

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 sinamak 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. Hücreyel 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 adrenoreseptörlerin lityum etkisiyle "down regulasyonu" ve noradrenalinle uyarılmış trombosit agregasyonunun arttırılması bildirildiği gibi(7), sıçan hipofiz ve retina dokusunda beta-adrenoreseptör "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 kaldıracakı 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 güçleştirdiği 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-iyontoforik 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, nüksler ortaya çıkmış ve bu nükslerde 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 konfizyonel 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 GÜÇLENDİRMESİ 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.'inki en geniş ve en iyi planlanmış olamadır. 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 da 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.