

# ANTI-DEPRE- SANLILAR

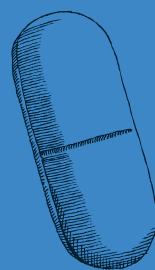
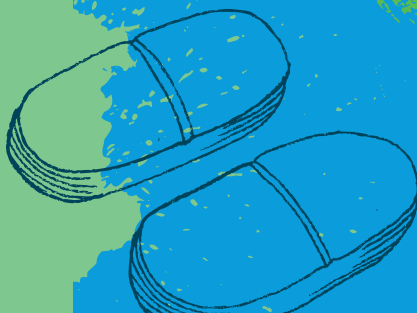
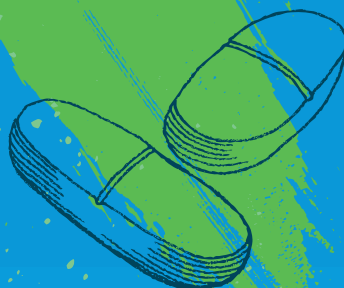
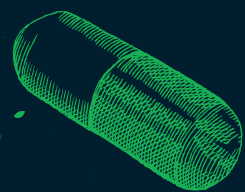
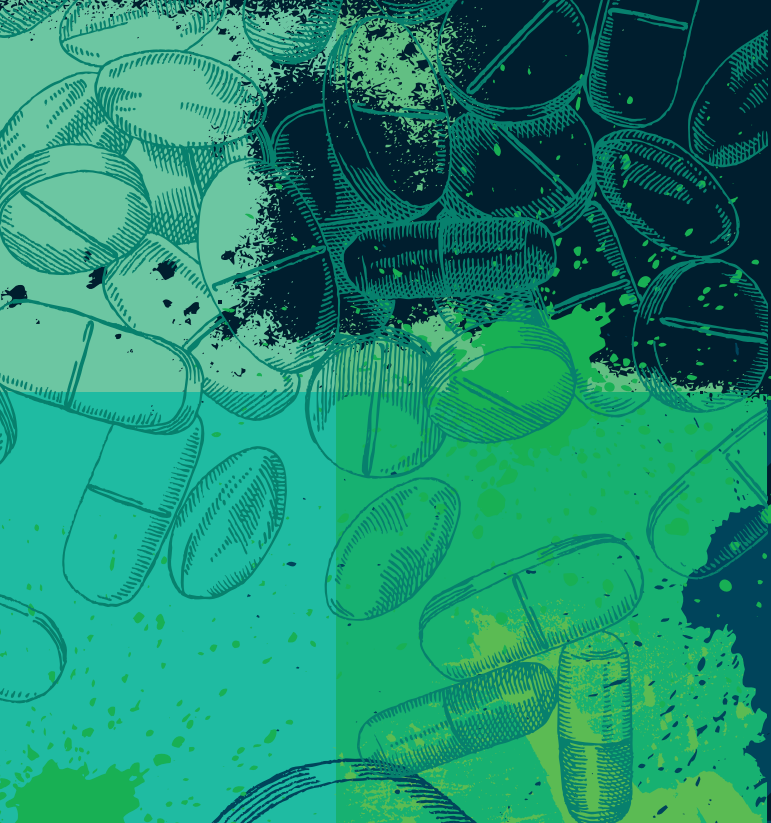
## Gerçekten İşe Yarıyor mu?

Dr. Özlem Ak [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

**Psikiyatrik bozukluklar,  
dünyada görülen tüm hastalıkların % 22,8'ini oluşturuyor.**

Bu oranın altında yatan nedenin  
1990'lardan bu yana önemli ölçüde artan depresyon  
olduğu düşünülüyor.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada 300 milyondan fazla kişi depresyondan etkileniyor.  
Buna paralel olarak da dünya çapında antidepresan kullanımı hızla artıyor.





**F**arklı etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmış antidepresanlar majör depresif bozukluk için yaygın olarak kullanılan tedavilerden. Günümüzde dünya çapında yaklaşık 40 çeşit antidepresan var. 2000-2015 yılları arasında Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı tarafından 29 ülkede yapılan bir ankette, antidepresan reçete etme oranının ortalama 2 kat arttığı görülmüş.

Bununla birlikte, antidepresanların etkinlikleri hakkında bilim insanları arasında uzun süredir devam eden tartışmalar var. Kısa vadede herhangi bir yararının olmadığı ya da çok az yararı olduğu, uzun vadede ise yarar ve zarar dengesi tartışma konusu oluyor. Uzmanlar ilaçların gerçekten gerekli biyokimyasal etkilere sahip olup olmadığı konusunda uzlaşmış değiller. Antidepresanların olası yan etkileri ise tartışmalara neden olan diğer bir nokta.

---

Doktorlar depresyonu kalıcı keyifsizlik, iki haftadan fazla süren kaygı ve kendinden nefret etme hissi olarak tanımlıyor.

Bunlara kişinin enerjisinde düşme ve yapmaya alıştığı aktivitelerden zevk almamak da eklenebilir.

Bu psikolojik semptomlar genellikle iştahtaki değişiklikler veya uyku problemleri gibi fiziksel semptomlarla birleştiriliyor.

# Gizemli Mekanizma

Antidepresanlarla ilgili son yıllardaki en büyük tartışma konusu gerçekten işe yarayıp yaramadıkları. Antidepresanların gösterdiği etki “plasebo etkisi” mi? Kimilerine göre, antidepresanların bu kadar popüler olduğu günümüzde bu ilaçların etkisini plasebo etkisiyle ilişkilendirmek doğru değil.

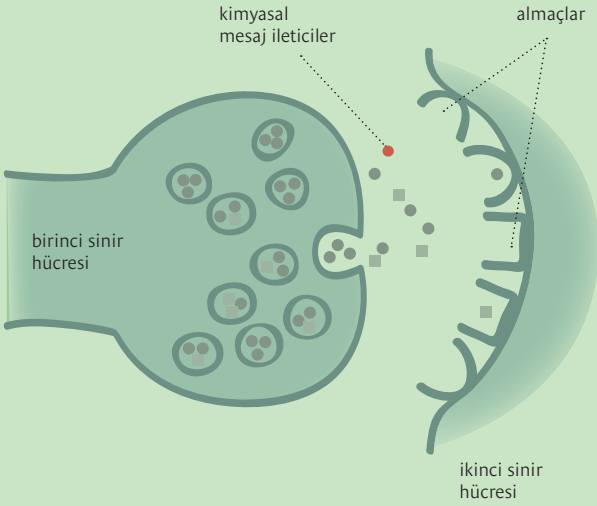
Harvard Tıp Fakültesi, Plasebo Çalışmaları Programı Müdür Yardımcısı Dr. Irving Kirsch 2008 yılında *PLoS Medicine*'de yayımlanan çalışmasında yaptığı meta-analiz (belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız birden fazla çalışmanın sonuçlarını birleştirerek elde edilen verilerin istatistiksel analizini yapma yöntemi) sonucunda antidepresanların pek çok hastada aslında çok az fayda gösterdiğini ve sanıldığı kadar da yararlı olmadığını savunuyor. Dr. Kirsch'in çalışması, antidepresanların işe yaramadığından çok, plaseboların çoğunun sadece hafif ila orta derecedeki depresyonda işe yaradığını gösterdi. Dr. Kirsch'e göre hafif ve orta şiddette depresyonu olan hastaların tedavisinde antidepresanların çok büyük katkısı yok.

2018 yılının Nisan ayında, *Lancet* dergisinde, liderliğini Oxford Üniversitesi'nden psikiyatrist Dr. Andrea Cipriani'nin yaptığı büyük bir meta-analiz yayınlandı. Analiz en yaygın kullanılan antidepresanlardan 21'ini kapsıyordu ve 100.000'den fazla katılımcıyla, hem yayınlanmış hem de yayınlanmamış 500'den fazla uluslararası çalışmayı içeriyordu. Yapılan değerlendirmenin sonucunda 21 antidepresandan her birinin plasebo ilaçlara göre %50 oranında daha yararlı olduğu görüldü. Ama bu sonucu kabul etmek istemeyenler de oldu. Önceki çalışmalar arasında, antidepresanların hafif-orta şiddette depresyonlu insanlarda işe yaramadığı sonucuna varanlar olmuştu. Bununla birlikte, Dr. Cipriani'nin çalışmasındaki katılımcıların çoğu şiddetli depresyon geçiren kişilerdi. Dolayısıyla antidepresanlar konusundaki tartışmaya henüz son nokta koyulamadı. Yine de bazı uzmanlar 21 antidepresanın tamamının depresyon tedavisinde plaseboya kıyasla üstün etkinliği olduğu konusunda hemfikir.

**İ**lk antidepresanlar, pek çok bilimsel keşif gibi, tesadüf sonucu bulunmuş. 1950'lerde doktorlar tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilacın hastanın ruh hâlinde ve fiziksel etkinliğinde değişime yol açtığını fark etmiş. Yapılan bazı araştırmaların ardından söz konusu ilaç, 1950'lerin sonu 1960'ların başında, depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmış. Monoamin oksidaz baskılayıcıları denilen bu antidepresanlar, serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi kimyasal mesaj iletilicileri parçalayan monoamin oksidaz enzimini baskılıyor. Monoamin oksidaz baskılayıcıları

ciddi yan etkileri olması nedeniyle günümüzde popüleritesini kaybetmiş durumda. Monoamin oksidaz baskılayıcılarından kısa bir süre sonra trisiklik tipi antidepresanlar keşfedilmiş. Bu tip antidepresanlarda da yan etki sorununun olması nedeniyle, yeni antidepresan türleri arayışı devam etmiş. Bugün ise seçici serotonin geri alım baskılayıcıları olarak adlandırılan antidepresanlar ile seçici serotonin ve norepinefrin geri alım baskılayıcıları olarak adlandırılan antidepresanlar, depresyonda standart ilaç tedavileri olarak görülüyor.

**1970’li yıllarda ortaya atılan ve depresyonun biyolojik nedenlerini ilk olarak açıklayan “Monoamin Varsayımı”na göre depresyon, merkezi sinir sisteminde, sinir hücreleri arasındaki sinaps boşluklarında özellikle serotonin ve noradrenalin olmak üzere kimyasal mesaj ileticilerin yetersiz olmasına dayanıyor.**



Bu durumu gözümüzde canlandırmaya çalışalım:

Birbirine çok yakın iki sinir hücresi hayal edelim. Birinci sinir hücresinde kimyasal mesaj ileticileri üreten küçük bir fabrika olduğunu düşünebiliriz. Bu kimyasal mesaj ileticiler küçük baloncuklar hâlinde paketlenirken sonra sinir hücresinin dış yüzeyine, oradan da sinapsa gönderiliyor. Sinapstan geçen kimyasal mesaj ileticiler, ikinci sinir hücresinin yüzeyindeki, işlevlerine göre farklı tipteki almaçlara bağlanarak mesajını iletiyor. Bu mesaj da vücutta çeşitli etkinlikleri tetikliyor.

Sinapstaki fazladan kimyasal mesaj ileticiler birinci sinir hücresinde bulunan geri alım pompasına ya da geri dönüşüm kutusuna benzer bir mekanizmayla hücreye geri alınıyor ve parçalanarak daha sonra kullanılmak üzere ilk hâllerine dönüştürülüyor. Beynimizdeki ve vücudumuzdaki pek çok sinir hücresi bu şekilde çalışıyor. Ancak Monoamin Varsayımı’na göre yeterli miktarda kimyasal mesaj iletilmemesi ya da geri alım mekanizmasının normalden fazla çalışması ve kimyasal mesaj ileticilerin enzimlerle parçalanması sonucunda depresyon ortaya çıkıyor. Yani serotonin, norepinefrin ve dopamin sinaps boşluğunda olması gereken düzeyden daha az ise bu durum depresyonun nedenlerinden biri olarak görülüyor.

Monoamin Varsayımı hâlâ önemini koruyor olsa da klinik uygulamalarda ortaya çıkan bazı sorunlar bu varsayımın geliştirilmesini gerektirmiş. Antidepresan alındıktan kısa bir süre sonra sinapsta kimyasal mesaj iletilen seviyesi artsa da asıl klinik etkinin ortaya çıkması için 2-4 hafta gerekiyor. Yapılan bazı çalışmalarda pek çok depresyon hastasının özellikle hem serotonin hem de norepinefrin seviyelerinde ciddi miktarda düşüş olduğu tespit edilmiş. Takip edilen sürede bu mesaj ileticilerinin seviyeleri artsa da bunun depresyonun ortadan kalkmasına yetmediği anlaşılmış. Daha sonra devam eden çalışmalar ve araştırmalar sonucunda, kimyasal mesaj ileticilerin bağlandığı ikinci sinir hücresinde bulunan almaçlardaki yapısal değişiklikler yüzünden depresyonun ortaya çıktığı üzerinde durulmaya başlanmış. “Kimyasal Mesaj İletici Almaç Varsayımı” denilen bu teoriye göre, almaçlardaki yapısal değişikliklere bağlı anormallikler sebebiyle, kimyasal mesajların almaçlardan diğer hücrelere iletilmemesinin depresyona neden olduğu düşünülmüş.

Daha sonra ise normal seviyede kimyasal mesaj iletilenlere ve normal almaçlara sahip kişilerde de depresyon görülmesi üzerine, hastaların beyinlerinin duygu durumu ile ilgili bölgelerinde bazı yapısal değişiklikler meydana geldiği ve sinir hücrelerinde azalma olduğu bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış.





Dr. Irving Kirsch



Dr. Andrea Cipriani

## Dr. Kirsch ve Dr. Cipriani Ne Diyor?

Meta-analiz söz konusu olduğunda, kapsam hayli önem taşıyor. Dr. Kirsch'in sadece 6 ilaç ve 5000 hasta üzerinde yaptığı çalışmalarla karşılaştırıldığında, Dr. Cipriani'nin çalışması, 100.000'den fazla hastayı içermesiyle bugüne kadar yapılan en büyük antidepresan meta-analizi olarak değerlendiriliyor. Bu nedenle, antidepresan etkinliği hakkında bugüne kadarki en kapsamlı veri setini temsil ediyor. Dr. Kirsch sonuçlarında antidepresanlara göre plasebo yanıtının %82 daha fazla olduğunu tespit etti. Dr. Kirsch'e göre, antidepresan-plasebo farkı, depresyonun şiddetine bağlı olarak değişiyor. Antidepresana başlandığı zamanki depresyonun şiddeti çok yüksek ise plaseboya verilen yanıtta azalma, ilaca verilen yanıtta ise artma gözleniyor.

Dr. Kirsch plaseboya kıyasla, antidepresan tedavisinin daha yararlı olmasının depresyon semptomlarının ciddiyeti ile orantılı olduğunu düşünüyor ve aslında hafif veya orta şiddette depresyon hastalarının antidepresanlardan ya çok az yarar gördüğünü ya da hiç görmediğini belirtiyor. Bununla birlikte, çok şiddetli depresyonu olan kişilerde antidepresanların plasebo ilaçlara kıyasla çok büyük faydaları olduğu gerçeğini de göz ardı etmiyor.





## Depresyonu Tedavi Etmenin Diğer Yolları

Hafif ya da orta dereceli depresyon için, İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda'da bilişsel davranışçı terapi gibi konuşma terapileri öneriliyor.

Uyku düzenine dikkat etmek ve fiziksel olarak daha aktif olmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri de hafif depresyonu atlattırma yardımcı etkenlerden.

Şiddetli depresyonu olan kişiler için beyni anestezi altında elektrik şokuna maruz bırakmak olarak bilinen elektrokonvülsif terapiye dahi başvurulabiliyor. Bu yöntemin hayli etkili olduğu düşünülmeyle beraber hafıza kaybına neden olma ihtimalini de göz önünde bulundurmak gerekiyor.

Dr. Cipriani ve arkadaşları tarafından yürütülen, antidepresanların majör depresif bozukluğu tedavi etmedeki etkinlik ve kabul edilebilirliğini karşılaştıran çalışmaya göre, tüm antidepresanlar majör depresif bozukluğu olan erişkinlerde plaseboya göre çok daha etkili. Dr. Cipriani çalışmalarının doktorları ve hastaları bilgilendirmek ve yönlendirmek için mevcut en iyi kanıtları bir araya getirdiğini düşünüyor. Dr. Cipriani antidepresanların majör depresyonu tedavi etmede etkili olduğunu ancak her zaman ilk tedavi seçeneği olarak düşülmemesi gerektiğini hatırlatıyor. Ayrıca hastaların da antidepresanların potansiyel yararlarının farkında olması ve kendileri için en uygun tedavi hakkında doktorlarıyla her zaman konuşmaları gerektiğini düşünüyor.

Pek çok bilim insanı her çeşit antidepresanın, zaman içinde depresyon belirtilerini azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğunu düşünüyor. Bilim insanları depresyon semptomlarını %50 veya daha fazla azaltıyorsa antidepresanı "etkili" olarak kabul ediyor. Bununla birlikte, antidepresan kullanımı çok yaygın bir depresyon tedavisi yöntemi olmasına rağmen, hastaların yaklaşık üçte biri tedaviye yanıt vermiyor. Aslında antidepresanlar işe yaradıklarında dahi etkilerini göstermeleri 4-8 hafta alıyor. Diğer taraftan, depresyonu olan birçok kişi, antidepresanları veya psikoterapi gibi diğer tedavileri denemiyor bile. ■

*Depresyon, antidepresan tedavisi, antidepresanların işe yarayıp yaramadığı tartışmaları.*

*Aslında yaz mevsiminin yaklaştığı şu günlerde depresyondan da antidepresanlardan da uzak kalabilmeyi başarmanın yollarını keşfetmek sanırım en güzeli.*

*Depresyondan ve antidepresanlardan uzak günlere...*

### Kaynaklar

<https://www.newscientist.com/article/mg23931980-100-nobody-can-agree-about-antidepressants-heres-what-you-need-to-know/>

Kirsch, I. ve ark., "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration", *PLoS Med.*, Cilt 2, Sayı 2, 2008.

Cipriani, A., ve ark., "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis", *Lancet*, Cilt 391, s. 1357-1366, 2018.

Ak, Ö., "Modern Çağın Hastalığı: Depresyon", *Bilim ve Teknik*, Temmuz 2012