

farkedebildi. Çay boyunca, sola doğru, kaynak yönünde ilerlemeye başladı. Az sonra düş daha plastik bir biçim kazandı. Büyük bir vadinin içinde, vadinin kapandığı dibe doğru ilerliyordu)

— Bir sürü meyve ağacı var. Vadi gittikçe kapanıyor. Ama iki yanı yükseliyor da.

— Ağaçları tanıyabiliyor musun?

— Elma galiba... Evet kocaman kırmızı elmalar... Çok sıklaşıyor... Ağaçların arasından yürüyorum.

— Dere ne alemde?

— İnce bir su oldu şimdi. Ağaçların arasından sakın akıyor... Tam karşımda vadi iki yuvarlak ama yüksek tepeye bitiyor. Aralarında tümsek gibi bir yer var. Oradan geliyor bu dere herhalde.

— Evet?

— Yaklaştım... Acayip bir şey bu...

— Ne?... Nasıl acayip?

— Kaynak değil bu... Havuz gibi bir şey... O iki tepenin arasında... böyle havuz gibi... Dışarı su sızıyor... Ve o ileride dere oluyor. Ama su da değil. Kaygan, yapışkan bir sıvı sızıyor dışarı... Her taraf kaygan.

— Kaynağın içini görebiliyor musun?

— Hayır. Bakamıyorum o tarafa. Siyah bir delik bu. Kocaman. Yutacak beni sanki. Her taraf kaygan. İçindeki su, sıvı simsiyah.

— Etrafında elmalar?

— Evet elmalar. Elma ağaçları. Su kaynıyor sanki. Ama aynı zamanda durgun.

— Bak içine.

— Kendimi görüyorum. Simsiyah suyun aksinde kendimi görüyorum.

— Kaç yaşındasın?

— Şimdiki yaşım değil... Hayır çocukken ben. Sanki emeliyorum.

— Hissediyorsun?

— Yutabilir beni...

— Çevren nasıl?

— Bu belin öbür tarafına doğru da bir su akıyor aynı kaynaktan... Burası o geldiğim tarafın simetrisi sanki.

— Ne yapmak istiyorsun?

— Yürümek... Yürüyorum. Evet sanki aynı yolları geçiyorum. Ama öbür tarafa doğru.

— Geriye bak bir kez. Ne görüyorsun?

— Aynı. İki büyük tepe ve gittikçe açılan bir vadi.

(Denek biraz duraladıktan sonra yolu hızla alıp bir bağ evine geldi. Evin duvarında babasının bir fotoğrafı asılıydı. Orada denek rahatlayarak oturmak istedi. Ve seansa son verildi. Ayrılrken denek çok düşünceliydi. Ertesi oturumda kendiliğinden annesini anlatmaya başladı. Annesi, çok yumuşak ve güçsüz görünmesine karşın evin gerçek egemeniydi. Bunu verdiği büyük sevgiyle başanıyordu. Ancak sonunda evin erkekleri kendilerini çok bağımlı ve güçsüz hissediyorlardı. Baba bu duygular içinde alkole başvurmuş ve bu yüzden mesleğinde birtakım zor günler geçirmişti. Durum geçmiş ancak bu da annenin kısıtlayıcı otoritesiyle olmuştu. Denek şu anda kendinden büyük sınıfta okuyan bir tıp öğrencisiyle konuşuyor ve bu kız da kişilik bakımından annesinin seçtiği otoritesini çok andırıyor.

Tedavi bir çözüme ulaşmadan, deneğin yoğun sınav dönemi nedeniyle kesildi).

Bu teknik, uygulanmasındaki kolaylık ve az zamanda büyük ve kısmen dramatik verilerle tanı ve terapide büyük adımlar atılmasını sağlayan bir teknik olarak değerli görülmekteydi. Verbal öbür terapilerle kombine edilmesindeki fayda yanısıra Türkiye insanının da imajinyonda çok evrensel sembol öğelerinin büyük bir ustalıkla kullanmakta olması açısından patoplastiğin araştırılmasında kendini kanıtlayacağı düşüncesini vermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Babaoğlu, Ali Nahit: İmajinasyon ve Psikoterapi, Düşünen Adam, C. I, S. 8, Eylül 1987, ss. 43
- 2- Leuner, Hanscarl: Katathymes Bilderleben, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
- 3- Leuner, Hanscarl: Katathymes Bilderleben-Ergebnisse in Theorie und Praxis, Verlag Hans Huber, Bern, 1980
- 4- Leuner, Hanscarl: Psychotherapie mit dem Tagtraum, Verlag Hans Huber, Bern, 1982
- 5- Lang, Inge: Beiträge zu einer tiefenpsychologischen Anthropologie des Kathatymen Bilderlebens, Dissertationen der Universitaet Salzburg, Göttingen, 1980

PSİKOZLARDA NÖROLEPTİKLERE KARŞI ALTERNATİF TEDAVİLER

Dr. Nezih ERADAMLAR*, Dr. Ercan ABAY**, Dr. Selami AKSOY***

ÖZET

Nöroleptikler, psikoz tedavisinde kullanılan

temel ilaçlardır. Ancak nöroleptiklerin birtakım yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bu neden-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi Başasıstanı, ** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Psikiyatri Birimi Başasıstanı, *** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi Asıstanı

le, antipsikotik etkileri olduğu düşünölen bazı yeni ilaçlar psikoz tedavisinde denenmektedir. Bu yazıda, konuyla ilgili son klinik çalışmalar ve sonuçları gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Neuroleptics are main drugs in the treatment of psychosis. But, it has been known that, they have many side effects. Because of this reason, some new drugs, which have been thought to have antipsychotic effect, have been tried in the treatment of psychosis. In this article, recent clinical studies, over this subject and their results, have been reviewed.

GİRİŞ

Psikiyatrik tedavide birtakım ilaçların kullanılması oldukça eski bir geçmişe sahip olmasına rağmen gerçek umut ışığı 1952 yılında Fransa'da klorpromazin'in ortaya atılması ile belirmiş ve psikiyatride adeta bir devrim yaratmıştır. Bununla birlikte antipsikotik ilaçların,

1- Bazı vakalarda etkisiz kalması.

2- Uygulandıktan hemen sonra her vakada birtakım akut EPS'lara ve özellikle devamlı ve uzun süre uygulandıktan da geç gözükten birtakım hareket bozukluklarına (TD) neden olmaları,

3- Psikozların türdeş olmayan çeşitli birtakım akıl bozuklukları grubu olduklarının her geçen gün daha iyi anlaşılması sonucu, psikoz tedavisinde yeni alternatifler aranılmasına gidilmiştir.

Halen rutin olmamakla birlikte antipsikotiklere alternatif oluşturabilecek başlıca ilaçlar şunlardır:

- 1- Lityum
- 2- Karbamazepin
- 3- Rezerpin
- 4- Oxyperline
- 5- Benzodiazepinler
- 6- Klonazepam
- 7- Antidepresanlar
- 8- Klomidin
- 9- Propranolol
- 10- Verapamil
- 11- Endorfinler

Somatik tedavilerden olan ancak bir drug olmayan ECT psikotik eksitasyon ve katatonik stuporda etkilidir.

Şimdi bu alternatif ilaçları sırasıyla gözden geçireceğiz.

1- LİTYUM:

Lityum 1949'da mizaç bozukluklarının tedavisinde kullanılmaya başlanılmış ve daha sonra şizofrenik olgularda denenmiştir.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan birinde, Cade (1950), mani tedavisinde Li denerken, aynı grupta Demantia praecox tanısı koyduğu 6 hasta-

yı da Li ile tedavi etmiştir. Ve görmüştür ki, düşünce bozukluğunda belirgin bir düzelme olmazken, hastaların yarısında psikomotor huzursuzluk ve eksitasyon belirgin bir ölçüde azalmıştır. Gershon ve Yowler, 1960'a kadar olan literatürleri gözden geçirmişler ve 269 şizofrenik (akut ve kronik) hastanın % 60'ının Li tedavisinden fayda gördüklerini tesbit etmişlerdir. Hastanın psikomotor aktivitelerinde belirgin azalmanın yanı sıra, akut şizofrenik hastaların eksitasyonlarında tam düzelme olmuştur. Yazarlar akut şizofrenlerde spontan remisyonun ve psikomotor aktivitenin erken kontrolünün, yanlış tanıyla açıklanacağını iddia etmişlerdir. Prakash'da 20 yıllık öyküsü olan 2 şizofren hastasında Li ile nöroleptik tedavisinden iyi sonuç aldığını rapor etmiştir. Hastalık semptomlarının Li'un kesilmesiyle alevlendiğini, tedaviye tekrar başlanmasıyla azaldığını da belirtmiştir. Başka yazarlar da, uzun süreli Li kullanılmasından, bazı şizofren hastaların yarar gördüğünü rapor etmişlerdir. Li ile antipsikotik kombinasyon tedavisi gören 6 hastada Li birden kesilmiş ve 1-2 yıllık takip çalışması sonucu hastalardan sadece ikisinde nüks görülmüştür.

Zemlan ve ark. yaptıkları çalışmada, şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan 61 hastanın % 40'ının 1.0-1.4 mEq/1 düzeylerde tek başına Li ile düzelme gösterdiklerini bildirmişlerdir. Li tedavisinin ilk haftasında çekirdek bulguların (varsanı, sanrı, düşünce form bozuklukları) belirgin düzelme gösterdiği tesbit edilmiştir. Sonuç olarak, Li'a cevap oranı şizoafektiflerde % 68, şizofrenlerde % 28 bulunmuştur.

Bu konuda 8 çift kör ve kontrol çalışması (tek başına Li ile placebo karşılaştırmalı, Li ile antipsikotik tedavi, antipsikotik ile Li kombinasyonu ile antipsikotik ile plasebo karşılaştırmalı) şizofren hastalarda yapılmıştır.

Shopsin ve ark. ilk hospitalizasyonlarında akut şizofren hastalara (0.65-1.28 mEq/1 düzeyinde) Li ve klorpromazin vermişlerdir. Klorpromazini Li'a üstün bulmuşlardır. Yanı sıra, Li alan hastaların yarısı toksik konfüzyonel beyin sendromu göstermiştir. Li seviyesi sadece 1.0 mEq/1'nin üzerinde olmasına rağmen geri kalan çalışmaların hepsi, yüksek toksisite arazları olmaksızın iyi sonuçlar vermişlerdir.

Ramussen ve ark. Li'u plasebo kontrollü olarak, 24 hafta süreyle 15 kronik şizofren hastaya vermişler ve hastaların yarısında Li'a cevap almışlardır. Li sosyal ligide belirgin bir düzelme sağlamış ve huzursuzlukta bir başka ilacın gerekliliğinden de belirgin azalma görülmüştür.

Alexander ve ark.larının plasebo ile Li, çift kör çalışmalarında Li alan hastaların tedavinin ilk haftasından itibaren 0.7-1.2 mEq/1 düzeylerinde belirgin düzelme bildirmişlerdir. Yanı sıra plasebo alan hastalarda belirgin ilerleyici bozulma gözlemlenmiştir.

Plasebo ile antipsikotik ve Li ile antipsikotik çift kör karşılaştırmalı çalışmalarında, tek başına antipsikotiklere direnç gösteren şizofrenik hastaların plasebo kombinasyonuna göre Li kombinasyonuna ve idame tedavisine çok daha belirgin sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Yazarlar Li'un nöroleptiklerle kombinasyonunun çok güvenilir ve yararlı olduğunu söylemişlerdir. Kombinasyon tedavisinde Li seviyeleri 0.5-1.0 mEq/1 arasında tutulmuştur. Çift kör çalışmaların yanısıra, Li'un tedaviden çekilmesi denenmiş ve 0.7 mEq/1'nin altındaki değerlerde bulgularda alevlenme görülmüştür.

Yapılan tanısız ve cevabın sonuçlanması çalışmaları hastaların özellikle ilk hafta içinde Li'a cevap verdiklerini göstermiştir.

Şizofrenide Li Tedavisi:

Avustralya'da yapılan bir çalışma, Li'un iki uçlu mizaç bozukluğunun etkili tedavisinde giderek artan oranda kabul görmesiyle beraber, klinik psikiyatride mani tanısının daha çok konduğunu, paranoid şizofreni tanısının ise giderek azaldığını göstermiştir.

Şizofreni tedavisinde Li'un kullanılması hakkında çok sayıda kontrolsüz ve en az 8 adet kontrollü çalışma yapılmıştır. Çalışma planlarının ve sonuçlarının farklı olmasına, hedef semptomların çok iyi belirlenmesine rağmen, belirgin şizofreni belirtileri olan hastaların 1/3'ü ile 1/2'sinin nöroleptiklerle beraber veya tek başına Li tedavisinden yarar gördüğü söylenebilir.

Her ne kadar yapılan çalışmalar şizofrenik hastaların Li tedavisinden yarar gördüklerini gösterse de, bu konuda kesin belirlenmiş tanısız veya farmakolojik cevap belirleyicileri yoktur.

3 ayrı tanısız sistemin karşılaştırılmasında, şizofreni form bozukluklar için DSM-III ölçütlerinin daha tanımlayıcı olduğu görülmüştür. Shop-sin çalışmaları sonucu, afektif belirtileri, ailesel afektif bozukluk öyküsü, ataklar arasında düzelleme, hastalığın döngüsel seyir özelliklerini taşıyan şizofren hastaların Li'a daha iyi cevap verdiklerini ileri sürmüştür.

Sonuç olarak, antipsikotik tedavi halâ şizofrenide seçilecek ilk tedavidir. Ancak, tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda, tek başına veya nöroleptiklere ek olarak Li faydalı olabilir.

Li'a cevap veren psikotik vakaların semptomatik açıdan değilse bile temel biyopatoloji ve kalıtım kalıpları bakımından şizofreni grubu psikozlardan farklı olduğunu göstermiştir.

2- KARBAMAZEPİN

Yapısı imipramine benzer, GABA agonistidir. Epilepsi ve merkezi ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılan karbamazepin, EEG'lerinde temporal lop işlev bozukluğu göstermekle beraber DSM-III'den önce şizofreni olarak tanınmış vakalarda da uygulanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Literatürde DSM-III öncesi devirde şizof-

renik hastalarda limbik disritmiden bahsedilmekte, teşhis veya tedavi ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır.

Karbamazepin DSM-III tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizofreniform, şizoafektif ve psikoz tanısı konabilecek vakalardan ziyade, hikayesi ve EEG bozuklukları itibarıyla epilepsi tanısı konmayan ancak bazı EEG bozuklukları olan ve atipik psikoz tablosu çizen vakalarda faydalı olmaktadır. Özellikle agresyon semptomuna karşı 600 mg/gün etkili olmaktadır.

Fatal agranülositöz ve aplastik anemi gibi yan etkilerine karşı uyanık olunmalıdır. Bu nedenle rutin kan sayımları belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

3- REZERPIN:

Adrenerjik nöron blokerleri olan Rezerpin ve öteki Rauwolfia alkaloidleri; Rauwolfia serpentina bitkisinin kökünden elde edilirler. Hindistan'da yetişen bu bitkinin köklerinden hazırlanan enfüzyonlar, bölge halkı tarafından yüzyıllarca psikoz olgularının tedavisinde sedatif etkilerinden yararlanmak üzere kullanılmışlardır. Rauwolfia alkaloidleri 1950'lerin başında hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır.

Rezerpin muhtemelen bloker reseptörleri yerine DA'ı hücrelerden tüketerek DA erjik beyin aktivitesini azaltır.

Rezerpinin zayıf bir antipsikotik etkisi vardır. Günlük 10-15 mg.lık dozlarda bile başlangıçta etkisi yavaş görülen yeterli etkinin görülmesi için 2 ay geçmesi gerekebilir. Şizofreni olguları iyileşme göstermeden önce davranış bozuklukları gösteren bir döneme girebilirler. Böyle bir durum en azından klinikte kullanımı engellemektedir. Daha da kötüsü erken dönemde bazı vakalarda rezerpin diski-nezi görülmektedir.

4- OXYPERTİNE:

Farmakolojik etkileri kalitatif olarak Rezerpin'e benzeyen fenilpiperazin yan zincirli indol türevidir. İntranöronal veziküllerde monoaminlerin Uptake'ini ve depolanmasını inhibe ederek nöronal depoların tüketir. Oxyperline Japonya'da oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan iki kontrollü çalışma cesaret vericidir.

Davis (165)'in konuşma fakirliği ve motor yaşlanma üzerine seçici yararlı etkisi olduğuna ilişkin bildirişi şimdiye kadar kanıtlanamamıştır.

5- BENZODİAZEPİNLER:

Şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde:

a) ya anksiyetenin giderilmesi,

b) ya uykularının düzenlenmesi,

c) ya da nöroleptik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan akatizi hallerini hafifletmek amacıyla Benzodiazepin'ler kullanılmıştır.

Son zamanlarda Alman ve Kanadalı araştırmacılar Diazepam'ın tek başına 70-400 mg/gün gibi yüksek dozlarda paranoid şizofrenilerin küçük bir bölümünde psikotik semptomları hızla denetim altına aldığını bildirmişlerdir. Çalışmada 4 hafta

boyunca iyileşme gözlenmiş, oluşan sedasyon sorun yaratmamıştır. Ancak hastaların sonraki günlerdeki durumu bilinmemektedir.

Diğer bir çalışmada yüksek doz Diazepam şizoafektif semptomları arttırmıştır. Bu ilgi çekici araştırmalara rağmen, Diazepam standart antipsikotiklere alternatif olarak tercih edilmektedir.

Benzodiazepin'lerin psikotik olmayan her anksiyete vakasında anksiyolitik etkisinin tutarlı ve devamlı olmasına karşın, şizofrenlerde Benzodiazepin'lerin hastalığın doğal ögesi veya dış etmenlerin uyarması ile ortaya çıkan anksiyete de anlamlı bir etki gösterdiği saptanamamıştır.

Benzodiazepin'ler varsanlar üzerinde en ileri derecede, hezeyanlar ve muhakeme bozukluklarında sınırlı olumlu etki göstermektedirler.

Benzodiazepin'ler GABA erjik etkilerinden dolayı DA faaliyetini dolaylı olarak azaltmakta, bununla birlikte nöroleptiklerin antidopaminerjik özelliklerini taşımazlar.

Sonuç olarak yapılan pek çok çalışmaya rağmen, az sayıda vakanın Benzodiazepin'lerden yararlanması, bu araştırmaların derinlemesine devam etmesi gerektiğini, şizofrenik bozuklukların türdeş olmayan birtakım bozukluklar grubu olduğunu, Diazem'e cevap veren vakaların temelinde değişen bir biyopatoloji yattığı söylenebilir.

6- KLONAZEPAM:

Benzodiazepin türevi bir antiepileptiktir. Etkisini, diğer Benzodiazepin'ler gibi GABA reseptörlerine eşlik eden BD reseptörlerine bağlanarak GABA nörotransmisyonunu kolaylaştırarak gösterir. 1963'te Slater ve ark. epilepsili hastalarda şizofreni benzeri psikoz olan 69 vaka yayınlamışlardır. Vakalar klinik olarak 3 gruba ayrılmıştır:

a) Tekrarlayan konfüzyonel atakları olan kronik psikozlar,

b) Kronik paranoid durumlar,

c) Hebefrenik durumlar.

Frykholm (1985) inatçı temporal epilepsisi olan psikoz tanısı almamış vakalarda çok belirgin tedavi etkisini gördüğü Benzodiazepin olan Clonazepam'ı tercih etmiş ve atipik psikozu, şizofreni benzeri psikotik belirtileri olan epilepsili hastalarda da denemiştir.

Uzun süredir epilepsisi olan vakalarda ortaya çıkan psikotik belirtiler nöroleptiklerle tedavi edilmeye çalışılmış ancak ciddi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Böyle bir vakada nöroleptikler kesildikten sonra 300 mg/gün Fenitoin ile 3 mg/gün Klonazepam verilirse çok belirgin düzelmeler görülecektir.

Vakaların hospitalizasyonu gerekmemiş ve yıllar sonra tekrar eski işine, sosyal işlevlerine kavuşabilmiştir.

Sınırlı vaka üzerinde belirtilen bu belirgin düzelmeler bu alanda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

7- ANTİDEPRESANLAR:

Şizofrenik hastalarda kimi zaman klinik bir

depresyon görülebilmektedir. Bu depresif tablo kronik bir hastalığın çok rastlanan ögesi olabilir. Ayrıca duygulanımda elem ve keder yönünde bir artış olmadığı halde, şizofreninin anhedoni, duygulanım düzleşmesi gibi işaretleri vakaya bir depresyon havası verebilmektedir. Bunun sonucu olarak da kimi zaman antidepresan tedaviye başlanmaktadır.

Literatürde bu tutumun sağlam bir dayanağı bulunmamaktadır. Böyle durumlarda sadece bir MAO inhibitörü veya bir TSA kullanılmasının yararlı olacağına dair bir kanıt yoktur. Bir antipsikotik ile bir antidepresanın kombine uygulanması halinde elde edilen sonuç, yalnızca antipsikotik verildiğinde elde edilen sonuçtan farklı değildir. Yani Antidepresan verilmesinin klinik yararı yoktur.

Şizofreniye sonradan eklenen bir çeşit atipik depresyon olmadıkça antidepresif tedaviden bir yarar beklenilmemelidir. Bir TSA ile bir nöroleptik birlikte verilirse TSA, K.C. enzimlerini bastırarak nöroleptiğin kan düzeyini artırır. Kan düzeyi artan nöroleptiğin daha iyi bir etkiyle salah halini kolaylaştırabilir.

Yani burada TSA'nın değil, nöroleptiğin hastalığı iyileştirmesi sözkonusudur. Yine antidepresanların antikolinerjik etkileri, nöroleptiklerin neden olduğu ve bazen depresyon da düşündürülen EP semptomları da azaltmaktadır. Böylece, sanki antidepresanlar faydalı oluyormuş gibi bir izlenim doğmaktadır. Antidepresanların şizofreninin kendi içine çekilme halini düzeltme gibi bir etkileri de görülmemiştir.

8- KLONİDİN:

Merkezi etkili sempatolitikdir. İmidazolin türevi bir antihipertansif bir ilaçtır. Yüksek konsantrasyonda α adrenerejik reseptörleri stimüle ederek damar büzücü etki yaptığı için başlangıçta lokal uygulama ile burun mukozası damarlarını büzmek için çıkartılmış, sistemik etkisiyle hipotansiyon yaptığı tesadüfen bulunmuş ve daha sonra antihipertansif ilaç olarak tedaviye girmiştir.

Daha sonraları rebound hipertansiyona yol açmaları nedeniyle opium yoksunluk sendromlarında kullanımı gündeme gelmiştir.

Presinaptik α_2 postsinaptik α_1 reseptörlerini uyararak NA'nin serbest hale geçişini azaltmaktadır.

Psikozların oluşmasında noradrenerejik sistem de sorumlu tutulduğu ve Klonidin'in bu sistemin alfa-1 reseptörlerini uyarması düşünülmeye psikoz vakalarında uygulanmasında kullanılmıştır.

Bugüne kadar 10 çalışma yapılmış olup sadece 2'si kontrollü olup bunlardan birisi Klonidin'in antipsikotik etkisi olduğunu belirtmekte ve bu vakaların mutad antipsikotik ilaçlara cevap vermiş olduğu dikkati çekmektedir.

1982'de Freedman ve ark.ca yapılan bir çalışmada Klonidin'in antipsikotik etkisi bir şizoafektif ve şizofrenik hasta üzerinde, plasebo, Kloni-

din ve standart nöroleptik ilaçlarla karşılaştırılmalı ve çift kör olarak değerlendirilmiştir. Varsanı ve sanrılarda belirgin azalma, duygulanım ve negatifizmde kısmi düzelleme saptanmış, kan basıncında değişme olmamıştır.

Bu araştırma sonucunda çalışılan hastalar üzerinde Klonidin'in ve nöroleptiklerin antipsikotik etkileri eşit ve plaseboya üstün bulunmuştur. Antidopaminerjik etkisi olmayan Klonidin gibi ilaçlarla antipsikotik etkilerin elde edilmesi, şizofreninin patofizyolojisinde DA'nın tek başına etkili olup olmadığının tekrar gözden geçirilmesine neden olmaktadır. Yapılan son çalışmalarda şizofrenik hasta gruplarında NA düzeylerinde artış tesbit edilmiştir. Otopsi çalışmalarında, şizofrenik hastaların prefrontal kortekslerinde NA düzeylerinde artış gösterilmiştir. Ayrıca ilaç kullanmayan bazı şizofrenlerde, Lumbar BOS'da da NA düzeyinde artış görülmüştür, çalışma sonucunda şizofrenide NA etkisi olduğu, Klonidin'in bu yolla düzelleme sağladığı görülmektedir. Ancak bulgular, şizofrenide DA teorisinin dikkatle tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Freedman'ın çalışmasına karşın Simpson ve ark. da Klonidin tedavisiyle şizofrenlerde iyi sonuçlar almadıklarını belirtmişlerdir. Klonidin'le elde edilen bu düzelleme, NA erjik nöronların merkezi DA nöron aktivitesini etkilemesi ve $\alpha 2$ adrenerjik mekanizma ile açıklanabilir.

9- PROPRANOLOL:

1960'ların ortasında önce angina pectoris tedavisi için klinik uygulamaya girmiştir. Beta adrenerjik reseptör blokeridir.

1971 yılındaki bir makale üzerine ilgi, şizofreninin tedavisinde yüksek dozlarda 600-2000 mg/gün Propranolol kullanmaya yöneltilmiştir.

1980'lere kadar kontrolsüz, tam ölçütleri bildirilmemiş, belli bir uygulama süresi gözetilmesi olan araştırmalarda ilaç uygulamasından birkaç gün sonra görülen iyileşmeler bile ilacın başarısı olarak gösterilmiştir. Yan etki olarak baş dönmesi, ataksi, hipotansiyon, uyku bozukluğu, deliryum ve hatta paradoksal hipertansiyon ve ansefalopati, anjina görülmüştür.

R. Manchanda ve S. Hirsch, Propranolol'ün akut şizofrenik hastalarda antipsikotik etkisinin olup olmadığını anlamak için, 23 akut şizofren hastada plasebo kontrollü çift kör bir çalışma yapmışlardır. Hastaların hepsine ilk hafta standart nöroleptikler verilmiş ve belirgin bir düzelleme görülmüştür. Daha sonra 3 hafta süreyle hastalara plasebo veya Propranolol verilmiştir. Plasebo kontrol grubundaki hastalarda belirgin bozulma görülürken, Propranolol verilen hastalarda düzelmeler, iyileşme skorlarında artma görülmüştür. Çalışmada Propranolol'ün farkedilebilecek derecede bir tedavi edici antipsikotik etkisi olduğu, bu yeni farmakolojik etkinin bir temeli olduğu, fakat standart nöroleptiklerinki kadar güçlü ol-

madığı sonucuna varılmıştır.

Propranolol'ün, klorpromazinle karşılaştırılmalı bir çalışması da Yorkson ve ark.ca 1981'de yapılmıştır. Ancak bu çalışmanın plasebo kontrolü yoktur.

Propranolol'ün şizofrenideki faydalı etkisi d-1 (rasemik) formunda tesbit edilmiştir. Kullanımı kolay olan, beta-adrenerjik bloker etkisi az olan Dextro (d) Propranolol, ilk olarak kontrolsüz çalışmalarda denemiş ve 9 şizofren hastanın 7'sinde kesin bir düzelleme görülmüştür.

İlginç olan, d-Propranolol'ün bilinen bir DA erjik ve serotonin erjik sistem etkisinin olmamasıdır. Yapılan fizyolojik ölçümler, Propranolol'ün hem d-1 ve hem de d formuyla elde edilen düzelleme nöroleptiklerin etkisiyle görülen düzelmeye uygunluk göstermektedir. Peck ve ark. 1981'de yaptıkları bir çalışmada, Propranolol ile klorpromazinin farmakokinetik olarak etkileştiğini ve klorpromazin seviyelerinde yükselme tesbit edildiğini belirtmektedirler, ancak bu görüş haloperidol gibi diğer nöroleptiklere de genelleştirilemez. Bu çalışmada beta-bloker aktivitesi az olduğu için d-Propranolol kullanılmıştır.

Sonuç olarak, d-Propranolol'ün şizofrenik semptomatolojide farmakolojik bir etkisi olduğu (bu etki değerlendirme skalalarında gösterilmiştir), fakat bu etkinin nöroleptiklerle karşılaştırılacak kadar güçlü olmadığı söylenebilir. Propranolol ilginç olarak (genel olarak nöroleptiklere cevap vermeyen semptomlar), özellikle şizofreninin negatif semptomlarına etkili bulunmuştur. d-Propranolol nöroleptik değildir, beta-adrenerjik, dopaminerjik veya serotonin erjik sistemlere etkisi bilinmemektedir (özellikle negatif semptomlarda düzelleme olduğu) tüm bunlar nörofarmakologlar için ilginç olmaktadır. Belki de Propranolol'ün modifiye edilmiş şekli daha fazla bir antipsikotik etki gösterebilir. Yapılan diğer bir çalışmada, Eccleston ve ark., kronik şizofren hastaları Propranolol (640 mg/gün) ve thioridazine (400 mg/gün) ile tedavi etmiş, 5 hafta süreyle yaptıkları çift kör çalışmada Propranolol thioridazin'den üstün bulunmuştur. Bunu hem psikiyatristlerin hem de hemşirelerin değerlendirme cetvellerinde göstermişlerdir. Propranolol ile hem negatif (Tip III) hem de pozitif semptomlarda düzelleme görmüşlerdir.

Propranolol etkisinin, 5-Hidroksi triptamin antagonist etkiyle oluşmaktadır. Yapılan bir araştırmada, Green ve ark. (1976) 5-HT vererek davranışsal hiperaktivite oluşturdukları denekleri Propranolol ile tedavi etmişler ve başarı elde etmişlerdir. Ve onlarda Propranolol'ün merkezi 5-HT reseptör blokeri olduğunu iddia etmişlerdir.

Sonuç olarak Propranolol'ün antipsikotiklerin geniş etkisine sahip olmadığı, ancak küçük ve halen tanımlanmamış bir şizofreni alt grubu vakalarında iyi sonuçlar alınabileceği bilimsellik sınırla-

n içinde söylenebilir.

10- VERAPAMIL:

Koroner dilatörü olarak piyasaya sürülen ilk kalsiyum antagonistidir. Daha sonraları A-V düğüm üzerinde depresyon yapıcı etkisi bulunmuş ve antiaritmik ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Tıbbi pratikte geniş bir kullanım alanı bulan kalsiyum antagonisti verapamil son zamanlarda mani tedavisinde antipsikotik ilaçlara alternatif olarak kullanılmaktadır. Genelde kullanılan nöroleptik tedavisine müteakip ciddi yan etkilerin olması konuyla ilgilenenleri yan etkileri hiç olmayan ya da hafif olan antipsikotik ilaçlara ihtiyaç olduğunu düşünmeye sürüklemiştir.

Pimozid ile verapamil arasında moleküler yapı benzerliği olduğu ileri sürülmüştür. Reseptör çalışmalarını pimozidin de Ca kanal antagonisti etkisi olduğu ve Verapamil gibi benzer etkileri olduğunu göstermektedir. Fenotiazin ve butirofenon gibi nöroleptiklerin, pimozid gibi güçlü Ca antagonisti etkileri yoktur.

Pimozid (Difenilbutil piperiden)'in, Ca antagonisti etkisi kadar, terapötik dozlarda NA reseptör bloker etkisi de vardır. DA reseptör blokajından bağımsız olarak antipsikotik etkiyle, Ca kanal blokajı arasında bir ilgi olduğu ileri sürülmektedir. Verapamil tedavisinde ortaya çıkan galaktore yan etkisi de Verapamil'in antipsikotik etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir.

Şizofren hastalara nöroleptiklere ek olarak Verapamil verilmesinin antipsikotik etkiyi artırıp artırmadığı konusunda yol gösteren bir çalışma yapılmıştır. 9 ciddi, fakat sağlıklı şizofren hastaya 80 mg Verapamil (4x1) 6 hafta süreyle verilmiştir. Bu arada nöroleptik tedavisine aynı şekilde devam edilmiştir. Hastaların hiçbirisi pimozid almıyordu. 0-7-14-28-32. günlerde hastalara kan basıncı, EKG, yan etki ve dayanıklılık testleri uygulanmıştır. (NOSİE 30: hastane yapılan hemşire gözlem skalası). Verapamil tedavisi süresince hastaların belirgin psikoza artmamakta, sosyal ilgi faktörlerinde ve güçlerinde bir değişiklik olmamıştır. EKG ve kan basıncında belirgin değişimler olmamıştır. Hastalardan hiç birinde tedaviden nesnel düzelmeler görülmezken hiçbir yan etki de görülmüştür. Bu sadece bir ön çalışma olmasına rağmen, sonuçlar nöroleptik tedavisi alan şizofrenik hastaların Verapamil eklenmesinde bir yarar görmediklerini göstermektedir.

Bunun açıklaması olarak Verapamil'in MSS'ndeki etki dozuna ulaşamaması söylenebilir. Doran ve ark., BOS'da Verapamil düzeylerini belirlemişlerdir. Ancak olduğu düşünülen antipsikotik etkisinin hangi düzeylerde oluştuğu bilinmemektedir. Bu çalışmada kullanılan günlük doz, manide etkili olduğu iddia edilen dozla aynıdır. Günlük dozda belirgin artışlar, istenmeyen periferik yan etkilere neden olacaktır. Etki elde edilememesinin bir diğer açıklaması da, hastaların

hepsinin postsinaptik DA reseptörlerini bloke eden nöroleptik tedavi almaları olabilir. Bu durumda Verapamil'le presinaptik olarak DA salınımını azaltılmasıyla daha fazla bir antipsikotik etki elde edilemeyecektir. (Nöroleptiklerle karşılaştırıldığında Verapamil bu çalışmada kullanıldığı dozlarda iyi tolere edilmiştir. Sonuçlara rağmen, Ca kanal antagonistlerinin merkezi etkilerinin araştırılmasının önemli olduğu söylenebilir. Ayrıca nöroleptik tedavi almayan şizofreni tanısını yeni almış hastalarda çalışma yapmak gerekmektedir).

11- ENDORFİNLER:

Endojen Opioid peptidlerdir. 1970'lerin başında SSS'de morfin ve benzeri ilaçların etkilediği opiyaterjik reseptörlerin varlığının radyoligand bağlama yöntemleri ile gösterilmesi, beyindeki bazı alanları elektriksel uyarmaları sonucu analjezi oluşması ve özellikle bunları opioid antagonistleri ile önlenbilmesi SSS'de opiyat benzeri endojen nöromedyatörlerin bulunduğu ön görülmesine neden olmuştur. Bu aminoasitlerden oluşan peptidlere endorfinler adı verilmiştir. Kronik şizofrenlerde ağrı hissinin azalmasına ilişkin seyrek makaleler dışında, bu tip psikozların sentral endorfin sistemindeki primer bozuklukla ilgili klinik bulgusu tesbit edilememiştir.

Ratların beyinine direkt endorfin enjeksiyonu ile yapılan davranışsal deneylerde şizofreniye benzer veya antişizofrenik drogların meydana getirdiğine benzer ekstrapiramidal belirtiler gözlenmiştir.

Bu durum farklı yorumlara sebep olmuştur. Az sayıdaki karşılaştırmalı araştırmalara dayanarak şizofrenide iki genel terapötik yaklaşım ileri sürülmüştür.

a) Şizofreninin opiat reseptör antagonisti naloxone ile tedavisini açıklayan, endorfinlerin aşırı miktarlarda serbest kalması ile beraber olması kuramına dayanır.

b) Şizofreninin tabii endorfinler veya daha stabil, sentetik endorfin analogları ile tedavisini açıklayan, düşük endorfin aktivitesi ile beraber olması kuramına dayanır.

Her iki terapötik yaklaşım klinik kullanıma fazla bir şey kazandırmamıştır. Ancak yoğun araştırmaları gerektiren bir alandır.

Endorfin çağı, şizofrenlerin kanında fazla miktarlarda bir psikopatolojik atipik bir endorfin beta-eu-endorfin bulunduğu ve bu endorfinin dializabl olduğu iddiaları ile şizofrenlerde tedaviye tekrar hemodializin girmesine neden olmuştur.

Şizofrenlerin vücut sıvılarında bu anormal peptid (endorfin)yi tayin etme girişimleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Aynı şekilde şizofreni tedavisinde çift kör değerlendirmeye hemodializin terapötik etkisinin varlığının gösterilmesi de başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Aynı şekilde şizofreni tedavisinde çift kör değerlendirmeye hemodializin terapötik etkisinin varlığının gösterilmesi de başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Şizofrenilerin tedavisinde santral endorfin sisteminin ele alınışı henüz deneme döneminde. Ve bu amaca uygun, ajanlar birkaç tanedir. Klinik yaklaşım ya endorfin transmisyonunun inhibisyonuna ya da stimülasyonuna yönelmiştir. Klinik olarak araştırılan endorfinler arasında opiat antagonisti naloxone en fazla denenendir. Bu ajanın şizofreninin tedavisindeki etkinliği hakkında birbirleriyle çelişen bildirimler vardır. (Mackay, 1980). Bu ajanın dirençli işitsel varsanılardan yakan bazı hastalarda faydalı olacağı önerilmektedir.

Picker ve Bunney 1981'de beta-endorfinin şizofrenik hastalara verilmesi ya kötüleşme ya da iyileşmeye yol açacaktır (Berger, 1980). Bu istatistiksel olarak anlamlı, ancak klinik açıdan önemsizdir.

Çift kör çalışmada met-enkephalin analogunun şizofrenide belirgin tedavi etkisini göstermiştir (Ruther, Gerd ve Nedogil, 1982).

Son zamanlarda des-tirosinil-gama-endorfin fragmanına ilişkin klinik çalışmalar cesaret vericidir. Bu peptidin şizofrenlerin küçük grubunda sınırlı etkinliği gösterilmiştir (Manchanda ve Hirsch, 1981).

SONUÇ

Normal antipsikotik ilaçlar dışında kalan bu ilaçların hiçbir çeşitli işlevsel psikozların tedavisinde standart antipsikotik ilaçların etkisini göleyememiştir.

Bu alanda yapılmış çeşitli araştırmaların gözden geçirilmesi gözlem ve denemelere devam edilmesinin gerektiğini göstermekle birlikte çelişik bulgular klinik bir uygulama için herhangi bir öneride bulunmayı engellemektedir. Bununla birlikte bu çalışmalar çeşitli psikozların ayırd edilmesinde ve tanımlanmasında yararlı olmuştur. Belli bir psikotrop ilaca cevap verebilirlik hali, yani teşhis gruplarının ayırddilip tanımlanmasında bir dış ölçü teşkil edebilir. Daha önce psikotrop ilaçların hastalıklardan ziyade semptomlara özgün olduğu fikri hakim iken bu tutum günümüzde değişmektedir.

Nasıl ki pnömoni tanısı konmuş iki vaka laboratuvar incelemeleri sonucu farklı antibiyotikle iyileşiyorsa psikiyatride de farklı ilaçlara cevap verme durumuna dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Arkonaç, O: Psikiyatrik Bozukluklar ve Tedavileri 1986, İstanbul
- 2- Delva N.J., Letemendia F. J: Lithium treat-

ment in schizophrenia and schizo-affective disorders. Br. J. Psychiatry 141: 387-400, 1982

- 3- Eccleston D, Fairbairn A.F, Hassaneh F, Mc Orlend H., and Stephans D: The effect of propranolol and thioridazine on positive and negative symptoms of schizophrenia. Br. J. Psychiatry 1985, 147: 623-630
- 4- Freedman R et al: Clonidine treatment of schizophrenia. Acta psychi. scand. 1982 65: 35-45
- 5- Frykholm B: Clonazepam-antipsychotic effect in a case of schizophrenia, Acta psychi. scand. 1985, 71: 539-542
- 6- Jefferson J, Greist J, Ackerman D: Carrol J: Lithium Encyclopedia for clinical practice 1987 Washington
- 7- Kaplan and Sadock: Textbook of Comprehensive Psychiatry/IV, 1985
- 8- Kayaalp, O: Tıbbi Farmakoloji, Cilt: 2 Ankara
- 9- Luchins D.J: Fatal agranulocytosis in a chronic schizophrenic patient treated with carbamazepine. Am. J. Psychiatry, 141: 5 May 1984
- 10- Manhanda R, Hirsch S: Does propranolol have an antipsychiatric effect. Br. J. Psychiatry 1986, 148: 702-707
- 11- Parker G, O'Dannel M, Walter S: Changes in the diagnoses of the functional psychoses associated with the introduction of lithium. Br. J. Psychiatry, 146: 377-382, 1985
- 12- Pugh CR, Steinart J, Priest RG: Propranolol in schizophrenia double-blind placebo controlled trial of propranolol as an adjunct to neuroleptic medication. Br. J. Psychiatry, 1983 143: 151-155
- 13- Schatzberg A.F, Cole J. O: Manuel of clinical psychopharmacology 1987, Washington
- 14- Schepeleern S, Koster A: Verapamil in treatment of severe schizophrenia. Acta Psych. scand. 1987, 75: 557-558
- 15- Silver J. M, Yudofsky SC. Kogan M et al: Elavation of Thioridazine plasma levels by propranolol. Am. J. Psych. 1986, 143: 1290-1292
- 16- M. Stephard, OL Zangwill: Handbook of Psychiatry. General Psychopathology, Cambridge, 1983
- 17- Sorgi P. J, Ratey J.J, Polakoff S: B - adrenergic blockers for the control of aggressive behaviors in patients with chronic schizophrenia. Am. J. Psych. 143: 775-776, 1986
- 18- Tyrer Pj: Drugs in psychiatric practice, 1982. 42-81, Cambridge.
- 19- Walinder J: The use of clonidine in psychiatric disorders. Acta psychi. scand. 1982, 65: 35-45
- 20- Whitman J.R, Mairer G.J, Eichelman B.e:

B - adrenergic blockers for aggressive behavior in schizophrenia. Am.J. Psychi. 144: 4 April 1987

- 21- **Zemlan F.B: Lithium effects in schizophrenia. Br. J. Psychi. 145: 91, 1984**
- 22- **Zemlan F, Hirschowitz J, Sautter F: Impact of lithium therapy on core psychotic symptoms of schizophrenia. Br. J. Psychi. 1984. 144: 64-69**

peçya