

40063

T. C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Refet SAYGILI

**BİPOLAR DEPRESYONDA LİTYUMUN  
MANİK KAYMA, ANTİDEPRESİF  
ETKİLİLİK ve YAN ETKİLERE ETKİSİ**  
Çift - kör, plasebo kontrollü bir çalışma

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Alp AYAN**

TEZ DANIŞMANI

**Doç. Dr. Simavi VAHİP**

İZMİR - 1994



*Başta annem olmak üzere bana ve uzmanlık tezime  
emeği geçen herkese teşekkürlerimle...*

# İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
AMAÇ .....	43
MATERYAL ve METOD .....	44
BULGULAR .....	48
TARTIŞMA .....	83
SONUÇLAR.....	100
ÖZET .....	102
KAYNAKLAR .....	104
EKLER.....	117

# GİRİŞ

## BİPOLAR BOZUKLUK

Bilindiği gibi melankoli ve mani yüzyıllar önce tanımlanmıştır. Bu iki duygudurum epizodu arasındaki ilişkiyi manik-depresif psikoz kavramı ile ilk formüle eden Kreapelin olmuştur (1921). Bu kavram çerçevesinde değerlendirilen epizodların prognozları iyi olmakla birlikte, yineleme riski vardır. Ataklar genellikle kendini sınırlama özelliğinde ise de yaş ilerledikçe epizod süreleri uzayıp remisyonlar kısaltmaya yüz tutar.

Bipolar ve unipolar ayrımı ilk kez Leonard tarafından önerilmiştir (1959). Dunner ve arkadaşları (1976) ise bipolar hastaların, manik epizodlarının şiddeti temelinde, tip I ve II olmak üzere ikiye ayrılmasının daha doğru olacağını belirtmişlerdir (Levell ve Hullin 1991). Tip II hastalardaki artmış duygudurum fazı, hipomani ya da ılımlı mani düzeyinde olup genellikle hospitalizasyon gerektirmez.

Post ve arkadaşları (1981) mevsimsel özellikte olanları olmayanlardan, hızlı döngülü hastaları ise görece yavaş değişenlerden ayırmayı önermişlerdir. Hızlı döngülü doğada olanlar daha uzun süre hasta kalmakta ve daha fazla sayıda epizod geçirmektedirler. Ancak bipolar hastaların yaklaşık %95'inin mevsimsel özellikte olmadığı ve hızlı döngü göstermediği bilinir (Levell ve Hullin 1991). Genellikle epizodlar arasında yıllarca sürebilen normal duygudurumdadırlar.

Genetik ve aile çalışmaları, ailesel prevalansın bipolar-I'de sabit olarak arttığını göstermiştir. Bipolar-II'de ise bu özellik, genellikle vardır (Levell ve Hullin 1991).

Bir hastada ilk kez major depresyon saptandığında, tanının kesinleşmesi ancak uzun süreli izlem ile gerçekleşir. Depresif hastalıkların neredeyse üçte

birinin zaman içinde bipolar doğalarını açığa vurdukları bilinmektedir (Brotman ve ark. 1987). Yineleyici depresyonu olan hastalar için bu oran %5 olarak bildirilmiştir (Dunner ve ark. 1976).

Unipolarlara oranla daha genç yaşta başlama, psikomotor retardasyon ve hipersomninin sık görülmesi, antidepresan sağaltımla manik ya da hipomanik kayma oluşumu ve depresif epizodda lityuma yanıt, bipolar depresyonların ayırıcı özellikleridir (Brotman ve ark. 1987).

Bipolar bozukluğun bazen son derece düzenli sıklık bir seyir göstermesi biyoryitmelerin olası rolünü düşündürmüştür. Ritm mekanizması konusunda birçok varsayım üzerinde durulmuş ise de, tetik çekicinin ne olabileceği sorusu henüz tam olarak yanıtlanabilmiş değildir. Mevsimsel özelliği olan hastalar için değişen günüşiği süresi tetik çekiyor olabilir. Tüm olgular için bu tetik çekici faktörün uykusuzluk gibi non-spesifik bir neden olabileceği de ileri sürülmüştür (Wehr ve ark. 1987).

Hallonquist ve arkadaşları (1986) sirkadiyen ritmin bipolar bozuklukta etkilenmiş olabileceğini, ancak hastalığın yalnızca bununla açıklanmasının olası olmadığını savunmuşlardır.

## LİTYUM

Lityum, atom numarası 3, atom ağırlığı 6.940, alev fotometresinde emisyon çizgisi 671 nm olan ve suya affinitesinin yüksekliği nedeniyle çözünebilirliği de çok yüksek olan bir alkali metaldir. İlk kez 1817 ya da 1818'de A.Arvedson tarafından bulunmuş, Sir Humprey Davy tarafından da serbest metal olarak izole edilmiştir. Bir ilaç olarak ilk kullanımları Lipowitz (1841), Ure (1844) ve Garrot (1859) tarafından gut, romatizma, üremi ve diğer bazı renal hastalıklarda olmuş, ancak gözlenen yan etkileri nedeniyle kısa sürede kullanımdan çıkarılmıştır. Daha sonra bromid şekli antiepileptik ve hipnotik olarak yeniden kullanılmaya başlanmıştır (Vahip 1986).

1949 yılında Avustralyalı Çacö lityumu ilk kez kronik hospitalize manik hastalarda kullanmış ve hastalarda bellrgin iyileşme görüldüğünü ancak lityum kesilince hastalığın yinelediğini bildirmiştir. Bu bildirinin ardından psikiyatride lityum kullanımının gelişimi oldukça yavaş bir seyir izlemiştir, 1949'dan 1968'e kadar lityumun psikiyatrik hastalarda kullanımına ilişkin yalnızca 70 bildiri yayınlanmıştır. Bu dönemde lityumun psikiyatrik hastalarda kullanımının yaygınlaşmamasındaki en önemli etken, 1950'lerde lityum kullanımı sonucu bir ölüm olgusunun bildirilmesi olmuştur. Daha sonra, özellikle Avrupa'da başta Schou ve arkadaşları olmak üzere araştırmacıların yaptıkları çalışmalar sonucunda 1970'lerden itibaren manik epizodların sağaltımında ve bipolar bozukluğun profilaksisinde oldukça geniş uygulama alanı bulmuştur (Vahip 1986).

Organizmada metabolize olmaması, plazma proteinlerine bağlanmaması, niceliksel olarak belirlenmesinin kolay ve kesin olması lityumun psikiyatrideki kullanımını psikotrop ilaçlara göre avantajlı kılmıştır. Lityum nöroleptikler gibi psikomotor aktiviteyi azaltırsa da katalepsi oluşturmaz (Tuğlular, 1991).

Bipolar depresif hastalarda lityumun antidepresif etkililiği de vardır. Ancak bu etkinin antidepresan ilaçlarındaki kadar güçlü olmadığı kabul edilir. Antidepresanlara yanıtız kalan hastaların sağaltım protokollerine lityum eklendiğinde hızlı bir yanıt elde edildiği yönünde oldukça fazla sayıda veri birikmişse de kesin kanıtlar halen eksiktir (Schou 1991).

Lityumun temel kullanım alanı bipolar bozukluğun profilaksisidir. Profilaktik yanıtın cinsler arasında bir fark göstermediği, manik ataklar kadar depresif epizodları önlemede ve hatta bipolar hastalar kadar unipolar olanlarda da eşit etkinlikte olduğu savunulmuştur. Yaklaşık 10 hastadan bir ya da ikisinin sağaltıma yanıt vermeyebildiği, yanıt verenlerin ise yarısının tam, diğer yarısının ise kısmi yanıt verdikleri savunulmaktadır (Schou 1991).

## KAYMA FENOMENİ

### GENEL BİLGİLER

Antidepresif sağaltım girişimlerinin maniye yol açabileceğine ilk değinen Heinroth (1818) olmuştur. Heinroth depresyonun, duygudurumu kalkındırıcı ilaç ve işlemlerle sağaltılması gerektiğini kabul ediyordu. Ancak bu manipölasyonlara gereğinden fazla başvurmanın maniye kayma gibi arzu edilmeyen sonuçlara yol açabileceği konusunda uyarıda bulunuyordu. Manik epizodların ise sakinleştirici preparatlarla aşırı sağaltımının depresyona kaymaya neden olabileceği inancı ile sonuç çıkarıyordu: "Epizodların böylesi bir sağaltım stratejisi ile ele alınması, hastalığa hızlı döngülü bir doğa kazandırarak, adeta bir "dalga" gibi seyretmesine neden olabilir" (Wehr ve Goodwin 1987a).

İlk etkili antidepresif sağaltım olan EKT'nin klinik pratiğe girmesi ile Ploog (1951) ve Fink (1961) tarafından hastaların %50'sinde manik ya da hipomanik kayma gözleendiğinin bildirilmesi, Heinroth'un öngörülerini destekler nitelikte idi.

İproniazidin antitüberkülo ajan olarak kullanımı sürecinde ortaya çıkan mani ya da hipomani benzeri tabloların antidepresif ilaç fikrinin oluşmasına yol açtığı bilinir. Manik ve depresif epizodlar arasında MAO inhibitörlerinin oluşturduğu hızlı döngünlüğe ilişkin ilk olguyu Crane (1956) bildirmiştir. Söz konusu olan yine iproniazid ile sağaltılan tüberkülozlu bir hastadır.

Antidepresan ilaçların ilk saptanan yan etkilerinden biri ise Ball ve Kiloh (1959) tarafından bildirilen imipramine bağlı manik kaymalar olmuştur ( Wehr ve Goodwin 1987a).

Genelde antidepresanların maniyi indükleme potansiyelleri konusundaki ilgi ve tartışmaların başlangıç tarihi olarak 60 ve 70'li yıllar kabul edilir. 1965 yılında ortaya atılan; artmış amin düzeyinin maniye yol açabileceği biçimindeki "Katekolamin Teorisi" hareket noktası olarak alınır (Healy 1988). Daha sonra özellikle Bunney ve arkadaşlarının, kayma fenomeninin klinik özellikleri, biyokimyasal zemini, diğer kuramsal ve hipotetik yönleri ile psikofarmakolojisini

irdeleyen çalışmaları, konuyu ilgililerin gündemine taşımıştır (Bunney ve ark. 1972 a, b, c; Bunney 1978). Ancak söz konusu ilaçların henüz antidepresan olarak dahi kullanılmadıkları 1950'li yıllardaki ampirik gözlemlerin önemi yadsınamaz. Bazı yazarlar bu gözlemlerin depresyona karşı ilaç düşüncesini uyarmanın ötesinde, kayma fenomeninin de öncülleri olduğunu savunurlar (Prien 1987, Wehr ve Goodwin 1988).

### TERMİNOLOJİ

**Switch** ya da **shift** süreci; depresyondan maniye ya da maniden depresyona ani kayma sürecindeki fizyopatolojik, biyokimyasal ve klinik değişimleri tanımlamak için önerilen fenomenolojik bir kavramdır. Bugüne kadar başta trisiklikler ve MAOI'leri olmak üzere çeşitli antidepresanlar, ayrıca lityum, karbamazepin, diltiazem, l-glutamat, siklosporin, androjenler, propafenon, propranolol, metoklopramid, metrizamid, kaptopril ve zidovudin gibi son derece heterojen bir ilaç grubunun maniyi indüklediği gösterilmiştir (Krauthammer ve Klerman 1978; Keller 1987). Ortaya çıkan sendromu **farmakolojik mani** olarak adlandıran yazarlar olmakla birlikte (Lewis ve Winokur 1987), **sekonder mani** başlığı altında değerlendirenler de vardır (Krauthammer ve Klerman 1978). Enfeksiyon, neoplazm, epilepsi ya da metabolik değişiklikler gibi ilaç dışı çeşitli nedenlerle de ortaya çıktığında süreç, sekonder mani olarak adlandırılmaktadır (Tablo-1). Bu bulgular önceleri maninin hipertansiyon gibi çok nedenli bir sendrom olabileceğini düşündürmüştür. Klinisyenlerde ise hastaları hatalı olarak bipolar biçiminde değerlendirme kaygısı uyandırmaktadır (Shukla ve ark. 1988). Ayrıca konu maninin etiyopatogenezini araştırma ve kavrama konusunda da potansiyel olanaklar sunması yönünden heyecan uyandırmıştır. Özellikle endokrin sistem üzerinde birçok kapsamlı araştırma yapılmıştır (Amsterdam ve ark. 1983). Ancak maninin fizyopatolojisine ilişkin doyurucu sonuçlara ulaşılamamıştır (Goodwin ve Jamison 1990).



### **İlaçlarla İlgili**

Steroidler ve ACTH

İsoniazid

Bromidler

L-dopa

Antidepresanlar

Halüsinojenler (Marihuana, LSD, meskalin, psilosüjin, STP, kokain)

Sempatikomimetik aminler (deksedrin, metedrin, Preludin, Ritalin)

Disülfiram (Antabus)

Barbütiratlar

Antikolinerjikler (Simmetral, Pajitan, Akineton, Kogentin, Artan)

Antikonvülzanlar (Fenuron, Zarontin, Milontin)

Benzodiazepinler

### **Nörolojik Durumlar**

Tümörler (parasajital, menanjom, diansefalik glioma, suprasellar kraniofarinjioma)

Epilepsi

Enfeksiyon (postviral ansefalit, influenza)

Genel parezi

Multibl sklerozis

Huntington hastalığı

Postserebrovasküler kaza

Sağ temporal lobektomi

Posttravmatik konfüzyon

Postelektrokonvülviziv terapi

Deliriform organik beyin hastalığı

### **Metabolik Durumlar**

Postoperatif durumlar

Hemodializ

Hipertiroidizm

Post enfeksiyöz hipomani

Kushing hastalığı

Addison hastalığı

### **Diğer Durumlar**

Postizolasyon sendromu

Tablo- 1: Manik ve hipomanik semptomlara yol açan organik etkenler (Keller 1987)

Çeşitli kafa travmaları ve yaralanmalarını izleyen mani gelişimine ilişkin çok sayıda bildirilmiş olgu vardır (Shukla ve ark. 1987). Sağ yan lezyonlarının predominansı konusundaki hipotezlere karşın, Robinson ve Sharkstein (1989) ısrarlı lokalizasyon bulgusu ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir. Ventriküllere (Swayze 1990) ve subkortikal (Dupont ve ark. 1990) beyaz maddeye ait anomaliler bipolar olgularda yüksek oranda bildirilmiştir. Bu durum sekonder maninin henüz belirlenememiş bir nedeni olabileceği gibi, yalnızca bipolar bozukluğa özgü bir risk faktörünü de yansıtıyor olabilir (Blacker ve Tsuang 1992).

Türkçe basılı kaynaklarda bu fenomenin karşılığı olarak yerleşmiş bir terim saptanamamıştır. Konuyla ilgili araştırmaların ülkemizde yoğunlaşması ile birlikte bir terimin kabul göreceğini düşünüyoruz. Bu süreci hızlandırmak amacı ile çalışma ekibi olarak, eleştiri ve yeni önerilere açık olmak üzere **kayma** terimini önermeyi düşündük. Bu nedenle burada da **switch** ya da **shift** karşılığı olarak **kayma** terimi kullanılacaktır.

#### TANIM ve SIKLIK

Affektif bozukluklarda manik kayma insidansı ile ilgili bildirilen oranlar oldukça farklılık göstermektedir. Birçok çalışmada bipolar ve unipolar hastaların birlikte yer alması ve yöntem hataları sonuçlara yansımış görünmektedir.

Kaymanın, mani ve hipomani öyküsü olan (yani bipolar-I ve II) hastalarda daha sık olduğu düşünülmektedir (APA 1993).

3923 depresif hasta ile yapılan 80 ayrı bildirinin ele alındığı retrospektif bir değerlendirmede trisiklik antidepresan kullanan 2346 hastada %8.6, MAO inhibitörü kullanan 1547 hastada ise %11.1, ortalama %9.61 oranında manik kayma saptanmıştır (Bunney 1978).

Antidepresiflerle sağaltılan depresif hastaların %5-%20'sinde görüldüğünü savunan yazarlar vardır (APA 1993).

İki ayrı çalışmada sırası ile unipolar deprese hastalarda %8 ve %7, bipolar deprese hastalarda ise %33 ve %34 olarak bildirilmiştir (Angst 1987).

Trisikliklerle sağaltılan 30 unipolar deprese hastada 12 (%40) mani ya da hipomaniye kayma saptanırken (Jann ve ark. 1982), çeşitli antidepresanların kullanıldığı başka bir retrospektif çalışmada bipolar hastalar için insidans %20 olarak bulunmuştur (Solomon ve ark 1990).

Mani ve hipomani ölçütlerini duyarlı olarak uyguladıklarını, ilaca bağlı kayma diyebilmek için 2 aylık süre sınırlaması koyduklarını ve hızlı döngülü hastaları değerlendirme dışı bıraktıklarını belirten bazı araştırmacıların bipolar hastalar için bildirdikleri oran ise %6.5'tir (Nasrallah ve ark. 1982).

197 unipolar ve 33 bipolar tip II tanılı depresif hastada imipramin sağaltımı sırasında %2.6 oranında manik kayma saptanmıştır (Kupfer ve ark. 1988).

Unipolar depresif hastalarda klomipraminle %24 (Van Scheyen ve Van Kammen 1979), bipolar hastalarda ise oral ya da İV S-adenosylmethionin (SAM) uygulaması sırasında %82 oranında gözlenmiştir (Carney ve ark. 1989).

Retrospektif kart tarayarak konuya yaklaşan bazı araştırmacıların bipolar hastalar için bildirdikleri manik kayma insidansı %17.0 olmuştur. Aynı oran nonbipolarlar (unipolar, şizoaffektif, distimik bozukluk vb.) için ise %1.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada manik kayma diyebilmek için depresyon tanısı ile hastaneye yatışı izleyen 6 ay içinde manik tablonun ortaya çıkması ölçüt alınmıştır (Lewis ve Winokur 1987).

Bipolar bozuklukta tüm epizodların yaklaşık 1/3'ünün zıt duyguduruma dönüşerek sonlandığı ve epizodun şiddeti ile kayma riski arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı ileri sürülmüştür (Angst 1987). Yine hastaneden çıkışı izleyen 6 ayda bipolar hastaların %80 oranında yeniden hospitalize edildiği saptanmıştır (Lewis ve Winokur 1987). Bu ve benzeri verilere kayma süreci diye tanımlanan fenomenin, hastalığın doğal seyri olduğunu savunan yazarlarca vurgu yapılmaktadır.

## DOĞA

### I. TANISAL

Birçok yazar depresyondan maniye ya da maniden depresyona kaymanın bipolar affektif bozukluğun spontan seyrine bağlı doğal bir fenomen olduğunu savunmuşlardır (Lewis ve Winokur 1982, 1987; Angst 1987).

Unipolar depresif olgularda gözlenen manik kaymaların yalnızca bu hastaların potansiyel bipolar olduklarını kanıtlayabileceği ileri sürülmüştür (Angst 1987).

IV ya da oral SAM uygulaması sırasında manik kayma saptanan tüm hastaların endojen bipolar hastalar olduğu, endojen unipolar hastaların ise hiçbirisinde kayma gözlenmediği bildirilmiştir (Carney ve ark. 1989).

Kaymanın mekanizması ile ilgili defektin genetik olarak taşındığı, aktive edilmesi gerektiği ve reversibl olduğu savunulmuştur (Bunney ve ark. 1972c). Yazarlar bu genetik anomalinin sinaptik kavşakta, olasılıkla nöronal membranlar arasından norepinefrin taşınmasını engelleyerek, işlevsel nörotransmitterlerin miktarını ayarlayan mekanizmayı etkileyebileceğini savunmuşlardır.

Bazı yazarlar trisiklik alırken manik kayma gösteren bipolar deprese hastalardaki gidişin daha şiddetli olduğunu öne sürmüşlerdir (Nasrallah ve ark. 1982, Solomon ve ark. 1990). Buna karşın hastalığın şiddeti ile kayma riski arasında hiçbir ilişki bulunmadığını savunan araştırmacılar da vardır (Angst 1987).

Bazı araştırmacılara göre ise indüklenmiş mani ya da hipomani veya antidepresanlarla hızlı döngülülüğün ortaya çıkması bipolar bozukluğun geniş bir spektrumunu temsil etmektedir. Bipolar-I hastaların yanısıra sık depresif rekürrens gösteren, ani başlangıç ve bitişli olup daha çok mevsimsel özellik taşıyan, ailesel ve/veya biyolojik bipolarite marker'ları taşıyan hastalar da bu grubun içindedirler. Bu "yumuşak" bipolar spektrumun klinik pratikte ve çalışmalarda genellikle gizli kalması hastaları trisikliklere bağlı manik ya da

hipomanik kayma veya hızlı döngüçülük riski altına sokmaktadır (Akiskal ve Mallya 1987; Akiskal 1989; Prien 1987).

Uyku gereksinimindeki azalmanın maninin patognomonik semptomlarından biri olduğu bilinir. Buna karşın uyku yoksunluğu deneyleri de göstermiştir ki maninin yol açtığı uykusuzluk geri dönerek tabloyu tekrar tekrar alevlendirebilmektedir. Yani uyku kaybı ile mani arasındaki nedensel ilişki iki yönlü olup giderek bir kısır döngü oluşmaktadır. Değişik nedenlerle ortaya çıkan uyku kaybının maniyi tetikleyebildiği ve başlayan fenomenin otonom olarak devam ettiği savunulmuştur (Wehr ve ark. 1987).

EKT uygulanan 94 hastanın 6 'sında (%6.4) manik kayma saptanmıştır. 4'ü unipolar, birer tanesi ise bipolar ve şizoaffektif bozukluk tanılı olguların hastalıklarının, kontrol grubuna göre daha genç yaşta başladığı bildirilmiştir. Ayrıca bozukluğun daha uzun sürdüğü ve daha fazla sayıda hospitalizasyon gerektirdiği de belirlenmiştir. Yazarlar bu klinik özelliklerin manik kayma riski yüksek olan hastalara özgü olabileceğini savunmuşlardır (Lewis ve Nasrallah 1986).

## II. DİNAMİK

Bipolar hastaların manik-depresif epizodları, artmış ve azalmış suçluluk duygusu dönemleri, "mahvolma" ve "zafer" duyguları, cezalandırma ve yeni eylem arasında geçen bir sıklustur. Bu döngü çocuğun açlık ve tokluk biçimindeki biyolojik siklusuna indirgenerek incelenebilir. Açlık ve çocuğun her defasında doyurulması koşulu ile tokluğun birbirini izlemesi belleğe silinmez bir şekilde işlenmiştir. Daha sonraki yaşantıda acı ve zevkin birbirini her izleyişi, bu bellek örneğinin, yinelenmesi gibi yaşanır. Cezalandırılma ve ana baba sevgisinin yitirilmesi açlığa, bağışlanma ve sevginin yeniden fethi ise tokluğa karşılık gelir. Ana babanın entrojekte edilmesinden sonra ego, süpereo ile ilişkilerinde intrapsişik olarak aynı örnekleri yineler. Depresyonda ego kendisini

artık süperego tarafından seviliyor olarak hissetmez. Terkedilmiştir ve oral istekleri gerçekleşmemiştir. Manide ise, süperego ile sevgi sunucu ilişki yeniden kurulmuştur.

Manide hissedilen bir "zafer" duygusu olup, "şimdi yeniden güçlüyüm" anlamına gelir. Güçsüzlükten güçlülüğe geçiş ne denli ani gerçekleşti ise, bu duygu o denli yoğun hissedilir. Yani depresyonun uğruna çaba harcadığı şey mani de elde edilmiş gibidir. Söz konusu olan tam bir narsisistik zaferdir. Akla gelebilecek tüm destekler hastanın emrine girmiş, primer narsisistik omnipotens yeniden kazanılmış ve yaşam inanılmaz ölçüde yoğunlaşmış gibidir.

Melankolide ego tümüyle güçsüz, süperego ise omnipotendir. Manide ise ego, ya süperegoya karşı zafer kazanarak onu ele geçirmiş ya da onunla uzlaşarak omnipotensini paylaşmıştır. Manideki neşeli duygudurum, ego ile süperego arasındaki, ego lehine gelişmekte olan gerilimin aniden gevşemesine bağlıdır.

Bipolar hastanın kendi egosuna karşı ambivalan doğası, depresyonda düşmanca ögesini gösterir. Manide ise açığa çıkan ambivalansın diğer yönüdür: aşırı benlik sevgisi.

Mani olgularının analizi hastaların aslında tam olarak yenilmemiş olan süperegolarından korkmakta olduklarını gösterir. Manik hastanın bu korku ve zorluklar karşısında kullandığı savunma düzeneği yadsıma olmaktadır. Mani belirtilerinin zorlama niteliği, reaksiyon-formasyon doğasında olmalarından kaynaklanmaktadır. Yani mani, depresyondan gerçek bir kurtuluşu değil, bağımlılığın zorlama bir yadsınmasını temsil etmektedir.

Ancak bipolar bozukluk söz konusu olduğunda, bazı hastalar için duygu-durum değişikliklerinin düzenli bir biyolojik ritme bağlı doğada olduğu bilinir. Diğer olgularda ise dönemlerin değişimini yaratmak için "gizli" ya da açık bir kolaylaştırıcı etmen gerekmektedir. Biyolojik etmenlerin de işe karıştığını kabul etmeden bu problemin içinden çıkmak pek olası görünmemektedir (Fenichel 1945).

### III. BİYOKİMYASAL

Mani ve depresyon arasında birçok biyokimyasal ya da fizyolojik farklılıklar bildirilmiştir. Ancak bunların bir kısmı farklı fizik aktivite düzeylerinin beklenen sonuçlarıdır. Sözkonusu biyokimyasal değişikliklerin, davranış farklılıklarının kesin nedeni olmadığı anlaşılmıştır. Artık soruna temeldeki potansiyel değişikliklerin potansiyel markerleri olup olmadıkları açısından yaklaşmaktadır. Varılan noktada katekolaminler ve sodyum metabolizmasındaki değişiklikler daha anlamlı görünmekte ve önem kazanmaktadır (Levell ve Hullin 1991).

A) Katekolaminler: Schildkraut'un (1965) tanımladığı affektif bozukluklardaki monoamin hipotezine göre mani; monoaminlerin nörotransmitterlerinin mutlak veya göreceli fazlalığına ya da Ashcroft ve arkadaşlarının (1972) belirttiği gibi beyindeki reseptörlerin bu transmitterlere duyarlılık artışına bağlıdır (Levell ve Hullin 1991). Depresyonda işleyen mekanizmanın ise bunun tam tersi olduğu savunulur. Bu hipotezin sınanması için katekolaminler (noradrenalin ve dopamin) ile 5 - HT gibi nörotransmitterler üzerine pek çok araştırma yapılmıştır.

İlk bulgular dikkatlerin daha çok noradrenaline çevrilmesini getirmiştir. Yapılan birçok çalışmada noradrenalinin temel metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksi-fenilglükol (MHPG)'ün idrar düzeyleri manide artmış olarak bulunmuştur. Bunney ve arkadaşları (1977) ile diğer bazı araştırmacılar da (Zis ve ark. 1979) depresyondan maniyeye kayma sürecinde artmış idrar MHPG düzeyi saptamışlardır. Annitto ve Shopsin (1979) ise duygudurum ile MHPG ekskresyonu arasında hiçbir ilişki olmadığını savunmuşlardır. BOS, plazma ve idrar MHPG'sinde saptanan artışların maninin patognomonik bulgularından olan artmış aktivite artışına bağlanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (Levell ve Hullin 1991).

Triksiklikler de dahil olmak üzere pek çok antidepresan sinaptik aralıktan presinaptik nörona noradrenalin geri emilimini bloke eder. Bazı çalışmalarda monoamin re-uptake inhibitörleri ile bipolar hastalarda manik kayma riskinin yaklaşık %70 olduğu bildirilmiştir (Levell ve Hullin 1991).

Randrup ve arkadaşları (1975), Silverstone (1979) ve Post (1980) dopamin yollarının aşırı aktivitesinin mani patogenezinde rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Bu yolların aktivitesi genellikle dopaminin major metaboliti olan homovanilik asidin (HVA) BOS düzeylerinin saptanması ile incelenmiştir. Bunney ve arkadaşları (1977) depresyondan maniye kaymanın hemen öncesinde BOS HVA düzeyinin yavaş arttığı bir hasta bildirmişlerdir. Dahası, Murphy (1972) beyinde dopamin sentezini arttıran bir dopamin prekürsörü olan levodopa uygulanan 9 bipolar hastada manik kayma saptamıştır. Van Kammen ve Murphy (1975) ile Gerner ve arkadaşları (1976) bipolar hastalarda, presinaptik nöronlardan yeni sentezlenmiş dopaminin salınımını arttırarak etki eden amfetaminin tek doz uygulanması ile ortaya çıkan manik epizodlar bildirilmişlerdir. Ayrıca yine Gerner ve arkadaşları (1976) depresif epizoddaki bipolar hastalara dopamin reseptör agonistlerinin verilmesi ile de manik kayma tespit etmişlerdir (Levell ve Hullin 1991).

Normal bir beyin metaboliti olan S-adenosylmethionin (SAM) ile sağaltılan 11 bipolar hastanın 9'unda manik kayma gözlenmiştir (Carney ve ark. 1989). Sağaltılım sürecinde BOS HVA düzeylerinde de artma saptanmıştır. Literatürde SAM ve folat bağlanan sporadik manik kayma olguları daha önce de bildirilmiştir (Lipinki ve ark. 1984; Carney ve ark. 1983, 1987). Yazarlar SAM'ın BOS 5-HIAA ve folat metabolizması ile ilişkili olarak prolaktin üzerinden dopamin metabolizmasını etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

Senba ve arkadaşları (1988) ise hızlı sikluslu bir bipolar hastada, manik kayma öncesi santral katekolamin metabolizmasını arttıran  $\beta$  - feniletilamin ekskresyonunda artış saptamışlardır. Bunun kayma mekanizmasında biyokimyasal tetikleyici olarak rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (Levell ve Hullin 1991).



**B) Sodyum metabolizması:** Plazma sodyum düzeyi ölçümü çok az bilgi vermektedir. Vücuttaki sodyum kayıp ya da kazançlarına su volümü de eşlik ettiği için, hücre dışı sodyum konsantrasyonu oldukça az değişir. Alternatif yaklaşım günlük sodyum dengesinin ölçümüdür. Ancak kooperasyonu son derece güç olan hastaların aldığı, çıkardığı sodyumun ölçümü oldukça zordur. Ayrıca inkomplet mesane boşaltımı da söz konusu olabilmektedir (Blum ve Friedland 1983).

Klein ve Nunn (1945), Crammer (1959), Jenner ve arkadaşları (1967) bir haftadan kısa süreli siklusları olan 3 bipolar hastada sabit sodyum almakta iken; depresyonda sodyum retansiyonu, manide ise sodyum kaybı saptamışlardır. Buna karşın Rees ve arkadaşları (1974) 72 saatlik siklusu olan bir bipolar hastada aynı koşullarda, tam tersi sonuçlar bildirmişlerdir.

Hullin ve arkadaşları (1976) depresyonda sodyum retansiyonu, iyileşme ya da manik kayma ile birlikte normalleşme saptamışlardır (Goodwin ve Jamison 1990).

Bipolar bozukluğun seyri sürecindeki sodyum metabolizmasındaki değişimler birçok yazarın ilgisini çekmiş ve araştırma konusu olmuştur. Mani ve depresyonda eritrosit sodyumunda artma (Frazer ve Mendels 1978); hücre içi sodyumda artma (Esche ve ark. 1988); rezidüel (ki ağırlıklı olarak hücre içidir) sodyumda hem mani, hem de depresyonda artma, iyileşme ile birlikte ise normalleşme (Coppen ve Shaw 1963; Coppen ve ark. 1966) bu çalışmaların bazılarının sonuçlarıdır.

Depresyon ya da manide hücre içi sodyumun arttığı, dolayısıyla atılımın azaldığı savunulmuştur (Goodwin ve Jamison 1990). Bu sonuçları doğrulamayan yazarlar da olmuştur (Frazer ve ark. 1983).

Sodyum ile ilgili birçok çalışma olmakla birlikte, sonuçları oldukça çelişkilidir. Bu arada Crammer (1959) ile Rees ve arkadaşlarının (1974) çalışmalarında yüksek ve düşük sodyum diyetleri, duygudurum üzerine çok az

etkili ya da hiç etkisiz bulunmuştur. Ayrıca diyet, sodyum retansiyon ya da kaybının genel paternini de değiştirmemektedir. Bu nedenle sodyum ve duygudurum arasında nedensel bir bağlantı yok gibi görünmektedir (Levell ve Hullin 1991).

Trautner ve arkadaşları (1955), Fann ve arkadaşları (1969) ile Baer ve arkadaşlarına (1970) göre lityum, 1. ve 2. günde sodyum diürezine, 2. ve 5. günler arasında ise aldosteron ekskresyon artışının eşlik ettiği sodyum retansiyonuna yol açmakta ve normale dönüş 2.-3. haftalarda olmaktadır (Goodwin ve Jamison 1990).

Sodyum değişiklikleri ile ilgili açıklamalar son yıllarda aldosteron üzerine yoğunlaşmıştır. Murphy ve arkadaşları (1969) ile Aronoff ve arkadaşları (1970) sodyum alımı sabit iken, üriner aldosteron ekskresyonunu, maniklerde deprese olanlara göre yüksek bulmuşlardır. Allsopp ve arkadaşları (1972) 2 hastadaki aldosteron üretim hızını irdeleyen çalışmalarında, depresif kayma sırasında sodyum kaybına eşlik eden aldosteron azalması saptamışlardır. Manik kaymada ise progresif aldosteron ekskresyonu artışı saptanmıştır (Crammer 1986). Bu artış sodyum ekskresyon azalışı ve sodyum retansiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Böylece sabit sodyum alımı olan hastalarda, aldosteronun her iki kayma türünde de gözlenen sodyum dengesi değişikliklerinde nedensel bir rolü olduğu anlaşılmaktadır (Levell ve Hullin 1991).

Kısa sikluslu bipolar hastalardaki sodyum ve aldosteron değişiklikleri şöyle özetlenebilir: Manik kayma sırasındaki aldosteron artışı sodyum retansiyonuna neden olmaktadır. Depresif kayma sırasındaki aldosteron azalması ise sodyum kaybına yol açmaktadır (Levell ve Hullin 1991).

Endokrin değişiklikler konusundaki diğer çalışmalar daha çok depresyon patogeneziine yöneliktir. Yalnızca uyku yoksunluğu modeli üzerinde çalışanlar biyokimyasal açıklamalarını nöroendokrin sistem üzerine kurmayı denemişlerdir. Buna göre uyku azlığı tirotropin ve kortizolü stimüle ederken, prolaktin ve

büyüme hormonunu inhibe etmektedir. Nörotransmitterlerin plazma metabolitleri üzerine ise pek etki etmemektedir. Tiroksinin ya da hipertiroidizmin maniye yol açabildiği yönündeki kanıtlardan yola çıkarak yazarlar şöyle bir sonuca varmaktadırlar: "Uyku azlığının tiroid aksını stimüle etmesi ve bu stimülasyonunda dönerek uyku azlığını indüklemesi gerçeği, bu aksın uyku azlığı ve mani kısır döngüsünde bir rolü olabileceğini göstermektedir" (Wehr ve ark. 1987). Ayrıca insanlarda REM süresindeki azalış ile katekolaminlerde artış ve/veya indolaminlerdeki azalışın ilişkili olduğu şeklinde hipotez ileri sürülmüştür (Bunney ve ark. 1972b).

Bunlar dışında hızlı dönüşüm gösteren 9 bipolar hastada manik kaymalar sırasında serum total kalsium ve inorganik fosfor düzeylerinde küçük ancak anlamlı yükselmeler saptanmıştır. Non-spesifik bir hemokonsantrasyon, magnezyum ve diğer maddelerin artmayışı ile ekarte edilmiştir. Gözlemlenen değişikliklerin stres ya da aktivite artışı ile de taklit edilemediği bildirilmiştir (Carman ve ark. 1979).

## SÜRE

Manik kayma ve süre ele alındığında iki kavram akla gelmektedir. Birincisi, antidepresif kullanımının kaçınıcı gününde oluştuğu; ikincisi ise ne kadar sürdüğüdür.

Bazı yazarlar bipolar hastalarda hem manik, hem de depresif kaymaların ortalama olarak epizodun 120., hospitalizasyonun ise 50. gününde ortaya çıktığını iddia etmişlerdir (Angst 1987).

Buna karşın saptanan manik kaymaların %82 oranında ilk ay içinde ortaya çıktığını bildiren araştırmacılar da vardır (Nasrallah ve ark. 1982).

Bipolar deprese hastalarda İV ya da oral SAM uygulaması ile manik kayma ortaya çıkma süresi ise birkaç saat ile 6 gün arasında (ortalama 3.2 gün) olmuştur (Carney ve ark. 1989).

Manik kayma süresi için de çok farklı bildirimler olmuştur. Çeşitli manipülasyonlar ile 1--2 günde semptomatolojinin çözüldüğü (Pecknold ve ark. 1986; Achamallah ve ark. 1991; Burrai ve ark. 1991; Jabeen ve ark. 1991) olgularla birlikte, 6.5 ay sürebilen (Gupta ve Narang 1986) örnekler de bildirilmiştir.

### DESKRİPTİF ÖZELLİKLER

Bazı yazarlar manik kaymadan hemen önce hastalarda:

1. Konuşma ve motor aktivite artışı
2. Duygudurumda normalleşme
3. Başkalarına yönelik ilgide artış ve onları fazla düşünme saptamışlardır.

Kreapelin ve Court'un da konuya vurgu yaptığına değinerek, manik kaymadan hemen önce çok kısa da olsa ötimik bir dönem olduğunu savunmuşlardır (Bunney ve ark. 1972a).

Yine aynı yazarlar manik kayma gözlenen tüm hastaların depresif fazlarında; sosyal inhibisyon, konuşma miktarında ileri azalma ve uykuya eğilim gösterdiklerini belirtmişlerdir. Hiçbirisinde anksiyete ve/veya ajitasyon gözlenmemesi nedeni ile özel bir depresyon türünü temsil ediyor olabilecekleri şeklinde sonuç çıkarmışlardır.

Bunney ve arkadaşlarının uykuya eğilim tezine karşı bazı yazarlar tam tersine uykusuzluk yakınması olan bipolar deprese hastalarda fenomenin daha sık görüldüğünü iddia etmişlerdir. Yazarlara göre parsiyel uyku azalması 4 saatin altına düştüğü noktadan itibaren maniyi presipite etme potansiyeli kazanmaktadır (Wehr ve ark. 1987).

Total uyku süresi ve REM zamanı, manik kaymanın hemen öncesinde ve/veya sırasında azalmış olarak bulunmuştur (Bunney ve ark. 1972b). Hartman da (1968) aynı sonuçları bildirmiştir.

Ayrıca SAM uygulaması ardından manik kayma gelişen bipolar deprese olgularda kayma gelişmeyenlere ve unipolar depresyonlulara kıyasla daha yüksek Newcastle Depresyon Ölçeği puanları bildirilmiştir. Bu durum Hamilton ve Beck puanlarına vansımamıştır (Carney ve ark. 1989).

## CİNS

Quitkin ve arkadaşlarına (1981) göre bipolar bozukluğu olan kadınlar, trisiklik antidepresanlarla sağaltım süresince erkeklerden daha fazla oranda manik kayma eğilimi gösterirler. Yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da, kayma gözlenen hastalar arasındaki oranın kadınlar lehine olduğu bildirilmiştir (Lewis ve Winokur 1982).

Bipolar bozukluğu olan kadınların, trisiklik antidepresanlara bağlı olarak hızlı döngülü hastalık seyri göstermelerinin de, erkeklere oranla daha sık olduğu yine savunulan bir görüştür (Mirin ve ark. 1981). Kaldı ki hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarda, östrojenlerin, SSS'nde noradrenerjik etkileri artırabildiğini göstermiştir (Wehr ve Goodwin 1979).

Buna karşın bipolar hastalarda trisiklikler ile ortaya çıkan manik kayma ile cinsiyet arasında hiçbir korelasyon saptanamadığını ileri süren araştırmacılar da vardır (Jann ve ark. 1982).

Ayrıca unipolar ve bipolar- II depresif hastalarda imipramin ile yapılan bir çalışmada, manik kayma ile ilgili cinse özgü herhangi bir fark saptanmamıştır (Kupfer ve ark. 1988).

## YAŞ

Kayma gözlenen hastaların gözlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha genç oldukları ve hastalıklarının yine anlamlı oranda daha genç yaşta başladığı bildirilmiştir (Nasrallah ve ark. 1982).

SAM uygulaması sırasında manik kayma gözlenen bipolar depresif hastaların, en genç olanlar olduğu bildirilmiştir. Kayma gözlenmeyen hastalar ise, daha yaşlı ve daha uzun süredir affektif bozukluğu olanlardır (Carney ve ark. 1989).

Buna karşın çeşitli çalışmalarda, bipolar hastalarda trisiklikler ile ortaya çıkan manik kayma ile yaş arasında hiçbir korelasyon saptanmamıştır (Jann ve

ark. 1982). Yineleyici depresyonu olan unipolar ve bipolar- II depresif hastalar için de aynı sonuçlar bildirilmiştir (Kupfer ve ark. 1988).

Manik kayma ortalama yaşı olarak 63 gibi "geç" bir yaş saptayanlar da vardır (Van Scheyen ve Van Kammen 1979).

30 yıllık yineleyici ve farmakoterapiye dirençli depresyon öyküsü olan 78 yaşındaki bir hastada bupropionun indüklediği manik kayma bildirilmiştir. Jain ve Young (1988) ise 58 yaşından sonra ilk manik epizodlarını çıkaranlarda fenomenin genellikle indeks epizoddaki antidepresan kullanımına bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir (Bittman ve Young 1991).

## AİLESEL YÜKLÜLÜK

Bu konuda manik kayma saptanan hastaların 1. derece akrabaları arasında kontrol grubuna göre psikiyatrik hastalık yönünden yüklülüğün anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (Nasrallah ve ark. 1982).

Benzer sonuçlardan yola çıkan bazı yazarlar, antidepresan ilaçların provoke ettiği manik kayma olayının aslında altında yatan bipolar bozukluğun manifestasyonu olduğunu savunmuşlardır (APA 1993; Akiskal 1989).

## İLAÇ FAKTÖRÜ

### Bipolar Bozukluk dışı tanılarda manik kayma

#### A) Affektif Spektrumda

Manik kayma konusunda unipolar hastaların ayrı bir grup olarak ele alındığı az sayıda çalışma yapılmıştır. 25'er kişilik iki grup halinde rastgele olarak klomipramin ya da amitriptilin verilen 50 unipolar hastanın sağaltım yanıtları bu açıdan değerlendirilmiştir. Klomipramin ile 6 (%24), amitriptilin ile ise 1 (%4) hastada manik kayma saptanmıştır. 7 hastanın ikisinin ailesinde bipolar, birisinde ise unipolar depresyon öyküsü saptanmıştır (Van Scheyen ve Van Kammen 1979).

Bipolar bozukluk dışı affektif hastalığı olanlarda bildirilen manik kayma olgularından saptanabilenler tablo-2'de özetlenmiştir.

Yazarlar	n	İsmi	Kullanılan ilaç			Ailede Bipolar Bozukluk Oykusu	Kayma ile Oluşan Klinik Tablo	Suresi (gün)	Sağaltım	Sonuç
			Cinsi	Dozu (mg/g)	Suresi (gün)					
Settle ve Settle (1984).	1	Major Depresyon, melankolik, yineleyici	Fluoksetin	80	50	-	Mani	LiCO <sub>3</sub>	Remisyon	
Chouinard ve ark (1986).	1	Major Depresyon, distimik bozukluğa süperempoze	Fluoksetin	140	75	-	Mani	Klonazepam	Remisyon	
Lebague (1987)	2	Major Depresyon	Fluoksetin	40	40	Siklotimi	Hipomani	Fluoksetin doz azaltımı (20 mg/g)	Relaps	
		Major Depresyon, distimik bozukluğa süperempoze	Fluoksetin	40	150	Yineleyici depresyon, mevsimsel özellikte	Miks	Fluoksetin kesilerek	Relaps	
Makra ve ark. (1989).	1	Major Depresyon	Fluoksetin Temazepam Alprazolam Diazid	20 30 ? 1x1	40	?	Mani	LiCO <sub>3</sub> Haloperidol	Remisyon	
Hon ve Preskorn (1989).	2	Major Depresyon, yineleyici	Fluoksetin	20	15	-	Mani	LiCO <sub>3</sub>	Remisyon	
		Major Depresyon, yineleyici	Fluoksetin	20	1	-	Mani	Klonazepam Fluoksetin kesilerek	Edenmiş kardiyopulmoner arrest nedeniyle ölü.	
Stoll ve ark. (1991).	1	Major Depresyon + Bulimi	Fluoksetin	20	28	-	Mani, duygudurumla uyumlu psikotik	Lorazepam Perfenazin	Remisyon	
Achamallah ve ark. (1991).	1	Major Depresyon + Sızoid Kişilik Özellikleri	Fluoksetin Tiyotiksen	20 20	5	-	Mani	LiCO <sub>3</sub>	Remisyon	
Warren ve ark (1984).	2	Major Depresyon, melankolik, yineleyici	Trazodon	150	7	?	Mani, duygudurumla uyumlu psikotik	LiCO <sub>3</sub> + Tiyotiksen (Trazodon kesilerek)	Remisyon	
Knobler ve ark (1986).	1	Major Depresyon, melankolik	Trazodon	400	30	?	Mani, duygudurumla uyumlu psikotik	Klorpromazin (Trazodon kesilerek)	Remisyon	
Jabeen ve ark. (1991).	2	Major Depresyon, postpartum dönemde	Trazodon	300	70	?	Mani	Trazodon dozu azaltılarak (150 mg/g'e)	Remisyon	
		Major Depresyon, yineleyici	Trazodon	150	4	?	Hipomani	Trazodon kesilerek	Relaps	
Bittman ve ark (1991).	1	Major Depresyon, yineleyici, dirençli	Bupropion Diltiazem	75	6	-	Mani	Trazodon dozu yükseltilecek (150 mg/g'e)	Kısmi remisyon	
Burrai ve ark (1991).	1	Major Depresyon	Fluoksamin LiCO <sub>3</sub>	100 (6set LiCO <sub>3</sub> 55mmol/l)	28	?	Mani	LiCO <sub>3</sub> Lorazepam LiCO <sub>3</sub>	Remisyon	

Tablo-2: Bipolar bozukluk dışı affektif bozukluğu olanlarda manik kayma

## B) Non-Affektif Spektrumda

Unipolar ve bipolar olgularda bildirilen manik kayma kavramına başta Lewis ve Winokur (1982), Quitkin ve ark. (1981), Prien ve ark. (1984) ve Angst (1985) olmak üzere birçok araştırmacı karşı çıkmıştır. Yazarlara göre fenomen, unipolar hastalar için tamamen altta yatan bipolar bozukluğun manifestasyonu, bipolarlarda ise hastalığın doğal seyrinden başka birşey değildir. Böylesine güçlü itirazlar karşısında, kendi ya da ailesinde affektif bozukluk öyküsü bulunmayan hastalarla ilgili manik kayma örnekleri önem kazanmaktadır. Bu çerçevede ulaşılabilen literatür tablo-3'de özetlenmiştir.

### İlaçlararası Fark

Kales ve arkadaşları (1978) ile Dilsaver ve Greden (1987) bazı ilaçların uykusuzluğa yol açarak maniye şu yollardan presipite edilebileceğini savunmuşlardır:

1. amfetaminler, MAOI ve tiroksin preparatları doğrudan;
2. antidepressanlar, nöroleptikler, lityum, sedatifler ve minör tranklizanlar ise kesilmeleri durumunda (Wehr ve ark. 1987).

3923 hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmaya göre, trisiklik antidepressan kullanan 2346 hastada %8.6, MAOI kullanan 1547 hastada ise %11.1 oranında manik kayma saptanmıştır (Bunney 1978).

Bipolar hastalarda kıyaslama yapılmasına olanak sağlayabilecek sayıda hastaya verilen imipramine bağlı kayma oranı (%25), amitriptiline (%8) kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Lewis ve Winokur 1987).

Unipolar depresyonu olan 25 hastaya amitriptilin verildiğinde %4 oranında kayma saptanmıştır. Aynı sayıdaki klomipramin kullanan grupta oran %24 bulunmuştur (Van Scheyen ve Van Kammen 1979).



Yazarlar	n	Tanı	Kullanılan ilaç			Oyküde Psikiyatrik Hst.	Ailede Afli Bzlk Oyküsü	Kayma ile Oluşan Klinik Tablo	Suresi (gün)	Sagaltım	Sonuç
			Cinsi	Dozu (mg/gün)	Suresi (gün)						
Turner ve ark (1985)	1	Obsesif Kompulsif Bozukluk	Fluoksetin	80	-100	?	?	Mani	LiCO <sub>3</sub> Haloperidol	Relaps	
Sholomskas (1990)	1	Panik Bozukluk	Fluoksetin Alprazolam	20 0.50	-80	-	-	Mani	Alprazolam	Remisyon	
Steiner (1991)	1	Obsesif Kompulsif Bozukluk	Fluoksetin	20	42	-	-	Hipomani	Fluoksetin dozu azaltılarak (20 mg/günadır)	Remisyon (4 hafta sonra relaps)	
Pecknold ve ark. (1986)	2	Panik Bozukluk, agorafobili	Alprazolam	3	7	Madde Kötiye Kullanımı	Major Depresyon	Mani	Alprazolam (önce doz artırılıp sonra azaltılarak)	Depresif kayma	
Mcivor ve ark (1991)	1	Alkol ve Madde (Eroin) Kötiye Kullanımı	Alprazolam	6	25	Major Depresyon + Madde Kötiye Kullanımı	?	Mani	Alprazolam kesilerek Haloperidol (5 mg/g)	Gegici remisyon	
Jabeen ve ark. (1991)	1	Panik Bozukluk + Major Depresyon. psikotik bulgulu (Sagaltım sürecinde benzodiazepin kesilmesine bağlı olarak o.t.)	Buspiron Disulfiram [Alkol]	10 400 (çok seyrek)	15	-	-	Mani	Nöroleptik (yüksek doz)	Yavaş yanıt	
O'Dowd ve ark. (1988)	1	AIDS	Trazodon	100	4	-	-	Hipomani	Trazodon kesilerek	Relaps	
Schaerf ve ark. (1988)	1	AIDS	Zidovudin Pentamidin aerosol	600 (haftada 2 kez)	200	-	-	Mani, duygudurumla uyumlu psikotik	Zidovudin kesilerek Haloperidol (2 gün, 5 mg/g dozda)	Sporadik Remisyon	
Gapula ve Berlin (1993)	1	Hipertansiyon	Zidovudin Kaptopril	37.5	10	+	+	Mani	LiCO <sub>3</sub> Nöroleptik Kaptopril kesilerek Lorazepam	Remisyon	

Tablo-3: Affektif bozukluk dışı olgularda manik kayma

Bu arada klomipraminin selektif olarak manik kaymaya, l-dopanin ise hipomanik kaymaya yol açtığı ileri sürülmüştür. İmipramin ve MAOI'nin ise hem manik, hem de hipomanik kaymayı presipite edebilecekleri savunulmuştur (Bunney 1987).

Uzun süreli lityum-desipramin kombinasyonuna yanıtız kalan bir bipolar deprese hastada, 20 mg'lık ilk fluoksetin dozunun hemen ardından manik kayma saptanmıştır (Stanislav ve ark. 1991).

Selektif serotonin geri emilim blokeri olan fluoksetin ile ortaya çıkan manik kaymalar ile ilgili bazı özellikler bildirilmiştir. Doz azaltıldığında ya da kesildiğinde manik tablo kendiliğinden çözülebilmektedir (Lebague 1987). Manik kayma sonrasında hastalar fluoksetine daha duyarlı hale gelmektedirler. Depresif nüksler karşısında ise çok daha düşük doz ile yanıt alınabilmektedir (Chouinard ve Steiner 1986).

Trazodon ile ilgili de benzer gözlemler bildirilmiştir. Bu ilaç için de, manik kayma oluştuğunda doz azaltımı ya da kesilmesi yoluna gitmenin remisyona geçiş için yeterli olabileceği savunulmuştur (Knobler ve ark. 1986). Depresif kayma ortaya çıkması durumunda trazodona yanıt verdiği ve ikinci bir manik kayma gözlenmediği bildirilmiştir. Bu hastalarda lityumun gerekmebileceği belirtilmiştir (Jabeen ve Fisher 1991).

Bupropionun ise diğer antidepresanlardan daha az manik kayma yaptığı savunulmuştur. Dahası manik rekürrensleri önleme konusunda umut verici olduğu, lityumu tolere edemeyen ya da lityuma yanıtız kalan bipolar hastalarda profilaktik amaçla kullanılabileceğini bildiren araştırmacılar da vardır (Prien ve Gelenberg 1989).

Bipolar depresif hastaların kullanılan antidepresanın cinsinden bağımsız olarak kayma gösterebilecekleri de savunulmuştur (Solomon ve ark. 1990).

Bazı çalışmalarda trisiklik antidepresanlardan hiçbiri ile fenomen arasında özel bir ilişki saptanmamıştır. Gözlemlerini daha da güçlendirmek için yazarlar; herhangi bir trisikliğe bağlı kayma insidansının, tamamen bu ilacın kullanım sıklığı ile orantılı olduğunu savunmuşlardır (Nasrallah ve ark. 1982).

### Doz

Bazı yazarlar kayma gösteren hastalarındaki kümülatif trisiklik dozunun büyük ölçüde değişkenlik göstermesinden hareketle, dozla fenomen arasında doğrudan bir ilişki düşünmemişlerdir (Nasrallah ve ark. 1982).

Bazı çalışmalarda ise, trisikliklerin kaymayı davet eden dozları 100 mg'ın altında olmak üzere oldukça düşük bulunmuştur. Yüksek dozlarda ise kayma gözlenmediği bildirilmiştir (Jann ve ark. 1982).

Bu arada antidepresif dozdan daha yukarı çıktığında trisiklik antidepresanların antimanik etki gösterebileceğini iddia eden yazarlar da olmuştur. Birçok çalışmada yer alan 75 mg/g gibi imipramin dozlarının manik kaymanın nedeni olarak gösterilemeyeceğini, ancak bu dozda maniye engelleyemediğinden söz edilebileceğini savunmuşlardır. Nasıl ki manide depresyona oranla daha yüksek lityum ve EKT dozları gerekiyorsa, benzer biçimde trisikliklerin de yüksek dozlarında koruyucu etki gösterebilecekleri biçiminde sonuç çıkarmışlardır (Healy 1988).

### Kesilme

Uzun süreli antidepresan kullanımının kesilmesini izleyen dönemde ortaya çıkabilen sendromlardan birinin de hipomani ya da mani olduğu bilinir. Diğerleri ise: anoreksi, emezis, diare, miyalji, baş ağrısı, bitkinlik, anksiyete, insomni, akatizi ya da parkinsonizmdir (Cecherini-Nelli ve ark. 1993). Gerçekten de literatürde uzun süreli trisiklik antidepresan sağaltımının kesilmesi ile bazı bipolar olgularda hızlı döngülülük (Jones ve ark 1984) ya da manik kaymalar bildirilmiştir (Mirin ve ark. 1981).

12 yıl aralıksız 150 mg/g dozda İmpiramin kullanan unipolar depresyon tanılı bir hastada, sağaltımın sonlandırılmasını izleyen 48 saat içinde, 6.5 ay süren manik epizod ortaya çıkmıştır (Gupta ve Narang 1986). Bu gibi örnekler, fenomenin yalnızca kesilmeye değil, ayrıca süregen kullanıma da bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Unipolar bozukluğun kadınlar arasında daha sık görüldüğü bilgisi (Price ve ark. 1984) ve elde ettikleri sonuçlardan hareketle bazı araştırmacılar; trisikliklerin kesilmesini izleyen hipomanik ya da manik kaymalarla ilgili cinse bağlı biyolojik bir yatkınlığın olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Mirin ve ark. 1981).

Bazı hastalarda depresyon ile ilişkilendirilen metildopanin uzun süreli kullanımının ardından kesilmesini izleyen manik kayma bildirilmiştir. Yalnızca bazı hastalar metildopaya bağlı depresyon çıkarmaktadır. Böylesi bir farmakolojik yatkınlığı olan hastaların norepinefrin reseptör duyarlılıklarının, uzun süreli metildopa sağaltımı sürecinde değişebileceği ve ilacın aniden kesilmesi ile de sekonder mani görülebileceği ileri sürülmüştür (Labbate ve Holzgang 1989).

Sonuç olarak farmakoterapi sırasında ya da kesilmesini izleyerek ortaya çıkabilen paradoksik yanıtların en iyi "multitransmitter dengesizliği" hipotezi ile açıklanabileceği savunulmaktadır (Van Scheyen ve Van Kammen 1979; Mirin ve ark. 1981).

#### Kaymadan Sorumlu İlaç mı? (Farmakolojik mani var mı?)

Bazı araştırmacılar bipolar hastalarda antidepresif medikasyonun 30. gününden sonra ortaya çıkan manik tabloların farmakolojik mani sayılamayacağını belirtmişlerdir (Lewis ve Winokur 1982).

Antidepresan kullanırken mani çıkaran bipolar hastalarda sözkonusu olanın hastalığın doğal seyri olduğunu savunan küçümsenemeyecek sayıda yazar vardır. Bu yazarlara göre depresyonun somatik sağaltımı manik kaymaya yol açmaz (Angst 1987; Lewis ve Winokur 1982, 1987).

Buna karşın Murphy (1975), Wehr ve Goodwin (1979), Himmelhoch (1986) gibi araştırmacıların birçok longitudinal çift-kör çalışmasında, antidepresan ile sağaltılan bipolar hastalarda %100'e varan oranlarda manik ya da hipomanik kayma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda depresyondan maniyeye kaymaların belirli bir zamanı gerektirdiği gözlenmiştir. Bu, ilaçların antidepresan etkililiğinin oluşumu için de alışlagelmiş bir durumdur. Yazarlar buradan hareketle kaymanın antidepresan etkinin bir sonucu olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir (Wehr ve Goodwin 1987).

Unipolar depresif hastaların akut sağaltımları ile ilgili 12 prospektif ve plasebo kontrollü çalışmada %9 oranında manik ya da hipomanik kayma saptanmıştır (Goodwin ve Jamison 1991).

Trisiklik antidepresanlar ve MAOI dışında lityum karbonat, karbamazepin, diltiazem, l-glutamat, siklosporin, zidovudin, androjenler, propafenon, propranolol, metoklopramid ve metrizamid gibi son derece heterojen bir ilaç grubunun maniyeyi indüklediği gösterilmiştir (Krauthammer ve Klerman 1978; Keller, 1987).

Normal bir beyin metaboliti olan SAM'ın İV ya da oral olarak verildiği bipolar deprese hastalarda %82 oranında ılımlı manik, hipomanik ya da manik kayma bildirilmiştir (Carney ve ark. 1983, 1987, 1989).

Daha önceki bölümlerde fluoksetin ve trazodon gibi bazı antidepresanlara bağlı olarak tek dozla ortaya çıkabilen manik kayma olgularından söz edilmiştir. Öyle ki, ilaç kesildiğinde ya da azaltıldığında manik semptomatoloji kendiliğinden çözülebilmekte ya da depresif relapslar yaşanabilmektedir (Jabeen ve Fisher 1991; Knobler ve ark. 1986; Chouinard ve Steiner 1986; Lebeque 1987; Stanislav ve ark. 1991).

Yine çeşitli sürelerle kullanılan antidepresanların kesilmelerinin hemen ardından ortaya çıkan manik kaymalarla ilgili bilgiler "kesilme" başlığı altında verilmiştir (Van Scheyen ve Van Kammen 1979; Gupta ve Narang 1986; Mirin

ve ark. 1981; Labbate ve Holzgang 1989; Wehr ve Goodwin 1987; Cecherini-Nelli ve ark. 1993; Jones ve ark. 1984).

Bugüne kadar konuyla ilgili oldukça fazla sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın henüz kesin birşey gösterilememiş olması, yöntemle ilgili eksik ve zorluklardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (Solomon ve ark. 1990; Kupfer ve ark. 1988; Wehr ve Goodwin 1987; 1988).

#### BAŞKA ARAÇLARLA MANİK KAYMA

Bazı çalışmalarda uyku bağımsız bir değişken olarak ele alınmıştır. Bipolar depresif hastalarda, bir gece boyunca oluşturulan kısmi ya da tam uyku yoksunluğunun, geçici manik ya da hipomanik kaymalara yol açabildiği gösterilmiştir (Wehr ve ark. 1987). Bir gecelik uykusuzlukla bu grup hastalarda %75'e varan oranda kayma saptanmıştır. Olguların %25'i, izleyen uyku dönemi ile birlikte tekrar depresyona girerken, %50'si, günler haftalar boyunca manik olarak kalmışlardır (Wehr ve ark. 1982).

Normal bir beyin metaboliti olan SAM kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar da bu çerçevede değerlendirilebilir. Antidepresif özelliği daha önce gösterilmiş olan SAM'ın manik kaymaya neden olabilme dışında kayda değer bir yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir (Lipinski ve ark. 1984). Her iki etkisi de 1-15 gün arasında ortaya çıkan SAM'ın BOS'a geçtiği de gösterilmiştir (Carney ve ark. 1987). Birçok çalışmada özellikle bipolar hastalarda SAM'a bağlı yüksek oranda manik kayma saptanmıştır (Carney ve ark. 1983). 11 bipolar hastanın 9'unda (%82) manik kayma ortaya çıkan bir çalışmada, bu "yan etki" 18 unipolar hastanın hiçbirinde gözlenmemiştir (Carney ve ark. 1989). Yazarlar SAM'ın, kayma fenomeni ile ilgilenen araştırmacılar için önemli olanaklar sunabileceği görüşündedirler.

## LİTYUM VE MANİK KAYMA

Bazı araştırmacılar lityumun bipolar depresyondaki hastaları trisikliklerle oluşabilecek manik kaymaya karşı koruduğu dūřüncesindedirler (Jann ve ark. 1982; Brotman ve ark. 1987).

Lityum kullanan bipolar hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada herhangi bir sağaltım görmeyen kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha az kayma gözleendiği bildirilmiştir (Lewis ve Winokur 1982).

Dūřük serum lityum düzeyi ile manik kayma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki saptanmıřtır (Jann ve ark. 1982).

Doğrudan manik kaymayı ele almasa da konuya açılım getiren bir başka çalışma ise 117 bipolar hasta ile yapılmıştır. 3 gruba ayrılmış olarak imipramin, lityum ya da lityum+imipramin ile profilaksi amacıyla uzun süre izlenen bipolar hastalarda manik rekürrensleri engelleme konusunda en etkili seçeneğin lityum olduğu bulunmuştur. Lityum tek başına ya da imipramin ile kombine durumda, tek başına imipramine göre anlamlı oranda daha etkili görünmektedir. Tek başına imipramin kullanan grupta %53 oranında manik epizod saptanırken, bu oran tek başına lityum almakta olan grup için %26, kombinasyon için ise %28 olmuştur (Prien ve ark. 1984).

Yine bipolar-II tanılı hastalar ile yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir profilaksi çalışmasında; lityumun hipomanik epizodların sıklığında bir azalma sağladığı saptanmıştır (Dunner ve ark. 1976).

Buna karşın bazı çalışmalarda lityumun bipolar deprese hastalarda antidepresanlara bağlı kaymaları engelleyemeyebildiği bildirilmiştir (Solomon ve ark. 1990).

Fluoksetinin indüklediği ve lityumun engelleyemediği 3 bipolar ve 1 unipolar olgu bildirilmiştir. Bipolar hastalardan birinde lityumun etkisiz kaldığı manik kaymayı daha sonra lityum-karbamazepin kombinasyonu (ya da yalnızca karbamazepin) engellemiştir (Feder 1990).

Yine bipolar depresyon tanılı 2 ve unipolar depresyon tanılı 1 hastada fluvoksamin ve düşük doz lityum kombinasyonu ile manik kayma saptanmıştır. Lityumun düşük serum düzeyinde fluvoksaminin aktivitesini potansiyalize ettiği ancak manik kaymayı engelleyemediği bildirilmiştir (Burrai ve ark. 1991).

Öte yandan 42 yaşında ve 14 yıllık bipolar bozukluk öyküsü olan suicidal bir hastanın, lityum-desipramin kombinasyonuna uzun süre yanıt vermediği saptanmıştır. Lityumun sürdürüldüğü koşullarda verilen 20 mg.'lık fluoksetin dozunu izleyen 24 saat içinde manik kayma ortaya çıkmıştır (Stanislav ve ark. 1991).

Ayrıca daha önceden yayınlanmış iki bildiride yer alan dört olgu analiz edilerek lityumun, trisikliklerin tek başlarına manik kayma oluşturma potansiyellerine sinerjik katılımda bulunduğu savunulmuştur (Price 1987).

Uzun yıllardır yineleyici depresyon öyküleri olan 2 hasta, defalarca hospitalize edilmelerine, yıllar boyu ve son yatışlarında 250–400 mg/g desipramin ya da 300 mg/g amitriptilin kullanmalarına karşın geçici ve/veya yetersiz antidepresif yanıtlar alınmıştır. Kör oldukları koşullarda sağaltım protokolüne lityum eklenmesini izleyen çok kısa bir süre içinde ise manik bir semptomatoloji sergilemişlerdir. Lityum dozu azaltıldığında depresif faza geçtikleri ya da ötimik hale geldikleri bildirilmiştir. Yazarlar lityumun tek başına manik kaymaya yol açtığına hiç bildirilmemiş olmasından hareketle uzun süreli antidepresif sağaltıma eklendiğinde, bu ilaçların kayma oluşturma özelliklerini bazı yollardan potansiyalize ediyor olabileceğini düşünmüşlerdir. Bunu da daha çok presinaptik serotonerjik (5-HT) iletimi kolaylaştırarak, trisiklik antidepresanlarla birlikte postsinaptik 5-HT reseptör duyarlılığını artırmak suretiyle gerçekleştirdiğini savunmuşlardır (Price 1984).



## HIZLI DÖNGÜLÜLÜK SORUNU

Yılda 4 ya da daha fazla affektif epizod saptanan hastalar bu başlık altında toplanmıştır. Sonuçları etkileyebileceği gerekçesi ile birçok araştırmacı bu olguları ayrı bir antite olarak kabul edip, değerlendirmeye almamışlardır (Nasrallah ve ark. 1982).

Prospektif, kontrollü, çift-kör çalışmalar ışığında bipolar hastalarda trisiklik ya da MAOI antidepresan ilaçlarla reversibl hızlı döngülülük ortaya çıkabileceği savunulmuştur. Yazarlara göre %50'ye varan hızlı döngülülük oranı antidepresanların uzun süreli kullanımına bağlı görünmektedir (Wehr ve Goodwin 1979; Wehr ve ark. 1986).

Hızlı döngülülük öyküsü olan 18 hastanın hiçbirinin antidepresanlarla stabilize edilemedikleri bildirilmiştir (Prien ve ark. 1984). Bazı yazarlar, bu ve benzeri sonuçların antidepresanların olaydaki sorumluluğunun kanıtı olduğunu, en azından böylesi hastaların çoğunda bir yararı olamayacağını gösterdiğini savunmuşlardır (Wehr ve Goodwin 1987). Hızlı döngülü ve sağaltıma dirençli olguların %37'sinde, antidepresif medikasyon kesilerek lityum (ya da başka bir duygudurum düzenleyicisi) başlandığında, tam remisyon elde edildiği bildirilmiştir (Wehr ve ark. 1986).

Ayrıca bazı yazarlar hızlı döngülü klinik göstermeye başlayan hastalarda mevcut antidepresanın kesilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Lityum, lityum-MAOI kombinasyonu ya da bupropion gibi başka bir antidepresanın sağaltım seçeneği olabileceğini, sonuç alınmazsa EKT'ye başvurulabileceğini eklemişlerdir. Aynı yazarlar bipolarite öyküsü olmayan hastalarda antidepresanların maniye ya da hızlı döngülülüğü presipite etme riskinin küçük olduğunu savunmuşlardır (Wehr ve Goodwin 1987a, b).

Yine birçok yazar antidepresiflerin sürece hiçbir etkilerinin olmadığını, izlenen durumun hastalığın tamamen doğal seyri olduğunu savunmuşlardır (Lewis ve Winokur 1982, 1987).

Bir çalışmada, lityum kullanmakta olan hastalar, yılda 4 ya da daha fazla affektif epizod geçirmeleri ölçü alınarak hızlı döngülü olan ve olmayanlar biçiminde iki gruba ayrılmıştır. Hızlı döngülü grupta belirgin hipotiroidizm oranı %50'yi aşarken, diğer gruptaki hastaların hiçbirisinde hipotiroidizm saptanmamıştır. Tiroid stimüle edici hormon düzeyleri hızlı döngülü grupta %92 oranında yükselirken, ikinci grupta bu oran %32'de kalmıştır. Bazı hastalarda yalnızca lityum sağaltımı sürecinde manifest hale gelen hipotalamik–hipofizer–tiroid eksen anomalilerinin, bipolar bozukluğun hızlı döngülü doğa kazanmasında predispozisyon yarattığı iddia edilmiştir (Cowdry ve ark. 1983).

### **LİTYUMUN ANTİDEPRESİF ETKİLİLİĞİ VAR MI?**

Lityumun antidepresif etkililiği konusu, son yıllarda oldukça ilgi toplayan bir çalışma alanı olmuştur. Özellikle de antidepresan sağaltımının lityum ile güçlendirilebileceği hipotezi birçok araştırma ile sınanmıştır (Brotman ve ark. 1987).

Trisiklik antidepresanlara 3 hafta süreyle yanıt vermeyen unipolar depresyon tanılı 8 hasta ile bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Sağaltım protokolüne lityum eklenmesini izleyen 48 saat içinde Hamilton Depresyon Ölçeği skorlarına yansıyan anlamlı bir düzelme bildirilmiştir (DeMontigny ve ark. 1981). Aynı grup daha sonra yayınladıkları bir izlem çalışmasında, aynı yöntemle 42 dirençli depresyon tanılı hastanın 30'unda benzer sonuçlar elde etmişlerdir (DeMontigny ve ark. 1983). Çalışmanın ikinci bölümünde ise 3 hafta boyunca 5 hastaya amitriptilin 5'ine ise plasebo verilip daha sonra tümü yanıtız kalan 10 hastanın sağaltımına lityum eklenmiştir. Amitriptilin kullanmakta olan gruptaki hastaların tümünde 48 saat içinde %50'nin üzerinde düzelme gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise yalnızca bir hastada kayda değer iyileşme saptandığı bildirilmiştir. 3. bir çalışma olarak ise lityum eklenmesi ile düzelen 9 hastanın lityumları, bir süre sonra kesildiğinde 5 hastada relaps saptamışlardır. Yazarlar trisiklik antidepresanlara dirençli depresyonu olan hastalarda lityum

eklenmesinin etkili bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir. Etki mekanizmasının serotonlin nörotransmisyonundaki artış ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (DeMontigny ve ark. 1983).

Benzer bir protokol çerçevesinde 3 hafta süre ile uygulanan antidepresif medikasyona yanıtız kalan 15 hastanın 8'ine lityum, 7'sine ise plasebo başlanmıştır. Aynı antidepresan dozu sürmekte olan hastaların klinikleri hemen farklılaşmaya başlamıştır. Lityum eklenen grup ile kontrol grubu arasındaki fark ilk 48 saat içinde daha küçükken, ilerleyen günlerde anlamlı hale gelmiştir. 13. günden sonra kontrol grubuna da lityum verilmeye başlandığında, bu hastaların da iyileştiği saptanmıştır. Yazarlar ilk 48 saatteki düzelmeye DeMontigny ve arkadaşları (1981;1983) kadar vurgu yapmamışlardır. Buna karşın uzun süreli antidepresan sağaltımına dirençli hastalarda ilaç rejimine lityum eklenmesinin doğru bir seçim olacağı konusunda aynı sonuca ulaşmışlardır (Heninger ve ark. 1983).

Bir başka çalışmada ise bipolar hastalarda lityumun antidepresif etkililiği unipolarlara göre anlamlı oranda fazla bulunmuştur. Yanıtın daha çok lityumun sağaltıma eklenmesi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Lityumun antidepresif etkililiği ile ne eritrosit katekol-o-metil tranferans aktivitesi, ne de hastalığın başlangıç yaşı, hospitalizasyon sayısı ve ailede affektif bozukluk öyküsü arasında herhangi bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (Baron ve ark. 1975).

Yine trisiklik antidepresanlara dirençli depresyonu olan hastaların sağaltım protokollerine düşük (250 mg/g) ve normal (750 mg/g) doz lityum eklenerek sonuçlar kıyaslanmıştır. Düşük doz lityum ile istatistiksel olarak anlamlı bir düzelmeye ortaya çıkmışsa da, normal dozla sağlanan klinik düzelmeye belirgin olarak daha iyi bulunmuştur. Yazarlar sinerjistik etkiyi göstermenin yanı sıra yaşlı ve/veya böbrek hastalığı olan hastalar için alternatif bir sağaltım seçeneği olabileceğine dikkatleri çekmişlerdir. Düşük doz lityumun yavaş da olsa anlamlı bir düzelmeye sağlamış olması önemli bulunmuştur (Stein ve Bernadt 1988).

Yine fiziksel hastalığı bulunan 5 yaşlı depresif hastada, düşük doz lityumun antidepresanlarla kombinasyonu hızlı ve kalıcı bir remisyon sağlamıştır (Kushnir 1986).

Başka bir çalışmada ise tanıları (bipolar, unipolar ve bipolar-II olmak üzere), epizod şiddetleri, DST yanıtları ve ailesel yüklülükleri farklı 3 hasta ele alınmıştır. İmipramin uygulamasına yanıtız kalan hastaların hepsi sağaltıma lityum eklenmesi ile hızla düzelmişlerdir. Yazarlar antidepresif sağaltıma dirençli olup lityum eklenmesine dramatik yanıt veren hastaların bir subgrup olabileceğini vurgulamışlardır. Bu grubun klinik ve biyokimyasal özelliklerinin büyüteç altına alınmasının yararlı olacağını savunmuşlardır (Roy ve Pickar 1985).

Trisiklik antidepresanlara yanıt veren hastaları unipolar-T, trisikliklere yanıtız kalıp lityuma yanıt verenleri ise unipolar-L olarak gruplandırılan bazı araştırmacılar ise bu grupları bipolar kontrol grubu ile kıyaslama temelinde soruna yaklaşmışlardır. Unipolar-T gruptaki hastalarda kronik anksiyete varlığı ve obsesiflik gibi premorbid personalite özellikleri saptamışlardır. Bu özellikler ne bipolar ne de unipolar-L gruptaki hastalarda gözlenmemiştir. Bu iki grup arasında personalite özelliklerinin de ötesinde ilaç yanıtları ve belli aile özellikleri açısından saptanan benzerliklere de vurgu yapılmıştır. Yazarların çıkardığı sonuç unipolar depresyonun homojenitesinden kuşku duyulması gerektiği olmuştur. Psikobiyolojik ve personalite özellikleri bipolar affektif bozukluğa benzeyen bir unipolar depresyon grubunun varlığının araştırılması gerektiği savunulmuştur (Kupfer ve ark. 1975).

Adolesan hastalarla yapılan bir başka çalışmada, imipramine yanıtızlık nedeni ile lityum eklenmesini izleyen haftadan başlayarak giderek artan oranda yanıt saptanmıştır. Erişkinlerdeki kadar dramatik olmasa da kontrol grubuna göre anlamlı düzelme sağlanması adolesanlar için bir sağaltım seçeneği olarak değerlendirilmiştir (Strober ve ark. 1992).

Yine bazı yazarlar ortalama 256 mg/g imipramin ve psikoterapiye 12 hafta yanıtız kalan ayaktan hastalarda, sağaltıma lityum eklenmesinin yararlı olduğunu bildirmişlerdir. İlk hafta %5 düzeyinde olan yanıt oranı 6 haftada %65'e kadar çıkmıştır. Sağlanan sonuçlar imipramin ve psikoterapi uygulamasına göre anlamlı oranda daha iyidir. Ancak yazarlar düzelmenin lityumun primer antidepresif etkisine mi, potansiyalizasyon etkisine mi, yoksa iki etkinin kombinasyonuna mı bağlı olduğu sorusunun henüz yanıtlanamamış olduğunu vurgulamışlardır (Thase ve ark. 1989). Bu soruya primer antidepresif etki de olabilir biçiminde yaklaşan yazarlar da vardır (Worrall 1986).

Bazı araştırmacılar ise dirençli depresyonu olan hastalarda maksimal dozlara çıkılması gerekebileceğini belirtmişlerdir. Periferik antikolinergik yan etkiler ve delirium riski göz önünde tutularak, tetrasiklik antidepresanların trisikliklere alternatif olarak düşünölebileceğini savunmuşlardır. Tetrasiklik antidepresan sağaltımına dirençli major depresyon tanılı hastalarına lityum başladıklarında, hiçbir yan etki ortaya çıkmaksızın Hamilton skorlarında anlamlı düşme saptamışlardır (Terao ve ark. 1990).

Bipolar ya da unipolar yineleyici affektif bozukluğu olan 63 bayan hastada yapılan 2 kontrollü çalışmada lityumun akut antidepresif etkisi imipramine üstün bulunmuştur. Ayrıca triptofan ile kombinasyonunun da triptofanın yalnız kullanımına üstünlüğu gösterilmiştir. Her iki çalışmada da lityumun antidepresif etkisi 15 günden sonra ortaya çıkmıştır (Worrall ve ark. 1979).

Kontrollü antidepresan uygulanmasına refrakter major depresyonu olan 84 hasta, sağaltım protokollerine lityum eklenerek 3 hafta izlenmiştir. Hastaların %39'unda herhangi bir değişiklik olmamış, %5'inde ise ters etki gözlenmiştir. Yani %56 oranındaki anlamlı pozitif yanıtı karşın, %44 oranında yanıtız hasta söz konusudur. Yazarlar dirençli depresyon olgularında lityum eklenmesine yanıtın oldukça değişken olabileceğini ve en az 3 hafta izlemeden yararlanım konusunda karar vermemek gerektiğini savunmuşlardır (Price ve ark. 1986).

Yine antidepresanlara yanıtızsız kalmış 9 dirençli depresyon olgusunda, lityum eklenmesini izleyen çok değişken yanıtlar bildirilmiştir. İki hastada kalıcı, ikisinde ise geçici düzelme gözlenirken, bipolar iki hastada manik kayma ortaya çıkmış, hastaların üçü ise yanıtızsız kalmışlardır (Louie ve Meltzer 1984).

Çok merkezli bir çalışmada ise endojen depresyonu olan hastalara 4 hafta süre ile randomize olarak lityum-trisiklik ya da plasebo-trisiklik kombinasyonu verilmiştir. En büyük grupta lityum lehine anlamlı bir fark saptanırken, merkezlerden birinde bu sonuç alınmamıştır. Bu değişken yanıtlara karşın, yazarlar bir bütün olarak çalışmalarının; lityumun, trisikliklerin terapötik etkisini potansiyalize ettiğini göstermekte olduğunu ileri sürmüşlerdir (Lingjærde ve ark. 1974).

Görüldüğü gibi literatürdeki örnekler genellikle lityumun sağaltıma eklenmesi ile ilgilidir. Az sayıda da olsa tersi yöndeki çalışma ve olgu bildirimlerini de örneklemek doğru olacaktır.

Dirençli depresyonları bulunan ve 2 kontrollü antidepresan uygulamasına yanıt vermemiş 12 hastanın sürmekte olan lityum sağaltımlarına tranilsipromin eklenmiştir. Sekizi tam olmak üzere tümü taburcu olabilecek denli düzelmiştir. Yazarlar MAO inhibitörlerinin lityum sağaltımına eklenmesi ile gözlenen bu güçlü klinik etkinin, santral serotonerjik yollar ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Price ve ark. 1985).

Bir başka örnekte 30 yıllık yineleyici psikotik depresyon öyküsü olan 82 yaşındaki bir bayan hasta ile ilgilidir. Son başvurusunda 4 ay boyunca antidepresan-nöroleptik kombinasyonuna ve sonrasında da 12 seans EKT uygulamasına yanıtızsız kalmıştır. 16 gün boyunca 450 mg/g (Li: 0.85 mmol/L) lityum ve 20 mg/g tiyoridazin kullanan hastanın sağaltımına 60 mg/g dozda imipramin eklendiğinde hızlı ve oldukça dramatik bir düzelme saptanmıştır (Pande ve Max 1985).

Diğer çalışmalarda da oldukça değişken sonuçlar bildirilmiştir. 52 hospitalize hastada lityumun antidepresan etkililiği test edildiğinde 15'i tam remisyon olmak üzere 36 hastada düzelme saptanmıştır. Lityuma yanıt veren hastaların tümünün mani ve/veya hipomani öyküsü olan bipolar hastalar olduğu bildirilmiştir (Goodwin ve ark. 1972).

Bir başka çalışmada ise bipolar deprese hastalarda lityum ile desipraminin antidepresif etkileri çift-kör ve kross-over kontrollü koşullarda karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da anlamlı bir düzelme olup, iki ilaç arasında anlamlı bir etkililik farkı saptanmamıştır (Mendels ve ark. 1972).

Öte yandan lityum ve imipraminin antidepresif etkililiklerinin test edildiği çift kör ve kontrollü başka bir çalışmada da aynı yönde sonuçlar elde edilmiştir (Watanabe ve ark. 1975).

Bipolar- hastalarda lityumun profilaktik etkisini sınamak için yapılan bir çalışmada ise depresif epizodların sıklığında hiçbir değişiklik saptanmamasına karşın daha hafif seyrettikleri bildirilmiştir (Dunner ve ark. 1976b). Profilaktik etkiyi sınamaya yönelik diğer bazı çalışmalarda da lityumun antidepresif etkililiğine gönderme yapılmıştır (Prien ve ark. 1973; Quitkin ve ark. 1978; Kim ve ark. 1990).

Bu arada lityumun antidepresif etkililiği konusunda şüphe uyandıran sonuçlar da bildirilmiştir. Örneğin bir çalışmada, ortalama 9,2 aydır sürmekte olan antidepresan sağaltım protokollerine, çift kör koşullarda düşük doz lityum ya da plasebo eklenen iki grup arasında düzelme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yazarlar sonuçlarının, depresif epizodların sürelerinin uzun, şiddetlerinin hafif olması ile ya da oldukça uzun süredir antidepresan sağaltım görmekte olmaları ve düşük lityum serum düzeyi ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (Zusky ve ark. 1988).

Lityuma antidepresif yanıtın öngörülmesi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda da ilacın antidepresif etkililiği lehinde sonuçlar bildirilmiştir (Stokes ve ark. 1972). Bu arada lityum sağaltımının başladığı dönemde serum

magnezyum ve kalsium düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Yazarlar tedavinin 5. gününde serum Ca/Mg oranı 2.62'den büyük olan hastaların lityuma antidepresif yanıt verdiklerini bildirmişlerdir (Carman ve ark. 1974). Yine eritrosit içi lityumun plazma lityum düzeyine oranı da lityuma yanıt konusunda giderek artan bir ilgi alanı olmaktadır (DeFreitas ve ark. 1991). Bazı yazarlar oranı, lityum sağaltımına yanıt veren olgularda vermeyenlere göre daha yüksek bulmuşlardır (Mendels ve Frazer 1973). Ancak üç ayrı araştırmacı böyle bir ilişki saptamamışlardır (Carroll 1979; Marini 1980; Mendelewicz 1981).

Bir seri araştırmada, MMPI itemlerinden geliştirilen bir lityum yanıt ölçeği ile lityuma antidepresif yanıt veren 14 hasta, yanıt vermeyen 12 hastadan doğru bir şekilde ayırdedilebilmişlerdir (Donnelly ve ark. 1978).

İdrar MHPG düzeyleri, EEG'de görsel uyaranlara ortalama uyarılmış yanıtlar gibi daha pek çok alanda yanıt öngörüsü için markerler aranmıştır.

Bütün bu çalışmalar ve sonuçları da gözönünde tutulmak kaydı ile halen lityuma antidepresif yanıt öngörüsü konusunda en değerli veri hastanın kendi ya da aile öyküsünde iyi tanımlanmış manik ya da hipomanik bir epizod öyküsüdür (Jefferson ve ark. 1987).

Özellikle bipolar depresyonu olan hastalarda klasik antidepresif sağaltım ile manik ya da hipomanik kayma riskinin oldukça yüksek olmasına vurgu yapılmıştır. Profilaksi endikasyonu bulunan hastalar için depresyon sağaltımında ilk seçenek olarak lityumun kullanılmasının doğru olacağını ileri süren yazarlar da olmuştur (Ramsey ve Mendels 1990).

Sonuç olarak birçok yazar, sağaltıma dirençli depresyon olgularında lityumun tek başına ya da mevcut ilaç rejimine eklenerek kullanılmasının yerinde olacağı yönünde görüş bildirmişlerdir.

Lityumun tek başına, antidepresanlara eklenerek ya da antidepresanların lityuma eklenerek veya birlikte verildiğinde ortaya çıkan antidepresif yanıt ile ilgili çalışmalar; tablo-4, tablo-5 ve tablo-6'da özetlenmiştir.



Çalışma	N	Hasta Özellikleri	Sonuçlar
Goodwin ve ark., 1969	18	13 bipolar depresyon 5 "sıklık olmayan depresyon"	13 bipolar hastanın 10'unda 5 "sıklık olmayan" hastanın ise 2'sinde kısmi yanıt
Stokes ve ark., 1971	18	Manik-depresif	Lityum yalnızca 10 gün denenmiştir. Yanıtlar arasında anlamlı olmayan fark
Goodwin ve ark., 1972	52	Primer affektif bozukluk 40 bipolar (tip I ya da II), 12 unipolar	40 bipolar hastanın 30'unda yanıt gözlenmesine karşın, 12 unipolar hastanın yalnızca 4'ünde yanıt saptanmıştır (p<0.05)
Noyes ve ark., 1974	22	Manik-depresif. depresif "endojen özellik"te	6 bipolar hastanın tümünde, 16 unipolar hastanın ise 7'sinde yanıt (p<0.05)
Johnson, 1974	10	Endojen depresyon, yineleyici özellikte	5'inde kayda değer gelişme
Baron ve ark., 1975	23	Primer affektif bozukluk 9 bipolar (tip I ya da II), 14 unipolar	9 bipolar hastanın 7'sinde, 14 bipolar hastanın ise 3'ünde yanıt (p<0.05)
Mendels 1975	21	Primer affektif bozukluk 13 bipolar, 8 unipolar	bipolar grupta 9/13, unipolar grupta 4/8 oranında yanıt
Toplam	184	Yanıt oranı	bipolar 64/81 = 79% unipolar 20/55 = 36%

Tablo- 4: Hastanede yatan depresif hastalarda Lityum sağaltımı: Plasebo kontrollü çalışmalar (Goodwin ve Jamison 1990)

Çalışma	N	Dizayn	Sonuçlar
Fieve ve ark., 1968	21 bipolar	İmipramin ile karşılaştırılmalı	İmipramin ile anlamlı oranda daha fazla düzelleme: lityum "ilmi" antidepresan etkili
Mendels ve ark., 1972	12 bipolar ya da unipolar	Desipramin ile karşılaştırılmalı	Lityum desipramin kadar etkili
Watanabe ve ark., 1975	45 mikis	İmipramin ile karşılaştırılmalı	Lityum imipramin kadar etkili
Worrall ve ark., 1979	29 bipolar ya da unipolar	İmipramin ile karşılaştırılmalı (başlangıçta plaseboya yanıt verenler elenerek)	Lityum kullanan tüm hastalarda (n=14) 2. haftadan sonra gözlenen düzelleme: imipramin kullanan hastalarda ise düzelleme 1. haftada başlamıştır. Yanıt lityum grubunda anlamlı oranda daha standarttır (uniform).
Khan, 1981	30 yineleyici unipolar	Amitriptilin ile karşılaştırılmalı	Lityum amitriptilin kadar etkili
Toplam	137	Sonuç: 5 çalışmanın 4'ünde	lityum en azından trisiklikler kadar etkili bulunmuştur.

Tablo- 5: Hastanede yatan depresif hastalarda lityum sağaltımı: Çift-kör, trisiklikler ile karşılaştırılmalı çalışmalar (Goodwin ve Jamison 1990)

Çalışma	N	Dizayn	Sonuçlar
<b>ANTİDEPRESANLARA LİTYUM EKLENMESİ YA DA BİRLİKTE KULLANIM</b>			
Himmelhoch ve ark., 1972	13 bipolar 8 unipolar	Tranilisprominin lityuma eklendiği açık bir çalışma	21 hastanın 11'inde ve 5 diğer hastada belirgin düzelme
Lingjaerde ve ark., 1974	45 (9 merkezde; "endojen depresif")	Çift-kör trisiklik antidepresanlara Li ya da plasebo eklenen çok merkezli bir çalışma. Ham. Dep. Ölç. ile değerlendirilerek	4 haftada Ham. Dep. Ölç. skorları açısından Li+trisiklik grubunda trisiklik+plasebo grubuna göre anlamlı düzelme. Li grubundaki %82 düzelmeye karşın trisiklik grubunda düzelme %57 olarak saptanmıştır (p=0.04).
Price ve ark., 1985	2 bipolar, 10 unipolar Lityumun trisikliklere eklenmesine yanıtız kalmış hastalar	Açık; tranilisprominin lityuma eklendiği bir çalışma	%92 yanıt

#### ANTİDEPRESANLARA LİTYUM EKLENMESİ

DeMontigny ve ark., 1981	8 unipolar	Açık; Ham. Dep. Ölç. ile lityum eklenmesinden 48 saat sonra değerlendirerek	48 saatte %100 düzelme
DeMontigny ve ark., 1983	34 unipolar	Trisikliklere Li eklenmesi ile ilgili açık bir çalışma; Ham. Dep. Ölç. ile Li eklenmesinden 48 saat sonra değerlendirerek	42 gözlemlerde %70 oranında (> %50 puan azalması anlamında) düzelme. (8 hasta için Li 2 ayrı trisikliğe eklenmiştir)
Heninger ve ark., 1983	1 bipolar 14 unipolar	Çift-kör koşullarda heterosiklik antidepresanlara Li ya da plasebo eklenip Ham. Dep. Ölç. ile değerlendirerek	Lityum grubunda plasebo grubuna göre anlamlı oranda düzelme: %33 oranında 48 saat içinde yanıt; ortalama yanıt süresi 12 gün
Louie ve Meitzer, 1984	2 bipolar 7 unipolar	Açık; olgu yöntemi ile	Her iki bipolar hastada manik kayma; unipolar hastalardan 2'sinde kalıcı, 2'sinde geçici yanıt; 3'ü yanıtız
DeMontigny ve ark., 1985	7 unipolar	Açık çalışma; Li iprindole eklenecek; 48 saat sonra Ham. Dep. Ölç. ile değerlendirerek	%86'sında (>%50 puan azalması anlamında) gelişme.; tüm hastalarda semptomlarda hafifleme
Price ve ark., 1985	22 bipolar ya da unipolar	Açık; Li 6 hastada bupropiona; 5 hastada trisikliklere; 11 hastada ise adinazolama eklenecek	%45 yanıt
Kantor ve ark., 1986	7 unipolar	Li ya da plasebonun trisikliklere eklendiği çift-kör çalışma; Ham. Dep. Ölç. ile 48 saat sonra en az %50 puan azalması değerlendirilerek	Li verilen hastalarda %25 oranında (geçici) düzelme, plasebo alan hastaların tümü yanıtız
Nelson ve Mazure, 1986	9 bipolar 12 unipolar	Trisiklik+nöroleptik sağaltımına Li eklenecek retrospektif çalışma	Bipolar hastalarda %89, unipolar hastalarda 25% yanıt
Cohen ve ark., 1988	74 unipolar	Açık; imipramine Li eklenecek	%47'si ilk haftada olmak üzere %67'sinde gelişme (çoğunluğu belirgin düzelme)

Tablo-6: Dirençli depresyon sağaltımında antidepresan ilaç-lityum kombinasyonunun etkileri (Goodwin ve Jamison 1990)

## YAN ETKİLER

Lityum sağaltımının başında ortaya çıkıp birkaç haftada kaybolan yan etkiler; bulantı, kusma, karın ağrısı, gaz sancısı, iştahsızlık, ağızda metalik tad, ağız kuruluğu, ince tremor, ılımlı poliüri ve polidipsidir.

Genelde vijilansı etkilemediği kabul edilmekle birlikte bazı hastalarda yorgunluk, geçici kas güçsüzlüğü ve libido azalması yapabilmektedir.

Daha geç ortaya çıkıp sürekli olabilen yan etkiler ise; bazen  $\beta$ -bloker kullanılmasını gerektirebilen tremor, kilo alma, 5-8 litreyi bulabilen hatta aşabilen günlük diürez miktarı, inkontinans, polidipsi ve hipotiroididir. Hipotiroidi oluşumunda genetik bir predispozisyonun rolü olduğu savunulmaktadır. Ayrıca sağaltımın başında (genellikle iki hafta sonra kaybolan) hiperglisemi görülebilmektedir (Tuğlular 1991).

En sık bildirilen böbrek anomalileri; nefron atrofisi, interstisyel nefrit ve interstisyel fibrozdur.

Teratojen olduğu, özellikle de kalp ve büyük damar anomalilerine yol açtığı kabul edilmektedir.

Ender de olsa hipertiroidi, hiperparatiroidi ve akut lösemiye neden olabildiği bildirilmiştir.

Predispoze olgularda; akne ve akneiform reaksiyonlar, prurit, allerjik tipte raşlar, psoriasis, alopesi gibi dermatolojik bulgular lityum sağaltımı sürecinde şiddetlenebilir. EEG'de alfa ritmini azaltıp, teta ve delta ritm ve amplitütünü arttırdığı bilinmektedir (Tuğlular 1991).

Lityuma bağlı yan etkiler sağaltımın şiddetine sıkı sıkıya bağlı olup dozun orta derecede azaltılması ile genellikle giderilebilir. İntoksikasyon ise suisid amacı ile aşırı doz alımı ya da azalmış eliminasyon hızı nedeniyle gelişebilir. Azalmış eliminasyon hızı böbrek hastalığına ya da negatif sodyum ve su dengesine bağlıdır. Ayrıca tuzsuz diyet, birlikte diüretik kullanılması ya da ateşli fiziksel hastalıklar nedeni ile de lityum intoksikasyonu gelişebilir. Tam gelişmiş bir lityum intoksikasyonu beyin kanamasına benzer ve ölüme ya da serebellar hasara yol açabilir. (Schou 1991).

**Antidepresanların ise uyku halli, sedasyon, "ilaç almış" duygusu ya da "puslu gibi" hissetme benzeri yan etkileri, ilacın antikolinergik etkisi ile ilgilidir. Tabloya periferik antikolinergik bulgular, konfüzyon ya da unutkanlık eşlik edebilir. Desipraminde en az olmak üzere bütün trisiklik antidepresanlarda antimuskarinik aktivite bir dereceye kadar vardır. Periferik antikolinergik yan etkiler olarak en sık ağız kuruluğu, yakına odaklanma yetisinde bozulma, konstipasyon ve idrar zorluğu görülür (APA 1993).**

Trisiklikler ayrıca kilo artışına yol açabilir. Bu etki bupropion, fluoksetin, sertralin ve trazodonda görülmez. Hatta ilk üçü iştah ve kilo kaybına yol açabilir.

Erkeklerde ereksiyon ya da ejakülasyon disfonksiyonu, her iki cinste de libido azalması ya da anorgasmiye yol açabilirler. MAOI, fluoksetin ve olasılıkla sertralinde en sık, bupropionda ise en az görülen bu bulguların, zemindeki psikopatolojiye mi yoksa antidepresana mı bağlı olduğu ayırdedilmelidir. Trazodonun priapizme yol açarak impotansa neden olabildiği bildirilmiştir (APA 1993).

Epilepsi öyküsü olmayan hastalarda antidepresanlarla konvülsiyonlar ortaya çıkabilir. Ancak bu risk %1'in altında olup doza bağımlıdır. Trisikliklerin myoklonusa da yol açabildikleri bildirilmiştir.

Kardiyovasküler yan etki olarak en sık karşılaşılan ortostatik hipotansiyondur. Bu risk nedeni ile hastalara çok sıkı tuz kısıtlaması uygulanmamalıdır. Özellikle imipramin ve nortriptilin, ventriküler prematür depolarizasyonları baskıladıkları için klas-1 antiaritmik ajan kullanan hastalar özenli bir şekilde moniterize edilmelidir. Trisiklikler QT aralığını uzatabilir ve bu durum ventriküler taşikardi açısından predispozisyon yaratır. Bazen de ejeksiyon fraksiyonu üzerinde olumsuz etki yapabilirler. Bu nedenle myokardial fonksiyon bozukluğu olan hastaların trisikliklerle sağaltımı sırasında dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir (APA 1993).

Özellikle fluoksetin başta olmak üzere bazı antidepresanlar anksiyete ve/veya uyku bozukluğuna yol açabilirler.

Ayrıca gece korkuları ve rüya miktarında artmaya, ince tremorlara, akatizi, polinevrit ve disknezilere yol açabildikleri bildirilmiştir. Yine diş taşları, glossit, stomatit oluşturabildikleri, venöz tromboz oluşumunu arttırdıkları bilinir. Ender olarak da olsa paralitik ileus, epigastrik ağrı, bulantı ve kusma ya da karaciğer işlev bozukluklarına yol açabildikleri bildirilmiştir (Tuğlular 1991).

**Lityum-trisiklik antidepresan kombinasyonu** nun oldukça güvenilir bir sağaltım seçeneği olduğu pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. İlaçların herhangi biri için kontrendikasyon yoksa kombinasyon için de kontrendikasyon yoktur. Lityum, trisiklik antidepresanların antikolinergik ve antiadrenerjik etkilerini göstermez. Yalnızca bir olguda lityumun atrioventriküler blok yaptığı bildirilmiştir. Bu nedenle kombinasyonun yol açabileceği blok riski artabilir. Özellikle atrioventriküler nodül anomalilerine predispoze hastalarda dikkatli izlem gerekir (Rasmussen ve Keitner 1987).

Her ikisi de konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlar olması nedeni ile kombinasyonun konvülsiyon riskini arttırabileceği kabul edilir. Bu durum oldukça ender olup daha çok nöbet öyküsü olanlarda görülür. Bu hastaların affektif semptomları da karbamazepine daha iyi yanıt verme eğilimindedir.

Lityuma bağlı olarak ortaya çıkan tremor, trisikliklerin katkısı ile daha da şiddetlenebilir (Rasmussen ve Keitner 1987).

Rogers ve Whybrow (1971) kombinasyonun hipotiroidizm riskini arttırdığını ileri sürmüşlerse de Wilson ve Jefferson (1985) bu bulguların geçerli olmadığını göstermişlerdir. Gabriel ve arkadaşları (1976) lityum-nortriptilin kombinasyonu ile ekstrapiramidal yan etkiler, Solomon (1979) ise lityum-amitriptilin kombinasyonu ile grandmal nöbetlerin ortaya çıktığı tek olguluk bildiriler yayınlamışlardır. Öte yandan Rosenbaum ve Pollack (1985) lityum sağaltımı sırasında ortaya çıkan inkontinansın ilaç protokolüne imipramin eklenmesi ile düzeldiği bir olgu bildirmişlerdir (Jefferson ve ark. 1987).

## AMAÇ

Bu çalışma ile bipolar depresyonun sağaltımı sonucunda oluşan "manik ya da hipomanik epizoda kayma" sũrecinin, lityumdan ne denli etkilendiğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, manik kayma ile bazı biyolojik ve biyolojik olmayan değişkenler arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Lityumun, antidepresif sağaltıma etkililik ve yan etkiler yũnũnden katılımının araştırılması da bu çalışmanın ōteki amaçlarıdır.

### Varsayımlar

- (1) Bipolar depresyonun sağaltımında lityumun antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılması manik kaymayı ōnlemez.
- (2) Bipolar depresyonun sağaltımı sırasında manik kayma oluşan olguların, oluşmayanlardan hem biyolojik (deksametazon supresyon testi, tiroid işlevleri, 24 saatlik idrarda sodyum ve lityum, plazma ve eritrosit lityum dũzeyleri, lityum oranı, vb....) hem de biyolojik olmayan (sosyodemografik ōzellikler; hastalığın başlangıç yaşı; indeks depresif epizodun sũresi, şiddeti, belirti dağılımı, tanısallık tipleri, sağaltım için kullanılan antidepresan ve ek ilaçların dozları; geçmiş manik ve depresif epizod sayıları, sũreleri; en kısa ve en uzun siklus uzunlukları; geçmişte manik kaymanın varlığı, sıklığı ve sũreleri; mevsimsel patternin varlığı; vb...) değişkenler yũnũnden farkı yoktur.
- (3) Bipolar depresyonun sağaltımında lityumun antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılması antidepresif etkililiği artırmaz. Başka bir deyişle; lityum depresyondan iyileşme sũresini kısaltmadığı gibi iyileşme hızını da etkilemez.
- (4) Bipolar depresyon sağaltımında antidepresan ilaçlarla birlikte lityumun kullanılması yan etkilerin gũrũlme sıklığını etkilemez.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya EÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimince DSM-III-R'ye göre bipolar bozukluk tanısı ile izlenmekte olan ve depresif epizod gelişmiş hastalar denek olarak alınmıştır. Denekler EÜTF Psikiyatri ABD-Araştırma ve Klinik Psikofarmakoloji Servisine yatırılarak çalışma gerçekleştirilmiştir. Rastgele yöntemle denek alımı için sonuçların yorumlanmasını etkileyebilecek ya da etik sakıncalar yaratacak aşağıdaki dışlama ölçütleri dışında herhangi bir seçim ölçütü konulmamıştır. Sözlü protokol anlatımı ardından yazılı olarak da okutulan "Araştırma Protokolü ve İzin Belgesi" ni (Ek-1) imzalayarak gönüllü katılımı kabul eden her hasta çalışmaya alınmıştır. Hastanın klinik durumundan dolayı kendisine ilişkin karar verme yetisinin bozuk olması durumunda çalışmaya gönüllü katılım izini birinci derece yakınından alınmıştır.

### DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ:

1. Lityum ve imipramin kombine kullanımına engel fizik durum ya da hastalığı olanlar.
2. Klinik ve/veya laboratuvar tetkikleriyle belirlenmiş tiroid işlev bozukluğu (hipotiroidi, hipertiroidi) olanlar.
3. Manik kayma potansiyeli taşıyan ilaç (ör. L-dopa, kortizon, tiroid hormonu, vb...) kullanmak zorunda olanlar.
4. Plazma lityum düzeyinde belirgin değişiklik yapan ilaç alanlar (ör.nonsteroid antiinflamatuvarlar, tiyazid diüretikleri, vb...) ya da diyet uygulayanlar (ör. tuzsuz diyet).

Çalışmada olabildiğince güvenilir veriler elde edebilmek için çift-kör ve plasebo kontrollü bir dizayn uygulanmıştır. Her denek, önce, yan etkilerle ilgili değerlendirmeye kör bir klinisyen (AA ya da İD) tarafından Hamilton Depresyon Ölçeği (Ek-3) ile şiddet yönünden değerlendirilmiştir. Beck Depresyon Envanteri (Ek-4) ile hastanın da değerlendirmesi alınmıştır. Aynı gün Hamilton Depresyon Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri değerlendirmelerine kör bir klinisyen (BÖ) tarafından "Yan Etki Listesi" (Ek-5) yardımıyla fiziksel durum belirlenmiştir. Ardından 3 gün süreyle wash-out uygulanmıştır. Bu amaçla hastaya yalnızca B-vitamini ve gerekirse (yoğun anksiyete ve/veya ağır uykusuzluk durumunda) lorazepam verilmiştir. Eğer denek lityum kullanmakta iken depresyona girmiş bir hasta ise 1. günde plazma ve eritrosit lityum düzeyleri ölçülmüş wash-out daha sonra başlatılmıştır.

Wash-out periyodu sonunda denekler yeniden Hamilton Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri ve Yan Etki Listesi ile değerlendirilmişlerdir. Aynı gün (4. gün) 24 saatlik idrarda lityum ve sodyum düzeyleri; deksametazon supresyon testi (DST; 08.00 ve 16.00'da) ve tiroid işlev testleri (T3, T4, TSH) tetkikleri de gerçekleştirilmiştir. Wash-out süresi sonunda depresyonu sürmekte olan ve tiroid işlevlerinde de bozukluk saptanmayan denekler çalışmaya devam etmişlerdir. Remisyon ya da manik kayma gözleninceye kadar denekler bir haftalık aralarla Hamilton Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Yan Etki Listesi yardımıyla ve tetkik için kan alınarak izlenmişlerdir.

Çalışmaya alınan deneklerden 7'si çeşitli nedenlerle çalışmayı tamamlayamamışlardır. Çalışma dışı kalma nedenleri şunlardır: Tiroid işlev bozukluğu belirlenmesi (n=1); wash-out döneminde hipotansif atak geçirilmesi ve genel fizik durumda kötüleme (n=1); sağaltım ve çalışmayı yarıda bırakma (n=1); wash-out sonunda HDRS'de toplam puanın 17'nin altına ve/veya %50'den fazla düşmesi (n=4).



## İLAÇ DÜZENİ:

Wash-out süresi sonunda her deneğe imipramin (75 mg/gün) başlanmıştır. Doz, servis doktorunun etkililik ve yan etkileri değerlendirmesi ışığında günden güne 25 mg artırılmıştır. En yüksek doz 250 mg/gün ile sınırlanmıştır. Ancak yeterli klinik yanıt, belirgin rahatsız edici yan etki gibi durumlarda doz artırımı daha erken durdurulmuştur.

Çalışmada elde edilecek sonuçların güvenilirliğini artırmak için lityum, çift-kör ve plasebo kontrollü olarak sağaltıma eklenmiştir. Buna göre, rastgele olarak bir grup deneğe lityum, bir grup deneğe ise plasebo başlanmıştır. Lityum başlanan deneklerde ilk doz, 0.8–1.2 mEq/L'lik plazma lityum düzeyi hedeflenerek ve eski izleme kartlarından elde edilen bilgilerle tahminlenerek düzenlenmiştir.

Körlük koşullarının etkilenmemesi için her iki grup hastadan da haftada bir (lityum kullanıyormuş gibi) kan alınmıştır. Kompliansın sınılanması için de tüm örneklerden lityum düzeyi ölçümü gerçekleştirilmiştir. Lityum kullananlardaki doz düzenlemeleri bu ölçümlere göre ve 0.8–1.2 mEq/L'lik aralıkta kalması hedeflenerek yapılmıştır.

Çalışma boyunca hastalar, gerekince verilmek üzere planlanan lorazepam (yoğun anksiyete ve/veya insomni için); doksilamin süksinat (herhangi bir tür insomni için) ve tiyoridazin (psikotik bulgu ve/veya insomni için) dışında ek ilaç almamışlardır.

Manik kayma gelişmeden remisyona giren deneklerde imipramin dozu basamaklı biçimde azaltılarak (3 günde bir 25 mg) kesilmiştir. Yine aynı hastalardan lityum kullananlarda lityum, profilaktik düzeye (0.6–0.9 mEq/L) çekilmiştir. Lityum kullanmayanlarda ise aynı düzeyler hedeflenerek profilaktik lityum başlanmıştır.

Manik kayma gelişen olgularda imipramin hemen kesilmiş ve her hasta özelinde hep aynı ekip tarafından antimanik sağaltım düzenlenmiştir.

Remisyona giren ya da manik kayma gelişen deneklerde eğer kullanmıyorsa profilaktik lityum ya da antimanik (lityum+nöroleptik vb.) sağaltıma hemen başlanmıştır. Bu sağaltımın başlangıcını izleyen 48 saat içinde de çalışma başında gerçekleştirilen ölçümlerin tümü (plazma ve eritrosit için lityum düzeyi, DST, tiroid işlev testleri, 24 saatlik idrarda lityum ve sodyum) yinelenmiştir.

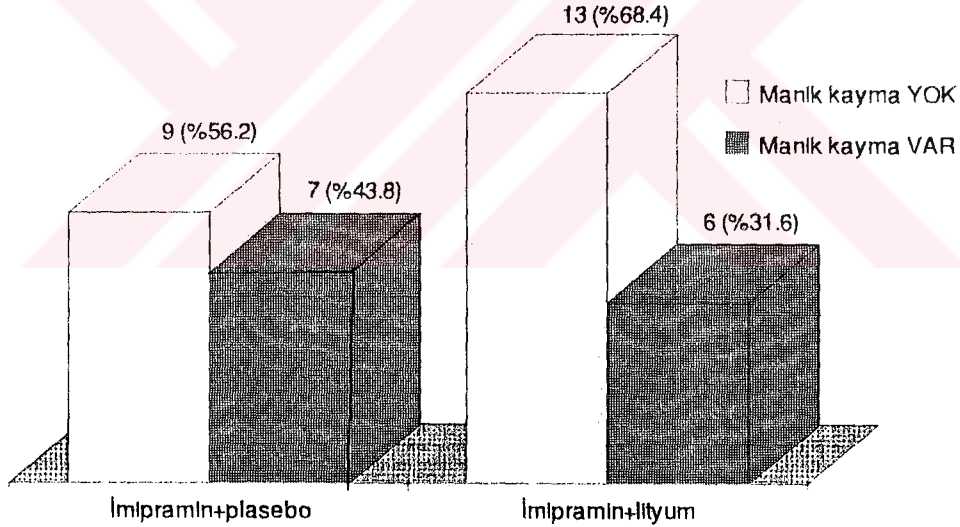
Hazırlanan "Bilgi Formu" (Ek- 2) yardımıyla her denekten alınan bireysel öykü ve yukarıda anlatılan işlemlerle elde edilen veriler kullanılarak, "Minitab Paket İstatistik Programı" yardımıyla istatistiksel işlemler gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

### I. Manik kayma ile ilgili bulgular

#### 1. Sıklık

Çalışmayı tamamlayan 35 denekten 13'ünde (%37.1) depresyon ardından manik kayma gözlenmiştir. Bu deneklerin plasebo ve lityum gruplarında dağılımı şekil-1'de gösterilmiştir. İki grup arasında kayma oluşumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



Şekil- 1: Manik kayma sıklığı

#### 2. Yaş ve cinsle ilgili özellikler

Manik kayma oluşan deneklerin 7'si (%54) kadın, 6'sı (%46) ise erkektir. 13 denekte minimum yaş 14, maksimum yaş 65, yaş ortalaması ise  $40.0 \pm 17.2$ 'dir.

Gerek tüm grupta, gerekse ayrı ayrı manik kayma oluşunlar ve oluşmayanlarda lityum ve plasebo grupları arasında yaş ve cins yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo-7).

	Manik Kayma VAR	Manik Kayma YOK
Yaş	40.0±17.2	38.6±15.8
Cins(K/E)	7/6	15/7

Tablo 7: Yaş ve cins ile ilgili sonuçlar

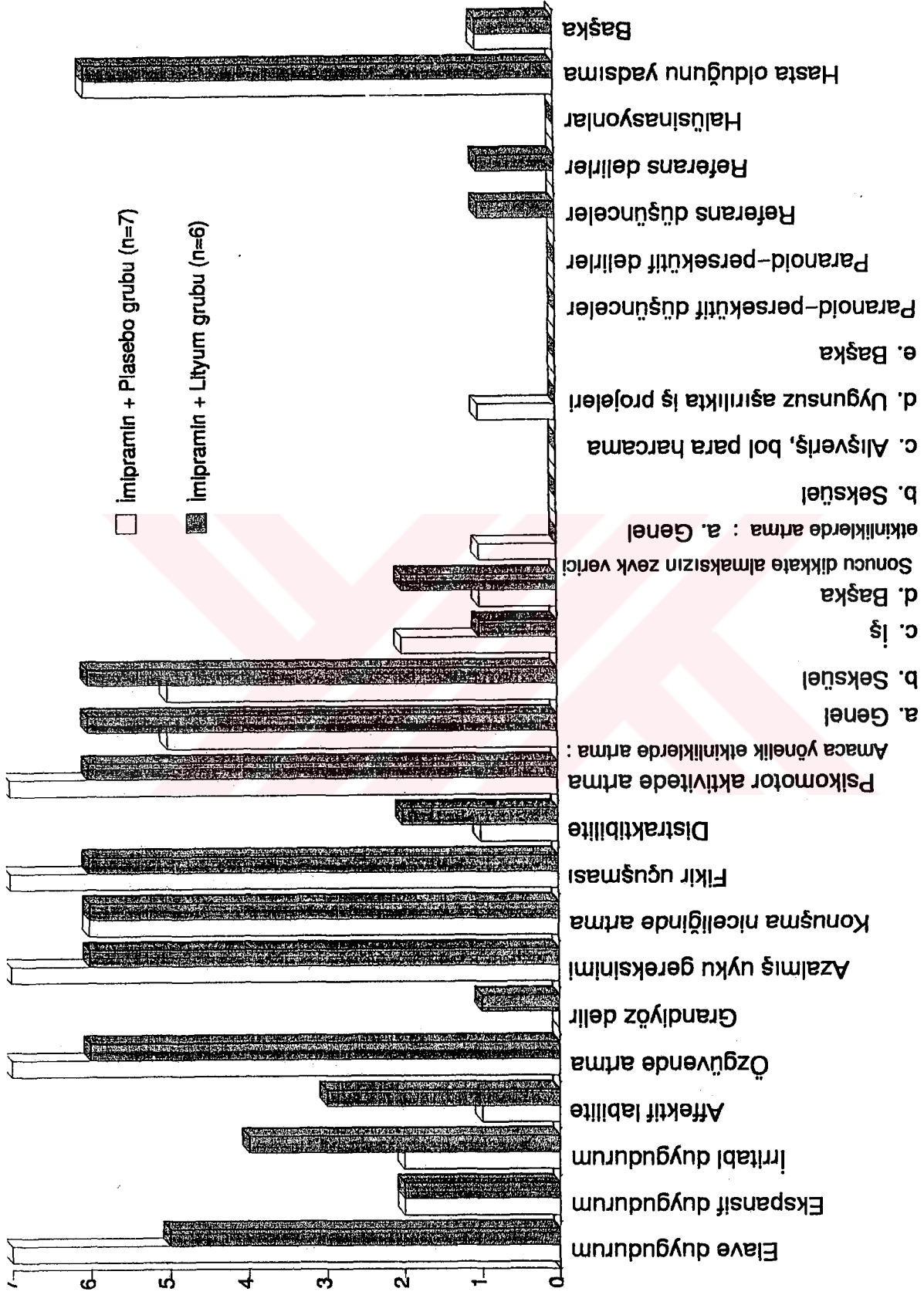
### 3. Manik kaymanın klinik özellikleri ve şiddet

#### 3.1 Belirti dağılımı

Maniye kayan deneklerde DSM-III-R rehber alınarak hazırlanan Mani Belirti Listesine (Ek-8) göre semptom dağılımları şekil-2'de gösterilmiştir.

Tablodan da görüldüğü gibi lityum ve plasebo grupları arasında herhangi bir semptomun varlığı ya da yokluğu yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır.

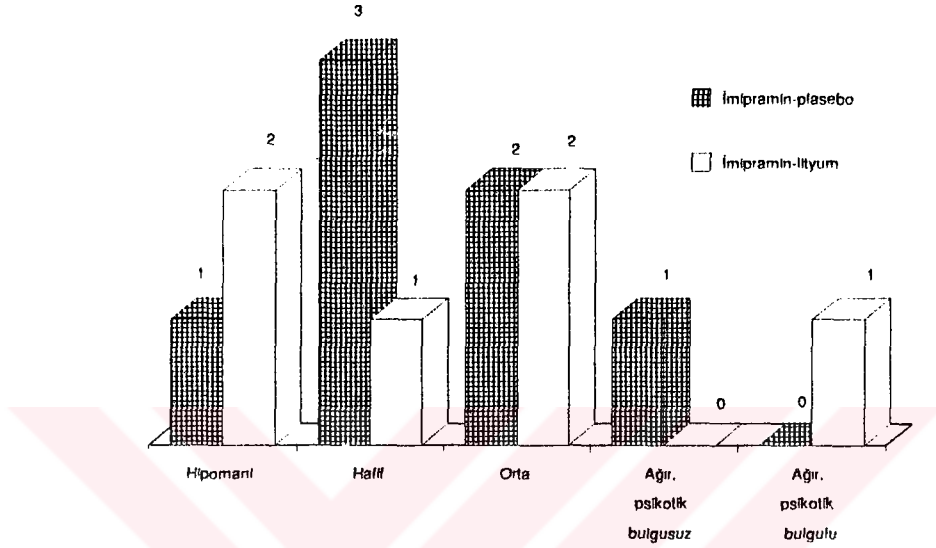
Manik kayma gözlenen deneklerin tümünde (n=13); özgüvende artma, azalmış uyku gereksinimi, fikir uçuşması ve psikomotor aktivitede artma gözlenmiştir. Ancak hiçbir denekte paranoid-persekütif düşünceler ve delirler ile halüsinasyonlar gözlenmemiştir.



Şekil-2: DSM-III-R rehber alınarak hazırlanan "Mani Belirti Listesine" göre semptom dağılımları

### 3.2 Tanıda alt gruplar

Manik kayma gözlenen 13 deneğin DSM-III-R'ye göre tanıları şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil-3: DSM-III-R'ye göre manik kayma için tanıda alt gruplar

### 3.3 CPRG mani ölçeğine göre şiddet

Bir mani değerlendirme ölçeği olan CPRG (Clinical Psychopharmacology Research Group)(Ek-6) klinik deneyim ve birikimlerimizin de katkısıyla 8 genel maddeye indirgenmiştir (Ek-7). Bu 8 maddenin ayrı ayrı varlığı-yokluğu, plasebo ve lityum alanlar arasında fark göstermemektedir. Her birinden alınan puanlarla, toplam CPRG puanı dağılımları tablo-8'de gösterilmiştir.

Hem ayrı ayrı temel duygudurum, emosyonel stabilite, psikomotor aktivite, düşünce süreci, görünüm ve tutum, konuşma özellikleri, içgörü ve etkileşim, uyku ve libido özellikleri maddelerinden aldıkları puanlar, hem de toplam CPRG puanları yönünden lityum grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

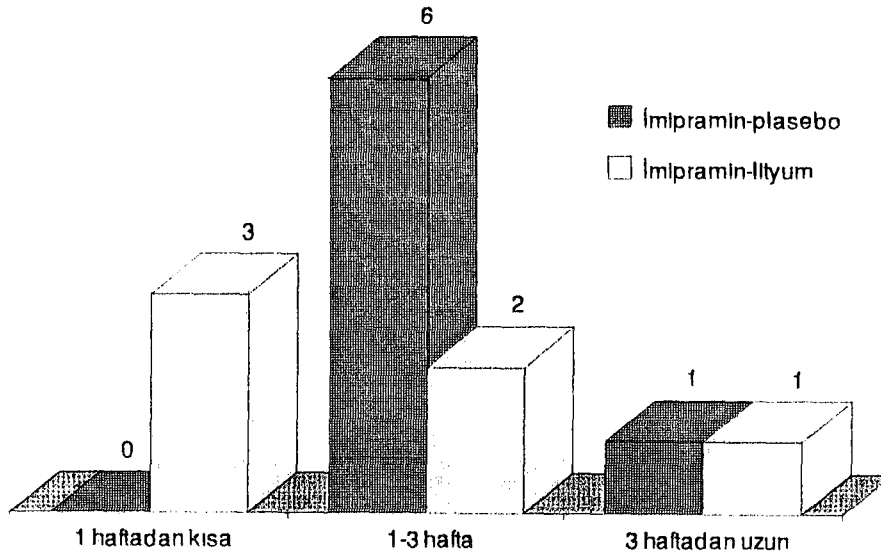
Maddeler	Lityum Grubu (n=6)	Plasebo Grubu (n=7)
Temel duygudurum	2.7±1.2	2.7±1.0
Emosyonel stabilite	3.8±2.4	3.3±1.4
Psikomotor aktivite	7.3±2.9	6.1±2.0
Düşünce süreci	5.0±2.2	5.6±1.7
Görünüm ve tutum	4.7±2.9	4.6±1.0
Konuşma özellikleri	2.8±0.8	2.4±0.8
İçgörü ve etkileşim	5.2±2.1	4.3±1.2
Uyku ve libido özellikleri	13.5±3.6	13.9±4.3
Toplam CPRG puanı	45.0±15.6	42.9±8.8

Tablo-8: Manik kayma gözlenenlerde CPRG semptom gruplarında puan dağılımları

### 3.4 Dolaylı şiddet göstergeleri

#### 3.4.1 Manik kaymanın süresi

Manik kaymanın başlangıcından tamamen semptomsuz oluğa kadar geçen sürelerin dağılımı şekil-4'te gösterilmiştir. Sözkonusu süre ortalamaları lityum ve plasebo grupları arasında farklı bulunmamıştır. Ancak lityum alan 3 denekte çok kısa süreli (1,2 ve 5 günlük) manik tabloların oluşması ilginçtir.



Şekil -4: Manik kayma süreleri

### 3.4.2 Manik kaymanın sağaltımı

Manik kayma gözleendiğinde servis ekibinin maniyl kendi deneyimine göre sağaltması serbestisi tanınmıştır. Tüm manik kayma olgularını aynı sağaltım ekibinin (Araştırma ve Klinik Psikofarmakoloji Servis ekibi) sağalttığı noktasından hareketle deneklere uygulanan nöroleptik başlangıç dozu, epizod boyunca kullanılan total nöroleptik dozu ve yine epizod boyunca verilen günlük ortalama nöroleptik dozu klinik tablonun dolaylı göstergeleri olarak alınmıştır. Kullanılan nöroleptiklerin dozları "tiyoridazin eşdeğeri"ne (Öztürk ve Üstün 1988) dönüştürülerek standardizasyon sağlanmıştır. Ayrıca tüm kayma olgularında 0.9–1.2 mEq/L'lik kan düzeyi aralığında tutulmak üzere lityum kullanılmıştır. Buna göre lityum ve plasebo grupları arasında adı geçen değişkenler yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo–9).

	Lityum grubu (n=6)	Plasebo grubu (n=7)	Tüm manik kaymalarda (n=13)
Manik kayma süresi (gün)	40.2±78.7	18.1±14.6	28.3±53.1
Nöroleptik başlangıç dozu*	104.2±101.1	85.7±86.4	94.2±94.7
Epizod boyu kullanılan total nöroleptik dozu*	11471±25028	2475±3960	6627±170.5
Epizod boyu kullanılan günlük ortalama nöroleptik dozu*	162.8±128.8	130.1±109.5	145.2 ±114.9

\* "Tiyoridazin eşdeğer dozu" olarak standardize (mg)

Tablo–9: Manik kaymalarda dolaylı şiddet göstergeleri



#### 4. Manik kayma öncesindeki depresif epizodun özellikleri:

##### 4.1 Depresyonun alt tipleri

Manik kayma oluşan (n=13) ve oluşmayan (n=22) gruplar arasında DSM-III-R'ye göre depresyonun klinik ve şiddet ile ilgili alt tipleri yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo-10).

Depresyon alttipleri	Manik kayma (+) [n]	Manik kayma (-) [n]
Hafif	1	4
Orta	5	10
Ağır, psikotik bulgusuz	4	5
Ağır, psikotik bulgulu	3	3
Melankolili/melankolisiz	5/8	5/17
Psikotik bulgulu/psikotik bulgusuz	3/10	3/19
Hafif ya da orta şiddette/ Ağır (Psikotik/nonpsikotik)	6/7	14/8

Tablo-10: Depresyon alt tipleri ve manik kayma

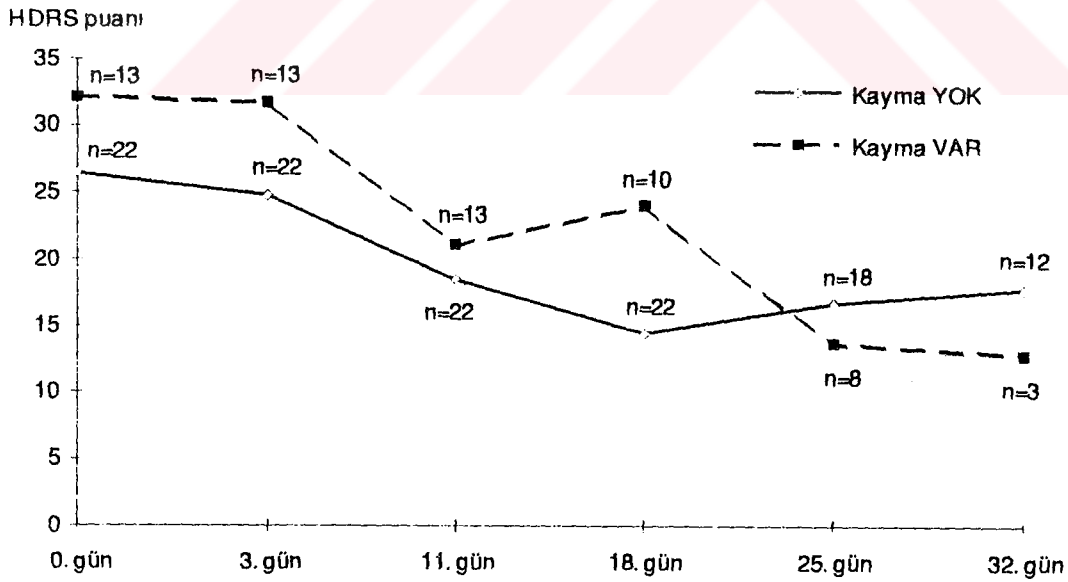
##### 4.2 Hamilton Depresyon Ölçeği ve Beck Depresyon Envanterine göre şiddet

Kayma olan ve olmayanlarda, HDRS ve Beck Depresyon Envanterinden alınan puanların dağılımları tablo-11, tablo-12, Şekil-5 ve Şekil-6'da gösterilmiştir. 0. gün HDRS puanları ve Beck Depresyon Envanteri puanları iki grup arasında farklı bulunmamıştır. 3 günlük wash-out periyodu sonunda ise hem HDRS, hem de Beck Depresyon Envanteri puanları kayma olanlarda, olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu anlamlı yükseklik Beck Depresyon Envanteri ile gerçekleştirilen ölçümler için 11. ve 18. günlerde de sürmüştür. HDRS'de ise, kayma olanlar için gözlenen anlamlı yükseklik ilaçlı ilk hafta sonunda (11. gün) kaybolmuş ancak ikinci hafta sonunda (18. gün) yeniden ortaya çıkmıştır.

Gün	n	Kayma YOK	n	Kayma VAR	p
0.	22	26.4±7.7	13	32.1±9.1	anlamsız
3.	22	24.7±7.8	13	31.6±8.4	<0.05
11.	22	18.4±6.4	13	21.0±13.4	anlamsız
18.	22	14.4±8.6	10	23.9±9.2	<0.01
25.	18	16.6±11.4	8	16.6±9.1	anlamsız
32.	12	17.7±13.9	3	12.7±3.5	anlamsız

Tablo-11: Manik kayma olan ve olmayanlarda depresif epizoddaki

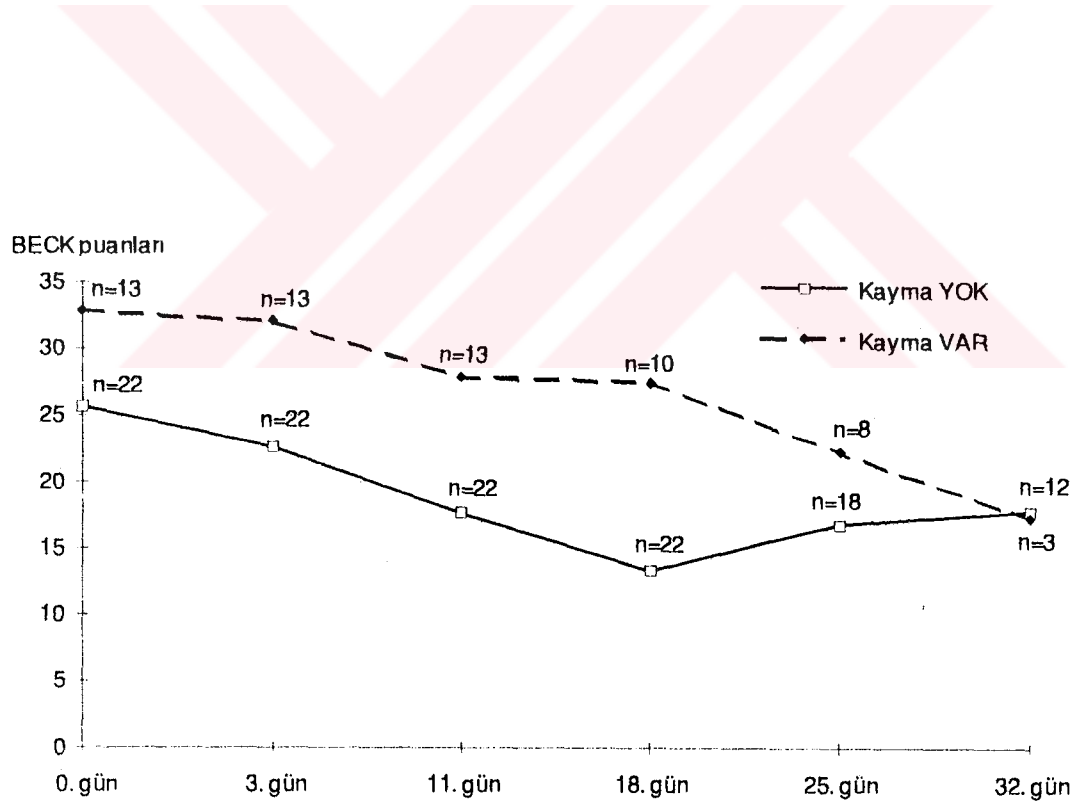
HDRS puanları



Şekil-5: Manik kayma olan ve olmayanlarda depresif epizoddaki HDRS puanları

Gün	n	Kayma YOK	n	Kayma VAR	p
0.	22	25.6±10.8	13	32.8±9.9	anlamsız
3.	22	22.6±10.4	13	32.0±13.1	<0.05
11.	22	17.6±8.8	13	27.8±19.8	<0.05
18.	22	13.3±8.7	10	27.4±13.1	<0.001
25.	18	16.8±12.9	8	22.2±15.3	anlamsız
32.	12	17.8±15.2	3	17.3±1.2	anlamsız

Tablo-12: Manik kayma olan ve olmayanlarda depresif epizoddaki Beck Depresyon Envanteri puanları



Şekil-6: Manik kayma olan ve olmayanlarda depresif epizoddaki Beck Depresyon Envanteri puanları

### 4.3 Dolaylı şiddet göstergeleri

#### 4.3.1 Depresyonun sağaltımı

Manik kayma oluşanlarla oluşmayanlar arasında yalnızca çalışmadan önce kullanılan antidepresif dozu ("imipramin eşdeğeri") ile çalışmadan önce ve çalışma boyunca kullanılan toplam antidepresif dozları ("imipramin eşdeğeri") (Öztürk ve Üstün 1988) farklı bulunmamıştır (Tablo-13). Buna karşın çalışmaya başladıktan sonra verilen toplam imipramin dozu ayrı değerlendirildiğinde, manik kayma oluşmayanlarda, oluşanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (SD=1, F=11.22, p<0.01).

Antidepresan dozları *	Manik Kayma YOK	Manik Kayma VAR	F	P
Çalışma öncesi (mg)	1227±3691	1723±4394	0.13	anlamsız
Çalışma boyunca (mg)	6643±3250	3125±1854	11.22	<0.01
Son epizod için toplam (mg)	7670±4422	4858±5109	2.95	anlamsız

\* "İmipramin eşdeğeri" olarak standardize

Tablo-13: Antidepresan dozları ve manik kayma

Manik kayma görülen deneklerde çalışma boyunca verilen toplam imipramin dozu lityum alanlarda plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur (Tablo-14).

	n	Çalışmada verilen toplam imipramin dozu	F	p
Plasebo	7	4442±1543	9.42	<0.01
Lityum	6	2014±1312		

Tablo-14: Manik kayma olanlarda imipramin dozları

Çalışma protokolü gereği hastalara, ancak mutlak gereklilik koşullarında ve yalnızca sıkıntı, uykusuzluk gibi belirtilere yönelik semptomatik ek ilaç kullanımına izin verilmiştir. Ek ilaç kararının hep aynı ekip tarafından verildiği de göz önüne alınarak ek lorazepam dozu (Schatzberg ve Cole 1991), ek doksilamin süksinat dozu ve ek tiyoridazin dozu depresif epizodun dolaylı şiddet göstergeleri olarak kabul edilmiştir. Her 3 ilaç için ayrı ayrı epizod boyunca kullanılan toplam doz, manik kayma oluşan ve oluşmayanlar arasında farklı bulunmamıştır.

Manik kayma oluşmayanlarda plasebo alanlar lityum grubuna oranla depresyon döneminde daha fazla lorazepam kullanmışlardır (Tablo-15). Kayma olanlarda ve tüm grup için böyle bir fark bulunmamıştır.

	n	Toplam lorazepam dozu (mg)	F	p
Plasebo	10	97.9±58.8	13.10	<0.01
Lityum	12	30.8±24.1		

Tablo-15: Manik kayma olmayanlarda lorazepam dozları

#### 4.3.2 Depresyon süresi

Depresif epizodun total süresi manik kayma oluşanlarda 67.8±51.1 gün, oluşmayanlarda 71.1±37.3 gün olarak belirlenmiştir. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktur.

Çalışmada imipraminli geçirilen süre (4. günden remisyona, kaymaya ya da 6. haftanın sonuna kadar geçen süre) aktif sağaltım süresini göstermesi açısından daha önemli bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Kayma olanlarda bu süre 23.9±11.6 gün, olmayanlarda ise 28.2±10.5 gündür. Her iki süre ortalaması arasındaki fark anlamlı değildir.

#### 4.3.3 Lityumun dolaylı şiddet göstergelerine etkisi

Kayma oluşan deneklerin lityum ya da plasebo almalarına göre total depresyon süresi ve çalışmada imipraminli geçirilen süre dağılımları tablo-16'da gösterilmiştir. Total depresyon süreleri iki grup arasında farklı değildir. Çalışmada kayma oluşuncaya kadar imipraminli geçirilen süre ise lityum alanlarda anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Yani manik kayma lityum kullananlarda kullanmayanlardan daha erken ortaya çıkmıştır.

	İmipramin+plasebo (n=7)	İmipramin+lityum (n=6)	p
Total depresyon süresi	77.3±61.4	46.2±23.0	anlamsız
İmipraminli depresyon süresi	30.3±9.7	15.3±6.1	=0.007

Tablo-16: Kayma oluşan deneklerde lityumun dolaylı şiddet göstergelerine etkisi

## 5. Bireysel hastalık öyküsünün manik kayma ile ilişkisi

### 5.1 Siklus uzunlukları

Bir epizodun başından ikinci bir epizodun başına kadar geçen süre bir siklus olarak alınmıştır (Goodwin ve Jamison 1990). Buna göre her deneğin bireysel öyküsünden en kısa, en uzun ve ortalama siklus uzunlukları belirlenmiştir.

Manik kayma oluşan grupla, oluşmayanlar arasında en uzun, en kısa ve ortalama siklus uzunlukları farklı bulunmamıştır (Tablo-17).

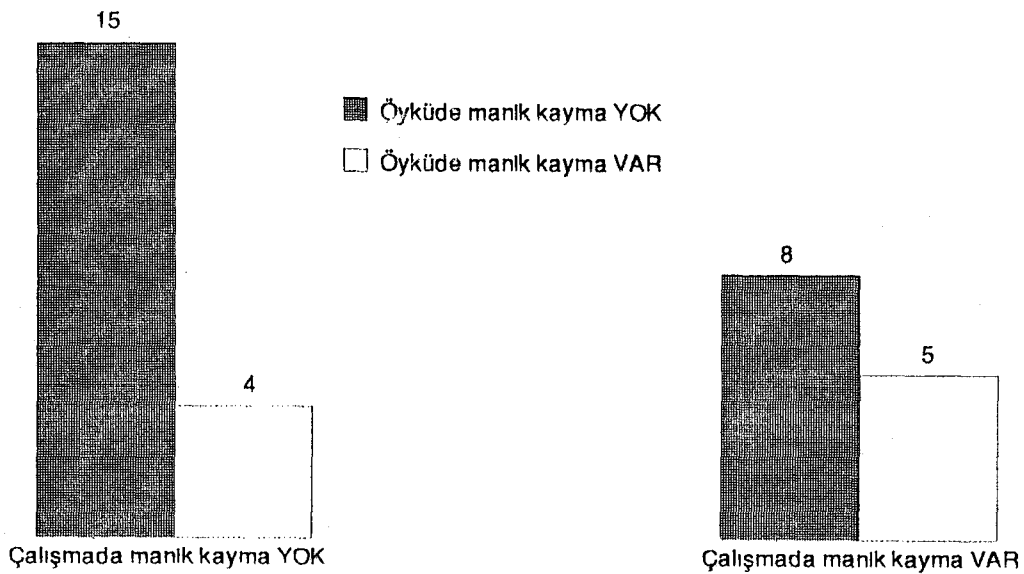
Manik kayma oluşan lityum ve plasebo grupları arasında da her üç değişken farklı bulunmamıştır.

	Manik Kayma YOK (n=22)	Manik Kayma VAR (n=13)
En kısa siklus uzunluğu (ay)	3.1±2.5	4.0±3.7
En uzun siklus uzunluğu (ay)	34.9±37.1	28.5±22.7
Ortalama siklus uzunluğu (ay)	15.3±12.6	14.2±13.2

Tablo-17: Manik kayma ve öyküde siklus uzunlukları

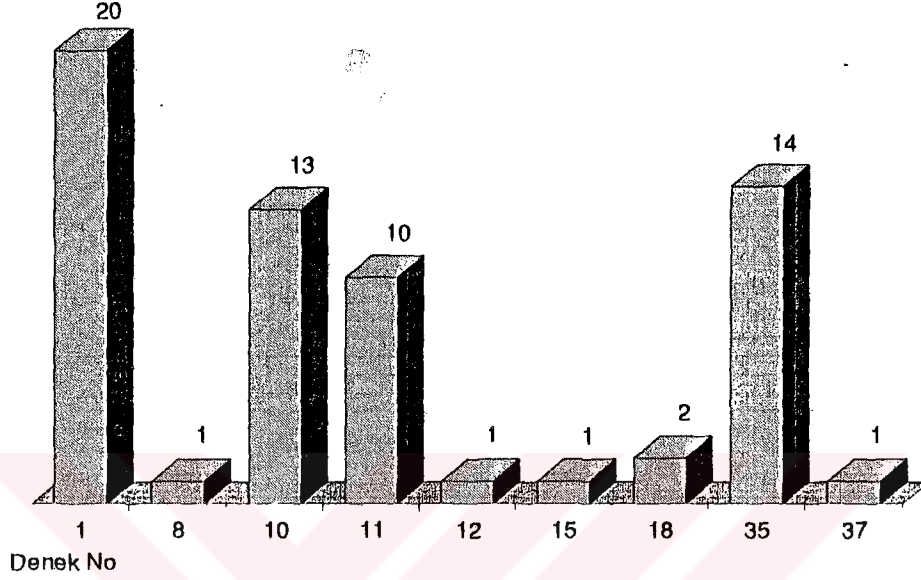
## 5.2 Öyküde manik kayma

Çalışmada manik kayma oluşmayanlarla oluşmayanların bireysel öyküleri incelenmiş ve geçmişte de manik kayma öyküsüne sahip olup olmadıkları araştırılmıştır. Kayma ile ilgili geçmişteki özelliklerin şimdi de (çalışmada) kayma oluşumuna gösterge olup olmayacağı McNemar testi ile araştırılmıştır. Buna göre şimdi (çalışmada) manik kayma oluşup oluşmaması bireysel hastalık öyküsündeki durumdan farklı bulunmamıştır. Bir başka deyişle öyküde kayma yoksa çalışmada da olmama; öyküde kayma varsa yine olma yönünde bir eğilim saptanmıştır (Şekil-7).



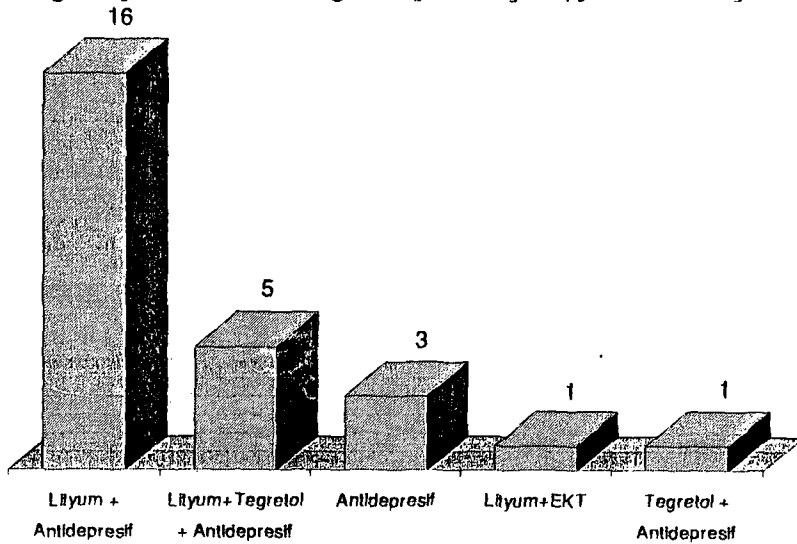
Şekil-7: Öyküde ve çalışmada manik kayma

Geçmişte manik kayma belirlenen 9 deneğin her birinde kaç kez kayma olduğu şekil-8'de gösterilmiştir. Manik kaymanın aynı bireyde yinelenmesi bir eğilim olarak dikkati çekmektedir.



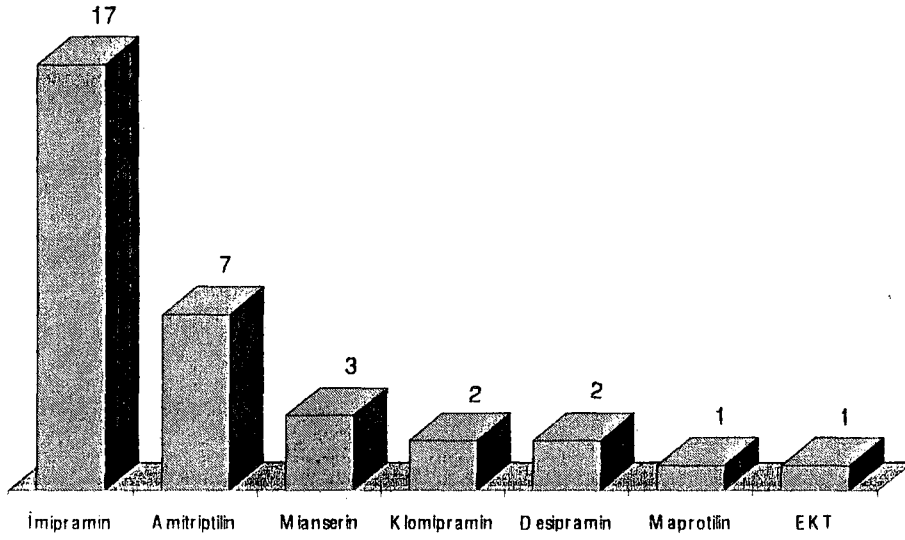
Şekil-8: Öyküde manik kayma sayıları

Öyküdeki manik kaymalar, aynı denekte çıksa bile ayrı ele alınarak uygulanan sağaltıma ilişkin bilgi bulunan toplam 26 kaymanın oluşumu öncesinde hangi ilaçların kullanıldığı araştırılmıştır (Şekil-9 ve Şekil-10).



Şekil-9: Öyküdeki manik kaymalar öncesi uygulanan sağaltım





Şekil-10: Öyküdeki manik kaymalar öncesi kullanılan antidepresifler

Öyküdeki manik kayma süre ortalaması, şimdi manik kayma olanlarda  $10.92 \pm 14.76$  gün; olmayanlarda ise  $15.73 \pm 40.82$  gün olarak belirlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

### 5.3 Öyküde manik/depresif epizod oranı

Geçmişteki manik/depresif epizod oranı manik kayma oluşarlarda  $0.81 \pm 0.46$ , oluşmayanlarda ise  $0.87 \pm 0.61$  bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-18).

### 5.4 Mevsimsel gidiş

Manik kayma oluşarlara oluşmayanlar arasında mevsimsel gidiş yönünden anlamlı fark yoktur. Hem tüm grupta, hem de manik kayma oluşan ve oluşmayanlarda, lityum ve plasebo grupları arasında mevsimsellik farklı bulunmamıştır (Tablo-18).

### 5.5 Hastalığın başlangıç yaşı

Hem manik kayma oluşularla oluşmayanlar arasında, hem de her grup için lityum alanlarla plasebo alanlar arasında hastalığın başlangıç yaşı farklı bulunmamıştır (Tablo-18).

### 5.6 Hastalık süresi

İlk epizodun ortaya çıkışından bu yana geçen süre hiçbir grupta bir farklılık göstermemiştir (Tablo-18).

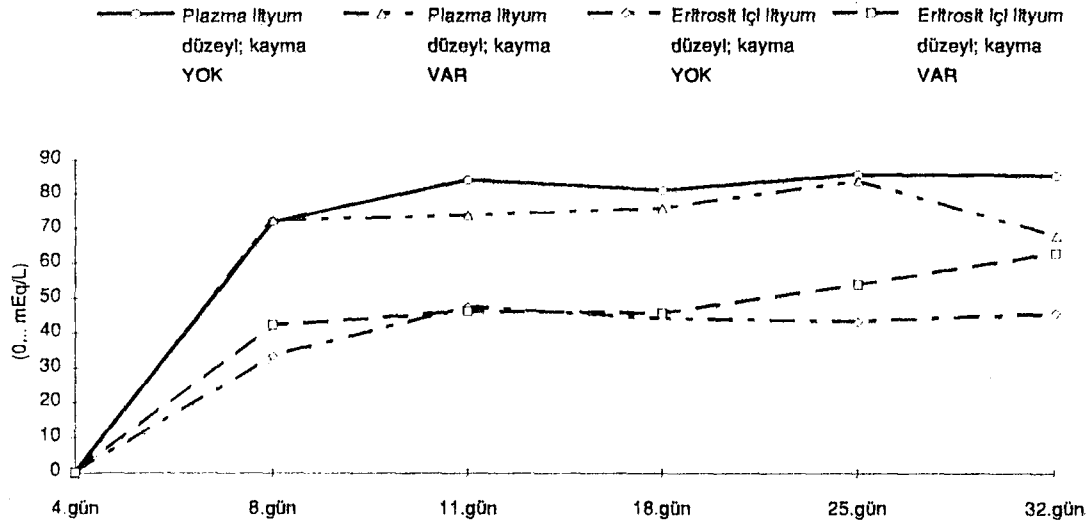
	Manik Kayma YOK			Manik Kayma VAR		
	Plasebo + İmp.	Li + İmp.	Tüm grup	Plasebo + İmp.	Li + İmp.	Tüm grup
Öyküde manik kayma oranı	7.8±15.0	13.7±29.2	11.0±23.5	11.3±14.4	18.6±35.6	15.2±27.1
Öyküde manik/ depresif epizod oranı	0.7±0.4	0.9±0.5	0.8±0.5	0.7±0.3	1.1±0.8	0.9±0.6
Mevsimsel gidiş (Var/yok)	2/10	2/8	4/18	1/6	2/4	3/10
Başlangıç yaşı	29.8±12.9	23.8±9.1	26.9±11.6	21.7±11.3	34.3±12.7	27.8±13.1
Hastalık süresi (ay)	111.8±71.2	168.6±117.1	132.2±98.5	45.6±113.1	178.0±134.8	160.5±119.4

Tablo-18: Manik kayma ve hastalık öyküsü

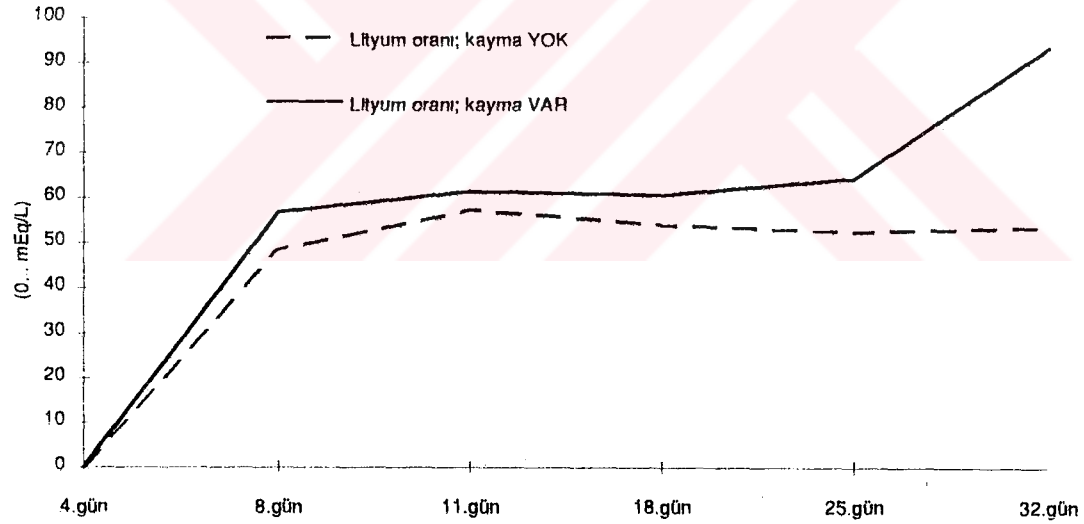
## 6. Manik kayma ve biyolojik değişkenler

### 6.1 Plazma ve eritrosit için lityum düzeyleri ile lityum oranı

Çalışma boyunca lityum kullanan deneklerde belirlenen plazma ve eritrosit içi lityum düzeyleri ile lityum oranları şekil-11 ve şekil-12'de gösterilmiştir.



Şekil-11: Manik kayma ve lityum düzeyleri



Şekil-12: Manik kayma ve lityum oranları

8., 11., 18., 25. ve 32. günler için ayrı ayrı yapılan değerlendirmede adı geçen değişkenlerden hiçbiri manik kayma olanlarla olmayanlar arasında farklı bulunmamıştır.

Lityum almakta iken manik kayma gelişen ya da remisyona giren deneklerin kayma ya da remisyon öncesi ölçülen son (ya da haftalık plazma lityum düzeyi ölçüm gününden önce kayma olmuşsa veya remisyona girmişse, bir önceki düzey ve doza oranlanarak hesaplanan) plazma lityum düzeyleri tablo-19da verilmiştir.

	n	Plazma lityum düzeyleri (mEq/l)		
		En düşük	En yüksek	Ortalama
Remisyon	13	0.68	1.31	0.89±0.11
Manik kayma	6	0.70	0.93	0.82±0.07

Tablo-19: Kayma ya da remisyon öncesi son plazma lityum düzeyleri

## 6.2 Dekametazon supresyon testi

Deksametazon supresyon testi 5 µg/dl'lik alt sınır kesme noktası alınarak üstte kalan değerler DST (+), altta kalanlar ise DST (-) olarak değerlendirilmiştir (Carroll ve ark. 1981; Carroll 1982 a,b). Plasebo ve lityum grupları ile kayma olan ve olmayanlar arasında bazal DST sonuçları farklı bulunmamıştır. Bitişteki (remisyon ya da manik kayma oluştuğunda) DST sonuçları da hem plasebo ve lityum grupları arasında, hem de kayma olan ve olmayanlar arasında farklı bulunmamıştır (Tablo-20).

	Başlangıç DST		Bitiş DST	
	(-)	(+)	(-)	(+)
Plasebo+İmipramin	11	5	14	2
Lityum+İmipramin	13	6	18	1

Manik kayma YOK	16	6	21	1
Manik kayma VAR	8	5	11	2

Tablo-20: Manik kayma ve DST

Bir deneğin başlangıçtaki DST sonucuna kıyasla bitişteki sonucu dikkate alınarak belirlenen değişimin manik kayma oluşanlar ve oluşmayanlar arasındaki dağılımı tablo-21'de gösterilmiştir. Tüm denekler için başlangıçtaki DST (+)'liğinden bitişteki DST (-)'liğine değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Manik kayma olan ve olmayan gruplarda DST değişimleri denek sayısındaki azlık nedeniyle istatistiksel olarak incelenememiştir (Tablo-22 ve Tablo-23).

		Bitiş	
		DST (-)	DST (+)
Başlangıç	DST (-)	19	1
	DST (+)	8	2

Tablo-21: Tüm grupta DST değişimi

		Bitiş	
		DST (-)	DST (+)
Başlangıç	DST (-)	14	1
	DST (+)	5	0

Tablo-22: Manik kayma olmayanlarda DST değişimi

		Bitiş	
		DST (-)	DST (+)
Başlangıç	DST (-)	5	0
	DST (+)	3	2

Tablo-23: Manik kayma oluşanlarda DST değişimi

### 6.3 Tiroid işlev testleri

Tiroid işlev testleri ( $T_3$ ,  $T_4$ , TSH) manik kayma olan ve olmayan gruplar arasında ne başlangıçta, ne de bitişte farklı bulunmuştur. Başlangıça kıyasla bitişteki değişim yönünden de hem ayrı ayrı her grup için, hem de iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 6.4 İdrar sodyum ve lityumu

İdrar sodyum ve lityum düzey ölçümleri için idrar toplama işlemi başlangıçta her denekte, bitişte ise yalnızca tam iyileşenler ve manik kayma oluşarlarda gerçekleştirilmiştir. Yanıtsız (n=4) ve kısmi yanıt gösteren (n=3) denekler yanında, çeşitli nedenlerle idrar toplama işleminde aksaklık yaratan bazı deneklerde (n=7) başlangıç ya da bitiş idrarlarından birisi biriktirilememiştir. Bu nedenle idrar sodyumuna ilişkin değerlendirmeler hem başlangıç hem de bitiş idrarları bulunan 21 denek üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Manik kayma olan ve olmayanlar arasında 24 saatlik idrar sodyum ve lityum düzeyleri hem başlangıçta hem de bitişte farklı bulunmamıştır. Başlangıca kıyasla bitişteki değişim dikkate alındığında kayma olmayan grubun idrar sodyum düzeyinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Kayma olanlarda böyle bir değişim bulunmadığı gibi, iki grup arasında da değişim yönünden bir fark yoktur. Depresyondan çıktığında 24 saatlik idrar sodyumunda belirlenen bu artış; hem plasebo ve lityum gruplarında ayrı ayrı hem de grubun tümünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur (Tablo-24).

	n	Başlangıca kıyasla bitişteki idrar sodyum düzeyinde değişim	t	p
Kayma YOK	12	78.4±83.4	3.26	0.0076
Kayma VAR	9	39.6±65.9	1.80	0.11
İmipramin+plasebo grubu	8	58.9±66.9	2.49	0.042
İmipramin+lityum grubu	13	63.5±85.4	2.68	0.02
Tüm grup	21	61.8±77.1	3.67	0.0015

Tablo-24: Başlangıca kıyasla bitişteki idrar sodyum düzey değişimleri

## II. Lityumun antidepresif etkililiği ile ilgili bulgular

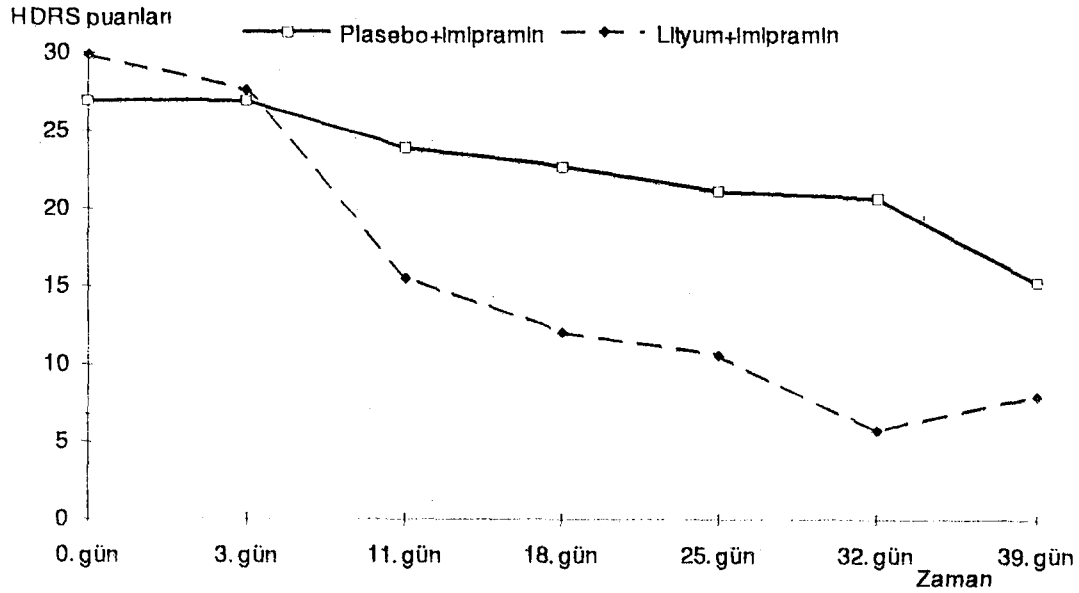
### 1. Sağaltıma yanıt hızı ve etki zamanı

Depresyonun HDRS ve Beck Depresyon Envanteri ile belirlenen şiddetinin lityum ve plasebo grupları arasında farklı olup olmadığı varyans analizi ile araştırılmıştır (Tablo-25 ve Şekil-13; Tablo-26 ve Şekil-14). 0. gün ve wash-out ardından 3. günde iki grubun hem HDRS puanları hem de Beck Depresyon Envanteri puanları farklı bulunmamıştır. Sağaltıma (imipramin-

plasebo ve/veya lityum) başladıktan sonra gerçekleştirilen değerlendirmelerde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. HDRS puanları sağaltımın 1., 2., 3. ve 4. haftalarında lityum kullananlarda, plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Beck Depresyon Envanteri puanları ise 2. haftadan başlayarak 3 ve 4. haftalarda yine lityum kullananlarda plasebo grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Gün	n	Plasebo+imipramin	n	Lityum+imipramin	p
0.	16	26.9±6.0	19	29.8±10.3	anlamsız
3.	16	26.9±6.1	19	27.6±10.4	anlamsız
11.	16	23.9±8.4	19	15.5±8.8	p<0.01
18.	16	22.7±6.6	16	12.1±9.6	p<0.001
25.	15	21.1±10.7	11	10.5±6.8	p<0.01
32.	11	20.6±12.0	4	5.8±6.2	p<0.05
39.	9	15.2±11.5	1	8.0	anlamsız

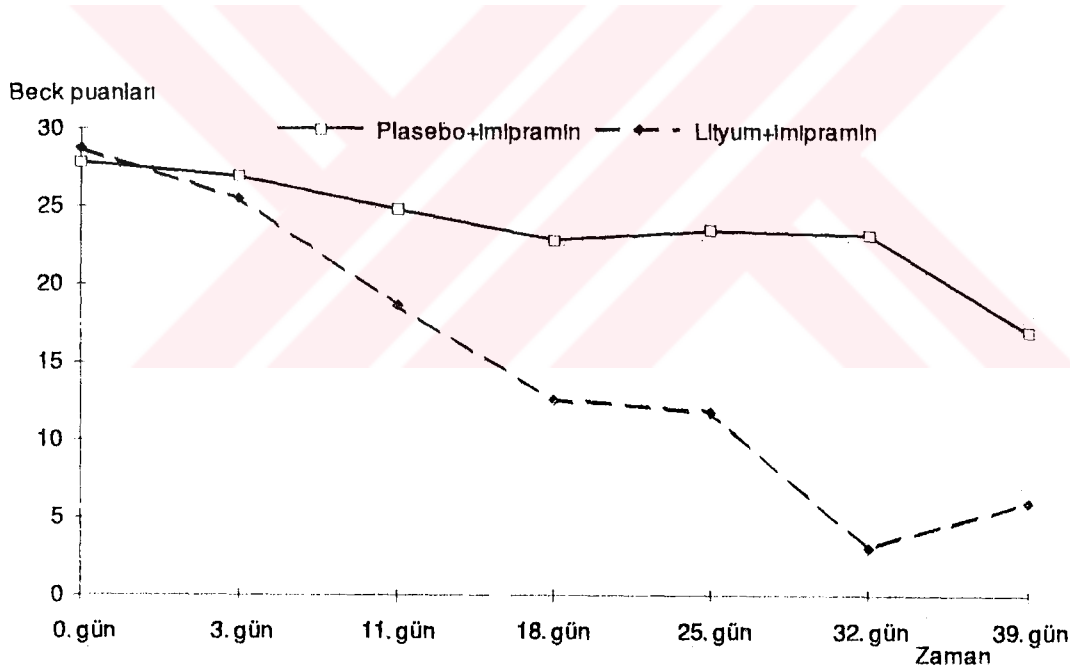
Tablo-25: Plasebo ve lityum gruplarında HDRS puanları dağılımı



Şekil -13: Plasebo ve lityum gruplarında HDRS puanları dağılımı

Gün	n	Plasebo+imipramin	n	Lityum+imipramin	p
0.	16	27.8±10.2	19	28.7±11.8	anlamsız
3.	16	26.9±13.2	19	25.4±11.6	anlamsız
11.	16	24.8±15.8	19	18.6±13.1	anlamsız
18.	16	22.8±12.1	16	12.6±9.8	p<0.05
25.	15	23.4±14.2	11	11.8±9.8	p<0.05
32.	11	23.1±11.6	4	3.0±2.2	p<0.01
39.	9	16.9±10.4	1	6.0	anlamsız

Tablo-26: Plasebo ve lityum gruplarında Beck puanları dağılımı



Şekil-14: Plasebo ve lityum gruplarında Beck puanları dağılımı

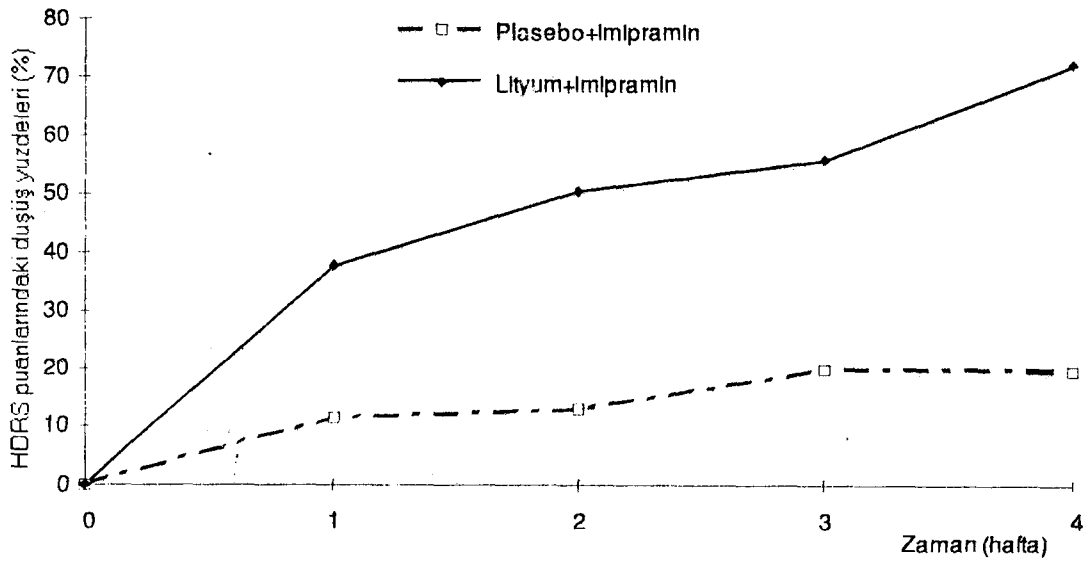
Antidepresif sağaltıma başlandığı andaki HDRS puanı bazal alınmış ve birer haftalık aralarla HDRS ile depresyon şiddeti belirlenmiştir. Her hafta için bazale kıyasla HDRS puanının değişim yüzdesi hesaplanmış ve iyileşme hızı göstergesi olarak ele alınmıştır (Tablo-27 ve Şekil-15).



Tablodan da görüldüğü gibi bazale göre değişim yüzdesi ya da başka bir deyişle iyileşme hızı lityum alanlarda plasebo alanlardan hem 1., hem 2., hem de 3. haftalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu imipramine ek olarak lityum alınmasının daha ilk haftadan başlayan ve ikinci, hatta üçüncü haftalarda da süren antidepresif yanıtına bir katkı gerçekleştirdiğini göstermektedir.

		n	Bazale göre değişim yüzdesi (%)	F	p
1. hafta	Plasebo+imip.	16	11.1±26.4	7.09	<0.05
	Lityum+imip.	19	37.6±31.0		
2. hafta	Plasebo+imip.	16	12.8±27.0	12.70	<0.01
	Lityum+imip.	16	50.3±32.4		
3. hafta	Plasebo+imip.	14	19.7±44.6	5.28	<0.05
	Lityum+imip.	11	55.6±29.6		
4. hafta	Plasebo+imip.	11	19.6±54.0	3.27	>0.05
	Lityum+imip.	4	71.7±29.0		

Tablo-27: Başlangıca kıyasla HDRS puanlarındaki değişim yüzdeleri



Şekil-15: Başlangıca kıyasla HDRS puanlarındaki değişim yüzdeleri

HDRS puanlarında bazale kıyasla değil, bir önceki haftaya kıyasla gerçekleşen değişim yüzdeleri de hesaplanmıştır (Tablo-28). Bu değişim yüzdeleri bir yönü ile sağaltıma yanıt hızına, bir yönüyle de lityumun antidepresif etkiye katılım zamanına gösterge olarak değerlendirilmiştir. Buna göre ilk haftadaki (3.-11. günler arası) ve 4. haftadaki (25.-32. günler arası) değişim yüzdeleri lityum grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Başka bir deyişle lityum antidepresif etkiye 1. ve 4. haftalarda özellikle katılmaktadır.

		n	Bir hafta önceye göre değişim yüzdesi (%)	F	p
1. hafta	Plasebo+imip.	16	11.41±26.35	7.09	<0.05
	Lityum+imip.	19	37.56±30.95		
2. hafta	Plasebo+imip.	16	-16.96±90.13	1.83	>0.05
	Lityum+imip.	16	21.24±68.30		
3. hafta	Plasebo+imip.	14	11.5±43.6	0.60	>0.05
	Lityum+imip.	11	-47.8±284.1		
4. hafta	Plasebo+imip.	11	12.44±37.56	4.94	<0.05
	Lityum+imip.	4	59.79±30.87		

Tablo-28: Bir önceki haftaya göre HDRS puanlarındaki değişim yüzdeleri

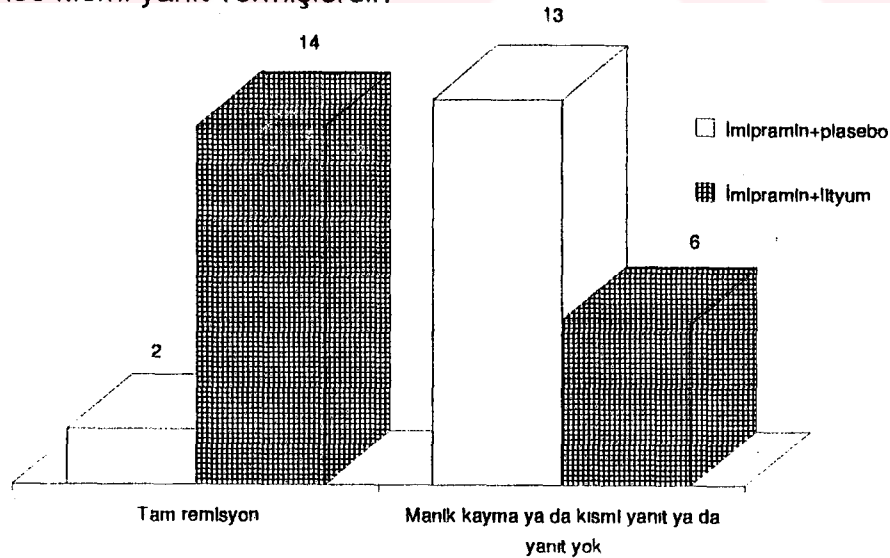
Antidepresif etkinin gerçekleşmediği kararını verebilmek için bir çok yazarın gerekliliğine inandığı süre 4-6 haftadır. Çalışmamızda da 6 haftalık süre sonunda yanıt alınamayan hastalarda sağaltım değişikliğine gidilmiştir. Bu nedenle 6 haftanın bitiminde plasebo ve lityum gruplarında belirlenen klinik durumlar tablo-29'da gösterilmiştir.

	İmipramin+Plasebo (n)	İmipramin+Lityum (n)
Manik kayma	7	6
Tam remisyon	2	13
Kısmi remisyon	3	0
Yanıt yok (yeni sağaltıma geçildi)	4*	0

\*2 denekte tablolarındaki ileri ağırlaşma nedeniyle 4 ve 5 haftalık sağaltımlar sonunda EKT uygulamasına geçilmiştir.

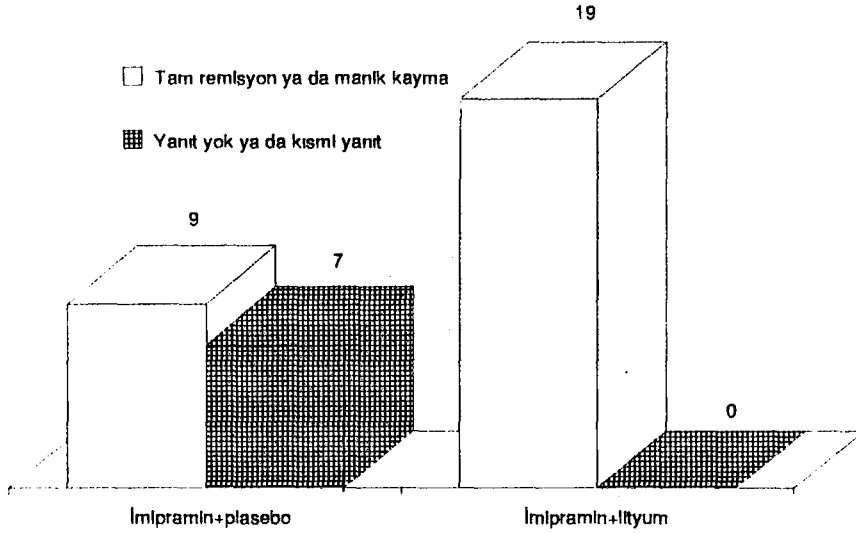
Tablo-29: 6. hafta sonunda klinik durumlar

Çalışma için öngördüğümüz 6 haftalık sağaltım süresi içinde tam remisyon gelişip gelişmediği ölçütü ile plasebo ve lityum grupları karşılaştırıldığında hem klinik hem de istatistiksel düzeyde oldukça anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (şekil-16, şekil-17). Lityum alanların %68.4'nde, plasebo alanların ise %12.5'inde tam remisyon gerçekleşmiştir. Manik kayma da depresyondan bir bakıma tam çıkış olarak alındığında anlamlılık daha da belirginleşmektedir. şöyle ki, lityum grubunda depresyondan çıkış tüm deneklerde gerçekleşmişken, plasebo grubunda 7 denek (%43.8) hala depresyondan tam olarak çıkış değillerdi. Bu 7 denegiın 4'nde hiç yanıt yokken 3' ise kısmi yanıt vermişlerdir.



\*Yates dzeltiymiş Ki-kare testi (SD=1, Ki-kare=8.93, p=0.0028)

şekil-16: "Tam remisyon" lt alındığında depresyondan çıkış dağılımları.



\*Fisher exact test (SD=1, Ki-kare=10.09, p=0.0017)

Şekil-17: "Tam remisyon ya da manik kayma" ölçüt alındığında depresyondan çıkış dağılımları

## 2. Depresyon alt tiplerinde lityumun etkililiği

Bazale kıyasla her hafta için belirlenen HDRS puanlarındaki değişim yüzdesinin depresyon alt tiplerindeki dağılımı tüm grup için tablo-30'da, plasebo alanlar için tablo-31'de ve lityum alanlar için tablo-32'de gösterilmiştir. Hem tüm grupta hem de plasebo alanlarda depresyon alt tipleri arasında değişim yüzdeleri her hafta için ayrı ayrı farklı bulunmamıştır. Buna karşın, lityum alanlarda ilk haftadaki iyileşme yüzdeleri ağır olanlarda hafif ya da orta şiddette olanlara kıyasla; melankolili olanlarda ise melankolisizlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

	1. hafta (%) Değişim			2. hafta (%) Değişim			3. hafta (%) Değişim			4. hafta (%) Değişim		
	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS
Psikotik bulgusuz	29	26.4±30.2		27	30.9±35.4		20	31.1±44.4		12	30.8±57.7	
Psikotik bulgulu	6	21.9±39.9		5	35.1±35.8		5	53.0±27.7		3	44.2±35.4	
Hafif ve orta	20	17.0±24.6		20	24.6±32.1		16	27.0±46.5		10	23.4±60.5	
Ağır	15	37.0±36.6		12	43.1±37.8		9	50.6±29.3		5	53.8±29.7	
Melankolisiz	25	20.2±26.2		24	29.1±33.5		18	30.0±44.8		12	30.4±57.4	
Melankolili	10	39.3±40.2		8	39.0±40.4		7	49.6±33.0		3	45.7±37.5	

Tablo-30: Depresyon alt tiplerinde HDRS puanlarının başlangıca kıyasla değişim yüzdeleri: Tüm grupta

	1. hafta (%) Değişim			2. hafta (%) Değişim			3. hafta (%) Değişim			4. hafta (%) Değişim		
	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS
Psikotik bulgusuz	13	11.7±25.1		13	10.0±27.0		11	13.4±47.8		8	10.4±58.7	
Psikotik bulgulu	3	10.4±37.7		3	25.0±28.6		3	42.8±20.9		3	44.2±35.4	
Hafif ve orta	10	12.3±28.4		10	7.0±28.2		9	8.2±48.0		7	4.0±60.3	
Ağır	6	10.0±25.1		6	22.4±24.0		5	40.2±31.9		4	47.0±29.4	
Melankolisiz	12	16.4±27.9		12	13.5±29.7		10	14.0±48.8		9	17.7±59.1	
Melankolili	4	-3.5±14.6		4	10.6±19.8		4	33.9±33.0		2	28.1±30.9	

Tablo-31: Depresyon alt tiplerinde HDRS puanlarının başlangıca kıyasla değişim yüzdeleri: Plasebo grubunda

	1. hafta (%) Değişim			2. hafta (%) Değişim			3. hafta (%) Değişim			4. hafta (%) Değişim		
	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS	n	Ort.	SS
Psikotik bulgusuz	16	38.4±29.3		14	50.3±31.6		9	52.7±29.6		0	-	
Psikotik bulgulu	3	33.3±46.5		2	50.2±52.3		2	68.5±37.3		0	-	
Hafif ve orta	10	21.9±20.5(*)		10	42.3±26.4		7	51.0±33.7		3	68.6±34.6	
Ağır	9	55.0±32.2		6	63.8±39.3		4	63.6±22.9		1	80.9± -	
Melankolisiz	13	23.6±25.1 (**)		12	44.6±30.7		8	49.9±31.4		3	68.6±34.6	
Melankolili	6	67.8±18.4		4	67.3±35.6		3	70.7±21.8		1	81.0± -	

\* SD=18, F=7.29, p<0.05 \*\* SD=18, F=14.70, p<0.01

Tablo-32: Depresyon alt tiplerinde HDRS puanlarının başlangıca kıyasla değişim yüzdeleri: Lityum grubunda

### 3. Lityumun depresif epizod süresine etkisi

6. haftadan önce manik kayma olanlarla tam remisyona girenlerde imipramin başlandıktan sonra ne kadar zamanda bu durumların gerçekleştiği belirlenmiştir. "Remisyon veya kaymaya kadar geçen imipraminli depresyon süresi" olarak adlandırılabilir bu değişken bir yanıt göstergesi olarak kabul edilmiştir. Lityum alanlarda bu süre ortalaması  $20.6 \pm 7.5$  gün iken plasebo alanlarda  $33.8 \pm 10.2$  gün bulunmuştur. Lityum alanların daha kısa sürede tam iyileştiği ya da kayma yaşadığı biçiminde belirtilebilecek bu önemli klinik sonuç istatistiksel düzeyde de anlamlı bulunmuştur ( $SD=34$ ,  $F=19.14$ ,  $p<0.01$ ).

### 4. Lityumun gereksinim duyulan antidepresif dozuna etkisi

"İmipramin eşdeğeri" olarak çalışma öncesinde kullanılmış olan antidepresif dozları ile çalışma öncesinde ve çalışmada kullanılan toplam antidepresif dozları, plasebo ve lityum grupları arasında farklı bulunmamıştır. Buna karşın çalışmada bizim verdiğimiz imipramin toplam dozu plasebo grubunda lityum grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo-33).

Kullanılmış toplam antidepresif dozu (mg)	İmipramin+Plasebo grubu	İmipramin+Lityum grubu	p
Çalışmada verilen*	$6445 \pm 3511$	$4178 \pm 2614$	$<0.05$
Çalışmadan önce kullanılan*	$1419 \pm 3994$	$1505 \pm 3947$	anlamsız
Toplam*	$7864 \pm 4756$	$5543 \pm 4737$	anlamsız

\*İmipramin eşdeğeri olarak standardize

Tablo-33: Plasebo ve lityum alanlarda antidepresif dozları

### 5. Lityumun gereksinim duyulan ek ilaçlara etkisi

Yoğun anksiyete ve/veya initial insomnide ek lorazepam; herhangi bir insomni türünde doksilamin süksinat; insomni ve psikotik bulgu varlığında ise tiyوريدazin ek olarak kullanılmıştır. Plasebo ve lityum alanlar her üç ilaç için karşılaştırılmıştır (Tablo-34). Doksilamin süksinat ve tiyوريدazin için anlamlı bir fark bulunmazken lorazepam dozu farklı bulunmuştur. Lityum-imipramin alanlarda "gereksinim duyulan ek lorazepam dozu" plasebo-imipramin alanlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Ek ilaç toplam dozu (mg)	İmipramin+Plasebo (n=16)	İmipramin+Lityum (n=19)	F	p
Lorazepam	76.5±55.5	35.3±29.8	7.81	<0.01
Doksilamin süksinat	42.2±127.7	14.5±42.8	anlamsız	anlamsız
Tiyوريدazin	730±2722	274±1193	anlamsız	anlamsız

Tablo-34: Plasebo ve lityum alanlarda ek ilaç dozları

### III. Aynı denekte hem plasebo, hem de lityum uygulanması ve elde edilen sonuçlar

Üç denek çalışmanın gerçekleştirildiği süre içinde yeniden depresyon yaşamıştır. Her üç denekte de ilk atakları izleyen manik epizodlar ve manik epizodları da izleyen sırasıyla 10 günlük, 1.5 aylık ve 7 aylık remisyon ardından yeni depresif ataklar gelişmiştir. Bu nedenle her üç epizod da yineleme (rekürrens) olarak kabul edilmiştir. Bu durum aynı deneklerde ikinci sağaltım şemasını uygulama ve iki sağaltımı karşılaştırma olanağı yaratmıştır. Buna göre üç deneğe de ilk dönemde verilmeyen sağaltım (yani imipramin-lityum almışsa şimdi imipramin-plasebo ya da tersi) uygulanmıştır (Tablo-35 a, b).

Denek no	Grubu	Depresyon alt tipi (DSM-III-R'ye göre)	Melankoli	Çalışmadaki imipraminli depresyon süresi (gün)	Depresyon süresi (toplam)	Maksimum imipramin dozu	Çalışmada verilen toplam antidepresan dozu (mg)*	Lorazepam (mg)	Sonuç
3	Plasebo	Orta	Yok	39	150	125	4750	72	11 gün süren manik kayma
10	Lityum	Ağır (Psikotik)	Var	14	90	150	1575	18	21 gün süren manik kayma
18	Plasebo	Orta	Yok	14	45	150	1825	15	14 gün süren manik kayma

\*"imipramin eşdeğeri"

Tablo- 35 a : Krosover değerlendirme olanağı bulunan deneklerin ilk uygulama ile ilgili verileri

Denek no	Grubu	Depresyon alt tipi (DSM-III-R'ye göre)	Melankoli	Çalışmadaki imipraminli depresyon süresi (gün)	Depresyon süresi (toplam)	Maksimum imipramin dozu	Çalışmada verilen toplam antidepresan dozu (mg)*	Lorazepam (mg)	Sonuç
26	Lityum	Hafif	Yok	22	45	200	2275	21	remisyon
22	Plasebo	Orta	Yok	31	40	250	6175	66	remisyon
23	Lityum	Hafif	Yok	20	21	200	3600	24	remisyon

\*"imipramin eşdeğeri"

Tablo- 35 b : Krosover değerlendirme olanağı bulunan deneklerin ikinci uygulama ile ilgili verileri



Üç denekten çıkararak sonuç çıkarmanın yanltıcı olacağı ortadadır. Buna karşın bu krossover değerlendirme gelecekteki bazı çalışmalar için motive edici şu ilgi çekici eğilimleri taşımaktadır:

İmipramin–plasebo alan iki denekte manik kayma gözlenirken, aynı denekler imipramin–lityum ile hem manik kayma yaşamamışlar hem de daha erken sürede remisyona girmişlerdir.

Manik kayma ile sonlanan üç indeks epizodun ikisi orta, biri ise ağır şiddetli idi. Aynı deneklerin remisyon ile sonlanan indeks epizodlarının ise ikisi hafif biri orta şiddette idi.

Krossover değerlendirme olanağı bulunan üç denek için çalışmadaki ilaçlı depresyon süreleri, imipramin+lityum almakta iken ortalama  $18.7\pm 3.1$  gün olmuştur. Aynı süre ortalaması imipramin+plasebo kullanan denekler için ise  $28.0\pm 3.1$  gün olarak bulunmuştur.

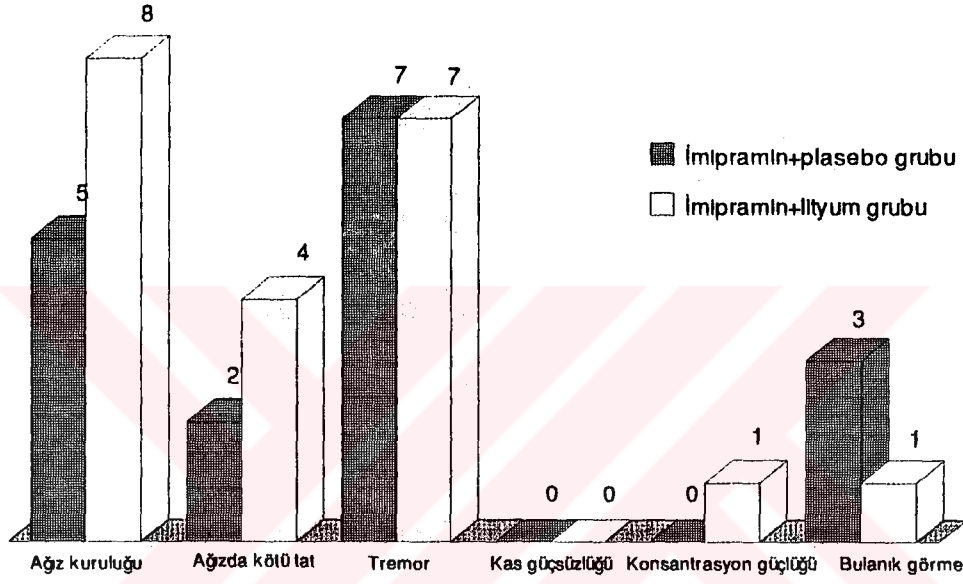
Manik kayma gelişen her üç denekte de daha düşük imipramin dozuyla kayma gelişirken, ikinci uygulamada daha yüksek dozlarda kayma gelişmemiştir. Ancak, yüksek dozda kayma gelişmeyenlerden ikisinde lityum da kullanılmaktaydı.

Çalışma boyunca gereksinim duyulan lorazepam dozu da kombinasyonu kullanan üç denek için ortalama  $21.0\pm 4.0$  mg iken plasebo alan üç denek için  $51.0\pm 24.0$  mg olmuştur.

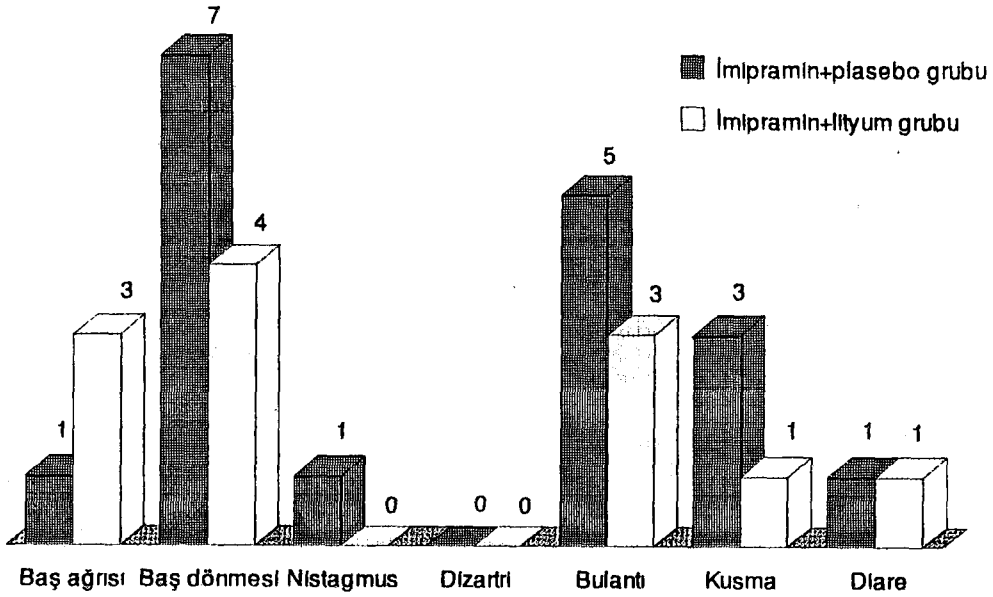
#### **IV. Yan etkilerle ilgili bulgular**

İmipraminin tek başına ya da lityumla birlikte verilmesi durumlarında yan etkilerin ortaya çıkmasında bir farklılık oluşup oluşmadığı; hem tek tek her yan etki için, hem de bir denekteki toplam yan etki sayısı yönünden değerlendirilmiştir. Her yan etkinin imipramin–lityum ya da imipramin–plasebo

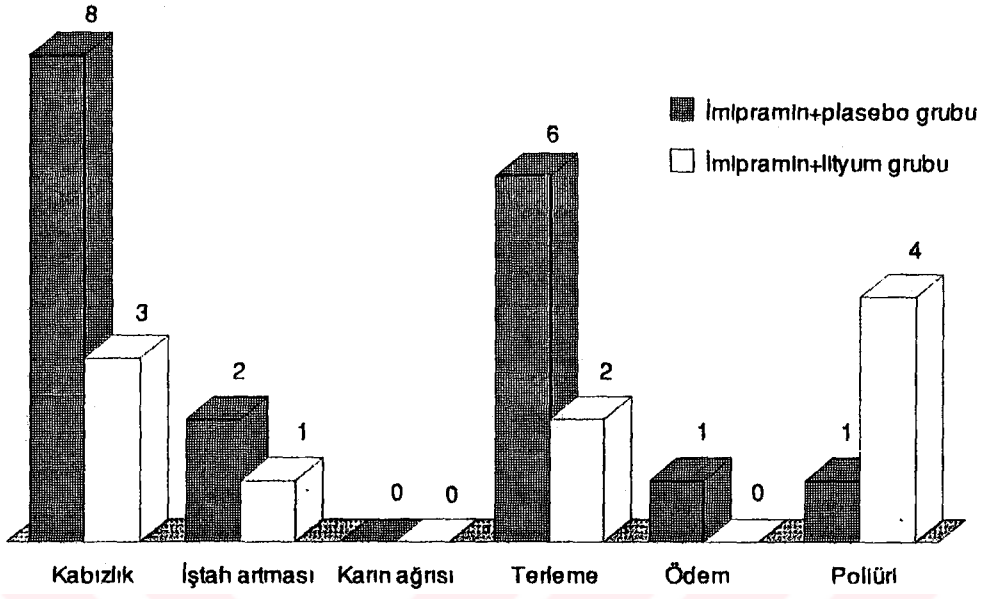
gruplarındaki ortaya çıkış sıklığı şekil-18'de (a, b, c, d) verilmiştir. Biri dışında yan etkilerin tümü için iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Farklı sıklıkta ortaya çıkan yan etki kabızlık olmuştur. Yalnızca imipramin kullananlarda, imipramin-lityum kombinasyonu kullananlara kıyasla daha sık kabızlık ortaya çıkmıştır (Ki kare= 4.72, p=0.03).



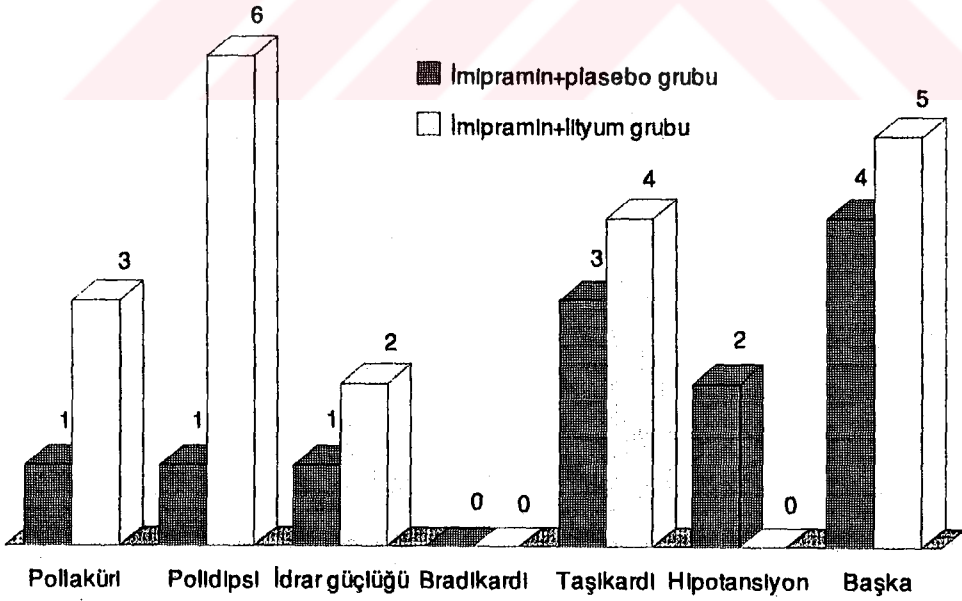
Şekil-18a: Yan etki görülen denek sayıları



Şekil-18b: Yan etki görülen denek sayıları



Şekil-18c: Yan etki görülen denek sayıları

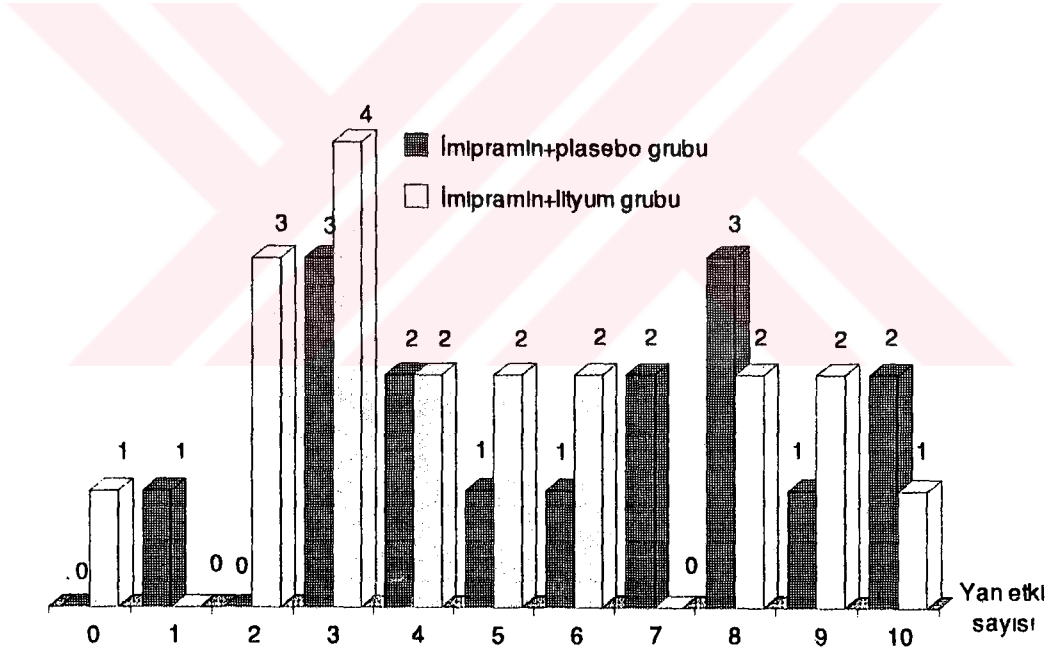


Şekil-18d: Yan etki görülen denek sayıları

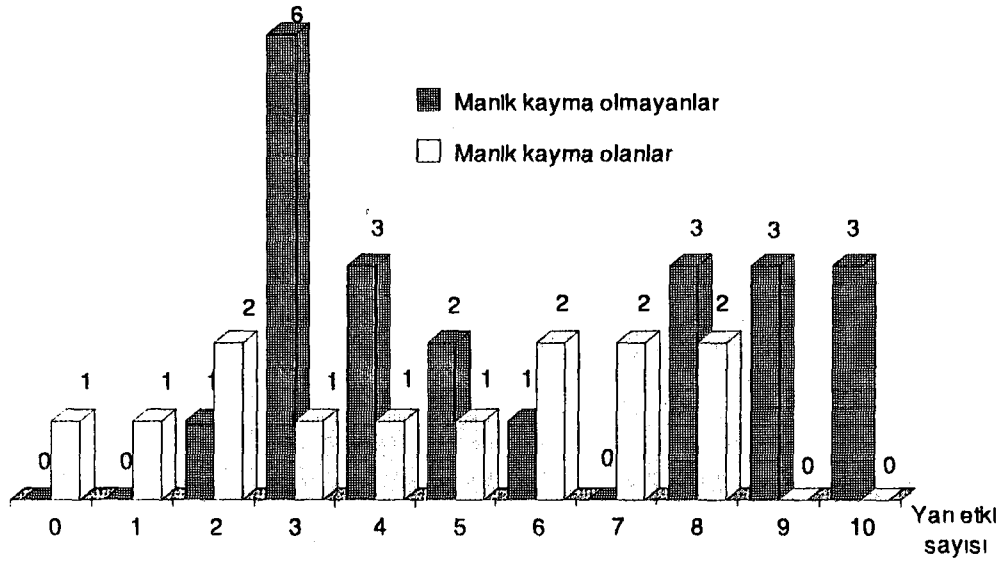
İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da baş dönmesi ve terleme yalnızca imipramin kullananlarda; poliüri ve polidipsi ise kombinasyonu kullananlarda daha sık ortaya çıkma eğilimi göstermiştir.

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde en sık ortaya çıkan yan etkiler; ağız kuruluğu (n: 13) ve tremor (n: 14) olmuştur.

Bir denekte kaç ayrı yan etkinin ortaya çıktığı da araştırılmıştır. Lityum-plasebo gruplarında ve kayma olan-olmayan gruplarda dağılım şekil-19'da ve şekil-20'de gösterilmiştir. Her iki durumda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Şekil-19: Plasebo ve lityum alanlarda toplam yan etki sayıları



Şekil-20: Manik kayma olan ve olmayanlarda toplam yan etki sayıları

Başlangıca kıyasla bitişte ne plasebo ne de lityum grubunda tiroid işlevleri değişmiştir. İki grup arasındaki değişim düzeyleri de anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

#### V. Çalışmada çift-kör koşullar gerçekleşti mi?

Bu soruya ilaç kullanan hastanın, klinik durumu değerlendiren klinisyenin (HDRS uygulayan AA ya da İD) ve yan etkileri belirleyen klinisyenin (Yan Etki Listesi uygulayan BÖ) çalışma bitimindeki tahminleri dikkate alınarak yanıt aranmıştır. Deneğin, imipramine ek olarak lityum ya da plasebo aldığına ilişkin tesadüfen beklenen doğru yanıt oranı %50'dir. Bu oran hastanın tahminlerinde %53 (17/32), HDRS uygulayan klinisyenin tahminlerinde %48 (16/33), ve Yan Etki Listesi uygulayan klinisyenin tahminlerinde ise %58 (19/33) olarak belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Antidepresan ilaçların psikiyatri pratiğine henüz girmediği dönemlerde bile depresyonu iyileştirici girişimlerin "gereğinden fazla" kullanılmasıyla manik kayma oluşabildiği bildirilmiştir (Wehr ve Goodwin 1987 a). EKT'nin (Ploog 1951; Fink 1961), ardından antitüberkülo ilaçların (Crane 1956) ve nihayet antidepresiflerin (Bunney ve ark. 1972 a,b,c; Bunney 1978; Wehr ve Goodwin 1987a) kullanıma girmesiyle bu konuda olgu bildirimleri, uyarılar ve araştırmalar artmıştır. 1960 ve 70'li yıllar konuya ilginin yoğunlaştığı bir dönem olmuştur. Antidepresanlarla manik kayma oluşabildiği bugün için genelde kabul görmekte birlikte, bu fenomenin tek sorumlusu olamayacakları ve birçok değişkenin de olaya katılımının söz konusu olduğu bir gerçektir. Bu değişkenlerin neler olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından olgu bildirimleri ya da kontrollü olmayan, çoğunlukla da retrospektif çalışmalarla ele alınmıştır. Konuyla ilgili sistematik, kontrollü ve prospektif araştırmaların azlığı yanında özellikle lityumun rolüne ilişkin çift-kör, plasebo kontrollü hiçbir çalışmanın bulunmayışı bizi bu araştırmayı gerçekleştirmeye yöneltmiştir.

Çalışmamızda manik kayma sıklığı tüm grupta %37.1 bulunmuştur. İmipramin+plasebo alanlarda bu oran %43.8 iken, imipramin+lityum alanlarda %31.6 olmuştur. İmipraminin tek başına kullanımı karşısında lityumla kombinasyonu bipolar depresyonda manik kayma sıklığını azaltma açısından bir oranda avantaj sağlıyor görünmektedir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürdeki çalışmaların çoğunda unipolar ve bipolar hastalar birlikte ele alındığından tam bir karşılaştırma olanağı yoktur. Ayrıca lityumun etkisini çift-kör, plasebo kontrollü koşullarda ele alan çalışmaya rastlamadık.

Trisiklik antidepresifleri lityum ya da plasebo ile birlikte uygulayan ve çift-kör karşılaştırma gerçekleştiren tek çalışmada, endojen depresyonlu hastalar denek olarak alınmış, antidepresif etkililiğe odaklanmış ve manik kayma ele alınmamıştır (Lingjærde ve ark. 1974).

Lityumun manik kaymaya karşı koruyabildiğini bildiren yazarlar ya retrospektif kart veya yatış verilerini tarayarak (Jann ve ark. 1982) ya da araştırma olmaksızın klinik deneyimlerinden yararlanarak teorik çıkarımlar yapmışlardır. Bielski ve Riedel (1979) ile Reid (1984) lityumun trisikliklerle oluşan manik epizoda karşı koruyucu olduğunu öne sürmüşlerdir (Brotman ve ark. 1987). Jefferson ve Greist (1977) de aynı doğrultuda görüş bildirmişlerdir (Jann ve ark. 1982).

Öte yandan, yine ya olgu bildirimleri ile (Feder 1990) ya da retrospektif tarama sonucunda (Solomon ve ark. 1990) lityumun manik kaymaya karşı tam bir koruma sağlayamayabildiği de bildirilmiştir. Hatta, bazı yazarlar lityumun antidepresiflerin kayma oluşturucu etkisini potansiyalize edebildiğini öne sürmüşlerdir (Price 1984; 1987).

Bu noktada, düşük serum lityum düzeyi ile manik kayma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayan (Jann ve ark. 1982) ya da bu ilişkiden söz eden yazarların (Burrai ve ark. 1991) görüşleri önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda lityum almakta iken manik kayma oluşan 6 deneğin kayma öncesi (depresif epizodda) ölçülen son (ya da haftalık plazma lityum düzeyi ölçüm gününden önce kayma olmuşsa, bir önceki düzey ve doza oranlanarak hesaplanan) plazma lityum düzeyleri, en düşük 0.70 mEq/lit, en yüksek ise 0.93 mEq/lit (ortalama  $0.82 \pm 0.07$  mEq/lit) idi. Bu düzeylerin bipolar deprese hastalar için uygun olduğu ve düşük plazma lityum düzeyinden bizim deneklerimiz için söz edilemeyeceği açıktır. Kaldı ki kombinasyonu kullanan ve manik kayma oluşmayan 13 deneğin remisyona girerken ya da hemen öncesinde ölçülen son plazma lityum düzeyleri de farklı bulunmamıştır (0.68–1.31 mEq/lit arasında: ortalama  $0.89 \pm 0.11$  mEq/lit).

Çalışmamızda yer alan 35 denekten geçmişte manik kayma öyküsü bulunan dokuzuna ait toplam 26 kaymanın 16'sı lityum-antidepresan kombinasyonu kullanılırken ortaya çıkmıştır. Kliniğimiz rutin uygulamasında yalnızca antidepresifle bipolar depresyon sağaltımı sık rastlanmadığından karşılaştırma yapamadık. Ayrıca kombinasyonla kayma olmayan epizod sayısını belirleyemediğimizden, o açıdan da karşılaştırmaya girmedik. Yine de en azından bir grup hastada, geçmişte de kombinasyonun manik kaymayı önlemede etkili olamayabildiği söylenebilir.

Sonuçlarımız manik kayma oluşumunda lityumun rolüne ilişkin ilk çift-kör, plasebo kontrollü çalışmanın ürünüdür. Lityumun manik kaymaya karşı kesin ve mutlak bir koruma sağlayamadığını söyleyebiliriz. Lityumun manik kayma oluşum oranını artırmadığı da çalışmamızın açık sonuçlarındandır. Yine de lityum alanlarda kayma oluşumunun göreceli azlığı, tam olmasa bile kısmi bir etkiye işaret ediyor olabilir. Bu konuda kesin sözler söylenmesi çalışmamıza aldığımız denek sayılarının artması ile olanaklı olabilecektir.

Manik kaymanın cinsler arasında farklı sıklıkta ortaya çıkmadığını bildiren yazarlar (Jann ve ark. 1982) yanında, kadınlarda daha sık görüldüğünü öne sürenler (Quitkin ve ark. 1981) de olmuştur. Çalışmamızda hem genel olarak manik kayma oluşumunda, hem de lityum ya da plasebo almakta iken manik kayma oluşumunda cinsiyetin bir rolü olmadığını saptadık.

Yaş da birçok yazarın manik kayma araştırmalarında ele aldığı bir değişkendir. Kayma olanların daha genç bipolar depresyonlular olduğu bazı yazarlarca (Nasrallah ve ark. 1982; Carney ve ark. 1989) öne sürülmüştür. Yaşın manik kayma ile ilişkili bir değişken olmadığını bildirenler de vardır (Jann ve ark. 1982; Kupfer ve ark. 1988). Bizim sonuçlarımız bu ikinci grup araştırmacılarınkilerle uyumludur. İlk grup araştırmacılardan Nasrallah ve arkadaşlarının hızlı döngülü ve/veya lityum kullanan olguları dışlamaları, Carney ve arkadaşlarının ise yalnızca dopaminerjik bir ajan (SAM) kullanmış olmaları sonuçlardaki uyumsuzluğun olası açıklamaları olabilir.



Manik kayma öncesinde imipraminin tek başına ya da lityumla birlikte kullanılmış olması maninin niteliğini ve şiddetini ne denli etkilemektedir? Bu sorunun yanıtını verebilmek için doğrudan ve dolaylı mani şiddet göstergelerini iki grup arasında karşılaştırdık. Doğrudan şiddet göstergeleri olan klinik belirtiler, DSM-III-R'ye göre mani alt tipleri ve CPRG mani ölçeği puanları iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Dolaylı şiddet göstergeleri olan manik epizod süresi ile başlangıç, total ve günlük ortalama nöroleptik dozları yönünden de anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde süreye ilişkin 1-2 günden (Pecknold ve ark. 1986; Achamallah ve ark. 1991; Burrai ve ark. 1991; Jabeen ve ark. 1991), 6.5 aya (Gupta ve Narang 1986) kadar uzayan manik kaymalar bildirilmiştir. Bizim olgularımızda da süre benzer biçimde oldukça değişken bulunmuştur (en kısa 1 gün, en uzun 200 gün). Yine de plasebo grubunda bir haftadan daha kısa mani oluşmamışken, lityum grubunda 3 denekte çok kısa süreli manik ya da hipomanik tabloların (1,2 ve 5 günlük) oluşması ilgi çekici bir eğilim olarak değerlendirilmiştir.

Depresyondan maniyeye kayma sürecini ele alan birçok çalışmada, ilginç biçimde depresyonun belirtileri, şiddeti ve bir bakıma bu iki boyutun bütünleştirilmesinden oluşan tanısal alt tiplerine fazlaca ilgi gösterilmediği görülmektedir. Kayma fenomenini, ana tanımlarla ilişkisi ve özellikle de ilaçlarla ilişkisi açısından araştırmaya yönelik aşırı ilgi bu durumun bir açıklaması olabilir. Çalışmaların büyük kısmının retrospektif ve kontrolsüz olması, özellikle semptomatolojiye retrospektif bakışın, güvenilirliği önemli ölçüde düşürmesi, kanımızca bir başka önemli etkendir.

Bizim çalışmamızın prospektif olması, hafif ya da ağır tüm olguların yatırılarak izlenmiş olması ve Hamilton Depresyon Ölçeği ile Beck Depresyon Envanterinin haftada bir uygulanmış olması bu konuda da söz söyleyebilmemizi olanaklı kılmıştır.

Çalışmamızda manik kayma oluşanlarla oluşmayanlar arasında depresyon alt tipleri yönünden (DSM-III-R'ye göre) bir fark bulunmamıştır. Üç günlük wash-out ardından belirlenen HDRS puanları ile Beck Depresyon Envanteri puanları ise sonradan manik kayma oluşanlarda, oluşmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu anlamlı şiddet farkı Beck Depresyon Envanteri için, sağaltım başlandıktan sonraki 1. ve 2. hafta sonlarında da sürmüştür. HDRS için ise sağaltımın ilk haftasında kaybolmuş ve ikinci hafta sonunda yeniden belirginleşmiştir. Bu konuda bipolar ve unipolar depresyonları birlikte ele alan ve önemli ölçüde retrospektif değerlendirmelere dayalı bir çalışma Angst (1987) tarafından bildirilmiştir. Buna göre hafif ve ağır depresif epizodlar benzer manik kayma sıklığına sahiptirler. Unipolar depresyonların da varlığı bu çalışma ile tam bir karşılaştırma yapmamızı engellemektedir. Carney ve arkadaşları (1989) ise kayma olan bipolarlarda, olmayanlar ve unipolarlardan yalnızca Newcastle Depresyon Ölçeğine yükselme olarak yansıyan, HDRS ve Beck ile gösterilemeyen bir farklılıktan söz etmektedirler. Bu çalışma da istatistiksel analizleri olanaklı kılmayan az sayıda denek ile gerçekleştirildiğinden sonuçlarımızla karşılaştırma olanağı yoktur.

Manik kaymanın çalışmada kullanılan imipramin toplam dozları ile bağlantılı ortaya çıkmış olabileceği düşünülebilir. Ancak, tam tersine kayma olmayanlarda imipramin toplam dozları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu noktadan hareketle düşük imipramin kümülatif dozlarının kaymaya yol açtığını söylemek yanlış olacaktır. Çünkü kayma olmayanlar da bu düşük imipramin düzeylerini kullanma basamağından geçmişlerdi. Bu durumun olası bir açıklaması şöyle yapılabilir: Kayma olanlarla olmayanlar arasında "imipraminli geçen süre" istatistiksel olarak farklı bulunmasa bile, kayma olmayanlar lehine bir miktar uzun idi. Ayrıca kayma olanlarda depresyondan iyileşmenin ilk haftalarda daha hızlı gerçekleşmesi ve bunun klinisyenin imipramin dozunu artırmasını frenleyici etkide bulunması, kayma olmayanlardaki kümülatif imipramin dozunun yüksekliğini açıklayabilir.

Yalnızca kayma olan denekler incelendiğinde de lityum kullananların plasebo kullananlardan anlamlı olarak daha az imipramine gereksinim gösterdikleri bulunmuştur. Çalışmanın çift-kör koşullarda gerçekleştirildiği düşünülürse bu durum, lityumun antidepresif etkililiğe katılımı ve gereksinim duyulan imipramin dozunu düşürmesi ile açıklanabilir.

Öte yandan kayma oluşmayan grupta, lityum alanların plasebo alanlardan daha az lorazepam kullanmış olmaları da benzer biçimde yorumlanabilir.

İmipramin başlanması ardından manik kayma oluşana kadar geçen ortalama süre  $23.9 \pm 11.6$  gün olarak belirlenmiştir. Angst, hem manik hem de depresif kaymaların ortalama olarak epizodun 120., hospitalizasyonun ise 50. gününde ortaya çıktığını bildirmiştir (Angst 1987). Hızlı döngülü hastaların dışlandığı bir çalışmada ise bipolar hastalarda en sık ilk 30 günde kaymanın ortaya çıktığı bildirilmektedir (Nasrallah ve ark. 1982). Wehr ve Goodwin ise manik kayma latansının en sık 21. gün dolaylarında olduğunu ve bunun da antidepresif etki latansı ile uyumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (Wehr ve Goodwin 1979). Bizim sonuçlarımız hızlı döngülülerini dışlamamamıza karşın bu son iki grup araştırmacılarınkilerle uyumludur. Angst'ın verilerinin retrospektif ve 1920-70 yılları arasına ait olması, yani önemli bir grup hastanın henüz antidepresiflerin kullanılmadığı dönemlere ait olması "daha geç kayma" oluşumunu (büyük olasılıkla da doğal bir seyirle) açıklayabilir. S-adenosylmethionin için ise çok özellikli bir biçimde hem antidepresif etkililik [birkaç gün-2 hafta (Lipinski ve ark. 1984)], hem de kayma oluşumu [birkaç saat-6 gün (Carney ve ark. 1989)] için oldukça erken süreler bildirilmiştir.

Literatürde, ilaca bağlı kaymaların ortaya çıkmasına kadar geçen süre ile ilgili olgu bildirimleri gözden geçirildiğinde, gerek bipolar dışı duygudurum bozukluğu olanlarda gerekse duygudurum bozukluğu dışında psikiyatrik tanısı

olanlarda, 1 günden 200 güne kadar oldukça değişken süreler bildirilmiştir (Warren ve ark. 1984; Settle ve Settle 1984; Turner ve ark. 1985; Pecknold ve ark. 1986; Chouinard ve ark. 1986; Knobler ve ark. 1986; Lebeque 1987; O'Dowd ve ark. 1988; Schaerf ve ark. 1988; Nakra ve ark. 1989; Hon ve Preskorn 1989; Sholomskas 1990; Stoll ve ark. 1991; Achamallah ve ark. 1991; Jabeen ve ark. 1991a; Bittman ve ark. 1991; Burrai ve ark. 1991; Steiner 1991; McIvor ve ark. 1991; Jabeen ve ark. 1991b; Gajula ve Berlin 1993). Yalnızca bipolar depresyonlu hastalardan oluşan bizim araştırma popülasyonumuzda da manik kayma ortaya çıkana dek geçen imipraminli süre benzer biçimde çok değişken (en kısa 8, en uzun 42 gün) bulunmuştur.

Manik kayma oluşan deneklerin total depresyon süreleri açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Buna karşın çalışmada manik kayma oluşuncaya kadar imipraminli geçirilen süre ise lityum kullananlarda, plasebo kullananlara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Lityum kullanan deneklerde manik kaymanın daha erken ortaya çıkması olarak değerlendirilebilecek bu bulguların, lityumun antidepresif etkililiği ile ilgili aşağıdaki veriler ve tartışmalarla birlikte ele alınması doğru olacaktır.

Manik kaymanın ilişkilendirilebileceği bir değişken de siklus uzunluklarıdır. Her bireyin değişmez siklus uzunluklarına sahip olmadığını biliyoruz. Bu nedenle geçmişteki en kısa, en uzun ve ortalama siklus uzunlukları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Kayma oluşumu siklus uzunluklarının hiçbiri ile ilişkili bulunmamıştır. Antidepresanların manik kayma ve döngüde hızlanma yaptıkları birçok çalışmacı tarafından öne sürülmüştür (Wehr ve Goodwin 1979; Nasrallah ve ark. 1982; Wehr ve ark. 1986). Bipolar-I tanılı hastalarda bu riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Kupfer ve ark. 1988). Ancak antidepresiflerin bu sürece hiçbir etkilerinin bulunmadığını savunanlar da olmuştur (Lewis ve Winokur 1982, 1987; Angst 1987). Deneklerimizin çoğu daha önce birçok kez

depresyon geçirmiş ve antidepresiflerle de sağaltılmışlardı. Buna karşın, bu popölasyonda kayma oluşanlarda siklus uzunluklarının hiçbir türünün, özellikle de en kısa siklus uzunluğunun farklı olmaması son grup araştırmacılarla uyumlu izlenimi vermektedir. En azından kaymanın hızlı döngölölükle sınırlı olmayan daha kapsamlı bir fenomen olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu deneklerin hastalık öykülerinin incelenmesinden elde edilmiştir. Çalışmada manik kayma oluşanların, geçmişlerinde de kayma olması; kayma oluşmayanların ise geçmişlerinde de bulunmaması anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur. Bir başka deyişle, kayma ile ilgili öykü, hastada antidepresan sağaltımla yeniden kayma oluşup oluşmayacağına bir ölçüde gösterge olabilmektedir. Bu sonuç, ilk bakışta kaymanın bipolar bozukluğun gidişinde doğal bir fenomen olduğunu savunan araştırmacıların (Lewis ve Winokur 1982, 1987; Angst 1987) görüşlerini çağrıştırmaktadır. Ancak, kayma düzeneği ile ilgili defektin kalıtsal taşındığı, olasılıkla ilaçlarla aktive edilmesi gerektiği ve hatta reversibl olduğunu öne süren araştırmacıların (Bunney ve ark. 1972c) görüşlerini de geersizleştirmemektedir. Çünkü deneklerimizde sağaltım bilgisi bulunan 26 geçmiş manik kaymanın tümünde antidepresan kullanımı söz konusu idi. Ayrıca antidepresan olmaksızın bipolar depresyon sağaltımı, tablo hafif de olsa rutin uygulanmadığından bu konuda kesin yargıya varmak olası değildir. Bu soruya odaklaşan araştırmalar ilginç olabilir.

Öyküde bilgi edinilen manik kaymaların hangi sağaltımlarla ortaya çıktığı araştırıldığında imipramin ve amitriptilinin öne çıktığı görölmektedir. Ancak bu dağılım, kliniğimizdeki antidepresif kullanım profiline uygun görönmektedir. Bu nedenle, söz konusu iki ilacın kayma oluşturmadaki sorumluluğunun daha belirgin olduğunu söylemek yanlış olur. Bu konuda literatürde çeşitli eğilimler söz konusudur. Bipolarları karşılaştıran bir çalışmada kayma oranı imipraminle %25, amitriptilinle %8 bulunmuştur (Lewis ve Winokur 1987). Bupropionun

kayma oluşumunda daha düşük riske sahip olduğu da bildirilmiştir (Prien ve Gelenberg 1989). 80'e yakın kaynağın yeniden değerlendirilmesi ile varılan sonuca göre kayma riski yönünden trisiklikler, MAO inhibitörlerinden farklı bulunmamıştır (Bunney 1978). Öte yandan kaymanın antidepresif türünden bağımsız olduğu (Solomon ve ark. 1990); aradaki farkın ilaçlarla ilgili kullanım sıklığından kaynaklandığı (Nasrallah ve ark. 1982) ve hatta fenomenin antidepresif etkililikle ilgili olduğu savunulmaktadır (Wehr ve Goodwin 1987).

Çalışmamızda mevsimsellik, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ve geçmişteki manik/depresif epizod oranı kayma fenomeni ile ilişkili bulunmamıştır. Literatürde de bu değişkenlerle ilgili anlamlı sonuçlar bildirilmemiştir. Yalnızca, kayma gözlenen bipolarlarda daha genç yaşta başlangıç bildiren bir çalışma vardır ( Nasrallah ve ark. 1982).

Biyolojik değişkenlerden plazma ve eritrosit içi lityum düzeyleri ile lityum oranları yönünden manik kayma olanlar ve olmayanlar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

DST depresyon için yüksek özgüllük ve duyarlıkta bir test olarak oldukça popülerite kazanmıştır (Carroll ve ark. 1981; Carroll 1982 a, b). Ancak birçok diğer tanıda da pozitifliğin saptanması ve stres, ilaçlar gibi birçok değişkenden etkilendiğinin gösterilmesi popüleritesini azaltmıştır (Vahip ve ark. 1989 a, b). Yine de depresyondan çıkışı ele aldığımız ve başlangıçta üç günlük wash-out uyguladığımız bu çalışmada DST sonuçlarının ilginç olabileceğini düşündük. Çalışmamızda DST tüm grupta başlangıçta %31.4 (n=11/35), bitişte ise %8.6 (n=3/35) oranında pozitif bulunmuştur.

DST pozitifliğinin bizim popülasyonumuzda büyük ölçüde depresyonla birlikte olduğunu, depresyonun iyileşmesi ile normalleştiğini söyleyebiliriz. Depresyondan iyileşmenin manik kayma ya da remisyonla olmasının DST negatifleşmesine bir etkisinin olmadığı da görülmüştür.

Tiroid işlev testleri (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH) ise gruplar arasında ne başlangıçta, ne bitişte, ne de başlangıca kıyasla bitişteki değişim yönünden farklı bulunmamıştır.

Manik kayma olan ve olmayanlar arasında 24 saatlik idrar sodyum ve lityum düzeyleri hem başlangıçta hem de bitişte farklı bulunmamıştır. Başlangıçta kıyasla bitişteki değişim dikkate alındığında, kayma olmayan grubun idrar sodyum düzeyinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Kayma olanlarda ise böyle bir değişim saptanmamıştır. İki grup arasında da değişim yönünden bir fark yoktur. Depresyondan çıkışta 24 saatlik idrar sodyumunda belirlenen bu artış, hem plasebo ve lityum gruplarında ayrı ayrı, hem de grubun tümünde istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir.

Bu sonuçların kaynağı araştırıldığında ilk olarak çalışma dizaynının yeniden gözden geçirilmesi akla gelmektedir. Deneklerden idrar toplama işlemi, başlangıçta wash-out dönemi içinde ve eğer hasta lityum kullanmakta iken çalışmaya alınmışsa son dozdan en az 12 saat sonra başlatılmıştır. Bitişte ise, remisyon ya da manik kayma ile depresyondan çıkan ve lityum alanlarda sürdürülerek, olmayanlarda ise hemen başlanarak, yani; lityum kullanıldığı koşullarda idrar toplanmıştır. Bu uygulama literatür ışığında değerlendirildiğinde lityum grubu, plasebo grubu ve tüm grup için, bitişte belirlenen idrar sodyum yükselmesini ilk bakışta açıklar gibi görünmektedir. Şöyle ki, Trautner ve arkadaşları (1955), Fann ve arkadaşları (1969) ile Baer ve arkadaşlarına (1970) göre lityum, 1. ve 2. günde sodyum diürezine, 2. ve 5. günler arasında ise aldosteron ekskresyon artışının eşlik ettiği sodyum retansiyonuna yol açmakta ve normale dönüş 2.-3. haftalarda olmaktadır (Goodwin ve Jamison 1990). Bizim çalışmamızda ortalama  $20.6 \pm 7.5$  gündür (en az 8, en çok 39 gün) lityum kullanan gruba (lityum grubu), 12-24 saat önce lityum almaya başlayan grubun (plasebo grubu) idrar sodyum düzeylerinin birbirlerinden farksız, ancak başlangıçta kıyasla ayrı ayrı anlamlı oranda artmış bulunması; problemin tek başına lityum kullanıp kullanmama dışında açıklamalar gerektirdiğini göstermektedir.

Hem tüm grupta, hem de plasebo kullananlar ve lityum kullananlarda depresyonun idrar sodyumunda yükselme ile sonlandığını söyleyebiliriz. Depresyonun tam düzelme ile mi, yoksa manik kayma ile mi sonlandığı ele alındığında ise ortaya ilginç sonuçlar çıkmaktadır. Tam düzelme ile depresyondan çıkanlarda idrar sodyumunu yine yükselmiştir. Ancak manik kayma ile depresyonu sonlananlarda idrar sodyumunda anlamlı bir değişim olmamıştır. Başka bir deyişle, depresyondan normal duyguduruma geçen hastalarda sodyum atılımı artmakta iken, karşıt duyguduruma kayanlarda bu durum görülmemektedir. Bu bulgu depresyonda sodyum retansiyonu, iyileşme ya da manik kayma ile birlikte ise normalleşme saptayan Hullin ve arkadaşlarının (1976) (Goodwin ve Jamison 1990) bildirdiği sonuçların ilk bölümü ile uyumlu, kayma ile ilgili olanlarla ise uyumsuzdur. Buna karşın kısa döngülü bipolar hastalar için bildirilen manik kayma sırasındaki sodyum retansiyonu ile (Levell ve Hullin 1991) benzerlik göstermektedir.

Bipolar bozukluğun gidişi sırasında sodyum metabolizmasındaki değişimler birçok yazarın ilgisini çekmiş ve araştırma konusu olmuştur. Mani ve depresyonda eritrosit sodyumunda artma (Frazer ve Mendels 1978); intrasellüler sodyumda artma (Esche ve ark. 1988); rezidüel (ki ağırlıklı olarak intrasellülerdir) sodyumda hem mani, hem de depresyonda artma, iyileşme ile birlikte ise normalleşme (Coppen ve Shaw 1963; Coppen ve ark. 1966) bu çalışmaların birkaçına ait sonuçlardır. Doğrulamayan çalışmaların (Frazer ve ark. 1983) varlığına karşın depresyon ya da manide intrasellüler sodyumun arttığı, dolayısıyla atılımın azaldığını söylemek olasıdır (Goodwin ve Jamison 1990). Benzer biçimde iyileşme ile birlikte normalleşme, çalışmamızda atılan sodyum miktarında başlangıca kıyasla artma olarak gerçekleşmiştir. Tam iyileşenlerde idrarla atılan sodyum artarken, manik kayma olanlarda değişmemesi bu yönüyle birçok çalışma ile uyumlu görünmektedir.



Depresyondan tam iyileşme ile birlikte sodyum metabolizmasında gerçekleşen denge, manik kayma ile oluşmamıştır. Başka bir deyişle; depresyondaki sodyum atılım hızı manik kaymada da sürmektedir. Bu durumda idrar sodyumunda depresyonun seyri sırasında oluşan değişimin, depresyona özgü olmadığını, manide de gerçekleştiğini, ancak tam iyilik dönemlerinde bunun gerçekleşmediğini söyleyebiliriz.

Gerek sinaptik iletide oynadıkları rol, gerekse lityumun onların yerine geçebilmesi ve birçok hücre sel sürece katılımı, elektrolitlerde klinik tabloya bağlı olarak oluşan değişimlerin önemini artırmaktadır. Çalışmamızda sodyumun atılım özelliklerinin tam iyilik döneminden farklı olarak, hem depresif dönemde hem de manik kaymada benzer bulunması ileri çalışmalara özendirici bir sonuçtur. Mani ve depresyon gibi karşıt klinik tabloların açıklanmasında, karşıt biyolojik süreç beklentilerine karşın, böylesi bir ortaklık ilk anda yadırgansa da, bu iki klinik tablonun tek bir hastalığa ait olduğu düşünülürse sözkonusu ipucunun hastalığın bütününün açıklanmasında önemli olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızın önemli varsayımlarından biri de lityumun antidepresif etkiye katılımını sınamaya yöneliktir. Lityumun antidepresif etkiye katılımı pek çok araştırmaya konu olmuştur. Bunların çoğu trisikliklere yanıt alınamaması durumunda sağaltıma lityum eklenmesiyle ilgilidir ve hemen tümünde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Brotman ve ark. 1987; DeMontigny 1981,1983; Heninger ve ark. 1983; Roy ve Pickar 1985; Price ve ark. 1986; Strober ve ark. 1992).

Tetrasiklikler için (Terao ve ark. 1990) veya adolesanlarda (Thase ve ark. 1989) ya da yalnızca bayan hastalarda (Worrall ve ark. 1979) benzer sonuçlar bildirilmiştir. Metodolojik benzerlikler taşıyan bu çalışmalar sonuçlarını genellikle serotoninerjik iletinin artırılmasına bağlamaktadırlar (DeMontigny ve ark. 1983).

Farklı bir metodolojik ele alış biçimi de, araştırmayı yanıtızlar yerine henüz sağaltım görmemiş hastalarla gerçekleştirilmek şeklinde olabilir. Böylece direnç ya da yanıtızlık kavramlarının girmediği, daha doğal bir popölasyonla çalışılmaktadır. Bu yöntemle gerçekleştirilmiş bazı çalışmalarda lityum bipolar depresyonda antidepresif etkililik yönünden, imipraminden (Watanabe ve ark. 1975) ya da desipraminden (Mendels ve ark. 1972) farksız bulunmuştur. Trisiklik antidepresanların tek başına ya da lityumla kombine kullanıldığı çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada lityumun potansiyalize edici etkisinin varolduğu sonucu çıkarılmıştır (Lingjærde ve ark. 1974). Bu son çalışma, uygulanan sağaltım açısından bizim çalışmamızla uyumludur. Ancak daha heterojen bir grubun, endojen depresyon tanılı hastaların alınmış olması önemli bir farktır. Yine de antidepresif etkililikle ilgili sonuçlarımız oldukça benzerlikler göstermektedir.

Çalışmamızda antidepresif etkililiği ölçmede HDRS ve Beck Depresyon Envanterini kullandık. Hamilton ve Beck puanları hastaneye yatışta ve üç günlük wash-out periyodu sonunda lityum ve plasebo alanlar arasında farklı değildi. Sağaltıma başlandıktan sonra ise HDRS için daha ilk haftadan başlayan, 2.,3. ve 4. haftalarda da süren; Beck için ise 2. haftadan başlayarak 3. ve 4. haftalarda da süren lityum grubu lehine anlamlı düşüklük bulunmuştur. Lityumun antidepresif etkiye katılımı HDRS'ye 1. haftada yansımaya başlamasına karşın Beck Depresyon Envanterine 2. haftadan itibaren yansımıştır. Bu durum HDRS'yi klinisyenin, Beck'i ise "self-report envanter" olduğundan hastanın uygulaması ile bağlantılı açıklanabilir. Olasılıkla depresyondaki erken dönem iyileşme klinisyen tarafından HDRS ile belirlenebilmektedir. Benlik saygısındaki düşüş ve genel karamsarlık, hastanın ancak daha büyük bir iyileşmeyi, gelişme olarak algılaması sonucunu doğurmuş olabilir. Yani belki de Beck Depresyon Envanteri, hatta tüm self-report envanterler, depresyonun erken döneminde değışime duyarlı değildir.

Başlangıca kıyasla HDRS puanlarındaki düşüş yüzdesi iyileşme hızına bir gösterge olarak alınmıştır. Bu değişken de lityum grubunda 1., 2. ve 3. haftalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Lityumun antidepresif etkiye katılımının ne zaman gerçekleştiği, her hafta için bir önceki haftaya kıyasla HDRS puanlarındaki değişim yüzdeleri karşılaştırılarak belirlenmeye çalışılmıştır. 1. hafta ve 4. haftadaki değişim, lityum grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yani lityum, imipraminle sağaltılmakta olan hastalarda 1. haftada ve 4. haftada antidepresif etkiye özel ve belirginleşen bir katkı gerçekleştirmektedir. Daha önce de benzer biçimde imipramin kullanmakta iken lityumun 1. ve 4. haftalarda antidepresif etkiye katılımı endojen depresyon tanılı hastalar için bildirilmişti (Lingjærde ve ark. 1974). Bu nedenle sonuçlarımız, lityumun antidepresif etkililiğe katılımı için olası düzeneğin araştırılmasında 1. ve 4. haftaya odaklaşılması gerektiğini göstermektedir.

Deneklerimizin tümü bipolar depresyon tanılı idi. Lityumun bipolar depresyondaki etkililiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (Goodwin ve ark. 1972; Baron ve ark. 1975; Jefferson ve ark. 1987). Lityum grubundaki deneklerin tümü ya tam remisyon ya da manik kayma ile depresyondan çıkmışlardır. Buna karşın plasebo grubunda 6 hafta sonunda 3 denek hala kısmi remisyonunda idi, 4 denek ise yanıtız (2 denek tablolarındaki ağırlaşma nedeniyle 6. haftayı tamamlamadan 4. ve 5. haftada) olarak değerlendirilmiştir. İster tam remisyonla ister kayma ile oluşsun, depresyondan çıkış ölçü alındığında, lityum anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Yalnızca tam remisyon gerçekleşenler incelendiğinde de lityum grubunun istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü belirlenmiştir.

İlgi çekici bir bulgu da bazı depresyon alt tiplerinde lityumun etkililiğinin anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır. Bunlar ağır depresyonlar ve melankolili depresyonlardır.

Lityum kullanılmasının bipolar depresyondaki bir başka üstünlüğü plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha kısa sürede tam iyileşme ya da kayma ile depresyondan çıkış sağlamasıdır.

Bulgularımıza göre bipolar depresyonun sağaltımında ek lityumun varlığı, gereksinim duyulan kümülatif antidepresan (imipramin) dozunu ve ek anksiyolitik ve/veya uyku indiktörü (lorazepam) dozunu anlamlı düzeyde azaltmaktadır. Yani, lityumun varlığı bu yönlerden de sağaltıma önemli katkılarda bulunmaktadır.

Çalışma süresince 3 denek ikişer kez depresyona girmeleri nedeni ile krosover değerlendirme olanağı vermişlerdir. Bu deneklere ait bulgular değerlendirildiğinde; indeks epizodun şiddeti, ilaçlı depresyon süresi, kaymanın ortaya çıktığı anda kullanılan antidepresif dozu ve gereksinim duyulan ek ilaç miktarı gibi parametreler yönünden çalışmanın genel sonuçları ile paralellikler taşıdığı dikkat çekmektedir. 3 denekten hareketle sonuçlar çıkarmanın hatalı olacağı açıktır. Krosover çalışma devam ettiği için denek sayısının artması ile değerli sonuçlara ulaşmak olası olabilecektir.

Yan etkilerle ilgili bulgularımız, lityum–imipramin kombinasyonunun tek başına imipramine kıyasla önemli bir dezavantaj oluşturmadan kullanılabileceğini göstermektedir. İki grup arasında farklı sıklıkta ortaya çıkan tek yan etki kabızlık olmuştur. Lityum–imipramin grubunda kabızlık, yalnızca imipramin kullananlara kıyasla daha seyrek ortaya çıkmıştır. Bu fark kombinasyon için bir bakıma avantaj oluşturmaktadır. Şöyle ki, imipraminin periferik antikolinergik etkisi ile kabızlığın ortaya çıkışı, lityumun dışkıyı yumuşatıcı özelliğinden etkilenerak belirgin olarak azalmaktadır. Ayrıca tam ters

yönde bir durum yani diyare de gelişmemektedir. Bu durum, lityum+antidepresan kullananlarda diyarenin daha seyrek görüldüğü yönündeki sonuçlarla (Vestergaard ve ark. 1980) benzer kabul edilebilir.

Yalnızca imipramin kullananlarda baş dönmesi ve terleme anlamlı düzeyde olmasa da daha sık ortaya çıkma eğilimi göstermiştir. Antikolinergik doğadaki bu yan etkiler için, özellikle bu grubun daha yüksek kümülatif imipramin dozları almış oldukları düşünülürse, beklenen sonuçlar olduğunu söylemek olaşıdır. Aynı şekilde, kombinasyondaki poliüri ve polidipsinin sıklık eğilimi de lityuma bağlanabilir. Ancak tek başına lityum kullanan grubun olmayışı kesin söz söylenmesine engeldir.

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu ve tremor olmuştur. Bu belirtilerin, her iki ilacın yan etki profillerinde farklı düzeneklerle de olsa bulunması olası bir açıklamadır.

Sonuçta, yan etkilerle ilgili bulgularımız literatürdekilere (Rasmussen ve Keitner 1987) benzer biçimde lityum-antidepresif kombinasyonunun güvenilir olduğunu desteklemektedir.

Son yıllarda bazı yazarlar, çalışma metodolojilerinde yer alan körlük koşullarını tartışmaya açmışlardır.

İlaçların görünüm, koku, tad ve özellikle de yan etkileri nedeniyle tanınmaları pek zor olmadığı için günümüzdeki olanaklar çerçevesinde gerçek etkili ilaç ile plaseboyu ayırdedebilmeyi engellemek gerçekleştirememektedir (Oxtoby ve ark. 1989). Bu durum vitamin ya da antibiyotiklere göre çok daha fazla yan etkileri olduğu bilinen psikotrop ilaçlar için özellikle geçerlidir (White ve ark. 1992).

Ayrıca sağaltımın fazına göre de aktif ilacı plasebodan ayırma olanaklarının farklılaşabileceğine dikkat çekilmiştir. Sağaltımın ilk günlerinde yan

etkilerin, ilerleyen dönemde ise aktif ilacın sağaltıcı etkisinin körlük koşullarını daha çok etkileyebileceği savunulmuştur (Fisher ve Greenberg 1993).

Trazodon benzeri bir antidepresif olduğu düşünölen eteperidon ya da plasebo kullanmakta olan deneklerin yan etkileri ile ilgili verilerini değerlendiren "kör" bir klinisyen, çalışmanın gerçek körlüğu hakkında şüphe uyandıracak bir kesinlikte aktif maddeyi plasebodan ayırdedebilmiştir. Eteperidon kullananların %73'ü (16/22) ve plasebo kullananların %67'si (8/12) doğru olarak tahmin edilmiştir ki bu sonuçlar rastlantısal doğru tahmin edebilme olasılığına göre anlamlı oranda yüksektir (White ve ark. 1992).

Klinisyen ve hastanın ilaçla ilgili tahminleri rastlantısal oran olan %50'yi aşmadığı takdirde çift-kör koşulların korunduğundan söz edilebilir (Oxtoby ve ark. 1989).

Bizim çalışmamızda, her iki grupta imipraminin ve gerektiğinde ek ilaçların varlığı, tek başına plasebo kullanan grubun olmayışı çift-kör koşulların gerçekleşmesine yardımcı olmuştur. Ayrıca depresyonun şiddetini ölçen ve manik kayma kararı veren klinisyen (AA ya da İD) ile yan etkileri sorgulayan klinisyenin (BÖ) ayrı kişiler olması, çift-kör koşullar için güçlü bir metodolojik zemin oluşturmuştur. Yine de, deneğin "lityum ya da plasebo" gruplarından hangisine ait olduğuna ilişkin tahminler araştırılmıştır. Hem depresyon şiddetini ölçen ve manik kayma varlığını belirleyen klinisyenin; hem yan etkileri sorgulayan klinisyenin; hem de deneğin tahminleri sırasıyla %48, %58 ve %53 olarak bulunmuştur. Görüldüğu gibi, yalnızca yan etkileri değerlendiren klinisyenin tahmini beklenenden çok az yüksektir. Yine de her üç tahmin de istatistiksel olarak (Oran Testi) tesadüfen beklenenden (%50) yüksek değerdir. Yani çalışmamızda çift-kör koşullar gerçekleşmiştir. Sonuçlarımız bunun verdiği güvenle değerlendirilmelidir.

## SONUÇLAR

(1) Çalışma grubunda manik kayma oranı %37.1 olarak belirlenmiştir. İmipramin+plasebo kullananlarda %43.8, imipramin+lityum kullananlarda %31.6 oranında manik kayma gelişmiştir. Bu oranlar lityumun mutlak önleyici bir etkisine işaret etmemektedir. Ancak lityumun az da olsa kayma sıklığını azalttığı, bir avantaj sağladığı söylenebilir.

(2) Kayma oluşan olgular, oluşmayanlardan şu değişkenler yönünden farklı bulunmamıştır: Yaş; cins; hastalığın başlangıç yaşı; mevsimsellik; depresyon alt tipleri; depresif epizod süresi; manik belirtilerin dağılımı; mani alt tipleri; geçmiş manik ve depresif epizod sayıları, süreleri; siklus uzunlukları; 24 saatlik idrar sodyum ve lityum düzeyleri; deksametazon supresyon testi; plazma ve eritrosit lityum düzeyleri; lityum oranı; tiroid işlev testleri.

Manik kaymanın oluşma süresi ortalama  $23.9 \pm 11.6$  gün (en kısa 8, en uzun 42 günde) olarak bulunmuştur. Manik kayma oluşanlarda lityumun varlığı depresyonun sonlanmasını, yani maninin ortaya çıkışını erkene çekmektedir. Ayrıca, kayma oluşanlarda depresyondan iyileşme daha hızlı gerçekleşmiştir.

Manik kaymanın şiddetli depresyonlar ardından gelişme olasılığı daha fazladır. Lityumun varlığı ortaya çıkan manik kaymaların şiddetini etkilememektedir. Yine de lityumun varlığında çıkan manik kaymalar daha kısa sürme eğilimindedir. Kayma oluşumunda imipraminin yüksek dozlarının rolü yoktur. Geçmişte manik kayma bulunup bulunmadığı kayma riskinin bir göstergesi olabilecek değerde bulunmuştur.

(3) Çalışmamızda üçüncü varsayımımızın karşıtı sonuçlar elde ettik. Bipolar depresyonun sağaltımında lityum, imipraminle birlikte kullanıldığında iyileşme hızını arttırarak iyileşme süresini kısaltmaktadır. Bir başka ifade ile sağaltım protokolünde lityumun da yer alması antidepresif etkililiği arttırmaktadır. Lityumun antidepresif etkinliğe katılımı daha ilk haftadan başlamaktadır. Birinci ve dördüncü haftalarda katkı daha belirgin olmaktadır. Lityum+imipramin kullananların tümü tam remisyon ya da manik kayma ile depresif epizoddan

çıkmiştir. Yanıtsız ya da kısmi yanıtı hasta kalmamıştır. Depresyon alttipleri yönünden ise ağır ve/veya melankolli depresyonda lityumun antidepresif etkinliğe katılımı anlamlı düzeyde daha belirgindir. Lityumun varlığı gereksinim duyulan birincil antidepresifin (imipramin) ve anksiyolitik etki ya da uyku indüksiyonu amaçlı ek ilacın (lorazepam) kümülatif dozlarını da anlamlı olarak düşürmüştür.

Özetle, bipolar depresyonun sağaltımında lityumun, imipraminle birlikte verilmesi sağaltımda belirgin ve çok yönlü üstünlükler sağlamaktadır.

(4) Bipolar' depresyonun sağaltımında lityumun, imipraminle birlikte kullanılmasının yan etkilerin görülme sıklığını arttırmamıştır. Bu açıdan lityum+imipramin kombinasyonu güvenilirdir.



## ÖZET

Bu çalışma ile bipolar depresyonun sağaltımı sonucunda oluşan "manik ya da hipomanik epizoda kayma" sürecinin, lityumdan ne denli etkilendiği ve bazı değişkenlerle ilişkisi araştırılmıştır. Araştırmanın diğer iki temel konusu; lityumun, antidepresif sağaltıma etkililik ve yan etkiler yönünden katılımı olmuştur. Çalışmamız çift-kör, plasebo kontrollü bir yöntemle (imipramin+"plasebo ya da lityum") gerçekleştirilmiştir. 22'si kadın, 13'ü erkek 35 deneğe çalışma protokolü uygulanmıştır.

Tüm grupta %37.1 oranında ortaya çıkan manik kayma; plasebo grubunda %43.8, lityum grubunda ise %31.6 oranında görülmüştür. Bu oranlar kesin ve mutlak olmasa da lityumun kayma sıklığını az da olsa azaltarak, avantaj sağladığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada manik kaymanın yaşı; cins; hastalığın başlangıç yaşı; mevsimsellik; depresyon alttipleri; depresif epizod süresi; mani alt tipleri; mani belirtileri; geçmiş manik ve depresif epizod sayıları, süreleri; siklus uzunlukları; 24 saatlik idrar sodyum ve lityum düzeyleri; deksametazon supresyon testi; plazma ve eritrosit lityum düzeyleri; lityum oranları ve tiroid işlev testleri ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

Öte yandan; bipolar depresyonun sağaltımında, imipramine ek lityumun da kullanılmasının pek çok yönden antidepresif etkililiğe katkı sağladığı belirlenmiştir. Bunların başlıcaları; iyileşme hızının artması, iyileşme süresinin kısalması, iyileşmenin daha ilk haftadan başlaması, tüm hastaların depresyondan çıkması, ağır ve/veya melankolili depresyonda daha etkili olması, gereksinim duyulan birincil antidepresifin (imipramin) ve anksiyolitik etki ya da uyku indüksiyonu amaçlı ek ilacın (lorazepam) kümülatif dozlarını azaltmasıdır. Lityumun antidepresif etkililiğe katılımı özellikle birinci ve dördüncü haftalarda daha belirginleşmektedir.

Yan etki sıklığı ölçüt alındığında güvenilirlik yönünden imipramin+lityum kombinasyonu imipramin+plaseboda farksız bulunmuştur.

Sonuç olarak bipolar depresyonun sağaltımında imipramin+lityum kombinasyonu güvenilir bir uygulamadır. Lityum, antidepresif etkililiğe yadsınmaz bir katkıda bulunmaktadır. Manik kaymayı önlemede ise kısmi bir etkisinden söz edilebilir.



## KAYNAKLAR

- Achamallah NS, Decker DH: Mania induced by fluoxetine in a adolescent patient [letter]. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1404
- Akiskal HS, Mallya G: Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68-73
- Akiskal HS: New insights into the nature and heterogeneity of mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 6-12
- American Psychiatric Association: 1. Antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (suppl): 1-26
- American Psychiatric Association (1987): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 3rd Edition, Revised*. Washington DC, American Psychiatric Association
- Amsterdam JD, Winokur A, Lucki I, et al: A neuroendocrine test battery in bipolar patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 515-521
- Angst J: Switch from depression to mania, or from mania to depression: role of psychotropic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 66-67
- Baron M, Gershon ES, Rudy V, et al: Lithium carbonate response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1107-1112
- Bittman BJ, Young RC: Mania in an elderly man treated with bupropion [letter]. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 541
- Blacker D, Tsuang MT: Boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1473-1483
- Blackwell B, Stefopoulos A, Enders P, et al: Anticholinergic activity of two tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 722-724

- Blum A, Friedland GW: Urinary tract abnormalities due to chronic psychogenic polydipsia. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 915-916
- Brotman AW, Falk WE, Gelenberg AJ: Pharmacologic treatment of acute depressive subtypes. In *Psychopharmacology: The third generation of Progress*. Edited by Meltzer HY. Raven Press, New York 1987, pp 1031-1040
- Brown R, Kocsis JH, Carof S, et al: Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 811-816
- Bunney WE, Murphy DL, Goodwin FK, et al: The "Switch Process" in manic-depressive illness. 1. A systematic study of sequential behavioral changes. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 295-302
- Bunney WE, Goodwin FK, Murphy DL, et al: The "Switch Process" in manic-depressive illness. 2. Relationship to catecholamines, REM sleep, and drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 304-309
- Bunney WE, Goodwin FK, Murphy DL: The "Switch Process" in manic-depressive illness. 3. Theoretical implications. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 312-317
- Bunney WE: Psychopharmacology of the switch process in affective illness. In *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, edited by Lipton MA, Di Mascio A, Kellam KF. Raven Press, New York 1978, pp 1249-1259
- Burrai C, Bocchetta A, Zompo MD: Mania and fluvoxamine [letter]. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1263-1264
- Carman JS, Post RM, Teplitz TA, et al: Divalent cations in predicting antidepressant response to lithium [letter]. *Lancet* 1974; 14: 1454
- Carman JS, Post RM, Runkle DC, et al: Increased serum calcium and phosphorus with the switch into manic or excited psychotic states. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 55-61
- Carney MW, Chary TKN, Bottiglieri T, et al: The switch mechanism and the bipolar/unipolar dichotomy. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 48-51

- Carney MW, Chary TKN, Bottiglieri T, et al : Switch mechanism in affective illness and oral S-Adenosylmethionine (SAM) [letter]. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 724–725
- Carney MW, Martin R, Bottiglieri T, et al: Switch mechanism in affective illness and S-Adenosylmethionine [letter]. *Lancet* 1983; 9: 820–821
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 15–22
- Carroll BJ: Prediction of treatment outcome with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 870–878
- Carroll BJ: The dexamethasone suppression test for melancholia. *Brit J Psychiatry* 1982; 140: 292–304
- Carroll BJ: Use of the dexamethasone suppression test in depression. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 44–48
- Cecherini-Nelli A, Bardellini L, Cur A, et al: Antidepressant withdrawal: prospective findings [letter]. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 165
- Chouinard G, Steiner W: A case of mania induced by high-dose fluoxetine treatment [letter]. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 686
- Coppen A, Shaw DM: Mineral metabolism in melancholia. *Br. Med. J* 1963; 2: 1439–1444
- Coppen A, Shaw DM, Malfeson A, Costain R: Mineral metabolism in mania. *Br Med J* 1966; 1: 71–75
- Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, et al: Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 414–420
- Crammer JL: Disturbance of water and sodium in manic-depressive illness. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 337–345
- DeFretias DEM, Espanol MT, Dorus E: Lithium transport in red blood cells of bipolar patients. In *Lithium Therapy Monographs Vol. 4: Lithium and the Blood*. Edited by Gallicchio VS, Lexington, Ky. 1991, pp 96–115

- DeMontigny C, Grunberg F, Mayer A, et al: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252-256
- DeMontigny C, Cournoyer G, Morissette R, et al: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1327-1334
- Donnelly EF, Goodwin FK, Waldman IN, et al: Prediction of antidepressant responses to lithium. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 552-556
- Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR: The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 905-908
- Dunner DL, Stallone F, Fieve RR: Lithium carbonate and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 117-120
- Dupont RM, Jernigan TL, Butters N, et al: Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging: clinical and neuropsychological significance. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 55-59
- Erkwoh R: Biologische befunde bei rapid-cycling-syndromen. *Fortschr Neurol Psychiat* 1991; 59: 1-11
- Esche I, Joffe RT, Blank DW: Erythrocyte electrolytes in psychiatric illness. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 695-697
- Extein I, Potter WZ, Wehr TA, et al: Rapid mood cycles after a noradrenergic but not a serotonergic antidepressant. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1602-1603
- Feder R: Fluoxetine-induced mania [letter]. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 524-525
- Fenichel O: Nevrozların Psikoanalitik Teorisinde (çev.:Tuncer S.) 1974, ss 353-378
- Fisher S, Greenberg RP: How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs? *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 345-350
- Frazer A, Mendels J: Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission? *Am J Psychiatry* 1977; 134: 1040-1042

- Frazer A, Mendels J, Brunswick D, et al: Erythrocyte concentrations of the lithium ion: clinical correlates and mechanisms of action *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1065–1069
- Frazer A, Ramsey TA, Swann A, et al: Plasma and erythrocyte electrolytes in affective disorders. *J Affective Disord* 1983; 5: 103–113
- Gajula RP, Berlin RM: Captopril-induced mania [letter]. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1429–1430
- Garbutt JC, Mayo JP, Gillette GM: Garbutt and associates reply [letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 531
- Goldstein ET, Preskorn SH: Mania triggered by a steroid nasal spray in a patient with stable bipolar disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1076–1077
- Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, et al: Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1972; 129: 76–79
- Goodwin FK, Jamison KR: Medical treatment of acute bipolar depression. In *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York 1990
- Gupta R, Narang RL: Mania induced by gradual withdrawal from long-term treatment with imipramine [letter]. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 260
- Hadley A, Cason MP: Mania resulting from lithium-fluoxetine combination [letter]. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1637–1638
- Hanna SM, Jenner FA, Souster LP: Electro-oculogram changes at the switch in a manic-depressive patient. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 229–232
- Harrison W, Stewart JW: Potentiation of antidepressants by T3 and lithium [letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 530–531
- Healy D: Antidepressants and mania [letter]. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 906
- Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE: Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1335–1342
- Hon D, Preskorn SH: Mania during fluoxetine treatment for recurrent depression [letter]. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1638–1639

- Hullin RP, Levell MJ, O'Brien MJ, et al: Inhibition of *in vitro* production of aldosterone by manic-depressive sera. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 373-380
- Hullin RP, Jerram TC, Lee MR, et al: Renin and aldosterone relationships in manic depressive psychosis. *Br J Psychiatry* 1977; 131: 575-581
- Jabeen S, Fisher CJ: Trazodone induced transient hypomanic symptoms and their management. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 275-278
- Jann MW, Bitar AH, Rao A: Lithium prophylaxis of tricyclic antidepressant-induced mania in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 683-684
- Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carroll JA: Response prediction. In *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice* (2nd edition). American Psychiatric Press, Inc. Washington DC 1987, pp 565-574
- Jones BD, Steinberg S, Chouinard G: Fast cycling bipolar disorder induced by withdrawal from long-term treatment with a tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 108-109
- Keller ME: Differential diagnosis, natural course, and epidemiology of bipolar disorders. In *Psychiatry Update: APA, Annual Review Vol. 6* (Eds. Hales RE, Frances AJ) 1987, pp 10-31
- Kim HR, Delva NJ, Lawson JS: Prophylactic medication for unipolar depressive illness: The place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 107-114
- Knobler HY, Itzhaky S, Emanuel D, et al: Trazodone-induced mania. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 787-789
- Krauthammer C, Klerman GL: Secondary mania. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1333-1339
- Kukopulos A, Caliri B, Tundo A, et al: Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Comprehensive Psychiatry* 1983; 24: 249-258
- Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E: Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 804-808
- Kupfer DJ, Pickar D, Himmelhoch JM, et al: Are there two types of unipolar depression? *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 866-871



- Kushnir SL: Lithium-antidepressant combinations in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 378-379
- Labbate LA, Holzgang AJ: Manic syndrome after discontinuation of methyldopa [letter]. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1075-1076
- Lebeque B: Mania precipitated by fluoxetine [letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1620
- Levell MJ, Hullin RP: The switch process in periodic affective disorder: aldosterone and AVP lithium: In *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*. Edited by Birch NJ, IRL Press Lim Oxford, England 1988, pp 169-172
- Levell MJ, Hullin RP: The switch process and the effect of lithium. In *Lithium and the Cell*. Edited by Birch NJ, Academic Press New York 1991, pp 327-342
- Lewis DA, Nasrallah HA: Mania associated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 366-367
- Lewis JL, Winokur G: The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 303-307
- Lewis JL, Winokur G: The induction of mania: A natural history study with controls. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 74-78
- Lingjærde O, Edlund AH, Gormsen CA, et al: The effect of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. *Acta Psychiat Scand* 1974; 50: 233-242
- Lipinski JF, Cohen BM, Frankenburg F, et al: Open trial of s-adenosylmethionine for treatment of depression. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 448-450
- Louie AK, Meltzer HY: Lithium potentiation of antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 317-321
- Marini JL: Predicting lithium responders and nonresponders: physiological indicators. In *Handbook of Lithium Therapy*. Edited by Johnson FN, MTP Press Ltd. Lancaster, England 1980, pp 118-129

- McDaniel JS, Ninan PT, Magnuson JV: Possible induction of mania by buspirone [letter]. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 125-126
- McIvor RJ, Sinanan K: Buspirone-induced mania [letter]. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 136-137
- Mendelewicz J: Responders and nonresponders to lithium therapy: some potential biological indicators. *Bibl Psychiatr* 1981; 161: 63-68
- Mendels J, Secunda SK, Dyson WL: A controlled study of the antidepressant effects of lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 154-157
- Mendels J, Frazer A: Intracellular lithium concentration and clinical response: towards a membran theory of depression. *J Psychiatr Res* 1973; 10: 9-18
- Mirin S, Schatzberg AF, Creasey DE: Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 87-89
- Nakra BRS, Szwabo P, Grossberg GT: Mania induced by fluoxetine [letter]. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1515-1516
- Nasrallah HA, Lyskowski J, Schroeder D: TCA-induced mania: differences between switchers and nonswitchers. *Biological Psychiatry* 1982; 17: 271-274
- Nurnberger J, Roose SP, Dunner DL, et al: Unipolar mania: a distinct clinical entity? *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1420-1423
- O'Dowd MA, McKegney FP: Manic syndrome associated with zidovudine [letter]. *JAMA* 1988; 260: 3587
- Oppenheim G: Drug-induced rapid cycling: possible outcomes and managements. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 939-941
- Oxtoby A, Jones A, Robinson M: Is your "double-blind" design truly double blind? *Br J Psychiatry* 1989; 155: 700-701
- Öztürk MO, Üstün TB: Ruhsal bozukluklarda ilaç tedavisi. *Ruh Sağlığı ve Bozukluklarında*. *Nurol Mat. Ankara* 1988, ss 409-459
- Pande AD, Max P: A lithium-tricyclic combination for treatment of depression [letter]. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1228-1229

- Pecknold JC, Fleury D: Alprazolam-induced manic episode in two patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 652-653
- Price LH, Charney DS, Heninger GR: Manic symptoms following addition of lithium to antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 361-362
- Price LH, Charney DS, Heninger GR: Efficacy of lithium-tranylcypromine treatment in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 619-623
- Price LH, Charney DS, Heninger GR: Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1387-1392
- Price LH: Mania induced by lithium augmentation [letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 389
- Prien RF, Gelenberg AJ: Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 840-848
- Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, et al: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 420-425
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-1104
- Prien RF: At issue: Impact of antidepressants on the course of manic depressive illness [introduction]. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 59-60
- Prien RF: Long-term treatment of affective disorders. In *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Edited by Meltzer HY. Raven Press, New York 1987, pp 1051-1058
- Quitkin F, Rifkin A, Kane J, et al: Prophylactic effect of lithium and imipramine in unipolar and bipolar-II patients: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 570-572
- Rasmussen SA, Keitner GI: Tricyclic antidepressants. In *Lithium Therapy Monographs Vol. 1: Lithium Combination Treatment*. Edited by Johnson FN, Lancaster 1987, pp 10-30
- Roy A, Pickar D: Lithium potentiation of imipramine in treatment resistant depression [letter]. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 582-583
- Schaerf F, Miller R, Pearson GD, et al: [letter]. *JAMA* 1988; 260: 3587-3588

- Schatzberg AF, Cole JO: Antianxiety agents. In *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 2nd edition. American Psychiatric Press, Inc. Washington DC 1991, pp 185–226
- Schou M: Clinical aspects of lithium in psychiatry. In *Lithium and the Cell*. Edited by Birch NJ, Academic Press New York 1991, pp 1–6
- Settle EC, Settle GP: A case of mania associated with fluoxetine [letter]. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 280–281
- Sholomskas AJ: Mania in a panic disorder patient treated with fluoxetine [letter]. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1090–1091
- Shukla S, Cook BL, Hoff AL, et al: Failure to detect organic factors in mania. *J Affective Disord* 1988; 15: 17–20
- Shukla S, Cook BL, Mukherjee S, et al: Mania following head trauma. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 93–96
- Silverstone T, Romans–Clarkson S: Bipolar affective disorder: causes and prevention of relapse. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 321–335
- Siris SG, Chertoff HR, Perel JM: Rapid–cycling affective disorder during imipramine treatment: a case report. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 341–342
- Solomon RL, Rich CL, Darko DF: Antidepressant treatment and the occurrence of mania in bipolar patients admitted for depression. *J Affective Disord* 1990; 18: 253–257
- Souza FGM, Goodwin GM: Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta–analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 666–675
- Stanislav SW, Sommi RW, Sen S: Fluoxetine–induced mania in a suicidal depressed patient [letter]. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* 1991; 25: 1395–1396
- Startup M, Ress A, Barkham M: Components of major depression examined via the Beck Depression Inventory. *J Affective Disorder* 1992; 26: 251–260
- Stein G, Bernadt M: Double blind trial of lithium carbonate in tricyclic resistant depression. In *Lithium: Inorganic pharmacology and psychiatric use*. Edited by Birch NJ. IRL Press Lim. Oxford, England 1988, pp 35–36

- Steiner W: Fluoxetine-induced mania in a patient with obsessive-compulsive disorder [letter].  
Am J Psychiatry 1991; 148: 1403-1404
- Stokes JW, Mendels J, Secunda SK, et al: Lithium excretion and therapeutic response. J  
Nervous and Mental Diseases 1972; 154: 43-48
- Stoll AL, Cole JO, Lukas SE: A case of mania as a result of fluoxetine-marijuana interaction  
[letter]. J Clin Psychiatry 1991; 52: 280-281
- Strober M, Freeman R, Rigali J, et al: The pharmacotherapy of depressive illness in  
adolescence: 2. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. J  
Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 32: 16-20
- Swayze VW: Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder: ventricular enlargement  
and focal signal hyperintensities. Arch Gen Psychiatry 1990; 147: 1054-1059
- Terao T, Yoshimura R, Abe K: Lithium potentiation of tetracyclic antidepressants [letter]. Biol  
Psychiatry 1990; 28: 1075-1077
- Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, et al: Treatment of imipramine-resistant recurrent depression:  
2. An open clinical trial of lithium augmentation. J Clin Psychiatry 1989; 50: 413-417
- Thornicroft G: Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association?  
Br J Psychiatry 1990; 157: 25-33
- Tuğlular I: Güncelleştirilmiş Klinik Psikofarmakoloji: Psikiyatride İlaç Kullanımında. E.Ü.  
Basımevi, Bornova-İZMİR 1991
- Turner SM, Jacob RG, Beidel DC, et al: A second case of mania associated with fluoxetine  
[letter]. Am J Psychiatry 1985; 142: 274-275
- Vahip S, Mete L, Örnek I, et al: Şizofreni ve depresyon tanılı ilaçsız hastalarda DST. EÜTF  
Dergisi 1989; 28: 1045-1050
- Vahip S, Örnek I, Toprak F, et al: Hospitalize psikiyatrik hasta popülasyonunda DST'nin  
özgüllüğü, duyarlılığı ve tanı güvenilirliği. EÜTF Dergisi 1989; 28: 621-629

- Vahip S: Profilaktik amaçla lityum kullanmakta olan remisyondaki bir grup bipolar bozukluk tanılı hastada eritrosit içi lityum konsantrasyonu ve lityum oranının etkinlik ve yan etkilerle ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İzmir 1986
- Van Scheyen JD, van Kammen DP: Clomipramine-induced mania in unipolar depression. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 560-565
- Vestergaard P, Amdisen A, Schou M: Clinically significant side effects of lithium treatment: a survey of 237 patients in long-term treatment. Acta Psychiatr Scand 1980; 62: 193-200
- Warren M, Bick PA: Two case reports of trazodone-induced mania. Am J Psychiatry 1984; 141: 1103-1104
- Watanabe S, Ishino H, Otsuki S: Double-blind comparison of lithium carbonate and imipramine in treatment of depression. Arch Gen Psychiatry 1975; 32: 659-668
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE: Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. Am J Psychiatry 1987; 144: 201-204
- Wehr TA, Goodwin FK: Do antidepressants cause mania? Psychopharmacol Bull 1987; 23: 61-65
- Wehr TA, Goodwin FK: Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? Am J Psychiatry 1987; 144: 1403-1411
- Wehr TA, Goodwin FK: Drs. Wehr and Goodwin reply [letter]. Am J Psychiatry 1988; 145: 906-907
- Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, et al: 48-Hour sleepwake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 559-565
- Wehr TA, Goodwin FK: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 555-559
- Whalley LJ, Christie JE, Blackwood DHR, et al: Disturbed endocrine function in the psychoses 1: Disordered homeostasis or disease process? Br J Psychiatry 1989; 155: 455-461
- White K, Kando J, Park T, et al: Side effects and the "blindability" of clinical drug trials. Am J Psychiatry 1992; 149: 1730-1731

Worrall EP, Moody JP, Peet M, et al: Controlled studies of the acute antidepressant effects of lithium. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 255–262

Worrall EP: Lithium augmentation of tricyclics [letter]. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 520–521

Zis AP, Cowdry RW, Wehr TA, et al: Tricyclic-induced mania and MHPG excretion. *Psychiatry Res* 1979; 1: 93–99

Zusky PM, Biederman J, Rosenbaum JF, et al: Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8; 120–124



## ARAŞTIRMA PROTOKOLU ve İZİN BELGESİ

Bu araştırmanın en önde gelen amacı yakınmalarınızın genel bir bedensel ve ruhsal değerlendirmesinin yapılması ve bunların ışığında rahatsızlığınızın tedavisidir.

Bu amaçla, öncelikle kan, idrar, EKG, tiroid, DST tetkikleri ile bazı psikolojik testler (Beck, CTT, RÇT, vb.) gerçekleştirilecektir. Tetkiklerin ilaçlardan kötü etkilenmesini önlemek ve en doğru sonucu verebilmesini sağlamak için ilk üç gün, zorunlu durumlarda verilecek kısa etkili bazı ilaçlar dışında özgül etkili bir ilaç kullanılmayacaktır. Üç günün sonunda ise her hastaya, dozu hastalığının ağırlığına göre belirlenmek üzere imipramin (Tofranil drj.) başlanacaktır.

Araştırmada hem hekim, hem de hastanın değerlendirmelerinde daha objektif (nesnel) olabilmelerini sağlamak amacıyla gelişmiş ülkelerde ve merkezlerde de yaygın uygulanan bir yöntem, "çift kör" yöntemi uygulanacaktır. Buna göre hem hasta, hem de izleyen hekimin, lityum kullanılıp kullanılmadığından haberi olmayacaktır. Bu durum hastalar için bir tehlike oluşturmamaktadır. Çünkü içinde bulunduğunuz bu hastalık döneminin esas etkin tedavi edicisi imipramin (Tofranil drj.) her hastaya mutlaka verilecektir. Böylece bu çalışma ile sınanmaya çalışılan, imipramine lityum eklenmesinin gerekli olup olmadığı ile avantaj ve dezavantajlarıdır.

Tedavi ve çalışma süresi en çok 6 hafta olacak ve hastalığınızın şiddeti bir hekim tarafından, ilacın en ufak bir yan etkisi oluşup oluşmadığı ise bir başka hekim tarafından haftada bir yapılacak muayenelerle belirlenecektir.

Temel amacımız rahatsızlığınızın etkin bir biçimde tedavisidir. Ayrıca bu araştırmadan elde edilecek veriler, yukarıda belirtilen amacı sınamaya yönelik olan ve EÜTF Psikiyatri ABD'nde yapılmakta olan bir araştırma protokolü çerçevesinde değerlendirilecektir.

Yukarıda yazılı olarak açıklanan ve bana Dr..... tarafından sözlü olarak ayrıntılarıyla anlatılan araştırmanın uygulamasını gönüllü olarak kabul ediyorum.

Hastanın adı-soyadı :.....

Tarih:..... İmza :.....

Yukarıda yazılı olarak açıklanan ve bana Dr..... tarafından sözlü olarak ve ayrıntılarıyla anlatılan araştırmanın hastama uygulanmasını kabul ediyorum.

Adı-Soyadı:.....

Hasta ile yakınlığı:.....

Tarih:..... İmza:.....



## Bilgi Formu

İsim-Soyadı:..... Çalışma prot. no: \_\_  
 Adres: Ev:..... İş:.....  
 Tel:..... Tel:.....  
 Doğum Tarihi : \_/\_/\_/\_\_\_\_ Yaş:\_\_\_\_  
 Cins : \_ (1= Kadın 2= Erkek)  
 Medeni Durum : \_ (1= Evlenmemiş 2= Evli 3= Boşanmış 4= Dul)  
 Eğitim düzeyi : \_ (1= Okur-yazar değil 2= Okur-yazar 3= İlkokul eğitilmiş 4= Orta-lise eğitilmiş 5= Yüksek okul eğ.)  
 Meslek : \_ (1= Boş, işsiz, 2= Emekli 3= Ev hanımı 4= Öğrenci 5= Çiftçi 6= İşçi 7= Memur 8= Serbest meslek, küçük esnaf 9= Serbest meslek, büyük tüccar 0= Diğer)

## HASTALIK ÖYKÜSÜ

Hasta dışındaki bilgi kaynakları :.....  
 Güvenilirliği : \_ (0= Güvenilmez 4= Tam güvenilir)  
 Yeterliliği : \_ (0= Yetersiz 4= Tam bilgi)  
 Hatalığın başlangıç yaşı : \_\_  
 Hastalık gidişi :

Başlangıç: .....

	Tipi	Süresi (= gün)	Sağaltım planı (Sırayla)	Sonuç
1. Episod	.....	.....	.....	.....
2. Episod	.....	.....	.....	.....
3. Episod	.....	.....	.....	.....
4. Episod	.....	.....	.....	.....
5. Episod	.....	.....	.....	.....
6. Episod	.....	.....	.....	.....
7. Episod	.....	.....	.....	.....
8. Episod	.....	.....	.....	.....
9. Episod	.....	.....	.....	.....
10. Episod	.....	.....	.....	.....

\*\*10'dan fazla episod varsa yeterli ve güvenilir bilgi alınan episodlar yukarıda tanımlanacak, yeterli ve güvenilir olmayan episodlara ilişkin bilgiler ise aşağıya "genel ortalamalar" cinsinden belirtilecektir.

## Bugüne kadar geçirdiği:

A- 1) Depresif episod sayısı : \_\_  
 2) Manik episod sayısı : \_\_  
 3) Mikst episod sayısı : \_\_  
 4) Belirlenemeyen episod sayısı: \_\_  
 B- Depresyon ardından gelişen manik shift sayısı : \_\_  
 C- Depresif episodların süre ortalaması : \_\_\_ gün  
 D- Manik episodların süre ortalaması : \_\_\_ gün  
 E- Geçmiş shift öyküsü varsa, shiftlerin süre ortalamaları : \_\_\_ gün  
 F- Shiftlerin ortaya çıkışında kullanılmakta olan sağaltım (Sağaltıcı ajan, maksimum doz, süre, vs.) : .....  
 G- Episodlar gözönüne alındığında mevsimsel pattern taşıyıp taşımadığı (DSM-3-R'ye göre) : \_\_ (1=Var 2= Yok)

## DEPRESYON İÇİN "HAMILTON" PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Ek-3

SEMPTOM	BELİRTİLERİ
1. DEPRESİF RUHSAL DURUM (Keder, umutsuzluk, çaresizlik, değersizlik duygusu)	0 Yok 1 Bu duygusal durumlar hekim soru sorduğunda anlaşılır. 2 Bu duygusal durumları hasta kendiliğinden sözle ifade eder. 3 Bu duygusal durumları hasta sözsüz ifade eder, yani yüz ifadeleri, duruş vaziyeti, ses tonu ve ağlama eğilimi ile 4 Hasta kendiliğinden sözlü veya sözsüz ifade ile YALNIZCA bu duygudurumlarını ifade eder
2. SUÇLULUK DUYGULARI	0 Yok 1 Hasta kendini suçlar, çevresindekileri hayal kırıklığına uğrattığı duygusuna kapılır 2 Suçluluk fikirleri veya geçmişteki hatalar yahut kötü davranışların aşırı düşünülmesi 3 Mevcut hastalığın bir ceza olduğu duygusu, suçluluk yanılgıları 4 Hasta kendini suçlayan sesler işitir ve/veya tehditkar hallüsinasyonlar görür
3. İNTİHAR	0 Yok 1 Hayatın yaşanmaya değer olmadığı duygusu 2 Hasta ölmeyi ister. Benliğe yönelik çeşitli ölüm fikirleri 3 İntihar fikirleri ve davranışları 4 İntihar girişimleri (herhangi bir ciddi girişim 4 puan ile değerlendirilir)
4. GECE BAŞLANGICINDA UYKUSUZLUK	0 Uykuya dalmada güçlük yoktur 1 Arasına (yani 1/2 saatten daha fazla) uykuya dalma güçlüğünden şikayet eder 2 Her gece uykuya dalma güçlüğünden şikayet eder
5. GECE ORTASINDA UYKUSUZLUK	0 Hiçbir güçlük yoktur 1 Hasta gece süresince huzursuzluk ve rahatsızlıktan şikayet eder 2 Gece süresince uyanmalar (tuvalet ihtiyacı dışında her yataktan kalkma 2 puanla değerlendirilir)
6. SABAHA KARŞI UYKUSUZLUK	0 Hiçbir güçlük yoktur 1 Hasta sabahın erken saatlerinde uyanır fakat yeniden uykuya dalaabilir. 2 Yataktan kalktığı takdirde yeniden uykuya dalaamaz
7. ÇALIŞMA VE FAALİYETLER	0 Hiçbir güçlük yoktur 1 Faaliyetlere, çalışmaya ya da hobilere ilişkin yeteneksizlik, halsizlik veya zayıflık düşünce ve duyguları 2 Faaliyetlere, hobilere ya da çalışmaya karşı ilgi kaybı -bunu ya hasta kendisi bildirir ya da dolaylı olarak gösterdiği uyuşukluk, karasızlık ve tereddüt ile anlaşılır (çalışma ya da aktivite göstermede kendisini zorlaması gerekliliğini hisseder) 3 Faaliyetlere ayırdığı zamanda filli azalma ya da randıman azalması. Klinikte veya hastanede hasta, koşuştaki gerekli işler dışında günde en az üç saatini hastane işleri ya da hobiler gibi faaliyetlere ayırmadığı takdirde 3 puan ile değerlendirilir 4 Hastanın mevcut hastalığı yüzünden çalışmasını durdurması. Hastanede ya da klinikte, hasta koşuştaki gerekli işler dışında hiçbir faaliyet göstermediği ya da bu işleri yardım görmeden yapamadığı takdirde 4 puan ile değerlendirilir

8. RETARDASYON (Düşüncede ve konuşmada yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozukluk motor aktivitede azalma).
- 0 Konuşma ve düşünce normal  
1 Mülakatta hafif retardasyon  
2 Mülakatta belirgin retardasyon  
3 Mülakatta güçlük  
4 Tam stupor hal
9. AJİTASYON
- 0 Yoktur  
1 Ellerle, saçlarla vs. oynama  
2 Elleri oğuşturma, timak yeme, saç çekme, dudakları ısırma
10. PSİŞİK ANKSİYETE
- 0 Yoktur  
1 Söbjektif gerilim ve iritabilite  
2 Önemli meselelerle kaygılanma  
3 Yüz ifadesi ya da konuşma ile beliren ürkek tutum  
4 Soru sorulmadan ifade edilen korkular
11. SOMATİK ANKSİYETE
- 0 Yoktur  
1 Hafif  
2 Orta derecede  
3 Şiddetli  
4 Yaşantısını etkileyici nitelikte
- Anksiyetenin yanısıra görülen fizyolojik belirtiler, Örneğin: Gastro-entestinal-ağız kuruması, gaz, hazımsızlık, diyare, kramplar, geçirme.Kardiyovasküler-palpıtasyon, başağrısı Solunum-hiperventilasyon, iççekme, idrar sıklığı, terleme
12. SOMATİK GASTRO-ENTESTİNAL SEMPTOMLAR
- 0 Yoktur  
1 İştah kaybı mevcuttur, fakat hasta klinik personelin ısrarı olmaksızın yemek yer. Karında ağırlık duyguları  
2 Klinik personelin zorlaması olmaksızın yemek yemede güçlük. Gastro-entestinal semptomlar için medikasyon yahut barsaklar için laksatif veya medikasyon talep eder ya da gereklidir.
13. SOMATİK GENEL SEMPTOMLAR
- 0 Yoktur  
1 Ekstremiteler, sırt veya başta ağırlık duygusu. Sırt ağrısı, başağrısı, kas ağrıları. Enerji kaybı ve kolay yorulma  
2 Herhangi bir belirgin semptom 2 puan ile değerlendirilir.
14. GENİTAL SEMPTOMLAR (Libido kaybı, adet bozuklukları gibi semptomlar)
- 0 Yoktur  
1 Hafif  
2 Şiddetli
15. HYPOKONDRIAZİS
- 0 Yoktur  
1 Evham, kendini dinleme (somatik)  
2 Sağlıkla aşırı ilgilenme  
3 Sık sık şikayetler, yardım talepleri vs.  
4 Hipokondriak yanılığalar
16. KİLO KAYBI
- A. ANAMNEZE GÖRE DEĞERLENDİRME
- 0 Kilo kaybı yok  
1 Muhtemelen mevcut bir hastalıkla ilgili kilo kaybı  
2 Kesin kilo kaybı (hastaya göre)
- B. PSİKİYATRİST TARAFINDAN GERÇEK KİLO DEĞİŞİMLERİ ÖLÇÜLEREK YAPILAN DEĞERLENDİRMELERE GÖRE
- 0 Haftada 1/2 kilodan az kilo kaybı  
1 Haftada 1/2 kilodan fazla kilo kaybı  
2 Haftada 1 kilodan fazla kilo kaybı

17. HASTANIN HASTALIĞININ  
BİLİNCİNDE OLMASI

- 0 Hasta, depresif ve hasta olduğunu kabul eder.  
1 Hastalığını kabul eder ama nedenini kötü diyete, iklim, aşırı çalışmaya, viral enfeksiyonlara, dinlenme ihtiyacına vs. bağlar.  
2 Hastalığını reddeder.

18. GÜNLÜK DEĞİŞKENLİK

Öğleye kadar	Öğleden sonra	
0	0	Yoktur
1	1	Hafif
2	2	Şiddetli

19. DEPERSONALİZASYON VE DEREALİZASYON  
(Örneğin: Gerçek dışı duygular, nihilistik fikirler)

- 0 Yoktur  
1 Hafif  
2 Orta derecede  
3 Şiddetli  
4 Yaşantıyı etkileyici nitelikte

20. PARANOİD SEMPTOMLAR

- 0 Yoktur  
1 Şüpheli  
2 Referans fikirleri  
3 Referans ve perseküsyon yanılgıları

21. OBSESYONEL VE KOMPÜLSİF  
SEMPTOMLAR

- 0 Yoktur  
1 Hafif  
2 Şiddetli

22. ÇARESİZLİK DUYGUSU

- 0 Yoktur  
1 Yalnızca soru üzerine ortaya çıkan subjektif duygular  
2 Hasta çaresizlik duygularını kendiliğinden ifade eder  
3 Koşu gerekl işleri ya da kişisel hijyeni yerine getirmek için zorlama, yol gösterme ve ikna gerektirir  
4 Giyinmek, bakım, yemek yemek veya kişisel hijyen için fizik yardım gerektirir

23. UMUTSUZLUK DUYGUSU

- 0 Yoktur  
1 Arada bir "herşeyin düzeleceğinden" kuşku duyar ama ikna edilebilir  
2 Sürekli olarak umutsuzluk duyar ama ikna çabalarını kabul eder  
3 Cesaretinin kırıldığını, umutsuz ve geleceğe karamsar gözlerle baktığı gibi duygular ifade eder ve bu duygular ikna yoluyla giderilemez  
4 Hiçbir nedeni olmadan ve yersiz olarak "hileşemeyeceği" veya benzeri düşüncelerde ısrar eder.

24. DEĞERSİZLİK DUYGUSU

- Hafif özsaygı kaybından, aşağılık duyguları ve kendini değersiz görme ile değersizlik duygusu yanılgılarına kadar değişir.  
0 Yoktur  
1 Yalnızca soru üzerine değersizlik duygularını (özsaygı kaybı) belirtir  
2 Kendiliğinden değersizlik duygularını (özsaygı kaybı) belirtir  
3 2'den farkı şiddet derecesidir. Hasta, kendiliğinden "bir işe aramadığını", "aşağılık olduğunu" dile getirir  
4 Delüzyon niteliğinde değersizlik düşünceleri –yani "çöp kadar değerim yok" veya benzeri gibi ifadeler.

## **BECK ENVANTERİ**

**YÖNERGE:** Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendil ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun olan ifadeyi bulunuz ve işaretleyiniz.

1. (a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.  
(b) Kendimi üzgün hissediyorum.  
(c) Herzaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.  
(d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. (a) Gelecekte umutsuz değilim.  
(b) Gelecek konusunda umutsuzum.  
(c) Gelecekte beklediğim hiçbirşey yok.  
(d) Benim için bir gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
3. (a) Kendimi başarısız görmüyorum.  
(b) Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.  
(c) Geriye dönüp baktığımda, pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum.  
(d) Kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
4. (a) Herşeyden eskisi kadar doyum alabiliyorum (zevk alabiliyorum).  
(b) Herşeyden eskisi kadar doyum alamıyorum.  
(c) Artık hiçbirşeyden gerçek bir doyum alamıyorum.  
(d) Beni doyan hiçbirşey yok. Herşey çok sıkıcı.
5. (a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.  
(b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.  
(c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.  
(d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. (a) Cezalandırılmışım gibi duygular içinde değilim.  
(b) Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.  
(c) Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.  
(d) Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
7. (a) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.  
(b) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.  
(c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.  
(d) Kendimden nefret ediyorum.
8. (a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.  
(b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.  
(c) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.  
(d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. (a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
(b) Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şey yapamam.  
(c) Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.  
(d) Eğer bir fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10. (a) Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.  
(b) Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.  
(c) Şimdilerde her an ağlıyorum.  
(d) Eskiden ağlayabilirdim. Şimdilerde istesem de ağlayamıyorum.

11. (a) Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.  
(b) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.  
(c) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.  
(d) Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
12. (a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
(b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
(c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
(d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. (a) Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.  
(b) Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.  
(c) Eskisine göre, karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
(d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. (a) Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum.  
(b) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum.  
(c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.  
(d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. (a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
(b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.  
(c) Ne iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.  
(d) Hiç çalışmıyorum.
16. (a) Eskisi kadar kolay ve rahat uyuyabiliyorum.  
(b) Şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.  
(c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.  
(d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. (a) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
(b) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.  
(c) Şimdilerde neredeyse herşeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.  
(d) Artık hiçbirşey yapamıyacak kadar yorgunum.
18. (a) İştahım eskisinden pek farklı değilim.  
(b) İştahım eskisi kadar iyi değil.  
(c) Şimdilerde iştahım epey kötü.  
(d) Artık hiç iştahım yok.
19. (a) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
(b) Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.  
(c) Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.  
(d) Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20. (a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.  
(b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var  
(c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.  
(d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki,artık başka bir şey düşünemiyorum.
21. (a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.  
(b) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
(c) Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.  
(d) Artık cinsellikle hiç bir ilgim kalmadı.

Ek-5

### YAN ETKİ LİSTESİ

	0. G	3. G	11. G	18. G	25. G	32. G	39. G	46. G
1. Ağız kuruluğu								
2. Ağızda kötü tad								
3. Tremor								
4. Kas güçsüzlüğü								
5. Konsantrasyon güçlüğü								
6. Bulanık görme								
7. Baş ağrısı								
8. Baş dönmesi								
9. Nistagmus								
10. Dizartri								
11. Bulantı								
12. Kusma								
13. Diare								
14. Kabızlık								
15. İştah artması								
16. Karın ağrısı								
17. Terleme								
18. Ödem								
19. Poliüri								
20. Pollaküri								
21. Polidipsi								
22. İdrar yapma güçlüğü								
23. Bradikardi								
24. Taşikardi								
25. Hipotansiyon								
26. Başka yan etki								

(0=Yok

1=Var)

Hastanın Adı-Soyadı: .....		Dr. Adı-Soyadı: .....				
Uygulama Tarihi, Saati ve Yeri: .....		.....				
Maddesi No	Derece	5	4	3	2	1
1	Temel Duygudurum	Belirgin yitirilmiş	çarılarmış	şaklıca	resgelli	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
	2.1 -İrriabilite	kenç, dökücü, yırtıcı	kolay öfkelenir	irritabl	irritabl	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
2	Emosyonel Stabilitte	ağlamadan kahkahaya, kabahatden ağlamaya geçişler	aşırı değişken (aşırı duygusal etkilemeler)	değişken	hafifçe değişken	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
	3	Psikomotor aktivite	ajite, ekarte	ponopatimatic	hızlı konuşma aşırı hareketlilik	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
4	Düşünce süreci	çok uzucu	çok uzucu	aşırı hızlı	hızı	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
	5.1-Grandiyöz	delir		fikir		normal sınırlarda (ortalamaya göre)
5	Düşünce	delir		fikir		normal sınırlarda (ortalamaya göre)
	5.2- Diğer (örn. perseküsyon)	anormal (huzursuz, kendinden geçmiş elastisizlik)	belirgin anormal (çok sınırlı)	orta derecede anormal (şen, kuzulu)	hafifçe anormal (çarıl-gururlu)	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
7	Tutum	eliste, egemenlik tutucu	kıbrı, küstah	çürütür, laubali	şemirli, kendine güvenli	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
	8	Konusma ve ses tonu	sürekli konuşma (sesli kusulum)	konuşkan (yüksek sesle)	konuşkan	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
9	Sosyal aktivite	6.1-Kendini kontrol edebilme (alışveriş, mektup, telefon)	çok bozuk, tamamen kontrolsüz	Kendini kısıtlanamama, sınırlanamama	uyarıldığında geçici olarak kendini kontrol edebilir	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
		6.2-Aktivite alanı	çok fazla belirgin dinamik	her an birşeyler yapar	orta derecede fazla, herşey her zaman birşeyler yapar	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
	6.3-Mücadelecilik	zorlayıcı, isteyici	başkasını zorlama eğiliminde	başkasının işine burnunu sokan	ışgüzar	normal sınırlarda (ortalamaya göre)
10	Hastalığına İlgili	çok			var	
11	1. Uykuyla daırmada bozululuk	şiddetli		hafif		yok
	2. Dilsiz uyumama (uykunun bütünlüğünde bozulma)					
Somatik	3. Erken uyanma					
	4. Uyanmada zorluk					
Yakımlar	6. Rüya görme					
	6. Bes ağız, başta ağızlık hissi					
Somatik	7. Halsizlik					
	8. İştahsızlık					
	9. Susuzluk hissi					
	10. Kabızlık					
	11. Sık dışkılama					
	12. Sık kıtır çıkma					
	13. Libidoda azalma					
	14. Menstrüel bozululuk					
	15. Diurnal değişkenlik					
	Sabah canlılığı					
	Akşam canlılığı					



Ek-7

### CPRG SEMPTOM GRUPLARI

Semptom	CPRG Hekim Formu
1. Temel duygudurum	1
2. Emosyonel stabilite	2-1, 2-2
3. Psikomotor aktivite	3, 9-1, 9-2
4. Düşünce süreci	4, 5-1, 5-2
5. Yüz görünümü-tutum	6, 7
6. Konuşma ve ses tonu	8
7. İlgörü-etkileşim	9-3, 10
8. Uyku-libido	11-1, 11-2, 11-3, 11-4, 11-5, 11-13

Ek-8

Mani Belirti Listesi
1. Elave duygudurum
2. Ekspansif duygudurum
3. İrritabl duygudurum
4. Affektif labilite
5. Özgüvende artma-grandiyözite
6. Grandiyöz delir
7. Azalmış uyku gereksinimi
8. Konuşma niceliğinde artma
9. Fikir uçuşması
10. Distraktibilite
11. Psikomotor aktivitede artma
12. Amaca yönelik etkinliklerde artma: Genel
13. Seksüel
14. İş
15. Başka (.....)
16. Zevk verici etkinliklerde sonucu dikkate almaksızın artma: Genel
17. Seksüel
18. Alışveriş, bol para harcama
19. Uygunsuz aşırılıkta iş projeleri
20. Başka (.....)
21. Paranoid-persekütif düşünceler
22. Paranoid-persekütif delir
23. Referans düşünceleri
24. Referans deliri
25. Halüsinasyonlar
26. Hasta olduğunu yadsıma
27. Başka (.....)

(0=Yok

1=Var)