

KAFEİNİN MAKSİMAL KONVÜLSİF NÖBET ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dr.M.Emin CEYLAN (*) Dr.Mesut ÇETİN (**) Dr.Hüseyin ÖZÖĞRETMEN (***)

ÖZET

Kafeinin bütün etkileri bilinmekle beraber, aşağıdaki bazı etkilerinin psikiyatrik belirtilerle ilgili olduğu bilinmektedir: 1) Norepinefrin sekresyonunda anlamlı bir artış, 2) Dopamin başta olmak üzere merkezi kateşolamin postsinaptik reseptörlerde duyarlılık artışı, 3) Adenozin ve diğer pürinlerin merkezi etkilerinin inhibisyonuyla, benzodiazepin resetörlerinin kompetitif antagonizması. Antikonvulsan olarak kullanılan benzodiazepinlerle adenozin arasında bir bağlantı olduğu ve kafeinin de konvulsan etkilerinin olduğu bilinir. Biz bu çalışmada kafeinle EKT arasındaki ilişkiyi araştırdık ve kafeinin özellikle ilk 4 EKT' de manik hastalarda konvülsif eşiği düşürdüğünü tesbit ettik.

Anahtar Kelimeler: Kafein, Elektrokonvülsif Tedavi, Manik Bozukluk
Kli. Psikofarmakol. I:1 (47-50) 1990

SUMMARY

Effect of Caffeine on Maximal Convulsive Seizure

Neuropharmacological effects of caffeine are not completely clarified but the following effects undoubtedly contribute to psychiatric manifestations: 1) a significant increase in norepinephrine excretion, 2) sensitization of central catecholamine postsynaptic receptors, particularly those for dopamine, and 3) inhibition of the CNS effects of adenosine or other endogenous purines, or competitive antagonism of naturally occurring benzodiazepine receptors. Given the tentative relationship between adenosine and the BZs, the latter of which are used as anticonvulsants, and the fact that caffeine have convulsant activity. In this study we investigated the relation between caffeine and electricshock the convulsive threshold especially in first 4 Electric shock treatments.

Key Words: Caffeine, Electroconvulsive Therapy, Manic Disorder
Bull.Clin.Psychopharmacol I:1 (47-50) 1990

GİRİŞ

Kafein farmakolojik olarak trimetil ksantin türevidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) stimülasyonunda rol oynayan formu, 1 pozisyonundaki metile formudur. Buna karşılık 3 pozisyonundaki metile formu diürezde rol alır. Enjeksiyondan birkaç dakika sonra dokularca absorbe edilir ve 30 -40 dakika sonunda plazmada en yüksek seviyesine ulaşır. Yarılanma zamanı 3.5 saat kadardır.

Nörofarmakolojik olarak değişik etkileri vardır : Kalsiyum metabolizmasında, dopamin reseptörlerinin duyarlılık artışında, c-AMP ve c-GMP'nin etkilerinin değiştirilmesinde, norepinefrin ekskreksiyonunun artırılmasında, adenozin ve diğer pürinlerin merkezi etkilerinin inhibisyonunda, benzodiazepin reseptörlerinin kompetitif antagonizmasında yer alır (1,2). Bu son nokta önemlidir. Çünkü benzodiazepinler antikonvulsan etkilerini GABA'nın inhibitör etkisini artırarak gerçekleştirirler (3,4). Kafeinin de benzodiazepin

reseptörleriyle kompetitif antagonizma şeklindeki etkileşimi nedeniyle doğrudan konvülsif etkisi olacaktır. Ayrıca yine benzodiazepin reseptörleri, iozin, hipoksantin ve adenozin gibi endojen pürinlerle etkileşim içindedir ve bu endojen pürinler kimyasal olarak kafeinle ilişkilidirler (1).

Öte yandan kafeinin diürez, huzursuzluk, hiperaktivite, iritabilite ile giden ve sıklıkla karşılaşılan nörotoksik etkileri söz konusudur (5,6,7). Kafein bir yandan konvülsif eşiği düşürerek uzun süreli Elektrokonvülsif Tedavi (EKT) uygulamasında Maksimal Konvülsif Nöbet (MKN) için gerekli minimum elektrik enerjisini düşürerek EKT'nin yarattığı hafıza ve oryantasyon bozukluklarını en aza indireceği varsayılabilirken, diğer yandan da doğrudan kendisinin yukarıda bahsedilen toksik etkileri nedeniyle EKT'nin yarattığı etkileri artırma potansiyeli bulunmaktadır. Kafeinin bu iki yönlü etkisi nedeniyle EKT uygulanan manik hastalarda bir gruba kafein uygulaması yapılarak, bir gruba da yapılmayarak aradaki farklılık oryantasyon, görsel ve verbal hafıza testleriyle değerlendirildi.

(*) Psikiyatri Doçenti, G.A.T.A. Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

(**) Psikiyatri Yard.Doçenti, G.A.T.A. Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

(***) Psikiyatri Uzmanı, Gümüşsuyu Askeri Hastanesi

GEREÇ VE YÖNTEM

DSM-III-R tanı kriterlerine uyan bipolar afektif hastalık-manik epizod tanısı almış hastalar iki ayrı guruba ayrılmıştır (8). Grup I Hastalar: Toplam 10 kişidir. Beşi kadın, beşi erkek hastadır. Yaş ortalamaları 29,2, yaş aralığı 25-39 dur. Hastalar bilateral EKT almışlardır. Hastalara EKT'den önce kafein uygulaması yapılmıştır. Grup II Hastalar: Toplam 9 kişidir. Yaş ortalaması 30,1 dir. Yaş aralığı ise, 42-26 dir. Hastalar bilateral EKT almışlardır. EKT'den önce kafein uygulaması yapılmamıştır. Hastaların dördü kadın, beşi erkektir. Hastaların hiçbirisinde fiziksel bir hastalık tesbit edilmemiş ve her hastaya EKT uygulaması uygulanmıştır.

EKT uygulaması her hasta için önce 30 J ile başlatılmış, eğer hasta bu değerde maksimal konvülsif nöbet (MKN) geçirmemişse 40 J, yine MKN görülmemişse 50 J, yine MKN görülmemişse 60 J değerinde EKT uygulaması yapılmış ve eğer yine MKN görülmemişse hasta çalışmadan çıkartılmıştır. Hastalara bütün EKT uygulamaları bir saniye süreli ve 0 saniye yükselimli biçimde yapılmıştır.

Bilateral EKT uygulaması standart bifrontal elektrot yerleşimli olarak yapılmıştır.

Kafein verilen hastalarda kafein 500 mg. IV olarak toplam 1 dakikalık süre içinde yavaş infüzyon biçiminde uygulanmıştır. Kafein verilmeyen hastalara aynı süre içindeki serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır.

Hastaların oryantasyon tespitleri MKN'in bitiminden sonra "Ben kimim?", "Burası neresi?", "Hangi gündeyiz?" soruları birer dakikalık aralıklarla sorularak yapılmıştır.

Hastalara ilk EKT'nin başladığı gün sabah saat 09.00 da yarım saat arayla önce BENTON sonra da FRAISE KELİME TESTLERİ uygulanmıştır.

Hastalara o sabah kahvaltı verilmemiş ve saat 11.00 de standart bilateral EKT uygulaması yapılmış ve her EKT den sonra öğleden sonra saat 17.00 de tekrar BENTON ve FRAISE KELİME TESTLERİ uygulanmıştır. Ancak anılan testler 2., 4., 5. EKT lerden sonra uygulanmıştır.

Böylece her hastanın geçirdiği MKN için gerekli minimum elektrik enerjisi oryantasyon durumu ve EKT'den sonraki psikometrik testlerdeki konsantrasyon durumu tesbit edilmiştir. Ayrıca her hastanın herbir MKN süresi de her uygulamasından sonra tesbit edilmiştir.

BULGULAR :

Grup 1 ve Grup 2'ye ait değerler Tablo 1 ve 2'de topluca özetlenmiştir.

	Benton Test Skoru	Fraise Kelime Testi Skoru	MKN için gerekli minimum elektrik enerjisi	MKN süresi	EKT ' den sonra oryantasyonun düzleme süresi		
					Kişi	Yer	Zaman
EKT ' den önce	5,5	- 8	-	-	-	-	-
1. EKT ' den sonra	7,5	- 11,7	33 j	41,9 sn	7,3 dk	7,4 dk	9,7 dk
2. EKT ' den sonra	-	-	32 j	42 sn	10 dk	10,4 dk	12,9 dk
3. EKT ' den sonra	8,1 P<0,001	-8,6 P<0,001	35 j	48 sn	10 dk P<0,001	11 dk P<0,001	12,5 dk P<0,001
4. EKT ' den sonra	-	-	33 j	41,9 sn	11,7 dk	12,5 dk	13,5 dk
5. EKT ' den sonra	-	-	39 j	41 sn	10,2 dk	10,2 dk	13,3 dk
6. EKT ' den sonra	10,9	-1	39 j	42,7 sn	11,8 dk	12,4 dk	14,4 dk

Tablo 1 : Kafein uygulaması yapılmış grup 1 vakalarının toplu sonuçları. (Ortalama değerler)

	Benton Test Skoru	Fraise Kelime Testi Skoru	MKN için gerekli minimum elektrik enerjisi	MKN süresi	EKT ' den sonra oryantasyonun düzelme süresi		
					Kişi	Yer	Zaman
EKT ' den önce	5	- 12,1	-	-	-	-	-
1 . EKT ' den sonra	6	- 13,3	34 J	42,4 sn	8 dk	9 dk	10,5 dk
2 . EKT ' den sonra	-	-	45 J	40,4 sn	9 dk	9,7 dk	10,5 dk
3 . EKT ' den sonra	7,2	- 11	40 J	43,1 sn	8 dk	9 dk	11 dk
4 . EKT ' den sonra	-	-	41 J	42 sn	9,7 dk	10,2 dk	11,5 dk
5 . EKT ' den sonra	-	-	43 J	40 sn	11,5 dk	10,5 dk	12,5 dk
6 . EKT ' den sonra	9,8	-2,5	41 J	39 sn	12 dk	11,5 dk	13 dk

Tablo 2 : Kafein uygulaması yapılmamış . grup 2 vakalarının toplu sonuçları. (Ortalama değerler)

TARTIŞMA

Bulgulardan görüldüğü üzere kafein uygulaması yapılmış grup 1 hastalarda 6. EKT' de gerekli olan minimum elektrik enerjisi miktarı grup 2' ye göre daha düşük kalmaktadır (Grup 1 hastalarda 39 J , grup 2 hastalarda 41 J). Ancak bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır ($p > 001$) Öte yandan, her bir grubunkendi içindeki ilk EKT ve son EKT de gerekli olan minimum elektrik enerji miktarlarının kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığı vardır. ($p < 001$). Bu demektir ki, kafein manik hastalarda MKN için gerekli minimum elektrik enerjisi miktarını yeterli ölçüye düşürememektedir. Ancak grup 1 hastalarda ilk 4 EKT de gerekli minimum elektrik enerjisi bakımından herhangi bir farklılık oluşmamaktadır (Bkz. Tablo 1). Buna karşılık grup 2 vakalarda bu farklılık hemen 2. EKT' de oluşmaktadır (Bkz. Tablo 2). Bu durum kafeinin ilk uygulamaları sırasında konvülsiyon eşliğini düşürdüğü ancak daha sonra kafeinin bu etkisine karşı tolerans geliştiğini doğrular. Çünkü grup 1 vakalarda ilk 4 EKT sırasında MKN için gerekli minimum enerji 32 - 35 J arasında iken 5 ve 6. EKT lerde' bu değer birden 39 J değerine yükselmektedir (Bkz. Tablo 1). Muhtemelen bu değer EKT sayısı arttıkça da yükselecektir. Ancak bu çalışmada EKT sayısı etik kaygılarla 6'da sonlandırılmıştır.

EKT' den sonraki oryantasyon düzelme sürelerine bakıldığında ise grup 1 vakalarda ilk EKT ile son EKT' den sonraki oryantasyon düzelme süreleri arasında anlamlı bir farklılık vardır (Bkz. Tablo 1). Bu kafein uygulanan grupta or

yantasyonun geri dönmesi için gerekli olan sürenin giderek daha da uzaması demektir. Bu durum kafeinsiz grup 2 hastalarda gözlenmemiştir. Buradan kalkarak kafeinin EKT ile birlikte nörotoksik bir etki yaratabileceği sonucuna dikkat çekmek gerekir. Ancak eğer varsa böyle bir toksik etkinin geçici olduğunu söyleyebiliriz. Çünkü EKT uygulamalarının dan 6 saat sonra değerlendirilen BENTON ve FRAİSE KELİME test skorları hem 1. hem de 2. grupta EKT' den önceki değerleri ile 6. EKT den sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 001$). Daha da önemlisi EKT den önceki grup 1 vakalardaki Fraise Kelime Testi skorları ile ilk EKT den sonraki skorlar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Aynı şey Benton skorları için de geçerlidir. Eğer toksik bir etki uzun süreli olarak söz konusu olsaydı, hastaların EKT' den önceki skorlarına göre ilk EKT' den sonraki skorlarında (Benton ve Fraise testleri EKT den 6 saat sonra uygulandığı hatırlanmalıdır) çok daha başarısız olmaları gerekirdi. Sonuç olarak kafein EKT ile birlikte uygulandığında nörotoksik bir etki yaratmış, ancak bu uzun süreli olmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Greden JF : Caffeine and Tobacco Dependence in Comprehensive Textbook of Psychiatry / IV Kaplan HI, Sadock BJ (Eds) Vol 1 Williams and Wilkins / Baltimore London 1985, pp.1024-1033
- 2) Dragunov M : Adenosine, the Brain's Natural Anticonvulsant? Trends Pharmacol.Sci. 6 : 128 - 129, 1986
- 3) Sigel E, Bannard RA : A Gama-Aminobutyric Acid / Benzodiazep-

pine Receptor Complex from Bovine Cerebral Cortex. J. Biol. Chem. 259:7219-7223 1984

4) Barker JL, Owen DG : Electrophysiological Pharmacology of GABA and Diazepam in Cultured CNS Neurons In : Benzodiazepine GABA Receptors and Chloride Channels, Structural and Functional Properties, Olsen RW, Venter JC (Eds). Alan Liss, New York 1986, pp. 135-165

5) Goldstein a, Kaizer S : Psychotropic Effects of Caffeine in Man 111 A Questionnaire Survey of Coffe Drinkers and its Effects in A Group of Housewives. Clin. Pharmacol. Ther. 10:477, 1969.

6) Greden JF : Anxiety and Depression Associated with Caffeinism Among Psychiatric Inpatients Am. J. Psychiatry 135:963, 1978.

7) Greden JF : Anxiety or Caffeinism A Diagnostic Dilemma. Am. J. Psychiatry. 131,1089, 1974.

8) Köroğlu E (Çev.) : Amerikan Psikiyatri Birliği : Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı (DSM-III-R)

Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1989.

Bazıları size,



sadece bir bölüm hizmet verebilir...

Pres Bilgisayar ise,



"Tam Hizmet" sunar!

Olivetti'ler, Yazıcılar, Logo programları, Autocad ve Network sistemleri. Size bugüne kadar genelde sunulan hizmet anlayışı... Pres Bilgisayar bütün bunların yanı sıra, Bilgisayar ve Program konularında, İktisadi ve Ticari konularda uzman kadroyla ve yepyeni bir anlayışla, **Tam Hizmet** veriyor!

Tam Hizmet kapsamında ücretsiz olarak sunduğumuz hizmetler;

- İhtiyaçlar doğrultusunda bilgisayar ve sistemlerin önerildiği **Satış Öncesi Danışmanlık**
- Teknik ve fiyat konusunda bir değerlendirmenin yapıldığı **Fizibilite**
- Bilgisayar ve program konusunda A'dan Z'ye verilen **Kullanıcı eğitim**
- Bilgisayar ve programa yönelik full **Teknik Servis Desteği**
- S.S.K., muhasebe, işletme gibi konularda, alanında uzman kişilerce verilen **Mevzuat Danışmanlığı**
- Çeşitli sektörlere ait **Deneyim ve Bilgi Aktarımı.**

Olivetti ve Pres çifte garantisini "Tam Hizmet" anlayışı ile yaşayın.

PRES BİLGİSAYAR SİSTEMLERİ

Teknik Servis ve Danışmanlık : KÜLTÜR YOLU NO: 10, BEKİR PAZARI, ANKARA
SAYIŞI VE İHTİSAP : 0312 411 29 00 - 411 29 01 - 411 29 02



olivetti
Yetkili Satıcı

TEDAVİYE YANIT VERMEYEN DEPRESYONDA LİTYUM KULLANIMI (*)

C.L.E.Katona (**) Çev: Dr. Peykan G. Gökalp (***)

ÖZET

Yeterli doz ve sürede antidepresanla ilaçlara yanıt vermeyen depresif hastaların tedavisine lityum tuzlarının eklenmesi, refrakter depresyon sorunuyla başa çıkmada ümit vadetmektedir. Lityumun tedaviyi güçlendirici etki mekanizması tam olarak aydınlanmamış olsa da, elde edilen veriler serotonerjik iletinin lityumla güçlendirildiği varsayımını desteklemektedir. Ayrıca kolinerjik iletinin güçlendirilmesi veya düzenlenmesi ve fosfoinositid ikinci ulak sisteminin ketlenmesi görüşleri de geçerli olabilir. Lityumun kendi başına antidepresan etkisinin olduğu kabul edilmesine rağmen, birlikte verildiği klasik antidepresanlarla sinerjik bir etkiden çok, farklı bir güçlendirici mekanizmanın varlığı henüz açıkça gösterilmemiştir. Birçok olgu bildiriminde lityumla tedavi güçlendirildiğinde refrakter depresyonda tedavi etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. Bazı metodolojik sorunlar olsa da, açık ve plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları, lityumla güçlendirilmiş tedaviye cevabın yaklaşık yüzde altmış olduğunu ortaya koymaktadır. Lityumla güçlendirilmiş tedaviyle cevap vermeye yatkın olanların özelliklerini belirlemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır, ayrıca ilgili nörotransmitter mekanizmasını aydınlatmak için nöroendokrin araştırmalar gereklidir.

Kli.Psikofarmakol. 1:1 (51-57) 1990

GİRİŞ

Duygulanım bozukluklarında lityum tuzlarının tedavi edici etkisi 1949 dan bu yana bilinmekte, böylece lityum uygulaması nöroleptikler, trisiklik ve MAO inhibitörü antidepresanların klinik kullanıma girmesinden daha önceye uzanmaktadır. Lityum kısa zamanda maninin akut tedavisi ve profilaksisinde yerini aldı. Unipolar ve bipolar tipte tekrarlayıcı depresyonun profilaksisindeki değeri yaygın olarak kabul edilmekte, hatta depresyonun akut tedavisindeki yeri de araştırılmaktadır (2). de Montigni ve arkadaşlarının (3), klasik antidepresan ilaç tedavisine yanıt vermeyen depresif hastaların tedavisine lityum eklemenin dramatik bir iyileşmeye yol açtığına dair bildirimleri büyük ilgi uyandırmış ve bu sonuçları sınamak amacıyla birçok açık ve çift -kör araştırmanın başlatılmasına önderlik etmiştir. Bu ilgi şaşırtıcı değildir, çünkü depresif hastaların en az yüzde 30 u yeterli doz ve sürede antidepresan tedaviye yanıt vermemekte (4).

ayrıca tedavi için başvuran major depresyonlu hastaların yaklaşık yüzde 21 ini 2 yıl sonra hala iyileşmemiş olduğu görülmektedir (5).

Bu yazıda lityumun antidepresanlara yetersiz yanıt veren, ya da hiç yanıt vermeyen hastaların tedavisinde güçlendirici etkisinin kuramsal temelleri gözden geçirilecektir. Antidepresan ilaçlarla birlikte verildiğinde lityumun bağımsız bir antidepresan etki gösterebileceği olasılığı dikkate alınarak, lityumun tek başına ve başka antidepresan ilaçlarla birlikte kullanıldığında ortaya çıkan antidepresan etkinliğine ait veriler de gözden geçirilmiştir. Bunu takiben, yerleşik fakat etkisiz antidepresan tedaviye eklenen lityumun etkinliğine ait çalışmalar dikkate alınmıştır.

DEPRESYONDA LİTYUMUN ETKİLERİNİN OLASI MEKANİZMALARI

Lityumun biyokimyasal ve nörofarmakolojik etkileri yaygın şekilde gözden geçirilmiştir (2,6). 40 yıllık yaygın klinik kullanımına rağmen, lityumun psikotrop etkilerini açıklayan özgül mekanizma tam olarak açıklık kazanmamıştır. Lityumun etkileri in vitro, hayvan ve insan deneyleriyle 4 ayrı düzeyde araştırılmıştır: hücre zarı iyon taşınma mekanizmaları, küçük moleküllerin taşınması hücresel ikinci ulaklar ve farklı nörotransmitter sistemleri.

Lityumun etkilediği esas hücre zarı taşınma mekanizması sodyum-potasyum pompasıdır. Kırmızı kan hücreleri zarlarının nöron zarının yerine model olarak kullanıldığı in vitro çalışmalarda bazı metodolojik sorunlar vardır: lityum alan hastalarda artmış pompa aktivitesi gösterilmişse de bu etkiler sağlıklı kişilerde gözlenmemiştir. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda ise lityumun nöronal sodyum potasyum pompa aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (2). Verilerdeki bu görünen tutarsızlığa rağmen, Bunney ve Garland-Bunney (6), iyon transportu genetik kontrol altında olduğuna ve manik-depresif hastalarda anormal bulunduğu göre lityumun duygulanım bozukluğu olan hastalarda diğer iyonlarla yer değiştirerek etkisini gösterdiğini ve böylece hücre zarı reseptörlerini stabilize ettiğini öne sürmüşlerdir.

Lityumun kolin ve L- triptofanın hücre içine taşınmasında önemli etkileri olduğu görülmektedir. Bu durum hücre içinde kolin yoğunluğunun yükselmesine ve asetil kolin sentezinin artmasına yol açmaktadır. L- triptofanın durumu ise daha belirsizdir, kısa süreli lityum alımı serotoninin (5HT) sentezini artırmakta uzun süreli kullanımda bu etki gözlen-

(*) Psychiatric Developments (1988), 2, 153-171'den kısaltılarak çevrildi.

(**) Universty College and Middle sex School of Medicine Wolfson Building, The Middle Sex Hospital, London.

(***) Psikiyatri Asistanı, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi.

memektedir. Hücresel ikinci ulaklara gelince, lityumun nörotransmittere özgü adenil siklaz sistemlerine etkisi değişkendir, fakat fosfoinositid (PI) döngüsünün sürekli olarak lityum tarafından inhibe edildiği görülmüştür. Bu, kolonomimetiklerin PI sistemi üzerindeki etkisine benzerdir ve lityumun kolinerjik nörotransmisyon üzerine etkisi için özellikle geçerli olabilir (6).

Lityumun ayrı nörotransmitter sistemleri üzerindeki işlevsel etkisi, lityumun antidepresan etki mekanizması ile ilgili açısından daha ayrıntılı ve özgül araştırmalara konu olmuştur. Lityumun kendi başına dopaminerjik sistem üzerine etkisi azdır, fakat hayvan deneylerinde dopamin reseptör aşırı duyarlılığının davranışsal göstergelerini bloke ettiği görülmüş ve lityumun antimanik etkisinin altını çizdiği düşünülmüştür(6). Lityumun noradrenerjik etkileri l daha değişkendir, alfa-2 adreno reseptörlerin lityum etkisiyle "down regulasyonu" ve noradrenalinle uyarılmış trombosit agregasyonunun arttırılması bildirildiği gibi(7), sıçan hipofiz ve retina dokusunda beta-adreno reseptör "down regulasyonu" nun azaltıldığı da belirlenmiştir(8). Aşağıda kısaca anlatılacak olan, lityumun kolinerjik ve serotonerjik nörotransmisyon üzerindeki karmaşık etkileri, antidepresanların bu sistemler üzerindeki etkileriyle etkileşime girebilir. Bu durum antidepresanlara yamın lityum ile güçlendirilmesinde özellikle geçerli olabilir.

LİTYUM VE KOLİNERJİK SİSTEM

Yüksek lityum konsantrasyonları kullanılarak yapılan bazı ilk çalışmalarda uzun süreli lityum kullanımının asetilkolin sentez hızının arttığı görülmüşse de, bunun toksik olmayan dozlarda in vivo meydana geldiğini destekleyen kesin veri yoktur(2). Lityumun kolinerjik reseptör bağlanması etkisi tartışmalıdır. Maggi ve Enna(9), kronik oral lityum kullanımının, sıçan beyinde 3H-QNB bağlanmasına hiç bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Sıçanda korpus striatumda lityuma bağlı 3H-QNB artışının olduğu fakat korteks, hipokampus veya hipotalamusta bu artışın görülmediği Lerer ve Stanley(10) tarafından bildirilmiştir. Bu son çalışma, lityumun kolinerjik sisteme etkisinin davranışsal sonuçlarını da incelemiş ve lityumun kolinerjik düzenlemeye bağlı yanıtları güçlendirmede antikolinerjik bir ajan olan skopolamine eklenici eklenici ve benzer etki gösterdiği ortaya koyulmuştur. Yazarlar, lityumun beyin kolinerjik işlevlerini, asetilkolin döngüsü ve salınımlında presinaptik alanda artış sağlayarak uyardığı sonucuna varmışlardır. Antidepresanların antikolinerjik etkisinin klinik etkinlikle direkt ilişkili olduğu öne sürülmüştür(11), lityum ve antidepresanların eklenici etkileri farklı mekanizmalar yoluyla olsa da, lityum ve skopolaminin kolinerjik işlevlerin davranışsal sonuçları üzerine gösterdiği eklenici etkiler paraleldir. Dilsover(12), eldeki veriler gözden geçirildiğinde, lityumun en önemli etkisinin (mani veya antidepresanlar tarafından uyarılan) monoaminerjik aşırı uyarı karşısında kolinerjik sistemleri stabilize etme olduğunu söylemiştir. Bu kolinerjik stabilizasyon lityumun antimanik, anti-siklus ve antidepresan etkinliğini açıklayabilir.

LİTYUM ANTİDEPRESANLAR VE SEROTONERJİK SİSTEM

de Montigny ve arkadaşları(3)nın, lityumu antidepresan

cevabı güçlendirmek için kullanma çabası, kısa süreli lityum alımının kronik antidepresan duyarlılığı üzerindeki blokağı kaldıracağı karamsal varsayımına dayandırılmıştır.

Böyle antidepresanlara bağlı serotonin reseptör duyarlılığı hala tartışına konusu olarak devam etmektedir. Charney ve arkadaşlarının yetkin gözden geçirme çalışmasında hayvanlarda ve depresif hastalarda uzun süreli antidepresan kullanımına bağlı olarak serotonin döngüsünde kalıcı ve sürekli bir değişikliğin olmadığı ortaya koyulmuştur. Çeşitli antidepresan ilaçların kronik kullanımı, serotonin reseptör 5HT₂ alt-tipinin yoğunluğunu azaltmaktadır. Elektrokonvülsif tedavi (EKT) den sonra tam tersi bir etki görülmüştür. Farklı beyin alanlarında yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, trisiklik ve yeni kuşak antidepresanların kullanımından sonra serotonine artmış fizyolojik duyarlılık göstermiş, fakat EKT ye bağlı sonuçlar bu şekilde süreklilik ve tutarlılık ortaya koymamıştır. de Montigny ve ark son çalışmalarında trisiklik, monoamin oksidaz inhibitörü, atipik antidepresanlar ve EKT nin uzun süreli kullanımına bağlı olarak S1 ve S3 elektrofizyolojik cevapta güçlenme ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Charney ve ark reseptör bağlanma ile elektrofizyolojik verilerin uyum zorluklarını vurgulamışlardır. de Montigny ve ark ise eldeki verilerin, bütün antidepresan tedavilerin artak noktasının serotonince düzenlenen nörotransmisyonlarının duyarlılığının arttırılması, serotonin geri alımının blokajı ve MAO inhibisyonu mekanizmalarıyla gerçekleştirdiği varsayımını deoteklediğini öne sürmüşlerdir.

Hayvan deneylerinden lityumun serotonerjik cevabı güçlendirdiğine dair yeterli veri vardır. Grahame-Smith ve Green lityum ve MAO inhibitörü konsantrasyonunun sıçanlarda MAO inhibitörü ve triptofanla ortaya çıkarılana benzer bir aşırı hareketlilik sendromu meydana getirdiğini bildirmiştir lityumla ortaya çıkan aşırı hareketlilik sendromu, uzun süreli lityum kullanımını gerektirmiş ve daha önce bir serotonin sentez inhibitörü verilmesiyle bloke edilmiştir. Otero losada ve Rubio ya göre lityumun kısa kullanımı sıçan beyinde bir saat içinde serotonin sentezinde artışa neden olmuş lityumun uzun süreli kullanımı ise serotonin metaboliti 5-HIAA düzeylerinde azalmaya yol açmıştır. Maggi ve Enna(9) sıçanlarda uzun süreli lityum kullanımının hipokampus ve striatumda serotonin bağlama kapasitesinde azalmaya neden olduğunu, bu durumun ise reseptör affinitesinde bir değişiklik yaratmadan bağlanma bölgesi sayısındaki azalmayla ilgili olduğunu bulmuşlardır. Reches ve ark lityumun, reserpinin neden olduğu serotonin nörotransmisyonu zayıflamasını azalttığını dikkat çekmiş fakat bunun lityumun serotonin sistemi üzerindeki dolaysız bir etkisi mi yoksa rezepin düzeylerinde lityuma bağlı bir azalmayla mı ilgili olduğunu kesin olarak ortaya koyamamıştır. Son olarak da, Blier lityumun mikro-iyonotrofik olarak uygulanan serotonine hipokampus cevabı üzerine direkt etkisi olmadığını, fakat asandan ventromedyal 5-HT yolunun elektriksel aktivasyonuna cevaplılığın artmasına neden olduğunu vurgulamıştır.

İnsanlarla yapılan çalışmalar lityumun 5HT sisteminin cevaplılığını güçlendirdiğini fakat onu direkt olarak uyardığını desteklemektedir. Wood ve ark lityumun uzun süreli lityum tedavisi gören bipolar hastalarda serotonine bağlı trombosit agregasyonunu arttırdığını bulmuş, fakat bunun lityumun direkt bir etkisi mi, yoksa klinik düzelmenin bir

göstergesi mi olduğu kesinlik kazanmamıştır. Glue ve ark sağlıklı deneklerde lityumun triptofana prolaktin cevabını yükselttiğini fakat kan prolaktin düzeyine herhangi bir etkisi olmadığını vurgulamışlardır. Louie ve Melzer trisiklik antidepressanlar ve lityum verilen az sayıda depresif hastada maniyeye dönüşün ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

Lityumun SHT sistemi üzerinde güçlendirici etkisi en iyi nörotransmitter düzeyinde kanıtlanmıştır (6). Antidepressanların SHT nörotransmisyonu üzerindeki olağan etkilerinin ışığında, lityum ve antidepressanların serotonerjik nörotransmisyonu kolaylaştırılmasında sinerjik etki göstermeleri akla yakın görünmektedir. Herşeye rağmen, eldeki verilerden böyle bir sinerjinin oluşabilmesi için kronik lityum kullanımının mu, yoksa de Montigny ve ark nın öne sürdüğü gibi kısa süreli lityum tedavisinin mi yeterli olacağı henüz yeterince netleşmemiştir.

ANTİDEPRESAN OLARAK LİTYUM

Cade nin (1) özgün makalesinden bu yana lityumun olası antidepressan etkileriyle ilgili yeterli sayıda veri yayınlanmıştır. 1976 da antidepressanlar veya plasebonun karşılaştırma amacıyla kullanıldığı 9 kontrolsüz, 9 kontrollü çalışma gözden geçirilmiştir. Kontrolsüz çalışmaların 6 sı, kontrollü çalışmaların ise 7 sinde lityumun kesin antidepressan etki gösterdiği bildirilmiştir. Açık çalışmalardaki deneklerin 189 unda lityuma cevap oranı % 58, kontrollü çalışmalardaki deneklerin cevap oranı ise % 61 olarak saptandı. Çalışmaların çoğunluğunda genel geçer tanı kriterleri kullanılmamıştır, fakat birçoğunda lityumun unipolar depresyondan çok, bipolar duygulanım bozukluğu kapsamındaki depresif episotlarda etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu gözden geçirme çalışmasından bu yana, lityumun antidepressan etkinliği ile ilgili 5 kontrollü çalışma daha yayınlanmıştır. Bu çalışmalardaki bulgular Tablo 1 de özetlenmiştir. Çalışmalardan sadece 2 sinde genel geçer tanı kriterleri ve plasebo kontrollü gruplar kullanılmıştır. Yalnız bir çalışma tedaviye cevap verenlerle vermeyenleri ayırdetmiştir: % 63 denek 3 haftada, % 82 denek 5 haftada lityuma cevap vermiştir. Klan ve ark tarafından yapılan bir çalışmada plasebo kontrol grubunda daha yüksek tedaviyi terketme oranına dikkat çekilmiştir. İzleme döneminde lityum plaseboya 4-5 haftalarda üstün bulunsa da, 6 haftalık inceleme sonunda heriki grupta anlamlı farklılık görülmemiştir. Bazı eksik yönleri olsa da, bu çalışmalarda, toplam 161 hastada (bunlardan 80 i lityum alıyordu), lityuma antidepressan cevabın plaseboya üstün, ve imipramin, amitriptilin veya klomipramine üstün veya ezik olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda sözü edilen son çalışmalarda, daha önceden tedaviye cevap vermeyen depresif hastalar incelenmemiştir. Dört yeni açık çalışmada lityumun rezistan depresyolarda etkili olduğu öne sürülmektedir. Lieberman ve ark. intrakranial tümör ve toksik hepatik ile komplike olmuş 72 yaşında bir erkek hastadan söz etmiş ve bu hastanın yalnız lityumla tedavi edilerek tam düzelmeye gösterdiğini, lityum kesildiğinde psikiyatrik tablonun tekrarladığını ve yeniden kullanıldığında düzeldiğini bildirmişlerdir. Neubauer ve Birmingham retrospektif bir çalışmada lityuma iyi cevap veren 20 rezistan depresyon vakası bildirmişlerdir. Hiç biri önce standart antidepressan tedaviye cevap vermemiş, 11 i yalnız lityuma iyi veya mükemmel tedavi cevabı vermiştir. Lityum

cevap verenlerin hepsinde obsosyonel ve psikosomatik semptomlar ve hipokondriak uğraşlar sıklıkla tesbit edilmiştir. Obsesyonel özellikler ile lityuma cevap bağı özelliklerle yukarıda tartışılan lityumun antidepressan etkisinin serotonerjik nörotransmitter sistemi üzerinden olduğu varsayımı ile ilişkili olması açısından önemlidir.

Fraser ve Jauhar ın tek vakalık bildirisinde, hezeyanlı depresyonu olan ve EKT, yeterli trisiklik antidepressanlar ve MAO İnhibitörlerinin tek başına veya kombine olarak kullanımına cevap vermeyen bir hasta sunulmuştur. Tek başına karbonatla iki haftalık tedavi hızlı ve tam bir iyileşme sağlamıştır. Rosenthal ve ark majör depresyonla ilgili RDC (Research Diagnostic Criteria) ölçütlerini dolduran 8 hastadan 5 inin bir hafta içinde lityuma yeterli cevap verdiği bildirmişlerdir. klinik değerlendirme ile ilgili ayrıntı: verilmiş olmakla birlikte 6 bipolar hastanın 5 inde düzelmeye görülmüş, 2 unipolar hastada değişiklik gözlenmemiştir. Bipolar hasta grubunda nükleer manyetik rezonans sonuçlarında belirgin olarak yüksek tedavi öncesi T1 relaksasyon zamanı tesbit edilmiş, bu değer klinik yanıt alınan 5 hastadan belirgin olarak azalmış, yanıt vermeyen bir hastada ise değişmemiştir.

DEPRESYON TEDAVİSİNDE LİTYUM ANTİDEPRESAN KOMBİNASYONU

Lityumun bir antidepressan ilaçla tedavinin başlangıcından itibaren kombine edilmesinin etkili bir tedavi yöntemi olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu nedenle lityum, trisiklik antidepressanlar, MAO İnhibitörleri ve L-triptofaan ile birlikte kullanılmıştır.

TRİSİKLIK LİTYUM KOMBİNASYONU.

O' Flanagan m bir çalışmasında, intravenöz veya oral klomipraminle tedavi edilen depresif hastalarda lityum kullanımının mani ortaya çıkış riskini azalttığını ortaya koymuş ve ayrıca lityumun antidepressan cevabı güçlendirdiği yolunda bir fikir ileri sürmüştür.

Lingjaerde ve ark en az 4 hafta süreyle rastgele olarak antidepressan ve lityum ile trisiklik antidepressan ve plasebo alan gruplara verilen 45 endojen depresyonlu hasta ile çok merkezli, çift-kör bir çalışma yürütmüşlerdir. Farklı merkezlerde farklı antidepressanlar ve farklı protokoller kullanılması kesin sonuçlara varılmasını önlemesine rağmen, yazarlar bu çalışmanın lityumun trisiklik antidepressanların tedavi edici etkisini güçlendirdiğine dair sınırlı da olsa bir veri oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Nick ve ark. 10 bipolar ve 20 unipolar depresyonlu hastalarda lityum ve plasebonun klomipraminle kombine edildiği çift-kör bir karşılaştırmalı çalışma yürütmüşlerdir. Antidepressan cevabı değerlendirme güvenilirliği, standart bir depresyon değerlendirme ölçeği yerine Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğinin depresyon itemlerinin kullanılması nedeniyle zayıf bulunmuştur. Bu çalışmada, iki grup arasında tedavi cevabı marasında istatistik açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yazarlar, klomipramin ve lityum arasında sinerjistik bir etkileşim olmadığı sonucuna varmışlardır. Halbuki burada klomipramin dozları oldukça düşük tutulmuş ve çoğu hastada araştırma yalnız 2-3 hafta sürdürülmüştür.

Özellikle, yukarıda sözü edilen çalışmaların hiçbirinde tedaviye dirençli vakalar ile alınmadığından, lityum ile tri-

sıklık kombinasyonunun görece etkililiğinin yeterince değerlendirilmesi için elde uygun kanıt yoktur.

LİTYUM VE MAO İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONU

Zall, diğer tedavilere cevap vermeyen, tekrarlayıcı depresyon tesbit edilen 3 vaka bildirmiş, bu vakalar 2-3 hafta içinde lityum ve izokarboksazid kombinasyonuna doyurucu yanıt vermişlerdir. Vakaların hepsinde daha sonra, azalan sıklıklarla da olsa, nöksler ortaya çıkmış ve bu nökslerde de lityumizokarboksazid etkili olmuştur. Ne yazık ki, bu ilaç kombinasyonu ile ilgili frmel çalışma yoktur.

LİTYUM VE L-TRİPTOFAN KOMBİNASYONU

Heltberg ve ark yaşlı depresiflerde L-triptofan ve lityum kombinasyonuna yeterli yanıt alındığından söz etmiş, fakat vaka sayısı ve klinik değerlendirme hakkında ayrıntı vermemiştir. Honore ve ark lityum -L-triptofan kombinasyonunu 43 endojen depresyonlu hastada bir açık çalışmada, amitriptilin ile karşılaştırmıştır. Çalışma 4 hafta sürmüş ve her iki grupta anlamlı düzelmeler görülmeyle birlikte, L-triptofan ve lityumla tedavi edilen hastalar lehine anlamlı olmayan bir daha yüksek cevap eğilimi gözlenmiştir. Worrall ve ark tarafından yürütülen iyi planlanmış çift-kör kontrollü bir çalışmada, daha önce trisiklik antidepresanlara cevap vermemiş, 31 kadın hastada, L-triptofan, lityum ile, tek başına L-triptofanın etkinliği karşılaştırılmıştır. Hemşire gözlem ölçekleri ve hemilton depresyon puanlarında 3 hafta sonunda lityum -L-triptofan kombinasyonu, L-triptofan tedavisine üstün bulunmuştur. Bu çalışmadan çıkarılacak sonuçlara göre, L-triptofanı tek başına tedavi edici bir cevap yaratmadığı ve L-triptofan-lityum kombinasyonunda bile ortalama Hamilton depresyon puanının kısa tedavi dönemi sonunda 10 olması, yani belirgin rezidüel semptomların var olması düşündürücüdür.

Mendels in gözlen geçirme Hartigan in bir makalesinde lityumun EKT ile sinerjistik bir etkisi olduğuna dair veriler bulunduğundan söz edilmektedir. Halbuki Hartigan in makalesinde, EKT ile düzelmeler elde edilen depresif hastaların profilaktik tedavisinde lityumun etkili olabileceğinden söz edilmiştir. Ahmed ve Stein tarafından bildirilen sonuçlara göre, lityumun EKT ye bağlı konfizyonal tablolara yakınlık yaratacağı ortaya koyulmuştur. EKT ve lityum sinerjisi ne ait veri eksikliği, lityum antidepresan etkileşimini düzenleyen serotenerjik sistemin rolüyle ilgili dolaylı bir destek sağlayabilir, çünkü EKT nin 5HT nörotransmisyonu üzerindeki etkileri antidepresanlardan farklılık gösterebilir.

LİTYUMUN ANTİDEPRESAN TEDAVİYİ GÜÇLENDİRME İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Olgu Bildirimleri

Antidepresan tedavinin başarısız olduğu hastalarda tedaviye lityum eklemenin iyi klinik cevap sağladığı birçok olgu bildiriminde öne sürülmüştür. Bu çalışmalar Tablo 2 de özetlenmiştir. Hastaların çoğunda unipolar depresyon tesbit edilmiştir, ve Nelson ve Byck in bildirdiklerinin dışında, genel geçer tanı kriterlerinden çok klinik tanımlar kullanılmıştır. Önceki tedavinin süresi kbüyük değişkenlikler göstermekte ve bazı çalışmalarda tedaviye yantısızlığı güvenli bir şekilde kabul edebilmek için yeterli sürede başlangıç antidepresan tedavinin sürdürülmediği anlaşılmaktadır. Bu ek-

siklere rağmen, en az 36 hastada klinik açıdan etkileyici sonuç alınması lityumun tedaviyi güçlendirici etkisinin daha ileri çalışmaları gerektirdiği görüşünü desteklemiştir. Depresif hastaların 5 i hariç hepsinde unipolar depresyon tesbit edilmiş, ayrıca Nelson ve Byck, ve Pai ve ark in çalışmalarında iyi klinik cevabın melankolik semptom paterni ve açıkça psikotik özellikler gösteren hastalarda elde edildiği bildirilmiştir. Bütün araştırmalarda, hastaların tedaviye dirençli depresyon tanısı aldıkları görülmüş ayrıca Barputt ve arkadaşlarının çalışmalarının dikkat çekici olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada trisiklere yeterli cevap alınmadığı için triyodotronin (T3)'de verilen fakat düzelmeler görülmeyen dört hastanın lityum eklenmesiyle tedaviye cevap verdiği ileri sürülmüştür. Benzer şekilde Schrader ve Levien'in olgu bildiriminde önceden kullanılan EKT ve antidepresan-major tranquilizan ilaç kombinasyonlarının etkisiz kalmasına rağmen, hezeyanlı depresyonda lityumun etkili olabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da yaşlı hastalar ele alınmıştır, Kushnir'in makalesinde sözü edilen hastalar 65 yaşın üstündedir ve iki yıllık depresyon öyküsü ve atrial fibrilasyon, kolon ve prostat kansinomu da olaya eklenmiş olan 93 yaşındaki bir hastanın uzun süreli remisyonundan özellikle söz edilmektedir. Madakasira, Watanabe ve arkadaşlarının bulgularına da hatırlatarak lityumun tedaviye eklenmesinin, düşük serum lityum düzeylerine rağmen etkili olduğunu vurgulamıştır. Son olarak da Cournoyer ve Rasmussen tarafından yayınlanan iki ayrı olgu bildiriminde önceden denenen ve yanıt alınmayan klomipramin tedavisine eklenen lityumun sekonder depresyonla komplike olumsuz panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozuklukta da primer depresif hastalık kadar yüz güldürücü olabileceği öne sürülmüştür.

LİTYUMLA TEDAVİYİ GÜÇLENDİRME VE PLASEBO KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR

Tablo 3'de üç plasebo kontrollü çalışma ve dördüncü bir çalışmadan bir olgu bildirimini özetlenmiştir.

Bu çalışmalarda toplam otuz yedi olgu unipolar depresyonların ikisi dışında hepsi ve major depresyon için RDC ve DSM-III ölçütlerini dolduranlardan biri dışında hepsi tedavi edilmiştir. Tedaviye cevap oranları çalışmalar arasında büyük farklılık göstermiştir, toplam 20 hastada (%57) doyurucu klinik cevap alınmıştır. Bu çalışmaların içinde Heninger ve Ark.'ın en geniş ve en iyi planlanmış olamıdır. Ne yazık ki Hamilton depresyon ölçümlerinde yetersiz senkronizasyonu bunları klinik değerlendirme için kullanmamızı olanaksız kılmakta, global olarak depresyon değerlendirmeye dayanan hemşire gözlem ölçeği araştırmayı dayandırdığımız araç olmaktadır. Çalışmanın sonunda (24 güne kadar devam eden lityum tedavisi) tüm deneklerde anlamlı yıllık gözlenmiş de, klinik ölçümlerde 15 puanlık ölçekte değişikliğin üç puandan daha az olduğu saptandı. Yazarlara göre klinik cevabın bu denli düşük oranda olmasına karşın 11 hastanın Hamilton depresyon puanlarında %57'lik bir azalma görülmüş, ayrıca 15 hastanın 12'si tedaviye kör servis psikiyatristi tarafından cevap alınan hastalar olarak belirlenmiş ve servisten lityum-antidepresan kombinasyonu verilerek taburcu edilmiştir.

Cournoyer ve ark.'ın çalışmasından bazı ayrıntılar elde edilebilmiştir. Buna karşın, klinik cevabın lityum verilmiş-

den sonraki 48 saat içinde gözlenmesi ve hafif fakat klinik olarak anlamlı plazma prolaktin seviyelerinde yükselmenin tespit edilmesi açısından bu çalışma önemlidir. Prolaktin salınımı kısmen serotonerjik kontrol altında olduğundan, bu bulgu lityum ilavesine başarılı antidepresan cevabın, artmış serotonerjik nörotransmisyon ile ilişkili olabileceği varsayımını destekleyen tek nesnel veridir. Kontor ve ark. tarafından yapılan çalışmadaki olumsuz sonuçlar, ele alınan denek sayısının az ve lityum kullanım süresinin kısa olması nedeniyle sağlıklı bulunsada ilgi çekicidir.

SONUÇLAR

Tedaviye dirençli depresyonda lityumun tedaviye eklenmesinin bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmesi ve etki mekanizmasının aydınlatılması ile ilgili çalışmalara hala gerek vardır. Yeterli sayıda hasta grubunda yapılan açık çalışmalar ve daha az sayıda hastayla yürütülen çift kör araştırmalar önceki bir derlemenin sonuçlarını desteklemektedir.

Burada tek başına klasik antidepresan tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda lityumun tedaviye ilavesinin dikkate alınmaya değer bir strateji olduğu belirtilmektedir. Lityum ilavesiyle değişen uzunlukta bir sessiz dönem görülmesi ve lityumun tek başına da etkili bir antidepresan olduğuna dair verilerin ışığında Henninger ve ark.'ın ortaya koyduğu gibi, lityumla tedavinin güçlendirmesi sürecini aynı anda iki antidepresanın eklenici etkisinden tamamen farklı düşünmek mümkün değildir.

Lityumun antidepresan etkisinin biyokimyasal ve nörofarmakolojik temelini aydınlatması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle depresif hastalarda lityum ilavesinden önce ve sonra kolinerjik ve serotonerjik sistemlerin cevaplılığını ölçebilecek nöroendokrin testler ve klinik cevapla ilgili değişiklikler daha ileri çalışmaları gerektirmektedir. Bu araştırmalar yalnız lityum ilavesinin antidepresan etkinliğine ait mekanizmaları aydınlatmakla kalmayacak, depresif hastalığın nörokimyasal temelini de ışık tutacaktır.

Tablo 1 . Tek antidepresan ajan olarak Lityum en son çift-kör araştırmalar

	Karşılaştırma İlaçlar	N (Tamamlayanlar Li grubu ilk)	Deneme süresi (hafta)	Tanı Kriteri	Sonuç	Yorum
Arieti + Lepkifker	Klomipramin; Plasebo	12/ 10/ 11	3	DSM-III	Li = Clom > Pl (HAM-D)	Li cevabı yavaş ortaya çıktı
Khan	Amitriptilin	12/ 13	3	Klinik	Li-Amitriptilin	Bir haftada her iki ilaca net cev.
Khan ve ark.	Plasebo	16/ 15	6	RDC	Li > P	4 ve 5. haft.da Li üstün 6. haft. yok
Watanabe ve ark.	İmipramin	26/ 19	3-5	Klinik	Li = İmipramin	Ort. serum Li 0,41 mmol/l
Worrall ve ark.	İmipramin	14/ 15	3	MRC	Li > İmipramin	Sadece kadında Li cevabı yavaş ortaya çıktı.

Li = Lityum; Clom = Klomipramin;

Pl = Plasebo

HAM-D = Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

MRC = Depresyon için Medical Research Council Ölçütleri

Tablo 2. Lityumla tedaviyi güçlendirme ile ilgili olgu bildirimleri

	n Total (unipolar)/ Li ilave edildiği Tedavi	Önceki ted. sür./ Tanı kriterleri	Cevap latens süresi (Gün)	Yorum
Birkheimer	1 (1)/ Trazodon	4/ Klinik	7	Kısmi cevap
Cerra	1 (0)/ Alprazolam	1,5/ Klinik	11	
Cournoyer	1/ Klomipramin	5/ Klinik	3	Primer tanı panik bozukluk
Garbutt	4 (3)/ İmipramin Amitriptilin	4-6/ Klinik	7-28	Hiçbirinde T3 eklenmesine cevap görülmedi
Hale	6 (6) Klomipramin	6/ Klinik	3-42	Triptofan eklenmesine bir denek cevap verdi
Kushnir	5 (5)/ Maprotilin Trazodon Desipramin	>6/ Klinik	3-14	Yaş aralığı 65-93
Madakasira	3 (3)/ Fenelzin Amitriptilin	2-4/ Klinik	3-10	Serum Li düzeyi <0,4 mmol/l
Nelson,Byck	3 (3)/ Fenelzin	>3/RDC	1-5	Tüm denekler melankolik
Pai	5 (5)/ Amitriptilin Dothiepin Mianserin	>4/ Klinik	1-14	Tüm deneklerde hezeyanlı depresyon varlığı
Pande	1 (1)/ İmipramin	2/ Klinik	2	
Rasmussen	1/ Klomipramin	7/ Klinik	5	Primer tanı obsesif- kompulsif bozukluk
Roy ve Pickar	3 (0)/ İmipramin	4-6/ Klinik	10-14	
Schrader ve Levien	1 (1)/ Klomipramin	3/ Klinik	7	Önceki EKT ve antidepresan/ nöroleptiğe cevap alınmamış
Weaner	1 (1)/ Maprotilin +T3	12/ Klinik	20	T3 bırakıldıktan sonra relaps görülmedi

Tablo 3. Lityum ilavesine ait plasebo kontrollü çalışmalar

	n Total (unipo:lar)	Li'un ilave edildiği Tanı Kriterleri tedavi/Önceki tedavinin süresi (Hafta)	Tanı Kriterleri	% Cevap	Cevap Latansı (Gün)	Yorum
Cournoyer	12 (12)	3/ Amitriptilin Trimipramin	RDC DSM III	% 50	2	Li'a klinik ve pro- laktin cevap ara- sında hafif ilişki
Heninger	15 (14)	>3/ Dezipramin Amitriptilin Mianserin	DSM III	% 80	6-18	
Kantor	7 (7)	>3/ Amitriptilin İmipramin Amoksapin Doksepin	RDC	% 14	2	Li denemesi 48 saat sürdü
Tariot	1 (1)	5/ Tranilspromin	Klinik	% 100	1	Aynı protokolde diğer deneklerle ilgili bilgi yok

KAYNAKLAR

1. Cade JGJ Lithium salts in the treatment of psychiatric excitement. Med J Aust 1949;36:349-352.
2. Goodwin GM and Wood AJ. A review of the lithium. Psychol Med 1987;17:579-600.
3. de Montigny C, Grunberg F, Mayer A and Deschenes JKP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. Br J Psychiatry 1981;138:252-256.
4. Klein DF and Davis JM. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorder. Baltimore: Williams and Wilkins, 1969.
5. Keller MB, Klerman GL and Lavori PW et al. Long-term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. JAMA 1984; 252; 788-792.
6. Bunney WE and Garland-Bunney BL. Mechanisms of action of lithium in affective illness: basic and clinical implications. In: Meltzer HY (ed), Psychopharmacology; The Third Generation of Progress. New York; Raven Press, 1987.
7. Garcia-Sevilla JA, Guimon J, Garcia-Vallejo P and Fuster MJ. Biochemical and functional evidence of supersensitive platelet alpha-2 adrenoceptors in major affective disorder; effects of long-term lithium carbonate treatment. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 51-57.
8. Wilkinson M, Joshi M, Werstik ES and seggie J. Lithium and rhythms of beta-adrenergic (³H]CGP-12177) binding in intact rat retina, pineal gland and hypothalamus. Biol Psychiatry 1987; 22:1191-1200.
9. Maggi A and Enna SJ. Regional alterations in rat brain neurotransmitter systems following chronic lithium treatment. J Neurochem 1980; 34(4):888-892.
10. Lerer B and Stanley M. Effects of chronic lithium on cholinergically mediated response. Brain Res 1985; 344; 211-219.
11. Thomson R. Side effects and placebo amplication. Br J Psychiatry 1982; 140:64-68.
12. Dilsaver SC. Lithium's effects on muscarinic binding parameters: a relationship to therapeutic efficacy? Biol Psychiatry 1984, 19: 1551-1565.