojik açıdan ele alınacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Doğum sonrası depresyon, breksanolon, zuranolon, allopregnanolon, GABA-A reseptörü

### Giriş

Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemler kadınlarda fizyolojik, ruhsal ve sosyal değişikliklere yol açarak depresyon, psikoz gibi psikiyatrik hastalıklara neden olabilmektedir. Bu hastalıkların tanısı, gebeliğin ve çocuk sahibi olmanın oluşturduğu farklılıklar ile karıştırılıp göz ardı edilebilmektedir<sup>1</sup>.

Perinatal duygudurum bozukluklarından biri olan doğum sonrası depresyonun ailenin tüm üyeleri için kısa ve uzun vadeli etkileri olabilmektedir. Postpartum dönemde depresyon riskini taramak önemlidir. Bu amaçla hazırlanmış ölçekler bulunmaktadır. Bu bozuklukları taramanın tüm hastalar için doğum sonrası dönemde en az bir kez ve risk faktörleri mevcutsa daha sık yapılması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>2</sup>. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG), doğum sonrası dönemdeki tüm kadınların en az bir kez Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği veya Hasta Sağlığı Anketi-9 gibi bir tarama aracı ile taranmasını önermektedir<sup>3</sup>.

Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak psikososyal stratejilerden farmakolojik müdahalelere kadar uzanan tedavi seçenekleriyle doğum sonrası depresyon ile mücadelede multidisipliner bir yaklaşım tercih edilmektedir. Doğum sonrası depresyon için güncel tedavi seçenekleri arasında bireysel kişilerarası terapi, bilişsel-davranış terapisi ve psikososyal terapi bulunmaktadır. Bu psikolojik tedavilere dirençli hastalar için seçici serotonin



geri alım inhibitörlerinin ana tedavi yöntemi olduğu ilaçlar kullanılmaktadır<sup>4</sup>. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden sertralin, paroksetin, fluoksetin ve trisiklik antidepresanlardan nortriptilinle ilgili bu ilaçların doğum sonrası depresyonda kullanımını destekleyen randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır<sup>5</sup>. Buna rağmen bu antidepresanlardan hiçbiri doğum sonrası depresyon endikasyonuyla kullanılmak üzere henüz onaylanmamıştır.

Onlarca yıldır antidepresanlar doğum sonrası depresyon tedavisinin temel dayanağı olmuştur; ancak son kanıtlar, bu antidepresanların inanıldığı kadar etkili olmadığını ve yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasına ciddi bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir<sup>6</sup>. Bu çalışmada doğum sonrası depresyonun mekanizması temelli ilaç çalışmaları sonucu geliştirilen, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı breksanolon ve zuranolona ilişkin güncel literatür bilgileri farmakolojik açıdan ele alınmıştır.

## Tanım

Doğum sonrası depresyon peripartum başlangıçlı bir majör depresif epizoddur. Doğum sonrası depresyon için birçok tanım bulunmaktadır. ACOG, doğum sonrası depresyonu; doğumdan sonraki ilk yıl içinde başlayan majör depresif bir dönem olarak tanımlamaktadır<sup>7</sup>. Farklı bir kaynaktan günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek kadar şiddetli olan ve sıklıkla doğumdan sonraki 1 ile 3 hafta içinde ortaya çıkan, ancak doğum sonrası 12 aya kadar da görülebilen majör veya minör depresif dönemler olarak tanımlanmaktadır<sup>3</sup>. Tanım farklılıklarına rağmen doğum sonrası depresyon, zaman olarak doğum sonrası bir dönemi içermesi ve psikiyatrik bir hastalık olması ortak zemininde değerlendirilmektedir.

Doğum sonrası depresyon Uluslararası Hastalık Sınıflaması'nın 11. Revizyonu'nda (International Classification of Diseases 11th Revision) 6E20 (Psikotik belirtiler olmaksızın gebelik, doğum veya lohusalıkla ilişkili zihinsel veya davranışsal bozukluklar, doğum sonrası depresyon), SD82 (Depresyon bozukluğu, doğum sonrası depresyon bozukluğu), 6E21 (Gebelik, doğum veya lohusalıkla ilişkili, psikotik semptomları olan zihinsel veya davranışsal bozukluklar, psikotik belirtilerle seyreden doğum sonrası depresyon) ve XE79G (Kasıtlı kendine zarar verme için proksimal risk faktörleri, postpartum depresyon) olarak kodlanmıştır<sup>8</sup>. Doğum sonrası depresyon, bu kodlardan da anlaşılacağı üzere gebelik, doğum ve lohusalık dönemlerinden etkilenen, zihinsel veya davranışsal bozukluklara psikotik semptomların eşlik ettiği veya etmediği, hastanın kendine isteyerek zarar vermesine kadar gidebilecek bir süreci içeren bir hastalık endikasyonu olarak yerini almıştır.

## Farmakolojik Hedef: GABA-A Reseptörü

Doğum sonrası depresyonun patogenezi muhtemelen çok faktörlü olmakla birlikte, güncel araştırmalar peripartum dönem boyunca endokrin sistemde meydana gelen fizyolojik değişikliklerden yola çıkarak nöroendokrin mekanizmalara odaklanmıştır<sup>9</sup>. Doğum sonrası depresyonun patofizyolojisinin bilinmesi amacıyla hipotalamus-hipofiz-adrenal işleyişinin plazmadaki kortizol, oksitosin, progesteron, pregnanolon, allopregnanolon gibi nöroaktif steroidlerin etkileri bağlamında araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır<sup>10-12</sup>.

Gama aminobütirik asit (GABA), santral sinir sistemindeki birincil inhibitör nörotransmitterdir ve beyindeki dengeli nöronal aktivitenin sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır<sup>13</sup>. GABAerjik sistemin duygudurum bozuklukları ile ilişkisine dair kanıtlar, valproik asit tedavisinin bipolar bozukluk için olumlu etkiler gösterdiğinin bildirildiği 1980 yılına kadar uzanmaktadır<sup>14</sup>. GABA seviyelerinin depresif hastaların beyinde azaldığına dair kanıtlar bulunmasını takiben depresyonun bir alt türü olan doğum sonrası depresyonun patofizyolojisinde de GABA sinyalinin bozulmasına işaret eden kanıtlar bulunmuştur<sup>15-17</sup>. Doğum sonrası depresyon sırasında ekstrasinaptik GABA reseptörlerinde değişikliklerin görüldüğü birçok çalışma yapılmıştır<sup>18-22</sup>. Bu değişikliğin gebelik ve postpartum dönemde GABA-A reseptör regülasyonundaki işlev bozukluğundan kaynaklanan doğum sonrası normal olmayan davranış için potansiyel bir işlevsel mekanizma ortaya koyduğu düşünülmüştür<sup>21</sup>.

Duygudurum bozukluklarında GABA sinyalizasyonu ve GABA-A reseptörlerinin endojen modülatörü bir hormon olan allopregnanolon ile ilgili gözlemlerin neden olduğu veya ileri sürüldüğü varsayılan mekanizmalar üzerine yapılan araştırmaların bulgularının değerlendirilmesi; mekanizma temelli olan doğum

sonrası depresyon ilaçlarının ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır<sup>23</sup>. Bu sebeplerden GABA-A reseptörü doğum sonrası depresyon tedavisi için farmakolojik hedeflerden biri olarak yerini almıştır.

## Pozitif Allosterik Modülatör: Allopregnanolon

Nörotransmitterin bağlandığı ortosterik bölgeden farklı bir modülatör bölge aracılığıyla reseptör aktivitesinin değişmesi allosterik modülasyondur<sup>13</sup>. 1938 yılında keşfedilen allopregnanolon, progesteronun ana metabolitidir ve plazma konsantrasyonu gebelik sırasında hızla yükselmekte ve üçüncü trimesterde zirve yapmaktadır<sup>24</sup>.

Nöroaktif steroid allopregnanolon, GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olarak hareket etmektedir<sup>25</sup>. Endojen olarak üretilen allopregnanolonun, GABA-A reseptörlerindeki nörofizyolojik rolü ve strese yanıt olarak duygusal davranışı düzenleyebilmesi GABA-A reseptörlerinin ilaç hedefi olarak gösterilmesine yol açmıştır<sup>26,27</sup>.

GABA-A reseptör seçici pozitif allosterik modülatörler, klinik uygulamada depresif bozuklukları da içeren nöropsikiyatrik bozuklukları olan hastaların tedavisi üzerinde halen araştırılmaktadır<sup>28,29</sup>. Bu modülatörlerden breksanolon ve breksanolonun hastanede yatarak tedavi, intravenöz uygulama gibi dezavantajlarının üstesinden gelmek için geliştirilen zuranolon doğum sonrası depresyon tedavisinde kullanılmaktadır<sup>28,30</sup>.

## Breksanolon

### İlaç Bilgisi

Breksanolon, kadınlarda doğum sonrası depresyon tedavisi için kullanılmaktadır. Bu endikasyonda FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Nöroaktif bir steroid olan breksanolon, allopregnanolonun eksojen bir formülasyonudur<sup>24,31</sup>.

Breksanolon, 15 yaş ve üzeri hastalarda uygulanmaktadır. Sentetik allopregnanolonun çözünebilir, intravenöz bir preparatı olan breksanolon, ekstrasinaptik ve sinaptik GABA-A reseptörlerinin güçlü, seçici bir pozitif allosterik modülatörüdür. Programlanabilir bir peristaltik infüzyon pompası aracılığıyla 60 saatlik periferik intravenöz infüzyon olarak uygulanmaktadır. Üretici firma tarafından dozlamının 0-4. saatler için 30 mcg/kg/saat, 4-24. saatler için 60 mcg/kg/saat ve 24-52. saatler için 90 mcg/kg/saat ile başlayarak kademeli olarak yükseltildiği ve 52-56. saatlerde 60 mcg/kg/saat, 56-60. saatlerde 30 mcg/kg/saat olarak kademeli olarak azaltıldığı belirtilmiştir<sup>32</sup>.

### Klinik Etkinlik

Breksanolon, bir faz II ve iki faz III klinik çalışmada doğum sonrası depresyon tedavisi için etkinlik ve güvenilirlik açısından incelenmiştir. Her üç çalışmaya da 18-45 yaş arası, doğum sonrası ≤6 ay olan ve emzirmeyi bırakmış veya aktif olarak emzirmeyen hastalar dahil edilmiştir. Aktif psikoz, nöbet veya bipolar hastalık tıbbi öyküsü olan veya doğum sonrası depresyon indeks vakası ile intihar girişiminde bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanlarına göre değerlendirilmiştir. Her üç çalışma için de birincil sonuç, tedavi sonunda başlangıçtaki HAM-D toplam puanlarında değişim olarak bulunmuştur<sup>33,34</sup>. Bu çalışmaların ClinicalTrials.gov kayıt numaraları NCT02614547, NCT02942004 ve NCT02942017'dir. Bu klinik çalışmaların sonuç verilerinin post hoc analizinin yapıldığı bir çalışmada orta ile şiddetli doğum sonrası depresyon hastaları plasebo enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında; breksanolon enjeksiyonunun doğum sonrası depresyon semptomlarında hızlı ve sürekli iyileşmeler yaptığına dair anlamlı değişiklikler bulunduğu belirtilmiştir<sup>35</sup>.

### Farmakokinetik

Breksanolonun dağılım hacmi yaklaşık 3 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma %99'un üzerinde olarak belirtilmiştir. Breksanolonun eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 saattir. Breksanolon keto-redüksiyon, glukuronidasyon ve sülfasyon yolları aracılığıyla metabolize edilmektedir. Breksanolon uygulanmasının ardından, %47'si dışkı ve %42'si idrar (%1'den azı değişmemiş breksanolon olarak) yoluyla atılmaktadır<sup>32</sup>.

## Uyarılar ve İstenmeyen Etkiler

Breksanolon, Birleşik Devletler Uyuşturucu ile Mücadele İdaresi (United States Drug Enforcement Administration) tarafından kötüye kullanım ve suistimal için düşük bir olasılığa sahip ilaçların bulunduğu Sınıf IV kontrollü madde olarak sınıflandırılmıştır<sup>36</sup>. Breksanolonun ürün bilgisinde kara kutu uyarısı (black box warning) bulunmaktadır. İlacın uygulaması sırasında hastaların aşırı sedasyon veya ani bilinç kaybı riski olduğu; bu nedenle hastaların izlenmesi ve sürekli nabız oksimetre ile takibinin yapılması gerektiği ayrıca çocuk(lar)ıyla olan etkileşimleri sırasında hastalara eşlik edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Üretici firma breksanolon uygulamasının Risk Değerlendirme ve Azaltma Stratejisi (Risk Evaluation and Mitigation Strategy - REMS) adı verilen bir program aracılığıyla sertifikalı sağlık tesislerinde uygulanabileceğini belirtmektedir<sup>32</sup>.

İntihar düşüncesi ve davranışı oluşturabileceği, breksanolonun üretici firması tarafından verilen reçete bilgilerinin uyarılar kısmında belirtilmiştir. Depresyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarda da belirtilmek zorunda olan bu bilginin devamında; breksanolonun intihar düşüncesi ve davranışı geliştirme riskinin henüz bilinmemekte olduğu bilgisine de yer verilmiştir. Ayrıca depresyonu kötüleşen veya intihar düşüncesi ve davranışları ortaya çıkan hastalarda ilacın kesilmesi de dahil olmak üzere tedavi rejiminin değiştirilmesinin düşünülmesi önerilmiştir<sup>32</sup>.

Breksanolonun klinik çalışmalarında, en yaygın advers reaksiyonları sedasyon/uyuklama (%15), baş dönmesi/presenkop/vertigo (%12), ağız kuruluğu (%5), bilinç kaybı (%3,6) ve kızarma/sıcak basması (%2,9) olarak belirtilmiştir<sup>4,32,37</sup>. Breksanolonun advers olaylarını değerlendiren pazarlama sonrası yapılan bir gözetim raporu, aşırı sedasyon ve bilinç kaybı oranlarının klinik çalışmalarda gözlemlenenden daha düşük olduğunu göstermiştir<sup>38</sup>. 2019-2022 yılları arasındaki advers etkilerin incelendiği bir farmakovijilans analizinde; breksanolon kullanımıyla ilişkili anksiyete, somnolans, ağlama gibi sinir sistemini etkileyen advers etkilerin raporlama sıklığının diğer sistemlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Breksanolon ilaç etkileşimi açısından da dikkatli kullanılması gereken bir ilaçtır. Aditif etkilerinden dolayı santral sinir sistemini deprese edici ilaçlar ile kullanılmaması önerilmektedir. Breksanolon, santral sinir sistemini deprese edici ilaçlar ile kullanılacak ise ilaç etkileşim mekanizmasına göre ilaç dozlarının ayarlanması ve hastanın sedasyon gibi aşırı santral sinir sistemi depresyonu semptomları açısından yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir<sup>40</sup>.

## Gebelik ve Laktasyon

Klinik çalışmalar yapılırken gönüllülerin negatif gebelik testine sahip olmaları, tedavi sırasında ve breksanolon infüzyonunun tamamlanmasından sonraki 30 gün boyunca doğum kontrolü yöntemlerini uygulamalarının gerekliliği belirtilmiştir<sup>33,34</sup>. Her ne kadar breksanolonun emzirilen bebekler üzerindeki potansiyel etkileri hakkında veri bulunmasa da emziren sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada; breksanolonun kesilmesinden 36 saat sonra gönüllülerin çoğunun anne sütündeki allopregnanolon konsantrasyonunun düşük bulunduğu ifade edilmiştir<sup>41</sup>.

## Zuranolon

### İlaç Bilgisi

Oral ve hızlı etkili bir antidepresan olan zuranolon, doğum sonrası depresyonun tedavisinde umut verici bir terapötik alternatifi temsil etmektedir. Ağustos 2023'te FDA tarafından bu duruma özgü ikinci tedavi olarak onaylanmıştır<sup>42</sup>. Zuranolon, 18 yaş ve üzeri hastalarda, doğum sonrası depresyon tedavisinde endike bir GABA-A reseptör pozitif modülatörüdür. Üretici firma, 14 gün boyunca akşamları günde bir kez oral yoldan 50 mg olarak yağ içeren yiyeceklerle birlikte uygulanmasını önermektedir<sup>43</sup>.

### Klinik Etkinlik

Zuranolon, iki faz III klinik çalışmada doğum sonrası depresyon tedavisi için etkinlik ve güvenlilik açısından incelenmiştir. Her iki çalışmaya da başlangıç HAM-D skoru 26 veya daha yüksek olan, 18-45 yaş arası ve emzirmeyi bırakmış veya aktif olarak emzirmeyen, üçüncü trimesterde veya doğumdan sonraki 4 hafta içinde

başlayan majör depresif dönem geçirmiş hastalar dahil edilmiştir. Aktif psikoz, nöbet veya bipolar hastalık tıbbi öyküsü olan veya mevcut doğum sonrası depresyon atağı ile ilişkili intihar girişiminde bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Faz 3 randomize plasebo kontrollü bu klinik çalışmalarda 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), birincil sonucu değerlendirmek için depresif semptomları ve şiddetinin değerlendirilmesinde ana araç olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda doğum sonrası depresyon tanılı kadınlarda zuranolon kullanımının HAM-D skorları ile ölçülen temel depresyon semptomlarında anlamlı iyileşme sağladığı bulunmuştur<sup>44,45</sup>. Bu çalışmaların ClinicalTrials.gov kayıt numaraları NCT02978326 ve NCT04442503'tür.

## Farmakokinetik

Oral yoldan alınan zuranolonun plazmada maksimum düzeye ulaşma süresi 5 ile 6 saattir. Yağ içeren gıdalarla birlikte verilmesi emilimi artırmaktadır. Oral uygulamayı takiben zuranolonun dağılım hacmi 500 L'den fazla olmaktadır. Ortalama kan/plazma konsantrasyon oranı 0,54 ile 0,58 arasında değişmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %99,5'ten daha fazladır. Zuranolonun terminal yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) yetişkin popülasyonda yaklaşık 19,7 ile 24,6 saattir. Zuranolon, CYP3A4'ün birincil enzim olduğu reaksiyonlar ile metabolize edilmektedir. Zuranolonun oral uygulamasını takiben, dozun %45'i idrar ile ve %41'i dışkı ile vücuttan atılmaktadır<sup>43</sup>.

## Uyarılar ve İstenmeyen Etkiler

Zuranolon, breksanolon gibi Birleşik Devletler Uyuşturucu ile Mücadele İdaresi tarafından Sınıf IV kontrollü madde olarak sınıflandırılmıştır<sup>36</sup>. Zuranolon ürün bilgisinde kara kutu uyarısı (black box warning) bulunan bir ilaçtır. Zuranolon, santral sinir sistemi depresan etkileri nedeniyle sürüş bozukluğuna neden olmaktadır. Ürün bilgisinde hastalara, uygulamadan en az 12 saat sonrasına kadar araç kullanmamalarının veya diğer potansiyel olarak tehlikeli faaliyetlerde bulunmamalarının tavsiye edilmesi gerektiği belirtilmiştir<sup>43</sup>.

Üretici firma, sık görülen advers reaksiyonları (insidans  $\geq$ %5 ve plasebodan daha fazla) somnolans, baş dönmesi, diyare, yorgunluk, nazofarenjit ve idrar yolu enfeksiyon olarak belirtmiştir<sup>43</sup>. Bir çalışmada zuranolon ile en sık görülen advers olaylar ( $\geq$ %10) somnolans, baş dönmesi ve sedasyon olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada bilinç kaybı, yoksunluk semptomları veya intihar düşüncesi veya davranışında artış gözlenmemiştir<sup>44</sup>. Ancak depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların intihar düşüncesi ve davranışı oluşturabileceği ifadesi bu ilacın ürün bilgisinin istenmeyen etkiler kısmında vurgulanmıştır. Üretici firma, hastalarda merkezi sinir sistemi depresyonu gelişirse, zuranolonun dozajını azaltmanın veya zuranolonu kesmenin düşünüldüğünü önermektedir<sup>43</sup>.

## Gebelik ve Laktasyon

FDA, prelinik verilere dayanarak gebelik sırasında zuranolon kullanımının embriyofetal toksisiteye yol açabileceği vurgulanmıştır. Prelinik veriler, ilk trimesterde majör konjenital malformasyonlar ve 3. trimesterde fetüsün zuranolona maruz kalmasıyla nöronal apoptoz riskinde artış olduğunu göstermektedir. İnsanlarda gebelik sırasında zuranolon kullanımına ilişkin verilerin; majör konjenital malformasyon, abortus veya diğer advers maternal veya fetal etki riskini değerlendirmek için çok sınırlı sayıda olduğu ifade edilmiştir<sup>46</sup>.

Emzirme döneminde zuranolon kullanımının güvenliği hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Sağlıklı, gebe olmayan, emziren 14 yetişkin kadında anne sütüne zuranolon geçişinin düşük olduğu bulunmuştur<sup>47</sup>.

## Sonuç

Doğum sonrası depresyon, kadınlar arasında giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur<sup>48,49</sup>. Lohusa kadınların fiziksel sağlığı kadar ruh sağlığı da önem arz etmektedir. Doğum sonrası depresyon ilişkili kaygı ve stresin hem anneler hem de bebekler için önemli zorlukları vardır<sup>4</sup>. Doğum sonrası depresyon ile ilgili bilimsel araştırmalar konusunda yapılan bir çalışma; son yıllarda konu ile ilgili bilimsel araştırma sayısının sürekli artmasına rağmen hastalıkla ilgili tedavi araştırmalarının yeterince olgunlaşmadığını belirtilmektedir<sup>50</sup>.

Bu çalışmamızda doğum sonrası depresyon endikasyonu onaylı breksanolon ve zuranolona dair bilgiler farmakolojik açıdan derlenmiştir. Doğum sonrası depresyon için onay almış ilaç sayısı kısıtlıdır. Güncel haliyle bu ilaçlar sadece doğum sonrası depresyonda kullanılmak üzere tasarlanmış yeni terapötik ilaçlardır<sup>4</sup>. Ayrıca prelinik ve klinik araştırmalar sonucunda piyasaya sunulmuş bu nöroaktif steroidlerin doğum sonrası depresyon endikasyonunda kullanılması ile ilgili postmarketing çalışmalarının devam ettirilmesi gerekmektedir<sup>51</sup>.

Sonuç olarak doğum sonrası depresyon tedavisi önemlidir. Fakat doğum sonrası depresyon oluşumunun önlenmesi için tarama standart bir uygulama haline gelene kadar; sağlık sistemi depresyon geliştirme riski taşıyan anneleri tespit etmekte ve erken değerlendirme ve etkili tedavi sağlamakta başarısız olacağından doğum sonrası depresyon konusunda bilinçlenmek de önemlidir. Hem hastayı hem de aileyi etkileyebilecek potansiyel ciddi sonuçları nedeniyle, sağlık hizmeti mensuplarının, özellikle de perinatal dönemde kadın doğum uzmanlarının doğum sonrası depresyonu erken teşhisi, hastalığın tedavisini kolaylaştırması açısından çok önemlidir<sup>52</sup>.

## Kaynaklar

1. Yılmaz M, Yar D. Gebelik ve postpartum dönemde kadın ruh sağlığı: Derleme çalışması. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2021;5:93-100.
2. Wells T. Postpartum depression. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2023;50:127-42.
3. Sciscione A. Postpartum depression. In: Ferri's Clinical Advisor 2024. 1st ed (Ed Ferri F.F.) 1134.e2-1134.e3. Elsevier, 2024.
4. Nashwan AJ, Rehan ST, Imran L, Abbas SG, Khan SF. Exploring the clinical potentials of zuranolone in managing postpartum depression: A new therapeutic horizon. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2024;132:110983.
5. Oram DS, Lee LU. Postpartum depression. In: Conn's Current Therapy 2024. 76th edition (Eds Kellerman R.D., Rakel D.P., Heidelbaugh J.J. and Lee E.M.) 1298-1300. Elsevier. 2024.
6. Brown, JVE, Wilson, CA, Ayre, K, Robertson, L, South, E, Molyneaux, E, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2:CD013560.
7. ACOG Committee Opinion No. 757: Screening for perinatal depression. Obstetrics & Gynecology. 2018;132:e208-e212.
8. World Health Organisation (WHO). Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en> (Accessed 14 May 2024).
9. Deligiannidis, KM, Kroll-Desrosiers, AR, Mo, S, Nguyen, HP, Svenson, A, Jaitly N, et al. Peripartum neuroactive steroid and  $\gamma$ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression. Psychoneuroendocrinology. 2016;70:98-107.
10. Deligiannidis, KM, Sikoglu, EM, Shaffer, SA, Frederick, B, Svenson, AE, Kopoyan, A, et al. GABAergic neuroactive steroids and resting-state functional connectivity in postpartum depression: A preliminary study. J Psychiatr Res. 2013;47:816-28.
11. Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Plasma Oxytocin Concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. Neuropsychopharmacology. 2011;36:1886-93.
12. Bloch M, Rubinow DR, Schmidt PJ, Lotsikas A, Chrousos GP, Cizza G. Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:695-99.
13. Engin E, Benham RS, Rudolph U. An emerging circuit pharmacology of GABAA receptors. Trends Pharmacol Sci. 2018;39:710-32.
14. Emrich HM, Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. Archiv fur Psychiatric und Nervenkrankheiten. 1980;229:1-16.
15. Sanacora, G, Gueorguieva, R, Epperson, CN, Wu, YT, Appel, M, Rothman, DL et al. Subtype-specific alterations of  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:705-13.
16. Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. Mol Psychiatry. 2003;8:721-37.
17. Althaus, AL, Ackley, MA, Belfort, GM, Gee, SM, Dai J, Nguyen, DP et al. Preclinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABAA receptor positive allosteric modulator. Neuropharmacology. 2020;181:108333.
18. Sanna E, Mostallino MC, Murru L, Carta M, Talani G, Zucca S et al. Changes in expression and function of extrasynaptic GABA A receptors in the rat hippocampus during pregnancy and after delivery. The Journal of Neuroscience. 2009;29:1755-65.
19. Ferando I, Mody I. Altered gamma oscillations during pregnancy through loss of  $\delta$  subunit-containing GABAA receptors on parvalbumin interneurons. Front Neural Circuits. 2013;7:144.
20. Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABAA receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. Nat Neurosci. 2005;8:797-804.
21. Maguire J, Mody I. GABAAR plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. Neuron. 2008;59:207-13.
22. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA A receptor subunits in frontal cortical brain region. J Neurosci. 2004;24:1478-85.
23. Pine DS. Zuranolone treatment for depression: steady progress in mechanism-focused therapeutics? Am J Psychiatry. 2023;180:631-33.

24. Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today*. 2019;24:606-15.
25. Baulieu EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev of Neurobiol*. 2001;46:1-32.
26. Pinna G, Uzunova V, Matsumoto K, Puia G, Mienville JM, Costa E et al. Brain allopregnanolone regulates the potency of the GABAA receptor agonist muscimol. *Neuropharmacology*. 2000;39:440-48.
27. Guidotti A, Dong E, Matsumoto K, Pinna G, Rasmusson AM, Costa E. The socially-isolated mouse: a model to study the putative role of allopregnanolone and 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone in psychiatric disorders. *Brain Res Rev*. 2001;37:110-15.
28. Sharma R, Bansal P, Saini L, Sharma N, Dhingra R. Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABAA receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2024;238:173734.
29. Thompson SM. Modulators of GABAA receptor-mediated inhibition in the treatment of neuropsychiatric disorders: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49:83-95.
30. Paul SM, Pinna G, Guidotti A. Allopregnanolone: from molecular pathophysiology to therapeutics. A historical perspective. *Neurobiol Stress*. 2020;12:100215.
31. Scott LJ. Brexanolone: first global approval. *Drugs*. 2019;79:779-83.
32. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ZULRESSO (brexanolone) full prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf) (Accessed: 14 May 2024)
33. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenbergr R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392:1058-70.
34. Kaner S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:480-89.
35. Gerbasi ME, Meltzer-Brody S, Acaster S, Fridman M, Bonthapally V, Hodgkins P et al. Brexanolone in postpartum depression: post hoc analyses to help inform clinical decision-making. *J Womens Health*. 2021;30:385-92.
36. United States Drug Enforcement Administration (DEA). Controlled Substance Act (CSA) Scheduling. [https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c\\_cs\\_alpha.pdf](https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf). (Accessed: 17 May 2024)
37. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenbergr R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow, DR et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392:1058-70.
38. Garafola S, Shiferaw E, Dev V. Safety of brexanolone in adults with postpartum depression: postmarketing surveillance data. *Drugs Real World Outcomes*. 2023;10:351-56.
39. Zhang M, Xie W, Li J, Zheng J, Zhou Y. Postmarketing safety profile of brexanolone: a pharmacovigilance analysis based on FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Arch Womens Ment Health*. 2024;27:35-44.
40. UpToDate Online. Lexicomp Drug Interactions Online. [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze) (Accessed: 20 May 2024).
41. Wald J, Henningsson A, Hanze E, Hoffmann E, Li H, Colquhoun H, Deligiannidis KM. Allopregnanolone concentrations in breast milk and plasma from healthy volunteers receiving brexanolone injection, with population pharmacokinetic modeling of potential relative infant dose. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61:1307-19.
42. Hitt EM. Zuranolone: a narrative review of a new oral treatment for postpartum depression. *Clin Ther*. 2024;46:433-38.
43. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Zurzuvae (zuranolone) full prescribing information [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217369Orig2s000Corrected\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217369Orig2s000Corrected_lbl.pdf) (Accessed: 10 June 2024).
44. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, Peeper EQ, Freeman M, Lasser R, et al. Zuranolone for the treatment of postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 2023;180:668-75.
45. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody, S, Gunduz-Bruce, H, Doherty J, Jonas J, Li, S. et al. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:951.
46. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Integrated review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2023/217369Orig2s000IntegratedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217369Orig2s000IntegratedR.pdf) (Accessed: 15 May 2024).
47. Deligiannidis KM, Bullock A, Nandy I, Dunbar J, Lasser R, Witte M et al. Zuranolone concentrations in the breast milk of healthy, lactating individuals. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44:337-44.
48. Liu X, Wang S, Wang G. Prevalence and risk factors of postpartum depression in women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2022;31:2665-77.
49. Molenaar NM, Maegbaek ML, Rommel AS, Ibroci E, Liu X, Munk-Olsen T et al. The incidence of depressive episodes is different before, during, and after pregnancy: a population-based study. *J Affect Disord*. 2023;322:273-76.
50. Bai X, Song Z, Zhou Y, Wang X, Wang Y, Zhang D. Bibliometrics and visual analysis of the research status and trends of postpartum depression from 2000 to 2020. *Front Psychol*. 2021;12:665181.
51. Reddy DS. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy, postpartum depression and neuroendocrine disorders in women. *J Neuroendocrinol*. 2022;34:e13028.
52. Dimcea DAM, Petca RC, Dumitraşcu MC, Şandru F, Mehedinţu C, Petca A. Postpartum Depression: Etiology, treatment, and consequences for maternal care. *Diagnostics*. 2024;14:865.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Nesrin Çağlayan Duman  
Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı  
Ordu/Türkiye  
e-mail: nesrincglyndmn@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 16.07.2024

**Kabul tarihi/Accepted:** 05.09.2024