

Melankolik Depresyon Tedavisinde Venlafaksin ve Agomelatinin Birlikte Kullanımı: Bir Olgu Sunumu

Combination of venlafaxine and agomelatine in the treatment of melancholic depression: A case report

Burak Okumuş¹ , Çiçek Hocaoğlu² 

1 Psikiyatri Anabilim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize/Türkiye

ÖZET

Major Depresif Bozukluk (MDB); yaşam boyu yaygın olarak görülmektedir(1). Klinik depresyonun bu geniş heterojenliği, depresif alt tipleri tanımlamaya yönelik çalışmaları artırdı(2). Daha önceki çalışmalara göre melankolik depresyon; biyolojik bir etiyojisi olan, çevresel olaylara tepkisiz seyreden, psikoterapiye değil somatik tedavilere cevap veren, kişilik patolojisi olmayan bireylerde daha çok görülen ve özel bir vejetatif belirti kalıbıyla (sabahları daha kötü olma, sabahları erken uyanma [rutin uyanma saatinden en az iki saat önce kalkma], belirgin psikomotor yavaşlama veya ajitasyon, belirgin iştahsızlık, kilo kaybı, aşırı veya uygunsuz suçluluk) seyreden bir depresyon tipidir(2). Bu nedenle bazı yazarlar melankolik depresyonun farklı psikopatolojisi, biyolojisi ve tedaviye yanıtları olması nedeniyle farklı yaklaşımlar önermişlerdir(2). Biz bu çalışmada major depresif bozukluk (melankoli özellikleri gösteren) tanısı koyulan 38 yaşında, kadın hastayı literatür bulguları ışığında sunmayı amaçladık

Anahtar Kelimeler: agomelatin, depresyon, melankoli, venlafaksin

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a common condition with a lifetime (1). Broad heterogeneity of clinical depression accelerated the studies trying to define sub-types of depression (1). According to previous studies; melancholic depression is a type of depression which has biological etiology, is un-effected by environmental circumstances, responds to somatic treatments rather than psychotherapy, is more prevalent in individuals without personality pathology and has specific vegetative symptoms (worsening in the mornings, waking up early [two hours earlier than routine waking up hour], significant psychomotor retardation and agitation, losing appetite, weight loss, excessive or inappropriate guilt) (1). Because of having different psychopathology, biology and treatment responses; some authors have proposed different approaches to melancholic depression (1). In this study we aimed to present a 38 years-old female patient with MDD (showing melancholic traits) in the light of the literature knowledge.

Keywords: agomelatine, depression, melancholic, venlafaxine

GİRİŞ

Major Depresif Bozukluk (MDB); yaşam boyu yaygın olarak görülmektedir (1). MDB'nin depresif alt tiplere sınıflandırılması, depresif sendromların biyolojik temelini daha iyi tanımlamak ve depresif bozuklukların heterojenitesini açıklığa kavuşturmak için önemlidir (3). DSM-4 ve DSM-5 melankolik ve atipik alt tip belirtecini ve son zamanlarda daha sık çalışılan endişeli depresyon alt tipi olmak üzere çeşitli alt tipler ve modeller önermiştir (4,5). ICD - 11' de, henüz biyolojik bileşenleri belirlenememiş olan MDB'leri ek belirteçlerle ("psikotik belirtilerle", "belirgin kaygı belirtileri ile", "melankoli ile") ortaya koymaktadır (6). Daha önceki çalışmalara göre melankolik depresyon; biyolojik bir etiyojisi olan, çevresel olaylara tepkisiz seyreden, psikoterapiye değil somatik tedavilere cevap veren, kişilik patolojisi olmayan bireylerde daha çok görülen ve özel bir

vejetatif belirti kalıbıyla (sabahları daha kötü olma, sabahları erken uyanma [rutin uyanma saatinden en az iki saat önce kalkma], belirgin psikomotor yavaşlama veya ajitasyon, belirgin iştahsızlık, kilo kaybı, aşırı veya uygunsuz suçluluk) seyreden bir depresyon tipidir (2). Bu nedenle bazı yazarlar melankolik depresyonun farklı psikopatolojisi, biyolojisi ve tedaviye yanıtları olması nedeniyle farklı yaklaşımlar önermişlerdir (2). Daha önceki çalışmalara göre, depresif popülasyonların yaklaşık %25-30' unu melankolik depresyon oluşturur (2). MDB' de uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları sıklıkla görülür ve hastalığın farklı aşamalarında (prodrom, akut ataklar ve remisyon dönemleri) süreklilik gösterme eğilimindedir (7). Bu bozukluklar depresyona neden olabilir, mevcut bir depresif bozukluğu şiddetlendirebilir ve tedaviye direnci artırabilir (7). Hipotalamus; mevsimsel duygudurum değişimlerinin,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burak Okumuş, MD, Psikiyatri Anabilim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Rize/Türkiye
E-Posta/E-Mail: okumusband@gmail.com || Tel: +90 0553 773 4334

Received/Geliş Tarihi: xx.xx.2019 || **Accepted/Kabul Tarihi:** xx.xx.2019

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



yeme davranışlarının ve uyku ritminin düzenlenmesine katkı sağlar (8). Anterior hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği (SKN), vücudun 24 saat süren sirkadiyen ritmini düzenleyen ana mekanizmalarındandır (7). Bu ilişkiyi açıklamak için yapılan çalışmalarda; bozulmuş sirkadiyen ritimlerin depresyona neden olabileceğine dair sağlam veriler edinilmiştir (7). Uykunun ve sirkadiyen ritimlerin; duygudurum bozukluklarını yönetmedeki önemi klinisyenler tarafından bilinmektedir (7). Bu açıdan bakıldığında; sirkadiyen ritimlerin duygudurum bozukluklarıyla etkileşimlerinin anlaşılmasının önemli olduğu açıkça anlaşılmaktadır (7). Literatürde venlafaksin 300 mg/gün tedavisine eklenen agomelatin 25 mg/gün başarılı kombinasyonun yapıldığı bir olgu tespit edilebildi (9). Biz bu çalışmada major depresif bozukluk (melankolik özellikleri gösteren) tanısı koyulan 38 yaşında, kadın hastanın venlafaksine eklenen agomelatin ile başarılı tedavisini literatür bulguları ışığında sunmayı amaçladık.

OLGU

Otuz sekiz yaşında, kadın, evli hasta; isteksizlik, zevk alamama, iştahsızlık ve 1,5-2 ay süresince istemsiz 11 kilogram(kg) zayıflama nedeniyle başvurdu. Hastanın kendisi ve eşiyile yapılan görüşmede hastanın şikâyetlerinin 15 sene önce doğum sonrası başladığını ve başvuru şikâyetlerinin şimdiki başvuru şikâyetlerine benzer olduğunu ifade etti. Doğum sonrası dönemde başvurdukları Psikiyatri polikliniğinden ismini hatırlamadıkları ilaçların reçetelendiğini ve şikâyetlerinin geçmesi üzerine ilaçlarını doktor kontrolü dışında kestğini aktardı. Benzer şikâyetlerin tekrar nüksetmesiyle poliklinik başvurusunda bulunduğunu ve 13 senedir venlafaksin tedavisinin dönem dönem azaltılıp artırılarak takip edildiğini belirtti. Hastalanma dönemlerinin özellikle uykuya dalmada zorluk, sabah erken saatlerde uyanma ve yutkunma güçlüğüyle başladığını aktardı. Hastalık dönemlerinde özellikle sabah saatlerinde bulantı, iştahsızlık ve ağlamalarının olduğunu belirtti. Ancak akşama doğru hafiflediğini isteksizlik, zevk alamama ve halsizlik yakınmalarının gün boyu değişmeden devam ettiğini ifade etti. Yapılan görüşmelerde hastalık dönemlerini tetikleyen olayların olmadığını kendisinin ve yakınlarının yaşadığı şikâyetleri şaşkınlıkla karşıladığını aktardı. 4 senedir devam ettiği ancak ara ara isteksizliği sebebiyle gidemediği el sanatları kursunun olduğunu ifade etti. Bu dönemlerde düzenli venlafaksin 75 mg/gün

tedavisinin dozunun 150 mg/gün şeklinde arttırıldığını aktardı. Başvuru şikâyetlerinin; 4 senedir ev işlerini, sosyal faaliyetlerini kısmi şekilde etkilediğini ve doz ayarlamalarıyla, ev istirahatleriyle atlattığını aktardı. 2 ay önce el sanatları kursuna isteksizlik, moralsizlik şikâyetleri nedeniyle gitmeyi bıraktığını ziyaretine gelen arkadaşlarının bu durumu hayretle karşıladığını hatta 'sen bu kadar sevecen, çalışkan biriyken bu hale gelebiliyorsan biz ne yapalım' şeklinde şakalar yaptıklarını söyledi. 2 aydır erken saatlerde uyanmalarının arttığını, yutkunma güçlüğü, iştahsızlığının olduğunu ve sonrasında ağladığını aktardı. Akşamları daha iyi olmasına rağmen gün boyunca ev işlerini hatta öz bakımını dahi yapmadığını ifade etti. 2 hafta önce dış merkezde 7 gün yatarak sabahları venlafaksin 150 mg ve diazepam 5 mg, akşamları mirtazapin 15 mg tedavisinin başladığını belirtti. Kısmi fayda gördüğünü ve sonrasında poliklinik kontrolüne dâhil edildiğini ifade eden hasta sabah erken saatlerde uyanmalarının, ağlamalarının ve kilo kaybının devam etmesi üzerine servisimize ileri tetkik ve tedavi için yatırıldı.

Özgeçmiş: Normal doğumla hastanede sağlık personeli eşliğinde komplikasyonsuz doğan hastanın bebeklik çağında geçirdiği hastalık tanımlanmadı. Temizlik eğitimi, yürüme ve konuşması zamanında olmuş. İlk âdetini 10 yaşında görmüş. Eğitim hayatını lise bittikten sonra devam ettirmemiş. Ailesi ve kendisinden alınan bilgilere göre sosyal ilişkilerinin hastalık dönemleri dışında iyi olduğu belirtildi. Alkol, madde kullanımı hiç olmamış. Evlilik problemlerinin olmadığını aktardı.

Soy geçmişi: Hasta 6 kardeşe sahip, kardeşleri sağlıklıymış. Aile öyküsünde ek psikiyatrik, nörolojik rahatsızlık yok.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları: Vital bulgular: Normal, nörolojik muayenesi ve diğer sistem muayeneleri: Normal olarak saptandı. Dâhiliye konsültasyonu önerileriyle yapılan ileri tetkikler sonucunda belirli bir neden tespit edilemedi. Boy: 166 cm, Ağırlık: 53 kg, Beden Kitle İndeksi (BKİ): 19,3 kg/m².

Laboratuvar bulguları: Hemogram, biyokimyasında anormallik tespit edilmeyen hastanın hormon tahlillerinde olağan sonuçlar gözlemlendi.(tiroid fonksiyon testleri, parathormon, serüloplazmin, vaskülit belirteçleri, vitamin b12, ferritin, folik asit normal sınırlarda) Kraniyal Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) yönteminde patolojik bulgu

tespit edilmedi. EEG'de normal sınırlarda uyanıklık ritmi gözlemlendi.

Ruhsal Durum Muayenesi: Dış görünümünde hastanın öz bakımının azalmış olduğu gözlemlendi. Yaşından büyük gösteren, çaresiz, görüşme sırasında ağlayan, görüşmeye istekli olduğu izlendi. Konuşmanın içeriği fakirleşmiş ve konuşma miktarı azalmış olduğu gözlemlendi. Sorulan sorulara verdiği cevaplar amaca yönelikti. Duygudurum deprese, duygulanımı deprese, düşünce içeriği fakirleşmiş, düşünce içeriğinde ruminatif şekilde iyi olamayacağı şeklinde umutsuzluk hâkimdi. Bilinç açık, oryante ve koopere idi. Algılamada patolojik bulgu saptanmadı. Bellek ve dikkat muayenesinin olağan olduğu gözlemlendi. Soyut düşünce, gerçeği değerlendirme ve yargılamasının olağan olduğu gözlemlendi. Dışa vuran davranışlarında psikomotor yavaşlama, omuzlarının çökkün olduğu ve yardıma ihtiyacı olduğu gözlemleniyordu.

Klinik Seyir: Hasta isteksizlik, zevk alamama, iştahsızlık ve 1,5-2 ay süresince istemsiz 11 kilogram (kg) zayıflama nedeniyle servisimize kabul edildi. Neredeyse bütün etkinliklerden zevk alamayan, zevk verebilecek uyarılara karşı tepkisiz, kendini daha iyi hissedemeyen, umutsuzluk yaşayan, sürekli olarak sabah daha kötü olan, sabahları erken uyanan (> 2 saat), psikomotor yavaşlaması bulunan, yeme isteğinde belirgin azalma ve kilo vermesi olan, uygunsuz suçluluk duyguları gibi melankolik özellikler gösteren hastanın ileri tetkiklerle altta yatan nedenleri araştırıldı. Altta yatan nedenler açısından yapılan ileri tetkikler ve araştırmalar kliniğimizde dâhiliye konsültan hekimliği önerileri dikkate alınarak sürdürüldü. Yapılan ileri tetkiklerin ardından tekrar değerlendirilen hastanın kliniğini açıklayabilecek farklı organik neden tespit edilmedi. Hastanın klinik semptomları ve HAMD: 29 puan olması nedeniyle DSM-5' e göre melankolik özellikler gösteren major depresif bozukluk tanısı konuldu. Tedavisinin; venlafaksin 225 mg/gün sabah, mirtazapin 15 mg/gün akşam olacak şekilde düzenlenmesinin ardından günlük davranışçı etkinlik ödevleriyle başlayan bilişsel davranışçı terapi 4 hafta uygulandı. Klinik seyrinde değişiklik görülmemesi ve HAMD puanlarının 32 olması üzerine mirtazapin kesildi. Karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilen ve agomelatin, venlafaksin arasında olası ilaç-ilaç etkileşimleri açısından literatüre bakıldıktan sonra akşam 25 mg/gün agomelatin başlanmasına karar verildi.

Hasta; 45 gün süren yatışının ardından HAMD: 4 puan ve son 2 hafta içerisinde 4 kg alması üzerine ileri sağlık ile taburcu edildi. Halen aynı tanı ile mevcut tedavisi devam etmektedir.

SONUÇ

Melankolik özellikler gösteren MDB belirsizliğini sürdürmekteyken klinik çalışmalarda hızla devam etmektedir (10). Boyutsal modeller melankoliyi klinik depresyonun daha şiddetli bir ifadesi olarak kabul ederken, ikili modeller ayrı bir klinik antite olarak kabul eder (10). Melankolik özellikler gösteren depresyonun melankolik özellikleri bulunmayanlara kıyasla plasebo, psikoterapi ve sosyal müdahaleyi içeren tedavilere çok nadiren cevap verirler (2). Olgumuzun melankoli özellikleri göstermesi, sosyal desteğinin iyi olması, tetikleyici yaşam olaylarının olmaması ve yapılan psikoterapotik görüşmelere yanıt vermemesi literatür bulguları ile uyumludur. Ayrıca postpartum depresyonda; melatoninin sirkadiyen düzensizliği, mevsimsel duygudurum değişiklikleri kadınlarda üreme döngüsünün çeşitli aşamalarında bildirilmiştir (7). Olgumuzun semptomlarının; postpartum dönemde başlangıç göstermesi, bu durumun sirkadiyen düzensizliklerin sonucu olabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları sıklıkla major depresif bozuklukta(MDD) görülür (7). Suprakiazmatik nükleusun bulunduğu hipotalamus ayrıca yeme davranışını, uykuyu ve duygudurumu sirkadiyen bir şekilde düzenler (7). Olgumuzun; son 2 ayda verdiği kilolar ve uyku siklusunda görülen farklılıklar özellikle suprakiazmatik nükleusun melatonin aracılığıyla sağladığı sirkadiyen ritmin bozukluğundan kaynaklandığını düşündürülebilir. Sirkadiyen ritim; monoamin regülasyonunu, hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksenini ve özellikle de biyolojik saatin düzenlenmesini etkileyerek nörojenezde değişiklik yapar (11). Olgumuzun klinik öyküsünden elde edilen verilerden yola çıkılacak olursa; benzer semptomların dönem dönem nüks etmesi, değişen sirkadiyen ritmin neden olduğu monoamin anormalliklerine atfedilebilir. Ayrıca değişen venlafaksin dozlarının; sirkadiyen ritmin düzensizliğine sekonder değişen monoamin anormalliklerini dönemsel olarak düzenlemiş olabileceğini düşündürülebilir. Klinik çalışmalarda Serotonin geri alım inhibitörleri ve Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörlerine eklenen agomelatinin özellikle 4 haftalık tedaviye yetersiz yanıt verenlerde daha

iyi etkinliğinin olduğu görülmüştür (12). Ayrıca melankolik özellikler gösteren MDB' de 24 ay agomelatin tedavisiyle takip edilen hastalarda stabil antidepresan etkisi, iyi tolere edilebilirliği gözlenmiştir (13). Dört haftalık 225 mg/gün venlafaksin tedavisine eklenen agomelatinin; tamamlayıcı rol oynaması literatür bulgularıyla uyum göstermektedir. Hastada uzun yıllardır devam eden süreklilik arz eden belirtilerinin distimi ile ilişkilendirilmesi düşünülebilir. Eklenen tedavinin kronobiyojik süreçlere atıfta bulunabileceği veya altta yatan distimik bozukluğa atıfta bulunabileceği düşünülmeye rağmen literatürde distimi tedavisinde agomelatin etkinliğini değerlendiren net çalışmalar bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; melankolik özelliklerin görüldüğü depresyonda, depresyonun iyileştirilmesine yönelik tedavilerle ilgili kanıtlar göz önüne alındığında, ışık tedavisinin kronobiyojik zamana uygun kullanımı ve melatonin agonistlerinin kullanımı gibi kronobiyojik bozuklukları dikkate alan bir yaklaşım MDB tedavisini tamamlayabilir. Ancak biyolojik belirteçler ve etkin tedavi seçenekleri açısından yoğunlaşan yeni çalışmalara gereksinim duyulduğu açıktır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.521858>

KAYNAKLAR

1. Cizza G, Ronsaville DS, Kleitz H, Eskandari F, Mistry S, Torvik S, et al. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: The power study. *PLoS One*. 2012; 7(1): e28912.
2. Musil R, Seemüller F, Meyer S, Spellmann I, Adli M, Bauer M, et al. Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018;27: e1569.
3. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med*. 2004 Oct;34(7):1299-308.
4. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(3):342-51.
5. World Health Organization. ICD-11 Beta Draft. World Heal Organ. 2018.

6. Gili M, Roca M, Armengol S, Asensio D, Garcia-Campayo J, Parker G. Clinical Patterns and Treatment Outcome in Patients with Melancholic, Atypical and Non-Melancholic Depressions. *PLoS One*. 2012;7(10):1-8.
7. Zaki NFW, Spence DW, BaHamam AS, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Brown GM. Chronobiological theories of mood disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2018; 268(2):107-118.
8. Simpson W, Frey BN, Steiner M. Mild Depressive Symptoms During the Third Trimester of Pregnancy Are Associated with Disruptions in Daily Rhythms but Not Subjective Sleep Quality. *J Women's Heal*. 2016; 25(6):594-8.
9. Dahale AB, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Bagewadi VI. Successful use of agomelatine and venlafaxine combination in major depression. Vol. 36, *General hospital psychiatry*. United States; 2014. p. e3.
10. Fletcher K, Parker G, Paterson A, Fava M, Iosifescu D, Pizzagalli DA. Anhedonia in melancholic and non-melancholic depressive disorders. *J Affect Disord*. 2015; 15;184:81-8.
11. Robillard R, Carpenter JS, Rogers NL, Fares S, Grierson AB, Hermens DF, et al. Circadian rhythms and psychiatric profiles in young adults with unipolar depressive disorders. *Transl Psychiatry*. 2018; 9;8(1):213.
12. Thomas J, Khanam R, Vohora D. Augmentation of antidepressant effects of venlafaxine by agomelatine in mice are independent of kynurenine pathway. *Neurochem Int*. 2016; 99:103-109.
13. Chernova E V., Kozhechkina O V., Ter-Israelyan AY, Medvedev VE. Agomelatine (Valdoxan) in treatment of endogenous depression in day patient department. *Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova*. 2016; 116(10):43-46..