

# Doğum Sonrası Depresyonun Tanı ve Tedavisi: Bir Gözden Geçirme

Ali Erdoğan\*, Çiçek Hocaoğlu

DOI: 10.17944/mkutfd.584854

Ali Erdoğan: Öğr. Grv. Dr, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya  
Email: erdoganali006@hotmail.com  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0329-6778>

Çiçek Hocaoğlu: Prof. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize  
Email: cicek.hocaoglu@erdogan.edu.tr  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6613-4317>

## Bildirimler/Acknowledgement

\* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

## Çıkar Çatışması/Conflict of Interest

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.  
The authors declare that they have no conflict of interests regarding content of this article.

## Maddi Destek/Financial Support

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.  
The Authors report no financial support regarding content of this article.

## Etik Beyan/Ethical Declaration

Yazarlar, çalışma için etik kurul iznine ihtiyaç bulunmadığını, çalışmanın yürütülmesi esnasında Helsinki Beyannamesi 2013, ICMJ tavsiyeleri ile COPE'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartlarının yanısıra ilgili diğer biyoetik kılavuzların dikkate alındığını beyan etmişlerdir.

Geliş/Received: 01.07.2019

Kabul/Accepted: 25.09.2019

e-ISSN: 2149-3103

Web: <http://dergipark.org.tr/mkutfd>

## Öz

*Doğum Sonrası Depresyonun Tanı ve Tedavisi: Bir Gözden Geçirme*

Gebelik dönemi kadın yaşamında fizyolojik, ruhsal ve sosyal değişimlerin yaşandığı bir dönemdir. Gebelik dönemi ve sonrasında bu değişimler çeşitli ruhsal hastalıklara sebep olabilmektedir. Bu hastalıklardan doğum sonrası depresyon perinatal dönemde sık görülmektedir. Doğum sonrası depresyon anne ve bebek için önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Peripartum başlangıçlı bir major depresif epizod hamilelikte veya doğum sonrası 4 haftaya kadar ortaya çıktığında doğum sonrası depresyon olarak tanımlanmaktadır. Sıklığı son derece yüksektir. Etiyolojisinde biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir. Çökkünlük, anhedoni, suçluluk düşünceleri, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, psikomotor ajitasyon, psikomotor retardasyon, uyku düzensizliği, iştah ve kilo değişiklikleri gibi major depresyon semptomları ile prezante olur. Tedavisinde ise birçok farklı seçenek bulunmaktadır. Bu seçeneklerin çoğu major depresyon tedavisinden uyarlanmıştır. Tedavide serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar, östradiol, progesteron, psikoterapiler, elektronvulsiv terapi ve brexanolone kullanılabilir. Brexanolone doğum sonrası depresyon tedavisinde umut vaat eden yeni bir ilaçtır. Doğum sonrası depresyona özel endikasyon almış tek tedavidir. Bu derleme çalışması, güncel veriler ışığında doğum sonrası depresyonun etiyoloji, tanı ve tedavisindeki yeni gelişmeleri incelemeyi amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum sonrası depresyon, depresyon, tedavi, brexanolone

## Abstract

*Diagnosis and Treatment of Postpartum Depression: A Review*

Pregnancy is a period in which physiological, psychological and social changes are experienced in female life. These changes can cause various mental illnesses during and after pregnancy. Postpartum depression is commonly seen in the perinatal period. Postpartum depression is an important cause of morbidity and mortality for mother and baby. A major depressive episode with peripartum onset is defined as postpartum depression when it occurs during pregnancy or up to 4 weeks of postpartum. The frequency of the disease is extremely high. Biological, psychological and sociocultural factors have been reported to be effective in the etiology. It presents with major depression symptoms such as depression, anhedonia, thoughts of guilt, irritability, concentration disorder, psychomotor agitation, psychomotor retardation, sleep disorder, appetite and weight changes. There are many different options in the treatment. Most of these options have been adapted from the treatment of major depression. Serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants, estradiol, progesterone, psychotherapies, electroconvulsive therapy and brexanolone may be used in the treatment. Brexanolone is a promising new drug in the treatment of postpartum depression. It is the only treatment in postpartum depression that has received special indication. This review aims to investigate the recent developments in the etiology, diagnosis and treatment of postpartum depression in the light of current data.

**Keywords:** Postpartum depression, depression, treatment, brexanolone

## GİRİŞ

Gebelik dönemi kadın yaşamında fizyolojik, ruhsal ve sosyal değişimlerin yaşandığı ve bu değişimlere uyumu gerektiren önemli bir süreçtir. Gebelik esnasında, doğumda ve doğum sonrasında oluşan değişiklikler kadınlarda çeşitli ruhsal hastalıklara sebep olabilmektedir (1). Doğum sonrası depresyon (DSD) perinatal **dönemde sık görülen, anne ve bebek için önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan bir psikiyatrik hastalıktır** (2). Doğum sonrası depresyon son derece sık görülmesine rağmen klinik pratikte gözden kaçabilmektedir. Diğer duygudurum bozukluklarından farklı klinik görünüm ve etiyojije sahiptir (3). Doğum sonrası depresyonda yüksek intihar oranları görülmektedir (4). Anne, bebek ve diğer aile bireylerinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (3). Bu çalışmamızda doğum sonrası depresyonunun klinik görünümü, etiyojisi, tanı ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin güncel literatür bilgileri ele alınacaktır.

## Tanım

Doğum sonrası depresyon sık görülen bir hastalık olmasına rağmen tanımlamalarda farklılıklar bulunmaktadır. DSM-5'te peripartum başlangıçlı bir major depresif epizod hamilelikte veya doğum sonrası 4 haftaya kadar ortaya çıktığında doğum sonrası depresyon olarak tanımlanmaktadır (5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise doğum sonrası 1 yıla kadar olan dönemi doğum sonrası depresyon olarak tanımlamıştır (3). Diğer yaygın tanı ve sınıflandırma sistemi olan ICD-10 ise, doğumdan sonraki altı hafta içinde başlayan mental bozuklukları puerperiumla ilişkilendirmektedir (6).

## Epidemiyolojisi

Doğum sonrası depresyon sıklığı son derece yüksektir. Dünya çapında doğum sonrası depresyon hamilelik sırasında veya sonrasında kadınların %20 sini etkilemektedir. ABD'de doğum sonrası depresyon yaygınlığı %11,5 olarak bildirilmiştir (2). ABD'de her yıl 750000 anneyi etkilediği tahmin edilmektedir (7). Doğum sonrası ilk 3 ay annelerde depresyon oranları %19.2'ye kadar varan oranlarda raporlanmıştır (8). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakacak olursak doğum sonrası depresyon oranı bir çalışmada %28 olarak saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada ülkemizde doğum sonrası depresyon oranı %23 olarak bildirilmiştir (10). Ülkemizde doğum sonrası birinci hafta ile 18. ay arasında yapılan çalışmalarda doğum sonrası depresyon yaygınlığı %12,5 ile %42,7 arasında değişmektedir (11,12).

Literatürde yaygınlık belirlenirken farklı zaman aralıkları, farklı monitörizasyon yöntemleri ve tanı ölçütleri kullanılmakta, bu yüzden doğum sonrası depresyon yaygınlığı farklı çalışmalarda farklılıklar göstermektedir (13).

## Etiyoloji (biyolojik, psikososyal, psikolojik)

DSD'nin etiolojisinde biyolojik, psikolojik ve sosyo-kültürel faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir (14,15). Doğum sonrası depresyon etiolojisinde yer alan psikososyal etkenler kültürler arasında farklılıklar göstermektedir. Doğum sonrası dönem birçok kültürde önem arz etmekte, bu dönemde anne ve bebeğin sağlığı için geleneksel uygulamalar yapılabilmektedir. Bir kısmı yararlı olabilmekte birlikte bir takım geleneksel uygulamalar doğum sonrası depresyona sebep olabilmektedir (16). Sosyal destek eksikliği doğum sonrası depresyon riskini artıran önemli etkenlerden biri olarak bilinmektedir. Geçirilmiş depresyon öyküsü, genç yaş, çocuk bakımına ilişkin yaşanan sorunlar, stresli yaşam olayları, annelik hüznü, olumsuz evlilik ilişkileri, evlilik ilişkisinin zayıf olması, beden imgesinde

değişiklikler, düşük sosyoekonomik durum ve gebeliğin istenmeme durumu doğum sonrası depresyona yatkınlığı arttırabilmektedir (9). Gebelik esnasında oluşan fizyolojik değişiklikler de gebelerde depresyon sıklığını arttırabilmektedir. Bu değişikliklerden kilo artışı, bulantı, solunum kapasitesi değişiklikleri gibi durumların gebede memnuniyetsizlik yaratmasına bağlı olarak hem gebelik süresince hem de postpartum dönemde kadınlarda depresif belirtiler artabilmektedir (17). Doğum ve sonrası dönemde meydana gelen hormonal değişiklikler de doğum sonrası depresyon etiolojisinde önemli rol oynamaktadır. Gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde steroid ve peptid hormonların seviyeleri etiyojiye katkıda bulunabilecek düzeyde çarpıcı şekilde dalgalanır. Bu hormon seviyelerindeki dalgalanmalar östradiol, kortikosteron, kortizol, progesteron, CRH, oksitosin gibi hormonları içermekte olup farklı gebelik dönemlerinde ve farklı profillerde olmaktadır. Bu hormonların seviyeleri ciddi miktarlarda yükselmekte ve plasenta atılımı ile düşme eğilimi göstermektedir (18). Bifazik östradiol ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada azalmış östradiol düzeyleri ile Hamilton depresyon skorlarında artma arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ve bunun kadınlarda neokorteksteki artmış serotonin taşıyıcı düzeyleri ile korele olduğu bildirilmiştir. Bu durumda muhtemelen serotonin azalmasına neden olmaktadır (19). Yine bir çalışmada doğumdan önceki androjen ve östrojen düzeyleri doğum sonrası orta derecede depresyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular maternal ve fetal steroidejenezdeki değişikliklerin doğum sonrası depresyon etiolojisinde etkili olduğunu düşündürmektedir (20). Epigenetik modifikasyonların incelenmesi ile doğum sonrası depresyonda DNA metilasyon paternlerinde değişiklikler tespit edilmiştir (21). Nörobiyolojik çalışmalarda da ruh hali ne olursa olsun postpartum dönemde prefrontal korteks ve hipokampusta nöroplastik değişiklikler olmaktadır. Örneğin total beyin volümü azalmakta ve doğum sonrası 6 ayda tekrar normal seviyesine gelmektedir. Bu da bazı kadınların doğum sonrası depresyona açık olmalarına katkıda bulunabilmektedir (22).

## Risk Faktörleri

Gebelik depresyonuna zemin hazırlayan çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Gebenin sosyal destek sistemleri ile gebelik depresyonu arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Gebelikte eş desteğinin olmamasının ya da sosyal destek zayıflığının depresyon gelişimine etkisi olduğunu saptanmıştır (23). Bir çalışmada özsaygısı düşük olan, anksiyete yaşayan, sosyal desteği az ya da hiç olmayan, sürekli olumsuz yönde düşünme eğilimi olan, yaşamında büyük bir travma yaşamış, geçmişinde şiddet gören kadınlarda gebelik depresyonu riski yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada ilk ebeveyn olma stresi ile gebelik depresyonu arasında da an-

lamli bir ilişki bulunmuştur (24). İstenmeyen gebelik ve erken yaşta gebe kalma ile depresyon arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bildirilmiştir. Gebenin geçmişteki gebelik öyküsü ve gebelikte yaşadığı duygusal ve fiziksel sorunlar gebelik depresyonu için risk faktörleridir. Gebenin geçmişinde depresyon öyküsünün olması, gebeliğine yönelik olumsuz duygular, geçmişinde psikiyatrik hastalıkların varlığı gibi nedenler gebelik depresyonunu etkileyen diğer risk faktörleridir. Ruhsal ve fiziksel travma, stres, kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, oral kontraseptif kullanma gebelik sonrası depresyon için çevresel risk faktörleridir. Çevresel faktörler genetik yatkınlıkla birlikte depresyon riskini arttırmaktadır. Genetik faktörlerle ilgili veriler net olmamakla birlikte doğum sonrası depresyonun yaklaşık %50'sinin genetik faktörlerle ilişkisinin olduğu ileri sürülmektedir (25).

## Tanı ve klinik görünüm

Doğum sonrası depresyon oranları oldukça yüksek olmakla birlikte doğum sonrası depresyon sıklıkla atlanan ve tedavisiz kalan bir hastalıktır. Gebelerdeki depresif belirti ve bulguların; gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ve yakınmalarıyla benzer özellikte olması ve subsendromal özellik gösterebilmesi nedeniyle gebelik depresyonuna tanı koymak bazen güç olabilir (23). Uzamış ve ciddi semptomları olan kadınlara tanı konmakta diğerleri atlanabilmektedir. Doğum sonrası depresyon semptomları heterojendir. Çökkünlük, anhedoni, suçluluk düşünceleri, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, psikomotor ajitasyon, psikomotor retardasyon, uyku düzensizliği, iştah ve kilo değişiklikleri gibi major depresyon semptomları ile prezante olur (26). Hastalık şiddeti fazla olan hastalarda intihar düşünceleri, intihar girişimleri, bebek bakımını aksatma ve hatta bebeğe zarar verme davranışı olabilir. Doğum sonrası depresyonda intihar düşüncesi hastaların yaklaşık %5-14'ünde görülür. Doğum sonrası ilk 1 yılda anne ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (4). Doğum sonrası depresyonda eşlik eden psikiyatrik hastalıklar sık görülmektedir ve bu semptom çeşitliliğinin artmasına, tedavi direncine ve intihar riskinin artmasına sebep olmaktadır (27). Gebelik dönemi ve doğum sonrası dönemde iyi bir ruhsal muayene ve güvenilir tarama yöntemleri kullanılarak doğum sonrası depresyon saptanabilir. Doğum sonrası depresyonu taramak için Doğum Sonrası Depresyon Tarama Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği ve Durumluluk Süreklilik Kaygı Envanteri kullanılabilir. Bu ölçekler, doğum sonrası dönemdeki kadınlarda depresyon riskini belirlemeye yönelik tarama amaçlı hazırlanmış olup, depresyon tanısı koymaya yönelik değildir. Bu ölçeklerden alınan puanlar ile beraber hastanın genel durumu, öyküsü ve ruhsal muayenesi ile ayırıcı tanıya gidilebilir (28). Tanı koymada DSM-5 ve ICD-10 gibi sınıflandırma sistemleri kullanılır

makta ancak psikiyatrik tanı sistemlerinde gebelik dönemi ve postpartum **dönemde görülen psikiyatrik bozukluklar ayrı bir klinik tanı olarak tanımlanmamaktadır. Ayrıca** DSM-IV-TR ile DSM-5 sınıflandırma sistemleri arasında depresif bozukluk belirteçlerinde büyük farklılık da bulunmamaktadır. Ancak, DSM-IV-TR sınıflandırma sisteminde postpartum başlangıçlı depresyon olarak ele alınan klinik durumun, %50 oranda gebelik dönemi içinde başlangıç gösterdiğine değinilerek, bu belirteç daha önceki "postpartum başlangıçlı" tanımlaması yerine DSM-5 sınıflandırma sisteminde "peripartum başlangıçlı" olarak tanımlanmıştır. DSM-5 Depresyon bozuklukları başlığı içerisinde; yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu, yeğin (majör) depresyon bozukluğu, süregiden depresyon bozukluğu (distimi), aybaşı öncesi (premenstrüel) disfori bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu, tanımlanmış diğer bir depresyon bozukluğu ve tanımlanmamış depresyon bozukluğu bölümleri yer almaktadır. DSM-5'te peripartum başlangıçlı bir major depresif epizod hamilelikte veya doğum sonrası 4 haftaya kadar ortaya çıktığında doğum sonrası depresyon olarak tanımlanmaktadır (5). Diğer yaygın tanı ve sınıflandırma sistemi olan ICD-10 ise, doğumdan sonraki altı hafta içinde başlayan depresif bozuklukları doğum sonrası depresyon olarak tanımlamaktadır (6).

## Tedavi yaklaşımları

Doğum sonrası depresyon tedavisi ile ilgili çok geniş bir literatür bulunmaktadır. Birçok tedavi major depresyon tedavisinden uyarlanmış olup doğum sonrası depresyon için özel olarak onay almış tedavi sayısı kısıtlıdır. Tedavide serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepressanlar, östradiol, progesteron, psikoterapiler, elektronvulsiv terapi ve brexalonone kullanılabilir (29-35). Doğum sonrası depresyon tedavisinde hastanın çok küçük bir çocuğa bakım verdiği her zaman akılda tutulmalıdır. Çocuklar farmakolojik müdahalelerden etkilenebilmektedir. Bu yüzden doğum sonrası depresyon hastalarında tedaviye karşı isteksizlik belirgindir ve sadece %18'i etkili bir tedavi almaktadır (36).

## Psikoterapiler

Farklı psikoterapi yöntemleri doğum sonrası depresyon tedavisinde kullanılmıştır. Birleşik Krallık'ta doğum sonrası dönemde dinleme ziyareti adında bir yöntem geliştirilmiştir. Dinleme ziyaretinde doğum sonrası kadınlar evlerinde 4 6 seans arasında ziyaret edilmekte ve dinleme ziyaretleri yansıtıcı dinleme ve problem çözmeyi içermektedir. Özellikle Birleşik Krallık'ta perinatal dönemde kanıtla

dayalı etkili bir terapi yöntemi olarak kullanılmaktadır (29).

Kişilerarası psikoterapi depresyon tedavisinde etkin olarak kullanılan bir terapi yöntemidir ve postpartum depresyon tedavisi için de etkin bir biçimde kullanılabilir (7).

Doğum sonrası depresyon tedavisinde kullanılan bir başka terapi yöntemi ise bilişsel davranışçı terapidir. Bilişsel davranışçı terapinin doğum sonrası depresyon tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte diğer terapi yöntemlerinden daha etkili olmadığı bildirilmiştir (37).

### Serotonin geri alım inhibitörleri

Hafif ve orta şiddetli doğum sonrası depresyon tedavisinde genellikle birinci sıra tedavi serotonin geri alım inhibitörleridir. Gebelik sırasında SSRI etkinliğini ölçen çok fazla literatür bulunmamaktadır. Her ne kadar farklı sonuçlar bulunsada SSRI'ların doğum sonrası depresyonda etkin oldukları kabul edilir (37). Essitalopram ve fluvoksamin için açık etiketli kanıtlar vardır ve randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sitalopram için yeterli bilgi bulunmamaktadır. Genel olarak sertralin doğum sonrası depresyon tedavisinde hakkında en çok kanıt bulunan SSRI'dır. Sistematik bir gözden geçirmede SSRI'lar, nortriptilin ve psikoterapinin doğum sonrası depresyonun erken dönem tedavisinde etkili oldukları bildirilmiş ancak birbirine üstünlükleri ile ilgili kanıt bildirilmemiştir (38).

### Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri

Doğum sonrası depresyon tedavisinde duloksetin, venlafaksin, milnasipran ve desvenlafaksin gibi SNRI grubu ilaçların etkili olduğuna dair randomize kontrollü açık kanıtlar bulunmamaktadır. Açık etiketli çalışmalarda venlafaksin ve desvenlafaksin semptomları düzeltmede etkili olduğu vurgulanmıştır. Yine diğer antidepresanlardan bupropion, mirtazapin, trazadon ve nefazadone ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sadece bupropion ve nefazadone kullanımını destekleyen açık etiketli çalışmalar bulunmaktadır (36, 39).

### Trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri

Doğum sonrası depresyon tedavisinde Nortriptilin ile ilgili az sayıda veri bulunmakta olup, diğer trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörleri ile ilgili yeterli veri bulunma-

maktadır (32).

### Östradiol ve Progesterin ile müdahale

Östradiol ve Progesterinin doğum sonrası depresyon tedavisinde etkisi konusunda yeni çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada şiddetli doğum sonrası depresyonu olan bir grup hastada 17β-östradiol ile plasebo içeren transdermal yamalar karşılaştırılmış, tedavinin ilk ayında östrojen alan grupta Edinburg Doğum Sonrası Depresyon ölçeği puanlarında belirgin azalma gözlenmiş ancak her iki grupta da tam semptom remisyonu sağlanamamıştır (40). Sentetik progesteronların bazı çalışmalarda doğum sonrası depresif semptomlarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Sentetik progesteronlar doğum sonrası depresyonu önlemek için kullanılmamalı ve doğum sonrası kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır (33).

### Elektrokonvulsiv terapi ve diğer nöromodulasyon yöntemleri

Elektrokonvulsiv terapi ağır ve dirençli doğum sonrası depresyon hastalarında etkili bir tedavi yöntemidir. Hamilelikte EKT kullanımı ile ilgili kılavuzlar yayınlanmış olmasına rağmen, doğum sonrası depresyon tedavisinde EKT kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (34).

Transkranyal magnetik stimülasyon ve transkranyal doğru akım stimülasyonunun doğum sonrası depresyon tedavisindeki yeri ile ilgili çalışmalar deneme aşamasında olup elimizdeki veriler yetersizdir (41).

### Brexanolone

Hipotalamik Hipofizer Adrenal Aks, perinatal hormonal dalgalanmalar ve γ-aminobutirik asit (GABA) sinyalizasyonu doğum sonrası depresyon patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir (42). Bir çalışmada GABA disfonksiyonu oluşturulan farelerde doğum sonrası depresyona benzer semptomlar görülmüştür (43). Endojen bir progesteron metaboliti ve GABA tip A reseptörlerinin sinaptik ve ekstrasinaptik pozitif allosterik modülatörü olan allopregnanolonun plazma konsantrasyonları doğum sonrası önemli ölçüde azalmaktadır. Bu da bize GABA regülasyonu ve perinatal hormonal dalgalanma arasında bir ilişkiyi göstermektedir. Bu hipotezden yola çıkarak çözünür β-cyclodextrin tabanlı, allopregnanolon intravenöz formülasyonu-brexanolone enjeksiyon (SAGE 547 enjeksiyon) doğum sonrası depresyon için spesifik olarak onay alan ilk antidepresan olmuştur (44). Daha önce doğum sonrası depresyon tedavisi için spesifik olarak onay alan hiçbir molekül olmamıştır. Brexa-

nalone doğum sonrası depresyon tedavisi için California Üniversitesi'nde Sage Therapeutics tarafından geliştirilen GABA-A reseptör pozitif allosterik modülatörü olan nöroaktif steroid yapısında küçük bir moleküldür. İlaç sentetik allopregnanolon ve sulfobutylether-beta-cyclodextrin karışımından oluşmaktadır. Cyclodextrin çözülme için eklenmiştir. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 19 Mart 2019 tarihinde ilk defa küresel onay almıştır. Aşırı sedasyon ve ani bilinç kaybı gibi ciddi yan etkiler sebebiyle brexanolone sadece bir risk değerlendirme ve azaltma stratejisi (REMS) altında sınırlı olarak uygulanabilmektedir. Brexalonon 2.5 gün infüzyon şeklinde uygulanmakta ve bu sürede hasta sürekli olarak nabız ve saturasyon yönünden monitörize edilmelidir. Hastaya gerektiğinde acil müdahale edilebilecek bir sağlık kuruluşunda tedavi uygulanmalıdır. Hastaların çocukları ile etkileşimleri sırasında mutlaka sağlık personeli hastalara eşlik etmelidir. Doğum sonrası depresyon tedavisinde etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ancak GABA-A reseptörleri pozitif allosterik modülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Brexanolone 30 ile 270 µg/kg/h dozaj aralığında doz orantılı farmakokinetik etkiler gösterir. Geniş bir doku dağılımı gösterir (≈ 3 L/kg). İlaç plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır ve plazma konsantrasyonundan bağımsız olarak yoğun şekilde bağlanmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 9 saattir ve total plazma klerensi 1 L/h/kg'dır. Ketoreduksiyon, glukroniasyon ve sülfasyon gibi CYP dışı yollarla çoğu metabolize edilir. Her üç metabolitte farmakolojik olarak inaktiftir. %47 feçesle, %42 idrarla ve %1'i değişmeden idrarla ilaç olarak atılır. Diğer ilaçların brexanolon üzerindeki etkilerini değerlendirmek için spesifik bir ilaç etkileşimi çalışması bulunmamakla birlikte fenitoinle birlikte kullanıldığında fenitoin farmakokinetiğinde bir değişiklik görülmemiştir (35). 12 sağlıklı kadında yapılan bir emzirme çalışmasına dayanarak, brexanolonun süte geçtiği söylenebilir ancak göreceli bebek dozu düşüktür. (maternal dozun 1-2%) (45, 46). Yetişkinlerde brexanolon oral biyoyararlanım (%5) çok düşüktür. Kadınların %95'inden fazlasında, sütteki brexanolon konsantrasyonları, infüzyonun kesilmesinden 36 saat sonra (10 ng/mL) düşük seviyelerde ölçülmüştür. Brexanolonun farmakokinetiği, renal (şiddetli böbrek yetmezliği çalışması) veya hepatik bozukluklardan (orta ve şiddetli hepatik bozukluk çalışması) etkilenmemektedir. Son dönem böbrek yetmezliğindeki (GFR<15 mL/dk/1.73 m2) farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde cyclodextrin gibi çözücü moleküllerin plazma konsantrasyonları artmaktadır. Bu nedenle, çözücü maddenin potansiyel birikimi nedeniyle, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında brexanolone kullanımından kaçınılmalıdır (35).

18-45 yaş arası kadınlarda doğum sonrası depresyon tedavisinde 60 saat sürekli intravenöz infüzyonun etkinliği randomize, çift-kör, çok merkezli çalışmalar ile gösterilmiş-

tir. 18 yaş altı kullanım ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Plasebo kontrollü iki çalışmada 6 aydan daha kısa süredir doğum sonrası depresyon tanısı almış olan kadınların HAM-D toplam puanı infüzyon öncesi, çalışmanın birinde 26 ve üzerinde (şiddetli DSD) ve diğer çalışmada 20-25 arasında saptanmıştır (orta DSD). Çalışmalarda hastalara 60 saat süreyle plasebo ve brexanolone infüzyonu 60 veya 90 µg/kg/h olarak titre edilmiştir. Her iki çalışmada ve her iki dozda HAM-D toplam puanı plaseboya göre anlamlı derecede azalmıştır. Infüzyonun bitirilmesinden 24, 36, 48, 60, 72 saat ve 7, 30 gün sonra tüm zaman dilimlerinde HAM-D puanları plaseboya göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu çalışmalarda hastaların ek başka antidepresan alıp almamasına bakılmaksızın brexanolone grubunda plaseboya göre HAM-D skorları anlamlı derecede azalmıştır. Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) toplam skoru da brexanolone alan grupta plaseboya göre 24, 48, 60, 72 saat ve 7, 30 gün takip sonrası anlamlı derecede azalmıştır (44, 47).

Başka bir çalışmada 18-45 yaş arası Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği için (HAM-D) toplam puanı 20 ve üzerinde olan doğum sonrası depresyonu olan 4 kadın açık etiketli bir çalışmaya alınmıştır. Tüm katılımcılarda 60 saat brexanolone infüzyonu ile HAM-D toplam puanları remisyon değerlerinde olacak şekilde anlamlı derecede azalmıştır (48).

Klinik çalışmalarda brexanolone 60 saat intravenöz infüzyonda iyi tolere edilmektedir (44). Ancak çalışmalarda bazı yan etkiler bildirilmiştir. En sık görülen yan etkiler (insidansı ≥ %5 ve plasebonun 2 katından fazla) brexanolon 60 µg/kg/h, brexanolone 90 µg/kg/h ve plasebo gruplarında sedasyon/somnolans (sırasıyla %21, %13 ve %6), ağız kuruluğu (sırasıyla %11, %3 ve %1), bilinç kaybı (sırasıyla %5, %3, %0) ve flushingdir (%5, %2 ve %0). Hastalar infüzyon sonrası 4 hafta takip edilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmaların analizinde, brexanolone alıcıların %2'si (plasebo grubunda %1) herhangi bir yan etki nedeniyle tedaviye devam etmemişlerdir. Tedavi devamını engelleyen bilinç kaybı, vertigo, senkop gibi sedasyon ile ilgili yan etkiler ya da infüzyon yerinde ağrı gibi yan etkiler olmuştur. Yan etkiler, brexanolone alıcıların %7'sinde ve plasebo alıcılarının %3'ünde tedavi kesilmesi veya doz azaltma ile sonuçlanmıştır. Infüzyon sırasında dozun kesilmesi veya azaltılması gereken brexanolone ile tedavi edilen hastaların %5'i (plasebo ile %0) yine sedasyon ve somnolans yaşamışlardır. Doz kesintisi sonrası bilinç kaybının geri dönmesi 15-60 dakika arasında olmaktadır. Tüm bu veriler ışığında seçilmiş vakalarda brexanolone tedavisi doğum sonrası depresyon tedavisi için yeni bir umut gibi gözükmektedir. Bu konuda daha çok ve geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (47, 48).

## SONUÇ

Doğum sonrası depresyon anne ve bebek sağlığını son derece olumsuz etkileyen ve tanısı sık atlanan bir klinik sendromdur. Doğum sonrası depresyon için özelleşmiş tedaviler çok kısıtlıdır. Brexalonone tedavisi ile doğum sonrası depresyon tedavisinde özelleşmiş tedaviler güncel olarak gündeme gelmiştir. Bu derlememizde doğum sonrası depresyonun tanısı, etiolojisi ve tedavisindeki yeni gelişmelerin önemini vurguladık. Bu veriler ışığında doğum sonrası depresyonun tanı, etioloji ve tedavisinde daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

- Okanlı A, Tortumluoğlu G, Kırpınar İ. Gebe kadınların ailelerinden algıladıkları sosyal destek ile problem çözme becerileri arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2013; 4:98-105.
- Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and health predictors of national postpartum depression prevalence: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 291 studies from 56 countries. *Front Psychiatry* 2017; 8:248.
- Stewart DE, Robertson E, Dennis CL, Grace SL, Wallington T. Postpartum depression: Literature review of risk factors and interventions. University Health Network Women's Health Program for Toronto Public Health. 2003.
- Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2005; 8(2):77-87.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
- Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. MO Öztürk, B Uluğ (Çeviri Ed), Ankara: Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
- O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9:379-407.
- Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson, T. Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106:1071-1083.
- Ayvaz S, Hocaoğlu Ç, Tiryaki A, Ak İ. Trabzon il merkezinde doğum sonrası depresyon sıklığı ve gebelikteki ilişkili demografik risk etmenleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(4):243-251.
- Sunter AT, Guz H, Ordulu F. Samsun il merkezinde doğum sonrası depresyonu prevalansı ve risk faktörleri. VIII. Ulusal halk sağlığı kongresi kitabı 2002; 855-858.
- Danacı AE, Dinç G, Deveci A, Sen FS, İçelli I. Postnatal depression in Turkey: Epidemiological and cultural aspects. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2002; 37:125-129.
- Aydın N, İnandı T, Karabulut N. Depression and associated factors among women within their first postnatal year in Erzurum province in eastern Turkey. *Women Health* 2005; 41:1-12.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16(9):606-613.
- Wang SY, Jiang XY, Jan WC, Chen CH. A comparative study of postnatal depression and its predictors in Taiwan and Mainland China. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1407-1412
- Viinamaki H, Niskanen L, Pesonen P, Saarikoski S. Evolution of postpartum mental health. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1997; 18:213-219.
- Işık MT, Akçınar M, Kadioğlu S. Mersin ilinde gebelik, doğum ve loğusalık dönemlerinde anneye ve yenidoğana yönelik geleneksel uygulamalar. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2010; 7(1):71-84.
- Clark A, Skouteris H, Wertheim EH, Paxton SJ, Milgrom J. The relationship between depression and body dissatisfaction across pregnancy and the postpartum: A prospective study. *J Health Psychol* 2009; 14:27-35.
- Brett M, Baxendale S. Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26:339-362.
- Frokjaer VG, Pinborg A, Holst KK, Overgaard A, Henningson S, Heede M, Stenbæk D. Role of serotonin transporter changes in depressive responses to sex-steroid hormone manipulation: a positron emission tomography study. *Biological psychiatry* 2015; 78:534-543.
- Pařízek A, Mikešová M, Jiráček R, Hill, M, Koucký M, Pašková A, Dušková M. Steroid hormones in the development of postpartum depression. *Physiol Res* 2014; 63 (Suppl 2):277-282.
- Guintivano J, Arad M, Gould TD, Payne JL, Kmisnky ZA. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol. Psychiatry* 2014;19:560-567.
- Roes M, Galea LA. The maternal brain: short-and long-term effects of reproductive experience on hippocampus structure and function in adulthood. *Sex Differences in the Central Nervous System*. Academic Press, 2016;197-220.
- Bowen A, Muhajarine N. Antenatal depression. *Canadian Nurse Journal* 2006; 102:26-30.
- Kalken G, Yilmazer M, Coşar E, Şahin FK, Çevrioğlu S, Geçici Ö. Nausea and vomiting in early pregnancy: Relationship with anxiety and depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008; 29:91-95.
- Brenda M, Leung Y, Bonnie ND, Kaplan J. Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link-a review of the literature. *J Am Diet Assoc* 2009; 109:1566-1577.
- Bernstein IH, Rush AJ, Yonkers K, Carmody TJ, Woo A, McConnell K, et al. Symptom features of postpartum depression: are they distinct?. *Depress Anxiety* 2008; 25(1):20-26.

27. Dindo L, Elmore A, O'Hara M, Stuart S. The comorbidity of Axis I disorders in depressed pregnant women. *Arch Womens Ment Health* 2017; 20(6):757–764.
28. Erdem Ö, Bucaktepe PG. Postpartum depresyon görülme sıklığı ve tarama yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39 (3):446-458.
29. Morrell CJ, Slade P, Warner R, Paley G, Dixon S, Walters SJ, et al. Clinical effectiveness of health visitor training in psychologically informed approaches for depression in postnatal women: Pragmatic cluster randomised trial in primary care. *British Medical Journal* 2009; 338: 1–14.
30. Frieder A, Fersch M, Hainline M, Deligiannidis KM. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs* 2019; 33:265–282.
31. Stowe ZN, Casarella J, Landry J, Nemeroff CB. Sertraline in the treatment of women with postpartum major depression. *Depression* 1995; 3(1–2):49–55.
32. Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, Peindl KS, Piontek CM, Sit DK, et al. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26(4):353– 360.
33. Dennis CL, Ross LE, Herxheimer A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4.
34. Ward HB, Fromson JA, Cooper JJ, De Oliveira G, Almeida M. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol. *Arch Womens Ment Health* 2018; 21(6):715–722.
35. US FDA. FDA approves first treatment for post-partum depression. 2019. <http://www.fda.gov/>. Accessed 22 Mar 2019.
36. Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 2009; 16(1).
37. Misri SR, Reebye P, Corral M, Mills L. The use of paroxetine and cognitivebehavioral therapy in postpartum depression and anxiety: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65:1236–1241.
38. De Crescenzo F, Perelli F, Armando M, Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders* 2014; 152:39-44.
39. Suri R, Burt VK, Altshuler LL. Nefazodone for the treatment of postpartum depression. *Arch Womens Ment Health.* 2005;8(1):55–56.
40. Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet.* 1996; 347(9006):930–933.
41. Vigod S, Dennis CL, Daskalakis Z, Murphy K, Ray J, Oberlander T, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of major depression during pregnancy: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15:366.
42. Deligiannidis KM, Sikoglu EM, Shaffer SA, Frederick B, Svenson AE, Kopoyan A, Moore CM. GABAergic neuroactive steroids and resting-state functional connectivity in postpartum depression: a preliminary study. *Journal of psychiatric research* 2013; 47(6):816–828.
43. Melón LC, Hooper A, Yang X, Moss SJ, Maguire J. Inability to suppress the stress-induced activation of the HPA axis during the peripartum period engenders deficits in postpartum behaviors in mice. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 90:182–193.
44. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 480–489.
45. Zorumski CF, Paul SM, Izumi Y, et al. Neurosteroids, stress and depression: potential therapeutic targets. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(1):109–122.
46. Hoffmann E, Wald J, Colquhoun H. Evaluation of breast milk concentrations following brexanolone iv administration to healthy lactating women. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220( suppl 1):554.
47. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392(10152):1058–1070.
48. Kanes SJ, Colquhoun IH, Doherty J, Raines S, Hoffmann E, Rubinow DR, Meltzer-Brody S. Open-label proof-ofconcept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol* 2017; 32(2):2576.