

Agomelatin ve Etki Mekanizması

Oğuz Karamustafaloğlu¹, Elif Baran²

ÖZET:

Agomelatin ve etki mekanizması

Depresyon etiolojisini açıklamayla ilişkili araştırma alanlarından biri sirkadiyen sistemdir ve agomelatin bu sisteme yönelik yeni bir antidepresandır. Sirkadiyen sistem bazı fizyolojik elemanların ritmini ve amplitüdünü düzenleyen ve merkezi suprakiazmatik nükleus olan, en önemlisi ışık olmak üzere çevresel uyaranlardan etkilenen bir sistemdir. Melatonin etkilerini bu sistem üzerinden göstererek uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde rol oynar. Depresyonda sirkadiyen ritimlerde bozulma görülmekte ve bu bozulma antidepresan tedavi ile geri döndürülebilir. Agomelatin melatonergic reseptörler ve 5-HT_{2C} reseptörleri üzerinden etki eden hem prelinik hem de klinik çalışmalar ile sirkadiyen sistemi düzenlediği bilinen bir antidepresandır. Agomelatinin ayrıca nörotrofik faktörler ve nöroplastisite üzerindeki etkileri antidepresan etkisine katkıda bulunur. Agomelatin kendine özgü farmakolojik profili ile daha iyi tolere edilmekte ve diğer antidepresanlardan farklılık göstermektedir.

Anahtar sözcükler: agomelatin, melatonin, sirkadiyen sistem

Journal of Mood Disorders 2012;2(Suppl. 1):S6-S13

ABSTRACT:

Agomelatine and mode of action

Circadian system is an area of investigation related to etiology of depression and agomelatine is a new antidepressant related to circadian system. Suprachiasmatic nucleus is the center of circadian system regulates the rhythm and amplitude of various physiological elements, influenced by peripheral stimuli mainly by light. Melatonin plays a role in regulation of the sleep-wake cycle through the circadian system. Circadian system impairs in depression and impairment may be restored by antidepressant treatment. Agomelatine is an antidepressant, that affects melatonergic and 5-HT_{2C} receptors and is shown that it regulates the circadian system in both preclinical and clinical studies. Agomelatine also has an efficacy on neurotrophic factors and neuroplasticity which contributes to its antidepressant effect. Agomelatine shows a better tolerability with a unique pharmacological profile which differs from other antidepressants

Key words: agomelatine, melatonin, circadian system

Journal of Mood Disorders 2012;2(Suppl. 1):S6-S13

¹Psikiyatri Profesörü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul-Türkiye
²Psikiyatri Asistanı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Oğuz Katamustafaloğlu, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Üsküdar, İstanbul-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: oguzkaramustafa@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Eylül 2012 / September 22, 2012

Bağıntı beyanı:

O.K., E.B.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

O.K., E.B.: The authors declare that they have no conflict of interests regarding the content of this article.

GİRİŞ

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık %21'ini etkileyen sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur ve yaşam kalitesini düşüren, erken ölüme yol açan önde gelen sebeplerden biridir (1). Depresyon tedavisinde uygun tedaviye rağmen hastaların ancak %30-40'ının tam remisyona ulaştığı saptanmıştır (2). Mevcut antidepresanlarla depresyonun tam iyileşmesinin (remisyon) sağlanması birkaç haftayı bulur, çoğu hastada yetersiz yanıt alınır ve tedaviye tolerans düşüktür (3-5). Bu durum, yeni antidepresanların tedavide önemli bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Yeni ilaç geliştirilebilmesi için depresyon etiolojisi birçok yönden aydınlatılmaya çalışılmakta, ancak etiyojisi açıklamaya yönelik veriler yetersiz kalmaktadır.

Geliştirilen ilaçlardan çoğu ortak monoamin hedeflerinin (serotonin, norepinefrin ya da dopamin) iyileştirilmesine odaklanmıştır. Son yıllardaki araştırma alanlarından biri de sirkadiyen ritim bozukluklarının depresyonda sıkça gözlenmesi sonucu ağırlık kazanan sirkadiyen sistemdir. Melatonin sirkadiyen sistemin düzenlenmesinde etkili bir maddedir. Son yıllarda birçok melatonin agonisti madde geliştirilmiştir ve bunların üzerinde en çok çalışılan agomelatindir. Agomelatin potent bir melatonin reseptör agonistidir ve suprakiazmatik nükleusta (SCN) yer alan MT₁ ve MT₂ reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri uyarır. Agomelatin ayrıca melatoninden farklı olarak santral sinir sisteminde ilımlı 5-HT_{2C} reseptör antagonistisi özelliğine sahiptir ve 5-HT_{2C} reseptör alt tiplerinin aktivitesini engeller.

Sirkadiyen Ritimler ve Melatonerjik Sistem

Canlılarda tüm biyolojik aktiviteler belirli ritimlere uygun şekilde meydana gelir. Bu ritimlerden biri olan ve 24 saatlik davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri içeren sirkadiyen ritim, endojen biyolojik saatler tarafından oluşturulur ve çevresel uyaranlar (zeitgeber) tarafından senkronize edilir (6). Sirkadiyen sistem uyku-uyanıklık döngüsü, uyku fazları, ısı regülasyonu, endokrin, immün, kardiyovasküler ve metabolik sistemlerin dahil olduğu önemli fizyolojik elemanları düzenler (7). Sirkadiyen sistemi SCN, pineal bez, retinohipotalamik yol ve retina oluşturur. Ön hipotalamusta yer alan SCN sirkadiyen ritimlerin oluşmasında ve düzenlenmesinde ana merkezdir (8). SCN'nin doğal ritmi çevresel uyarılara göre ayarlanır ve bunlardan en önemlisi günışığıdır. Işığa maruz kalındığında ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri kendilerine ulaşan uyarıyı retinohipotalamik yol ile SCN'ye iletirler. Sosyal aktivite ve çalışma saatleri; yemek saatleri, fiziksel egzersiz ve ışığa maruziyeti etkileyerek doğrudan veya dolaylı olarak SCN'yi etkileyen diğer çevresel uyarılardır. SCN bu uyarıları alırken dış çevredeki günlük değişikliklere göre ritimleri düzenleyen bir merkezi biyolojik saat olarak çalışır.

Uyku-uyanıklık döngüsü pineal bez tarafından sentezlenen melatonin ile düzenlenir. Melatonin salınımının sirkadiyen ritmi SCN tarafından kontrol edilir ve ritmin başlıca ayarlayıcısı dış ortamdaki aydınlık/karanlık döngüsüdür. Melatonin sentezi geceleri artarken, gündüzleri ışığın etkisiyle baskılanır. Melatonin SCN'deki GABAerjik mekanizmaları aktive eder ve SCN'nin uyarılmasını engelleyerek uykunun başlamasına yardımcı olur (9,10). SCN uyku ile ilgili değişkenlerin düzenlenmesinde ana merkezdir ve uykunun başlatılmasını sağlar. Sirkadiyen merkezin temel özelliği aydınlık/karanlık veya ısı değişiklikleri gibi çevresel uyarılara göre senkronize olabilmesi ve farklı koşullarda ritmik fonksiyonlarını sürdürebilmesidir (11). Canlının sosyal izolasyona veya tümüyle aydınlık veya karanlığa maruz bırakıldığı koşullarda olduğu gibi dış uyaranlar ortadan kaldırıldığında, 24 saatlik periyoddan daha uzun bir süre boyunca ritimler devam eder (12). Dış uyarının akut ve kısa süreli uygulamaları endojen ritmi etkileyerek faz gecikmesine veya ilerlemesine yol açar (13). Bu etki dış uyarının ne zaman uygulandığına göre değişir, çünkü ortaya çıkacak etki biyolojik saatin fazına bağlıdır. İnsanlarda sirkadiyen ritmi baskın olarak senk-

ronize eden uyaran ışıktır. Sabahın erken saatlerinde ışığa maruziyet uyku-uyanıklık veya ısı döngüsünü ilerletirken, akşam saatlerinde ışığa maruziyet bu döngüleri geciktirir (14,15). Aksine, gecenin başlangıcında melatonin uygulanması sirkadiyen ritmi ilerletirken, sabah uygulanan melatonin sirkadiyen ritmi geciktirir (16).

Melatoninin sirkadiyen etkileri SCN'de bulunan melatonerjik reseptörler (MT₁/MT₂ reseptörleri) ile ilişkilidir. MT₁ ve MT₂ reseptörleri Gi proteini ile kenetli reseptörlerdir. Melatonin, özellikle SCN'nin nöronal aktivitesinin yüksek olduğu gündüz saatlerinde akut olarak SCN'nin nöronal ateşlenmesini engeller (17,18). Melatonin reseptörlerinin sirkadiyen döngü boyunca SCN'deki ekspresyonları geceleri artan melatonin salınımıyla paralel şekilde değişkenlik gösterir ve geceleri melatonin reseptör ekspresyonu artarken, gündüz azalır (19,20).

Melatoninin yanı sıra, serotonerjik yolların da ışık uyarısı ile oluşan sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır (21-23). Hayvan modellerinde 5-HT_{2a/2c} agonistleri, yarı karanlıkta uygulandıklarında, aynı koşullarda uygulanan ışık uyarısının yaptığına benzer bir şekilde 8 gün süren melatonin ritminde faz kaymasına yol açarlar (24). 5-HT_{2c} antagonistleri ritimdeki bu değişimi ortadan kaldırabilirler. MT₁/MT₂ ve 5-HT_{2c} reseptörlerinin periyodik ekspresyonunun sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır.

Melatonerjik Sistemin ve Sirkadiyen Ritmin Majör Depresif Bozukluktaki Rolü

Depresyondaki hastaların %80'inde uyku bozukluğu görülür ve bazen depresif belirtiler görülmeden önce uyku bozuklukları başlayabilir (25,26). Melankolik depresyonda diurnal duygudurumun sabah erken saatlerde kötüleşmesi melankolik depresyonun klasik belirtilerinden biridir (27). Bu belirtiler, depresyonun patogenezinde sirkadiyen ritmin rolü olabileceği teorisini desteklemiştir. Depresyon merkezi sirkadiyen saat fonksiyonundaki bir bozulma ile ilişkili görülmektedir ve bu bozulma spesifik bir ritme ait değildir (28). Depresif hastalarda ritim anormalliğinin tipi faz ilerlemesi veya gecikmesi, ritim amplitüdünde artma veya azalma gibi oldukça değişkenlik göstermektedir (29). Yapılan çalışmalarda depresyonda, daha sıklıkla sirkadiyen ritimlerde faz ilerlemesi olduğu gösterilmiş ve bu, REM latensinde kısalma,

sabahları erken uyanma ile birlikte ACTH ve kortizol salınımdaki yükselme zamanının sabahın erken saatlerine kaymış olması ve prolaktin ve büyüme hormonu salınım saatlerindeki kaymaların gösterilmesi ile desteklenmiştir (30,31). Depresyondaki hastaların uykusu özellikle kortizol ve vücut sıcaklığının yükseldiği zamanlara bağlı olarak ya erken saatlere ya da çok geç bir zaman dilimine kaymış olur (31,32).

Depresyonda sirkadiyen ritimlerin amplitüdlerinin, azalmış vücut ısısı, motor aktivite, tiroid stimulan hormon, noradrenalin ve kortizol sirkadiyen amplitüplerinde olduğu gibi, daha çok azalmış olduğuna yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur (33). Bu azalmış amplitüpler endojen biyolojik saatin zayıflamış üretiminin bir sonucu olabilir ve bu amplitüpler antidepresan tedavi ile düzeltilebilen depresyonun kronobiyolojik anormalliklerindedir (34,35).

Sirkadiyen bozukluğun derecesiyle Hamilton Depresyon Değerlendirme Skalası (HAM-D) ile ölçülen belirti şiddeti arasında doğru orantı bulunmaktadır (36). Benzer ilişki vücut sıcaklığı ve melatonin sekresyonunun sirkadiyen ritmi ile depresyon şiddeti arasında gösterilmiştir (37).

Sirkadiyen ritim bozuklukları ve depresyon arasındaki ilişki netleştirilebilmiş değildir. Sirkadiyen ritimdeki bozulma mı depresyonu tetikliyor, yoksa bu bozulma depresyonun bir sonucu mu, henüz yanıtlanmamış sorulardır. Bunun yanı sıra sirkadiyen ritim bozuklukları ve depresyonun ortak bir etiyojisi olabilir. Sirkadiyen ritm bozuklukları depresyona yol açan etmenlerden biri olabileceği gibi, bozulmuş sirkadiyen ritimler depresif atakların süresinde uzamaya yol açabilir. Depresyonda sirkadiyen ritimde bir bozulmadan söz ediliyorsa, normal endojen ritme dönüşle depresyonda iyileşme sağlanabilir (38). Sirkadiyen ritim ile psikofarmakolojik tedavi arasındaki ilişkiler valproik asit ve lityumun sirkadiyen ritmi düzenlediğine dair verilerle gösterilmiştir (39). Bir çalışmada, fluoksetinin depresyonda bozulmuş olan sirkadiyen sistemi SCN nöronlarının aktivasyonu ile faz ilerlemesi sağlayarak değiştirdiği saptanmıştır (40). Serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) antidepresan etki göstermeleri için geçen iki haftalık sürenin bozulmuş sirkadiyen sistemin yeniden düzenlenmesi için geçen süre ile uyumlu olduğu görülmektedir (31).

Depresif hastalarda melatonin seviyeleri ile ilgili çalışmalar birbirleriyle çelişkilidir. Azalmış kan melatonin

seviyeleri ve melatonin ritminde faz gecikmesi birçok duygudurum bozukluğunda gösterilmiştir (41). Buna bağlı olarak antidepresanların etkilerinin monoaminerjik mekanizma yoluyla melatonin sekresyonunun düzenlenmesi sonucu olabileceği düşünülmüştür (42,43). Ancak bazı çalışmalar depresif hastaların kontrollerle kıyaslandığında melatonin seviyelerinde bir farklılık olmadığını veya melatonin seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (44,45). Bu çelişki yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, mevsim, yükseklik ve depresyon şiddeti gibi birçok faktöre bağlı olabilir (39). Bir çalışmada venlafaksin melatonin sekresyonunu etkilemediği görülmüş (46), bir başka çalışmada fluoksetin, duloksetin ve St John's wort ile plaseboya göre melatoninin ana üriner metaboliti olan 6-sülfatoksimeletoninin (aMT6s) artmış olduğu, ancak gruplar arasında depresif belirtilerde iyileşmenin benzer olduğu görülmüştür (47). Bu sonuç, antidepresan kullanımı sonrası aMT6s seviyelerindeki yükselmenin bu ilaçların depresif belirtilerde sağladığı iyileşmeye bağlı değil, bu ilaçların bir farmakolojik etkisine bağlı olabileceğini ve bazı antidepresanların melatonin sekresyonunu arttırabildiğini ama bu farmakolojik etkinin iyileşmede katkısının olmadığını düşündürmektedir.

Melatonin tedavisinin kronobiyolojik özellikleri olduğu ve sirkadiyen sistemdeki faz kaymalarını desteklediği, bu kronobiyolojik etkilerin yanı sıra, uykuyu başlattığı, uyku latensini kısalttığı, uyanıklığı ve nörokognitif fonksiyonları azalttığı ve vücut sıcaklığını düşürdüğü gösterilmiştir (48). Hayvan modellerinde ekzojen melatoninin antidepresan benzeri etkileri olduğu görülmüş, farede süregelen stresin istenmeyen etkilerinin melatonin ile geri döndürülebildiği görülmüştür (49,50). Ancak insanlarda melatoninin tek başına uygulanmasının antidepresan tedavide etkinliği gösterilememiştir (51). Melatoninin depresif hastalara uygulanması genel olarak uykuda iyileşme sağlamışken, depresif belirtiler üzerinde çok hafif etkisi olmuştur (52). Melatonin tek başına klinik olarak anlamlı antidepresan etkililiğe sahip değildir.

5-HT_{2C} reseptör antagonizminin depresyonda azalan yavaş-dalga uykusunu arttırdığı ve REM uykusunu azalttığı gösterilmiştir (53,54). Bazı antidepresanlar ılımlıdan yükseğe değişen afinitelerde 5-HT_{2C} reseptörlerine bağlanmaktadır ve bu ilaçların antidepresan etkilerinin bir kısmı bu reseptörlere olan antagonistik etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (55). Nonspesifik 5-HT_{2C} reseptörlerinin depresyon tedavisinde klinik etki-

likleri gösterilmiştir (56). Sonuç olarak depresyon ve sirkadiyen ritim ilişkisi göz önüne alındığında melatonergic ve 5-HT_{2c} reseptörleri her iki süreci de etkiler ve her iki reseptör tipi de depresyon tedavisinde geçerli birer tedavi hedefidir.

Agomelatinin MT₁/MT₂ ve 5HT_{2c} Reseptörlerine ve Nöroplastisiteye Etkisi ve Klinik Sonuçları

Agomelatin potent bir melatonin reseptör agonistidir ve SCN'de yer alan MT₁ ve MT₂ reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri uyarır. Agomelatin ayrıca melatoninden farklı olarak santral sinir sisteminde ılımlı 5-HT_{2c} reseptör antagonistisi özelliğine sahiptir ve 5-HT_{2c} reseptör alt tiplerinin aktivitelerini baskılamakta, diğer serotonergic reseptörleri alt tipleriyle etkilemez. Agomelatin diğer antidepresanlardan farklı olarak serotonergic veya diğer monoaminlerin geri emilimlerini engellemez ve doğrudan norepinefrin veya dopamini etkilemez. 5-HT_{2c} reseptörlerini engelleyerek frontal kortekste norepinefrin ve dopamini dolaylı olarak artırır (57). Agomelatin, diğer antidepresanlardan adrenergik, kolinerjik veya histaminergic reseptörlere bağlanmaması ve yaklaşık 2 saat olan yarı ömrü ile ayrılır.

Preklinik çalışmalarla agomelatinin bozulmuş sirkadiyen ritimleri resenkronize ettiği ve depresyon benzeri davranışı azalttığı gösterilmiştir (58). SCN'si hasarlanmış sıçanlarda agomelatinin vücut sıcaklığı veya lokomotor aktivitenin sirkadiyen ritmi üzerinde düzenleyici etkisi bulunmamaktadır (59). Aksine agomelatinin pineal bezleri alınmış sıçanlarda sirkadiyen ritmi düzenlediği gösterilmiştir, bu da agomelatinin sirkadiyen ritim bozukluklarını düzenlediği alanın SCN olduğuna işaret etmektedir.

Agomelatinin MT₁ ve MT₂ reseptörlerine yüksek afinitesi vardır ve preklinik çalışmalarda melatoninin etkisini taklit ettiği, örneğin sıçan modellerinde sirkadiyen ritmi sağladığı gösterilmiştir (60). Agomelatin bu etkisini, melatoninin MT₁/MT₂ reseptörlerinin uyarılmasıyla uykuyu başlatma ve bozulmuş sirkadiyen ritimleri ve uyku-uyukluk döngülerini düzeltici etkisiyle gösterir (61).

Diğer serotonergic reseptörlerin aksine 5-HT_{2c} reseptörlerinin aktivasyonunun frontal kortekste dopaminergic ve adrenergik yollarda engelleyici etkileri bulunmaktadır (62,63). Bununla beraber, hayvan çalışmaları agomelatinin nukleus akumbens ve striatumdaki dopamin seviyelerini etkilemeden frontal kortekste ekstrasellüler dopamin ve noradrenalin arttırdığını göstermiştir

(57). Diğer antidepresanlardan farklı olarak bu etki ekstrasellüler serotoninde değişme ile ilişkili değildir (60). Bu sonuçlar agomelatinin etki mekanizmasının depresif belirtileri serotonergic salınımını etkilemeden düzeltebileceğini göstermektedir.

5-HT_{2c} reseptör antagonizmi antidepresan ve anksiyolitik etkilerle ilişkilidir (53). Agomelatinin hayvan modellerindeki anksiyolitik benzeri etkisinin melatonin antagonistleriyle engellenemediği görülmüştür, bu da melatonin agonizminin ilacın anksiyolitik etkilerine katkıda bulunmadığını düşündürmektedir (60). Hayvan çalışmaları anksiyetenin mekanizmasında 5-HT_{2c} reseptörlerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur ve anksiyete ile depresyonun artmış 5-HT_{2c} nörotransmisyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (64). Agomelatin, 5-HT_{2c} reseptörlerini engelleyerek frontal kortekste norepinefrin ve dopamini dolaylı olarak artırır (57). Bu etkisi ilacın antidepresan etkinliğine katkıda bulunuyor olabilir.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda melatonin yalnızca sirkadiyen ritimleri içeren modellerde olumlu bir etkiye sahipken, 5-HT_{2c} antagonistleri yalnızca anksiyeteli depresyon modellerinde etkilidir. Agomelatinin hem melatonergic hem de 5-HT_{2c} antagonistik etkisinin bir arada olması klasik ve anksiyeteli depresyon modellerinde ve sirkadiyen ritim bozukluklarındaki etkililiğini açıklamaktadır.

Agomelatinin MT₁/MT₂ ve 5-HT_{2c} reseptörlerinin kısa süre işgalini sağlayan özelliği diurnal ritimlerin düzenlenmesini sağlayarak ilacın etkisine katkıda bulunmaktadır. Benzer bir şekilde şizofreni tedavisinde kullanılan klozapin ve ketiapinin dopamin D₂ reseptörlerini kısa süre işgal etmelerinin bu ilaçların etkililiğini sağladığı yönünde kanıtlar mevcuttur (65).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) duygudurum bozukluklarında antidepresanlarla ilişkili nöroplastisitede kilit rol oynamaktadır (66). BDNF ve reseptörü TrkB'nin sirkadiyen ritimlerin modülasyonunu desteklediğine yönelik kanıtlar mevcuttur; sıçan SCN'nde yüksek BDNF ve TrkB ekspresyonu ve sirkadiyen döngü boyunca SCN'de BDNF ve mRNA seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir. BDNF'nin diurnal değişimi serebellum, hipokampus ve serebral kortekste saptanmıştır (67-70). Agomelatinin diğer antidepresanlara benzer bir şekilde hipokampus ve prefrontal kortekste BDNF ekspresyonunu arttırabildiği gösterilmiştir (71). Bu bulgular agomelatin gibi sirkadiyen ritmi düzenleyen ilaçların, nörotrofin ekspresyonunun günlük

değişimlerini düzenleyebileceğini düşündürmektedir.

Arc proteini (Activity-regulated cytoskeleton associated protein) sinaptik plastisitede rol alan, nöronal aktivitedeki değişiklikleri kavrama yeteneğine sahip çok yönlü bir sistemdir ve BDNF modülasyonu ile kontrol edilir (72,73). Arc, uzun süreli güçlenme (long term potentiation [LTP]) ile düzenlenir ve hipokampüste Arc ekspresyonunun engellenmesi LTP'nin devamlılığını sekteye uğratar ve uzun süreli belleğe zarar verir (74). Akut agomelatin uygulamasının frontal kortekste Arc mRNA'yı yükselttiği gösterilmiştir (75).

Depresyonun hayvan modellerinde hipokampüste hücre proliferasyonu ve nörogeneziste azalma olduğu ve agomelatin ile bu azalmanın geri döndüğü ve hipokampüste hücre proliferasyonunun ve matürasyonunun arttığı gösterilmiştir (76,77).

Antidepresan etkinin hedeflerinden biri de yüzden fazla genin ekspresyonunu düzenleyen CREB transkripsiyon etmeninin fosforilasyon ve aktivasyonudur. Süreğen agomelatin tedavisinin CREB üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada klasik antidepresanlarla aktive olan nükleer CREB veya CREB ile düzenlenen sinyal kaskadlarının aktivasyonunda herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (75). Ancak başka bir çalışmada prenatal stres ile hipokampüsteki azalmış CREB fosforilasyonu agomelatin ile geri döndürülmüştür (78).

Antidepresanların monoamin transmisyonunu etkilemelerinin yanı sıra beyin limbik ve kortikal alanlarında glutamat salınımı ve transmisyonunu düzenleyerek nöroprotektif etki gösterdikleri öne sürülmüştür (79). Depresyon ile ilişkili limbik ön beyin bölgesinde uzamış fazla eksitator transmisyon eksitotoksisiteye ve maladaptif nöroplastisiteye yol açmaktadır (80). Agomelatinin, stres ile tetiklenmiş prefrontal ve frontal korteksteki glutamat salınımindaki artışı engellediği, stres ile indüklenmiş glutamat salınıminin tek başına melatonin ile tedaviden etkilenmediği, 5-HT_{2c} antagonisti ile ise hafif derecede azaldığı gösterilmiştir (81). Bu sonuçlar, agomelatinin stres ile tetiklenmiş glutamat salınımı üzerindeki etkisinde MT₁/MT₂ reseptörleri ile 5-HT_{2c} reseptör yolları arasında sinerji olduğunu ortaya koymaktadır.

Agomelatinin İstenmeyen Etkileri

Bugüne kadar yayınlanmış tüm klinik çalışmalarda, agomelatinin SSRI ve SNRI'lar dahil mevcut antidepre-

sanlardan daha iyi güvenilirlik ve tolerabilite profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Agomelatinin trisiklik antidepresanlar (TCA), SSRI, SNRI ve mirtazapinin aksine serotonerjik, noradrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörlere ilgisi olmadığı için bu ilaçlarla karşılaşılan mide bulantısı, cinsel fonksiyon bozukluğu, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, sedasyon, kilo artışı, kardiyovasküler istenmeyen etkilere ve anksiyeteye yol açmaz. Agomelatinin kısa yarı ömrünün olması ve farmakolojik aktif metabolitlerinin bulunmayışı büyük olasılıkla uygun istenmeyen etki profiline katkıda bulunur.

5-HT_{2c} reseptör antagonistlerinin istenmeyen etkilerinden birisi kilo alımıdır. Belirgin 5-HT_{2c} antagonist özelliği olan olanzapin, risperidon ve mirtazapin gibi bazı ilaçlar kilo artışına yol açar. Aksine agomelatinin kilo artışına yol açıcı bir eğilimi yoktur, agomelatinin tedavi edici dozları ile 1 yıla kadar tedavi edilen depresyon hastalarında klinik olarak anlamlı bir kilo artışı gözlemlenmemiştir (82). Bunun muhtemel sebebi agomelatinin diğer ilaçların aksine kilo alımından sorumlu tutulan antihistaminik özelliklerinin olmayışı ve melatonin agonistik özelliklerinin vücut kilo regülasyonunda 5-HT_{2c} reseptörlerini etkisizleştirilmesi olabilir. (83,84). Hatta melatonin adiponektin, leptin, insülin, trigliserit ve kolesterol metabolizmasını düzenleyerek vücut kilosunu düşürüyor olabilir (85,86). Ayrıca agomelatinin, kısa yarı ömrü sebebiyle gün içinde kan konsantrasyonunun düşük olması sebebiyle yiyecek alımının düzenlenmesi üzerinde etkisi olmayabilir.

SONUÇ

Agomelatin MT₁/MT₂ reseptör agonisti ve 5-HT_{2c} reseptör antagonisti olarak etki eden majör depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmış yeni bir antidepresandır. SCN'de her iki reseptör tipinin de sirkadiyen ritmi ve duygudurumu düzenlemede önemli görevleri vardır. Agomelatinin antidepresan etkisi MT₁/MT₂ agonizmi ve 5-HT_{2c} reseptör antagonizminin sinerjik etkisinin bir sonucudur ve bu reseptörler üzerindeki etkisi sirkadiyen ritim bozukluklarının düzeltilmesinden ve depresif belirtilerin iyileşmesinden sorumludur. Diğer antidepresanlardan farklı etki mekanizması ilacın istenmeyen etkilerinin az oluşunu açıklamaktadır. Agomelatin depresyon tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
2. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68:17-25.
3. Sartorius N. et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP task force report based on a review of evidence. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2007;10:1-207.
4. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol. Ther.* 2006;110:135-370.
5. Papakostas GI. Tolerability of modern antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 2008;69:8-13.
6. Mistlberger RE, Rusak B. Circadian rhythms in mammals: Formal properties and environmental influences. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th ed. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement):321-335. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
7. Czeisler CA, Buxton OM, Khalsa SBS. The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*, 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2005:375-94.
8. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:11-15.
9. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 2009; 165:201-214.
10. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:275-286.
11. Soria V, Urretavizcaya M. Circadian rhythms and depression. *Actas Esp. Psiquiatr* 2009;37, 222-232.
12. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 2005;28:152-157.
13. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs* 2009;23:3-13.
14. Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu. Rev. Med* 1997;48:253-266.
15. Troein C, Locke JC, Turner MS, Millar AJ. Weather and seasons together demand complex biological clocks. *Curr. Biol* 2009;19:1961-4.
16. Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med. Rev* 2007;11:59-70.
17. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1999;19:91-102.
18. Van den Top M, Buijs RM, Ruijter JM, Delagrange P, Spanswick D, Hermes ML. Melatonin generates an outward potassium current in rat suprachiasmatic nucleus neurons in vitro independent of their circadian rhythm. *Neuroscience* 2001;107:99-108.
19. Masana MI, Benloucif S, Dubocovich ML. Circadian rhythm of MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus of the C3H/HeN mouse. *J. Pineal Res* 2000;28:185-192.
20. Poirel VJ, Masson-Pévet M, Pevét P, Gauer F. MT1 melatonin receptor mRNA expression exhibits a circadian variation in the rat suprachiasmatic nuclei. *Brain Res* 2002;946:64-71.
21. Shen H, Semba K. A direct retinal projection to the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res* 1994;635:159-168.
22. Kawano H, Decker K, Reuss S. Is there a direct retinal-suprachiasmatic nucleus pathway in the rat? *Neurosci Lett* 1996;212:143-146.
23. Fite KV, Janusonis S, Foote W, Bengston L. Retinal afferents to the dorsal raphe nucleus in rats and Mongolian gerbils. *J Comp Neurol* 1999;414:469-484.
24. Kennaway DJ, Moyer RW, Voultzios A, Varcoe TJ. Serotonin, excitatory amino acids and the photic control of melatonin rhythms and SCN c-FOS in the rat. *Brain Res* 2001;897:36-43.
25. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:25-29.
26. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med* 2006;4:104-113.
27. Morris DW, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Khan AY, Jain S, Rush AJ. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder. *Depress. Anxiety* 2009;26:851-863.
28. Kálmán J, Kálmán S. Depression as chronobiological illness. *Neuropsychopharmacol. Hung* 2009;11:69-81.
29. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin. Psychol. Rev* 2006;26:679-694.
30. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;15:1569-74.
31. Emilien G, Malteaux JM. Circadian system and sleep anomaly in depression. *Ir J Psych Med* 1999;16:18-23.
32. Hajak G, Landgrebe M. Time and depression: when the internal clock does not work. *Medicographia* 2010;32:146-151.
33. Murray G. Diurnal mood variation in depression: a signal of disturbed circadian function? *J. Affect. Disord* 2007;102:47-53.
34. Tsujimoto T, Yamada N, Shimoda K, Kanada K, Takahashi S. Circadian rhythms in depression. Part II: circadian rhythms in inpatients with various mental disorders. *J. Affect. Disord* 1990;18:199-210.
35. Mendlewicz J. Disruption of the circadian timing systems: molecular mechanisms in mood disorders. *CNS Drugs* 2009;23:15-26.

36. Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2009;168:259–261.
37. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: preliminary evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Sleep* 2009;32:345.
38. Linkowski P. Neuroendocrine profiles in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:191–197.
39. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003;5:315–326.
40. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry* 2006;60:896–899.
41. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front. Neuroendocrinol* 2001;22:18–32.
42. Palazidou E, Papadopoulos A, Ratcliff H, Dawling S, Checkley SA. NE uptake inhibition increases melatonin secretion, a measure of noradrenergic neurotransmission, in depressed patients. *Psychol Med* 1992;22:309–315.
43. Mitchell HA, Weinshenker D. Good night and good luck: norepinephrine in sleep pharmacology. *Biochem. Pharmacol* 2009;79:801–809.
44. Kripke DF, Youngstedt SD, Rex KM, Klauber MR, Elliott JA. Melatonin excretion with affect disorders over age 60. *Psychiatry Res* 2003;118:47–54.
45. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RP. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:761–768.
46. Hallam KT, Begg DP, Olver JS, et al. An investigation of the effect of immediate and extended release venlafaxine on nocturnal melatonin and cortisol release in healthy adult volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:129–37.
47. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno R, Pariante C, Markus RP. Effect of antidepressants on melatonin metabolite in depressed patients. *J. Psychopharmacol* 2009;23:315–321.
48. Wright KP Jr, Rogers NL. Endogenous versus exogenous effects of melatonin. In: Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, eds. *Melatonin: from molecules to therapy*. New York: Nova Science Publishers, 2007:547–69.
49. Rogers NL, Dinges DF, Kennaway DJ, Dawson D. Potential action of melatonin in insomnia. *Sleep* 2003;26:1058–59.
50. Kopp C, Vogel E, Rettori MC, Delagrangé P, Misslin R. The effects of melatonin on the behavioural disturbances induced by chronic mild stress in C3H/He mice. *Behav Pharmacol* 1999;10:73–83.
51. Carman JS, Post RM, Buswell R, Goodwin FK. Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:1181–86.
52. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J. Psychiatry Neurosci* 2000;25:48–52.
53. Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: Mutual improvement of sleep, cognition, and mood? *Eur J Neurosci*. 2009;29:1795–1809.
54. Sharpley AL, Vassallo CM, Cowen PJ. Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT_{2C} receptors in vivo. *Biol Psychiatry* 2000;47:468–70.
55. Palvimäki EP, Roth BL, Majasuo H, Laakso A, Kuoppamäki M, Syvalahti E, et al. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor. *Psychopharmacology (Berlin)* 1996;126:234–240.
56. Strauss WH, Klieser E. Psychotropic effects of ritanserin, a selective 5HT₂ antagonist: an open study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1991;1:101–5.
57. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:954–64.
58. Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacology* 2010;25:117–31.
59. Redman JR, Francis AJ. Entrainment of rat circadian rhythms by the melatonin agonist S-20098 requires intact suprachiasmatic nuclei but not the pineal. *J Biol Rhythms* 1998;13:39–51.
60. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, et al. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacol (Berl)* 2005;177:448–58.
61. Attenburrow ME, Cowen PJ, Sharpley AL. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. *Psychopharmacol (Berl)* 1996;126:179–81.
62. Di Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M, Benigno A, Esposito E. Central serotonin_{2C} receptor: from physiology to pathology. *Curr Top Med Chem* 2006;6:1909–25.
63. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1119–21.
64. Deakin JFW. Depression and antisocial personality disorder: two contrasting disorders of 5HT function. *J Neural Transmission* 2003;64:79–93.
65. Tauscher-Wisniewski S, Kapur S, Tauscher J, et al. Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade. *J Clin Psychiatry* 2002;63:992–7.
66. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10:1089–93.
67. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci* 2000;20:9187–94.
68. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* 2005;76:99–125.

69. Katoh-Semba R, Tsuzuki M, Miyazaki N, Matsuda M, Nakagawa C, Ichisaka S, et al. A phase advance of the light-dark cycle stimulates production of BDNF, but not of other neurotrophins, in the adult rat cerebral cortex: association with the activation of CREB. *J Neurochem* 2008;106:2131–42.
70. Cirulli F, Alleva E. The NGF saga: From animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Front Neuroendocrinol* 2009;30:379–395.
71. Calabrese F, Molteni R, Gabriel C, Mocaer E, Racagni G, Riva MA. Modulation of neuroplastic molecules in selected brain regions after chronic administration of the novel antidepressant agomelatine. *Psychopharmacology* 2010;215:267–275.
72. Bramham CR, Worley PF, Moore MJ, Guzowski JF. The immediate early gene *arc/arg3.1*: regulation, mechanisms, and function. *J Neurosci* 2008;28:11760–7.
73. Ying SW, Futter M, Rosenblum K, Webber MJ, Hunt SP, Bliss TV, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor induces long-term potentiation in intact adult hippocampus: requirement for ERK activation coupled to CREB and upregulation of Arc synthesis. *J Neurosci* 2002;22:1532–40.
74. Guzowski JF, Lyford GL, Stevenson GD, Houston FP, McLaugh JL, Worley PF, Barnes CA. Inhibition of activity-dependent arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. *J Neurosci* 2000;20:3993–4001.
75. Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, Calabrese F, Popoli M, Tardito D. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:574–87.
76. Paizanis E, Renoir T, Lelievre V, Saurini F, Melfort M, Gabriel C, et al. Behavioural and neuroplastic effects of the new generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:759–74.
77. Soumier A, Banasr M, Lortet S, Masméjean F, Bernard N, Kerkerian Le GL, et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2390–403.
78. Morley-Fletcher S, Mairesse J, Soumier A, Banasr M, Fagioli F, Gabriel C, et al. Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2011;217:301–13.
79. Tokarski K, Bobula B, Wabno J, Hess G. Repeated administration of imipramine attenuates glutamatergic transmission in rat frontal cortex. *Neuroscience* 2008;153:789–95.
80. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Discov* 2008;7:426–37.
81. Tardito D, Milanese M, Bonifacino T, Musazzi L, Grilli M, Mallei A, et al. Blockade of stress-induced increase of glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex by agomelatine involves synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptor-dependent pathways. *BMC Neurosci* 2010;11:68.
82. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010;24:479–99.
83. Vickers SP, Dourish CT. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:377–88.
84. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 2000;141:487–97.
85. Cardinali DP, Cano P, Jiménez-Ortega V, Esquivel AI. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutic implications. *Neuroendocrinology* 2011;93:133–42.
86. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin—a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011;93:350–84.