

Depresyon Tedavisinde Yeni Bakış Açılıarı

Ali Saffet Gönül¹

ÖZET:

Depresyon tedavisinde yeni bakış açıları

Major depresif bozukluk en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Antidepresanların etkinlikleri ile ilgili ilk olumlu bildirimler, daha sonradan gelen uzun dönemli bildirimler ile gölgelendi. Daha etkin tedaviler geliştirmek için yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yaklaşımlardan bir tanesi depresyonun belirtilerini yeniden tanımlamak ve her birinin nörobiyolojini açıklamaktır. Her ne kadar anhedoni iyi bilinen bir depresyon belirtisi ise de nörobiyolojisi ile ilgili bilgilerimizi oldukça yenidir. Bu metinde, anhedoni ile yeni bir antidepresan olan agomelatinin ilişkisi tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: agomelatın, anhedoni, depresyon, dopamin

Journal of Mood Disorders 2012;2(Suppl. 1):S1-S5

ABSTRACT:

New perspectives for the treatment of depression

Major depressive disorder is one of the most common psychiatric diseases. Initial reports related to antidepressant efficiency were clouded with the recent studies showing low remission rates in depressed patients in the long term. Therefore, new approaches are needed to develop new treatments. One approach is to redefine symptom patterns and explain the neurobiology of each pattern. Anhedonia is well known symptom of depression but its neurobiology is redefined recently. In this text, anhedonia and its relation with a antidepressant, agomelatın was discussed.

Key words: agomelatın, anhedonia, depression, dopamine

Journal of Mood Disorders 2012;2(Suppl. 1):S1-S5

¹Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir-Türkiye
Mercer University School of Medicine
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Macon, GA, ABD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Prof. Dr. Ali Saffet Gönül, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ali.saffet.gonul@ege.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
25 Eylül 2012 / September 25, 2012

Bağıntı beyanı:

A.S.G.: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

A.S.G.: The author declare that they have no conflict of interests regarding the content of this article.

GİRİŞ

Son 30 sene içinde psikiyatrinin ilgi alanı içinde yer alan pek çok hastalık için yeni tedaviler bulundu ve uygulanmaya başladı. Özellikle ilk çalışmalarda, bu yöntemlerin önemli ölçüde hastalık belirtilerini azaltabileceği konusunda ümit vermekteydi. Bu başarı pek çok hastanın ve psikiyatristin, mental hastalıklara bakış açısını da değiştirdi. Bu ilk başarılar, yeni gözlemlerin sonuçları ile gölgenmeye başladı. Bazı ilk çalışmaların aksine daha dikkatli yapılan yeni araştırmalarda ilaçların bazı belirtileri arzu edildiği kadar kontrol altına alamadığını anlamaya başladık (1,2). Bu durum depresyonu anlama ve tedavi etmede farklı anlayışlara ihtiyacımız olduğunu göstermektedir.

Depresyon tedavisi ile ilgili en önemli sıkıntılardan biri depresyon olarak tanımlanan klinik durumun aslında bir yelpaze içinde yer alan çok sayıda hastalıktan kaynaklanıyor olmasıdır (3). Bu yelpazenin bir ucunda geçici

çevresel sorunlardan kaynaklanan uyum bozukluğu bulunurken, diğer ucunda melankoli bulunmaktadır. Bugün için “depresyon” olarak tanımladığımız klinik tablo ile daha önce “melankoli” olarak isimlendirdiğimiz klinik tablo arasında farklar bulunmaktadır. Klasik olarak melankoli çok defa psikotik özellikler taşıyan ve beraberinde belirgin motor belirtiler gösteren ağır bir tablodur. DSM IV, major depresif bozukluk, melankolik tip için uyku ve motor özellikler yanında, dış uyarandan bağımsız depresif duygudurumu da tanı kriterleri içine almıştır. Ancak, psikotik özellikleri gösteren hastalar farklı bir sınıflama içinde tutulmuştur. Bu durum genellikle ağır tablolar halinde giden psikotik depresyon hastalarının sınıflamasında melankoli harici bir kümelenmeye neden olmuştur. Major depresyon tanısı alan hastaların sadece %10-15’inin psikotik ve %20’sinin melankolik özellikler gösterdiği düşünüldüğünde hastaların önemli bir kısmının şiddet olarak daha hafif depresyon hastalarından oluştuğu görülmektedir. Ancak, hafif depresyon, şiddet olarak daha

az ise de; süreğenliği, uzun dönemde yol açtığı mali kayıplar melankolik ve psikotik depresyondan daha az değerlidir (4-6).

Depresyon belirtilerini 4 alt grupta toplamak mümkündür. 1) Duygudurum belirtileri; depresif duygudurum, dışarıdan belli olacak düzeyde keyifsiz veya mutsuz olma durumu ve bunun gün boyunca ve hemen hemen her gün olması; 2) Bilişsel belirtiler; değersizlik veya işe yaramazlık düşünceleri, geleceği yordama sorunları; 3) Somatik belirtiler; iştah ve uyku sorunları; 4) Motor belirtiler; hareketlerde yavaşlama ve ajitasyon olarak değerlendirilebilir. Anhedoni, daha önce keyif alınan aktiviteler ve uyarılardan keyif alamama durumudur ve net olarak bir alt gruba girememektedir.

Anhedoni olarak tanımlanan belirtinin belirli bir sınıflama içinde yer alamaması, emosyon tanımının psikiyatri içinde net olarak olmamasından kaynaklanmaktadır. Basitçe emosyon bir durum karşısında hissedilen duygudur. Bu duygunun organizmayı harekete geçirebilmesi durumunda ise mizaç değeri ortaya çıkmaktadır. Eğer bir organizma “açlık” hissini ya da emosyonunu yaşıyorsa, onu rahatsız bu eden emosyondan kurtulmak isteyecek ve bir motor harekete başlayacaktır ki bu durumda emosyonun mizaç değeri de ortaya çıkacaktır. Genellikle mizaç değeri emosyonun yarattığı durum ile paralellik göstermektedir. Eğer organizma yiyecek ararken tehdit ile karşılaşsın bu kez de oluşan tehdit hissi açlık duygusunu bastırarak ve organizma tehditten uzaklaşmak isteyecektir. Pek çok farklı emosyon tanımlamak mümkündür ancak hiyerarşik bir sistem ile değerlendirecek olur isek; en önemli emosyonların, nörobiyolojik olarak ceza ve ödül sistemlerinin oluşturduğu görülmektedir. Bir alt sistemde, korku, mutluluk, üzüntü, tiksinti, öfke ve şaşkınlık bulunmaktadır. Farkı değerlendirmeler olmasına rağmen; öfke, üzüntü, tiksinti ve korku negatif ve mutluluk ise pozitif bir emosyondur. Ödül verilmesi mutluluğa neden olur iken ödülün kaybı aynı zamanda üzüntü ve öfke gibi emosyonlara neden olmaktadır.

Anhedoni, daha önce belirttiğim gibi önceden keyif alınan aktivitelere karşı ilginin kaybı ve ilgili nesnelere karşı karşılaşılması durumunda eskiden alınan olumlu duygunun oluşmaması anlamına gelmektedir (7,8). Bu durum bir bakıma ödüle karşı olan hassasiyetin kaybı veya ödül olabilecek bir durumu değerlendirme yetisinde kayıp anlamına gelmektedir.

Bu süreci farklı örnekler ile açıklamaya çalışacağım.

Depresyonda en sık gördüğümüz şikayetlerden bir tanesi hastanın daha önce ilgisini çeken bir eyleme olan ilgi kaybıdır. Bu eylem, spor, cinsel ilişki veya çevre ile sohbet olabilir¹. Bu eylemi gerçekleştirmek için bireyin bu eylem sonunda bir ödül, keyif alınan bir durum olması gerekmektedir. Eğer bu eylemlerin sonucunda ödül beklentisi yok ya da depresyonda daha sık karşılaştığımız şekli ile, ödül değerlendirmesi bozulmuş ise kişi ilgisini ve dolayısıyla nesneye karşı eylemini kaybedecektir. Bu durumda hem bilişsel, hem motor ve olumlu beklenti yokluğuna bağlı depresif duygudurum belirtileri yaratacaktır. Bu örnekte görüldüğü gibi anhedoni hiyerarşik olarak diğer belirtilerin daha önünde yer almaktadır. Yani, anhedoni ile diğer belirtilerden önce ortaya çıkmaktadır.

Eğer gelecek ile ilgili ödül beklentiniz olmaz ise gelecek size olumlu görülmez. Benzer şekilde çevreden gelen ödül uyarınları doğru değerlendirmede tehdit algımız artmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada depresyon hastalarının çevreden gelen tehdit uyarınları işleyen nöral bileşenlerin aşırı cevap verdikleri ama diğer yandan ödül olabilecek uyarınlara işlenmesinde sorunlar yaşadığı gösterilmiştir (9-11). Bu durum da depresyonda hastalık sürecinde belirgin bir yüksek tehdit algısı ve beraberinde düşük bir ödül algısı söz konusudur (12). Araştırmalara ayrıntılı bakıldığında ilginç noktalar dikkat çekmektedir. Çalışmaların pek çoğunda hastalar ile kontroller arasında bilinçli “explicit” düzeyde değerlendirme belirgin fark izlenmemektedir. Yani gerek kontrol gerekse hasta bireyler ödül olan bir kavramı benzer şekilde aynı değerlilikle değerlendirmesine rağmen depresyon hastalarında amigdala gibi tehdit algı alanları aşırı aktif iken, nukleus akkumbens gibi ödül alanları daha az aktiftir. Her iki alanda uyarının ilk değerlendirme yani bilinç dışı (implicit) olarak aktif alanlardır. Her iki alanın da prefrontal korteks ve özellikle singulat korteks ve orbitofrontal korteks ile bağlantısı vardır. Bu nedenle depresif bireylerin bilinç dışı ödül ve ceza sistemlerinin işlev bozukluğu söz konusudur.

Sıklıkla karşılaşılan bir sorun kişilerin intihar düşüncelerinin kaynağı ve intihar girişimlerinin affektif bileşenlerinin neler olduğudur (13). Yukarıdaki yaklaşımdan yola çıkacak olur isek kişinin sahip olduğu en değerli varlık

1. Burada bahsedilen örnekler birbirlerinden farklı eylemleri içermesine rağmen öge ile ilişki sonunda keyif alınacak olması esastır.

kendisidir. Bireyin kendisinin var olmadığı durumda değer anlamında başka bir nesne olamayacaktır². Yapılan fMRI çalışmalarında bireyin kendisini değerlendirdiği beyin bölgelerinde anormal aktivite tespit edilmiş ve yine ilgili frontal lob alanlarının post-mortem incelenmesi sonucunda özellikle serotonerjik reseptörler sayılarında değişiklikler izlenmiştir (14-16).

Antidepresanların Etki Düzenekleri

Yukarıda bahsettiğim patofizyoloji son 20 yıl içinde gelişen beyin görüntüleme yöntemleri sayesinde gösterilmiştir. Halbuki bugün antidepresan olarak adlandırdığımız ilaçların ilk örnekleri bu amaç için geliştirilmemiş ve ampirik gözlemler sayesinde bu özellikleri tespit edilmiş ve sonrasında kullanılmaya başlanmıştır. Gerek bu gözlemler gerekse bu gözlemlerden yola çıkarak yapılan araştırmalarda depresyon hastalarında monoaminlerjik sistemde belirgin düzeyde bozulmaya işaret eden bulgular elde edilmiştir. Özellikle serotonin geri alım engelleyicisi olarak çalışan antidepresanlarda sinaptik aralıkta serotonin düzeyleri hızla artmaktadır. Bu artışın kısa dönemli olumlu klinik etkisi sınırlı olmakla beraber amigdala üzerinde belirgin bir baskılanmaya yol açmaktadır. Klinik etkinin izlendiği dönemde amigdala üzerindeki baskılanma devam ederken, amigdalayı kontrol eden beyin bölgelerinde de işlevsel düzeyde değişiklikler tespit edilebilmektedir (17). Bu sürecin antidepresanların klinik etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Antidepresanların depresyon belirtilerinin önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Ancak, bu etkinlik yan etkilerden bağımsız değildir. Özellikle ilk haftalarda yüksek serotonin ani yükselmesine bağlı olarak hem gastro-intestinal hem de sinir sisteminde belirtilere neden olmaktadır. Bu belirtilerin önemli bir kısmı kısa sürede ortadan kalkarken, bazı belirtiler ise devam etmektedir. Devam eden belirtilerden en fazla hastayı rahatsız eden belirtilerden bir tanesi duygusal küntlük olarak tanımlanan kişilerin hem ödül hem de tehdit vasfı içeren uyarana

2. Bu tartışmada dualistik yaklaşımdan uzak durmaya ve günümüzdeki araştırmaları kaynak almaya çalıştım. Bedenin geçici olduğu ve önemli olanın ruh olduğu düşüncesi önemli bir dini ve felsefik bir düşünce olmasına rağmen kişinin bedeninden vazgeçecek kadar onu değersiz kılması patolojik bir düşünce sürecinin sonucudur. Burada ki tartışmaya kişinin kendi bedeninden vazgeçebileceği yüksek değerler (din, vatan, aile) için olan girişimler buradaki tartışmanın dışındadır.

lara olan cevapsızlığıdır (18-20). Yukarıdaki bilgiler dik-kate alınacak olur ise bu durum antidepresanların amigdala ve nükleus akkumbens üzerine olan etkisi ile ilişkilidir. Bu etki ilaç alındığı ilk günlerde ortaya çıkmakta ve sonrasında devam etmektedir. Bu yan etki aynı zamanda ilacın etkinliği ile ilişkili olduğu için en azından bir grup serotonerjik antidepresan için kaçınılmaz bir durumdur. Bu durum diğer monoamin sistemler üzerinden çalışan antidepresanlar için daha az geçerlidir. Ödül ve ceza sisteminin anhedoninin ortaya çıkışı üzerinde belirleyici bir etkisi olduğunu belirtmiştik. Dolayısıyla bir grup serotonerjik antidepresanlar anhedoniye tedavi ederken paradoksal olarak uyarılara karşı donukluğu artırmaktadır.

Depresyon Tedavisinde Yeni Antidepresan Seçenekler ve Anhedoni

Son yıllarda monoamin sistem dışında etkinlik gösteren yeni ilaçlar dikkat çekmektedir. Bunların arasında CRF antagonistleri, glutamat dengeleyicileri ve melatonin üzerinden çalışan antidepresanlar vardır. Agomelatin, M1/M2 agonisti ve 5HT_{2c} antagonistisi özellikleri ile suprakiazmatik çekirdekte sirkadiyen ritmi düzenleyerek antidepresan özellikler göstermektedir (21). Bu ilacın antidepresan etkinliği kısmen noradrenalin sistemi ile ilişkili iken serotonin düzeylerini belirgin düzeyde değiştirmemektedir. Dopamin üzerinde ise sınırlı bir olumlu etkiye sahiptir. Bugüne kadar yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda plasebodan daha üstün ve diğer antidepresanlar kadar etkin olduğu gösterilebilmiştir (22).

Agomelatinin, melatonerjik etkisi beklendiği gibi uyku yapısı üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir (23). Bunun yanında serotonerjik sistem üzerinde sinaptik düzeylerde artışa neden olmaması hastalarda diğer antidepresanlar ile bildirilen duygusal donukluk agomelatin ile bildirilmemiştir. Bu paradoksal etkinliğin görülmesi veya daha az görülmesi, agomelatinin anhedoni üzerine olan özgün etkisinin sorgulanmasına neden olmuştur.

Martinotti ve arkadaşları bu yıl (2012) içinde yayınladıkları çalışmada 60 depresyon hastasına agomelatin 25 mg/gün veya venlafaksin 75 mg/gün vermişlerdir (24). İki haftalık sürede yeterli yanıt alınmaması durumunda agomelatin 50 mg/gün'e ve venlafaksin 150 mg/gün çıkılmış-

tır. Sekiz haftalık tedavi sonucunda Hamilton Depresyon Skorlarında benzer şekilde düşme izlenirken, agomelatin alan hastaların Snaith Hamilton Değerlendirme Ölçeği ile ölçülen anhedoni skorlarında sadece agomelatin alan hastalarda azalma izlenmiştir. Agomelatin alan hastalarda izlenen anhedonideki azalmanın ilk haftada anlamlı düzeyde gerçekleşmesi dikkat çekicidir.

Sonuç olarak agomelatin, diğer antidepresanlar kadar depresyonun tüm belirtilerinde düzelmeye yol açarken, özellikle SSRI'ların yol açtığı duygusal donukluğa yol açmamakta ve depresyonun en temel belirtilerinden biri olan anhedonide ilk haftadan itibaren düzelmeye neden olmaktadır.

Kaynaklar:

- van der Lem R, van der Wee NJ, van Veen T, Zitman FG. Efficacy versus Effectiveness: A Direct Comparison of the Outcome of Treatment for Mild to Moderate Depression in Randomized Controlled Trials and Daily Practice. *Psychother Psychosom* 2012;81:226-234.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits From Antidepressants: Synthesis of 6-Week Patient-Level Outcomes From Double-blind Placebo-Controlled Randomized Trials of Fluoxetine and Venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572-9.
- Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord* 2012;139:126-140.
- Hay JW, Katon WJ, Ell K, Lee PJ, Guterman JJ. Cost-effectiveness analysis of collaborative care management of major depression among low-income, predominantly Hispanics with diabetes. *Value Health* 2012;15:249-254.
- Nordstrom G, Danchenko N, Despiegel N, Marteau F. Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder. *Value Health* 2012;15:231-239.
- Prukkanone B, Vos T, Bertram M, Lim S. Cost-effectiveness analysis for antidepressants and cognitive behavioral therapy for major depression in Thailand. *Value Health* 2012;15:3-8.
- Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:291-299.
- Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:702-710.
- Must A, Juhasz A, Rimanoczy A, Szabo Z, Keri S, Janka Z. Major depressive disorder, serotonin transporter, and personality traits: why patients use suboptimal decision-making strategies? *J Affect Disord* 2007;103:273-276.
- Must A, Szabo Z, Bodi N, Szasz A, Janka Z, Keri S. Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 2007;90:209-215.
- Whitmer AJ, Frank MJ, Gotlib IH. Sensitivity to reward and punishment in major depressive disorder: Effects of rumination and of single versus multiple experiences. *Cogn Emot* 2012. [Epub ahead of print]
- Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci* 2012;35:68-77.
- Dombrovski AY, Siegle GJ, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Aizenstein H. The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med* 2012;2:1203-1215.
- Desmyter S, van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:796-808.
- Spoletini I, Piras F, Fagioli S, Rubino IA, Martinotti G, Siracusano A. Suicidal attempts and increased right amygdala volume in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;125:30-40.
- Aguilar EJ, García-Martí G, Martí-Bonmatí L, Lull JJ, Moratal D, Escartí MJ, Robles M, González JC, Guillamón MI, Sanjuán J. Left orbitofrontal and superior temporal gyrus structural changes associated to suicidal behavior in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1673-1676.
- Murray EA, Wise SP, Drevets WC. Localization of dysfunction in major depressive disorder: prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2011;69:43-54.
- Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edmont)*. 7:14-1.
- Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract* 2004;10:196-199.
- Demyttenaere K, Jaspers L. Review: Bupropion and SSRI-induced side effects. *J Psychopharmacol* 2008;22:792-804.
- Carney RM, Shelton RC. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2411-2419.
- Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;21:703-9.

Antidepresan İlaç Tedavisinde Gelecek

Derin beyin uyarımı, vagus sinir uyarımı gibi yeni tedavi yöntemleri son yıllarda ilgi toplamasına rağmen, antidepresan ilaç kullanımı halen altın standart olarak klinisyenin bu hastalıkla mücadeleesindeki en önemli kozudur (25). Son yıllarda kullanıma sunulan agomelatin gibi ilaçlar antidepresan tedavi için serotonin dışında farklı alternatif seçenekler olabileceği net olarak ortaya koymuştur. Bu nedenle farklı reseptör ve nörobiyolojik sistemlerinde depresyon tedavisinde rol oynayabileceğini düşünmeli ve araştırmalarımızın bir kısmını bu yöne kaydırmalıyız.

23. Catena-Dell'Osso M, Marazziti D, Rotella F, Bellantuono C. Emerging targets for the pharmacological treatment of depression: focus on melatonergic system. *Curr Med Chem* 2012;19:428-437.
24. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, Onofri M, Janiri L, Di Giannantonio M. Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:487-91.
25. Aan Het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? *Biol Psychiatry* 2012;72:537-47.