

Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Türkiye’de ve Dünyada Psikofarmakoloji ve Psikofarmakolojik Araştırmaların Tarihçesi

Dr. Özcan Köknel¹

ÖZET:

MODERN PSİKOFARMAKOLOJİNİN ELLİNCİ YILINDA TÜRKİYE’DE VE DÜNYADA PSİKOFARMAKOLOJİ VE PSİKOFARMAKOLOJİK ARAŞTIRMALARIN TARİHÇESİ

Ruhsal yaşantıyı etkileyen ruhsal bozukluklarda ve hastalıklarda kullanılan ilaçların ve maddelerin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Türkiye’de ve dünyada psikiyatri ya da psikofarmakolojideki güncel durumu değerlendirebilmek için önce bu konunun insanlık tarihi içindeki konumunu ve gelişimini gözden geçirmek gerekir. Bu yazıda ülkemizde ve dünyada psikofarmakolojinin gelişim sürecine katkıda bulunmuş öncü insanlar, hekimler ile bu süreç içerisinde geliştirilen ilaçlar ve bunların literatüre olan katkıları değerlendirilip incelenmiştir.

Anahtar sözcükler: psikofarmakoloji, tıp tarihi, psikiyatri tarihi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:201-210

ABSTRACT:

AT THE FIFTIETH ANNIVERSARY THE HISTORY OF MODERN PSYCHOPHARMACOLOGY AND PSYCHOPHARMACOLOGICAL RESEARCHES IN TURKEY AND IN THE WORLD

The history of psychiatric disorders affecting mental status of the patients, and drugs used in their treatments went back to the beginning of human history. To evaluate the current status of psychiatry and psychopharmacology in Turkey and in the world, first we should review the first appearance and evolution of these concepts in the human history. In this article, we tried to assess the pioneering persons who had prominent historical contribution to the development of psychopharmacology in our country and the world, and the psychopharmacologic agents developed during this period that further contributed to the innovation of psychopharmacology.

Key words: psychopharmacology, history of medicine, history of psychiatry

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:201-210

GİRİŞ

Ruhsal yaşantıyı etkileyen, ruhsal bozukluklarda kullanılan ilaçların ve maddelerin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Türkiye’de bu tarihi anlamak ve anlatmak, güncel durumu değerlendirebilmek için önce, kısaca, konuyu insanlık tarihi içinde gözden geçirmek gereklidir. Ülkemizde (1-26) ve dünyada (27-40) psikofarmakoloji alanındaki gelişmelerde öncülük rolünü üstlenmiş çok sayıda yayın yapılmıştır.

XIX. yüzyılın ortasında tıpta, tedavi alanında dört büyük atılım olmuştur. Bunlardan ilki ve en önemlisi Louis Pasteur (1822-1895) ile Robert Koch (1843-1910)’un tıp alanına kazandırdıkları aşılardır. İkinci büyük atılım sülfamidlerin, penisilin ve geniş etki yelpazesi olan antibiyotiklerin tedavi alanına girmesidir. Üçüncü büyük atılım ağızdan alınan gebeliği önleyen ilaçlardır. Dördüncü ve en son atılım psikotrop ilaçların tedavi alanına girmesidir (18,35,40). Bu yıl ellinci yılını kutladığımız modern psikofarmakoloji çağına, 1952 yılında Delay ve Deniker’in klorpromazini psikotik bozuklukların tedavisinde kullanmalarıyla başladığı kabul edilmektedir (1). Bu makalede, özellikle bu konuda öncülük yapmış bazı yazılar ve kişilerin yaşamı değerlendirilerek dünyadaki ve ül-

kemizdeki psikofarmakoloji tarihinin bazı satırbaşları gözden geçirilmiştir.

Ruhsal yaşantıyı etkileyen bitkiler ve bunlardan elde edilen maddelerin ve ilaçların kullanılması eski çağlara kadar uzanır. İlk insanlar yaşadıkları çevrede bulunan birçok bitkinin ruhsal yaşantı üzerinde etkili olduğunu görüp, bunlardan dinsel törenlerde, büyücülükte ve kötü ruhların neden olduğu hastalıkların tedavisinde yararlanmışlardır. Sözelimi, Himalaya dağlarının eteklerinde yetişen ve Hindistan’da eskiden beri yaygın olarak kullanılan ‘rauwolfia serpentina’ bu tür bitkilerden biridir. And dağlarında yetişen koka ağacının yapraklarından, çöllerde yetişen kaktüslerin öz suyundan bu amaçla kullanılan maddeler ve ilaçlar üretilmiştir. Bunlara ‘oliliukui’ denilen sarmaşık ve ‘amanita muscaria’ denilen mantarlardan elde edilen maddeler de eklenebilir. Bu tür maddeler zamanla ilkel hekimlikte ilk kullanılan ilaçlar arasında yer almıştır. Bugün, dünyanın birçok yerinde, ilkel hekimlikte kullanılan ilaçlara ilişkin kalıntılar bulunduğu gibi, günümüzde de Afrika, Avustralya, Güney ve Orta Amerika, Asya, İzlanda ve Yeni Zelanda’nın kimi bölgelerinde bu tür hekimlik yapılmakta ve söz konusu maddeler kullanılmaktadır. Zamanla bu bitkilere diğerleri de eklenmiştir (27,28,40).

M.Ö.4000 yıllarında aşağı Mezopotamya’da yerleşmiş ve

¹Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Özcan Köknel, Vali Konağı Cad. No: 147/16, Nişantaşı-İstanbul-Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 247 72 75

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Kasım 2002 / October 25, 2002

ileri bir uygarlık kurmuş olan Sümerler, haşhaş ekimini ve haşhaştan afyon çıkarmayı başarmışlardır. Ur, Kış, Uruş ve Lağas kentlerinde yapılan kazılarda bulunan mezarlarda haşhaş ekimini, toplanmasını ve afyon elde edilmesini gösteren kabartmalar bulunmuştur (27,29).

Alman Mısır Tarihi bilimcisi Ebers (1837-1893)'in 1878 yılında Mısır'da Thebes kenti yakınlarında bulunduğu ve M.Ö.1500-1400 yıllarından kaldığı sanılan papiruslarda da çeşitli hastalıkların tedavisi için 900'e yakın ilaç adı bulunmaktadır ve bunların yapılışı anlatılmaktadır. Bunlar arasında ruh hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar da yer almıştır. Bu ilaçların çoğunda etkili madde haşhaştan elde edilen afyon suyu, tozu ya da özüdür. İlk tanı ve tedavi kitabı olarak kabul edilen Ebers papirusunda ayrıca bitkisel, hayvansal ve madensel kökenli ilaçların yapımına ilişkin geniş bilgi verilmekte ve gargara, lavman, lapa, tütsü, pilül, hap, tablet, merhem, yaki ve şurup yapılışı anlatılmaktaydı (27,29,32).

DÜNYADA PSİKOFARMAKOLOJİ

Bazı Psikofarmakolojik Ajanların Tarihçesi

Morfin

XIX. yüzyıl başlarında, bir yandan Avrupa ülkesinin büyük kentlerinde türlü biçimlerde afyon kullanımı, özellikle, pipoyla içilmesi ve çiğnenip yutulması yayılırken; öte yandan, alkali maddeler yardımıyla içinde afyon bulunan diğer alkaloidlerin ayrılmasına yönelik araştırmalar yoğunlaşmıştır. Özellikle Almanya ve Fransa'da birbirlerinden ayrı olarak yoğunlaşan bu tür araştırmalar sonucu, birbirine çok yakın tarihlerde bu iki ülkede morfinin ayrılması başarılmıştır (29,33). Almanya'da 1805 yılında eczacı Fiedrich Wilhem Adam Serturner (1783-1841), amonyaklı bir eriyik yardımıyla afyondan morfini ayırmış; hayvan deneyleri sonucu bu maddenin uyku verdiğini bulmuş ve Yunan mitolojisinde uyku tanrısının adından esinlenerek bu maddeye morfin adını vermiştir. Serturner morfinle yaptığı araştırmalarını 1812 yılında 'Afyonun Analizi' [Analyse de 'Opium] adı altında yayınlamıştır (29,36,37).

İngiltere'de Edinburgh kentinde, 1853 yılında hekim Alexander Wood; 1850 yılında Charles Gabriel Praves tarafından geliştirilmiş olan enjektörün ucuna, kendisinin bulunduğu Fergussan iğnesini takarak derialtı yoluyla morfin vermeyi başarmıştır. Alexander Wood, deri altı yoluyla morfin kullanımı ile ilgili araştırma ve çalışmalarını sürdürmüştür; morfinin bütün ağrılı hastalıklarda yararlı olabileceğini vurgulamıştır. Güçlü ağrı kesici, acı dindirici, yatıştırıcı ve kaygı giderici etkisi olan morfinin ağrılı hastalıklarda derialtı yoluyla yaygın olarak kullanılması, kısa zamanda morfin bağımlılığı sorununu yaratmıştır. Özellikle XIX. yüzyılın son yarısında, Amerika ve Avrupa'da hekimler arasında derialtı yoluyla morfin kullanan ve alışanların sayısının gittikçe arttığı görülmüştür. Tıp tarihine geçen ilk morfin bağımlıları, 1855 yılında İngiliz hekimi Ashley Montagu ve Avusturyalı bir hekim olmuştur. Bunları Amerikan ve Alman hekimler izlemiştir (27,29,36,37).

Amerikan İç Savaşı (1861-1865) sırasında yaralanan askerlerin ağrılarını azaltmak, korku ve kaygılarını yatıştırmak için derialtı yoluyla sık ve yaygın olarak morfin kullanılmaya başlanmıştır. Savaş sırasında yaralanıp morfin yapılan hastaların cephe gerisine gittiklerinde baş ağrısı, titreme, bulantı, kusma ve kasılma göstermeleri; önceleri, bir hastalık zannedilmiş ve bu tabloya 'Asker Hastalığı' (Soldier's Disease, Army Disease) adı verilmiştir. Alman-Fransız Savaşı

(1870-1871) sırasında da morfin her iki tarafta da yaralanan askerlerin acı ve korkularını azaltmak için sık ve yaygın olarak kullanılmış ve ilaç kesildikten sonra yoksunluk belirtileri görülmüştür. Yoksunluk belirtilerini gösteren ve kriz geçiren askerler cephe gerisine gönderildiğinden; askerlerin birçoğu cephe gerisine gitmek ve savaştan kaçıp kurtulmak için yoksunluk belirtilerini ve krizleri taklit etmişlerdir (27,32,33).

Kodein

Afyondan elde edilen kodeinin kimyasal yapısı metilmorfindir. Kodein, ilk olarak 1833 yılında Fransa'da Bolliquet tarafından afyondan ayrılmıştır. 1879 yılında, Saundby kodeinin o güne dek bilinen bütün etkilerini toplamış ve günümüze kadar da bunlarda bir değişme olmamıştır (28,29,35,37).

Kokain

İlk kez 1860 yılında Alman kimyacı Niemann tarafından koka ağacının yapraklarından ayrılarak elde edilmiştir. Samuel Percy 1864 yılında, kokaini burun ve boğaz yangılarında kullanmış olup; duyu yitimi (anestezik) ve uyuşturucu etkisi olduğunu gördüğünden yerel uyuşturucu olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Ancak, cerrahide ve diş hekimliğinde kokainin yerel uyuşturucu olarak kullanılması, 1884 yılında Koller'in araştırmalarından sonra başlamıştır. Kokainin yerel anestezide kullanımı 1905 yılına kadar sürmüştür ve prokainin (novocaine) anestezisi alanına girmesiyle son bulmuştur (30,32).

Kokainin bedensel ve ruhsal etkileri üzerinde ilk araştırma ve çalışmaları, Koller'in çağdaşı ve yakın arkadaşı olan Freud yapmıştır. Viyana'da Allgemeines Hastanesi'nde asistan olarak çalışan Freud, kokainle yaptığı araştırmalardan elde ettiği sonuçları ilk olarak nişanlısı Martha'ya yazdığı mektupla bildirmiştir: "Mucize yaratan bu ilaç mide ağrılarını, yanmalarını, bulantı ve kusmayı bir anda düzeltiyor. Bu ilacın morfinden daha etkili olacağına inanıyorum. Ben hazımsızlıklarda, sindirim sistemi bozukluklarında ve ayrıca endişeli, kaygılı, sıkıntılı durumlarda alıyorum. Çok az miktarda alındığı zaman bile çok etkili olan bir ilaç. Herkese salık veririm. İnsana güç veriyor. Kendisini tanımakta yardımcı oluyor. Kokainin yarattığı haz, mutluluk ve iyilik durumunu tanımlamam olanaksız." (27,32,40).

Freud, mektubunda belirttiği kokainin ruhsal etkilerinden, ruhsal çözümlenme tedavisinde de yararlanmayı düşünerek bir süre kokain etkisi altında ruhsal çözümlenme yöntemini denemiş ve böylece "bilinç altının kapılarını açmak daha kolay oluyor" yargısına varmıştır.

Bu yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde, morfin bağımlılarının tedavisinde kokainden yararlanma akımı başlamış bulunuyordu. Bu akıma Freud da katılmış, ancak yakın arkadaşlarından birinde tedavi sırasında davranış bozuklukları olduğunu görüp uygulamayı bırakmıştır (32,35).

Brom

Brom (bromure) 1826 yılında ve onun potasyum tuzu tedavi alanına girmiş; aynı yıl frengi tedavisinde etkili bir ilaç olarak kullanılmıştır. Brom tuzlarının 1850'li yıllarda kullanılması moda olmuş ve dergilerde, gazetelerde çıkan ilanlarla brom tuzlarının yararları anlatılmıştır. Aynı yıllarda ABD'nde, Baltimor'da yayınlanan bir gazetede, brom tuzlarının "Gerçek ilaç, başağrısı, sıkıntı, sinirlilik ve uykusuzluğun tek ilacı" ilanı yer almıştır (40).

Barbituratlar

Kaygı gideren, yatıştırıcı etkisi olan ve uyku veren ilaçların en eskisi ve yaygın olanı barbitüratlardır. Barbituratlar ilk olarak 1862 yılında, Almanya'nın Münih kentinde bir laboratuvarda çalışan kimyager Bayer tarafından elde edilmiştir. Bayer 4 Ocak 1862 tarihinde üreyle malonik asitten barbitürük asit elde etmeyi başardı. Böylece barbitüratların temel maddesi ortaya çıkmış oldu (40).

Barbitürat adının ilginç bir öyküsü vardır. Bayer laboratuvarda yaptığı çalışmalar için gerekli olan üreyi, Münih'te bir tavernada çalışan, delicesine aşık olduğu, neşeli ve şişman sevgilisi Barbara'nın idrarından elde ediyordu. Bol bira içen Barbara, Bayer'ın istediği idrarı da bol bol verebiliyordu. Bu idrardan elde ettiği ürik asitle yeni bir maddenin sentezini başaran Bayer, bu ilaca Barbara'nın idrarı anlamına "Barbara's Urines" adını verdi. Bu ad zamanla Barbiturata dönüştü (40). Barbituratların sentezinden bugüne kadar yaklaşık iki bin beş yüz değişik barbitürük asit türevi yapılmıştır (32,35).

Bu arada ilk olarak 1903 yılında barbital, 1912'de fenobarbital, 1923'de amobarbital, 1930'da pentobarbital uyku ilacı ve yatıştırıcı olarak tedavi alanına girdi. Bu tür ilaçların tedavi alanına girmesiyle ruh hastalarında uyku (hibernation) tedavisi başladı, bu tedavi başka ilaçların katılmasıyla gelişti. Barbituratların tedavi alınan girmesiyle ruhsal bozukluklarda ve hastalıklarda uyku tedavileri başlamıştır (27,40).

Amfetaminler

1920 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde solunum güçlüğü yapan, solunum yollarını daraltan astım ve benzeri hastalıkların tedavisi için kullanılan efedrinden (ephedrine) daha etkili bir madde araştırılırken amfetaminler bulunmuştur (27).

1937 yılından sonra değişik hastalıkların, özellikle narkolepsi ve hiperaktif çocukların tedavisi için önerilmiştir. 1940 yılından sonra değişik hastalıkların tedavisi için oldukça geniş uygulama alanı bulan amfetaminlerin, tedavi sınırları; bağımlılık yapmaları, yan ve toksik etkileri nedeniyle gittikçe daraltılmış ve 1970'li yıllardan sonra da belirli bir iki hastalığa indirilmiştir (35,40).

Rauwolfia alkaloidleri

Rauwolfia serpentina, M.S.584 yılında, Hindistan'da Sen ve Bose tarafından yüksek kan basıncına karşı kullanılmış olup; daha sonra ruhsal bozukluk ve hastalıklarda yatıştırıcı olarak önerilmiştir. İsviçre'de 1940'lı yılların başında Ciba Geigy ilaç laboratuvarlarında Ray ve Siddiki rauwolfia serpentina bitkisinin köklerinde bulunan alkaloidleri ayırmış ve bunların kan basıncını düşürücü, yatıştırıcı, uyku verici etkisi üzerinde durmuştur. İsviçre'de 1943 yılında Gupta ve çalışma arkadaşları rauwolfia serpentina alkaloidlerinin mani, melankoli, şizofreni gibi akıl hastalıklarında; alkol ve madde bağımlılığında; epilepside etkili olduğunu belirtmişlerdir (28,29).

Fransa'da 1954 yılında Delay, Deniker ve Tardieu; daha sonra Noce Rapaport, Steck, Weber ve Williams rauwolfia serpentina alkaloidlerinin ruhsal bozukluklar ve hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerini yayınlamışlardır. Rauwolfia serpentina alkaloidlerinden reserpini klorpromazinle karşılaştırmışlar ve benzer klinik etkinlikten söz etmişlerdir (40).

İsviçre'de 1943-1953 yılları arasında Ciba-Geigy laboratuvarlarında yapılan araştırma ve çalışmalar başta reserpin olmak üzere rauwolfia serpentina alkaloidlerinin kan basıncını düşüren etkisi üzerinde odaklanmış; daha sonra bu et-

kiden faydalanılarak reserpin ve reserpin içeren ilaçlar kan basıncını düşürücü olarak kullanılmıştır (32,33).

Fenotiyazinler

Fransa'da 1883 yılında Bernthsen, metilen mavisine benzer ilaçlar üzerinde yaptığı bir dizi araştırma sırasında, fenotiyazinlerin sentezini yapmıştır. Fenotiyazinlerden prometazinin (Fenergan) 1930 yılında antihistaminik etkisi yanında yatıştırıcı etkisinin olduğu ve bu etkinin öteki antihistaminik ilaçlarından daha fazla olduğu saptanmıştır. Fransa'da 1943 yılında Daumazon ve Caisan, 1950 yılında David antihistaminik ilaçların ve bu arada özellikle prometazinin yatıştırıcı etkisi üzerinde durmuş olup; taşkınlık ve saldırganlık gösteren hastaların tedavisinde kullanmışlardır. Ancak, uygulama hafif vakalar dışında etkili olmamış ve yatıştırıcı etkinin yeterli olmadığı görülmüştür. Fransa'da 1944 yılında Bovet ve çalışma arkadaşları bitkisel sinir sistemi üzerinde etkili olan ilaçları araştırırken fenotiyazin türevi olan diethazini (Diparcol) bulmuşlardır. Sigwold 1946 yılında bu ilacın antiparkinsonyen etkisi üzerinde durmuş ve Parkinson hastalığı tedavisinde önermiştir. Fransa'da 1950 yılında Guiraud ve çalışma arkadaşları mani hastalarında görülen aşırı hareketlilik, psiko-motor taşkınlık ve saldırganlık durumlarında prometazin kullanmayı denemişler ve hafif vakalarda iyi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir.

Klorpromazin

Fransa'da 1950 yılında Rhone Poulence ilaç laboratuvarlarında kimyager Charpentier, antihistaminik ilaçların donukluk ve uyku veren yan etkilerini gidermek için çalışırken klorpromazinin sentezini yapmayı başarmıştır. Böylece, klorpromazinin sentezi ile çağdaş, modern psikofarmakoloji başlamıştır (1,32,40).

Fransa'da 1950'li yıllarda Huguenard, yapay hibernasyon için başta barbituratlar ve fenotiyazin türevleri olmak üzere birçok yatıştırıcı ilaç karışımından oluşan "cocktail lytique" önermiştir. Bu karışımla, cerrahi girişimler sonucunda oluşan şokların denetimi kolaylaşmıştı. "Cocktail lytique" 1952 yılından sonra ruhsal bozukluk ve hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılmıştır (27,28).

Relly, bitkisel sinir sisteminin zararlı tepkilerini ve şok durumunu önlemek için "yapay hibernasyon" (hibernation artificielle) yöntemini kullanmıştır (2,3).

Fransa'da 1952 yılı Şubat ayında Laborit ve çalışma arkadaşları, klorpromazini genel anesteziye kullanmaya başlamışlardır. Laborit, klorpromazinin bilinç bulanıklığı yapmadan uykuya eğilimi arttırdığını, çevreye karşı ilgiyi azalttığını ve böylece hastanın cerrahi girişimlerden fazla etkilenmediğini saptamıştır (1,32).

Hibernasyon tedavisi 1952 yılından sonra ruhsal bozuklukların tedavisinde de kullanılmış olup; 1955 yılından sonra ağızdan ya da kas yolu ile tek başına klorpromazinin verildiği tedavi yöntemine geçilmiştir (1,2).

Fransa'da Mart 1952'de Hamon ve çalışma arkadaşları klorpromazin - barbitürat karışımını mani hastalarının tedavisinde kullanmışlar ve özellikle taşkınlık ve saldırganlık durumlarında yatıştırıcı etkisinin olduğunu saptamışlardır. Fransa'da 1952 yılında Delay, Deniker ve çalışma arkadaşları ruhsal bozukluklarda ve hastalıklarda düzenli bir biçimde klorpromazin kullanarak ilacın etkisini incelemeye başlamışlardır. Aynı yılın Mayıs ayında da Delay, Deniker ve Harl, Fransız Mediko-Psikoloji Derneği'nin kuruluşunun yüzüncü yılında yapılan kutlama toplantısında; yaptıkları inceleme ve

çalışmanın sonuçlarını bildirmişlerdir (37). Klorpromazin bilinç bozukluğu ve bulanıklığında, algı ve düşünce sapmalarında ve taşkınlık ve saldırganlık durumlarında etkili bir ilaç olduğunu göstermişlerdir (32,37).

Meprobamat

A.B.D.'nde 1954 yılında Berger ve çalışma arkadaşları kas gevşetici mephenezin üzerinde araştırma ve çalışma yaparken meprobamatın sentezini yapmışlardır. Aynı yıl Selling ve Borrus meprobamatın kas gevşeten etkisinin yanında kaygı gideren, huzur ve rahatlık veren etkisini saptamışlar ve yatıştırıcı olarak kullanılmasını önermişlerdir. 1955 yılında, A.B.D.'nde meprobamat "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından kabul edilmiş, "Miltown" adıyla piyasaya çıkarılmış, halk tarafından büyük ilgi görmüş ve "happy pill" (Mutluluk hapi) olarak tanınmıştır (27,40).

Benzodiazepinler

İsviçre'de 1947 yılında Roche ilaç laboratuvarlarında benzodiazepinlerin sentezi yapılmıştır. İsviçre'de 1960 yılında Brauhcitseh, benzodiazepinlerden klordiazepoksiti (Librium) incelemiş olup; kaygı gideren, endişe ve sıkıntıyı azaltan, saldırganlığı engelleyen etkilerini belirterek yatıştırıcı bir ilaç olarak ataratik ilaçlar grubunda yer almasını önermiştir (25,35).

İzoniyazid

Tüberküloz tedavisinde 1952 yılında kullanılan izoniyazidin yan etkileri üzerinde araştırma yapılırken, ruhsal donukluk, durgunluk, ilgisizlik, isteksizlik, çöküntü, kaygı, endişe, korku, sıkıntı gibi duygulanım bozuklukları üzerinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür (27).

İproniya-zid

Laine ve Buissan 1955 yılında; Kline 1957 yılında iproniyazidin de izoniyazide benzer etkisi olduğunu saptamışlar ve depresyonlarda duygulanım bozukluklarının tedavisi için önermişlerdir. Bir süre yaygın olarak kullanılan izoniyazidin ve iproniyazidin gibi MAO inhibitörleri; yan ve toksik etkilerinin çokluğu, besin maddeleri ve ilaçlarla olumsuz, zararlı, kötü etkileşimleri nedeniyle günümüzde çok sınırlı olarak kullanılmaktadır (37).

İmipramin

İsviçre'de 1950'li yılların başlangıcında Ciba-Geigy ilaç laboratuvarlarında iminodibenzil türevleri üzerinde yapılan araştırma ve çalışmalar, 1957 yılında, imipraminin sentezi ile son bulmuştur. İsviçre'de 1957 yılında Kuhn, imipramin ile klinik uygulamaya başlamış, önce nöroleptik grubu içine aldığı ilacın, daha sonra depresyonlarda donukluk, durgunluk, ilgisizlik, isteksizlik, elem, kaygı, sıkıntı gibi duygulanım belirtileri üzerinde etkili olduğunu görmüştür (11). İsviçre'de 1957 yılında Kuhn, Kielholz; Fransa'da Delay Deniker; ABD'de Fazio, Feryhan, Lehman imipraminle yaptıkları klinik uygulamalar sonucu, bu ilacın timoleptik etkisi güçlü bir antidepresan olduğunu belirtmişler ve depresyon tedavisinde kullanmışlardır. Aldıkları olumlu sonuçları yayınlayarak imipramini (Tofranil) dünyaya tanıtmışlardır. Tofranil 1957 yılından günümüze kadar aynı amaçla kullanılmakta olup, yeni bulunan antidepresan ilaçların karşılaştırıldıkları klinik araştırmalarda standart ilaç olarak da kullanılmaktadır (11,37).

ANADOLU'DA PSİKOFARMAKOLOJİ

1- İslamiyet Öncesi Dönem:

Hippokrates (MÖ. 460-377)

İstanköy adasında doğmuştur. Hippokrates, tedavi alanında haşhaş ve afyondan yararlanmış, başta melankoli olmak üzere; acı, ağrı, solunum güçlüğü, bedensel bitkinlik, halsizlik, yorgunluk, kasılma durumlarında; ruhsal taşkınlık ve tedirginlik gösteren histeri nöbetlerinde afyon sütü kullanmayı önermiştir (4).

VI. Mithridate (MÖ: 192-153)

Sinop dolaylarında doğmuştur. Mithridate, türlü zehirlerle karşı kendisini ve yakınlarını korumak için panzehirler araştırmıştır. Savaş tutsaklarına önce zehir sonra panzehir vererek insan üzerinde deneyler yapmıştır(4,5).

Dioskoridis (Pedanius) (M.S:100-?)

Dioskoridis, milattan sonra 100 yılında Adana'da doğmuştur. Roma ordusuna katılmış, orduda hekim olarak çalışmış, Roma ordusuyla birlikte İspanya, İtalya ve Yunanistan'a gitmiş, oralarda yetişen bitkileri inceleyerek tıp alanında, tedavide kullanılan, bitkilerden elde edilen ilaçlara ve bunların uygulama alanlarına ilişkin bilgileri toplayan kitaplar yazmıştır (4).

Yirmi beş cilt olduğu sanılan bu kitaplardan ancak üç cildi bulunabilmiştir. Bu üç cilt içinde, "Peri Hules İatrika" başlığı altında haşhaş ve afyona ilişkin bilgiler vermiş, uzun süre afyon kullananlarda ortaya çıkan zararlı etkileri anlatmış, afyonun beyinde yarattığı bozuklukları belirtmiştir. Ayrıca, içinde afyon sakızı bulunan "afyon gözyaşı" adı verilen ilacın ağırlı, sıkıntılı durumlarda, içinde afyon sütü bulunan "afyon başı [Diakodan] adı verilen ilacın ağırlı hastalıklarda ve öksürükte iyi geldiğini yazmıştır. Bu ilaç, daha sonra öksürük ilacı olarak kullanılan, afyondan elde edilen "afyon başı" anlamına gelen, "kodon" ve "ile" anlamına gelen "dia"dan türetilen "kodein"inin benzeri olarak uzun yıllar kullanılmıştır. Dioskoridis'in kitapları, Roma'da "Tıp Maddeleri" (Materia Medica) adıyla toplanmış, 1398 yılında Sarasin tarafından Latinceye çevrilmiş, 1499 yılında Alde Macuce tarafından basılmıştır (23).

Galen (Galenos) (M.S.:131-201)

Latince asıl adı Claudius Galenus olup, Bergama'da doğmuştur. Galen'in önemli araştırma ve çalışma alanlarından biri botanik, ilaç yapımı ve uygulaması olmuştur. Galen, başta haşhaştan elde edilen afyon olmak üzere, yaşadığı çevrede yetişen, güzel avrat otu (atropas belladonna) ya da bano-tu (hyoscyamus niger), ebicehil karpuzu (cologuinte) ve (hel-leboius) üzerinde çalışmalar yapmıştır (5).

Özellikle, afyon içeren ilaçlar üzerinde çalışan Galen, bu ilaçlara deva (panacea) adını vermiş; bunların bedensel ve ruhsal hastalıkların yol açtığı bütün acıları, ağrıları, endişeleri, kaygıları, korkuları ve sıkıntıları düzelttiğini ileriye sürmüştür.

İyon uygarlığı çağında, Galen döneminde, hastalar bugünkü muayeneleri andıran, "laterion" adı verilen özel yerlerde muayene edilir, hekim tarafından önerilen ilaçlar "apotheca" adı verilen ve eczanelerin başlangıcı olan yerlerde yapılır, ayrıca Galen tarafından önerilmiş olan "Panacea" ve diğer afyon içeren ilaçlar "Apotheca"larda hazır bulundurulur, ilaçların Galen'in önerilerine uygun hazırlandığını, denetiminden geçtiğini ve güvenle kullanılacağını belirtmek için

üzerlerine, "Terra Sigillata" denilen simgeler konulmuş. "İlaçlara güven sağlayan marka" anlamına gelen ve kilden yapılmış mühürlerle basılan bu simgeler, önceleri keçi başı resmi olup, zamanla Tanrıça Diana'nın başının resmine dönüştürülmüştür. Bu mühürlerin üzerindeki resim kalıplarının biçimi her yıl değiştirilerek ilaçların yıllık denetimden geçmesi sağlanmıştır (5).

2- İslamiyet Sonrası Dönem:

Humayn Bin İshak (M.S.809-873)

Humayn Bin İshak'ın asıl adı Ebu Zayd Humayn Bin el İbadi olup, Avrupa'da ve Batı'da Johannitus olarak tanınmıştır. Arapça ve Süryanice'ye kazandırdığı yapıtların başında Aristoteles, Platon gibi eski Yunan filozoflarının yapıtlar yanında Hippocrates, Dios Koridis, Galenos gibi hekimlerin yapıtları da bulunmuştur. Galenos'un 856 yılında bütün yapıtlarının tam listesini ve bunların içeriğini özetleyen bir kitap (risale) yazmış olup, bu risale Ayasofya kitaplığındadır.

Tıp eğitimiyle ilgili olarak "Kitap Al-Mudhal-Fi-Tıbb" (Tıpla ilgili Ayrıntılı Önemli Kitap) adlı bir kitap yazmış, bu kitap Latinceye çevrilerek (Johannitti-Tegni Galeni) ya da (Johannitti Isogoge In Artem Parvan Galeni) adı altında basılmış; XVI yüzyıla kadar Avrupa'da Montpellier, Paris, Salerno tıp okullarında okutulmuştur (4,9).

Biruni (M.S.:973-1031)

Batı Harizm'in başkenti Kaş kentinde doğmuştur. Ölümlünden bir yıl önce, 1050 yılında, seksen yaşında iken "Kitab-Al Şaydana" adlı tıp ve eczacılıkla ilgili yapıtını tamamlamıştır. Bu yapıtın Arapça aslı, 1927 yılında Bursa'da Kurşunlu Camii kitaplığında bulunmuştur. Biruni bu yapıtında, tıpta ve eczacılıkta kullanılan bütün bitkileri, ilaçları, maddeleri toplamış ve bunları sınıflandırmıştır (9).

İbn-i Sina (M.S.:980-1030)

Batı dünyasının Avicenna olarak tanıdığı İbn-i Sina Buhara yakınlarında Kurmeydan'da (Güneş Kenti) doğmuştur (8).

İbn-i Sina'ya göre, afyon kullanan kişinin bedeninde ve terinde afyon kokusu vardır. Gözleri çukura kaçmış, yüzü sararmıştır. Güç konuşur, dili tutulur, görmesi bozulu, yürümesi sarhoş gibidir. Kimi kez soğuk soğuk terler. Bu durum öldürücü olabilir. Bu belirtileri gözleyen İbn-Sina, hem afyona bağımlı olanların görüntüsünü, hem de yoksunluk belirtilerini ve bu belirtilerin öldürücü niteliğini vurguluyordu. Ayrıca İbn-i Sina bu belirtileri gösterenlerin tedavisi üzerinde de durmuş, afyona bağımlı olanlara bal suyu, sirkeli ada soğanı ve şarap verilmesini, kalın giydirilmesini, sıcak tutulmasını önermiştir (8,9).

İbn-i Sina'nın "Kanun fit Tıb" (Canon) kitabında hastalıklara ilişkin bilgi verilmiş, bunların tedavileri için bitkisel kökenli ilaçlar önerilmiştir. Bu kitap 18. yüzyıla kadar Avrupa'da tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur.

İbn-i Baytar (M.S.:1197-1248)

Endülüste yetişen, hekim eczacı ve doğa bilimcisi olarak ün yapmış olan İbn-i Baytar bitkilerden ve çeşitli maddelerden elde edilen ilaçlara ilişkin birçok kitap yayınlamıştır. Bunlar arasında en önemlisi "Besinlerin ve İlaçların Ayrıntılı Uygulamasını Toplayan Kitap" (Kitap al Cemi Müfredat al Edviye vel-Agdiye) adlı yapıtı. Çeşitli bitkilerden ve değişik maddelerden yapılan, yaklaşık bin dört yüz ilacın alfabe-

tik olarak Arapça adını yazıp, Farsça, Latince ve Berberi dilindeki karşılıklarını vermiş, ilacın yapılmasına ve kullanılmasına ilişkin ayrıntılı bilgi toplamıştır. Kitapta, bitkisel kökenli yaklaşık iki yüz ilaç arasında esrar, haşhaş ve afyonlardan yapılan en önemli ilaçlar içinde yer almıştır (9).

İbn-i Baytar, afyona ilişkin olarak da şu bilgileri vermiştir: "Afyon, haşhaştan elde edilir. Mercimek kadar yutulursa ağrıları dindirir, öksürüğü keser, uykuyu düzenler. Afyonun yararlı olması için, bu miktarda kullanılması gereklidir. Alınan miktar arttıkça, afyon yarar yerine zarar verir. Bu nokta çok önemlidir. Kullanırken dikkatli olmak gereklidir. Çok miktarda alınırsa, ölüme kadar giden ağır durumlar ortaya çıkar" (9).

Ebu Muhammed Bin Ahmet

XIII. yüzyılda yaşayan, Malagalı hekim Ebu Muhammed Abdullah Bin Ahmet, "İlaçları Ayrıntılı Olarak Toplayan Büyük Kitap" (Kitap el cami el-Kebir Fi-el Edviye el-Müfredat) adlı yapıtında "kunnab-ı hint" olarak tanınan bitkinin Mısır'da yetişen "al haşişe" ile aynı bitki olduğunu ileri sürmüş, bitkinin etkisine dair bilgi vermiştir. Mısır'da gezici dervişlerin (fukara) bu hapları, macunları kullandıklarını, uzun süre kullananlarda akıl hastalığı görüldüğünü belirtmiştir (9).

3- Osmanlı İmparatorluğu Dönemi:

Amirdovlat

Amasya Darüşşifasında XV. yüzyılda yaşayan hekimlik yapan Amirdovlat (1420-1496) İbn-i Baytar'ın yapıtlarından yararlanarak "Tıbbi Maddeler Sözlüğü" hazırlamıştır (9).

İbn-i Serif

XV. yüzyılda yaşayan, ünlü İslam hekimi İbn-i Şerif, "Yadigâr" adlı kitabında, sözünü ettiği afyonlu macuna "Macun-u Felâsife" (Filozoflar Macunu) adını vermiştir. Yazar, bu macunun içinde afyondan başka biber, hindistan cevizi, kuru üzüm, kırmızı üzüm, köknar, papatya çiçeği, papatya kökü, zencefil, zerdeçöp gibi maddelerin bulunduğunu, iştahı açtığını, sindirimi kolaylaştırdığını, ağrıları kestiğini belirterek bunun "mâddet-ül hayat" (yaşamı sürdüren) olduğunu belirtmiş, bu macundan fitil yapılabileceğine dikkati çekmiştir (8,9).

Şerafettin Ali Bin İlyas Sabuncuoğlu

Amasya Darüşşifası başhekimisi, Harzemiş XV. yüzyılda Zeynettin Bin İsmail-ül Cürcani'den çevirdiği "Zahire-i (Doğuşu, görünüşü) Herzemiş" adlı kitabın sonunda ve kendi yazdığı Mücerrebname" (Denemeler) kitabında Anadolu'da kullanılan bitkisel, hayvansal, madensel ilaçlara ilişkin bilgi vermiştir (4).

Nidai Efendi

XVI. yüzyılda hekimbaşı ve şair Nidai Efendi, 1566 yılında yazdığı "Menafî-ül Nas" (İnsanlara Yararlı Olanlar) adlı kitabında tıpta kullanılan ilaçlarla ilgili bilgi vermiş; özellikle frengi ve uyuz hastalığında kullanılan merhemlerin içerdiği maddeler ve yapıları üzerinde durmuştur (9,23).

Davut Bin Ömer

XVI. yüzyılda Osmanlı İmparatorluğu sınırları içinde bulunan Mısır ve Suriye'de hekimlik yapan Arap asıllı Davut Bin Ömer el-Antaki (1541-1599) "Tezkire-i Antaki" (Antaki'nin Kitabı) adlı kitabında bitkisel, hayvansal, maddesel kökenli ilaçların yapısı ve kullanım yerlerine ilişkin ayrıntılı bilgi vermiştir. Bu kitapta Mısır'da XIX. hatta XX. yüzyılda bile

etkisini sürdürmüştü; yedi kere basılmıştır (9).

Hayatizade Büyük Mustafa Fevzi Efendi

XVII. yüzyılda Hayatizade Büyük Mustafa Feydi Efendi "Risale-i Fezziyye-i Lugat-i Müfredat-i Tibbiye" (Tıpla İlgili Ayrıntılı Bilgi Veren Kitapçık) adlı kitabında, tıpta tedavi alanında kullanılan birçok ilacın Türkçe, Arapça, Farsça, Süryanice, Fransızca, İspanyolca, Latince karşılıklarını vermiş; yapılarını, etkilerini, özelliklerini, anlatmıştır (9).

Salih al Nasrullah

XVII. yüzyılda, Salih-al-Nasrullah'ın yazdığı "İnsan Bedenindeki Hastalıklarda Alınması Gerekli Önlemler" (Gayet al-Beyan-ı Tedbir- Beden al-İnsan) adlı kitapta, birçok hastalığın tedavisi için afyon önermiştir (9).

Salih Bin Nasrullah Bin Sellum

XVII. yüzyılda Salih Bin Nasrullah bin Sellum "Gayet-al-İtkan-ı Tedbir-i Beden al-İnsan" (İnsan Bedeninin Sağlığının Korunması Amaçları) ve Tıbb-i Cedid al Kimyayi" (Kimyasal Maddelerde Yeni Tıp Yaklaşımı) adlı kitaplarında bitkisel, hayvansal, maddesel kökenli ilaçlarla ilgili bilgi yer almıştır (9).

Muhammet Mümin Hüseyin Tankabuni

XVII. yüzyılda, Muhammed Mümin Hüseyin Tankabuni 1669 yılında, Farsça olarak yazdığı "Tuhfetü-1 Müminin" (İnananlara Armağan) adlı kitabında ilaçların yapısı ve kullanım alanlarıyla ilgili ayrıntılı bilgi vermiştir(8,9).

Ömer Şifahi

XVIII. yüzyılda Derviş Ömer Şifahi Paracelsus'tan "Cevher al Feri-fitib al Cedid" (Çağdaş, Yeni Tıpta Eşi, Benzeri Olmayan Değerler, Özellikler) adı altında yaptığı çeviride, basit ve birleşik ilaçların yapısına ve etkisine ilişkin bilgi vermiş, bunların yapılışını anlatmış, ayrıca Paracelsus'un kitabında yer alan aletlerden esinlenerek çizilmiş alet resimleri vermiştir.

Bu kitap, İslam Dünyasından "Yeni tıp" akımını başlatan önemli bir yapı taşı olmuştur (9).

Lofçalı Derviş Bey (M.S.:1859-1909)

Lofçalı Derviş Bey, Fransız ruh ve sinir hastalıkları hekimi Emanuel Regis'in "Precis de Medicine Mentale" adlı kitabını "Akıl Hekimliğinin Temeli" adı ile Türkçe'ye çevirmiştir (4). Bu kitap Türkçe yayınlanan ilk psikiyatri ders kitabıdır.

4- Cumhuriyet Dönemi:

Akil Muhtar Özden (M.S.:1877-1949)

İstanbul'da doğmuştur, 1930'lu yıllarda yayınladığı "Tıp Müfredatı, Farmakodinami ve Tedavi Dersleri" ders kitabında tıpta, tedavi alanında kullanılan 1200'den fazla ilaca ve maddeye yer vermiş; bunların farmakodinamik özelliklerini farmakognozisini, piyasa adlarını, biçimlerini, dozlarını ve uygulama alanlarını anlatmışlar.

Kitabın "Asap sistemine tesir eden ilaçlar" başlığı altında yer alan 270 sayfalık bölümünde halk tıbbında ve tıpta tedavi amacıyla kullanılan bütün bitkisel, madensel, hayvansal kökenli maddelere, ilaçlara, sentetik ve yarı sentetik ilaçlara yer verilmiştir (4,23).

Bu ilaçlar arasında sırasıyla; metil-etil klorür, kokain, benzokain, kloroform, eter, siklopropan, evipan, pentotal, kloral, paraldehid, barbitüratlar, afyon türevleri, morfin,

brom ve brom tuzları , atropin, skopolamin, fizostigmin ve eserin gibi ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar anlatılmıştır.

Raşit Tahsin Tuğsavul (M.S.:1870-1936)

Raşit Tahsin Beykoz'da doğmuştur. İstanbul'da 1920 yılında Arsak Garukyan Matbaası tarafından yayınlanan "Hasta Başında Akıl Hastalıkları Dersleri" (Seririyat-ı Akliye Dersleri) adlı büyük bir akıl ve sinir hastalıkları kitabı yazıp yayınlanmıştır (4).

Mustafa Hayrullah Diker (M.S.:1875-1950)

İstanbul Üsküdar'da doğmuştur, 1915 yılında "Akıl Hastalarında Adli Tıp" (Tababet-i Adliye-i Mecani) adlı ilk Türkçe adli tıp kitabını yayınlamıştır. 1930'lu yıllarda, "Sinir Hastalıkları" (Emraz-ı Asabiye) adlı iki cilt kitap yayınlamış; bunu Raşit Tahsin'le birlikte yayınladığı "Sinir Hastalıkları" ders kitabı; Neşet Ömer'le birlikte yayınladığı "Semiyoloji" kitabı izlemiştir.

Mustafa Hayrullah Diker, ayrıca, yabancı kaynaklı akıl ve sinir hastalıklarıyla ilgili kitapları ve yayınları Türkçe'ye çevirmiş, "Gazi İnkılabının Psikolojisi" adlı bir inceleme yayınlamıştır (4,9).

Fahrettin Kerim Gökay (M.S.:1900-1987)

Eskişehir'de doğmuştur. 1925 yılında "Ruh Hastalıkları (Psikiyatri)" adında eski yazı ile ilk kitabını yazmış, kitabı hocası Mazhar Osman'a sunmuştur. Kitabın ilk baskısı Mazhar Osman'ın önsözü ile yayınlanmıştır. Kitabın ikinci baskısı Kraepelin'e; üçüncü baskısı Raşit Tahsin'e sunulmuş, bu baskının yapılmasına destek olan "Tıp Fakültesi Talebe Cemiyeti"ne teşekkür yazısı konulmuştur (4).

Mazhar Osman Uzman (M.S.:1884-1951)

Dedeoğaç Sofulu bucağında, 1884 yılında doğmuştur. Eski yazı ile 1909 yılında "Tababet-i Ruhiye", yeni yazı ile 1936 yılında "Sinir Hastalıkları, 1941 yılında "Psychiatria" adlı kitapları yayınlamıştır.

Tablo 1'de, 1999 yılına dek ülkemizde yayınlanan psikiyatri ders kitapları, yazarları, kitabın adı, yayın yılı gösterilmiştir. Tablo 2'de 1999 yılına dek ülkemizde yayınlanmış psikofarmakoloji ile ilgili orijinal ya da çeviri kitapların bir listesi sunulmuştur.

Mazhar Osman Uzman'ın 1941 yılında yayınlanan "Psychiatria" adlı kitabında 1890'lı yılların sonunda Avrupa'da ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tedavisinde önerilen "uyku tedavisi"nin önemi anlatılmıştır. Rasim Adasal'ın 1955 yılında yayınlanan "Ruh Hastalıkları" kitabında; İhsan Şükrü Aksel'in 1959 yılında yayınlanan "Psikiyatri" kitabında, 1950'li yılların ikinci yarısında Avrupa'da çok kullanılan "Hibernasyon" tedavilerine yer verilmiştir. Bindokuzyüz elli yılların ikinci yarısından sonra yayınlanan bütün psikiyatri ders kitaplarında klorpromazin adı geçmiş ve ruhsal bozukluk ve hastalıklarda kullanım alanları üzerinde durulmuştur (2,3). Ayrıca, 1950'li yılların ikinci yarısına kadar yayınlanan bütün psikiyatri ders kitaplarında, güncel olarak Avrupa'da ve dünyada kullanılan afyon türevleri, bromürler, kloral hidrat, barbitüratlar ve benzeri ilaçlara ilişkin ayrıntılı bilgi verilmiş ve kullanım alanları belirtilmiştir.

5- Modern Türk Psikofarmakolojisinin Öncü Araştırmacıları ve Bazı Yayınları:

Aksel, 1954 yılında Türk Tıp Cemiyeti'nde verdiği bir

Tablo 1. 1999 yılına kadar yayınlanmış psikiyatri ders kitapları (soyadı sırasına göre)

Adasal R: Normal ve Anormal Cinsiyet ve Evlilik, Gürsoy Basımevi, Ankara, 1975
Adasal R: Psikonevrozlar, Örnek Matbaası, Ankara, 1955
Adasal R: Ruh Hastalıkları, Psikozlar. Örnek Matbaası, Ankara, 1955
Adasal R: Medikal Psikoloji, Minnetoğlu Yayınları, İstanbul, 1977
Adasal R: Normal ve Anormal Açından Psikososyal Yönleriyle Kişilik ve Karakter Portreleri, Minnetoğlu Yayınları, İstanbul, 1979.
Aksel İŞ: Psikiyatri, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 1959,
Arkan N: Semiyoloji, İzmir, 1968.
Arkonaç O: Psikiyatrik Semptomlar ve Sendromlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1987.
Çifter İ: Psikiyatri. Şenal Basımevi, Ankara, 1986
Çifter İ: Psikiyatri Açıklamalı ve Çoktan Seçmeli Soru ve Cevaplar, Hekimler Yayın Birliği; Ankara, 1991.
Dinçmen K: Dekriptif ve Dinamik Psikiyatri, Atlas Yayınevi, İstanbul, 1969.
Gökay FK: Ruh Hastalıkları, Başarı Basımevi, İstanbul 1939.
Köknel Ö: Genel ve Klinik Psikiyatri, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1989.
Sorias S: Mental Bozuklukların Sınıflandırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Bürosu, Bornova, İzmir, 1986.
Öztürk Ö: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Nurol Matbaacılık, Ankara 1988
Öztürk O: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 5. Basım, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
Psikiyatri: İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, İstanbul 1975.
Psikiyatri: İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1984.
Psikiyatri: İ.Ü.Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı , İstanbul, 1995.
Psikiyatri Ders Kitabı: İstanbul Üniversitesi Yayınları, Emek Matbaacılık, İstanbul, 1998.
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları: Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara, 1981.
Scully J.H: (Çeviri Editörü: Saygılı R) Psikiyatri, Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir, 1990.
Songar A: Psikiyatri, Gül Matbaası, İstanbul, 1971.
Songar A: Psikiyatri Psikobiyoloji ve Ruh Hastalıkları, Serhat Dağıtım, İstanbul, 1980.
Songar A: Temel Psikiyatri, Minnetoğlu Yayınları, İstanbul, 1981.
Sperry L, Gudeman JE, Blackwell B, Fallikner L: (Çeviren: Küey L) Psikiyatrik Olgu Formasyonları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1994.
Uzman MO: Psikiyatri, Kader Matbaası, İstanbul, 1941.
Yüksel N: Ruhsal Belirtiler, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1999.

Tablo 2. 1999 yılına kadar yayınlanmış psikofarmakoloji kitapları

Arkonaç O: Psikofarmakoloji ve Psikofarmakoterapi, Özal Matbaası, İstanbul, 1978.
Birsöz S, Turgay A: Psikiyatride İlaç Tedavisi, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
Breier A: (Çeviri Özdemir Ö): Şizofrenide Yeni İlaç Tedavisi, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998.
Ceylan ME: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri . 1. Şizofrenik, İstanbul, 1993.
Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carrol JA: (Çeviren: Saygılı R, Bayraktar E) Lityum Ansiklopedisi, İzmir, 1988.
Köknel Ö: Psikiyatride İlaçla Tedavi, Bozak Matbaası, İstanbul, 1965.
Köknel Ö: Klinik Psikofarmakoloji, Bozak Matbaası, İstanbul, 1981.
Poldinger W: (Çeviren Tuncer S): Psikofarmakoterapi, Roche Yayınları, Yenigün Matbaası, İstanbul, 1977.
Schatzberg AF; Cole JO: (Çeviri editörü : Saygılı R): Pratik Klinik Psikofarmakoloji, İzmir, 1988.
Tuğlular İ: Psikofarmakoloji, Mas A.Ş. Matbaası, İzmir, 1985.
Tuncer Ö: Psikiyatride Biyolojik Tedavi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1989.
Yüksel N; Köroğlu E: Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji , Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1991.
Yüksel N: Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji , Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998.

konferansta klinikte yatan 21 vak'ada klorpromazinle yapılan hibernasyon tedavisinden elde edilen sonuçları bildirmişdir (2). Bu konferans "Psikiyatride Hibernasyon Tedavisi" başlığı altında Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası'nın 1954 yılında çıkan 12. sayısında yayınlanmıştır (1). Aksel, 1956 yılında bu alanda yaptığı araştırma ve çalışmalarını geliştirip derinleştirmiş, bunlara hayvan deneylerini de eklemiş Fransa'da yayınlanan "Encephale" dergisinin 1956 yılındaki özel sayısında "Etude clinique et Experimentale de l'Hybernotherapie" başlığı altında yayımlanmıştır (3). Bu yayın 1961 yılında Fransa'da yayınlanan Delay ve Deniker'in "Methodes Chimiotherapie en Psychiatrie" kitabında yer almıştır (37). Bu yayında klorpromazinin ruhsal bozukluk ve hastalıklardaki etkisi üzerinde durulmuş, kedilerde ve tavşanlarda yapılan deneysel araştırmalar ve histopatolojik incelemelerle etki yeri ve biçimi araştırılmıştır. Histopatolojik incelemelere göre: klorpromazinin beyin kabuğunun altında bulunan bölgelerde, gangliyon hücreleri üzerinde etkili olduğu, hü-

relerde geçici ve kalıcı olarak işlevsel ve yapısal değişiklikler yaptığı belirtilmiştir.

Dağyolu ve arkadaşları 1954 yılında "Psikiyatrik sendromlarda nöroleptik tedavisi" başlığı altında Acta Neuropsychiatria dergisinin Ocak, 1954 sayısında, klorpromazinle yapılan tedaviden alınan sonuçları yayımlamışlardır (7). Bu yayında, değişik ruhsal hastalık tanısıyla klinikte yatan üç hastada klorpromazin tedavisiyle elde edilen sonuçlar bildirilmiştir. Köknel ve arkadaşları (11), 1958 yılında "Depresif sendromlarda tofranil ile alınan neticeler" başlığı altında bir bildiri sunmuşlar daha sonra 1959 yılında Tıp Dünyası dergisinde bu bildiri yayınlamışlardır. Bu yayında depresyon tanısı konulmuş olan hastalara ağızdan verilen tofranil ile alınan iyi sonuçlar belirtilmiştir.

Urgancıoğlu 1958 yılında "Meprobamate'nin farmakolojik hassaları ve klinik kullanım yerleri ve elektroşok" başlıklı uzmanlık tezi ile ülkemizde yatıştırıcılarla ilgili ilk araştırmayı yapmıştır.

Tükel, 1961 yılında "Yeni bir nöroleptik Librium" başlığı altında benzodiazepin türevlerinden klordiazepoksitin (Librium) psikonevrozlar ve epilepsi vakalarında etkinsini incelemiş, sonuçları 1961 yılında Tıp Dünyası dergisinde yayınlamıştır (25). Köknel, 1962-1963 yılları arasında bir yıl süreyle, Milano'da "Universita degli Studi di Milano, Clinica Psichiatrica"da Profesör L.C.Cazzullo'nun yanında psikotrop ilaçların laboratuvar ve klinik araştırmalarına katılmıştır. Köknel 1966 yılında ilk kez birçok ülkeyle birlikte Thiothixene (Navane) le klinik araştırma sürdürmüş, alınan sonuçlar dereceli ölççeklerle değerlendirilmiş, "Clinical trials with thiothixene" başlığı altında 1968 yılında "Diseases of Nervous System" dergisinde yayınlanmıştır (13). Köknel ve arkadaşları, 1966 yılında nöroleptiklerin ortalama tedavi dozlarını hedef belirtiler üzerinde etkili olan ve ilk ekstrapiramidal belirtiyeye yol açan ortalama dozları saptamışlardır. Ayrıca, ekstrapiramidal yan etkilerin sıklığı ve tipi ile klinik etkinlik arasındaki bağlantı irdelenmiştir (12). Bu araştırma, 1966 yılında toplanan IV. Dünya Psikiyatri Kongresinde sunulmuş ve kongre kitabında yayınlanmış olup, büyük ilgiyle karşılanmıştır (12).

Köknel, 1969 yılında nöroleptiklerin ortalama tedavi dozlarının sınırları içinde temel nöroleptik etkinlikleri dışında, antipsikotik, yatıştırıcı, kaygı gideren, duygusal donukluğu kaldıran etkilerinin olduğunu saptamış, nöroleptik seçiminin, ruhsal bozukluk ve hastalıklarda ortaya çıkan hedef belirtilerle, nöroleptik ilacın etkili olduğu belirtilere göre yapılmasını önermiştir (14). Bu araştırma, Liege'de 1969 yılında, bütün dünyada psikofarmakoloji ile ilgilenen yüz delegenin bir araya geldiği "Symposium of Neuroleptics" de sunulup tartışılmış, aynı yıl yayınlanan "Proceeding of Symposium on Neuroleptics"de yer almıştır (14). "International Journal of Psychiatry", 1969 yılında Köknel'den nöroleptiklerin klinik etkinliği ile ekstrapiramidal yan etkileri arasındaki bağlantıya ilişkin görüşlerini belirten bir yazı istemiştir. Yazı, 1969 yılında aynı dergide yayınlanmış (15), ilgiyle karşılanmış, Köknel'in konuyla ilgili görüşleri, 1970 yılında yayınlanan "Modern Problems of Pharmaco-Psychiatry" kitabında yer almıştır (16). Köknel, 1970'li yıllardan sonra psikotrop ilaçlarla ilgili olarak yaptığı bütün yayınlarda ilaç seçiminde, etkili dozun belirlenmesinde, yan etkilerin niteliğinde ve niceliğinde kültürel ortamın önemini vurgulamıştır (22). TÜBİTAK 1973 yılında "Türkiye'de İlaç Suistimali" konulu sempozyumunda Köknel'in ruhsal bozukluklarda ve hastalıklarda psikotrop ilaçların etkinliğinde, yan etkilerin niteliğinde ve niceliğinde kültürel ortamın önemine ilişkin görüşlerine yer vermiştir (18). Bu görüşler, 1975 yılında yayınlanan "Transcultural Neuropsychopharmacology" kitabında anlatılmış; 1981 yılında yayınlanan "Klinik Psikofarmakoloji" kitabında toplu olarak verilmiştir. Ancak, 1980'li yıllardan sonra yayınlanan psikiyatri, psikofarmakoloji kitaplarında; psikotrop ilaçlarla ilgili olarak yayınlanan araştırmalarda, çalışmalarda, derlemelerde, makalelerde yer almamış, kaynak olarak kullanılmamış, tartışılıp eleştirilmemiştir (21). Oysa, editörlüğünü Heinrich'in yaptığı, Springer Verlag yayinevi tarafından 1990 yılında yayınlanan "Leitlinien Neuroleptischer Therapie" adlı kitapta da Köknel'in "Kültürlerarası Psikofarmakoloji" görüşü "Kulturelle faktoren bei der behandlung schizophrener mit neuroleptika" (Sayfa 185-195) başlıklı yazıda yer almış, ilgiyle karşılanmıştır (22).

6- Türkiye'deki İlk Psikofarmakoloji Derneği:

İstanbul'da 1969 yılında "Türk Nöropsikofarmakoloji Ce-

miyeti" kurulmuştur. Kurucu üyeler, Prof. Dr. Necmettin Polvan'ı başkanlığa, Prof. Dr. Turan İtli'yi ikinci başkanlığa, Prof. Dr. Özcan Köknel'i Genel Sekreterliğe Dr. Kayıhan Aydoğmuş'u muhasipliğe, Dr. Özgür Polvan'ı üyeliğe atamıştır. Dernek, 1971 yılına kadar işlevini sürdürmüş, ancak genel kurullarını düzenli biçimde sürdürmediği için, 1971 yılında işlevine son vermiş ve parasını, mallarını, belgelerini Türk Nöropsikiyatri Derneği'ne devretmiştir. Dernek, işlev yaptığı yıllar içinde ülkemizde psikofarmakoloji alanında yapılan yayınları derlemiş, Nöropsikiyatri Derneğiyle ortak toplantılar düzenleyerek psikofarmakoloji alanında yapılmış araştırma ve çalışmaların sunulmasına, eleştirilip tartışılmasına olanak sağlamış, bu alanda araştırma ve çalışmaların artmasında öncülük etmiştir. Türk Nöropsikofarmakoloji Cemiyeti, 18-21 Ağustos 1970'de, İstanbul'da "Kültürler Arası Nöropsikofarmakoloji Sempozyumu" (Symposium of Transcultural Aspects of Neuropsychopharmacology) adıyla uluslararası bir toplantının yapılmasını sağlamıştır. Bu toplantıya yüzden fazla yabancı ve aynı sayıda yerli yaklaşık iki yüz delege katılmıştır (4).

7- Öncü Psikofarmakoloji Yayınlarının Genel Değerlendirilmesi:

Nöro-Psikiyatri Arşivi'nde 1972 yılında Köknel ve Okyay, "Türkiye'de psikofarmakoloji alanında yapılan çalışma ve yayınların kritiği" başlıklı araştırmada 1954-1970 yılları arasında, ülkemizde psikotrop ilaçlarla ilgili olarak 205 yayın yapıldığı saptanmış ve yayınlar araştırma, çalışma, derleme, makale olarak ayrılıp değerlendirilmiştir (17). İkiyüzbeş yayından 71'i bir ilaç firmasının ilacıyla ilgili yarışmaya katılan araştırmalar olup, 1954-1970 yılları arasında 134 yayın yapıldığını kabul etmek gerekir. Nöro-Psikiyatri Arşivi'nde, 1978 yılında; Köknel, "Türkiye'de psikiyatrik araştırmaların durumu" başlıklı araştırmada, 1970-1974 yılları arasında, beş yıl içinde ülkemizde psikiyatri alanında yayınlanan 488 araştırma, çalışma, derleme ve makaleden 83'ünün psikotrop ilaçlarla ilgili olduğunu saptamış ve yayınları araştırma, çalışma, derleme, makale olarak ayırıp değerlendirmiştir (21). Bu iki araştırmanın sonuçlarına bakarak, 1954-1970 yılları arasında, yılda ortalama 8-9; 1970-1974 yılları arasında, yılda ortalama 17-18 araştırma çalışma, derleme, makale yayımlandığı kabul edilebilir. Öte yandan, 1960'lı yıllardan beri ülkemizde yayınlanan başlıca psikiyatri dergilerinde, ulusal kongrelerde ve bahar sempozyumlarında psikofarmakoloji ile ilgili araştırmalar, çalışmalar, derlemeler, makaleler gözden geçirilerek bu alanda yapılan yayınlara ilişkin daha doğru sayılar elde edilebilir.

Tablo 3'de ülkemizde yayınlanan başlıca psikiyatri dergileri, dergilerin ilk yayın yılı, 1999 yılına kadar yayınladıkları sayılar, psikofarmakolojiyle ilgili yayın sayısı, bu yayınlarda yer alan toplam yerli ve yabancı kaynaklar yer almıştır. Bunlara ek olarak Tablo 4'de 1999 yılına kadar yapılan ulusal psikiyatri kongrelerinin ve bahar sempozyumlarının başlangıç yılı, psikofarmakoloji yayınlarının sayısı, yerli ve yabancı kaynak sayısı gösterilmiştir.

Listelerin gözden geçirilmesi sonucunda, 1960'lı yıllardan günümüze kadar ülkemizde yayınlanan psikiyatri dergilerinde, ulusal kongrelerde ve bahar sempozyumlarında, psikofarmakoloji alanında, yaklaşık olarak 1000'den fazla yayın yapıldığı kabul edilebilir. Dış ülkelerde yayınlanan dergilerde, ülkemizde yayınlanan ancak gözden geçirme olanağı bulunmayan dergilerde, Anadolu Psikiyatri günleri ve değişik adlarla ve amaçlarla yapılan toplantılarda psikofarmakoloji ile ilgi-

Tablo 3. Ülkemizde yayınlanmakta olan dergilerde çıkmış psikofarmakoloji yayın ve kaynak sayıları (1999 yılına kadar)

DERGİ ADI	Derginin Başlangıç Yılı	Çıkan Dergi Sayısı	Psikofarmakoloji ile ilgili Yayın Sayısı	Yabancı Kaynak	Yerli Kaynak
Symposium- Yeni Symposium	1963	144	200	8000	200
Nöropsikiyatri Arşivi	1964	144	300	10000	250
Düşünen Adam	1987	48	30	1000	50
Türk Psikiyatri Dergisi	1989	40	50	1200	80
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni	1990	24	40	1000	50
Psikiyatri Bülteni	1992	18	15	500	20
3PDergisi	1993	18	15	700	30
Toplam			650	21500	680

Tablo 4. Psikiyatri ile ilgili ülkemizde düzenlenen ulusal kongrelerde yapılan sunumlar (1999 yılına kadar)

TOPLANTILAR	Başlangıç Yılı	Toplantı Sayısı	Yayın Sayısı	Yabancı kaynak	Yerli Kaynak
Ulusal Psikiyatri Kongreleri	1964	35	370	15000	400
Bahar Sempozyumları	1997	3	30	300	50
Toplam		38	400	18000	450

li araştırma, çalışma, derleme ve makale sayısının yaklaşık 150-200 adet olduğu düşünülürse ülkemizde 1999 yılına kadar psikofarmakoloji alanında yaklaşık 1000-1200 yayın yapıldığı kabul edilebilir. Bu sayı, psikofarmakoloji alanında yılda ortalama 20-25 yayın yapıldığını ve 1970'li yıllardan sonra, yayın sayısında artma, hatta sıçrama olduğunu gösterir. Burada, önemle üzerinde durmak istediğim yayınların sayısı değil, biçimi ve içeriğidir. Yayınlarda kullanılan yabancı ve yerli kaynak sayısı içeriği etkileyen önemli bir sorunu ortaya koymaktadır. Yayınlar gözden geçirilip kaynaklar tarandığında 1000 yayında yaklaşık 40.000 yabancı kaynağın kullanılmasına karşın ancak, 1100 yerli kaynak yer almıştır. Yerli kaynak kullanma oranı %2-3 olup, bu oran, araştırmaların ırksal, toplumsal, kültürel özelliğini gölgelemekte, ayrıca yazarların yerli kaynaklardan haberdar olmadan ya da yerli kaynakları dikkate alıp değerlendirmeden araştırma, çalışma, derleme yaptıkları ve makale yazdıkları izlenimini vermektedir. Psikofarmakolojinin ırklar ve kültürlerarası bir olgu olduğu, her toplumun ve kültürün kendi özelliklerine göre farklı etkiler, yan etkiler, toksik etkiler olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

8- Psikofarmakoloji Kitapları:

Ülkemizde ilk psikofarmakoloji kitabı 1965 yılında Köknel tarafından "Psikiyatride İlaçla Tedavi" adıyla yayınlanmıştır.

Kaynaklar

1. Aktin E. (Çeviri) Chlorpromazine. Tıp Dünyası 1954;10:2217-2228.
2. Aksel İŞ. Psikiyatride hibernasyon tedavisi. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası 1954;12:2-7.
3. Aksel İŞ. Etude clinique et experimentale de l'hybernotherapie. Encephale 1954;226-271.
4. Aksel İŞ. Türk psikiyatri tarihine bakış. Nöro-Psikiyatri Arşivi 1978;8:181-184.
5. Baytop T. Eczacılığın Babası Bergamalı Galenos. Wyeth Kültür Dizisi, İstanbul, 1977.
6. Baytop T. Eczane'den Eczaneye. Bayer Türk Yayını, İstanbul, 1995.
7. Dağyolu K, Noyan B, Özaydın S, Beygo V, Özek M. Neuroleptics therapies in psychiatric syndromes. Acta Neuropsychiatrica 1954;1-2:4-10.
8. Demircan A. Mısır Çarşısı Droğları. Sermet matbaası, İstanbul, 1975.

9. Gürkan Kİ. Türkiye'de Hekimliğin Batı'ya Dönüşü, Yenilik Basımevi, İstanbul, 1967.
10. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1976.
11. Köknel Ö, Özcan H, Görgün G. Depresif sendromlarda tofranil ile alınan neticeler. Tıp Dünyası 1959;9:801-804.
12. Köknel Ö, Polvan Ö, Aydoğmuş K. The importance of drug-induced-side-effects in psychiatric prognosis and in the choice of neuroleptics, Proceeding of the IV. World Congress of Psychiatry 1966;3:2129-2132.
13. Köknel Ö. Clinical trials with thiothixene. Diseases of Nervous System 1968;29:754-759.
14. Köknel Ö. Occurrence des effets secondaires au cours du traitement par des neuroleptiques. Proceeding of Symposium on Neuroleptics, Liege: 1969:189-196.
15. Köknel Ö. Clinical effectiveness of psychotropic drug induced side-effects, International Journal of Psychiatry 1969;5:297-301.
16. Köknel Ö. Clinical effectiveness of neuroleptics Pharmacopsychiatry 1970;4:148-150.
17. Köknel Ö, Okyay D. Türkiye'de Psikofarmakoloji alanında yapılan çalışma ve yayınların kritiği, Nöro-Psikiyatri Arşivi 1972;1:3-20.
18. Köknel Ö. Psikotrop ilaçların seçimi ve yan etkileri, TUBİTAK Sempozyumu, Ankara:1973:48-50.
19. Köknel Ö. Effectiveness of neuroleptics on target symptoms. Transcultural Neuropsychopharmacology. Bozat Matbaası, İstanbul: 1975;343-351.
20. Köknel Ö, Yazıcı O. Yaşam-bilimsel çözümlerde davranış, Bozak Matbaası, İstanbul, 1977.
21. Köknel Ö. Türkiye'de psikiyatrik araştırmaların durumu. Nöro-Psikiyatri Arşivi 1978;1-2:1-28.
22. Köknel Ö: Kulturelle faktoren bei der Behandlung schizophrener mit neuroleptika Springer-Verlag Berlin 1990:185-195.
23. Köknel Ö: Kötü Ruhtan Ruh Sağlığına, Afla Yayınevi, İstanbul 1998.
24. Özden AN. Tıp Müfredatı Farmakodinami ve Tedavi Dersleri, 6. baskı, Marifet Basımevi, İstanbul, 1948.
25. Tükel K. Yeni bir ilaç Librium. Tıp Dünyası 1961;402-175-181.
26. Ünat EK. Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, İstanbul, 1988.
27. Arieti S. American Handbook of Psychiatry, Basic Inc., New York, 1975.
28. Pichot F. A century of psychiatry, Roche Yayınları, Basel, Paris, 1983.
29. La Psychiatrie Dans le Monde, Encyclopedic Medico-Chirurgicale, Supplement, Paris, 1955.
30. Meltzer YH. Psychopharmacology, The Third Generation of Progress, Raven Press, New York, 1987.
31. Menninger C. The Vital Balance, The Viking Press, New York, 1967.
32. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2nd edition. Wilkins, Baltimore, 1975.
33. Ey H, Bernard P, Birset CH. Manuel de Psychiatrie, Masson et Cie, Paris, 1974.
34. Freeman H, Berrios GE. 150 Years of British Psychiatry. The Alhorne Press, London, 1996.
35. Gelder M, Gath D, Mayou R. Oxford Textbook of Psychiatry, Oxford Medical Publications, Oxford, 1989.
36. Giraud P. Psychiatric Generale, Librairie de François, Paris, 1956.
37. Delay J, Deniker P. Methodes Chimiotherapie en Psychiatrie, Masson, Paris, 1961.
38. Ammar S. En Souvenir de la Medicine Arabe, Bascone-Musent, Tunis, 1965.
39. Ban TA, Healy D, Shopter E. The Rise of Psychopharmacology and The Story of CINP Animula Publishing House, Budapest, 1998.
40. Bernstein JG. Handbook of Drug Therapy in Psychiatry Mosby Library, St Louis, 1995.