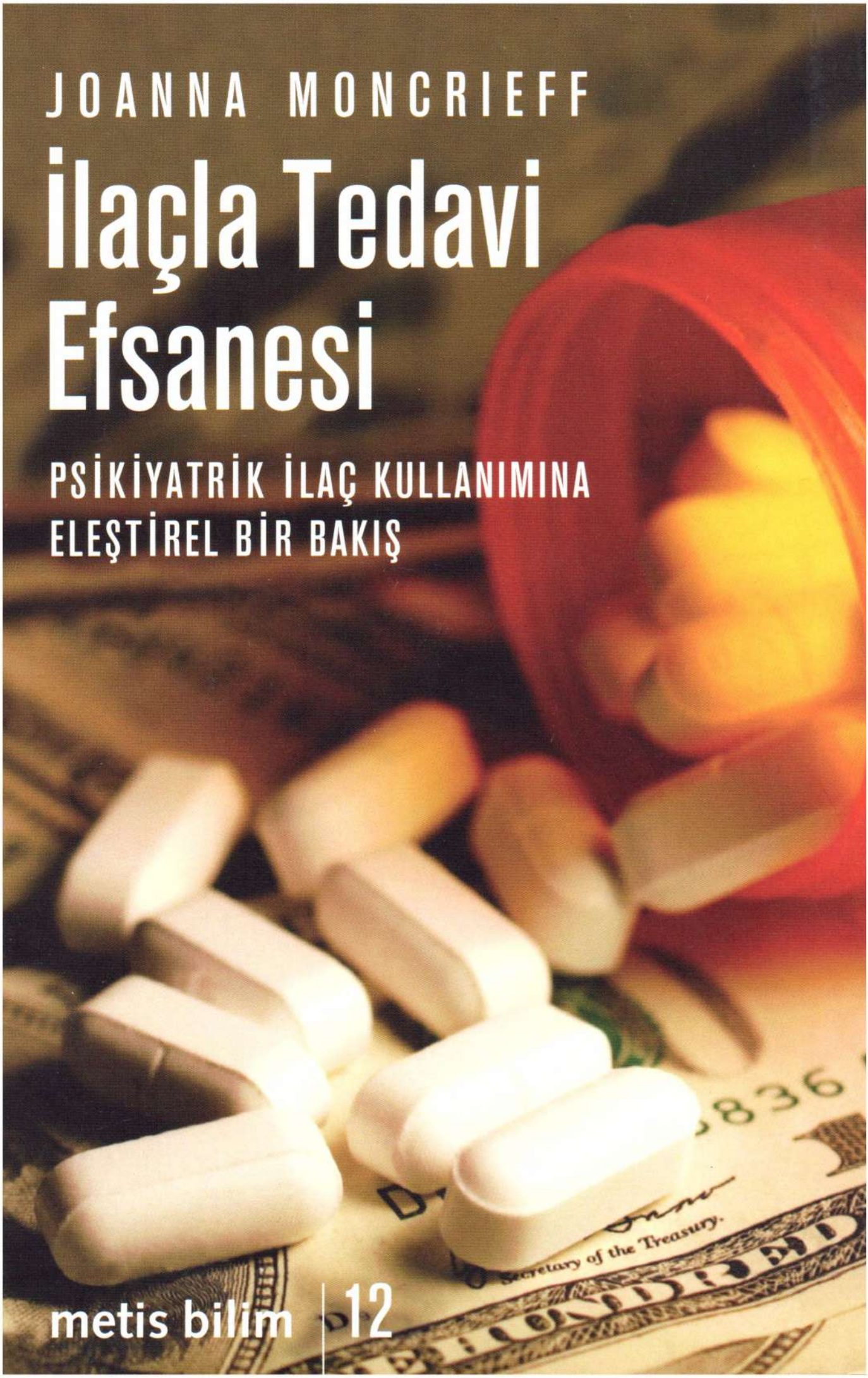

JOANNA MONCRIEFF
İlaçla Tedavi Efsanesi
PSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMINA ELEŞTİREL BİR BAKIŞ
Secretary of the Treasury.
metis bilim | 12

metis bilim | 12

Yazarının ifadesiyle bu kitap, "bir efsanenin yaratılışını ve gerçekliğin doğru bir tasviriymiş gibi nasıl kabul gördüğünü" anlatıyor. Söz konusu efsane, psikiyatrik ilaçların ruhsal bozukluk ve rahatsızlıkların temelinde yatan biyolojik aksaklıkları düzelttiği fikridir. Psikofarmokoloji alanının en saygın isimlerinden Joanne Moncrieff, yaptığı kapsamlı araştırmalara dayanarak bu efsanenin temelsiz olduğunu gösteriyor ve özellikle de uzun süreli psikiyatrik ilaç tedavisinin zararlı etkileri konusunda bizleri uyarıyor.

Peki bu efsaneden çıkar sağlayanlar kim? Çok sayıda araştırma ve deneyin yanı sıra psikiyatri mesleğinin tarihine de değinen yazar, bu efsanenin sadece ilaç firmalarına değil, bilimsel ve tıbbi bir görünüm kazandırdığı psikiyatri mesleğine, toplumsal kontrol mekanizmasına ve devlet ekonomisine de yaradığını savunuyor. Psikiyatrik ilaç kullanımının hızla yaygınlaştığına dikkat çeken Moncrieff, bizi her türlü ruhsal sorunu ilaçlarla çözmeye teşvik eden mevcut anlayışa alternatif olarak sunduğu yaklaşımı şöyle tarif ediyor:

"Bu yaklaşım psikiyatrik ilaçların mütevazı ve geçici faydalarını nesnel olarak değerlendirir ve zararlı etkilerini açıkça ortaya koyar. Sözde bilimsel yanıltmacalara başvurmadan, ilaçların iyi gelip gelmediği kararını insanların kendilerine bırakır. Tıbbi terimlerle maskelenen gerçeği, psikiyatrik ilaçların mucizevi şifalar değil normal beyin faaliyetlerini bozan psikoaktif maddeler olduğu gerçeğini gözler önüne serer. Ve nihayet, zorla verilen ilaçların bir tür kimyasal tahakküm olduğunu göstererek, psikiyatrik rahatsızlıklara daha dürüst ve insancıl bir müdahaleyi teşvik eder."

Metis Bilim

Metis Yayınları
www.metiskitap.com

JOANNA MONCRIEFF

İlaçla Tedavi Efsanesi

İngiliz psikiyatrist, akademisyen, farmakolog. Tıp öğrenimini 1989 yılında Newcastle Üniversitesi'nde tamamladıktan sonra Londra' daki St George Hastanesi'nde psikiyatri eğitimi aldı. 2001'de Londra Üniversitesi'nde sosyal psikiyatri alanında ders vermeye başladı. Araştırmalarında psikiyatrik ilaçların neden olduğu sorunlara ve bu sorunların giderilmesi için benimsenebilecek alternatif yaklaşımlara odaklanan Moncrieff, bu konuda pek çok makale ve meta-analiz çalışması yayımlamıştır. Kuzeydoğu Londra Ruh Sağlığı Vakfı'nda fahri psikiyatri danışmanı olarak hizmet veren Moncrieff, psikiyatrideki hâkim yaklaşımları sorgulayan Critical Psychiatry Network'ün de (Eleştirel Psikiyatri Ağı) eşbaşkanıdır. Moncrieff'in *A Straight Talking Introduction to Psychiatric Drugs* (2009) adlı bir kitabı daha bulunmaktadır.

Metis Yayınları
İpek Sokak 5, 34433 Beyoğlu, İstanbul
e-posta: info@metiskitap.com
www.metiskitap.com
Yayınevi Sertifika No: 10726

İlaçla Tedavi Efsanesi
Psikiyatrik İlaç Kullanımına
Eleştirel Bir Bakış
Joanna Moncrieff

İngilizce Basımı:
The Myth of the Chemical Cure
A Critique of Psychiatric Drug Treatment
Palgrave Macmillan, 2009 (2008), genişletilmiş basım

© Joanna Moncrieff, 2008, 2009
© Metis Yayınlan, 2009, 2017
Çeviri Eser © Tevfik Alıcı, 2009

İngilizcede ilk kez Macmillan Publishers Limited
yayın grubuna bağlı Palgrave Macmillan tarafından
Joanna Moncrieff, The Myth of Chemical Cure başlığıyla
yayımlanmış olan eserin Türkçesi Palgrave Macmillan
lisansı ile çevrilmiş ve yayımlanmıştır. Yazar, bu eserin
yazarı sıfatına ilişkin haklarını saklı tutmaktadır.

İlk Basım: Şubat 2010
İkinci Basım: Ocak 2018

Yayıma Hazırlayan: Özde Duygu Gürkan
Kapak Tasarımı: Emine Bora

Dizgi ve Baskı Öncesi Hazırlık: Metis Yayıncılık Ltd.
Baskı ve Cilt: Yaylacık Matbaacılık Ltd.
Fatih Sanayi Sitesi No. 12/197 Topkapı, İstanbul
Matbaa Sertifika No: 11931

ISBN-13: 978-975-342-755-5

Eserin bütünüyle ya da kısmen fotokopisinin çekilmesi, mekanik ya da elektronik araçlarla çoğaltılması, kopyalanarak internette ya da herhangi bir veri saklama cihazında bulundurulması, 5846 Sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu'nun hükümlerine aykırıdır ve hak sahiplerinin maddi ve manevi haklarının çiğnenmesi anlamına geldiği için suç oluşturmaktadır.

JOANNA MONCRIEFF

İlaçla Tedavi Efsanesi

PSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMINA ELEŞTİREL BİR BAKIŞ

Çeviren:
Tevfik Alıcı

metis

Martin ve Ann Moncrieff'e
– muhteşem ebeveynler oldukları için.

İçindekiler

Teşekkür 9

Terminoloji Hakkında Birkaç Söz 11

1 **Psikiyatride İlaç Etkisinin Hastalık-Merkezli Modeli** 13

2 **Alternatif İlaç-Merkezli İlaç Modeli** 28

3 **Fiziksel Tedaviler ve Hastalık-Merkezli Model** 43

4 **Yeni İlaçlar ve Çıkar Gruplarının Etkileri** 61

5 **"Antipsikotik" Fikrinin Doğuşu** 86

6 **Nöroleptikler Etkili ve Özgül müdür? Delillerin Değerlendirilmesi** 101

7 **Nöroleptikler Gerçekten Ne Yapar? İlaç-Merkezli Yaklaşımla Yeniden Değerlendirme** 129

8 **"Antidepresan" Kavramının Ortaya Çıkışı** 150

9 "Antidepresan" Diye Bir Şey Var mıdır? Delillerin Gözden Geçirilmesi 171

10 Antidepresanlar Gerçekten Ne Yapar? 196

11 Manik Depresyona Özel İlaç Fikri 212

12 Lityum ve "Duygudurum Düzenleyicilerin" Etkileri 228

13 Stimülan İlaçlar ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu 248

14 Psikiyatride Demokratik İlaç Tedavisi: İlaç-Merkezli Yaklaşım 272

15 İlaçla Tedavi Efsanesi 286

Kaynaklar 297

Teşekkür

BU KİTAPTA sunduğum görüşlerin oluşmasına yıllar içerisinde pek çok insan katkıda bulundu. Özellikle David Cohen, David Healy ve Peter Breggin'e teşekkür etmek istiyorum. Yıllar boyunca çeşitli konferans ve toplantılarda benimle bu konuları tartışan klinisyenlere, akademisyenlere, akıl sağlığı uzmanlarına, asistanlara ve deneyimli psikiyatristlere de minettarım. Fikirlerimi geliştirip bu kitabı yazmak için ihtiyaç duyduğum zamanı bana tanıyan bölüm başkanımız Paul Bebbington'a teşekkürlerimi sunuyorum. Tarihi bilgilerin araştırılmasında beni maddi olarak destekleyen Wellcome Trust'a; danışmanım Virginia Berridge'e; Londra Hijyen ve Tropikal Tıp Okulu Halk Sağlığı ve Tarih Merkezi'nin tüm üyelerine yardım ve konukseverlikleri için müteşekkirim. Yayımlanmadan önce tüm kitabı gözden geçirdiği için Duncan Double'a ve bazı bölümlerini gözden geçirdikleri için Paul Higgs ile Martin Moncrieff'e teşekkür ediyorum. Eleştirel Psikiyatri Ağı'nın tüm üyelerine ve özellikle bu projenin çeşitli aşamalarında yorumlarıyla katkı sağlayan Phil Thomas'a teşekkürlerimi sunuyorum. Aubrey Kütüphanesi çalışanlarından Maureen Rouse ve Christine Stephens olmadan bu kitap için gerekli olan araştırmaları yapamazdım, her ikisine de minnettarım. İdari desteği ve teşviki için ayrıca Michelle Blythe'ye teşekkür ediyorum. İlaç araştırmaları ve endüstri faaliyetlerindeki son gelişmeler konusunda beni bilgilendiren Vera Sharav'ı da atlayamam elbette. Araştırma izinlerimde yerime bakan çalışma arkadaşlarım Dinesh Kumar ve Andreas Fonseca'ya da müteşekkirim. Kariyerime ve düşüncelerime farklı yollarla katkıda bulunmuş olan Robin Murray, Colin Drummond, Simon Wessely, Graham Scambler, Peter Tyrer ve Bob Clarke'a teşekkürlerimi sunuyorum. Annem, babam, kız kardeşlerim, erkek kardeşim, eşim ve çocuklarımdan oluşan ailem

destek ve hoşgörülerini benden esirgemediler. Son olarak Woodside Villa'da çalışan herkese çalışmaları ve gösterdikleri sabır için teşekkür etmek istiyorum.

Bu kitapta alıntılanan veya kullanılan eserlerin hak sahiplerine ulaşmak için her türlü çabayı sarf ettik. İstemeden gözden kaçanlar olmuşsa, yayıncılarımız ilk fırsatta gereğini yerine getirmekten mutlu olacaklardır.

Terminoloji Hakkında Birkaç Söz

BU KİTAPTAKİ bazı terimleri tasvip etmediğim halde kullanmak zorunda kaldım, zira bu yaygın terimlerin alternatifi ya mevcut değil ya da çoğu kimse tarafından bilinmiyor. Çok fazla tırnak işaretinin okumayı zorlaştıracağı endişesiyle bu terimleri her zaman tırnak içine almadım. Örneğin, "akıl hastalığı" terimini kullanmakla birlikte, psikiyatrik sorunların hastalık tanımına uymadığını düşünüyorum. Bu terimden olabildiğince kaçınabilmek için psikiyatrik durumlar, sorunlar, bozukluklar ya da rahatsızlıklar gibi sözcükler kullandım, ama bu sözcüklerin hiçbiri psikiyatrinin uğraştığı sorunlar yelpazesini tam olarak kapsamıyor. Psikiyatrik hizmetlerden yararlanan insanlar için zaman zaman "hasta" terimini kullandım çünkü en azından "psikiyatrik hizmet kullanıcısı" ya da "müşteri" gibi eğreti tabirlerden daha iyi bir alternatif gibi görünüyor; ancak bu, sözcüğün tüm içerimlerini kabul ettiğim anlamına gelmemeli. Son olarak, bu kitabın mesajıyla çelişmesine rağmen bazı ilaçların özgül tedavi iması taşıyan adlarını –yine alternatif yokluğundan ötürü– kullanmak zorunda kaldım. Örneğin "antidepresan" terimini kullandım çünkü bu ilaçlar için tayin edilmiş başka bir sözcük mevcut değil.

1

Psikiyatride İlaç Etkisinin Hastalık-Merkezli Modeli

Psikiyatrik İlaçlara İlişkin Bazı Kavramlar ve Yanlış Kavramalar

DAHA ÖNCE delilik, çılgınlık ya da nevroz olarak bilinen sorunların, 1960'lardan bu yana "akıl hastalıkları" olarak adlandırıldığı ve bu hastalıkların ilaçlarla tedavi edilebileceği fikrinin geçerli olduğu bir zamanda yaşıyoruz. Burada "tedavi" ile demek istediğim, ilaçların hastalık belirtilerini ortaya çıkaran patolojik mekanizmaları düzelterek bu belirtileri ortadan kaldırdığı fikridir. Son yıllarda bu fikir hızla psikiyatrinin dışına taşmış, insanlar, kendilerini yetersiz buldukları her türlü durumda ilaçları bir çare gibi görmeye başlamıştır. Bu durumlar depresyon, distimik bozukluk, anksiyete, sosyal fobi, madde kullanımı, takıntılı alışveriş yapma, âdet dönemi keyifsizliği gibi tanıları içermekte ve bu tanıların tedavisi için ilaçlar yazılmaktadır. Psikiyatrik ilaçların belli akıl hastalıklarına ve belli belirti gruplarına yönelik özgül tedaviler olarak algılanmasının kısa tarihi ve bu algılamanın ne kadar doğru olduğu, bu kitabın konusunu oluşturmaktadır.

Geçmişte kullanılan psikiyatrik tedavi yöntemlerine temel oluşturan kuram ve fikirlerle, günümüzde kullanılanlara temel oluşturanlar arasında aslında gerçek bir ayrım olmadığını; insülin koma terapisi, elektroşok terapisi (ECT), radikal cerrahi, cinsiyet hormonu terapisi gibi pek çok garip müdahale biçiminin ortaya çıkmasında ve kabul görmesinde etkin olan bir gereksinimin, yani psikiyatrik durumların tedavi edilebileceği inancına duyulan gereksinimin,

bugün psikiyatrik ilaçların ortaya çıkmasında ve kabul görmesinde en güçlü etken olduğunu savunacağım. Modern ilaç uygulamalarının özgül rahatsızlıklar için özgül tedaviler sağladığına inanmanın, insülin koma terapisinin şizofreni için etkin ve özgül bir tedavi yöntemi olduğuna inanmak kadar yanlış olduğunu ileri süreceğim. Bunu söylemek, psikiyatrik ilaçların hiçbir zaman işe yaramadığı anlamına gelmemelidir; bu kitapta aynı zamanda bu ilaçların ne zaman yararlı olabileceklerini belirlemeye yönelik bir çerçeve geliştirmeye çalışacağım. Fakat modern psikiyatrik ilaçların geçmişini daha önce kullanılmış olan psikiyatrik uygulamaların bir devamı olarak değerlendirince ilaçların yararı konusunda ihtiyatlı bir tavır takınmak gerektiği ortaya çıkacaktır. Psikiyatristlerin iyileştirmek adına hastalarını ne kadar aşağılayıcı, istilacı, zararlı ve hatta ölümcül işlemlere maruz bıraktıklarını ve bu işlemlerin gerçek niteliğini görmezden gelmeye ne kadar eğilimli olduklarını görmek için yalnızca yakın geçmişe bakmamız yeterlidir (Braslow 1997).

Psikiyatride İlaçla Tedavinin Yeri

İlaçlar günümüz psikiyatrisinde son derece merkezi bir rol oynar. Psikiyatri hastaneleri ve topluma yönelik akıl sağlığı çalışmaları çoğunlukla ilaç tedavisi ritüelleri etrafında döner. İngiltere'nin psikiyatri hastanelerinde yapılan bir tarama çalışması, yatan hastaların %98-100'ünün ilaç tedavisi gördüğünü ve bunların çoğunun birden fazla ilaç aldığını göstermektedir (Akıl Sağlığı Komisyonu 2007). İlaçlar, tıpkı 1940 ve 50'lerdeki elektroşok terapisi ve diğer fiziksel müdahaleler gibi, günümüz hastane hayatının odak noktası haline gelmiştir (Braslow 1997). Hastanede geçirilen günler, hastaların kendilerine ilaç verilen pencerelerin önünde uslu uslu sıraya girdikleri "ilaç saatleri" ile bölünür. Bir de bazı hastaların zorla zaptedilip iğneyle ilaç verildiği durumlar vardır. Hastane çalışanları enerji ve zamanlarının çoğunu hastalara verilen ilaçların doğru ilaç olup olmadığını ve hastaların bu ilaçları düzenli bir biçimde alıp almadığını tartışarak harcarlar. Doktorlar koğuşları gezerken ilaçların dozları artırılır, menüye yeni ilaçlar eklenir. İlaçların dozunun azaltıldığı ya da bırakıldığı nadirdir, ama başka ilaca geçmeden bir ilaca neredeyse hiçbir zaman son verilmez. Benzer şekilde, psikiyatrik servis-

lere dışarıdan tedaviye gelen hastaların %90'ından fazlasına ilaç yazılır (Akıl Sağlığı Komisyonu 2007). İlaç uygulamaları bu hastalarla doktorları arasındaki ilişkide yine merkezi bir rol oynar. Halk sağlığında çalışan psikiyatri hemşirelerinin başlıca görevlerinden biri "depot" uygulamalarıdır (uzun süre etki gösteren psikiyatrik ilaçların kaslara enjekte edilmesi); bütün çalışanların en büyük kaygısı hastaların ilaçlar konusunda itaatkâr davranıp davranmadıklarıdır. Herhangi bir sorunla karşılaşıldığında, ortada hiçbir delil olmasa bile, akla gelen ilk neden hastanın ilacını almamış olabileceğidir.

1990'lardan sonra psikiyatrik ilaçlar hastalara çok daha fazla yazılmaya ve halk tarafından daha iyi tanınmaya başlamıştır. Prozac ve Ritalin gibi ilaçlardan her evde söz edilir olmuş ve bu ilaçları konu alan kitaplar çoksatanlar arasına girmiştir. Bu durumun bir nedeni, ilaç tüketiminde genel olarak gözlenen artıştır: İngiltere'de 1988 ile 2001 yılları arasında hastalara yazılan ilaçlar %56 oranında artmıştır. Ancak psikotropik ilaçların bu genel artışa katkısı diğerlerinden çok daha fazla olmuştur: 1990 ile 2000 yılları arasında yazılan antidepresanlar %243 oranında artmıştır (Ulusal Klinik Uzmanlık Kurumu 2004). İlaçlara ödenen paralar daha da fazla artmıştır, çünkü yazılan ilaçlardaki artışlar genellikle daha yeni ve daha pahalı psikiyatrik ilaçlar için gerçekleşmiştir. 1991 ile 2002 yılları arasında İngiltere'de antidepresanlara ödenen paralar %700 artmıştır. ABD'de 1997 ile 2004 arasında psikoterapötik ilaçlar için yapılan harcamalar 2,5 kat artmıştır. Satınalım sayısı %72, satın alan insan sayısı %55 oranında artmıştır (Stagnitti 2007). Antidepresanlar 2001 yılının en çok yazılan ilaç grubu olmuş, daha sonraki yıllarda antipsikotik, anti-anksiyete ve stimülanlarla birlikte listenin başlarında yer almaya devam etmiştir (Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü 2002). Bu türden ilaçların tüketim dağılımı da değişmiştir. Bir zamanların çoksatan psikotropik ilaçları olan Valium ve Librium gibi benzodiazepinlerin kullanımı azalmış, antidepresanların, antipsikotiklerin ve stimülanların kullanımı artmıştır (Pincus ve diğ. 1998). Bununla birlikte ABD'de daha geçen yıl yapılan bir tarama çalışması, diğer türden ilaçların yanı sıra, sedatifler, anksiyolitikler ve hipnotiklerin de daha fazla kullanıldığını göstermektedir (Stagnitti 2007). Ayrıca, en çarpıcı artışlar gençler ve çocuklarda gözlenmektedir (Cohen ve diğ. 2001).

İlaç kullanımında gözlenen bu enflasyon, öncelikle depresyon ve psikoz gibi iyi tanımlanmış hastalıkların sınırlarının genişletilmesiyle ortaya çıkmıştır. İkinci olarak, panik bozukluğu ve sosyal fobi gibi daha az bilinen tanılar yaygınlaştırılmış; üçüncü olarak ise, madde kullanımı ve kişilik bozuklukları gibi, ilaçların daha önceden işe yaramadığı düşünülen alanlara da girilmeye başlamıştır. Bir taraftan da ilaç tedavisinin şiddetli akıl hastalıkları için uzun süre gerekli olduğu vurgulanmıştır. Günümüzde şizofreni ve manik depresyon gibi başlıca psikiyatrik bozukluklarda ilaç tedavisinin ömür boyu sürmesi önerilmektedir. Depresyon gibi daha hafif durumlarda bile, belirtiler ortadan kalktıktan sonra en az altı ay boyunca ilaç tedavisinin sürmesi önerilmektedir (Kraliyet Psikiyatristler Birliği 2007).

Bugün kullanılan ilaçların neredeyse tümü 1950'lerden sonra psikiyatriye dahil edilmiştir. Ondan önce her ne kadar barbitüratlar, sedatifler ve daha az kullanılan stimülanlarla ilaç tedavisi yaygın olsa da bu konunun pek üzerinde durulmazdı, çünkü ilaç etkilerinin özgül ve hedefe yönelik olmadığı düşünülür ve ilaçlar genellikle hastayı kontrol altında tutmak amacıyla kullanılırdı (Braslow 1997). Ancak, 1950'lerden sonra psikiyatrik ilaçlar ilgi toplamaya başlamıştır. İlaç tedavisi, üzerinde bile durulmayan önemsiz bir uygulama olmaktan çıkıp, psikiyatriyi gerçekten bilimsel hale getirdiği düşünülen heyecan verici bir alana dönüşmüştür (Moncrieff 1999). Bu dönüşüm kısmen, ilaçların ne yaptığına ilişkin kuramların metamorfoz geçirmesiyle gerçekleşmiştir. Eskiden daha genel ve kaba etkiler gösteren ama yararlı maddeler gibi görülen ilaçlar, zamanla, özgül hastalıklara yönelik özgül müdahaleler olarak görülmeye başlamışlardır. Kısacası, hastalığın temel mekanizmasını onaran "şifalara" dönüşmüşlerdir.

İlaç Etkisinin Hastalık-Merkezli Modeli

Psikiyatride ilaçların bu kadar önemli olmasına ve her yerde kullanılmasına karşın, nasıl çalıştıkları ve ne yaptıklarına ilişkin yaygın görüşlerin altında yatan kuramsal varsayımlar yeterince sorgulanmamıştır. Belli bir anlayış, alternatif açıklamaların olabileceği hiç düşünülmeden, öylece kabul edilmiştir. Bu kitabın en temel konusu

da zaten bu durumun neden böyle olduğudur. Ancak, önce, kabul gören bu anlayışın ne olduğunu anlamaya çalışalım.

Psikotropik ilaçların etkilerine ilişkin günümüzde geçerli olan görüşü, "hastalık-merkezli model" olarak adlandırdım ve bu modelin özelliklerini Tablo 1.1'de listeledim (Moncrieff ve Cohen 2005). Bu görüş, ilaçların, hastalığın temelinde yatan fiziksel süreçler üzerinde etki gösterdiği fikrine dayanmaktadır. İlaçlar bu bozuk işleyişleri tersine çevirerek bedeni daha normal bir biyolojik işleyişe kavuşturmaktadır. İlaçların etki mekanizmaları konusunda az karşılaşılan günümüz tartışmalarından birinde, önde gelen iki Amerikalı psikiyatristin söylediği gibi, "farmakoterapötik etkenler, klinik olarak yararlı etkilerini ancak anormal sinir sistemleri üzerinde gösterirler" ve bu etkiler "anormal patofizyolojik durumları ortadan kaldırır ya da bu durumlara karşı koyarlar" (Hyman ve Nestler 1996, 1997; alıntı 1997: 440).

Hastalık-merkezli modelin birbirleriyle ilişkili iki boyutu bulunmaktadır. Birincisine göre ilaçlar şizofreni gibi hastalık ya da patolojik durumların nedenleri üzerinde etki göstermektedir. Diğerine göreyse ilaçlar, belirli bir belirti kümesine yol açan patolojik meka-

Tablo 1.1 İlaçların etki mekanizmasına ilişkin alternatif modeller

Hastalık-merkezli model	İlaç-merkezli model
İlaçlar anormal beyin durumunu düzeltir.	İlaçlar anormal beyin durumları yaratır.
İlaçların terapötik etkileri, altta yattığı varsayılan hastalık patolojisi üzerindeki etkilerine dayanır.	Terapötik etkiler ilaçla ortaya çıkan anormal beyin durumlarının davranışsal ve duygusal sorunlar üzerindeki etkisine dayanır.
İlaç etkileri hastalarda ve sağlıklı gönüllüler üzerinde farklı olabilir.	Etkiler değişmez.
İlaç çalışmalarında elde edilen veriler, ilaçların hastalık ve belirtiler üzerindeki etkilerinden oluşur.	Veriler, ilaç alımı sonucu ortaya çıkan genel durum ve bunun davranış ve deneyimle etkileşimidir.
Paradigma: diyabet için insülin.	Paradigma: sosyal fobiyi / sosyal kaygıyı gidermek için alınan alkol.

nizmanın kendisi üzerinde etki göstermektedir. Örneğin bu modelin daha önce geçerli olan versiyonuna göre nöroleptik ilaçlar "genel anlamda antişizofreniktir" (Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü 1964). Daha yakın zamanlarda söz alan yorumcular ise, bu ilaçların psikotik belirtilerin özgül temellerini hedeflediklerini, ancak hastalığın nedenlerini hedeflemediklerini ileri sürmektedir. Örneğin, antipsikotiklerin, akut psikoz belirtilerine yol açtığı düşünülen dopamin dengesizliğini düzelttiği, ancak bu dengesizliği ortaya çıkaran nedenleri etkilemediği düşünülmektedir (Kapur 2003).

Açıkça ortaya konmadığı için hastalık-merkezli modelin varlığını ancak psikiyatrik ilaçların nasıl tarif edildiğinden ya da araştırıldığından anlamak zorundayız. Örneğin, ilaçların tedavi ettikleri düşünülen hastalıklara göre adlandırılması ve sınıflandırılması hastalık-merkezli ilaç modelini yansıtmaktadır. Nitekim bu modelde "antipsikotiklerin" özel olarak psikozun temelinde yatan patoloji üzerinde etki gösterdiği düşünülmekte; "antidepresanların" depresyonun patolojisi üzerinde, "anksiyolitiklerin" anksiyetenin temelinde yatan patoloji üzerinde, "antimanik" ilaçların mani patolojisi üzerinde, lityum ve diğer "duygudurum düzenleyicilerin" anormal duygudurumların patolojik temelleri üzerinde, "hipnotiklerin" ise, adı üzerinde, uyku bozukluklarına ilişkin mekanizmalar üzerinde etki gösterdiği düşünülmektedir. Hatta "tedaviye dirençli şizofreni" gibi tek bir hastalık için, yalnızca bu hastalığa özgü olduğu düşünülen klozapin ilacı bulunmaktadır. Psikiyatri ve psikofarmakoloji ders kitaplarında ilaçların tanıtımı bu sisteme göre yapılmaktadır; ilaçlar, kimyasal yapılarına ya da fizyolojik etkilerine göre değil, iyileştirdikleri varsayılan hastalıklara göre sınıflandırılmaktadır. Gerçekte ise ilaçların sınıflandırılması biraz daha karmaşıktır. Stimülanlar gibi fizyolojik etki profillerine göre adlandırılan ilaçlar bulunmaktadır, ama bunlar bile şimdilerde genellikle "dikkat eksikliği" ilaçları olarak görülmektedir. Uykusuzluk için önerilen ilaçlar "hipnotikler" olarak bilinmektedir, ancak bu ilaçların çoğu aslında benzodiazepinlerdir. Benzodiazepinler ise "anksiyolitikler" olarak da sınıflandırılmaktadır. Hiç kimse bu ilaçların uykusuzluğa yol açan fiziksel süreçleri tersine çevirdiğini düşünmediği halde, temel kural yine de, ilaçları iyileştirdikleri düşünülen hastalık ya da belirtilere göre sınıflandırmaktır.

Hastalık-merkezli model, aynı zamanda, ilaçlar tarafından ortaya çıkarılan etki ya da durumların betimlenmesindeki yetersizlikte kendini göstermektedir. Bir başka deyişle, bir sonraki bölümde ele alacağımız ilaç-merkezli modelin yeterince tartışılmamış olması, ilaçların işleyişi konusunda hastalık-merkezli anlayışın hâkim oluşunun bir sonucudur. Örneğin farklı türden antidepresanların yol açtığı etkileri ayrı ayrı betimleme gereği duyulmadığından, bu etkilerin varlığı tanınmamakta ve farklı sıkıntılarla doktora başvuran insanlarda ne gibi sorunlara yol açacakları hiç düşünülmemektedir. Sonuç olarak antidepresanlar tarafından ortaya çıkarıldığı düşünülen "iyileşme" ya da herhangi bir "tepki", bu ilaçların varsayılan hastalık süreçleri üzerindeki etkilerine bağlanmaktadır. Benzer şekilde, ikinci kuşaktan nöroleptiklere özgü etki ya da durumlar yeterince betimlenmediği sürece, bu ilaçları kullanmanın hastalık süreçlerini geri çevirdikleri fikrinden başka gerekçesi kalmamaktadır.

Hastalık-merkezli model, aynı zamanda, ilaçların etkinliğinin ölçüldüğü araştırmalar için kavramsal bir zemin sağlamaktadır. Randomize (rasgele) kontrollü çalışmalarda (RKÇ) ilaçların ne kadar etkili olduğuna, hastaların belirti ölçeklerinde aldıkları puanlara göre karar verilmektedir. Bu ölçeklerin hastalığa temel oluşturan süreçlerin görünen belirtilerini ölçtüğü varsayılmaktadır. Çok tehlikeli ya da nahoş olmadığı sürece ilaçların yol açtığı bütün diğer etkiler, "yan etki" olarak gözardı edilmektedir. Hayvan deneyleri de, benzer şekilde, hastalıkların hayvan modelleri oluşturulduktan sonra, bu modellerde insanlarda psikiyatrik belirtilere eşdeğer olduğu varsayılan davranışlar ölçülerek yapılmaktadır. Psikiyatrik araştırmanın geçerliliği konusunda daha pek çok kuşku bulunmakla birlikte, burada vurgulamak istediğim gerçek şu ki, psikiyatrik ilaç araştırmaları tümüyle bu ilaçların anormal biyolojik süreçlerin belirtilerini etkilediği varsayımına dayanmaktadır.

Hastalık-merkezli model genel tıptan alınmış bir modeldir ve psikiyatrik ilaçların aksine, genel tıpta kullanılan ilaçların pek çoğunun etkisi bu modelle doğru olarak açıklanabilmektedir. Modelin özü, Paul Ehrlich adında bir araştırmacının 19. yüzyılın sonlarında ortaya attığı "mucize ilaç" (*magic bullet*) kavramında ifade bulmaktadır. Ehrlich başlangıçta tetanoz ve kuşpalazı gibi bulaşıcı hastalıklara karşı antitoksin geliştirmek için uğraşmış, ancak daha sonra

frengi için arsenik tipi ilaç tedavisi geliştirmiştir. "Mucize ilaç" kavramını, yalnızca hastalığa yol açan organizmayı etkileyen, ama vücudun kalan kısmında hiçbir etkisi olmayan bir ilaç için kullanmıştır. Aslında mikrobik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar bile bu ideal haliyle gerçekten mucize ilaç sayılmamalıdır; çünkü etkisi tümüyle hastalığı ortaya çıkaran temel süreçlerle sınırlı tıbbi bir ilaç bulunmamaktadır. Yine de bu kavram, modern ilaç uygulamalarının tek tek hastalıklara özgü patolojik süreçleri hedefleyen hastalık-merkezli tedaviler olduğunu göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Genel kanıyı temsil eden psikiyatristlere göre en uygun model, diyabet hastalığı için kullanılan insülin tedavisidir. İnsülin, diyabet hastalığına yol açtığı bilinen glikoz ayarlarındaki bozulmaların düzenlenmesinde yardımcı olmaktadır. Diyabet hastalığının gerçek biyolojik nedeni olan pankreasın yetersiz çalışmasını değil, bunun sonucu olarak ortaya çıkan ve hastalığın görünen belirtilerine yol açan insülin yetersizliğini hedeflemektedir. Hastalık, en temel patolojiden gözle görülür belirtilere kadar uzanan bir süreç olarak düşünüldüğünde, insülinin bu sürecin yalnızca bir aşamasında etkili olduğu, aslında temel patolojiye dokunmadığı anlaşılır. Pek çok ilacın işleyişi benzer şekilde anlaşılabilir. Antianjinal ilaçlar, anjinileri üreten patofizyolojik süreçler üzerinde; bronkodilatörler ise hava kanallarının tıkanmasına yol açan fizyolojik süreçler üzerinde etki gösterirler. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidler, inflamatuvara yol açan süreçlerin farklı aşamaları üzerinde gösterdikleri etkilerle, fazla çalışan bu süreçleri kontrol altına alarak bedeni normal işleyişine kavuştururlar. Ağrı kesici ilaçların işleyişleri de benzer şekilde ağrıya yol açan süreçlerin farklı aşamalarında gösterdikleri etkilerle anlaşılır. Opiyatlar, sinirler üzerinden ağrıyı beyne taşıyan ağrı uyarıcılarını engellerken, aspirin gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ağrı ve inflamatuvar tepkilerin ortaya çıkmasında etkin olan prostaglandin maddesinin üretimini engelleyerek işlev görürler. Sonuç olarak bütün bu ilaçlar ağrı, sıkıntı, işlev bozukluğu ve hatta ölüm gibi belirtilere neden olan biyolojik süreçleri hedeflemektedir. Hipertansifler gibi ilaçlar, kan basıncını ayarlayan mekanizmalar üzerinde etki göstererek kalp hastalıkları ve inme gibi diğer durumların ortaya çıkma riskini azaltmaktadır. Bu

ilaçlardan hiçbiri hastalığın en temelde nedeni olan mekanizmaya dokunmamaktadır. Bu ilaçları, teknik olarak, hastalığı ortadan kaldırmak anlamında "tedavi" olarak sınıflandırmak belki de doğru değildir. Ancak burada "tedavi" sözcüğünü ilaçların etkisine ilişkin hastalık-merkezli modele göre kullanıyorum. Bazı ilaçlar, doğrudan hastalığın temel nedeni olan süreci etkilemektedir. Antibiyotik ve antiviraller bazı hastalıklara neden olan bakteri ve virüsleri hedeflemektedir; ve bu anlamda "mucize ilaç" kavramına en çok yaklaşan ilaçlardır. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları, hızla çoğalan hücreleri hedeflemektedir, ki kanser hücrelerini diğer hücrelerden ayıran özellik de budur. Aynı şekilde, genellikle kanseri tümüyle ortadan kaldıramadığı düşünülürse eğer, kemoterapiyi de her zaman "tam tedavi" olarak görmeyebiliriz; öte yandan kanseri tümüyle ortadan kaldırsın ya da kaldırmasın, hastalığın temelinde yatan biyolojik süreci hedefleyen hastalık-merkezli bir müdahale olarak "tedavi" sayılmaktadır.

Hastalık-merkezli modele göre bir ilacın temel etkisi, terapötik etkiler ve yan etkiler olarak ayrılabilir. Terapötik etkiler ilacın patolojik süreç üzerindeki etkileridir; yan etkiler ise aynı etkilerin, bedenin diğer organlarında yansıyan dışavurumlarıdır. Örneğin kemoterapi ilaçları, hızla çoğalan kanser hücrelerini hedefler; ancak, özellikle iliklerde ve üreme organlarında bulunan diğer hızlı çoğalan hücreleri de etkileyerek zararlı sonuçlara yol açarlar. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, prostaglandin denen maddelerin sentezini engellerler. Aynı mekanizma hem bu ilaçların analjezik etkilerinin, hem de trombosit birikimini azaltarak, muhtemelen, aspirinin kalp krizi ve iskemik inmeleri önleme özelliğinin temelinde yatar. Ancak, bu prostaglandin denen maddeler aynı zamanda mide duvarının korunmasında görev aldıkları için, aynı mekanizma mide rahatsızlıkları ve kanamaları gibi iyi bilinen yan etkilere de yol açar.

Genel tıpta kullanılan ilaçların çoğu etkili oldukları hastalıkların patofizyolojisi hakkındaki bilgilere dayanılarak geliştirildiğinden, hastalık-merkezli model çerçevesinde değerlendirilir. Hatta kazara keşfedilen ilaçlar bile patolojik süreçler üzerinde gösterdikleri etkilerle anlaşılır. Elbette genel tıpta patoloji ya da hastalığın tam olarak ne anlama geldiği ve patolojik olan ile normal olan ara-

sındaki sınırın ne olduğu her zaman açık ve seçik değildir. Bununla birlikte burada üzerinde durulması gereken nokta şu ki, ilaç etkileri, hastalık olarak kabul edilen ve düzeltilmesi gereken durumların ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülen biyolojik süreçlere göre değerlendirilmektedir. Bu durum, özgül bir hedefe yönelik olarak etki gösteren ilaçların nasıl çalıştığını her zaman tam olarak anladığımız anlamına gelmemektedir. Ancak pek çok ilacın hastalığın doğasıyla bağlantılı etki gösterdiği ampirik olarak kanıtlanmıştır ve buna dayanarak, hastalık-merkezli modelin genel tıpta çoğu zaman geçerli bir model olduğu söylenebilir.

Bazı tıbbi ilaçların bazı etkileri ilacın asıl hedefine özgü olmayan genel etkiler olarak değerlendirilebilir. Bu durum, bir sonraki bölümde ele alınan ilaç-merkezli modelle tutarlıdır. Örneğin antihistaminler, egzamaya ilişkin inflamasyonla (iltihap) ortaya çıkan kaşıntıyı, antiinflamatuvar etkileriyle olduğu kadar sedatif (yatıştırıcı) etkileriyle de azaltabilirler. Alkolün ağrı kesici etkisinde, doğrudan ağrı yolaklarında gösterdiği etki kadar, sedatif ve keyif verici etkileri de rol oynayabilir. Yine de fiziksel tıpta, genel etkilere yol açan maddelerin yerini, çoğunlukla daha güçlü ve özgül hedeflere yönelen ilaçlar almıştır.

"Kimyasal Dengesizlik" ve Psikiyatrik İlaç Tedavisi

Hastalık-merkezli model için en önemli soru, kullanılan ilacın iyileştirdiği anormal biyolojik mekanizmanın ne olduğudur. Yaygın psikiyatrik anlayışın bu soruya verdiği yanıt, psikiyatrik bozukluklara ilişkin "kimyasal dengesizlik" kuramıdır. Bu kurama göre psikiyatrik hastalıklar ya da bu hastalıklara ilişkin belirtilerin nedeni, beyinde sinir iletimini sağlayan ve "nörotransmitter" denilen kimyasallarda ortaya çıkan anormallikler, dengesizliklerdir. Yaygın olarak bilinen dopamin, serotonin, adrenalin ve noradrenalin (katekolaminler) nörotransmitterlerinin yanı sıra, asetilkolin, GABA, glutamat, glisin, opioid peptidler ve P maddesi gibi nörotransmitterler de bulunmaktadır. Biliminsanları sinirsel iletimin karmaşıklığını ortaya çıkardıkça bu liste daha da genişlemektedir. Bu kurama göre, farklı nörotransmitterlere ilişkin anormal süreçler ya da dengesizlikler, farklı psikiyatrik bozukluklara neden olmaktadır. Şizofreni

hastalığının temelinde dopamin dengesizliği olduğu uzun süredir tartışılmaktadır. Bu kuramın yıllardır tartışılan farklı versiyonlarına göre, dopamin sisteminin aşırı çalışması şizofreni hastalığının kendisine (Meltzer ve Stahl 1976; Rossum 1966), bu hastalığa ilişkin pozitif semptomlara (Davis ve diğ. 1991) ya da akut psikoz krizlerine (Kapur 2003) neden olmaktadır. Depresyonun monoamin kuramına göreyse, depresyon, serotonin ve noradrenalin gibi monoamin nöro-transmitterlerin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır (Schildkraut 1965). İlerleyen bölümlerde ayrıntılarıyla tartışacağım gibi, bu kuramların temel aldığı varsayıma göre psikiyatrik ilaçlar klinik etkilerini hastalık-merkezli modele göre göstermektedir. Bu yaklaşım diğer bazı hastalıklar için yeterince oturmamış olmakla birlikte, şizofreninin dopamin kuramı ve depresyonun monoamin kuramıyla birlikte, psikiyatrik hastalıkların temelinde özgül biyokimyasal süreçlerin bulunduğu fikri büyük ölçüde yaygınlık kazanmıştır. Diğer hastalıklara ilişkin ilaç tartışmaları bu zemin üzerinde ilerlemektedir. Bu hastalıkların biyokimyasal temelleri olduğu varsayılmakta, ancak bu temellerin ne olduğunu açıkça ifade etme gereği duyulmamaktadır.

Zaman zaman bu yalın versiyonun daha karmaşık versiyonlarını içeren girişimler ortaya çıkmaktadır. İlaç etkilerine ilişkin mekanizmalar konusunda psikiyatride yine az rastladığımız tartışmaların birinde, Hyman ve Nestler (1996), psikiyatrik ilaçların terapötik etkilerinin, bu ilaçların etkilerine karşı gelişen beyin adaptasyonlarına dayandığını ve bu adaptasyonların "beyinde bulunan ilgili nöral devrelerin işlevsel etkinliğini değiştirerek iyileşme tepkilerine yol açtığını" ileri sürmüştür. Bu yazarlar psikiyatrik ilaçların ayrı ayrı nörotransmitterler üzerinde etki gösterdiğini reddetmemekle birlikte, bu etkinin yalnızca tek bir nörotransmitter reseptörü üzerinde olmak yerine, sinaptik iletim ve daha karmaşık devre etkileşimleri üzerinde gerçekleştiğini önermektedirler. Ancak yine de hastalıkların temelinde nörotransmitter sistemlerine ilişkin anormal süreçler bulunduğunu varsaymaktadırlar (Hyman ve Nestler 1996).

Hastalık-merkezli model ve psikiyatrik hastalıkların doğasına ilişkin bu modelle yakından bağlantılı kimyasal dengesizlik modeli, genellikle açıkça ortaya konmasa da, psikiyatri kültürünün derinlerine işlemiş durumdadır. Belirtilerin kimyasal dengesizliklerden kay-

naklandığını, psikiyatrik ilaçların diyabet için insülin almaya benzediğini, verilen ilacın kimyasal dengesizliği düzelttiğini ve eğer ilaç alınmazsa hastalığın hızla artacağını pek çok psikiyatristin hastasına söylediğini duymuşumdur. Diyabet gibi fiziksel hastalıklara yapılan benzetmeler, sorunun fiziksel bir temele dayandığı varsayımını vurgulamaktadır. Bu benzetmelere, ayrıca, bağımlılık yapar korkusuyla ilaçlarını almak istemeyen depresyon hastalarını rahatlatmak ve psikotik krizlerden sonra bu ilaçları uzun süre almaya ikna etmek için başvurulduğu görülmektedir.

Psikiyatrinin resmi kuruluşları tarafından verilen resmi bilgilerin de aynı temayı işlediği görülmektedir. Britanya'da Kraliyet Psikiyatristler Birliği (KPB) tarafından halkı depresyon hakkında bilgilendirmek için hazırlanan broşürlerde, depresyonda "özellikle iki nörotransmitterin (serotonin ve noradrenalin) etkilendiği" ve "antidepresanların, sinir uçlarında bu maddelerin yoğunluğunu artırarak serotonin ve noradrenalin kullanan beyin bölgelerini daha fazla çalıştırdığı" öne sürülmektedir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APB), "beyinde kimyasallar düzeyinde dengesizlikleri gidermek amacıyla hastalara antidepresanların yazılabileceğini" söylemektedir (2006). Psikozlar ve şizofreniye ilişkin olarak KPB, "beyin biyokimyasında anormallikler" ve "beyin kimyasında dengesizlikler" bulunduğunu iddia etmektedir (2004). APB, antipsikotik ilaç tedavisinin "biyokimyasal dengesizlikleri normale yaklaştırma" konusunda yardımcı olduğunu öne sürmektedir (1996).

"Kimyasal dengesizlik" konusunda yeterli delil bulunmadığını açıkça kabul eden bazı psikiyatristler bile bu yaklaşımın doğru olduğuna inanmaktadır. Bu durum, psikiyatristler arasında kimyasal dengesizlik fikrine sıkı bir sadakate işaret etmektedir. ABD'nin önde gelen psikiyatristlerinden Wayne Goodman, serotonin anomalisi ile depresyon arasında bir bağlantı kurulamadığını vurgulayan bir makale hakkında yazdığı yorumunda, "kimyasal dengesizlik" tabirinin yine de "depresyonun kimyasal ya da beyin temelli bir sorun olduğunu ve ilaç tedavisinin bu sorunu düzelttiğini ifade etmek için kullanılan akla yatkın bir kestirme" olduğunu söylemektedir (Meek 2006).

Eczacılık endüstrisi de reklam araçlarında benzer bir dil kullanmaktadır. Daha önce yapılmış bir Prozac reklamı "depresyonun, art-

rit ya da diyabet gibi fiziksel bir hastalık" olduğunu iddia etmektedir (Valenstein 1988, 181. sayfada afişin bir kopyası bulunmaktadır). "Amerika Farmasötik Araştırma Şirketleri" adında bir konsorsiyum tarafından 1996 yılında üretilmiş bir broşürde, kimyasal dengesizlik fikri ve bu fikrin hastalık-merkezli ilaç modeliyle bağlantısı net bir biçimde aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

> Bilimciler artık bilmektedir ki akıl hastalığından mustarip olan insanların beyinlerinde nörotransmitter denilen bazı kimyasalların üretiminde dengesizlikler vardır. Bu maddelerin gereğinden az ya da fazla olması depresyon, anksiyete ya da diğer duygusal veya fiziksel hastalıklara yol açmaktadır. Bu bilgi farmasötik sektör araştırmacılarına, nörotransmitter kimyasallarının beyin tarafından üretilmesi, depolanması ve kullanılmasını etkileyerek bazı akıl hastalıklarının belirtilerini ortadan kaldıracak ilaçlar geliştirme olanağı sağlamıştır (Valenstein 1988: 182).

Felsefi Değerlendirmeler

Bu kitap bir efsanenin, hastalık-merkezli ilaç modeli efsanesinin yaratılışını ve gerçekliğin doğru bir tasviri olarak nasıl kabul gördüğünü anlatmaktadır. Bu nedenle aynı zamanda, bilginin doğası ve bilgi ile iktidar arasındaki ilişkiyi konu edinmektedir.

Karl Marx, bilginin nesnel ve yansız olduğu anlayışını ilk sorgulayan düşünürlerdendi. Onun kapitalizm çözümlemeleri, kapitalist sınıf tarafından ortaya atılan kavramların, emekçi sınıf tarafından nasıl farklı yaşandığını göstermiştir. Sermaye sahibi burjuvazi için sermaye, ekonomik bir gereklilik ve zenginlik kaynağıydı. İşçi sınıfı için ise, kendi emeklerinin sömürüsüne ve başkaları için kâra dönüştürülmesine yarayan bir kaynaktı. Marx erken dönem yazılarında *ideoloji* terimini, sınıf çıkarlarını yansıtan ve toplumsal ilişkilerin gerçek doğasını gizleyen fikirler olarak açıklamıştır: "Egemen düşünceler, baskın olan ekonomik ilişkilerin ifadesinden başka bir şey değildir" (Marx ve Engels 1970: 64). Egemen sınıfın çıkarlarına koyduğu mesafeyle, Marx, kapitalist sistemi iyi niyetli ve gerekli göstermeye çalışan "burjuva bilinci" tarafından üstü örtülen kapitalizmin işleyişini gözler önüne serebilmiştir (Marx 1990: 175).

Thomas Kuhn ve Paul Feyerabend gibi 20. yüzyıl bilim felsefecileri de nesnel bilgi anlayışını sorgulamış ve ampirik verilerin çı-

kar ve önyargılar tarafından ne kadar biçimlendirildiğini vurgulamışlardır. Bu eleştirinin destekçilerinden bazıları, mevzuyu herkesçe kabul edilebilecek ayrıcalıklı bir "hakikat"ten söz etmenin mümkün olmadığını savunan felsefi relativizme kadar götürmüşlerdir (Feyerabend 1975). Ancak, relativizm, başka alanlardaki etkisi ne olursa olsun, doğa bilimleri tarafından her zaman reddedilmiştir. Doğa bilimlerinin, hiçbir kuramın yanlış ya da yetersiz olarak değerlendirilemeyeceği relativist bir düzlemde işlevini sürdüremeyeceği açıktır. Bu yüzden bilginin nesnelliğini sorgulayan argümanları çoğunlukla gözardı etmiştir.

Bununla birlikte birçok düşünür, tümüyle relativizme kaymadan, bilgi üretimini etkileyebilecek dış etkenlerin önemini kabul etmiştir (Parker 1992). Marx'tan etkilenmiş bazı eleştirel gerçekçilere göre, dış dünya, doğası gereği bu dünyanın temsil edilmesinde izlenecek yollara sınırlar koymaktadır. İnsani çıkarlar bilginin gerçekliği doğru bir biçimde yansıtmasına engel olur. Bu durumda, bu çıkarların ne olduğunu belirleyebilmek, doğru ve yararlı bilgilere ulaşmak için önem kazanmaktadır. Bazı bilgi türlerini sarıp sarmalamış çıkar ve önyargıları gün yüzüne çıkarmak, bilimsel bilginin ne gibi değerler taşıması gerektiği konusunda açık ve dürüst tartışmalara yol açması bakımından büyük önem taşımaktadır (Goldenberg 2006).

Michel Foucault'nun felsefesi, bilgi ile çıkarlar arasındaki bağlantıyı daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Foucault, bir bilgi kümesinin üretilmesinde iktidar sahibi olmanın bir önkoşul olduğunu, ve daha sonra bu bilginin yeniden "iktidar" olarak işlev gördüğünü savunmuştur. "Psikiyatrik İktidar" başlığı altında verdiği derslerde bu düşüncelerini psikiyatri alanında örneklemiştir. Foucault, psikiyatri mesleğine ait "tıbbi otoritenin", "bilgi olarak ortaya çıkmadan çok önce iktidar olarak işlev gösterdiğini" söylemiştir (Foucault 2006: 3). Foucault'ya göre, psikiyatri mesleğine deliliği kendi dilinde tanımlama ve "deliliği akıl hastalığı olarak yeniden kodlamaya olanak sağlayan büyük dönüşümü gerçekleştirme" hak ve yetkisini veren, mesleğin daha önceden elinde bulundurduğu iktidardır, deliliğin idaresinde daha önce elde ettiği otoritedir (Foucault 2006: 346). Bilginin bu yönü, psikiyatri mesleğinin meşruluğunu pekiştirmiştir. Foucault aynı kitabında "bilgi ile iktidar arasındaki

etkileşimi" de açıklar; ona göre, iktidar önce bilgiyi üretir, ardından bu bilgi iktidara yetkisini verir (Foucault 2006: 346). Foucault, psikiyatrik bilginin oluşumunda rol alan diğer etkenlerden söz etmemiştir ve söz konusu iktidarı belli gruplara atfetmek konusunda çekimser davranmış, iktidarı bir sistem ya da şebeke olarak resmetmeyi yeğlemiştir. Ancak yine de yaptığı çözümlemeler, psikiyatrik ilaçlar konusunda bilginin üretimi ile belli grupların çıkarları arasındaki sembiyotik ilişkiyi anlamamıza olanak sağlamaktadır.

Bu kitabın geri kalan kısmında Marx ve Foucault'nun yolundan giderek, hastalık-merkezli ilaç modeli ve bu modelle bağlantılı psikiyatrik hastalık anlayışının gelişimi ve başarısına kaynaklık eden çıkarları gün yüzüne çıkarmaya çalışacağım. Bu modelin ortaya çıkmasını sağlayan etkenleri çözümlemekle, ilaçların etki mekanizması konusunda daha doğru ve derin bir anlayış geliştirmeyi umuyorum. Her ne kadar hastalık-merkezli kalıba uydurmak için şekil verilmiş olsa da, araştırma verilerinin aslında bu modeli pek desteklemediğini göstermeye çalışacağım. Alternatif bir model olarak geniş bir veri yelpazesi tarafından desteklenen ve farklı koşullarda ilaçların ne tür etkiler gösterdikleri konusunda daha fazla bilgi sağlayarak iyi ve kötü yanlarıyla ilaç tedavisini değerlendirebilmemiz için daha iyi bir zemin sağlayan "ilaç-merkezli" yaklaşımı görüşlerinize sunacağım.

Bu kitapta ileri süreceğim tezime göre, hastalık-merkezli ilaç modelinin benimsenmesi ve son zamanlarda bu kadar yaygınlaştırılması, bu modeli destekleyen delillerin karşı konulmazlığından ziyade, psikiyatristler, ilaç endüstrisi ve modern devlet gibi iktidar sahibi bazı sosyal grupların çıkarlarına uygun düşmesinden kaynaklanmaktadır. Elinizdeki bu çalışmayı, çıkarların ve politik koşulların bilgiyi nasıl çarpıttığına ve insanları yarım yüzyıldır başarıyla nasıl kandırabildiğine örnek olsun diye sunuyorum.

2

Alternatif İlaç-Merkezli İlaç Modeli

HASTALIK-MERKEZLİ modele göre bir ilaç "terapötik" yararını belli bir hastalığın temelinde yatan mekanizmayı etkileyerek göstermektedir. Bu mekanizmayı düzenleyerek, organizmayı anormal bir fizyolojik durumdan kurtararak normale yaklaştırmaktadır. Diğer yandan, ilaç-merkezli modele göre ilaçların kendileri anormal durumlar yaratmaktadır. Konu beyin ya da sinir sistemi üzerinde etki gösteren ilaçlar olduğunda, bu anormal durumlar bilinç ya da öznel duyumlarda ortaya çıkan değişimleri içermektedir. Psikiyatrik ilaçlar, nörofizyolojik etkileriyle "tedavi bitene kadar zihinsel ve duygusal yaşamı ve davranışları" değiştiren *psikoaktif* maddelerdir (Cohen ve Jacobs 2007). Rekreasyonel, yani eğlence ve keyif amacıyla alınan maddeler söz konusu olduğunda bu durumu anlamakta hiç zorlanmayız ve bu maddelerin etkileriyle ortaya çıkan zihinsel durumları "sarhoşluk" ya da "kafayı bulma" gibi sözcüklerle ifade ederiz. Ancak, psikiyatrik amaçlar için kullanılan ilaçlarla diğer psikoaktif maddeler arasında gerçek bir ayrım bulunmamaktadır. Hepsi sinir sistemi üzerinde etki gösteren ve normalden farklı bir bilinç durumuna yol açan ilaçlardır. Aralarındaki tek fark, rekreasyonel maddeler hoş ve keyif verici etkilere neden olurken, psikiyatrik ilaçların genellikle nahoş etkilere yol açmalarıdır. İlaçların sebep olduğu durumların temel özellikleri, alınan ilacın kimyasal yapısına ve beyinle etkileşim biçimine göre değişmektedir. İlerleyen bölümlerde yaygın olarak kullanılan bazı psikiyatrik ilaçların ortaya çıkardığı bu etkilerin ne olduğunu göreceğiz.

İlaç etkileri her zaman kişiden kişiye değişim göstermektedir. Bir başka deyişle, insanların ilaca verdikleri biyolojik tepkiler ve bu tepkilerle birlikte ne hissettikleri her zaman değişmektedir. Bu etkiler aynı zamanda ilacın alındığı ortama ve kişinin o anda ne hissettiğine göre de değişmektedir. Örneğin, hastaneye getirildikten sonra zorla damarına benzodiazepin[1] enjekte edilen bir insanla, aynı ilacı zevk için alan başka bir insanın ilaçtan sonra hissettikleri aynı olmayacaktır. Yine de psikoaktif bir ilacın temel etkisi bünyede bir hastalığın olup olmamasına göre değil, bu ilacın kendi farmakolojik özelliklerine göre değişmektedir.

İlaç-merkezli modele göre bir ilacın terapötik değeri, ortaya çıkardığı anormal durumun niteliğiyle ilişkilidir. Bazı ilaç etkileri belli sosyal ya da kişilerarası durumlarda çekici ya da yararlı olabilir. Psikiyatristlerin dikkatine sunulan ve zihinsel hastalıklar olarak adlandırılan durumlar da bunlara dahildir. Bu durumda, bir ilacın nasıl bir terapötik etki göstereceğine karar vermeden önce, normal zihinsel işlevlerin ilaç tarafından nasıl etkilendiğinin ayrıntılı olarak betimlenmesi ve bu etkilerin hastanın (ya da diğer insanların) beklentileriyle uyuşup uyuşmadığına bakılması gerekmektedir. Öte yandan, psikiyatrik ilaçların bedensel işlevleri normal işleyişine kavuşturmak yerine anormal bedensel durumlara yol açmaları, ilaç etkilerinin kendilerinin fiziksel ve psikolojik sıkıntı kaynağına dönüşebileceği olasılığına işaret etmektedir. Geçici bir düzelmeye neden olmakla birlikte, ilaç tarafından ortaya çıkarılan sürekli sarhoşluk durumunun düzenli ve normal bir yaşamla sonuçlanması zayıf bir olasılıktır. İnsanlar zaten var olan sorunlarıyla mücadele ederken, ilaca başladıktan sonra bir de ilacın yarattığı sorunlarla baş etmek zorunda kalabilmektedirler. Bunlardan ötürü, psikiyatrik ilaçların ünlü muhalifi psikiyatrist Peter Breggin, psikiyatrik ilaçların, tıpkı lobotomiye benzer fiziksel müdahaleler gibi beyin işlevlerinde kalıcı zararlara yol açtığını vurgulamaktadır. Bu ilaçlara "beyin sakatlayan" tedaviler adını vermektedir ve "bu ilaçların temel etkilerini normal beyin işlevlerini sakatlayarak gösterdiklerini" söylemekte-

1. Diazem (Valium) ve lorazepam gibi sedatif ilaçlar. Genellikle akut yatıştırıcı etkileri için kullanılmakta, kimi zaman da rekreasyonel amaçlarla suistimal edilmektedir.

dir (Breggin 1993b: 72). Daha da ötesi, Breggin'e göre "zihinsel kapasitenin ve duygusal deneyimlerin azaldığı bir beyin işlev düzeyi doktor ya da hastanın kendisi tarafından tercih edilen bir durum olduğunda, ilaç tedavisi başarılı bulunmaktadır" (Breggin 1997: 4). Breggin'in argümanlarından, psikiyatride hiçbir ilaç tedavisinin geçerli ve haklı temellere dayanmadığı sonucu çıkarılabilir. Bu çıkarım psikiyatristler arasında Breggin'in fikirlerini daha az çekici kılmıştır. Ancak yine de onun çalışmaları psikotropik ilaçların temel niteliklerini yararlı bir biçimde vurgulamaktadır.

İlaç-merkezli model ışığında ilaçların psikiyatrik ve davranışsal sorunlar üzerinde ortaya çıkardığı potansiyel terapötik etkilerin anlaşılmasında alkol kullanımı iyi bir örnek oluşturmaktadır. Alkol, aslında merkezi sinir sisteminde sinir iletimini azaltan sedatif bir maddedir. Alkol kullanımı, kan damarlarının genişlemesi, kasların gevşemesi ve tepkilerin yavaşlaması gibi bilinen fizyolojik etkilere yol açar. Doza bağlı olarak alkole özgü öznel deneyimlere ve davranışsal etkilere yol açar. Düşük dozlarında neşelenme, biraz hareketlenme, açılma ve zihinsel işlevlerde bir miktar yavaşlamaya neden olur. Bu etkiler bazı sonuçlar doğurur. Alkol sosyal ortamlarda insan ilişkilerini kolaylaştıran rekreasyonel bir madde olarak yaygın bir şekilde kullanılır. Bazı durumlarda ise dikkatsizlik ve saldırganlığa yol açar. Zaman zaman da kendilerini fazla kontrol eden insanların gevşemelerinde yardımcı olur. Bu durumda alkolün sosyal fobi için (aynı zamanda *sosyal anksiyete bozukluğu* olarak adlandırılır) yararlı etkilere sahip olduğu sonucu çıkarılabilir. Ama bu demek değildir ki alkol derinlerde yatan fiziksel bir anomaliyi düzeltir; sadece, alkolün bazı etkileri sosyal durumlarda zorlanan bu insanlara iyi gelir. Alkol uzun zamandır gerçekten de sosyal fobi için bu şekilde geçerli bir "tedavi" olarak kullanılagelmektedir.

İlaç etkilerinin ilaç-merkezli model çerçevesinde değerlendirilmesinin bir başka örneği, günümüzde "dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB)" teşhisi konan hiperaktif çocuklara verilen stimülan ilaçlardır. Nasıl etki gösterdikleri açıklanamamakla birlikte, stimülanlar psikiyatride geçerli olan anlayış tarafından bu hastalık için hastalık-merkezli bir tedavi olarak sunulmaktadır. Bu anlayışa göre stimülanlar dikkat eksikliği olan çocuklar üzerinde "paradoksal" bir etki göstermektedir; yani bu çocuklar üzerinde normal

insanlar üzerinde gösterdikleri etkiden daha farklı bir etkiye yol açtıklarına inanılmaktadır. Bununla birlikte, uzun zamandır Peter Breggin ve diğer bazı yorumcular, stimülanların insan ve hayvanlarda ortaya çıkardığı etkilere bakılarak bu ilaçların dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar üzerinde göstereceği etkilerin tamamıyla öngörülebilir olduğunu söylemişlerdir (Breggin 2001; Grahame-Smith ve Aronson 1992). Amfetamin ve metilfenidat (Ritalin) gibi ilaçlar yüksek dozlarda motor aktiviteyi (hareketlenmeyi) artırırlar, ama düşük dozlarda, tıpkı nikotin ve kafeinde olduğu gibi, yalnızca uyarılmışlığı ve dikkati artırırlar. Bu etkiyi, muhtemelen duygusal tepkileri, çevreyi keşfe yönelik davranışları ve çevresel uyarıcılara verilen ani tepkileri bastırarak ortaya koyarlar. Bir başka deyişle, insanların diğer uyaranlardan etkilenmeden tek bir aktiviteye odaklanmalarına yardımcı olurlar. Daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süre kullanıldığında bu etkiler daha da yoğunlaşır ve takıntılar, zorlantılı davranışlar ve hatta stereotipik hareketler olarak kendilerini gösterirler. Stereotipik hareketler, yüksek doz stimülan uygulandığında insan ve hayvanlarda ortaya çıkan ritmik, yineleyen, amaçsız hareketlerdir (6. Bölüm'de görüleceği gibi, bu etkiler aynı zamanda hayvanlarda psikoz modeli olarak kullanılmaktadır). Sonuç olarak, stimülanlar düşük dozlarda kısa süreliğine çevresel uyarıcılara verilen ani tepkilerde azalma, çekingenlik ve uysallaşma gibi durumlara yol açarlar. Bu etkiler, hiperaktif çocuklarda özellikle yoğun dikkatin gerekli olduğu sınıf gibi ortamlarda görmek istediğimiz özelliklerdir. Ancak, bu etkiler aynı zamanda tepki ve inisiyatifi genel olarak azaltarak, belki de yararlarından daha büyük zararlara yol açmaktadır. Beden, ilaç etkilerine karşı koyma eğilimiyle yeni duruma hemen uyum sağlayacağından, bu etkilerin kalıcı olup olmadığı da bir başka sorudur. Kontrollü çalışmalarda stimülanların uzun süreli yararlarını göstermenin zor olduğu görülmektedir (Schachter ve diğ. 2001).

İlaç-merkezli yaklaşımın diğer örnekleri modern psikofarmakolojinin öncülerinden gelmiştir. Klorpromazin ilacını ilk kullanan psikiyatristlerden Pierre Deniker, bu ilacın yararlı etkilerinin, duygusal kayıtsızlık ve hareketlerde azalma (akinezya) özelliklerini içeren deneysel bir "nörolojik hastalığa" neden olmasından kaynaklandığını düşünmüştür (Deniker 1960). Deniker ve diğer bazı öncü-

ler, ilacın şizofreni ve diğer psikiyatrik rahatsızlıklar için terapötik yararının temelinde bu özgül etkilerin bulunduğunu düşünmüşlerdir (nöroleptik ilaçlar Bölüm 5 ve 7'de tartışılmıştır). Anksiyeteye karşı sedatif ilaçların kullanılması da ilaç-merkezli modele işaret etmektedir. Benzodiazepinler, alkol ve barbitüratlar gibi sedatifler tarafından genel uyarılmışlığın ve sinir iletiminin baskılanması, endişe veren ve istenmeyen düşünceleri azaltarak, bunlarla bağlantılı yüksek uyarılmışlık durumunu ortadan kaldırmaktadır. Antihistaminlerin sedatif etkilerinde ve alkolün ağrı kesici etkisinde olduğu gibi genel tıpta kullanılan bazı ilaçların etkileri de bu model ışığında anlaşılabilmektedir. Ancak, fiziksel tıp söz konusu olduğunda genel olarak özgül hedeflere yönelen ilaçlar kullanılır, çünkü bu tür ilaçların etkisi daha güçlüdür.

İlaç-merkezli modele göre terapötik amaçlarla kullanılan ilaçların etkileri ile rekreasyonel maddelerin etkilerini aynı temelde anlayabiliriz. İlaçların rekreasyonel kullanımında söz konusu olan etkiler, genellikle neşelenme (öforik hissetme), uyarılma, kayıtsızlık, açılma, kafa bulma ve sedasyondur. Bu deneyimlerin kendileri hoş deneyimler olmakla kalmayıp, aynı zamanda insanların maruz kaldığı acı, sıkıntı ve zorluklara karşı uyuşturucu etki gösterirler. Psikiyatride kullanılan ilaçlar da benzer bir etki yelpazesi sergiler ve bu yüzden bazıları hastalar tarafından kötüye kullanılır. Öte yandan bu etkiler de kendi içlerinde farklılık gösterir. Örneğin, sedasyon ve stimülasyonun farklı türleri vardır. Benzodiazepinler ve opiyatların (afyon türü uyuşturucular) ortaya çıkardığı sedasyon genellikle hoş bir sedasyondur; diğer yandan nöroleptikler tarafından ortaya çıkarılan sedasyonun genellikle nahoş olduğu söylenir. Benzer şekilde amfetamin ve kokain gibi bazı ilaçların ortaya çıkardığı stimülasyon ve uyarılmışlık hoş bir deneyimdir; ama nöroleptikler gibi diğer bazı ilaçlar, akatizi gibi son derece nahoş bir stimülasyona yol açar.

İlaçların hemen kendini gösteren etkilerinin yanı sıra, bir de uzun süre ve sıklıkla kullanıldıklarında ortaya çıkardıkları fiziksel adaptasyon etkileri vardır. Bu adaptasyonlar, yabancı bir madde olarak ilacın etkilerine karşı koymak ya da bu etkileri bertaraf etmek üzere organizmada ortaya çıkan savunma biçimleri olarak düşünülmelidir (Breggin 1997; Jackson 2005). Örneğin dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptik ilaçların uzun süre kullanımı, vücudun

bu reseptörleri daha fazla üretmesiyle sonuçlanır. Reseptör sayısı artınca, vücut daha sonra dopamin transmitterlerine daha duyarlı hale gelir (Muller ve Seeman 1977, 1978). Bu adaptasyonlar çeşitli sonuçlar doğurur. İlk olarak, bedenin ilacın etkisine karşı koymayı öğrenmesi, bu etkilerin giderek azalmasıyla sonuçlanır ve aynı etkiyi elde etmek için daha büyük dozlara gerek duyulur. Bu fenomen "tolerans" olarak bilinmektedir. İkinci olarak, ilaç bırakıldığında (özellikle ani bir biçimde bırakıldığında) ya da azaltıldığında, bu adaptif değişimler ilacın kendi etkisi tarafından dengelenmediği için yoksunluk belirtilerine yol açabilir ya da hastalık belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasını hızlandırabilir (Baldessarini ve Viguera 1995; Moncrieff 2006). Bu tür etkilerin bir sonraki bölümde ele alınan psikiyatrik hastalıklarda uzun süreli "koruma" tedavisinin etkinliği ve yararıyla yakından bağlantılı içerimleri vardır. Dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçların uzun süre kullanımına karşı adaptasyon olarak ortaya çıktığı düşünülen tardif diskinezi örneğinde olduğu gibi, bu tür ilaçları uzun süre kullanmanın bir başka önemli sonucu, vücudun geliştirdiği bu adaptasyonların kendilerinin kalıcı hasarlara dönüşmesidir.

Hastalık-merkezli model ilaç tedavisinin iyi bir şey olduğunu varsayar, çünkü temelde bulunduğu varsayılan hastalığı düzeltir ve bedeni normal durumuna döndürür. İlaçların istenmeyen herhangi bir etkisi, "yan etki" olarak nitelendirilir ve gözardı edilir. Diğer yandan ilaç-merkezli yaklaşım, ilaç tedavisi için daha esnek bir değerlendirme olanağı sağlar. Bu modele göre, ilaç etkileri gerçekten farklı temellere dayanıyormuş gibi terapötik etkiler ve istenmeyen etkiler olarak iki kısma ayrılamaz. Bunun yerine ilaçların "genel nörolojik sendromlara" yol açtığı düşünülmelidir (Cohen 1997). Bu sendromun bazı yönleri terapötik olarak yararlı bulunabilir, ama her zaman olumsuz sonuçlara da yol açabilirler. Stimülan alan bir çocuğun sergilediği pasiflik ve istemsizlik bir sınıf ortamında işe yarayabilir, ama ortam bir yaz kampı olduğunda sıkıntı yaratacaktır. Benzodiazepinler tarafından ortaya çıkarılan sedasyon gerginliği azaltabilir, ama aynı zamanda dikkati toplamada zorluk yaratacaktır. İlaç kullanımı (özellikle uzun süreli olduğunda) her zaman, ortaya çıkardığı yararlı ve zararlı etkiler arasında bir denge meselesidir. İlaç-merkezli model ayrıca, ilaçların normal biyolojik fonksi-

yonlara müdahale eden yabancı maddeler olduğunu vurgulayarak özellikle uzun süreli kullanımın yol açacağı potansiyel tehlikeler konusunda bizi uyarmaktadır. Beden doğal olarak ilaç etkilerine karşı koymaya çalışır ve bunun sonucu olarak daha da zararlı sonuçlar ortaya çıkabilir.

Modellerin Değerlendirilmesi

Kullanılan yöntem ne kadar geçerli ve duyarlı olursa olsun, ilaç araştırmalarında elde edilen sonuçlardan çıkar sağlayan grupların bu sonuçlar üzerindeki etkisinin yeterince kontrol edilemediği giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Plasebo kullanılan randomize kontrollü çalışmalar, dış etkileri elimine etmek üzere tasarlanmıştır. Amaç çevresel etkileri ve rahatsızlığın geçmişinden kaynaklanan etkileri, test edilen tedaviye özgü etkilerden ayırt etmektir. Ancak, bu tür yöntemler ilaçların hastalık-merkezli modele göre etki gösterdikleri varsayımına dayanmaktadır. Plasebo veya sahte tablet, ilaç alma işlemini taklit amaçlı kullanılır çünkü tedavi gördüklerini bilmek ve bunun farkında olmak bile hastalara umut ve tedavinin sonuçlarına ilişkin iyimser beklentiler telkin edebilmekte, bu beklentiler ise bazı durumlarda tedavinin etkinliğini olumlu yönde etkileyebilmektedir. Bu etkiye "plasebo etkisi" adı verilir. Plasebo etkisi, özellikle ölçülen verilerin öznel doğasına bağlı olarak nevrotik durumlar ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda daha büyük önem taşımaktadır (Fisher ve Greenberg 1993).

Bununla birlikte, tedavinin özgül etkisinin hastalığın temel mekanizmasını hedefleyen etki olduğu varsayıldığında, plasebo etkisi bir tedaviye ilişkin "özgül olmayan" etkilerden yalnızca bir tanesidir. İlaç-merkezli modele göre, ilaçlar aynı zamanda özgül olmayan *farmakolojik* etkilere yol açmaktadır. Bir başka deyişle, hastalığa ilişkin süreçlere dokunmadan çeşitli ilaç etkilerine yol açmaktadır. Standart bir plasebo kontrollü çalışma, bir ilacın hastalık-merkezli olarak mı etki gösterdiğini, yoksa hastanın şikâyetçi olduğu sıkıntıları bastıran ya da bu sıkıntıların algılanışını değiştiren farklı bilinç durumlarına mı yol açtığını ayırt edemez. Örneğin, çeşitli psikoaktif maddelerin depresyona iyi geldiği düşünülebilir, çünkü bu maddeler duygudurum üzerinde özgül etkilere yol açmak yerine insan-

ların duygularını maskeleyen ya da bu duyguların yerine geçen sarhoşluk durumları ortaya çıkarırlar.

Bunlara ek olarak özgül olmayan bu farmakolojik etkilerin kendileri insanların beklentilerini etkileyerek plasebo etkisini artırabilmektedir. Psikiyatrik ilaçlar ağız kuruluğu, mide bulantısı gibi yan etki olarak değerlendirilen fizyolojik etkilere yol açan aktif maddelerdir; ayrıca normal ayık durumun yerine farklı bir bilinç durumuna yol açtıkları için psikoaktiftirler. Plasebo kontrollü çalışmalarda bu türden etkiler katılımcıların ilaç grubuna mı yoksa plasebo grubuna mı tayin olduklarını kolayca anlamalarına neden olmaktadır. Böylece, hem çalışmayı yapanların hem de katılanların kendilerinin hangi gruba tayin olduklarını (kendilerine verilen ilacın ne olduğunu) bilmemeleri gereken "çifte-kör" çalışmalar, kör olmaktan çıkmaktadır. Tarama çalışmaları da bu düşünceleri doğrulayan sonuçlar vermektedir; bu tür çalışmalarda insanlardan hangi gruba dahil olduklarını tahmin etmeleri istendiğinde, tahminleri çoğunlukla doğru çıkmaktadır (Fisher ve Greenberg 1993). İnsanlar plasebo değil de gerçek ilacı aldıklarını düşündükleri zaman daha büyük bir umuda kapılmaktadır ve bu iyimser duygular plasebo etkisini daha da büyütmektedir (Thomson 1982). Diğer yandan plasebo aldıklarını düşünmeleri, olumsuz beklentilerden dolayı olumsuz yönde bir plasebo etkisiyle sonuçlanmaktadır. Böylece, yapılan işlemler bu tür çalışmalara katılanlar üzerinde olumsuz etkilere yol açarak, ilaç almayan normal bir insandan daha kötü hissetmelerine neden olmaktadır (Kaptchuk 2001).

Bu araştırmaları yürütenler de çoğu zaman plasebo alanlarla gerçek ilacı alanları ayırt edebilmektedir. Çünkü çalışma boyunca bu insanlarla nasıl hissettikleri ve yan etkiler konusunda görüşme yapmaktadırlar (Fisher ve Greenberg 1993). Hatta çalışmalardan birinde, araştırmacıların görüşme yaptıkları insanların iki ilaçtan hangisini (imipramin mi yoksa bir benzodiazepin olan alprazolam mı) aldıklarını bile ayırt edebildikleri gözlenmiştir (Margraf ve diğ. 1991). Araştırmacılar insanların hangi grupta olduklarını bildikleri zaman, benzer şekilde, ilacın daha iyi etki göstereceği beklentileri sonuçları etkileyebilmektedir. Kronik şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada doğrudan bu etki araştırılmıştır. Veri toplayanlardan katılanların iyileşme derecelerini değerlendirmeleri istendiğinde,

gruplar arasında gerçekte anlamlı bir fark olmadığı halde ($p = .4$), hastaların klorpromazin aldıklarını düşündüklerinde iyileşme durumlarına anlamlı derecede ($p < .007$) daha yüksek puanlar verdikleri gözlenmiştir (Engelhardt ve diğ. 1969). Sonuç olarak öyle görünüyor ki, beklentilerden kaynaklanan etkiler, standart plasebo yöntemiyle kontrol edilememektedir ve çifte-kör dediğimiz çalışmaların pek çoğu bir dereceye kadar kör olmaktan uzaktır.

Modern klinik ilaç çalışmalarıyla bağlantılı bir başka sorun şudur: Araştırma bitmeden ilacı bırakanlar ya da rahatsızlık belirtileri gösteren katılımcılar çalışmadan çıkarılmaktadır. Bu insanların verileri analize dahil edilmemekte ve böylece gruplar rasgele olmaktan çıkmaktadır. Çünkü bu insanlar diğerlerinden farklılık göstermekte ve bu fark analizin sonuçlarını etkileyebilmektedir. Günümüzde yapılan çalışmaların çoğunda, erken bırakanların nihai skorları tahmin edilerek (genellikle aldıkları en son skor, nihai skor olarak kullanılır) bu sorunun üstesinden gelindiği iddia edilmektedir. Oysa bu verilerin gerçek değerler olmadığını, yalnızca tahminlere dayandığını ne kadar vurgulasak azdır. Bunlara ek olarak bir de "yayın yanlılığı" bulunmaktadır; başka bir deyişle, pozitif çalışmaların yayımlanma olasılığı negatif çalışmalardan daha yüksektir. Ayrıca, yayımlanan çalışmalarda pozitif etkiler öne çıkarılırken negatif etkiler kimi zaman bulgulara dahil edilmemektedir (Melander ve diğ. 2003; Stern ve Simes 1997). Tüm bunların sonucu olarak, ilaç tedavilerini değerlendiren araştırma yayınları, genellikle yararlı etkileri sunma eğilimi göstermektedirler.

Psikiyatrik ilaçların araştırıldığı çalışmalara ilişkin bir başka yöntem sorunu, çoğu zaman görmezden gelinse de, belli bir süre kullanılan bir ilacın kesilmesiyle ortaya çıkan bırakma etkileridir. Her şeyden önce, bu çalışmaların çok azı daha önce hiç ilaç almamış insanlar üzerinde yapılmıştır. Özellikle uzun süreli "koruma" tedavisiyle ilgili çalışmalara katılanlar, zaten uzun zamandır ilaç tedavisi gören insanlardan oluşmaktadır. Bu insanlardan iki grup oluşturulmaktadır. İlaç grubu aldıkları ilacı almaya devam etmekte ya da benzer bir ilaca başlamaktadır. Plasebo grubuna atananlar ise aldıkları ilacı bırakıp, bunun yerine plasebo almaya başlamaktadır. Bu türden çalışmalardan elde edilen bulgular, genellikle plaseboya geçen insanlarda daha fazla belirti ya da sorun olduğunu göstermek-

tedir. Bu bulguların tipik yorumuna göre, bu insanların daha önce aldıkları ilaçlar aslında onları hastalıktan korumaktadır; öte yandan plasebo grubunda bulunanlarda ilaç koruyucu etkisini daha fazla gösteremediği için belirtiler yeniden ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde yorumlanarak, bu tür çalışmaların, uzun süreli ilaç tedavisinin koruyucu etkisine ilişkin delil sağladığına inanılmaktadır.

Oysa psikiyatrik ilaçları bırakmanın kendi başına pek çok probleme yol açtığı bilinen bir gerçektir. İlk olarak, her türlü psikiyatrik ilacın bırakılması yoksunluk sendromuna yol açmaktadır. Bu sendrom çoğunlukla uykusuzluk ve sinirlilik gibi psikiyatrik belirtilerle karıştırılabilecek belirtileri kapsamaktadır. İkinci olarak, birkaç araştırmada nöroleptik ilaçları bırakmanın, bazen tedavi-kaynaklı psikoz dönemlerine yol açtığı görülmektedir (Moncrieff 2006). Bu dönemlerin kendilerine özgü bir belirtiler tablosu sergilediği ve bu tablonun tipik şizofreni belirtilerinden çok, stimülan ilaçlarla ortaya çıkarılan psikoz belirtilerine benzediği görülmektedir. Daha önce hiç psikiyatrik hastalık yaşamamış, başka nedenlerle nöroleptik ilaç verilmiş insanlarda da bu tür belirtilerin gözlendiği çalışmalar yayımlanmaktadır (Lu ve diğ. 2002). Tüm bu bulgular, bu dönemlerin özgül hastalıkla ilgisi olmadığını, bu tür ilaçlara özgü yoksunluk sendromunun bir parçası olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Bu belirtilerin en fazla klozapin gibi yarı-ömrü[2] kısa ilaçlar bırakıldıktan sonra ortaya çıkması, bu tür ilaçların aynı zamanda en belirgin yoksunluk belirtilerine yol açtığı gerçeğiyle tutarlılık göstermektedir. Bu tür ilaçlar bırakıldıktan sonra ortaya çıkan bu olguya "aşırı duyarlılık psikozu" adı verilmiştir (Chouinard ve Jones 1980), zira dopamin reseptörlerinin aşırı duyarlı hale gelmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (ancak bu mekanizma ortaya konmamıştır).

Üçüncü olarak, bazı psikiyatrik ilaçları kullanıp da bırakanlarda hastalığın yeniden ortaya çıkma olasılığının, hasta olup da hiç ilaca başlamayanlardan daha yüksek olduğunu gösteren deliller bulunmaktadır (Baldessarini ve Viguera 1995; Viguera ve diğ. 1997). Bu yönde lityum konusunda güçlü, nöroleptikler konusundaysa kayda değer deliller elde edilmiştir. Bu tür bir etkinin, farmakolojik stres-

2. Bir ilacın yarı-ömrü, o ilacın %50'sinin vücuttan atılması için gereken süredir. Bir ilacın etki hızının ve vücuttan atılma hızının ölçüsü olarak kullanılır.

ten kaynaklanabileceği fikrini öne sürenler olmuştur. Buna göre bedenin ilaca karşı geliştirdiği adaptasyonlar ilaç bırakıldığında fizyolojik stres kaynakları olarak hastalığa dönmeyi hızlandırabilmektedir. Öte yandan, psikolojik mekanizmalar da önemli bir etkendir. Bir ilacı uzun bir süre kullandıktan sonra bırakmanın ortaya çıkaracağı psikolojik etkiler çok önemli olmakla birlikte şimdiye kadar bunun üzerinde pek durulmamıştır. Uzun süre bir ilacı alan insanlar genellikle bu ilacı bırakmaktan endişe duyarlar. Depresyon hastalarında bu endişeler depresyon belirtisi olarak değerlendirilebilmekte, hatta hastayı depresyona sokabilmektedir. Bu hastaları tedavi eden profesyoneller de benzer endişeler taşımakta ve bu endişeler ilaç bırakıldığında tedavinin etkinliğini değerlendirmelerinde etkili olmaktadır. Üstelik doktor ya da diğer çalışanlar bu tür endişelerini hastalara yansıtabilmektedirler.

Bütün bu sorunlar, ilaçların uzun süre kullanımına ilişkin klinik çalışmalarda, özellikle yoksunluk belirtilerinin hemen ortaya çıktığı durumlarda, plaseboya başlayan insanların kötüleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Bazı çalışmalarda ilacı daha yavaş bırakmanın daha az soruna yol açtığı gözlenmektedir (Viguera ve diğ. 1997). Sonuç olarak, bu tür çalışmalarda ilaç almaya devam edenlerin sergiledikleri daha iyi tablo, kullanılan ilacın gerçekten koruyucu ve önleyici etkisi olduğunu göstermek yerine, basit bir biçimde yoksunluk belirtilerinin yokluğunu yansıtıyor olabilir.

Bir ilacın bırakılmasından kaynaklanan sorunlar depresyon dönemi ya da yeni başlayan psikozlar gibi daha akut problemlere yönelik tedavilerin değerlendirilmesinde de etkili olabilmektedir. Çalışma başlamadan önce hastalar genellikle bir ya da birkaç ilaç almaya başlamış olduklarından, plasebo grubunda bulunanlar hiç ilaç almamış olmak yerine, daha önce başlamış oldukları bir ilacı bırakan insanlardan oluşmaktadır. Bu türden çalışmalara katılanlar genellikle uzun süreli koruma tedavisi çalışmalarına katılanlardan daha kısa süre önce ilaca başlamış olduklarından, beden adaptasyon geliştirmek için daha az zamana sahiptir ve yoksunluk belirtileri daha az olabilir. Fakat deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar, nöroleptik ilaçlara karşı dopamin reseptörlerinin değişmesi gibi adaptasyonların bir haftada ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Burt, Creese ve Snyder 1977; Muller ve Seeman 1978).

Standart klinik çalışmalar ilaçların hastalık süreçleri üzerinde gösterdikleri etkiler ile bu ilaçlar tarafından ortaya çıkarılan anormal durumlar arasında bir ayrım yapmadığından, hastalık-merkezli model ile ilaç-merkezli modeli karşılaştırmak için aşağıda listelenen diğer türden delillere gerek duyulmaktadır. İzleyen bölümlerde bu deliller farklı türden ilaçlar için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

1. Hastalığın patofizyolojisi: Hastalık-merkezli modelin dayanabileceği en sağlam destek, bir ilacın gösterdiği etkinin, ilacın bilinen etkilerinden bağımsız olarak tanımlanmış olan bir hastalığa ait patofizyoloji temelinde anlaşılabilir olmasıdır. Genel tıpta bunun pek çok örneği bulunmaktadır: Antibiyotiklerin etkisi, bakterilerin biyolojisine bakılarak anlaşılabilir; antianjinal ilaçların etkisi, anjiniye ilişkin belirtilerin temelinde yatan mekanizmalara (koroner arter spazmı) dayanılarak, salbutamol gibi astım ilaçlarının etkisi de bronkospazmlara yol açan mekanizmalara dayanılarak anlaşılabilir. Fakat psikiyatrik bozukluklara özgü fiziksel temellerden söz etmek mümkün görünmemektedir. Şizofreni hastalığıyla ilgili dopamin hipotezi ya da depresyonun monoamin kuramında olduğu gibi, psikiyatrik bozuklukların fiziksel altyapısına ilişkin kuramlar zaten bu hastalıkları tedavi ettiği düşünülen ilaçların etki düzeneklerine dayanılarak ortaya konmuştur. Yani bu kuramlar, bu ilaçların hastalık-merkezli etki gösterdiğini yalnızca *varsayarlar*, ama kendileri buna ilişkin herhangi bir delil sağlamazlar. Hastalık-merkezli modelin geçerli olması için, ilaçların kendi etkilerinden bağımsız, belli biyokimyasal koşulların belli hastalıklara temel oluşturduğunu gösteren güvenilir delillere gerek vardır.

2. Puanlama ölçekleri: Randomize klinik çalışmalardan yola çıkarak hastalık-merkezli modelin desteklenmesi için, bu çalışmalarda kullanılan puanlama ölçeklerinin ilaç-kaynaklı genel etkilerden ziyade, bu ilaçların hastalığa temel oluşturan süreçlere ilişkin belirtiler üzerinde gösterdiği etkileri ölçtüğünden emin olmak gerekmektedir. Psikiyatride kullanılan puanlama ölçeklerinin hepsi, "semptom" olarak nitelendirilen ve genellikle belli bir psikiyatrik bozukluğa ait olmayıp, yaygın olarak karşılaşılan şikâyetlerden oluşmaktadır. Örneğin psikoz ve depresyon için kullanılan ölçekler, uyuma-

da zorlanma, sinirlilik, gerginlik, düşmanca duygular ve uyumsuz davranışlar gibi maddeleri içermektedir. Bütün bu sorunlar psikiyatride yaygın olarak kullanılan ilaçların çoğunun sahip olduğu sedatif etki tarafından azaltılabilir sorunlardır. Benzer şekilde depresyona ilişkin, motor faaliyetlerde yavaşlama, duygusal içe-kapanma ve depresif duygudurum gibi bazı belirtiler de stimülan ilaçlar tarafından azaltılabilir. Öyleyse bu ölçeklerden elde edilen puanlar hastalık-merkezli modele delil sağlamak yerine, pekâlâ bu ilaçların kendilerine ait etkileri de yansıtıyor olabilir. İlaçların psikiyatrik bozuklukların temelinde yatan mekanizmalar üzerinde etki gösterdiğini söyleyebilmek için, bu ilaçların sanrı, halüsinasyon gibi belli belirtileri hedeflediğini gösteren daha güçlü deliller gerekmektedir.

3. Hayvan modelleri: Hayvan çalışmalarında bazı psikiyatrik bozuklukların hayvan modelleri kullanılarak, bu psikiyatrik bozukluklar üzerinde özgül etkiler gösterdiği düşünülen ilaçlar araştırılmaktadır. Hayvan davranışlarının insana özgü duygusal durumlar için yeterli ve anlamlı bir model oluşturabileceği konusunda çok ciddi kuşkular bulunmakla birlikte, bu kuşkuları bir kenara kaldırsak bile, bu modellerin şu ilacı değil de bu ilacı seçmiş olduğunu söylemek yine hastalık-merkezli varsayımı yansıtmaktadır. Antidepresan ilaçlar ve hayvan modelleri 9. Bölüm'de tartışılmıştır. Bazı hayvan modelleri, 9. Bölüm'de göreceğimiz gibi özel bir farmakolojik profile sahip ilaçları tespit etmek üzere geliştirilmiştir. Örneğin, stimülan-kaynaklı stereotip model ile dopamin blokörlerin belli etkileri hedeflenmektedir. Bu tür modeller ilaçların ne gibi farmakolojik faaliyetlerde bulunduklarını belirlemekle birlikte, bu faaliyetlerin nihai olarak belli davranışsal belirtileri hedeflediği konusunda herhangi bir delil sağlamamaktadır. Bu tür modeller psikiyatrik bozukluğun temelinde yatan patolojik süreç ile hayvan modeli tarafından ortaya çıkarılan sürecin aynı olduğu varsayımıyla yalnızca hastalık-merkezli modeli destekler niteliktedir, ki bu da bizi yeniden 1. maddeye, yani patolojiye ilişkin fiziksel bir altyapının bulunup bulunmadığı sorunsalına götürmektedir.

4. Özgül olmayan ilaçlarla karşılaştırmalar: Hastalık-merkezli modele göre, hastalık temelinde etki gösteren ilaçların daha genel psikolojik ya da farmakolojik etki gösteren ilaçlara göre daha etkin

olması gerekmektedir. Örneğin depresyon ya da psikoz gibi bozuklukların temel mekanizmalarını hedeflemediği düşünülen benzodiazepinler gibi sedatifler, bu mekanizmaları hedeflediği düşünülen daha özgül ilaçlarla pekâlâ karşılaştırılabilir. Ancak ilginç bir şekilde bu tür karşılaştırmaları içeren çalışmaların yok denecek kadar az olduğu görülmektedir. Öte yandan belli bir hastalığa yönelik olmayan bu tür ilaçlar böylesi bir karşılaştırmada daha az etkili bulunmuşsa eğer, bundan çıkarılacak tek sonuç, özgül olduğu sanılan ilacın hastalık-merkezli etki gösterdiği değildir. Bir ilacın özgül olmayan etkisinin bir diğer ilacın özgül olmayan etkisinden daha iyi olduğu anlamına da gelebilir bu. Örneğin nöroleptikler, psikozun temelinde yatan süreçleri düzelttikleri için değil, ortaya çıkardıkları anormal durumun tipik özelliklerinden dolayı bu hastalık üzerinde diğer sedatiflere göre daha etkili görünebilir. Fakat özgül olmayan bir ilacın hastalık-merkezli etki gösterdiği düşünülen bir ilaçtan daha etkin olduğunu gösteren bir bulgu, hastalık-merkezli yaklaşıma karşı önemli bir delil oluşturur.

5. *Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalar:* Hastalık-merkezli yaklaşıma göre psikiyatrik ilaçlar yalnızca hastalıklı bir sinir sistemi üzerinde terapötik etki gösterebilir (Hyman ve Nestler 1996). Öyleyse eğer, ilaçların sağlıklı gönüllüler üzerinde gösterdikleri etkiler, bu ilaçların hastalar üzerinde gösterecekleri etkileri anlamamıza pek yardımcı olmayacaktır. Öte yandan, ilaç-merkezli model, tam tersine ilaçların fizyolojik ve öznel etkilerinin, bireylerarası farklar dışında hastalarda ve sağlıklı insanlarda aynı olacağını öne sürmektedir.

6. *İyileşme belirtileri:* İlaç-merkezli modele göre psikiyatrik ilaçlar kısa vadede yararlı olsa bile, bu ilaçların hastalığın gidişatı üzerinde hiçbir etkisi olmayacaktır. Öte yandan hastalık-merkezli modele göre bu ilaçlar hastalığın temelinde yatan patolojik süreçleri düzelttiklerinden, en azından ilaç alındığı süre boyunca hastalığın gidişatına yön vermektedir. Bu durumda, belli bir hastalığa yönelik etki gösterdiği düşünülen bir ilaç tedavisi sayesinde bu hastalığın süresinde kısalma ve toplumdaki yaygınlığında anlamlı bir azalma oluyorsa, bu, hastalık-merkezli modeli destekleyen önemli bir delil sayılır. Öte yandan, özgül etki gösterdiği düşünülen bunca ilacın

yaygın olarak kullanımından sonra hâlâ azalma kaydedilemiyorsa, bu modelde bir problem var demektir.

Psikofarmakoloji araştırmalarında ilaç-merkezli model temel alınmalıdır. Psikiyatrik ilaçların hepsi psikoaktif ilaçlardır ve bu ilaçların hastalıkların temel süreçleri üzerinde etki gösterdiğini söylemeden önce psikoaktif etkilerin kontrol edilmesi gerekmektedir. Hastalık-merkezli modelin geçerli olabilmesi için, araştırmalardan elde edilen sonuçların açıklanmasında, herhangi bir ilacın ortaya çıkardığı farklı bilinç durumlarının ötesinde hastalık-merkezli bir açıklamanın gerekli olduğuna işaret eden delil bulunmak zorundadır. Elimizde hastalık-merkezli modeli destekleyen herhangi bir delilin bulunmaması, şimdiye dek gözlemlenen ilaç etkilerini açıklayabilmek için ilaç-merkezli modelin yeterli olduğunu göstermektedir.

3

Fiziksel Tedaviler ve Hastalık-Merkezli Model

PSİKİYATRİK bozukluklara ilişkin tutumlar 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında karamsar bir hal almıştı. Akıl hastaneleri uzun süre iyileşemeyen kronik hastalarla dolup taştıkça, akıl hastanesi inşa projelerine esin kaynağı olan iyimser düşünceler ve akıl hastanelerinde bir dönem düzenli bir bakımın insanları sağlığına kavuşturacağı umudu artık inandırıcılığını yitirmişti. Soyarıtımı (*eugenics*) hareketiyle birlikte kalıtım hakkındaki düşünceler yaygınlaşmış, psikiyatrik hastalıkların kalıtım yoluyla geçtiği ve bu nedenle iyileştirilemeyeceği düşünülmeye başlamıştı. Böylesi bir ortamda kurumsal psikiyatrinin moral gücü azalmış, tedavi yöntemleri üzerinde durulmaz olmuştu. Bu dönemde yazılan bir anı kitabında psikiyatri, "uykuda olmasa da uykulu" olarak betimlenmiş, "terapötik nihilizmin zorunlu ataletle birleştiği bir alan" şeklinde nitelenmiştir (Rollin 1990). Literatürde çeşitli fiziksel işlemlerin sınandığı deneyler yayımlanmış (Scull 1994), ancak hiçbiri yaygın olarak kabul görmemiştir.

O zamanların psikiyatri dergilerinde çoğunlukla zihinsel hastalıkların sınıflandırılması ve nedenleri gibi konular üzerinde durulmuştur. Kalıtım, kronik enfeksiyon ve 1920'lerden sonra hormonal dengesizlikler, deliliğin nedeni olarak ilgi odağı haline gelmiştir (Moncrieff ve Crawford 2001). Tedavi konusunda yalnızca birkaç makale yayımlanmıştır. Bir parça iyimser bir tutumla yazılan yazılarda bile, bazı psikiyatrik durumların kendiliğinden düzelebileceğinden ve bu bağlamda temiz hava, masaj, güneş ışığı, dinlenme ve

"umutlu bir ortam" (Hutton 1940) gibi sosyal önlem ve desteklerin öneminden söz edilmiştir. Bu tutumlar, o yılların en önemli alan yazarlarından Donald Henderson ve Robert Gillespie'nin şizofreninin tedavisi üzerine yazdıkları aşağıdaki pasajda özetlenmiştir:

> Akıl hastanelerinin huzur ve sessizliği, düzen ve disiplini, çalışanların hoşgörülü ve anlayışlı tutumları ve yaşamın yalınlığı, bir anda son derece doyurucu sonuçlara yol açabilir (Henderson ve Gillespie 1927: 330).

Bazı psikiyatristler her türlü müdahalenin en aza indirilmesi gerektiğini bile salık vermişlerdir. *Clinical Psychiatry* (Klinik Psikiyatri) adlı ders kitabında Morris Braude, "Çok aykırı olgular dışında, manik hastalar erinde gecinde yatışacaktır ve bu nedenle fazla müdahaleye gerek yoktur," demiştir (Braude 1937).

Yaklaşık seksen yıl önce, sıtma hastalığının Deliliğin Genel Paralizi adıyla bilinen bir hastalığa (frengi enfeksiyonu tarafından ortaya çıkarılan ve bilişsel işlev bozukluklarına neden olan bir nörolojik hastalıktır bu) iyi geldiği düşünülmüş ve akıl hastanelerinde "sıtma terapisi" kullanılmaya başlamıştır. Bu tedavi yönteminde, sıtmayla ortaya çıkan yüksek ateşin frengiyi ortaya çıkaran organizmayı yok edeceği düşünülerek insanlara sıtma paraziti bulaştırılmaktaydı. Bu yöntemin işe yarayıp yaramadığı hâlâ bilinmemekle birlikte, akıl hastanesi sisteminin moralini yükseltmede yardımcı olmuştur (Braslow 1997). Ayrıca psikiyatrik hastalıklar konusunda yeni bir tutumun başlangıcı olmuştur. Genel paralizin, frengi enfeksiyonunun bir göstergesi olarak görülmesi ve sıtma ile tedavi edilebileceği fikri, en azından bazı psikiyatrik bozuklukların tedavi edilebileceği olasılığını gündeme getirmiştir. Daha da ötesi, akıl hastanesi çalışanlarına yapacak bir iş, bedensel işlevleri güdümleme işi vererek, kendilerini gerçek bir tıp ortamında çalışıyor gibi hissetmelerine olanak sağlamıştır. 1930'lardan sonra, artık, insülin koma terapisi, kimyasal ya da elektroşok terapileri ve lobotomi psikiyatriye dahil olmakla kalmayıp, bir süre sonra yaygın olarak kabul gören standart tedavi yöntemleri haline gelmiştir.

Bu tedavi yöntemleri, psikiyatrik tedavinin doğasına yönelik temel bir tutum değişimini beraberinde getirmiştir. 1940'lı yıllara kadar *British Journal of Psychiatry*'de yayımlanan makalelerin neredeyse yarısı insülin koma terapisi ve kimyasal şok terapisi gibi te-

davileri konu edinirken, 1940'lardan sonra bu durum değişmiştir. Ders kitaplarında "tedaviler" konusuna ilişkin bölümler giderek genişlemeye ve yavaş yavaş insülin koma terapisi, elektroşok terapisi (ECT), lobotomi, sürekli narkoz uygulamaları ve uzun süre uykuya yol açan yüksek doz barbitürat uygulamaları gibi fiziksel işlemler daha fazla yer almaya başlamıştır. O zamanlara ait vaka notları, elektroşok terapisi, insülin koma terapisi ve hatta beyin ameliyatı tartışmalarını içermektedir (Moncrieff 1999). Psikiyatri, bu yöntemlerle birlikte, en sonunda gerçekten etkin tedavi yöntemlerine sahip olarak özgüvenine kavuşmuştur.

İnsülin Koma Terapisi[1]

İnsülin koma terapisinin ortaya çıkışı psikiyatri tarihinde öncü bir uygulama olmuştur. Kullanımının ardında yatan etiyolojik nedenler her ne kadar belirgin olmasa da, şizofreniye ilişkin patolojik temeller üzerinde etki gösterdiğine inanılması nedeniyle insülin tedavisi son derece önemli bulunmuştur. Çok kısa sürede popüler hale gelmiş, kullanımı hızla Avrupa ve ABD'ye yayılmıştır. 1940'larda Almanya'da bulunan başlıca psikiyatrik kurumların hemen hepsinde (Ehrhardt 1966), ayrıca İngiltere ve ABD'de bulunan akıl hastanelerinin çoğunda şizofreni tedavisi için kullanılır hale gelmiştir (Valenstein 1988: 18). Neticede bu terapi, belli bir akıl hastalığı için kullanılan özgül bir tedavi olarak yaygın bir biçimde kullanılan ilk tedavi yöntemi olmuştur.

İnsülin koma terapisi 1930'ların başlarında Viyanalı bir psikiyatrist olan Manfred Sakel tarafından, deyim yerindeyse "uydurulmuştur". İnsülin, 1922 yılında ayrıştırılmış ve diyabet için tedavi olarak kullanılmaya başlamıştır. Endokrinoloji alanında bu ve benzeri gelişmeler, her türden durum üzerinde hormonların göstereceği olası etkiler konusunda büyük bir ilgi uyandırmıştır. Sakel morfin bağımlılarının yoksunluk belirtileriyle baş edebilmelerine yardımcı olmak üzere insülin kullanımı konusunda deneyler yapmaya başla-

1. Robert Whitaker (2002) ve Leonard Roy Frank'e (1978), insülin koma terapisi ve ECT'nin geçmişi hakkında sağladıkları bilgiler için özellikle teşekkür etmek istiyorum.

mıştır. Bu insanlar üzerinde sakinleştirici etkisini gözlemledikten sonra, insülini akut psikotik şizofrenler üzerinde denemeye koyulmuştur. Bu hastalara çok şiddetli hipoglisemik (kan şekerinin aşırı düşmesinden kaynaklanan) koma ve nöbetlere yol açan insülin enjeksiyonları uygulamıştır. Sakel, iki ay boyunca günde bir insülin komasıyla inanılmaz sonuçlar elde ettiğini, hastaların %70'inin tamamıyla iyileştiğini ileri sürmüştür (Sakel 1937).

İnsülin koma terapisi kullanımında rol alan iki Amerikalı psikiyatrist, yakın bir zamanda bu yöntemin nasıl uygulandığına ilişkin ayrıntılı bilgiler vermiştir. Verilen insülin enjeksiyonları yaklaşık iki saat süren derin bir koma durumuna yol açmıştır. Bu süre boyunca hastaların çoğu sakinleşmiştir, ancak bazıları fazla heyecanlanmış ve zorla zaptetme gereği doğmuştur. Pek çok hasta altına kaçırmış ve çoğu terden sırılsıklam olmuştur. Reflekslerin ortadan kalkması ve kaslarda spazmlar gibi şiddetli nörolojik bozulmalar ortaya çıkmıştır. Zaman zaman hastalar epileptik nöbetler geçirmiştir. Hastalar yaklaşık iki saat boyunca bu şekilde komada bırakılmış ve ani bir glukoz enjeksiyonuyla uyandırılmışlardır. Uyandıktan sonra sakin görünmekle birlikte, bellek kaybı ve kaslarda zayıflık, afazi (konuşamama) gibi nörolojik bozulmalar sergilemişlerdir. Bazıları ardı ardına gülme ve ağlama nöbetleri içeren duygusal dengesizlikler göstermiştir (Fink ve Karliner 2007). Sonuç olarak, insülin koma terapisi yüksek ölüm oranı da dahil olmak üzere son derece dramatik sonuçlar doğurmuştur – büyük bir tarama çalışmasında yaklaşık %5, daha küçük çalışmalarda ise daha yüksek oranlarda ölüm gözlenmiştir (Ebaugh 1943).

Dergilerden, ders kitaplarından ve vaka notlarından edindiğimiz bilgiler, insülin koma terapisinin yalnızca şizofreni tanısı koyulmuş insanlar üzerinde kullanıldığını doğrulamaktadır (Moncrieff 1999). Toplumsal ve insani kaygılar taşıyan Henderson ve Gillespie bu yöntemin etkilerinin yalnızca şizofreniye özgü olup olmadığı konusunda kuşku duymuşlardır:

> İnsülin, şizofreni hastalığının süresini azaltma etkisine sahiptir. Ancak, bundan daha fazlasını yapıp yapmadığı konusunda, yani başka tedavilerin iyileştiremediği durumları tamamıyla iyileştirme etkisine sahip olup olmadığı konusunda henüz emin değiliz (Henderson ve Gillespie 1944: 404).

Diğer yandan, daha ziyade olayın biyolojik yönü konusunda heyecanlı olan psikiyatristler daha emin konuşmuşlardır. Bir başka temel ders kitabının yazarları "vakaların beşte ikisinde olumsuz sonuçlanan bir tedavinin çok da özgül bir müdahale sayılmayacağını" teslim etmekle birlikte "bu tedavinin şizofreninin fiziksel temellerine daha önce denenmiş bütün fiziksel müdahalelerden açıkça daha fazla dokunduğu" konusunda son derece emin konuşmuşlardır (Mayer-Gross, Slater ve Roth 1954: 286). Bu tedavi yönteminin etki mekanizmasını, beyinde bulunan elektrik devreleri üzerinde yaptığı etkilerle açıklama girişimleri görülmüştür. Bu tür açıklamalar beyin dalgalarının ölçüldüğü elektroensefelografi (EEG) ortaya çıktıktan sonra moda olmuş, benzer bir açıklama daha sonra ECT'ye uygulanmıştır. 1966 yılında bir Alman ders kitabında şunlar yazılmıştır:

> İnsülin koma terapisinin Sakel tarafından başlatılması, tarihsel açıdan belirleyici bir adım olmuştur. Bu adımla endojen psikozun tedavisinde tamamen semptomatik tedaviden, iyileştirici küratif tedaviye geçilmiştir (Ehrhardt 1966: 838).

İnsülin terapisi büyük bir coşku ve heyecanla herkes tarafından uygulanmıştır. 1937 yılında Avrupa'da %70-90 iyileşme oranları ilan edilmiştir (Whitaker 2002: 86). ABD'de 1938 yılında araştırmacılar hastaların üçte ikisinin iyileştiğini ve bunlardan çoğunun taburcu edildiğini bildiren sonuçlar yayımlamışlardır (Malzberg 1938). 1939 yılında Amerikalı bir psikiyatrist, "insülin tedavisinin değerinin artık kesinlikle anlaşıldığını, adil bir biçimde test eden her kurumun bu yöntemi etkili bulduğunu" ileri sürmüştür (Ross ve Malzberg 1939). Robert Whitaker'ın ortaya koyduğu gibi, insülin terapisi aynı zamanda 1930'ların Amerikan dergi ve gazetelerinde büyük bir ilerleme olarak coşkuyla kutlanmıştır. *New York Times*, örneğin, hastaların insülin sayesinde nasıl "umutsuz deliliklerden geri döndüğünü" yazmış ve etki mekanizmasını şu şekilde açıklamıştır: Derin bir komadan sonra "beyinde bulunan kısa devreler yok olmakta ve normal devreler geri gelirken, akıl ve gerçekliği de beraberinde getirmektedir" (*New York Times* 1937, alıntı Whitaker 2002: 86'dan). Vaka notları ve yazışmalardan elde edilen deliller, bu yöntemin İngiliz psikiyatrist Aubrey Lewis (Moncrieff 1999) ve Amerikalı Adolf Meyer (Grob 1983) gibi ünlü psikiyatristler tarafından da uy-

gulandığını göstermektedir. Sonuç olarak, insülin terapisiyle psikiyatristler en dirençli psikiyatrik sorunlardan biri için en sonunda iyileştirici bir tedavi yöntemi bulduklarına inanmışlar ve genel halkın en azından bir kısmını bunun doğru olduğuna ikna etmeyi başarmışlardır.

ECT

1935 yılında Macar psikiyatrist Ladislas von Meduna, psikiyatrik hastalarda epileptik nöbetler ortaya çıkarmak için ilk olarak kâfur, daha sonra sentetik bir ilaç olan metrazol gibi kimyasal maddeler kullanmanın yararlarını ilan etmiştir. Gerekçesini ise, nasıl ortaya çıktığı bilinmeyen ama uzun yıllardır var olan bir inanışa, epilepsi ve şizofreninin birbirlerine zıt süreçler olduğu inancına dayandırmıştır. İnsülin koma terapisi gibi metrazol tedavisi de etkinliği konusunda abartılı iddialarla Avrupa ve ABD'ye hızla yayılmıştır. 1937 yılında, kardiazol ile ortaya çıkarılmış konvülsiyonlarla (nöbet) tedavi edilen 1000 hastada %70 oranında bir iyileşme gözlendiği ileri sürülmüştür (Kennedy 1937). 1938 yılında İtalyan psikiyatrist Ugo Cerlett konvülsiyonları ortaya çıkarmak için elektrik kullanmış ve böylece ECT doğmuştur. 20. yüzyılın ortalarında hem kimyasallarla hem de elektrikle ortaya çıkarılan konvülsiyon terapileri Avrupa ve ABD'de bulunan akıl hastanelerinde genellikle tanı gözetmeksizin yaygın olarak kullanılmıştır. Bu yöntemlerin uygulanması insülin koma terapisine göre çok daha kolaydı; hatta von Meduna "bu işlemin ne kadar kolay uygulandığına en iyi delil olarak, bir asistan ve iki ya da üç hemşirenin yardımıyla tek bir sabah seansında 60-80 hastaya uygulanabildiği" gerçeğini özellikle vurgulamıştır (von Meduna 1938: 46). Böylece kimyasal ya da elektroşok terapileri giderek artan sayıda hastaya uygulanmaya başlamıştır.

20. yüzyılın ortalarındaki psikiyatri hastanelerini betimleyen kaynaklar, ECT'nin hastane rutinlerinde nasıl merkezi bir rol oynadığını anlatırlar (Braslow 1997; Rollin 1990). Haftada birkaç kez ECT "saatleri" uygulanır olmuş ve koğuş faaliyetleri, hastaları bu saatlere hazırlamak üzere yapılandırılmıştır. Bir İngiliz psikiyatrist, çoğunlukla şizofrenler olmak üzere nice hastalara yıllarca her hafta şok verilerek koruyucu tedavi uygulandığını ve bu şekilde pek çok

hastaya yaşamları boyunca defalarca ECT uygulanmış olduğunu anımsamaktadır (Rollin 1990).

Kimyasal ve elektroşok terapileri de insülin koma terapisi gibi şizofreni tedavisi için öne sürülmüş ve bazı kaynaklarda yüksek başarı oranları yayımlanmıştır. Başlangıç yıllarında yayımlanmış bir makalede, ECT'nin yakın zamanda şizofreni tanısı koyulmuş hastalarda %67, daha uzun süren vakalarda ise %43'lere ulaşan tam iyileşme oranlarına neden olduğu ileri sürülmekle birlikte (Kalinowsky ve Worthing 1943), diğer bazı kaynaklar hayal kırıklığı yaratan sonuçlardan söz etmiştir (Pollock 1939). Bazı yazarlar bu yöntemin en etkili sonuçları akut aşırı uyarılma vakalarında, paranoid ve saldırgan hastalarda verdiğini savunmuş (Bennett 1945), kimileri de aşırı saldırgan, uyumsuz veya beslenmeyi reddeden hastalarda yatıştırıcı olarak kullanılabileceğine ilişkin önerilerde bulunmuştur (Sharp, Gabriel ve Impastato 1953). Şizofreni tanısı koyulmuş olan insanlar ECT'nin uygulandığı hastalar arasında uzun süre çoğunluğu oluşturmuş (Braslow 1997), ne var ki bir süre sonra uygulamanın en iyi etkisini depresyon ya da depresyon ile birlikte maninin görüldüğü vakalarda gösterdiğine ilişkin bir fikir birliği oluşmuştur. Pek çok psikiyatrist bu yöntemin en iyi, yaşlılarda görülen, genellikle sinirlilik ve sanrıların eşlik ettiği, "yaşlanma melankolisi" olarak bilinen ağır depresyon vakalarında işe yaradığını ileri sürmüştür.

İnsülin koma terapisine benzer şekilde, ECT'nin etki mekanizmasına ilişkin açıklamalar genellikle spekülatif temellere dayanmakla ve çeşitlilik göstermiş olmakla birlikte, bu yöntemin depresyona yol açan anormal biyolojik süreçler üzerinde etki gösterdiği vurgulanmıştır. Yine insülin koma terapisinde olduğu gibi, ortaya atılan kuramlardan birine göre, ECT anormal elektrik devrelerini yok etmiş, yerlerine "normalliği içeren bir başka denge durumunu" getirmiştir (Paterson 1963). Bir başka önermeye göreyse, depresyona kaynaklık ettiği düşünülen hipofiz bezi yetmezliğini dengelemiştir (Sadler 1953). Diğer bazı yazarlar etki düzeneğinin her ne kadar pek belli olmadığını teslim etseler de, bu yöntemi hastalığın temel süreçlerini hedefleyen bir tedavi biçimi olarak değerlendirmekten kendilerini alıkoyamamışlardır. Örneğin bu yöntemi, yaşlanma melankolisi için, "bu yaygın hastalığı iyileştirecek özgül ve yeterli" bir

tedavi olarak tarif etmişlerdir (Moss, Thigpen ve Robinson 1953: 896).

Sonuç olarak, 1940'lara gelindiğinde psikiyatri artık kendisini "manik depresyon" ve "şizofreni" gibi iki temel soruna iki özgül çözüm üretmiş bir disiplin olarak sunmaya başlamıştır. (Bunlar yüzyılın başlarından beri baskın olan Kraepelin ikiliğince tanımlanmış olan hastalıklardı.[2]) 1941 yılında California Enstitüleri Müdürü şunları yazabilmiştir:

> İnsülin şok terapisi özellikle şizofreninin başlangıç aşamalarında uygulanabilirken, elektroşok terapisi manik depresif psikoz ve yaşlılık melankolisine uygulanabilmektedir. Böylece, bu en yaygın akıl hastalığı grupları pek yakında tümüyle iyileştirilebilecektir (Rosanoff 1941, alıntı Braslow: 101'den).

Diğer İşlemler ve Fiziksel Terapiler

1930'lara doğru ve sonrasında belli ki psikiyatride yeni yöntemler deneme konusunda aşırı bir heyecan yaşanmıştır (Scull 1994: 8). Tarihçi Andrew Scull denenmiş olan daha aykırı yöntemleri sıralamıştır. Bunların arasında diş çekme, bademciklerin, kalınbağırsağın ve rahmin alınması gibi yöntemler bulunmaktadır. Bütün bu işlemler, psikiyatrik hastalıkların bedenin gizli bir köşesinde gerçekleşen enfeksiyon sonucu ortaya çıktığı fikrinden kaynaklanmıştır. Şizofren hastalara at serumu verilerek menenjit ortaya çıkarılması, muhtemelen nörosifilis (beyin veya omuriliği etkileyen frengi) için yüksek ateş tedavisinden esinlenmiştir. Ayrıca, nitrojen gazı ve karbondioksit verilerek koma ve konvülsiyonlara, siyanür kullanılarak vücut ısısında aşırı düşmelere neden olunmuştur. Bütün bu yöntemler zamanın saygın psikiyatri dergilerinde yayımlanmıştır. İnsülin tedavisinden esinlenerek, şizofreni tedavisi için diğer birkaç hormon üzerinde durulmuştur. Bu hastalara bir ara düzenli olarak tiroid hormonu verilmiş ve vaka notlarında bu yöntemden şizofreni hastalığı

2. Yirminci yüzyılın başlarında Alman psikiyatrist Emil Kraepelin psikiyatrik sorunları iki ana gruba ayırmıştır: günümüzde şizofreni olarak bilinen erken bunama (dementia praecox) ve manik depresyon.

için özgül bir tedavi olarak söz edilmiştir. Şizofreninin tiroid yetmezliğinden kaynaklandığı düşünülmüş ve bu düşünce bir süre günün modası olmuştur (Jenner 1997; Mayer-Gross, Slater ve Roth 1954). 1930 ve 40'larda yayımlanan birkaç makalede, şizofreninin cinsiyet hormonlarındaki yetersizlik ya da bozulmalardan kaynaklandığı ileri sürülmüş ve bu hastalığın cinsiyet hormonlarıyla tedavi edilme olasılığından söz edilmiştir (Hemphill ve Reiss 1945).

Daha sonra, işin içine lobotomi (lökotomi de denir) girmiş ve psikiyatrik tedavi anlayışında derin izler bırakmıştır. Bu operasyonun yararı konusunda yazılmış olan çok sayıda bilimsel makale bulunması ve operasyonu "icat eden" kişiye Nobel ödülü verilmiş olması, bu yöntemin ne tür bir coşkuyla karşılandığını göstermektedir. Operasyonun gerekli görüldüğü durumlara yalnızca belirtilere bakılarak karar verilmiş ve yöntem pek çok tanı grubu için uygun görülmüştür:

> Bu operasyonun temel amacı, hastalığı uzun süre geçmeyen pek çok psikotik ve nevrotik hastanın davranış bozukluğunu düzeltmektir. Genel yaklaşım, bu yöntemin uygulanacağı hastaları nozolojik temellere göre değil, semptomatik temellere göre seçmektir (Henderson ve Gillespie 1944).

Bir başka yazar bu yöntemin en uygun olduğu durumların "kronik davranış bozukluğu olan saldırgan ve yıkıcı hastaları susturmak" amacıyla kullanıldığı durumlar olduğunu söylemiştir (Sadler 1953).

Bu anlamda, lobotomi özgül etkileri olan bir tedavi yöntemi değildir. Ancak Joel Braslow'un bulgularından anladığımız kadarıyla, California eyalet akıl hastanesinde çoğunlukla şizofreni hastalarına uygulanmakla kalmayıp, bu hastalıkla o kadar bağlantılandırılmıştır ki, bir süre sonra "lobotomi, özgül bir hastalık için özgül bir tedavi" olarak görülmeye başlamıştır (Braslow 1997: 141-2). Lobotominin anlatıldığı kaynakların çoğunda, bu yöntemin nasıl bir etki gösterdiği ya da bir hastalığın temelinde yatan mekanizmaları düzelterek mi, yoksa kendisi anormal bir deneyime yol açarak mı etki gösterdiği sorusundan özellikle uzak durulmuştur. Daha eleştirel yorumcular, bir diğer taraftan, "lobotominin, bir hasarı bir başka hasarla ve üstelik daha kalıcı bir hasarla değiştirmek" olduğunu savunmuşlardır (Sadler 1953). Lobotominin bizim açımızdan önemi,

psikiyatrik bozuklukların beyin ameliyatıyla tedavi edildiğine işaret etmesi ve böylece bu bozuklukların beyin patolojisinden kaynaklandığı fikrini güçlendirmesidir. Ayrıca, psikiyatrinin en ileri tıbbi teknolojileri kullanan bilimsel bir çalışma alanı gibi görünmesine de yardımcı olmuştur.

Şimdi geriye dönüp baktığımızda bu fiziksel yöntemleri "terapötik fiyaskolar" olarak görsek de (Rollin 1990: 111), o zamanların akıl hastanelerindeki ortam açısından bazı olumlu sonuçları olmuştur. Temel nitelikleri gereği bu yöntemler akıl hastanelerini en azından görünürde terapötik olan birtakım etkinliklere kavuşturarak, bu kurumlara daha bir "hastane" havası vermiştir. İnsülin klinikleri, ECT klinikleri ve akıl hastalıkları laboratuvarları gibi yeni binaların yapılmasına ve yapılandırılmasına neden olmuştur. ECT hemşireleri, anestezi uzmanları, akıl hastalıkları patologları ve beyin cerrahları gibi insanlara yeni iş sahaları açılmasını sağlamıştır (Anonim 1990). Yatan hastaların haftada birkaç kez ECT ya da insülin terapisi için sıraya geçmesiyle, akıl hastanesinin harıl harıl çalışan gerçek bir tıp kurumu gibi görünmesini ve bu şekilde, ayrıca, bu sisteme ilişkin daha önce bozulmuş olan morallerin düzelmesini sağlamıştır. Henry Rollin bu terapötik iyimserlikle birlikte, akıl hastanelerinin nasıl dramatik bir dönüşüm geçirdiğini anlatır (Rollin 1990: 111). Hastanelerin iç dekorasyonları ve mobilyaları yenilenmiş, ortam fiziksel olarak daha rahat, daha evimsi bir hale getirilmiş, kilitli kapı ve pencereler açılmıştır. Bütün bu değişimlerle, akıl hastaneleri hapishanelere benzemek yerine daha bir hastane görünümüne kavuşmuştur.

İnsülin Koma Terapisi ve ECT Etkili midir?

İnsülin Koma Terapisi

Harold Bourne 1953 yılında *Lancet* tıp dergisinde "İnsülin Efsanesi" başlığıyla bir makale yayımlamıştır (Bourne 1953). Makalede, insülin terapisinin şizofreni üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını, yalnızca dramatik, gözle görülür etkilere yol açtığı için insanların bu yöntemin etkili olduğuna inandıklarını ileri sürmüştür. Bu yöntemin etkilerinin sistematik bir biçimde hiçbir zaman ölçülmediği-

ne ve bu dramatik etkilerin kontrol edildiği bir çalışma bulunmadığına işaret etmiştir. İngiltere'de 1950'lerde Tıp Araştırmaları Kurulu tarafından desteklenen bir randomize karşılaştırma çalışmasında elde edilen bulgular, Bourne tarafından ileri sürülen bu fikirleri desteklemiştir. Bu araştırmada insülin koma terapisinin, kontrol grubuna uygulanan barbitürat-kaynaklı uykudan daha iyi bir sonuç ortaya çıkarmadığı bulunmuştur (Ackner, Harris ve Oldham 1957).

Bununla birlikte insülin terapisinin etkili olduğu fikrinin temelinde bir başka neden bulunmaktadır. Muhalifler bu yöntemin, uzun süren hipoglisemiyle ortaya çıkan beyin hasarı ve koma ve nöbetler sırasında ortaya çıkan oksijen yetmezliği ile insan davranışlarını etkilediğini savunmuşlardır (Frank 1978; Whitaker 2002). Bu yöntemin uygulanışına ilişkin işlemler ve sonuçlar konusunda Fink ve Karliner (2007) tarafından yapılan tarifler, bu fikirleri desteklemektedir. Bu araştırmacılar hastaların hem koma sırasında hem de daha sonra, nörolojik bozulmalar ve beyin hasarına özgü duygusal dengesizlikler sergilediklerini kaydetmişlerdir. Bir başka psikiyatrist bu insanların durumunu "asıldıktan sonra hayata döndürülenlerin, çığ altında kalanların, kafalarına darbe alanların, üremik komaya girenlerin, karbonmonoksit ya da başka türde zehirlenmelere maruz kalanların durumlarına" benzetmiştir (Palisa 1938). O dönemde uygulamayı onaylayan bir psikiyatrist ise, çok sayıda insülin koma terapisine maruz kalan hastaların daha sonra günlerce bunamış gibi göründüklerini anlatmıştır (Sadler 1953). Yapılan hayvan deneylerinden ve otopsi çalışmalarından sonra, 1950'lerde, bu yöntemin kapsamlı ve kalıcı beyin hücresi hasarlarına yol açtığı ve bu hasarların büyüklüğünün doğrudan maruz kalınan tedavi sayısına bağlı olduğu anlaşılmıştır (Kalinowsky ve Hoch 1950; Sadler 1953). Bu tedavinin etki mekanizmasının beyin hücresi ölümleri olduğunu Sakel'in kendisi söylemiştir, ancak bu yöntemin "seçici olarak hastalıklı ve iyileştirilemez hücreleri öldürdüğünü" ileri sürmüştür. İnsülin tedavisini, "hastalıklı hücreleri ortadan kaldırıp, yerine daha önce sessiz kalmış yenilerini getirerek etki gösteren, mikroskobik, ince bir ameliyata" benzetmiştir (Sakel 1958: 334).

İnsülin koma terapisinin plasebo etkisi mi yarattığı (yani dramatik niteliği sayesinde hastanın kendisi de dahil herkesi hastada bir iyileşme olduğuna ikna mı ettiği), yoksa sebep olduğu beyin hasar-

larından dolayı gerçekten yatıştırıcı etki mi gösterdiği hâlâ yanıtlanmamış bir sorudur. İki açıklama da akla yatkın görünmektedir. Her durumda artık bu yöntemin şizofreni için özgül bir tedavi sağlamadığı açıkça görülebilmektedir.

ECT

ECT'nin kullanımı gün geçtikçe azalmakla birlikte, psikiyatrik uygulamalarda hâlâ kabul gören bir yöntemdir. Günümüz psikiyatrik tedavilerinden en çok tartışılanıdır ve maruz kalan insanlarda derin bir antipatiye yol açmaktadır. Depresyonda gösterdiği kısa süreli etki yaygın olarak kabul edilmektedir, ancak uzun süreli bir etki göstermediği de herkesçe bilinmektedir.

ECT uygulandıktan birkaç hafta sonra hiçbir etkisi kalmaz. *Lancet*'te 2003 yılında yayımlanan bir meta-analiz çalışmasında, ECT yöntemini, nöbet içermeyen, sadece genel anesteziden ibaret olan "yalancı" ECT işlemiyle karşılaştıran çalışmalardan elde edilen bulgular taranmıştır. Bu taramanın sonunda, ECT'nin "depresyonun kısa süreli tedavisinde gerçekten etkili olduğuna karar verilmiş" olmakla birlikte (İngiltere ECT tarama grubu 2003), taranan yedi çalışmadan birinde, ECT'nin yalancı ECT ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuç vermediği (Lambourn ve Gill 1978) ve bir diğerinde de çok az fark yarattığı kaydedilmiştir (Johnstone ve diğ. 1980). Bu çalışmada 4 haftalık bir uygulama ECT grubu ile yalancı ECT grubu arasında, sıklıkla kullanılan Hamilton Depresyon Ölçeği'nde yalnızca 6 puanlık bir fark yaratırken (sonuç, verileri gösteren grafikten çıkarılmıştır), diğer ölçeklerde anlamlı bir farka yol açmamıştır.

Bununla birlikte, aslında ECT gruplarının yalancı ECT gruplarına göre daha iyi sonuç vermeleri de, plasebo kontrollü deneylerde olduğu gibi, bu yöntemin hastalığı hedefleyen bir etki gösterdiği anlamına gelmemektedir. İlaç etkilerine ilişkin ilaç-merkezli tedavi modeline benzer şekilde, ECT tarafından ortaya çıkarılan anormal beyin durumlarına dayanan alternatif açıklamalar da mümkündür.

Her şeyden önce, ECT uygulandıktan hemen sonra, tıpkı gerçek bir epileptik nöbetten sonra olduğu gibi yönelim bozuklukları (zaman ve yer duygusunun kaybolması), dikkat bozuklukları ve bellek yetersizliği gibi belirtileri içeren zihinsel bir hasar sendromu ortaya

çıkmaktadır. Yaşlılarla yapılan bir çalışmada, bu insanların Mini Akli Durum Testi'nde (bunama vakalarında bilişsel işlevleri ölçen bir test) aldıkları skorlarda 3 puanlık bir azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (Rubin ve diğ. 1993). Yine epileptik bir nöbet sonrasına benzer şekilde, ECT yatıştırıcı ve sakinleştirici etkilere yol açmaktadır. Bu yöntemin akıl hastanelerinde ilk kullanıldığı yıllarda bu etkilerden yaygın olarak yararlanılmıştır.

Zaman zaman ECT'den sonra maniye benzer davranış bozuklukları ve gerçek psikotik belirtilerin görüldüğü de kaydedilmiştir. Peter Breggin bu belirtileri beyin kanamasının ortaya çıkardığı etkilere benzetmektedir (Breggin 1993b). Bunlar aynı zamanda çoklu sklerozun ileri aşamaları gibi diğer beyin hastalıklarını da andırmaktadır. En yaygın belirtiler fazlaca yakın ve anlamsız davranışları, kendi kendine gülmeleri ve cinsel konularda kontrol kaybını içermektedir (Devanand ve diğ. 1988). Her zaman olmamakla birlikte bunlara yönelim bozukluğu gibi zihinsel gerilemeler de dahil olabilmektedir. ECT'den hemen sonra bu belirtiler hızla kaybolmaktadır. ECT daha seyrek olarak, agnozi (tanıyamama durumu), konfabülasyon (masal uydurma), afazi (konuşma kaybı) ve apraksi (işgörme kaybı) gibi nörolojik belirtileri içeren hezeyan durumlarına yol açabilmektedir (Fink 1979). ECT yoğun olarak ve sıklıkla uygulandığında, bütün katılımcılarda tam bir zihin bulanıklığı, duygusuzluk, dilsizlik ve beslenememe gibi belirtiler içeren korkunç bir durum ortaya çıkmaktadır (Weil 1950). Bütün bu etkileri biliyoruz, çünkü yoğun ECT uygulamaları içeren tedaviler 1940'larda ve 50' lerde moda olmuştur.

ECT'nin beyin hasarına yol açıp açmadığı konusunda yoğun bir tartışma süregitmekte ve psikiyatri inatla böyle bir etkisi olmadığını savunmaktadır. Özellikle ilk yıllarda çok sayıda hayvan deneyinden elde edilen bulgular, insanlarda ECT için kullanılandan daha yüksek şiddette elektrik akımı kullanıldı diye ya eleştirilmiş ya da gözardı edilmiştir (Devanand ve diğ. 1994). Bununla birlikte beyin izleme çalışmaları, ECT'ye maruz kalan insanların beyinlerinde atrofi (körelme) ve normalden daha büyük boşluklar bulunduğunu gösteren bulgular ortaya koymaktadır (İngiltere ECT tarama grubu 2003). Eğer elektrikle ortaya çıkarılan bir nöbet, şiddetli ve çok sayıda uygulandığında gözlenebilir beyin hasarına yol açıyorsa, ECT'

nin gözlenemeyen daha hafif beyin hasarlarına yol açabileceğini anlamak çok zor olmamalı. Bunu gösteren bir başka delil, kalıcı bellek sorunlarıdır. Genellikle psikiyatristler ECT uygulandıktan aylar sonra ölçüm alınan ve zararlı hiçbir etkiye rastlanmayan Northwick Parkı gibi çalışmaları göstererek, ECT'nin uzun süren bellek kayıplarına yol açtığı fikrine karşı çıkmaktadırlar (Johnstone ve diğ. 1980). Ayrıca bellek kayıplarının ECT'den ziyade hastalığın kendisinden, yani depresyondan kaynaklandığını savunmaktadırlar (Coleman ve diğ. 1996). Öte yandan, bazı çalışmalar ECT uygulamaları sona erdikten iki ay sonra gerçekten kalıcı bellek kayıplarının ortaya çıktığını göstermektedir (Lisanby ve diğ. 2000; Sobin ve diğ. 1995). Öznel olarak nasıl hissettikleri sorulduğunda pek çok insan ECT'den sonra kalıcı bellek sorunları yaşadıklarını ifade etmektedir. Hastaların ECT'ye nasıl baktıklarını konu edinen çalışmaların tarandığı yakın tarihli bir çalışma, insanların %79'unun ECT'den sonra bazı bellek sorunları yaşadığını, %29-55'inin ise kalıcı bellek kaybı yaşadığını göstermektedir (Rose ve diğ. 2003).

ECT tarafından ortaya çıkarılan tablo, bu yöntemin neden yararlı bulunduğu konusunda birkaç açıklama sunmaktadır. İlk olarak, ECT uygulamasının yol açtığı akut zihinsel etkiler, geçici olarak daha derinde yatan duygusal çalkantıları gölgeliyor ya da bu duyguların ifadesini zorlaştırıyor olabilir. ECT'nin yararlı etkilerinin düzenli olarak uygulandığı süreyle sınırlı olması bunu göstermektedir (Ross 2006). Ayrıca ECT'nin görünen etkinliği ile ortaya çıkardığı zihinsel etkiler arasında korelasyon kaydedilmektedir. ECT, beynin yalnızca bir yarıküresine uygulandığında (tek taraflı), her iki yarıküresine uygulandığından (çift taraflı) daha az etki göstermekle kalmayıp, aynı zamanda daha az zihinsel bozulmaya neden olmaktadır. Benzer şekilde, ister tek taraflı, ister çift taraflı olsun, yüksek doz ECT uygulamaları daha etkili bulunmakla kalmayıp, daha fazla ve daha uzun süren zihinsel sorunlara yol açmaktadır (Sackeim ve diğ. 1993). ECT ile ortaya çıkan zihinsel bozulmalar, belki de depresif sanrıları mümkün kılan karmaşık ve katmanlı düşünme yetisini ortadan kaldırmaktadır. Bu şekilde ECT'nin özellikle sanrısal depresyona daha iyi geldiği biçimindeki yaygın kanıyı açıklayabiliriz. İlginç bir biçimde, bu fikir, aslında ECT'nin yaygın kabul gördüğü yıllarda bazı psikiyatristlerin aklına gelmiştir. Henderson ve Gillespie,

kitaplarının 1962 baskısında ECT'nin etkisini "hemen öncesinde ortaya çıkan hastalıklı düşünce ve tepki örüntülerinin, nöbet ve sonrasında ortaya çıkan amnezi ile kesilmesi ve bozulmasıyla" açıklamıştır (Henderson ve Gillespie 1962: 335). Amerikalı bazı yazarlar da benzer şekilde ECT'nin hastalarda kendi sorunlarını hissedemedikleri "farklı bir beyin durumu" yarattığını söylemişlerdir (Weinstein, Linn ve Kahn 1952). Bu yöntemin ortaya çıkardığı zihinsel etkiler çok net olmasına karşın, bu açıklamaların eleştirel psikiyatristler dışında ilgi görmemesi çok çarpıcı bir gerçektir. Bu açıklamaların tümüyle gözardı edilmesi, psikiyatrik müdahaleleri özgül tedaviler olarak görme arzusunu ele veren –ileride göreceğimiz– delillerden yalnızca biridir.

İkinci olarak, ECT'nin ortaya çıkardığı yatıştırıcı etkiler özellikle sinirlilik durumlarının eşlik ettiği depresyonlarda iyileştirme gibi görünebilmektedir. Daha sonra ayrıntılarıyla ele alınacağı gibi, depresyon ölçeklerinde sedatif ilaçlardan etkilenebilecek çeşitli maddeler (uyuma sorunları, sinirlilik ve anksiyeteye ilişkin maddeler vb.) bulunmaktadır. Bazı eski kaynaklar ECT'ye en iyi yanıt veren vakaların gerçekten de sinirlilik içeren depresyonlar olduğunu söylemektedir (Paterson 1963: 87).

Üçüncü olarak, ECT tarafından ortaya çıkarılan (zindelik duygusu ve otokontrolün azalması gibi) davranışsal etkiler, yine iyileşme olarak görülebilmektedir. Daha önce hiç manik depresyon tanısı koyulmamış olanlarda bile bu belirtiler sıklıkla mani olarak değerlendirilebilmektedir. Bu özelliğiyle ECT, yatkınlık gösteren insanlarda maninin ortaya çıkmasını hızlandırıyor olabilir, ancak bu etki henüz tam olarak gösterilmemiştir (Devanand ve diğ. 1988).

Dördüncü olarak, ECT psikolojik bir etki yapıyor olabilir. Her ne kadar yalancı ECT ile plasebo etkisi kontrol ediliyor gibi görünse de, bu kontrol işleminin ECT tarafından ortaya çıkarılan zihinsel etkileri tam olarak taklit etmesi neredeyse imkânsızdır ve bu nedenle –özellikle daha önce ECT tecrübesi yaşamışlarsa– hastalar hangi yönteme maruz kaldıklarını çok iyi bilmektedirler. Daha önce ECT tecrübesi yaşayıp da kendilerine iyi geldiğini düşünenler, yalancı ECT'ye maruz bırakıldıklarında hayal kırıklığına uğrayabilmektedirler. Bu hayal kırıklığı ile bağlantılı duygular, normalde hissedeceklerinden daha da kötü hissetmelerine neden olabilmektedir. Tam

tersine, gerçek ECT grubuna atananlar, gerçek bir tedavi aldıklarını düşündükleri için daha iyi hissedebilirler. Bu bağlamda, şimdiye kadar yapılan çalışmalar arasında ECT'nin yalancı ECT'ye göre çok daha iyi sonuç verdiğini gösterenlerde katılımcıların büyük çoğunluğunun daha önce ECT tecrübesi yaşayan hastalar olduğunu anımsamakta yarar vardır. Örneğin, İngiltere'de yapılan bir çalışmada katılımcıların %61'i daha önce ECT tecrübesi yaşamış hastalardan oluşmuştur (Brandon ve diğ. 1984). Öte yandan ECT ile yalancı ECT arasında çok az fark olduğunu gösteren Northwick Park çalışmasında, daha önce ECT alan hastaların oranı yalnızca %21'dir (Johnstone ve diğ. 1980).

Son olarak, ECT psikolojik "şok" aracılığıyla hastaları korkutup, sıkıntı yaratan depresif düşüncelerden en azından geçici olarak kurtarıyor da olabilir. ECT'nin uygulanmaya başladığı yıllarda bu etkenin ne kadar önemli olabileceğinden söz edilmiştir (Henderson ve Gillespie 1962). Özellikle zorla uygulandığında ECT hastalar için gerçekten dehşet verici bir deneyimdir. Hastaların ECT'ye karşı tutumlarına ilişkin bir araştırma, pek çoğunun bu yöntemi "dehşet, utanç, aşağılanmışlık, başarısızlık, değersizlik, ihanet ve nihayet tacize uğramışlık duygusu" ile karşıladıklarını göstermektedir (Johnstone 2003).

Bütün bu açıklamalar, kanımca ECT'nin etki mekanizmasına ilişkin olarak bu yöntemin depresyon için özgül bir müdahale olduğu fikrinden daha akla yatkın görünmektedir. Ayrıca, ECT'nin depresyonu iyileştirmek için beyinde ne gibi etkilere yol açtığı konusunda hâlâ tutarlı bir açıklama bulunmamaktadır. Beyinde bulunan hipotalamus, adrenal eksen, dopamin, monoamin (serotonin ve noradrenalin) ve kolinerjik reseptörler üzerinde gösterdiği etkilerin yanı sıra, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırdığından ve beyin damarlarında kan dolaşımını etkilediğinden söz edilmiştir. Ancak, tüm bu etkilere ilişkin bulgular tutarsızlık sergilemiş ve açıklayıcı bir senteze dönüştürülememiştir.

ECT'nin şizofreni üzerinde etkili olması da hastalık-merkezli etki gösterdiği kuramını yanlışlamaktadır. Şizofrenler üzerinde ECT'nin etkinliğini araştıran randomize çalışmaların tarandığı Cochrane araştırması, gerçek ECT'nin şizofrenler üzerinde yalancı ECT'ye oranla kısa süreli olarak daha iyi sonuçlara yol açtığını göstermekte-

dir (Tharyan ve Adams 2005). Ne var ki bu etki yine ECT uygulamalarının son bulmasıyla birlikte ortadan kalkmış ve ayrıca depresif belirtilerin iyileşmesinden kaynaklanmadığı kaydedilmiştir (Brandon ve diğ. 1985). Bu yöntemin şizofreni ve depresyon üzerinde gösterdiği etkiler arasındaki en önemli fark, depresyonda antidepresanlardan daha iyi sonuç vermesine karşın, şizofrenide nöroleptik ilaçların bu yöntemden daha iyi sonuç vermesidir. Ancak, ilerleyen bölümlerde yine ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi, bu fark ECT'nin etkinliğinden ziyade, bu ilaç gruplarının hedefledikleri hastalıklar üzerinde gösterdikleri etkiler arasındaki farkı da yansıtıyor olabilir. İlginç bir biçimde, ECT'yi insülin koma terapisiyle karşılaştıran bir randomize çalışmada bu iki işlem arasında bir fark bulunmamıştır (Baker, Game ve Thorpe 1958). Bütün bu bulgular, bu iki yöntemin de iyileşme olarak yanlış değerlendirilen geçici beyin durumlarına (ya da hasarlarına) yol açtığı olasılığını güçlendirmektedir.

ECT'nin depresyon için iyileştirici ve özgül bir tedavi sağladığı fikrinin neden ve tam olarak ne zaman ortaya çıktığı pek açık değildir. 1940'larda açık bir şekilde ifade edilmiş olmakla birlikte, aynı yıllarda şizofreni için de etkin bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmekteydi. Daha sonra bu düşünce 1960'lı yıllarda, muhtemelen nöroleptik ilaçların bu yıllarda yaygın olarak kabul görmesinden sonra yavaş yavaş yok olmuştur. Bu yöntemin özellikle depresyona ilişkin biyolojik temelleri onardığı inancının temelinde, belki de ortaya çıkardığı neşelenme ve hareketlenme türünden etkiler yatıyor olabilir, zira bu etkiler depresyona zıt bir süreç olarak değerlendirilen maniyi andırmaktadır. Ayrıca, ECT tarafından ortaya çıkarıldığı düşünülen iyileştirici etkilerin kısa süreli olması ve yalnızca ECT uygulamaları boyunca etkili olması, kronik şizofreni vakalarında etkili olmadığının kolayca anlaşılmasını sağlamış olabilir. Diğer yandan, depresyon genellikle kendiliğinden geçen bir durum olduğundan, pek çok durumda ECT'nin etkisi geçene kadar depresyon da yavaş yavaş düzeliyor olabilir. Daha da ötesi, insülin koma terapisinin şizofreniye özgü bir tedavi olarak değerlendirildiği anımsanırsa, hastalığın kronik ve iyileşmeyen doğasından dolayı bu yöntemi başarılı bir tedavi yöntemi olarak sunmak daha zor görünmüş olabilir. İnsülin terapisi depresyon için kullanılmış olsaydı, belki de ömrü daha uzun olurdu.

Bu yöntemlerin etki düzenekleri ne olursa olsun, 1940 ve 50'lerde psikiyatristler karşılarına çıkan iki temel sorun için iki özgül tedaviye sahip olduklarına inanmışlardır: şizofreni için insülin koma terapisi ve depresyon ya da genel olarak duygudurum bozuklukları için ECT. Her ne kadar lobotomide olduğu gibi beyin hasarlarına yol açarak sakinleştirici bir etki yapıyor olsa da, tarih, insülin koma terapisinin etkin bir tedavi yöntemi olmadığına kanaat getirmiştir. ECT hakkında ise kararını henüz vermemiştir. Gösterdiği etkilerdeki tutarsızlığa ve bu yönteme maruz kalmış pek çok insanın muhalefetine karşın ECT uzun süredir kullanımdadır. Etkileri, ortaya çıkardığı zihinsel bozulmalarla –ki bunlar kimi zaman neredeyse ağır beyin hasarlarını andırır– açıklanabilmektedir. Diğer mekanizmalar da rol oynayabilmektedir. Ancak, görünüşe bakılırsa, hastaların giderek daha da güçlenip saygı gören muhalif hareketleriyle ve asıl doğum yeri olan eski tip akıl hastanelerinin giderek azalmasıyla birlikte, insülin koma terapisi gibi bu yöntem de yok olup gidecektir. Yine insülinin şizofreni için özgül bir tedavi olup olmadığı sorusu gibi, bu yöntemin de depresyon için özgül bir tedavi olup olmadığı sorusu unutulup gidecektir.

ECT, insülin koma terapisi ve diğer fiziksel müdahalelerin psikiyatrinin bugünkü durumunu anlamamız açısından önemi, akıl hastalıklarının fiziksel yöntemlerle iyileştirilebileceği konusunda psikiyatrik kurumlara cesaret vermiş olmalarıdır. Psikiyatristler en sonunda geçen yüzyılın ortalarında temel fiziksel süreçlere müdahale ederek bu hastalıkları iyileştireceklerine gerçekten inanmaya başlamışlardır. Psikotropik ilaçlar 1950'lerin sonunda böylesi bir ortamda sahneye çıkmışlardır.

4

Yeni İlaçlar ve Çıkar Gruplarının Etkileri

1950'lerden Önce İlaç Tedavisi

1950'LERDEN önce psikiyatride ilaçların yok denecek kadar az kullanıldığını düşünenleri suçlamak haksızlık olur. Ders kitapları gibi kurumsal yayınlarda ilaçlardan çok az söz edilmiştir. Ara sıra uyumayı kolaylaştırmak ya da manik heyecanı yatıştırmak için kullanılan ilaçlardan söz edildiğinde, "olabildiğince az başvurulmalı" (Henderson ve Gillespie 1927: 154) ya da "bu ilaçların kullanımı mümkün olduğunca aza indirilmeli" (Braude 1937: 16) gibi uyarılar içeren çekincelerle tavsiye edilmişlerdir. Psikiyatri dergilerinde epilepsi ve hormonlar için kullanılan birkaç ilaç dışında ilaçlar hakkında pek makale yayımlanmamıştır (Moncrieff ve Crawford 2001).

Ne var ki kurumsal tutumlarda görülen bu çekincelere karşın pratikte ilaçlar –1950 öncesi anılarını yazan emekli psikiyatrist Henry Rollin'in sözleriyle– "sepet sepet dağıtılmıştır" (Rollin 1990). Bir başka emekli psikiyatrist Alec Jenner, psikiyatri hastanelerinin dönemin popüler sedatif ilacı paraldehitin tipik tatlı kokusuna nasıl bulandığını anlatmıştır (Jenner 1997). Her ne kadar incelediğim o yılların klinik notlarında ya da vaka notlarında genellikle ilaçlardan söz edilmese de, yazılan reçeteler barbitüratlar, paraldehit ve bromid gibi sedatif ilaçların yanı sıra stimülanların da yaygın olarak verildiğini göstermektedir. Yatan hastalara genellikle birkaç ilaç birden verilmiştir. Dışarıdan tedavi gören hastalara da barbitüratlar ve stimülanlar gibi ilaçlar yazılmıştır. Bir başka deyişle, kurumsal

kaynakların söylediğinin aksine, ilaçların 1950'lerden önce yaygın ve düzenli olarak psikiyatrik hastalara verildiğini görüyoruz. Öte yandan, fiziksel müdahalelerde olduğu gibi coşku ve heyecanla kutlanmak yerine, ilaçlar pek az klinik ve akademik ilgi uyandırmış, vaka notlarında sözü edilmeye değer bile bulunmamıştır.

Psikiyatrik ilaçları herhangi bir amaçla sınıflandırma gereği duyulduğunda, bu sınıflandırma sistemi hastalık-merkezli yaklaşımdan ziyade neredeyse her zaman ilaç-merkezli anlayışa göre yapılmıştır. Sargant ve Slater tarafından 1942 yılında yayımlanan *Physical Methods of Treatment in Psychiatry* (Psikiyatride Fiziksel Tedavi Yöntemleri) başlıklı ders kitabında ilaçlar "sedatifler" ve "stimülanlar" olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra sedatifler etki hızlarına ve etki sürelerine göre kendi aralarında alt gruplara ayrılmıştır. Barbitüratlardan fenobarbiton, açık bir biçimde "duruma göre kullanılan bir ilaç olmayıp, en temel sedatif" olarak önerilmiştir (Sargant ve Slater 1944: 87). Bu ilaç-merkezli anlayışın tek istisnası hiperaktif çocuklar için yazılan stimülanlar olmuştur; yazarlar "bu bozukluğun stimülan tedavisine özel bir tepki verdiğini "düşünmüşlerdir" (s. 96).

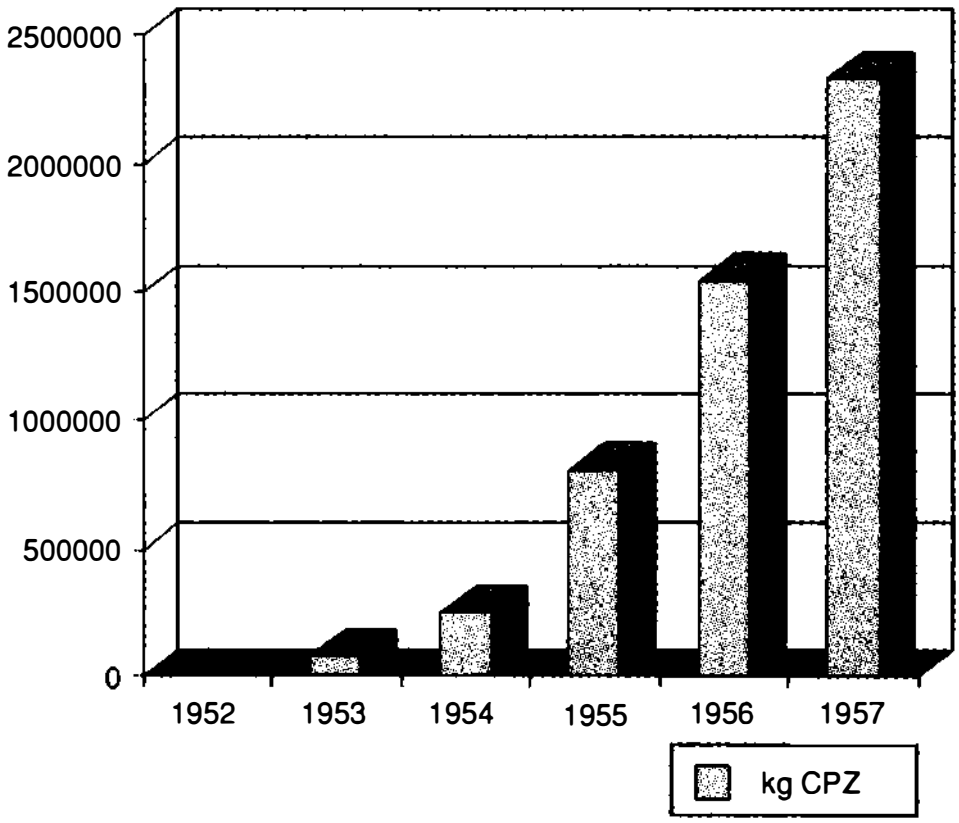
İlaçlar konusunda kurumsal yayınlarda kaydedilen bu suskunluk, o yıllarda ilaçla tedavinin utanılacak, saklanacak bir uygulama olarak görüldüğü izlenimini vermektedir. İlaçların yalnızca kaba etkilere yol açtığı düşünülmüştür. Joel Braslow ilaçların o yıllarda kimyasal "deli gömleği" olarak kullanıldığını ve "hastaları kontrol altına almakta kullanılan diğer fiziksel yöntemlerle aynı yerde tutulduğunu" söylemiştir (Braslow 1997: 37-8).

Yeni İlaçlara Karşı Tutumlar

Eski ilaçlara ilişkin çekincelerin tersine, 1950'lerden sonra psikiyatriye giren yeni kuşak ilaçlar neredeyse fanatizme varan bir coşkuyla karşılanmıştır. Bu coşkuya tanıklık etmekle birlikte temkinli yaklaşmış olan bir gözlemci, o yıllarda yeni ilaçlar üzerine verilen konferansların, neredeyse dinsel ayinler gibi yaşandığını söylemiştir (Bowes 1956). O yıllar hâlâ psikiyatri tarihinin en önemli dönüm noktalarından biri olarak görülmektedir; hatta "tıbbın en önemli dönemlerinden biri" olarak değerlendirenler bile bulunmaktadır (Swazey

1974). Bu dönem günümüz psikiyatrisinde "Psikofarmakoloji Devrimi" olarak bilinmektedir. Bu devrimden hemen sonra gelen yıllarda, ilaç tedavileri ders kitaplarında ayrıntılı olarak ele alınmaya başlamış ve ilaç tedavisi konusundaki gelişmeler psikiyatri uygulamalarında bir dönüm noktası olarak sunulmuştur (Mayer-Gross, Slater ve Roth 1960; Henderson ve Gillespie 1962: 247).

Henry Rollin klorpromazin kullanımının "bir hortum gibi uygar dünyayı nasıl kasıp kavurduğunu" anlatmıştır (Rollin 1990: 113). Fransa hastanelerinde bu ilacın kullanımının yıllara dağılımı (Şekil 4.1) bu ifadeyi doğrulamaktadır. 1952 yılında yalnızca 428 kg klorpromazin kullanılmıştır. 1953'e gelindiğinde bu rakam 75.157 kg olmuş, 1957'ye gelindiğindeyse bir milyonu geçmiştir (Swazey 1974: 137). ABD'de bu ilaç Thorazine markasıyla ortaya çıktıktan sonra bir yıl içinde Smith Kline & French firmasının satışlarını üçe katlamıştır (Swazey 1974: 162). Hastalara dair vaka notları da bu ilaçların yaygın olarak kullanıldığını doğrulamaktadır. Ayrıca klinik notlarda ve mektuplarda eski ilaçlara ilişkin suskunluk bozulmuş, yeni ilaçlar hakkında açık ve ayrıntılı ifadeler yer almaya başlamıştır.



Şekil 4.1 1952 ve 57 yılları arasında Fransız hastanelerinde kullanılan klorpromazin (CPZ) miktarı (Swazey 1974).

Bu gelişmelerin bir uzantısı olarak, kısa sürede ilaçların etkilerini bütün yönleriyle araştıran geniş bir araştırma sektörü mantar gibi türemiştir (Healy 1996). ABD'de meclis, akıl sağlığı araştırmalarına dev fonlar ayırarak yeni ilaçların geliştirilmesine destek sağlamıştır. 1950'lerin ortalarında ABD Sağlık Bakanlığı bu konulara, araştırma projeleriyle talep edilenden daha fazla para ayırmıştır (Lehmann 1996). Psikiyatrik ve tıbbi dergilerde ilaç tedavisiyle ilgili çok sayıda makale yayımlanmaya başlamıştır. 1945 yılında *British Journal of Psychiatry*'de yayımlanan toplam 43 makaleden yalnızca biri ilaç tedavisi üzerineyken, 1955 yılında 68 makaleden 15'i, 1960 yılında ise neredeyse üçte biri (42/145) ilaç tedavisi üzerine yazılmıştır (Moncrieff 1999).

Yeni kuşak ilaçların bu kadar hızlı kabul görmesi, yaygınlaşması ve psikiyatriye yön vermesine karşın, bu ilaçları savunanlardan bazıları hâlâ ilaç kullanımının dirençle karşılaştığından yakınmıştır. Psikiyatrik hastalarda klorpromaz ilacını ilk kullanan Fransız psikiyatristlerinden Pierre Deniker 1971 yılında yapılan bir görüşme sırasında, çalışmalarının pek ilgi uyandırmadığından dert yanmıştır (Swazey 1974: 138). Kendisinden sonra gelen öncü psikofarmakolog ve tarihçiler daha sonra bu görüşü yineleyen şeyler söylemişlerdir (Healy 1996; Swazey 1974). Klorpromazin ilacının başlangıç yıllarına ilişkin tarihçi Judith Swazey'nin anlattıkları, bu ilaca karşı aynı dirençten söz etmekle birlikte, aynı sayfada, ilginç bir biçimde, Fransız hastanelerinde bu ilacın kullanımındaki dramatik artışı gösteren grafik (Şekil 4.1) yer almaktadır. Smith Kline & French firmasının genel müdürü ve Thorazine ilacının pazarlama grubu başkanı olan Francis Boyer, ABD'de bazı eyaletlerde "bu ilacın hastane genelinde daha kapsamlı kullanımına" karşı benzer bir dirençle karşılaştıklarından söz etmektedir (Swazey 1974: 204). Kuşkusuz, ilaç tedavisine karşı temkinli yaklaşan psikiyatristler de olmuştur. Fakat bu tepkinin bu şekilde abartılması ve pek çok kişinin bu ilaçları coşkuyla karşılamasının görmezden gelinmesi, aslında başka bir amaca hizmet etmektedir: bir avuç cesur insanın ve aydın bir ilaç firmasının, meşale ellerinde, yolundan sapmış bir mesleği yola getirmek için kahramanca mücadele ettikleri izlenimi yaratma amacına. Tam tersine o yıllarda psikiyatrinin tıbbi bir tedavi yöntemi olarak önüne ne getirilirse kabul etmeye hazır bir durumda olduğu

söylenseydi eğer, belki de bu ilaçların sözde yararları daha fazla sorgulanırdı.

Yeni İlaçlara Karşı Tutumların Oluşumunda Fiziksel Tedavilerin Etkisi

Yeni ilaçların psikiyatride ortaya çıkardığı coşku ve heyecan, ECT ve insülin koma terapisi gibi fiziksel tedavi yöntemlerinin ilk yıllarda uyandırdığı duyguları andırmaktadır. Aslında fiziksel tedaviler için geliştirilmiş olan argümanların olduğu gibi yeni ilaç tedavilerine aktarıldığını görmekteyiz. Maudsley Hastanesi psikiyatristi ve araştırmacı Michael Shepherd, zamanında insülin koma terapisini savunanların "günün modası olarak şizofreninin ilaç tedavisi ortaya çıktığında, ışık görmüş balık sürüsü gibi nasıl topluca yön değiştirdiklerini" anlatmaktadır (Shepherd 1994: 93). Fiziksel tedavilerden ilaç tedavilerine aktarılan fikirlerden biri, etki düzeneğinin özgül olduğu görüşüdür. Yeni psikiyatrik ilaçlar ilk geliştirildiğinde, bu ilaçların akıl hastalıklarının temelinde bulunan biyolojik süreçler üzerinde etki gösterdiğine ilişkin bir model yoktu. Öte yandan, elektroşok ve insülin koma terapisi gibi fiziksel müdahalelerin o yıllarda hastalık süreçlerini hedefleyen özgül tedavi yöntemleri olarak görülmeye başladığını bir önceki bölümde anlatmıştık. Klorpromazinin sahneye çıkmasıyla, bu fikirler olduğu gibi yeni ilaç tedavilerine aktarılmıştır. Etkin tedavi yöntemleri olarak bu fiziksel yöntemlerin çoğunluk tarafından benimsenmiş olması nedeniyle, tam da o yıllar, bedensel işlevleri güdümleyerek temel biyolojik süreçleri düzeltebileceği konusunda psikiyatrinin kendine güven duyduğu yıllar olmuştur. Yeni ilaçlar işte bu özgüven ortamından yararlanmıştır.

Bedeni tedavi ederek akıl hastalıklarının iyileştirilebileceği fikri çok daha öncelere dayanmakta, 20. yüzyıl ve öncesinde denenmiş pek çok fiziksel müdahalenin temelinde bu fikir yatmaktadır (Scull 1994). ECT ve insülin tedavisinin yaygın olarak benimsenmiş olması bu görüşün geçerliliğini güçlendirmiştir. İlk yıllarda ilaç tedavisinde öncü rol üstlenenlerin pek çoğu, daha önce fiziksel tedavilerin de savunucusu olmuştur. Klorpromazini Kanada'ya tanıtan Hans Lehmann, bu ilacın ortaya çıkardığı etkileri olumlu açıdan lobotominin etkilerine benzetmiş, şizofreni üzerinde insülin ve şok tedavisiyle

"aynı derecede etkili olduğunu" söylemiştir (Swazey 1974: 157). İmipramini bulan İsviçreli psikiyatrist Roland Kuhn, barbitürat uyku terapisini ilk kullanan ve fiziksel tedavilerin önde gelen savunucusu olan Jacob Klaesi ile birlikte çalışmıştır. 1970 yılında yapılan bir görüşme sırasında Kuhn, "endojen depresyon üzerinde etkili olacak bir ilaç bulmanın mümkün olduğuna ilişkin inançlarından" söz etmiş ve "bu inancın, literatür çalışmalarının yanı sıra, şok terapisinin bu hastalığa ne kadar iyi geldiği konusunda edindikleri engin deneyimlerden kaynaklandığını" söylemiştir (Kuhn 1970; Lehmann ve Kline 1983: 234). Hans Lehmann ayrıca, meslektaşlarıyla birlikte depresyon tedavisinde "ECT'nin yerine geçecek bir ilaç" bulmaya çalıştıklarını açıklamıştır (Lehmann 1996: 212). Fransız psikiyatristlerden Delay ve Daniker ile İngiliz araştırmacılardan Elkesler da dahil olmak üzere, yeni kuşak ilaç tedavisine öncülük etmiş olanlar, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde biyolojik yaklaşımın sıkı savunucuları olmakla kalmayıp, klorpromazinden önce pek çok ilaç üzerinde deneme çalışmaları yapmış kişilerdir (Swazey 1974).

Tıbbi İlaçlara Yaklaşımlar

Özgül tedavi ve hastalık kavramı konusunda modern anlayışın tarihi Edmund Pellegrino ve Charles Rosenberg gibi tarihçiler tarafından ayrıntılarıyla anlatılmıştır. Hastalığın, genel bir bedensel dengesizlik durumu olarak algılandığı "humeral" hastalık anlayışı, 19. yüzyılın sonlarında yerini modern bilimsel anlayışa bırakmıştır. Modern anlayışa göre hastalık, anatomik ve fizyolojik terimlerle belirlenebilir biyolojik bir mekanizmadan kaynaklanan belirtiler bütünüdür (Rosenberg 1977). Bulaşıcı hastalıkları ortaya çıkaran bazı mikropların keşfi gibi mikrobiyolojik gelişmeler, bu anlayışın belirginleşmesinde önemli rol oynamıştır. Bazı maddelerin spesifik olarak hastalık süreçleri üzerinde etki gösterebileceği fikri, 19. yüzyılın sonlarında Paul Erhlich tarafından "mucize ilaç" kavramıyla ifade edilmiştir. Hem doktorlar hem de hastalar başlangıçta bu gibi fikirlere kuşkuyla yaklaşmış ve tıbbi uygulamalar bir süre daha "humeral" anlayış doğrultusunda devam etmiştir. Fakat 20. yüzyılın başlarında bilim ve bilimsel tıp kendine güven duymaya başlamıştır. Etkili tıbbi tedaviler daha geliştirilmemişken bile, profesyonel-

ler ve halk arasında modern hastalık ve tedavi anlayışı benimsenmeye başlamıştır. Bir süre sonra tıp, özgül tedavi anlayışına sıkı sıkıya bağlanmış ve bunu tıbbi tedavi için tek doğru yol olarak kabul etmeye başlamıştır (Pellegrino 1979: 255). Bu arada, bilimin insanlığı her zaman iyiye götüreceği, daha insancıl, sağlıklı ve aydınlanmış toplumlar yaratacağı konusunda o yıllarda hiç kimse kuşku duymamıştır (Rosenberg 1986: 14). Bilime duyulan bu güven, daha sonra ortaya çıkan atom bombalarına ve çevresel felaketlere karşın yoluna devam etmiştir.

Bu yeni fikirler kendileriyle birlikte tıbbın doğasına ve bilimle olan bağlantısına özgü yeni anlayışlar getirmiştir. Eski humeral anlayışta, doktorlar ya ilaç verir ya da kan akıtma gibi bedeni yeniden dengesine kavuşturacağı düşünülen işlemler yapardı. İnsanların ilaçların işe yaradığına inanmaları için, ilaçlar gözle görülebilir ya da belirgin bir biçimde hissedilebilir etkilere sahip olmak zorundaydı. Rosenberg (1977) civa maddesinin, verilen doza göre ortaya çıkardığı (ishalden civa zehirlenmesine kadar uzanan) belirgin etkilerinden dolayı 19. yüzyılın başlarında ne kadar yaygın kullanıldığını anlatır. Modern hastalık ve tedavi anlayışından önce ilaçlar, "temel kültürel ritüellerin bir parçası olarak" humeral anlayış doğrultusunda genel dengeleyici amaçlar için kullanılmıştır. Bu bağlamda doktorlar ve hastalar günümüzde olduğundan daha eşitlikçi bir zeminde buluşmuşlardır. İnsanlar bağırsaklarını boşaltmak için kendi ilaçlarını evlerinde kendileri hazırlamışlardır. Hasta olduklarında hem doktorlara, hem de benzer işleri yapan başka insanlara gitmişlerdir. Ancak tedavi anlayışı hepsinde aynı temel ilkelere dayanmıştır.

Öte yandan modern anlayışta hastalığın iyileştirilmesi için teknik bilgi ve uzmanlık zorunlu hale gelmiştir. Bir hastalığın iyileştiğini anlamak için, kullanılan yöntemin açık etkisini görmek yerine, belirtilere kaynaklık eden gizli biyolojik süreçleri düzeltmek gerekmektedir. Durum bu olunca, bedenin nasıl çalıştığına ilişkin ayrıntılı bilgileri temel alarak, hastalığı ortaya çıkaran mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir ki, bu da ancak uzmanlar tarafından yapılabilmektedir. Böylece modern anlayışla birlikte, tıp mesleğine "devasa bir toplumsal iktidar" atfedilmiştir (Rosenberg 1986: 25). Bu yetkinin karşılığı olarak ise, doktorlardan daha etkin tedavi yöntemleri kullanmaları beklenmiştir.

Sonuç olarak 19. yüzyılın sonlarından itibaren tıp her yanıyla hastalık-merkezli tedaviler aramaya başlamıştır. Bu arayış, sülfamit gibi antibakteriyel ilaçların yanı sıra tiroksin ve insülin hormonları gibi gerçekten hastalık-merkezli tedavilerin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Psikiyatri, hastalık-merkezli anlayışla birlikte aslında genel tıbbın izinden gitmeye çalışmıştır. Ancak bu anlayışın geçerli bir model oluşturduğu pek çok disiplinin tersine, psikiyatrik ilaçların bu anlayış doğrultusunda etki ettiğini gösteren pek az delil bulunmaktadır. Bu durumda sormamız gereken soru şudur: Özellikle 1950'lerden önce ilaçlar ilaç-merkezli bir anlayışla kullanıldığı halde, psikiyatride neden hastalık-merkezli model temel alınmıştır? Bilimsel verilerin dışında ne gibi güdüler ve güçler etkili olmuştur?

Psikiyatri Mesleği ve Yeni İlaçlar

Psikiyatrinin doğasına ilişkin 20. yüzyılda yaygın olan iki temel yaklaşım vardır. Bunlardan birine göre psikiyatri, başından beri tıbbın bir kolu olarak kendi yerini belirleme çabası içerisinde ve bu yüzden zihinsel durumlar için sürekli biyolojik açıklamalar ve fiziksel tedaviler peşindedir. 19. yüzyıl psikiyatristlerinin ya da "akliyecilerinin" mesleki mücadelelerinde biyolojik kuramlar ve tedaviler merkezi bir önem taşımıştır (Jacyna 1982). Benzer şekilde 20. yüzyılın ilk yarısında fiziksel tedavilerin taşıdığı önemden daha önce söz etmiştik (Braslow 1997; Grob 1983; Scull 1994). Bu yaklaşıma göre 19. yüzyılın psikanalizi ve ruhsal tedavi biçimleri, kendi biyolojik temelli yolunda ilerleyen psikiyatrinin doğru yoldan sapmış olmasından başka bir şey değildir (Scull 1994). Diğer yaklaşıma göreyse, 20. yüzyıl psikiyatrisi tam tersine psikanaliz ve sosyal psikiyatri tarafından yönlendirilmiştir (Wilson 1993). Bunu söyleyenler genellikle durumdan hoşnut olmayanlar ve yine bu yönelimi psikiyatrinin bilimsel ve biyolojik doğru yolundan çıkması olarak yorumlayanlardır (Sabshin 1990; Shorter 1997).

İki yaklaşımda da haklılık payı bulunmaktadır. Psikiyatri mesleği uzun zamandır kendi tıbbiliğini ve bilimselliğini kanıtlama endişesi taşımıştır. Deliliğin iyileştirilmesi ve kontrol altına alınması konusunda psikiyatri 19. yüzyıl boyunca, aynı işi yapan ünlü York Retreat gibi tıbbın dışından insanlarla yarışmak zorunda kalmıştır.

İngiltere'de akıl hastanesi işletme yetkisi ancak 1845 Delilik Yasası ile birlikte münhasıran psikiyatristlere tanınmıştır. Yeni doğmakta olan bu meslek, tıbbi konumunu daha da pekiştirmek için psikiyatrik bozuklukların fiziksel temellerini ve diğer tıbbi durumlara benzerliklerini sürekli vurgulama gereği duymuştur (Jacyna 1982). 1958 yılında *Journal of Mental Science* dergisinin editör sayfasında şu satırlar yer almıştır: "Delilik, tümüyle bir beyin hastalığıdır. Deliliğin sorumlu gardiyanı artık doktorlardır ve bu her zaman böyle kalmalıdır" (Rogers ve Pilgrim, 2001: 46). Benzer şekilde 20. yüzyıl boyunca *British Journal of Psychiatry*'de yayımlanan makalelerde akıl sağlığında sürekli biyolojik açıklama ve yaklaşımların vurgulandığı, psikanalitik ve sosyal yaklaşımlara ise pek az yer verildiği görülmektedir (Moncrieff ve Crawford 2001). *American Journal of Psychiatry* dergisi de aynı tabloyu sergilemektedir. Psikanaliz ve sosyal psikiyatrinin ABD'deki sözde popülerliğine karşın, 1940'ta yalnızca makalelerin %7'sinde bu konular işlenmiştir. 1950'de bu oran %9 olmuş, 1960'ta yine %7'ye düşmüştür. Yine aynı şekilde, yayımlanan makalelerin çok büyük bir çoğunluğu genetik, elektroensefelogram (EEG) kayıtları, epilepsi tedavisi ve fiziksel tedavi biçimleri gibi psikiyatrinin biyolojik yönlerini yansıtmıştır.

20. yüzyıla gelindiğinde akıl hastanelerindeki rolünü sağlama bağlamış olan psikiyatri, tıbbın diğer alanlarına göre ikinci sınıf muamelesi görmekten yakınmaya ve diğer uzmanlıklarla her konuda eşitlik arayışlarına başlamıştır. İngiltere'de 20. yüzyılın başlarında psikiyatristler diğer doktorlardan daha az maaş almakla kalmayıp, psikiyatri hem diğer doktorlar hem de halk tarafından pek de üstün bir meslek olarak görülmüyordu. Tıp öğrencileri arasında psikiyatri uzmanlığını seçenler, genellikle düşük başarı gösterenler, disiplin suçu bulunanlar ve sömürgelerden gelenlerdi (Jenner 1997). Psikiyatri hemşireliği hemşirelik programlarına dahil edilmeden önce, psikiyatri kliniklerinde yardımcı hizmette çalışanlar genellikle eğitimsiz ve düşük statülü insanlardı ve çalışmaya başlamadan önce bu insanlara meslek eğitimi de verilmiyordu (Hannigan 2007). 20. yüzyılın ta başından itibaren psikiyatri mesleğinin önde gelen isimlerinin bu durumu değiştirme çabası içinde olduklarını gösteren deliller bulunmaktadır. İngiliz Tıbbi Psikoloji Derneği (şimdi Kraliyet Psikiyatristler Birliği) başkanı 1915 yılında bir tıp mesleği olarak

psikiyatrinin içinde bulunduğu kötü duruma "tıbbın Sinderella'sı" benzetmesiyle işaret etmiş ve akıl hastanelerinde çalışan doktorların maaşlarını çok düşük bulduklarını haykırmıştır (Bond 1915). Bond, bu durumun düzeltilmesi için "bilimsel eğitime daha fazla ağırlık verilmesi" çağrısında bulunmuş ve "genel tıbbın müfredat programında psikiyatriye daha doyurucu bir yer ayrılarak" psikiyatrinin genel tıpla daha fazla bütünleşmesi gereğini vurgulamıştır (Bond 1915: 8). 1945 yılında birliğin başkanlık konuşmasında yine benzer konulardan yakınılmıştır. Konuşmayı yapan Petrie (1945) daha ağır ve daha uzun bir eğitim çağrısında bulunarak, böylece daha fazla genç nörolog ve nöropatoloğun bu alana ilgi duyacağını söylemiştir. ABD'de de benzer yakınmalardan söz edilmiştir. Amerikan Psikiyatri Derneği Başkanı 1960 yılında, "diğer mesleki ve sivil kuruluşlar ve özellikle tıbbın diğer alanları tarafından yeteri kadar tanınmadıkları ve kabul görmediklerini" söylemiştir (Malamud 1960: 3).

Özellikle ECT ve insülin koma terapisi gibi 20. yüzyılın fiziksel tedavileri, psikiyatrinin tıbbın bir kolu olduğunu gösteren en önemli işaretler olarak el üstünde tutulmuştur. *Shock Treatment in Psychiatry* (Psikiyatride Şok Tedavisi) adlı bir elkitabının yazarları, ECT ile birlikte "psikiyatristin, hastalar tarafından, tedavi amacıyla fiziksel araç ve gereçleri kullanabilen 'gerçek bir doktor' olarak görüleceğini" söylemişlerdir (Jessner ve Ryan 1943). Daha sonra bu rolü ilaçların üstlendiği, "halkın zihninde akıl hastanelerini gerçek tıbbi kurumlara dönüştürdükleri" (Overholser 1956) ve "psikiyatri içinde tıbbi yönelimi artırdıkları" düşünülmüştür (California Eyalet Meclisi 1956). İlaçlar ayrıca psikiyatrist sayısını artırmak için geliştirilen argümanlarda da kullanılmıştır (California Eyalet Meclisi 1956). Pierre Deniker'e göre, yeni ilaçların en önemli katkılarından biri, "daha tıbbi ve bilimsel yönelimli bir psikiyatriyi başlatmış olmasıdır" (Deniker 1970b).

20. yüzyılda psikiyatrinin bir başka çabası, kendisini "akıl hastanesi" ya da "tımarhane" kavramıyla bağlantısından kurtarmak olmuştur. 19. yüzyıl boyunca devasa boyutlarda akıl hastaneleri inşa edilmiş ve bir süre sonra kronik ve ağır hastalarla tıka basa dolmuştur. Bu manzara, psikiyatristler ve hastalar için utanç kaynağı olmuştur. Daha 1915 yılında, başkanlık duyurusunda, akıl hastanele-

ri psikiyatrinin benimsenmeyen konumunun en önemli nedenlerinden biri olarak belirlenmiş ve en kısa zamanda bu hastaneler yerine genel hastanelerde "psikiyatri kliniklerinin" açılması önerilmiştir. 20. yüzyıl boyunca tıbbın her alanında daha hafif hastalıklar ve bu hastalıkların normal sağlıklı koşullarla örtüştüğü noktalar üzerinde daha fazla durulmuştur (Armstrong 1983). Sosyal yardım çalışmaları, halk sağlığı programları ve tarama çalışmaları gibi uygulamalarda gözlenen artışlar bu eğilimin yansımalarıdır. Aynı eğilim psikiyatride nevrotik bozukluklar, dışarıdan tedaviye gelenler, toplu akıl sağlığı programları gibi konulara daha fazla ağırlık verme biçiminde ortaya çıkmıştır. Öte yandan, daha hafif sorunlarla dışarıdan tedaviye gelen insanları insülin koma terapisi ya da ECT gibi dehşet verici uygulamalar için sedyeye yatırmak pek de kolay bir iş olarak görülmemiştir. Psikanaliz ve psikoterapi gibi uygulamalar bu amaç için daha uygun bulunmuştur. Belki de uygulamaların bu dönemde daha yaygın olarak kullanılmasının temelinde bu yaklaşım bulunmaktadır. İlaç tedavisi de aynı yaklaşım için çok daha uygun bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır, üstelik daha münasip bir tıbbi görünüm altında.

Biraz fazla abartılmış olmakla birlikte, 20. yüzyıl psikiyatrisinin psikanalizden derinlemesine etkilendiği tümüyle yanlış değildir. 20. yüzyılın ortalarında psikiyatri biyolojik yaklaşım ile psikodinamik yaklaşımın ilginç bir karışımı olmuştur. Pek çok psikanalitik kavram ve ilke benimsenmiş, psikoterapi hem akıl hastanelerinde hem de dışarıda yaygın olarak uygulanmıştır. Ama çoğunlukla bu uygulamalar, herhangi bir çelişki hissi yaratmadan ve zorlukla karşılaşmadan, fiziksel tedavi yaklaşımlarına eşlik etmiştir. Psikoterapiyi savunanların çoğu, aynı zamanda yeni fiziksel yöntemleri desteklemiştir (Linn 1955). ABD'nin ünlü sosyal psikiyatristi Adolf Meyer bile insülin koma terapisinin psikiyatriye dahil edilmesini onaylamıştır (Grob 1983).

Bazı psikiyatristler bu durumu bir sorun olarak algılamış ve 1970'lere gelindiğinde özellikle ABD'de "psikiyatrideki krizden" söz etmeye başlamışlardır. Bu kriz, biyolojik psikiyatri anlayışına karşı gelişen antipsikiyatri hareketleri tarafından daha da hızlandırılmıştır. Öte yandan önde gelen pek çok psikiyatrist, psikanaliz ve sosyal psikiyatrinin etkilerinin psikiyatriyi zayıflattığını, zira bunların psi-

kiyatriye tam anlamıyla bilimsel bir temel yerine belirsiz ve insani bir temel sunduğunu düşünmüşlerdir. Sonunda psikiyatrinin bu krize verdiği tepki, Amerikan psikiyatrisinin kasıtlı olarak tümüyle tıbbileştirilmesi biçiminde ortaya çıkmış ve bu tepkinin bir uzantısı olarak Tanı ve İstatistiksel Elkitabı'nın üçüncü versiyonu (DSM III) 1980 yılında yayımlanmıştır. DSM III'te psikanalitik kavramlara dayalı niteliksel betimlemeler, yerini farklı tanılara ilişkin ölçüt ve belirti listelerine bırakmıştır. Bunun sonucu olarak, en azından görünüşte daha net ve nesnel bir sınıflandırma sistemi ortaya çıkmıştır. Psikiyatrinin kavramsal temelleri psikanalizden arındırılmış, biyomedikal vurgularla donatılmıştır (Wilson 1993). ABD'de bu değişim aynı zamanda ekonomik bir nedenle ortaya çıkmıştır. 1970'lerde sağlık sigortası şirketleri, psikiyatrik tedavilere verilen paralarda kısıtlamalara gitmiş ve bu yüzden psikiyatristler yaptıkları işleri daha net olarak faturalandırmak zorunda kalmıştır (Wilson 1993).

Yeni ilaçların geliştirilmesi ve özellikle bu ilaçların farklı durumlar için özgül tedaviler sağlaması, antipsikiyatri hareketlerine karşı savunmalarda ve DSM'nin geliştirilmesinde büyük önem taşımıştır. İlaçlar sayesinde akıl hastalıkları ve günlük sıkıntılar birbirinden ayrılmıştır. Akıl hastalıkları, etiyolojileriyle ve özgül tedavileriyle birlikte ele alınmıştır. Öte yandan 1973 yılında ünlü "Rosenhan deneyi" yayımlanmıştır. Bu deneyde sağlıklı insanlar, kendilerini hasta göstererek hastaneye yatmış ve doktorlar tarafından bu insanlara "şizofren" tanısı konmuştur (Rosenhan 1973). Deneyin sonuçları, psikiyatristlerin gerçek deliliği ve akıl hastalıklarını belirleyebilme yetilerinin ve psikiyatrik tanıların amaç ve geçerliliklerinin yeniden sorgulanmasına neden olmuştur. Rosenhan'ın meydan okumasına karşı, ABD'nin öncü psikiyatristlerinden ve aynı zamanda DSM III'ün mimarı Robert Spitzer, tedavilerin özgül olduğuna işaret ederek psikiyatrik tanıları savunmuştur. "Başlıca nöroleptiklerin şizofreni tedavisinde çok daha iyi sonuç verdiğini, elektrokonvülsif terapinin psikotik depresyonda ve daha yakın zamanda lityumun mani tedavisinde çok daha etkili sonuç verdiğini" gösteren delillerin, tıbbi tanı süreçlerini haklı çıkardığını savunmuştur (Spitzer 1975). İngiltere'de bir başka ünlü psikiyatrist Martin Roth, fiziksel müdahalelerin yararlı sonuçlarına işaret ederek psikiyatriyi savunmuştur (Roth 1973: 377).

Sonuç olarak, ilaç tedavisi pek çok nedenle 1950'ler ve 70'ler arasında psikiyatri mesleği için son derece çekici görünmüştür. İlaçlar, her şeyden önce bedensel işlevlere tıbbi bir müdahale teşkil etmiş, dahası ilaç tedavisi tıbbın diğer alanlarında daha merkezi bir yer edindikçe, psikiyatri ile tıbbın diğer alanları arasında arzu edilen paralelliği pekiştirmiştir. Bu pekiştirme, psikiyatrinin dev sütunlu akıl hastanelerinden kurtulup daha normal görünümlü insanlara kolayca ilaç uygulama durumuna gelmesinde son derece uygun bir basamak olmuştur. İlaçlar ayrıca, psikiyatri muhaliflerine karşı güçlü bir savunma olarak kullanılmıştır. Ancak unutmamak gerekir ki, bütün bu yararlı sonuçları elde etmek için, ilaçları, insanları sessiz ve uysal sarhoşluklara iten maddeler olarak değil de belli hastalıklar için özgül tedavi yöntemleri olarak sunmak gerekmiştir.

Yeni İlaçlarla İlgili Siyasi Tutumlar

Modern devlet 18. yüzyılın sonlarından bu yana delilik sorununa teknik bir çözüm arayışı içindedir. İngiltere'de ilk olarak 1774 yılının "Özel Deli Evleri Yasası" ile yetki tıp uzmanlarına tanınmıştır. Bu yasa, özel akıl hastanelerine yatırılan hastaların doktorlar tarafından incelenmesini ve söz konusu hastalara delilik raporu verilmesini gerekli kılmıştır. Öte yandan 19. yüzyıl devleti, liberal siyasi ideolojisiyle, bazı vicdansız psikiyatristlerin haksız yere insanları hastanelere hapsetme olasılığına karşı önlem almayı kendi sorumluluğu bilmiştir. Clive Unsworth tarafından yazılmış olan *Politics of Mental Health Legislation* (Akıl Sağlığı Mevzuat Politikaları) adlı kitapta, 20. yüzyılın başında devlet politikasındaki değişim anlatılmıştır (Unsworth 1987). 19. yüzyılın liberal politikası 20. yüzyılda devletin toplumsal konulara müdahale etme yetki ve sorumluluğuna sahip olduğu inancıyla yer değiştirmiştir. Daha önce bireysel ahlaki zayıflık olarak değerlendirilen durumlar (örneğin kabahat ya da suç işleme) devletin müdahalesini gerektiren ya da teknik çözümler gerektiren toplumsal problemler olarak yeniden tanımlanmıştır. Aynı zamanda toplumsal problemlerin önlenebilir olduğu fikri de benimsenmiştir. Bu sorumluluklarını yerine getirebilmek için devlet, gerekli teknik uzmanlığa sahip olduğunu düşündüğü

farklı meslek gruplarıyla anlaşmalar yapmıştır. Tam da bu noktada devlet, delilik ya da benzer sorunlarla mücadelede ağırlıklı olarak tıbbi yaklaşımı benimsemiştir. Devletin bu tutumu 1930 Akıl Sağlığı Yasası'na dayanak oluşturan Macmillan Raporu gibi devlet raporlarında görülebilmektedir. Bu raporda hiç tereddüt etmeden zihinsel ve bedensel hastalıklar arasında belirgin bir sınır olmadığı ilan edilmiştir (Kraliyet Komisyonu 1926). Bu raporda aynı zamanda, araştırma için daha fazla laboratuvar donanımına yönelik çağrıda bulunulmuş ve hastaları haksız yere alıkoyma konusunda açılabilecek davalara karşı hekimlerin daha fazla korunması gerektiği öne sürülmüştür (Butler 1985). Kraliyet Komisyonu erken teşhis ve tedaviyi kolaylaştıracak yollar üzerinde durmuş, tıbbi sürece adli bir memurun dahil edilmesinin, etkin bir tedavinin önünde gereksiz bir engel yaratacağını açıkça ifade etmiştir. Bu raporlarda Komisyon, kimi zaman psikiyatrinin potansiyel terapötik gücü hakkında psikiyatristlerin kendilerinden daha iyimser görünmüştür (Unsworth 1987).

En sonunda her ne kadar 1930 Zihinsel Tedavi Yasası adli memuru tümüyle aradan çıkarma konusunda hedefine ulaşamamış olsa da, Macmillan Komisyonu'nun sergilediği bu endişeler, deliliğin idare edilmesinde tıbbi yaklaşımın gerekliliğine olan inancın, etkili bir psikiyatrik tedavi yöntemi daha ortaya çıkmadan devlet politikalarında mevcut olduğunu göstermektedir.

1957 yılında rapor edilen Percy Komisyonu'nda da, benzer şekilde psikiyatrik durumların tıbbi durumlar olduğu ve ancak tıbbi tedavilerle düzeltilebileceği konusunda kesin ifadeler yer almıştır. "Zihinle ilgili bozukluklar, tıbbi tedavi gerektiren hastalıklardır" (Kraliyet Komisyonu 1957: 3). Raporda, yeni ilaçlar konusunda derin güven duyguları içeren ifadelere sık sık yer verilmiştir. "Çeşitli zihinsel bozukluklar için tedavi yöntemleri geliştirilerek, içinde bulunduğumuz yüzyılda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir" (s. 3). "Bu gelişmeler, iyileşme ve iyileştirmeye ilişkin başarı olasılığını 50 ya da 20 yıl öncesine göre çok daha yükseklere çıkarmıştır" (s. 75). Tedavi yöntemlerinin "hâlâ başlangıç aşamasında olduğu ve keşfedilecek daha çok şey bulunduğu" teslim edilmiştir (s. 26); fakat haksız uygulamalara karşı yasal olarak akıl hastalarının haklarını koruyacak herhangi bir düzenlemeye gerek olmadığı ifade edilmiştir (s. 38-9). Percy Komisyonu daha sonra yasal memuru aradan çıkararak

rızasız hastaneye yatırma süreçlerinin denetimini ortadan kaldıran 1959 Akıl Sağlığı Yasası'na temel oluşturmuştur. Bütün karar ve yetkiler, böylece tamamıyla hekim ve sosyal hizmet çalışanları gibi profesyonellerin eline bırakılmıştır.

20. yüzyılın akıl sağlığı politikalarının bir diğer hedefi, kurumsallaşmanın ortadan kaldırılması olmuştur. 19. yüzyıl, delilik sorununu ayrımcı bir tutumla akıl hastanelerini inşa ederek çözmeye çalışmıştır. Ancak 20. yüzyılda bu kurumların yürütülmesi giderek daha pahalıya mal olmuş ve üstelik Viktorya döneminden kalma bu eski binaların yenilenme gereksinimleri masrafları daha da artırmıştır (Scull 1977). Ayrıca akıl hastanelerinin genel hastanelerden ayrı tutulması, akıl hastalıklarının da diğer fiziksel hastalıklar gibi tıbbi bir sorun olduğu fikriyle uyuşmamıştır. İngiltere'de 1920'lerde Macmillan Komisyonu dışarıdan bakım ve halk sağlığı servislerinin geliştirilmesine onay vermiş, 1940'ların sonlarında Sağlık Bakanlığı tarafından halk sağlığı tarama çalışmaları başlatılmıştır (Titmuss 1968). Percy Komisyonu ve daha sonra gelen Akıl Sağlığı Yasası'nda halk sağlığı programlarının önemi vurgulanmıştır. ABD'de benzer çalışmalar, tıka basa dolu ve berbat koşullarda bulunan akıl hastaneleri için bir çözüm olarak değerlendirilmiştir. 1950'lerden başlamak üzere eyaletler dışarıdan hasta bakımı servislerine kaynak sağlamaya başlamış, 1960'larda Kennedy hükümeti, halk sağlığı çalışmalarını tamamıyla desteklemiştir.

Yeni ilaçları her derde deva olarak görme arzusu, taburcu edilen hasta sayısı ile bu ilaçları ilişkilendiren verilerin yanlı olarak yayımlanmış olmasında da açıkça görülebilmektedir. Akıl hastanelerinden giderek artan sayıda hasta taburcu edilmesinin yeni trankilizanlar sayesinde gerçekleştiği fikrini destekleyen ve ABD'de Henry Brill ile Robert Patton tarafından yayımlanmış olan çalışmalardan defalarca söz edilmiştir (Brill ve Patton, 1957, 1958, 1962). Bu artışın ilaçlarla bir ilişkisi olmadığını gösteren ve teknik olarak daha iyi tasarlanmış bir başka çalışmadan ise hiç söz edilmemiştir (Gronfein 1985). Yeni ilaçlar daha ortaya çıkmamışken 1914-48 yılları arasında taburcu edilen şizofren sayılarında Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü tarafından gözlenen artışlar, yine benzer şekilde görmezden gelinmiştir (Grob 1994: 256). Daha sonra yapılan pek çok çalışma ilaçlar ile akıl hastanelerinde yatan hasta sayısını bağlantılan-

dıran kuramı desteklememiştir. Psikiyatrist Michael Shepherd, İngiltere'de yatan hasta sayısının bu yeni ilaçlar daha kullanıma girmeden azalmaya başladığını göstermiştir (Shepherd ve diğ. 1961). ABD'de nöroleptikler kullanıma girmeden önce taburcu oranında kaydedilen artışlar, bu ilaçlardan sonra kaydedilen artışlardan daha büyüktür (Gronfein 1985). Norveç'te ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte yatan hasta sayısında bir değişme gözlenmemiştir (Odegaard 1964); Fransa'da yatan hasta sayısı bu yeni ilaçlardan sonra 20 yıl boyunca daha da artmıştır (Sedgwick 1982). Bu ve benzer diğer çalışmalar (Aviram, Syme ve Cohen 1976; Lerman 1982; Scull 1977) akıl hastanelerinde yatan hasta sayısında gözlenen azalmaların asıl kaynağının, sosyal politikalardaki değişmeler olduğuna işaret etmektedir. Beri yandan, yeni ilaçların taburcu edilen hasta sayısı üzerindeki etkisi ne olursa olsun, bu ilaçların çevresinde dönen politik çıkarlar ve insanların bu ilaçların etkili olduğuna inandırılmış olmaları, akıl hastanelerinin boşalmasını başlı başına hızlandırmıştır (Gronfein 1985). Başkan John Kennedy 1963 yılında emin bir şekilde, ilaçlar sayesinde "akıl hastalarının çoğunun kendi grupları içerisinde etkin ve hızlı bir biçimde tedavi edilebilmelerinin ve toplumda yeniden verimli bir yer edinebilmelerinin" mümkün olduğunu ilan etmiş; "yeni bilgiler ve yeni ilaçlar ışığında" daha cesur bir yaklaşıma yönelik çağrıda bulunmuştur (*New York Times* 1963).

Yeni ilaçların, aynı zamanda, hastane koğuşlarını huzurlu bir sessizliğe kavuşturduğu ileri sürülmüştür. Resmi bir raporda, yeni trankilizerlerin "baskı ve kısıtlamalar konusunda hasta özgürlüğünü muazzam derecede artırdığı" belirtilmiştir (Akıl Hastalıkları ve Akıl Sağlığı Birleşik Komisyonu 1961). Ancak bu değişimi klorpromazin gibi ilaçlara dayandırmak da yanıltıcı olmuştur, çünkü akıl hastanelerinde önceden uygulanan gardiyanlık rejimini daha terapötik bir sisteme dönüştürme çabaları klorpromazin ortaya çıkmadan çok daha önce başlatılmıştır. ABD'de medya akıl hastanelerinde yaşanan korkunç manzaraları 1940'larda açığa çıkarmaya başlamış ve bunların sonucu olarak kaynak aktarımını ve çalışan personelin eğitim durumu iyileştirilmesini öngören politik kararlar alınmıştır (Grob 1994). Fiziksel terapileri uygulamaya başladıktan sonra, tıbbi bir tedavi uyguladıkları duygusuyla hastane çalışanlarının genel olarak moralleri yükselmiştir. Çevre terapisi gibi yeni sosyal

terapi türlerinin de önemli katkısı olduğunu düşünenler bulunmaktadır (Greenblatt ve diğ. 1955). Tüm yönleriyle bu terapötik iyimserlik atmosferi çalışanların moralini yükseltmiş ve hastalara karşı daha az gardiyan gibi davranmaya başlamışlardır. Henry Rollin anılarında "hastanelerin nasıl tazelendiğini, yenilendiğini ve ilk kez koğuş kapılarının açık bırakıldığını" anlatmış, hapishane görünümünün büyük oranda sona erdiğini söylemiştir (Rollin 1990: 111).

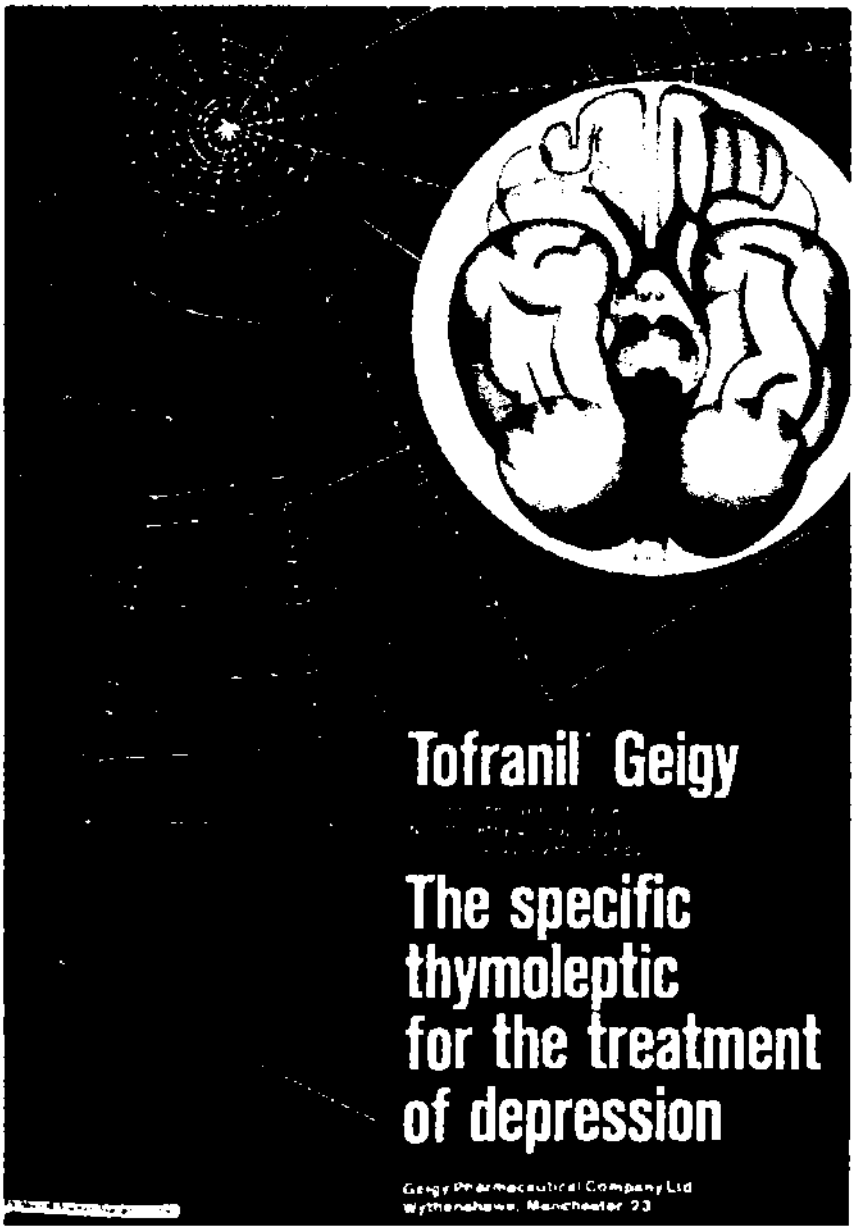
Sonuç olarak yeni ilaçlarla iki kuş birden vurulmuş, hem politik hem de mesleki hedeflere ulaşılmıştır. Batı devletleri hem çoktandır başa çıkamadıkları, sapkınlıkların idare edilmesi sorununa uzun zamandır aradıkları teknik ve bilimsel çözümü bulmuş, hem de insanlara kendi evlerinde tedavi sağlayarak geleneksel akıl hastanesi sisteminin masraflarını azaltma hedefini gerçekleştirmiştir. Yeni ilaçlar toplum sağlığına ilişkin yeni politik yaklaşıma bilimsel bir temel sağlamıştır.

İlaç Endüstrisi ve Yeni İlaçlar

Yeni ilaçların 1950 ve 60'larda oynadığı rolün belirlenmesinde ilaç endüstrisinin son derece önemli bir etkisi olmuştur. Bu etki sayesinde psikiyatrinin modern anlamda bir "tıp uzmanlığına" dönüştüğünü düşünenler bulunmaktadır (Ban 1996). İlaçla tedavi edilebilen yaygın bir hastalık olarak depresyonun modern tanımının yanı sıra, ilk nöroleptikler ve antidepresanların yaygınlaşmasında büyük bir rol oynayan geniş ölçekli pazarlama kampanyaları, ilerleyen bölümlerde belgeleriyle birlikte bol bol anlatılmaktadır.

İlaç sanayisi, aynı zamanda yeni ilaçların belli hastalıklar için özgül tedaviler sağladığı kanısının yerleşmesinde ve yaygınlaşmasında da önemli bir rol üstlenmiştir. *British Medical Journal* ve *American Journal of Psychiatry* gibi bilimsel dergilerde görülen antidepresan reklamlarında, bu ilaçlara ait etkilerin özgüllüğüne vurgu yapılmıştır. Örneğin İllüstrasyon 4.1'de önceki yıllara ait bir Tofranil (imipramin) reklamı görülmektedir; bu reklamda imipraminin depresyon için "özgül" bir tedavi olduğu iddia edilmektedir.

Pfizer ilaç şirketi tarafından pazarlanan Niamid (monoaminoksidaz inhibitör tipi –MAOİ– antidepresan) yine depresif hastalıklar



İllüstrasyon 4.1 Tofranil reklamı (Novartis'in izniyle kullanılmıştır).

için özgül ilaç olarak sunulmuştur (Niamid reklamı 1962). Laroxyl (amitriptilin), bu ilacı yapan Roche şirketi tarafından "güçlü bir antidepresan" olarak müjdelenmiş (Laroxyl reklamı 1962), bir başka imalatçı tarafında ise depresyon ve anksiyete için özgül bir tedavi olarak tanıtılmıştır (Saroten reklamı 1962). Nardil (fenelzin) bir İngiliz reklamında "seçici olarak beyinde etki gösteren gerçek bir antidepresan" olarak (Nardil reklamı 1961); bir Amerikan reklamında ise "belirtileri gölgelemek yerine depresyonu onaran ve ortadan kaldıran" bir ilaç olarak ileri sürülmüştür (Nardil reklamı 1960). İlk nöroleptiklerden Stelazin için *American Journal of Psychiatry*'de çıkan reklamlarda, ilacın gösterdiği etkinin özgüllüğünü vurgulamak için "antipsikotik" terimi kullanılmıştır. Aynı reklamda "bu ilacın



İllüstrasyon 4.2 Largactil reklamı (Sanofi-Aventis'in izniyle kullanılmıştır).

sedatif etkisinin yok denecek kadar az olduğu; hiperaktif hastaları, asıl etkisi olan psikotik süreçler üzerinde gösterdiği ani etkiyle yatıştırdığı" ileri sürülmüştür. Ayrıca "Stelazine ilacının ortaya çıkardığı çarpıcı etki, halüsinasyon ve sanrıları bir anda ortadan kaldırmasıdır" ifadesi yer almıştır (Stelazine reklamı 1960). *British Medical Journal*'da 1961 yılında Largactil (klorpromazin) için verilen bir reklamda, Picasso'nun parçalanmış makine resminin reprodüksiyonu ve altında küçük bir beyin resmi yer almıştır (İllüstrasyon 4.2). Bu reklamla şizofreni hastalarının beyinlerinin resimdeki gibi dağınık bir makine olduğu ve bu dağınıklığın ilaçlar tarafından düzene sokulduğu ima edilmiştir.

Öte yandan, ilaçların sağladığı tedavinin özgüllüğüne ilişkin tutumlarında ilaç endüstrisi bir miktar kararsızlık sergilemiştir. İlaçların doğrudan hastalık süreçleri üzerinde etki gösteriyor olması, bir taraftan ilaç tedavisini geçerli ve saygın kılmakla birlikte, bir taraftan da kullanım alanını daraltmaktadır. Daha geniş bir yelpazede terapötik yarar sağlayan bir ilaç, tek bir hastalık üzerinde etki gösteren bir ilaçtan daha fazla pazar alanı sağlayacaktır. Bu doğrultuda yapılan reklamlarda, örneğin amitriptilin gibi bazı trisiklik antidepresanların sedatif etkileri vurgulanmıştır. Bir reklamda doğal yatıştırıcı etkilerinin yanı sıra, uykusuzluk, sinirlilik ve anksiyete üzerinde sedatif etki gösterdiği söylenmiştir (Tryptizol reklamı 1964). Smith Kline & French firması tarafından markete sunulan Drinamyl ilacı (amfetamin ve bir barbitüratın bileşimi), bir reklamda "günlük yaşamın zihinsel ve duygusal sıkıntılarının standart tedavisi" olarak tanıtılmıştır (Drinamyl reklamı 1962). Bir başka Amerikan reklamındaysa aynı ilaç, "ispatlanmış antidepresan etkisi" ile markete sürülmüştür (Drinamyl reklamı 1960). Roche, nöroleptik ve monoaminoksidaz inhibitör antidepresan bileşimi olan Parstellin ilacının tipik endikasyonlarını "duygusal yorgunluk, menopoz belirtileri ve pek çok psikosomatik bozukluk" olarak tarif etmiştir (Parstellin reklamı 1962). Öte yandan pek çok ilaç, sedatif ya da uyarıcı etkileriyle pazarlanmaya devam etmiştir. 1960'larda Stelazine (trifloperazin), Trilfon (perfenazin), Permitil (flufenazin) ve 1962 yılında "öz ve yalın yatıştırıcı" olarak tanıtılan Melleril (tioridazin) gibi birkaç nöroleptik ilaç, her gün kullanılabilecek yatıştırıcılar olarak pazarlanmıştır. Librium gibi benzodiazepinler için de çok çeşitli endikasyonlar önerilmiştir. 1964 yılında yapılan bir reklamda Largactil ilacı, "yaşlıların huysuzluğu" için tavsiye edilmiştir. Ritalin 1964 yılında "doğum sonrası dönem, yas dönemi, hafif depresyon, fazla uyuşukluk, menopoz ve pek çok yaşlı hasta" için bir antiletarjik (enerji veren, hareketlendiren ilaç) olarak öne sürülmüştür. Ancak, 1960'ların reklamlarında uyarıcı ilaçlar aynı zamanda "antidepresan" olarak tanıtılmıştır (Dexedrine reklamı 1960).

Nöroleptiklerin psikoz üzerinde gösterdiği etkiler, 1960'larda yapılan reklamlarda bile açık bir biçimde ilaç-merkezli yaklaşım çerçevesinde ifade edilmiştir. Amerika'da hâlâ kullanılmakta olan Trilafon (perfenazin) ilacı 1960 yılında, "sedasyon ve uyuşukluk

sorunlarını en aza indiren", "istenmeyen davranışları değiştiren ve hızlı etki gösteren", "psikopatolojik durumlara özgü aşırı tepkileri semptomatik olarak kontrol altına alan" bir ilaç olarak reklam edilmiştir. Prolixen (flufenazin) yine 1960'ta "olağanüstü etkili bir davranış ayarlayıcısı" olarak tanıtılmıştır. Bu türden ilaç-kaynaklı etkiler vurgulanarak daha geniş bir pazar alanının hedeflendiği açıkça görülmektedir. Bunu gösteren son bir örneğe bakacak olursak, 1960 yılında yapılan bir reklamda Thorazine (klorpromazin) ilacının "tüm psikiyatrik tanıların ortak semptomu olan ajitasyonu kontrol altına aldığı" ileri sürülmüştür.

Hastalık-Merkezli Modelin Son Dönemde Teşvik Edilişi

Özellikle benzodiazepinlerin bağımlılık yaptığına ilişkin skandallardan sonra, ilaçların ilaç-kaynaklı etkileriyle tanıtılması son zamanlarda azalmaya başlamıştır. Her ne kadar benzodiazepinler anksiyete tedavisiyle bağlantılandırılmış ve terapötik etkileri GABA nörotransmitteri üzerinde gösterdikleri etkilerle hastalık-merkezli bir temelde açıklanmış olsa da, etkilerinin pek de sanıldığı kadar özgül olmadığına ilişkin kuşkular her zaman var olmuştur. Bu ilaçlar ortaya çıkardıkları keyif verici etkilerden dolayı madde bağımlıları tarafından rekreasyonel amaçlarla kullanılmakla kalmayıp, hem psikiyatri hem de tıbbın diğer alanlarında çok çeşitli durumlarda sedatif ve kas gevşetici olarak kullanılagelmiştir. 1980'lerin ortalarında, tıpkı alkol ya da afyon gibi bu ilaçların da fiziksel ve psikolojik bağımlılığa yol açtığı ve çok sayıda insanın bu ilaçları bu nedenle kullandığı net olarak anlaşılmıştır. Bununla ilgili skandallar, halkı özgül olmayan ilaçların duygusal sorunlar için kullanılmasına karşı uyarmıştır. Bu gelişme karşısında ilaç endüstrisinin verdiği tepki çok basit olmuştur: Bu ilaçların pazar hedefi olan "günlük sıkıntıları" 1980 ve 90'lardan sonra "depresyon" olarak sunmaya başlamıştır. Bu skandalların yaşanmadığı Japonya gibi ülkelerde, bu ilaçların satış oranları hiç azalmamış ve bu yüzden depresyon kavramıyla birlikte yeni antidepresanların pazarlanmasına gerek duyulmamıştır (Healy 2004).

Bu yıllardan sonra ilaç endüstrisi önce çeşitli hastalıkların kendilerini ve daha sonra bu hastalıklar için özgül tedaviler olarak çeşitli ilaçları pazarlamaya başlamıştır. İlaç şirketleri depresyonun yanı sıra birtakım kampanyalarla panik bozukluğu, sosyal kaygı bozukluğu, âdet öncesi keyifsizlik, takıntılı alışveriş hastalığı ve aralıklı taşkınlık bozukluğu gibi çeşitli hastalıklar öne sürmüşlerdir (Koerner 2002; Moynihan, Heath ve Henry 2002). Bu sorunların tıbbi bozukluklar olarak tanımlanmasının ne kadar anlamlı ya da yararlı olduğu pek açık olmamakla birlikte, takıntılı alışveriş bozukluğu ve aralıklı taşkınlık bozukluğu konusunda ilaç sektörü tarafından desteklenen araştırmalar şimdi bile son derece saygın üniversitelerde yürütülmekte ve bu araştırmaların bulguları önde gelen bilimsel dergilerde yayımlanmaktadır (Kessler ve diğ. 2006; Koran ve diğ. 2003). İlaç endüstrisi ayrıca, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısını teşvik ederek çocuklarda görülen davranış bozukluklarını da ilaçla tedavi edilebilir tıbbi durumların arasına katmakla kalmayıp, madde bağımlılığı ve bulimia gibi zaten tıbbi tanımları olan, ancak daha önce ilaç tedavisinin etki göstermediği düşünülen sorunları da ilaçla tedavi edilebilir durumlara dahil etmiştir.

Bu hastalıklar konusunda yapılan vurguların yanı sıra, depresyon ve psikoz gibi hastalıklara ilişkin endüstri literatürü, giderek artan bir sıklıkla beyin kimyası dengesizliklerinden söz etmeye başlamıştır. Depresyon hakkında Eli Lilly firmasının web sayfasında, "depresyon hastalarının beyinlerinde bulunan transmitterlerde dengesizlik olduğu fikrinin giderek artan sayıda araştırma tarafından desteklendiği... pek çok araştırmacının, depresyonun ortaya çıkmasında ve şiddetinde serotonin transmitterindeki dengesizliğin önemli bir rol oynadığına inandığı" ileri sürülmüştür (Eli Lilly 2006a, 10.2.2006 tarihinde girilmiştir). Antidepresanlardan Venlafaksin (Effexor) ilacını yapan Wyeth firması, bu ilacın "beyinde iki kimyasalın –serotonin ve norepinefrin– düzeyini belirleyerek etki gösterdiğini ve bu iki kimyasala özgü dengesizlikleri gidermenin, depresyon belirtilerini ortadan kaldırabileceğini" söylemiştir (Wyeth 2006, 21.9.2006 tarihinde girilmiştir). Şizofreni konusunda Pfizer'ın web sayfasında "beyinde bulunan bazı kimyasalların dengesizliğinin bu hastalığa ait belirtilere yol açtığı; bu kimyasalların dengeye kavuş-

turulmasında ilaç tedavisinin temel bir rol oynadığı" ifade edilmiştir (Pfizer 2006, 6.2.2006 tarihinde girilmiştir). Eli Lilly kendi ürettiği Zyprexa (olanzapin) ilacının "beyinde bulunan doğal kimyasalları dengeye sokarak" çalıştığını söylemiştir (Eli Lilly 2006b). Burada "doğal" sözcüğü ile, bu tür ilaçların fazladan bir etkiye neden olmadan yalnızca beyni normal haline kavuşturan zararsız müdahaleler olduğu vurgulanmıştır.

İlaç endüstrisinin tıbbi araştırma süreçleri ve genel olarak sağlık politikaları üzerinde giderek artan etkisi, yayımlanmış pek çok çalışmayla belgelenmiştir (Angell 2004; Moncrieff 2003c; Moynihan ve Cassels 2005). Bu etkiyi gösterebilmesinin en önemli nedenlerinden biri, ilaçları doğrudan tüketiciye pazarlayabilmesidir. İlaç reklamlarının serbest olduğu ABD ve Yeni Zelanda'da günümüzde radyo ve televizyonda pek çok reçeteli ilacın reklamı yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir tarama çalışmasında, danışma amaçlı olarak doktorunu görmek isteyen beş kişiden birinin bu tür reklamlardan etkilenerek geldiği belirlenmiştir (Gottlieb 2002). İlaçların doğrudan tüketiciye reklam edilmesinin yasak olduğu yerlerde bile, internet ya da "hastalığını bil kampanyaları" bu ilaç şirketlerine müşterileriyle buluşma olanağı sağlamaktadır. Günümüzde pek çok firmanın web sayfasında tarama anketleri bulunmaktadır. Bu anketler, bipolar bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu ve depresyon gibi durumların tespit edilmesinde kullanılan geçerli testler olarak insanlara sunulmaktadır. Anketten belli bir puanın üstünde puan alırsanız söz konusu bozukluklardan birine sahip olabileceğiniz ve bu yüzden doktorunuzu görmeniz gerektiği söylenmektedir. Bu tür firmaların insanlara sunduğu bilgiler çok az denetlenmektedir. ABD'de yayımlanan dört reklamdan birinin Gıda ve İlaç İdaresi'nin kurallarına uymadığı görülmektedir (Aitken ve Holt 2000); üstelik bu oranın Yeni Zelanda'da çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Medewar 2001).

Son on beş yıldır kimyasal dengesizlik modelini kabul ettirmeye yönelik güçlü bir faaliyetle karşı karşıyayız. Bu faaliyet, farmasötik sanayisi tarafından yürütülmekte ve psikiyatri mesleği tarafından da uysal bir biçimde takip edilmektedir. Daha önce biyolojik kuramlar yalnızca çok şiddetli psikiyatrik hastalıklara uygulanmış ve genel popülasyonla pek ilişkilendirilmemiştir. Sosyal bilimci

Nicholas Rose, günümüzde bu fikirlerin nasıl halkın bilincine işlediğini ve insanların artık kendilik algısını bile bu fikirler doğrultusunda biçimlendirdiğini anlatmaktadır. "Görünen o ki, insanlar artık ne hissettiklerini, bu hissettiklerinin normal olup olmadığını beyin kimyası terminolojisiyle yeniden kodlamaktadır" (Rose 2004: 28).

İnternette yazışan insanlar da bu gelişmeleri yansıtmaktadır. Genellikle psikiyatrik ilaçlara ve ilaç şirketlerine eleştirel yaklaşan "Antidepresan Sitesi" adlı bir sitenin kullanıcılarından biri, "Sorunumun serotoninle ilgili bir biyokimyasal dengesizlik olduğuna gerçekten inanıyorum; serotonin azlığı mı, reseptör azlığı mı, yoksa geri-alım mekanizmasının fazla çalışması mı bilemiyorum," diye yazmıştır (7.6.99). Bir başkası, "Zihinsel dengesizlikleri olan bir aileden geldiğim için olsa gerek, beyin dediğimiz kimyasal mucizenin üstünde dengede kalmanın ne kadar zor bir çaba gerektirdiğinin bilincindeydim," diye yazmıştır (13.10.02). Yine bir diğer tartışmacı ise depresyondan "gerçek bir beyin hastalığı – iyileştirilebilir, ama şimdilik ortadan kaldırılamaz" diye söz etmiştir (26.4.04). Antidepresanların etkili olduğundan ya da iyileştirdiğinden söz ederken, siteye yazanların çoğunun hastalık-merkezli modeli temel aldığı görülmektedir. Bu insanların ilaçların ortaya çıkardığı etkilere dikkat etme gereği duymadan, bu ilaçların, hastalıklarının temelinde yatan biyolojik süreçleri onardığına inandıkları görülmektedir. Antidepresanların hayatını ve kişiliğini nasıl değiştirdiğini coşkuyla anlatan bir tartışmacı şöyle yazmıştır: "Bunu yapan o ilaçtı. Beni değiştirdi – beynimin biyokimyasını değiştirdi. 6 yıldır alıyorum ve almaya da devam edeceğim, çünkü bu yeni halime âşığım" (7.6.99) (Antidepressant Web 2006).

Öyle görünüyor ki psikiyatrik ilaç tedavisi konusunda son zamanlarda yapılan bu tür propagandalar hedefine ulaşmış, halkın büyük bir kısmını beyin kimyalarının bozulduğu ve düzeltmek için ilaç almaları gerektiği konusunda ikna etmiştir. Psikotropik ilaç etkileri konusunda hastalık-merkezli modelin bu kadar yaygınlaşması ve tanınmasının sorumlusu, en başta ilaç endüstrisidir.

Sonuç

Bu bölümde, 1950 ve 60'larda ilk ortaya çıktıklarında yeni ilaçların ne büyük bir coşkuyla karşılandığını ve daha önce fiziksel tedavi yöntemlerinin uyandırdığı ilgiyi tamamıyla devraldığını anlatmaya çalıştım. O yıllarda tıbbın bütünü hastalık-merkezli tedavi arayışı içindeydi, ancak psikiyatri kendi mesleki kaygılarıyla bağlantılı olarak bu tür tedavilere daha da fazla gereksinim duymuştur. Akıl hastalıkları ve rahatsızlıklarının idare edilmesinde psikiyatri ile genel tıbbın benzerliğini öne çıkaran tıbbi yaklaşım, Batı devletlerinde devlet politikaları tarafından da desteklenmiştir. İlaç sanayisi ilaç satımını artırmak gibi açık bir amaçla, bir taraftan ruhsal bozuklukların doğasına ilişkin kimyasal dengesizlik kuramını, diğer taraftan ilaçların etki mekanizmalarına ilişkin hastalık-merkezli modeli öne sürerek, ilaçları psikiyatrik durumların tedavisi olarak pazarlamıştır. İlaç firmaları ve psikiyatristlerin gösterdiği yoğun çabalar, insanların tutumlarını da benzer yönde şekillendirmiştir.

Sonuç olarak, bir zamanlar yalnızca insanları susturma ve kontrol altına alma yöntemi olarak görülen ilaçların, zamanla hastalığı tamamıyla ortadan kaldıran tedavi yöntemleri olarak görülmesinin ve psikiyatrik tedavinin tam merkezine yerleşmesinin ardında güçlü çıkarlar bulunduğunu anlamış bulunuyoruz. Bu noktadan sonra sormamız gereken, bu modern ilaçların gerçekten hastalığa özgü tedaviler olduğu fikrinin bilimsel bulgular tarafından desteklenip desteklenmediğidir. Psikiyatrik ilaçlar şu âna kadar ele geçirdikleri yaygınlık ve saygınlığı gerçekten hak etmekte midir? Bilimsel deliller bu ilaçların hastalık süreçleri üzerinde etki gösterdiğini desteklemiyorsa eğer, nasıl etki göstermektedirler? Ortaya çıkardıkları psikolojik deneyimler ne gibi özellikler sergilemektedir ve bunların beynin normal işleyişine etkileri nelerdir?

5

"Antipsikotik" Fikrinin Doğuşu

NÖROLEPTİK TEDAVİSİ psikiyatride en kötü şöhrete sahip ilaç tedavisidir. En ağır ve bilinen psikiyatrik durumlardan olan şizofreni ve psikoz için başlıca tedavi yolu olarak kullanılan bu ilaçlar hastalar tarafından çoğu zaman sevilmeyen ve zorla uygulanan ilaçlardır. Beyinde kalıcı etkilere neden oldukları iddialarıyla da ayrıca tartışma konusudurlar. Bu ilaçlar "güçlü trankilizanlar", "fenotiyazinler" gibi adlar almakla birlikte, günümüzde çoğunlukla, Kuzey Amerika' da ortaya çıktığı şekliyle "antipsikotikler" olarak bilinmektedir. Öte yandan, bu adlandırma doğrudan hastalık-merkezli modele dayandığından, ben bu ilaçları nöroleptik olarak tanımlamayı daha doğru buluyorum; çünkü bu tanımlama, ilerleyen sayfalarda da görüleceği gibi, bu ilaçların temel özelliklerini daha iyi tarif etmektedir.

Bu ilaçlar psikiyatride yaygın olarak kullanılmakta ve gün geçtikçe daha da fazla kullanılmaktadır. ABD'de 1997 yılında nöroleptik kullananların sayısı 2,2 milyon iken, bu sayı 2004 yılında 3,4 milyona yükselmiştir. Aynı dönem boyunca bu ilaçlara harcanan para tam üç katına çıkmıştır (Stagnitti 2007). Psikiyatri ders kitaplarında ve broşürlerinde bu ilaçların akut psikotik dönemlerin kısa süreli tedavisinde etkili olduğu ve belirtilerin nüksetmemesi için uzun süreli alınması gerektiği belirtilmektedir. Şizofrenlerin ya da psikotik hastaların yanı sıra bu ilaçlar anksiyete, depresyon, mani, manik depresyon, kişilik bozukluğu gibi tanı gruplarında genellikle diğer psikotropik ilaçlarla birlikte yazılmaktadır.

1990'lardan bu yana psikoz ve şizofreni tedavisi için pek çok ilaç kullanılmaktadır. Farmakolojik etki düzeneklerinde büyük farklılıklar olmakla birlikte bu ilaçlar bir grup olarak "atipik antip-

sikotikler" ya da "ikinci-kuşak antipsikotikler" başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Hepsinde ortak olduğu düşünülen özellik ise ekstrapiramidal yan etkilere[1] yol açma eğilimlerinin düşük olmasıdır. Ancak bu özelliklerinde bile farklılıklar gözlenmektedir. İlaç şirketleri tarafından bu ilaçlar yoğun olarak pazarlanmakla kalmayıp, Eli Lilly'nin ürettiği Zyprexa (olanzapin) gibi birkaç tanesi çoksatanlar listesine girmektedir. Tedavilere ilişkin günümüze ait broşür ve kaynaklarda genellikle bu ilaçlar önerilmektedir. Ancak yine de bu ilaçların hem etkinlik hem de yan etkiler açısından eski ilaçlara göre daha iyi olduğunu söylemek zor görünmektedir.

Yakın zamanlarda ortaya çıkan bir başka kanıya göre, psikotik epizoda gireceğinden kuşkulanılan insanlarda bu ilaçlar mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır. İngiltere ve başka yerlerde "erken müdahale" ekipleri çoktan kurulmuş olmakla kalmayıp, konferanslarda ve bilimsel yayınlarda bunun yararları anlatılmaktadır. Bu ilaçlar şizofreni hastalığı için sözde "yüksek risk" taşıyan insanlarda psikoz başlangıcını önleme amaçlı da önerilmektedir. İlaç şirketleri bu konuda akademik sempozyumlar düzenleyerek ve bilimsel araştırmaları destekleyerek yoğun bir etkinlik sergilemektedir (Lewis 2002; McGorry, Nordentoft ve Simonsen 2005). Yakın tarihli bir risperidon reklamında, bir oyun parkının yanında yürüyen ergenlik çağında bir kız çocuğu, elinden bir oyuncak bebek düşerken resmedilmekte ve resmin altında şunlar yazmaktadır: "İlaca erken başlayın, çünkü kaybettiğini bir daha elde edemeyebilir" (*British Medical Journal* 2007; Risperidone Consta reklamı 2007).

İngiltere'de psikiyatri eğitimime başladığım 1990'lı yıllarda, psikoz belirtileri gösterdiğinden kuşku duyulan insanlarda bu belirtilerin gerçekten psikotik belirtiler olduğu ve zamanla kendiliğinden düzelmeyeceği kesinleşene kadar ilaç tedavisini ertelemek, psikiyatristler arasında saygıyla karşılanan bir tutumdu. İlaç tedavisine başlama ve bu ilaçların ortaya çıkaracağı olası yan etkiler konusunda genel bir çekimserlik hissedilirdi. Oysa psikiyatristlerin bu şekilde temkinli davranması giderek zorlaşmaktadır. Günümüzde şizof-

1. Parkinson benzeri belirtiler gibi hareket bozuklukları. Bu bozukluklar beynin (bazal ganglionları içeren) ekstrapiramidal alanının işlevlerindeki bozulmalarla ortaya çıkar.

reni hastalığının temelinde yatan beyin süreçlerinin ilerleyen etkilerinin ilaçlar tarafından önlenebildiği fikri, yeterli delil bulunmadığı halde bilimsel bir gerçekmiş gibi piyasaya sürülmektedir. Öte yandan bu ilaçların kendilerinin beyin hasarlarına yol açtığını gösteren deliller gözardı edilmektedir (bkz. 8. Bölüm). Artık çoğu psikiyatrist, ilaç tedavisine erken başlamamanın ciddi bir ihmal anlamına geldiğini düşünmektedir.

Nöroleptik ilaçların transmitterlerin işlevlerine müdahale ederek şizofreni ve psikoz üzerinde etkili olduğuna inanılmaktadır. Bu hastalıklarla bağlantılı en olası transmitterin dopamin olduğu düşünülmekle birlikte, ara sıra diğer transmitterler de söz konusu olmaktadır. Beyinde farklı birkaç tür dopamin reseptörü bulunmaktadır. Nöroleptik ilaçların özellikle D_2 dopamin reseptörünü bloke ederek beyinde bu transmitterin etkisini azalttığı düşünülmektedir. Gözlenen klinik etkilerle D_2 reseptörlerinin bloke edilmesi arasındaki korelasyon, "psikofarmakoloji alanında elde edilmiş en kesin bulgulardan biri" olarak sunulmaktadır (Healy 2002: 214). Bununla birlikte, bu gözlem, bir ilacın herhangi bir dozunun ne kadar etkili olduğunun, bu ilacın dopamin reseptörlerini ne kadar bloke ettiğine bağlı olduğu varsayımına dayanmaktadır. Haloperidol gibi dopamin reseptörlerini güçlü bir biçimde bloke eden ilaçların, klorpromazin gibi daha güçsüz blokörlere göre daha düşük dozlarda verilmesi, bu ilaçların etkileriyle klinik iyileşme arasında korelasyon olduğunu göstermemektedir. Yalnızca, dopaminin blokasyonunun ortaya çıkardığı etkilerin bir noktadan sonra olumsuz sonuçlara yol açtığı gerçeğine işaret etmektedir. Çünkü, aslında nöroleptik olmayan diğer ilaçlar ya da klozapin gibi göreli olarak daha güçsüz blokörler de eşit bir iyileşmeyle sonuçlanabilmektedir.

Daha tutarlı gibi görünen bir başka açıklamaya göreyse, D_2 reseptörlerinin bloke edilmesi, nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal yan etkisi olarak bilinen Parkinson benzeri semptomlarla bağlantılıdır. Bu yaygın açıklamaya göre, terapötik etkilerin gözlenmesi için D_2 reseptörlerinin yaklaşık %65'inin bloke edilmesi gerekmektedir; daha fazla (%70-80) bloke edildiği zaman Parkinson benzeri semptomlar ortaya çıkmaktadır (Seeman ve Kapur 2000).

Antipsikotik ilaçların dopamin sistemi üzerindeki etkilerinin, bu ilaçların şizofreni hastalığı üzerinde gösterdikleri etkinin temelinde

yatan mekanizma olduğu fikri, şizofreniyle ilgili dopamin kuramının bir uzantısıdır. Bu kuram akıl hastalıklarının nedenlerine ve doğasına ilişkin en önemli kimyasal dengesizlik kuramlarından biridir. Bu kurama göre psikoz ya da şizofreni belirtileri dopamin sistemindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Bu bozukluklar şizofreniye kaynaklık eden en temel süreçler olsun ya da olmasın, dopamin sistemi üzerinde etki gösteren ilaçlar, patolojik süreçlerin en azından belli bir düzeyde onarılmasına yardımcı olmaktadır. Öte yandan, günümüzde her ne kadar dopamin kuramından yola çıkılarak antipsikotiklerin hastalık-merkezli etki gösterdiği sonucuna varıldığı düşünülse de, aslında durum tam tersidir: İlaçların hastalık-merkezli modele göre etki gösterdiği varsayımı, dopamin kuramına esin kaynağı oluşturmuştur. Ben de bu doğrultuda, dopamin kuramının tarihine geçmeden önce, nöroleptik ilaçlara ilişkin hastalık-merkezli modelin nasıl ortaya çıktığını anlatmaya çalışacağım.

Antipsikotik İlaçlara Hastalık-Merkezli Yaklaşımın Tarihi

1952 yılında bir Fransız cerrah, Henri Laborit, ameliyatlarında anesteziyi kolaylaştırmak için klorpromazin kullanmıştır. Jean Delay ve Pierre Deniker adında iki Fransız psikiyatrist, kullandığı ilacın hastalar üzerinde ortaya çıkardığı etkiler konusunda Laborit'in yazdığı açıklamalardan yola çıkarak, bu ilacın psikiyatrik hastalarda yararlı olabileceğini düşünmüş ve St. Anne psikiyatri hastanesinde kendi hastalarına yazmaya başlamışlardır. İlk kullanıldığı bu yıllarda klorpromazinin etkileri ilaç-merkezli modele göre değerlendirilmiş ve bu doğrultuda sınıflandırılmıştır. İlacı ilk kullanan Fransız doktorlar "nöroleptik" olarak adlandırmışlardır. Eski Yunancadan gelen bu sözcük, "sinir sistemini bağlamak" anlamına gelmektedir. Klorpromazin ve benzer ilaçların etkisini anlatmak için kullanılan bir diğer terim, "yatıştırıcı" sözcüğüdür. İngiltere'de bu ilaçlar "güçlü yatıştırıcılar" olarak sınıflandırılarak, benzodiazepinler gibi "hafif yatıştırıcılardan" ayırt edilmektedir. Açık bir biçimde hastalığa-yönelik etki mekanizmasını çağrıştıran "antipsikotik" terimi 1960'lara kadar kullanılmamıştır. Bu terimin bilimsel bir yayında ilk kullanıldığı yıl, 1962 yılıdır (Mapp ve Nodine 1962) ve bu yayından sonra 1970'lere kadar çok az kullanılmıştır.

İlk ortaya çıktığı yıllarda bu yeni ilacın çalışma biçimine ve etkilerine ilişkin algılar, birkaç yazar tarafından ayrıntılarıyla belgelenmiştir (Breggin 1993b; Cohen 1997; Gelman 1999; Valenstein 1988; Whitaker 2002). 1952 yılında bu ilacı psikiyatrik hastalar üzerinde ilk kullanan Delay ve Deniker, ilaç tedavisiyle ortaya çıkan ruhsal sendromu, "dış uyaranlara karşı aldırmazlık ya da tepkilerde yavaşlama; duygusal anlamda durgunluk; farkındalık ya da zekâ süreçlerinde herhangi bir değişme olmaksızın karar verme ve konsantre olma yetilerinde azalma" olarak tarif etmişlerdir. İlacın etkisi geçtikten sonra hastaların nasıl normale döndüklerini ise şu sözcüklerle anlatmışlardır: "Hasta, benzi solmuşsa eğer, normal rengine, aktivitesine ve eski 'canlılığına' yeniden kavuşur" (Delay ve Deniker 1952: 503-4).

İşin ilginci, Delay ve Deniker klorpromazin ilacını başlangıçta her türlü psikiyatrik hasta üzerinde denemişlerdir. Bu hastaların bir kısmına şizofreni tanısı koyulmuş olmakla birlikte, çoğunu "aşırı uyarılmışlık ve sinirlilik" durumlarından ya da "konfüzyonel" durumlardan mustarip hastalar oluşturmuştur. "Konfüzyonel" terimi genellikle yüksek ateş gibi doğal bir nedenle ortaya çıkan bilinç kaybı ve sabuklama gibi durumlar için kullanılmaktadır. Delay ve Deniker'in bu terimi aynı anlamda kullanıp kullanmadığı pek açık değildir, ama sonuç olarak klorpromazin ilacının kronik şizofreniden ziyade aşırı uyarılmışlık ve sinirlilik durumları ile konfüzyonel durumlarda en yararlı etkilere yol açtığını söylemişlerdir (Delay ve Deniker 1952).

Başlangıç yıllarında diğer psikiyatristler de bu ilacın "çok az uyuşukluk ve zihin bulanıklığı içeren sakinleştirici etkisinden" söz etmiş (Hoch, Lesse ve Malitz 1956), "ruhsal kayıtsızlık" (Anton-Stephens 1954) ve "zihnin patolojik dinginliği" (Winkelman, Jr. 1957) gibi durumlara yol açtığını belirtmişlerdir. ABD'de klorpromazini ilk kullanan psikiyatrist Hans Lehmann, bu ilacın "şiddetli uyarılmışlık gösteren hastaları, zihin bulanıklığına yol açmadan ve iletişim kurulamaz hale getirmeden sakinleştirme gücüne sahip" olduğunu ve benzer şekilde en yararlı etkileri şiddetli uyarılmışlık durumlarında gösterdiğini söylemiştir (Lehmann ve Hanrahan 1954). Aynı yıllarda, klorpromazin kullanılmaya başladıktan hemen sonra, hastalarda bedensel hareketlerde ve yüz ifadelerinde azalma, kas

gerginliği gibi Parkinson hastalığına benzer belirtiler gözlenmeye başlamıştır (Steck 1954). Pek çok psikiyatrist başlangıçta bu belirtilerin ilacın terapötik etkisiyle bağlantılı olduğunu düşünmüştür. Örneğin bir psikiyatrist bu etkiler konusunda, "terapötik etkinliğin *olmazsa olmazları*" diye yazmıştır (Denber 1959: 61). Bir başkası ise şöyle demiştir: "Sürekli Reserpin ve Klorpromazin uygulanarak bu durumların sistematik bir biçimde ortaya çıkarılmasına çalışılmıştır. ... Hastaların yaklaşık yarısı hareketsiz hale gelmiş, kukla gibi oynatılabilir olmuştur" (Flugel 1956). Bunlar aslında daha sonra "katalepsi" olarak adlandırılan durumu tarif etmektedir; katalepsi, aşırı ilaç alımının neden olduğu Parkinson hastalığının bir belirtisidir ve potansiyel antipsikotik ilaçların yan etki profillerinin test edilmesi sürecinde deney hayvanlarında ortaya çıkan bir durumdur. Genellikle şizofreninin dopamin kuramından ilk söz eden insan olarak bilinen van Rossum, nöroleptik etkiler için, ekstrapiramidal yan etkilerin gerekli bir koşulu olduğunu söylemiştir (Rossum 1966: 492). Peirre Deniker, nöroleptiklerin etkisini 1916-26 yılları arasında Avrupa'da yayılan ve pek çok insanı kalıcı olarak Parkinson benzeri belirtilerle baş başa bırakan "ensefalit latarji" adında bir hastalığın etkilerine benzetmiştir (Deniker 1970a).

Klorpromazini ilk kullananlar, bir taraftan bu ilacın potansiyel terapötik yararları konusunda son derece hevesli ve coşkulu oldukları halde, diğer taraftan bu ilacın etkisinin hastalık-merkezli olmadığını, psikotik ya da şizofrenik belirtiler üzerinde özgül bir etki göstermediğini söyleme zorunluluğunu hissetmişlerdir. İlk yıllarda, klorpromazinin uzun süre hastanede yatan kronik psikotik hastalar üzerindeki etkisini inceleyen İngiliz araştırmacılar, sonuç olarak "psikozun esasının hiçbir şekilde değişmediğini; şizofreni ve parafreni hastalarının yine sabuklamaya ve sanrılar görmeye devam ettiklerini, yalnızca bu belirtilerden daha az etkilendiklerini" söylemişlerdir (Elkes ve Elkes 1954). 1955 yılında yapılan bir sempozyuma katılan psikiyatristler, özlü bir ifadeyle klorpromazinin "hastalığın esasını tedavi etmek için değil ama ortaya çıkardığı bazı nörofarmakolojik etkiler için kullanılabileceği" sonucuna varmışlardır (Smith Kline & French laboratuvarları toplantıları 1955).

Bununla birlikte nöroleptiklere ilişkin bu tür düşünceler hızla unutulmuş, bu ilaçlar bir anda şizofreni için "mucize ilaca" dönüş-

müştür. Üstelik bu dönüşüm oldukça erken başlamıştır. Winkelman daha sonraki yazılarında klorpromazinin etkilerini olumlu anlamda lobotomiye benzetmekle birlikte, daha 1954'te bile "bu ilacın, hastalığın temeline bir etkisi olmayan, yalnızca hastaları kontrol altına almak için kullanılan bir araç olarak görülmemesi gerektiğini" belirtmiştir (Winkelman, Jr. 1954: 21). Yeni yatıştırıcılar, 1958 yılında bir başka kitapta eskilerinden bir kademe daha üstün, "tıpkı diyabet belirtilerini ortadan kaldıran insülin gibi, psikiyatristlere psikotik belirtileri tümüyle ortadan kaldırma olanağı sağlayan" ilaçlar olarak coşkuyla selamlanmıştır (Himmich 1958). 1960'ların ilk yıllarında basılan ders kitapları, yeni ilaçların etkilerini "özgül" olarak tanımlama konusunda temkinli davranmakla birlikte, "yalnızca yatıştırmaktan daha fazla iş yaptıklarını" belirtmiştir (Mayer-Gross, Slater ve Roth 1960).

Demek ki, nöroleptik ilaçların etkilerine ilişkin hastalık-merkezli yaklaşım, Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (UASE) tarafından bu ilaçların akut şizofreniye etkisinin araştırıldığı çığır açıcı çalışmadan çok önceleri belirginleşmeye başlamıştır. Nöroleptiklerin etkin sonuçlar verdiğini gösteren bu kapsamlı randomize dağılım çalışması, bu ilaçların etkisine ilişkin hastalık-merkezli yaklaşımı tamamıyla pekiştirmiştir. Çalışmada nöroleptiklerden "en genel anlamda antişizofrenikler" olarak söz edilmiştir (UASE Psikofarmakoloji Hizmet Merkezi İşbirliği Çalışma Grubu 1964). 1962 yılında yapılan bir konferansta, bu ilaçların "son derece özgül" olduğu ve "asıl psikopatolojik mekanizmalarda" değişimlere neden olduğu söylenmiştir (Flugel 1966). 1970 yılında Pierre Deniker, daha önce ileri sürdüğü "nöroleptiklerin nörolojik bir hastalık durumuna yol açtığı" hipotezinin tartışmalı olduğunu ve yanlışlandığını itiraf etmiş; klorpromazinden "doğrudan psikopatolojik süreçleri etkileyen bir ilaç" diye söz ederek nöroleptik etkilere yönelik hastalık-merkezli yaklaşımdan yana pozisyon almıştır (Deniker 1970b: 164).

Vaka notları, klorpromazin ve diğer yeni yatıştırıcıların psikiyatristler tarafından eskilerinden farklı ve daha doğrudan terapötik etkilere sahip olarak algılandığını göstermektedir. Eski ilaçlardan yazılı belgelerde pek söz edilmemekle birlikte, bu yeni ilaçlardan sık sık söz edilmiş, taburcu olan hastaların tedavi geçmişlerinde ayrıntılı olarak vurgulanmıştır. Erkek bir hastanın durumunda bu açık

bir şekilde görülmektedir. Bu hasta, 1940 ve 50'lerde sık sık hastaneye yatırılmış ve hastanede kaldığı süre içerisinde kendisine defalarca ECT ve insülin koma terapisi uygulanmıştır. En son taburcu edildikten sonra bu hastaya ilişkin notlarda ve taburcu kayıtlarında bu uygulamalardan bol bol söz edilmiştir. Oysa bu uygulamalar sırasında hastaya aynı zamanda paraldehit ve barbitürat ilaçlar da verildiği halde, ilaç reçeteleri dışında hiçbir yerde bundan söz edilmemiştir. 1958'de bir kere daha hastaneye yatırıldığında, hastaya yüksek dozda klorpromazin tedavisi uygulanmıştır. Taburcu edildiğinde tıbbi notlarda bundan söz edilmekle kalmayıp, hastayı daha sonra görecek doktora yönelik notlara şunlar yazılmıştır: "Hasta bugün ayrılıyor, *elbette ilaçlarıyla birlikte*... " (italik eklenmiştir).

Robert Whitaker bu dönüşümün ABD'de popüler basında nasıl yankı bulduğunu anlatmıştır. *Time* dergisinde çıkan "1954'ün Mucize İlacı" başlıklı bir makalede, "klorpromazinin akıl hastalığını ortadan kaldırdığı gibi bir düşünce bulunmamakla birlikte, hastaların gevşemelerinde ve tedaviye daha açık olmalarında son derece yararlı olabilir" yazılmıştır (*Time* 1954). Burada tedavi, psikoterapi anlamına gelmektedir. 1955 yılında *New York Times*'ta ise, klorpromazin ve geliştirilmekte olan benzer türden ilaçlar için, "psikiyatrik tedavi tarihinde gerçekleşen en önemli gelişmelerden biri" ve "akıl hastalıklarının tedavisinde devrim yaratacak bir buluş" ifadeleri kullanılmıştır. Bu ilaçlar barbitüratlar gibi uyuşukluğa neden olmadan, zihin bulanıklığını ortadan kaldıran, duygulara huzur getiren mucize ilaçlar olarak betimlenmiştir (Whitaker 2002, alıntı s. 152-3'ten). *Time* dergisinde nöroleptik ilaçlar, "1930'larda keşfedilen mikrop öldürücü sulfalar" kadar önemli bir gelişme olarak takdim edilmiştir (*Time* 1955).

Nöroleptiklerin "antipsikotik" ilaçlara dönüşmesiyle birlikte, bu ilaçların terapötik etkileri ve yan etkileri kavramsal olarak ayrılmıştır. Genel etkilerine yönelik daha önceki tanımlamalar profesyoneller arasında toplu bellekten tümüyle yok edilmiştir. Parkinson belirtileri ve diğer nörolojik etkiler, ilacın temel etki mekanizmasıyla bağlantılı olmayan, ezkaza ortaya çıkan önemsiz etkiler olarak tanımlanmaya başlamıştır. 1950'lerde açık bir biçimde betimlenmiş pek çok etki, daha sonra literatürde başka isimler altında sanki daha yeni keşfedilmiş gibi anlatılmıştır. Önde gelen üç Amerikalı psi-

kiyatrist 1977 yılında "akinezi" etkisini, nöroleptiklerin yan etkisi olarak yeniden keşfetmiş, bunun "istemli hareketlerin azalması, el kol hareketlerinde durgunluk, konuşmada azalma ve apatiden" ibaret bir durum olduğunu belirtmiştir (Rifkin, Quitkin ve Klein 1975). 1970 yılında diğer psikiyatristler, özellikle Van Putten, ilacın ortaya çıkardığı "keyifsizlik" duygusunu, akatizi[2] gibi nörolojik etkilerle bağlantılı bir yan etki olarak yeniden keşfetmiştir (Van Putten 1974, 1975). Bu etki daha sonra "akinetik depresyon" olarak adlandırılmıştır (Van Putten ve May 1978). 1990'lı yıllarda duygusal ve bilişsel zedelenmeleri tarif etmek üzere "nöroleptik kaynaklı eksiklik sendromu" terimi yaratılmıştır (Lader 1994). Nöroleptik kaynaklı keyifsizlik, daha sonra tekrar tekrar ısıtılıp masaya getirilmiştir (Hollister 1992; King, Burke, ve Lucas 1995).

Etkili ve özgül ilaçlar ve bunların yanlışlıkla ortaya çıkan önemsiz yan etkileri etrafında dönen çeşitli efsaneler yaratılmıştır. Bu tabloyu yanlışlayan ya da farklı yorumları gündeme getiren pek çok yayımlanmış bilimsel araştırma gözlerden özellikle uzak tutulmuş ve unutturulmuştur. Ancak ekstrapiramidal yan etkilere, daha az yol açtığı düşünülen ikinci kuşak nöroleptikler piyasaya çıktıktan sonra durum değişmiş, bu sözde yan etkilerin ne kadar yaygın ve önemli olduğu yeniden anımsanmıştır. Tedaviye direnç gösteren vakalar için özgül bir ilaç olarak piyasaya sürülen klozapin durumunda olduğu gibi, ilaçların terapötik etkileri, ancak ve ancak sözde daha etkin mekanizmalarla yenileri ortaya çıktığında sorgulanmaya başlamıştır.

İlaç Endüstrisi ve Diğer Etkiler

Klorpromazin ilacı Smith Kline & French şirketi tarafından gerçekleştirilen dev bir reklam kampanyasıyla Amerikan piyasasına girmiştir. Kampanya son derece geniş bir alanda gerçekleştirilmiş ve son derece etkili olmuştur. 1954'ten 1960 yılına kadar süren bir Thorazine[3] misyonu başlatılmıştır. Bu misyonun harekât planı, bu misyonu yürürlüğe koyan ve o yıllarda şirketin başkanlığını yürü-

2. Yerinde duramama ve huzursuzluktan ibaret olan ilaç-kaynaklı etki.
3. Thorazine, ABD'de klorpromazin için kullanılan marka ismiydi.

ten Francis Boyer tarafından daha sonra ayrıntılarıyla anlatılmıştır (Swazey 1974). Kampanya, ulusal bir televizyonda Boyer'in kendisi tarafından sunulan "Tıbbın Yürüyüşü" adlı bir programla başlatılmıştır. Kampanya birliklerinin ilk hedefi, psikiyatristler, akıl hastanesi yöneticileri ve eyalet politikacıları olmuştur. Süslü sözcüklerle "yoğun tedavi" olarak adlandırdıkları bir anlayış çerçevesinde bu insanları, ilaçlara daha fazla para harcamanın yararları konusunda ikna etmeye çalışmışlardır. Psikiyatristlere ve hastane yöneticilerine, ilaçlar için eyalet meclisinden daha fazla para koparmaya yönelik girişimlerinde koçluk ve liderlik hizmetleri sağlamışlardır. İlaç etkilerini değerlendirmek üzere yeni puanlama ölçekleri geliştirilmesine yardımcı olmuşlardır. Bu misyon birlikleri tarafından ayrıca, hastanelerde yaşanan şiddet olaylarının, kırıp dökmelerin ve iş bırakmaların klorpromazin sayesinde azaldığını gösteren istatistik veriler toplanmış, bu ve diğer konularda pratisyen doktorlara, özel psikiyatristlere ve hastanelerin diğer çalışanlarına eğitim hizmetleri sağlanmıştır. Kampanyanın büyük bir kısmı tedavi sonrası "gözetim" konusuna yoğunlaşmıştır. Gözetim, kampanya kapsamında hastaların taburcu olduktan sonra klorpromazini almaya devam etmeleri anlamına gelmiştir. Boyer, hastalığa yeniden yakalanan ve hastaneye dönenlerin sayısındaki artışa dayanarak, gözetim hizmetlerinin nasıl önem kazandığını anlatmıştır. Boyer bu insanların taburcu olduktan sonra ilacı kestiklerini düşünmemekle birlikte, pratisyen doktorların ürkek davranarak ilaçların daha düşük dozlarını yazdıkları konusundaki endişelerini dile getirmiştir. Bu güç birlikleri, gözetim konusunda yapılan bilimsel çalışmalara ücretsiz Thorazine sağlamakla kalmayıp, yerel kliniklerde gözetim programlarının oluşturulmasında eyalet yetkilileriyle birlikte çalışmışlardır. Bütün bu çabaların sonucu olarak, bu ilaçların uzun süreli kullanımı konusunda daha ortada hiçbir değerlendirme yokken, hastalara bu tür uzun süreli ilaç tedavileri uygulanmaya başlamıştır.

Senatör Estes Kefauver tarafından ABD Senatosu'na sunulan ve 1961 yılında yayımlanan bir gensoruda, yeni ilaçlar konusunda yapılan bilimsel araştırmalar üzerinde şirketlerin etkisinin ne boyutlara ulaştığı gün ışığına çıkarılmıştır. Tıp dergilerinde yayımlanan pek çok makalenin, ilaç şirketlerinde çalışan "hayalet" yazarlar tarafından yazıldığı ileri sürülmüştür. İlaçların aleyhine veriler içeren

çalışmalar, reklam kaynaklarının kesileceği endişesiyle yok denecek kadar az yayımlanmıştır (ABD Tekel ve Tröstlere Karşı Meclis Altkomisyonu 1961). 1950'lerde günlük basında sunulan ve klorpromazinin "mucize ilaç" rolü oynadığı senaryoların büyük bir kısmı, yine ilaç sanayisi tarafından sahnelenmiştir (Whitaker 2002). Gensoruda benzer şekilde, gazete ve dergilere nasıl reklam kaynakları sunulmuş ve bunların karşılığında nasıl ilaçlar lehine bol bol yazılar yazılmış olduğu yer almıştır. Yine bu yazılar karşılığında gazetecilere nasıl yüksek miktarlarda ücretler ödendiği ifşa edilmiştir. Pfizer firması için çalışan bir doktor, gensoru kapsamında, "günlük basında çıkanların çoğunun" ilaç şirketlerinin halkla ilişkiler uzmanları tarafından kaleme alındığını itiraf etmiştir. Halka dağıtılmak üzere gazete ve dergiler için yazılmış düzenli bir yayın akışı hazırlanmıştır (ABD Tekel ve Tröstlere Karşı Meclis Altkomisyonu 1961). Bu yayınlarla birlikte, daha önce söylediğimiz gibi yeni ilaçlar hakkında "mucize ilaç" algısı ortaya çıkmış ve şekillenmiştir.

Bir önceki bölümde anlatıldığı gibi, psikiyatri mesleği ve Batı devletleri de yeni yatıştırıcıları hastalığa özgü tedaviler olarak coşkuyla karşılamış ve teşvik etmişlerdir. Psikiyatri kliniklerinin huzura kavuşması ve akıl hastanelerinin boşalmasının nedenlerini bu ilaçlara atfetmekle kalmayıp, psikiyatriye tıbbın bir uzmanlık alanı olarak sağlam bir zemin hazırladıkları için bu ilaçlara kucak açmışlardır. Nöroleptikler psikiyatriye doğru bir zamanda girmiştir. Bir yandan psikiyatriyi genel tıbba yakınlaştırma çabalarına, diğer yandan eski ve bakımı zor akıl hastanelerinin kaldırılmasına ve daha ucuz tedavi yöntemleri geliştirilmesine yönelik politik hedeflere uygun düşmüştür. Ayrıca, ağır psikiyatrik rahatsızlıkların ortaya çıkardığı toplumsal sorunlara mükemmel bir teknik çözüm sağlamış, bu rahatsızlıkların tedavisinde ve idare edilmesinde göze batmayan son derece modern ve bilimsel bir yöntem olarak sunulmuştur.

Şizofreninin Dopamin Kuramının Geçmişi

Şizofreninin nedenine ilişkin dopamin kuramı, antipsikotik ya da nöroleptik ilaçların hastalık-merkezli etki gösterdiği fikrinin temel dayanağını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu kuram 1970'lere kadar açıkça ifade edilmemiştir. Bu tarih, UASE tarafından yapılan

çalışmanın klorpromazin ve benzeri ilaçları "en genel anlamda antişizofrenik" olarak ilan etmesinden yaklaşık on yıl sonrasına denk gelmektedir. Van Rossum tarafından 1966 yılında yayımlanan makale, genellikle şizofreninin dopamin kuramının ilk ifade edildiği makale sayılmakla birlikte, aslında bu makalenin konusu nöroleptik ilaçların olası etki mekanizmalarıdır. Rossum makalesinde şunları söylemektedir: "Sonuç olarak, bu makalede ileri sürülen hipoteze göre, dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi nöroleptik ilaçların etki düzeneklerinde önemli bir rol oynamaktadır" (Rossum 1966a: 492). Aynı yıl yayımlanan kitabında ise Rossum bu keşfin, "şizofreninin patofizyolojisiyle ilgili çok önemli gelişmelere yol açabileceğini" söylemektedir. "Dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılması da böylece, şizofreni hastalığının etiyolojisini kısmen açıklamaktadır" (Rossum 1966b: 327). Ancak açık bir biçimde henüz formüle edilmemiş olduğu halde, bu kuramın daha 1970'lerin ilk yıllarında kabul görmeye ve etkili olmaya başladığına dair deliller vardır. Örneğin 1974 yılında, bunun "pek çok araştırmacı tarafından paylaşılan" ve "deneysel araştırmalara büyük ölçüde yön veren" bir kuram olduğu söylenmiştir (Matthysse 1974). Öte yandan, bilimsel yazında bu kuram, 1970'lerin ortalarına kadar küçük bir kuram olarak kalmıştır (Faurbye 1968; Kety 1972; Klawans, Jr., Goetz ve Westheimer 1972). Bu alanda çalışan pek çok araştırmacı için şizofreninin etiyolojisiyle ilgili olmaktan çok nöroleptiklerin etki düzeneği ile ilgili bir kuram olarak kalmıştır. Steven Matthysse 1973 yılında, bu konuda yazılan ilk tarama makalelerinden birinde "bu küçük kuramın, araştırma verilerinden çıkarılabilecek tek mantıklı sonuç olmak bir yana, en mantıklı sonuç bile olamayacağını" ileri sürmüştür (Matthysse 1973). Yalnızca bir yıl sonra ise, nasıl olduysa biraz daha emin olmuş ve "dopamin ile şizofreniyi bağlantılandıran fikirlerin artık olgunluğa eriştiğini" söylemiştir (Matthysse 1974). İki yıl sonra 1976'da, kapsamlı ve etkili bir tarama makalesinde "şizofreninin patofizyolojisinde dopaminin rolünü gösteren bulguların karşı konulmaz olduğu" sonucuna varılmıştır (Meltzer ve Stahl 1976).

Dopamin kuramının doğrudan nöroleptiklerin etki düzeneklerine ilişkin bulgulara dayandığı ve bu bulgulardan esinlendiği, ilk yayınlarda açıkça görülebilmektedir. Her şeyden önce bu kuram ilk olarak, nöroleptiklerin kedilerde dopamini bloke edici etkilerini ko-

nu alan araştırmalar bağlamında ortaya konmuştur (Rossum 1966). Daha sonra Meltzer ve Stahl (1976) nöroleptik ilaçların etki düzeneklerinden "dopamin kuramının temel taşlarından biri" olarak söz etmiştir (s. 37). Dahası, 1988 yılında bir başka makalede "dopamin hipotezinin neredeyse tamamıyla farmakolojik bulgulara dayandığı" sonucuna varılmıştır (Carlsson 1988). Nöroleptik ilaçların dopamin reseptörlerini bloke ettiği bulgusuyla uyum içinde olan ilk dopamin kuramı, şizofreninin bazı dopaminerjik nöronların gereğinden fazla çalışması sonucu ortaya çıktığını öne sürmüştür (Meltzer ve Stahl 1976).

"Nörokimyasal denge" kavramı da ilk olarak bu yazılardan bazılarında ileri sürülmüştür. Matthysse (1973) "dopamin nöronları tarafından inhibe edilen ya da bu nöronları inhibe eden bir sistemin yetersiz çalışıyor olabileceğini ve antipsikotik ilaçların etkisiyle bu sistemin yeniden *dengeye kavuşuyor* olabileceğini" belirtmiştir (s. 204, italik eklenmiştir).

Bununla birlikte, şizofreni tanısı koyulmuş insanların beyinlerinde –nöroleptik ilaç tedavisinden kaynaklanan anormallikler dışında– dopamin aktivitesinin anormal olduğuna ilişkin delillerin yetersiz olduğu kısa sürede anlaşılmıştır. Ayrıca, kuramı yanlışlayan başka bulgular da ortaya çıkmıştır. Ama yine de şizofreninin dopamin kuramı pes etmemiştir. 1991 yılında Kenneth Davis ve meslektaşları kuramın yeni bir versiyonunu içeren bir makale yayımlamışlardır. Bu versiyon, şizofreninin negatif belirtilerinin,[4] dopamin nörotransmitterinin bilinen etki yelpazesiyle örtüşmemesi sorununa çözüm üretmeyi amaçlamıştır. Makalede, dopamin fazlalığı hareketlerde ve zihinsel faaliyetlerde gözlenen artışla ilişkilendirilirken, dopamin azlığı, istemli hareketlerde gözlenen azalmayla ilişkilendirilmiştir. Bu araştırmacılar şizofreninin, bir taraftan beynin frontal lobunda doğal dopamin aktivasyonunun azalması; diğer taraftan ise korteksaltı bölgelerde dopamin aktivasyonunun artması sonucu ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir (Davis ve diğ. 1991). Tek bir hastalığın nasıl olup da beynin iki farklı tarafında birbirine zıt biyokimyasal değişimler ortaya çıkardığı sorusu henüz yanıtlanmamış ol-

4. Şizofreninin "negatif belirtileri" apati, içe kapanma ve duygusal tepkilerde azalma gibi belirtiler için kullanılan bir terimdir.

makla birlikte, bu kuram günümüzde bile tesirini hâlâ korumaktadır (Abi-Dargham 2004). Ancak hâlâ kuramla uyuşmayan veriler bulunmaktadır ve bu verilerden bazılarını açıklayabilmek için kuramın serotonin-dopamin versiyonu ortaya atılmıştır. Bu versiyon özellikle etkili bir antipsikotik olarak düşünülen klozapin ilacının serotonin sistemi üzerinde –dopamin sistemine göre– çok daha belirgin etkilere neden olduğu anlaşıldıktan sonra geliştirilmiştir. Yeni versiyona göre şizofren hastaların beyinlerinde anormal olan, serotonin ve dopamin nörotransmitterleri arasındaki dengedir ve ilaç tedavisi bu dengesizliği gidermektedir (Huttunen 1995).

Kanadalı bir araştırmacı olan Shitij Kapur, yakın zamanda dopamin hipotezinin yeni bir tanımını ortaya atmıştır. Bu tanıma göre dopamin düzensizliği, şizofren hastalığının değil bu hastalığın belirtilerinin nedenidir. Kapur'un fikirleriyle dopamin kuramı yeniden canlanmış ve yeniden büyük ölçekli uluslararası kongre ve araştırma projelerine konu olmaya başlamıştır. Kapur'a göre hasta psikoz belirtilerini yaşamadan önce, beyninde aşırı bir dopamin salınımı gerçekleşmektedir (Kapur 2003: 15). Psikotik deneyimlerin altında yatan anormal nörokimyasal süreç, bu dopamin düzensizliğidir. Psikotik deneyimlerin hastalar tarafından "belirgin" bir biçimde hissedilmesinin nedeni de dopamindir. Aşırı dopamin salınımı "anormal bir belirginlik" durumuna yol açmakta, böylece sıradan uyaran ve durumlar, kişisel olarak anlamlı ve önemliymiş gibi yanlış yorumlanarak sanrı ve sabuklamalara yol açmaktadır. Kapur daha sonra, nöroleptik ilaçların dopamin aktivitesini azaltarak nasıl bu anormal süreçleri düzelttiğini ve böylece anormal belirginlik deneyimini yatıştırdığını anlatır. Bunları anlatırken de kendi kuramının şizofreninin asıl nedenini değil, yalnızca psikotik belirtilere yol açan nörokimyasal anormallikleri açıkladığını vurgular (Kapur 2003: 18). Kapur aynı zamanda, sabuklama gibi belirtilerin, anormal belirginlik deneyimine karşı tepki olarak gelişen bilişsel deneyimler olduğunu öne sürerek psikolojik kuramlardan yardım alma inceliğini de gösterir. Nöroleptik ilaçların belirginlik deneyimini yatıştırdığı tezi, bu ilaçların ortaya çıkardığı ruhsal kayıtsızlık durumuna ilişkin önceden sunulan betimlemeleri hatırlatmakta, hatta bunlardan türemiş gibi görünmektedir. Bu tez ilaç-merkezli yaklaşımla tutarlı bir açıklama sunmaktadır, fakat Kapur, ilaçların beyinde nörokim-

yasal bir süreci geri çevirerek bu etkiyi ortaya çıkardıklarını söyleyerek bu ilaç-merkezli açıklamayı, hastalık-merkezli bir açıklamaya çevirmiştir.

Zamanın Yeni Ruhu

1950'lerin yatıştırıcı ilaçlarının, zamanla özgül antipsikotik tedavilere dönüşüm öyküsü, arzuların nesnel gözlemlere nasıl galip geldiğini göstermektedir. David Cohen (1997) psikotropik ilaçlarla ilgili yanlı tutum ve uygulamalardan "zamanın yeni ruhu" olarak söz etmektedir (s. 203). Bu ruh, bilimsel delilleri, ilaçların ileri sürülen terapötik etkilerini büyütüp zararlı yan etkilerini önemsizleştirecek ve bu ikisi arasındaki ilişkiyi muğlaklaştıracak şekilde düzenleyip yorumlama imkânı tanımıştır. Böyle yaparak, ilaç-kaynaklı etkilerin üstünü, hastalığa özgü tedavi düşüncesiyle örtmüştür. Bununla da kalmayıp, bu manevraları haklı çıkarmak için şizofreni hastalığının etiyolojisiyle ilgili dopamin hipotezini desteklemiştir. Bir sonraki bölümde dopamin hipotezine ve nöroleptik ilaçların gerçekten hastalık-merkezli etki gösterip göstermediğine ilişkin delilleri gözden geçireceğim.

6

Nöroleptikler Etkili ve Özgül müdür? Delillerin Değerlendirilmesi

Kısa Vadeli Tedavide Nöroleptikler Plasebodan Daha İyi midir?

NÖROLEPTİKLERİN uzun vadede insan bedeni ve beyni üzerinde derin izler bıraktığı konusunda kimsenin kuşkusu bulunmamaktadır. Ancak kısa süreli kullanımlarıyla ilgili olarak sormamız gereken soru, bu ilaçların plasebo ya da akut psikoz gösteren hastalarda kullanılabilecek olası diğer ilaçlara göre klinik olarak daha üstün olup olmadığıdır. Bu bağlamda üstünlük pek çok anlama gelmektedir. Her şeyden önce, acaba bu ilaçlar psikozun düzelmesiyle ilgili doğal süreçleri hızlandırmakta mıdır? Yani, ilaç alanlar, almayanlardan daha mı hızlı iyileşmektedir? İkinci olarak, bu ilaçları alanlar plasebo ya da diğer ilaçları alanlara ya da hiç ilaç almayanlara göre daha kesin bir iyileşme mi göstermektedir? Son olarak, bu ilaçlarla birlikte bu hastalıktan kurtulan insanların sayısı artmış mıdır? Bütün bu soruların yanıtlanmasında hemen karşımıza çıkan engellerden biri, akut psikozun –modern ilaç tedavisi olmadan– doğal seyri hakkında bildiklerimizin sınırlı olmasıdır. Şizofren ya da psikoz tanısı koyulmuş insanlardan ne kadarının ilaç almadan iyileşebileceğini, ne kadar hızlı ya da nereye kadar iyileşebileceklerini gerçekten bilmiyoruz.

Kısa vadeli tedavilerin etkilerinin araştırıldığı çalışmalar, nöroleptiklerin kısa süreleri içeren belirti ölçeklerinde plasebodan daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Ancak, akut psikoz dönemleri genellikle aylarca sürdüğü halde ilaçların tesiri sadece ilk birkaç hafta göz önünde bulundurularak ölçülmektedir. Dolayısıyla bu öl-

çümler, ilaç tedavisinin akut bir epizodun sonucu açısından ne gibi avantajlar sağladığının değerlendirmesine izin vermemektedir. Daha da ötesi, bu çalışmalar aynı zamanda plasebo alan insanların da iyileştiğini, bazı durumlarda ilaç ile plasebo arasındaki farkın çok küçük olduğunu göstermektedir (Johnstone ve diğ. 1978).

Akut tedavilerin uzun vadeli sonuçları konusunda yapılan izleme çalışmaları yok denecek kadar azdır. İlk yıllarda UASE tarafından ABD'de yapılan bir yıllık izleme çalışmasında, ilaç alan grubun bir yıl sonra plasebo alan gruptan daha iyi olduğunu gösteren hiçbir bulguya rastlanmamıştır. İki grubu gerçekten ayıran tek istatistiksel fark, ilaç alanlar arasında hastaneye yeniden yatanların oranının plasebo grubuna göre daha yüksek çıkması olmuştur (Schooler ve diğ. 1967). İlk psikoz dönemlerini yaşayan hastalarla yapılan bir başka izleme çalışmasında klorpromazin grubunda bulunan hastaların %62'si bir yıl içinde yeniden hastaneye yatarken, bu oran plasebo grubunda yalnızca %27 olarak bulunmuştur ($x^2=8,43$, $p<.01$) (Rappaport ve diğ. 1978). Nöroleptiklerin psikoterapi, ortam terapisi (hiçbir tedavi olmadan iyi bakımlı bir hastanede dinlenmek) ve ECT ile karşılaştırıldığı geniş katılımlı üç-beş yıllık bir başka izleme çalışmasında gruplar arasında son derece küçük farklar kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, kısa vadede ilaçların daha etkili sonuçlar vermesine karşın ortaya çıkmıştır. Ayrıca, ilaç tedavisine gerek olmadan düzelmesi beklenen "iyi seyirli" hastaların bu çalışmaya dahil edilmediği düşünüldüğünde, izleme sonuçları daha bir çarpıcı görünmektedir (May ve diğ. 1981). Başlangıçta ilaç almayanlar grubuna dahil olanlardan %15-44'ü, takip eden üç yıl boyunca ilaç almadan devam etmeyi başarabilmişlerdir. Sonuç olarak, araştırma bulguları nöroleptik ilaçların bazı hastalarda psikoz belirtilerini kısa bir süre için azalttığını göstermektedir, ama sonuca yönelik yararlarına ilişkin bulgular yok denecek kadar azdır.

Daha yeni bir ilaç olan klozapine market yaratmak için düşünülmüş olan "tedaviye dirençli şizofreni" kavramının ortaya atılmasıyla birlikte, diğer nöroleptiklere yanıt vermeyen vakaların oranı gün yüzüne çıkmıştır. Hastaların en az %25'inin ilaç tedavisinden sonra hiçbir iyileşme göstermediği anlaşılmıştır. Yeni nöroleptiklerden risperidon ve olanzapin ilaçlarının karşılaştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada risperidon alanlardan %46'sının, olanzapin alanlardan

ise %56'sının dört aylık tedaviye yanıt vermedikleri kaydedilmiştir (Robinson ve diğ. 2006).

Ayrıca unutmamak gerekir ki psikoz tanısıyla yatan hastaların çoğuna nöroleptiklerin yanı sıra diğer sedatif ilaçlar da verilmektedir. Demek ki belirtilerin kontrol altına alınmasında nöroleptikler tek başına yeterli görülmemektedir. 1995 yılında yapılan bir tarama çalışmasında nöroleptik alan hastaların %70'inin, çoğunlukla benzodiyazepinler ve "duygudurum düzenleyiciler" olmak üzere başka psikotropik ilaçlar da aldıkları gözlenmiştir (Baldessarini, Kando ve Centorrino 1995). Bütün bunlardan, antipsikotiklerin akut psikozdan mustarip bir hastanın durumunu anlamlı ölçüde düzeltme konusunda yetersiz olduğu sonucu çıkmaktadır.

Nöroleptikler Kısa Vadeli Tedavide Diğer İlaçlardan Daha mı Etkilidir?

Sormamız gereken önemli sorulardan bir diğeri, nöroleptiklerin ortaya çıkardığı kısa süreli iyileşme etkisinin, diğer türden ilaçların gösterdiği etkiden daha iyi olup olmadığıdır. Tablo 6.1'de listelenen çalışmalar pek çok ilacın psikoz ya da şizofreni tedavisinde nöroleptiklerle karşılaştırılabilir etkilere yol açtığını göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalardan ikisinde nöroleptiklerin barbitüratlardan daha iyi olduğu görülmektedir. Ancak çalışmanın yapıldığı yıllarda barbitüratlar daha eski ilaçlar olarak bilindiği için beklentiler bu yönde daha düşük tutulmuş ve sonuçlar da bu beklentilerden etkilenmiş olabilir (Casey ve diğ. 1960: 98).

Benzodiazepinler 1960'larda ortaya çıktıktan sonra bazı araştırmacılar bu ilaçları şizofreni üzerinde denemişlerdir. O zamanlarda benzodiazepinler daha yeni olarak bilindiklerinden, barbitüratların konu olduğu olumsuz beklenti ve yanlılıklardan etkilenmemişlerdir. Wolkowitz ve Pickar (1991) benzodiazepinlerin psikoz ve şizofreni tedavisinde plasebo ve nöroleptiklerle karşılaştırıldığı 14 çifte-kör çalışmayı gözden geçirmişlerdir. Her şeyden önce bu çalışmalarda katılımcı sayısının az olması, izlenen sürenin çok kısa olması ve akut hastalarla kronik hastaların aynı grupta değerlendirilmeleri gibi sorunlara rastlanmaktadır. Çalışmaların altısında akut ve kronik psikotik hastalarda benzodiazepinler ve plasebo karşılaş-

Tablo 6.1 Psikoz ve şizofreninin kısa vadeli tedavisinde nöroleptikleri diğer sedatiflerle karşılaştıran çalışmalar

İlaçlar	Çalışmalar	Bulgular
Barbitüratlar	2 randomize kontrollü çalışma (Casey ve diğ. 1960a; 1960b)	Klorpromazin barbitürattan daha etkili
Opiyatlar	1 randomize kontrollü çalışma (Abse, Dahlstrom, Tolley 1960)	Opiyum ve klorpromazin eşit
Benzodiyazepinler	6 randomize kontrollü çalışma (Hankoff, Rudorfer ve Paley 1962; Hekimian ve Friedhoff 1967; Maculans 1964; Merlis, Turner ve Krumholz 1962; Nishikawa ve diğ. 1982; Smith 1961)	Üç çalışmada benzodiazepinler nöroleptiklere eşit, ikisinde daha iyi, birinde daha az etkili
Lityum	2 randomize kontrollü çalışma (Braden ve diğ. 1982; Johnstone ve diğ. 1988)	Lityum hafif hastalarda eşit, aşırı tepkililerde daha az etkili

tırılmıştır. Bunlardan yalnızca katılımcı sayısı en fazla olanında benzodiazepinler plaseboya göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Bununla birlikte benzodiazepinlerle nöroleptiklerin karşılaştırıldığı altı çalışmadan üçünde bu ilaçlar eşit bulunmuş; ikisinde benzodiazepinler, diğerinde ise nöroleptik klorpromazin üstün bulunmuştur. Bir diğer çalışmada da benzodiazepinler haloperidole eşit, ama klorpromazinden daha az etkili bulunmuştur. Çok daha ilginci, psikotik belirtilerin değerlendirildiği on çalışmadan yedisinde benzodiazepinlerin bu belirtilere en az nöroleptikler kadar ve plasebodan daha iyi geldiği gözlenmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada, diazemin şizofreninin ilk belirtileri üzerinde nöroleptik bir başka ilaçtan daha iyi sonuç verdiği kaydedilmiştir (Carpenter, Jr. ve diğ. 1999).

Akut psikoz gösteren hastalar üzerinde lityumun denendiği bir çalışmada, lityumun aşırı tepkili ve hareketli hastalar üzerinde nöroleptiklere göre daha az etkili olduğu, fakat bu belirtiyi daha az gösterenler üzerinde, tanı ne olursa olsun, nöroleptiklerle eşit sonuçlara yol açtığı gözlenmiştir (Braden ve diğ. 1982; Johnstone ve diğ. 1988). 1960 yılında opiyum (afyon) ile klorpromazinin akut şizofrenler üzerinde karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, üç haftalık bir izleme boyunca iki ilacın yine eşit miktarda düzelmeye yol açtı-

ğı kaydedilmiştir (Abse, Dahlstrom ve Tolley 1960).

İlaç-merkezli modele göre, nöroleptik ilaçlar ortaya çıkardıkları ruhsal kayıtsızlık içeren nörolojik durumdan dolayı diğer sedatif ilaçlara göre üstünlük sergilemektedir. Bunun dışında, bu ilaçların benzer bir sedatif etki gösteren diğer ilaçlara göre daha üstün olduğunu kanıtlayan (belki barbitüratlar hariç) güçlü bir delil bulunmadığı görülmektedir. Dahası, sabuklama ve sanrılar gibi psikozun daha temel ve özgül belirtilerini iyileştirme konusunda nöroleptiklerin benzodiazepin ve diğer ilaçlardan üstün olduğunu gösteren daha da az delil bulunmaktadır.

Uzun Vadeli Tedavilerde Nöroleptikler Plasebodan Daha mı Etkilidir?

Psikiyatri çevrelerinde, psikoz dönemleri geçirmiş hastalarda nöroleptik ilaçların sürekli kullanılmasının yeniden hastalanma ya da daha kötüleşme riskini azalttığına dair güçlü bir fikir birliği vardır. Genel tahminlere göre, ilaç tedavisi görmeyenlerin %80'i, görenlerin ise yalnızca %20-40'ı yeniden hastalanmaktadır (Hogarty ve Ulrich 1998). Broşürlerde psikoz dönemi geçirildikten sonra ilaç almaya en az bir-iki yıl daha devam edilmesi önerilmektedir (Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü 2002); ancak uygulamada hekimler ilacı kesme konusunda son derece gönülsüz davranırlar, hasta kendisine yazılan ilacı kendi kararıyla bırakmadığı sürece neredeyse ömür boyu almak durumunda kalmaktadır. Yakın tarihli bir araştırma, pratisyen doktorların gözetimi altında psikotropik ilaç alan şizofreni hastalarının onyıllar boyu aynı (ya da aynı türden) ilacı almaya devam ettiklerini göstermektedir, hem de uzun dönemler boyunca klinik istikrarlılık sergiledikleri halde (Challoner 2006).

Oysa sürekli ilaç alımına yönelik önerilere temel oluşturan uzun süreli gözetim çalışmaları bazı çok önemli yanlışlar içermekte, bu nedenle de ilaçların yeniden hastalanmayı önlediğine ilişkin deliller geçerliliklerini yitirmektedir. Bu durum, ilacı bırakmayla ilgili sorunların değerlendirilmesindeki zorluklardan kaynaklanmaktadır. Bu tür çalışmalar, halihazırda ilaç aldıkları için durumları kontrol altında olan bir grup insan üzerinde yapılmaktadır. Bu insanlar daha sonra rasgele iki gruba ayrılmakta ve bir grupta bulunanlar aldıkları

ilaca devam ederken, diğer grupta bulunanlar ilacı bırakıp plasebo almaya başlamaktadır. Bu grup böylece, ilacı bırakmaktan kaynaklanabilecek her türlü sorunla baş başa bırakılmaktadır. Çalışmalar genellikle çok hızlı yapılıp kısa sürede tamamlandıkları için, bırakmadan kaynaklanan sorunlar daha da belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla plasebo grubuna katılanların ilaç grubuna katılanlara oranla daha kötü durumda olması, basit bir biçimde yoksunluk belirtilerini yansıtabilmektedir. Bedensel yoksunluk belirtileri, yeniden hastalanmanın belirtileri olarak yorumlanabilmektedir. Ayrıca, yoksunluktan kaynaklanan psikolojik sıkıntılar bu insanların gerçekten yeniden hastalanmalarına yol açabilmekle kalmayıp, yoksunluk belirtilerinin bir uzantısı olarak psikoz nöbetleri ortaya çıkabilmektedir (Moncrieff 2006). Daha da ötesi, akıl sağlığı kurumlarında çalışan pek çok insan ilaç tedavisinin yararlı olduğuna ve ilaç bırakıldığında hastalık canavarının yeniden canlanacağına inanmaktadır. Nöroleptik ilaçların özellikle ekstrapiramidal etkileri gibi pek çok belirgin etkisinden dolayı, bu ilaçları almaya devam edenlerle plaseboya başlayanlar kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Bu durumda plasebo uygulamalarının farkında olan hastaların, hekimlerin ya da diğer hastane çalışanlarının olumsuz beklentileri de sonuçları etkileyebilmektedir. Örneğin, çalışanlar ya da araştırmacılar plasebo grubunda karşılaştıkları en küçük sorunu bile abartabilmekte, normal koşullar altında gözden kaçabilecek pek çok ayrıntıya dikkat edebilmektedirler. Kısa süre önce yapılan bir çalışmada, hemşirelerin bu türden olumsuz beklentilerinin tedavinin sonucunu belirlemede en az hastanın kendi morali kadar önemli bir etken olduğu ortaya konmuştur (Thomas, Katsabouris ve Bouras 1997).

Bu şekilde ilacın bırakıldığı 66 çalışmanın değerlendirildiği genel bir makalede, ilaca devam edenlerde ortalama olarak 10 aylık bir izleme süresi içerisinde yeniden hastalananların oranı %16 iken, bu rakamın ilacı bırakanlarda %53'e kadar çıktığı kaydedilmiştir (Gilbert ve diğ. 1995). Bu çalışmalara biraz daha yakından bakıldığında, ilacı bırakanlarda hastalığın nüksetmesinin tam olarak ilacın bırakıldığı zamanlara denk geldiği anlaşılmaktadır. İlacı bırakanların %50'sinde yeniden hastalanma ilacı bıraktıktan sonraki üç ay içerisinde gerçekleşmiştir (Baldessarini ve Viguera 1995). Randomize ya da eşleştirilmiş kontrollü çalışmalarda, ilaca devam eden-

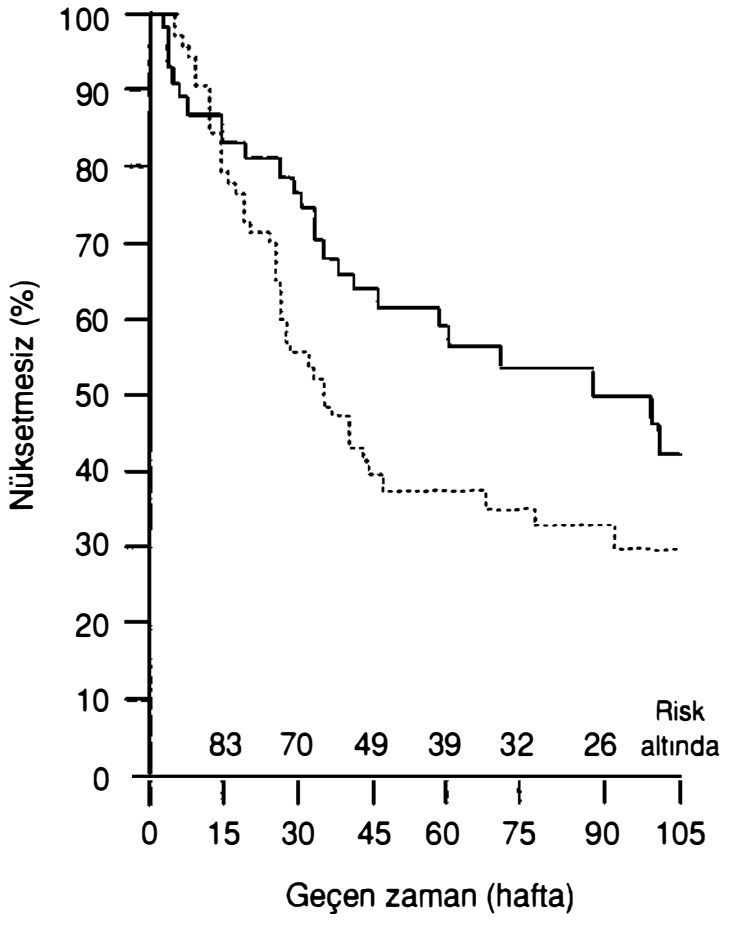
lerle plaseboya başlayanlar arasında yeniden hastalanma riskinin zamanla eşitlendiği gözlenmektedir. Bir başka deyişle, ilacı bırakanlarda, bıraktıktan uzun bir süre sonra yeniden hastalanma riski azalmaktadır. Benzer 28 çalışmanın değerlendirildiği bir başka meta-analiz çalışmasında bu bulgularla tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (Viguera ve diğ. 1997). İlaç aniden bırakıldıktan sonraki 30 hafta içerisinde yeniden hastalanma riski %50 olarak bulunmuş, altı ay geçtikten sonraysa yalnızca birkaç vakada nüksetme görülmüştür. Tüm çalışmalara katılanlardan %54'ü ilacı bıraktıktan sonra bir yıl içerisinde, ama yalnızca %2'si ikinci yıl içerisinde yeniden hastalanmıştır.

Yeniden hastalanmaların ilacın bırakıldığı zamana denk gelmesi, en azından iki şekilde açıklanabilir. Birincisi, fiziksel yoksunluk belirtileri yanlışlıkla nüksetme olarak değerlendirilebilmektedir. İkinci açıklamaya göre ise, ya psikotik belirtileri canlandırarak ya da hastalığın temelinde yatan süreçlerin yeniden etkin olmasına yol açarak, yoksunluk sürecinin kendisi belirgin bir psikopatolojiye neden olmaktadır. Gilbert ve meslektaşlarının değerlendirme makalesine (1995) konu olan çalışmalardan birkaçında, yeniden hastalanma çok kaba ölçütlerle tanımlanmıştır. Belirti puanlama ölçeklerinde normal koşullarda hafif yoksunluk belirtileri olarak görülebilecek çok önemsiz farklılıklar nüksetme olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, daha önce yapılan pek çok çalışmada yeniden hastalanma ölçütleri açık bir biçimde tanımlanmamıştır bile; hekim ya da araştırmacının takdirine bırakılmıştır. Daha başkalarında ise, en kaba haliyle "tedaviye yeniden başlama gereği" olarak tanımlanmıştır.

Eğer hafif yoksunluk belirtileri bile hastalığın nüksetmesi olarak algılanabiliyorsa, nüksetme ölçütünün hastaneye geri yatırılma olduğu çalışmalarda, ilaç almaya devam edenlerle plaseboya başlayanlar arasındaki farkın diğer çalışmalara göre daha az olması gerekmektedir. Gilbert ve arkadaşları (1995) tarafından değerlendirilen çalışmalar içerisinde nüksetmeyi yalnızca hastaneye geri yatırılma olarak tanımlayan tek bir çalışmada, iki grubun yeniden hastalanma oranları arasındaki fark %17 olarak bulunmuştur (Carpenter, Jr. ve diğ. 1990). Bütün çalışmalarda 10 aylık izleme süresi boyunca elde edilen ortalamalarda aynı fark %37 gibi daha büyük bir rakamdır.

Sonuç olarak, rasgele atamalı uzun süreli gözetim çalışmalarından elde edilen bulgular, bazı somatik ve psikolojik yoksunluk belirtilerinin hastalık belirtileriyle karıştırılabileceğini göstermektedir. Yeniden hastaneye kaldırılma durumlarında, belirtilerin ne kadarının hastalığın gerçekten nüksetmesinden, ne kadarının ise ilacı bırakmakla ilgili komplikasyonlardan kaynaklandığını söyleyebilmek zor görünmektedir. Öte yandan psikozu ilk kez tecrübe eden insanlar üzerinde yapılan çalışmalar –bu kimseler nöroleptiklere muhtemelen daha yakın bir geçmişte başlamış olacağından– bu konuda bize yardımcı olabilir. Gerçi bu insanlar kısa da olsa bir süredir bu ilaçları alıyor olacaklar ve yine yoksunluk belirtileriyle hastalığın nüksetmesini karıştırma olasılığı bulunacaktır, ancak en azından bu olasılık daha az olacaktır.

İlginç bir biçimde, psikoz dönemini ilk olarak tecrübe eden hastalar üzerinde yapılan yalnızca bir plasebo kontrollü çalışma vardır. Bu çalışma Northwick Park Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş ve 1986 yılında yayımlanmıştır (Şekil 6.1). Nüksetme, hastaneye yeniden



Şekil 6.1 Northwick Park ilk psikoz çalışması: İlaç ve plasebo gruplarında nüksetme yüzdesi (Kraliyet Psikiyatristler Birliği'nin izniyle kullanılmıştır).

yatırılma ya da antipsikotik ilaç tedavisine yeniden başlama olarak tanımlanmış ve izleme iki yıl sürmüştür. Sonuçlar muhtemel bir bırakma etkisine işaret etmektedir. Plasebo grubunda bulunanların büyük bir çoğunluğu ilk yıl içerisinde yeniden hastalanmış, fakat sonrasında tek tük nüksetme vakası görülmüştür. Buna karşın ilaç almaya devam edenlerde yeniden hastalanma ikinci yıl boyunca da devam etmiştir. Genel anlamda, ilacı almaya devam eden 54 hastadan %46'sı, plaseboya geçen 62 hastadan ise %62'si yeniden hastalanmıştır. Yeniden hastalandığı kaydedilen hastaların çoğunda psikotik belirtiler gözlenmekle birlikte, bu belirtiler hepsinde gözlenmemiştir. Ayrıca ilaca devam edenler içerisinde şiddetli nöbetlere hiç rastlanmamış olması, plasebo grubunda rastlanan şiddetli nöbetlerin en azından bazılarının bırakmayla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

İlk kez psikoz belirtileri gösterenlerde haloperidol ve risperidonun etkilerinin karşılaştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada ortaya çıkan nüksetme oranları da benzerdir (Schooler ve diğ. 2005). Beş yıla kadar uzayan izleme süreci boyunca haloperidol alan grubun %55'inde, risperidon grubunun ise %42'sinde hastalığın nüksettiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte, çalışmayı bırakanların oranı bu çalışmada yüksek olduğundan (haloperidol grubunda %37, risperidon grubunda %42), çalışmada kalıp da hiç hastalanmadan iki yıl geçirenlerin oranı haloperidol grubunda yalnızca %28, risperidon grubundaysa %44 olarak kaydedilmiştir. Hatırlarsanız bir önceki Northwick Park çalışmasında plaseboya başlayanlardan %38'inde hastalık iki yıl içerisinde nüksetmemiştir. Son olarak, devlet tarafından desteklenmiş geniş katılımlı bir başka çalışmada, kendi doğal ortamlarında tedavi gören daha stabil hastalar üzerinde farklı nöroleptik ilaçlar karşılaştırılmıştır. Başarılı bir iyileşmenin[1] ortalama devam süresi, olanzapin için yalnızca üç ay, diğerleri için ise bir ay olarak bulunmuştur (Lieberman ve diğ. 2005a)!

Şizofreni ve psikozda uzun süreli ilaç tedavisinin araştırıldığı çalışmalarda, nüksetme riski aşırı ölçülerde vurgulanırken, sosyal ve mesleki sorunlar, öznel deneyimler tümüyle gözardı edilmekte-

1. Etkili tedavi Klinik Global İzlenim (Clinical Global Impression) ölçeğinde 3 puan olarak tanımlanmıştır.

dir. Hastalığın yeniden ortaya çıkması, her şeyden daha önemli, yadsınamaz bir felaket olarak sunulmaktadır. Bu tutum ise ilacın ortaya çıkardığı diğer daha genel etkileri gölgede bırakarak hastalık-merkezli modeli pekiştirmektedir. Şimdiye kadar yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalardan neredeyse hepsinin nüksetmeyle birlikte sona ermiş olması yine aynı anlayışın bir uzantısıdır ve asıl elde edilmesi gereken verileri sınırlandırmaktadır. Bu çalışmalarda hastalar nüksetmeden sonra izlenmeye devam edilse, hem belirtilerin bir süre sonra kaybolduğunu gözleme, hem de sonuçları çok daha farklı boyutlarda değerlendirme olanağı ortaya çıkacaktır.

Günlük klinik uygulamalar uzun süre ilaç aldıktan sonra bu ilacı azaltanlarda ya da herhangi bir nedenle bırakanlarda (özellikle aniden bırakanlarda) hastalığın nüksetme olasılığının, uzun süre hiç ilaç tedavisi görmeyenlere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bir başka deyişle, uzun vadeli ilaç tedavisi, tam da tedavi etmesi gereken sorunlara yol açıyor olabilir!

Nöroleptiklerin Şizofreninin Uzun Vadeli Tedavisinde Etkileri

1950'lerden bu yana nöroleptiklerin şizofreni tedavisinde sonuca yönelik etkileri konusunda son derece iddialı ifadeler ileri sürülmüştür. Modern psikiyatri ders kitaplarında, deliller aksini gösterdiği halde hâlâ akıl hastanelerinin ilaçlar sayesinde boşaldığı yazılmaktadır (Cookson 2005: 9). 20. yüzyıl tedavi sonuçlarını tarayan meta-analiz çalışmalarında, 1950'lerle 1980'ler arasında sonuçlarda gözlemlenen gelişmeler, diğer etkenlerin yanı sıra ortaya çıkan yeni ilaçlara atfedilmektedir. Ancak sonuçların ilaçlar tarafından iyileştirildiğine ilişkin hiçbir delil sunulmamaktadır. Aslında 1990'larda iyileşme oranlarının, neredeyse geçen yüzyılın başlarında kaydedilen oranlara kadar düşmüş olduğu pek çok insan tarafından bilinmektedir (Hegarty ve diğ. 1994).

Farklı dönemlerde yapılmış olan çalışmaların bu şekilde karşılaştırılması, tanı yöntemleri ve sonuçları değerlendirme biçimleri farklı olduğundan, pek sağlıklı veriler sunmamaktadır. Bir dönemde iyi bir sonuç olarak görülen bir durum, bir başka dönemde yetersiz görülebilir. Benzer şekilde tanısal süreçler de yüzyıl boyunca değ-

şimler geçirmiştir. Bu bağlamda, karşılaştırmaların kısa süreli bir aralıkta yapılması önemli hale gelmektedir. Bockoven ve Solomon tarafından yapılan bir çalışmada (1975), nöroleptikler ortaya çıkmadan hemen önce 1947 yılında hastaneye yatanların tedavi sonuçlarıyla, ilaçlar ortaya çıktıktan sonra 1957 yılında hastaneye yatanların tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. İki grubun tedavi sonuçları arasında pek de büyük bir fark çıkmamıştır: Birinci grubun %76'sı, ikinci grubun ise %87'si beş yıllık izleme süresi boyunca hastaneye yatmadan toplum içinde yaşayabilmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak, çalışmanın yazarları "ilaçların pek de vazgeçilmez olmadıkları" sonucuna varmışlardır (s. 796).

İlk defa şizofreni belirtileri gösterip hastaneye yatanlar üzerinde yakın tarihte yapılan bir başka izleme çalışmasında, hastaların 3,6 yıl içerisinde ortalama iki kez yeniden hastaneye yattığı gözlenmiştir (Tiihonen ve diğ. 2006). Yine ilk defa şizofreni belirtileri göstermiş insanlar üzerinde yapılan beş yıllık bir başka izleme çalışmasında, bu insanların yalnızca %14'ünün tümüyle iyileştiği kaydedilmiştir (Robinson ve diğ. 2004). Bu türden bulgular, bu hastalığın zor iyileşen ve genellikle yinelenen doğasının nöroleptik ilaçlar tarafından pek de ıslah edilemediğini göstermektedir.

Nöroleptik ilaçların yaygın ve uzun süreli kullanımıyla şizofreni hastalığının genel olarak azaldığını söylemek şöyle dursun, tedavi sonuçlarının kötüleştiğini gösteren işaretler bulunmaktadır. Bir başka deyişle, ilaç tedavisi, uzun vadede bu insanlara daha kötü gelmektedir. Şizofren tedavisi sonuçlarının, aynı tanı ölçütleri kullanıldığı halde, gelişmekte olan ülkelere oranla Batı'da daha kötü olduğu bilinmektedir (Jablensky ve diğ. 1992; Leff ve diğ. 1992). Bu farkın nedeni olarak genellikle endüstri çağıyla ilgili stres ve sıkıntı kaynakları gösterilmektedir, ki bunlar gerçekten de kısmi olarak açıklayıcı olabilir. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde daha az ilaç kullanıldığından, bu farkın aynı zamanda ilaçların olumsuz etkileriyle de açıklanabileceğini düşünen araştırmacılar bulunmaktadır (Whitaker 2002). Bu görüşe destek olarak, daha önce söylendiği gibi, kısa süreli ilaç tedavilerinden sonra yapılan izleme çalışmalarında ilaç grubu ile plasebo grubu arasında ya hiç fark bulunmamış (May ve diğ. 1981) ya da plasebo grubunun uzun vadede daha iyi durumda olduğu bulunmuştur (Rappaport ve diğ. 1978; Scho-

oler ve diğ. 1967). Northwick Park gözetim çalışmasında, iyi seyir gösteren bir grup hastadan plasebo alanlar ilaç alanlara kıyasla uzun vadede mesleki olarak daha iyi performans sergilemişlerdir (Johnstone ve diğ. 1990). Yine yakın tarihli bir başka izleme çalışmasında, nöroleptik ilaçları daha kısa süreliğine alan insanlarda, uzun süre alanlardan daha iyi mesleki ve sosyal sonuçlar gözlenmiştir; ancak bu ilişki çoklu regresyon analizinde ortaya çıkmamış, dolayısıyla muhtemelen bu sonuçlarda başka faktörler de etkili olmuştur (Robinson ve diğ. 2004).

Daha da ötesi, pek çok araştırma psikoz belirtileri gösteren insanların önemli bir kısmının nöroleptik ilaç almadan iyileşebileceğine işaret etmektedir. Bu araştırmalar içerisinde, psikiyatrist Loren Mosher tarafından nöroleptik ilaçlara profesyonel anlamda bağımlılığı azaltmak amacıyla yapılan Storia Projesi de bulunmaktadır. Bu projeye katılan hastaların %30'unun ilaç almadan iyileştiği gözlenmiştir (Bola ve Mosher 2003). Yakın tarihte Finlandiya'da yapılan bir başka çalışmada, ilk defa psikoz belirtileri gösteren hastalardan %43'ü ilaç tedavisi uygulanmadan iyileştirilmiştir (Lehtinen ve diğ. 2000).

Batı ülkelerinde yapılan araştırmalarda, ilaç almaktan hep kaçınmış olan hastaların genellikle nöroleptik alanlardan daha iyi durumda oldukları gözlenmektedir (Bola ve Mosher 2003; Carone, Harrow ve Westermeyer 1991; Harrow ve diğ. 2005; Lehtinen ve diğ. 2000). İlaç alanlarla almayanların 15 yıl sonra karşılaştırıldığı uzun süreli bir izleme çalışmasında, tam olarak iyileştiği düşünülenlerin oranı hiç ilaç almayanlarda %40, nöroleptik alanlarda ise %7-15 olarak bulunmuştur (Harrow ve diğ. 2005). Bu çalışmada, nöroleptik kullanımı, genel uyum ve işlevler bakımından kötü puanlarla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur ($p<.001$). Diğer taraftan, daha yakın tarihli bir izleme çalışmasında, ilaç almayanlarda hastaneye yatma ve kötüleşme oranları daha yüksek bulunmuştur; ancak bu çalışmada ilaç almayanlar grubuna daha önce ilaç alıp da bırakanlar da dahil edilmiştir. Bu da, daha önce sözünü ettiğimiz yoksunluk belirtileriyle ilgili sorunları yeniden gündeme getirmektedir.

Nöroleptik ilaçların uzun süreli kullanımı ile uzun vadede olumsuz sonuçlar arasındaki bağlantı, aslında bir başka şekilde de açıklanabilir. Daha ağır vakalarda uzun süreli ilaç tedavisi uygulanma

olasılığı daha yüksektir. Bir başka deyişle, en azından Batı dünyasında, yalnızca hafif belirtilerle toplum içinde bir dereceye kadar işlev gösterebilenler, kendilerini hazır bekleyen ilaç tedavisinden kurtulabilmektedirler. Bununla birlikte, söz konusu bağlantının yalnızca bununla açıklanabileceğini henüz hiç kimse göstermemiştir. Bu gösterilene kadar, biz antipsikotiklerin uzun vadede zararlı etkilere yol açtığına inanmak zorundayız. Bir sonraki bölümde anlatacağımız sıkıntılar ve nörolojik bozukluklar, bu senaryo için gerekli malzemeleri bize sağlamaktadır.

Daha Yeni İlaçlar Daha mı İyidir?

Daha da yeni olan ikinci kuşak atipik nöroleptiklerin plasebo ile karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, bu ilaçlar ile plasebo arasında yalnızca küçük farklar ortaya çıkmaktadır. Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında ilaç grupları ile plasebo gruplarında düzelme gösterenlerin oranları arasındaki ortalama %16'lık farkı yazarların kendisi bile çok düşük bulmuştur (Leucht ve diğ. 2007). Ancak bu ortalama sonuçlar bile daha önce sözünü ettiğimiz yöntemsel sorunlar yüzünden kuşkulu görünmektedir. Her şeyden önce, bu çalışmaların hepsinde hastaların çoğu nöroleptik ilaç almaya daha önce başladıklarından, plasebo gruplarında yine bırakmayla ilgili yoksunluk sendromu işleri karıştıran bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, gözle görülür ilaç etkilerinden dolayı hem hastaların kendileri hem de araştırmacılar bakımından uygulamalar çifte-kör olmaktan çıkmakta, kimin ilaç grubunda olduğu, kimin ise plasebo grubunda olduğu apaçık görülebilmektedir. Yine benzer şekilde, çalışmayı tamamlamadan bırakanların oranının ortalama %47 olması, sonuçları karıştıran bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Meta-analiz çalışması, aynı zamanda negatif sonuçların daha az yayımlanması gibi bir yanlılığı da ortaya koymaktadır. Son olarak bu çalışmaların bazılarında, ekstrapiramidal etkiler ve sedasyon gibi bu ilaçların bilinen bazı yan etkilerinin gözlenmemiş olması, uygulamaların güvenilir olmadığına işaret etmektedir. Bu çalışmaların hemen hepsi, test edilen ilaca lisans almak amacıyla ilaç firmaları tarafından yapılmış çalışmalar olarak görünmektedir.

İlaç firmaları tarafından yapılan çalışmalara göre ikinci kuşak nöroleptikler, özellikle ekstrapiramidal etkiler gibi istenmeyen yan etkilere daha az yol açmaları bakımından diğerlerinden daha iyidir. Hatta bazı çalışmalar bu ilaçların aynı zamanda daha etkili olduğunu ileri sürmektedir (Haro ve diğ. 2005). Şirketlerin kendileri tarafından desteklenen ilaçların bu tür çalışmalarda genellikle daha üstün bulunduğu düşünülürse eğer, bu bulgular da pek sürpriz değildir (Heres ve diğ. 2006; Kelly, Jr. ve diğ. 2006). Yeni nöroleptiklerle öncekileri karşılaştıran çalışmalar henüz toplu olarak bir meta-analiz çalışmasında değerlendirilmemiştir. Bu çalışmalardan bazıları yenilerin daha iyi bir profile sahip olduğunu öne sürmektedir (Davis, Chen ve Glick 2003); diğer bazıları ise eskilerle yeniler arasında fark bulunmadığını söylemektedir (Davis, Chen ve Glick 2003; Geddes ve diğ. 2000). Devlet tarafından desteklenen birkaç çalışmada yeni ilaçların daha iyi olmadığı görülmektedir. ABD'de gazilerle yapılan bir çalışmada, haloperidol ile birlikte ekstrapiramidal etkileri gidermek için antikolinerjik bir ilaç verilmiş ve bu kombinasyon olanzapin ilacıyla karşılaştırılmıştır. Sonuçlar yan etkilerde ya da tedavinin etkinliğinde bir fark olmadığını göstermiştir (Rosenheck ve diğ. 2003). Akatizi (nahoş bir tedirginlik, yerinde duramama) olanzapin grubunda daha az kaydedilmiştir, ancak daha fazla kilo almaya rastlanmıştır. UASE tarafından yapılan bir başka çalışmada, yeni ilaçlarla eski nöroleptiklerden perfenazin arasında tedavinin ana sonucu bakımından anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Burada tedavinin ana sonucu, belirtilerle ilgili ya da hastaların işlevselliğiyle ilgili ölçümler olmak yerine, tedaviyi bırakan hastaların oranı olarak tanımlanmıştır. Bu, tedavinin tesirini inceleyen bir araştırma için ilginç bir tanımlamadır, çünkü tanımlama tümüyle ilaç tedavisinde kalmanın yararlı olduğu varsayımına dayanmaktadır; oysa çalışmanın kendisi tam da bunu test etmek üzere yola çıkmıştır. Bu çalışmada, olanzapin grubundakilerin çok az bir farkla daha büyük bir oranının ilaç tedavisinde kaldığı gözlenmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öte yandan bu ilacı alanların ortalama ayda bir kilo aldıkları kaydedilmiştir (Lieberman ve diğ. 2005a). İngiltere'de yakın tarihte yapılan bir başka çalışmada, klinisyenlerin kendi seçtikleri ikinci kuşak bir nöroleptik ile daha eski bir nöroleptik ilaç karşılaştırılmıştır (Jones ve diğ. 2006). Belirtiler,

işlevsellik düzeyleri, yaşam kaliteleri, ekstrapiramidal yan etkiler, akatizi, ilaç alma ya da depresyon belirtileri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bir miktar fark çıksa bile, eski ilaçlar lehine çıkmıştır. Bu çalışmada en çok kullanılan ikinci kuşak nöroleptik, olanzapin, en çok kullanılan eski nöroleptik ise, daha az ekstrapiramidal yan etkiye yol açtığı düşünülen sulpirid olmuştur. Ancak araştırmacılar, elde ettikleri bulguları çok kullanılan sulpiride değil, her iki grupta kullanılan ilaçlardaki çeşitliliğe atfetmişlerdir. Bir başka deyişle, sonuçları sulpiridin üstünlüğü olarak değil, çalışmanın bir sınırlılığı olarak sunmuşlardır.

Erken Tanı ve Önleyici İlaç Tedavisiyle İlgili Deliller

Psikoz ile ilgili "erken tanı" yaklaşımı, psikiyatrik müdahale öncesinde uzun süre bu hastalıktan mustarip olan hastaların uzun vadede iyileşme şanslarının genellikle daha düşük olduğu gözlemine dayandırılmıştır. Bu gözlem, önceleri, daha ağır şizofreni vakalarının bir özelliği olarak belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı biçiminde yorumlanırdı. Tam tersine, belirtilerin akut bir biçimde ortaya çıkması, hastalığın daha hafif olduğu anlamına gelirdi. Örneğin yaşanan bir olaya tepki olarak aniden psikoza giren insanlarda, belirtilerin daha hafif ve iyileşmenin daha fazla olduğu bilinen bir gerçektir. Ancak, ilaç endüstrisinin etkisiyle olsa gerek (bu konuda yapılan araştırmaların çoğuna destek sağlayan onlardır), bu gözlem sonradan daha farklı yorumlanmaya başlamıştır. Günümüzde geçerli olan bu yeni yoruma göre, tedaviye zamanında başlanmadığı için yavaş yavaş büyüyen belirtilerle, şizofreni hastalığı giderek ağırlaşmakta ve bedene daha fazla yayılmaktadır. Ortaya çıkış hızını hastalığın şiddetini belirleyen en önemli göstergelerden biri sayan yaklaşım artık unutulmuş, yerine "psikozda tedavisiz geçen süre" gibi kavramlar getirilmiştir. Bu kavram hakkında yakın tarihte yazılmış bir makalede, eski anlayışın sözü bile edilmemektedir (Marshall ve diğ. 2005). Şimdiye kadar, erken tanı gruplarıyla diğer şizofren hastaların karşılaştırıldığı tek bir çalışma yapılmış ve bu gruplar arasında, pozitif ve genel belirtilerin şiddeti, işlevsellik, yaşam kalitesi, iyileşme süresi bakımından herhangi bir fark bulunmamıştır. Erken tanı grubu yalnızca negatif belirtiler bakımından daha iyi bulun-

muştur; ancak bu belirtilerin, ilaç tedavisine erken başlamaktan ziyade, profesyonel ilgi ve destekten etkilenmiş olma olasılığı da bulunmaktadır (Larsen ve diğ. 2006). Psikoz ve şizofreniyle ilgili erken tanı ve tedavinin yararlarından söz etmek için elimizde henüz yeterli delil bulunmamaktadır. Fakat buna karşın, İngiltere ve pek çok ülkede erken müdahaleye yönelik ekiplerin oluşturulduğunu ve çalışmalarının şimdiden başlatıldığını görmekteyiz.

Yüksek psikoz riski taşıyan insanlarda erken müdahale ile psikoz başlangıcının önlenebileceği fikri de son zamanların modası gibi görünmektedir. Bu konuda, çoğunlukla ergen ve çocuk servislerine başvuranların katıldığı iki randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (McGlashan ve diğ. 2006; McGorry ve diğ. 2002). Her ikisinde de aile geçmişlerinde psikoza rastlananların yanı sıra belli belirsiz geçici bazı psikoz işaretleri sergileyenler "yüksek psikoz riski" grubuna dahil edilmiştir. 2006 çalışmasında olanzapin ile plasebo karşılaştırılmıştır. Diğerinde ise bilişsel terapiyle birlikte risperidon tedavisi, normal bir bakım ile karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada ilaç alan gruplarda akut psikoz başlangıcı gösterenlerin oranı daha düşük bulunmakla birlikte, olanzapin çalışmasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğerinde ise, farkın ilaçtan mı yoksa bilişsel terapiden mi kaynaklandığı belli değildir. Yine her iki çalışmada plasebo alanlardan üçte birinde psikoz belirtilerinin başladığı kaydedilmiştir, ancak yalnızca %12'si daha sonra şizofreni tanısı almıştır (McGorry ve diğ. 2002). Bu arada, olanzapin çalışmasında ilaç alanlar bir yıl içinde ortalama 9 kilo almışlardır.

Psikiyatride önleyici tedavi aynı zamanda etik olarak eleştirilmektedir; çünkü işe yarasa bile, bazı insanlarda hastalığı önlemek adına, belki de hiçbir zaman psikozdan mustarip olmayacak diğer bazılarına gereksiz yere ilaç vermek anlamına gelmektedir. Ayrıca yüksek risk tanımlaması son derece belirsiz temellere dayanmakta, psikiyatri servislerine herhangi bir nedenle başvuran genç insanların neredeyse hepsini kapsayacak kadar esnetilebilme özelliği taşımaktadır. Önleyici tedavi fikri erken tedavi gibi daha popüler bir fikirle bir araya gelince, çocuk ve ergen servislerinde yazılan ilaçların daha da artması tehlikesiyle karşı karşıyayız. Veriler tam da bunu göstermektedir. Bu yaş gruplarına yazılan antipsikotiklerin yakın zamanda hızla arttığını görmekteyiz (Olfson ve diğ. 2006). Ge-

lişmekte olan sinir sisteminin daha hassas olduğu ve nöroleptiklerin beyinde yol açtığı kalıcı hasarlara ilişkin bir sonraki bölümde ele aldığımız deliller dikkate alındığında, bu gelişmelerin bizi ciddi bir biçimde düşündürmesi gerekmektedir.

Şizofreni ve Psikoza İlişkin Dopamin Hipotezi

Dopamin hipotezi, nöroleptik ilaçlara ilişkin hastalık-merkezli endikasyon anlayışını doğrular gibi görünmektedir. Oysa bu görünüm totolojik bir mantığın ürünüdür, çünkü dopamin hipotezi zaten nöroleptiklerin etkilerine dayanarak ileri sürülmüştür. Bu ilaçların, hastalığın temel süreçleri üzerinde etki gösterdiği varsayılmıştır. Daha sonra da dopamin hipotezi, bu ilaçların hastalık-merkezli etki gösterdiğinin delili olarak görülmeye başlamıştır. Nöroleptik ilaçların etki düzenekleri, hâlâ dopamin hipotezi için en güçlü destek olarak gösterilmektedir.

Öte yandan bu ilaçların etkileri ilaç-merkezli model çerçevesinde farklı bir nörolojik duruma yol açtıkları biçiminde değerlendirilirse eğer, psikotik belirtilerin ya da şizofrenik tablonun, bu ilaçların etki mekanizmalarına zıt bir mekanizmadan kaynaklandığı sonucu çıkmayacaktır. Bir sonraki bölümde göreceğimiz gibi, nöroleptik ilaçların etkileri psikoz belirtileriyle sınırlı kalmayıp, doğal olarak görülmesi gereken bütün düşünce ve davranışları yatıştırmakta ve söndürmektedir. Bu durumda nöroleptik ilaçların hastalık-merkezli etki gösterdikleri varsayımından vazgeçersek eğer, bu ilaçların etki mekanizmaları dopamin hipotezi için hiçbir delil sağlamamaktadır.

Dopamin hipotezine esin kaynağı olduğu söylenen bir başka bulgu, uzun süre amfetamin ya da kokain gibi bir stimülan kullanmanın psikiyatrik geçmişi olmayan bazı insanlarda psikotik belirtilere yol açmasıdır. Bu ilaçlar beyinde dopamin aktivitesini artırmaktadır ve bu nedenle psikoza yol açmalarının temelinde de bu etkinin yattığı varsayılmaktadır. Ancak bu maddeler yalnızca dopamin değil, diğer nörotransmitter sistemlerini de etkilemektedir. Amfetamin, örneğin, noradrenalin salınımını büyük ölçüde artırmaktadır. 1970'lerde yapılan yoğun araştırmalar, bu maddelerin beyinde gösterdikleri etkilerden hangisi ya da hangilerinin psikoz belirtile-

rine yol açtığı konusunda bir sonuca ulaşamamıştır (Meltzer 1976). Herhangi bir nörotransmitter sistemine işaret eden bulgulara rastlanamamıştır. Dopamin sistemi de olabilir, noradrenalin sistemi de; ya da farklı sistemler arasında çok daha karmaşık bir etkileşimin ürünü olabilir. Belki de açıklamayı bir başka düzlemde, örneğin bu maddeler tarafından uzun süre ya da aşırı ölçülerde uyarılmış olmanın sonuçlarında aramamız gerekmektedir. Esrarın beyinde dopamin aktivasyonunu artıran bir etkisi yoktur, ama uzun süre esrar kullanımı da benzer şekilde psikoz belirtilerine yol açabilmektedir.

Ayrıca stimülanlar tarafından ortaya çıkarılan psikoz belirtilerinin şizofreni belirtilerinden farklı olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Snyder 1972). Düşünme bozuklukları (anlamsız konuşmalar), kontrol sanrısı, sanrılı algılamalar, duruma uygun olmayan ya da kayıtsız ruh halleri gibi tipik şizofreni belirtileri stimülanlar tarafından ortaya çıkarılan psikozlarda görülmemektedir. Öte yandan anfetamin kaynaklı psikozda genellikle tam tersine sinirli ve endişeli bir ruh hali sergilenirken, cinsel arzuların kabardığı ve görsel halüsinasyonların genellikle şizofrenik psikozda olduğundan çok daha sık ortaya çıktığı gözlenmektedir (Snyder 1972). Ayrıca hareketlenmenin arttığı ve bazen bu hareketlenmelerle birlikte stereotipik hareketler dediğimiz anlamsız ve takıntılı bir biçimde yinelenen hareketlerin ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bunlar da şizofrenik psikozda gözlenmeyen özelliklerdir (Batki ve Harris 2004).

Stimülanların etkisiyle ortaya çıkan hiperaktivite ve stereotipik hareketlerin dopamin transmitterinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu görüş, stimülanların etkisiyle ortaya çıkan stereotipik hareketlerin dopamini engelleyen ilaçlar tarafından bastırıldığı hayvan çalışmalarına dayandırılmaktadır (Pycock, Tarsy ve Marsden 1975). Yalnızca dopaminin hayvanlarda hiperaktivite ve stereotipik hareketlere yol açmasına dayanarak, bu transmitterin aynı zamanda stimülanların etkisiyle insanlarda ortaya çıkan psikozdan sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Oysa bu varsayımı destekleyen bir delil bulunmamakla birlikte, bazı araştırmacılar da bu belirtilerin ortaya çıkmasında noradrenalin gibi başka transmitterlerin de rol aldığını düşünmektedir (Borison ve Diamond 1978; Herman 1970). Aslında şizofreni ve psikozda hiperaktivite ve stereotipik hareketlere zaten pek rastlanmadığından, hangi transmitterin bu belirtilere yol açtığı

bu hastalıkların anlaşılmasında pek yardımcı olmayacaktır.

Şizofren hastalarının beyinlerinde bulunan dopamine ilişkin herhangi bir anormalliğe şimdiye kadar rastlanmamıştır. Beyinde bulunan toplam dopamin miktarı yalnızca ölüm sonrasında ölçülebilmektedir (Scott 2006) ve bu tür ölçümlerin yapıldığı çalışmalarda şizofrenlerle şizofren olmayanlar arasında bir fark bulunamamıştır (Reynolds ve Czudek 1988). Bu alanın öncü araştırmacılarından birinin işaret ettiği gibi "şizofrenik hastaların beyinlerinde dopamin miktarı normal çıkmaktadır" (Seeman 1995). Beyin ve omurilik sıvılarında dopaminin metabolitini ölçen çalışmalar, başlangıçta şizofren hastalarda bu maddelerin daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, ölçümler daha önce ilaç tedavisi görmemiş insanlarda tekrarlandığında sonucun pek de açık olmadığı gözlenmiştir (Reynolds 1989; Tuckwell ve Koziol 1993).

1970'lerde yapılan ve ölüm sonrası ölçüm içeren bazı çalışmalarda şizofrenlerin beyninde D_2 reseptör yoğunluğunun daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu bulgular başlangıçta şizofren hastaların beyinlerinde tedaviden önce dopamin anormalliği bulunduğuna dair güçlü deliller olarak sunulmuştur; "şizofrenide dopamin reseptörlerinde anormallik bulunduğunu gösteren net deliller artık elimizdedir" gibi ifadeler kullanılmıştır (Lee ve diğ. 1978). Oysa bu çalışmalarda beyinleri incelenen hastalar ölmeden önce uzun bir süre antipsikotik ilaç tedavisi görmüşlerdir. Hiç kimse de bu etkinin ilaç tedavisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını sormamıştır. Halbuki hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular antipsikotik ilaçların beyinde D_2 reseptör yoğunluğunu artırdığını daha önce göstermiştir (Muller ve Seeman 1977). Daha sonra yapılan birkaç çalışmada, ölen şizofren hastaların beyinlerinde gözlenen D_2 reseptör anormalliklerinin tümüyle ilaçların etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir (Kornhuber ve diğ. 1989; Mackay ve diğ. 1982; Reynolds ve diğ. 1981).

1980'lerde PET kullanarak canlı bir insanın beyninde dopamin reseptörlerinin yoğunluğunu görmek mümkün hale gelmiştir. Bu tekniğin ilk kullanıldığı çalışmalardan birinde (Wong ve diğ. 1986) nöroleptik almamış şizofren hastaların beyninde gerçekten de D_2 reseptörünün daha yoğun olduğu iddia edilmiştir. Ancak bu bulgular daha sonra yapılan pek çok çalışmada doğrulanamamıştır (Farde ve

diğ. 1987, 1990; Nordstrom ve diğ. 1995; Pilowsky ve diğ. 1994). D_1 reseptörünün yoğunluğunu karşılaştıran bazı çalışmalarda, bu reseptörün yoğunluğunda da herhangi bir fark olmadığı gözlenirken (Cross, Crow ve Owen 1981), diğer bazı çalışmalarda bu reseptörün şizofrenlerde daha az olduğu gösterilmiştir (Hess ve diğ. 1987). Daha yakın tarihli bir başka çalışmada ise bu reseptörlerin şizofrenlerde daha yoğun olduğu görülmekle birlikte (Abi-Dargham ve diğ. 2002), katılımcı hastaların yaşı ve daha önce ilaç alıp almadıkları kontrol edilmemiştir.

Sonuç olarak araştırmalar şizofreni hastalarının beyinlerinde bulunan dopamin reseptörlerinde güvenilir olarak gözlenebilen bir anormallik ortaya koyamamıştır. Dopamin transmitterinin D_2 reseptörlerinde aktivasyonunu engelleyen nöroleptik ilaçların (hem eskilerin hem de yenilerin) ortaya çıkardığı etkileri telafi etmek için beyinde bu reseptörlerin sayısında ve yoğunluğunda bir artış olduğu gözlenmektedir, ancak bu artışı, şizofreni hastalığının etiyolojisinden bağımsız gelişen bir etki olarak değerlendirmek gerekmektedir.

Tüm bu bulgulara ve çıkarılması gereken sonuçlara karşın, bazı araştırmacılar hâlâ şizofreni hastalığının dopamin reseptörlerindeki anormalliklerden kaynaklandığını savunmaktadır. Yazdıkları tarama makalelerinde, hastaların daha önce aldığı nöroleptik ilaçlar ile D_2 reseptör yoğunluğu arasında anlamlı ilişkilere ($r = 0.63$, $p < .05$) işaret edilmekle birlikte, daha önce alınan ilaçların çalışma sonuçlarını etkileyebileceği söz konusu bile edilmemektedir (Zakzanis ve Hansen 1998).

Dopamine ilişkin net bir farklılığın bulunamaması ve hatta bu konuda son derece çelişkili bulguların ortaya çıkması, şizofreninin dopamin hipotezine olan ilginin giderek azalmasıyla sonuçlanmıştır. Negatif belirtilerin varlığı, şizofreninin beyinde dopamin fazlalığından kaynaklandığı fikriyle ters düşmüş, buna rağmen –5. Bölüm'de bahsettiğimiz gibi– kuramı bu soruna uydurma girişimleri görülmüştür (Davis ve diğ. 1991). D_2 reseptörlerinde çok az etki gösteren klozapin ilacının etkili bir antipsikotik olarak piyasaya sürülmesi, dopamin hipotezi için bir başka sorun olarak ortaya çıkmıştır. Bu ilacın etkilerini dopamin hipoteziyle tutarlı hale getirmek için, dopamin reseptörleri üzerinde güçlü ama geçici bir etki göster-

diği fikri ileri sürülmüştür. Ancak reklamlarında sık sık sözü edildiği gibi etkili dozlarında Parkinson belirtilerine yol açmaması, bu ilacın diğer nöroleptik ilaçlardan çok daha güçsüz bir dopamin blokörü olduğuna özellikle işaret etmektedir.

1990'ların ortalarından sonra akut psikoz durumlarında dopamin işlevinin bozuk olduğuna delil olarak gösterilen pek çok kafa karıştırıcı makale yayımlanmıştır. Bu araştırma yayınlarının bazılarında amfetamin verildikten sonra şizofrenlerin beyinlerinde daha fazla dopamin salgılandığı gösterilmiştir (Abi-Dargham ve diğ. 1998; Breier ve diğ. 1997; Laruelle ve diğ. 1996). Bununla bağlantılı olarak amfetaminle birlikte psikotik belirtilerin de arttığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak psikoz hastalarının biyolojik donanımlarında temel bir fark olduğu ve bu farkın sonucu olarak stimülan maddelere daha fazla tepki verdikleri sonucu çıkarılmıştır. Oysa bu insanların daha fazla tepki göstermelerinin temelinde başka nedenler bulunabilir; sinirsel temeli belli olmayan psikolojik durumlardan da kaynaklanmış olabilir. Örneğin maddeyi almadan önce diğer insanlardan daha fazla uyarılmış olabilirler. Sözü edilen çalışmalarda bu olasılıklar gözardı edilmiştir.

Diğer bazı çalışmalarda psikoz hastalarıyla ve sağlıklı insanlarda dopamin sentezini karşılaştırmak için radyoaktif olarak etiketlenmiş olan dopamin önmaddesinin gerialımı ölçülmüştür (Dao-Castellana ve diğ. 1997; Elkashef ve diğ. 2000; Hietala ve diğ. 1995; Lindstrom ve diğ. 1999; Reith ve diğ. 1994). Bu çalışmalardan elde edilen bulgular tutarsız çıkmıştır. Psikozlarda dopamin transmitterinin daha fazla sentezlendiğini gösterenler arasında bile tutarsızlık ortaya çıkmıştır. Birinde piskoz hastalarında beynin "kuyruklu çekirdek" (*caudate*) denen bölgesinde dopaminin daha fazla sentezlendiği, ancak putamen bölgesinde bir fark olmadığı gözlenirken (Hietala ve diğ. 1995); bir diğerinde tam tersi ortaya çıkmıştır (Reith ve diğ. 1994). Yine birinde herhangi bir fark gözlenmezken (Dao-Castellana ve diğ. 1997), bu çalışmalar içerisinde en geniş kapsamlı olanında ise psikozlarda dopamin transmitterinin tam tersine daha az sentezlendiği ortaya çıkmıştır (Elkashef ve diğ. 2000). Bir başka çalışmada dopamin D_2 reseptörlerinin ne kadar aktive olduğu karşılaştırılmış ve "şizofren hastalarda bu reseptörlerin dopamin tarafından daha fazla uyarıldığını gösteren net bir sonuca" ulaşıldığı söy-

lenmiştir (Abi-Dargham ve diğ. 2000). Ancak bu çalışmada da insanların daha önce ilaç alıp almadıkları kontrol edilmemiştir.

Yakın tarihte yapılan tüm bu çalışmalar göreli olarak küçük örneklem gruplarıyla yapılmıştır. Bu çalışmaların en azından bir kısmında örneklemin daha önce ilaç almamış insanlardan oluşması için bazı girişimlerde bulunulmuştur, ancak biri dışında hepsinde katılımcıların çoğunluğu daha önce uzun süredir nöroleptik alan hastalardan oluşmuştur. Bulguların doğru yorumlanmasında bu önemli bir sorundur, ancak daha da önemli bir sorun, tüm bu çalışmalarda psikoz ya da şizofrenlerde fazla çıkan dopamin aktivitesinin olası diğer nedenlerinin tümüyle gözardı edilmiş olmasıdır. Dopamin aktivitesinin psikozla bağlantısı olsun ya da olmasın pek çok durumla bağlantılı olduğu bilinmektedir. Belki de hasta grubu ile kontrol grubu arasında gözlenen farklar bu gibi durumlardan kaynaklanmaktadır. Örneğin motor aktivite (genel hareketlilik) ve uyarılmışlığın dopamin aktivitesini artırdığı daha önce gösterilmiştir (Berridge 2006). Akut psikoz durumunda olan insanların kontrol grubundan daha hareketli ve daha uyarılmış olması yüksek bir olasılıktır ve bu grupta dopamin aktivitesinin daha yüksek bulunması belki de bu yüzdendir. Yukarıda sözü edilen çalışmaların hiçbirinde bu olasılık değerlendirilmemiştir. Benzer şekilde nikotinin dopamin salınımını artırdığı bilinen bir gerçektir ve psikiyatrik hastalar genellikle ağır sigara tiryakileridir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar arasında yalnızca biri (Meyer-Lindenberg ve diğ. 2002) bu faktörü kontrol etme girişiminde bulunmuş ve sigara içme ile dopamin aktivasyonu arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Ama bu çalışmadaki katılımcı sayısı böyle bir ilişkinin tespit edilmesi için zaten çok azdır. İnsan ve hayvanlarla yapılan pek çok çalışma stresin dopamin aktivasyonunu artırdığını göstermektedir (Adler ve diğ. 2000; Breier 1989; Finlay ve Zigmond 1997; Frankenhaeuser ve diğ. 1989). Psikoz hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek bir stres altında bulunmaları muhtemel olmakla kalmayıp araştırmalar bu insanlarda stres hormonlarının da daha aktif olduğunu göstermektedir (Pariante ve diğ. 2004). Bu durumda psikoz hastalarında gözlenen yüksek dopamin aktivasyonu bu insanların maruz kaldığı stres düzeyini de yansıtıyor olabilir. Psikozlarda dopamin seviyesinin araştırıldığı çalışmalar arasında stres faktörünü göz önünde bulunduran

tek yayın, amfetamin uygulamasından sonra dopaminin ölçüldüğü çalışmaları tarayan bir meta-analiz makalesidir (Laruelle ve diğ. 1999). Bu makalede, bu tür çalışmalarda hem işlem sırasında hem de öncesinde psikoz hastalarının kaygı düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir.

Özetle, şizofreninin dopamin hipotezi için ortaya atılan deliller zayıf görünmektedir. Bu konuda yapılan ilk çalışmaların hipotezi desteklemediği, daha sonra bu hipotezi destekleyen çalışmalardan elde edilen bulguların ise ilaç tedavisinden kaynaklandığı görülmektedir. Daha yakın tarihte yapılan çalışmalar tutarsız bulgularla sonuçlanmaktadır. İçlerinden bazıları psikozlarda amfetamine tepki olarak daha fazla dopamin salgılandığını göstermekle birlikte, bu farkın başka faktörlerden kaynaklanma olasılığının değerlendirilmediği görülmektedir. Bu durumda, dopamin hipotezinin bugüne kadar gelebilmesi ve üstelik yakın zamanlarda bu hipoteze olan ilginin yeniden alevlenmesi, bu hipotezi destekleyen delillerden ziyade, psikiyatri mesleğinin özellikle ilaç tedavisini haklı gösteren bu tür biyolojik temelli modellere duyduğu gereksinimi yansıtmaktadır.

Nöroleptik İlaç Etkisinin Hastalık-Merkezli Modeli Doğrulanabilmiş midir?

Nöroleptik ilaçların etkisini ilaç-merkezli model çerçevesinde ele almaya başlamadan önce, hastalık-merkezli modele ilişkin bulguları İkinci Bölüm'ün sonunda listelenen ölçütlere göre yeniden değerlendirelim.

1. *Psikoz ya da şizofreninin temelinde "antipsikotik" ilaçların etki düzeneklerinin anlaşılmasını sağlayacak patolojik bir mekanizma var mıdır?*

Yıllardır yapılan araştırmalar şizofreni ya da psikozdan kaynaklanan herhangi bir dopamin bozukluğuna ilişkin net ve bağımsız bir bulgu ortaya koymakta başarısız kalmıştır.

2. *Akut psikoz ya da şizofreni tanısında kullanılan puanlama ölçekleri gerçekten belirli bir hastalık sürecinin belirtilerini mi ölçmektedir?*

Şizofreni ya da psikoz ilaçlarının etkilerini ölçmede kullanılan puanlama ölçekleri, yalnızca bu bozukluklara ilişkin belirtileri kapsamak yerine, sedatif etki gösteren herhangi bir ilacın etkisini düzelme olarak gösterecek pek çok madde içermektedir. Örneğin yaygın olarak kullanılan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) on sekiz maddeden oluşmaktadır ve bu maddeler arasında gerginlik, işbirliğine kapalı olma, uyarılmışlık ve düşmanca duygular gibi durumları puanlandıran maddeler bulunmaktadır. Her bir maddeye en fazla 7 puan verilmekte ve toplam puanda 10 puanlık bir fark anlamlı bir fark olarak değerlendirilmektedir. Bu, klozapin ilacının tedaviye dirençli şizofrenide etkili olduğunu müjdeleyen ilk çalışmada, klozapin tedavisi gören hastalarla klorpromazin tedavisi gören hastaların karşılaştırılmasından elde edilen farktır (Kane ve diğ. 1988). Benzer şekilde, belirtilerin pozitif ve negatif belirtiler olarak ayrıldığı bir başka ölçeğin (Pozitif Negatif Sendrom Skalası) pozitif belirtileri ölçen yedi maddesinden ikisi "heyecan/uyarılmışlık" ve "düşmanca duygular" ile ilgilidir. O halde ilaç tedavisinden sonra bu ölçeklerden elde edilen düşük puanlar, temel psikotik belirtilerin düzelmesinden ziyade kullanılan ilaçların sedatif etkisini de yansıtıyor olabilir. Özellikle birinci ölçekte 10 puanlık bir fark, ilaçların sedatif etkisi tarafından kolaylıkla ortaya çıkarılabilir bir farktır.

3. *Hayvanlarda psikoz modelleri antipsikotik ilaçları güvenilir olarak seçebilmekte midir?*

Yıllardır yaygın olarak kullanılan psikoz hayvan modeli, stimülan ilaçlar tarafından ortaya çıkarılan hiperaktivite ve stereotipik davranışlardır. Amfetamin gibi stimülan maddelerin uzun süre kullanımı hem hayvanlarda hem de insanlarda takıntılı ve ritmik bir biçimde ortaya çıkan stereotipik davranışlara yol açmaktadır. Bu tür davranışlara bir örnek, sıçanlarda "kemirme" davranışıdır. Stimülanlar ayrıca insanlarda psikoz türü belirtilere yol açmaktadır. Bu havyan modelinin temelinde yatan varsayıma göre stimülanların ortaya çıkardığı motor etkileri ortadan kaldıran herhangi bir ilaç, bu madde-

lerin ortaya çıkardığı psikoz belirtilerini de ortadan kaldıracaktır. Dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçların stimülanların motor etkilerini güvenilir olarak azaltmakla kalmayıp, diğer sedatiflerden daha fazla azalttığı gözlenmiştir (Pycock, Tarsy ve Marsden 1975). Hayvanlarla yapılan bu tür deneylerin aynı zamanda, bu etkilerden serotonin ya da noradrenalin değil, dopamin transmitterinin sorumlu olduğunu gösterdiği düşünülmüştür (Ernst 1967). Bununla birlikte bu konuda yapılan araştırmalar da benzer şekilde son derece tutarsız bulgularla sonuçlanmıştır. Bazı yazarlar hiperaktivitenin, stimülanların antipsikotik etkilerinden ziyade ekstrapiramidal etkilerini modellediğini savunurken (Pycock, Tarsy ve Marsden 1975), diğer bazıları stereotipik davranışların psikozdan ziyade tardif diskinezi (değişik kas gruplarında istemsiz kompleks hareketler) için uygun bir hayvan modeli olacağını düşünmüştür (Klawans, Jr. ve Rubovits 1972). Ayrıca bazı araştırmalar bu etkilerde noradrenalinin de rol oynadığını göstermiştir (Borison ve Diamond 1978; Von Voigtlander ve Moore 1973). Çok yakın zamanda yapılmış olan bir çalışma, amfetamin tarafından ortaya çıkarılan uyarılmışlık ve hiperaktivitede dopamin ve noradrenalinin rol aldığını göstermektedir (Berridge 2006). Öte yandan diğer bazı araştırmalar stimülanların yol açtığı hiperaktivitenin diazepam gibi nöroleptik olmayan ilaçlar tarafından da azaltılabileceğini göstermektedir (Hsieh 1982; Thiebot ve diğ. 1980).

Ne var ki, dopamini engelleyen ilaçların genel olarak hareketi azalttığı ve Parkinson benzeri bir tabloya yol açtığı düşünülürse, bu ilaçların hiperaktiviteyi azaltma konusunda sergiledikleri ayrıcalıklı konuma şaşmamak gerekir. Sonuç olarak bu model, ilaçların ekstrapiramidal etkilerini yansıtmaktadır ve bu haliyle ilaçların dopamini engelleme etkilerinin güvenilir bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Bu görüşle tutarlı olarak pek çok araştırma, klozapin gibi daha zayıf antidopaminerjik etki gösteren ikinci kuşak nöroleptiklerin, antistereotipik etkilerinin de zayıf olduğunu göstermektedir (Costall ve Naylor 1976; Tschanz ve Rebec 1988).

Neticede, bir ilacın stimülan kaynaklı stereotip ya da hiperaktivite üzerinde gösterdiği etkiler, bu ilacın hastalık süreçlerini nasıl etkilediği konusunda hiçbir bilgi vermemektedir. Bunun yerine, ilaç-merkezli model çerçevesinde, bu etkileri yalnızca bir ilacın kendine

özgü etkileri olarak değerlendirmek gerekmektedir.

Hayvan deneylerine dayanarak daha pek çok psikoz modeli önerilmiştir, ancak bunlardan yalnızca birkaçı araştırmacılar tarafından ara sıra kullanılmıştır. Koşullu kaçınma tepkisi bunlardan biridir. Smith ve meslektaşları modeli şu cümlelerle tarif etmiştir:

> Tipik bir koşullu kaçınma tepkisi deneyinde bir sıçan iki bölmeli bir kutuya bırakıldıktan sonra ses ya da ışık gibi nötr bir koşullu uyarana maruz bırakılır. Bu uyarandan kısa bir süre sonra koşulsuz uyaran olarak hayvanın ayağına şok uygulanır. Şok sırasında hayvan kutunun diğer bölmesine geçerek şoktan kaçabilir; fakat koşullu uyaranla koşulsuz uyaranın birlikte verildiği birkaç denemeden sonra hayvan daha şok başlamadan, koşullu uyaranın sunumuyla birlikte diğer bölmeye geçerek şoktan kaçınmayı öğrenir. Düşük dozlarda antipsikotik ilaç verilen hayvanlar bu modelde kaçma davranışlarında bir sorun olmamasına rağmen kaçınma davranışı geliştiremezler (Smith ve diğ. 2004: 1040).

Bu açıklamadan da anlaşılacağı gibi koşullu kaçınma tepkisi hayvanların farklı uyaranları bağlantılandırma ve koşullanma yetilerini yansıtmaktadır. Tümüyle farklı bağlamlarda aynı yöntem hayvanların öğrenme ve bellek yetilerini ölçmek için kullanılmaktadır. Bu yöntemin antipsikotik ilaçları test etmek için kullanılmasına başlangıçta, sedatif ilaçların hayvanlarda hareketliliği genel olarak azaltırken, nöroleptiklerin genel hareketlilikten ziyade sadece koşullu kaçınma tepkisini ortadan kaldırdığı sanısı temel teşkil etmiştir (Cook 1958). Ancak bir taraftan pek çok sedatif ilacın, motor hareketliliğin yanı sıra koşullu kaçınma tepkisini de azalttığı gözlenirken (Arnt 1982; Dielenberg, Arnold ve McGregor 1999); diğer taraftan bilişsel fonksiyonları etkileyen çok farklı türden toksin ya da maddelerin aynı zamanda koşullu kaçınma tepkisini ortadan kaldırdığı gözlenmektedir (Gao, Wang ve Zhou 1999; Shukakidze, Lazriev ve Mitagvariya 2003). Sonuç olarak yine benzer şekilde bu modelin de hastalık-merkezli etkileri ölçmek yerine, ilaçların öğrenme ve bellek üzerinde gösterdikleri kendilerine özgü etkileri yansıttığı görülmektedir.

4. *Özgül olmayan etkilere sahip ilaçlar daha mı kötüdür?*

Antipsikotik olduğu söylenen ilaçların farklı mekanizmalarla çalışan diğer sedatiflerden daha üstün olup olmadığı pek de açık değil-

dir. Bazı çalışmalarda psikotik belirtilerin tedavisinde lityum, benzodiazepinler ve opiyatların nöroleptiklerle karşılaştırılabilir etkiler gösterdiği kaydedilmiştir. Nöroleptik ilaçların psikozun en özgül belirtilerinden sayılan halüsinasyonları, sanrıları ve düşünce bozukluklarını azaltma etkisine sahip olması, bu ilaçların özellikle "antipsikotik" ya da "antişizofrenik" etki gösterdiğine ilişkin önemli bir delil olarak görülmektedir. Oysa benzodiazepinlerin test edildiği çalışmaların çoğunda bu ilaçların da söz konusu belirtiler üzerinde benzer etkilere yol açtığı gözlenmektedir.

Bununla birlikte nöroleptiklerin diğer sedatif ilaçlardan daha üstün olduğunu göstermek, hâlâ bu ilaçların hastalık-merkezli etki gösterdiği anlamına gelmemektedir, zira nöroleptiklerin bazı etkileri bir şekilde psikoz için faydalı sonuçlar doğuruyor olabilir. Bu etkilerden en bariz olanı, bir sonraki bölümde ele alınan kayıtsızlıktır. Bir miktar farklı bir tablo sergilemekle birlikte opiyatlar da benzer bir kayıtsızlık etkisine yol açarlar. Psikotik durumların tedavisinde opiyatların klorpromazinle karşılaştırıldığı tek bir randomize kontrollü çalışma, opiyatların da klorpromazin kadar etkili olduğunu göstermiştir. Öte yandan, kayıtsızlık etkisi yaratmayan bir ilaç grubu olarak benzodiazepinlerin de psikoz tedavisinde etkili olması, sedatif etkinin tek başına yeterli olabileceğine işaret etmektedir.

5. *Nöroleptiklerin sağlıklı gönüllülerde ortaya çıkardığı etki farklı mıdır?*

Bir sonraki bölümde sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmaları ele alacağım. Bu çalışmalar nöroleptiklerin hastalarda ve sağlıklılarda aynı etkilere yol açtığını açık bir biçimde göstermektedir.

6. *Antipsikotik ilaçlardan sonra şizofreni hastalığı kısalmış ya da vaka sayısı azalmış mıdır?*

İzleme çalışmaları nöroleptik ilaçlarla birlikte şizofreniye ilişkin hastalık seyrinin iyileştiğini gösterememiştir. Hatta uzun süreli kullanımdan kaynaklanan hasar verici etkiler ya da bırakma sendromu gibi etkiler nedeniyle daha da kötüleştiğini göstermektedir.

Sonuç

Nöroleptik ilaçların plasebodan farklı etkilere sahip olduğu açıktır. Bu etkilerin bazıları psikoz için en azından belirtilerin azalması ya da hastanın taburcu edilmesi biçiminde kısa vadede yararlı olabilir. Ancak hastaların bazıları kendiliğinden iyileşme göstermektedir ve nöroleptik ilaçların iyileşmeye ne oranda katkıda bulunduğu pek açık değildir. Açık olmayan bir başka şey, yine bu hastaların nöroleptiklerin yanı sıra aldıkları diğer sedatif ilaçlardan ne kadar fayda sağladıklarıdır. İlaç-merkezli bir model nöroleptiklerin psikoz ve şizofreniden mustarip olan insanlar üzerindeki etkisini daha iyi açıklamaktadır. Böyle bir model ayrıca bu tür ilaçlar kullanmanın avantaj ve dezavantajlarını, bu ilaçların psikiyatrik tedavideki yerini daha iyi değerlendirmemizi sağlayacak bir platform sunmaktadır.

7

Nöroleptikler Gerçekten Ne Yapar?

İlaç-Merkezli Yaklaşımla Yeniden Değerlendirme

İLAÇ-MERKEZLİ MODEL, hastalık-merkezli modelin aksine bir ilacın ortaya çıkardığı bütün etkilerin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayan bir çerçeve sunmaktadır. Bu bölümde nöroleptik ilaçların etkileri konusunda elde edilen araştırma bulgularından söz edeceğim. Özellikle hem kısa hem de uzun vadede zihinsel fonksiyonlar ve beyin organizasyonu üzerinde gösterdikleri etkilere yoğunlaşacağım. Bu etkileri bir hastalığa ilişkin patolojik mekanizmalar çerçevesinde yorumlamak yerine, temel etkiler ve yan etkiler ayrımı yapmadan hepsini birlikte daha genel bir çerçevede değerlendireceğim. Bu değerlendirmeleri yaptıktan sonra bu ilaçların psikoz ve şizofreni hastaları için gerçekten yararlı olup olmadığını yeniden değerlendirebiliriz.

Eski Nöroleptiklerin Kısa Vadedeki Etkileri

Eski nöroleptiklerin ve yenilerden bazılarının zihin ve davranış üzerinde gösterdikleri etkiler hafif bir Parkinson hastalığı olarak görülebilir. Nöroleptik ilaçların hepsi D_2 dopamin reseptörlerini bloke etmektedir ve bu reseptörlerin belli düzeylerde bloke edilmesinin Parkinson benzeri belirtilere yol açtığı bilinen bir gerçektir. Gözle görülür fiziksel belirtiler yalnızca bu reseptörler %80 gibi yüksek bir oranda bloke edildiğinde ortaya çıkmakla birlikte, düşük oranlar da daha hafif ve belirsiz etkilere yol açmaktadır. Nöroleptik ilaçlar terapötik etkilerini bu reseptörleri %40-60 oranında bloke ederek

göstermektedir, ki bu oranda gözlenen etki, hafif bir Parkinson tablosu olarak ortaya çıkmaktadır.

Parkinson hastalığı, kaynağı belli olmayan nedenlerle beynin bazı bölgelerinde (özellikle bazal ganglionlar adı verilen beyin yapısının bir parçası olan substantia nigra çekirdeğinde) dopamin nöronlarının adım adım yıkımıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Temelde dopamin eksikliği içeren bir durumdur ve dopamin transmitterinin önmaddesi olan L-dopa ile tedavi edilmektedir. Parkinson çoğumuzun bildiği titremenin yanı sıra genel hareketlilikte azalma, hareketlerin başlatılmasında zorlanma, hareketlerde yavaşlama, yüz ifadelerinde azalma, duygusuzluk, kayıtsızlık ve zihinsel işlevlerde yavaşlama gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Hastalığın en temel özelliklerinden biri, düşünme ve hareket etme istek ve iradesinin ortadan kalkması gibi görünmektedir. Ensefalit latarji gibi beynin bazal ganglion yapısını etkileyen diğer hastalıklar da Parkinson benzeri belirtilere yol açmaktadır. Yirminci yüzyılın başlangıcında salgın olan bu hastalığa yakalananların yaşadıkları, Oliver Sacks'in *Uyanışlar* adlı eserinde ayrıntılarıyla anlatılmıştır (Sacks 1999).

Bazal ganglionlar beyinde motor kontrolü sağlayan ekstrapiramidal sistemin bir parçasıdır. Bu sisteme "ekstrapiramidal" denmesinin nedeni, istemli hareketleri kontrol eden piramidal sinirlerden ayırt edilmesini sağlamaktır. Ekstrapiramidal sistem, öncelikle kas tonu ve postür gibi istemsiz hareketlerin kontrolünden sorumludur. Ancak bu sistemin, başta kişilik ve muhakemenin tahtı olan önbeyin olmak üzere, beynin diğer bölgeleriyle de sıkı bağlantıları bulunmaktadır. Bu bağlantılarla birlikte bazal ganglionlar "istemli motor aktiviteyi, göz hareketlerini, duygu, motivasyon, bilişsel işlevler ve sosyal davranışı kontrol etmektedir" (Wonodi, Hong ve Thaker 2005: 340). Bazal ganglionlarda sinir iletimini etkileyen her türlü durum, işlevsel olarak son derece derin ve kapsamlı sonuçlara yol açacaktır.

Nöroleptiklerin motor ve davranışsal etkileri Parkinson belirtilerine benzerlik göstermektedir. Yalnızca titreme daha az ortaya çıkmaktadır. Önde gelen psikofarmakologlardan Ross Baldessarini "nöroleptiklerin neredeyse hepsinin insan dahil test edilen hayvanların hepsinde genel hareketliliği azalttığını" söylemiştir (1985: 394). En uç durumlarda bu ilaçlar "katalepsi" denilen bir durum ortaya çıkar-

maktadır. Bu durumda hayvanlar tümüyle hareketsiz hale gelirler ve beden pozisyonları bir başkası tarafından nasıl değiştirilirse öyle kalırlar. Ancak barbitüratlar gibi sedatiflerde görülen uyuşukluk etkisi görülmez (Klawans, Jr. ve Rubovits 1972). Yine Parkinson hastalığına benzer şekilde, nöroleptikler tarafından ortaya çıkarılan Parkinson belirtileri psikolojik düzeyde daha belirsizdir. Peter Breggin bu ilaçların zihinsel etkilerini "deaktivasyon" (etkisizleştirilmişlik) sendromu olarak özetlemiş ve bu sendromun "ilgisizlik, duygusuzluk, kayıtsızlık, körelme, istemsizlik, apati ve uyuşukluk nöbetleri" gibi belirtiler içerdiğini söylemiştir (Breggin 1993b: 11-2). Aslında bu etki profili, daha önce söylediğimiz gibi nöroleptik yatıştırıcıları ilk kullanan araştırmacılar tarafından kaydedilmiştir. Bu araştırmacılar nöroleptik etki profilini "ruhsal kayıtsızlık", "psikomotor kayıtsızlık" (Deniker 1970a), "akinetik-avolüsyonel sendrom" (Flugel 1959), "iç ve dış uyaranlara tepkisizlik", "kendiliğinden hareketlerde azalma", "duygusal körelme" (Lehmann 1975) gibi ifadelerle betimlemişlerdir. ABD'de 1950'lerin bir ders kitabında, "İlaç bir hastada işe yaramışsa, bu hasta çevre uyaranlarıyla birlikte kendi semptomlarına kayıtsızlık tepkisi geliştirir," ifadesi kullanılmıştır (Noyes ve Kolb 1958: 654). Daha yakın tarihli bir kaynakta, yazar nöroleptiklerin etkisi altında nasıl "keşfetmeye yönelik davranışların azaldığını, pek çok uyarana daha seyrek, daha zayıf ve daha yavaş tepki verildiğini" yazmıştır (Baldessarini 1985: 394).

Nöroleptiklerin psikolojik etkileri bu ilaçları alan hastaların kendileri ve araştırma amacıyla alan sağlıklı insanlar tarafından da tarif edilmiştir. İngiltere'deki zihin sağlığı hayır kurumu SANE'in kurucusu olan Marjorie Wallace, genellikle psikiyatrik ilaç tedavisini savunmakla birlikte, ilk yazdığı makalelerden birinde nöroleptik alan insanların telefonla yardım istediklerinde neler yaşadıklarını ayrıntılarıyla tarif etmiştir. Wallace şizofreni hastalarının bu ilaçları hiç sevmediğini, pek çoğunun ilacın etkisi altında "kendilerini zombi gibi hissettiğini"; bir hastanın "sanki ayaklarımda cıvayla yürüyorum" dediğini; bir başkasının "düşüncelerim tümüyle boşaltılmış gibi, boşluktaymışım gibi hissediyorum" dediğini; arayanların neredeyse hepsinin dış dünyadan sanki bir duvarla ayrılmış gibi hissettiklerini, duygularının yok olduğunu, istemlerinin çöktüğünü ve hayatı tümüyle anlamsız bulduklarını" yazmıştır (Wallace 1994: 35).

1970 yılında İsrailli iki doktor bu ilaçları kendilerine uygulamış ve etkilerini son derece benzer sözcüklerle ifade etmişlerdir:

Etki her ikimizde de çok benzer ve belirgindi. 10 dakika içerisinde düşünce ve hareketlerde çok belirgin bir yavaşlamayla birlikte derin bir huzursuzluk duygusu ortaya çıktı. İki katılımcı da çalışmaya devam edemedi, 36 saatliğine izin almak zorunda kaldı. İkisi de iradelerinin, fiziksel ve ruhsal enerjilerinin kalmadığından şikâyetçiydi. Kendiliklerinden hiçbir şey yapamadılar, okuyamadılar, telefon edemediler ve ev işlerini yapamadılar. Ama bir başkası istediğinde bunları yapabildiler. Kendilerini uykulu ya da sakin hissetmediler; tam tersine her ikisi de yoğun bir anksiyeteden şikâyetçiydi (Belmaker ve Wald 1977).

Bu betimlemeler, ilginç bir biçimde deaktivasyon ve anksiyetenin birlikte bulunabileceğini vurgulamaktadır. Nöroleptiklerin tipik ve yaygın bir etkisi, fiziksel ve zihinsel bir gerginlik ve yerinde duramama biçiminde kendini gösteren akatizi durumunun ortaya çıkmasıdır. Bu etkinin nöroleptiklerin ekstrapiramidal sistem üzerinde gösterdiği etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yerinde duramama durumu daha seyrek ve hafif olarak Parkinson hastalığında da ortaya çıkmaktadır. Ancak ilaç-kaynaklı akatizinin çok daha dayanılmaz olduğu pek çok insan tarafından ifade edilmiştir. Yakın tarihli ilginç bir çalışmada David Healy ve arkadaşları 20 gönüllü üzerinde eski bir nöroleptik olan droperidol ilacını test etmişlerdir. Katılımcıların hepsi sinirlilik, gerginlik ve kavgacılığın yanı sıra fiziksel olarak yerinde duramama biçiminde ortaya çıkan şiddetli bir akatizi tablosu sergilemişlerdir. Bu etkilerle bağlantılı olarak tipik ruhsal kayıtsızlık da ortaya çıkmıştır; "bütün katılımcılarda dış dünyadan genel bir kopuş, yaptıkları şeylere karşı ilgisizlik baş göstermiştir. ... Zihinsel çabanın güçleştiği ve katılımcıların çoğunun konsantrasyonda zorlandığı gözlenmiştir. Sandviç makinesinden sandviç almak gibi görünürde kolay olan işleri bile yapmakta zorlandıkları kaydedilmiştir " (Healy ve Farquhar 1998: 115-6). Katılımcıların çoğunun uyuşuk ve uykulu hissettiği ve ilk fırsatta uykuya daldıkları gözlenmiştir. 20 katılımcıdan 19'u ilacın etkisinin nahoş olduğunu söylemiştir.

Nöroleptik ilaçların etkileri bu şekilde ifade edildiğinde, kendi iç dünyalarıyla cebelleşen şizofreni ya da psikoz hastalarına neden iyi geldikleri anlaşılabilmektedir. Bilişsel işlevlerin azalması ya da

yavaşlaması ve ruhsal kayıtsızlık, sanrı ve sabuklamaları en azından geçici olarak engellemektedir. Hastalar da bu görüşü doğrulamaktadır. Nöroleptikleri yararlı bulan hastalar, bu ilaçların hastalığı ve belirtilerini ortadan kaldırmak yerine bu belirtilerin üzerini kapatarak onları daha az hissedilir hale getirdiklerini düşünmektedirler (Mizrahi ve diğ. 2005). Deaktivasyon durumunun fiziksel boyutu da hastalarda uyarılmışlık, yerinde duramama ve saldırganlığı azaltarak işe yaramaktadır. Ancak bütün bu etkilerin bir de olumsuz yanı bulunmaktadır.

Bu "deaktivasyon hipotezi" ile tutarlı olarak, gönüllülerle yapılan çalışmalarda ilk nöroleptiklerin sağlıklı insanlarda bilişsel işlevleri bozduğu görülmüştür. Hayvan çalışmalarında ise öğrenme ve bellek işlevlerini bozdukları kaydedilmiştir. Gönüllülerle yapılan çok sayıda çalışma, bu ilaçları aldıktan sonra insanların davranışlarında eşgüdümün bozulduğunu, hareketlerin yavaşladığını, tepkilerin geciktiğini, dikkatin azaldığını, öğrenme ve bellek performanslarının düştüğünü göstermektedir (Fagan ve diğ. 1991; Heninger, Dimascio ve Klerman 1965; McClelland, Cooper ve Pilgrim 1990; Peretti ve diğ. 1997; Ramaekers ve diğ. 1999; Rammsayer ve Gallhofer 1995). Her ne kadar ortaya çıkardıkları sedasyonlar arasında küçük farklar bulunsa da, araştırmalar nöroleptiklerin hepsinin hastayı bir şekilde uyuşturduğunu ve zihinsel fonksiyonları az çok bozduğunu göstermektedir (McClelland, Cooper ve Pilgrim 1990). Öte yandan zihinsel performansta gözlenen etkilerin sedasyondan ya da fiziksel hareketlerin azalmasından kaynaklanmadığı görülmektedir. Bir çalışmada sulpridin neden olduğu zihinsel bozulmaların Parkinson kaynaklı bozulmalara benzer olduğu bulunmuştur (Mehta ve diğ. 1999). Hayvanlarla yapılan çalışmalar tutarlı olarak bu ilaçların motor aktiviteyi, öğrenme ve bellek performansını düşürdüğünü göstermektedir (Gemperle, McAllister ve Olpe 2003; Rosengarten ve Quartermain 2002; Skarsfeldt 1996). Bir önceki bölümde söylediğimiz gibi, bu ilaçların hayvanlarda koşullu kaçınma tepkisini bozduğu o kadar bellidir ki, bu etki, bir ilacın antipsikotik olup olmadığını test etmek için model olarak kullanılmaktadır!

Tüm bu bulgulara rağmen, psikiyatristler arasında bu ilaçların şizofren hastalarda bilişsel işlevleri bozmadığına inanılmaktadır. Hatta kimi yerlerde bu işlevleri geliştirdiği öne sürülmektedir. Bu

iddiaların bazıları, daha eski nöroleptiklerle ilgili olarak yapılan bilişsel performans ölçümlerine dayandırılmıştır. Buna göre, hastaların şiddetli psikotik dönemler sırasında sergiledikleri zihinsel performans, göreli olarak daha iyi hissetmeye başladıktan sonra sergiledikleri performanstan düşüktür. Fakat bu bulgu, bu tür çalışmalarda hastaların zamanla zihinsel işlevleri ölçmede kullanılan problemleri çözmeyi öğrendiklerini de gösteriyor olabilir (Fagerlund ve diğ. 2004). Yalnızca birkaç çalışmada olası bu tür etkenlerin yanı sıra yoksunluk sendromundan kaynaklanabilecek etkenler göz önünde bulundurularak ilaç alan hastalar ile almayan hastalar karşılaştırılmıştır (Weickert ve diğ. 2003). Uzun süre ilaç alan hastalarda dozun azar azar düşürüldüğü bu tür çalışmalarda, bilişsel işlevlerde düzelmeyle birlikte apati ve diğer olumsuz belirtilerin azaldığı gözlenmektedir (Kawai ve diğ. 2006; Seidman ve diğ. 2003).

Yakın zamanlara doğru eski nöroleptiklerin gerçekten bilişsel fonksiyonları bozabileceği kabul edilmeye başlamıştır (Kasper ve Resinger 2003). Öte yandan, yeni atipik nöroleptiklerin ise, tam tersine "zihinsel fonksiyonları geliştirici" etkiye sahip olduğu öne sürülmektedir. İlaç firmaları tarafından desteklenen pek çok çalışmada bu ilaçların eskilerinden daha üstün olduğu gösterilmektedir (Bilder ve diğ. 2002; Harvey ve diğ. 2005; Keefe ve diğ. 2006; Woodward ve diğ. 2005). İlaçlara verilen tepkiler gibi, iddialar da pazarlama hedefleri doğrultusunda değişmektedir. Yeni ilaçlar piyasaya sürüldükten sonra, bu ilaçların eskilerinden daha iyi olduğunu göstermek için eskilerin ne kadar kötü olduğu kabul edilmektedir. Yalnızca aradan bir süre geçtikten sonra, pazarlamayı bilimsel bulgulardan ayrıştırmak mümkün olmaktadır.

Yeni ya da "Atipik" Nöroleptiklerin Kısa Vadedeki Etkileri

Atipik nöroleptiklerin ortaya çıkardığı akut etkiler konusunda bildiklerimiz nispeten çok daha azdır. Farklı farmakolojik sınıflardan geldiklerinden, ortaya çıkardıkları etki profilleri de farklılık göstermektedir. Risperidon ve ziprasidon gibi bazıları, klinik dozlarında ortaya çıkardıkları ekstrapiramidal yan etkilerle (Parkinsonizm) tipik nöroleptiklere benzemektedir (Shirzadi ve Ghaemi 2006; Scherk,

Pajonk ve Leucht 2007). Klozapin, olanzapin ve quetiapin gibi diğerleri ise bu etkileri yalnızca yüksek dozlarda ortaya çıkarmaktadır (Rochon ve diğ. 2005). Bu ilaçlar çok sayıda nörotransmitter sistemi üzerinde etki gösterdikleri için "kirli ilaçlar" olarak bilinmektedir. Hepsi D_2 dopamin reseptörlerini belli bir dereceye kadar uyarmaktadır. Benzer ve belirgin etkilere sahip olan olanzapin ve klozapin ilaçları, özellikle serotonin, noradrenalin, histamin ve kolinerjik sistem dahil olmak üzere çok sayıda transmitter sistemini etkilemektedir. Diğerlerinden farklı olarak bu ilaçlar ayrıca metabolik bozulmalara (aşağıda ele alınmıştır) yol açma eğilimi göstermektedir.

Atipik antipsikotiklerin gönüllülerde ortaya çıkardığı etkiler konusunda resmi olarak yayımlanmış veriler bulunmamaktadır, ama internette bazı yararlı bilgilere ulaşılabilmektedir. Hastaların psikiyatrik ilaçlarla deneyimlerini anlattıkları "askapatient.com" adında bir web sitesinde olanzapin alan pek çok hastanın yorumu bulunmaktadır. Bu insanlar her ne kadar bu ilacın en azından psikotik belirtiler, mani, anksiyete, intihar düşünceleri ve takıntılar gibi sorunları bastırmada yararlı olduğunu söyleseler de, pek çoğu bu ilacın etkisi altında normal bir yaşam sürmenin olanaksız olduğunu düşünmektedir. Çoğu iştahlarının arttığını, takıntılı bir biçimde yemeye başladıklarını ve özellikle kilo aldıran yiyecekleri aradıklarını söylemektedir. Pek çoğu olanzapin aldıktan sonra "uçmuş" gibi, "zombi" gibi ya da "akşamdan kalma" gibi hissettiklerini yazmaktadır. Örneğin biri, "Geceleri 14 saat uyuyordum, gündüz uyandığımda ise o kadar akşamdan kalma hissediyordum ki, bırakın işimi yapmayı, giyinmek ve markete gitmek için bile kendimi toparlayamıyordum," diye yazmıştır. Yine pek çoğu ilacı aldıktan sonra duygularının nasıl yok olduğunu "duygusal olarak boş", "robot gibi", "uyuşmuş" tabirleriyle ifade etmektedir.

Uyuşturucu kullananlar da benzer şeyler söylemektedir. Birkaç kişinin olanzapin ve quetiapin ilaçlarını diazem (Valium) gibi benzodiazepinlere benzetmesi, bu ilaçların ortaya çıkardığı yoğun sedasyon etkisinden kaynaklanmaktadır. Ama benzodiazepinlerin aksine, hiçbiri bu ilaçları keyif verici bulmamıştır. Bir katılımcı olanzapini bıraktıktan sonra uzun süre uykusuzluk yaşadığını söylemiş ve bu etkiyi benzodiazepinlerin yoksunluk belirtilerine benzetmiştir (Sixseal.com 2007).

Atipik antipsikotiklerin bilişsel etkilerini araştıran çalışmalar, genellikle bunları daha eski nöroleptiklerle karşılaştıran ve yeniler lehine sonuç veren çalışmalardan oluşmaktadır (Scherer ve diğ. 2004). Atipik nöroleptiklerin plasebo ile karşılaştırıldığı bazı gönüllü çalışmaları bu ilaçların çok hafif bilişsel bozulmalara neden olduğunu göstermektedir (Legangneux ve diğ. 2000; Rosenzweig ve diğ. 2002). Ama diğer bazıları bu ilaçların tıpkı eski nöroleptikler gibi motor performansı, dikkat işlevlerini ve öğrenme yetilerini bozduğunu göstermektedir (King 1994; McClelland, Cooper ve Pilgrim 1990). Endüstriyle bağlantısı olmayan yakın tarihli bir çalışma, risperidonun ilk psikoz dönemi geçiren hastalarda çalışan belleği kötü etkilediğini göstermiştir. Bu hastalar ilaç öncesi sağlıklı insanlara kıyasla çalışan bellek işlevlerinde daha kötü bir performans sergilemişlerdir, ancak bu fark ilaçtan sonra daha da büyümüş ve bir yıllık izleme dönemi boyunca devam etmiştir (Reilly ve diğ. 2006). Bu bulgu, aynı zamanda uzun süre ilaç alan psikiyatrik hastalarda gözlenen bellek bozulmalarını (Lee ve Park 2005) en azından kısmen açıklayabilmektedir.

Hayvanlarla yapılan çok sayıda deney, atipik nöroleptiklerin de öğrenme ve bellek işlevlerini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır (Levin ve Christopher 2006; Rosengarten ve Quartermain 2002; Skarsfeldt 1996; Terry, Jr. ve diğ. 2002). Örneğin tipik ve atipik nöroleptiklerden olanzapin, klozapin, risperidon, quetiapin ve haloperidolün test edildiği bir çalışmada, bütün bu ilaçların sıçanlarda ödül arama davranışını azalttığı gösterilmiştir ve bu etkinin, insanlarda kayıtsızlık ve ilgisizlik etkisine paralel olduğu düşünülmüştür (Varvel ve diğ. 2002).

Sonuç olarak, atipik antipsikotiklerin etkilerini betimlemek daha zor görünmektedir. Bazıları daha eski nöroleptiklere benzerlik göstermekle birlikte, ekstrapiramidal sistem üzerinde gösterdikleri etkiler bakımından düşük dozlarında daha az problem yaratmaktadır. Olanzapin ve klozapin gibi diğer bazıları aşırı sedasyon ve uykuya neden olmakla kalmayıp, sonucunda obezite ve diabete yol açan iştah artışı gibi metabolik bozulmalara neden olmaktadır. Bu yönleriyle benzodiazepinlere benzemektedirler. Eski nöroleptiklerin tipik etkisi olan "ruhsal kayıtsızlık" etkisinin, yeni kuşak nöroleptiklerin hepsi tarafından ortaya çıkarılıp çıkarılmadığı henüz bel-

li değildir. Başlangıç çalışmaları bunun mümkün olduğunu göstermekle birlikte, bu etkinin sedasyon etkisinden kaynaklanma olasılığının araştırılması gerekmektedir.

Uzun Vadedeki Etkileri – Nöroleptikler Beyin Hasarına Yol Açar mı?

Nöroleptik alan insanların çoğu bu ilaçları uzun bir süre kullanmakla birlikte, bu ilaçların akut etkileri uzun bir süre değişmeden devam eder mi, yoksa bu etkilere karşı afyon ve benzodiazepin benzeri uyuşturucu maddelerde olduğu gibi tolerans mı gelişir sorusu tümüyle gözardı edilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada psikozun hayvan modeli üzerinde haloperidol ve olanzapinin uzun vadedeki etkileri araştırılmıştır. Her iki ilacın stimülan kaynaklı hiperaktivite ve koşullu kaçınma tepkisi üzerinde gösterdiği etkilerin giderek azaldığı gözlenmiştir. İlaçların dozunu yükseltmek, gösterdikleri etkiyi geçici olarak yeniden canlandırmıştır (Samaha ve diğ. 2007). Bu azalmanın temelinde yatan olası bir mekanizma olarak, hayvanların beyninde D_2 reseptörlerinin hem yoğunluğunun hem de duyarlılığının arttığı gözlenmiştir. Bir başka deyişle, nöroleptik ilaçların uzun süre kullanımı, organizmada telafi edici tepkilerin gelişmesiyle birlikte, bu ilaçların dopamin reseptörlerini bloke etme etkilerinin ve dolayısıyla klinik etkilerinin giderek azalıp kaybolmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu bulgulara benzer biçimde, uzun süreli nöroleptik kullanımının beynin yapısı ve fonksiyonu üzerinde kalıcı hasarlara yol açtığını gösteren pek çok delil bulunmaktadır.

Beyin İzleme Çalışmaları

Psikiyatrik ilaçlara muhalif olan Peter Breggin gibi psikiyatristler uzun zamandır nöroleptiklerin beyin hasarına yol açtığını söylemektedir (Breggin 1993b, 1997). Breggin şizofreni hastalarının beyin hacimlerinde gözlenen küçülmenin ilaç kullanımından kaynaklandığını söyleyerek, bu küçülmenin şizofrenin doğal seyrinden kaynaklandığını iddia eden resmi söyleme karşı gelmektedir. Yakın tarihli iki çalışma da Breggin'in görüşlerini doğrulamaktadır. İlk psikoz belirtileri gösteren hastalarla yapılan en geniş katılımlı beyin izleme çalışmasının sonuçları 2005 yılında *American Journal of Psy-*

chiatry'de yayımlanmıştır. Çalışma, atipik nöroleptiklerden olanzapin (Zyprexa) ilacının üreticisi Eli Lilly firması tarafından desteklenmiştir. Olanzapin ile eski nöroleptiklerden haloperidolün karşılaştırıldığı çalışmaya 161 hasta katılmıştır (Lieberman ve diğ. 2005 b). Hastalar olanzapin ve haloperidol grubu olarak rasgele ikiye ayrılmış ve bu gruplar hem kendi aralarında hem de 53 kişilik bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hem çalışmanın başında hem de çalışma boyunca düzenli aralıklarla katılımcıların beyinlerinden MR görüntüleri alınmıştır. Daha 12 hafta bile geçmeden, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında haloperidol grubunda bulunanların beyinlerinde gri maddenin (sinir hücresi gövdeleri) anlamlı ölçüde (p = .005) azaldığı gözlenmiştir. İki grup arasında gözlenen bu fark bir yıldan sonra daha da büyümüştür (p = .003). Sonuçlar bir yıl sonra olanzapin grubunda bulunanların beyinlerinde de, frontal, paryetal ve oksipital bölgelerde gri maddenin anlamlı ölçüde azaldığını (p = .003) göstermiştir. Olanzapin grubunda bir yıldan sonra ayrıca kaudat çekirdeğinde hem kontrol grubuna göre (p = .003) hem de haloperidol grubuna göre (p = .02) hacmin küçüldüğü gözlenmiştir.

Bu bulguların yer aldığı makalenin metni, elbette sponsorların çıkarları doğrultusunda olanzapin lehine farklar üzerinde durmuştur. Yazarlar beyindeki küçülmenin ilaçlardan kaynaklanma olasılığına kısaca değinmekle birlikte, esasen olanzapin ilacının şizofreniyle bağlantılı bu küçülmeyi, nasıl haloperidol ilacından daha etkili önlediğini göstermekle meşgul olmuştur!

Öte yandan sözünü ettiğimiz diğer çalışma bu etkinin gerçekten ilaç kullanımından kaynaklandığını doğrulamaktadır. Londra Psikiyatri Enstitüsü'nden bir grup araştırmacı tarafından yapılan bu çalışmada, ilk kez psikoz belirtileri gösteren hastalarda 8-9 haftalık nöroleptik kullanımının etkisi araştırılmıştır (Dazzan ve diğ. 2005). Psikoza girip de ilaç almayan bir grupla karşılaştırıldıklarında, tipik nöroleptik alan hastaların beyinlerinde birkaç bölgede gri madde hacmi daha küçük, bazal ganglionlar ise daha büyük bulunmuştur. Üstelik her iki etki ile kullanılan ilacın dozu arasında anlamlı bir korelasyon olduğu anlaşılmıştır. Korelasyon, tıbbi çalışmalarda geleneksel olarak nedensellik için güçlü bir delil olarak kabul edilir. Atipik antipsikotik ilaçların kullanımı yalnızca beynin talamus[1] bölgesinde gerçekleşen büyüme ile ilişkili bulunmuştur. İlacın kullanıldı-

ğı 9 haftalık süre, belki olası diğer etkilerin ayırt edilebilmesi için yetersiz kalmıştır. Ayrıca kontrol grubunda daha önce ilaç almamış katılımcı sayısının az olması da bulguları sınırlandırmış olabilir.

Şizofren hastalarda gözlenen beyin atrofisinin geleneksel olarak şizofreni hastalığının doğal seyrinden kaynaklandığı düşünülmekle kalmayıp, bu etki, şizofreninin nörodejenerasyona yol açan bir beyin hastalığı olduğunu gösteren güçlü bir delil olarak görülmektedir. Beyin yapısının incelendiği çalışmalarda katılımcıların çoğunluğunun daha önce uzun süre nöroleptik ya da farklı bir ilaç tedavisi görmüş insanlardan oluşmasına karşın, beyinde gözlenen değişimlerin ilaç tedavisinden kaynaklanabileceği söz konusu bile edilmemektedir. Örneğin 2005 yılında *British Journal of Psychiatry*'de yayımlanan bir çalışmada uzun süredir şizofreniden mustarip olan hastalarla aynı yaştaki sağlıklı insanlar karşılaştırılmış ve şizofrenlerin beyinlerinde hem gri madde hem de beyaz maddede (sinir lifleri) eksilmeler kaydedilmiştir. Bu etki önbeyin, beyincik, temporal korteks, bazal ganglionlar ve talamus gibi beynin pek çok bölgesinde gözlenmiştir (McDonald ve diğ. 2005). Öte yandan bipolar bozukluk tanısı koyulmuş hastalarda beynin yalnızca beyaz maddesinin etkilendiği kaydedilmiştir. Bu çalışmaya katılan hastaların hepsinin uzun süredir antipsikotik tedavisi görüyor olmalarına karşın, gri maddede gözlenen etkinin bu ilaçlardan kaynaklanma olasılığından söz edilmemiştir. Beyin hacmi ile ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi tespit etmek basit bir işlem gerektirmekle birlikte, istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. İlaçlardan yalnızca bir yerde, beynin beyaz maddesinde gözlenen eksilmelerin olası bir nedeni olarak söz edilmiştir. Neden gri madde değil de beyaz madde? Hiçbir neden ileri sürülmemiştir. Doğrusu ben de bir tek mantıklı neden düşünemiyorum.

Beyinde gözlenen etkilerin nöroleptik ilaçlardan kaynaklanma olasılığı konusunda sergilenen vurdumduymazlığa karşın, bazı çalışmalar ilaçların etkisini en azından bir parça kontrol edebilmek amacıyla katılımcı olarak ilk kez psikoz ya da şizofreni belirtileri gösteren hastaları almıştır. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde örnek-

1. Talamus beynin ön kısmında bulunan, uyarılma ve hareket etmede rol alan, beynin farklı bölgelerinin iletişimini sağlayan bir gri madde kitlesidir.

lem tümüyle daha önce hiç ilaç almamış insanlarla sınırlandırılmamıştır. Yalnızca ilaç kullanımı olası bir başka etken olarak istatistik analizlere dahil edilmiş ve her birinde nöroleptik kullanımı ile gri maddenin hacmi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (Cahn ve diğ. 2002; DeLisi ve diğ. 1991; Gur ve diğ. 1998). İlk kez hastalık belirtisi gösteren katılımcılarla sağlıklı insanların beyinlerinden alınan MR görüntülerinin karşılaştırıldığı çalışmaları tarayan bir makalede, gri maddenin hastalarda daha küçük, boşlukların ise daha büyük olduğu belirtilmekle birlikte, bu farkın "MRI yöntemiyle ancak fark edilebilecek kadar" küçük olduğu vurgulanmıştır (Steen ve diğ. 2006: 510). Makalenin sonuç ve tartışma kısmında bu farkın nöroleptik ilaç kullanımından kaynaklanabileceğine değinilmiştir; ancak herkesin ilk bakışta görebileceği özet kısmında, makale, şizofreninin nörodejeneratif bir beyin hastalığı olduğunu gösteren bir çalışma olarak sunulmuştur. Daha da ilginci, bu çalışma bir meta-analiz çalışması olmasına rağmen, Lilly tarafından desteklenen ve daha önce sözünü ettiğimiz ilk dönem hastalarında beyin hacminin ölçüldüğü çalışmadan söz etmemiştir, hem de Lilly çalışmasının ilk yazarı, söz konusu meta-analiz çalışmasının yazarlarından biri olduğu halde. Bu Lilly çalışmasından söz eden bir başka tarama çalışması, bunu yalnızca atipik nöroleptiklerin geleneksel antipsikotiklerden daha üstün olduğunu vurgulamak için yapmıştır (Scherk ve Falkai 2006). Bu bulgulardan, psikiyatrik topluluğun bazen kendileri tarafından yayımlanan bulguları bile kabullenmekte zorlandığı anlaşılmaktadır. Çünkü bu bulgular yalnızca nöroleptik ilaçlar hakkında kötü sonuçlar doğurmakla kalmayıp, psikiyatriyi ayakta tutan en temel direklerden biri olarak şizofreninin bir beyin hastalığı olduğu fikrini zayıflatmaktadır.

Tardif Diskinezi

Birinci kuşak nöroleptiklerin en belirgin zararlı etkilerinden biri, tardif diskinezi olarak bilinen durumdur. Tardif diskinezi, özellikle ağız, dil ve yanak bölgelerinde çiğneme hareketine benzer, istemsiz ritmik hareketlerdir. Kol ve bacaklarda görüldüğü durumlar da vardır. Bu hareketler ilaç alımından hemen sonra değil, genellikle bu ilaçları uzun süre kullandıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Öte yandan bazı araştırmacıların da söylediği gibi, tardif diskinezi yalnızca

anormal istemsiz hareketlerle sınırlı değildir. Aynı zamanda bazı bilişsel ve hatta davranışsal bozukluklarla ortaya çıkmaktadır (Breggin 1993a; Cohen ve Cohen 1993; Waddington ve diğ. 1993). 1993 yılında yayımlanan bir tarama makalesinde tardif diskinezi belirtileri gösteren hastalarla göstermeyen hastaların bilişsel fonksiyonlarının karşılaştırıldığı 29 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalardan 23'ünde tardif diskinezi belirtileri gösteren hastalarda daha fazla bilişsel işlev bozukluğu olduğu saptanmıştır. Katılımcıların yaşı, antikolinerjik[2] ilaç alıp almadıkları ve olası diğer bazı etkenlerin kontrol edildiği çalışmalarda bile bu fark belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmaların her birinde farklı testler kullanıldığı için kaydedilen bilişsel bozukluklar da çeşitlilik göstermektedir. Örneğin birkaçında bellek bozuklukları gözlenmiştir. Bazılarında çalışan bellekte ve düşüncelerin düzene koyulması gibi yönetici işlevlerde bozulmalar gözlenmiştir. Araştırmacılar bu etkileri, önbeyinde meydana gelmiş olası hasarlarla ilişkilendirmiştir. Daha yakın tarihli bir başka çalışmada tardif diskinezi gösteren hastaların zihinsel fonksiyonlarında diğer hastalardan daha fazla yavaşlama gözlenmiştir (Eberhard, Lindstrom ve Levander 2006). Tardif diskinezi ile bilişsel bozukluklar arasındaki bağlantı ayrıca depresyon ve zekâ geriliği gibi diğer hasta gruplarında da gösterilmiştir (Wolf, Ryan ve Mosnaim 1983; Youssef ve Waddington 1988).

Bu bulguların yaygın olarak bilinen yorumuna göre beyinleri zaten hasarlı olan hastalar tardif diskinezi geliştirmeye daha fazla yatkınlık göstermektedir. Bu varsayım akla yatkın görünmekle birlikte, daha göze çarpan bir olasılık, en azından psikiyatri literatüründe görmezden gelinmiştir. Bu olasılığa göre uzun süreli ilaç kullanımı genel bir beyin hasarına yol açmakta ve bu hasarın sonucu olarak yalnızca anormal istemsiz hareketler değil, aynı zamanda farklı zihinsel işlev bozuklukları da ortaya çıkmaktadır. Bu iki farklı yorum, boylamsal çalışmalarda karşılaştırmalı olarak sınanabilmektedir. Bildiğim kadarıyla bu amaçla şimdiye kadar dört çalışma yapılmıştır. Bunlardan ikisinde tardif diskinezi geliştiren hastalar

2. Antikolinerjik ilaçlar, nöroleptik alan insanlarda ortaya çıkan ekstrapiramidal etkilerin giderilmesi için yazılan ilaçlardır ve bilişsel işlev bozukluklarına yol açtıkları düşünülmektedir.

geliştirmeyenlere oranla başlangıçta daha fazla bilişsel işlev bozukluğu sergilemiştir (Struve ve Willner 1983; Wegner ve diğ. 1985). Öte yandan diğer ikisinde (bunlardan daha yakın tarihli olanında çok daha büyük bir örneklem kullanılmıştır) hastaların başlangıçta sergiledikleri zihinsel performans ile daha sonra tardif diskinezi geliştirmeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Jeste ve diğ. 1995; Waddington, Youssef ve Kinsella 1990). Tardif diskinezi geliştiren hastalarda belirtilerin her aşamada izlendiği tek bir çalışmada, bilişsel işlev bozuklukları ile istemsiz hareketlerin aynı zaman diliminde belirginleştikleri gözlenmiştir (Waddington, Youssef ve Kinsella 1990). Ayrıca istemsiz anormal hareketler nöroleptik kullanmanın sonucu olarak gelişen beyin hasarının en son ortaya çıkan belirtileri gibi görünmektedir. Bu doğruysa, tardif diskinezi geliştiren insanlarda önce hafif bilişsel işlev bozuklukları gözlenmeli, istemsiz hareketler ortaya çıkmaya başladığındaysa bu bozukluklar en yüksek düzeyde gözlenmelidir. Bu olumsallık kuramını dolaylı olarak destekleyen bir çalışmada üç grup şizofren karşılaştırılmıştır. Birinci grubu tardif diskinezi gösteren şizofrenler, ikincisini tardif diskinezi göstermeyen ama ilaç tedavisi görenler, üçüncüsünü ise kontrol grubu olarak tardif diskinezi göstermeyen ve ilaç almayan şizofrenler oluşturmuştur (Tegler ve diğ. 1988). Bilişsel işlev bozuklukları bu gruplardan birincisinde en yüksek düzeyde, ikincisinde orta düzeyde, kontrol grubunda ise en düşük düzeyde çıkmıştır.

Bazı araştırmacılar tardif diskinezinin bir de davranışsal yönü olduğunu öne sürmüş ve buna "tardif dismenti" (*tardive dysmentia*) adını vermişlerdir (Myslobodsky 1993; Wilson ve diğ. 1983). Wilson ve meslektaşları (1983) tardif dismentiyi "duygudurum değişkenliği, yüksek sesle konuşma ve araştırmacıya uygunsuz ölçüde yaklaşma" gibi belirtilerle tarif etmiştir (s. 18). Myslobodsky ise (1993) aşırı duygusallık, tepkisellik, çevresel uyarıcılara aşırı duyarlılık ve anormal istemsiz davranışların farkında olmama gibi belirtilerden söz etmiştir. Bunlara ek olarak gerginlik, saldırganlık ve genel olarak coşkulu bir ruh halinden de bahsetmiştir. Bu araştırmacılar tardif diskinezinin belli bir beyin hasarının sonucu olarak ortaya çıktığını savunmuş ve bu sendrom ile özellikle frontal ve prefrontal bölgelerde görülen hasarlar sonucunda ortaya çıkan davranışsal sendromlar arasındaki benzerliklere işaret etmişlerdir. Bazı kaynak-

larda anozognazi olarak adlandırılan, anormal hareketlerin farkında olmama durumu, özellikle parietal lobda gerçekleşen inmelerden sonra görülen inkâr sendromuna ve nörosifilis ve Korsakoff gibi daha genel beyin hasarlarının sonuçlarına benzetilmektedir.

Günümüzde uzun süre nöroleptik ilaç kullanmanın tardif diskineziye neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Başka nedenlerinin de olup olmadığı konusunda araştırmacılar arasında görüş ayrılığı bulunmakla birlikte, bu sendrom ile nöroleptik ilaçlar arasındaki bağlantı konusunda hiçbir araştırmacının kuşkusu bulunmamaktadır. Tardif diskineziye yol açan nöral mekanizmalar tam olarak henüz bilinmemektedir. Uzun bir süre D_2 reseptörlerinin aşırı duyarlılaşmasından söz edilmiştir, ancak bu sendromu gösterenler ile göstermeyenler arasında D_2 reseptörleri bakımından herhangi bir fark henüz kaydedilememiştir (Andersson ve diğ. 1990; Crow ve diğ. 1982). Beyinde yapısal değişimleri araştıran çalışmalar yine tutarsız bulgularla sonuçlanmıştır (Wonodi, Hong ve Thaker 2005). Daha yakın zamanda ortaya atılan bir hipoteze göre nöroleptikler serbest radikaller yoluyla hücre ölümlerine neden olmaktadır (Lohr, Kuczenski ve Niculescu 2003). Nedeni ne olursa olsun, beyinden kaynaklanan ve istemsiz hareketlere yol açan bir sendromun, beynin diğer fonksiyonlarını da etkilemeyeceğini düşünmek neredeyse olanaksızdır.

Tardif diskineziye bağlı olarak ortaya çıkan hareket bozukluklarının ne sıklıkta görüldüğü konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, çalışmaların çoğunda uzun süre nöroleptik kullananlar arasında %20 ile 40 arasında bir orandan söz edilmektedir. Ayrıca, bu oranın yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Amerikan Psikiyatri Birliği 1980). Geniş kapsamlı bir çalışmada orta yaşlı ve yaşlı hastaların %60'ının üç yıl içerisinde tardif diskinezi geliştirdiği gözlenmiştir (Jeste ve diğ. 1995). Nöroleptik ilaçların daha düşük dozlarının kullanıldığı bir başka çalışmada bu oran %53 olarak bulunmuştur (Woerner ve diğ. 1998).

Bazı yayınlarda atipik ilaçların daha az oranda tardif diskineziye neden oldukları, hatta hiç olmadıkları iddia edilmektedir. Ancak eski ilaçlara oranla tardif diskineziye daha az neden olsalar da, bu ilaçların da zaman zaman bu sendroma ve yüksek dozlarda kullanıldıklarında Parkinson belirtilerine yol açtıkları bilinmektedir (Roc-

hon ve diğ. 2005). Ne oranda tardif diskineziye yol açtıklarını tespit etmek için henüz çok erken gibi görünmektedir. İlaç firmaları tarafından desteklenen çalışmalar elbette düşük oranlardan bahsetmektedir. Örneğin bunlardan birinde, bir yıllık risperidon kullanımından sonra katılımcıların %1'inde tardif diskinezi görüldüğü rapor edilmiştir (Gharabawi ve diğ. 2005). New York'ta dışarıdan tedavi gören gazilerle yapılan bir diğer çalışmada bir ya da iki yıl risperidon tedavisinden sonra %3, olanzapin tedavisinden sonra ise %5 oranında tardif diskinezi gözlenmiştir (Schwartz ve diğ. 2002). Hastaneye alındıklarında diskineziye yatkınlık gösterdikleri kaydedilen hastalardan eski ilaçlarla tedavi görenlerin %45'inin, yeni atipik ilaçlarla tedavi görenlerin ise %24'ünün altı ay içerisinde tardif diskinezinin bütün belirtilerini gösterdikleri bulunmuştur (Dolder ve Jeste 2003). Bu çalışmalara katılan hastaların çoğu daha önceden eski ilaçlarla tedavi görmüş insanlardır ve bu yüzden gözlenen etkinin bu eski ilaçlardan kaynaklandığı iddia edilebilir. Ancak, eski ilaçlarla hiç tanışmamış hastalarda bile benzer etkilerin gözlenmesi, yeni ilaçların da bu sendroma yol açtığını göstermektedir (Bhanji ve Margolese 2004; Margolese ve diğ. 2005).

Şizofrenlerde Bilişsel İşlev Bozuklukları

Uzun süre hastanede yatan şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklar gözlendiği bilinen bir gerçektir. Psikoz ya da şizofreni başlangıcı gösterenlerin diğer insanlardan farklı zihinsel özellikler sergilediği de bilinmektedir. Şizofrenlerde bilişsel bozuklukları araştıran sayısız çalışma bulunmakla birlikte sonuçlar bir miktar kafa karıştırıcı görünmektedir. Akut psikoz gösteren, daha önce ilaç almamış insanlarda, dikkat bozukluklarının yanı sıra bazı öğrenme ve bellek bozuklukları gözlenmektedir (Hill ve diğ. 2004; Saykin ve diğ. 1994). Dikkat bozukluklarının diğer belirtilerle birlikte ortaya çıktığı ve bu belirtilerle birlikte azaldığı görülmektedir (Elvevag ve Goldberg 2000). Ek olarak, düşük zekâ düzeyinin, psikoz ya da şizofreni nöbetlerinin yeniden görülme olasılığıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur (Bilder ve diğ. 2006; David ve diğ. 1997; Reichenberg ve diğ. 2005). Bazı durumlarda psikoz geliştiren insanların belirtiler başlamadan hemen önce zekâ performanslarında gerilemeler

gözlendiği kaydedilmektedir (Bilder ve diğ. 2006; Reichenberg ve diğ. 2005). Zekânın hangi yönünün daha fazla etkilendiği ise pek açık değildir. Örneğin bir çalışmada psikozun yeniden görülme olasılığı yalnızca sözel zekâda gerileme ile bağlantılı bulunmuş, zekânın diğer yönleriyle bağlantılı bulunmamıştır (David ve diğ. 1997). Ancak bir diğerinde, şizofrenik bir bozukluk göstermeye yatkınlık tam tersine sözel olmayan muhakeme yetilerinde gerilemelerle bağlantılı bulunmuştur (Reichenberg ve diğ. 2006).

Görüldüğü gibi sonuçlar pek açık değildir. Ancak pek çok psikiyatrist, şizofreni hastalığının temelde "bilişsel işlev bozukluklarıyla sonuçlanan bir sinir gelişimi bozukluğu" olduğu konusunda hemfikirdir (Bilder ve diğ. 2006). Bununla birlikte, aynı bulgular konusunda tümüyle farklı yorumlar bulunmaktadır. Örneğin, bilişsel gerilemeler psikoz deneyimlerinin ilk psikolojik dışavurumları olabilir. Yeni başlayan bir psikozun içsel deneyimlerini ilk kez yaşıyor olmak muhtemelen insanın bazı zihinsel işlevlerinde aksamalara yol açacaktır. Bir diğer açıklamaya göre ise, muhakeme ve iletişim yetilerinde gözlenen eksiklikler bizzat psikozun başlama olasılığını yükseltmektedir. Sonuç olarak bunlardan hangisinin doğru olduğuna karar vermek, elimizdeki bulgularla kolay görünmemektedir.

Tüm bu çalışmalarda uzun süreli ilaç kullanımından kaynaklanabilecek potansiyel etkileri kontrol etmek için pek az girişimde bulunulmuştur. Daha önce ilaç tedavisi görmemiş hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular farklı yorumlara açıktır. Nöroleptikler sağlıklı insanlarda bilişsel işlevlerde bozulmalara neden olduğuna göre, aynı türden etkileri hastalar üzerinde göstermediklerine inanmak zor görünmektedir. Psikoz dönemini ilaç tedavisi görerek geçirenlerin ilaç tedavisi görmeden ya da uzun süre ilaç almadan geçirenlerle karşılaştırıldığı bir çalışma henüz yapılmamıştır. İlaçların psikiyatrik hastaların bilişsel işlevleri üzerinde gösterdiği gerçek etkiler yalnızca bu şekilde, akut psikozun kendisinden kaynaklanan etkiler kontrol edildikten sonra tespit edilebilir.

Günümüz teknolojisiyle yapılan MRI çalışmaları, hem eski hem de yeni nöroleptiklerin bir yıl içerisinde beyinde atropiye neden olduğunu açık bir biçimde göstermektedir. Daha da önemlisi, bu ilaçların uzun süre kullanımının biraz önce sözünü ettiğimiz tardif diskinezi gibi bir sendroma neden olduğu artık bilinmektedir. Bu send-

rom, nispeten önemsiz gibi görünen titremelerle birlikte, beyin hasarından kaynaklandığı belli olan çeşitli bilişsel ve davranışsal işlev bozukluklarıyla ortaya çıkmaktadır. Bu bulgulardan çıkarılacak sonuç ortadadır: Nöroleptiklerin uzun süre kullanımı beyin hasarlarına yol açmaktadır. İlaç kullananlarda görülen tardif diskinezi vakalarından bazılarının ömür boyu sürmesi, bu hasarların da kalıcı olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, tüm bu araştırmalar, Peter Breggin gibi yıllardır sesini duyuramayan psikiyatristlerin de söylediği gibi, ortada tedavi kaynaklı bir beyin hasarı epidemisi olduğuna işaret etmektedir!

Nöroleptik Kullanımına İlaç-Merkezli Yaklaşım

Nöroleptik ilaçların psikotik semptomların şiddetini azalttığına inanmamız için yeterli neden bulunmaktadır. Ancak bu ilaçların hastalar ve gönüllüler üzerindeki etkisi, bu etkinin duygusal tepkilerin yanı sıra fiziksel ve zihinsel aktivitelerde meydana gelen genel bir azalma ve baskılamadan kaynaklandığını düşündürmektedir. Breggin (1993b) bu genel etkiyi daha önce "deaktivasyon" olarak adlandırmıştır. Düşük dozlarda bu ilaçların, hastayı rahatsız edecek veya işlevselliği engelleyecek boyutlarda genel bir deaktivasyona neden olmadan, yalnızca psikotik düşünceleri bastırıyor olması akla yatkın görünmektedir. Ama öte yandan, pek çok hasta bu ilaçların etkilerini psikoz belirtilerinin kendisinden daha rahatsız edici bulmaktadır. Bu ilaçlarla yaşadığı deneyimleri *British Medical Journal*'a anlatan Peter Wescott, uzun süre nöroleptik kullanmanın psikozun yeniden ortaya çıkmasını önlemede yardımcı olduğunu söylemiş, fakat dokunaklı satırlarında ayrıca şunları yazmıştır: "Kişiliğim o kadar bastırılıp boğuldu ki delilik nöbetlerime rağmen ilaç öncesi günlerimin duygusal zenginliğini, bugünkü uyuşturulmuş lahana halime tercih ederim. ... Sanırım, deliliğimin tedavisini kendi ruhumla ödedim" (Wescott 1979). Davranışları ciddi boyutlarda antisosyal ya da kriminal olmadığı sürece, insanlar kendi akıl hastalıklarını mı yoksa ilaçların etkilerini mi daha katlanılır bulduklarına kendileri karar vermelidir. İlaçların etkisine ilişkin hastalık-merkezli yaklaşımı öne sürerek, hastaların işte bu tercih haklarını ellerinden almaktayız.

Nöroleptik ilaçların ortaya çıkardığı genel etkiler son derece derin ve belirgin olduğundan, bu ilaçlar hastalık-merkezli yaklaşım doğrultusunda yapılan klinik çalışmalarda her türlü psikiyatrik bozukluk için etkili bulunmaktadır. Bu türden çalışmalar nöroleptiklerin depresyon, takıntı-zorlantı bozukluğu, anksiyete ve bunama, öğrenme ve kişilik bozukluklarına bağlı davranış bozuklukları üzerinde iyileştirici etkiler gösterdiğine işaret etmektedir. Genel uyuşturucu etkilerin bu koşulların hangilerinde gerçekten işe yaradığı ise, elbette yaşanan deneyimin doğasına ve bu deneyimin insanların yaşamlarını nasıl etkilediğine bağlı olarak değişmektedir. Eğer problem saplantılı düşünceler ise, nöroleptiklerin zihinsel aktivitelerde azalma ve kayıtsızlık etkisi yararlı olacaktır. Aşırı uyarılmışlık ya da tepkisellik söz konusu ise, fiziksel olarak uyuşturucu etkileri yararlı olacaktır. Ama öte yandan, bu etkiler depresyon gibi durumlarda hastanın iyileşmesi için gerekli olan uyum sürecini zorlaştırabilmektedir.

Nöroleptikler beyinde ortaya çıkardıkları etkilerin yanı sıra başka potansiyel tehlikelere de yol açabilmektedir. Hemen hepsi, kondüksiyon bozuklukları ve aritmi gibi kalbe zararlı etkilere yol açmaktadır. Olanzapin ve klozapin metabolizmayı bozarak, "metabolizmik sendrom" denen bir duruma yol açmaktadır. Yakın bir geçmişte tanımlanmış olan bu sendrom, obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi (kanda yağ oranı ve kolesterol dengesizlikleri) gibi belirtiler içermektedir (Shirzadi ve Ghaemi 2006). Bu sendromun kaynağında insüline gösterilen direnç olduğu düşünülmektedir. Tüm bu etkiler elbette kalp hastalıkları ve inme gibi diğer kardiyovasküler risklerin artmasıyla sonuçlanmaktadır. Pek çok çalışma bu ilaçların anlamlı ölçülerde kilo almaya neden olduğunu göstermektedir. Yakın tarihli iki çalışmaya katılanlar olanzapin almaya başladıktan sonra ortalama ayda 1 kilo almışlardır (Lieberman ve diğ. 2005a; McGlashan ve diğ. 2006). Her ne kadar çoktandır pskiyatrik hastalığı olanlar yeterince egzersiz yapmadıkları ve diyetlerine dikkat etmedikleri için normalden daha yüksek oranda diyabetik olsalar da, klozapin ve olanzapin diyabet riskini daha fazla, hatta eski kuşak nöroleptiklerden de fazla artırmaktadır (Sernyak ve diğ. 2002). Elde edilen veriler, bu etkinin kilo alımından bağımsız olarak glikoz regülasyonunda bozulmalardan kaynaklandığına işaret etmektedir

(Newcomer ve diğ. 2002). Uzun süreli olanzapin kullanımının diğer nöroleptiklerle karşılaştırıldığı bağımsız ve kapsamlı bir çalışmada, olanzapinin kan şeker oranında daha fazla artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lieberman ve diğ. 2005a). Bu ilaçların kullanımından kaynaklanan metabolik etkiler ne seyrek ne de istisnadır. Bir yıllık klozapin kullanımı, bir klinik çalışmada hastaların %58'inde normal beden ağırlığının %10'undan fazla olmak üzere anlamlı ölçülerde kilo alımına yol açmıştır (Sussman 2002). Olanzapin tedavisi görenlerin %30-40'ında 18 ay içerisinde %7 ya da daha fazla kilo alımına rastlanmıştır (Lieberman ve diğ. 2005a; Nemeroff 1997). Tüm bu bulgular, metabolik etkilerin bu ilaçların genel etkilerinin ayrılmaz bir yönü olduğuna işaret etmektedir.

New York Times'a sızdırılan şirket dokümanlarından anlaşıldığı kadarıyla olanzapin (Zyprexa) ilacını piyasaya süren Eli Lilly bu etkileri doktor ve hastalara anlatırken fazlasıyla yumuşatmıştır (Berenson 2006). Aynı zamanda, artan diyabet riskinin şiddetli akıl hastalıklarının doğasının bir parçası olduğu fikrini pazarlayan ve dikkatleri bu etkiler ile ilaç kullanımı arasındaki bağlantıdan uzaklaştıran yayınları seçici olarak desteklemiştir (Dinan 2004). Pek çok çalışma psikiyatrik hastaların genel popülasyondan daha erken yaşlarda öldüklerini ve bu ölümlerin çoğunun kalp hastalıkları ve diğer "doğal nedenlerden" kaynaklandığını göstermektedir (Osby ve diğ. 2000). Bazı çalışmalar uzun süre nöroleptik kullanımının bu etkinin önemli bir parçası olduğunu göstermektedir (Bralett ve diğ. 2000; Joukamaa ve diğ. 2006; Waddington, Youssef ve Kinsella 1998). Kardiyovasküler ölümler ve inme vakaları doza bağlı olarak bu ilaçların kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek dozlarda ilaç tedavisi görenlerde bu tür nedenlerle ölüm oranları, daha düşük doz alanlar ya da hiç ilaç almayan akıl hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (Osborn ve diğ. 2007). Birden fazla nöroleptik ilaç kullanımının da bu riski artırdığı düşünülmektedir. Sigara içme gibi diğer bazı etkenlerin kontrol edildiği bir çalışmada, ek olarak alınan her bir nöroleptik ilacın, genel popülasyona göre erken ölüm riskini iki buçuk kat artırdığı gösterilmiştir (Joukamaa ve diğ. 2006a).

Bu durumda, nöroleptik kullanımını değerlendirirken ilaç-merkezli bir yaklaşımın benimsenmesi, bu ilaçların psikotik belirtiler üzerinde gösterdikleri yararlı etkilerle anlattığımız bu zararlı etkile-

rin birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle düşük dozlarda ortaya çıkan zararlı etkilerin kalıcı olmadığı düşünüldüğünde, kısa vadede bu ilaçların belli başlı yararlı etkilerinin daha baskın ve tercih edilebilir olduğu savunulabilir. Ancak bu yararlı etkilere opiyat ve benzodiyazepinler gibi diğer sedatifler tarafından da ulaşılabilmektedir. Duygusal rahatlık konusunda özellikle opiyatlar yararlı görünmekle birlikte, bunların da bağımlılık yapma gibi önemli bir dezavantajı bulunmaktadır. Ne var ki uzun vadede, artı ve eksilerin karşılaştırılması büyük olasılıkla nöroleptikler aleyhine sonuçlanacaktır. Hastalığın yeniden ortaya çıkışının önlenmesi bakımından nöroleptiklerin tesiri kolaylıkla sorgulanabilir, çünkü uzun süreli çalışmalarda ilacı bırakma faktörü çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir. Beyin atrofisi, nörolojik bozulmalar, kardiyovasküler ve metabolik bozulmalar son derece yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, bu ilaçlar psikotik dönemlerin yeniden ortaya çıkmasını önlüyor bile olsa, bütün bu zararlı etkilerin ödemeye değer bir bedel olduğuna inanmak zor görünmektedir.

Antipsikotiklerin hastalık-merkezli etki gösterdiği konusunda karşımıza çıkan fikir birliği şimdi her zamankinden daha kararlı görünmektedir. Bu ilaçların psikoz ya da şizofreni gibi akıl hastalıklarının patolojik temelleri üzerinde etki gösterdiği fikri daha genel etkilerini gölgede bırakmıştır. Son derece ciddi zararlı etkileri ya tümüyle görmezden gelinmiş, ya istenmeyen önemsiz yan etkiler olarak sunulmuş, ya da bu etkilerin hastalığın doğasından kaynaklandığı iddia edilmiştir. Bu ilaçların beyin yapısı ve işlevi üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin onca kanıta karşın hâlâ bu fikir birliğinin geçerli olması, bence psikiyatristlerin psikotropik ilaçlarla ilgili hastalık-merkezli yaklaşıma inanmaya ne derece gereksinim duyduklarının en açık göstergesidir. Bu gereksinim nöroleptikler için özellikle önemlidir. Bu ilaçlar, diğer adları olan "antipsikotik" sözcüğünün de ifade ettiği gibi, psikiyatristlerin en ciddi akıl hastalıkları için bile şifalar ürettiğinin somut delilleri olarak sunulmaktadır. Bu argüman, psikiyatrik hastalıkların da diğer fiziksel hastalıklar gibi görülmesi gerektiği fikrini ayakta tutan en temel dayanaklardan birini oluşturmaktadır. Bu dayanak olmasaydı eğer, belki de tıbbi psikiyatri anlayışı yerle bir olurdu.

8

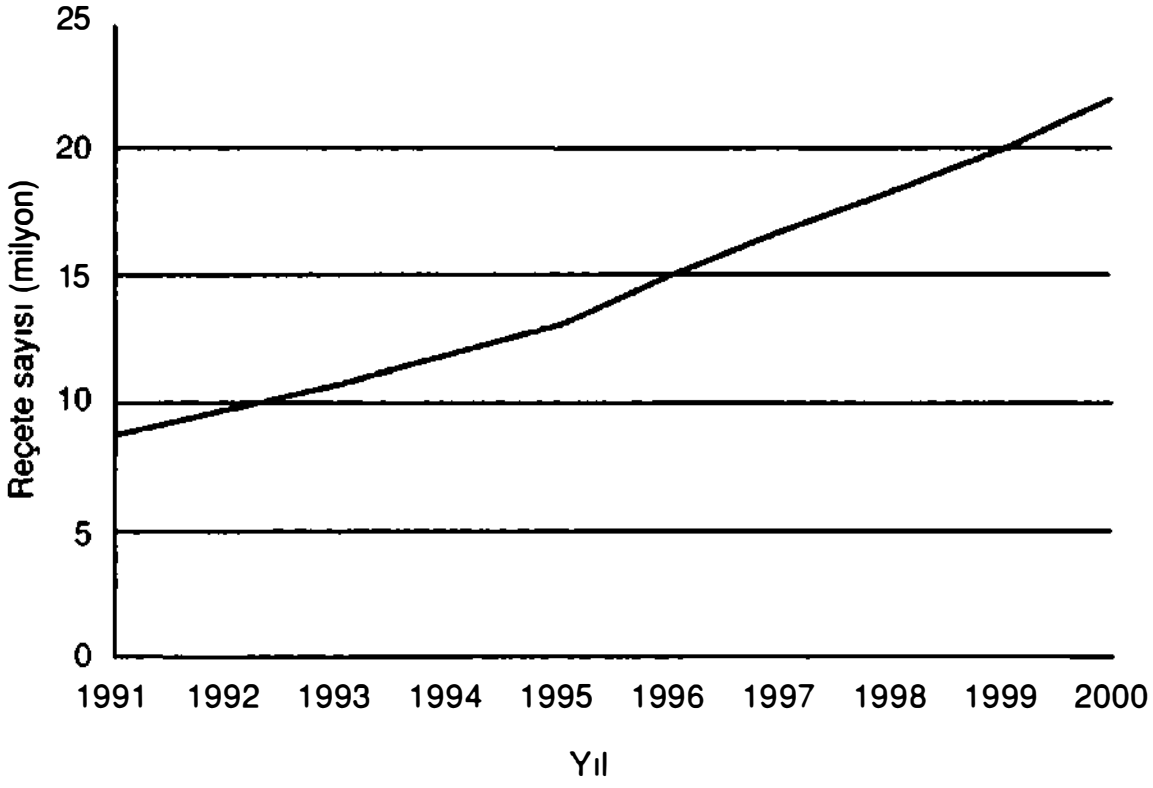
"Antidepresan" Kavramının Ortaya Çıkışı

Günümüzde Antidepresan Kullanımı

ANTİDEPRESAN olarak adlandırılan ilk ilaçlar psikiyatrik uygulamalara 1950'lerin sonlarında dahil edilmiştir. "Antidepresan" kavramının kendisi hastalık-merkezli anlayışı yansıtmaktadır. Bu anlayışa göre depresyon hastalığı ilaçla tedavi edilebilmektedir. Bu tedavi yalnızca ilaç-kaynaklı etkilerle belirtilerin ortadan kaldırılması anlamına değil, depresyona temel oluşturan süreçlerin bu ilaçlar tarafından onarılması anlamına gelmektedir. Depresyona ilişkin monoamin hipotezi bu anlayışı daha da pekiştirmektedir. Bu hipoteze göre depresyon, serotonin, noradrenalin[1] ve dopaminden oluşan ve moleküler yapılarına göre "monoaminler" olarak adlandırılan bir grup nörotransmitterin gereğinden daha az olmasından kaynaklanmakta; antidepresan ilaçlar da terapötik etkilerini beyinde monoamin seviyelerini yükselterek göstermektedirler.

1960'lara gelindiğinde antidepresanlar psikiyatri ve genel tıpta yaygın olarak kullanılmaya başlamıştı. Bu yıllardan 1980'lerin sonuna kadar bu ilaçların kullanımında önemli bir artış gerçekleşmemiştir. Bu süre içerisinde geçerli olan antidepresan anlayışına göre bu ilaçlar özellikle bazen "endojen depresyon" olarak adlandırılan ağır depresyonlar için etkili ve yararlı olmuştur. Ancak, yeni bir antidepresan türü olarak SSRI'lar ortaya çıktıktan sonra, bu ilaçları üreten firmaların yürüttüğü geniş kapsamlı kampanyalar sayesinde bu durum çarpıcı bir biçimde değişmiştir. İnsanlara yazılan antidep-

1. ABD'de norepinefrin olarak bilinmektedir.



Şekil 8.1. Britanya'da yıllara göre yazılan antidepresan miktarı (1991-2001).

resanların oranında patlama derecesinde bir artış gözlenmiştir. Günümüzde bu ilaçlar genel popülasyonun çok daha geniş bir kesimine yazılmaktadır (Şekil 8.1).

ABD'de 2002 yılında yapılan bir anket kadınların %11'inin, erkeklerin ise %5'inin antidepresan aldığını ortaya çıkarmıştır (Stagnitti 2005). 1997 ile 2004 yılları arasında ABD'de antidepresan kullanımı %62 oranında artış göstermiştir. Aynı yıllarda antidepresan satışları ikiye katlanmıştır (Stagnitti 2006). Çocuklarda kullanımı da son yıllarda artmaktadır. Günlük hayatın her türlü sıkıntısı için bir insanın antidepresan alıyor olması, bugünlerde tümüyle normal karşılanmaktadır.

Ayrıca, antidepresan ilaçlar depresyon dışında kaygı bozuklukları, takıntı-zorlantı bozukluğu, bulimia, travma sonrası stres bozukluğu, âdet öncesi sendromu, madde bağımlılığı, kişilik bozuklukları dahil pek çok tanı ve durum için yazılmaktadır. Antidepresanların bu şekilde kullanımını haklı çıkarmak için bazı kaynaklarda, bu ilaçların bu gibi durumlara eşlik eden depresif belirtileri azaltmak amacıyla yazıldığı söylenmektedir. Ancak bir taraftan da antidepresanlar giderek artan oranlarda bu tanıların tedavisinde ilk ve en uygun tercih olarak önerilmektedir. Bu önerinin ne gibi temel-

lere dayandığı genellikle açık olarak ifade edilmemekle birlikte, dolaylı yoldan bu uygulamanın hastalık-merkezli temellere dayandığı ima edilmektedir. Antidepresan ilaç etkilerine yönelik, hangi etkilerin hangi durumlara iyi geldiğini tarif eden ilaç-merkezli bir anlayıştan özellikle kaçınılmaktadır.

Bir sonraki bölümde antidepresan olarak adlandırılan bu ilaçların gerçekten depresyon üzerinde hastalık-merkezli özgül bir etki gösterip göstermediklerini sorgulayan araştırmaları ele alacağım. Ancak daha önce, "antidepresan" kavramının nasıl ortaya çıktığına gelin biraz daha yakından bakalım.

1950 Öncesinde Depresyon Tedavisi

Melankoli uzun zamandır bilinen bir tanı olmakla birlikte, 20. yüzyılın ilk yarısında ders kitaplarında depresyonla ilgili yalnızca iki tanıdan söz edilirdi: birincisi manik-depresif psikozun depresif dönemi, ikincisiyse ileri yaşlarda ortaya çıkan "yaşlanma melankolisi" olarak bilinen ağır depresyon. Bunların her ikisi de manik depresyon altında sınıflandırıldı (Braude 1937; Henderson ve Gillespie 1927). Depresif durumların tarifi genellikle kısa tutulur ve genellikle bu hastalığın hastanede yatanlarda çok seyrek görülen bir hastalık olduğu düşünülürdü. Ders kitaplarında ayrıca anksiyete ve nevrasteni[2] gibi nevrotik hastalıklardan söz edilirdi, ancak bu hastalıkların belirtilerinden biri olarak depresif durumlardan söz edilmezdi (Braude 1937; Henderson ve Gillespie 1927; Mayer-Gross, Slater ve Roth 1954). Şimdi anladığımız anlamıyla modern depresyon kavramının belirginleşmeye başlaması, 1950'li ve 60'lı yıllarda gerçekleşmiştir. Örneğin bu yıllarda yayımlanan en önemli ders kitaplarından birinde "depresyon" adında genel bir bozukluktan söz edilmiş ve şiddetine göre derecelendirilmiştir (Henderson ve Gillespie 1962).

Elektroşok terapisinden (ECT) önce ders kitaplarında depresyon ve maninin tedavisi için genellikle dinlenme, temiz hava, meşguli-

2. Nevrasteni, yirminci yüzyılın başlarında ve ortalarında sıkça kullanılan bir tanıydı. Kronik yorgunluk ve zayıflık durumlarıyla tarif edilmiştir. Bu tanı Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasında hâlâ listelenmekte ve Çin gibi bazı ülkelerde hâlâ kullanılmaktadır.

yet ve uzun süreli banyolar (hidroterapi) gibi genel önlemler önerilmiştir (Braude 1937; Henderson ve Gillespie 1927). Bazı yazarlar bu rahatsızlıklar için "özgül bir terapi yönteminin olmadığını" vurgulamıştır (Henderson ve Gillespie 1927: 154). Hasta kayıtlarından elde edilen bilgilere göre, depresyon hastalarına hastanede yatan diğer hastalarla birlikte barbitürat ve paraldehit gibi yatıştırıcı ilaçlar, kimi zaman da stimülan verilmiştir. Amfetaminler ilk olarak 1930' larda sentezlenmiştir. O yıllarda daha yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlara göre amfetaminlerin uyarıcı etkileri herkesin ilgisini çekmiş, bazı araştırmacılar depresyon tedavisinde bu ilaçların daha sık kullanılmalarını önermiştir (Sadler 1953). Neticede hem hastanede yatan hem de dışarıdan tedavi gören depresyon ve nevroz hastalarına bu ilaçlar yazılmıştır. 1940'larda *American Journal of Psychiatry*'de depresyon tedavisi için stimülanların reklamları yer almıştır. Ancak bunlar resmi olarak pek az ilgi çekmiş, başlıca ders kitaplarına ve araştırma yazılarına nadiren girmiştir (Moncrieff 1999). Fiziksel tedaviler konusunda o dönemin iyi bilinen bir ders kitabı, stimülanların depresyon tedavisinde "pek kullanışlı olmadığından" söz etmiş ve ortaya çıkardıkları öforinin çok kısa sürdüğünü, hastanın çabucak eski haline döndüğünü yazmıştır (Sargant ve Slater 1944). Aynı yazarlar stimülanların hiperaktif çocuklarda daha özgül etkilere sahip olduğunu (depresyon üzerinde bu türden etkileri olmadığını ima ederek) söylemişlerdir. Stimülanlar konusunda araştırmacıların ve ders kitabı yazarlarının sergilediği bu ilgisizlik, aslında o yıllarda bu tür hastalıklar için herhangi bir ilaç tedavisine duyulan ilgisizliğin bir yansıması olarak düşünülebilir. Ama bir yandan da bu maddelerin sağlıklı insanlarda ortaya çıkardıkları çarpıcı etkilerin yanı sıra, bu etkilere hemen tolerans gelişmesi, bu etkilerin hastalık-merkezli olmadığı fikrinin doğmasında önemli bir rol oynamıştır.

1940'lara gelindiğinde ECT psikiyatri hastanelerinde yaygın olarak kullanılır olmuştur. Her ne kadar şizofreni gibi diğer tanı gruplarına uygulansa da, depresyon için en etkili tedavi biçimi olarak görülmeye başlamıştır. ECT aynı zamanda depresyonun fiziksel yollarla tedavi edilebileceğini göstererek, daha sonra ortaya çıkan antidepresanlar için gerekli zemini de hazırlamıştır.

Stimülanlardan "Ruhsal Uyarıcı"lara

Klorpromazin ortaya çıktıktan sonra psikiyatride ilaç tedavisi algısı köklü bir değişime uğramıştır. Etki düzeneğine ilişkin hastalıkmerkezli hipotezden bile önce, bu ilaç büyük bir coşkuyla karşılanmıştır. Daha önceki ilaç tedavilerinden çok daha üstün olduğu düşünülmüş ve pek çok araştırma ve tartışmaya konu olmuştur (Moncrieff 1999). Hemen akabinde, depresyon tedavisi için benzer ilaçlar bulmak üzere yeni araştırmaları tetiklemiştir (Lehmann ve Kline 1983).

Her ne kadar şimdilerde pek hatırlanmasa da, o zamanlarda antidepresan olarak sunulan ilk ilaçlar stimülanlar olmuştur. David Healy depresyon tedavisi için iki farklı ilaç türünün oluşum sürecini anlatmıştır (Healy 1997). ABD'de ilgiler verem tedavisinde kullanılan iproniazid ve isoniazid ilaçları üzerinde odaklanmıştır. Verem o yıllarda ABD'de hâlâ yaygın bir hastalıktı ve psikiyatri hastanelerinde bu hastalar için ayrı koğuşlar bulunurdu. 1950'lerin ortalarında yayımlanan bilimsel makalelerde bu ilaçların psikostimülan gibi etki gösterdiğinden ve amfetamine benzer çok ciddi psikiyatrik yan etkileri olduğundan söz edilmiştir. 1956 yılında verem hastalarıyla yapılan küçük bir deneyden elde edilen sonuçlar George Crane (daha sonra nöroleptiklerin tardif diskinezi etkisini duyurmaya çalışan araştırmacı) tarafından şu sözlerle tarif edilmiştir: "İlacın ortaya çıkardığı tipik tepkiler, enerji ve iştahta artma ve yorgunluğa karşı direnci içermektedir. Çoğu zaman bu tepkilere çeşitli zihinsel sapmalar, aşırı tepkisellik, uyuyamama, sinirlilik ve paranoid düşünceler eşlik etmektedir" (Crane 1956: 330). Crane bu ilaçları amfetamine benzetmekle birlikte, iştah kapatıcı özelliğiyle bilinen amfetaminin tersine bu ilaçların iştahı uyardığına işaret etmiştir. Klorpromazini 1952 yılında Fransa'da ilk kullanan Jean Delay de aynı yıllarda iproniazid ve isoniazidi psikiyatrik hastalar üzerinde denemiştir. Daha sonra bu ilaçların hastalarda ortaya çıkardığı subjektif etkileri "öforik dinamizm gibi bir deneyim" olarak tarif etmiş (s. 52) ve psikomotor uyarılmışlık, uykusuzluk ve anksiyete gibi belirtilerden söz etmiştir (Delay ve Buisson 1958). Klorpromazinin ortaya çıkmasında rol almış bir başka araştırmacı olan Hans Leh-

mann da aynı şekilde iproniazidi "uyarıcı özelliği olan bir ilaç" olarak tanımlamıştır (Lehmann, Cahn, de Verteuil 1958).

Ancak kısa bir süre sonra bu ilaçların etkilerinin algılanışında önemli bir dönüşüm gerçekleşmiştir. İlaçların etkilerinin doğasına daha az vurgu yapılırken, bunların hastaların zihinsel durumları üzerindeki etkilerine daha fazla vurgu yapılmaya başlamıştır. 1957 yılında yayımlanan bir makalede George Crane iproniazidin etkilerini "terapötik etkiler" ve "toksik (zararlı) etkiler" olarak ikiye ayırmış ve toksik etkiler altında "psikolojik yan etkiler" listesini sunmuştur. Bu ayrım, daha önce bu ilaçların tüm etkilerini birlikte değerlendiren anlayıştan tümüyle farklı bir anlayış olarak ortaya çıkmıştır. İkinci bir makalede terapötik etkiler, "canlılıkta artma, iyi hissetme ve neredeyse sınırsız bir enerji" durumlarını içeren "belirgin bir psikolojik düzelme" olarak tarif edilmiştir. Bu kısımlarda bu ilaçların stimülan etkilerinden ya da hiperaktiviteden hiç söz edilmemiştir. Öte yandan yan etkiler başlığı altında 20 hastadan 3'ünde psikotik tepkiler geliştiğinden ve 15'inde "davranışsal bozukluklar ve aşırı uyarılmışlıktan" söz edilmiştir (Crane 1957).

Nathan Kline'ın da aralarında bulunduğu bir grup araştırmacı tarafından "ruhsal uyarıcı" (*psychic energiser*) fikrinin geliştirilmesi de 1957 yılına rastlar. Daha sonra depresif durumlar için iproniazid tedavisinin önde gelen savunucularından olan Kline, ruhsal uyarıcıların, bedeni canlandırmadan ruhu canlandıran ilaçlar olduğunu söylemiştir. Kline ve meslektaşları bilimsel bir makalede, dışarıdan tedavi gören depresif insanlarda iproniazid ilacının etkisini tarif ederken ilk olarak "ruhsal uyarıcılar" ile "genel uyarıcıları" (yani amfetamin gibi stimülanları) birbirinden ayırmışlardır. Bu kurama göre stimülanlar hem hareketlenme gibi motor fonksiyonları hem de psikolojik uyarılmışlığı etkileyerek "özgül bir etki yerine daha genel bir etki" göstermektedir. Yazarlar açıklamalarına şu sözlerle devam etmişlerdir: "Şimdiye kadar bedensel enerjiyi ve serebral aktiviteleri uyarmadan (ki belli bir noktadan sonra istenmeyen yan etkilere yol açan bir müdahaledir bu) ruhsal enerjiyi canlandırmanın bir yolu yoktu. Ama şimdi, elimizdeki iproniazid ilacı diğer ilaçların hepsinden daha seçici olarak etki göstermektedir" (Loomer, Saunders ve Kline 1957: 130). Genel stimülanların iştah kesici özelliklerini anımsatarak, tek veya başlıca işlevi ruhu canlandır-

mak olan uyarıcıların iştah ve hatta benzer bir mekanizmayla cinsel enerjiyi artırdığını öne sürmüşlerdir. Gerçi diğer antitüberküloz ilaçları da iştah artırıcı özellik göstermekte ve bu yönleriyle genel uyarıcılardan ayrılmaktadır, ancak bu etkiler tüberküloz hastalarında görüldüğü için, aynı zamanda bu hastalıktan iyileşmenin de bir sonucu olabilir.

İproniazid ilacının hızlı bir şekilde depresyon tedavisinde kullanıma girmesi, bu tür sorunlar için farmakolojik tedaviye duyulan arzunun bir başka göstergesidir. Kline daha sonra kendisi "muhtemelen daha önce hiçbir ilacın ortaya çıktıktan hemen sonra bir hastalığın tedavisinde yaygın kullanıma girmediğini" yazmıştır. Kline bu durumu kısmen iproniazid ilacının halihazırda verem tedavisi için kullanımda olmasıyla açıklamakla birlikte, aynı zamanda "etkili bir *antidepresan* ilaç tedavisine duyulan derin ihtiyacı" yansıttığını da söylemiştir (Kline 1970: 202).

1957 tarihli makalede Kline ve meslektaşları ruhsal uyarıcıların etkisini monoamin oksidaz denen bir enzimin durdurulmasıyla açıklamışlardır. Bu enzim monoaminlerin beyinde kullanılmadan parçalanmasında rol aldığından, durdurulmasının beyinde monoamin miktarını artırdığını düşünmüşlerdir. Ancak, stimülanların da bu enzimin etkinliğini azalttığı biliniyordu ve Kline bunun farkında olduğunu söylemekle birlikte bu maddeler ile ruhsal uyarıcılar arasındaki ayrım konusunda herhangi bir açıklama yapmamıştır. Kline'ın raporlarına dayanarak David Healy ruhsal uyarıcı kavramının psikanalitik kuramın kimi öğelerini bünyesine kattığını söyler. Ne var ki bunların hiçbiri, genellikle antidepresan ilaç tedavisinden ilk söz eden yayın olarak kabul edilen bu makalede yer almaz (Healy 1997). Bu makale "ruhsal uyarıcı" fikriyle, depresyon tedavisinde kullanılan antitüberküloz ilaçlarının etkilerine ilişkin ilaç-merkezli yaklaşımdan uzaklaşılarak daha sonra antidepresan fikrinin ortaya çıkmasında önemli bir adım teşkil etmiştir. Bu ilaçlar daha sonra monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) adıyla bir antidepresan türü olarak ortaya çıkmıştır.

"Antidepresanlar"

Aynı dönemde depresyon tedavisi için test edilen bir diğer ilaç imipramin olmuştur. Antitüberküloz ilaçlarının aksine imipramin stimülan bir ilaç değildir; kimyasal yapı olarak klorpromazine benzemekte ve sedatif etkiler göstermektedir. Bu yüzden, uyarıcı ve canlandırıcı etkiler gösteren stimülanların tersine, bu ilacın depresyon tedavisinde neden etkili olduğunu açıklamak için ilaç-merkezli bir yaklaşım öne sürmek pek mümkün olmamıştır. Daha doğrusu, sakinleştirici ve yatıştırıcı bir ilacın nasıl olup da depresyonu iyileştirebileceğini anlamak ilaç-merkezli bir anlayışla kolay olmamıştır. Dolayısıyla bu ilacın depresyon tedavisindeki rolü ancak hastalık-merkezli bir yaklaşımla, bu ilacın depresyonun patolojik temelleri üzerinde etki gösterdiği varsayımıyla anlaşılabilmiştir. İşte bu anlamda ilk "antidepresan" imipramin olmuştur.

İmipramin ilk olarak İsviçreli psikiyatrist Roland Kuhn tarafından kullanılmıştır. Geigy firmasından Alan Broadhurst ve Kuhn'un kendisinin daha sonra anlattıklarına göre, Kuhn klorpromazine benzediği için ilaç firması tarafından kendisine verilen G 22355 adında bir maddeyi (daha sonra imipramin adı verilecektir) hastalar üzerinde denemiştir (Healy 1997). Bu maddeyi ilk olarak daha önce klorpromazin alan bir grup şizofreni hastasına vermiştir. Kuhn, klorpromazini bırakıp bu yeni ilaca başlayan hastalarda öfori ve sinirlilik gibi belirtiler gözlemlemiştir. Gerçi ilacın farmakolojik profiline bakıldığında bu belirtiler pek makul görünmemektedir ve muhtemelen daha ziyade klorpromazini bırakma sendromundan kaynaklanmışlardır; ama nedeni ne olursa olsun ders kitaplarında anlatılan yaygın hikâyeye göre Kuhn, imipramin verilen hastalarda manik bir tablo ortaya çıktığını gözlemlemiş ve bu nedenle bu ilacın depresyon tedavisinde etkili olabileceğini düşünmüştür. 1955 yılında da imipramini depresif hastalara uygulamaya başlamıştır. Elde ettiği bulguları önce 1957 yılında İsviçre'de çıkan bir dergide, bir yıl sonra ise *American Journal of Psychiatry*'de yayımlamıştır. Bu makalelerin ikisinde de rakamlara, grafiklere iyileşme düzeyini gösteren sistematik bir değerlendirmeye ya da diğer tedavi yöntemleriyle herhangi bir karşılaştırmaya yer verilmemiştir. Yalnızca Kuhn'un

izlenim ve yorumları yer almıştır. ABD'de yayımlanan makalesinde Kuhn bu ilacı "gözle görülür bir antidepresif profil" (s. 459) ve "güçlü bir antidepresan etki" (s. 464) sergileyen bir ilaç olarak tarif etmiştir.

Kuhn imipramini coşkuyla savunmuştur. Yıllar sonra Prozac için söylenenlere benzer şekilde, bu ilaçla birlikte hastaların inanılmaz bir dönüşüm geçirdiğini yazmıştır. Yıllardır depresif hisseden insanların bir anda, birkaç gün içerisinde iyileştiklerini ve "yıllardır kendilerini bu kadar iyi hissetmediklerini" söylediklerini aktarmıştır (Kuhn 1958: 460). Bu ilacı almaya başladıktan sonra bir eşcinselin nasıl heteroseksüelleştiğini ve bir başkasının nasıl iktidarsızlık derdinden kurtulduğunu anlatmıştır. Yan etkilerin ise ciddiye alınmayacak kadar hafif olduğunu söylemiştir. Örneğin bu ilacın iyi bilinen ve tehlikeli sonuçlar doğurabilen tansiyon düşürücü etkilerinden söz etmek yerine, hipertansiyona iyi gelebileceğini söylemiştir. Yalnızca ilgisiz bir yerde konu açılmışken hastalardan bazılarında bayılmalar olduğunu (büyük olasılıkla tansiyon düşüklüğünden) söylemiştir. Bu ilacın ayrıca depresyonla bağlantılı kabızlığa da iyi gelebileceğini söylemiştir. Ancak makalenin ilerleyen sayfalarında bazı durumlarda ilacın kendisinin kabızlığa neden olabileceğini söylemiştir. Halbuki bugün biliyoruz ki kabızlık bu ilacın en iyi bilinen etkilerindendir.

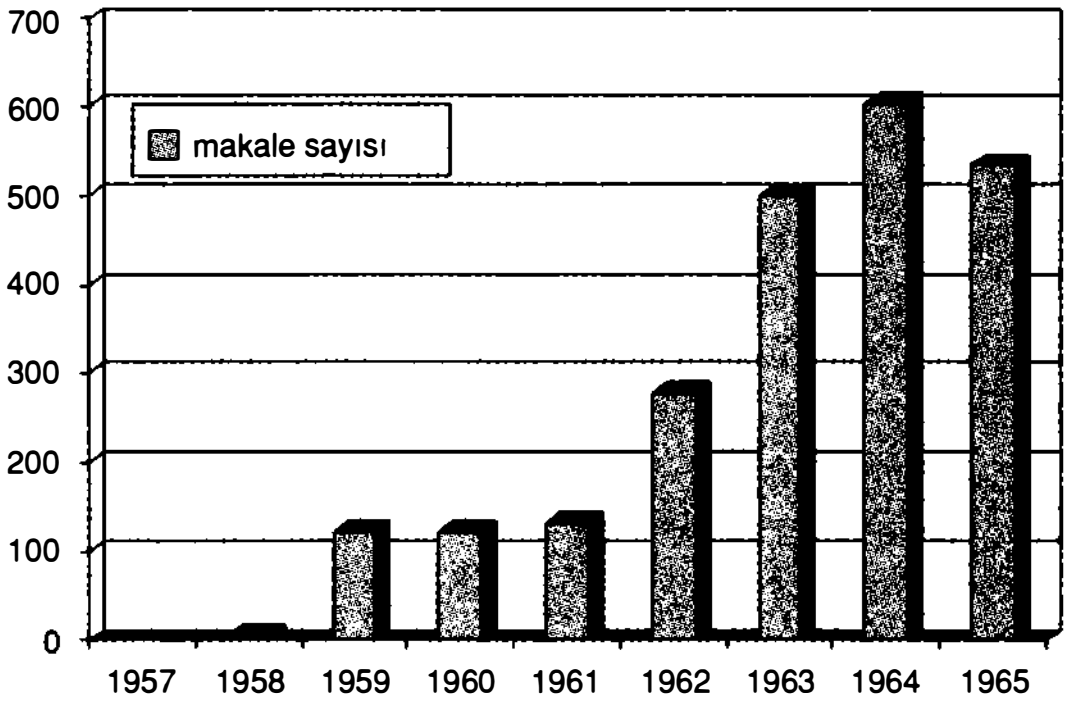
Kuhn her ne kadar imipraminin beyinde ne yaptığı (etki düzeneği) konusunda kesin bir bilgi sahibi olmadığını kabul etse de, keyif verici etkilere neden olabileceğini ısrarla reddetmiştir. Açık bir etki mekanizmasından söz etmemiştir, ancak bu ilacın etkilerinin "semptomatik" olduğunu, yani bırakıldığında "hastalığın daha şiddetli olarak yeniden başladığını" söylemiştir (Kuhn 1958: 460). Ayrıca imipraminin yatkınlık gösteren insanlarda maniye neden olabileceğine inanmıştır. Bu kanı, hiçbir delil bulunmamasına karşın psikiyatride hâlâ geçerli olan bir kanıdır (Visser ve van der Mast 2005). Kuhn'un makalesi bu ifadelerle imipraminin depresyona temel oluşturan fiziksel ve biyokimyasal süreçleri tersine çevirdiği izlenimine yol açmaktadır. İlaç kullanımı sona erdiğinde depresyon patolojisi yeniden kendini göstermekte, ilaç fazla kullanıldığında ise tersine işleyen bir sürecin sonucu olarak mani ortaya çıkmaktadır. Kuhn daha sonra imipraminin etki düzeneği konusundaki düşüncelerini 1970

yılında yayımladığı bir başka makalesinde bu ilacın nasıl keşfedildiğini anlatırken çok daha net ve açık bir biçimde şu sözlerle ifade etmiştir: "Depresyon için özgül tedavi yöntemine ulaşmayı başardık; henüz tam olarak ideal sayılmasa da bu yönde önemli bir adım attık. 'Özgül' sözcüğünü vurguluyorum çünkü bu ilaç hastalık tarafından bozulan süreçleri onarmaktadır – yani zihinsel işlevleri, zihinsel kapasiteyi ve her şeyden önemlisi hayatı tecrübe etme gücünü" (s. 214). Kuhn bu makalesinde imipraminin yan etkilerinin ilk yayınlarda önerildiğinden daha belirgin olduğunu kabul etmiştir. "Otonom ve ekstrapiramidal yan etkilerin mutlak yan etkiler olduğunu ve özgül antidepresif etkilerden açıkça ayırt edilebildiğini" vurgulamıştır (s. 214).

En başından beri Kuhn imipraminin yararlarını özellikle endojen (vital olarak da geçer) depresyon ile bağlantılandırmıştır. Endojen (içten kaynaklanan) depresyon melankoli kavramının yerini almış ve daha önce çevresel olaylara tepki olarak geliştiği düşünülen "reaktif" ya da "nevrotik" depresyonun aksine, biyolojik işlev bozukluklarından kaynaklanan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Endojen depresyonun uyku ya da iştah bozuklukları gibi temel patolojiyi yansıtan belirtilere neden olduğu düşünülmüştür. Bu belirtiler hâlâ depresyonun "biyolojik" belirtileri olarak sınıflandırılmaktadır (halbuki bu belirtilerin diğerlerinden daha biyolojik olduğunu düşünmek için hiçbir neden yoktur). Aynı şekilde Kuhn imipraminin depresyonun diğer türlerinden ziyade neden endojen depresyon üzerinde etkili olduğuna dair hiçbir veri ya da delil sunmamış, yalnızca izlenimlerini aktarmıştır. Bununla birlikte, ilaca yanıt veren özel bir depresyon türünün var olduğunu söylemek bile, bu ilacın etkisine ilişkin hastalık-merkezli anlayışı güçlendirmiştir. Bu anlayışa göre, imipramin herkeste aynı etkiyi ortaya çıkarmak yerine, yalnızca belli türden bir hastalığı olan insanlarda etki göstermektedir. Tıpkı diğer tıbbi ilaçlar gibi.

"Antidepresan" Kavramının Yayılışı

Antidepresan kavramı çarpıcı bir hızla benimsenmiştir. Şekil 8.2'de 1957 ile 65 yılları arasında "antidepresan" terimini kullanan makalelerin yıllara göre dağılımı verilmektedir. İki yıl içerisinde 100'den



Şekil 8.2 *Medline* veri tabanında "antidepresan" terimini kullanan makale sayısı (1957-1965).

fazla makalede rutin olarak kullanılmaya başladığı görülmektedir. Terimin tanımlandığı yerlerde ise Kuhn'un söylediklerine benzer şekilde pek de açık olmayan ifadelerle hastalık süreçleri üzerinde belli bir etkiden söz edilmiştir. Bazı yayınlarda antidepresanların "depresif hastalık üzerinde kayda değer bir etki gösterdiği" (Ball ve Kiloh 1959) ya da depresyon tedavisinde "değerli" veya "yararlı" (Rees 1960) olduğu gibi ifadeler kullanılmıştır. Ama bu etkiyi nasıl gösterdiği konusunda net bir açıklama getirilmemiştir. 1961 yılında ABD'nin önde gelen psikiyatristlerinden Frank Ayd çok daha kararlı bir tonla antidepresan terimini kullanmış ve bu ilaçların "depresif duygulanım, hareketsizlik ve ilgi kaybı gibi hedef semptomları ortadan kaldırdığını ya da kontrol altına aldığını" yazmıştır (Ayd, Jr. 1961a). İmipraminin en güçlü etkiyi endojen depresyon üzerinde gösterdiği, çeşitli makalelerde defalarca tekrarlanmıştır. Üstelik imipramin ile endojen depresyon arasındaki bağlantı sanki artık hiç kimsenin kuşku duyamayacağı kadar kesinmiş gibi, makalelerin çoğunda bu bağlantıdan Kuhn'a ait olduğunu gösteren hiçbir referansa gerek duyulmadan söz edilmiştir (Ayd, Jr. 1961a; Dally ve Rohde 1961). Öte yandan ilk yapılan çalışmalardan birinde bu bağlantı fikrini yanlışlayan bulgular elde edilmekle kalmayıp (Rees, Brown ve Benaim 1961), bu bulgular daha sonra yapılan çalışma-

larla desteklenmiştir (Joyce ve Paykel 1989).

Bu yeni ilaçların doğrudan depresyonu hedefleyen bir tedavi olduğu fikri daha 1959 yılında önde gelen psikiyatristler tarafından açık bir biçimde ifade edilmekle kalmayıp, neredeyse telkin edilmiştir. Cambridge'de gerçekleşen büyük bir konferansta Erik Jacobsen bu inancını şu sözlerle ifade etmiştir:

> Monoamin oksidaz inhibitörleri, sağlıklı insanlarda neredeyse hiçbir etkiye yol açmadan, yalnızca patolojik süreçler üzerinde güçlü ve net etkiler göstererek, kuramsal olarak ideal psikotropik ilaçlara daha yakın görünmektedir (Jacobsen 1964: 210).

Jacobsen, iproniazid gibi MAOİ antidepresanların etkilerinin stimülanların etkilerinden açık bir biçimde farklılık gösterdiğini söylemiştir. Kline ve ekibi gibi, Jacobsen de bu ilaçların antidepresan etkilerinin temelinde monoamin oksidaz inhibisyonu olduğunu varsaymış, ancak aynı etki düzeneğine sahip stimülanlardan nasıl ayırt edilebilecekleri konusuna bir açıklama getirmemiştir.

Aynı konferansta Pierre Deniker ve çalışma arkadaşı şunları söylemiştir:

> İmipramin (ve kısmen iproniazid) ilacının etkisi nöroleptiklerinki gibi basit bir sedatif ya da semptomatik etki değildir, hastalığın bizzat şifasıdır (Deniker ve Lamperiere 1964: 230).

Deniker ve Lamperiere daha sonra, çok ağır durumlar dışında ECT uygulamalarından vazgeçilebileceğini ve "imipraminin yaşlılık melankolisi vakalarında gerçekten ECT'ye göre çok daha iyi sonuçlar verdiğini" söylemişlerdir (s. 230). İlk antidepresanları stimülanlardan ayırt etme çabasında olan Jacobsen'in tersine, bu araştırmacılar ilginç bir şekilde hem imipraminin hem de iproinazidin "stimülan gibi çalıştıklarını ve ortaya çıkardıkları etkilerin daha karmaşık olmakla birlikte amfetamininkilere benzediğini" savunmuşlardır (s. 229). Örneğin imipraminin uyuyamamaya neden olduğunu ve bu etkinin elektrofizyolojik olarak klorpromazinden ayırt edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak bu ifadeleri anlamak zor görünmektedir, çünkü imipramin zaten daha önceden sakinleştirici olarak sunulmuş ve klorpromazine benzer sedatif etkilere yol açtığı kabul edilmiştir. Bu tutarsızlığın en akla yatkın açıklaması, Deniker ve Lamperiere'in öne sürdüğü iddiaların hâlâ antidepresanları stimülanlara

benzetme çabasını yansıtıyor olmasıdır. Söz konusu iddialar ayrıca depresyon tedavisinde kullanılan bu ilaçların etkisine ilişkin tutarlılık ve bütünlük gösteren tek bir hastalık-merkezli anlayışa duyulan gereksinimi de yansıtmaktadır.

1962 yılında ABD'de gerçekleştirilen bir başka konferansta, antidepresanların "manik depresif psikoz durumlarında ortaya çıkan duygulanım bozukluklarının kaynağında bulunan mekanizmaları özgül olarak hedefledikleri" savunulmuştur (Flugel 1966: 495). Gösterdikleri özgül etki yine stimülanların genel etkilerinden ayırt edilmiştir:

> Antidepresan tedavisi konusunda ilk yayımlanan raporlardan anlaşıldığına göre, önceki ilaçların amacı yalnızca içe kapanma ya da yorgunluk gibi belirtileri giderecek bir çeşit stimülasyon (uyarılmışlık) yaratmaktı. Ancak şimdiki antidepresanların çok daha özgül bir etki sergiledikleri, usta klinisyenler tarafından kısa sürede anlaşılmıştır (Goldman 1966: 526).

Benzer tutumlar kısa bir süre sonra önemli bir psikofarmakoloji ders kitabında yer almıştır: "İmipramin ve monoamin oksidaz inhibitörleri gibi antidepresanlar, amfetamin gibi neşelendirici ve canlandırıcı maddelerden farklıdır, çünkü bu ilaçlar doğrudan depresif belirtileri hedeflemektedir" (Dally 1967: 10).

Antidepresanların hastalık-merkezli modelinin oluşum süreci 1960'lardan başlamak üzere ders kitapları ve benzeri yayınlarda belirgin bir biçimde göze çarpmaktadır. İproniazid ve imipramin daha 1960 yılında ders kitaplarında "antidepresanlar" olarak anılmış ve stimülanlardan farklı oldukları net bir biçimde vurgulanmıştır (Mayer-Gross, Slater ve Roth 1960). İngiliz Ulusal Formül Kitapçığı'nda ilk olarak 1963 yılında "antidepresanlar" kategorisi açılmış ve "depresyon tedavisinin bu ilaçların kullanımıyla birlikte kayda değer bir gelişme gösterdiği" yazılmıştır (s. 85). Daha önceki "stimülanlar" kategorisi bu baskıda kaldırılmış, amfetamin ve diğer stimülanlar, imipraminle ve iproniazid gibi monoamin oksidaz inhibitörleriyle birlikte antidepresanlar kategorisine dahil edilmiştir.

Tüm bunlara rağmen, bazı araştırmacılar antidepresanların hastalık-merkezli özgül tedaviler olduğu fikrine karşı koymuşlardır. 1964 yılında E. H. Hare adında bir psikiyatrist ve meslektaşları, randomize kontrollü bir çalışmada barbitürat ve amfetamin içeren ve yaygın olarak kullanılan Drinamyl adında bir kombinasyon ile imip-

raminin karşılaştırıldığı bir çalışmanın raporunu yayımlamışlardır. Hare ve meslektaşları bu iki ilaç arasında bir fark olmadığını gördükten sonra "imipraminin özgül bir antidepresan etki göstermediği" sonucuna varmışlardır (Hare, McCance, McCormick 1964: 819). Araştırmacılar ayrıca "antidepresif ilaçlar depresyon tedavisinde etki gösteriyorsa, bunun ilacın sedatif etkilerinden kaynaklandığını" savunmuş ve bu ilaçların "salt sedatif" olan ilaçlarla karşılaştırılması gerektiğini söylemişlerdir (s. 820). 1964 yılında meşhur Amerikalı psikofarmakolog John Overall ve ekibi ilaç kategorilerinin ne kadar özgül olduklarını araştırmak üzere imipraminin etkilerini antipsikotik ilaçların etkileriyle karşılaştırmışlardır. İmipramin ile klorpromazinin farklı güçlerde olmak koşuluyla ortak pek çok farmakodinamik etkiye sahip olduklarına işaret etmişlerdir. Depresif hastalar üzerinde imipramin ve bir başka antipsikotik tioridazin arasında bir fark bulamamışlardır (Overall ve diğ. 1964). Araştırmacılar elde ettikleri bulgulardan "antipsikotik ve antidepresan ilaçların gösterdikleri etkilerin yaygın kanının aksine özgül olmadığı" sonucuna varmışlardır (s. 608). Ancak o zamana gelene kadar özgül bir tedavi olarak antidepresan fikrini tümüyle benimsemiş olan psikiyatri camiasında bunlar tek tük muhalif sesler olarak kalmıştır. Benzer sorgulamalar daha sonra da devam etmekle birlikte (Thomson 1982) pek az ilgi uyandırmıştır.

Depresyonun Monoamin Hipotezinin Geçmişi

Antidepresanların depresif belirtilerin biyolojik temelleri üzerinde etki gösterdiği fikrine model oluşturması bakımından monoamin hipotezi son derece önemlidir. Bu hipotez depresyonun beyindeki kimyasal dengesizliklerden kaynaklandığı fikrine temel oluşturmaktadır.

Farmakolojik bir terim olarak "monoaminler" serotonin ve noradrenalin nörotransmitterlerine verilen ortak isimdir. Geçen yüzyılın ortalarında noradrenalin ve adrenalinden oluşan katekolaminler yoğun bir ilgi kaynağı olmuştur. 1928 yılında bu transmitterlerin metabolizmasında ve inaktivasyonunda etkili olan ve monoamin oksidaz olarak adlandırılan bir enzim tespit edilmiştir. 1938 yılında stimülan adrenalinin etkileri bu enzimin etkisiz hale getirilmesiyle

ilişkilendirilmiştir (Gaddum ve Kwiatkowski 1938). 1952 yılında iproniazidin bu enzimi etkisiz hale getirdiği bulunmuş (Zeller ve Barsky 1952) ve sonrasında "monoamin oksidaz inhibitörü" (MAOİ) olarak sınıflandırılmıştır. Depresyon üzerinde gösterdiği etkiler dahil, bu ilacın tüm etkileri bu inhibisyon ile açıklanmıştır. 1950'lerin sonlarında iproniazid ve diğer MAOİ'ler büyük bir ilgiyle karşılanmış, depresyonun yanı sıra faranjit, hipertansiyon ve kanser gibi çeşitli durumlarda kullanılır olmuşlardır. İlaç firmaları bunun üzerine monoamin oksidazı etkisiz hale getirecek diğer kimyasalların peşine düşmüş ve bulunan birkaç kimyasal, depresyon ve diğer hastalıkların tedavisinde denenmiştir.

Bu dönemde yayımlanan çalışmalarda depresyona ilişkin bir hastalık kuramından henüz söz edilmemiş olmakla birlikte, psikiyatrist Nathan Kline'ın da anılarında söylediği gibi, depresyon tedavisi için stimülanlar ya da MAOİ'ler aracılığıyla beyindeki monoamin seviyesini yükseltmenin gerekli olduğu anlayışı belirlemeye başlamıştı (Lehmann ve Kline 1983). Daha önce stimülanların etkilerinin özgül olmadığı düşünülürken, bu maddelerin ortaya çıkardığı uyarıcı ve hareketlendirici etkiler, giderek, depresyonun bu etkilere yol açan biyokimyasal süreçlere zıt süreçlerin sonucu olarak ortaya çıktığı fikrine esin kaynağı olmuştur.

İmipramin "antidepresan" olarak önerildiğinde bu tabloya uymadığı görülmüştür. Bu ilacın beyindeki etkileri reserpin ve klorpromazine benzemekteydi. Kısa bir süre için nöroleptik olarak kullanılan reserpin ilacının, tam tersine beyinde monoamin miktarını azaltarak depresif belirtilere yol açtığı düşünülmekteydi. 1960'lı yılların başlarında katekolaminlerin metabolizmasını araştıran Julius Axelrod, bazı ilaçların nörotransmitterlerin hücre içine gerialımını engellediğini keşfetmiştir. 1961 yılında yayımlanan bir makalede, imipramin, klorpromazin, reserpin, amfetamin, tiramin ve kokain gibi maddelerin, noradrenalinin kalp, dalak ve adrenal bezlerde hücre içine gerialımını önleyerek beş dakika gibi kısa bir süreliğine kanda noradrenalin konsantrasyonunu artırdıkları belirtilmiştir (Axelrod, Whitby ve Hertting 1961). Daha sonra Axelrod ve meslektaşları tarafından yapılan çalışmalarda beyin dokularında noradrenalinin hücre içine gerialımının imipramin ve amitriptilin tarafından azaltıldığı, ancak klorpromazin tarafından azaltılmadığı gösteril-

miştir (Glowinski ve Axelrod 1964). Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak, trisiklik ilaçların "antidepresan etkilerinin temelinde yatan mekanizmanın" bu mekanizma olduğu sonucuna varmışlardır.

Ondan sonra bu mekanizmanın trisiklik antidepresanların (aynı zamanda monoamin gerialım inhibitörleri –MARİ– olarak da bilinirler) terapötik etki düzeneği olduğu varsayılmıştır. Öte yandan bu gerialım üzerinde gözlenen etkinin anlamı hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Özellikle trisiklik antidepresanlar beyinde "dolaylı ya da dolaysız olarak neredeyse bütün transmitterleri, nöropeptitleri ve hormonları etkilemektedir" (Khan 1999). Diğer çalışmalar klorpromazinin imipraminden daha güçlü bir gerialım inhibitörü olduğunu ve trisiklik antidepresanların hepsinin bu etkiye sahip olmadığını göstermektedir (Lahti ve Maickel 1971). Üstelik, gerialım inhibisyonu ile beyinde noradrenalin ya da serotonin düzeyleri arasında varsayılan bağlantıyı deneysel olarak göstermek henüz mümkün olmamıştır. Aslında pek çok çalışma trisiklik ilaçların noradrenalin düzeyini azalttığını göstermektedir (Frazer ve Mendels 1977; Heydorn, Frazer ve Mendels 1980; Schildkraut, Winokur ve Applegate 1970).

Ne var ki bulgularda gözlenen bu tutarsızlıklar pek dikkate alınmamıştır. Gerialım mekanizması büyük bir keşif olarak değerlendirilmiş, bu keşfi için daha sonra Julius Axelrod'a Nobel ödülü verilmiştir. Fonksiyonel olarak ne anlama geldiği tam olarak ortaya konmadan, gerialım inhibisyonuna bu kadar önem atfedilmesi, monoamin hipotezinin daha tam olarak anlaşılmadan benimsendiğinin çarpıcı bir göstergesidir. Gerialım inhibisyonun önemsenmesinin bir başka nedeni de, yatıştırıcı ve sakinleştirici etki profiline rağmen imipramin ilacının, depresyonun biyolojik kökenine ve tedavisine ilişkin daha genel bir kuram dahilinde değerlendirilmesine olanak sağlamış olmasıdır.

1960'ların ortalarına gelindiğinde, depresyonun beyinde monoamin miktarının azlığı gibi anormal bir biyokimyasal süreçten kaynaklandığı konusunda neredeyse hiç kimsenin kuşkusu kalmamıştır. Monoamin hipotezi sistematik olarak Schildkraut (1965) tarafından açımlanmıştır. Schildkraut daha çok noradrenalin üzerinde dururken, diğer bazı araştırmacılar (Coppen 1967) daha çok serotoninin rolü üzerinde durmuştur. Bu makalelerde "depresyonun be-

yinde noradrenalin miktarının mutlak ya da göreli olarak daha az olmasından kaynaklandığı, ... aşırı uyarılmışlığın ise tam tersine bu maddenin gereğinden fazla olmasından kaynaklandığı" yazılmıştır (Schildkraut 1965: 509). Orijinal olarak bu hipotez stimülan ve antidepresan ilaçların monoamin düzeyini yükselttiği varsayımına dayanmaktaydı. Schildkraut daha sonra imipramin ilacının hipotez konusunda nasıl kuşkulara neden olduğunu, ama Axelrod'un bu ilacın noradrenalin gerialımını önlediğini göstermesiyle bu "bilmecenin" çözüldüğünü anlatmıştır.

Oysa bu konularda yıllardır devam eden araştırmalara karşın elimizde hâlâ depresyonun monoamin hipotezini destekleyen somut bir delil yoktur. Beyinde noradrenalin düzeyini ölçen araştırmalar tutarsız sonuçlar vermektedir; bazı çalışmalarda depresyon hastalarında noradrenalin düzeyi düşük, bazılarında ise daha yüksek çıkmaktadır (Dubovsky, Davies ve Dubovsky 2002). Serotonin ile ilgili araştırmalar benzer şekilde tutarsız sonuçlar vermektedir. Önde gelen psikofarmakologlar bile depresyonda serotoninin işlevinde bozukluk olduğunu gösteren somut bir bulguya rastlanmadığını kabul etmektedirler. Ama bu hipotez hâlâ benimsenmekle kalmayıp baskın konumunu sürdürmektedir. Bu hipotezi yanlışlayan deliller ya görmezden gelinmekte ya da destekleyen deliller olarak farklı bir kılıkta sunulmaktadır. Örneğin Schildkraut, imipraminin beyinde noradrenalin seviyesini açık bir şekilde düşürdüğünü gösteren bir çalışmadan söz ederken, bu düşük konsantrasyona karşın noradrenalin aktivasyonunun bir şekilde artmış olabileceğini söylemiştir (Schildkraut, Winokur ve Applegate 1970).

Daha sonra dikkatler nörotransmitterlerden, bu nörotransmitterlerin bağlandığı reseptörlere çevrilmiş ve monoamin hipotezleri, monoamin reseptörleriyle bağlantılı olarak yeniden tanımlanmıştır. Hayvanlarla yapılan deneyler birkaç antidepresan türünün iki haftadan sonra beyinde beta-adrenalin reseptörlerinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Antidepresan tedavisi başladıktan sonra klinik iyileşmenin de genellikle iki hafta sonra başladığına dayanılarak, antidepresif etkinin temelinde yatan mekanizmanın bu reseptörlerdeki azalma olduğu öne sürülmüştür. Bu görüş doğrultusunda, depresyonun beta reseptörleri gibi bazı reseptörlerin gereğinden fazla olmasından ya da fazla çalışmasından kaynaklandığı düşünül-

müştür (Stahl 1984). Bu arada, depresyonda monoamin sisteminin gereğinden fazla çalıştığını ileri süren hipotezin bu yeni versiyonunun, eski versiyonuna tümüyle ters düştüğü ve beta reseptörlerinin klozapin ve tiorizadin gibi antidepresan olmayan diğer ilaçlar tarafından da azaltıldığı, her zaman olduğu gibi görmezden gelinmiştir (Gross ve Schumann 1982).

İlaç Endüstrisinin Etkileri

Sonraki yıllarda yayımlanan kayıtlarda antidepresanların geliştirilme sürecinde araştırmacı psikiyatristlerle ilaç endüstrisi arasındaki işbirliğinin ne boyutlarda olduğu açıkça ifade edilmektedir. Endüstride çalışan araştırmacılar denemeleri için psikiyatristlere yeni ilaçlar sunmuş, psikiyatristler de çoğu zaman ne tür ilaçların daha fazla kullanıldığı gibi konularda endüstriye bilgi sağlamışlardır. Nathan Kline daha sonraki yazılarında, antidepresanların satılıp satılmayacağı konusunda endüstrinin başlangıçta kuşkulu olduğunu, araştırmalarda işbirliği yapmak için ikna edilmesi gerektiğini söylemiştir (Healy 1996; Lehmann ve Kline 1983). Ancak, güncel raporlara göre, 1960'lara gelindiğinde ilaç endüstrisi "daha fazla antidepresan ilaç bulmak için son derece agresif bir araştırma süreci başlatmıştı bile" (Ayd, Jr. 1961a: 32). Gerçi ilaç firmaları ilk zamanlarda iproniazid gibi karaciğer zehirlenmesiyle ilişkilendirilen bir ilacı piyasaya sürme konusunda direnç göstermiş olabilir, ancak kısa bir süre sonra depresyon için yeni ilaçlar geliştirme konusunda sıraya geçtikleri apaçık görülmektedir. Yalnızca 1962 yılının ilk iki ayında *British Medical Journal*'da sekiz ayrı firma bir ya da iki sayfalık antidepresan reklamı vermiştir. 1961 yılında bile aynı derginin arka kapağında antidepresan reklamları görülmektedir.

Antidepresanlar için ilk yıllarda yürütülen pazarlama kampanyaları depresyonu hem yaygın hem de ilaçla tedavi edilebilir bir hastalık olarak yaymak zorundaydı. Amitriptilin ilacının patentini alan Merck firması bu amaçla Frank Ayd'in yazdığı *Recognising the Depressed Patient* (Depresyon Hastasını Tanımak) adlı kitabın tam 50.000 adedini satın alıp dağıtmıştır (Ayd, Jr. 1961b; Healy 1997). Modern anlamda depresyon kavramının ilk kez tüm yönleriyle sunulduğu bu kitapta Ayd, depresyonun sanılandan çok daha yaygın

bir hastalık olduğunu ve çoğu zaman fark edilmediğini söylemektedir. On kişiden birinin psikiyatrik tedavi görmesi gerektiğini belirten Ayd, "İnsanlığın miras aldığı tüm psikiyatrik hastalıklar içerisinde en sık görüleni depresyondur," demektedir (s. 1). Ayd'e göre depresyon hastalarına en sık olarak genel polikliniklerde rastlanmaktadır ve pratisyen bir doktor tarafından bu insanların buralarda kolaylıkla tedavi edilmesi mümkündür. Ayrıca, başka psikiyatrik tanılar koyulan hastaların çoğu aslında depresyondan mustariptir. Daha yakın zamanlı pazarlama kampanyalarına benzer şekilde, Merck ilaçla tedavi edilebilir tıbbi bir depresyon kavramı yaratmıştır. Psikiyatrik tedaviye daha çok insanı dahil etmek amacıyla da bu kavramın sınırları esnek ve belirsiz bırakılmıştır.

1990'lı yılların başında Prozac (fluoksetin), Lustral ile Zoloft (sertralin) ve Seroxat ya da Paxil (paroksetin) gibi yeni antidepresanların piyasaya sürülmesiyle birlikte eczacılık endüstrisi depresyon konusunda benzer kampanyalara başlamıştır. İngiltere'de Kraliyet Psikiyatristler Birliği, Genel Pratisyenler Birliği ve Eli Lilly firması (Prozac'ı üretenler) tarafından yürütülen "Depresyonu Yen Kampanyası" ulusal ölçekte yürütülen depresyon kampanyalarına yalnızca bir örnektir. Bu kampanya, Ayd'in kitabıyla aynı mesajı vermektedir. Bu mesaja göre depresyon sanıldığından daha fazla görülen ve ilaçla tedavi edilebilen bir hastalıktır. Kampanya pratisyen doktorları daha fazla depresyon tanısı koymaya ve daha fazla antidepresan yazmaya ikna etme çabasına girmiştir. Kampanya kapsamında yapılan yayınlarda genel popülasyonun %5'i ile genel polikliniklere gelenlerin %20'sinin bu hastalığın belirtilerini gösterdiği ve bunların yarısının ilaç tedavisi görmesi gerektiği yazılmıştır (Paykel ve Priest 1992). Bu kampanyayla aynı zamanda antidepresanların bağımlılık yapmadığı vurgulanarak, halkın depresyon için ilaç almaya gösterdiği direnç kırılmaya çalışılmıştır. Kampanyayla bu bağımlılık korkusunun özellikle üzerine gidilmiştir, çünkü antidepresan alan herkesin, ilk deneyimini çok hafif belirtilerle geçirenlerin bile, tüm belirtiler geçtikten sonra en az 4-6 ay antidepresan almaya devam etmeleri hedeflenmiştir (Priest ve diğ. 1996). Genel polikliniklere diğer sorunlarla gelenlere genellikle en fazla birkaç haftalığına ilaç yazıldığı için, bu kampanyanın antidepresan kullanımını önemli ölçüde artıracağı düşünülmüştür. Daha sonra, başta

bazı SSRI'lar olmak üzere antidepresanların çekilme sendromuna yol açtığı ortaya çıktıktan sonra bile, bu ilaçları uzun süre kullanmanın yararları ya da zararları konusundaki öneriler yeniden değerlendirilmemiştir. Depresyonu Yen Kampanyası ve diğer pazarlama çabalarının sonucu olarak 1990 yılında antidepresan kullanımı tavana vurmuştur. ABD'de 1992 ile 2002 yılları arasında yazılan antidepresan sayısı %235'lik bir artışla 9,9 milyondan 23,3 milyona çıkmıştır (Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü 2004) (bkz. Şekil 8.1).

İlk yapılan reklamların pek çoğunda "seçici", "düzeltici" gibi sözcüklerle antidepresan tedavisinin özgül olduğu vurgulanmıştır. Öte yandan, firmalar aynı zamanda 1960'lı yıllarda yaygın bir problem olarak algılanan kaygı veya anksiyete bozukluğu için ilaç pazarını ele geçirmeyi de ihmal etmemişlerdir. Bu nedenle antidepresanların bir taraftan da yatıştırıcı ve kaygı giderici özelliklerini vurgulamışlardır.

1990'lardan bu yana ilaç sanayisi depresyonun biyokimyasal doğası ve antidepresan ilaçların kimyasal dengesizliği nasıl onardıkları konusunda yaygın bir kanı oluşturmaya çalışmaktadır. Antidepresanların hastalığa karşı özgül bir tedavi olarak sunulması, pazarı genişletmiş ve kullanımı kat kat artırmıştır. Herkesin karşılaşabileceği "günlük sıkıntılara" karşı bir zamanlar benzodiazepinlerin elinde olan pazarın çoğunu artık antidepresanlar ele geçirmiştir (Healy 2004). Antidepresanların etki alanı çeşitli çocukluk hastalıkları, yeme bozuklukları, takıntılı alışveriş yapma ya da sinirini kontrol edememe (şimdi "aralıklı taşkınlık bozukluğu" adıyla tanı haline gelmiştir) gibi basit davranış sorunlarını da içine alarak günden güne genişlemeye devam etmektedir.

Mesleki ve Siyasi Etkiler

Antidepresan olarak bilinen ilaçların bu kısa tarihi gösteriyor ki, bir zamanlar antitüberküloz ilaçlarının etki mekanizması ilaç-merkezli model çerçevesinde son derece doğru bir şekilde anlaşılırken, bu anlayışın yerine bu ilaçların iyi bilinen uyarıcı etkilerini örtbas eden hastalık-merkezli bir anlayış formüle edilmiştir. Benzer şekilde, depresyonun temel mekanizmalarını düzelttiği söylenen diğer ilaç-

ların etkilerine açıkça ters düşen etkilere yol açan imipramin, antidepresan olarak kolaylıkla benimsenmiştir. Depresyona özgü, yalnızca depresyona kaynaklık eden mekanizmaları hedefleyen ilaç tedavisi anlayışı, ortada hiçbir delil olmadığı halde ve hatta plaseboya göre bile daha etkili olduğu henüz gösterilmemişken, kolayca kabul edilmiştir. Antidepresanların ortaya çıkışı ve bu şekilde çabucak benimsenmesi, psikiyatride hastalığa özgü tedaviye duyulan derin gereksinimin bir başka çarpıcı göstergesidir. Hastane dışında tedavi edilebilir yaygın bir hastalık için ilaç tedavisi, 1960'lı yıllarda psikiyatrinin arayıp da bulamadığı şeydi. Bu ihtiyacı mükemmel olarak karşılayan antidepresanlar, bu anlamda geç bile kalmışlardı. Bu ilaçlar tedavi sağlamakla kalmayıp, hastalığa özgü faaliyet gösterdikleri konusundaki fikir birliği ve depresyonun kimyasal doğasına ilişkin monoamin hipotezinin de desteğiyle, psikiyatrik tedavilere tamamen tıbbi bir görünüm kazandırmıştır.

Antidepresanlar için devlet desteği, genelde, yeni kuşak nöroleptiklerden daha az olmuştur. Yakın tarihte ABD ve Avrupa'da çoğu depresyon olmak üzere psikiyatrik bir hastalık nedeniyle özürlülük haklarından yararlanmak isteyen insanların sayısında muazzam bir artış gerçekleşmiştir (Moncrieff ve Pomerleau 2000). Devlet yalnızca son birkaç yıl içinde bunun farkına varmıştır. Yine de kimi durumlarda devlet psikiyatrik uygulamaların genişlemesini ve yayılmasını aktif olarak desteklemiştir. Zira ilaçla tedavi süreci, sosyal ve ekonomik temelli her türlü problemi psikiyatrik problemlere dönüştürerek devletin çıkarlarına hizmet etmektedir (Moncrieff 2007).

9

"Antidepresan" Diye Bir Şey Var mıdır? Delillerin Gözden Geçirilmesi

BU BÖLÜMDE antidepresan etki gösterdiğine inanılan ilaçların depresyon için gerçekten hastalığa özgü bir tedavi olup olmadığını sorgulayan delilleri gözden geçireceğiz. Bir sonraki bölümde ise ilaç-merkezli çerçevede değerlendirildiğinde bu ilaçların depresyona iyi gelen herhangi bir etkileri olup olmadığını tartışacağız.

Antidepresanların plaseboyla kıyaslandığında daha etkili olduğu konusundaki yaygın inanışa karşın, ben ve diğer muhalifler bir süredir bunun doğru olmadığını savunuyoruz (Antonuccio ve diğ. 1999; Greenberg ve Fisher 1989; Moncrieff ve Kirsch 2005). Kuşkularımız, hem kullanılan araştırma yöntemlerinin geçerliliğinin sorgulanmasına, hem de bu etkiyi gösteren bulguların düşünüldüğü kadar yaygın ve güvenilir olmadığı fikrine dayanıyor.

Kullanılan araştırma yöntemleriyle ilgili olarak karşımıza çıkan ilk sorun, depresyon kavramının tanımlanmasıyla ilgilidir. Şizofreni ve psikozda bu problem daha azdır. Psikoz hastaları genellikle sanrı ya da halüsinasyon gibi normal insanlarda olmayan belirtiler gösterirler. Bu ve benzeri belirtiler psikotikleri ve şizofrenleri diğer insanlardan açık bir şekilde ayırmaktadır. Ama depresyon durumunda bunları söyleyemeyiz. Depresyondan mustarip hastaları diğer insanlardan farklı kılan belirgin, kategorik bir ayrımdan söz etmek pek mümkün değildir. Depresyon olarak tanı konulan problemler, kullanılan tanı kriterleri, bu kriterlerin klinisyen tarafından yorumu ve bu konudaki yaygın kanı ve tutumlara göre çok fazla çeşitlilik gösterebilmektedir. Bu durumda, bu araştırmalarla ilgili en

öncelikli problem, bu araştırmayı yapan insanların depresyondan ne anladıklarıdır. Örneğin antidepresan ilaçlar konusunda ilk araştırmalar psikiyatri kliniklerinde yatan hastalar üzerinde yapılmıştır. Ancak daha yakın zamanlı antidepresan çalışmalarında hasta olmayan insanlar gazete ilanlarıyla, para karşılığında çağrılmaktadır. Yalnızca birkaç kuruş için ya da başka bir nedenle bilimsel bir araştırmaya dahil olmak isteyen insanlarla psikiyatrik hastalar arasında önemli farklar olacaktır. Bir kere bu yaklaşım hastalık-merkezli modelin kendi doğasına aykırıdır; çünkü bu modele göre bu ilaçların yalnızca hasta olanları iyileştirmesi, sağlıklı insanlarda ise herhangi bir etkiye yol açmaması gerekmektedir.

İlgili bir başka sorun, tedavi sonuçlarının ölçülmesidir. Depresyon için puanlama ölçekleri bir dizi depresyon "belirtisinden" oluşmaktadır; ancak çoğunlukla belirgin bir biyolojik ya da işlevsel temele dayandırılmadığı için bu belirtilerin ne anlama geldiği her zaman açık değildir. Ayrıca bu ölçeklerde, alınan puanları ya da puanlar arasındaki farkları, davranış düzeyinde işlevsellik ve klinik iyileşme dereceleriyle bağlantılandırmak zordur. Dahası, depresyon ölçekleri ilaç-kaynaklı etkilerin katkısını bertaraf etmemektedir. Örneğin yaygın olarak kullanılan depresyon ölçeklerinin hepsi kaygı, sinirlilik ve uyuyamama gibi, sedatif etki gösteren herhangi bir ilaca yanıt verecek pek çok madde içermektedir. Hamilton puanlama ölçeğinin (Hamilton 1960) yaygın olarak kullanılan 17 maddelik versiyonundan alınabilecek en yüksek puan (depresyonun en yüksek derecesi) 52 olup, 17 maddenin 3'ü uykuyla, 4'ü kaygı ve sinirlilikle ilgilidir. Yalnızca uyku problemleri 6 puanlık yer kaplamaktadır. Nitekim genellikle Hamilton ölçeğinin güçlü sedatif etkiler gösteren trisiklin antidepresanlar düşünülerek hazırlandığı söylenir (Healy 1997). Benzer bir başka ölçeğin kendi tasarımcıları, ölçeği oluşturan maddelerin, özellikle antidepresan ilaç tedavisiyle ortaya çıkan değişimleri maksimize etmek üzere oluşturulduğunu açıkça ifade etmektedir (Montgomery ve Asberg 1979).

Plasebo çalışmalarına katılanların hangi grupta olduklarının farkında olmalarından kaynaklanabilecek plasebo etkileri antidepresanlar konusunda özellikle önem taşımaktadır. Bu tür çalışmalara katılan insanlar genellikle ilaçların kendilerine iyi geleceğine inanırlar. Araştırmacılar da benzer şekilde ilaçların lehinde bir önyar-

gıya sahiptir. İkinci Bölüm'de de söylediğimiz gibi, klinik çalışmalara katılanlar ağız kuruluğu, mide bulantısı ve baş dönmesi gibi belirgin etkiler nedeniyle genellikle ilaç grubunda mı yoksa plasebo grubunda mı olduklarını kolaylıkla ayırt edebilirler. Bunu ayırt ettikten sonra, ilacın etkisine (ya da plasebonun etkisizliğine) ilişkin az önce söylediğimiz beklentiler devreye girer. Bu beklentilerin sonucu olarak bir taraftan ilaç grubundakiler ilaçların kendilerine aslında olduğundan daha iyi geldiğini düşünürken, diğer taraftan plasebo grubundakiler ise hayal kırıklığı nedeniyle normalde hissedeceklerinden daha kötü hissedebilirler. Depresif ve nevrotik insanlar bu etkilere daha yatkındırlar, çünkü bu insanlar psikoz hastalarının tersine ilaç tedavisine daha bir umut ve iyimserlikle yaklaşırlar. Ayrıca depresyonun temel belirtilerinden birinin umutsuzluk olduğu düşünülürse, bu insanların umutlarını artıracak herhangi bir uygulama, daha iyi hissetmeleriyle sonuçlanacaktır.

Kısa Vadeli Etkilerde Antidepresanlarla Plasebonun Karşılaştırılması

Günümüz ders kitaplarında antidepresanların plaseboya oranla %20-40 daha fazla iyileşme sağladığı; iyileşme oranının antidepresan alan gruplarda yaklaşık %60, plasebo alan gruplarda ise %20 ile 40 arasında olduğu yazılmaktadır (Dubovsky, Davies ve Dubovsky 2001; Gelder, Mayou ve Cowen 2001). Kraliyet Psikiyatristler Birliği'nin yayımladığı broşürlerde antidepresanların %50-60 oranında, plasebonun ise %25-30 oranında iyileşme sağladığı yazılmaktadır (Kraliyet Psikiyatristler Birliği 2007).

Bilimsel yazında antidepresanları plasebo ile karşılaştıran binlerce randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu antidepresanların plasebodan az bir miktar daha etkili olduğunu göstermektedir; ancak sonuçların pozitif çıkma olasılığını yükselten sözünü ettiğimiz tüm etkilere karşın, pek çok çalışmada antidepresanların plasebodan pek farklı olmadığı, hatta bazılarında daha az etkili olduğu bulunmuştur. İmipraminin etkinliği konusunda Kuhn tarafından kaydedilmiş olan coşkulu bulgulara rağmen, imipramin çalışmaları doyurucu olmaktan çok uzaktır. 1975 yılında yazılmış olan bir tarama makalesine alınan çalışmalardan %65'inde imipra-

min ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır (Rogers ve Clay 1975). Üstelik bu tarama çalışmasına Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü tarafından yürütülen ve negatif sonuç veren kapsamlı bir çalışma (Raskin ve diğ. 1970) dahil edilmemiştir. Aynı enstitünün desteğiyle hazırlanan daha kapsamlı bir tarama makalesinde "yöntem olarak iyi tasarlanmış çalışmalarda antidepresanların etkinlik derecesiyle plasebonunki arasındaki farkın pek de belirgin olmadığı" sonucuna varılmıştır (Smith, Traganza ve Harrison 1969). Daha yakın tarihli bir meta-analiz çalışması plasebo kontrollü trisiklik antidepresan çalışmalarının %69'unda anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir (Storosum ve diğ. 2001).

Diğer bazı meta-analiz çalışmaları plasebo ile antidepresanlar arasında değişen oranlarda farklara işaret etmektedir. İlk yapılan çalışmalarda genellikle %20 ile 30 arasında bir farktan söz edilmektedir (Davis, Wang ve Janicak 1993). Daha yakın tarihli analizler daha düşük oranda farklardan söz etmektedir. Bunlardan bazılarında antidepresanlar ile plasebo arasındaki farkların %10-11'e kadar indiği görülmektedir (Bech ve diğ. 2000; Khan, Warner ve Brown 2000; Storosum ve diğ. 2001).

Bununla birlikte, psikolog Irving Kirsch ve meslektaşlarının sık sık gönderme yapılan "İmparatorun Yeni İlaçları" adlı etkili makalesinde de gösterildiği gibi (Kirsch ve diğ. 2002), bu kategorik değerlendirmeler aslında bizi yanlış yönlendirmektedir. Bu analiz, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'ne çeşitli antidepresan ilaçlara onay almak için sunulmuş çalışmaları ele almakta ve daha önce yapılan meta-analiz çalışmalarından farklı olarak, yayımlanmamış çalışmaları da kapsamaktadır. Analiz kategorik olarak antidepresanlarla plasebo arasında %18 oranında bir fark olduğu sonucuna varmakla birlikte, bu rakam Hamilton puanlama ölçeğinde yalnızca 1,7 puanlık bir farktan kaynaklanmaktadır. Klinik geçerlilik açısından bu fark anlamlı olamayacak kadar küçüktür ve makaleyi değerlendirenlerden biri tarafından "yok denecek kadar küçük" olarak yorumlanmıştır (Brown 2002). Dahası, bu kadar küçük bir fark zaten ilaç-kaynaklı yatıştırıcı etkiler ve sözünü ettiğimiz diğer etkenler tarafından kolaylıkla ortaya çıkarılabilir. Kirsch ve meslektaşları makalenin sonunda, "Antidepresanların farmakolojik etkileri klinik olarak ihmal edilebilirdir," sonucuna varmışlardır (Kirsch ve diğ. 2002: 1).

İngiltere'de Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü (UKYE) tarafından daha yeni antidepresanlar üzerine yayımlanan bir tarama makalesinde de benzer bulgulardan söz edilmiş, ama farklı bir sonuç çıkarılmıştır (2004). Bu makaleye göre antidepresanlar etkilidir ve "orta derecede" ya da "şiddetli" depresyondan mustarip herkese yazılmalıdır. Bu makalede puanlama ölçek sonuçları incelenerek antidepresanlarla plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmuş, ama bu büyüklükte bir farkın "klinik olarak muhtemelen anlamsız olacağı" sonucuna varılmıştır. Öte yandan aynı veriler tedaviye karşılık verme ve depresyon belirtilerinin azalma oranlarını karşılaştırmak için de kullanılmıştır. Bu analizin sonucunda plasebonun antidepresanlara göre 0,73'lük bir "göreli risk" yarattığı ortaya çıkmıştır.[1] Yazarlar bu oranın klinik olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Ben ve diğer bazı araştırmacılar bu iki sonucun aynı verilere dayandığını, ilk analizde klinik olarak önemsiz görünen sonuçların diğerinde önemli bulunduğunu kendilerine hatırlattığımızda, hiçbir yanıt alamadık. Bu suskunluk özellikle dikkat çekiciydi çünkü gündeme getirdiğimiz diğer konularda yanıt alabilmiştik. Araştırmacılar kendi elde ettikleri bulgulardan, apaçık ortada olan sonuca ulaşamamış ya da farkında oldukları halde bulguları, kendi istedikleri sonuçlara ulaşmak üzere yorumlamışlardı.

Bu alandaki en geniş kapsamlı ve en etkili çalışmalardan olan iki bağımsız çalışmada, antidepresanlar ile plasebo arasında çok az bir fark bulunmuştur. İngiliz Tıp Araştırmaları Komitesi tarafından yapılan bir çalışmada imipramin, fenelzin, ECT ve plasebo karşılaştırılmış (1965) ve fenelzin ilacının pek de etkili olmadığı bulunmuştur. Ne var ki imipramin ile plasebo arasındaki farkın da pek belirgin olmadığı ortaya çıkmıştır: Dört hafta içerisinde "anlamlı bir iyileşme" kaydedenlerin oranları açısından plasebo ve imipramin istatistik olarak yakın sonuçlar vermiştir. Öte yandan söz konusu çalışma, imipramin alan grupta "biraz iyileşme" gösterenlerin oranının plasebo grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. Tablo 9.1, belirtilerin her birinde 4 hafta içerisinde gözlenen değişmeyi makalede yayımlandığı şekliyle göstermektedir. Bu tabloda görülen odur ki, ECT diğer tedavilerin hepsinden daha etkili ol-

1. Göreli risk, bir grubun bir diğer gruba kıyasla sergilediği risk oranıdır.

Tablo 9.1 Tıp Araştırmaları Komitesi araştırma sonuçları

Belirti	ECT		İmipramin		Fenelzin		Plasebo	
	Başl.	4 haf.	Başl.	4 haf.	Başl.	4 haf.	Başl.	4 haf.
Depresif ruh hali	2.6	0.6	2.4	1.3	2.5	1.7	2.5	1.4
Gerilik	1.6	0.3	1.4	0.5	1.6	1.0	1.2	0.6
İntihar düşüncesi	1.0	0.1	1.0	0.2	1.2	0.6	1.2	0.5
Kendini suçlama	1.3	0.2	1.4	0.6	0.9	0.8	1.2	0.6
Kaygı	1.9	0.8	1.	0.9	1.8	1.4	1.8	0.9
Uyuyamama	1.3	0.3	1.0	0.7	1.0	0.5	1.0	0.6
Anoreksi	1.1	0.2	0.9	0.4	1.2	0.5	1.0	0.5
Bitkinlik	1.1	0.4	1.0	0.5	1.0	0.5	1.2	0.6

muş, fakat imipramin, fenelzin ve plasebo arasında önemli bir fark ortaya çıkmamıştır.

ABD'de Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü tarafından desteklenen ve toplam 714 kişinin katıldığı bir başka kapsamlı çalışmada imipramin ve klorpromazin plaseboyla karşılaştırılmış ve sonuçlar olumsuz çıkmıştır. Çalışma 7 hafta sürmüş ve katılanlar her hafta 97 ölçüt üzerinden değerlendirilmiştir. Sonuç olarak toplam yaklaşık 700 ölçüm alınmıştır. Çalışmada kullanılan ölçekler belirtilmemiş ve tedaviye verilen cevaba ilişkin de sadece niteliksel izlenimler aktarılmıştır, ki bunları yorumlamak da zordur. Ayrıca imipramine olumsuz yanıt veren 159 siyah katılımcıdan elde edilen veriler de dışarıda bırakılmıştır. Tüm bunlara rağmen araştırmacılar, "her ne kadar imipramin yararlı etkilere sahip olsa da, bu etkiler genelde küçüktür," sonucuna varmışlardır (Raskin ve diğ. 1970).

Antidepresanlar Ağır Depresyonda Etkili midir?

İmipramin üzerine Kuhn'un yazdığı makaleden bu yana, antidepresanların en etkili sonuçları ağır depresyonlarda verdiğine inanılmaktadır. Bu ilaçların daha hafif depresyonlar için bu kadar yaygın olarak kullanılmasına karşı olan insanların bile, ağır depresyon durumlarında bunların etkili ve gerekli olduğunu kabul ettikleri görülmektedir. Antidepresanlarla plasebo arasındaki farkın klinik araştırmalarda küçük çıkmasının, bu çalışmaların genellikle daha hafif bir depresyondan mustarip olan insanlarla yapılmış olmasından ve bu

nedenle antidepresanların etkilerini yeteri kadar gösterememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (UKYE 2004). UKYE yayımladığı broşürlerde bu ilaçların hafif depresyon vakalarında kullanılmayıp yalnızca orta dereceli ve ağır depresyonlarda kullanılması gerektiğini öne sürecek kadar ileri gitmiştir. Gelin görün ki, bu ilaçların ağır depresyonlarda etkili olduklarını gösteren deliller yok denecek kadar azdır.

İlk yıllarda yapılan bir tarama çalışması, depresyon türü ya da şiddeti ile kullanılan antidepresanların etkinlik dereceleri arasında herhangi bir ilişki tespit edememiştir (Bielski ve Friedel 1976). Yazarlar anoreksi (yememe hastalığı), hareketlerde yavaşlama ve uyku bozuklukları gibi daha çok endojen depresyonla bağlantılı belirtilerde biraz daha iyi sonuç alındığını söylemekle birlikte, bu sonucun da tam güvenilir olmadığına işaret etmişlerdir. Neticede "trisiklik antidepresanların etkinlik derecesi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin net olmadığı" sonucuna varmışlardır (s. 1489). Joyce ve Paykel (1989) tarafından yapılan daha kapsamlı bir tarama çalışmasında ise uyku ve iştah problemlerinde antidepresanların daha etkili olduğunu söyleyebilmek için elimizde yeterince delil bulunmadığı ve endrojen depresyonun antidepresanlara daha çok mu yoksa az mı cevap verdiğine ilişkin bulguların yeterince tutarlı olmadığı belirtilmiştir. Neticede yazarlar trisiklik antidepresanların orta şiddette ve "endojenitede" depresyonlar için daha etkili olabileceğini öne sürmüştür.

Bu konuda daha yakın zamanlarda birkaç tarama ve meta-analiz çalışması daha yapılmıştır. Örneğin 1993 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında (Angst, Scheidegger ve Stabl 1993) antidepresanların daha ağır depresyonlarda plaseboya göre daha etkili olduğu söylenmekle birlikte, ileri sürülen delillerin genellikle zayıf ve istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir. Bir başka meta-analiz çalışması daha güçlü delillerden söz etmektedir, ne var ki sunulan veriler yalnızca araştırma aşamasında olan antidepresanlardan elde edilmiş, halihazırda "antidepresan" olarak bilinen ilaçları kapsamamıştır (Khan ve diğ. 2002). Diğer bir analiz çalışması, depresyonun başlangıç belirtilerini daha şiddetli geçiren insanlarda antidepresanların plaseboya göre daha etkili olduğu sonucuna varmıştır (Kirsch ve diğ. 2007). Ancak en ağır belirtileri gösteren grupta

bile, antidepresanların plaseboya göre farkı, Hamilton ölçeğinde yalnızca 4 puan çıkmıştır. Bu fark, daha önce söylediğimiz gibi klinik olarak pek anlamlı olmadığı gibi, ilaç-kaynaklı diğer etkilerin sonucu da olabilir. Antidepresan alan gruptan elde edilen tepki örüntüsü, aynı zamanda "ortalamaya eğilim" (*regression to the mean*) etkisinin de bir sonucu olabilir. Ortalamaya eğilim etkisinde ölçüm sayısı arttıkça, elde edilen değerler giderek ortalamaya yaklaşır. Bu durumda, başlangıçta en şiddetli belirtilerle başlayan insanlar, doğal olarak en fazla iyileşmeyi göstermiş insanlar olacaktır. Son olarak UKYE tarafından yapılan bir çalışmanın (2004) yanı sıra bir başka meta-analiz çalışması (Walsh ve diğ. 2002) belirtilerin şiddeti ya da başlangıç belirtilerinin şiddeti ile antidepresanların etkinliği arasında yine bir ilişki tespit edememiştir.

Bazı klinik çalışmalarda antidepresanların elle tutulur bir etki göstermediği tespit edilirken, kimi *post hoc* (geriye dönük, sonuçlara dayanılarak yapılan) analizlerde en ağır depresyon hastalarında nispeten güçlü bir etki görüldüğü sonucuna varılmıştır (Elkin ve diğ. 1989; Paykel ve diğ. 1989). Ne var ki *post hoc* analizde yazarlar önceden hangi deneylerin konuyla ilişkili olduğuna karar vermeksizin dikkat çekici sonuçlar ararlar. Bu tür analize "balık tutma" da denir, zira sırf şans eseri pozitif çıkan sonuçları öne çıkarma özelliği vardır. Temel bakım alan hastalarla yapılan bir başka klinik çalışmada, depresyonun en ağır biçimi olarak tanımlanan "melankolik" depresyon ile antidepresan etkinliği arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (Malt ve diğ. 1999). Bu çalışmalar çoğunlukla görece hafif depresyon vakaları üzerinde yapılmıştır, dolayısıyla belirtilerin şiddeti ile antidepresanların etkinliği arasındaki bağlantıyı sağlıklı bir şekilde değerlendirmeleri mümkün değildir. Öte yandan, meta-analizlerde ele alınan çalışmalar da genellikle dışarıdan tedavi gören insanlar üzerinde yapılan araştırmalardır. Dışarıdan tedavi görenlerle yatan hastaların birlikte değerlendirildiği kendi yaptığım bir meta-analizde, antidepresanların etkisi yatan hastalarda değil, dışarıdan tedavi gören hastalarda daha belirgin ortaya çıkmıştır (Moncrieff 2003a). Ayrıca, antidepresanların psikotik sanrıların eşlik ettiği ağır depresyonlarda görece daha etkisiz olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Yatan hastalarla yapılan bir çalışmada, antidepresanların daha az etki göstermesi, ağır depresyonla-

ra sanrıların eşlik etmesiyle değil, bizzat depresyonun ağır olmasıyla bağlantılı bulunmuştur (Kocsis ve diğ. 1990). Yine de sanrılar ile antidepresan etkinliğinin bir kere bağlantılandırılmış olması, antidepresanların psikotik hastalıklarda değil, yalnızca depresyon tedavisinde etkili olduğu izleniminin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Daha geçenlerde yapılan geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, manik depresyonun (bipolar bozukluk) depresif döneminde olan ve duygudurum düzenleyici ilaç tedavisi gören hastalar üzerinde antidepresanların plasebodan daha iyi sonuç vermediği görülmüştür (Sachs ve diğ. 2007). Manik depresyonun depresif döneminde gözlenen depresyon belirtileri genellikle diğer tüm depresyon türlerinden daha ağır olduğundan, bu çalışma, beklentilerin aksine depresyonun en ağır biçimlerinde bile antidepresanların plasebodan daha etkili olmadığını göstermektedir.

Öte yandan bazı klinik deliller, orta derece depresyon belirtileri gösteren insanların plaseboya göre antidepresanlardan daha fazla yarar görebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu etki, biyolojik olmak yerine daha çok psikolojik temellere dayanıyor olabilir. Çünkü özellikle bu insanlar ilaç tedavisine en fazla güvenen ve ilaçlardan en fazla beklentisi olan gruptur, dolayısıyla ilaçların özgül olmayan farmakolojik ve psikolojik etkilerine son derece açıktırlar. Daha hafif belirtiler gösteren insanlar genellikle kendilerini ne depresyonda görürler ne de ilaç almayı kendilerine yakıştırırlar. Öte yandan daha ağır vakalar ve depresyon hastası olarak hastanede yatanlar, yalnızca ilaç tedavisinin değil, hiçbir müdahalenin sonuç getirmeyeceğine inanan daha umutsuz insanlardır.

Antidepresanlar ve Diğer İlaçlar

Depresyon tedavisinde antidepresanların diğer bazı ilaçlarla karşılaştırılması, antidepresanların hiç de öyle sanıldığı gibi depresyona özgü bir tedavi olmadığını göstermektedir. Tablo 9.2'de görüldüğü gibi diğer sınıflardan pek çok ilaç depresyon tedavisinde plasebodan daha iyi sonuç vermektedir.

Depresyonda antidepresanların özgül tedavi olduğu fikrinin 1960'ların ortalarından itibaren iyice yerleşip güçlenmesine rağmen bu bulguların elde edilmiş olması, olayı daha da çarpıcı hale getirmek-

Tablo 9.2 Depresyon tedavisi için farklı ilaçların kullanıldığı randomize çalışma.

İlaç Türü	Çalışma	Tasarım	Sonuç
Nöroleptikler	Davies ve Shepherd (1955)	Reserpin; plasebo	Reserpin plasebodan üstün
	Robertson ve Trimble (1982)	Depresyonda nöroleptik kullanımına ilişkin 34 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirilmesi	11 karşılaştırmadan 10'unda nöroleptik ilaç plasebodan üstün; 3 karşılaştırmada antidepresandan üstün; 14 karşılaştırmada eşit; 2 karşılaştırmada daha az etkili; 1 karşılaştırmada altgruplarda ayırıcı etkiler görülmüştür
Barbitüratlar	Blashki, Mowbray ve Davies (1971)	Amilobarbiton; amitriptilin; plasebo	3 depresyon ölçümünden 2'sinde amitriptilin ile amilobarbiton arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark yok
Benzodiazepin	Schatzberg ve Cole (1978)	Benzodiazepinlerin antidepresanlarla karşılaştırıldığı 20 çalışmanın değerlendirilmesi	20 çalışmadan 10'unda benzodiazepinlerin etkisi antidepresanlarınkine eşit ya da plasebonunkinden üstün bulunmuştur
	Imlah (1985), Feighner ve diğ. (1983), Rickels ve diğ. (1987), Weissman ve diğ. (1992)	Alprazolam; plasebo ve imipramin veya amitriptilin	Alprazolam plasebodan üstün ve imipramin ile amitriptiline eşit veya onlardan üstün
Stimülanlar	Rickels ve diğ. (1970)	Pemolin ve metilfenidat (Ritalin); plasebo	Her iki stimülan da plasebodan üstün
	Hare ve diğ. (1964)	İmipramin; Drinamil (deksamfetamin artı amilobarbiton)	Eşit etkiler
Buspiron	Robinson ve diğ. (1990)	Ağır depresyon ve anksiyetede buspironun plaseboyla karşılaştırıldığı 5 çalışma	Buspiron depresyonda da anksiyetede de plasebodan üstün

Tablo 9.2 Devam

İlaç Türü	Çalışma	Tasarım	Sonuç
	Fabre (1990)	Ağır depresyonda buspironla plasebonun karşılaştırılması	Buspiron plasebodan üstün
Afyon	Emrich ve diğ. (1982)	Buprenorfin; plasebo	Buprenorfin plasebodan üstün
Atropin	Moncrieff ve diğ. (1998)	Antidepresanların atropin içeren aktif plaseboyla karşılaştırıldığı 9 çalışmanın değerlendirilmesi ve meta-analizi	Bir çalışma antidepresanın belirgin bir etki gösterdiğini bulmuştur; diğerleri küçük ve önemsiz etkiler bulmuştur
Sarı kantaron (St John's wort)	Philipp ve diğ. (1999), Szegedi ve diğ. (2005), Kasper ve diğ. (2006)	Sarı kantaron (hiperikum); plasebo, imipramin ve paroksetin	Sarı kantaron plasebodan üstün ve antidepresanlara denk

tedir. Benzodiazepinlerin durumunu ele alalım. Bu ilaçların 1960'lı yıllarda daha yeni kullanıma girdiği sıralarda yapılan çalışmaların çoğu, depresyon hastaları için bu ilaçları ya antidepresanlara eşdeğer ya da onlardan daha üstün bulmuştur. 1970'lere doğru yapılan çalışmalar ise yeniden antidepresanları üstün göstermeye başlamıştır. Bu yıllarda yazılan tarama makalelerinin bazılarında, gözden geçirilen klinik çalışmaların yarısında benzodiazepinler ya eşdeğer ya da daha üstün bulunmuş, buna karşın örneğin Schatzberg ve Cole (1978: 1359) kararlı bir biçimde benzodiazepinlerin "depresyon tedavisinde standart antidepresanlardan daha az etkili olduğu" sonucuna ulaşmışlardır. Ama beri taraftan 1980'lerde yeni bir benzodiazepin alprazolam piyasaya sürüldüğünde, çalışmalar bu ilacın yalnızca kaygı içeren depresyonda değil, depresyonun kendisinde etkili bir ilaç olduğunu söylemiştir.

Antidepresanlarla nöroleptik ilaçları karşılaştıran çalışmaların hemen hepsinde, nöroleptikler eşdeğer ya da üstün bulunmuştur (Robertson ve Trimble 1982). Bu çalışmalardan önemli ikisi, antidepresanların "hareketlerde yavaşlama" gözlenen depresyonlarda, nöroleptiklerin ise anksiyete veya nevrozdan mustarip hastalarda

daha etkili olduğunu göstermiştir (Hollister ve diğ. 1967; Raskin ve diğ. 1970). Bu bulgular nöroleptiklerin ilaç-kaynaklı etkileri düşünüldüğünde kolaylıkla anlaşılabilir. Bu ilaçların ortaya çıkardığı deaktivasyon etkisi, muhtemelen depresyonda gözlenen motor yavaşlamayı daha da kötüleştirmiştir; ama diğer yandan kaygı ve sinirlilik belirtileri üzerinde yatıştırıcı etki göstermiştir. Ek olarak, daha önceki bölümlerde depresif durumlara yol açtığını söylediğimiz reserpin ilacı, Londra'daki Maudsley Hastanesi'nde yapılan bir klinik çalışmada, depresyon tedavisinde plasebodan belirgin bir biçimde daha etkili bulunmuştur (Davies ve Shepherd 1955).

Stimülanların depresyon tedavisinde etkili olmadığına ilişkin ilk yıllarda hâkim olan kanıya karşın, kapsamlı ve deneysel olarak titizlikle tasarlanmış 120 kişilik bir çalışmada, iki stimülan maddenin dört haftalık ölçümlerde plaseboya karşı açık bir üstünlük sergilediği gözlenmiştir (Rickels ve diğ. 1970).

Antidepresan araştırmalarının ilk yıllarında, bazı araştırmacılar plaseboyla yapılan çalışmalarda insanların plasebo etkisini antidepresan etkisinden ayırt edebildikleri konusunda endişelerini dile getirmişlerdir. Bu sorunu biraz olsun azaltmak amacıyla, hiçbir etkisi olmayan "pasif plasebo" yerine, antidepresan ilaçların bazı yan etkilerini taklit eden "aktif plasebo" kullanılmasını önermişlerdir. Atropin bu amaçla kullanılan maddelerden biri olmuştur, çünkü bu madde, ağız kuruluğu, kabızlık ve bulanık görme gibi, trisiklik antidepresanların ortaya çıkardığı kolinerjik etkilere benzer etkilere yol açmaktadır. Ancak, zayıf da olsa atropinin stimülan etkisi vardır ve dolayısıyla sedatif etki gösteren antidepresanlardan yine kolaylıkla ayırt edilebilen bu madde, pasif plasebo kullanımından kaynaklanan sorun için uygun bir çözüm sağlayamamıştır. Çalışmaların bir diğerinde, sedatif etki yaratması için plaseboya bir miktar barbitürat ilave edilmiştir. Sonuç olarak, antidepresanlarla bu tür aktif plaseboları karşılaştıran çalışmaların çoğunda, elde edilen fark istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır (Moncrieff, Wessely ve Hardy 1998). Elbette tersini düşünenler ve bu tür çalışmalardan antidepresanlar lehine çıkan sonuçları vurgulamak isteyenler de olmuştur (Quitkin ve diğ. 2000). Ancak kullanılan aktif plaseboların hiçbirinin plasebo etkisinden kaynaklanan sorunların tam olarak üstesinden gelemediği görülmektedir. Örneğin bir çalışmada, hastalar an-

tidepresanların kendisinden kaynaklanan yan etkileri aktif plasebonun etkilerinden daha belirgin bulmuşlardır (Hollister ve diğ. 1964). İki çalışmada hastalara ne tür bir ilaç aldıklarını tahmin etmeleri özellikle sorulmuş ve hastaların çoğunlukla doğru bildikleri ortaya çıkmıştır (Uhlenhuth ve Park 1963; Weintraub ve Aronson 1963). Hatta bu çalışmalardan birinde hastaların tahminleri ile iyileşme dereceleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Antidepresan ilaç aldıklarını düşünenlerde daha fazla iyileşme gözlenmiştir (Weintraub ve Aronson 1963).

Tablo 9.2'de listelenen diğer ilaçların yanı sıra antidepresan olarak sınıflandırılan ilaçların kendileri, özgül olmayan çeşitli farmakolojik etkilere yol açmaktadır. Yakın tarihli bir meta-analiz çalışması, antidepresanlar, nöroleptikler, benzodiazepinler gibi farklı kategorilerden ilaçların etkileri arasında belirgin bir farkın olmadığını, hepsinin aşağı yukarı benzer etkilere yol açtığını göstermiştir (Freemantle, Anderson ve Young 2000). Bu sonuç, antidepresanların ya da diğer ilaçların plaseboya karşı ara sıra üstün olduğunu gösteren bulguların, özgül farmakolojik etkilerden kaynaklanmadığına işaret etmektedir. Bu tür bulgular muhtemelen özgül olmayan farmakolojik etkilerin yanı sıra plasebo etkisi gibi psikolojik etkilerden kaynaklanmaktadır. Özgül olmayan farmakolojik etkilerden kasıt, ilaç-kaynaklı, hastalık süreçleriyle ilgisi olmayan, bu ilaçların her insanda ortaya çıkaracağı etkilerdir. Örneğin sedasyon etkisi, depresyonun bazı belirtilerine iyi gelebilmektedir. Ya da nöroleptiklerin ortaya çıkardığı kayıtsızlık etkisi, duyguları köreltiyor ya da geçici bir süreliğine maskeliyor olabilir (bkz. 10. Bölüm). Psikolojik etkenler ise daha önce sözünü ettiğimiz plasebo farkındalığıyla bağlantılı beklenti kaynaklı etkenlerdir.

Psikiyatride hâkim olan görüşleri savunanlar bu gibi verilerle karşılaştıklarında onları ya tümüyle görmezden gelmiş ya da antidepresan olmasalar da bazı ilaçların "antidepresan yönleri" olabileceğini söylemişlerdir (Robertson ve Trimble 1982: 173). Ancak bu argümanın şöyle bir zayıflığı bulunmaktadır: Depresyonda herhangi bir etki gösteren her ilacın hastalık-merkezli bir çerçevede "antidepresan" olduğunu varsayarsak eğer, bu ilaçların özgül etkilerini özgül olmayan etkilerinden ayırt etmenin hiçbir yolunun bulunmadığını kabul etmemiz gerekir.

Antidepresanların Uzun Süre Kullanımı

Günümüzde geçerli olan anlayışa göre, depresyon başladıktan ve antidepresanlar tarafından iyileştirildikten sonra hastalığın yeniden başlamaması için antidepresan tedavisinin bir 4-6 ay daha devam etmesi gerekmektedir. Orijinal olarak Kuhn tarafından ileri sürülen bu görüş, daha sonra antidepresanların uzun süreli kullanımını araştıran klinik çalışmalar tarafından da desteklenmiştir. Bu çalışmalar genellikle antidepresanları bırakanların, bırakmayanlara oranla yeniden hastalanma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Fakat bu çalışmalara katılanlar genellikle bir süre antidepresan kullanmış ve bunun faydasını görmüş insanlardan oluşmaktadır. Depresyondan çıkmış ve bir süre sağlıklı bir ruh hali içerisinde kalmış olan insanların bir kısmı kendi antidepresanlarını ya da test edilen bir başka antidepresan ilacı almaya devam ederken, plasebo grubuna atanan rasgele bir grup ise aldıkları ilacı bırakıp plasebo almaya başlamak durumunda bırakılmaktadır. Antidepresanları bu şekilde bırakmanın şiddetli duygudurum çalkantıları, kaygı ve uyku bozuklukları gibi belirtilerden oluşan bir yoksunluk sendromuna yol açtığı artık herkesin kabul ettiği bir gerçektir (Dilsaver, Greden ve Snider 1987; Hindmarch, Kimber ve Cockle 2000; Judge ve diğ. 2002). Bu sendrom ile depresyonun yeniden ortaya çıkması, yukarıda sözü edilen çalışmalarda ayırt edilmemiştir. Bir başka deyişle, plasebo grubunda gözlenen ve hastalığın yeniden belirmesi gibi tanımlanan durumların ne kadarının yoksunluk sendromuyla bağlantılı olduğu bilinmemektedir.

Bu sendromun kendi tablosuna ek olarak, bu tabloyla ortaya çıkan plasebo farkındalığından kaynaklanan psikolojik etkiler de olacaktır. Yoksunluk sendromuyla birlikte insanlar, kendilerine verilen antidepresan ilacın kesildiğini ve plasebo verilmeye başladığını kolaylıkla fark edeceklerdir. Bu insanların çoğunlukla antidepresan ilaç alan ve bu ilacın kendilerine iyi geldiğini düşünen insanlar olduğu göz önüne alınırsa, durup dururken antidepresan tedavisinin kesilmesinin bu insanlarda yaratacağı kaygı ve karamsarlığı anlamak hiç de zor olmasa gerek. Yalnızca bu nedenle bile, plasebo gru-

buna katılanlar uzun vadede antidepresan grubundan çok daha kötü görünüyor olabilir.

Viguera ve meslektaşları plasebo grubundakilerin daha önce kullandıkları antidepresanları bırakmak durumunda bıraktıkları 27 klinik çalışmanın sonuçlarını taramış ve beklendiği gibi plasebo grubundakilerde hastalığın yeniden ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu görmüştür (Viguera, Baldessarini ve Friedberg 1998). Hastalığın nüksetme olasılığı daha önce birden fazla depresyon dönemi geçirenlerde daha da yüksek çıkmıştır. Depresyonun nüksettiğine karar vermek (yeniden depresyon tanısı koymak) psikotik hastalıkların tanısından daha subjektif verilere dayanmaktadır. Taranan çalışmaların çoğunda bu ölçüt, hastaların yeniden antidepresan ilaç tedavisine gereksinim duyacak kadar kötüleşmeleri biçiminde tanımlanmıştır. Tıpkı nöroleptik ilaçlarda olduğu gibi, hastalığın nüksetme oranı özellikle ilaç bırakıldıktan hemen sonra yükselmiş ve ilacı bırakanlar ile bırakmayanların yeniden hastalanma oranları arasındaki farkın gün geçtikçe azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular net bir biçimde hastalığın yeniden ortaya çıkmasında bırakma sendromunun rolünü göstermektedir.

Bu meta-analiz çalışmasında göze çarpan bir başka bulgu, antidepresan tedavisini bırakmak durumunda kalanların plaseboya başlamadan önce ne kadar süredir belirtiler olmaksızın antidepresan aldıklarıyla ilgilidir. Bu sürenin hastalığın nüksetme olasılığıyla bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Örneğin bırakmadan önce üç haftadır istikrarlı bir biçimde iyi hisseden bir hasta ile dört haftadır iyi hisseden bir hastanın, antidepresan tedavisini bıraktıktan sonra yeniden hastalanma oranları aynı çıkmıştır. Hatta ve hatta, aradaki fark küçük de olsa, daha uzun süre istikrarlı olarak iyi hissedenlerde hastalığın nüksetme olasılığı daha yüksek çıkmıştır. Uzun süre antidepresan tedavisi altında istikrarlı bir tablo sergileyen insanlarda hastalığın nüksetme riskinin daha az olması gerektiği düşünüldüğünde, bu bulgunun beklenmedik bir bulgu olduğu ve yine nüksetmede yoksunluğun rolüne işaret ettiği anlaşılmaktadır.

Bu analizi yapan Harvardlı araştırmacılar, tıpkı nöroleptikler için yaptıkları gibi, ilaç bırakıldıktan sonra ortaya çıkan nüksetmeleri, ilaç alındığı süre boyunca ilaca karşı gelişen adaptif süreçlerin kendini göstermesiyle açıklamaktadırlar (Baldessarini, Viguera ve

Tondo 1999). Oysa bu hipotezi destekleyen çok az delil bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılmış olan bir hayvan deneyinde sıçanlar uzun süre imipramin uygulamasına maruz bırakılmıştır (D'Aquila, Panin ve Serra 2004). Bu hayvanlarda depresif reaksiyon, imipramin kesildikten hemen sonra değil, 40 gün sonra ortaya çıkmıştır. Öte yandan ilacın bırakılmasının üstünden genellikle belli bir süre geçtikten sonra hastalığın nüksetmesi ve ilacın aniden değil de yavaş yavaş bırakılmasının nüksetme olasılığını düşürmüyor olması, bu açıklamanın pek geçerli olmadığını göstermektedir.

Depresyon gibi bir durumda ilaç tedavisi bırakıldıktan sonra hastalığın nüksetmesinde psikolojik etkenler de en az farmakolojik etkenler kadar rol oynayabilmektedir. Uzun süredir antidepresanların kendilerine iyi geldiğini düşünen insanların, bu ilaç kesildikten sonra hastalığın yeniden ortaya çıkabileceği konusunda tedirgin hissetmeleri doğaldır. Bu tedirginlik sırasında yaşadıkları her türlü sorunu, muhtemelen hastalığın yeniden ortaya çıkması olarak yorumlamaktadırlar. Bir süre sonra, devam eden bu olumsuz duygular hastalığın gerçekten nüksetmesine neden olmaktadır. Tıpkı madde bağımlılığında olduğu gibi, insanlar bu gibi durumlarda çareyi ne kadar ilaçta bulurlarsa, ilaç olmadığında da hastalığa karşı o kadar çaresiz ve korunmasız hissetmektedirler.

Depresyonun Uzun Vadedeki Sonuçları

Antidepresanların kullanıma girmiş olmasına karşın, depresyon hastalığına ilişkin genel anlamda iyileşme oranlarını gösteren çıktılarda henüz bir düzelme kaydedilmemiştir. Hatta günümüzde depresyon olarak tanımlanan ve tedavi edilen durumlar, ağırlık bakımından geçmişte kullanılan tanı ölçütlerine göre çok daha hafif olduğu halde, iyileşme oranı daha azdır. Gerçi depresyon tanısı koyulan insanların çoğu başlangıçta iyileşmektedir, ancak bu insanların büyük bir kısmında depresyon yeniden ortaya çıkmakta ve daha uzun sürmektedir. Toplumda, çok daha hafif belirtilerle depresyon tedavisi görenlerin bile %50-60'ının bir yıl içerisinde iyileşemediği görülmektedir (Goldberg ve diğ. 1998). Amerika'da iyileşme gösteren geniş bir grubun yıllarca izlendiği kapsamlı bir çalışmada, 15 yıl içerisinde %85 oranında nüksetme gözlenmiştir (Mueller ve diğ.

1999). Hastanelerde depresyon tedavisi görenlerden, orta yaşlıların %43'ünün, yaşlıların ise yalnızca %24'ünün iyileştiği ve izleyen 5 yıl içerisinde iyi kaldığı gözlenmiştir (Tuma 2000).

Ayrıca kontrollü deneylerde değil de normal koşullarda tedavi görmüş insanların izlendiği çalışmalar, antidepresan almayanlarda uzun vadede daha etkili bir iyileşmenin gerçekleştiğini göstermektedir. Bu bulguların elde edildiği çalışmalardan biri psikiyatri kliniklerinde dışarıdan tedavi görenlerin, bir diğeri ise temel bakım gören insanların katılımıyla yapılmıştır. Hatta bu çalışmalarda ilaç alanların genellikle daha ağır hasta olmasından kaynaklanabilecek etkiler verilerin analizinde kontrol edildikten sonra bile bulgular değişmemiştir (Brugha ve diğ. 1992; Ronalds ve diğ. 1997). Diğer bazı çalışmalar antidepresan ilaç alanlarda depresif dönemlerin, ilaç almayanlara oranla daha uzun sürdüğünü göstermektedir (Patten 2004; Posternak ve diğ. 2006). Çalışanlarda hasta rapor sürelerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, antidepresan alanların işlerinden daha uzun süre uzak kaldıkları ortaya çıkmıştır. Sonuçlar kısmen depresyonun başlangıç şiddetiyle bağlantılı bulunsa da, istatistiksel olarak yalnızca bu etkenle açıklanamayacak kadar büyük bir anlamlılık düzeyi elde edilmiştir ($p < .001$) (Dewa ve diğ. 2003). Ancak, söz konusu yayında bu bulgudan neredeyse hiç söz edilmemiştir. Bunun yerine, antidepresan kullanımının yeniden işe dönme olasılığını artırdığı izlenimini yaratma çabasıyla, antidepresan alanlar arasında, "tavsiye edilen dozları alanların" daha düşük dozları alanlara kıyasla daha çabuk iyileşip işlerine döndükleri vurgulanmıştır.

Depresyonun toplum içinde yaygınlığı ile ilgili veriler, antidepresan kullanımı arttıkça, depresyonun da daha fazla yayıldığını göstermektedir. 1990'lardan sonra antidepresan kullanımında gözlenen o muazzam artışla birlikte depresyon vakalarının sayı ve süresinin arttığı (Patten 2004) ve depresyon nedeniyle işten uzak kalınan sürelerin daha da uzadığı gözlenmektedir (Moncrieff ve Pomerleau 2000).

Son olarak bazı araştırmacılar antidepresan kullanımındaki artış ile bazı ülkelerde intihar oranlarında gözlenen azalmayı ilişkilendirmek istemişlerdir. Antidepresan üreten ilaç firmalarıyla bağlantısı bulunan araştırmacıların yaptığı yakın tarihli bir analiz çalışması *British Medical Journal*'da yayımlanmış ve söz konusu ilişki öne

sürülmüştür (Hall ve diğ. 2003). Araştırmacılar antidepresan kullanımının en fazla artış gösterdiği yaş grubunda intihar oranlarında en büyük azalmanın gözlendiğini iddia etmişlerdir. Ancak her yaş grubuna ait antidepresan kullanımını karşılaştırmak yerine, antidepresan kullanımına ilişkin mutlak verileri karşılaştırmışlardır. Aynı analizi farklı yaş gruplarına ait oranlara bakarak yeniden yaptığımda, antidepresan kullanımındaki artış oranları ile artan intihar oranları arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu gördüm. Bu bulgu, antidepresan kullanımındaki artışın en belirgin olduğu en genç yaş grubu için geçerlidir; söz konusu grupta intihar oranında bir miktar *artış* gerçekleşmiştir. Öte yandan antidepresan kullanımındaki artışın daha az belirgin olduğu yaşlılarda ise, intihar oranında bir miktar azalma olmuştur (Moncrieff 2003b). Ancak veriler nasıl yorumlanırsa yorumlansın, intihar olgusu çok daha derin ve karmaşık temellere dayanır ve yaşlılarda intihar oranlarındaki azalmalar, yakın tarihte antidepresan kullanımındaki artıştan çok daha önce, 1930'larda başlamıştır (Gunnel ve Ashby 2004; Murphy ve Wetzel 1980). Üstelik İrlanda gibi bazı ülkelerde (Dünya Sağlık Örgütü 2006) ve gençler arasında (Gunnell ve Ashby 2004) antidepresan kullanımının yaygınlaşmasına karşın intihar oranları artmaktadır. İntihar oranlarının karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, antidepresan tedavisi görenler ile plasebo alanlar arasında intihar oranı açısından hiçbir fark olmadığı görülmektedir (Khan ve diğ. 2001; Khan, Warner ve Brown 2000; Storosum ve diğ. 2001).

Depresyonun Monoamin Kuramı

Depresyonun monoamin kuramının ilk formülasyonları iki temele dayandırılmıştır: birincisi antidepresanların etkisi, ikincisi reserpin ilacının etkisi. Schildkraut'a göre, "Yapılan çalışmalar ilaçların katekolamin sistemi ve özellikle norepinefrin üzerindeki etkileriyle duygusal ve davranışsal durumlar arasında tutarlı bir bağlantı ortaya koymaktadır" (Schildkraut 1965: 509). Aynı yazısında Schildkraut, norepinefrin aktivitesini azaltan ya da tümüyle durduran ilaçların nasıl sedasyon ve depresyona neden olduğunu, bu aktiviteyi artıran ilaçların ise tam tersine davranışsal stimülasyon ya da uya-

rılmışlığa ve genel olarak antidepresan etkiye yol açtığını dile getirmiştir (s. 509).

Depresyonun biyokimyasal bir dengesizlikten kaynaklandığı fikrinin temel dayanaklarından biri olarak, hâlâ antidepresanların doğrudan hastalığın temel süreçlerini hedefleyen sözde özgül etkileri gösterilmektedir. Yakın tarihli tarama makalelerinde net bir dille şu tür ifadeler kullanılmaktadır: "Bu ilaçların tartışılmaz terapötik etkileri, klinik depresyonun patofizyolojisinin serotonerjik ve/veya noradrenerjik yetersizlik olduğunu göstermektedir" (Malhi, Parker ve Greenwood 2005: 97). Oysa yukarıda ele aldığımız bulgular bunun doğru olmadığını, antidepresanların etkilerinin özgül olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca trisiklik antidepresanların noradrenalin ve serotonin gerialımını önlediği bulunmuştur bulunmasına ama bu ilaçların beyinde gösterdiği diğer etkiler arasında bu etkinin klinik anlamı ya da özgül olup olmadığı tespit edilmiş değildir. Hatta bazı çalışmalar trisiklik antidepresanların beyinde noradrenalin düzeyini artırmak yerine azalttığını göstermektedir (Heydorn, Frazer ve Mendels 1980; Mendels ve Frazer 1974; Schildkraut, Winokur ve Applegate 1970; Schultz 1976; Vetulani ve Sulser 1975). Dahası amfetamin, kokain ve diğer stimülanlar da beyinde noradrenalin düzeyini artırdıkları halde, antidepresan olarak sınıflandırılmamaktadır.

Nöroleptik bir ilaç olan reserpinin insanlarda depresyona neden olduğu yolundaki yaygın görüşe dayanarak, bu ilacın deney hayvanlarında ortaya çıkardığı sedatif etkiler pek çok çalışmada depresyonun hayvan modeli olarak kullanılmıştır. Reserpinin aynı zamanda beyinde serotonin ve noradrenalin seviyesini düşürdüğü bilindiğinden (Axelrod 1996), bu ilacın ortaya çıkardığı depresif durumun bu etkiden kaynaklandığı düşünülmüştür (Coppen 1967; Schildkraut 1965). O zamanlar dopamin pek ilgi uyandırmadığı için bu etkide rolü olduğuna ihtimal verilmemiştir. 1950'lerde iproniazid ilacının, stimülan etkisiyle tutarlı olarak, reserpinin sedatif etkilerini engellediği bulunmuştur (Chessin, Kramer ve Scott 1957). Daha sonra birkaç İtalyan araştırmacının imipraminin de benzer şekilde reserpinin sedatif etkilerini engellediği iddiası, farklı türden antidepresan ilaçların nihai olarak tek bir mekanizmada buluştukları ve bu mekanizmayla depresyona temel oluşturan nöral mekaniz-

mayı onardıkları fikrini pekiştirmiştir. Bu bulgu ve çıkarımlar, trisiklik antidepresanların reserpin tarafından ortaya çıkarılan depresif durumu ortadan kaldırdığı biçiminde sunulmuştur. Halbuki orijinal araştırmalar imipraminin reserpin tarafından ortaya çıkarılan sedatif etkileri değil, yalnızca hipotermi (vücut ısısında düşme) etkisini geri çevirdiğini göstermektedir (Garattini ve diğ. 1962). Bu çalışmalardan bir diğeri klorpromazin ilacının yine reserpinin hipotermi etkisini engellediğini göstermektedir (Costa, Garattini ve Valzelli 1962). Bu araştırmalar imipramin ve klorpromazinin reserpin kaynaklı sedasyon üzerinde ne etki gösterdikleri konusunda bir bilgi vermedikleri gibi, diğer bazı araştırmacılar imipraminin reserpin tarafından ortaya çıkarılan sedasyon etkisini artırdığını bulmuşlardır (Lapin ve diğ. 1968). İmipraminin de sonuçta nöroleptik tipi bir madde olduğu düşünülürse, bu bulgu hiç de şaşırtıcı değildir.

Ayrıca daha sonra reserpin tarafından ortaya çıkarılan sedasyon etkisinin, depresyon modeli olmaktan ziyade, tipik sedasyon ve yavaşlamada olduğu gibi dopaminin bloke edilmesinden kaynaklandığı anlaşılmıştır (Mendels ve Frazer 1974). Bu ilacın insanlarda gerçekten depresif bir duruma yol açıp açmadığı sorgulanmaktadır. Bir tarama makalesi, bu etkinin insanların yalnızca %6'sında ortaya çıktığını ve bunların da genellikle daha önce depresyon tedavisi gördüklerini belirtmiştir (Goodwin ve Bunney, Jr. 1971). Özellikle bu etkiyi araştıran yegâne kontrollü klinik çalışmada gerçek anlamda bir tek depresyon vakasına bile rastlanmadığı, yalnızca bazı hastaların "aşırı yatıştırılmışlık" ya da "sahte depresyon" belirtileri gösterdiği kaydedilmiştir (Bernstein ve Kaufman 1960).

1960'lardan bu yana depresyonun biyokimyasal temellerine yönelik olarak beyinde serotonin ve noradrenalin aktivitesini ölçen sayısız çalışma yapılmıştır. Nöroleptiklere ilişkin dopamin çalışmalarında olduğu gibi, bu çalışmalar da nörotransmitter seviyelerini değiştirebilecek olası etkenler genellikle kontrol edilmeden yapılmıştır. Pek çoğunda katılımcılar daha önce antidepresan ya da beyin kimyasını değiştirebilecek diğer psikotropik ilaçlarla tedavi görmüş insanlardan oluşmuştur. Kontrol grupları genellikle "sağlıklı" insanlardan oluşmuş ve akut bir psikiyatrik rahatsızlıktan mustarip olmaktan kaynaklanabilecek stres, kaygı ve benzeri etkenler göz önünde bulundurulmamıştır.

Bu çalışmalarda beyinde serotonin transmitterinin önmaddesi olan triptofan seviyesi, noradrenalin önmaddesinin seviyesi, bu maddelerin azlığı ya da yokluğu, serotonin ve noradrenalin gerialım seviyeleri, fenfluramin gibi ilaçlarla serotonin salınımının artırılması, klonidin gibi maddelerle adrenerjik alfa reseptörlerinin bloke edilmesi, intihar edenlerin beyinlerinde serotonin ve noradrenalin reseptör yoğunluğu, beyin izleme teknikleriyle katılımcılarda serotonin reseptörlerine transmitter bağlanma yoğunluğu ve nihayet beyinde bu transmitterlerin metabolitleri ölçülmüştür.

Noradrenalin üzerine yapılan araştırmalar son derece tutarsız bulgularla sonuçlanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında depresyon hastalarının beyinlerinde bu transmitterin aktivitesi araştırmaların bazılarında daha az, bazılarında aynı, bazılarında ise daha fazla çıkmıştır (Dubovsky, Davies ve Dubovsky 2001). Serotonin üzerine yapılan çalışmalar da benzer bir tutarsızlık sergilemektedir. Örneğin bazı beyin izleme çalışmaları, depresyonda serotonin yetersizliğini öngören hipotezle tutarlı bir biçimde, ilaç almayan depresyon hastalarının beyinlerinde serotonin 1A reseptörlerinin bağlanma seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermektedir (Drevets ve diğ. 1999; Sargent ve diğ. 2000). Ancak benzer ölçümlerin yapıldığı bir başka çalışmada depresyon hastalarıyla kontrol grubu arasında bir fark görülmediği gibi (Meyer ve diğ. 2004) bir diğer çalışmada bağlanma seviyesinin depresyon hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (Parsey ve diğ. 2006; Reivich ve diğ. 2004). Yaygın kanıya göre anormallik sergilemesi gerekmekle birlikte, intiharla ölen insanların beyinlerinde bu maddelerin seviyelerine ilişkin bulgular da benzer şekilde tutarsızlık sergilemektedir. Pek çok çalışma, intihar edenlerin beyinleriyle diğer sebeplerden ölenlerin beyinleri karşılaştırıldığında, serotonin seviyesi bakımından bir fark olmadığını göstermektedir (Lowther ve diğ. 1997; Matsubara, Arora ve Meltzer 1991; Stockmeier ve diğ. 1997). Beyindeki triptofan seviyelerine ilişkin bazı çalışmaların "serotonin aktivitesindeki azalmayla depresyon arasındaki nedensellik bağlantısına güçlü bir delil sağladığı" iddia edilmektedir (Cleare 2005). Serotoninin önmaddesi olan triptofan maddesinin azaltılması ya da deplesyona uğratılmasının (tümüyle tüketilmesi), serotonin miktarını azaltacağı düşünülmektedir; ancak serotonin miktarını doğrudan ölçmek müm-

kün olmadığı için bu savı doğrulamak pek mümkün değildir. Bazı çalışmalarda besin yoluyla sağlanan triptofan deplesyonunun (bu işlem aralarında triptofan olmayan aminoasitlerden oluşan özel bir içecekle gerçekleştirilmekte ve kandaki triptofan seviyesini güvenilir bir biçimde azaltmaktadır) daha önce depresyon geçirmiş ve iyileşmiş insanlarda depresif belirtileri geçici bir süreyle belirginleştirdiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, araştırmalar bu etkinin yalnızca daha önce SSRI ya da diğer ilaçlarla tedavi görmüş olan hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir (Delgado ve diğ. 1999). O halde bu etki depresyonun kendisiyle değil, ilaç tedavisinin yarattığı sonuçlarla ilgili gibi görünmektedir. Gönüllülerle yapılan çalışmalar triptofan deplesyonunun sağlıklı insanlarda depresif belirtilere yol açmadığını göstermektedir (Murphy ve diğ. 2002). Ayrıca büyük dozlarda triptofan uygulayarak kanda bu maddenin seviyesini artırmak, depresyon üzerinde herhangi bir etkiyle sonuçlanmamaktadır (Mendels ve diğ. 1975).

1970 yılında yapılan diğer bir çalışmada triptofan deplesyonu paraklorofenilanin adında bir kimyasal ile gerçekleştirilmiştir. Daha güçlü bir etkiye yol açan bu yöntem insanlarda serotonin metabolitlerinin %60-80 oranında azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu çalışmaya yapılan referanslar her nedense literatürden silinip gitmiştir, halbuki elde edilen sonuçlar serotonin yetersizliğinin etkileri konusunda daha akla yatkın bir açıklama getirmektedir. Bu teknik, deney hayvanlarında uyuyamama, cinsel uyarılmada artma, saldırganlık ve sinirliliğin yanı sıra, motor aktivitelerde ve çevresel uyaranlara verilen tepkilerde gözle görülür bir artış gibi sonuçlar doğurmuştur (bu etkiler triptofan uygulamasıyla silinebilmektedir). Ancak depresyona benzer hiçbir belirtiye neden olmamıştır. İnsanlarda ortaya çıkardığı etkiler yorgunluk, yerinde duramama, tedirginlik, anksiyete ve (daha yüksek dozlarda) zihin bulanıklığı, ajitasyon ve paranoid düşünceler gibi belirtilerden ibarettir. Depresyon yine bu tablonun bir parçası değildir (Mendels ve Frazer 1974). İçecekle sağlanan triptofan deplesyonunda gözlenen hafif etkiler depresyonun nüksetmesi olarak yorumlanmış olabilir, zira unutmamak gerekir ki bu çalışmalar başka türden davranış değişimlerini değil depresyonu araştırmak üzere yapılmıştır.

Öte yandan yakın tarihli bir makalede Jeffrey Lacasse ve Jonathan Leo'nun da yazdığı gibi, "ilaç reklamları ile bilimsel yazın arasında bir ayrışma vardır" (Lacasse ve Leo 2005). İlaç sanayisi ve psikiyatristler, depresyon ile beyinde serotonin anormalliği arasında bir bağlantı olduğuna insanları inandırmışlardır. Bunu gösteren delillerin çok zayıf ve şüpheli olduğunu duyan insanlar genellikle şoke olmaktadır. Ne var ki bunu itiraf edebilen psikiyatri uzmanları da bulunmaktadır. En önemli psikiyatri ders kitaplarından biri, bulgularda gözlenen bu tutarsızlığı şu sözlerle özetlemektedir: "Serotonin fonksiyonunu araştıran çalışmalar, depresyonda bu fonksiyonun normalden hem daha az hem de daha fazla olabileceğini göstermektedir" (Dubovsky, Davies ve Dubovsky 2001: 481). Bir başka psikofarmakoloji ders kitabında "depresyonun monoamin yetersizliğiyle açıklanabileceğini gösteren herhangi bir bulguya şimdiye kadar rastlanmadığı" ifadesi yer almaktadır (Stahl 2000: 601). Psikofarmakoloji alanında ödül kazanmış olan ünlü araştırmacı David Burns bir röportaj sırasında, "Depresyon dahil herhangi bir psikiyatrik bozukluğun beyinde serotonin yetersizliğinden kaynaklandığını gösteren ikna edici bir delille şimdiye kadar hiç karşılaşmadım," demiştir (Lacasse ve Leo 2005).

Antidepresanların Hastalık-Merkezli Etkilerine İlişkin Deliller

Şimdiye kadar sözünü ettiğimiz araştırmalar antidepresanların hastalık-merkezli bir tedavi olduğunu düşündürecek hiçbir temel bulunmadığını göstermektedir. Aşağıda bu araştırmalardan elde edilen sonuçlar özetlenmiştir:

1. *Antidepresanların etkilerinin temellendirilebileceği, depresyonla ilgili, depresyona kaynaklık eden patolojik bir süreç var mıdır?*

Depresyonda olan insanların beyinlerindeki serotonin ve noradrenalin seviyelerini gösteren bulgular tutarsızlık sergilemekte ve kafa karıştırmaktadır. Ayrıca bu bulguların elde edildiği çalışmalarda daha önce ilaç alınıp alınmadığı gibi önemli etkenler kontrol edilmemiştir. Sonuç olarak depresyonla ilgili bu nörotransmitter sistemle-

rinde herhangi bir anormallikten söz edebilmek için elimizde yeterince delil bulunmamaktadır.

2. *Depresyon tanısında kullanılan puanlama ölçekleri belirli bir hastalık sürecinin dışvurumlarını güvenilir bir şekilde değerlendirebilir mi?*

Depresyon puanlama ölçekleri uyku bozuklukları, anksiyete, sinirlilik halleri ve bedensel rahatsızlıklar gibi yalnızca depresyona özgü olmayan maddeler içermektedir. Bu semptomlar trisikliklerin çoğunun ve diğer antidepresanların özgül olmayan sedatif etkilerine yanıt verir. Bu durumda bu ölçeklerden elde edilen puanlar yalnızca ilaç-kaynaklı etkileri yansıtıyor olabilir.

3. *Depresyonun hayvan modelleri antidepresanları güvenilir bir şekilde tespit etmekte midir?*

Hayvan modelleri, çalışmaların nerede yapıldığına bağlı olarak farklı farklı sonuçlar vermektedir. Diğer bir deyişle, güvenilir değildirler. Ayrıca, yalnızca antidepresanlara yanıt vermek yerine, insanlarda antidepresan etki göstermeyen ilaçlara da yanıt vermektedirler (Bourin, Fiocco ve Clenet 2001). Bu modeller arasında en yaygın olarak kullanılanlardan zorla yüzdürme testinde sıçanlar su dolu bir kovaya bırakılmakta, kaçmaya çabalamaktan vazgeçtikleri âna kadar geçen süre ölçülmektedir. Burada vazgeçme davranışının depresyon modeli olduğu ve depresiflerin daha kısa sürede vazgeçeceği varsayılmaktadır. Antidepresanların da bu süreyi uzatacağı düşünülmektedir. Bazı antidepresanlar gerçekten de bu süreyi uzatmaktadır, ancak aynı zamanda amfetaminler, opiyatlar, antihistaminler, bazı antipsikotikler, atropin, pentobarbital, çinko ve antibiyotikler gibi maddeler de uzatmaktadır (Bourin, Fiocco ve Clenet 2001; Parra 2003). Bu modelle antidepresanların seçici olarak tespit edilebileceği varsayımı doğrultusunda, bu sonuçlar "yanlış alarm" olarak nitelendirilmektedir. Öte yandan en tipik antidepresanlardan SSRI'ların bu testi geçemediği görülmektedir (Cryan, Markou ve Lucki 2002). Depresyona ilişkin diğer hayvan deneyleri de başta stimülanlar olmak üzere antidepresan olmayan ilaçların testinde sık sık "yanlış alarmlara" yol açmaktadır (Bourin, Fiocco ve Clenet 2001).

4. *Antidepresan olduğu söylenen ilaçlar, depresyon tedavisinde diğer ilaçlara göre üstünlük göstermekte midir?*

Antidepresanlar klinik karşılaştırmalarda plasebodan yalnızca bir miktar üstün bulunmaktadır ve bu fark çoğu zaman plasebo etkisi ve diğer yöntemsel sorunlarla açıklanabilecek kadar küçük bir farktır. Antidepresan olmadığı düşünülen pek çok ilaç depresyon hastalarında antidepresanlar kadar etkili sonuçlara yol açmaktadır. Ayrıca, antidepresan olduğu söylenen ilaçların farmakolojik etki düzenekleri tek bir temelde açıklanamayacak kadar çeşitlilik göstermektedir.

5. *Antidepresanların sağlıklı gönüllülerde farklı bir etki göstermesi ya da hiç etki göstermemesi gibi bir durum söz konusu mudur?*

Antidepresanlar sağlıklı gönüllülerde moral yükseltmek gibi bir etki göstermemektedir; ancak bu etkiyi depresyon hastalarında da göstermemektedir. SSRI'larla yapılan çalışmalar bu ilaçların uyku üzerinde gösterdiği etkinin hastalarda ve sağlıklı insanlarda bazen farklı olduğuna işaret etmektedir (Mayers ve Baldwin 2005); ancak genel olarak antidepresanların "yan etkileri" depresyon hastalarında ve sağlıklı insanlarda aynı çıkmaktadır. Örneğin tirisiklikler herkeste sedasyon ve zihinsel işlev bozukluklarına neden olmakta (Deptula ve Pomara 1990; Herrmann ve McDonald 1978), SSRI'lar ise mide ve bağırsak sorunlarına ve sersemliğe yol açmaktadır (Dumont ve diğ. 2005).

6. *Antidepresanlarla birlikte depresyonun yaygınlığında bir azalma söz konusu mudur?*

Klinik çalışmaların dışında antidepresanların depresyonda etkili olduğunu gösteren pek az delil bulunmaktadır ve var olan deliller de bilakis olumsuz bir etkiye işaret etmektedir. Antidepresanlar ortaya çıktıktan sonra depresyon vakaları azalmak yerine artmıştır. Bu ilaçların yeniden hastalanma riskini artırıyor olması mümkündür.

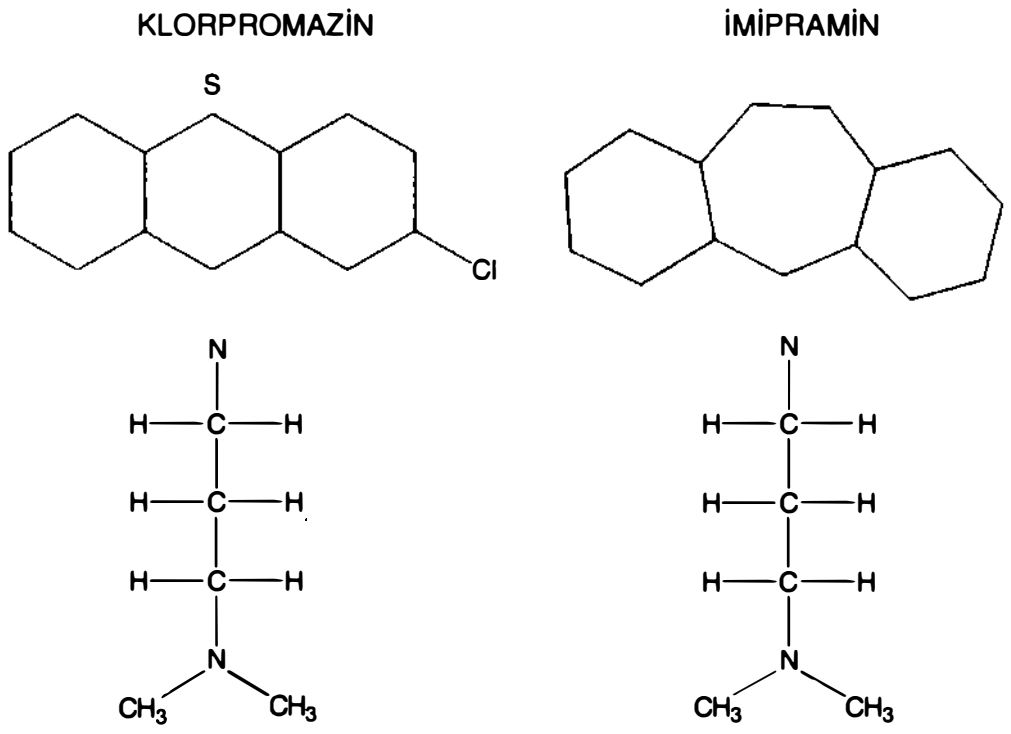
10

Antidepresanlar Gerçekten Ne Yapar?

ANTİDEPRESANLARIN etkilerini araştıran çalışmalarda 1960'tan bu yana hastalık-merkezli yaklaşımın baskın olması nedeniyle, bu ilaçların ilaç-kaynaklı etkileri konusunda pek az araştırma bulunmaktadır. Bu ilaçların hastalar tarafından bildirilen etkilerine ilişkin literatür de, sözgelimi nöroleptiklere ilişkin literatüre kıyasla daha hastalık-merkezlidir, zira şimdiye kadar bu ilaçların faaliyetine dair alternatif bir model geliştirilmemiştir. İlaç-merkezli perspektiften baktığımızda karşımıza çıkacak ilk olgu, antidepresan olarak adlandırılan bu ilaçların farklı sınıf ve farmakolojik profillerden geldiğidir. Yalnızca bu nedenle bu ilaçların farklı etkileri olması beklenmelidir. Bu bölümde en yaygın iki tür antidepresanın etkileri konusunda elde edilen veri ve tartışmaları ele alacağım.

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA) kimyasal yapı olarak klorpromazin gibi fenotiazin nöroleptiklere benzemektedir. İmipramin bir klor ve bir sülfür atomu dışında klorpromazinle tıpatıp aynıdır (Şekil 10.1). Bir başka trisiklik amitriptilin klorpromazine yine çok benzemektedir. Bu ilaçların doğal olarak etkileri arasında da benzerlikler bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları trisiklik antidepresanların belli bir dereceye kadar dopamin reseptörlerini bloke etme (dopamin-blokör) etkisi bulunduğunu göstermiştir. Ancak aynı zamanda asetilkolin nörotransmitterinin etkilerini antagonize etme (geri çevirme) etkisi de göstermektedirler. Beyinde bazal ganglionlar olarak



Şekil 10.1 Klorpromazin ve imipraminin kimyasal yapıları (Healy 1997: 51).

adlandırılan bölgede asetilkolin ve dopamin transmitterleri birbirine karşıt işlevlere sahip olduklarından, trisiklik ilaçların antikolinerjik etkileri, en azından bir dereceye kadar dopamin-blokör etkilerini bertaraf etmektedir. Antikolinerjik etki gösteren ilaç ya da maddeler gerçekten de Parkinson hastalığında ve nöroleptiklerin ortaya çıkardığı Parkinson benzeri belirtilerde karşılaşılan dopamin yetersizliğinin bazı istenmeyen etkilerine iyi gelmektedir. Klorpromazin gibi bazı nöroleptikler de antikolinerjik etki göstermektedir, ancak bu etkileri dopamin-blokör etkilerini karşılayacak büyüklükte değildir. Trisiklik antidepresanlar aynı zamanda bazı nöroleptikler gibi histamin reseptörlerini kapatmaktadır. Yine benzer şekilde alfa-1 adrenerjik reseptörlerini kapatmakta ve diğer pek çok nörotransmitter sistemi üzerinde dolaylı ya da dolaysız etkiler göstermektedirler (Khan 1999). Ayrıca hücre içine serotonin ve noradrenalin gerialımını önledikleri de gösterilmiştir, ancak bu etkinin ne anlama geldiği bir türlü anlaşılamamıştır. Beyinde serotonin ya da noradrenalin miktarını artırdıklarını gösteren bir bulguya rastlanmadığını özellikle belirtmek gerekir. Hatta pek çok çalışma trisiklik antidepresanların noradrenalin seviyesini düşürdüğünü göstermektedir (bkz. 9. Bölüm). Sonuç olarak farmakolojik profilleri nörolep-

tik ilaçlarla büyük oranda örtüşmekte ve bu ilaçlarla ortak pek çok faaliyette bulunmaktadırlar, ama klinik etkilerinde bu faaliyetlerden hangilerinin rol aldığı henüz açık değildir.

Trisiklik antidepresanların antikolinerjik etkileri iyi bilinmektedir. Bu etkiler, bulanık görme, ağız kuruluğu, kabızlık, fazla terleme ve daha yüksek dozlarda özellikle yaşlılarda zihin bulanıklığını kapsamaktadır. Ancak güçlü yatıştırıcı etkileri, bu ilaçları özellikle antikolinerjik etkileri için kullanılan ilaçlardan ayırmaktadır. Trisikliklerin sedatif etkilerinin histamin ya da alfa-1 adrenerjik reseptörleri bloke etmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nöroleptiklere benzer şekilde bu ilaçlar da kilo almaya, iktidarsızlığa ve epileptik nöbetlere yatkınlığa yol açmaktadır.

Sedatif etkilerin dışında bu ilaçların ne gibi psikolojik etkilere yol açtıkları konusunda elimizde çok az veri bulunmaktadır. 1970'lerde yapılan ve plaseboyla birlikte dört farklı ilacın sağlıklı gönüllülerde ortaya çıkardığı etkileri araştıran küçük bir çalışmada, amitriptilin ve klorpromazinin bilişsel işlevler ve EEG örüntüleri üzerinde benzer etkiler gösterdikleri bulunmuştur. Bu ilaçların ikisi de tepkileri yavaşlatmış, koordinasyonu azaltmış ve aritmetik problemler gibi basit zihinsel işlevlerde plaseboya oranla performansı düşürmüştür. Öte yandan aynı ölçümlerde 10 mg'lık diazem yok denecek kadar az etki göstermiş, amfetamin ise tam tersine performansı artırmıştır. Hem amitriptilin hem de klorpromazin katılımcılarda olumsuz hisler doğurmuştur. Katılımcılar uyuşuk, içe kapanık ve durgun hissettiklerini söylemişlerdir. EEG kayıtlarında bu iki ilaç daha düşük frekanslı kayıtlara yol açarken, diazem ve amfetamin tam tersine plaseboyla karşılaştırıldığında daha yüksek frekanslara neden olmuştur (Herrmann ve McDonald 1978). Sağlıklı gönüllülerle yapılan diğer araştırmalar, imipramin ilacının dikkat ve bellek işlevlerinde bozulmalara yol açtığını, hareket ve tepki hızını düşürdüğünü ve ortaya çıkardığı etkilerin katılımcılar tarafından nahoş bulunduğunu göstermektedir (Dumont ve diğ. 2005).

Klorpramazinle gözlenen bu benzerlikler, nöroleptiklere özgü deaktivasyon etkisinin trisiklik antidepresanlar tarafından ne dereceye kadar ortaya çıkarıldığının sorgulanması gerektiğine işaret etmektedir. Bu ilaçların etkileri konusunda şimdiye kadar hastalık-merkezli yaklaşımın baskın olması ve başından beri bu ilaçların an-

tidepresan olarak görülmeleri, dopamin reseptörlerini bloke edici etkileri konusunda pek fazla araştırma yapılmamasıyla sonuçlanmıştır. Yine de bir çalışmada amitriptilin ve klomipramin gibi iki tirisiklik antidepresanın, sıçanlarda stimülanlar tarafından ortaya çıkarılan stereotipik davranışları, tıpkı nöroleptikler gibi önlediği gözlenmiştir. Hatta ilaç uygulamaları arttıkça bu etkinin derecesi de artmıştır (Delini-Stula ve Vassout 1979). İmipraminin etkileriyse daha hafif olmuştur. Benzer şekilde birkaç laboratuvar çalışmasında da imipramin dahil birkaç trisiklik antidepresanın uzun süreli kullanımının D_2 dopamin reseptörlerinin aşırı duyarlılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Davranış düzeyinde stimülanlara aşırı tepki göstermeyle ölçülen bu tepki, aslında nöroleptiklerin en tipik etkilerinden biridir (D'Aquila ve diğ. 2003; Klimek ve Maj 1989; Maj ve diğ. 1996). İlaç kullanımı sona erdikten sonra bu etki de yavaş yavaş kaybolmaktadır (D'Aquila ve diğ. 2003). Nöroleptikler bu reseptörlerin duyarlılaşmasına neden olmakla kalmayıp, beyindeki yoğunluğunu da artırmaktadırlar. Benzer şekilde bir çalışmada uzun süre trisiklik uygulamasının limbik beyinde D_2 reseptörlerinin yoğunluğunu artırdığı, ama striatum bölgesinde bu etkiyi göstermediği bulunmuştur (Maj ve diğ. 1996). Bir başka çalışmada imipraminin hipokampustan alınan beyin dilimlerinde dopamin ve diğer dopamin agonistlerinin[1] etkilerini bloke ettiği net bir biçimde gösterilmiştir (Smialowski 1991).

Nöroleptiklere benzer klinik etkiler trisikliklerde daha az görülmektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada 32 vakada trisiklerin ekstrapiramidal etkiler gösterdiği gözlenmiştir (Vandel ve diğ. 1997). Bu etkiler çoğunlukla akatizi olarak bilinen yerinde duramama durumlarının yanı sıra kaslarda tikler ve seğirmelerle kendini gösteren miyokloni durumlarını içermektedir. Dört vakada tipik tardif diskinezi gözlenmiş, yalnızca üç kişide Parkinson benzeri rijidite ve hareketlerde azalma kaydedilmiştir. Öte yandan yazarlar, bu tür etkilerin aslında çok daha fazla olabileceğini, ancak klinisyenlerin bu tür etkileri aramaya alışık olmadıkları için kaçırmış olabileceklerini söylemişlerdir.

1. Dopamin agonisti, dopamin reseptörlerine bağlanan ve bu reseptörleri çalıştıran ilaç ya da maddelerdir.

Trisikliklerde Parkinson benzeri belirtilerin gözlenmemesi aynı zamanda kullanılan dozların düşüklüğüyle de açıklanabilir. Trisiklik antidepresanların tipik kullanım dozu 75 ile 100 mg arasındadır; en yüksek dozlar ise 200 mg'a kadar çıkmaktadır. Öte yandan klorpromazin psikoz tedavisinde çok nadir olarak 200 mg'ın altında verilmekte ve ara sıra 1000 mg'a kadar yükselmektedir. Diğer nöroleptikler de genellikle 200 mg klorpromazine denk gelen dozun üstünde verilmektedir. Gerçi yakın zamanlarda bu dozlar azaltılmıştır, ama geçmişte rutin olarak kullanılmıştır. Haloperidol ilacının 60 miligramı, klorpromazinin yaklaşık 2000 miligramına tekabül etmektedir ve haloperidol geçmişte hastalara bu dozlarda hiç de az verilmemiştir! O halde imipramin ve amitriptilin gibi trisik antidepresanların klorpromazinle eşit etki gücüne sahip olduğunu varsayarsak eğer, bu ilaçların insanlarda benzer dozlarda ne gibi etkiler göstereceği konusunda neredeyse hiçbir bilgimiz bulunmamaktadır. Ancak, deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar, nöroleptiklere benzer şekilde dopamini bloke etmeyle bağlantılı etkilere yol açabileceklerini düşündürmektedir.

Deaktivasyon sendromuna yol açıp açmadıkları bir yana, trisikliklerin günümüz klinik dozlarında ortaya çıkardığı en belirgin ruhsal etkinin derin bir sedasyon olduğu görülmektedir. Her ne kadar farklı trisikliklerin etkileri arasında bir miktar çeşitlilik gözlense de, hepsi bir dereceye kadar sedasyona yol açmaktadır. Diğer ilaçların etkilerinde olduğu gibi, bir süre sonra trisikliklerin sedasyon etkisine karşı da tolerans gelişmektedir.

Trisiklik alan insanların öznel deneyimleri, bu ilaçların başlıca etkilerinin sedasyon olduğunu doğrulamaktadır. Bazı insanlar bu etkinin uyku sorunlarına iyi geldiğini düşünürken, diğer bazıları bunu son derece nahoş bulmaktadır. Bazı insanlar ise "uyuşturucu almış gibi" hissettiklerini söylemektedir. Bir internet sohbet odasında imipramin alan biri yaşadığı deneyimleri "ilaç-kaynaklı bir sis" olarak özetlemektedir (Antidepresan Web 2006). Kendisine amitriptilin verilmiş bir hasta yaşadığı deneyimi, "Kafam aşırı derecede bulanıktı, ne düşüncelerimi toplayabildim, ne de normal ev işlerini yapabilecek ölçüde elimi ayağımı kontrol edebildim," sözleriyle tarif etmiştir (Askapatient.com 2007, ziyaret tarihi 17.3.2007). Amitriptilin ilacının sağlıklı gönüllüler üzerinde opiyat madde buprenorfin-

le karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, her iki ilacın da "katılımcıları sersemleştirdiği, dermansızlaştırdığı ve zihinsel olarak yavaşlattığı" bulunmuştur (Saarialho-Kere ve diğ. 1987). Sedatif etki, mütemadiyen kaygılı ve sinirli olan kimselerde olumlu sonuçlar doğurabilmekte ve uyumayı da kolaylaştırmaktadır. Bir zamanlar bu ilaçların genel polikliniklerde yaygın bir biçimde kullanılmış olması belki de bu etkilerden kaynaklanmaktadır.

Öte yandan, yine tıpkı nöroleptikler gibi trisiklik antidepresanlar da kalp ve kardiyovasküler sistem için zararlı sonuçlara yol açmaktadır. Tansiyonda sık sık tehlikeli derecelerde düşmelere, kondüksiyon bozukluklarına ve aritmiye neden olmanın yanı sıra, doz aşımında zehirlenmeye yol açmaktadırlar.

Trisikliklerin sedatif olarak faydası hiçbir zaman tam anlamıyla araştırılmamıştır. Etkinlik ve güvenlik açısından özellikle diğer sedatiflerle sistematik olarak karşılaştırılmamıştır. Kalp ve kardiyovasküler sistemde bu kadar toksik etkilere neden olmadıkları için benzodiazepinler trisikliklerden daha güvenlidir, ancak onların da bağımlılık yapma potansiyelleri büyük bir sorundur. Trisikliklerin sedatif olarak faydalı bir rol oynayıp oynamadıklarının anlaşılması için karşılaştırmalı araştırmaların yapılması şarttır.

Sonuç olarak, trisiklik antidepresanların ne tür ilaçlar olduğunu hâlâ bilmiyoruz. Farmakolojik etki düzeneği olarak çok çeşitlilik göstermekle birlikte, nöroleptiklerle aralarında birtakım benzerlikler vardır. Zaten kimyasal yapı olarak da bu ilaçlara benzemektedirler. Bulgular nöroleptikler gibi bu ilaçların da dopamin aktivasyonunu bloke ettiklerini göstermektedir. Ancak nöroleptiklerin en iyi bilinen psikomotor deaktivasyon etkisine ne derece yol açtıkları konusunda bildiklerimiz son derece sınırlıdır. Hemen hepsi sedatif etki göstermektedir, ama benzodiazepinler gibi daha güvenli sedatiflere bir alternatif oluşturabilecekleri henüz pek açık değildir.

Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI'lar)

Tanımları gereği her ne kadar bu ilaçların serotoninin hücre içine gerialımını engellediği düşünülse de, diğer nörotransmitter sistemleri üzerinde de çeşitli etkiler göstermektedirler. Örneğin bazı hayvan çalışmalarında fluoksetinin dopamin seviyesini azalttığı göz-

lenmektedir (Smith ve diğ. 2000). Ayrıca SSRI'ların her biri farklı sistemler üzerinde farklı etkilere yol açmaktadır.

Son zamanlarda ortaya çıkardıkları sansasyonlara rağmen, gönüllülerle yapılan çalışmalar SSRI'ların plaseboya kıyasla çok az etkili olduklarını göstermektedir. Dumont ve ekibi bu çalışmaların değerlendirildiği kapsamlı bir makalede plasebo ile bu ilaçlar arasında neredeyse fark olmadığı sonucuna varmıştır. Yazarlar düşük tek bir doz SSRI ilacının insanlarda hafif bir stimülan etkiye yol açabileceğini belirtmiş, ama uzun vadedeki sonucun –farklı çalışmalardan elde edilen verilerle birlikte değerlendirilse bile– istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemlemişlerdir (Dumont ve diğ. 2005). Stimülan etkileri özellikle Titreşimin Birleşme Eşiği (*Critical Flicker Fusion*) testinde ortaya çıkmaktadır. Bu testte katılımcılara belli frekanslarla titreşen ışıklar sunulmakta ve ışığı sabit olarak algıladıkları en düşük titreşim frekansı kaydedilmektedir. Aslında bir dikkat testi olarak kullanılmakla birlikte, gözbebeğinin çapına duyarlı bir testtir bu. Öte yandan SSRI'lar aynı zamanda gözbebeğinin genişlemesine neden olduğundan, bu testte ortaya çıkardıkları sonuçlar dikkati artırmalarından ziyade bu etkilerinden de kaynaklanıyor olabilir. Nitekim gözbebeğini genişletme etkileri kontrol edildiğinde SSRI'ların bu testte performansı olumsuz etkilediği gözlenmiştir (Schmitt ve diğ. 2002). Diğer bazı çalışmalar da bu ilaçların uzun süre kullanımının bu testte olumsuz sonuçlara yol açtığını göstermektedir. Yani uzun süreli SSRI kullanımı dikkat işlevlerinde bozulmalara neden olmaktadır (Ramaekers, Muntjewerff ve O'Hanlon 1995; Schmitt ve diğ. 2002).

Stimülan etkiye işaret eden diğer bulgular, düşük dozlarda bellek performansında hafif bir artış (yüksek dozlarda tam tersi etkiye neden olmaktadırlar), motor hızı ölçmeye yarayan parmak vurma testinde daha hızlı bir performans ve uykuda azalmadır. Öte yandan tepki zamanı hem düşük dozlarda hem de yüksek dozlarda olumsuz etkilenmiştir. Bu ilaçlar EEG kayıtlarında düşük dozlarda beta dalgalarında stimülanlara özgü hafif bir artışa neden olurken, yüksek dozlarda sedasyona işaret edecek şekilde yavaş dalgalarda bir artışa neden olmuşlardır. Ancak bu etkilerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildir, yani başka nedenlerden de kaynaklanmış olabilirler. Ayrıca insanların genellikle kendilerini iyi hissetmelerine neden

olan stimülanların tersine, düşük dozlarda SSRI'lar plasebodan farksız bulunmuş, yüksek dozlarda ise çoğu katılımcı tarafından öznel olarak nahoş bulunmuştur. Bu son bulgunun, tüm tarama makalesinde sözü edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek bulgu olduğunu da burada anımsatmakta yarar görüyorum (Dumont ve diğ. 2005).

Bu ilaçların uzun süreli kullanımın etkileri konusunda daha az çalışma yapılmıştır. Ama yapılanlar da SSRI'ların uzun vadeli bir uyuşukluğa ve bilişsel işlevlerin bazı kısımlarında hafif bozulmalara neden olduğunu göstermektedir. Bu ilaçların Titreşimin Birleşme Eşiği testlerinde ölçüldüğü kadarıyla uzun vadede dikkat işlevlerini bozduğunu yukarıda gördük. Yakın zamanda David Healy ve ekibi tarafından yapılan ve sertralin ile reboksetinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, iki haftalık bir sertralin tedavisinin konsantrasyonda bozulmalara, uyuşukluğa, cansızlığa ve algılanan yaşam kalitesinde düşmeye neden olduğu bulunmuştur. Duygudurum, anksiyete ve duygudurum yoğunluğu üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (Tranter ve diğ. 2002). Öte yandan daha yakın tarihte piyasaya sürülmüş olan reboksetin ilacının hafif bir stimülan etki gösterdiği kaydedilmiştir. Konsantrasyona iyi geldiği, uyuşukluğu azalttığı ama algılanan yaşam kalitesi üzerinde bir etki yapmadığı bulunmuştur. Sertralin gibi reboksetinin de duygudurum ya da anksiyete üzerinde etki yapmadığı gözlenmiştir. Çalışan insanlarla yapılan küçük bir gözlemsel araştırmada ise, SSRI kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla bellek performanslarında düşme olduğu kaydedilmiştir. Hatta bu etki, anksiyete ve depresyon şiddetleri kontrol edildikten sonra bile anlamlı çıkmıştır (Wadsworth ve diğ. 2005).

SSRI verilen gönüllüler tarafından plaseboya kıyasla hissedilen diğer genel etkiler, klinik çalışmalarda kaydedilen yan etkilere benzerlik göstermektedir. Bu etkiler, sersemlik, baş ağrısı, mide bulantısı, ishal, baş dönmesi, genel bir huzursuzluk hali, titreme, yerinde duramama ve uyuyamamayı kapsamaktadır (Lader ve diğ. 1986; Raptopoulos, McClelland ve Jackson 1989; Saletu ve diğ. 1991). SSRI'ların uyku bozulmalarına neden olduğu bilinmektedir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda bu etki tutarlı olarak gözlenmektedir (Mayers ve Baldwin 2005). Hastalarla yapılan bazı klinik çalışmalarda bu ilaçların hastaların %25'inde uyku bozukluğuna yol

açtığı gözlenmiş (Winokur ve diğ. 2001), fakat bazılarında da SSRI'ların hastalarda genel olarak uyku fonksiyonlarını geliştirdiği kaydedilmiştir (Mayers ve Baldwin 2005).

Bazı araştırmacılar SSRI'ların insanlarda duygusal tepkileri ve duygusal deneyimi köreltiğini ve bu sayede depresyona iyi geldiğini öne sürmektedir. Ancak bunu destekleyen deliller yok denecek kadar azdır. Yakın zamanda hastalarla yapılan bir çalışma ve gönüllülerle yapılan üç ayrı çalışmada bu hipotezin doğruluğu sorgulanmıştır. Gönüllülerle yapılan çalışmaların ilkinde katılımcılara tek bir doz reboksetin uygulanmıştır. Reboksetin mutlu yüz resimlerini ayırt etme becerisini bir miktar artırmış ve "mutluluk yoğunluğunda" hafif bir artışa neden olmuştur. Yani duygusal deneyimlerde bir azalma kaydedilmemiştir. Ancak, sözü edilen etkiler hastalar tarafından çok da belirgin hissedilmemiştir ve reboksetinin bir miktar uyarılmaya ya da öforiye yol açmasından da kaynaklanmış olabilir (Harmer ve diğ. 2003). İkinci çalışmada sitalopram, reboksetin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Bu sefer kızgınlık, tiksinti ve korku gibi duygusal ifadeler sergileyen yüz resimlerinin farkına varmada her iki antidepresan da plaseboya kıyasla küçük bir farka yol açmış, antidepresan alan insanlar bu yüzlerin daha az farkına varmışlardır. (Ama aynı etki, üzgünlük ifade eden yüz resimlerinde gözlenmemiştir.) Ayrıca bu ilaçları alan insanlar plasebo alanlara oranla daha fazla pozitif anlamlı sözcük anımsamışlardır. Sitalopram alan katılımcılar ise plasebo grubundakilere kıyasla olumsuz yüz ifadeleri karşısında daha az irkilmiştir. Ne var ki bu etkilerin hepsi, çok sayıda test yapılmış olmasına karşın küçük etkiler olarak ortaya çıkmıştır. Bu da, en azından bazılarının şans eseri ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Reboksetin katılımcıların kendilerini daha enerjik hissetmelerine neden olmuştur (yine bu da ilacın olası stimülan etkisine işaret etmektedir). Daha yaşlı gönüllülerle yapılan üçüncü bir çalışmada paroksetin, sertralin ve plasebo alan katılımcıların çeşitli olay ve uyaranlara verdikleri duygusal reaksiyonlar üç hafta boyunca titiz bir şekilde izlenmiştir. Araştırmacılar çalışma boyunca ruh halinde ve duygusal deneyimlerde ilaç tedavisinden kaynaklanabilecek herhangi bir etkiye rastlamamıştır. Bununla birlikte, karışık bir istatistiksel analizden sonra araştırmacılar, bu antidepresan ilaçların olumsuz olaylara karşı olumsuz duygusal reaksi-

yonlarda bir azalmaya neden olduğu sonucuna varmışlardır (Furlan ve diğ. 2004). Son olarak hastalarla yapılan küçük bir çalışmada, SSRI kullanımından kaynaklanan cinsel yan etkilerin[2] tedavisi için başvuran 15 hastadan 12'si, duygularının köreldiğinden şikâyetçi olmuştur (Opbroek ve diğ. 2002: 415). Öte yandan, hem örneklem grubunun küçük olması, hem de cinsel şikâyetleri olan özel bir örneklem grubu olması, bu çalışmadan elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca depresyon faktörü de kontrol edilmemiştir.

Antidepresan-kaynaklı mani olarak adlandırılan vakalar da bu ilaçların stimülan etkileriyle ilişkili ajitasyon veya "aktivasyon" vakaları olabilir. Psikiyatri geleneğinde genellikle bütün antidepresanların maniye neden olabileceğine inanılır. Halbuki ilaç-merkezli yaklaşım çerçevesinde trisiklik antidepresanların, güçlü sedatif etkileriyle ve dopamin-blokör özellikleriyle böyle bir etki yapacağına inanmak son derece güç görünmektedir. Antikolinerjik ilaçlar psikoz ya da zihin bulanıklığına yol açabilmektedir. Trisiklik antidepresanlar da antikolinerjik etkiler göstermekle birlikte, tipik antikolinerjik ilaçların stimülan etkilerini göstermemektedirler. SSRI'ların, aktive edici özelliklerinden dolayı maniye neden olduklarına inanmak daha kolay görünmektedir. Ancak bütün bu söylenenler bir yana, herhangi bir antidepresanın gerçek bir manik epizoda neden olduğunu söylemek için elimizde yeterli delil bulunmamaktadır. Delil olarak sunulan bulgular antidepresan tedavisi gören manik depresiflerde mani dönemlerinin sıklığının arttığına ilişkin verilerdir. Oysa kontrolün daha iyi yapıldığı çalışmalarda, antidepresan tedavisi gören insanlarla görmeyen insanlar karşılaştırıldığında mani oranında bir farklılık olmadığı kaydedilmiştir (Visser ve van der Mast 2005).

Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde, SSRI'ların ortaya çıkardığı etkilerin kolaylıkla sınıflandırılamadığı görülmektedir. Her şeyden önce pek çok vakada bu ilaçların belli belirsiz fizyolojik ve öznel etkilere yol açtığı görülmektedir. Tek bir dozdan sonra hafif bir stimülasyon etkisi gösteriyor olabilirler, ancak bu bulgu da net

2. SSRI'lar orgazm olamama ve geç boşalma gibi cinsel sorunlara yol açabilmektedir.

olarak ortaya konmamıştır. Uzun vadede bu ilaçların uyuşturucu bir etkiye ve bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açtığı görülmektedir. Ancak bir taraftan da bazı hastalarda ortaya çıkardıkları uyuyamama, sinirlilik ve gerginlik gibi belirtilerle bir çeşit uyarıcı etkisi göstermektedirler. Bu etkiler klasik stimülanların ortaya çıkardığı aktivasyon etkisinden farklı bir tablo sergilemektedir. Yine uzun vadede bu ilaçların duygularda körelmeye ve apati sendromuna yol açtığını gösteren bazı deliller bulunmaktadır. Ayrıca duygusal kontrolsüzlükle de bağlantılandırılmışlardır (Garland ve Baerg 2001). Ancak hiçbir çalışmada antidepresanlar bu etkiler bakımından nöroleptikler gibi diğer sınıflardan ilaçlarla karşılaştırılmamıştır. Nöroleptiklerin ruhsal kayıtsızlığa neden oldukları ve bu durumun, etki düzeneklerinin doğrudan bir sonucu olduğu bilinmektedir. Ancak, SSRI ve diğer antidepresanların benzer bir duruma ne derece yol açtıkları ve duygusal deneyimlerde ortaya çıkardıkları belirtilerin kendi etki düzeneklerinin doğrudan bir sonucu mu yoksa bu ilaçların sedatif etkilerinin dolaylı bir sonucu mu olduğu henüz bilinmemektedir.

SSRI'lar, İntihar ve Şiddet Eğilimleri

Son yıllarda SSRI'lar ve diğer yeni antidepresanların bazı insanlarda intihara yönelik düşünce ve davranışları artırdığına dair iddialar ortaya atılmıştır. 1990 yılında *American Journal of Psychiatry*'de yayımlanan bir makalede altı hastanın fluoksetine (Prozac) başladıktan sonra yoğun intihar eğilimleri geliştirdiğine ilişkin ayrıntılı bilgiler yer almıştır (Teicher, Glod ve Cole 1990). Hemen ardından benzer başka vakalara dair raporlar yayımlanmıştır (Rothschild ve Locke 1991). Ancak bu ilacı üreten Eli Lilly firmasının çalışanları tarafından yayımlanan bir dizi makalede intiharla SSRI'lar arasında bir bağlantı bulunmadığı, hatta bu ilaçların diğer antidepresanlara oranla intihar eğilimlerini azalttığı iddia edilmiştir (Beasley, Jr. ve diğ. 1991a). Bu tür tartışmaların ardından 21. yüzyılın başlarında ABD ve İngiltere'de ilaç kurumlarının antidepresanlarla intihar eğilimleri arasında olası bir bağlantıya karşı ilk etapta çocukları ve ardından yetişkinleri de uyarmasını gerektiren bir düzenleme getirilmiştir.

Bu bağlantı hâlâ tartışılmaktadır. İntihar vakalarının oranı nispeten düşük olduğundan bu konuda net bulgulara ulaşmak zordur. Bir insanın yalnızca SSRI'lar değil, herhangi bir antidepresan almaya başladıktan sonra bir ay içerisinde intihar eğiliminde anlamlı bir artış gözlendiği bilinen bir gerçek olmakla birlikte, bu etkinin ilaç kullanımı dışındaki bazı etkenlerden kaynaklanma olasılığı da bulunmaktadır (Jick, Kaye ve Jick 2004). Randomize klinik çalışmaların ele alındığı yakın tarihli iki meta-analizde, plaseboyla karşılaştırıldığında SSRI tedavisi gören insanlarda intihar ve şiddet eğilimlerinde bir miktar artış gözlendiği sonucuna varılmıştır (Fergusson ve diğ. 2005; Gunnell, Saperia ve Ashby 2005). Çocuk ve ergenlerle yapılan birkaç çalışmada en azından bazı SSRI'ların intihar eğilimlerinde artışa neden olduğu bulunmuştur (Dubicka, Hadley ve Roberts 2006; Olfson, Marcus ve Shaffer 2006; Whittington ve diğ. 2004; Wohlfarth ve diğ. 2006). Bazı analizlerde fluoksetin ve paroksetin kullananlarda diğer antidepresanları kullananlara oranla intihar girişim ve düşüncelerinin bir miktar fazla olduğu kaydedilmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Jick, Kaye ve Jick 2004; Jick, Dean ve Jick 1995). Öte yandan diğer bazı çalışmalarda, farklı türden antidepresanlar arasında herhangi bir fark olmadığı gibi (Fergusson ve diğ. 2005; Martinez ve diğ. 2005), plaseboyla karşılaştırıldığında intihar girişimlerinde SSRI'ların da herhangi bir artışa yol açmadığı gözlenmiştir (Khan ve diğ. 2003).

David Healy plasebo karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen bulgulara pek güvenilmemesi gerektiğini, çünkü bu çalışmalarda plasebo gruplarının genellikle daha önce antidepresan tedavisi gören ve aldıkları ilacı bırakıp plaseboya devam eden hastalardan oluştuğunu söylemiştir (Healy ve Whitaker 2003). Healy antidepresanları bırakmanın ortaya çıkardığı yoksunluk belirtileri aynı zamanda intihar eğilimini artıracağından, bu grupta bulunan insanların hiç antidepresan almamış bir gruba göre en azından ilacı bıraktıktan hemen sonra intihara daha fazla eğilim gösterebileceklerini belirtmiştir. Bu yüzden SSRI alan insanlarla daha önce antidepresan almamış insanların karşılaştırılması, intihar eğiliminde belki daha belirgin bir farkla sonuçlanabilir. Healy ve Whitaker (2003), Khan ve meslektaşlarının (2003) plasebonun ilk zamanlarında görülen intihar eğilimine ilişkin bulgularını inceleyip bunlara kendi bulgula-

rını eklemişlerdir. Neticede antidepresanları bırakma sendromundan kaynaklanabilecek olası etkiler kontrol edilmek suretiyle, SSRI grubunda plasebo grubuna oranla intihar girişim ve eğilimlerinin anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişlerdir. SSRI grubunda intihar girişimleri plasebo grubundan 4 kat, intihara yönelik davranışlar ise 2 kat fazla çıkmıştır.

David Healy dahil birkaç araştırmacı SSRI'ların intihara yönelik davranışlara neden olmalarının temelinde, bu ilaçların ortaya çıkardığı akatizi gibi yerinde duramama ve ajitasyon belirtilerinin bulunduğunu savunmuşlardır. Bu konuyla ilgili olarak SSRI'ların aynı zamanda insanlarda şiddet eğilimi ve düşmanca duygulara neden olduğundan da söz edilmektedir. Yine aşırı şiddet olaylarının da intihar gibi çok sık yaşanmaması nedeniyle bu tür bağlantıları ortaya koyan bulgulara ulaşmak zor olmakla birlikte, şiddet içeren vaka sunumları ve emniyet kayıtları gibi veriler, SSRI'lar ile şiddet eğilimi arasındaki bağlantının en azından bir olasılık olarak tartışılması gerektiğini göstermektedir.

Her ne kadar bu tartışmalar bir süre devam edecek gibi görünse de, antidepresanlarla intihar eğilimi arasında –en azından çocuklarda– olası bir bağlantıya işaret eden bulgular gün geçtikçe çoğalmaktadır. Özellikle yerinde duramama, genel bir huzursuzluk hali ve akatizi gibi belirtilerin bulunduğu vaka sunumları, bu tür belirtilerin intihar ve şiddet eğilimlerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu tür davranışlarla ilaç kullanımı arasındaki bağlantı belki de hiçbir zaman net olarak ortaya konamayacaktır, ancak meselenin ciddiyeti nedeniyle böyle bir bağlantıya işaret eden en küçük bir etki bile bu ilaçların kullanımı konusunda bizleri ihtiyatlı kılmalıdır.

Antidepresanlar Depresyon İçin Yararlı mıdır?

Görüldüğü gibi, bu ilaçların etkilerinin ne olduğu ve bu etkilerin nasıl ortaya çıktığı belli değildir. Bu belirsizliğin en büyük nedeni, şimdiye kadar geçerli olan hastalık-merkezli yaklaşımın, bu ilaçların depresyon üzerinde gösterdikleri sözde tedavi edici etkileri vurgulamış olmasıdır. Bu yaklaşım temel farmakolojik araştırmaları, bu ilaçların davranış düzeyinde ortaya çıkardığı çeşitli etkileri tes-

pit etmek ve açıklamak yerine, depresyonun biyokimyasal doğasına ilişkin varsayımlar doğrultusunda belirli birkaç nörotransmitter sistemi üzerindeki etkilerine odaklanmaya yönlendirmiştir. Bunun sonucu olarak, örneğin trisiklik ilaçların en belirgin etkileri olan sedasyona nasıl yol açtıkları konusunda bildiğimiz pek bir şey yoktur. Bu etkilerinin temelinde belki histamin transmisyonu yatmaktadır; belki bununla birlikte alfa-1 adrenerjik reseptörlerinin bloke edilmesi rol almaktadır. Bu tür sorular psikiyatrik hastalık modeline uymadıkları için araştırmacılarda pek ilgi uyandırmamıştır. Klinik anlamları hâlâ açıklanmamış olmasına karşın bu ilaçların serotonin ve noradrenalin gerialımı üzerinde gösterdikleri etkiler özellikle ilgi uyandırmıştır, çünkü bu etkiler depresyonun monoamin hipotezine deyim yerindeyse "cuk oturmaktadır". Aynı zihniyet doğrultusunda SSRI'ların diğer transmitter sistemleri üzerinde gösterdikleri etkiler de gözardı edilmiştir; belki de ortaya çıkardıkları öznel etkilerin kaynağında başka bir mekanizma bulunmaktadır.

Depresyonun tedavisine ilişkin ilaç-merkezli bir yaklaşım, işe bu ilaçların ortaya çıkardığı etkileri ayrı ayrı tespit etmek ve değerlendirmekle başlamalıdır. Alkol, opiyatlar, stimülanlar, benzodiazepinler gibi pek çok maddenin insanlarda kısa vadede keyif verici etkilere yol açtığını hepimiz biliyoruz. Ancak bu etkiler genellikle bu maddelerin alındığı ortama bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bir başka deyişle, insanın bu tür keyif verici etkileri hissedebilmesi için doğru ortamda ve uygun bir ruh halinde olması gerekmektedir; aksi halde aynı etkiler nahoş olarak da hissedilebilmektedir. Ayrıca, bu tür etkilere tolerans gelişmekte ve insanın aynı etkiyi elde etmek için, aldığı ilacın dozunu sürekli yükseltmesi gerekmektedir. Alkol ve opiyat gibi maddelere bağımlılık gelişmesinin temelinde yatan en önemli etkenlerden biri budur; beden bu maddelere adapte olduğundan, bunları bırakmak nahoş ve bazen tehlikeli yoksunluk belirtilerine yol açmaktadır. Depresyonda olan birine hitap edebilecek diğer bazı etkiler arasında sedasyon, duygusal kayıtsızlık ve fiziksel uyarılmışlık vardır.

Ne var ki bu etkilerin herhangi birinin depresyonlu hastalarda –özellikle uzun vadede– yararlı olacağını düşünmemiz için hiçbir neden bulunmamaktadır. Üstelik bu ilaçlar depresyon ölçeğiyle değerlendirildiğinde iyi sonuç veriyormuş gibi görünse bile, depres-

yondaki birine duygularını köreltmek ya da uyuşturmak için bir ilaç tavsiye etmenin ahlaki açıdan ne kadar doğru olduğu tartışılmalıdır. Özellikle şiddetli ajitasyon ve kaygı gösteren depresyonlarda sedatif etki gösteren ilaçların en azından kısa vadede yararlı olabileceği düşünülebilir. Benzer şekilde özellikle uzun süredir depresyonda olan bir insana, en azından iyi hissetmenin ne olduğunu anımsatmak için keyif verici bir ilaç önermenin faydalı olacağı savunulabilir. 1950'lerde Hans Lehmann kronik olarak depresyonda olan insanlara afyon ve amfetamin yazarak, "bu kimyasalların ortaya çıkardığı keyif verici duygularla bu insanlarda haz alma yetisini yeniden canlandırmayı ve onları içinde bulundukları umutsuz anhedoni [haz yitimi] durumundan kurtarmayı" amaçlamıştır (Lehmann ve Kline 1983: 216). Öte yandan, bu ilaçların keyif verici etkileri genellikle hem kısa sürmektedir hem de uzun vadede depresyonun kendi doğasından kaynaklanan olumsuz duyguların gölgesinde kalabilmektedir. Benzer şekilde depresyon veya letarjiden mustarip olanlar, aktif olmanın yararlarını hatırlatması açısından tek bir doz bile olsa stimülanları faydalı bulabilir. Ne var ki ilaç-kaynaklı bu etkilerin uzun vadede faydalı olması pek muhtemel olmadığı gibi, uygulamanın kendisi de ahlaki açıdan kabul edilebilir görünmemektedir.

Sonuç olarak ilaç-merkezli yaklaşıma göre, günümüzde antidepresan olarak adlandırılan ilaçların depresyon tedavisinde ne gibi bir rol üstlendiği belli değildir. Trisiklik antidepresanlar kısa süreli sedatif etki elde etmek amacıyla kullanılabilir ve nitekim bu etkiler nedeniyle uzun yıllar boyunca pratisyen doktorlar tarafından depresyon tedavisinde kullanılmıştır. Ancak, trisiklik antidepresanların kardiyovasküler sistem üzerindeki toksik etkilerinden dolayı benzodiazepinler muhtemelen daha güvenlidir, tabii insanlar bu ilaçların bağımlılık yapıcı özellikleri konusunda uyarıldıkları ve gerekli tedbirleri almaları sağlandığı sürece. SSRI'ların depresyon tedavisinde yararlı olabilecek hiçbir etkileri olmadığı görülmektedir. Hastaların çoğunda bu ilaçlar nahoş bir ajitasyona neden olmaktadır ve her ne kadar kesin olarak ortaya konmamış olsa da, intihar ve şiddet eğilimlerini artırdıkları gözlenmektedir.

Bu tür fiziksel etkilerinin yanı sıra, antidepresan ilaçlar aynı zamanda psikolojik olarak insanlarda zararlı ve kalıcı etkilere yol aç-

maktadır. Bence bu, üzerinde durulması gereken son derece önemli bir konudur. İnsanlara, duygusal deneyimlerinin ve akıl sağlıklarının yalnızca beyinlerinde gerçekleşen birtakım biyokimyasal mekanizmaların kontrolünde olduğunu söylemek, bu insanların irade ve kontrol duygularını derin bir biçimde sarsabilir. Hastalık-merkezli model çerçevesinde tedavi gören bir insan, kendisine verilen her antidepresan ilaçta bu duyguyu yaşayacaktır. Zaten antidepresanların bu kadar reklam edilmesinin bir sonucu olarak, milyonlarca insan artık "kendi duygularını ve akıl sağlıklarını" beyin kimyası temelinde "yeniden kodlamış" bulunmaktadır (Rose 2004). Depresyonla ilgili internet sitelerinde, insanların antidepresanları bıraktıklarında yeniden hastalanacakları konusunda ne kadar korktukları görülmektedir. Kendilerini depresyona iten nedenin beyin kimyalarında gerçekleşen birtakım dengesizlikler olduğunu düşünen ve yalnızca ilaç aldıklarında iyileşebileceklerine inanan insanların, karşılaştıkları her problemde yeniden depresyona gireceklerinden korkmaları son derece doğaldır. Ayrıca, kendi çaba ve alışkanlıklarıyla iyileşme gösterseler bile, bu iyileşmeyi kendilerine yazılan ilaçlara yoracaklarından, bu çaba ve alışkanlıkların değerini bilmek bir yana, farkına bile varamayacaklardır. Tam tersine, depresif bir dönemi ilaç almadan kendi irade ve çabalarıyla atlatan bir insan, gelecekte karşılaşacağı benzer dönemlerde aynı irade, çaba ve kendine güveni sergileyecektir. Doktorların çoğunun arzusunun, hastalarının bu şekilde kendilerine yetmelerine yardım etmek ve onlara yol göstermek olduğunu biliyorum. Ancak, yazdıkları her antidepresanla bu doktorlar kendi hastalarına güçsüz ve iradesiz oldukları mesajını vermektedirler. Önerdikleri her antidepresanla, aslında güçlendirmeleri gereken bir mesajı, insanların sıkıntıların üstesinden gelme konusunda muazzam bir kapasiteye sahip olduğu mesajını yadsımaktadırlar.

11

Manik Depresyona* Özel İlaç Fikri

Manik Depresyon ve İlaç Tedavisi

LİTYUM psikiyatrik uygulamalara 1950'lerde dahil edilmiş ve yıllarca manik depresyon üzerinde özgül bir etki gösterdiğine inanılan tek ilaç olmuştur. Başlangıçta akut mani nöbetlerini hedefleyen özgül bir tedavi olduğu düşünülmüş, ama sonradan gelecek nöbetleri önleyen koruyucu bir etkisi olduğu savunulmuştur. Bu ilaç hâlâ akut mani tedavisinde hastalara yazılmakla birlikte, genellikle tek başına kullanılmamaktadır. Çoğunlukla manik-depresif dönemlerin önlenmesi amacıyla yazılmaktadır.

1980'lerde lityumun bazı antikonvülzan (nöbet önleyici) ilaçlara etkinlik ve özgüllük bakımından benzerlik gösterebileceği öne sürülmüştür. Bu görüş, ayrı ayrı ve yinelenen nöbetler şeklinde ortaya çıkan manik depresyon ile epilepsi arasındaki benzerliğe dayandırılmıştır. Böylece anti-epileptik ilaçlardan ilkin karbamazepin, daha sonra ise sodyum valporat ve diğer antikonvülzanlar hem akut mani tedavisinde hem de manik-depresif dönemlerin önlenmesinde kullanılmaya başlamıştır. 2000'li yılların başlarında Eli Lilly

* Bu rahatsızlığın yeni adı olan "bipolar bozukluk" yerine, elimden geldiğince eski adı olan "manik depresyon"u kullanmayı yeğledim, çünkü bu adı daha betimleyici ve yararlı buluyorum; bipolar bozukluk adının hem yeterince betimleyici olmadığını, hem de elektrik sistemleri gibi fiziksel sistemlerle analoji kurarak rahatsızlığın doğasına ilişkin doğru olmayan izlenimlere yol açtığını düşünüyorum.

firması, aslen antipsikotik olarak geliştirdikleri olanzapin (Zyprexa) ilacının manik depresyon üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmaya başlamıştır. 1990'lardan bu yana manik depresyon için yazılan ilaçlar "duygudurum düzenleyicileri" adıyla anılmaya başlamış ve görünen o ki, bu terim daha sonra sodyum valporatın manik depresyon tedavisi için lisans alması ve bu şekilde piyasaya sürülmesi için yeterli bulunmuştur (Harris ve diğ. 2003; Healy 2006). Ancak, bu terimin ne anlama geldiği konusunda araştırmacılar arasında bir görüş birliğinden söz etmek mümkün değildir. Gerçi terimi oluşturan sözcükler, bu ilaçların özgül olarak duygudurum dalgalanmalarını hedeflediği ve bu dalgalanmaları bir şekilde düzenleyerek kişiyi denge ve istikrara kavuşturduğu izlenimi vermektedir; ancak böyle bir etkiden söz edebilmek için yeterince araştırma yapılmamıştır. Bu terim temelde manik depresyon üzerinde özgül etki gösterdiği öne sürülen ilaçlara verilen yeni bir isimdir; ancak bu terimle birlikte bu ilaçların daha genel anlamda duygudurum düzenleyicileri olarak sunulmaları kullanım alanlarını artırmıştır. Son olarak, pek çok klinisyen ve araştırmacı lityumun manik depresyon tedavisinde hâlâ en etkili ilaç olduğunu düşünmektedir. Öte yandan diğer ilaçları pazarlama kampanyalarının sonucunda ve lityumun bazı dezavantajları nedeniyle, günümüzde manik depresyon tedavisinde diğer ilaçlar daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Manik depresyon üzerinde lityum ve diğer ilaçların nasıl etki gösterdikleri konusunda şu âna kadar inandırıcı bir hastalık-merkezli açıklama getirilememiştir. Bu konuda elbette farklı fikirler öne sürülmüştür. Lityumun terapötik etkisini ilk "keşfeden" kişi olarak bilinen John Cade, bir keresinde manik depresyon hastalığının lityum yetersizliğinden kaynaklanabileceği fikrini öne sürmüştür. Ancak hem lityum maddesinin insan vücudunda son derece az olması, hem de biyolojik bir rolü bulunmaması nedeniyle bu fikir pek tutmamıştır. Bu maddenin etki mekanizmasının, elektrolit dengesi, sinir hücrelerindeki ikincil ulak proteinler veya sinir hücresi zarı üzerinde gösterdiği etkiden geçtiği öne sürülmüştür, ancak hâlâ bu ve diğer ilaçların manik depresyonun varsayılan biyolojik kaynağı üzerinde nasıl etki gösterdiği konusunda kabul edilmiş bir açıklama bulunmamaktadır. Günümüzde "duygudurum düzenleyicileri" olarak kullanılan ve farmakolojik olarak farklı profillere sahip ilaçların

hepsini tek bir etki düzeneğinde birleştirecek hastalık-merkezli bir kuram geliştirmek için araştırmacılar hâlâ çalışmaktadır (Harwood ve Agam 2003).

1970'lerden beri psikiyatristler manik depresyon için uzun süreli ilaç tedavisi önermektedir. Günümüz ders kitaplarından birinde "Duygudurum düzenleyici ilaç tedavisi, bipolar bozukluk gösteren hastalarda önleme amaçlı olarak ömür boyu gereklidir," ifadesi yer almaktadır (Marangell ve diğ. 2001: 1115). İlaç tedavisinin yararları konusunda sanki hiç kimsenin kuşkusu yokmuş gibi, alternatif stratejiler neredeyse yok denecek kadar seyrek tartışılmaktadır. Manik depresyon gösteren bir insanın bu psikiyatrik konsensüse karşı koyarak uzun süre ilaç kullanımını reddedebilmesi için gerçekten çelikten bir irade sahibi olması gerekmektedir.

Manik Depresyondan "Bipolar Spektrum"a

Günümüzde bipolar bozukluk adıyla bilinen manik depresyon eskiden, belki genel popülasyonun yalnızca %1'inin hayatları boyunca bir kere tecrübe edeceği, nispeten seyrek görülen bir hastalık olarak bilinirdi. Ne var ki yakın geçmişte bu kavramın alanı genişletilmiştir. 1990'larda manik depresyon tedavisinde kullanılmak üzere lityumdan daha kârlı ilaçların araştırılmaya başlamasıyla birlikte, bilimsel makaleler bipolar bozukluğun aslında sanıldığından daha sık görülen bir hastalık olduğunu öne sürmeye başladılar. "Bipolar II" kavramı ilk olarak 1970'lerde kullanılmış, ama ABD'nin dışında pek kabul görmemiştir. Örneğin Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1992' de yayımlanan Uluslararası Hastalık Kategorilerinde tanımlanmamış, sadece "Diğer Bipolar Duygudurumsal Bozukluklar" başlığı altında listelenmiştir. Bipolar II bozukluğu klasik bipolar bozukluğun daha hafif bir türü olarak lanse edilmektedir: hastanın daha ziyade depresyon yaşadığı ama ara sıra hastaneye yatırılacak kadar şiddetli olmayan hafif mani dönemleri geçirdiği bir bozukluk. Daha yakın tarihte "bipolar spektrum" kavramı öne sürülmüş ve depresif dönemlerin eşlik ettiği "ömür boyu süren mizaç değişkenliği" olarak tarif edilmiştir (Akiskal 1996). Klasik manik depresyonun yaygınlığı artık %5 olarak düşünülmektedir. Ek olarak %11 bipolar II bozukluğu ile birlikte, genel popülasyonun toplam %24'ünün bir

çeşit bipolar bozukluk gösterdiği öne sürülmektedir (Angst ve diğ. 2003).

Bu bozukluğun toplum içinde yaygınlığını ortaya koyan epidemiyolojik çalışmalar her ne kadar ilaç firmaları tarafından yapılmamışsa da, bu firmaların kampanya malzemeleri bu mesajları yansıtmakta ve pekiştirmektedir. Örneğin Depakote ilacını (sodyum valporatın marka ismi) üreten Abbott laboratuvarlarının web sitesinde bulunan araştırma raporlarında "bipolar bozukluğun sanıldığından daha yaygın bir hastalık olduğu" söylenmektedir (Abbott Laboratuvarları 2006). Bu araştırmalarda bu bozukluğun bir "beyin bozukluğu" olduğu, "beyinde gerçekleşen kimyasal ve yapısal değişimlerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı" ve "tıpkı diyabette olduğu gibi" bu hastalık için ömür boyu ilaç almanın gerekli olduğu vurgulanmaktadır. Bu web sitesi insanların bipolar bozukluktan mustarip olup olmadıklarını belirlemek için bir de puanlama ölçeği içermekte ve insanlara bu ölçeğin sonuçlarını doktorlarına göstermeleri önerilmektedir. Eli Lilly'nin web sitesinde de benzer bir ölçek bulunmaktadır. Eli Lilly 2002 yılında ABD'de bir televizyon reklamı yapmıştır. Bu reklamda genç bir kadın bir gece kulübünde dans etmek ve enerjik bir şekilde evinin duvarlarını boyamak gibi aktiviteler yaparken gösterilmektedir. Bu aktivitelerin mani belirtileri olabileceği, insanların kendilerinde bu hastalığın olup olmadığı konusunda uyanık olmaları önerilmektedir. Bu reklamın televizyon kanallarında görülmesi, olanzapin ilacının manik depresyon tedavisi için lisans almasının hemen sonrasına denk gelmiştir. Günümüzde mani ve manik depresyon tedavisi için lisans sahibi birkaç ilaç daha bulunmaktadır. Bu yarışmalı pazar paylaşımı içerisinde marketlerin bu kârlı ilaçların kullanım alanını genişletme çabası içinde oldukları görülmektedir. "Bipolar bozukluk" kavramı, işte bu çabanın bir ürünü olarak ortaya çıkmıştır.

Bir zamanlar çok daha seyrek görülen ve yalnızca bir ilaçla tedavi edilen bir hastalık, artık çok daha yaygın ve pek çok ilacın etkili olduğu bir hastalık olarak görülmeye başlamıştır. Ayrıca "duygudurum düzenleyici" kavramı, ilaçların yalnızca manik depresyonda değil, mizaçta hafif dalgalanma gösteren her türlü durumda kullanılabileceği fikrine yol açmaktadır. Aslında tanımı gereği akut psikiyatrik belirtilerin hepsinde en azından başlangıç aşamasında

duygudurum dalgalanmaları olarak tanımlanabilecek belirtiler yaşanır. Bütün bu durumlarda insanlara kolaylıkla duygudurum düzenleyici bir ilaç yazılabilir. Kendi klinik deneyimlerim, bu ilaçların kullanımında son zamanlarda patlama derecesinde bir artış gerçekleştiğini göstermektedir.

Lityumun Psikiyatrik Bir Tedavi Olarak Ortaya Çıkması

Lityumun geçmişi, bir kere daha psikiyatrik ilaç etkilerine ilişkin hastalık-merkezli paradigmaya duyulan mesleki eğilimi yansıtmaktadır. Şimdiye kadar hiçbir hastalık kuramı lityumun öne sürülen terapötik etkisine dayanak oluşturamamıştır. Üstelik bu ilacın terapötik dozlarında bile gözlenen toksik etkileri tüm araştırmacılar tarafından iyi bilinmektedir. Ama bütün bunlara karşın lityumun özgül bir tedavi olduğuna ilişkin fikir birliği, son derece sağlam ve yıkılmaz görünmektedir. Bir sonraki bölümde ayrıntılarıyla göreceğimiz gibi, lityum son derece toksik bir maddedir. Şiddetli toksik belirtiler terapötik dozlara çok yakın dozlarda ortaya çıkmaktadır. Yalnızca bu nedenle, ilaç-merkezli bir çerçevede lityum terapisi tehlikeli bir işlem olarak değerlendirilir. Lityumun ilk çıktığı yıllarda bazı pskiyatristler bu etkilerin farkına varmış ve "manik hastaların lityumla zehirlenmesi" olarak adlandırdıkları bu tedaviyi esefle kınamışlardır (Wikler 1957). Yine de lityum tedavisi hastalığa özgü bir tedavi olarak kabul görmüştür ve bazı muhalif seslere rağmen bu konudaki fikir birliğinde en ufak bir sarsılma yoktur.

Lityum kullanımının bugünkü yaygınlığında ilaç sanayisinin katkısı göreli olarak daha azdır, çünkü basit bir elementten elde edilebilecek kârlar sınırlıdır. Bu maddenin kolayca benimsenmiş olmasının temelinde, manik depresyon için özgül bir tedavi olarak görülmesi yatmaktadır, zira bu durumda bu bozukluğun biyolojik temelleri de tespit edilebilir demektir. Yıllar sonra lityumun ilk çıktığı zamanlarda psikiyatristler için taşıdığı önemi kaleme alan Mogens Schou (2001), bu maddenin "manik depresif hastalığın tedavi edilebilir bir hastalık olarak ve psikiyatrinin de tıbbi bir disiplin olarak" tanınmasına önemli bir katkı sağladığını yazmıştır (s. 28). Yakın tarihli bir başka değerlendirme makalesi şu başlığı kullanmıştır: "Lityum İyonunun Psikofarmakolojik Özgüllüğü: Geçmişi ve Ge-

leceği" (Soares ve Gershon 2000). Elli yıldır devam eden umutsuz araştırmaların sonunda yazarlar hâlâ lityumun manik depresyon tedavisindeki belirgin özgüllüğünden söz edebilmekte ve bu maddenin "manik depresyonun patofizyolojisinin ortaya çıkarılmasında çok yararlı olacağını" öne sürebilmektedirler (s. 20). Lityumun geçmişini yazan bir başka araştırmacı bu maddenin önemini şu sözlerle ifade etmiştir:

> Eğer bir duygudurum bozukluğu tek bir kimyasal uygulanarak ortadan kaldırılabiliyorsa, bu etki bu bozukluğun beyindeki kimyasal temellere dayandığını göstermez mi? Ve bununla da kalmayıp duygudurum, mizaç, duygular ve baştan sona insan bilinci kimyasal terimlerle ifade edilemez mi? Freud'un o gizemli "uçucu" ruh anlayışı, tek hamlede yerini çokkatmanlı fiziko-kimyasal bir sistem olan beyne bırakmıştır. Psikiyatri çağı yakalamış ve biyolojik bilimler arasında yerini almıştır (Johnson 1984: xiv).

Tıpkı nöroleptiklerin şizofreni için özgül bir tedavi biçimi olarak sunulmuş olması gibi, lityum da klasik Kraepelin ikiliğindeki[1] diğer temel psikiyatrik bozukluk olan manik depresyon için bulunmuş bir şifa olarak sunulmuştur. Böylece lityumun özgül etkisi hem bu ikiliği hem de psikiyatride tıbbi tanı yaklaşımını bütünüyle meşrulaştırmıştır. Lityumun mani tedavisinde ve nöroleptiklerin şizofreni tedavisinde özgül bir etkiye sahip olduğu fikri, psikiyatride tıbbi tanıyı meşrulaştırıp antipsikiyatrik eleştirilere cevap vermek için kullanılmıştır (Spitzer 1976).

Lityum konusundaki mevcut fikir birliğini anlayabilmek için bu ilacın tarihini bilmek gerekir. Neal Johnson tarafından yazılan kitap lityum tedavisi konusunda her ne kadar hastalık-merkezli yaklaşımı model alsa da yine de açıklayıcıdır (Johnson 1984). Lityum olarak adlandırılan kimyasal element 1818'de, ilk pratisyen hekimlerin mesleklerinin profesyonel olarak tanınması için mücadeleye başladıkları yıllarda bulunmuştur. Mesleğin giderek yerleşmesi ve özgüvenin artmasıyla birlikte, hekimler geliştirdikleri açıklayıcı kuramları daha bir kararlılıkla sunmaya başlamışlardır. Gut hastalığına (damla hastalığı) eklem yerlerindeki kıkırdaklarda biriken ürat (ürik asit) tuzlarının neden olduğunun belirlenmesiyle, ürik asit tıbbi uygulamalarda popüler bir madde haline gelmiştir. Romatizma ve kar-

1. Bkz. s. 50'deki not.

diyak problemlerden akıl hastalıklarına kadar pek çok tıbbi rahatsızlık bu maddeyle açıklanır olmuştur. Bunun üzerine lityumun ürik asit tuzlarını çözdüğü söylenince, ürik asitten kaynaklandığı düşünülen gut ve diğer rahatsızlıkların hepsinin tedavisinde lityum önerilmeye başlamıştır. Bazı hekimler depresyon tedavisinde de lityuma başvurmuş, fakat genel olarak bu dönemde lityum psikiyatride pek kullanılmamıştır.

Ürik asit hipotezinden sonra lityum popüler bir şifalı madde haline gelmiştir. Tescilli içecekler, tonikler ve o zamanların modası kaplıcalar lityum içeriyor diye reklam edilmiştir. Biralara bile lityum eklenmiştir. Hâlâ satılan bir gazoz markası olan 7 UP, ticari yaşamına bir lityum içeceği olarak başlamıştır (Healy 2002) (İllüstrasyon 11.1).

Bununla beraber, laboratuvar deneyleri lityumun ürik asidi çözmediğini ortaya koyduktan sonra kullanımı azalmaya başlamıştır. Ürik asidin kendisi de popülerliğini yitirmiştir. Ne var ki eski fikir ve alışkanlıkların silinmesi zaman alır. Lityum gut, artrit, romatizma ve diğer bazı rahatsızlıklar için yazılmaya devam etmiştir. Temel farmakoloji kaynaklarında 1930'lara kadar bu rahatsızlıklar için önerilen tedavi olarak listelenmiştir. Araştırmalar "bu tuzların (lityum tuzlarının) kullanılmasının mantıklı bir dayanağı olmadığını" net olarak gösterdiği halde, lityumun endikasyonları ve kullanım talimatları bu kaynaklarda yer almaya devam etmiştir. Hastane eczaneleri 1950'lere kadar lityum bulundurmayı sürdürmüştür. İngiltere'de 1970'lere kadar lityum içeren karışımlar her isteyene reçetesiz olarak satılmıştır (Johnson 1984).

Lityumun bu kısa öyküsü, bu maddenin manik depresyonda kullanılmadan önce tıpta zaten kullanılan bir madde olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda psikiyatri hastanelerinin eczanelerinde deneysel araştırmalar için her an hazır bulunduğunu göstermektedir. Dolayısıyla 1940'larda Avustralyalı psikiyatrist John Cade bu maddenin mani hastalarına iyi gelebileceğini öne sürdüğünde pek de yadırganmamıştır. Cade psikiyatrik bozuklukların tedavisinde seryum ve stronsiyum gibi diğer maddeleri de denemiştir, fakat tıbbi geçmişleri olmadığı için bu maddeler tutmamıştır.

1946 yılında John Cade mani hastalarından aldığı idrar örneklerinde hastalığa kaynaklık edebilecek bir toksin arayışına başlamış-



İllüstrasyon 11.1 Lityum içecekleri (GlaxoSmithKline'ın izniyle kullanılmıştır)

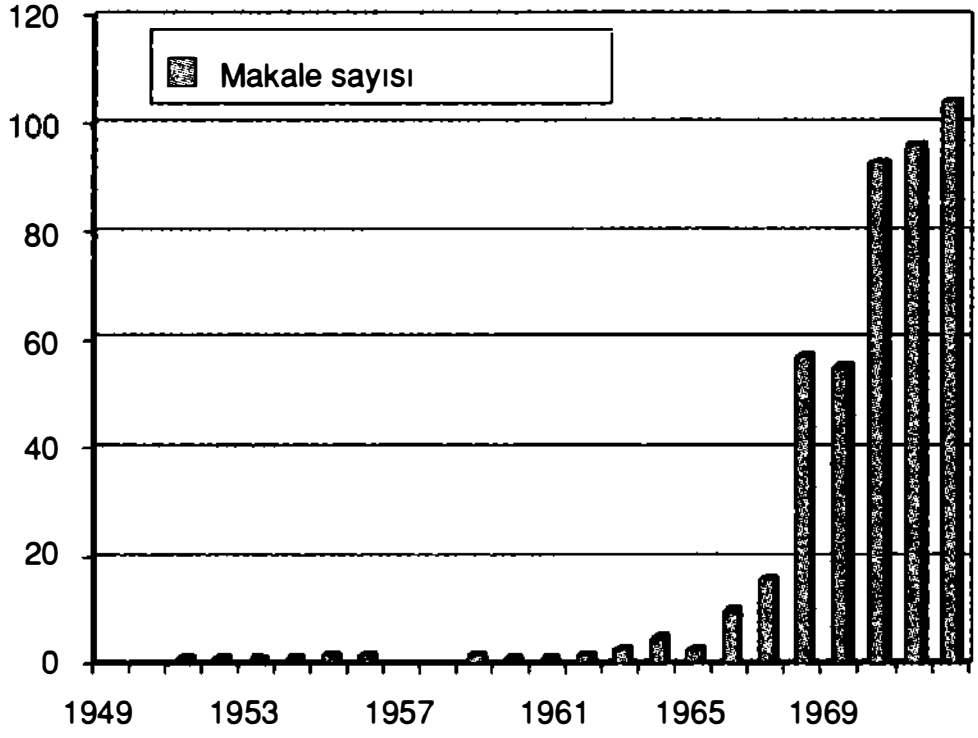
tır. Kendi belirttiğine göre Cade, psikiyatrik bozuklukların biyolojik temellerini araştıran çalışmaların tutkulu bir savunucusuydu. Savaş kamplarında Japon esirlerle geçirdiği zamanlarla ilgili olarak Johnson'a şunları söylemiştir: "O zamanlar fonksiyonel psikoz olarak adlandırılan bir tablo sergileyen psikiyatrik hastalar, bana tıbbi anlamda hasta gibi görünürlerdi. Bu gözlem, bu tür hastalıkların etiyolojisini bulma konusunda hevesimi tetiklemiştir" (Johnson 1984: 34). Cade, üratlara bağlanan toksik bir maddenin maninin nedeni olabileceğini düşünerek, üratların çözünmesi için hastalardan elde ettiği idrar örneklerine lityum ekledikten sonra bu karışımı deney hayvanlarına uygulamıştır. Bu karışımın hayvanlarda sedatif bir etki ortaya çıkardığını gözlemledikten sonra da lityumun mani tedavisinde etkili olabileceği fikrini öne sürmüştür. Halbuki daha sonra, Cade'in hayvanlarda gözlemlediği belirtilerin yüksek dozlarda aldıkları lityumdan kaynaklanan şiddetli zehirlenme belirtileri oldu-

ğu anlaşılmıştır (Johnson 1984: 36).

Cade 1949 yılında, lityum tedavisi gören on mani hastasından elde ettiği sonuçları anlatan bir makale yayımlamıştır. Çok çarpıcı etkiler elde ettiğini söyleyen Cade, daha da önemlisi bu etkilerin yalnızca maniye özgü olduğunu iddia etmiş ve bu iddiayı lityum verdiği şizofrenlerden elde ettiği gözlemlere dayandırmıştır. Makalede belirttiğine göre, bu ilacın şizofrenler üzerinde onları sessizleştirmek ve uysallaştırmak dışında "temel bir iyileşmeye neden olmadığını" gözlemlemiştir (Cade 1949: 351). Ayrıca sanrı ve halüsinasyonlardan mustarip bir mani hastasında da bu ilacın iyileşmeye neden olmadığını kaydetmiştir. Mani teşhisi konmuş hastaların hepsi "sessizleşmek" bakımından iyileşme göstermiştir. Cade aynı zamanda, lityum kesildikten sonra belirtilerin yeniden ortaya çıktığından söz etmiştir. Tüm bu gözlemlerden sonra da şu ilginç sonuca varmıştır: "Bu maddenin saf psikotik uyarılmışlık –yani gerçek manik ataklar– üzerinde gösterdiği etkiler o kadar özgül ki, insanı bu hastalığın kaynağında lityum yetersizliğinin yatıyor olabileceğini düşünmeye sevk ediyor" (Cade 1949).

Ne var ki Johnson bu deney konusunda, Cade'in notlarına bakılırsa sonuçların çok daha belirsiz olduğunu söylemektedir. Toksik etkiler ve "yan etkiler" makalede belirtildiğinden çok daha sık ortaya çıkmıştır. Notlarda bir hastanın öldüğü, diğer ikisinin şiddetli zehirlenmeler nedeniyle deneyi bıraktığı ve bir diğerinin lityum almayı reddettiği yazmaktadır, ancak bunların hiçbiri yayımlanmış makalede yer almamıştır. Notlarda yan etkiler 41 kere not edilmiştir, ancak makalede bunlardan yalnızca 13'ünden söz edilmiştir. Johnson ayrıca klinik notlarda toksik etkiler ile sözde terapötik etkiler arasındaki ayrımın çok açık olmadığını fark etmiştir. Ama makalede "terapötik faydalar ile toksik yan etkilerin keskin bir sınırla ayrıldığı" söylenmiştir (s. 41). Toksik etkilerden yalnızca makalenin sonlarında öylesine ve kısaca söz edilmiştir. Johnson'a göre bu, "Cade'in elde ettiği bulguların ciddiye alınmasında önemli bir rol oynamıştır. Cade not ettiği yan etkilerin hepsini doğru bir şekilde yayımlasaydı, belki de kısa süreli bir ilgiden fazlasını göremeyecekti" (s. 41).

Cade'in gözlemleri diğer Avusturyalı ve Avrupalı psikiyatristler tarafından dikkate alınmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar lityumu "psikomotor uyarılma" ve "ajitasyon" durumlarında kullanılabile-



Şekil 11.1 *Medline* veri tabanında "lityum ve duygudurum bozukluğu" ifadesi girildiğinde karşımıza çıkan makale sayısı.

cek bir tedavi olarak tanımlamıştır (Teulie, Follin ve Begoin 1955; Vartanian 1959). Bu tür tanımlamalar, en azından bu çalışmalarda lityumun sedatif etkileri nedeniyle ilaç-merkezli bir yaklaşım doğrultusunda kullanıldığına işaret etmektedir. Manik depresyonun lityum tedavisine ilişkin hastalık-merkezli yaklaşımı ilk ortaya koyan ve geliştiren kişi, lityum tedavisinin ilerleyen yıllarda en coşkulu savunucularından biri olan Danimarkalı psikiyatrist Mogens Schou' dur. Depresyondan mustarip bir kardeşi olan Schou, biyolojik psikiyatriye özel bir ilgi duymuştur. 1950 yılında lityumu hastaları üzerinde kullanmaya başlamış ve 1954 yılında bu maddeyi mani hastaları üzerinde denediği yarı-kontrollü klinik bir çalışmadan elde ettiği sonuçları yayımlamıştır. 1950'lerden bu yana Schou lityum üzerine sayısız makale yayımlamış ve yorulmaksızın bu maddenin yararlarını savunmuştur. David Healy'nin de söylediği gibi, Schou olmasaydı lityum tedavisi belki de hiç tutmazdı (Healy 2002).

1950'lerde lityumu hastalarına yazan ve klinik olarak araştıran psikiyatristlerin yalnızca küçük bir grup olduğu anlaşılmaktadır. Schou ve lityum tedavisinin o yıllardaki savunucuları, sık sık bu maddeye yeterince ilgi duyulmadığından dem vurmuşlardır (Gershon ve Yuwiler 1960; Schou ve diğ. 1954). Ayrıca lityum tedavisi-

nin hastaları zehirlemekten başka bir şey olmadığı fikri de o sıralar pek yadırganan bir fikir değildi. Nöroleptiklerin ve antidepresanların tersine, lityum tedavisinden ders kitaplarında 1960'lara kadar söz edilmemiştir. Şekil 11.1, lityum kullanımı üzerine yapılan yayın sayılarını vermektedir.

1963 yılında Schou, lityum tedavisine ilişkin hastalık-merkezli modelin açık bir ifadesini oluşturmuştur (Schou 1963). İmipramin ilacının yanı sıra lityumu "etkileri semptomlardan ziyade hastalığın kendisini hedefleyen maddeler" olarak tanımlamıştır (s. 803). Diğer trankilizan ilaçlar gibi yalnızca hastaları yatıştırmak yerine, lityumun duygudurum ya da ruh halini tamamıyla normalleştirdiğini söylemiştir. Lityum alan hastaların "sarhoş ya da uyuşturulmuş gibi hissetmediklerini ve bu izlenimi vermediklerini", ayrıca bu maddenin normal insanlarda hiçbir etkiye yol açmadığını iddia etmekle kalmayıp, apati ya da zihinsel işlev bozulmalarına yol açtığı fikrini özellikle reddetmiştir. Ne var ki özgül etkisi konusunda bu kadar kesin ve kararlı konuşmasına rağmen Schou bu maddenin beyindeki etki mekanizmasının "tamamıyla meçhul" olduğunu itiraf etmiştir (s. 808). Diğer araştırmacılar bu fikirleri yinelemişler ve lityum tedavisinden "fevkalade özgül" olarak söz etmişlerdir (Hartigan 1963: 810). Lityum konusunda ABD'de çıkan ilk makaleyi kaleme alan araştırmacı, bu maddenin psikiyatride ilk özgül ilaç olduğunu söylemiştir (Williamson 1966). Pek çok araştırmacı ve kuramcı, sergilediği özgüllük dolayısıyla lityumun "manik depresif hastalıklara kaynaklık eden olası biyolojik mekanizmalara ışık tutacağına" inanmıştır (Pearson ve Jenner 1971: 533).

1960'lı yıllar boyunca lityum tedavisi fikri durmadan yayılmıştır. 1967 yılında Schou ve çalışma arkadaşı Poul Baastrup, bir dizi vakadan elde ettikleri gözlemlere dayanarak lityumun manik depresyon üzerindeki önleyici etkilerini anlatan bir makale yayımlamışlardır (Baastrup ve Schou 1967). Bu makalede lityum tedavisi başladıktan sonra mani ya da depresyon dönemlerinin nasıl daha seyrek ortaya çıktığını gösteren bir grafik yer almıştır. Ancak bir yıl sonra Londra'daki Maudsley Hastanesi'nden Michael Shepherd ve Barry Blackwell *Lancet* tıp dergisinde bu verilerin analizini sorgulayarak lityumun faydaları ve özgüllüğü konusunda kuşkuların doğmasına neden olmuşlardır (Blackwell ve Shepherd 1968). Fakat bu-

na rağmen yoluna devam eden lityum 1960'larda ilk olarak İngiltere'de ders kitaplarında yer almıştır. Hatta bunlardan birinde (*Clinical Psychiatry*) lityumun etkilerinden esinlenerek, duygudurum bozukluklarında elektrolit dengesizliğinin etiyolojik rolü konusuna tam bir bölüm ayrılmıştır (Mayer-Gross, Slater ve Roth 1960).

Baastrup ve Schou'nun çalışmasına yönelik eleştirilerde, lityum tedavisi öncesinde ve sonrasında hastaların çoğunun durumunda aslında pek de fark olmadığına işaret edilmiştir. Lityum başlamadan önce bazı hastalarda gözlenen tek bir epizodun (hastalık döneminin) bir dizi epizotmuş gibi hesaba katıldığı ve böylece epizot sayısının azalmasında lityumun etkisinin olduğundan daha büyük gösterildiği söylenmiştir (Blackwell ve Shepherd 1968). Ayrıca duygudurum bozukluklarında epizotların doğal olarak kümelenme gösterdiğine, yani birbirine yakın bir dizi epizottan sonra doğal bir durulma gözlenebileceğine (Saran 1969) işaret edilmiştir. Eğer gerçekten öyleyse, Baastrup ve Schou çalışmasının lityumun etkinliği konusunda hiçbir delil sağlamadığı sonucu çıkarılabilir.

Tam bu sıralarda İsviçreli bazı araştırmacılar lityuma ilgi duymaya başlamış ve Schou ile birlikte yayımladıkları bir makalede, manik depresif dönemlerin giderek sıklaşıp sonunda kümelenmiş olarak ortaya çıkmasının, aslında bu hastalığın zamanında tedavi edilmemiş olmasından kaynaklandığı fikrini öne sürmüşlerdir. Uzun bir süre bu görüş, geçerli ve yerleşik bir bilgi addedilmiştir ve hâlâ da "tedavi olmadan manik depresyonun kötüye giden bir tabloya dönüşebileceği" söylenmektedir (Marangell ve diğ. 2001: 1115). Bu görüş, sizin de takdir edeceğiniz gibi, sık sık ilaç tedavisinin gerekliliğini ve yararlarını vurgulamak için kullanılmaktadır. Ayrıca 1970 yılı civarında ortaya çıkmış olması, Baastrup ve Schou'nun lityumun koruyucu etkileri konusunda yaptığı çalışmaya yönelik eleştirilere karşı bir savunma olarak hazırlandığını düşündürmektedir. Her ne kadar sık sık bu fikrin doğru olduğu söylense de, araştırmalarda doğruluğuna ilişkin bir ize rastlamanın zor olduğu görülmektedir. Orijinal makaleler, önceden daha fazla sayıda epizot geçiren hastalarda tedavi sonrasında döngü süresinin kısaldığını gösteren regresyon analizlerinin sonuçlarına yer vermiştir (Angst ve diğ. 1970). Ama tüm bu bulgular sadece daha fazla epizot geçirenlerde hastalığın daha hızlı nüksettiğini göstermektedir! Döngü süresinin

iddia edildiği gibi giderek kısaldığını doğrulamamaktadır. Daha sonra yapılan bir başka çalışma, epizotlar arasında geçen zamanın dördüncü epizoda kadar (daha sonraki epizotlar izlenmemiştir) gerçekten orantılı bir biçimde azaldığını göstermiştir (Dunner ve diğ. 1989). İlaç tedavisi görmemiş insanlarla yapılan bir çalışma ise kümelenme lehinde kanıtlar kaydetmiş, sık epizotların ardından yeni bir epizot yaşanma riskinin azaldığını doğrulamıştır (Winokur 1975). Daha sonra İsviçreli bir başka araştırmacı grubu, gözlemledikleri hastaların %25'inde manik depresyonun kendiliğinden kesildiğini, "tükendiğini" kaydetmişlerdir (Angst 1986). Klinik gözlemlere bakıldığında, manik depresyonun seyrinin bireyden bireye önemli bir farklılık sergilediği görülmektedir. Bazı hastalarda başlangıçta birbirini izleyen epizotlardan sonra durulmakta ve çoğunda ilerleyen yıllarda etkisiz hale gelmektedir. Ne var ki bu hastalığın giderek kötüleşeceği fikri hâlâ yaygın olarak kabul görmekte ve uzun süreli ilaç tedavisini meşrulaştırmak için sık sık dile getirilmektedir (Marangell ve diğ. 2001: 1115).

1970'li yıllarda yapılan birkaç klinik çalışmanın lityumun mani tedavisinde ve manik depresif dönemlerin önlenmesinde etkili olduğunu göstermesiyle birlikte, geriye kalan kuşkular da en azından bir süreliğine ortadan kalkmıştır. 1990'larda yapılan araştırmalarda lityum tedavisinin kesilmesinin hastalarda maninin yeniden görülmesini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. Bunun üzerine ben de daha önce yapılan klinik çalışmalarda kullanılan araştırma yöntemlerini sorgulayan iki makale yayımladım. Bu çalışmalarda plasebo grubuna atananların daha önce ilaç aldıklarını ve bu yüzden de gözlenen etkilerin bırakma sendromundan kaynaklanabileceğini vurguladıktan sonra, elimizde lityum kullanımını haklı çıkaracak önemli bir delil bulunmadığı sonucuna vardım (Moncrieff 1995, 1997). O zamandan bu yana, 1970'ten beri ilk olarak manik depresyon tedavisinde lityum ile plasebonun karşılaştırıldığı üç klinik çalışma yapıldı. Bu çalışmalardan elde edilen bulguların hepsi lityum lehine çıkmamış olmasına ve yöntemsel sorunların hâlâ devam etmesine karşın, lityum konusundaki fikir birliği daha da güçlenmiştir. Günümüzde bu maddenin etkinliği kesin ve su götürmez olarak kabul edilmektedir (Young ve Newham 2006).

"Duygudurum Düzenleyici" Fikrinin Oluşumu

Bir grup araştırmacı karbamazepin ve sodyum valpromid (sodyum valporat benzeri bir madde) gibi epilepsi ilaçlarının Fransa ve Japonya'da 1970'lerde psikiyatrik uygulamalarda kullanıldığına işaret etmiştir (Harris ve diğ. 2003). Lityumun hem etkinlik hem de toksik yan etkiler bakımından yetersiz bulunması, belli ki bu yıllarda manik depresyon tedavisi için alternatif ilaç arayışlarına yol açmıştır. 1980 yılında *American Journal of Psychiatry*'de yayımlanan bir makalede karbamazepin ilacının akut ve önleyici bir tedavi olabileceği öne sürülmüştür (Ballenger ve Post 1980). Bu makalenin yazarlarından Post ve meslektaşları, daha sonra yayımladıkları bir başka makalede manik depresyonda "tetikleme" (*kindling*) kuramını geliştirmişlerdir. Tetikleme, epilepside varsayılan bir fenomendir. Buna göre her bir epilepsi nöbeti, beynin bir sonraki nöbete daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Post, daha önce sözünü ettiğimiz manik depresif epizotların giderek sıklaştığı ve sonunda kümelenmiş olarak ortaya çıktığı iddiasını, öne sürdüğü tetikleme kuramı için delil olarak ele almış ve manik depresyonda da epizotların birbirlerini tetikleyerek sıklaştığını savunmuştur. Aslında Post'un bu kuramı temel olarak manik depresyon ile epilepsi arasında, her ikisinin de beyinden kaynaklandığı düşünülen tekerrürlü fenomenler olması nedeniyle kurulan basit bir analojiye dayanmaktadır. Post, epilepsi ile manik depresyonun biyolojik temelleri arasında bağlantı olduğuna işaret eden hiçbir delil bulunmadığını, tetikleme kuramının yalnızca bu iki hastalığın seyrine ilişkin bir model sağladığını kabul etmiştir (Post ve diğ. 1998: 153). Ancak, bu iki hastalık arasında bağlantı bulunduğu fikri, özellikle manik depresyonda anti-epileptik ilaçların denenmesi nedeniyle belli belirsiz de olsa psikiyatride varlığını sürdürmektedir. Örneğin yakın tarihli bir makalede antikonvülzan ilaçların etki düzeneğine ilişkin şunlar söylenmektedir: "Epilepsi gibi bipolar bozukluklar, doğaları gereği epizodiktir. Öyleyse karbamazepin ve valporat gibi antikonvülzanların duygudurum düzenleyici olarak etkili bulunmaları pek de şaşırtıcı olmamalıdır" (White 2003).

Başlangıçta yalnızca bir model olarak öne sürülmekle birlikte, tetikleme fikri daha sonra manik depresyon tedavisinde antikonvülzan ilaçların kullanımına ilişkin hastalık-merkezli bir açıklamaya dönüşmüştür. Ayrıca tıpkı antikonvülzanların epilepsi hastalığında sinirsel uyarılabilirliği azaltması gibi, duygusal uyarılmışlık ve tepkiselliği de azaltacak ya da düzenleyecek bir ilaç bulunabileceği fikrine olanak sağlamıştır. Bu anlamda tetikleme kavramı "duygudurum düzenleyicileri" fikrinin yolunu açmıştır. Ancak bu fikrin gerçekten kök salması, daha sonra Abbott laboratuvarlarının sodyum valporat üzerinde araştırmalar yapması ve bu ilacı piyasaya sürmesinden sonra gerçekleşmiştir.

"Duygudurum düzenleyici" teriminin ne anlama geldiği konusunda bir fikir birliğinden söz etmek mümkün değildir. Yakın bir tarihte *British Journal of Psychiatry*'nin editör sayfasında, bu terimin tek dayanak noktasının bazı ilaçların akut mani üzerindeki etkilerine ve manik depresif epizotlar çerçevesindeki önleyici etkilerine dair araştırmalar olduğu belirtilmiştir. Ancak, bu terimin bu etkilerden hem daha genel hem de daha özgül içerimleri vardır. ABD'deki temel ders kitaplarından biri duygudurum düzenleyicilerini "etiyoloji ne olursa olsun, duygudurum dalgalanmalarını düzenleyen, istikrara kavuşturan ilaçlar" olarak tanımlamaktadır (Marangell ve diğ. 2001). Bir başka deyişle, yalnızca tek bir tanı (manik depresyon) ile ilgili olarak ortaya çıkan dalgalanmaların değil, herhangi bir nedenle ortaya çıkabilecek duygudurum dalgalanmalarının biyolojik temelleri üzerinde etki gösterdiği düşünülen ilaçlardır bunlar. Klinik çalışmalarda bu ilaçlar manik depresyon gösteren hastalar üzerinde denenmektedir, çünkü manik depresyon tanımlanması nispeten kolay olan yerleşmiş bir klinik durumdur. Bu bağlamda "duygudurum düzenleyicilerin" –her durumda yatıştırıcı olarak kullanılan benzodiazepinlerin aksine– özgül bir etki yaptığı varsayılmaktadır. Fakat kavramın kendisi başka tanılar koyulmuş hastalara ve genel nüfusa pazarlanmaya gayet elverişlidir. Duygusal çalkantıları düzenleyerek hayatın inişlerini ve çıkışlarını düzlüğe kavuşturan bir ilaç fikri insanlara elbette son derece çekici gelecektir. Bu bölümün ilk sayfalarında sözünü ettiğimiz pazarlama kampanyalarından da anlaşıldığı üzere ilaç sanayisi bunun çok iyi farkındadır. Bu kampanyalar sayesinde en azından bazı insanları günlük haya-

tın normal duygusal dalgalanmalarını olası bir patolojinin işaretleri olarak görmek gerektiği konusunda ikna edecekleri kesindir.

Son olarak, mani ve manik depresyon tedavisi için lisans almış olan bazı yeni kuşak nöroleptik ilaçlar da hastalık-merkezli bir çerçevede sunulmaktadır. Eli Lilly firmasının ürettiği Zyprexa (olanzapin) ilacına ait web sitesinin bipolar hastalıklara ayrılmış kısmında, bu ilacın manik depresyonu nasıl "doğrudan tedavi ettiği" anlatılmaktadır (Eli Lilly 2006). Nöroleptikler akut mani tedavisinde kullanıldıkları zaman "antimanik" ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Olanzapinin manik depresyon üzerinde önleyici etkisini göstermeyi amaçlayan araştırmalardan sonra, bu ilaç aynı zamanda "duygu düzenleyici" olarak sınıflandırılmaya başlamıştır. Bu ve diğer nöroleptiklerin yatıştırıcı etkileri, mani üzerinde gösterdikleri etkiler için mükemmel bir açıklama sağladığı halde, hastalık-merkezli bu sınıflandırmalar hâlâ kabul görmektedir.

12

Lityum ve "Duygudurum Düzenleyicilerin" Etkileri

Lityumun Özellikleri

LİTYUM, sodyum ve potasyum ile aynı kimyasal gruba ait alkali bir metaldir. Metallerin çoğu gibi lityum da çok düşük dozlarda bile insan bedeni üzerinde ciddi toksik etkilere yol açar. Toksik etkileri özellikle sinir sisteminde, mide ile bağırsakta ve böbreklerde daha belirgindir. Bu etkiler ishal, kusma ve idrarını tutamamanın yanı sıra, titreme, denge kaybı, sözcükleri telaffuz edememe, kasılma, kaslarda seğirme, sersemlik ve zihin bulanıklığı gibi çeşitli nörolojik belirtileri içermektedir. İleri derecede lityum zehirlenmesi, epileptik nöbetler, koma, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler çökme ve ölümle sonuçlanmaktadır. İlaçların hepsi yüksek dozlarda bedensel işlevleri bozan zehirlenmelere neden olur, ancak lityum bu şiddetli etkileri terapötik doza çok yakın dozlarda ortaya çıkarmaktadır. Bence yalnızca bu yüzden diğer ilaçlar içerisinde lityumun özellikle toksik madde olarak sınıflandırılması gerekmektedir.

Ayrıca toksik dozların terapötik dozlara bu kadar yakın olması ve hatta ikisinin örtüşmesi, lityumun sözde terapi etkilerinin, aslında hafif derecelerde toksik etkilerinden başka bir şey olmadığını düşündürmektedir. Lityumu deney hayvanları üzerinde deneyen araştırmacılar toksik etkiler ile "farmakolojik" etkileri ayırt etmenin zor olduğunu söylemektedir (Ananth, Ghadirian ve Engelsmann 1987). Gönüllülerle yapılan çalışmalar, lityumun günlük olarak kullanılan dozlarında zihinsel ve motor fonksiyonları bozduğunu, tepki vermeyi yavaşlattığını ve öğrenme ve bellek performanslarını düşürdü-

günü göstermektedir (Judd ve diğ. 1977b; Kropf ve Muller-Oerlinghausen 1979; Squire ve diğ. 1980; Stip ve diğ. 2000). Öznel olarak anksiyete ve uyuşukluk içeren nahoş durumlara ve "diğer insanlara ve çevreye ilginin azalmasına" yol açmaktadır (Judd ve diğ. 1977a). Bir grup araştırmacı "lityumun konsantrasyonda ve kendiliğinden hareketlerde azalmaya yol açtığını" söylemektedir (Muller-Oerlinghausen ve diğ. 1979). Lityumu belirli aralıklarla birkaç dönem alan hastaların öğrenme, bellek ve bilgi işleme süreçlerinde olumsuz etkilere, zihinsel yavaşlamaya ve (sözcük çağrışım testlerinden elde edilen puanların gösterdiği kadarıyla) yaratıcılıklarında azalmaya yol açtığı görülmektedir (Honig ve diğ. 1999; Kocsis ve diğ. 1993). Son olarak, gönüllülerle yapılan çalışmalarda, bu ilacın duygudurum dalgalanmalarını azalttığını ya da dengelediğini gösteren hiçbir delile rastlanmamıştır (Barton, Jr. ve diğ. 1993; Calil, Zwicker ve Klepacz 1990).

Bu durumda, çok öncelerden Wikler'in (1957) söylediği gibi, lityum tedavisini "manik hastaların lityumla zehirlenmesi" olarak tanımlamaktan çekinmek için bir neden yoktur. Antikonvülzan ilaçlar lityum gibi toksik bir profil sergilememektedir, epileptik nöbetleri önleyen etkileri merkezi sinir sisteminde genel bir baskılamayla sonuçlanmaktadır. Bu ilaç-kaynaklı etkileri aklımızda tutarak, gelin şimdi lityum ya da manik depresyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçların hastalığa özgü etki gösterip göstermediğini ve bu ilaçların gerçekten işe yarayıp yaramadığını inceleyen araştırmalara göz atalım.

Akut Maninin Özgül Tedavisi Olarak Lityumun Değerlendirilmesi

Nörolojik toksik etkileriyle bağlantılı sedasyon etkisine bakılarak, lityumun akut maniye özgü aşırı uyarılmışlık ve hareketliliğe iyi geleceği düşünülebilir. Ancak, toksik potansiyeli bu türlü bir kullanımı sınırlandırmaktadır. Literatürde lityumun akut mani tedavisinde plaseboyla karşılaştırıldığı, iyi tasarlanmış pek az klinik çalışma vardır ve nihai iyileşmeyle ilgili uzun vadeli takibin yapıldığı tek bir çalışma bile yoktur. Hatta bu ilaç 1950'lerden beri mani için etkili bir tedavi olarak kabul edilmesine karşın, 1990'lara kadar usule uygun

kontrollü klinik karşılaştırmalar bile yapılmamıştır. Geçmişte karmakarışık yöntemlerle yapılan çalışmaların en elle tutulur olanlarından birinde, dört haftalık tedavi süresinin yalnızca ilk iki haftasında lityumun plaseboya üstünlük gösterdiği, sonraki iki haftada ise bu üstünlüğün ortadan kalktığı bulunmuştur. Hastaların %18'inde (28 hastanın 5'inde) toksik belirtiler kaydedilmiştir (Stokes ve diğ. 1971). Akut mani tedavisinde lityumun plaseboyla karşılaştırıldığı tamamen randomize bir çalışma ancak 1994'te yapılmıştır. Sodyum valporatı değerlendirmek için yapılan bu çalışma, ilacı piyasaya süren Abbott laboratuvarları tarafından desteklenmiştir. Çalışmanın sonucunda lityumun plaseboya karşı ancak belli belirsiz bir üstünlük sergilediği bulunmuştur. Her ne kadar lityum kullananların Mani Değerlendirme Ölçeğinden aldıkları puanlar plasebo kullananlara göre daha düşük çıkmış olsa da, bu fark, alınan dört ayrı ölçümden yalnızca birinde istatistiksel anlamlılığa ulaşabilmiştir. Lityum alan grubun %56'sı, plasebo alanların ise %61'i, iyileşmenin dışında nedenlerle tedaviyi tamamlanmadan bırakmıştır (Bowden ve diğ. 1994).

Lityumun akut mani tedavisinde diğer sedatiflerden daha etkili olduğunu gösteren çok az delil bulunmaktadır. Mani tedavisinde benzodiazepinler, nöroleptikler ve antikonvülsanların hepsi denenmiş ve hiçbiri lityumdan daha az etkili bulunmamıştır. Küçük çaplı iki çalışmada klonazepam ilacının lityumdan daha üstün olduğu kaydedilmiştir (Chouinard 1988; Chouinard, Young ve Annable 1983). Eski ve yeni kuşak nöroleptiklerin hepsi plasebodan daha etkili bulunmuştur (Perlis ve diğ. 2006). Lityumun karbamazepin ve sodyum valporat gibi sedatif antikonvülzanlarla karşılaştırılması da benzer derecede etkilerle sonuçlanmıştır (Bowden ve diğ. 1994; Freeman ve diğ. 1992; Lerer ve diğ. 1987; Small ve diğ. 1991).

Lityumun akut mani tedavisinde nöroleptiklerle karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, aşırı aktif hastalarda genellikle nöroleptiklerin daha iyi sonuç verdiği gözlenmektedir. Bunun nedenlerinden biri, lityumun toksik etkilerinin muhtemelen sedatif etkilerini sınırlandırmasıdır (Braden ve diğ. 1982; Garfinkel, Stancer ve Persad 1980; Prien, Caffey, Jr. ve Klett 1972). ABD'de 200 hastayla yapılan ve klorpromazinle lityumun karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada, yazarlar lityum alan şiddetli mani hastalarını kontrol etmekte ne kadar zorlandıklarını kaydetmişlerdir. Belirttiklerine göre,

çalışmaya devam edebilmeleri için pek çoğunu diğer hastalardan izole etmek zorunda kalmışlardır (Prien, Caffey, Jr. ve Klett 1972). Tek bir istisna, lityumun klorpromazinden daha üstün bulunduğu bir Japon çalışması olmuştur, ancak bu çalışmaya katılan insanlar önceden ilaç kullanmış olan ve epizotsuz geçen uzun bir sürenin ardından sadece hafif belirtiler gösteren hastalardan oluşmuştur. Ayrıca bu çalışmada lityumun yüksek dozlarına (1100 mg) oranla çok daha düşük bir dozda (250 mg) klorpromazin kullanılmıştır (Takahashi ve diğ. 1975).

Yalnızca iki çalışma doğrudan lityumun mani tedavisinde özgüllüğünü test etmek üzere yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde akut psikotik belirtilerle hastaneye gelen ve mani, şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı koyulmuş 78 hasta, lityum ve klorpromazin tedavi gruplarına ayrılmıştır. Araştırmacılar mani tanısı koyulanların lityum tedavisine, şizofreni grubundakilerin ise klorpromazine daha iyi yanıt vereceklerini öngörmüşlerdir. Ancak tam tersine, ilaçların etkinliği açısından gruplar arasında bir fark gözlenmediğini, yalnızca ağır hastalarda lityumun daha az etkili olduğunu bulmuşlardır (Braden ve diğ. 1982). Benzer bir çalışmada lityumun mani ya da duygudurum bozukluklarında değil ama, mani belirtileri üzerinde özgül bir etkiye yol açtığı iddia edilmiştir (Johnstone ve diğ. 1988). Bu çalışmada akut psikoz gösteren hastalar lityum ya da nöroleptiklerden pimozid tedavisi gören iki gruba ayrılmıştır. Mani, şizofreni ya da şizoafektif bozukluk tanısı koyulmuş hastalar yine bu ilaçlara tahmin edildiği biçimde yanıt vermemiştir. Yazarların lityumun mani belirtileri üzerinde özgül bir etki gösterdiğine ilişkin iddiası, ilaçların belirtiler üzerinde gösterdikleri doğrudan etkilerin analizine değil (muhtemelen bu analiz sonuç vermemiştir), hastalar baskın olan ruh hallerine göre ayrıldıktan sonra mevcut belirtilerde gözlemlenen değişimlerin değerlendirildiği karışık bir analize dayandırılmıştır. Her şeyden önce böyle bir analize gerek duyulması bile gruplar arasında belirgin bir farka rastlanmadığına işaret etmektedir. Üstelik, farklı gruplarda bulunan hasta sayısının farklı olması, bazı hastalardan elde edilen verilerin bilerek dikkate alınmamış olabileceğini düşündürmektedir. Her ne olmuşsa, grafiklerle sunulmuş olan sonuçlar hiç de ikna edici görünmemektedir. Tüm bu analizler sonucunda elde edilen tek bir bulgu varsa, o da şizofreni-

nin "pozitif belirtileri" için pimozid ilacının biraz daha iyi sonuçlar vermiş olmasıdır. Son olarak, ABD'de yapılan kapsamlı bir başka klinik çalışmada, duygusal (afektif) belirtiler üzerinde lityumun klorpromazinden daha etkili olduğunu gösteren bir kanıta rastlanmamıştır. Hatta aşırı aktif bazı hastalarda gözlenen aşırı uyarılma ve büyüklenme (*grandiosity*) gibi tipik mani belirtileri üzerinde klorpromazin lityumdan daha etkili çıkmıştır (Prien, Caffey, Jr. ve Klett 1972).

Lityum çok seyrek olarak akut mani tedavisinde tek başına kullanılmaktadır, ki bu da sınırlı bir etkisi olduğunun açık bir göstergesidir. Neredeyse her zaman nöroleptik ya da sedatif bir ilaç lityumla birlikte yazılmaktadır. Akut mani üzerinde lityum ve karbamazepin ilacının etkilerinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda lityum alan hastalara ek olarak belirgin dozlarda benzodiazepin ya da barbitüratlardan biri verilmiştir (Freeman ve diğ. 1992; Small ve diğ. 1991). Ne var ki lityumun manik depresyona özgü bir etkisi olduğu inancı, bu ilacın hâlâ tesirli bir tedavi olarak görüldüğü anlamına gelmektedir ve lityum halen hafif ve orta dereceli mani vakalarında tavsiye edilmektedir (UKYE 2006).

Lityumun Manik Depresyon Vakalarındaki Önleyici Etkisine İlişkin Deliller

Lityum tedavisi görenlerde plasebo tedavisi görenlere oranla yeniden hastalanma oranlarının daha az olduğunu gösteren klinik çalışmalar bu maddenin manik depresyona karşı önleyici bir etki gösterdiğinin delili olarak düşünülmektedir. Oysa tüm bu çalışmalarda yine bırakma etkisi önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmaların hepsinde plasebo grubu ya tümüyle ya da kısmen, daha önce lityum alan ve çalışmayla birlikte lityumu bırakıp plaseboya başlayan hastalardan oluşmaktadır. Özellikle ilk yapılan çalışmalarda plasebo grubunda bulunanların daha önce uzun bir süre lityum aldığı görülmektedir. Manik depresyon vakalarında lityumun bırakılmasıyla ortaya çıkan yoksunluk sendromunun hastalığın nüksetmesini kolaylaştırdığı artık iyi bilinen bir gerçektir (Franks, Macritchie ve Young 2005). Pek çok çalışma yeniden hastalanma riskinin lityum bırakıldıktan hemen sonra özellikle yükseldiğini göstermektedir (Baldes-

sarini, Tondo ve Viguera 1999; Cavanagh, Smyth ve Goodwin 2004; Perlis ve diğ. 2002; Suppes ve diğ. 1991). Ama zaman ilerledikçe bu risk azalmaktadır. İki Fransız araştırmacıya göre lityumu bıraktıktan sonra iki hafta içerisinde hastaların %50'sinde yeniden mani gözlenmektedir (Verdoux ve Bourgeois 1993). Yavaş yavaş bırakmanın bu riski azalttığı görülmektedir (Baldessarini ve diğ. 1997; Faedda ve diğ. 1993), ancak daha küçük çaplı bir çalışma bu bulguyu onaylamamıştır (Yazıcı ve diğ. 2004). Lityumu bırakmanın hastalığın nüksetmesini hızlandırdığına ilişkin en güçlü deliller, lityum bırakıldıktan hemen sonra nüksetme riskinin, lityum tedavisi başlamadan önce gözlenen riskten daha yüksek olduğunu gösteren birkaç çalışmadan gelmektedir (Baldessarani, Tondo ve Viguera 1999; Cundall, Brooks ve Murray 1972; Suppes ve diğ. 1991). Sonuç olarak, plasebo grubunda lityumun bırakıldığı çalışmalar bu maddenin önleyici etkisinden ziyade lityuma alışan bünyede ortaya çıkan yoksunluk belirtilerini yansıtmaktadır.

Lityumun bırakılmasının nasıl bir mekanizmayla hastalığın yeniden ortaya çıkışını hızlandırdığı pek açık değildir. Bu etki çoğunlukla daha önce manik depresyon tanısı koyulmuş insanlarda gözlenmiştir. Lityumun toksik etkileri göz önünde bulundurulduğunda, lityumun etkisine karşı sinir sistemi bazı uyumsal değişimler geçiriyor ve yoksunluk sırasında bu değişimler aşırı duyarlılık ve uyarılmışlık olarak kendisini gösteriyor, bunun sonucu olarak da mani ya da psikoz epizodu ortaya çıkıyor olabilir. Kuramsal olarak bu etkinin yalnızca manik depresyon hastalarında değil, lityum alan herkeste gözlenmesi gerekmektedir. Lityumun depresyon hastalarında denendiği bir çalışmada 15 hastadan 2'sinde dört ay içerisinde mani epizodunun ortaya çıktığı kaydedilmiştir. Araştırmacılar bunun, manik depresyon geçmişi olmayan depresyon hastalarında manik epizot ortaya çıkma oranından daha yüksek bir oran olduğuna işaret ettikten sonra, bu etkinin lityumu bırakma etkisini yansıtıyor olabileceği sonucuna varmışlardır (Faedda, Tondo ve Baldessarini 2001). Ne var ki uygulamada lityum genellikle sadece ağır psikiyatrik hastalara yazılan bir ilaçtır. Bu yüzden, ilaç bırakıldıktan sonra ortaya çıkan epizotlar büyük ölçüde hastalığın kendisine yüklenmektedir. 1950 öncesinde gut ve diğer hastalıklarda uygulanan lityum tedavisinden sonra bu tür bir etkinin gözlendiğine ilişkin açık

bir bulgu yoktur. Fakat o yıllarda lityumun toksik etkilerinden de daha seyrek söz edilmiş olması, bu hastalıklar için kullanılan lityum dozlarının çok daha düşük olduğunu göstermektedir. Ya da belki manik depresyon veya başka bir psikiyatrik hastalık geçmişi olan insanlar, lityumun bırakılmasından kaynaklanan bu etkilere daha fazla yatkınlık göstermektedirler.

Şimdilerde her ne kadar lityumdan kaynaklanan yoksunluk etkileri kabul edilmiş gibi görünse de, bu etkilerden çıkarılması gereken sonuçlardan özellikle kaçınıldığı gözlenmektedir. ABD'de 2001 yılında yayımlanmış olan önemli bir temel ders kitabında bu etkiler tümüyle yok sayılmıştır (Marangell ve diğ. 2001: 1115). Hatta bu kitapta bırakma etkisinden kaynaklanan nüksetmeye dayanarak lityumun ömür boyu kullanılması gerektiğini öne süren bir çalışmadan (Suppes ve diğ. 1991) söz edilmiştir.

Lityumun önleyici etkilerinin incelendiği yakın tarihli meta-analiz çalışmalarında, lityumu bırakma faktöründen kaynaklanabilecek etkiler göz önünde bulundurulmuş ve bu çalışmalar analizlerin dışında bırakılmıştır. Tablo 12.1 bu meta-analizlerin en yakın tarihli olanına dahil edilen çalışmaları listelemektedir (Geddes ve diğ. 2004). Ancak, daha önce de söylediğimiz gibi, bu çalışmalarda bile yoksunluk sendromu kısmen etkili olmuştur. Örneğin ilk çalışmalardan birinde (Prien ve diğ. 1973) plasebo grubu akut mani için daha önce uzun süre lityum tedavisi gören hastalardan oluşuyordu. Üstelik bu çalışma "kör" de değildi çünkü klinisyenler hastaların hangi grupta olduklarının farkındaydı, nüksetme işaretleri gördüklerinde lityum dozunu yükseltme talimatı almışlardı. Bir diğer küçük çaplı çalışmaya (Kane ve diğ. 1982) katılanlar da benzer şekilde daha önce 6 aydır lityum tedavisi gören hastalardan oluşuyordu.

Tabloda görülen yakın tarihli çalışmalarda, çalışmayı yarıda bırakıp ayrılanlar bir başka potansiyel yanlılık kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni antikonvülzanlardan lamotrijin ilacının denendiği çalışmada, katılımcıların %43'ü hastalığın nüksetmesinden başka nedenlerle çalışmayı yarıda bırakmıştır (Bowden ve diğ. 2003). Sodyum valporatın denendiği çalışmada ise bu oran %40'tır (Bowden ve diğ. 2000). Bu insanlar daha sonra izlenmediği için hastalığın yeniden nüksedip nüksetmediği bilinmemektedir. Yarıda bırakanlar arasında hastalığın nüksettiği insanlar da bulunmaktadır

Tablo 12.1 Lityumun önleyici etkisini araştıran plasebo kontrollü klinik çalışmalar

Çalışma ve yılı	Tasarım	Müdahale	Daha önce lityum tedavisi görenlerin oranı
Prien ve diğ. (1973)	205 katılımcı, yakın tarihli mani epizodu, iki yıllık izleme	Lityum, plasebo	%100
Kane ve diğ. (1982)	22 katılımcı, iki yıllık izleme	Lityum, lityum ve imipramin, imipramin ve plasebo	%100
Bowden ve diğ. (2000)	372 katılımcı, yakın tarihli mani epizodu, bir yıllık izleme	Lityum, sodyum divalproeks, plasebo	%33
Bowden ve diğ. (2003)	175 katılımcı, yakın tarihli mani epizodu, bir yıllık izleme	Lityum, Lamotrijin, plasebo	%21
Calabrese ve diğ. (2003)	463 katılımcı, yakın tarihli depresif epizot, bir yıllık izleme	Lityum, Lamotrijin, plasebo	%20

ve bunlar da daha sonra izlenmemiştir. Neticede farklı gruplarda bulunan herkesten aynı bilgi toplanmamıştır. Lityumun toksik etkileri nedeniyle ilaç grubundaki birtakım katılımcılar çalışmayı yarıda bırakmış ve hastalık ancak ondan sonra nüksetmiş, dolayısıyla ilaç grubunda nüksetme oranı daha düşük bulunmuş olabilir. Herkesten aynı bilgilerin toplanmaması, verileri her türlü yanlılığa açık bırakmaktadır; bu tür yanlılıkların önlenmesi için, birincisi klinisyenlerin hastaların hangi gruba atandıklarını bilmemesi, ikincisiyse, yarıda bırakanlardan kaynaklanabilecek olası etkilerin uygun bir biçimde kontrol edilmesi gerekmektedir.

Son yapılan çalışmalarda karşılaşılan bir başka sorun da seçilen hasta türleriyle ilgilidir. Bu hastalar, klasik manik depresyon tablosuna göre çok daha hafif bir tablo sergilemektedir. Katılımcıların büyük bir kısmı manik dönemler için daha önce hastaneye yatma-

mış insanlardan oluşmaktadır. Tam bir mani, genellikle hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ağır bir tablo arz eder. Bazı yazarlar bu durumun lityum aleyhine sonuçlara yol açabileceğini söylemektedir, çünkü psikiyatristlerin çoğu lityumun daha şiddetli durumlarda en etkili sonuçları verdiği kanısındadır. Halbuki bu kanı bulgulara dayanan bir kanı değildir. Hatta bulgular tam tersini göstermektedir. Yani lityum en fazla etkiyi daha hafif durumlarda göstermektedir (Engstrom ve diğ. 1997; Hartong ve diğ. 2003; Tondo, Baldessarini ve Floris 2001).

Lityumun manik depresyon üzerindeki önleyici etkilerini araştıran ilk plasebo kontrollü çalışmada lityum, sodyum valporat ve plasebo arasında bir fark olmadığı bulunmuştur (Bowden ve diğ. 2000). Yakın tarihli bir diğerinde lityum manik epizotların önlenmesinde, plasebo ve lamotrijin ilacından daha etkili bulunmuştur. Lityum grubunda bulunanların %18'inde yeni mani epizotları gözlenirken, plasebo grubunda bu oranın %40 olduğu kaydedilmiştir. Ne var ki makalede gösterilen grafiklerden anlaşıldığına göre, plasebo grubunda bulunanlarda gözlenen manik nüksetmelerin hepsi ilk 9 ayda ortaya çıkmıştır; hastalar toplam 16 ay izlenmiş olmakla birlikte, bütün nüksetmeler ilk 9 ayda gözlenmiştir. Bu da sonuçlarda yoksunluk sendromunun etkili olduğunu gösteren bir başka delildir, çünkü olmasaydı eğer nüksetmelerin 16 aya daha eşit aralıklarla dağılması gerekirdi. Öte yandan, tam da bu fikri desteklercesine, lityum grubunda gözlenen nüksetmeler çalışma boyunca daha eşit bir dağılım sergilemiştir. Fakat bu açık örüntüye karşın, makalede yoksunluk kaynaklı potansiyel etkenler düşünülmemiştir (Bowden ve diğ. 2003).

Bir diğer klinik çalışmada, yakın zamanda depresif bir epizot geçirmiş hastalar üzerinde lityum, lamotrijin ve plasebonun etkileri karşılaştırılmıştır. Genel olarak gruplar arasındaki farklar çok küçük çıkmıştır. Depresyon tedavisine gerek duyanların oranı açısından lamotrijin plaseboya göre daha etkili bulunmuştur; ancak aynı açıdan lityum ile plasebo arasında bir fark bulunmamıştır. Manik ya da depresif epizotlardan birinin yeniden ortaya çıkma olasılığı açısından lityum (%46) ve plasebo (%54) benzer sonuçlar vermiştir. Mani epizotları bakımından lityum plaseboya göre daha etkili bulunmuştur; ama burada da plasebo grubundaki %16'lık nüksetme

oranına karşılık lityum grubundaki %8'lik nüksetme oranından ibaret bir fark söz konusudur. Tüm gruplarda nüksetme dışında nedenlerle çalışmadan çekilenlerin genel oranı %30 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bunda da çalışmaya katılanların bir kısmı daha önceden lityum alan hastalardan oluşmuştur (Calabrese ve diğ. 2003). Velhasıl, buraya kadar sözünü ettiğimiz çalışmaların hiçbirinde lityum yoksunluğundan kaynaklanabilecek yanlılıklar kontrol edilmemiştir.

Manik Depresyonda Önleyici Tedavi İçin Bir İlaç Var mıdır?

1980'lerden bu yana, karbamazepin, sodyum valporat ve lamotrijin gibi ilk olarak epilepsi için kullanılmış olan ilaçların aynı zamanda manik depresyona da iyi geleceği düşünülmektedir. Daha önce söylediğimiz gibi, bu düşüncenin temelinde iki hastalığın da döngüsel, tekerrürlü bir seyir izlemesinden kaynaklanan benzerlik yatmaktadır. Birkaç klinik çalışmada lityum ve karbamazepin karşılaştırılmıştır. Her ne kadar bazı çalışmalar bu ilaçlar arasında hasta gruplarına göre farklar olduğunu söylese de, genel olarak bu iki ilaç benzer etkiler göstermektedir (Hartong ve diğ. 2003). Sodyum valporatın etkinliği şimdiye kadar tek bir kontrollü çalışmada araştırılmıştır. Bu ilacın kendi üreticileri tarafından desteklenen bu çalışmada, manik depresif epizotların önlenmesinde sodyum valporatın plasebo ve lityumdan daha etkili olmadığı bulunmuştur (Bowden ve diğ. 2000). Öte yandan yeni antikonvülzan lamotrijin, kendi üreticileri tarafından desteklenen iki çalışmada, depresif epizotların önlenmesinde hem plasebodan hem de lityumdan daha etkili bulunmuştur (Bowden ve diğ. 2003; Calabrese ve diğ. 2003).

Manik depresyonun önlenmesinde olanzapinin etkisi, yine kendi üreticisi Eli Lilly tarafından desteklenen araştırmalarda incelenmekte ve olumlu sonuçlara ulaşıldığı söylenmektedir. Lityumla karşılaştırıldığında iki ilaç grubu arasında pek de fark olmadığına, ancak mani epizotlarının önlenmesinde olanzapin ilacının daha iyi sonuç verdiğine işaret eden bulgular elde edilmiştir (Tohen ve diğ. 2005). Bu ilacın plaseboyla karşılaştırıldığı tek bir randomize kontrollü çalışmada, olanzapinin üstünlüğüne işaret eden bulgular elde edilmekle birlikte, yine bırakma kaynaklı etkilerin izlerine rastlan-

maktadır. Plasebo grubundakilerin %50'sinde hastalığın 22 gün içinde yeniden ortaya çıktığı görülmekte ve nüksetme riskinin tavan yaptığı zaman dilimi çalışmanın ilk üç ayına denk gelmektedir (Tohen ve diğ. 2006). Çalışmaya katılanların hepsi, daha önce zaten olanzapin almakta olan hastalardan oluşmuş, çalışmanın başlamasıyla birlikte plasebo grubundakiler bu ilacı bırakmıştır. Yavaş yavaş bırakmaktan söz edilmediğine göre, bu hastalara verilen olanzapinin bir anda kesildiği anlaşılmaktadır.

Aslında manik depresyon tedavisinde herhangi bir ilacın etkinliği konusundaki en büyük kuşku kaynağını, hastalığın doğal seyrine ilişkin gözlemler oluşturmaktadır. Tanı kriterleri zamanla değiştiği için, uzun zaman aralıklarıyla yapılan araştırmaları birbirleriyle karşılaştırmak bazı zorluklara neden olmaktadır. Örneğin psikiyatrik hastalıkların çoğu günümüzde daha fazla teşhis edilmektedir. Dolayısıyla Tablo 12.2'de görülen lityum öncesi çalışmalar ya modern tanı ölçütleri çerçevesinde geriye dönük olarak yapılmıştır ya da veriler modern anlayışı yansıtacak şekilde seçilmiştir. Örneğin tek bir manik epizot geçirmiş hastalarda nüksetme oranının daha düşük olduğunu gösteren Lundquist çalışması (1945) değerlendirme dışı bırakılmıştır, çünkü tek epizotluk bir mani bugünün klasik manik depresyon tanı kriterlerine uymamaktadır. Öte yandan çalışmaların hepsinde iki ya da üç yıl içerisinde istikrarlı bir şekilde yaklaşık %50 oranında bir nüksetme gözlenmektedir (Harris ve diğ. 2005; Lundquist 1945; Winokur 1975). Günümüz çalışmaları lityum tedavisi görmeyen hastalarda da benzer bir nüksetme oranı göstermektedir (Coryell ve diğ. 1997; Markar ve Mander 1989). Bulgular genel olarak, lityum tedavisi görenlerde nüksetme oranının değiştiğini göstermektedir, ancak çoğu durumda bu oranlar lityum kullanımından önce gözlenen oranlardan daha yüksek çıkmaktadır.

Daha yakın tarihli izleme çalışmaları, çoğunlukla uzun yıllar uyumlu bir şekilde lityum tedavisi görmeye devam eden hastalar üzerine odaklanmakta, böylece tedavi sonuçları nispeten iyi seyreden insanlardan veri toplanmaktadır. Yalnızca lityum tedavisinde değil, plasebo dahil herhangi bir tedavide, karşı koymadan ve itiraz etmeden tedavinin gereklerini yerine getirenlerde her nedense sonuçlar daha iyi çıkmaktadır (Simpson ve diğ. 2006). Belki de bu durum genel olarak uysal ya da uyumlu kişilik özellikleriyle ve bu

özelliklerle ilişkili olabilecek diğer etkenlerle ilgilidir. Daha üst bir toplumsal sınıftan gelmiş olmak, evli olmak ve daha fazla toplumsal desteğe sahip olmak bu etkenler arasında sayılabilir. Ancak, 1998 yılında yapılan bir çalışmada lityum tedavisine uyumlu bir şekilde devam eden kimselerde bile beş yıl içerisinde %62 oranında nüksetme gözlenmiştir, ki lityumun etkili olmadığını düşünerek çalışmayı yarıda bırakan 35 kişi de devam etmiş olsaydı bu oran daha da yüksek olurdu (Maj ve diğ. 1988). Aynı yıllarda bir başka çalışmada hastalar uyumlu bir biçimde iki yıl boyunca lityum almaya devam ettikleri halde, nüksetme oranı yine %59 olarak bulunmuştur. Bu oran lityum almayan insanlarda gözlenen oranla neredeyse aynıdır. Tondo ve meslektaşları tarafından yapılan bir başka çalışmaya katılanlar yine uzun süre uyumlu bir biçimde lityum almaya devam edenlerden oluşmuştur. Ne ki bu çalışmada, garip bir nedenle, 12 haftadan daha fazla tedavi gerektiren nüksetmelerin gözlendiği hastalar dışarıda bırakılmıştır. Ama sonuç olarak nüksetme oranı hâlâ yılda ortalama bir epizot olarak bulunmuştur! Yalnızca mani için nüksetme oranı bir yılda 0,36 epizot çıkmıştır; yani katılanların %50'si üç yıldan daha az bir sürede ortalama bir epizot geçirmiştir (Tondo, Baldessarini ve Floris 2001).

Lityum ve İntihar

Sık sık lityumun manik depresyon hastalarında intihar oranlarını düşürdüğü iddia edilmektedir. Lityum alan manik depresyon ya da depresyon hastalarında intihar oranlarının lityum almayanlara göre daha düşük olduğunu gösteren araştırmaların tarandığı meta-analiz çalışmalarında bu sonuca varılmaktadır (Baldessarini ve diğ. 2006). Öte yandan bu analizlerde yer alan çalışmalar aslında birbirleriyle tutarsız sonuçlar sunmaktadır. Örneğin, İngiltere'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada lityum alanlarda intihar riskinin genel popülasyona göre 36 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Norton ve Whalley 1984). Ayrıca lityum ile intihar oranlarında azalma arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar, lityum almayı bırakanları çalışmanın dışında bırakmışlardır. Bir başka deyişle, bu çalışmalar intihar oranlarını yalnızca lityumu uyumlu bir şekilde yıllarca alan insanları kapsayan çalışmalardır. Daha önce de söylediğimiz

Tablo 12.2 Manik depresyonda nüksetme oranlarını gösteren çalışmalar

Çalışma	Katılımcı sayısı	Deney tasarımı	Katılımcı özellikleri	İzleme süresi	Sonuç
Lityum öncesi:					
Landquist (1945)	36	Geriye dönük	En az iki mani epizoduyla 1920'lerde hastaneye yatmış	3 yıl	%50 nüksetme
Winokur (1975)	100	Geriye dönük	1934-44 yılları arasında mani tanısıyla hastaneye yatmış	Ortalama 3,2 yıl	%48 nüksetme
Harris ve diğ. (2005)	37	Geriye dönük	Manik depresyon tanısıyla 1890'larda hastaneye yatmış	10 yıl	2,5 yılda bir nüksetme
Lityum sonrası izleme çalışmaları:					
Dunner ve diğ. (1974)	140	Geriye dönük	Lityum kliniğinden gelen hastalar, lityuma başlamadan önce	Ortalama 11,4 yıl	Yılda 0,54 nüksetme
Markar ve Mander (1983)	83	Geriye dönük	Yineleyen afektif bozukluk	2 yıl	Her iki grupta (41 lityum alan, 42 almayan) %60 nüksetme
Coryell ve diğ. (1997)	181	İleriye dönük	Manik depresif bir epizodu atlatanlar	2 yıl	Lityum alanlarda %59, almayanlarda %61

Lityum tedavisi gören hastalar

Dunner ve diğ. (1976)	96	İleriye dönük	Lityum kliniğinde uzun vadeli lityum tedavisi görenler	2 yıl	%46 nüksetme
Angst (1986)	215	İleriye dönük	Bipolar I ve II tanısıyla hastaneye yatanlar (muhtemelen çoğu ilaç almış)	Ortalama 20 yıl	Orta dereceli 10 epizot
Coryell ve diğ. (1989)	117	İleriye dönük	Bipolar I ve II tanısı koyulanlar ve depresyon tanısıyla hastaneye yatanlar	2 yıl 5 yıl	%70-89 nüksetme %90-95 nüksetme
O'Connell ve diğ. (1991)	248	İleriye dönük	Lityum kliniğinde 1 yıldan fazla lityum alanlar	1 yıl	%44 nüksetme
Maj ve diğ. (1998)	402	İleriye dönük	Lityuma yeni başlayanlar	5 yıl	%62 nüksetme (yarıda bırakan 35 kişi dışında)
Tondo ve diğ. (2001)	360	İleriye dönük	Uyumlu olarak 1 yıldır lityum alanlar (uzun süreli nüksetme vakaları dışında)	Ortalama 6 yıllık lityum tedavisi	Yılda 0,81 nüksetme
Harris ve diğ. (2005)	70	Geriye dönük	1990'larda manik depresyon tanısıyla hastaneye yatanlar	10 yıl	1,6 yılda 1 nüksetme

Klinik çalışmalar					**Nüksetme oranları**
Prien ve diğ. (1973)	205	RK* lityum, plasebo	Mani tanısıyla hastaneye yatanlar	2 yıl	lityum alanlarda %43 almayanlarda %80
Bowden ve diğ. (2000)	372	RK lityum, s.valporat, plasebo	Yakın dönemde mani epizodu geçirmişler	1 yıla kadar	lityum alanlarda %31 lamotrijin alanlarda % 24 plasebo alanlarda %38
Bowden ve diğ. (2003)	175	RK lityum, lamaotrijin, plasebo	Yakın dönemde mani epizodu geçirmişler	18 aya kadar	lityum alanlarda %39 lamotrijin alanlarda %47 plasebo alanlarda %70
Tohen ve diğ. (2005)	214	RK lityum, olanzapin	Yakın dönemde mani epizodu geçirmişler	1 yıla kadar	lityum alanlarda %39 olanzapin alanlarda %30
Tohen ve diğ. (2006)	225	RK olanzapin, plasebo	Yakın dönemde mani epizodu ya da karma epizot geçirmişler	48 haftaya kadar	olanzapin alanlarda %47 plasebo alanlarda %80

gibi, herhangi bir tedaviye uyum gösteren insanlardan alınan sonuçlar genelde daha iyi çıkmaktadır. O halde, zaten uyumlu doğaları gereği bu insanlarda intihar oranları daha düşük çıkacaktır.

Çok daha önemlisi, lityumu bırakmanın intihar riskini artırdığına ilişkin güçlü deliller bulunmaktadır. Lityumu yenilerde bırakmış olan insanlarda gözlenen intiharlar yanlış bir şekilde lityum almayanlarda gözlenen intiharlara dahil edilmektedir. Yakın tarihli iki çalışma, intihar oranlarının lityum bırakıldıktan sonraki bir yıl içinde anlamlı ölçülerde artıp daha sonra giderek azaldığını ve lityum bırakıldıktan sonra gözlenen intihar oranlarının, lityuma hiç başlamadan önce gözlenen intihar oranlarından daha düşük olduğunu göstermektedir (Baldessarini, Tondo ve Hennen 1999; Tondo ve diğ. 1998). Lityumun ani olarak bırakılması intihar oranlarını kademeli bir şekilde bırakılmasından daha fazla artırmaktadır (Baldessarini, Tondo ve Hennen 1999). Bu bulgular, intihar oranındaki artışın lityumu bırakmakla bağlantılı olduğuna işaret etmektedir. Ya da depresyonda ve umutsuz olan insanlar intihar etmeden hemen önce kullandıkları ilacı bırakmaya karar vermektedirler. Ancak bağlantı her ne olursa olsun, bu tür intiharlar ya lityumla bağlantılı intiharlar olarak kabul edilmeli ya da en azından lityum kullanmayanlarda görülen intiharlara dahil edilmemelidir. İlginçtir, lityumu bırakanlarda intihar oranlarının yükseldiğini gösteren ve bir zamanlar diğer psikiyatrik ilaçları bırakmanın olumsuz etkilerini vurgulamış olan bazı araştırmacılar kendi yaptıkları araştırmaları unutmuş gibidirler, çünkü en son yazdıkları değerlendirme makalesinde, bırakma sendromundan kaynaklanabilecek etkilerden hiç söz etmeden, lityumun intiharı önleyici etkilere sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Baldessarini ve diğ. 2006).

Lityum ve diğer duygudurum düzenleyicilerin intiharı önleyip önlemediğini araştıran çalışmalar arasında en az yanlılık gösterenler randomize kontrollü çalışmalardır ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar negatiftir. Mani tedavisinde ve nüksetmenin önlenmesinde farklı ilaçların denendiği çalışmalarda, lityum ve diğer duygudurum düzenleyicilerden verilen gruplarla plasebo verilen gruplar arasında intihar ya da intihar girişimi oranları arasında herhangi bir farka rastlanmamıştır (Storosum ve diğ. 2005).

Duygudurum Düzenleyiciler Hastalık-Merkezli Etki Kriterlerini Karşılar mı?

1. *Hastalığın patofizyolojisi*: Günümüzde duygudurum düzenleyicileri olarak kullanılan ilaçların etkilerini hastalık-merkezli bir çerçevede açıklayabilecek, manik depresyon ya da bipolar bozukluğun biyolojik kaynağına ilişkin bir kuram bulunmamaktadır.
2. *Puanlama ölçekleri*: Mani ve depresyon tanısında kullanılan puanlama ölçekleri, diğer ilaçların özgül olmayan etkilerine yanıt verecek maddeler içermektedir. Sedatif etki gösteren herhangi bir ilaç, özellikle mani ölçeklerinden elde edilen sonuçları kolaylıkla değiştirebilir.
3. *Hayvan modelleri*: Manik depresyonun yaygın olarak kabul edilen bir hayvan modeli bulunmamaktadır.
4. *Gönüllülerle yapılan çalışmalar*: Lityum alan gönüllülerde nahoş duygular ve zihinsel yavaşlama gibi toksik etkiler gözlenmektedir. Hasta çalışmalarında da benzer etkiler gözlenmekle birlikte bunlardan "yan etkiler" olarak söz edilmektedir. Bulgular tutarlı olarak, lityum tedavisiyle manik belirtilerde gözlenen azalmanın bu maddenin toksik etkileriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir.
5. *Özgül olmayan diğer ilaçlarla karşılaştırma*: Akut mani ve psikoz tedavisinde lityumu eski nöroleptiklerle karşılaştıran çalışmalar, genel olarak ağır vakalarda nöroleptiklerin daha etkili olduğunu göstermektedir. Lityumun ortaya çıkardığı etkilerin afektif psikoza özgü olduğunu gösteren hiçbir delil bulunmamaktadır; afektif belirtilere özgü olduğunu gösteren deliller ise çok azdır. Mani aşırı uyarılmışlık ve aşırı aktivite ile tanımlandığından, sedatif etki gösteren bütün ilaçlar mani üzerinde plasebodan daha etkili bulunmuştur. Bu ilaç ya da maddeler, birkaç antikonvülzanı, nöroleptikleri ve benzodiazepinleri kapsamaktadır. Bunların lityum gibi manik depresyon üzerinde önleyici etki gösterdiği düşünülen bir ilaçla uzun vadede karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

6. *Uzun vadedeki sonuçlar*: Yapılan çalışmalar manik depresyon hastalığından iyileşme oranlarının lityum ve diğer duygudurum düzenleyiciler ortaya çıktıktan sonra yükselmediğini, aksine bir parça düştüğünü göstermektedir. Ancak bu tür bulgular, kısmen tanı kriterlerinin değişmesiyle de açıklanabilir, çünkü günümüzde kullanılan tanı kriterlerine göre bir insana manik depresyon tanısı koymak daha kolaydır.

Lityum ve Diğer İlaçlar Manik Depresyon İçin Gerçekten Yararlı mıdır?

İlaç-merkezli yaklaşım doğrultusunda düşünüldüğünde, sedatif etki gösteren her ilacın mani tedavisinde etkili ve yararlı olması beklenir. Gerçekten de çok farklı türden sedatif ilaçların mani üzerinde benzer bir etkinlik göstermeleri bu beklentiyi doğrulamaktadır. Bununla birlikte, temel olarak hedeflenen sedatif etkilerse eğer, lityum, nöroleptikler ve antikonvülzanlara kıyasla benzodiazepinler daha yararlı olabilir. Benzodiazepinler mani tedavisinde zaten yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak her zaman "duygudurum düzenleyicileri" ya da nöroleptiklerle birlikte verildikleri için kendi etkileri biraz gölgede kalmaktadır. Gerçi 1980'lerde yapılan firma destekli iki klinik çalışma, benzodiazepinlerden klonezepam ilacının lityumdan daha etkili olduğunu göstermiştir (Chouinard 1988; Chouinard ve diğ. 1983), ama bu çalışmalardan sonra bu konunun üzerine giden olmamıştır. Muhtemelen ya bu ilaç firmaya yeterince umut verici görünmemiştir ya da firma başka bir pazarlama stratejisine geçmiştir. Manik depresyondan mustarip hastaların kendilerinden edinilen bilgi ve izlenimlere göre, özellikle maniye işaret eden belirtiler ortaya çıkmaya başladığı sıralarda geçici bir süreyle benzodiazepin kullanımı hastalara iyi gelmektedir. Bu ilaçların daha uzun süreli kullanımı toleransa neden olabilmektedir. Ayrıca iyileşmeyle birlikte yoksunluk sendromundan kaçınmak için bu ilaçların derece derece bırakılması daha uygun görünmektedir.

Sedatif ilaçların mani epizotları üzerinde önleyici etkiler gösterebileceği düşünülebilir, ancak uzun vadeli kullanımın bedende yol açacağı adaptif değişimler bu etkiyi geri çevirebilir. Bu ilaçların depresyon epizotlarını önleyebileceğini düşünmek daha zor olmak-

la birlikte, olumsuz duyguları körelterek ya da uyuşturarak böyle bir etkiye neden olabilirler. Öte yandan bırakma faktörü ve diğer yöntemsel sorunlar nedeniyle herhangi bir ilacın mani ya da depresyon epizotlarını önlediğini gösteren ikna edici bir bulgudan söz etmek mümkün değildir. Elimizdeki deliller lityum ve diğer duygudurum düzenleyicilerin manik depresyonun uzun vadeli seyrini iyi etkilemediğini, aksine –nüksetme riskinin bırakma dönemi sırasında yükselmesi nedeniyle– kötü etkilediğini göstermektedir. Bırakma faktörüyle ilgili bulgular, birkaç yıllık lityum tedavisinin nüksetme riskini anlamlı ölçüde artırdığını göstermektedir (Goodwin 1994). Öte yandan, insanların çoğu lityum ve benzeri ilaçları nahoş bulmakta ve kısa bir süre sonra bırakmaktadır. Kapsamlı bir halk sağlığı çalışması, ortalama lityum kullanım süresinin 72 gün olduğunu, insanların yalnızca %10'unun bu ilacı bir yıldan fazla aldığını göstermiştir (Johnson ve McFarland 1996).

Manik depresyon ağır bir hastalıktır. Bu hastalıktan mustarip insanlar dertlerini biraz dindirecek ne bulsalar kabul etmeye hazırdırlar. Doktorlar da benzer şekilde herhangi bir tedavi sunmaya hazır görünmektedirler. Ancak, ilaç-merkezli yaklaşıma göre önemli olan, tedavi amacıyla uzun süre alınan bu ilaçların belli belirsiz olası yararlarının, ortaya çıkardıkları zararlı sonuçlara katlanmaya değer olup olmadığı sorusudur. Şiddetli zehirlenmeler dışında, lityumun sıradan dozları bile böbrek fonksiyonlarını bozmakta, kilo alımına ve zihinsel işlev bozukluklarına yol açmaktadır. Sodyum valporat, hormonal bozukluklara, kilo alımına ve zaman zaman karaciğer zehirlenmelerine; karbamazepin ise kan bozukluklarına ve karaciğer hastalıklarına neden olmaktadır. Günümüzde manik depresyonun uzun vadeli tedavisi için en çok yazılan olanzapin ise metabolik bozulmalara ve uzun vadede beyin atrofisine neden olmaktadır.

Manik depresyonun uzun vadeli tedavisinde psikoterapi uygulamaları yakın zamanda daha fazla başvurulur hale gelmiştir. Bu uygulamalar mani ve depresyon epizotlarına işaret eden belirtilere karşı daha dikkatli olmaları, hayatlarını epizotların nüksetme olasılığını en aza indirecek şekilde ayarlamaları ve gerekirse zamanında yardım almaları konusunda insanlara yardımcı olmaktadır. Önceki araştırmalarda psikoterapi uygulamalarının yararlı olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, yakın tarihli ve kapsamlı bir klinik çalışmada,

bilişsel-davranışsal terapinin manik depresif bozukluğun nüksetmesini önlemediği sonucuna varılmıştır (Scott ve diğ. 2006). Öte yandan, bu tür terapiler klinik olarak etkili bulunsun ya da bulunmasın, insanların kontrol edilemez ruh hallerine mahkûm olmadıklarını, kendi davranış ve duyguları üzerinde daha fazla kontrol sahibi olduklarını hissetmelerine yardımcı olmak bence çok daha önemlidir. Ayrıca, psikoterapi genelde yalnızca ilaç tedavisini tamamlayıcı bir unsur olarak görülmekte ve kendi başına çok seyrek değerlendirilmektedir. Psikiyatri uzmanlarının çoğu manik depresyonda ilaçsız bir tedaviyi tasavvur bile edebilmekten çok uzak görünmektedir. Ama pek çok hasta tüm bu baskılara rağmen ilaç almadan idare edebilmektedir.

Son olarak, manik depresyon tedavisinde kullanılan ilaçları özgül tedaviler olarak sunmak insanları yanlış yönlendirmektedir. Kullandıkları ilaçların yarar ve zararlarını, hayat boyu sürecek bir duygusal körelme ve bilişsel hasar karşılığında sunulan zayıf iyileşme vaadini sorgulamalarını önlemektedir. Bu ise insanların, içinde bulundukları müşkül durumun üstesinden gelme yolunda sarf ettikleri çabaları baltalamaktadır.

13

Stimülan İlaçlar ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

AMFETAMİN ve Ritalin adıyla daha iyi bilinen metilfenidat gibi stimülan ilaçlar psikiyatride 1930'lardan beri kullanılmaktadır. 1940 ve 50'lerde bu ilaçlar çoğunlukla depresyon tedavisinde kullanılmıştır (Rasmussen 2006). Bunun yanı sıra iştah kesici olarak da yazılmış, yorgunluğu giderme ve enerji verme özellikleriyle pazarlanmışlardır. Ancak pek çok insan tarafından keyif amaçlı kullanıldıkları anlaşıldıktan sonra, bu ilaçların hastalara yazılımı giderek azalmış, tıbbi kullanımları sınırlandırılmıştır. Stimülanlar saygın bir ilaç tedavisi olma özelliğini günümüzde yalnızca dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olarak bilinen çocukluk sorunu için koruyabilmiştir.

Bu sorun daha önce çocukluk hiperaktivite bozukluğu olarak bilinirdi. Seyrek görüldüğü düşünülür, aşırı hareketlilik ve yerinde duramama özellikleriyle tanımlanırdı. 1980 tarihli DSM III'te, bu bozukluğun temel özelliği dikkat bozukluğuna kaydırılmış ve hiperaktivite ile birlikte ya da hiperaktivite olmadan ortaya çıkabilen "dikkat eksikliği bozukluğu" olarak yeniden adlandırılmıştır. Sorunun bu şekilde dikkat işlevlerini vurgulayarak yeniden tanımlanması, özellikle hiperaktivitenin daha az görüldüğü kız çocuklarını da içine alarak daha fazla çocuğa bu tanının konmasına olanak sağlamıştır. Bu yönüyle DEHB, bu kitapta ele aldığımız diğer psikiyatrik bozukluklarla aynı kaderi paylaşmaktadır. Göreli olarak sınırları daha belirgin ve seyrek görülen bir sorun olarak başlamış, ama sonra yeniden şekillendirilerek, daha belirsiz tanımlamalarla popülas-

yonun çok daha geniş bir kısmına uygulanabilir bir hal almıştır.

Bu çocukluk rahatsızlığının bu şekilde yeniden tanımlanmış olması, stimülan ilaçların yazılımında patlama derecesinde artışlara neden olmuştur. Ruff (2005) bu artışı "modernite salgını" olarak tarif etmiştir. ABD'de 2005 yılında toplanan veriler, o yıl içerisinde çocukların %4,4'ünün stimülan aldığını ortaya koymaktadır. Bu oran 2000 yılından itibaren yılda %12'lik bir artışın sonucu olarak ortaya çıkmıştır (Castle ve diğ. 2007). Bir başka çalışma, ABD'de 10 ile 14 yaşları arasında her beş erkek çocuktan birinin DEHB tedavisi gördüğünü ortaya koymaktadır (Winterstein ve diğ. 2008). Bir kaç yıl öncesinde ABD'de stimülan kullanımı dünyanın hemen her yerinden çok daha yüksek bulunduğu halde, kullanım gün geçtikçe tüm dünyaya yayılmaktadır. Otuz yıl önce İngiltere'de 2000 çocuktan biri DEHB tedavisi görmekteyken, bu sayı 1990'larda 300 olmuş ve günümüze kadar da yükselmeye devam etmiştir (Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü –UKYE– 2008).

Stimülanların tıbbi kullanımı artık çocuklarla sınırlı değildir. Son yıllarda akademik psikiyatristlerin küçük bir kısmı, bir zamanlar yalnızca çocuklarda görüldüğü düşünülen DEHB tanısının yetişkinlere de meşru bir şekilde uygulanabileceği fikrini öne sürmekte ve bu bozukluğun yetişkinlerde farkına varılıp tedavi edilmesi için daha çok çalışılmasını önermektedir (Kessler ve diğ. 2006). 2008 yılında yayımlanan UKYE Kılavuzu dahil olmak üzere birkaç klinik kılavuzda, yetişkinlerde DEHB tanısı vurgulanmakta ve başlıca tedavi yöntemi olarak stimülanlar önerilmektedir.

Yetişkinlerde DEHB fikrinin benimsenmesi, ABD'de kısmen doğrudan müşteriye pazarlama kampanyaları tarafından hızlandırılmıştır. Bu bozukluğa ilişkin ilaç pazarlama kayıtlarında, "Adderal XR ve Strattera gibi ilaçlar için yürütülen pazarlama kampanyalarıyla yükselen DEHB farkındalığı sayesinde, bu bozukluğun tedavisinde yeni ilaçlar üretilmesinin önünün açıldığı" (Lead Discovery 2008) yazılmaktadır. İlaç endüstrisi yetişkinlerde DEHB'i "kazançlı ve genişleyen bir pazar" olarak belirlemiştir (Lead Discovery 2004). Bu pazarın bir kısmı daha önce çocukluklarında DEHB tedavisi görmüş olan insanlardan oluşmaktadır, ama DEHB tedavisi gören yetişkinlerin büyük bir çoğunluğu ilk kez DEHB tanısı koyulmuş kimselerden oluşmaktadır. Yakın geçmişte yetişkinlerden elde edilen veriler,

ABD'de 1996 ile 2003 yılları arasında akıl sağlığı nedeniyle hastaneleri ziyaret etmiş insanlardan %3,5'inin "yetişkin DEHB" nedeniyle geldiğini göstermektedir. Bu oran özellikle 2000 yılından sonra artış göstermiş olmakla kalmayıp daha da artacağa benzemektedir (Sankaranarayanan, Puumala ve Kratochvil 2006). Kapsamlı bir tarama çalışması yetişkin insanların %4'ünde DEHB olduğunu öne sürmektedir (Kessler ve diğ. 2006). Çocukluk DEHB'sine bakıldığında, bu sorunun ABD ile sınırlı olmadığı görülmektedir. Yakın geçmişte İngiltere'de Ulusal Sağlık Hizmeti İdaresi birçok "yetişkin DEHB" kliniği açmış, hem ulusal hem de lokal düzeyde hasta destek grupları ortaya çıkmaya başlamıştır.

Çocuklarda ve gençlerde, özellikle antidepresan ve nöroleptikler olmak üzere diğer psikiyatrik ilaçların kullanımında da artışlar gözlenmektedir. Antidepresan kullanımı 1990'ların başlarında artmaya başlamış, 1996'ya gelindiğinde ABD'de çocukların %1'ine antidepresan yazılır hale gelmiştir (Olfson ve diğ. 2002). Nöroleptik kullanımındaki artış biraz daha sonra gelmiştir. Yine ABD'de 1993 ile 2002 yılları arasında nöroleptik tedavisiyle sonuçlanan dışarıdan hasta ziyaretlerinin sayısı 201.000'den 1.224.000'e, yani altı katına çıkmıştır (Olfson ve diğ. 2002). İngiltere'de bu artış daha az dramatik gerçekleşmiştir. Ama yine de 1992 ile 2005 yılları arasında genel kliniklerde çocuklara yazılan nöroleptikler iki katına, 7-12 yaş arası çocuklara yazılanlar ise üç katına çıkmıştır (Rani ve diğ. 2008). Bu sorun halk tarafından giderek artan bir endişeyle karşılanmaktadır.

ABD'de DEHB ve arkasından bipolar bozukluk tanısıyla stimülanlara ve nöroleptiklere maruz bırakılan 4 yaşındaki Rebecca Riley'nin 2006 yılındaki ölümü, medyada büyük yankı uyandırmış ve halkı dehşete düşürmüştür. Bu gibi olaylar en azından nöroleptik ilaçların kullanımını sınırlandırmaya yönelik bazı girişimlere önayak olmuştur. Örneğin Florida eyaletinde çocuklara yazılan atipik nöroleptiklerin bağımsız psikiyatristler tarafından sıkı bir denetimden geçirilmesini gerekli kılan bir sistem geliştirilmiş ve kısa zamanda çocuklara yazılan bu ilaçların %75 oranında azalmasıyla sonuçlanmıştır (Hundley 2009).

Çocuklarda ve yetişkinlerde DEHB vakalarına yönelik ilaç tedavisi konusunda ve çocuklarda diğer ilaçların kullanımı konusunda

yapılan araştırmaların büyük bir kısmı, Profesör Joseph Biederman önderliğinde Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bir grup çocuk psikiyatristi tarafından yapılmaktadır. ABD milletvekili Charles E. Grassley tarafından yapılan bir soruşturmada Dr. Biederman ve bazı çalışma arkadaşlarının ilaç firmalarından elde ettikleri kazançları tam olarak beyan etmedikleri ifade edilmiştir. Daha sonra bu araştırmacıların her biri, yedi yıllık dönem içerisinde bir milyon doların üzerinde gelir elde ettiklerini itiraf etmek zorunda kalmışlardır. Hatta Grassley gerçek rakamların daha da yüksek olabileceğini, çünkü görüştüğü firmaların bazılarının, araştırmacılar tarafından itiraf edilenden çok daha yüksek miktarlarda ödeme yaptıklarını söylediklerini kaydetmektedir (Harris ve Carey 2008).

Aynı Harvard grubu, DEHB araştırmalarının yanı sıra, pediatrik bipolar bozukluk kavramının önde gelen tanıtımcıları arasında yer almış ve ortalama 4 yaşındaki çocuklar üzerinde nöroleptiklerin denendiği çeşitli klinik çalışmalar yapmıştır. Bir başka cepheden David Healey ve meslektaşları ise, "pediatrik bipolar bozukluk" olarak tanımlanan problemler ile yetişkinlerde görülen bipolar bozukluk arasında herhangi bir bağlantı bulunmadığına işaret etmekte; daha önce başka sözcüklerle ifade edilen sıradan çocukluk sorunlarının, günümüzde bipolar bozukluk olarak yeniden yorumlandığını savunmaktadırlar (Healy ve Le Noury 2007).

On yıl öncesine kadar davranış bozukluğu gösteren çocuklara ilaç yazılması en azından ABD'nin dışında anormal karşılanırdı. Çocuk psikiyatrisi daha ziyade aileden kaynaklanan sorunlar üzerinde durur, çocuğu ve aileyi sorunlarla baş etme konusunda daha uyumsal yöntemler geliştirmeye teşvik ederdi. Ancak son yıllarda ilaç endüstrisi giderek daha baskın bir rol oynamaya başlamış, çocuk psikiyatrisini kendi çıkarları doğrultusunda yeniden şekillendirmiştir. Öyle görünüyor ki endüstri 1990'larda çocukları yeni bir pazar alanı olarak görmeye başlamıştır. İlaçların çoğunun çocuklarda kullanım lisansına sahip olmaması ve bu yüzden bu ilaçların çocuklara doğrudan pazarlanmasının yasadışı olması nedeniyle, bu yıllarda ilaçlar genellikle firmaların akademik çalışmaları desteklemesi (Harvard'daki Janssen'i desteklemesi gibi), önde gelen araştırmacılarla bağlantı kurması ve bu araştırmacıların ilaç tedavisi lehinde fikir beyan etmeleri için gerekli zemini hazırlaması aracılı-

ğıyla tanıtılmıştır. Bu arada birçok firma da yasadışı yollarla çocuklara yönelik ilaç pazarlamakla suçlanmıştır.

DEHB'ye Özgü İlaçlar

Psikofarmakolojik sınıflandırma sisteminde bir nevi istisna teşkil eden stimülanlar, 1950 öncesi ilaç-merkezli anlayışı temel almaktadır. Zira bu maddeler, tedavi ettikleri düşünülen rahatsızlıktan ziyade, hâlâ ortaya çıkardıkları fizyolojik etkilerle sınıflandırılmaktadır. 8. Bölüm'de antidepresanların tarihine ilişkin anlattıklarımıza bakıldığında, "antidepresan" olarak adlandırılmadan önceki yıllarda bu ilaçların depresyon üzerinde gösterdikleri etkilerin özgül olarak görülmediği anlaşılmaktadır. Öte yandan stimülanların hiperaktif çocuklarda gösterdikleri etkilerin, en başından beri özgül olduğuna inanılmıştır. Daha 1944 yılında, o zamanların iyi bilinen bir psikiyatri ders kitabında, bu ilaçlar hiperaktivite için özgül bir tedavi yöntemi olarak tarif edilmiştir. Uzun bir süre stimülanların çocuklar üzerinde "paradoksal" bir etki gösterdiği düşünülmüş, yani hiperaktif çocuklarda, yetişkinlerde gösterdikleri etkilerden farklı bir etki gösterdiklerine inanılmıştır. Stimülan maddeleri rekreasyonel amaçlarla alan yetişkin insanlarda hareketliliğin azalmaktan ziyade artmasının bu paradoksal etkiyle açıklanabileceği ileri sürülmüştür.

Ancak, bugün artık stimülanların yetişkin ya da çocuk, DEHB'li ya da DEHB'siz fark etmeksizin tüm insan ve hayvanlarda aynı etkiyi ortaya çıkardıkları genel olarak kabul edilmektedir. Etkilerde gözlemlenen farklılıklar, kullanılan dozların farklı olmasından kaynaklanmaktadır. DEHB'li çocuklara verilen dozlar yetişkin insanların eğlence amacıyla aldıkları dozlardan çok daha düşüktür. Günümüz çalışmaları stimülanların düşük dozlarının hem insanlarda hem de hayvanlarda genel aktiviteyi azaltırken, odaklanmış dikkati artırdığını göstermektedir. Bu ilaçlar aktiviteyi artırmaya yalnızca yüksek dozlarda başlamaktadır (Arnsten ve Dudley 2005).

Bununla birlikte, DEHB için özgül ilaçların bulunduğu fikri hâlâ geçerliliğini korumaktadır. Stimülanlar ve Eli Lilly tarafından üretilen atomoksetin (Strattera) gibi stimülan benzeri maddeler, DEHB için özgül bir ilaç tedavisi olarak görülmektedir. Bu ilaçların,

uyarıcı etkileriyle değil de sorunun temelinde yatan anormal süreçleri onararak etki gösterdikleri iddia edilmektedir. ABD'de etkili bir ebeveyn destek grubu olan DEHBÇY (Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Yetişkinler) tarafından dağıtılan bir broşürde, "Adlarına rağmen bu ilaçlar insanlarda stimülasyonu artırarak etki göstermemektedir. Daha ziyade beyindeki önemli sinir ağlarının birbirleriyle daha etkili bağlantı kurmalarına yaramaktadır" ifadesi yer almaktadır (DEHBÇY 2009).

İlaç şirketlerinin web siteleri bu ilaçların etkilerini kimyasal dengesizlik teorisi temelinde açıklamaktadır. Örneğin, metilfenidatın daha uzun süre etki gösteren ve Janssen tarafından üretilmiş bir türevi olan Concerta ilacının web sitesinde şunlar yazmaktadır:

> DEHB'nin nörotransmitter denen kimyasalların ya azlığından ya da dengesizliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu transmitterler kendi aralarında sürekli haberleşmekte ve çocuğun dikkatini, organizasyon ve karar verme becerisini yoluna koymaktadır. DEHB ilaçları, bu transmitterlerin seviyelerini ya da dengesini yerine getirerek pek çok davranışsal ve akademik ilerlemeye neden olmaktadır (http://www.concerta.net/concerta/pages/about-treatment.jsp).

Oysa tüm bu iddialara rağmen, şizofreninin dopamin hipotezi ya da depresyonun monoamin hipotezi gibi, stimülanların etkisini DEHB'ye temel oluşturabilecek patolojik bir süreçle doğrudan bağlantılandıran kabul görmüş bir teori bulunmamaktadır. Stimülanlar diğer transmitterlerin yanı sıra dopamin transmitterini de etkilediklerinden, DEHB'nin dopamin fonksiyonunda gerçekleşen bir bozulmadan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Birkaç çalışma sinaptik dopamin transporter sisteminde (sinaptik aralığa salındıktan bir süre sonra dopamin transmitterini hücre içine geri alan protein) bir bozulma olduğu fikrini ortaya atmıştır (Spencer ve diğ. 2005). Öte yandan, şizofrenide dopaminin rolünü araştıran çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmalarda da dopamin aktivitesini etkileyebilecek kaygı, hareket etme, stres gibi etkenleri kontrol etmek için hiçbir girişimde bulunulmamış ve yalnızca birkaçında katılımcıların sigara içtiklerinden ya da aldıkları diğer ilaçlardan söz edilmiştir. Ek olarak bu küçük çalışmaların çoğunda katılımcıların bir kısmı stimülan ya da dopamin transmisyonunu etkileyebilecek diğer ilaçlarla daha önce tedavi görmüş insanlardan oluşmuştur.

Stimülanların Özellikleri

Nöroleptiklerde olduğu gibi stimülanların etkisini açıklamak için de hastalık-merkezli bir yaklaşıma gerek yoktur. İlaç-merkezli bir yaklaşım bu ilaçların DEHB üzerinde gösterdikleri etkileri kolaylıkla açıklayabilmektedir. Stimülan ilaçların en temel fizyolojik etkileri uyarılmışlığı artırmaktır. Yüksek dozlarda bu etki hareketlenmenin artması ve uykunun azalmasıyla sonuçlanır. Düşük dozlarda ise artan uyarılmışlığın en temel belirtisi konsantrasyon kabiliyetinin artması ve sakin hissetme halidir. İnsanlar ve hayvanlarla yapılan çalışmalar düşük doz stimülanların genel hareketliliği azalttığını ve odaklanmış dikkati artırdığını göstermektedir (Arnsten 2006). Bu etkiler bir bakıma nikotin ve kafein gibi hafif stimülanların etkilerine benzemektedir. Ancak bu ilaç-kaynaklı anormal durumun bazı olumsuz özellikleri de vardır. Hayvanlarla yapılan bazı araştırmalar stimülanların keşfetmeye yönelik spontane davranışları ortadan kaldırdığını, hayvanın çevresine ve sosyal etkileşime olan ilgisini azalttığını göstermektedir (Arakawa 1994; Hughes 1972; Hughes ve Greig 1976). Yüksek dozlarda normal etkileşimci davranışların, yerlerini, gezinme, kaşınma, kendi tüyleriyle fazlaca oynama, kemirme ve küçük objelere bakakalma gibi tekrarlayan, aşırı odaklanmış ve anlamsız davranışlara bıraktıkları gözlenmektedir. Bu tür davranışlar "stereotipler" olarak bilinir ve bu davranış hali, nöroleptiklerin etkisini araştırmak için kasten yaratılır (bkz. 6. Bölüm). Stimülan bağımlıları da benzer takıntılı-zorlantılı davranışların yanı sıra, tik ve yüz buruşturma gibi istemsiz anormal davranışlar sergilerler. Bu durumda öyle görünüyor ki, stimülanlar tek bir iş üzerinde odaklanma yetisini artırırken, çevreyle etkileşimi de azaltmaktadırlar.

Bu ilaçların çocuklarda da benzer şekilde çevreye olan ilgiyi, kendiliğinden başlatılan davranışları ve duygusal tepkileri azalttığı gözlenmektedir. Bu tür etkilerden bazı kaynaklarda "zombi" etkisi olarak söz edilmektedir. Psikiyatri literatüründe bu etkiler çoğunlukla tedavinin zihinsel "yan ekileri" olarak görülmektedir. Ancak, asıl arzulanan sonuçlarla bağlantıları açık bir biçimde kendini göstermektedir. İlk yıllarda Ritalin ile yapılan bir klinik çalışmada bu sonuçlar net bir şekilde tarif edilmiştir:

Çocuklar gözle görülür bir biçimde donuklaşmış ve duygusuzlaşmış, yaşıtlarına kıyasla duygularını daha seyrek ve tekdüze ifade eder olmuşlardır. Daha az tepki vermiş, kendiliklerinden çok az girişimde bulunmuş, ilgi ya da hoşnutsuzluklarını belli eden pek az işaret vermiş, hiçbir merak, şaşkınlık, hoşlanma ya da gülme belirtisi göstermemişlerdir. Şakalar ve komik durumlar hiç algılanmamıştır. Kısacası, ilaçlar etki gösterdiği sürece çocuklar eski hallerine ve yaşıtlarına kıyasla duygulardan, espri anlayışından ve çevrelerine ilgiden yoksun kişilikler sergilemişlerdir (Rie ve diğ. 1976).

Stimülan alan çocukların neler hissettiklerini araştıran pek az çalışma bulunmaktadır. Ama yine de, bu maddeleri zevk için alan yetişkinlerin aksine çocukların genellikle stimülanların etkisinden hoşlanmadıkları kaydedilmektedir. Alman bir psikiyatrist tedavi ettiği çocukların mutsuz hissettiklerini ve ilaç almadan önceki durumlarına yeniden dönmeyi arzuladıklarını kaydetmiştir (Eichlseder 1985). Stimülan tedavisi konusunda çocukların görüşlerini araştıran bir başka çalışmada, her ne kadar çocuklar hoşnutsuzluklarını doktorlara pek bildirmeseler de "stimülan alan hiperaktif çocuklar arasında yaygın bir hoşnutsuzluk olduğu" gözlenmiştir. Çocuklar stimülan aldıklarında ne hissettiklerini şu sözlerle tarif etmişlerdir: "İlaç beni uyuşturdu", "Beni mutsuz ediyor", "İçimden gülmek ya da neşelenmek gelmiyor", "Beni ele geçirdi", "Kendim gibi hissetmiyorum" (Sleator, Ullmann ve Neumann 1982).

Doktorlar tarafından yazılan stimülanlar aynı zamanda zevk için alındıklarında hissedilen tipik etkilere de yol açmaktadır. Örneğin yaygın olarak uykusuzluğa, kimi zaman ajitasyona, yetişkinlerde uzun süre kullanıldığındaysa uyuşturucu bağımlılarında görülen paranoid durumlar gibi psikotik epizotlara neden olabilmektedirler. Tik ve seğirme gibi anormal hareketlere yol açabilmektedirler. İki tarama çalışmasında stimülan alan çocukların %8-9'unun bu türden anormal davranışlar geliştirdiği gözlenmiştir (Lipkin, Goldstein ve Adesman 1994; Varley ve diğ. 2001).

Uzun süredir stimülan kullanan bağımlılar hissetmek istedikleri deneyimleri elde edebilmek için dozu sürekli artırmak zorundadırlar. Bu zorunluluk, diğer psikoaktif maddeler gibi stimülanların da toleransa yol açtığını göstermektedir. DEHB tedavisinde kullanılan stimülanlara karşı hayvanlarda gelişen tolerans çeşitli çalışmalarla

gösterilmiştir (Askenasy ve diğ. 2007). Benzer bir tolerans etkisi çocuklarda da gözlenmiştir, ancak yine diğer psikiyatrik ilaçlarda olduğu gibi bu etkinin ne kadar ciddi ya da yaygın olduğu konusunda pek az bilgimiz vardır. Öte yandan, teorik olarak düşünüldüğünde tolerans, stimülan tedavisinin başlangıcında gözlenen herhangi bir yararlı etkiyi ortadan kaldırabilir; bunun sonucunda da aynı etkiyi yeniden elde edebilmek için çok daha yüksek dozların uygulanması gerekebilir.

Stimülanlar her ne kadar alkol ya da eroin gibi şiddetli ve tehlikeli bir yoksunluk sendromuna yol açmasalar da, stimülan alan bir insanın bıraktığında yoksunluk sendromu geçireceği artık bilinen bir gerçektir. Bu maddeleri uzun süre kullananlar, bıraktıklarında halsizlik, depresyon ve bazen intihar eğilimi gibi belirtiler göstermektedir. Ayrıca endişe ve sinirlilik hali ortaya çıkabilmekte, bellekte bozulmalar gözlenebilmektedir. Başlangıçta bir süre uykusuzluk yaşandıktan sonra, stimülan alımından kaynaklanan uzun süreli uyarılmışlık ve uykusuzluğa tepki olarak fazlaca uyuma sorunu baş gösterebilmektedir. Çocuklar reçeteli olarak kullandıkları stimülanları bıraktıklarında, ilaç almaya başlamadan önceki hallerinden daha hiperaktif ve rahatsız hissettikleri bir "geri tepme" (*rebound*) durumu yaşayabilmektedirler.

Atomoksetin

DEHB tedavisi için Eli Lilly tarafından üretilmiş olan atomoksetin ilacının sık sık bir stimülan olmadığı iddia edilmektedir. Oysa stimülan ilaçların bazı temel fizyolojik etkilerini bu ilaç da paylaşmaktadır. Kalp atış hızını ve kan basıncını yükseltmekte, uykusuzluğa neden olmaktadır. Uzun süre kullanıldığında psikoza neden olduğu kaydedilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu bu ilacın stimülan bağımlılarını pek cezbetmediğini göstermekle birlikte (Jasinski ve diğ. 2008), ortaya çıkardığı öznel etkiler daha hafif olmak koşuluyla diğer stimülanlarınkine benzer görünmektedir (Lile ve diğ. 2006). Noradrenalin transmisyonunu artırmak suretiyle etki gösterdiği sanılmakta ve dopamin transmisyonunu etkilemediği için de bu ilacın stimülan olmadığı söylenmektedir. Halbuki amfetamin ve diğer bazı stimülanlar da başka nörotransmitterlerin yanı sıra güçlü

bir şekilde noradrenalin fonksiyonunu etkilemektedirler. Sonuç olarak öyle görünüyor ki, atomoksetin en azından bir miktar stimülan etki göstermektedir, ancak bu etki diğer stimülanların gösterdiği etkiden daha hafiftir.

Stimülanların Faydalarına İlişkin Delillerin Değerlendirilmesi

Bazı klinik çalışmalarda birkaç günlük ya da haftalık stimülan uygulamasının dikkat ve hiperaktivite üzerinde plasebodan daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Ancak bu türden plasebo kontrollü klinik çalışmaların tarandığı, Cochrane Birliği tarafından yazılmış olan bir değerlendirme makalesinde, bu çalışmaların çoğunun yetersiz olduğu ve yayın yanlılığına işaret eden deliller bulunduğu belirtilmiştir. Bir başka deyişle, büyük bir olasılıkla plasebo ile stimülanlar arasında fark olmadığını ya da iddia edilenden az olduğunu gösteren yayımlanmamış veriler de bulunmaktadır. Söz konusu çalışmalar ortalama üç hafta sürmüş, yalnızca dokuz çalışmanın süresi dört haftayı aşmıştır. En uzunu yaklaşık altı ay sürmüştür. Bu daha uzun süren ve daha sağlıklı tasarlanmış çalışmalar, DEHB ölçek sonuçları üzerinde metilfenidat ile plasebo arasında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur.

DEHB üzerinde stimülanların etkisinin araştırıldığı en kapsamlı kontrollü klinik çalışmada katılımcılar dört gruba ayrılmıştır: Bir grupta bulunan çocuklar yoğun bir davranış terapisi, bir diğer gruptakiler ise doktorların düzenli gözetimi altında sıkı bir ilaç tedavisi görmüşlerdir. Bir diğer grup hem davranış terapisi hem de ilaç tedavisi görmüş ve son grupta bulunanlar da "rutin halk sağlığı hizmeti" almışlardır. Son grupta bulunanların %67'sine yine ilaç tedavisi uygulanmıştır. DEHB'li çocuklarla yapılan bu çokyönlü tedavi çalışması (DÇT), başlangıçta ilaçların DEHB tedavisinde psikososyal yöntemlerden kesinlikle daha etkili olduğunu gösteren bir çalışma olarak sunulmuştur. Araştırmacılar, doktorların bu tanıyı koyduğu çocukların tedavi sürecinde her şeyden önce ilaç almaları gerektiğini savunmuşlardır (DÇT Ortak Çalışma Grubu 1999).

Ancak manzara göründüğünden biraz daha karışıktır. Bu çalışmaya 579 çocuk katılmış ve çalışma 14 ay sürmüştür. Bu 14 aydan elde edilen bulgular bütün gruplarda belirtilerin şiddetinde büyük

ölçüde bir azalma gerçekleştiğini göstermiştir. En temel belirtilerden dikkat eksikliği, ebeveynler ve öğretmenler tarafından, hiperaktivite ise yalnızca ebeveynler tarafından değerlendirildiğinde, ilaç tedavisi gören grupta davranış terapisi grubuna oranla daha iyi sonuçlar elde edildiği gözlenmiş ve özellikle bu bulgu vurgulanmıştır. Ancak, değerlendirmeyi yapan insanların çoğu hangi çocuğun hangi grupta olduğu bilgisine sahipti. Bu durumda beklentilerin ya da plasebo etkisinin sonuçları etkilemiş olması gayet mümkün görünmektedir. Değerlendirenler arasında grupların farkında olmayanlar yalnızca çocukların sınıf öğretmenleri olmuştur ve bunların yaptığı değerlendirmelerde tedavi grupları arasında hiçbir ölçümde hiçbir fark ortaya çıkmamıştır (DÇT Ortak Çalışma Grubu 1999). Ayrıca rutin halk sağlığı hizmeti alanların çoğuna ilaç verilmiş olmasına karşın, bu grupla davranış terapisi görenler arasında da değerlendirmelerin hiçbirinde bir fark çıkmamıştır. Bu durumda, sıkı gözetim altında ilaç tedavisi görenlerden elde edilen daha iyi sonuçlarda ilaç tedavisinin kendisinden ziyade, sıkı gözetim gereği çocuklarla daha fazla iletişim kurulmasının etkili olduğu anlaşılmaktadır. Bir başka sorun, bu çalışmaya katılan çocukların neredeyse üçte birinin daha önce stimülan ilaç tedavisi görmüş olmasıdır. Bu durumda, davranış terapisi grubuna atanan çocukların en azından bazıları daha önce aldıkları ilacı bırakmak zorunda kalmışlarsa eğer, bu çocuklar çalışmanın başlangıcında yoksunluk sendromu geçirmiş olabilirler ve bu da bu gruptan elde edilen sonuçları kötüleştirmiş olabilir. Son olarak, 14 haftalık değerlendirme, saldırganlık, sosyal yetiler, anne babayla ilişkiler ve okul başarısı gibi diğer ölçümlerde gruplar arasında bir fark olmadığını göstermiştir.

Bu çalışma tamamlandıktan sonra, aynı çocuklar üç yıl boyunca izlenmiş ve izleme çalışmasından elde edilen bulgular 2007 yılında yayımlanmıştır. 14 ayın sonunda, katılımcılar istedikleri tedaviyi alabilmişlerdir. Bunun sonucunda, davranış terapisi grubundakilerin oranında artış, ilaç tedavisine devam edenlerin oranında ise azalma gözlenmiştir. Ne var ki, ilaç tedavisi grubundaki çocukların %71'i üç yılın büyük bir kısmında ilaç tedavisi görmüş, ilk başta davranış terapisi grubu olarak atanan grupta ise bu oran yalnızca %45 olarak belirlenmiştir. Rutin halk sağlığı hizmeti alanlarda ilaç alanların oranı değişmemiştir. Bulgular, üç yılın sonunda gruplar

arasında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir (Jensen ve diğ. 2007). Ayrıca, hangi grupta olurlarsa olsunlar, üç yıl boyunca sürekli ilaç alanlar ile daha az ve daha düzensiz ilaç alanlar arasında ve hatta hiç ilaç almayanlar arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir. Sürekli ilaç alan grupta sonuçların daha iyi çıkmaması, başlangıçta bu grupta belirtilerin daha ağır olmasıyla açıklanamaz, çünkü başlangıçtaki belirtilerin şiddeti ile daha sonra ilaç alma oranları arasında herhangi bir ilişki olmadığı kaydedilmiştir (Swanson ve diğ. 2007). Daha sonra yayımlanan sekiz yıllık izleme çalışmasının sonuçları, yine gruplar arasında bir fark olmadığını ortaya koymaktadır (Molina ve diğ. 2009).

Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü'nün yayımladığı kılavuzda, stimülanların DEHB tanısı koyulmuş çocuklar üzerindeki etkisini araştıran bu çalışmalara ilişkin sıraladığımız sorunlar haklı bulunmuş ve delillerin stimülan kullanımını meşrulaştırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (UKYE 2008). Kılavuzda ilaç tedavisi yalnızca en ağır vakalar için ya da daha önce diğer tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı vakalar için önerilmiştir. Bu öneri, 14 haftalık çalışmadan elde edilen bulguları yeni bir analizden geçiren bir makaleye dayandırılmıştır. Bu makale, eski "hiperaktivite bozukluğu" tanısına uygun şekilde daha ağır vakalardan oluşan küçük bir grupta, ilaç tedavisi ile davranış terapisi arasındaki farkın daha büyük olduğunu göstermiştir (Santosh ve diğ. 2005). Fakat, bu makalede söz konusu olan analizlerin hiçbirine grupların farkında olmayan değerlendirmecilerden elde edilen veriler dahil edilmemiş ve analizler çok az sayıda ağır vakadan elde edilen verilere uygulanmıştır. Dahası, üç yıllık izleme çalışması en ağır grupta bile ilaç grubunun terapi grubundan daha iyi sonuç verdiğini doğrulamamıştır (Swanson ve diğ. 2007).

Sonuç olarak, her ne kadar stimülanlar kısa vadede dikkat fonksiyonunu iyileştiriyor ve hareketliliği azaltıyor gibi görünse de, bu etkilerin uzun vadede kalıcı olduğunu gösteren yeterli delil bulunmamaktadır. DÇT çalışması, hiperaktivitenin azaltılması ve dikkatin iyileştirilmesi konusunda 14 haftalık bir ilaç tedavisinin davranış terapisinden belki bir parça daha iyi sonuç vereceğini göstermektedir, ancak değerlendirmeciler çocukların hangi grupta olduğunu bilmediğinde bu fark gözlenmemektedir. Üç yılın sonunda stimülan tedavisinin avantajı tümüyle ortadan kalkmaktadır. Üstelik

lınan ölçümlerin hiçbirinde okul başarısı ve aile ilişkileri açısından erhangi bir farka rastlanmamıştır. 2008 yılında yayımlanan UKYE' in DEHB kılavuzunda çocuklarda stimülan kullanmanın pratik ola- ık hiçbir temeli olmadığı belirtilmiştir.

Yetişkinlerde DEHB

'etişkinlerde DEHB'nin semptomları çocukluk DEHB'sinden çok aha belirsiz ve kapsayıcıdır (bkz. Kutu). Yetişkin DEHB'sinin ço- ukluk DEHB'sinden farklı bir belirtiler tablosu sergilediği konu- ında önde gelen araştırmacılar arasında giderek belirginleşen bir örüş birliği oluşmaktadır. Öne sürülen bu tablo, ruh hali dalgalan- ıaları, sinirlilik, strese karşı tahammülsüzlük gibi çocukluk rahat- ızlığında bulunmayan bazı belirtiler içermektedir. Hiperaktivite ok daha az vurgulanmakta, hatta bazı yetişkin DEHB ölçeklerinde

Kutu: Yetişkinlerde DEHB için öne sürülen belirtiler

- Dikkatsizlik ve ayrıntıları kaçırma
- Sürekli bir işi bitirmeden diğerine başlama
- Zayıf organizasyon becerisi
- Odaklanamama, önceliklere uymama
- Sürekli olarak bir şeyleri kaybetme, yanlış yere koyma
- Unutkanlık
- Yerinde duramama ve tedirginlik
- Sessiz duramama ve zamansız konuşma
- Ağzından kaçırmalar ve başkalarıyla konuşurken yanlış zamanlamalar
- Sık sık diğerlerinin sözünü kesme
- Ruh hali dalgalanmaları
- Sinirlilik ve çabuk öfkelenme
- Stresle başa çıkamama
- Aşırı sabırsızlık
- Aktivitelerde risk alma, genellikle kendisinin ve diğerlerinin güvenliğini hesaba katmadan

hiç yer almamaktadır (Brown 1996). Yetişkinlerde DEHB ile ilgili öne sürülen bu belirtiler, günlük yaşamda karşılaşılan sıradan durumlardır. Herkes bu sorunlara her zaman maruz kalabilmektedir ve pazarlama kampanyaları bunu çok iyi kullanmıştır. Strattera için yapılmış bir reklamda, arabasının anahtarını unutan, vitrine bakmaktan kendini alıkoyamayan ve zamanında işini bitiremeyen bir adam resmedilmiştir. Hatta ilaç tedavisinin yalnızca tanı koyulmuş insanlara uygulanabileceğini yeterince vurgulamadığı gerekçesiyle Eli Lilly bu reklam için FDA'dan (Gıda ve İlaç İdaresi) uyarı almıştır. Ama bu bozukluk için öne sürülen kriterlerin bu tür suistimallere açık olduğu bir gerçektir. Her halükârda ilacın reklamı yapılmış ve Eli Lilly bu reklamın yol açacağı olası yanlışlıklar için hiçbir bedel ödemek zorunda kalmamıştır.

Öne sürülen bu belirtiler aynı zamanda diğer psikiyatrik bozukluklarda da bulunmaktadır. Araştırmalar diğer sorunlar ile büyük ölçüde örtüşme olduğunu göstermektedir. Örneğin yakın tarihli bir çalışmada DEHB tanısı koyulmuş yetişkinlerin %87'sinin en az bir psikiyatrik sorunu daha olduğu, %56'sının ise iki psikiyatrik sorunu daha olduğu bulunmuştur (McGough ve diğ. 2005). DEHB tanısıyla birlikte görülen tanılar genellikle depresyon, kaygı, kişilik bozuklukları ve madde bağımlılığı gibi tanıları içermektedir (UKYE 2008).

O halde, yetişkinlerde DEHB tanısı, diğer psikiyatrik sorunlardan net olarak ayırt edilebilen, sınırları belirli bir bozukluk gibi görünmemektedir. Dahası, yetişkin DEHB'sinin belirtileri çocuklarda görülenden farklı bir tablo sergiliyorsa eğer, bunların temelde aynı rahatsızlık olduğu kanısının neye dayandırıldığını anlamak son derece zordur. Yetişkin DEHB tanısı koyulmuş kişilerin genellikle çocukluklarında da DEHB belirtileri gösterdiği ima edilse de, daha önce de söylediğimiz gibi, yetişkinlikte DEHB tanısı koyulmuş insanların büyük bir kısmı çocukluklarında bu tür bir tanı koyulmamış kimselerden oluşmaktadır. İnsanların çocukluklarına ilişkin anımsadıkları şeyler, şimdi kendilerini algılayış biçimlerine ve yaşadıkları sorunlara göre değişebilmektedir. Yetişkin bir insan ilaç pazarlama kampanyaları ya da diğer kaynaklar tarafından kendisinde DEHB olduğuna inandırılmışsa eğer, büyük bir olasılıkla çocukluk anılarını da aynı doğrultuda yeniden şekillendirecektir.

Yetişkin DEHB tanısının geçerliliğine ilişkin bu kuşkuların haklı olduğu, ilaç tedavisinin etkinliğine ilişkin delillerin zayıf ve yetersiz olmasından da anlaşılmaktadır. Metilfenidat ile yapılan klinik çalışmaların tarandığı yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında, bu ilaç ile plasebo arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (Koesters ve diğ. 2008). Hatta bulgular, Harvard grubu tarafından yapılan ve bu ikisi arasında büyük farklar gösteren çalışmalardan fazlasıyla etkilendiği halde bu sonuca varılmıştır. Meta-analizin yazarları ayrıca tüm çalışmalara ilişkin birçok yöntemsel hataya da işaret etmişlerdir. Örneğin, katılımcıların ya da değerlendirenlerin grupların farkında olup olmadıkları tek bir çalışmada test edilmiş ve tüm katılımcıların kendilerine ne verildiğinin (ilaç ya da plasebo) farkında oldukları gözlenmiştir (Gualtieri ve Ondrusek ve Finley 1985). Ayrıca, bu çalışmaların en uzunu yalnızca 14 hafta sürmüştür.

Yakın tarihte bir başka kapsamlı paralel grup çalışması, metilfenidatın daha uzun süre etki gösteren bir biçimi olan Concerta ilacının üreticisi Jannsen-Cilag tarafından yapılmıştır (Medori ve diğ. 2008). Beş hafta süren bu çalışmada metilfenidat lehine küçük bir fark bulunmuştur. 54 puanlık Coonner Yetişkin DEHB Ölçeği'nde ilaç grubu ile plasebo grubu arasında 3-6 puanlık bir fark bulunmuştur. 2008 yılında ayrıca Harvard grubu tarafından, atomoksetin ile plasebonun karşılaştırıldığı 6 aylık bir başka çalışma yayımlanmıştır (Adler ve diğ. 2008). Bu çalışmada 6 ayın sonunda en temel ölçümlerden olan çalışma verimliliği ve genel yaşam kalitesi açısından plasebo grubu ile atomoksetin arasında hiçbir fark bulunmamıştır. Yaşam kalitesine ilişkin dört alt ölçekten yalnızca birinde ilaç ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Yine dört ayrı belirti kümesinden yalnızca birinde ilaç ile plasebo arasında fark bulunmuştur. Ancak bu farklara kaynaklık eden mutlak puan değerleri 54 puan üzerinden yalnızca ortalama 1,6 puandır ve bu kadar küçük bir fark muhtemelen klinik bir anlam taşımamaktadır. Genel olarak işlevsellik (çoğunlukla Genel Klinik İzlenim Ölçeği ile ölçülmektedir) ve Araba Kullanma Davranışı Tarama Ölçeği skorlarında gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.

Son olarak, UKYE'nin yayımladığı kılavuzun çocuklarda ve yetişkinlerde DEHB tedavisi konusundaki önerilerine baktığımızda il-

ginç bir fark vardır. Kılavuzda çocukluk DEHB tanısının geçerliliğini sorgulayan tartışmalara geniş bir yer ayrıldığı görülmektedir. Bu tartışmada farklı tedavi yöntemlerine ilişkin kanıtlar karşılaştırılmakta ve ilaç tedavisinin etkinliğini araştıran klinik çalışmaların yöntemsel olarak çoğunlukla hatalı olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu sonuç doğrultusunda stimülan tedavisi yalnızca DEHB'nin en şiddetli biçimlerini gösteren çocuklar ya da diğer tedavi yöntemlerinin işe yaramadığı çocuklar için önerilmektedir. Öte yandan yetişkin DEHB tanısının geçerliliği konusu çok az tartışılmakta ve yalnızca üç çalışmadan elde edilen verilere dayanarak stimülanlar tüm vakalar için birincil tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bu üç çalışmadan ikisi Harvard grubu tarafından yapılmıştır ve yalnızca 45 katılımcıdan oluşan küçük bir çalışmadır. Biri altı hafta, diğer ikisi altı haftadan daha kısa sürmüştür. Önerilerini bu kadar yetersiz verilere dayandırmakla, UKYE kılavuzu İngiltere'de yetişkinlerin stimülanlar için yeni bir pazar alanı olarak yerleşmesine ve genişlemesine katkıda bulunmuştur. Yetişkinlerde DEHB tanısını benimsetmeye çalışması, resmi psikiyatrik söylemin diğer amaçlar arasında nasıl ticari amaçları yansıttığını bir kez daha göstermektedir.

Stimülanların Zararlı Etkileri

Stimülanlar genellikle tehlikesiz ilaçlar olarak bilinmekte ve psikiyatrik uygulamalarda yıllardır kullanılmaktadır. Fakat aynı zamanda endişe verici bazı zararlı etkileri olduğu da bilinmektedir. Bu etkilerden en önemlisi, büyümeyi yavaşlatmalarıdır. Bu etkinin araştırma bulgularıyla gösterilmesi 1970'lere kadar uzanmakla birlikte, resmi yayınlarda genellikle gözardı edilmiş ve hatta Harvard'da bir grup araştırmacı tarafından böyle bir etkinin var olup olmadığı sorgulanmaya başlamıştır. Bu araştırmacılar büyümeyi yavaşlatanın stimülan tedavisi değil, DEHB hastalığının kendisi olduğunu iddia etmektedirler. Ama daha önce sözünü ettiğimiz DÇT çalışması, stimülanlar ile büyümenin azalması arasındaki bağlantının yadsınmasını son derece zor hale getirmiştir. Bu çalışmanın üç yıllık izleme döneminde, sürekli stimülan tedavisi gören çocukların normal akranlarından 2,3 cm daha kısa oldukları, aynı çalışmaya katılan ama stimülan almayan çocuklarla ise aralarında 4,2 cm gibi büyük bir

fark bulunduğu tespit edilmiştir (Swanson ve diğ. 2007). Bu çalışmayla birlikte stimülan tedavisine ilk kez başlayan çocuklar (daha önce hiç stimülan almamış olanlar), çalışmaya katılan ama stimülan almayan çocuklardan 3,1 cm ve normal akranlarından 1,1 cm daha kısa bulunmuştur. Bu bulguların, daha önceki çalışmaların tarandığı bir değerlendirmenin sonuçlarıyla tutarlı olduğu görülmektedir. Bu değerlendirmenin sonucunda, stimülan tedavisi başladıktan sonraki üç yıl içerisinde çocukların büyümelerinde her yıl 1 cm azalma gerçekleştiği belirlenmiştir (Poulton 2005). Bu bulgulara karşın, stimülanlar hakkında Kraliyet Psikiyatristler Birliği tarafından 2004 yılında dağıtılan broşürlerde, "yan etkiler" listesinde bu etkinin sözü bile edilmemektedir. Yalnızca "bu ilaçların iştah üzerinde gösterdikleri etkilerden dolayı, çocukların boy ve ağırlığının düzenli olarak kontrol edilmesi" önerilmektedir (Kraliyet Psikiyatristler Birliği 2004).

Stimülanların ne tür bir mekanizmayla büyümeyi yavaşlattıkları henüz bilinmemektedir. Gerçekten iştahı azaltmalarıyla ilgili olabilir; ancak aynı zamanda büyüme hormonu, prolaktin ve tiroid hormonu gibi büyümede etkili olan bazı hormonları da etkiledikleri bilinmektedir.

Büyümeyi yavaşlatma yalnızca boyu etkilemekle kalmayabilir. Eğer gerçekten bedensel büyüme yavaşlamışsa, bundan bedenin iç organları da (beyin dahil) etkilenecektir. Beynin büyümesinin yavaşladığı gerçekten de hayvanlarda gösterilmiştir (Pizzi, Rode ve Barnhart 1986). Ayrıca, stimülan kullanımı muhtemelen ergenliğe geçiş sürecini de etkileyecektir. Büyümede etkili olan hormonlar, aynı zamanda cinsel olgunlaşmada da rol almaktadır. İlginç bir biçimde, milyonlarca çocuk hayatlarının bu döneminde stimülanlara maruz bırakıldıkları halde, ergenliğe geçiş süreci üzerinde olası bir etkinin araştırıldığı neredeyse hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde büyümeyi yavaşlatma etkisinin genellikle insanların nihai boy uzunluklarını değiştirmediği söylenmektedir. Ancak bunu araştıran yalnızca tek bir çalışmaya ulaşabildim (Klein ve Mannuzza 1988). Bu çalışmada 17 yaşında daha önce DEHB tanısı koyulmuş ve en az 6 ay stimülan tedavisi görmüş 61 gencin boy uzunluğu ile kontrol grubunu oluşturan ve DEHB tanısı koyulmamış 99 gencin boy uzunluğu arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bazı

araştırmacılar yavaşlamış olan büyümenin, stimülan tedavisi bittikten sonra gelen ve çocukların normalden daha hızlı büyüdükleri bir "geri tepme" dönemiyle telafi edildiğini öne sürmektedir. Ancak, özellikle stimülanların yıllarca alındığı durumlarda böyle bir telafinin mümkün olup olmadığı pek açık değildir. Üstelik bu tür bir hızlı büyüme süreci olsa bile, ilaçların yol açtığı hasarları basit bir biçimde ortadan kaldırmak yerine bu sürecin kendisi muhtemelen zararlı sonuçlara yol açacaktır.

Stimülan ilaçlar kalbin aktivitesini artırmaktadır. Bu etki kalp atış hızında ve kan basıncında artış olarak kendini göstermektedir. Kokain ya da amfetamin bağımlılarında, bilhassa ağır vakalarda kalp yetersizliği ya da kalp kriziyle ani ölüm riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. ABD'de 2006 yılında FDA'ya DEHB için stimülan alan çocuklarda bir dizi ani ölüm vakası rapor edilmiştir. Bu çocukların yaklaşık yarısının kalplerinde doğuştan gelen yapısal bozukluklar olduğu tespit edilmiştir. Bu çocukların kalpleri zaten zayıf olduğundan, stimülanlar tarafından eklenen fazladan yükü kaldıramamıştır. Hemen ardından Gıda ve İlaç İdaresi stimülanların çocuklarda ani ölümlere neden olabileceğine dair bir uyarı yayımlamıştır. Stimülan tedavisini savunanlar, riskin abartıldığını öne sürerek karşı görüş geliştirmişlerdir (Biederman ve diğ. 2006). Uyarıyı yayımlayan İlaç İdaresi kuruluna danışmanlık yapan bir araştırmacı, çocuklarda stimülanlarla bağlantılı ani ölüm vakalarının sayısının aslında rapor edilenden daha da fazla olduğunu söyleyerek tepki vermiş ve "kardiyak stimülanlar tarafından kalp atış hızının ve kan basıncının artırılmasının zaten doğal olarak riskli olduğunu" savunmuştur (Nissen 2006a, 2006b: 2296). Kalp atış hızında ve kan basıncında artışların yetişkinlerde inme ve kalp krizi riskini artırdığı bilinen bir gerçektir. Bu durumda, stimülan alan yetişkinlerin de aldıkları bu ilaçların kalp hastalığına yakalanma riskini artırabileceğini bilmesi gerekmektedir.

Yüksek dozlarda uzun süre kullanıldıklarında stimülanların psikoza neden olduğu iyi bilinmektedir. Bazı insanlar bu etkiye diğerlerinden daha yatkın olabilmektedir; bu nedenle Ritalin ve diğer stimülanları alan çocuklarda da bu etki ortaya çıkabilmektedir.

Daha önce de söylediğimiz gibi, stimülan kullanımı fark edilmesi daha zor diğer zararlı zihinsel etkilere de yol açabilmektedir.

Bazı durumlarda uyuşukluk, içe kapanma ve duygusal tepkisizliği içeren depresif bir tablo ortaya çıkarabilmektedir. Bazı durumlarda ise tedirginliğe ve sinirliliğe neden olabilmektedir. Uykusuzluk yaygın olarak görülmektedir.

Stimülan kullanımıyla ilgili sık karşılaşılan bir sorun, "geri tepme" fenomenidir. Stimülanların çoğu çabuk etki göstermekte ve vücuttan çabuk atılmaktadır. İlacın etkisi geçtikten sonra, çocuk daha önce ilaç tarafından bastırılan tüm hareketliliği yeniden göstermeye başlamaktadır; ancak, daha önce bu hareketliliğin bastırılmış olmasına karşı sinir sisteminin geliştirdiği bir tepki olsa gerek, genellikle bu hareketlilik eskisinden daha büyük bir şiddetle ortaya çıkmaktadır. Bu durum, hem çocuğun kendisine hem de ebeveynlerine ve öğretmenlerine, stimülan ilaçların gerçekten işe yaradığını ve yeniden sakinleşmesi için çocuğa daha yüksek dozlar vermenin gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, bu "geri tepme" durumunun yoksunluk sendromuyla bağlantılı olması daha büyük bir olasılık gibi görünmektedir. Bir başka deyişle, gözlemlenen belirtiler rahatsızlığın yeniden başlaması nedeniyle değil, basit bir biçimde ilacın bırakılmasına karşı bedenin verdiği tepki nedeniyle daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli ilaç tedavisinin bırakılmasıyla birlikte gözlenen hırçın ve yıkıcı davranışlardaki artışlar, yine benzer şekilde hastalığa temel oluşturan belirtilerin yeniden ortaya çıkması olarak yorumlanmakta ve ilaç tedavisine devam etmek için gerekçe olarak kullanılmaktadır. Oysa diğer psikiyatrik ilaçlarda olduğu gibi, ilaç bırakıldıktan sonra ortaya çıkan belirtiler aslında yoksunluk belirtileridir ve orijinal rahatsızlıkla hiçbir ilgisi olmayabilir. Bu durumların her ikisi de, çocuklarda ya da yetişkinlerde stimülan tedavisi bir kere başladıktan sonra bırakmanın zor olabileceğini göstermektedir.

Stimülanların zararlı etkileri konusunda bir başka tartışma, çocukluk yıllarında stimülanlara maruz kalmanın yetişkinlikte stimülan ya da diğer maddeler için bağımlılık riskini artırıp artırmadığı ile ilgilidir. Ritalin dahil, ilaç olarak yazılan tüm stimülanların kötüye kullanıldığı bilinmektedir. Bazı çocukların kendilerine yazılan ilaçları diğer çocuklara, gençlere ya da yetişkinlere sattığı bilinmektedir. Ayrıca DEHB tanısı koyulmuş çocukların ileriki yaşlarda madde bağımlılığına yakalanma olasılığının, psikiyatrik herhangi

bir tanı koyulmamış çocuklardan daha yüksek olduğu bilinmektedir (Elkins, McGue ve Iacono 2007). Geleneksel psikiyatride yaygın kanıya göre stimülan tedavisi bu olasılığı artırmamaktadır; hatta DEHB tanısı koyulmuş bir çocuğun daha sonra bağımlılık geliştirme olasılığını azaltmaktadır. Harvard grubu tarafından yayımlanan ve altı çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, stimülan tedavisi görmüş insanlardaki bağımlılık oranının genel olarak böyle bir tedavi görmemiş insanlardan daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (Wilens ve diğ. 2003). Ancak, incelenen çalışmalarda bazı yöntemsel sorunlar bulunmaktadır. Bunlardan biri, çocukların, henüz yasadışı maddelere maruz kalmayacağı küçük yaşlara kadar izlenmiş olmasıdır. Bir başka deyişle izlemenin erken bırakılmış olmasıdır. İkincisiyse, ciddi bağımlılık problemleri yerine, yalnızca ara sıra uyuşturucu madde almak gibi daha hafif durumların hesaba katılmış olmasıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda gruplar arasında uygun olmayan karşılaştırılmalar yapılmıştır. Örneğin birinde karşılaştırılan gruplardan biri, stimülan almayan ve tüm ölçümlerde ağır derecede rahatsızlık gösteren DEHB tanısı koyulmuş çocuklardan oluşmuş, diğeri ise stimülan tedavisi gören ve daha hafif belirtilerle DEHB tanısı koyulmuş çocuklardan oluşmuştur. Bu durumda muhtemelen başka nedenlerden dolayı birinci grupta daha sonra bağımlılık oranı daha yüksek çıkacaktır (Biederman ve diğ. 1999).

Kapsamlı ve iyi tasarlanmış bir başka çalışmada, katılımcılar çocukluk yıllarından ortalama 26 yaşına kadar izlenmiştir. Bu çalışmada DEHB tanısı koyulmuş çocuklarda daha sonra sigara ve madde bağımlılığı oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, veriler ileriki yaşlarda madde bağımlılığı geliştirme riskini etkileyebilecek olası diğer etkenleri (örneğin anne ya da babanın madde bağımlısı olup olmadığını) hesaba katan daha titiz bir analizden geçirilmiştir. Bu analizin sonucunda, çocukluk yıllarında stimülan tedavisi görmüş olmanın daha sonra sigara bağımlısı olma ya da kokain ve amfetamin gibi stimülanlara bağımlı olma olasılığını yükselttiği görülmüştür (Lambert 2005).

Daha önce sözünü ettiğimiz çokyönlü terapi uygulamalarını takip eden üç yıllık izleme çalışmasında, yasadışı madde kullananların oranı davranış terapisi grubunda %11, ilaç tedavisi grubunda ise %22 olarak bulunmuştur (Molina ve diğ. 2007). Her ne kadar bu

farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı orijinal makalede test edilmemişse de, iki oran arasındaki fark "Z testi" aracılığıyla karşılaştırıldığında Z değeri 1,83, p değeri ise 0,07 olarak çıkmaktadır (bu değer geleneksel anlamlılık düzeyi olan 0,05'e çok yakındır). Makalede sunulan analizle, daha sonra ortaya çıkabilecek davranış bozukluklarında etkili olabilecek diğer etkenler kontrol edildikten sonra, diğer çocuklara oranla izleme sırasında daha fazla stimülan alan çocukların daha fazla madde kullanmadıkları ama daha fazla suç işledikleri bulunmuştur.

Stimülanların Hastalık-Merkezli Etkisine İlişkin Delillerin Değerlendirilmesi

1. *Bozukluğun patofizyolojisi*: DEHB'ye temel oluşturabilecek, herkesçe kabul edilen teorik bir mekanizma bulunmamaktadır. Stimülanların dopamin transmisyonunu artırmaları nedeniyle, DEHB'nin de dopamin aktivitesindeki yetersizlikle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Öte yandan, dopamin yetersizliğinin nasıl olup da hareketlenmenin daha fazla olduğu bir bozuklukla ilişkilendirildiğini anlamak güçtür (çünkü dopamin, artan hareketlenmeyle bağlantılıdır; dopamin yetersizliği ise Parkinson hastalığında olduğu gibi hareketlerin azalmasıyla bağlantılıdır). Dopamin taşıyıcıların seviyelerine yönelik araştırmalar küçük çaplıdır ve sonuçları etkileyebilecek faktörler kontrol edilmemiştir.
2. *Tanı ölçekleri*: Stimülan etkilerin kısa dönemde aktivite seviyesini azaltırken dikkati geliştirmesi beklenebilir.
3. *Hayvan modelleri*: Şimdiye kadar birçok model önerilmiş olmakla birlikte (van der Kooij ve Glennon 2007), DEHB ile ilgili herkes tarafından kabul gören bir hayvan modeli bulunmamaktadır. Stimülan tedavisinin etkinliğinin sınanmasında hayvan modellerine sık başvurulmamaktadır.
4. *Gönüllülerle yapılan çalışmalar*: Gönüllülerle yapılan çalışmalar düşük doz stimülanların, DEHB'li çocuklarda gözlenen etkilere benzer etkiler ortaya çıkardığını göstermektedir.
5. *Diğer ilaçlarla karşılaştırmalar*: Stimülanların başlıca etkileri dikkati geliştirmek olduğundan, dikkat işlevlerini ön plana çıka-

ran ölçümlerde stimülanlar diğer ilaçlara göre daha iyi sonuç vermektedir. Dikkatin artması tüm stimülan maddelerin ortaya çıkardığı ilaç-kaynaklı bir etki olduğundan, bu etki stimülanların hastalık-merkezli etki gösterdiği anlamına gelmemektedir.

6. *Uzun vadedeki sonuçlar*: DÇT çalışması, sekiz yılın sonunda ilaç tedavisinin hiçbir şekilde daha iyi sonuçlar vermediğini göstermektedir (Molina ve diğ. 2009). İlaç alan ve almayan çocukların uzun vadede sonuçlar bakımından doğrudan karşılaştırıldığı bir başka çalışma da bulunmamaktadır.

Stimülanlar Yararlı mıdır?

Stimülan ilaçlar ani ve son derece belirgin etkilere sahiptir. Küçük dozları odaklanmış dikkati geliştirebilmekte ve bazı insanlarda hiperaktif davranışları yatıştırabilmektedir. Ancak, bu etkilerin kalıcı olduğuna ve okul başarısı ya da aile hayatının iyileştirilmesi gibi somut kazanımlara dönüştüğüne dair elimizde yeterli delil bulunmamaktadır.

Ebeveynlerin çoğu stimülanların işe yaradığı konusunda ikna olmuş durumdadır. Yine çocuk psikiyatristlerinin çoğu, uygun vakalarda stimülanların yararlı olduğunu söyleyecektir. Öte yandan diğer bazı çocuk psikiyatristleri, aile terapisi ve eğitimsel müdaheleler gibi yaklaşımların daha yararlı ve kalıcı olacağı görüşündedir (Timimi 2002). Daha temelde yatan problemleri ve uygun çözüm yollarını belirlemeden önce, daha etkili disiplin teknikleri geliştirmeden ve çocuğun okul yaşamında gerekli desteği sağlamadan önce, en azından geçici bir süreliğine, aileye zaman tanımak üzere stimülan verilmesinin yararlı olacağı düşünülebilir. Ancak stimülan ilaçların terapötik etkileri tam da bu çözüm süreçleri için gerekli olan keşfetme güdüsü ve duygusal duyarlılık gibi temel işlevleri bastırmaktadır. Ayrıca yukarıda söylediğimiz gibi, bir kere başladıktan sonra ilacı kesmek zor olabilmektedir. Dahası, ilaç tedavisiyle çocuklara verilen mesaj, ilaç olmadan problemlerini çözemeyecekleridir, ki bu da gelişimleri açısından pek yararlı sonuçlar doğurmayabilir.

Sonuç olarak, çocuklara yazılan psikoaktif ilaçlarda gözlenen bu artış insanları düşündürmelidir. Çocuklar kendilerine uygulanan

tedaviler konusunda yetişkinler gibi seçme hakkına sahip değildir. Gerçi yetişkinlerin yaptıkları seçimler de kendilerine sunulan yanlı bilgiler tarafından yönlendirilmektedir, ama yine de Akıl Sağlığı Yasası çerçevesindeki bazı istisnalar dışında, yetişkin insanların çoğu kendilerine uygulanmak istenen tedavi konusunda seçim hakkına sahiptir. Çocuklar ise bu hakka sahip değildir, onlar için neyin en iyi olduğunu düşünmesi beklenen otoritelere bağlıdırlar. Çocuklarda psikiyatrik ilaç kullanımında gözlenen artışlar, toplumun bu beklentiyi yerine getiremediğini göstermektedir. Henüz büyümekte olan bedenler, ilaçların kimi etkileri karşısında yetişkinlerden daha fazla zarar görmektedir. Bazı araştırmalar nöroleptik alan çocuklarda tardif diskinezi vakalarının özellikle daha fazla olduğunu göstermektedir (Wonodi ve diğ. 2007). Atipik nöroleptiklerle diyabet arasındaki bağlantı çocuklarda ve gençlerde daha belirgin ortaya çıkmaktadır (Hammerman ve diğ. 2008). Nöroleptiklerin beyin hacmi üzerinde gösterdikleri etkiler, beyinleri ve zihinsel yetileri henüz gelişimini tamamlamamış olan çocuklarda özellikle ciddiye alınmalıdır. Pek çok toksik etkiye sahip olan bu ilaçların çocuklardan kesinlikle uzak tutulması gerekirken, İngiltere'de on binlerce, ABD' de ise milyonlarca çocuğun bu ilaçlara maruz bırakıldığı görülmektedir (Rani ve diğ. 2008). Yararları konusundaki ciddi kuşkulara ve özellikle gençlerde intihar eğilimini artırdıklarına dair giderek artan delillere rağmen, çocuklara ve gençlere SSRI'lar yazılmaya devam edilmektedir. Uzun vadede stimülanların diğer tedavi biçimlerine göre daha etkili olmadığı gerçeği DÇT çalışmasıyla gösterildikten sonra bile, çocuklara yazılan stimülanlar artmaya devam etmiştir. Sorun yaratan ya da sorunlu çocukları ilaçlarla zehirleme dalgasının önünü kesme konusunda toplum olarak görevimizi yerine getiremediğimiz görülmektedir.

Stimülanların yetişkinlerde tedavi amacıyla kullanımını haklı çıkaracak yeterli gerekçe bulunmamaktadır ve bu ilaçların yazımında gözlenen artış herkesçe daha büyük bir endişeyle karşılanmalıdır. Stimülanların çoğu kokain ve amfetamin gibi kontrollü maddelerdir. Bu maddelerin zaten ruh hali dalgalanmaları yaşayan ve kendilerini kontrol etmekte zorlanan insanlara verilmesi çelişkili ve hatta sorumsuzca görünmektedir. Madde bağımlılığının pek çok vakada DEHB ile birlikte görüldüğü bilinmektedir. Stimülan verilme-

si, bu insanların zaten mustarip oldukları kaçınma ve inkâr etme gibi patolojik davranışları daha da pekiştirecektir. Psikoaktif maddelerin çoğu gibi stimülanlar da bağımlılık yapma özelliğine sahiptir ve yoksunluk belirtilerine yol açarlar. Bazı insanların bu ilaçları bırakmakta son derece zorlandıkları görülmektedir. Reçeteyle verilen stimülanlar şimdiden ABD ve İngiltere'de yetişkinler ve üniversite öğrencileri arasında karaborsa satılmaktadır (Arria ve diğ. 2008; Sumnall ve diğ. 2008).

Görünüşe göre DEHB'nin yetişkin versiyonu, modern toplumlara özgü o devasa hoşnutsuzluk rezervi için koyulmuş en son tanıdır. Bu hoşnutsuzluk duygusu genellikle kadınlarda daha fazla teşhis edilmiştir – yirminci yüzyılın başlarında histeride olduğu gibi ya da kaygı, panik, depresyon ve bipolar bozukluklarda olduğu gibi. Çoğunlukla erkek çocuklarda teşhis edilen çocukluk DEHB'sinin aksine, DEHB tanısı koyulan yetişkinlerin çoğunluğunu yine kadınlar oluşturmaktadır (Kooij ve diğ. 2005). Karşımızda duran tablo bizi, mutsuz veya hoşnutsuz kadınların 1980'lerde kitle halinde benzodiazepinlere boğulmasına benzer bir skandalın tekrarına götürebilecek tüm öğeleri içermektedir.

14

Psikiyatride Demokratik İlaç Tedavisi: İlaç-Merkezli Yaklaşım

"Akıl Hastalığı" Modelleri

GEREK PSİKİYATRİ gerekse psikiyatrideki temel fikir, yani delilik ya da ruhsal sıkıntıların fiziksel süreçlerle anlaşılabilir ve tedavi edilebilir tıbbi hastalıklar olduğu fikri, çok uzun zamandır eleştirilmekte ve tartışılmaktadır. Eleştiriler felsefe, sosyoloji ve psikoloji gibi akademik disiplinlerin yanı sıra psikiyatrinin kendi içindeki muhalifler ve bizzat bu tür tedavileri görmüş insanlar tarafından dile getirilmektedir. Bu eleştirilerin çoğu, akıl hastalığı kavramına ilişkin mantıksal çelişkiler ve bu tür rahatsızlıkların ortaya çıkmasındaki toplumsal etkenler üzerinde durmaktadır. Örneğin psikiyatrist Thomas Szasz akıl hastalığı kavramını bir efsane ya da metafor olarak gördüğünü söylemiştir. Szasz, fiziksel bir hastalık tanısının genellikle belli bir fiziksel patolojiyi ifade ettiğini, ama akıl hastalığı tanılarının sıradışı davranışların tarifinden başka bir ifade içermediğini savunmaktadır (Szasz 1970). Foucault da benzer şekilde psikiyatri ve genel tıp arasındaki "ayrışıklıktan" söz etmiştir (Foucault 2006: 12).

Sapkın ya da sıradışı davranışların tıbbi hastalıklara dönüştürülmesi önemli bir amaca hizmet etmektedir. Her şeyden önce birilerine rahatsız insanları bir yerlere kapatma ve kontrol etme yetkisi ve bu yetkiyle birlikte ödenek hakkı vermektedir. Ayrıca bu eylemlerin içine işlemiş olan etik ve siyasi yargıları gizlemektedir (Ingelby 1982). Bir başka deyişle, tıbbi bir olgu olarak akıl hastalığı kavramı, gizli bir toplumsal kontrol sisteminin kamuflajına olanak sağlamaktadır. Szasz'ın da söylediği gibi, "Çağdaş psikiyatrinin görevi

tam da yaşamın doğasına özgü etik sorunsalları saklamak ve hatta yadsımaktır; bu sorunsalları tıbbi ve teknik bir kılıfa büründürüp, uzman ve yetkililerin iradesine teslim etmektir" (s. 11). Ya da Foucault'nun ifadesiyle, "Psikiyatri, pozitivizm kisvesi altında ahlaki bir uygulamadır". Burada pozitivizm bilimsel, ampirik bir paradigma anlamına gelmektedir (Foucault 1965: 276).

Psikiyatrinin diğer bazı muhalifleri, psikiyatrik belirtilerin bozuk beyin işlevlerinin anlamsız dışavurumları olmak yerine, çevresel olaylara karşı toplumsal varlığımızın bir uzantısı olarak ortaya çıkan, belki tuhaf ve disfonksiyonel ama anlamlı tepkiler olduğunu söylemektedir. İskoçyalı psikiyatrist R. D. Laing psikoz belirtilerini ailevi olaylara tepki olarak ya da materyalist dünyanın beklentileri karşısında bireyin kendi içine çekilmesi olarak anlamlandırmaya çalışmıştır (Laing 1965, 1967). Daha yakın zamanlı bazı çalışmalarda da psikiyatrik rahatsızlıkların daha iyi anlaşılması ve tedavi edilmesi açısından belirtilerin anlamı üzerinde durulmaktadır (Bracken ve Thomas 2005).

Psikiyatrik ilaçların etkisine ilişkin ilaç-merkezli yaklaşım, psikiyatrik hastalıkların biyolojik temelleri olduğunu yadsımamaktadır. Gerçi şimdiye kadar sıraladığımız bulgular psikiyatrik durumların beyindeki kimyasal dengesizliklerden kaynaklandığını ve ilaçların bu sorunların biyolojik temelleri üzerinde etki gösterdiğini söylemek için elimizde yeterli delil olmadığını göstermektedir; ancak bu, akıl hastalıklarının biyolojik temelleri olmadığı ve bu temellerin gelecekte bir gün ortaya çıkarılıp, gerçekten hastalık-merkezli ilaçlar geliştirilmeyeceği anlamına gelmez. Bununla birlikte ilaçların etkisine ilişkin modern (hastalık-merkezli) yaklaşım, psikiyatrik sorunların doğasına ilişkin biyolojik anlayışın temel dayanak noktasıdır. Örneğin psikoz ve depresyonun biyolojik modelleri, bu rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan ilaçların etki düzeneklerine dayanılarak kurulmuştur. Bu ilaçların etkileri, söz konusu modeller için hâlâ en güçlü deliller olarak sunulmaktadır. Daha birkaç yıl önce yazılmış bir değerlendirme makalesine göre, "Antidepresanların depresyon üzerindeki su götürmez terapötik etkisi, bu rahatsızlığın patofizyolojik temelinde serotonin ve noradrenalin yetersizliği olduğunu göstermektedir" (Malhi, Parker ve Greenwood 2005: 97). Benzer şekilde nöroleptik ilaçların etkileri şizofreninin dopamin hipote-

zi için delil olarak gösterilmektedir. Bu etki düzenekleri dışında, psikiyatrik rahatsızlıkların da diğer tıbbi hastalıklar gibi belirli bir fiziksel arızadan kaynaklandığını gösteren çok az delil bulunmaktadır. Psikiyatrik tanı koyulmuş insanların bu etki düzeneklerinden bağımsız olarak beyin kimyalarının araştırıldığı çalışmalar tutarsız bulgularla sonuçlanmaktadır. Tutarlı olarak belli bir arızaya işaret edecek olsalar bile, bu, söz konusu psikiyatrik durumun bu arızadan kaynaklandığını göstermeyecektir, zira söz konusu arıza psikiyatrik durumun kaynağı ya da nedeni olmak yerine, onunla birlikte ortaya çıkan bir başka sonuç da olabilir. Hatta, sonuç olarak beyinde ortaya çıkan arızalardan yalnızca belirleyebildiğimiz biri olabilir. Karmaşık duygu ve davranışlarımız ile tek tek mekanizmalar arasında bire bir ilişki olduğunu varsaymak için daha çok erken olduğu kanısındayım. Örneğin, "savaş ya da sıvış" hormonu olarak bildiğimiz adrenalin, daha pek çok farklı duyguya eşlik etmektedir. Kişi bir kavga ya da çatışma durumunda saldırganlaştığında, korktuğunda, kaygılandığında ya da öfori haline geçtiğinde de adrenalin salgılanmaktadır. Adrenalinin bu duyguların nedeni olduğunu söylemek pek bir anlama gelmemektedir. Bunun yerine, adrenalinin gerginlik yaratan bir ortam ya da uyarana karşı bedende tepki olarak ortaya çıkan bu duygulara eşlik ettiğini, bu duygularla birlikte salgılandığını düşünmek daha doğru bir yaklaşımdır.

Psikiyatrik rahatsızlıkların biyolojik temellerine yönelik olarak öne sürülen bir başka delil de genetik araştırmalardır. Ne var ki bazı araştırmacılar şizofreni ve alkolizm gibi bozukluklara ilişkin genetik belirleyicilerin biraz abartıldığı görüşündedir (Joseph 2003; Rose, Lewontin ve Kamin 1984). Örneğin Jay Joseph yakın tarihli kitabında şizofreninin genetik belirleyicilerini gösteren ikiz ve evlatlık çalışmalarının yanlılıklar içerdiğini ve moleküler genetik çalışmalarında bu bozuklukla bağlantılı bir gen bulunamadığını savunmaktadır (Joseph 2003).

Psikiyatrik ilaçların etkilerine ilişkin hastalık-merkezli modelin eleştirilmesi, akıl hastalıklarının doğasına ilişkin tıbbi modelin ve tıbbın bir uzmanlık alanı olarak psikiyatri mesleğinin eleştirilmesi anlamına gelmektedir. Ancak, psikiyatri her zaman farklı kuram ve uygulamaları olan eklektik bir alan olmuştur. Her ne kadar şimdiye kadar yazdıklarımla günümüz psikiyatrisinde çoğunlukla tıbbi-bi-

yolojik yaklaşımın temel alındığını savunsam da, geçmişte (ve günümüzde) farklı sesler, farklı yaklaşımlar her zaman olmuştur. Hatta bu yaklaşımlar kimi zaman daha etkili ve popüler de olmuştur. Yirminci yüzyılın ortalarında Amerikan psikiyatrisi Adolf Meyer' in fikirlerinden çok etkilenmiştir. Meyer'in fikirleri her ne kadar daha eski tıbbi anlayışı temel alsa da, insanların sıkıntılarını tanı ölçütlerine indirgemek yerine, "her bir hastanın yaşamöyküsünü anlamanın ve ayrı ayrı değerlendirmenin önemini" vurgulamıştır (Double 2006: 185). Psikanaliz ve diğer psikoterapi yaklaşımları yine benzer şekilde her bir insanın kendi gelişim sürecinin ve diğer insanlarla etkileşiminin özel olduğunu varsaymaktadır. Kimilerince "sosyal psikiyatri" olarak adlandırılan hareket, bireyin duygusal yaşantısı ve davranışları üzerinde sosyal çevrenin etkilerini vurgulamaktadır. Kişinin yaşama kabiliyetini artırma yolunun, beyin kimyasını değiştirmekten değil güven verici sosyal ilişkiler kurmaktan geçtiği fikri, terapötik dayanışma grupları gibi gelişmelere esin kaynağı oluşturmaktadır.

Demek ki, delilik ya da ruhsal sıkıntıları insanın karmaşık doğası ile modern zamanın zorlukları arasındaki etkileşimin bir ürünü olarak algılamanın hem psikiyatri içinde hem de dışında öncesi bulunmaktadır. İlaç-merkezli model bu yaklaşıma tam olarak uymaktadır. İlaçların daha akla yatkın bir çerçevede, insanların sorunlarını bir beyin hastalığına dayandırmadan kullanılmasına zemin sağlamaktadır. İlaçların yoğun bir ruhsal sıkıntıyı en azından geçici olarak hafifletmek amacıyla kullanımı, psikiyatrik rahatsızlıkların hayata karşı gösterilen anlamlı bir tepki olduğu fikriyle uyuşmaktadır. Böyle bir yaklaşım çerçevesinde pratisyenlerin –zaman zaman ilaç yazsalar bile– eksiksiz bir tıp diplomasına sahip olmalarının gerekip gerekmediği ise tartışmalı bir konudur.

İlaç-Merkezli Model Çerçevesinde Demokratik İlaç Tedavisi

İlaç-merkezli bir modele dayandırılmış olsaydı psikiyatrik ilaç tedavisi nasıl görünürdü acaba? 1950 öncesindeki ilaç-merkezli uygulamaların günümüzdekine benzer bir ilaç kullanımıyla sonuçlanmış olduğu savunulabilir. O zamanlar hastaları kontrol altında tut-

mak ve yatıştırmak amacıyla çok miktarda ilaç kullanılmış olmakla birlikte, ilaçların bu etkileri üzerinde pek durulmamıştır. Ancak sosyal iklimde gerçekleşen bazı değişimler, uzmanlarla bu uzmanlardan yardım alan insanlar arasındaki etkileşimin doğasını da değiştirmiştir, ki buna psikiyatrist ile hastası arasındaki ilişki de dahildir. Otuz-kırk yıl öncesine kadar psikiyatrik hastalar o kadar mustarip ve çaresiz addediliyordu ki, tedavi etmek adına her tür müdahale haklı gösterilebiliyordu. Güvenlik kaygısı duymadan çeşitli fiziksel müdahaleler ve tehlikeli araştırmalar bu hastalar üzerinde deneniyordu. Hastaların ne istediği ya da uygulanan tedavi hakkında ne düşündüğü dikkate alınmıyordu. Öte yandan bugün, insanlar kendilerine uygulanan tedaviler konusunda daha iyi bilgilendirilmekte ve tedavi seçenekleri konusunda karar sürecine katılmaları beklenmektedir. İnternet sayesinde hem resmi sitelerde bilimsel bilgilere hem de sohbet odaları gibi sitelerde kişisel deneyimler konusunda bilgilere ulaşma olanağı mevcuttur. Halka hesap vermenin giderek daha zorunlu hale gelmesi nedeniyle, yönetim ve denetim gereksinimleri doğrultusunda mesleki özerkliklerin giderek daraldığı görülmektedir. Günümüzde hasta ya da tüketici talepleri tıbbi hizmetlerin yeniden yapılandırılmasına yön vermekte, uzmanların yeterlilikleri, bu uzmanlardan yardım alanların memnuniyeti temelinde değerlendirilmektedir. Böyle bir zamanda, ilaç-merkezli bir tedavi yaklaşımı, psikiyatrik uygulamaların daha demokratik bir yöne kaydırılmasında etkili olabilir.

İlaç-merkezli model, psikiyatrik hizmet alanlarla ilaçları yazanlar arasında çok daha farklı bir ilişki öngörmektedir. Tıp doktoru gibi davranarak hastalık tanısı koymak ve bu tanı için uygun tedavi yöntemini belirlemek yerine, psikiyatristler ya da psikiyatrik ilaç yazan diğer klinisyenler daha ziyade eczacı bir danışman gibi davranmalıdır. Belli bir ilacın tüm etkileri ve bu etkilerden hangilerinin yararlı, hangilerinin zararlı olabileceği konusunda insanları bilgilendirmelidirler ve bu bilgiler doğrultusunda ilaç tedavisinin uygun bir tedavi olup olmadığına ilacı alanın kendisi karar vermelidir. Ama her şeyden önemlisi, ilacı almaya başladıktan sonra ilacın o kişide ortaya çıkardığı etkiler en temel belirleyici olmalıdır. İlacı alanlar, kendilerine yazılan ilaç tedavisini sorgulamadan kabul etmek yerine, bu tür bir tedavinin kendilerine iyi gelip gelmediğine

kendileri karar vermelidirler. Yani ilaç-merkezli yaklaşım ortaklaşa karar verme sürecini önermektedir. Bu süreç sayesinde karar verilen ilaç kullanımı, kişinin sosyal değer ve yükümlülüklerini ortadan kaldırmak yerine, tam tersine bu değerlerin yeniden kazanılmasıyla sonuçlanmalıdır (Deegan ve Drake 2006). Aslında pek çok insan kendi kararlarıyla psikiyatrik ilaçları bu şekilde kullanmaktadır; belli bir ilacı düzenli olarak aynı dozda almak yerine, kendi deneyimleri doğrultusunda bazen ara vermekte, bazen dozunu azaltmakta ya da doktorundan ilacını değiştirmesini istemektedir.

Psikiyatristler ile yardım alanlar arasında öngörülen bu yeni ilişki, modern ilaç tedavisi henüz gelişmemişken, eski eczacılar ile müşterileri arasındaki ilişkiyi andırmaktadır (Rosenberg 1977). Bu tür bir ilişkide psikiyatristin güç ve yetkisi bugünkünden daha az, danışanların da tedavinin sonucuna ilişkin beklentileri daha gerçekçi olacaktır. Psikiyatri, psikolojik bir rahatsızlığın temelinde yatan süreçleri onarabildiğini iddia etmeden ve böylece insanları olur olmaz fiziksel ve kimyasal reçetelerin olası zararlarına maruz bırakmadan, daha soğukkanlı ve alçakgönüllü bir uygulama alanına dönüşecektir.

İlaç-merkezli model çerçevesinde demokratik ve ortak karara dayalı bir ilaç tedavisi anlayışında iki etkenin açıkça ortaya konması önem taşımaktadır: Birincisi, hastaların ve diğer insanların psikiyatrik tedaviden ne umduklarını net olarak bilmek gerekmektedir. İkincisi, kullanılan ilacın ne tür etkiler gösterdiği ya da göstermediği konusunda net olmamız gerekir. Maalesef rahatsızlıkların belli bir biyolojik arızadan kaynaklandığı varsayımı ve bu varsayıma dayanan hastalık-merkezli ilaç tedavisi anlayışının yaygın olarak teşvik edilmiş olması, psikiyatrik tedaviye ilişkin beklentileri derinden etkilemiştir ve bu yüzden insanların psikiyatristlerden gerçekten ne beklediklerini kestirmek zordur. Pek çok kişi psikiyatristlere halihazırda biyokimyasal bir dengesizliğe sahip olduklarına ve kendilerine verilen ilaçların bu dengesizliği gidereceğine inanarak başvurmaktadır. Böylesi bir durumda tam olarak ne tür problemlerin bu inanca ve tedavi gereksinimine yol açtığını tespit etmek büyük önem taşımaktadır. Bu konuda alkol ve uyuşturucu bağımlılarına yönelik rehabilitasyon programları yol gösterici olabilir. Bu tür programlarda bağımlılar, tedavi amaçlı kullanılan ilaçlarda ne gibi

bir etki aradıklarını, neden bu etkiye gereksinim duyduklarını ve benzer etkilere götüren alternatif yolları belirleme ve ifade etme konusunda teşvik edilir. Örneğin bazı durumlarda uyuşturucu bağımlıları yalnızca bazı kötü anıları bastırabilmek ve en azından bir süreliğine rahatlamak için uyuşturucu alırlar. Bu insanlara genel olarak bağımlılık tedavisi uygulamak yerine, kötü anılarını bastırmada kendilerine daha az zarar veren alternatif yollar tartışılabilir.

Kullanılan ilaçların ortaya çıkardığı etkiler ile insanların şikâyetçi oldukları sorunlar bire bir örtüşmelidir. Akut psikotik ya da manik bir epizot geçirenler dahil, aşırı derecede uyarılmış ya da hiperaktif hisseden insanlara sedatifler iyi gelebilir. Ancak bu ilaçlara karşı gelişen farmakolojik tolerans, etkiyi zayıflatabilir ya da dozun artırılmasını gerekli kılabilir. Sanrılar, halüsinasyonlar, takıntılı ve kaygı veren düşünceler gibi kontrol edilemeyen zihinsel deneyimlere, deaktivasyon ya da kayıtsızlık gibi etkileri olan ilaçlar iyi gelebilir. Ancak yine tolerans bir süre sonra etkinin azalmasına neden olabilir. Bu tür bir ilacı kullanma kararı, belirtileri azaltan bu etkiler ile istenmeyen olası diğer etkiler arasındaki kâr-zarar hesabına dayandırılmalıdır. Çok kısa süreliğine bile kullanılsa, nöroleptikler yaygın olarak akut distoniye[1], Parkinson benzeri belirtilere, kilo alma ve iktidarsızlığa; daha az yaygın olarak ise habis nöroleptik sendromu[2] ve kan bozuklukları gibi daha ciddi etkilere yol açabilmektedir. Bu yüzden bunlara daha uygun bir alternatif, daha güvenli olan ve nahoş bir deneyime yol açmayan benzodiazepinler olabilir. Benzodiazepinler ani hastalanmalarda ve saldırganlık riskinin bulunduğu durumlarda acil sedasyon amacıyla zaten kullanılmaktadır. Ayrıca nöroleptikler gibi uzun süre kullanılan diğer ilaçlarla birlikte de yazılmaktadırlar. Altıncı Bölüm'de belirttiğimiz gibi, bazı klinik çalışmalar psikotik semptomların giderilmesinde benzodiazepinlerin nöroleptikler kadar etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, bu ilaçların da kullanımı tolerans ve bağımlılığa neden olmakta ve uzun süre kullanılan diğer tüm ilaçlar gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir (Ashton 1986). Bazı çalışmalar bu ilaçların da uzun süre

1. Akut distoni aniden ortaya çıkan ölümcül olabilecek kas spazmlarıdır.

2. Habis nöroleptik sendromu kas gerginliği, hipotermi, sabuklama ve ölümcül olabilecek otonom işlev bozuklukları içeren bir durumdur.

kullanıldığında nöroleptikler gibi beyin atrofisine yol açtığını göstermiş olmakla birlikte (Lader, Ron ve Petursson 1984; Schmauss ve Krieg 1987), bu bulgular diğer çalışmalarda tekrar elde edilememiştir (Busto ve diğ. 2000; Perera ve Powell ve Jenner 1987).

Hastalık-merkezli yaklaşıma göre, hasta iyileştikten ve akut psikotik ya da manik dönemler ortadan kalktıktan sonra bile ilaç tedavisi devam etmelidir, çünkü kullanılan ilaç belirtilere kaynaklık eden temel mekanizmalara karşı geldiğinden, bu belirtilerin yeniden ortaya çıkmasını önleyecektir. Öte yandan ilaç-merkezli yaklaşıma göre, kullanılan ilaçlar hastalığın temel süreçlerine müdahale etmek yerine anormal bir sarhoşluk durumu yaratarak belirtilerin bazılarını yatıştırdığı için, uzun vadeli ilaç kullanımı hastalığın bir şekilde yeniden ortaya çıkmasını önlememektedir. Devam tedavisinin bazı yararları söz konusu olsa bile, pek çok durumda astarı yüzünden daha pahalıya gelmektedir. Psikoz ve şizofreni konusunda yapılmış en iyi araştırmalar, hastalığın nüksetme riskinin ilaç tedavisiyle en fazla %16-17 oranında azaltıldığını göstermektedir ki, bu oranın belki de büyük bir kısmı yine bırakma etkisinden kaynaklanmaktadır (Carpenter, Jr. ve diğ. 1990; Crow ve diğ. 1986). Şizofreni ve manik depresyon üzerinde önleyici etki gösterdiği söylenen tüm ilaçlar genel bir sedatif etkiye, zihinsel işlevlerde bozulma ve yavaşlamalara ve nahoş deneyimlere yol açmaktadır. Bu etkiler, hastanın yeniden normal yaşamına dönmesini zorlaştırmaktadır. Hatta bazıları ölümü hızlandırmakta ve çok ciddi nörolojik ve metabolik işlev bozukluklarına neden olmaktadır. Kendiliğinden ilacı bırakanların oranına bakılırsa, hastaların çoğu nüksetme riskini ömür boyu süren ilaç-kaynaklı hasarlara tercih etmektedir.

Bu noktada, bazı hastaların gerçekten de uzun süre ağır belirtiler gösterdiğini kabul etmemiz gerekir. Bu gibi vakaları kontrol altında tutmak için diğer yöntemler yerine, Parkinson benzeri etkilerine rağmen nöroleptikleri kullanmak daha iyi olabilir. Gerçi bedenin ilaç etkilerine karşı geliştirdiği bazı adaptif değişimler sonucu bu ilaçlardan da uzun süre aynı etkiyi almak mümkün olmayabilir. Ama ne olursa olsun, bu ilaçları bu şekilde kullanacaksak eğer, amacımızın ne olduğu konusunda daha dürüst olmamız gerekmektedir. Hastalığın temelinde fizyolojik arızalar olsa bile, ilaçların bu arızaları onarmadığını itiraf etmemiz gerekmektedir. Bu ilaçları alanların

hem kendilerine hem de diğer insanlara karşı yeterince tehlikeli ve saldırgan olduğundan ve kimyasal kontrolden başka seçenek kalmadığından emin olmamız gerekmektedir. Neyse ki uzun ve şiddetli geçen rahatsızlıklar bile bir süre sonra durulmakta ve hatta ortadan kalkmaktadır. Bu yüzden iyi hissettikleri zaman insanlara kullandıkları ilaçları azaltma ya da bırakma şansı her zaman verilmelidir.

İlaç-Merkezli Araştırmalar

Hastalık-merkezli yaklaşım şimdiye kadar araştırma sorularını ilaçların varsayılan hastalık mekanizmaları üzerindeki etkilerine yönlendirmiş olduğundan, psikiyatride kullanılan ilaçların gerçek etkilerinin anlaşılmasını engellemiştir. Örneğin, yeni kuşak nöroleptik ilaçların farklı dopamin ve serotonin reseptörleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmakla birlikte, bu ilaçların nabız, kan basıncı gibi temel fizyolojik parametreler üzerindeki etkilerini bilmek neredeyse olanaksızdır. Ayrıca histamin, kolinerji ve noradrenalin sistemleri üzerindeki olası önemli etkileri konusunda da çok az çalışma bulunmaktadır. Bu ilgisizlik nedeniyle bugün psikiyatride kullanılan pek çok ilacın en temel özellikleri konusunda pek bilgimiz yoktur. Bu etkilerin araştırıldığı çalışmalar genellikle ilaç firmalarının kendileri tarafından desteklenmekte ve bu da bazı toksik etkilerin açıkça rapor edilmesini önlemektedir. Hatta pek çoğu yayımlanmadan bırakılmaktadır (Cohen ve Jacobs 2007). Bu ilaçların uzun süre kullanıldıklarında yol açabilecekleri tolerans, yoksunluk sendromu ve diğer zihinsel ve davranışsal etkiler konusunda da çok az araştırma bulunmaktadır. Psikotropik ilaçların insanların gerek iş ve aile hayatlarında gerekse sosyal ilişkilerinde ne gibi etkilere yol açtığı sorusuyla neredeyse hiç ilgilenilmemiştir.

İlaç-merkezli araştırmalarda öncelikle yapılması gereken, verilen bir ilacın tüm etkilerini farklı düzeylerde ayrı ayrı tespit etmek ve bu etkilerin duygu ve davranışa yansıyan belirtilerini kaydetmektir. İdeal olarak bu tür bir değerlendirme, ilaçların gönüllüler üzerinde denenmesini ve ortaya çıkan etkilerin bu insanları tanıyanlar da dahil olmak üzere farklı insanlar tarafından gözlenmesini gerektirir. Gönüllülerin ilacı klinik çalışmalarda olduğu gibi uzun bir süre almaları ve bu sürenin sonunda bırakmaları gerekir. Böylece ilaca

bağlı yoksunluk belirtileri gözlenebilir ve gönüllüler ilaç aldıkları zamanki deneyimlerini daha nesnel bir şekilde değerlendirebilir (Cohen ve Jacobs 2007). Bu özellikle önemlidir, zira ilacın etkisi ne kadar hafif olursa olsun, ilacı aldıktan sonra ya da ilacın etkisi altındayken kendi zihinsel ya da duygusal durumlarını farklı değerlendireceklerdir. Peter Breggin bu etkiye "büyülenmişlik" etkisi adını vermiş ve bu etki altında insanların "ilaçların kendilerinde yarattığı zihinsel bozulmaların ne kadar az farkında olduklarını" dile getirmiştir (Breggin 2006). Breggin'in de söylediği gibi, bunun nasıl bir etki olduğunu çoğumuz alkolden biliriz, ancak psikiyatrik ilaçların bu etkisinin ne tür sonuçlara yol açacağı pek düşünülmemiştir. Örneğin araştırmalar lityum alan insanların bu maddenin kendilerinde ortaya çıkardığı zihinsel işlev bozulmalarının, ya da nöroleptik alanların bu ilaçların yol açtığı hareketsizliğin veya anormal hareketlerin farkında olmadıklarını göstermektedir (Gerlach ve Larsen 1999).

İlaç-merkezli araştırmalardan elde edilen bilgiler, ilaçların psikoaktif etkilerini çok daha net olarak saptamamıza olanak sağlayacaktır. Örneğin klasik nöroleptikler, yeni nöroleptikler, benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar ve opiyatların hepsi sedasyon etkisi yapmaktadır. Ancak, ilaç-merkezli yaklaşım bütün bu ilaçların ortaya çıkardığı sedasyon etkileri arasındaki farkları ortaya koyacaktır. Örneğin benzodiazepinler ve opiyatların yol açtığı sedasyona huzur ve zindelik duygusu eşlik etmektedir; öte yandan klasik nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar ve SSRI'ların ortaya çıkardığı sedasyon, nahoş bir deneyime ve bazı insanlarda gerginlik ve huzursuzluğa yol açmaktadır. Daha yeni nöroleptiklerin ortaya çıkardığı sedasyonun özellikleri henüz belli değildir. Aynı şekilde, SSRI'ların neden olduğu hareketlilik ve uyarılmışlık belirtileriyle stimülanlara ait belirtilerin öznel olarak benzer olup olmadığına bakılmalıdır. Ayrıca bu belirtilerin nöroleptikler tarafından ortaya çıkarılan akatizi (yerinde duramama) etkisiyle benzer temellere dayanıp dayanmadığı sorgulanmalıdır. Bütün bu ilaçların duygusal deneyimlerde ortaya çıkardıkları etkiler ayrıntılarıyla tarif edilmelidir. Örneğin alkol ya da benzodiazepin insanlarda duyguların kontrolünü zolaştırdığı için duygusal etkileşimi bozmaktadır, ancak bu etki nöroleptiklerin ortaya çıkardığı kayıtsızlık ya da motivasyon düşüklüğü etkisinden farklı bir etkidir. Ya da herhangi bir uyuşturucu madde aldıktan son-

ra ortaya çıkan duygusal körelme etkisi, her ikisinden de farklı bir etkidir.

İlaç-merkezli yaklaşım psikotropik ilaçların, hipotetik hastalık süreçleri üzerinde gösterdikleri etkilere göre değil, kimyasal yapılarına ve ortaya çıkardıkları etki türlerine göre yeniden sınıflandırılmasını gerektirmektedir. Geçmişte zaten uygulanmış olan ilaç-merkezli sınıflandırmalarda, ilaçlar sedatif ya da stimülan etkilerine göre ayrılmıştır. Tablo 14.1'de, elimizde bulunan sınırlı araştırma bulgularına göre yapılmış daha sistematik bir ilaç-merkezli sınıflandırma denenmiştir.

Cohen ve Jacobs psikiyatrik ilaçların etkilerinin değerlendirilmesinde günümüzde uygulanan klinik çalışmaların tümden yararsız

Tablo 14.1 İlaçların ilaç-merkezli sınıflandırılması

Kimyasal sınıf	Tipik global etkileri
Butrofenons, örn. haloperidol	Parkinson benzeri belirtiler (hareketlerde ve zihinsel işlevlerde yavaşlama), duygusal kayıtsızlık, motivasyon azalması, keyifsizlik ve yerinde duramama
Fenotiyazinler ve benzeri ilaçlar, örn. klorpromazin (Largactil/Thorazin). Bazı trisiklik antidepresanlar, örn. amitriptilin	Butrofenonslarla aynı etkilere ek olarak güçlü bir sedasyon etkisi
Dibenzodiazepin türevleri ve tienobenzodiazepinler, örn. klozapin, olanzapin	Daha hafif Parkinson benzeri belirtilere ek olarak güçlü bir sedasyon ve metabolik etkiler
Benzodiazepinler, örn. diazem (Valium), nitrezapam (Librium) ve lorazepam	Sedasyon, öfori, otokontrol azalması ve kas gevşemesi
Barbitüratlar	Sedasyon, öfori, otokontrol azalması
Opiyatlar	Sedasyon, analjezi, öfori, duygusal kayıtsızlık
Merkezi sinir sistemi stimülanları, örn. amfetamin, metilfenidat (Ritalin) ve kokain	Uyarılmışlık, uykuda azalma, kalp atışında hızlanma ve öfori
SSRI'lar, örn. fluoksetin (Prozac), paroksetin (Seroxat, Paxil)	Hafif sersemlik, ara sıra sinirlilik, muhtemel duygusal kayıtsızlık ve gastrointestinal etkiler

olduğunu öne sürmüştür. Deneme çalışmalarında ilaçların ortaya çıkardıkları çok çeşitli etkiler, yalnızca ölçek maddelerinde yer alan belirtiler üzerinde gösterdikleri etkilere indirgenmektedir. İlaçların ne gibi etkilere yol açtığını ifade etme konusunda insanlar kendilerine verilen kalıplara uymaya zorlanmaktadır. Bu tür bir değerlendirme, bu ölçeklerde iyileşme ya da düzelme olarak kaydedilen belirtilerin, gerçekten normal fonksiyonların yeniden kazanılmasından mı, yoksa ilaç-kaynaklı bir sarhoşluk, rahatlık durumundan mı kaynaklandığını ayırt edememektedir (Cohen ve Jacobs 2007). Hastaların ya da bu ilaçları alan diğer insanların kendi deneyimlerini çok daha samimi olarak anlattıkları sohbet odaları gibi internet siteleri ya da ilaç etkilerine ilişkin daha gayriresmi kayıtlar, psikiyatrik ilaçların ilaç-merkezli bir çerçevede değerlendirilmesi açısından daha önemli bilgi kaynakları sağlamaktadır. Hatta bu tür kaynaklar pek çok ilaç konusunda elimizde bulunan tek bilgi kaynağını oluşturmaktadır. Ancak beri taraftan, bu tür kaynaklarda bile insanların aldıkları ilaçların kendilerinde yarattığı etkileri değerlendirirken, ilaç firmalarının söylemlerinden ve kimyasal dengesizlik gibi hipotezlerden fazlasıyla etkilendikleri ve ilaçların psikoaktif doğasını doğrudan algılayamadıkları gözlenmektedir.

İlaç-Merkezli Model ve Psikiyatrinin Politikası

Şimdiye kadar ele aldığımız veriler ışığında ilaç-merkezli yaklaşımın benimsenmesi, psikiyatrik ilaç kullanımında anlamlı bir azalmaya neden olacaktır. Elimizde psikiyatrik ilaçların özellikle uzun vadeli kullanımını haklı çıkaracak kanıtlar olmadığını ve bu ilaçların çoğu zaman yarardan çok zarara yol açtığını vurgulamaya çalıştım. Bununla birlikte, ilaç firmaları geçmişte ilaç etkilerine ilişkin her türlü yaklaşımı reklam kampanyasına dönüştürme konusunda başarılı olduklarını gösterdikleri için, ilaç-merkezli yaklaşımı da benzer şekilde değerlendirecekleri konusunda kuşku yoktur. 1960' larda ilaçlar farklı durum ve belirtiler için ilaç-merkezli etkileriyle reklam edilmiştir. Menapoz, doğum sonrası dönem ve "yaşlılık" gibi durumlar için stimülanlar ya da "antilatarjik" (yorgunluk giderici) ilaçlar önerilmiştir. Yaşlı insanlara ayrıca yatıştırıcılar da yaygın olarak tavsiye edilmiştir. 1960'larla 1980'ler arasında Batı toplumla-

rında özellikle kadınların büyük bir çoğunluğu çeşitli nedenlerle benzodiazepin kullanmaya teşvik edilmiştir. Ancak 1990'lardan sonra iyice belirginleşen hastalık-merkezli kampanyalar yanında ilaç-merkezli bu kampanyalar çok daha masum kalmıştır. Hangi yaklaşım baskın olursa olsun, önemli olan bu kampanyaların daha iyi denetlenebilmesidir. İlaç firmalarının ürettikleri ilaçların etkileri konusunda öne sürdükleri iddiaların çok daha sıkı bir denetim altında tutulması ve endüstrinin destek adı altında akademik ve bilimsel çalışmaları etkilemesinin önlenmesi gerekmektedir.

Günümüz akıl sağlığı politikaları psikiyatrik hastalıkların diğer tıbbi hastalıklara benzer olduğu ve onlar gibi özgül tedavilerle iyileştirilebileceği varsayımını temel almaktadır. Psikiyatrik hastaların zaman zaman hastaneye yatmaya mecbur bırakılması aynı varsayıma dayanmaktadır. Zorunlu ilaç tedavileri ve elektroşok terapisi gibi uygulamalar, bunların diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan tedaviler gibi tıbbi şifalar olduğu fikrine dayanarak mazur gösterilmektedir. Tüm bu uygulamalarda görüldüğü gibi hastalık-merkezli model psikiyatrik politikaların içine işlemiştir. Bu model ilaç tedavisinin temelde yararlı bir uygulama olduğunu ve biyolojik bir arızayı onarmak üzere uygulandığını ima ettiğinden, psikiyatrik ilaçlar hastalar özellikle karşı koymadığı sürece genellikle pek denetlenmemektedir. Psikiyatrik uygulamalarda zorunlu ilaç kullanımına çok sık rastlanır. İlaç tedavisine aktif olarak direnen kimi hastalara ilaçlar zorla enjekte edilir. Diğer bazı hastalara kandırma yoluyla ilaç uygulanır, bazıları ilaç almadıkları için azarlanır ve bu tür hastalara sık sık ilaçlarını düzenli olarak alana kadar hastaneyi terk edemeyecekleri söylenir. ABD'de hastalar "finansal baskı" sistemine maruz kalabilirler. Bu sistemde hasta, kendisi için uygun görülen tedavi programına uymazsa sosyal güvenlik ödemelerinden mahrum bırakılır, ki bu tedavi programlarından ilaç tedavisi neredeyse hiç eksik olmaz. Bu baskıya maruz kalanların oranı ABD'nin bazı eyaletlerinde %15-19'lara kadar çıkabilmektedir (Appelbaum ve Redlich 2006; Monahan ve diğ. 2005).

İlaç-merkezli yaklaşımın temel alınması farklı yasa ve uygulamaların yanı sıra, zorunlu ilaç tedavisi konusunda farklı tutumları gerekli kılacaktır. Örneğin kişinin rızası dışında uygulanan her ilaç tedavisi, bu ilaçla amaçlanan etkiler ve bu etkilerin ne kadar gerek-

li olduğu konusunda bağımsız bir uzmandan onay almalıdır. Kullanılan ilacın dozunu artırmak için de benzer bir onay alınmalıdır. Ayrıca uzun süreli kullanımın zorunlu görüldüğü durumlarda, baştan bir kere karar vermek yerine, ilacın etkileri düzenli olarak değerlendirilmeli ve devam edip etmeme kararı buna göre verilmelidir. Ama uygulama nasıl olursa olsun, öngörülen faydaların elde edilmesi ve bu faydaların, ilaç kullanımından kaynaklanan zararlı etkilerden daha büyük olması, en temel koşuldur.

Psikiyatrist Thomas Szasz'ın da söylediği gibi, psikiyatrik uygulamalar devlet tarafından en çetrefilli sorunların önünde tül perde olarak kullanılagelmiştir: Tüm insanların eşit hak ve özgürlüklere sahip olduğu demokratik ve liberal bir toplumda, suç işlemedikleri halde çevrelerine zarar verme potansiyeli taşıyan ve kontrolü zor olan insanların idare edilmesi nasıl mümkündür? Modern bir toplumda fiziksel olarak hasta olmadıkları halde bakıma muhtaç yetişkin insanlarla ne yapılmalıdır? (Szasz 1994) Devlet bu sorunları tıp uzmanlarının yetki alanına devrederek, siyasi sorunları teknik sorunlara dönüştürmektedir. Halk tarafından tartışılması ve karar verilmesi gereken konular, bu sayede, bir anda tedavi edilmesi gereken hastalıklar olarak tıp uzmanlarına teslim edilmektedir. Öte yandan Szazs'ın devlet karşıtı görüşlerinin tersine, ben, devletin delilik ya da hoşnutsuzluktan kaynaklanan sorunların siyasi niteliğinin farkına varması ve demokratik bir çözüm sürecinde insanlara öncülük etmesi gerektiği görüşündeyim. Gerekirse akıl hastaneleri ve hatta zorunlu tutmalar ya da zorunlu tedaviler bile mazur görülebilir; ancak bu uygulamaların amacı ve doğası açık bir şekilde ortaya konmalı, tartışma ve denetime her zaman açık bırakılmalıdır.

Hastalık-merkezli yaklaşımdan vazgeçmek, bir taraftan modern psikiyatrinin en temel ilkelerinden vazgeçmek anlamına gelmektedir; ama diğer taraftan da yepyeni, daha dürüst ve daha alçakgönüllü uygulamalara kapı açmaktadır. İlaç-merkezli yaklaşımı benimseyen psikiyatristler, yazdıkları ilaçların insanlarda ortaya çıkardığı etkilerin doğası hakkında daha ayrıntılı bilgilere sahip olacaktır. Bu ilaçların her bir hastada ne gibi etkilere yol açtığı konusunda hastalarla daha yakın ve daha aktif bir etkileşim içinde olacaktır. Bu tür bir etkileşim her durumda hastanın iyileşmesine daha fazla katkı sağlayacaktır.

15

İlaçla Tedavi Efsanesi

Psikofarmakoloji İdeolojisi

BU KİTAPTA ele alınan araştırma bulguları, psikiyatrik ilaç tedavisinin dev bir efsaneyi temel aldığını göstermektedir. Bu efsaneye göre, psikiyatrik ilaçlar, psikiyatrik hastalıklara ve belirtilere temel oluşturan biyolojik mekanizmaları düzelterek etki göstermektedir. Psikiyatride kullanılan üç temel ilaç sınıfı için, bu efsaneyi doğrulayan bir ize rastlanmadığını gördük. Elimizde bulunan deliller bunun yerine, terapötik etki olarak yorumlanan etkilerin aslında bu ilaçların insanlarda ortaya çıkardığı anormal ruh halleri olduğunu göstermektedir. Ben de yazdığım bu kitapla, psikiyatrik ilaçların "kimyasal şifalar" olduğuna ilişkin efsanenin nasıl oluşturulduğunu ve korunduğunu göstermeye çalıştım.

Psikiyatrik ilaçların etki düzeneklerinin anlaşılmasında öngörülen hastalık-merkezli yaklaşım, Marksist anlamda bir ideoloji ya da sahte bilinç olarak görülebilir. Diğer ideoloji türleri gibi bu yaklaşım da kendisini yalnızca olaylara dayanan, tarafsız ve objektif bir bilgi kümesi olarak sunmaktadır. Halbuki son derece taraflı ve özel grupların çıkarları doğrultusunda oluşmuştur. Psikiyatri kurumu, devlet güvencesi ve farmasötik endüstrinin yönlendirmesiyle, psikiyatrik ilaçların doğası hakkında yanlış bir bilgi sistemi oluşturmuştur. Bu ideoloji ilaçların gerçek etkilerini gizlemektedir. İlaçların psikiyatrik bozuklukların varsayılan sinirsel kaynağı üzerindeki etkilerine odaklanan hastalık-merkezli model, herhangi bir psikoaktif kimyasal madde alımının zorunlu olarak ortaya çıkardığı anormal fiziksel ve ruhsal durumları örtbas etmektedir.

Psikiyatrik ilaçlar konusunda şu anda sahip olduğumuz bilgilerin bu kadar taraflı olması, Foucault'nun sözünü ettiği bilgi ile iktidar arasındaki simbiyotik ilişkiyi göstermektedir. İktidarı elinde bulunduranlar ilaçların kimyasal şifalar olduğu fikrini ve bu fikrin doğurduğu bilgi birikimini oluşturmuşlardır. Bu fikir, söz konusu bilgi birikiminin oluşum sürecini her yönden etkilemektedir. Hangi hipotez ve kuramların temel alınacağını, ne tür soruların sorulması ve bu soruları yanıtlamak için ne tür yöntemler kullanılması gerektiğini ve ne tür soruların en başından tartışma dışı bırakılacağını belirlemektedir. Yapılan araştırmaların her bir aşamasında, katılımcıların seçiminden tanı ölçütlerinin belirlenmesine, verilerin toplanmasından sonuçların değerlendirilip yayımlanmasına kadar her konuda belirleyici bir rol üstlenmektedir. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan bilgiler de yeniden psikiyatrik iktidarın bir uzantısına dönüşmektedir. Bu fikir, psikiyatrik kontrol ve kısıtlamayı akıl hastalıklarının tıbbi tedavisiymiş gibi göstererek, psikiyatri uygulamasında cisimleşen özel bir toplumsal kontrol sisteminin kurulmasını kolaylaştırmıştır. Psikiyatrik yargıların ahlaki doğasını gizleyerek, toplumda psikiyatrinin nüfuz alanını genişletmiştir. İnsanlar yaşadıkları sıkıntıların beyinlerinde gerçekleşen birtakım kimyasal dengesizliklerden kaynaklandığı fikrini kolayca benimser olmuştur. Bu fikir halkın bilincine işlemiş, özbenliğimizi ve kendi deneyimlerimizin doğasını algılayışımızı derinden etkilemiştir (Rose 2004). Başka bir yazımda da söylediğim gibi (Moncrieff 2007), kendimizi kimyasal dengelerin elinde görmek, artan ekonomik baskı ve sömürüler karşısında bizi daha bir savunmasız ve tepkisiz kılmakta, hoşnutsuzluğumuzun kaynağı konusunda dikkatimizi sosyal ve ekonomik etkenlerden uzaklaştırmaktadır.

Ne var ki bu çalışma, psikiyatrik bilginin göreliliğine ilişkin bir sav olarak anlaşılmamalıdır. Görelilik ve postmodern analizler neticede tatmin edici olmaktan uzaktır, çünkü bilginin bütün formlarının nihayetinde temelsiz olduğu, deliliğin doğasına ve nasıl ele alınması gerektiğine dair farklı modeller arasında ayrım yapmayı sağlayacak bir zemin olmadığı görüşü bizi bir yere götürmeyecektir. Tam tersine, her ne kadar araştırma ve bilgiye ulaşma süreçleri hiçbir zaman çıkar ve insan-kaynaklı yanlılıklardan arındırılamasa da, dünyanın düzeni daima bilgi olanaklarını belirler. Gerçeklik aşağı

yukarı doğru bir şekilde temsil edilebilir; bazen de yanlış temsil edilir çünkü resmi "bilgiyi" üreten tarafların taleplerini karşılamamaktadır. Eğer bu taraflar iktidar sahibiyse ve onlara meydan okuyacak eşit güçte gruplar yoksa, o zaman sahte bilgi gerçek bilgi olarak yerleşir.

Hastalık-Merkezli Yaklaşımın Sonuçları

Buraya kadar sunduğumuz araştırma bulgularından da anlaşıldığı gibi, 1950'li ve 60'lı yıllarda psikiyatrik ilaç anlayışı köklü bir değişim geçirmiştir. Nöroleptik ilaçlar ilk kullanıma girdiğinde, bu ilaçların Parkinson benzeri nörolojik bir hastalığa yol açarak terapötik etki gösterdikleri düşünülmüştür. Ancak aradan daha 10 yıl bile geçmemişken, bu ilaçlar psikiyatrik hastalıkların biyolojik temellerine inerek etki gösteren "mucizevi şifalar" olarak sunulmaya başlamıştır. Bu dönüşüm elbette karşı konulmaz bulguların sonucunda gerçekleşmiş değildir. Tam tersine bu dönüşüme duyulan arzu ve gereksinim, elde edilen bulguları ve bu bulguların sunumunu dönüşüme uğratmıştır. Bu şekilde, mucizevi ilaçların akıl hastanelerini boşalttığı ve psikiyatrik uygulamalara yeni bir görünüm kazandırdığı yepyeni bir tablo çizilmiştir. Kullanılan ilaçların yararları psikiyatrik uygulamaların en başat unsuru haline getirilmiş ve hiçbir zaman bırakılmamaları gerektiğine çabucak karar verilmiştir. Psikiyatrik rahatsızlıkların çoğu zaman kendiliğinden geçtiği ve bu tür rahatsızlıkların tedavisinde ilaçtan başka yöntemlerin de bulunduğu fikri rafa kaldırılmıştır. Bu görüşler yayıldıkça ve benimsendikçe, aynı ilaçların etkileri konusunda ilk başta edinilen bilgiler unutulmuş ve bu maddelerin toksik etkileri, kazara ortaya çıkan yan etkiler olarak tanımlanmaya başlamıştır.

Depresyonda kullanılan ilaçlar da benzer bir dönüşüm geçirmiştir. İlaçların stimülan etkilerinin yararları konusunda daha önce öne sürülen fikirler değişmiş, aynı stimülan ilaçlar depresyonun biyokimyasal temellerini hedefleyen özgül tedaviler olarak görülmeye başlamıştır. Açık bir biçimde stimülan etki gösteren iproniazid ve isoniazid gibi antitüberküloz ilaçları, bir süre sonra "antidepresan" olarak yeniden tanımlanmıştır. İmipramin ilacı, psikoaktif etkilerinden neredeyse hiç söz edilmeden doğrudan antidepresan olarak pi-

yasaya sürülmüştür. Bu dönüşüm yine benzer şekilde bulguların taraflı olarak sunulması ve bu ilaçların genel etkilerinin "yan etkiler" olarak paketlenip rafa kaldırılması yoluyla gerçekleştirilmiştir. Lityumun tutması biraz daha fazla zaman almış olsa da, o da neticede manik depresyon hastalığının özgül tedavisi haline getirilmiştir, hem de klinik etkileri bariz bir şekilde toksik etkilerinin uzantısı olduğu halde.

Hastalık-merkezli yaklaşım ve psikiyatrik ilaçların hastalıkların kökünü kurutan şifalar olduğu efsanesi sayesinde, bu ilaçlar tüm dünyada milyonlarca insana satılmıştır ve hâlâ da satılmaya devam etmektedir. Bu ilaçların fiziksel ve psikolojik olarak zararlı etkilerine maruz kalan pek çok insan, büyük bir olasılıkla onlardan herhangi bir yarar görmemektedir. Örneğin, nöroleptiklerin uzun süre kullanımı, ilacı bırakmanın ortaya çıkardığı yoksunluk belirtilerini hesaba katmayan kusurlu araştırmalara dayandırılmaktadır. Bu ilaçların başlangıçta gösterdiği etkiler bile o kadar yararlı bulunmayabilir, çünkü ortaya çıkardıkları Parkinson benzeri belirtileri pek çok insan kendi hastalık belirtilerinden daha kötü bir deneyim olarak tarif etmektedir.

Bulgular ayrıca bu ilaçların kendilerinin nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklara neden olduğunu göstermektedir. Uzun süre kullanıldıklarında tardif diskineziyle bağlantılı olarak ortaya çıkan hareket bozulmaları, muhtemelen başka bilişsel ve davranışsal işlev bozukluklarını da içeren genel bir beyin hasarının dışavurumlarından sadece biridir. Nöroleptik ilaçların daha kısa süreliğine kullanıldıklarında bile beyin maddesinin büzüşmesine neden olduklarını gösteren bulgular da bu olasılığı doğrulamaktadır. Daha yeni antipsikotik ilaçlarda tardif diskinezi daha az gözlenmekle birlikte, bu ilaçların iddia edildiği gibi daha az beyin hasarına neden olduğunu söylemek için elimizde yeterli delil yoktur.

Psikiyatrik hastalıkların kronik doğasına ilişkin iddiaların körüklenmesinin temelinde, psikiyatrik ilaç tedavisinin tamamlanmasıyla ilgili sorunlar olabilir. İlacını ne zaman bıraksa yeniden hastalanan "dönen kapıya yakalanmış" hasta, aslında kullandığı ilacın yoksunluk sendromundan mustarip olabilir. Bu belirtilerin doğası açıkça ortaya konsa belki de bunlarla daha kolay başa çıkılabilir. Örneğin ilaç yavaş yavaş bırakılır. Ya da bir süre ek tedavi uygula-

nabilir. Ya da çok daha basit bir biçimde, bu belirtilerin kaynağının ne olduğu ve bir süre sonra geçeceği söylenerek hasta rahatlatılabilir. Ancak bırakmadan kaynaklanan sorunlar hâlâ hastalığın nüksetmesi sayılmakta ve bu, psikiyatrik ilaçların daha uzun süre kullanılması gerektiğini gösteren bir delil olarak sunulmaktadır.

Psikiyatrik hastalıkların kaynağındaki patolojik mekanizmaların ilaçlar tarafından onarılabileceği fikri, psikiyatrik sorunlarla baş etmek üzere alternatif yöntemler geliştirilmesini önlemiştir. Bu fikir örneğin hükümetlerin akıl hastaları için ayrılan ödenekleri kısmalarına fırsat tanımaktadır. İngiltere'de 2006 yılında yapılan nüfus sayımı, hastanede yatan hastaların %30'unun bir yıldan uzun süre orada kaldığını ortaya koymuştur (Halk Sağlığı Denetleme Komisyonu 2007). Modern ilaçlar taburcu olan hastaların oranında bir değişim yaratmamıştır, ama İngiltere'nin Ulusal Sağlık Hizmetleri hastanede uzun süreli kalımları karşılamayı neredeyse bütünüyle bırakmıştır. Dolayısıyla süreğen sorunları olan insanlar kısa süreli tedaviler için yapılmış koğuşlara sıkıştırılmakta ya da hizmet kaliteleri farklı farklı olan özel hastanelere havale edilmektedir. Ayrıca akıl hastalıklarının ilaçlarla iyileştirilebileceği efsanesi, bireysel farklılıklara ve sorunlara saygılı, bunları hesaba katan düzenlemeler yerine, insanların ilaçlarla uyuşturularak pasif ve uyumlu bir hale getirilebileceği anlayışının yaygınlık kazanmasına neden olmaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalar antidepresanların plaseboyla neredeyse aynı olduklarını, duygudurumsal işlevlerin nörobiyolojik temelleri üzerinde özgül bir etki göstermediklerini açık bir biçimde ortaya koymaktadır. Bu ilaçların bazı çalışmalarda plasebodan bir miktar daha etkili bulunmaları, çalışmaya katılanların hangi gruba atandıklarının farkında olmalarından kaynaklanan plasebo etkisi ve sedasyon gibi ilaç-kaynaklı etkilerle kolaylıkla açıklanabilir. Hastalık-merkezli model nöroleptiklerin son derece belirgin toksik etkilerini kamufle ederek bu ilaçların işine gelmiştir; SSRI'larda ise belli belirsiz psikoaktif etkilerin güçlü terapötik etkiler olarak sunulmasına olanak sağlamıştır. Bununla birlikte bu ilaçların gösterdikleri etkilerin niteliğini ve özellikle insanları şiddet ve intihara yöneltip yöneltmediklerini hâlâ bilmiyoruz.

Tüm bu belirsizliklere karşın, antidepresan satış kampanyaları

özellikle Batı ülkelerinde yaşayanların büyük bir çoğunluğunu, günlük yaşamın sıradan sıkıntıları için bile antidepresan almaya ikna etmiş durumdadır. Ayrılıklardan iş hayatındaki zorluklara, cinsel tacizden en travmatik deneyimlere kadar her şey beyin kimyası sorunlarına dönüştürülmüştür. Kendi hayat hikâyeleri ve kişisel özellikleriyle tek tek bireyler, basit biyokimyasal mekanizmalara indirgenmiş ve bu sayede insan deneyiminin ve ıstırabının gerçekliği inkâr edilmiştir.

Sorunlarımızı ilaçlarla çözebileceğimiz mesajının son derece önemli sonuçları vardır. Bu mesaj insanların kendilerini, kendi beyin kimyalarının âciz mağdurları olarak görmelerine neden olmaktadır; sorunlarıyla yüzleşip yapıcı yöntemler geliştirmek yerine ilaca sığınmalarına ve gelecekte bu yüzden daha da çok acı çekmelerine neden olmaktadır. Sorunların ilaçlarla çözülebileceği fikri, insanları bu ilaçlar yetersiz kaldığında çareyi diğer uyuşturucu maddelerde aramaya yönlendirmektedir. Bir başka düzeyde ise, hükümetlerin ve kurumların, insanları hoşnutsuzluğa itebilecek daha genel sosyal ve politik nedenleri görmezden gelmelerine izin vermektedir (Moncrieff 2007).

Hastalık-merkezli yaklaşımın en kötü sonuçlarından biri, psikiyatrik ilaç kullanımının çocuklara kadar uzanmış olmasıdır. Çocuklar, Ritalin gibi stimülanların yanı sıra antidepresanlar ve nöroleptikler için pazarın giderek daha büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Hastalık-merkezli yaklaşım bu ilaçların temel süreçleri onardığını söyleyerek, ilaç tedavisinin yetersizliklerini ve özellikle çocukların henüz gelişim sürecini tamamlamamış beyinlerinde muhtemelen çok daha fazla yol açabilecekleri kalıcı hasarları gizlemektedir. İlaç kullanımı aynı zamanda sorunun çocuğun kendi doğasından kaynaklandığı fikrini pekiştirerek, genel olarak toplumun çocuklara karşı sorumluluğunu azaltmaktadır (Timimi 2002).

Uygulamada psikiyatrik hastalar genellikle bir değil birkaç ilacı, üstelik yüksek dozlarda almaktadır. Pek çoğu nöroleptikleri, duygudurum düzenleyicilerini ve benzodiazepinleri birlikte kullanmaktadır. Bu ilaçların her biri sinir sistemini farklı biçimlerde sedasyona uğratmaktadır. İngiliz hükümeti tarafından 2007 yılında yayımlanan bir rapor, üç psikiyatrik hastadan birinin gereğinden fazla ilaç aldığını ortaya koymaktadır (Sağlık Hizmetleri Komisyo-

nu 2007). Bir başka tarama çalışması, nöroleptik alan hastaların %25'inin yazılan dozdan daha yüksek bir doz aldığını göstermektedir (Harrington ve diğ. 2002). Bu ilaçlara ek olarak, psikiyatrik ilaç tedavisinin sonucunda ortaya çıkan bazı fiziksel ve psikolojik etkilerin üstesinden gelmek için hastalara başka ilaçlar yazılmaktadır. Örneğin, olanzapin gibi daha yeni nöroleptiklerin yol açtığı metabolik bozulmalara karşı hastaların pek çoğuna kolesterol düşürücü, antidiabetik ve obeziteyi önleyici ilaçlar yazılmaktadır. Dopamin reseptörlerini bloke eden diğer nöroleptiklerin neden olduğu şiddetli Parkinson benzeri belirtileri dengelemek üzere pek çok hastaya antikolinerjik ilaçlar verilmektedir. Pek çok sedatif ilacın etkisiyle kaçınılmaz olarak ortaya çıkan depresyona karşı, bu ilaçlarla birlikte antidepresan ilaçlar yazılmaktadır. Bütün bu uygulamaların sonucunda, psikiyatrik hasta koğuşları tüm bu ilaçlarla "uyuşturulmuş" ve zamanının çoğunu uyuyarak geçiren hastalarla dolup taşmaktadır. Hatta hastaların bir kısmı bu kadar sedatif almanın yarattığı bu uyuşukluktan kurtulmak için çareyi esrar ya da stimülanlar gibi yasadışı maddelerde aramaktadır.

Geriye dönüp baktığımızda, 20. yüzyılın ortalarında savunmasız hastalara tıbbi yenilik adına uygulanmış olan insülin koma terapisi, frontal lobotomi gibi yöntemler şimdi bize tehlikeli ve aşağılayıcı görünmektedir. Gelecekte bir gün psikiyatrik hastaları farklı kimyasallarla uzun süre uyuşturmaktan ibaret olan mevcut uygulamalara dönüp baktığımızda, aynı şekilde bunun da son derece tehlikeli bir sahtekârlık olduğunu göreceğiz. Hiç olmazsa eskinin fiziksel müdahaleleri –külfetli uygulamalar olduklarından– yalnızca hastanede yatan çok ağır hastalara uygulanırdı. Oysa ilaç tedavisi toplumun çok daha büyük bir kısmına yayılmakta ve psikiyatrik iktidarın kolları toplumun en ücra köşelerine nüfuz etmeye devam etmektedir.

Efsanenin Yaratıcıları

Bu kitapta ele aldığımız deliller, hastalık-merkezli ilaç tedavisi efsanesinin psikiyatri mesleği tarafından ne büyük bir coşkuyla kucaklandığını gözler önüne sermektedir. Psikiyatrinin diğer tıp uzmanlıkları yanında yıllardır kendine uygun bir yer edinmeye çalıştı-

ğı düşünülecek olursa bu durum gayet anlaşılırdır. Zaman zaman dünyanın çeşitli yerlerinde psikanaliz ve diğer terapi türleri etkili olmuştur olmasına, ama psikiyatrik bozukluklar genellikle biyolojik bir temelde tanımlanmış ve fiziksel müdahaleler psikiyatrik uygulamaların merkezinde yer almıştır.

Psikiyatrinin 19. yüzyılda bir meslek olarak gelişimi, aynı yıllarda akıl hastanelerinin yönetimini devralmasıyla yakından bağlantılıdır. Ne var ki bu kurumlar akıl hastalıklarının kronikliğini gözler önüne sererek psikiyatristler için mesleki bir utanç kaynağı olmuştur. Bu yüzden 20. yüzyılın başından itibaren psikiyatri, uygulamalarını genel hastanelere ve ayakta tedavi verilen polikliniklere taşımaya çalışmıştır. Hastalığa özgü olarak lanse edilen ilaç tedavisi bu yeni ortama gayet iyi uyum sağlamıştır. Ayrıca toplumsal hoşnutsuzluk konusuna eğilen sosyal hizmet uzmanları ve özellikle psikologlar karşısında psikiyatristlere önemli bir üstünlük sağlamıştır.

Psikiyatri mesleği bu çabasında, çeşitli toplumsal sorunlara teknik çözümler arayan devlet tarafından da desteklenmiştir. Psikiyatri, ruhsal bozukluklarla nasıl başa çıkılacağına ilişkin karmaşık siyasi sorunu, teknik ve tıbbi bir soruna dönüştürme olanağı sunmuştur. Geçen yüzyılın başlarında her ne kadar İngiliz devleti sosyal devlet anlayışını benimsemiş ve zaman zaman son derece yetkeci politikalar izlemişse de, toplumun içine işlemiş olan 19. yüzyıl liberalizminin devlete kuşkuyla yaklaşan ve bireysel özgürlüğe değer veren ideallerini görmezden gelememiştir. Bu nedenle toplumsal kontrol gibi son derece çetrefil bir mekanizmanın en azından bazı bileşenlerini siyasi arenadan uzaklaştırmak devlete gayet çekici gelmiştir. Daha sonra bu faktörler ekonomik faktörlerle birleşerek Viktoryen akıl hastanelerinin kapanmasıyla sonuçlanmıştır. Mucizevi şifalar olarak öne sürülen yeni ilaçlar, 1950'li ve 60'lı yıllarda akıl sağlığı sisteminde öngörülen yeni düzenlemelerin meşrulaştırılmasında önemli bir rol oynamıştır. Hem hastaların hastaneye yatmadan daha az masrafla tedavi edilmesine yönelik uygulamalara, hem de daha tıbbi yasal düzenlemelere dayanak oluşturmuştur.

Joan Busfield, "yararsız, üretkenliği ketleyen ve hatta zararlı bir uygulama olsa bile ilaç kullanımını teşvik eden özel bir kültürün yaratılmış olduğunu ve bu süreçte ilaç endüstrisinin önemli bir rol oy-

nadığını söylemiştir (2006: 300). Endüstri böylesi bir kültürü, ilaçlar hakkında tanıtım çalışmaları ve bilimsel araştırmalar gibi etkinlikleri kapsayan "olgu yaratma" süreci üzerinde iktidar kurarak oluşturabilmiştir. Endüstri ve endüstrinin gücüyle oluşturulan ideoloji, geçen yüzyılın ortalarından bu yana ilaç tedavisinin psikiyatrik uygulamaların merkezine yerleşmesinde önemli bir rol oynamıştır. 1950'li ve 60'lı yıllarda yapılan bazı reklam kampanyalarının büyüklüğü, endüstrinin daha o zamanlardan psikiyatriyi verimli bir alan olarak gördüğüne işaret etmektedir.

Eczacılık endüstrisi ile psikotropik ilaç tedavisi anlayışı arasındaki ilişki karmaşık bir nitelik taşımaktadır. 1990 öncesinde ilaç endüstrisi piyasaya sürdüğü ilaçları işine geldiği gibi kimi zaman stimülasyon ya da sedasyon gibi ilaç-kaynaklı etkilerini öne çıkararak, kimi zaman da hastalığa özgü etki gösterdiklerini iddia ederek pazarlamıştır. Ancak, 1990'lardan sonra tüm gücünü hastalık-merkezli ilaç modeline vermiştir. Psikiyatrik rahatsızlıklar hipotetik "beyin kimyası dengesizliklerine" yüklenmiş ve ilaçlar bu dengesizlikleri giderip hastalıkları kökünden tedavi eden maddeler olarak pazarlanmıştır. Bu köklü değişimin nedenlerinden biri, muhtemelen daha önce, 1980'lerde benzodiazepinlerin neredeyse herkese yazıldığı skandalının ortaya çıkmış olmasıdır, zira bunlar genellikle hastalığa özgü ilaçlar olarak kabul edilmez. İlaç firmalarının reklam gücü sayesinde, duygusal sıkıntılarımızın ve kötü ruh halimizin anormal biyolojik süreçlere dayandığı ve bu süreçlerin ilaçlar tarafından onarılabileceği fikri daha önce hiç olmadığı kadar benimsenmiştir. İnsanlar kendi deneyim ve ruh hallerini beyin kimyası temelinde yorumlamaya başlamışlardır. Sosyal bilimci Nikolas Rose'un da söylediği gibi (2004), toplum olarak "nörokimyasallaşmış" durumdayız ve tüm dünyada şu anda milyonlarca insan normal hissetmek için ilaç alması gerektiğine ikna olmuş bulunuyor.

Psikiyatrik ilaçlar konusunda bilgi olarak karşımıza çıkan tüm bu efsanelerin yaratılmasında rol alan unsurları belirlemek, Foucault'nun deyişiyle "direniş" olanakları yaratır. Bu olanaklar çıkar etkilerinden arındırılmış başka türlü bir bilgi oluşturmamızı sağlayabilir. İlaç-merkezli yaklaşım, böyle bir bilgi için gerekli zemini sağlamaktadır. Bu yaklaşım psikiyatrik ilaçların mütevazı ve geçici faydalarını nesnel olarak değerlendirir ve zararlı etkilerini açıkça

ortaya koyar. Sözde bilimsel yanıltmacalara başvurmadan, ilaçların iyi gelip gelmediği kararını insanların kendilerine bırakır. Tıbbi terimlerle maskelenen gerçeği, psikiyatrik ilaçların mucizevi şifalar değil normal beyin faaliyetlerini bozan psikoaktif maddeler olduğu gerçeğini gözler önüne serer. Ve nihayet, zorla verilen ilaçların bir tür kimyasal tahakküm olduğunu göstererek, psikiyatrik rahatsızlıklara daha dürüst ve insancıl bir müdahaleyi teşvik eder.

—

Kaynaklar

Abbott Laboratuvarları, www.depakoteer.com/bipolar_patient/index.html. 6.11.2006.

ABD Tekel ve Tröstlere Karşı Meclis Altkomisyonu 1961, *Report of the Study of Administered Prices in the Drug Industry,* 87. Kongre, 1. Oturum, Washington.

Abel, K. M., Allin, M. P., Kucharska-Pietura, K., David, A., Andrew, C., Williams, S., Brammer, M. J. ve Phillips, M. L. 2003, "Ketamine alters neural processing of facial emotion recognition in healthy men: an fMRI study", *Neuroreport,* c. 14, no. 3, s. 387-91.

Abi-Dargham, A. 2004, "Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence", *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, c. 7, ek 1, s. S1-S5.

Abi-Dargham, A., Gil, R., Krystal, J., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Bowers, M., van Dyck, C. H., Charney, D. S., Innis, R. B. ve Laruelle, M. 1998, "Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort", *Am. J. Psychiatry,* c. 155, no. 6, s. 761-7.

Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., Hwang, D. R., Keilp, J., Kochan, L., Van Heertum, R., Gorman, J. M. ve Laruelle, M. 2002, "Prefrontal dopamine D_1 receptors and working memory in schizophrenia", *J. Neurosci.*, c. 22, no. 9, s. 3708-19.

Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L. S., Weiss, R., Cooper, T. B., Mann, J. J., Van Heertum, R. L., Gorman, J. M. ve Laruelle, M. 2000, "Increased baseline occupancy of D_2 receptors by dopamine in schizophrenia", *Proc. Natl. Acd. Sci. U.S.A,* c. 97, no. 14, s. 8104-9.

Abse, D. W., Dahlstrom, W. G. ve Tolley, A. G. 1960, "Evaluation of tranquillizing drugs in the management of acute mental disturbance", *Am. J. Psychiatry,* c. 116, s. 973-80.

Ackner, B., Harris, A. ve Oldham, A. J. 1957, "Insulin treatment of schizophrenia: controlled study", *Lancet,* c. 2, s. 607-11.

Adler, C. M., Elman, I., Weisenfeld, N., Kestler, L., Pickar, D. ve Breier, A. 2000, "Effects of acute metabolic stress on striatal dopamine release in healthy volunteers", *Neuropsychopharmacology,* c. 22, no. 5, s. 545-50.

Adler, L. A., Spencer, T. J., Levine, L. R., Ramsey, J. L., Tamura, R. Kelsey, D., Ball, S. G., Allen, A. J. ve Biederman, J. 2008, "Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD", *J. Atten. Disord,* c. 11, no. 6, s. 720-7.

Aitken, M. ve Holt, F. 2000, "A prescription for drug marketing", *The McKinsey Quarterly,* c. 22, Mart 2000, s. 82.

Akıl Hastalığı ve Sağlığı Ortak Komisyonu 1961, *Action for Mental Health: Final Report, 1961*, Basic Books, New York.

Akiskal, H. S. 1996, "The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 16, no. 2, ek 1, s. 4S-14S.

Amerikan Psikiyatri Birliği 1980, *Task force report: tardive dyskinesia,* American Psychiatric Association, Washington, DC.

Amerikan Psikiyatri Birliği. Schizophrenia, 1996.

Amerikan Psikiyatri Birliği. Lets talk facts about depression, 2005.

Ananth, J., Ghadirian, A. M. ve Engelsmann, E. 1987, "Lithium and memory: a review", *Can. J. Psychiatry,* c. 32, no. 4, s. 312-6.

Andersson, U., Eckernas, S. A., Hartvig, P., Ulin, J., Langstrom, B. ve Haggstrom, J. E. 1990, "Striatal binding of 11C-NMSP studied with positron emission tomography in patients with persistent tardive dyskinesia: no evidence for altered dopamine D_2 receptor binding", *J. Neural Transm. Gen. Sect.,* c. 79, no. 3, s. 215-26.

Angell, M. 2004, *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it.* Random House, New York.

Angst, J. 1986, "The course of affective disorders", *Psychopathology,* c. 19, ek 2, s. 47-52.

Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D. ve Rossler, W. 2003, "Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania", *J. Affect. Disord.,* c. 73, no. 1-2, s. 133-46.

Angst, J., Scheidegger, P. ve Stabl, M. 1993, "Efficacy of moclobemide in different patient groups. Results of new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale", *Clin. Neuropharmacol.,* c. 16, ek 2, s. S55-S62.

Angst, J., Weis, P., Grof, P., Baastrup, P. C. ve Schou, M. 1970, "Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders", *Br. J. Psychiatry,* c. 116, no. 535, s. 604-14.

Anonim. Warley Hastanesi Brentwood. The first hundred years 1853-1953 incorporating into the second century 1953-1963, 1990. Brentwood, Essex, Warley Hastanesi.

Antidepressant Web 2006, "The Antidepressant Web", www.socialaudit.org.uk/_disc/cgi-bin/discuss.pl.

Anton-Stephens, D. 1954, "Preliminary observations on the psychiatric uses of chlorpromazine (largactil)", *J. Ment. Sci.,* c. 100, no. 419, s. 543-57.

Antonuccio, D. O., Danton, W. G., DeNelsky, G. Y., Greenberg, R. P. ve Gordon, J. S. 1999, "Raising questions about antidepressants", *Psychother. Psychosom.,* c. 68, no. 1, s. 3-14.

Appelbaum, P. S. ve Redlich, A. 2006, "Use of leverage over patients' money to promote adherence to psychiatric treatment", *J. Nerv. Ment. Dis.,* c. 194, no. 4, s. 294-302.

Arakawa, O. 1994, "Effects of methamphetamine and methylphenidate on single and paired rat open-field behaviors", *Physiol Behav.,* c. 55, no. 3, s. 441-6.

Armstrong, D. 1983, *Political Anatomy of the Body,* Cambridge University Press, Cambridge.

Arnsten, A. F. 2006, "Stimulants: Therapeutic acions in ADHD", *Neuropsychopharmacology,* c. 31, no. 11, s. 2376-83.

Arnsten, A. F. ve Dudley, A. G. 2005, "Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D_1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder", *Behav. Brain Funct.,* c. 1, no. 1, s. 2.

Arnt, J. 1982, "Pharmacological specificity of conditioned avoidance response inhibition in rats: inhibition by neuroleptics and correlation to dopamine receptor blockade", *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh),* c. 51, no. 4, s. 321-9.

Arria, A. M., Caldeira, K. M., O'Grady, K. E., Vincent, K. B., Johnson, E. P. ve Wish, E. D. 2008, "Nonmedical use of prescription stimulants among college students: associ-

ations with attention-deficit-hyperactivity disorder and polydrug use", *Pharmacotherapy*, c. 28, no. 2, s. 156-69.

Ashton, H. 1986, "Adverse effects of prolonged benzodiazepine use", *Adverse Drug Reaction Bulletin*, c. Haziran 1986, no. 118, s. 440-3.

Askapatient.com 2007, www.askapatient.com/viewrating.asp?drug=20592vename =ZYPREXA-.

Askenasy, E. P., Taber, K. H., Yang, P. B. ve Dafny, N. 2007, "Methylphenidate (Ritalin): behavioral studies in the rat", *Int. J. Neurosci.*, c. 117, no. 6, s. 757-94.

Aviram, U., Syme, S. L. ve Cohen, J. B. 1976, "The effects of policies and programs on reduction of mental hospitalization", *Soc. Sci. Med.*, c. 10, no. 11-12, s. 571-7.

Axelrod, J. 1996, "The discovery of amine reuptake", *The Psychopharmacologists*, haz. D. Healy, Chapman ve Hall, Londra, s. 29-50.

Axelrod, J., Whitby, L. G. ve Hertting, G. 1961, "Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues", *Science*, c. 133, s. 383-4.

Ayd, F. J., Jr. 1961a, "A critique of antidepressants", *Dis. Nerv. Syst.*, c. 22, no. 5, Pt 2, s. 32-6.

Ayd, F. J., Jr. 1961b, *Recognising the Depressed Patient*, Grune ve Stratton Inc., New York.

Baastrup, P. C. ve Schou, M. 1967, "Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 16, no. 2, s. 162-72.

Baker, A. A., Game, J. A. ve Thorpe, J. G. 1958, "Physical treatment for schizophrenia", *J. Ment. Sci.*, c. 104, no. 436, s. 860-4.

Baldessarini, R. 1985, "Drugs and the treatment of psychiatric disorders", *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, haz. A. Gilman ve diğ., Macmillan, New York, s. 387-445.

Baldessarini, R. J., Kando, J. C. ve Centorrino, F. 1995, "Hospital use of antipsychotic agents in 1989 and 1993: stable dosing with decreased length of stay", *Am. J. Psychiatry*, c. 152, no. 7, s. 1038-44.

Baldessarini, R. J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F. K. ve Hennen, J. 2006, "Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review", *Bipolar.Disord.*, c. 8, no. 5, s. 625-39.

Baldessarini, R. J., Tondo, L., Floris, G. ve Rudas, N. 1997, "Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar I and II disorders: a replication study", *Am. J. Psychiatry*, c. 154, no. 4, s. 551-3.

Baldessarini, R. J., Tondo, L. ve Hennen, J. 1999, "Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders", *J. Clin. Psychiatry*, c. 60, ek 2, s. 77-84.

Baldessarini, R. J., Tondo, L. ve Viguera, A. C. 1999, "Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications", *Bipolar.Disord.*, c. 1, no. 1, s. 17-24.

Baldessarini, R. J. ve Viguera, A. C. 1995, "Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 52, no. 3, s. 189-92.

Baldessarini, R. J., Viguera, A. C. ve Tondo, L. 1999, "Discontinuing psychotropic agents", *J. Psychopharmacol.*, c. 13, no. 3, s. 292-3.

Ball, J. R. ve Kiloh, L. G. 1959, "A controlled trial of imipramine in treatment of depressive states", *Br. Med. J.*, c. 2, no. 5159, s. 1052-5.

Ballenger, J. C. ve Post, R. M. 1980, "Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment", *Am. J. Psychiatry*, c. 137, no. 7, s. 782-90.

Ban, T. 1996, "They used to call it psychiatry", *The Psychopharmacologists Volume 1*, haz. D. Healy, Altman (Chapman and Hall), Londra, s. 587-620.

Barnhart, W. J., Makela, E. H. ve Latocha, M. J. 2004, "SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review", *J. Psychiatr. Pract.*, c. 10, no. 3, s. 196-9.

Barton, C. D., Jr., Dufer, D., Monderer, R., Cohen, M. J., Fuller, H. J., Clark, M. R. ve DePaulo, J. R., Jr. 1993, "Mood variability in normal subjects on lithium", *Biol. Psychiatry*, c. 34, no. 12, s. 878-84.

Batki, S. L. ve Harris, D. S. 2004, "Quantitative drug levels in stimulant psychosis: relationship to symptom severity, catecholamines and hyperkinesia", *Am. J. Addict.*, c. 13, no. 5, s. 461-70.

Beasley, C. M., Jr., Dornseif, B. E., Bosomworth, J. C., Sayler, M. E., Rampey, A. H., Jr., Heiligenstein, J. H., Thompson, V. L., Murphy, D. J. ve Masica, D. N. 1991a, "Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression", *Br. Med. J.*, c. 303, no. 6804, s. 685-92.

Beasley, C. M., Jr., Dornseif, B. E., Pultz, J. A., Bosomworth, J. C. ve Sayler, M. E. 1991b, "Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects", *J. Clin. Psychiatry*, c. 52, no. 7, s. 294-9.

Beasley, C. M., Jr., Sayler, M. E., Bosomworth, J. C. ve Wernicke, J. F. 1991c, "High-dose fluoxetine: efficacy and activating-sedating effects in agitated and retarded depression", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 11, s. 166-74.

Beasley, C. M., Jr. ve Potvin, J. H. 1993, "Fluoxetine: activating and sedating effects", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, c. 8, no. 4, s. 271-5.

Beasley, C. M., Jr., Sayler, M. E., Weiss, A. M. ve Potvin, J. H. 1992, "Fluoxetine: activating and sedating effects at multiple fixed doses", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 12, no. 5, s. 328-33.

Bech, P., Cialdella, P., Haugh, M. C., Birkett, M. A., Hours, A., Boissel, J. P. ve Tollefson, G. D. 2000, "Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression", *Br. J. Psychiatry*, c. 176, s. 421-8.

Belmaker, R. H. ve Wald, D. 1977, "Haloperidol in normals", *Br. J. Psychiatry*, c. 131, s. 222-3.

Bennett, A. E. 1945, "An evaluation of the shock therapies", *Dis. Nerv. Sys.*, c. 6, s. 21.

Bentall, R. 2006, "Madness explained: why we must reject the Kraepelinian paradigm and replace it with a 'complaint-orientated' approach to understanding mental illness", *Med.Hypotheses*, c. 66, no. 2, s. 220-33.

Berenson, A. *New York Times*, 17.12.2006. New York.

Bernstein, S. ve Kaufman, M. R. 1960, "A psychological analysis of apparent depression following Rauwolfia therapy", *Journal of Mount Sinai Hospital*, c. 27, s. 525-30.

Berridge, C. W. 2006, "Neural substrates of psychostimulant-induced arousal", *Neuropsychopharmacology*, c. 31, s. 2333-40.

Bhanji, N. H. ve Margolese, H. C. 2004, "Tardive dyskinesia associated with olanzapine in a neuroleptic-naive patient with schizophrenia", *Can. J. Psychiatry*, c. 49, no. 5, s. 343.

Biederman, J., Spencer, T. J., Wilens, T. E., Prince, J. B. ve Faraone, S. V. 2006, "Treatment of ADHD with stimulant medications: response to Nissen perspective in the New England Journal of Medicine", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, c. 45, no. 10, s. 1147-50.

Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Spencer, T. ve Faraone, S. V. 1999, "Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disor-

der", *Pediatrics*, c. 104, no. 2, s. e20.

Bielski, R. J. ve Friedel, R. O. 1976, "Prediction of tricyclic antidepressant response: a critical review", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 33, no. 12, s. 1479-89.

Bilder, R. M., Goldman, R. S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T. B., Horowitz, T. L. ve Lieberman, J. A. 2002, "Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder", *Am. J. Psychiatry*, c. 159, no. 6, s. 1018-28.

Bilder, R. M., Reiter, G., Bates, J., Lencz, T., Szeszko, P., Goldman, R. S., Robinson, D., Lieberman, J. A. ve Kane, J. M. 2006, "Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode", *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, c. 28, no. 2, s. 270-82.

Blackwell, B. ve Shepherd, M. 1968, "Prophylactic lithium: another therapeutic myth? An examination of the evidence to date", *Lancet*, c. 1, no. 7549, s. 968-71.

Blashki, T. G., Mowbray, R. ve Davies, B. 1971, "Controlled trial of amitriptyline in general practice", *Br. Med. J.*, c. 1, s. 133-8.

Bockoven, J. S. ve Solomon, H. C. 1975, "Comparison of two five-year follow-up studies: 1948 to 1952 and 1967 to 1972", *Am. J. Psychiatry*, c. 132, no. 8, s. 796-801.

Bola, J. R. ve Mosher, L. R. 2003, "Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project", *J. Nerv. Ment. Dis.*, c. 191, no. 4, s. 219-29.

Bond, C. H. 1915, "The position of psychiatry and the role of the general hospitals in its improvement", *J. Ment. Sci.*, c. 61, s. 1-17.

Borison, R. L. ve Diamond, B. I. 1978, "A new animal model for schizophrenia: interactions with adrenergic mechanisms", *Biol. Psychiatry*, c. 13, no. 2, s. 217-25.

Bourin, M., Fiocco, A. J. ve Clenet, F. 2001, "How valuable are animal models in defining antidepressant activity?", *Hum. Psychopharmacol.*, c. 16, no. 1, s. 9-21.

Bourne, H. 1953, "The insulin myth", *Lancet*, c. 265, s. 1259.

Bowden, C. L., Brugger, A. M., Swann, A. C., Calabrese, J. R., Janicak, P. G., Petty, F., Dilsaver, S. C., Davis, J. M., Rush, A. J., Small, J. G., Garza-Trevino, E. S., Risch, C., Goodnick, P. J. ve Morris, D. D. 1994, "Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group", *JAMA*, c. 271, no. 12, s. 918-24.

Bowden, C. L., Calabrese, J. R., McElroy, S. L., Gyulai, L., Wassef, A., Petty, F., Pope, H. G., Jr., Chou, J. C., Keck, P. E., Jr., Rhodes, L. J., Swann, A. C., Hirschfeld, R. M. ve Wozniak, P. J. 2000, "A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 57, no. 5, s. 481-9.

Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., Yatham, L. N., Asghar, S. A., Hompland, M., Montgomery, P., Earl, N., Smoot, T. M. ve DeVeaugh-Geiss, J. 2003, "A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 60, no. 4, s. 392-400.

Bowes, H. A. 1956, "The ataractic drugs: the present position of chlorpromazine, frenquel, pacatal and reserpine in the psychiatric hospital", *Am. J. Psychiatry*, c. 113, s. 530-9.

Bracken, P. ve Thomas, P. 2005, *Post Psychiatry: Mental Health in a Post Modern World*. OUP, Oxford.

Braden, W., Fink, E. B., Quails, C. B., Ho, C. K. ve Samuels, W. O. 1982, "Lithium and chlorpromazine in psychotic inpatients", *Psychiatry Res.*, c. 7, no. 1, s. 69-81.

Bralet, M. C., Yon, V., Loas, G. ve Noisette, C. 2000, "Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients", *Encephale*, c. 26, no. 6, s. 32-41.

Brandon, S., Cowley, P., McDonald, C., Neville, P., Palmer, R. ve Wellstood-Eason, S. 1984, "Electroconvulsive therapy: results in depressive illness from the Leicestershire trial", *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, c. 288, no. 6410, s. 22-5.

Brandon, S., Cowley, P., McDonald, C., Neville, P., Palmer, R. ve Wellstood-Eason, S. 1985, "Leicester ECT trial: results in schizophrenia", *Br. J. Psychiatry*, c. 146, s. 177-83.

Braslow, J. 1997, *Mental Ills and Bodily Cures*, University of California Press, Berkeley, CA.

Braude, M. 1937, *The Prinicples and Practice of Clinical Psychiatry*, P. Blakiston's Son ve Co., Philadelphia.

Breggin, P. R. 1993a, "Parallels between neuroleptic effects and lethargic encephalitis: the production of dyskinesias and cognitive disorders", *Brain Cogn.*, c. 23, no. 1, s. 8-27.

Breggin, P. R. 1993b, *Toxic Psychiatry*, Fontana, Londra.

Breggin, P. R. 1997, *Brain Disabling Treatments in Psychiatry: Drugs Electroshock and the Role of the FDA*, Springer Publishing Company, New York.

Breggin, P. R. 2001, *Talking Back to Ritalin*, Perseus Publishing, Cambridge, MA.

Breggin, P. R. 2006, "Intoxicatrion anosognosia: the spellbinding effect of psychiatric drugs", *Ethical Hum. Psychol. Psychiatry*, c. 8, no. 3, s. 201-15.

Breier, A. 1989, "A. E. Bennett award paper. Experimental approaches to human stress research: assessment of neurobiological mechanisms of stress in volunteers and psychiatric patients", *Biol. Psychiatry*, c. 26, no. 5, s. 438-62.

Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., Carson, R. E., Kolachana, B. S., de Bartolomeis, A., Weinberger, D. R., Weisenfeld, N., Malhotra, A. K., Eckelman, W. C. ve Pickar, D. 1997, "Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, c. 94, no. 6, s. 2569-74.

Brill, H. ve Patton, R. 1958, "Some statistical trends of importance for planning psychiatric programs in New York", *Bull. N. Y. Acad. Med.*, c. 34, no. 12, s. 786-93.

Brill, H. ve Patton, R. E. 1957, "Analysis of 1955-1956 population fall in New York State mental hospitals in first year of large-scale use of tranquilizing drugs", *Am. J. Psychiatry*, c. 114, no. 6, s. 509-17.

Brill, H. ve Patton, R. E. 1962, "Clinical-statistical analysis of population changes in New York State mental hospitals since introduction of psychotropic drugs", *Am. J. Psychiatry*, c. 119, s. 20-35.

Britanya ECT değerlendirme grubu 2003, "Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis", *Lancet*, c. 361, no. 9360, s. 799-808.

Brown, T. E. 1996, *Brown Attention-Deficit Disorder Scales (Manual)*, The Psychological Corporation, San Antonio.

Brown, W. A. 2002, "Are antidepressants as ineffective as they look?", *Prev. Treat.*, c. 5, www.content.apa.org/journals/pre/5/1/26.

Brugha, T. S., Bebbington, P. E., MacCarthy, B., Sturt, E. ve Wykes, T. 1992, "Antidepressants may not assist recovery in practice: a naturalistic prospective survey", *Acta Psychiatr. Scand.*, c. 86, no. 1, s. 5-11.

Burt, D. R., Creese, I. ve Snyder, S. H. 1977, "Antischizophrenic drugs: chronic treat-

ment elevates dopamine receptor binding in brain", *Science*, c. 196, no. 4287, s. 326-8.

Busfield, J. 2006, "Pills, power, people: Sociological understandings of the pharmaceutical industry", *Sociology*, c. 40, s. 297-314.

Busto, U. E., Bremner, K. E., Knight, K., terBrugge, K. ve Sellers, E. M. 2000, "Long-term benzodiazepine therapy does not result in brain abnormalities", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 20, no. 1, s. 2-6.

Butler, T. 1985, *Mental Health, Social Policy and the Law*, Macmillan, Londra.

Cade, J. F. J. 1949, "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement", *Med. J. Aust.*, c. 36, s. 349-52.

Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., Lems, E. B., van Haren, N. E., Schnack, H. G., van der Linden, J. A., Schothorst, P. F., van Engeland, H. ve Kahn, R. S. 2002, "Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 59, no. 11, s. 1002-10.

Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., Yatham, L. N., Behnke, K., Mehtonen, O. P., Montgomery, P., Ascher, J., Paska, W., Earl, N. ve DeVeaugh-Geiss, J. 2003, "A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder", *J. Clin. Psychiatry*, c. 64, no. 9, s. 1013-24.

California Eyalet Senatosu 1956, *California 1955/56 Senate Interim Committee on the Treatment of Mental Illness. First Partial Report*, California State Senate, Sacramento CA.

Calil, H. M., Zwicker, A. P. ve Klepacz, S. 1990, "The effects of lithium carbonate on healthy volunteers: mood stabilization?", *Biol. Psychiatry*, c. 27, no. 7, s. 711-22.

Carlsson, A. 1988, "The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia", *Neuropsychopharmacology*, c. 1, no. 3, s. 179-86.

Carone, B. J., Harrow, M. ve Westermeyer, J. F. 1991, "Posthospital course and outcome in schizophrenia", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 48, no. 3, s. 247-53.

Carpenter, W. T., Jr., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B. ve Breier, A. F. 1999, "Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia", *Am. J. Psychiatry*, c. 156, no. 2, s. 299-303.

Carpenter, W. T., Jr., Hanlon, T. E., Heinrichs, D. W., Summerfelt, A. T., Kirkpatrick, B., Levine, J. ve Buchanan, R. W. 1990, "Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results", *Am. J. Psychiatry*, c. 147, no. 9, s. 1138-48.

Casey, J. F., Bennett, I. F., Lindley, C. J., Hollister, L. E., Gordon, M. H. ve Springer, N. N. 1960a, "Drug therapy in schizophrenia. A controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital, and placebo", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 2, s. 210-20.

Casey, J. F., Lasky, J. J., Klett, C. J. ve Hollister, L. E. 1960b, "Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives. A comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine, and phenobarbital", *Am. J. Psychiatry*, c. 117, s. 97-105.

Castle, L., Aubert, R. E., Verbrugge, R. R., Khalid, M. ve Epstein, R. S. 2007, "Trends in medication treatment for ADHD", *J. Atten. Disord.*, c. 10, no. 4, s. 335-42.

Cavanagh, J., Smyth, R. ve Goodwin, G. M. 2004, "Relapse into mania or depression following lithium discontinuation: a 7-year follow-up", *Acta Psychiatr. Scand.*, c. 109, no. 2, s. 91-5.

Challoner, J. "Invisible psychosis; a survey of patients with psychosis managed by GPs without input from secondary care", 2006.

Chessin, M., Kramer, E. R. ve Scott, C. C. 1957, "Modifications of the pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, c. 119, no. 4, s. 453-60.

Chouinard, G. 1988, "The use of benzodiazepines in the treatment of manic-depressive illness", *J. Clin. Psychiatry*, c. 49, s. 15-20.

Chouinard, G. ve Jones, B. D. 1980, "Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics", *Am. J. Psychiatry*, c. 137, no. 1, s. 16-21.

Chouinard, G., Young, S. N. ve Annable, L. 1983, "Antimanic effect of clonazepam", *Biol. Psychiatry*, c. 18, no. 4, s. 451-66.

Cleare, A. 2005, "Unipolar depression", *Core Psychiatry*, haz. P. Wright, M. Phelan ve J. Stern, Elsevier Saunders, Edinburgh.

Cohen, D. 1997, "A critique of the use of neuroleptic drugs in psychiatry", *From Placebo to Panacea*, haz. S. Fisher ve R. P. Greenberg, John Wiley ve Sons, New York, s. 173-228.

Cohen, D. ve Jacobs, D. 2007, "Randomized controlled trials of antidepressants: clinically and scientifically irrelevant", *Debates in Neuroscience*, c. 1, s. 44-5.

Cohen, D., McGubbin, M., Collin, J. ve Perodeau, G. 2001, "Medications as social phenomena", *Health*, c. 5, s. 441-69.

Cohen, H. ve Cohen, D. 1993, "What may be gained from neuropsychological investigations of tardive dyskinesia?", *Brain Cogn.*, c. 23, no. 1, s. 1-7.

Coleman, E. A., Sackeim, H. A., Prudic, J., Devanand, D. P., McElhiney, M. C. ve Moody, B. J. 1996, "Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy", *Biol. Psychiatry*, c. 39, no. 5, s. 346-56.

Cook, L. 1958, "Reports of clinical drug investigations in psychiatry with special reference to methodologies", *Psychiatr. Res. Rep.*, c. 9, s. 1-4.

Cookson, J. 2005, "A brief history of psychiatry", *Core Psychiatry*, haz. P. Wright, J. Stern ve M. Phelan, Elsevier Saunders, Edinburgh, s. 1-12.

Coppen, A. 1967, "The biochemistry of affective disorders", *Br. J. Psychiatry*, c. 113, no. 504, s. 1237-64.

Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., Andreasen, N., Clayton, P. ve Hirschfeld, R. 1989, "Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period", *Psychol. Med.*, c. 19, no. 1, s. 129-41.

Coryell, W., Winokur, G., Solomon, D., Shea, T., Leon, A. ve Keller, M. 1997, "Lithium and recurrence in a long-term follow-up of bipolar affective disorder", *Psychol. Med.*, c. 27, no. 2, s. 281-9.

Costa, E., Garattini, S. ve Valzelli, L. 1960, "Interactions between reserpine, chlorpromazine, and imipramine", *Experientia*, c. 16, s. 461-3.

Costall, B. ve Naylor, R. J. 1976, "A comparison of the abilities of typical neuroleptic agents and of thioridazine, clozapine, sulpiride and metoclopramide to antagonise the hyperactivity induced by dopamine applied intracerebrally to areas of the extrapyramidal and mesolimbic systems", *Eur. J. Pharmacol.*, c. 40, no. 1, s. 9-19.

Crane, G. E. 1956, "Further studies on iproniazid phosphate; isonicotinil-isopropyl-hydrazine phosphate marsilid", *J. Nerv. Ment.Dis.*, c. 124, no. 3, s. 322-31.

Crane, G. E. 1957, "Iproniazid (marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases", *Psychiatr. Res. Rep. Am. Psychiatr. Assoc.*, c. 135, no. 8, s. 142-52.

Cross, A. J., Crow, T. J. ve Owen, F. 1981, "3H-Flupenthixol binding in postmortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D_2 receptors", *Psychopharmacology (Berl)*, c. 74, no. 2, s. 122-4.

Crow, T. J., Cross, A. J., Johnstone, E. C., Owen, F., Owens, D. G. ve Waddington, J. L. 1982, "Abnormal involuntary movements in schizophrenia: are they related to the disease process or its treatment? Are they associated with changes in dopamine receptors?", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 2, no. 5, s. 336-40.

Crow, T. J., MacMillan, J. F., Johnson, A. L. ve Johnstone, E. C. 1986, "A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment", *Br. J. Psychiatry,* c. 148, s. 120-7.

Cryan, J. F., Markou, A. ve Lucki, I. 2002, "Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future trends", *Trend Pharmacol. Sci.*, c. 23, s. 238-45.

Cundall, R. L., Brooks, P. W. ve Murray, L. G. 1972, "A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders", *Psychol. Med.*, c. 2, no. 3, s. 308-11.

D'Aquila, P. S., Panin, R ve Serra, G. 2004, "Long-term imipramine withdrawal induces a depressive-like behaviour in the forced swimming test", *Eur. J. Pharmacol.*, c. 492, no. 1, s. 61-3.

D'Aquila, P. S., Peana, A. T., Panin, F., Grixoni, C., Cossu, M. ve Serra, G. 2003, "Reversal of antidepressant-induced dopaminergic behavioural supersensitivity after long-term chronic imipramine withdrawal", *Eur. J. Pharmacol.*, c. 458, no. 1-2, s. 129-34.

Dally, P. 1967, *Chemotherapy of Psychiatric Disorders*, Logos Press, Londra.

Dally, P. J. ve Rohde, P. 1961, "Comparison of antidepressant drugs in depressive illnesses", *Lancet,* c. 1, s. 18-20.

Dao-Castellana, M. H., Paillere-Martinot, M. L., Hantraye, P., Attar-Levy, D., Remy, P., Crouzel, C., Artiges, E., Feline, A., Syrota, A. ve Martinot, J. L. 1997, "Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients", *Schizophr.Res.*, c. 23, no. 2, s. 167-74.

David, A. S., Malmberg, A., Brandt, L., Allebeck, P. ve Lewis, G. 1997, "IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study", *Psychol. Med.*, c. 27, no. 6, s. 1311-23.

Davies, D. L. ve Shepherd, M. 1955, "Reserpine in the treatment of anxious and depressed patients", *Lancet,* c. 269, no. 6881, s. 117-20.

Davis, J. M., Chen, N. ve Glick, I. D. 2003, "A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics", *Arch. Gen. Psychiatry,* c. 60, no. 6, s. 553-64.

Davis, J. M., Wang, Z. ve Janicak, P. G. 1993, "A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders", *Psychopharmacol. Bull.*, c. 29, no. 2, s. 175-81.

Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. ve Davidson, M. 1991, "Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization", *Am. J. Psychiatry,* c. 148, no. 11, s. 1474-86.

Dazzan, P., Morgan, K. D., Orr, K., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., Fearon, P., McGuire, P. K., Mallett, R. M., Jones, P. B., Leff, J. ve Murray, R. M. 2005, "Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study", *Neuropsychopharmacology,* c. 30, no. 4, s. 765-74.

DÇT Ortak Çalışma Grubu. 1999, "A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 56, no. 12, s. 1073-86.

Deegan, P. E. ve Drake, R. E. 2006, "Shared decision making and medication management in the recovery process", *Psychiatr. Serv.*, c. 57, no. 11, s. 1636-9.

DEHBÇY 2009, www.helpadhd.org/en/treatment/medical/WWWK3.

Delay, J. ve Buisson, J. F. 1958, "Psychic action of isoniazid in the treatment of depressive states", *J. Clin. Exp. Psychopathol.*, c. 19, no. 2, ek 1, s. 51-5.

Delay, J. ve Deniker, P. 1952, "38 cas de psychoses traites par la cure prolongee et continue de 4560 R.P.", *C. R. Congres Med. Alien. Neurol. France,* c. 50, s. 503-13.

Delgado, P. L., Miller, H. L., Salomon, R. M., Licinio, J., Krystal, J. H., Moreno, F. A., Heninger, G. R. ve Charney, D. S. 1999, "Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action", *Biol. Psychiatry,* c. 46, no. 2, s. 212-20.

Delini-Stula, A. ve Vassout, A. 1979, "Modulation of dopamine-mediated behavioural responses by antidepressants: effects of single and repeated treatment", *Eur. J. Pharmacol.,* c. 58, no. 4, s. 443-51.

DeLisi, L. E., Hoff, A. L., Schwartz, J. E., Shields, G. W., Halthore, S. N., Gupta, S. M., Henn, R A. ve Anand, A. K. 1991, "Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study", *Biol. Psychiatry,* c. 29, no. 2, s. 159-75.

Denber, H. C. B. 1959, "Side effects of phenothiazines", *Psychophartnacology Frontiers,* haz. N. S. Kline, Little, Brown, Boston, s. 61-2.

Deniker, P. 1960, "Experimental neurological syndromes and the new drug therapies in psychiatry", *Compr. Psychiatry,* c. 1, s. 92-102.

Deniker, P. 1970a, *Discoveries in Biological Psychiatry,* haz. F. Ayd ve B. Blackwell, JB Lippincott Company, Philadelphia.

Deniker, P. 1970b, "Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry", *Discoveries in Biological Psychiatry,* haz. F. Ayd ve B. Blackwell, JB Lippincott Company, Philadelphia, s. 155-64.

Deniker, P. ve Lemperiere, T. 1964, "Drug treatment of depression", *Depression: Proceedings of the Symposium held at Cambridge 22 to 26 September 1959*, Cambridge University Press, Cambridge, s. 214-34.

Deptula, D. ve Pomara, N. 1990, "Effects of antidepressants on human performance: a review", *J. Clin. Psychopharmacol.,* c. 10, no. 2, s. 105-11.

Devanand, D. P., Dwork, A. J., Hutchinson, E. R., Bolwig, T. G. ve Sackeim, H. A. 1994, "Does ECT alter brain structure?", *Am. J. Psychiatry,* c. 151, no. 7, s. 957-70.

Devanand, D. P., Sackeim, H. A., Decina, P. ve Prudic, J. 1988, "The development of mania and organic euphoria during ECT", *J. Clin. Psychiatry,* c. 49, no. 2, s. 69-71.

Dewa, C. S., Hoch, J. S., Lin, E., Paterson, M. ve Goering, P. 2003, "Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work", *Br. J. Psychiatry,* c. 183, s. 507-13.

Dexedrine reklamı 1960, "Dexedrine advertisement", *Am. J. Psychiatry,* c. 117, Şubat.

Dielenberg, R. A., Arnold, J. C. ve McGregor, I. S. 1999, "Low-dose midazolam attenuates predatory odor avoidance in rats", *Pharmacol. Biochem. Behav.,* c. 62, no. 2, s. 197-201.

Dilsaver, S. C., Greden, J. F. ve Snider, R. M. 1987, "Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology", *Int. Clin. Psychopharmacol.,* c. 2, no. 1, s. 1-19.

Dinan, T. G. haz., 2004, *Schizophrenia and Diabetes 2003: An Expert Consensus Meeting, Br. J. Psychiatry,* c. 184, ek 47.

Dolder, C. R. ve Jeste, D. V. 2003, "Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients", *Biol. Psychiatry,* c. 53, no. 12, s. 1142-5.

Double, D. 2006, "The biopsychological approach in psychiatry: the Meyerian legacy", *Critical Psychiatry: The Limits of Madness,* haz. D. Double, Palgrave Macmillan,

Basingstoke, s. 165-89.
Drevets, W. C., Frank, E., Price, J. C., Kupfer, D. J., Holt, D., Greer, P. J., Huang, Y., Gautier, C. ve Mathis, C. 1999, "PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression", *Biol. Psychiatry,* c. 46, no. 10, s. 1375-87.
Drinamyl reklamı 1960, "Drinamyl advertisement", *Am. J. Psychiatry,* c. 117, Mart, s. XIV.
Drinamyl reklamı 1962, "Drinamyl advertisement", *Br. Med. J.,* c. 1, 27 Ocak.
Dubicka, B., Hadley, S. ve Roberts, C. 2006, "Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis", *Br. J. Psychiatry,* c. 189, s. 393-8.
Dubovsky, S. L., Davies, R. ve Dubovsky, A. N. 2001, "Mood Disorders", *Textbook of Clinical Psychiatry,* haz. R. E. Hales ve S. C. Yudofsky, American Psychiatric Association, Washington.
Dubovsky, S. L., Davies, R. ve Dubovsky, A. N. 2002, "Mood Disorders", *Textbook of Clinical Psychiatry,* haz. R. E. Hales ve S. C. Yudofsky, American Psychiatric Association, Washington.
Dumont, G. J., de Visser, S. J., Cohen, A. E ve van Gerven, J. M. 2005, "Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects", *Br. J. Clin. Pharmacol.,* c. 59, no. 5, s. 495-510.
Dunner, D. L., Fleiss, J. L. ve Fieve, R. R. 1976, "Lithium carbonate prophylaxis failure", *Br. J. Psychiatry,* c. 129, s. 40-4.
Dunner, D. L., Murphy, D., Stallone, F. ve Fieve, R. R. 1979, "Episode frequency prior to lithium treatment in bipolar manic-depressive patients", *Compr. Psychiatry,* c. 20, no. 6, s. 511-5.
Dünya Sağlık Örgütü. İntihar oranları (her 100.000 kişide) cinsiyete göre, İrlanda, 1950-2002. www.who.int/entity/mental_health/media/irel.pdf. 2006.
Ebaugh, F. G. 1943, "A review of the drastic shock therapies in the treatment of the psychoses", *Ann.Int. Med.,* c. 18, s. 294-5.
Eberhard, J., Lindstrom, E. ve Levander, S. 2006, "Tardive dyskinesia and antipsychotics: a 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course", *Int. Clin. Psychopharmacol.,* c. 21, no. 1, s. 35-42.
Ehrhardt, H. 1966, "Present status of insulin coma and electric convulsive treatment in Germany", *Biological Treatment of Mental Illness,* haz. M. Rinkel, Farrar, Straus ve Giroux, New York.
Eichlseder, W. 1985, "Ten years of experience with 1,000 hyperactive children in a private practice", *Pediatrics,* c. 76, no. 2, s. 176-84.
Eli Lilly, www.lilly.com. 10.2.2006a.
Eli Lilly. Zyprexa web sitesi, www.zyprexa.com/bipolar/treating.asp.07.12.2006b.
Elkashef, A. M., Doudet, D., Bryant, T., Cohen, R. M., Li, S. H. ve Wyatt, R. J. 2000, "6-(18)F-DOPA PET study in patients with schizophrenia. Positron emission tomography", *Psychiatry Res.,* c. 100, no. 1, s. 1-11.
Elkes, J. ve Elkes, C. 1954, "Effects of chlorpromazine on the behaviour of chronically overactive psychotic patients", *Br. Med. J.,* c. ii, s. 560-5.
Elkin, I., Shea, M. T., Watkins, J. T., Imber, S. D., Sotsky, S. M., Collins, J. F., Glass, D. R., Pilkonis, P. A., Leber, W. R., Docherty, J. P., Fiester, S. J. ve Parloff, M. B. 1989, "National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments", *Arch. Gen. Psychiatry,* c. 46, no. 11, s. 971-82.
Elkins, I. J., McGue, M. ve Iacono, W. G. 2007, "Prospective effects of attention-defi-

cit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 64, no. 10, s. 1145-52.

Elvevag, B. ve Goldberg, T. E. 2000, "Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder", *Crit. Rev. Neurobiol.*, c. 14, no. 1, s. 1-21.

Emrich, H. M., Vogt, P. ve Herz, A. 1982, "Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, c. 398, s. 108-12.

Engelhardt, D. M., Margolis, R. A., Rudorfer, L. ve Paley, H. M. 1969, "Physician bias and the double-blind", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 20, no. 3, s. 315-20.

Engstrom, C., Astrom, M., Nordqvist-Karlsson, B., Adolfsson, R. ve Nylander, P. O. 1997, "Relationship between prophylactic effect of lithium therapy and family history of affective disorders", *Biol. Psychiatry*, c. 42, no. 6, s. 425-33.

Ernst, A. M. 1967, "Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats", *Psychopharmacologia*, c. 10, no. 4, s. 316-23.

Fabre, L. F. 1990, "Buspirone in the management of major depression: a placebo-controlled comparison", *J. Clin. Psychiatry*, c. 51, ek, s. 55-61.

Faedda, G. L., Tondo, L. ve Baldessarini, R. J. 2001, "Lithium discontinuation: uncovering latent bipolar disorder?", *Am. J. Psychiatry*, c. 158, no. 8, s. 1337-9.

Faedda, G. L., Tondo, L., Baldessarini, R. J., Suppes, T. ve Tohen, M. 1993, "Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 50, no. 6, s. 448-55.

Fagan, D., Scott, D. B., Mitchell, M. ve Tiplady, B. 1991, "Effects of remoxipride on measures of psychological performance in healthy volunteers", *Psychopharmacology (Berl)*, c. 105, no. 2, s. 225-9.

Fagerlund, B., Mackeprang, T., Gade, A. ve Glenthoj, B. Y. 2004, "Effects of low-dose risperidone and low-dose zuclopenthixol on cognitive functions in first-episode drug-naive schizophrenic patients", *CNS. Spectr.*, c. 9, no. 5, s. 364-74.

Farde, L., Wiesel, F. A., Hall, H., Halldin, C., Stone-Elander, S. ve Sedvall, G. 1987, "No D_2 receptor increase in PET study of schizophrenia", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 44, no. 7, s. 671-2.

Farde, L., Wiesel, F. A., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nordstrom, A. L., Hall, H. ve Sedvall, G. 1990, "D_2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [11C] raclopride", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 47, no. 3, s. 213-9.

Faurbye, A. 1968, "The role of amines in the etiology of schizophrenia", *Compr. Psychiatry*, c. 9, no. 2, s. 155-77.

Feighner, J. P., Aden, G. C., Fabre, L. F., Rickels, K. ve Smith, W. T. 1983, "Comparison of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of depression", *JAMA*, c. 249, no. 22, s. 3057-64.

Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K. C., Shapiro, S., Healy, D., Hebert, P. ve Hutton, B. 2005, "Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials", *Br. Med. J.*, c. 330, no. 7488, s. 396.

Feyerabend, P. 1975, *Against Method: Outline of an Anarchistic Theory of Knowledge*, Verso, Londra; Türkçesi: *Yönteme Karşı*, çev. Ertuğrul Başer, İstanbul: Ayrıntı, 1999.

Fink, M. 1979, *Convulsive Therapy: Theory and Practice*, Raven Press, New York.

Fink, M. ve Karliner, W. Primary sources: insulin coma therapy. PBS American Experience, www.pbs.org/wgbh/amex/nash/filmmore/ps_ict.html, giriş tarihi 13.03.2007.

Finlay, J. M. ve Zigmond, M. J. 1997, "The effects of stress on central dopaminergic ne-

urons: possible clinical implications", *Neurochem.Res.*, c. 22, no. 11, s. 1387-94.
Fisher, S. ve Greenberg, R. P. 1993, "How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs?", *J. Nerv. Ment. Dis.*, c. 181, no. 6, s. 345-50.
Flugel, F. 1956, "Therapeutique par medication neuroleptique obtenue en realisant systematiquement des etats parkinsoniformes", *Colloque international sur la chlorpromazine et les medicaments neuroleptiques en therapeutique psychiatrique, Paris, 20, 21, 22 Octobre 1955*, G. Douin ve Cie, Paris, s. 790-2.
Flugel, F. 1959, "Neuroleptic treatment in schizophrenia", *Psychopharmacology Frontiers*, haz. N. S. Kline, Little, Brown & Co., Boston, s. 45-7.
Flugel, F. 1966, "Pharmacotherapy of endogenous psychoses", *Biological Treatment of Mental Illness*, haz. M. Rinkel, L. C. Page & Co., New York, s. 492-6.
Foucault, M. 1965, *Madness and Civilisation*, Tavistock, Londra; Türkçesi: *Deliliğin Tarihi*, çev. Mehmet Ali Kılıçbay, İstanbul: İmge, 1995.
Foucault, M. 2006, *Psychiatric power. Lectures at the College de France 1973-1974*, Palgrave Macmillan, Basingstoke, Hampshire, İngiltere.
Frank, L. R. 1978, *The History of Shock Treatment*, yazarın kendi yayını, San Francisco.
Frankenhaeuser, M., Lundberg, U., Rauste, v. W., von Wright, J. ve Sedvall, G. 1986, "Urinary monoamine metabolites as indices of mental stress in healthy males and females", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, c. 24, no. 6, s. 1521-5.
Franks, M. A., Macritchie, K. A. N. ve Young, A. H. 2005, "The consequences of suddenly stopping psychotropic medication in bipolar disorder", *Bipolar.Disord.*, c. 4, no. 1, s. 11-7.
Frazer, A. ve Mendels, J. 1977, "Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission?", *Am. J. Psychiatry*, c. 134, no. 9, s. 1040-2.
Freeman, T. W., Clothier, J. L., Pazzaglia, P., Lesem, M. D. ve Swann, A. C. 1992, "A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania", *Am. J. Psychiatry*, c. 149, no. 1, s. 108-11.
Freemantle, N., Anderson, I. M. ve Young, P. 2000, "Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis", *Br. J. Psychiatry*, c. 177, s. 292-302.
Furlan, P. M., Kalian, M. J., Have, T. T., Lucki, I. ve Katz, I. 2004, "SSRIs do not cause affective blunting in healthy elderly volunteers", *Am. J.Geriatr. Psychiatry*, c. 12, no. 3, s. 323-30.
Gaddum, J. H. ve Kwiatkowski, H. 1938, "The action of ephedrine", *J. Physiol*, c. 94, no. 1, s. 87-100.
Gao, W. M., Wang, B. ve Zhou, X. Y. 1999, "Effects of prenatal low-dose beta radiation from tritiated water on learning and memory in rats and their possible mechanisms", *Radiat.Res.*, c. 152, no. 3, s. 265-72.
Garattini, S., Giachetti, A., Jori, A., Pieri, L. ve Valzelli, L. 1962, "Effect of imipramine, amitriptyline and their monomethyl derivatives on reserpine activity", *J. Pharm. Pharmacol.*, c. 14, s. 509-14.
Garfinkel, P. E., Stancer, H. C. ve Persad, E. 1980, "A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania", *J. Affect. Disord.*, c. 2, no. 4, s. 279-88.
Garland, E. J. ve Baerg, E. A. 2001, "A motivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents", *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, c. 11, no. 2, s. 181-6.
Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P. ve Bebbington, P. 2000, "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta- regression

analysis", *Br. Med. J.*, c. 321, no. 7273, s. 1371-6.
Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K. ve Goodwin, G. M. 2004, "Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials", *Am. J. Psychiatry*, c. 161, no. 2, s. 217-22.
Gelder, M., Mayou, R. ve Cowen, P. 2001, *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*, 4. basım, Oxford University Press, Oxford.
Gelman, S. 1999, *Medicating Schizophrenia: A History*, Rutgers University Press, New Brunswick, NJ.
Gemperle, A. Y., McAllister, K. H. ve Olpe, H. R. 2003, "Differential effects of iloperidone, clozapine, and haloperidol on working memory of rats in the delayed nonmatching-to-position paradigm", *Psychopharmacology (Berl)*, c. 169, no. 3-4, s. 354-64.
Gerber, P. E. ve Lynd, L. D. 1998, "Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders", *Ann. Pharmacother.*, c. 32, no. 6, s. 692-8.
Gerlach, J. ve Larsen, E. B. 1999, "Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment", *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, c. 395, s. 113-7.
Gershon, S. ve Yuwiler, A. 1960, "Lithium ion: a specific psychopharmacological approach to the treatment of mania", *J. Neuropsychiatry* c. 1, s. 229-41.
Gharabawi, G. M., Bossie, C. A., Zhu, Y., Mao, L. ve Lasser, R. A. 2005, "An assessment of emergent tardive dyskinesia and existing dyskinesia in patients receiving long-acting, injectable risperidone: results from a long-term study", *Schizophr.Res.*, c. 77, no. 2-3, s. 129-39.
Gilbert, P. L., Harris, M. J., McAdams, L. A. ve Jeste, D. V. 1995, "Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 52, no. 3, s. 173-88.
Glowinski, J. ve Axelrod, J. 1964, "Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds", *Nature*, c. 204, s. 1318-9.
Goldberg, D., Privett, M., Ustun, B., Simon, G. ve Linden, M. 1998, "The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities", *Br. J.Gen. Pract.*, c. 48, no. 437, s. 1840-4.
Goldenberg, M. J. 2006, "On evidence and evidence-based medicine: lessons from the philosophy of science", *Soc. Sci. Med.*, c. 62, no. 11, s. 2621-32.
Goldman, D. 1966, "Critical contrasts in psychopharmacology", *Biological Treatment of Mental Illness*, haz. M. Rinkel, L. C. Page, New York, s. 524-33.
Gony, M., Lapeyre-Mestre, M. ve Montastruc, J. L. 2003, "Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs: a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs", *Clin. Neuropharmacol.*, c. 26, no. 3, s. 142-5.
Goodwin, E K. ve Bunney, W. E., Jr. 1971, "Depressions following reserpine: a reevaluation", *Semin. Psychiatry*, c. 3, no. 4, s. 435-48.
Goodwin, G. M. 1994, "Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder", *Br. J. Psychiatry*, c. 164, no. 2, s. 149-52.
Gottlieb, S. 2002, "A fifth of Americans contact their doctor as a result of drug advertising", *Br. Med. J. News*, c. 325, no. 19 Ekim, s. 854.
Grahame-Smith, D. G. ve Aronson, J. K. 1992, *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, Oxford University Press, Oxford.
Greenberg, R. P. ve Fisher, S. 1989, "Examining antidepressant effectiveness: Findings,

ambiguities and some vexing puzzles", *The Limits of Biological Treatments for Psychological Distress,* haz. S. Fisher ve R. P. Greenberg, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, s. 1-38.

Greenblatt, M., Levinson, D. J. ve Shapiro, A. K. 1959, "Placebo effect, social milieu, and the evaluation of psychiatric therapies", *J. Chronic.Dis.*, c. 9, no. 4, s. 327-33.

Greil, W., Kleindienst, N., Erazo, N. ve Muller-Oerlinghausen, B. 1998, "Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 18, no. 6, s. 455-60.

Grob, G. 1983, *The Inner World of American Psychiatry 1890-1940*, Rutgers University Press, New Brunswick.

Grob, G. 1994, *The Mad among Us*, The Free Press, New York.

Gronfein, W. 1985, "Psychotropic drugs and the origins of deinstitutionalisation", *Social Problems*, c. 32, s. 437-54.

Gross, G. ve Schumann, H. J. 1982, "Effect of long term treatment with atypical neuroleptic drugs on beta adrenoceptor binding in rat cerebral cortex and myocardium", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, c. 321, no. 4, s. 271-5.

Gualtieri, C. T., Ondrusek, M. G. ve Finley, C. 1985, "Attention deficit disorders in adults", *Clin. Neuropharmacol*, c. 8, no. 4, s. 343-56.

Gunnell, D. ve Ashby, D. 2004, "Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm", *Br. Med. J.*, c. 329, no. 7456, s. 34-8.

Gunnell, D., Saperia, J. ve Ashby, D. 2005, "Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review", *Br. Med. J.*, c. 330, no. 7488, s. 385.

Gur, R. E., Cowell, P., Turetsky, B. I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W. ve Gur, R. C. 1998, "A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 55, no. 2, s. 145-52.

Hall, W. D., Mant, A., Mitchell, P. B., Rendle, V. A., Hickie, I. B. ve McManus, P. 2003, "Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis", *Br. Med. J.*, c. 326, no. 7397, s. 1008.

Hamilton, M. 1960, "A rating scale for depression", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* c. 23, s. 56-62.

Hankoff, L. D., Rudorfer, L. ve Paley, H. M. 1962, "A reference study of ataraxics. A two-week double blind outpatient evaluation", *J. New Drugs,* c. 2, s. 173-8.

Hannigan, B. ve Allen, D. 2006, "Complexity and change in the United Kingdom's system of mental health care", *Soc. Theory Health,* c. 4, s. 244-63.

Hare, E. H. 1965, "Treatment in depressive illness", *Br. Med. J.*, c. 1, no. 5442, s. 1125-6.

Hare, E. H., McCance, C. ve McCormick, W. O. 1964, "Imipramine and 'drinamyl' in depressive illness: a comparative trial", *Br. Med. J.*, c. 1, no. 5386, s. 818-20.

Harmer, C. J., Hill, S. A., Taylor, M. J., Cowen, P. J. ve Goodwin, G. M. 2003, "Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity", *Am. J. Psychiatry,* c. 160, no. 5, s. 990-2.

Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J. ve Goodwin, G. M. 2004, "Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition", *Am. J. Psychiatry,* c. 161, no. 7, s. 1256-63.

Haro, J. M., Edgell, E. T., Novick, D., Alonso, J., Kennedy, L., Jones, P. B., Ratcliffe, M. ve Breier, A. 2005, "Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study", *Acta Psychiatr. Scand.*, c. Ill, no. 3, s. 220-31.

Harrington, M., Lelliott, P., Paton, C., Okacha, C., Duffett, R. ve Sensky, T. 2002, "The results of a multicentre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for inpatients in the United Kingdom", *Psychiatr. Bull.*, c. 26, s. 414-8.

Harris, M., Chandran, S., Chakraborty, N. ve Healy, D. 2003, "Mood-stabilizers: the archaeology of the concept", *Bipolar. Disord.*, c. 5, no. 6, s. 446-52.

Harris, M., Chandran, S., Chakraborty, N. ve Healy, D. 2005, "The impact of mood stabilizers on bipolar disorder: the 1890s and 1990s compared", *Hist. Psychiatry,* c. 16, s. 423-34.

Harrow, M., Grossman, L. S., Jobe, T. H. ve Herbener, E. S. 2005, "Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study", *Schizophr. Bull.*, c. 31, no. 3, s. 723-34.

Hartigan, G. P. 1963, "The use of lithium salts in affective disorders", *Br. J. Psychiatry,* c. 109, s. 810-4.

Hartong, E. G., Moleman, P., Hoogduin, C. A., Broekman, T. G. ve Nolen, W. A. 2003, "Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients", *J. Clin. Psychiatry,* c. 64, no. 2, s. 144-51.

Harvey, P. D., Rabinowitz, J., Eerdekens, M. ve Davidson, M. 2005, "Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial", *Am. J. Psychiatry,* c. 162, no. 10, s. 1888-95.

Harwood, A. J. ve Agam, G. 2003, "Search for a common mechanism of mood stabilizers", *Biochem. Pharmacol.*, c. 66, no. 2, s. 179-89.

Healy, D. 1996, *The Psychopharmacologists*, Söyleşiler: David Healy. c. 1. Chapman and Hall, Londra.

Healy, D. 1997, *The Antidepressant Era*, Harvard University Press, New York.

Healy, D. 2002, *The Creation of Psychopharmacology*, Harvard University Press, Cambridge, MA.

Healy, D. 2004, "Shaping the intimate: influences on the experience of everyday nerves", *Soc. Stud. Sci.*, c. 34, no. 2, s. 219-45.

Healy, D. 2006, "The latest mania: selling bipolar disorder", *PLoS. Med.*, c. 3, no. 4, s. el85.

Healy, D. ve Farquhar, G. 1998, "Immediate effects of droperidol", *Hum. Psychopharmacol.*, c. 13, s. 113-20.

Healy, D., Herxheimer, A. ve Menkes, D. B. 2006, "Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law", *PLoS. Med.*, c. 3, no. 9, s. e372.

Healy, D. ve Whitaker, C. 2003, "Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums", *J. Psychiatry Neurosci.*, c. 28, no. 5, s. 331-7.

Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Waternaux, C. ve Oepen, G. 1994, "One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature", *Am. J. Psychiatry,* c. 151, no. 10, s. 1409-16.

Hekimian, L. J. ve Friedhoff, A. J. 1967, "A controlled study of placebo, chlor-diazepoxide and chlorpromazine with thirty male schizophrenic patients", *Dis. Nerv. Syst.*, c. 28, no. 10, s. 675-8.

Hemphill, R. E. ve Reiss, M. 1945, "Serum gonadotrophin and testis biopsy in the treatment of schizophrenia", *J. Ment. Sci.*, c. 91, s. 1-7.

Henderson, D. ve Gillespie, R. D. 1927, *Henderson and Gillespie's Textbook of Psychi-*

atry, 1. basım, Oxford University Press, Oxford.
Henderson, D. ve Gillespie, R. D. 1944, *Henderson and Gillespie's Textbook of Psychiatry,* 6. basım, Oxford University Press, Oxford.
Henderson, D. ve Gillespie, R. D. 1962, *Henderson and Gillespie's Textbook of Psychiatry,* 9. basım, Oxford, Oxford University Press.
Heninger, G., Dimascio, A. ve Klerman, G. L. 1965, "Personality factors in variability of response to phenothiazines", *Am. J. Psychiatry,* c. 121, s. 1091-4.
Heres, S., Davis, J., Maino, K., Jetzinger, E., Kissling, W. ve Leucht, S. 2006, "Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and queti-apine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics", *Am. J. Psychiatry,* c. 163, no. 2, s. 185-94.
Herman, Z. S. 1970, "The effects of noradrenaline on rat's behaviour", *Psychopharmacologia,* c. 16, no. 5, s. 369-74.
Herrmann, W. M. ve McDonald, R. J. 1978, "A multidimensional test approach for the description of the CNS activity of drugs in human pharmacology", *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.,* c. 11, no. 6, s. 247-65.
Hess, E. J., Bracha, H. S., Kleinman, J. E. ve Creese, I. 1987, "Dopamine receptor subtype imbalance in schizophrenia", *Life Sci.,* c. 40, no. 15, s. 1487-97.
Heydorn, W., Frazer, A. ve Mendels, J. 1980, "Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission? An update", *Am. J. Psychiatry,* c. 137, no. 1, s. 113-4.
Hietala, J., Syvalahti, E., Vuorio, K., Rakkolainen, V., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Kuoppamaki, M., Kirvela, O., Ruotsalainen, U. ve Salokangas, R. K. R. 1995, "Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients", *Lancet,* c. 346, no. 8983, s. 1130-1.
Hill, S. K., Beers, S. R., Kmiec, J. A., Keshavan, M. S. ve Sweeney, J. A. 2004, "Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia", *Schizophr.Res.,* c. 68, no. 2-3, s. 127-36.
Himmich, H. E. 1958, "Prospects in psychopharmacology", *The New Chemotherapy in Mental Illness,* haz. H. L. Gordon, Peter Owen, Londra.
Hindmarch, I., Kimber, S. ve Cockle, S. M. 2000, "Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance", *Int. Clin. Psychopharmacol.,* c. 15, no. 6, s. 305-18.
Hoch, P. H., Lesse, S. ve Malitz, S. 1956, "A two-year evaluation of chlorpromazine in clinical research and practice", *Am. J. Psychiatry,* c. 113, no. 6, s. 540-5.
Hogarty, G. E. ve Ulrich, R. F. 1998, "The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment", *J. Psychiatr. Res.,* c. 32, no. 3-4, s. 243-50.
Hollister, L. E. 1992, "Neuroleptic dysphoria: so what's new?", *Biol. Psychiatry,* c. 31, no. 5, s. 531-2.
Hollister, L. E., Overall, J. E., Johnson, M., Pennington, V., Katz, G. ve Shelton, J. 1964, "Controlled comparison of amitriptyline, imipramine and placebo in hospitalized depressed patients", *J. Nerv. Ment. Dis.,* c. 139, s. 370-5.
Hollister, L. E., Overall, J. E., Shelton, J., Pennington, V., Kimbell, I. ve Johnson, M. 1967, "Drug therapy of depression. Amitriptyline, perphenazine, and their combination in different syndromes", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 17, no. 4, s. 486-93.
Honig, A., Arts, B. M., Ponds, R. W. ve Riedel, W. J. 1999, "Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice", *Int. Clin. Psychopharmacol.,* c. 14, no. 3, s. 167-71.
Hsieh, M. T. 1982, "The involvement of monoaminergic and GABAergic systems in lo-

comotor inhibition produced by clobazam and diazepam in rats", *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, c. 20, no. 5, s. 227-35.

Hughes, R. N. 1972, "Methylphenidate induced inhibition of exploratory behaviour in rats", *Life Sci. I.*, c. 11, no. 4, s. 161-7.

Hughes, R. N. ve Greig, A. M. 1976, "Effects of caffeine, methamphetamine and methylphenidate on reactions to novelty and activity in rats", *Neuropharmacology*, c. 15, no. 11, s. 673-6.

Hundley, K. "Fewer potent pills go to youngest patients", *St Petersburg Times*, 27.3.2009, St. Petersburg, Florida.

Hutton, I. E. 1940, *Mental Disorders in Modern Life: An Outline of Hopeful Treatment*, William Heinman (Medical Books), Londra.

Huttunen, M. 1995, "The evolution of the serotonin-dopamine antagonist concept", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 15, no. 1, ek 1, s. 4S-10S.

Hyman, S. E. ve Nestler, E. J. 1996, "Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action", *Am. J. Psychiatry*, c. 153, no. 2, s. 151-62.

Hyman, S. E. ve Nestler, E. J. 1997, "Drs Hyman and Nestler reply", *Am. J. Psychiatry*, c. 154, s. 440-1.

Imlah, N. W. 1985, "An evaluation of alprazolam in the treatment of reactive or neurotic (secondary) depression", *Br. J. Psychiatry*, c. 146, s. 515-9.

Ingelby, D. 1982, "The social construction of mental illness", *The Problem of Medical Knowledge*, haz. P. Wright ve A. Treacher, Edinburgh University Press, Edinburgh, s. 123-43.

İngiliz Tabipler Birliği ve Büyük Britanya Farmakoloji Derneği 1963, *British National Formulary*, British Medical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain, Londra.

Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R. ve Bertelsen, A. 1992, "Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study", *Psychol. Med. Monogr Suppl.*, c. 20, s. 1-97.

Jackson, G. E. 2005, *Rethinking Psychiatric Drugs*, AuthorHouse, Bloomington, Indiana.

Jacobsen, E. 1964, "The theoretical basis of the chemotherapy of depression", *Depression: Proceedings of the Symposium Held at Cambridge 22 to 26 September 1959*, Cambridge University Press, Cambridge, s. 208-13.

Jacyna, L. S. 1982, "Somatic theories of mind and the interests of medicine in Britain 1850-1879", *Medical History*, c. 16, s. 233-58.

Jenner, F. A. Alec Jenner ile söyleşi. 06.05.1997a.

Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Vitiello, B., Abikoff, H. B., Greenhill, L. L., Hechtman, L., Hinshaw, S. P., Pelham, W. E., Wells, K. C., Conners, C. K., Elliott, G. R., Epstein, J. N., Hoza, B., March, J. S., Molina, B. S., Newcorn, J. H., Severe J. B., Wigal, T., Gibbons, R. D. ve Hur, K. 2007, "3-year follow-up of the NIMH MTA study", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, c. 46, no. 8, s. 989-1002.

Jessner, L. ve Ryan, V. G. 1943, *Shock Treatment in Psychiatry*, William Heinman, Londra.

Jeste, D. V., Caligiuri, M. P., Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Lacro, J. P., Harris, M. J., Bailey, A., Fell, R. L. ve McAdams, L. A. 1995, "Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients", *Arch. Gen. Psychiatry*, c. 52, no. 9, s. 756-65.

Jick, H., Kaye, J. A. ve Jick, S. S. 2004, "Antidepressants and the risk of suicidal beha-

viors", *JAMA*, c. 292, no. 3, s. 338-43.
Jick, S. S., Dean, A. D. ve Jick, H. 1995, "Antidepressants and suicide", *Br. Med. J.*, c. 310, no. 6974, s. 215-8.
Johnson, F. N. 1984, *The History of Lithium Therapy*, Macmillan, Londra.
Johnson, R. E. ve McFarland, B. H. 1996, "Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization", *Am. J. Psychiatry*, c. 153, no. 8, s. 993-1000.
Johnstone, E. C., Crow, T, J., Frith, C. D., Carney, M. W. ve Price, J. S. 1978, "Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia", *Lancet*, c. 1, no. 8069, s. 848-51.
Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D. ve Owens, D. G. 1988, "The Northwick Park 'functional' psychosis study: diagnosis and treatment response", *Lancet*, c. 2, no. 8603, s. 119-25.
Johnstone, E. C., Deakin, J. F., Lawler, P., Frith, C. D., Stevens, M., McPherson, K. ve Crow, T. J. 1980, "The Northwick Park electroconvulsive therapy trial", *Lancet*, c. 2, no. 8208-9, s. 1317-20.
Johnstone, E. C., MacMillan, J. F., Frith, C. D., Benn, D. K. ve Crow, T. J. 1990, "Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes", *Br. J. Psychiatry*, c. 157, s. 182-9.
Johnstone, L. 2003, "A shocking treatment", *The Psychologist*, c. 16, Mayıs, s. 236-9.
Jones, P. B., Barnes, T. R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., Murray, R. M., Markwick, A. ve Lewis, S. W. 2006, "Randomized controlled trial of the effect on quality of Life of second– vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (Cutlass 1)", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 63, no. 10, s. 1079-87.
Joseph, J. 2003, *The Gene Illusion: Genetic Research in Psychiatry and Psychology under the Microscope*, PCCS Books, Ross-on-Wye, Herefordshire.
Joukamaa, M., Heliovaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R. ve Lehtinen, V. 2006, "Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality", *Br. J. Psychiatry*, c. 188, s. 122-7.
Joyce, P. R. ve Paykel, E. S. 1989, "Predictors of drug response in depression", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 46, no. 1, s. 89-99.
Judd, L. L., Hubbard, B., Janowsky, D. S., Huey, L. Y. ve Attewell, P. A. 1977a, "The effect of lithium carbonate on affect, mood, and personality of normal subjects", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 34, no. 3, s. 346-51.
Judd, L. L., Hubbard, B., Janowsky, D. S., Huey, L. Y. ve Takahashi, K. I. 1977b, "The effect of lithium carbonate on the cognitive functions of normal subjects", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 34, no. 3, s. 355-7.
Judge, R., Parry, M. G., Quail, D. ve Jacobson, J. G. 2002, "Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, c. 17, no. 5, s. 217-25.
Kalinowsky, L. ve Hoch, P. 1950, *Shock Treatments and Other Somatic Procedures in Psychiatry*, Grune ve Stratton, New York.
Kalinowsky, L. ve Worthing, H. J. 1943, "Results with electric convulsive therapy in 200 cases of schizophrenia", *Psychiatr.Quarterly*, c. 17, s. 144-53.
Kalite Teminat Projesi 1983, "A treatment outline for depressive disorders. The Quality Assurance Project", *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, c. 17, no. 2, s. 129-46.
Kane, J. M., Honigfeld, G., Singer, J. ve Meltzer, H. 1988, "Clozapine in treatment-resistant schizophrenics", *Psychopharmacol. Bull.*, c. 24, no. 1, s. 62-7.
Kane, J. M., Quitkin, F. M., Rifkin, A., Ramos-Lorenzi, J. R., Nayak, D. D. ve Howard,

A. 1982, "Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 39, no. 9, s. 1065-9.

Kaptchuk, T. J. 2001, "The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf?", *J. Clin. Epidemiol.,* c. 54, no. 6, s. 541-9.

Kapur, S. 2003, "Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia", *Am. J. Psychiatry,* c. 160, no. 1, s. 13-23.

Kasper, S., Anghelescu, I. G., Szegedi, A., Dienel, A. ve Kieser, M. 2006, "Superior efficacy of St John's wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]", *BMC. Med.,* c. 4, s. 14.

Kasper, S. ve Resinger, E. 2003, "Cognitive effects and antipsychotic treatment", *Psychoneuroendocrinology,* c. 28, ek 1, s. 27-38.

Kawai, N., Yamakawa, Y., Baba, A., Nemoto, K., Tachikawa, H., Hori, T., Asada, T. ve Iidaka, T. 2006, "High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: the effect of dose-reduction", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,* c. 30, no. 6, s. 1009-14.

Keefe, R. S., Seidman, L. J., Christensen, B. K., Hamer, R. M., Sharma, T., Sitskoorn, M. M., Rock, S. L., Woolson, S., Tohen, M., Tollefson, G. D., Sanger, T. M. ve Lieberman, J. A. 2006, "Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis", *Biol. Psychiatry,* c. 59, no. 2, s. 97-105.

Keller, M., Montgomery, S., Ball, W., Morrison, M., Snavely, D., Liu, G., Hargreaves, R., Hietala, J., Lines, C., Beebe, K. ve Reines, S. 2006, "Lack of efficacy of the substance p (neurokinin 1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder", *Biol. Psychiatry,* c. 59, no. 3, s. 216-23.

Kelly, R. E., Jr., Cohen, L. J., Semple, R. J., Bialer, R, Lau, A., Bodenheimer, A., Neustadter, E., Barenboim, A. ve Galynker, I. I. 2006, "Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research", *Psychol. Med.,* c. 36, no. 11, s. 1647-56.

Kennedy, A. 1937, "Convulsion therapy in schizophrenia", *J. Ment. Sci.,* c. 83, s. 609-29.

Kennedy, J. 1963, *Message from the President of the US Relative to Mental Illness and Mental Retardation,* 88-1 Meclis, Belge No 58.

Kessler, R. C., Coccaro, E. R, Fava, M., Jaeger, S., Jin, R. ve Walters, E. 2006, "The prevalence and correlates of DSM-IV intermittent explosive disorder in the National Comorbidity Survey Replication", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 63, no. 6, s. 669-78.

Kety, S. S. 1972, "Toward hypotheses for a biochemical component in the vulnerability to schizophrenia", *Semin. Psychiatry,* c. 4, no. 3, s. 233-8.

Khan, A., Khan, S., Kolts, R. ve Brown, W. A. 2003, "Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports", *Am. J. Psychiatry,* c. 160, no. 4, s. 790-2.

Khan, A., Khan, S. R., Leventhal, R. M. ve Brown, W. A. 2001, "Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration database", *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* c. 4, no. 2, s. 113-8.

Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S. R. ve Brown, W. A. 2002, "Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database", *J. Clin. Psychopharmacol.,* c. 22, no. 1, s. 40-5.

Khan, A., Warner, H. A. ve Brown, W. A. 2000, "Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 57, no. 4, s. 311-7.

Khan, A. U. "How do psychotropic drugs really work?" *Psychiatric Times* 16 [10]. 1999, s. 1-12.

King, D. J. 1990, "The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function", *Br. J. Psychiatry,* c. 157, s. 799-811.

King, D. J. 1994, "Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics", *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.,* c. 380, s. 53-8.

King, D. J., Burke, M. ve Lucas, R. A. 1995, "Antipsychotic drug-induced dysphoria", *Br. J. Psychiatry,* c. 167, no. 4, s. 480-2.

Kirsch, I., Deacon, B. J., Moore, T. J. ve Scoboria, A. 2007, "Initial severity and antidepressant benefits: a pooled analysis of data submitted to the FDA", *PLoS. Med.,* baskıda.

Kirsch, I., Moore, T. J., Scoboria, A. ve Nicholls, S. S. 2002, "The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration", *Prev. Treat.,* c. 5, www.content.apa.org/journals/ pre/5/1/23.

Klawans, H. L., Jr., Goetz, C. ve Westheimer, R. 1972, "Pathophysiology of schizophrenia and the striatum", *Dis. Nerv. Syst.,* c. 33, no. 11, s. 711-9.

Klawans, H. L., Jr. ve Rubovits, R. 1972, "An experimental model of tardive dyskinesia", *J. Neural Transm.,* c. 33, no. 3, s. 235-46.

Klimek, V. ve Maj, J. 1989, "Repeated administration of antidepressants enhances agonist affinity for mesolimbic D_2-receptors", *J. Pharm. Pharmacol.,* c. 41, no. 8, s. 555-8.

Kline, N. S. 1970, "Monoamine oxidase inhibitors: an unfinished picaresque tale", *Discoveries in Biological Psychiatry,* haz. F. Ayd ve B. Blackwell, JB Lippincott Company, Philadelphia, s. 194-204.

Kocsis, J. H., Croughan, J. L., Katz, M. M., Butler, T. P., Secunda, S., Bowden, C. L. ve Davis, J. M. 1990, "Response to treatment with antidepressants of patients with severe or moderate nonpsychotic depression and of patients with psychotic depression", *Am. J. Psychiatry,* c. 147, no. 5, s. 621-4.

Kocsis, J. H., Shaw, E. D., Stokes, P. E., Wilner, P., Elliot, A. S., Sikes, C., Myers, B., Manevitz, A. ve Parides, M. 1993, "Neuropsychologic effects of lithium discontinuation", *J. Clin. Psychopharmacol.,* c. 13, no. 4, s. 268-75.

Koerner, B. "Disorders made to order", *Mother Jones,* 27 [Temmuz/Ağustos] 2002, s. 58-63.

Koesters, M., Becker, T., Kilian, R., Fegert, J. M. ve Weinmann, S. 2008, "Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder", *J. Psychopharmacol.* 18 Haziran 2008'de doi:10.1177/0269881108092338 olarak yayımlanmıştır.

Kooij, J. J., Buitelaar, J. K., van den Oord, E. J., Furer, J. W., Rijnders, C. A. ve Hodiamont, P. P. 2005, "Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults", *Psychol. Med.,* c. 35, no. 6, s. 817-27.

Koran, L. M., Chuong, H. W., Bullock, K. D. ve Smith, S. C. 2003, "Citalopram for compulsive shopping disorder: an open-label study followed by double-blind discontinuation", *J. Clin. Psychiatry,* c. 64, no. 7, s. 793-8.

Kornhuber, J., Riederer, P., Reynolds, G. P., Beckmann, H., Jellinger, K. ve Gabriel, E. 1989, "3H-spiperone binding sites in post-mortem brains from schizophrenic patients: relationship to neuroleptic drug treatment, abnormal movements, and positive

symptoms", *J. Neural Transm.*, c. 75, no. 1, s. 1-10.
Kraliyet Komisyonu. 1926, *Report of the Royal Commission on Lunacy and Mental Disorders*, Stationery Office, Londra, Cmd. 2700.
Kraliyet Komisyonu. 1957, *Royal Commission on the Law Relating to Mental Illness and Mental Deficiency 1954-1957*, HMSO, Londra.
Kraliyet Psikiyatristler Birliği. "Mental health and growing up", 2004.
Kraliyet Psikiyatristler Birliği. Depression, www.rcpsych.ac.uk/mentalhealth Information/mentalhealthproblems/depression/depression.aspx.22.12.2006.
Kraliyet Psikiyatristler Birliği. Antidepressants. 2007. Londra, Royal College of Psychiatrists.
Kropf, D. ve Muller-Oerlinghausen, B. 1979, "Changes in learning, memory, and mood during lithium treatment. Approach to a research strategy", *Acta Psychiatr. Scand.*, c. 59, no. 1, s. 97-124.
Kuhn, R. 1958, "The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride)", *Am. J. Psychiatry*, c. 115, no. 5, s. 459-64.
Kuhn, R. 1970, "The imipramine story", *Discoveries in Biological Psychiatry*, haz. F. Ayd ve B. Blackwell, JB Lippincott Company, Philadelphia, s. 205-17.
Lacasse, J. R. ve Leo, J. 2005, "Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature", *PLoS. Med.*, c. 2, no. 12, s. e392.
Lader, M. 1994, "Neuroleptic-induced deficit syndrome. Historical introduction", *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, c. 380, s. 6-7.
Lader, M., Melhuish, A., Frcka, G., Fredricson, O. K. ve Christensen, V. 1986, "The effects of citalopram in single and repeated doses and with alcohol on physiological and psychological measures in healthy subjects", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, c. 31, no. 2, s. 183-90.
Lader, M. H., Ron, M. ve Petursson, H. 1984, "Computed axial brain tomography in long-term benzodiazepine users", *Psychol. Med.*, c. 14, no. 1, s. 203-6.
Lahti, R. A. ve Maickel, R. P. 1971, "The tricyclic antidepressants-inhibition of norepinephrine uptake as related to potentiation of norepinephrine and clinical efficacy", *Biochemical Pharmacology*, c. 20, s. 482-6.
Laing, R. D. 1965, *The Divided Self*, Pelican Books, Harmondsworth; Türkçesi: *Bölünmüş Benlik*, çev. Selçuk Çelik, İstanbul: Kabalcı, 1993.
Laing, R. D. 1967, *The Politics of Experience and the Bird of Paradise*, Penguin Books, Harmondsworth.
Lambourn, J. ve Gill, D. 1978, "A controlled comparison of simulated and real ECT", *Br. J. Psychiatry*, c. 133, s. 514-9.
Lapin, I. P., Osipova, S. V., Uskova, N. V. ve Stabrovski, E. M. 1968, "Synergism of imipramine and desmethylimipramine with reserpine in the frog. Interaction with 5-hydroxytryptophan and 2-bromolysergid diethylamide (BOL-148)", *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, c. 174, no. 1, s. 37-49.
Largactil reklamı 1962, "Largactil advertisement", *Br. Med. J.*, c. 1, 17 Şubat.
Largactil reklamı 1964, *Br. Med. J.*, c. 2, 5 Eylül.
Laroxyl reklamı 1962, "Laroxyl advertisement", *Br. Med. J.*, c. 1, 20 Ocak.
Larsen, T. K., Melle, I., Auestad, B., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., Rund, B. R., Simonsen, E., Vaglum, P. ve McGlashan, T. 2006, "Early detection of first-episode psychosis: the effect on 1-year outcome", *Schizophr. Bull.*, c. 32, no. 4, s. 758-64.
Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L. ve Innis, R. 1999, "Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases", *Biol. Psychiatry*,

c. 46, no. 1, s. 56-72.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S. ve Innis, R. B. 1996, "Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, c. 93, no. 17, s. 9235-40.

Lead Discovery. Adult ADHD – Therapeutic Opportunities. Lead Discovery. 2004. 17.4.2009.

Lead Discovery. Reklam ve bilgilendirme: DEHB. https://www.leaddiscovery.co.uk/reports/1055/Commercial_and_Pipeline_Insight_ADHD.2008. 20.4.2009.

Lee, J. ve Park, S. 2005, "Working memory impairments in schizophrenia: a metaanalysis", *J. Abnorm. Psychol.*, c. 114, no. 4, s. 599-611.

Lee, T., Seeman, P., Tourtellotte, W. W., Farley, I. J. ve Hornykeiwicz, O. 1978, "Binding of 3H-neuroleptics and 3H-apomorphine in schizophrenic brains," *Nature*, c. 274, no. 5674, s. 897-900.

Leff, J., Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A. ve Ernberg, G. 1992, "The international pilot study of schizophrenia: five-year follow-up findings", *Psychol. Med.*, c. 22, no. 1, s. 131-45.

Legangneux, E., McEwen, J., Wesnes, K. A., Bergougnan, L., Miget, N., Canal, M., L'Heritier, C., Pinquier, J. L. ve Rosenzweig, P. 2000, "The acute effects of amisulpride (50 mg and 200 mg) and haloperidol (2 mg) on cognitive function in healthy elderly volunteers", *J. Psychopharmacol.*, c. 14, 2, s. 164-71.

Lehmann, H. 1975, "Psychopharmacological treatment of schizophrenia", *Schizophr. Bull.*, c. 13, s. 27-45.

Lehmann, H. 1996, "Psychopharmacotherapy", *The Psychophannacologists*, haz. D. Healy, Chapman & Hall, Londra, s. 159-86.

Lehmann, H. E. 1955, "Therapeutic results with chlorpromazine (largactil) in psychiatric conditions", *Can. Med. Assoc. J.*, c. 72, no. 2, s. 91-9.

Lehmann, H. E., Cahn, C. H. ve de Verteuil, R. L. 1958, "The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355)", *Can. Psychiatr. Assoc. J.*, c. 3, no. 4, s. 155-64.

Lehmann, H. E. ve Hanrahan, G. E. 1954, "Chlorpromazine; new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states", *AMA. Arch. Neurol. Psychiatry*, c. 71, no. 2, s. 227-37.

Lehmann, H. E. ve Kline, N. S. 1983, "Clinical discoveries with antidepressant drugs. Volume 1", *Discoveries in Pharmacology, Volume 1*, haz. M. J. Parnham ve J. Bruinvels, Elsevier Science Publishers B. V., Londra, s. 209-47.

Lehtinen, V., Aaltonen, J., Koffert, T., Rakkolainen, V. ve Syvalahti, E. 2000, "Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed?", *Eur. Psychiatry*, c. 15, no. 5, s. 312-20.

Lerer, B., Moore, N., Meyendorff, E., Cho, S. R. ve Gershon, S. 1987, "Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study", *J. Clin. Psychiatry*, c. 48, no. 3, s. 89-93.

Lerman, P. 1982, *Deinstitutionalisation and the Welfare State*, Rutgers University Press, New Brunswick.

Leucht, S., Arbter, D., Engel, R. R., Kissling, W. ve Davis, J. M. 2007, "How effective are new generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo controlled trials", *Br. J. Psychiatry*, baskıda.

Levin, E. D. ve Christopher, N. C. 2006, "Effects of clozapine on memory function in

the rat neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,* c. 30, no. 2, s. 223-9.

Lewis, S. E. 2002, "European first-episode schizophrenia network", *Br. J. Psychiatry Suppl.,* c. 181, ek no. 43.

Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J. ve Hsiao, J. K. 2005, "Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia", *N.Engl. J. Med.,* c. 353, no. 12, s. 1209-23.

Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S., Keefe, R. S., Green, A. I., Gur, R. E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R. M., Gu, H. ve Tohen, M. 2005f, "Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 62, no. 4, s. 361-70.

Lile, J. A., Stoops, W. W., Durell, T. M., Glaser, P. E. ve Rush, C. R. 2006, "Discriminative-stimulus, self-reported, performance, and cardiovascular effects of atomoxetine in methylphenidate-trained humans", *Exp. Clin. Psychopharmacol,* c. 14, no. 2, s. 136-47.

Lindstrom, L. H., Gefvert, O., Hagberg, G., Lundberg, T., Bergstrom, M., Hartvig, P. ve Langstrom, B. 1999, "Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-llC) DOPA and PET", *Biol. Psychiatry,* c. 46, no. 5, s. 681-8.

Linn, L. A. 1955, *Handbook of Hospital Psychiatry,* International Universities Press, New York.

Lipkin, P. H., Goldstein, I. J. ve Adesman, A. R. 1994, "Tics and dyskinesias associated with stimulant treatment in attention-deficit hyperactivity disorder", *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.,* c. 148, no. 8, s. 859-61.

Lisanby, S. H., Maddox, J. H., Prudic, J., Devanand, D. P. ve Sackeim, H. A. 2000, "The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 57, no. 6, s. 581-90.

Lohr, J. B., Kuczenski, R. ve Niculescu, A. B. 2003, "Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia", *CNS.Drugs,* c. 17, no. 1, s. 47-62.

Loomer, H. P., Saunders, J. C. ve Kline, N. S. 1957, "A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer", *Psychiatr.Res.Rep. Atn. Psychiatr. Assoc.,* c. 135, no. 8, s. 129-41.

Lowther, S., De Paermentier, F., Cheetham, S. C., Crompton, M. R., Katona, C. L. ve Horton, R. W. 1997, "5-HT1A receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls", *J. Affect. Disord.,* c. 42, no. 2-3, s. 199-207.

Lu, M. L., Pan, J. J., Teng, H. W., Su, K. P. ve Shen, W. W. 2002, "Metoclopramide- induced supersensitivity psychosis", *Ann. Pharmacother.,* c. 36, no. 9, s. 1387-90.

Lundquist, G. 1945, "Prognosis and course in manic depressive psychosis", *Acta Psychiatr. Neurol. Scand. Suppl.,* c. 35, s. 1-96.

Mackay, A. V., Iversen, L. L., Rossor, M., Spokes, E., Bird, E., Arregui, A., Creese, I. ve Snyder, S. H. 1982, "Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 39, no. 9, s. 991-7.

Maculans, G. A. 1964, "Comparison of diazepam, chlorprothixene and chlorpromazine in chronic schizophrenic patients", *Dis. Nerv. Syst.,* c. 25, s. 164-8.

Maj, J., Dziedzicka-Wasylewska, M., Rogoz, R., Rogoz, Z. ve Skuza, G. 1996, "Antidepressant drugs given repeatedly change the binding of the dopamine D_2 receptor agonist, [3H]N-0437, to dopamine D_2 receptors in the rat brain", *Eur. J. Pharmacol.,* c. 304, no. 1-3, s. 49-54.

Maj, M., Pirozzi, R., Magliano, L. ve Bartoli, L. 1998, "Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic", *Am. J. Psychiatry,* c. 155, no. 1, s. 30-5.

Malamud, W. 1960, "Psychiatric research and motivation.", *Am. J. Psychiatry,* c. 117, s. 1-10.

Malhi, G. S., Parker, G. B. ve Greenwood, J. 2005, "Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates", *Acta Psychiatr. Scand.,* c. Ill, no. 2, s. 94-105.

Malt, U. R, Robak, O. H., Madsbu, H. P., Bakke, O. ve Loeb, M. 1999, "The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study", *Br. Med. J.,* c. 318, no. 7192, s. 1180-4.

Malzberg, B. 1938, "Outcome of insulin treatment of one thousand patients with Dementia Praecox", *Psychiatr.Quarterly,* c. 12, s. 528-53.

Mapp, Y. ve Nodine, J. H. 1962, "Psychopharmacology II. Tranquillisers and antipsychotic drugs", *Psychosomatics,* c. 3, s. 458-63.

Marangell, L. B., Silver, J. M., Goff, D. C. ve Yudofsky, S. C. 2001, "Psychopharmacology and ECT", *Textbook of Clinical Psychiatry,* haz. R. E. Hales ve S. C. Yudofsky, American Psychiatric Association, s. 1047-9.

Margolese, H. C., Chouinard, G., Kolivakis, T. T., Beauclair, L., Miller, R. ve Annable, L. 2005, "Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia", *Can. J. Psychiatry,* c. 50, no. 11, s. 703-14.

Margraf, J., Ehlers, A., Roth, W. T., Clark, D. B., Sheikh, J., Agras, W. S. ve Taylor, C. B. 1991, "How 'blind' are double-blind studies?", *J. Consult. Clin. Psychol.,* c. 59, no. 1, s. 184-7.

Markar, H. R. ve Mander, A. J. 1989, "Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice", *Br. J. Psychiatry,* c. 155, s. 496-500.

Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P. ve Croudace, T. 2005, "Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 62, no. 9, s. 975-83.

Martinez, C., Rietbrock, S., Wise, L., Ashby, D., Chick, J., Moseley, J., Evans, S. ve Gunnell, D. 2005, "Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study", *Br. Med. J.,* c. 330, no. 7488, s. 389.

Marx, K. 1990, *Capital Volume 1*, Penguin Books, Londra; Türkçesi: *Kapital*, çev. Alaattin Bilgi, Ankara: Sol, 1975.

Marx, K. ve Engels, F. 1970, *The German Ideology*, Lawrence & Wishart, Londra; Türkçesi: *Alman İdeolojisi*, çev. Sevim Belli, Ahmet Kardan, Ankara: Sol, 1976.

Matsubara, S., Arora, R. C. ve Meltzer, H. Y. 1991, "Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT1A binding sites in frontal cortex of suicide victims", *J. Neural Transm.Gen. Sect.,* c. 85, no. 3, s. 181-94.

Matthysse, S. 1973, "Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia?", *Fed. Proc.,* c. 32, no. 2, s. 200-5.

Matthysse, S. 1974, "Dopamine and the pharmacology of schizophrenia: the state of the evidence", *J. Psychiatr.Res.,* c. 11, s. 107-13.

May, P. R., Tuma, A. H., Dixon, W. J., Yale, C., Thiele, D. A. ve Kraude, W. H. 1981, "Schizophrenia. A follow-up study of the results of five forms of treatment", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 38, no. 7, s. 776-84.

Mayer-Gross, W., Slater, E. ve Roth, M. 1954, *Clinical Psychiatry,* 1. basım, Cassell &

Co., Londra.
Mayer-Gross, W., Slater, E. ve Roth, M. 1960, *Clinical Psychiatry,* 2. basım, Cassell & Co., Londra.
Mayers, A. G. ve Baldwin, D. S. 2005, "Antidepressants and their effect on sleep", *Hum. Psychopharmacol.,* c. 20, no. 8, s. 533-59.
McClelland, G. R., Cooper, S. M. ve Pilgrim, A. J. 1990, "A comparison of the central nervous system effects of haloperidol, chlorpromazine and sulpiride in normal volunteers", *Br. J. Clin. Pharmacol.,* c. 30, no. 6, s. 795-803.
McDonald, C., Bullmore, E., Sham, P., Chitnis, X., Suckling, J., MacCabe, J., Walshe, M. ve Murray, R. M. 2005, "Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: computational morphometry study", *Br. J. Psychiatry,* c. 186, s. 369-77.
McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., Addington, J., Miller, T., Woods, S. W., Hawkins, K. A., Hoffman, R. E., Preda, A., Epstein, I., Addington, D., Lindborg, S., Trzaskoma, Q., Tohen, M. ve Breier, A. 2006, "Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis", *Am. J. Psychiatry,* c. 163, no. 5, s. 790-9.
McGorry, P., Nordentoft, M. ve Simonsen, E. E. 2005, "Early Psychosis; a bridge to the future", *Br. J. Psychiatry Suppl,* c. 187, ek no. 48.
McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard, S. ve Jackson, H. 2002, "Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 59, no. 10, s. 921-8.
McGurk, S. R., Carter, C., Goldman, R., Green, M. F., Marder, S. R., Xie, H., Schooler, N. R. ve Kane, J. M. 2005, "The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia", *Am. J. Psychiatry,* c. 162, no. 5, s. 1013-6.
Medawar, C. 2001, *Health, Pharma and the EU. A Briefing for Members of the European Parliament on Direct to Consumer Advertising,* www.socialaudit.org.uk/5111-005.htm#HEALTH.
Medori, R., Ramos-Quiroga, J. A., Casas, M., Kooij, J. J., Niemela, A., Trott, G. E., Lee, E. ve Buitelaar, J. K. 2008, "A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder", *Biol. Psychiatry,* c. 63, no. 10, s. 981-9.
Meek, C. "SSRI ads questioned", *Can. Med. Assoc. J. News,* 174 [6], 754, 2006.
Mehta, M. A., Sahakian, B. J., McKenna, P. J. ve Robbins, T. W. 1999, "Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease", *Psychopharmacology (Berl),* c. 146, no. 2, s. 162-74.
Melander, H., Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G. ve Beermann, B. 2003, "Evidence b(i)ased medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications", *Br. Med. J.,* c. 326, no. 7400, s. 1171-3.
Melleril reklamı 1962, "Melleril advertisement", *Br. Med. J.,* c. 1, 20 Ocak.
Meltzer, H. Y. 1976, "Biochemical studies in schizophrenia", *Schizophr. Bull.,* c. 2, no. 1, s. 10-8.
Meltzer, H. Y. ve Stahl, S. M. 1976, "The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review", *Schizophr. Bull.,* c. 2, no. 1, s. 19-76.
Mendels, J. ve Frazer, A. 1974, "Brain biogenic amine depletion and mood", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 30, no. 4, s. 447-51.

Mendels, J., Stinnett, J. L., Burns, D. ve Frazer, A. 1975, "Amine precursors and depression", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 32, no. 1, s. 22-30.

Merlis, S., Turner, W. J. ve Krumholz, W. 1962, "A double-blind comparison of diazepam, chlordiazepoxide and chlorpromazine in psychotic patients", *J. Neuropsychiatr.,* c. 3, ek 1, s. S8.

Meyer, J. H., Houle, S., Sagrati, S., Carella, A., Hussey, D. F., Ginovart, N., Goulding, V., Kennedy, J. ve Wilson, A. A. 2004, "Brain serotonin transporter binding potential measured with carbon 11-labeled DASB positron emission tomography: effects of major depressive episodes and severity of dysfunctional attitudes", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 61, no. 12, s. 1271-9.

Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, R D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M., Weinberger, D. R. ve Berman, K. F. 2002, "Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia", *Nat. Neurosci.,* c. 5, no. 3, s. 267-71.

Mizrahi, R., Bagby, R. M., Zipursky, R. B. ve Kapur, S. 2005, "How antipsychotics work: the patients' perspective", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,* c. 29, no. 5, s. 859-64.

Molina, B. S. ve diğ. 2007, "Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, c. 46, no. 8, s. 1028-40.

Molina, B. S. ve diğ. 2009, "MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, c. 48, no. 5, s. 484-500.

Monahan, J., Redlich, A. D., Swanson, J., Robbins, P. C., Appelbaum, P. S., Petrila, J., Steadman, H. J., Swartz, M., Angell, B. ve McNiel, D. E. 2005, "Use of leverage to improve adherence to psychiatric treatment in the community", *Psychiatr. Serv.,* c. 56, no. 1, s. 37-44.

Moncrieff, J. 1995, "Lithium revisited. A re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder", *Br. J. Psychiatry,* c. 167, no. 5, s. 569-73.

Moncrieff, J. 1997, "Lithium: evidence reconsidered", *Br. J. Psychiatry,* c. 171, s. 113-9.

Moncrieff, J. 1999, "An investigation into the precedents of modern drug treatment in psychiatry", *Hist. Psychiatry,* c. 10, no. 40, Pt 4, s. 475-90.

Moncrieff, J. 2003a, "A comparison of antidepressant trials using active and inert placebos", *Int. J. Methods Psychiatr.Res.,* c. 12, no. 3, s. 117-27.

Moncrieff, J. 2003b, "Antidepressant prescribing and suicide: analysis is misleading", *Br. Med. J.,* c. 327, no. 7409, s. 288.

Moncrieff, J. 2003c, *Is Psychiatry for Sale?*, Institute of Psychiatry, Londra.

Moncrieff, J. 2006, "Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse", *Acta Psychiatr. Scand.,* c. 114, no. 1, s. 3-13.

Moncrieff, J. 2007, "Neoliberalism and biopsychiatry: a marriage of convenience", *Liberatory Psychiatry,* haz. C. Cohen ve S. Timimi, Cambridge University Press, Cambridge.

Moncrieff, J. ve Cohen, D. 2005, "Rethinking models of psychotropic drug action", *Psychother. Psychosom.,* c. 74, no. 3, s. 145-53.

Moncrieff, J., Cohen, D. ve Mason, J. P. 2009, "The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data", *Acta. Psychiatr. Scand,*

c. 120, s. 102-11.
Moncrieff, J. ve Crawford, M. J. 2001, "British psychiatry in the 20th century - observations from a psychiatric journal", *Soc. Sci. Med.*, c. 53, no. 3, s. 349-56.
Moncrieff, J. ve Kirsch, I. 2005, "Efficacy of antidepressants in adults", *Br. Med. J.*, c. 331, no. 7509, s. 155-7.
Moncrieff, J. ve Pomerleau, J. 2000, "Trends in sickness benefits in Great Britain and the contribution of mental disorders", *J. Public Health Med.*, c. 22, no. 1, s. 59-67.
Moncrieff, J., Wessely, S. ve Hardy, R. 1998, "Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos", *Br. J. Psychiatry*, c. 172, s. 227-31.
Montgomery, A. J., Mehta, M. A. ve Grasby, P. M. 2006, "Is psychological stress in man associated with increased striatal dopamine levels?: A [11C]raclopride PET study", *Synapse*, c. 60, no. 2, s. 124-31.
Montgomery, S. A. ve Asberg, M. 1979, "A new depression scale designed to be sensitive to change", *Br. J. Psychiatry*, c. 134, s. 382-9.
Moss, B. F. J., Thigpen, C. H. ve Robinson, W. P. 1953, "Report on the use of succinyl choline dichloride (a curare-like drug) in electroconvulsive therapy", *Am. J. Psychiatry*, c. 109, s. 895-8.
Moynihan, R. ve Cassels, A. 2005, *Selling Sickness: How the World's Biggest Pharmaceutical Companies are Turning Us All into Patients*, Nation Books, New York.
Moynihan, R., Heath, I. ve Henry, D. 2002, "Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering", *Br. Med. J.*, c. 324, no. 7342, s. 886-91.
Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M. ve Maser, J. D. 1999, "Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up", *Am. J. Psychiatry*, c. 156, no. 7, s. 1000-6.
Muller, P. ve Seeman, P. 1977, "Brain neurotransmitter receptors after long-term haloperidol: dopamine, acetylcholine, serotonin, alpha-noradrenergic and naloxone receptors", *Life Sci.*, c. 21, no. 12, s. 1751-8.
Muller, P. ve Seeman, P. 1978, "Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: time-course and specificity", *Psychopharmacology (Berl)*, c. 60, no. 1, s. 1-11.
Muller-Oerlinghausen, B., Hamann, S., Herrmann, W. M. ve Kropf, D. 1979, "Effects of lithium on vigilance, psychomotoric performance and mood", *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.*, c. 12, no. 5, s. 388-96.
Murphy, F. C., Smith, K. A., Cowen, P. J., Robbins, T. W. ve Sahakian, B. J. 2002, "The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers", *Psychopharmacology (Berl)*, c. 163, no. 1, s. 42-53.
Murphy, G. E. ve Wetzel, R. D. 1980, "Suicide risk by birth cohort in the United States, 1949 to 1974", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 37, no. 5, s. 519-23.
Myslobodsky, M. S. 1993, "Central determinants of attention and mood disorder in tardive dyskinesia ('tardive dysmentia')", *Brain Cogn.*, c. 23, no. 1, s. 88-101.
Nardil reklamı 1960, *Am J. Psychiatry*, Mart, s. XII.
Nardil reklamı 1961, *Br. Med. J.*, 14 Ocak.
Nemeroff, C. B. 1997, "Dosing the antipsychotic medication olanzapine", *J. Clin. Psychiatry*, c. 58, ek 10, s. 45-9.
New York Times. "Akıl hastalıklarının tedavisinde zihnin haritası çıkarıldı", 15. 05.1937.
New York Times. "Başkan akıl hastalıklarının azaltılmasına yönelik fon arayışında", 06.02.1963.
Newcomer, J. W., Haupt, D. W., Fucetola, R., Melson, A. K., Schweiger, J. A., Cooper,

B. P. ve Selke, G. 2002, "Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 59, no. 4, s. 337-45.

Niamid reklamı 1962, *Br. Med. J.*, c. 1, 27 Ocak.

Nishikawa, T., Tsuda, A., Tanaka, M., Koga, I. ve Uchida, Y. 1982, "Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics", *Psychopharmacology (Berl),* c. 77, no. 4, s. 301-4.

Nissen, S. E. 2006a, "ADHD drugs and cardiovascular risk", *N. Engl. J. Med.*, c. 354, no. 14, s. 1445-8.

Nissen, S. E. 2006b, "Letter to the Editor", *N. Engl. J. Med.*, c. 354, s. 2296.

Nordstrom, A. L., Farde, L., Eriksson, L. ve Halldin, C. 1995, "No elevated D_2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [llC]N-methylspiperone", *Psychiatry Res.*, c. 61, no. 2, s. 67-83.

Norton, B. ve Whalley, L. J. 1984, "Mortality of a lithium-treated population", *Br. J. Psychiatry,* c. 145, s. 277-82.

Noyes, A. P. ve Kolb, L. C. 1958, *Modern Clinical Psychiatry*, Saunders, Philadelphia.

O'Connell, R. A., Mayo, J. A., Flatow, L., Cuthbertson, B. ve O'Brien, B. E. 1991, "Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium", *Br. J. Psychiatry,* c. 159, s. 123-9.

Odegaard, O. 1964, "Pattern of discharge from Norwegian psychiatric hospitals before and after the introduction of psychiatric drugs", *Am. J. Psychiatry,* c. 70, s. 772-8.

Olfson, M., Blanco, C., Liu, L., Moreno, C. ve Laje, G. 2006, "National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 63, no. 6, s. 679-85.

Olfson, M., Marcus, S. C. ve Shaffer, D. 2006, "Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: a case-control study", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 63, no. 8, s. 865-72.

Olfson, M., Marcus, S. C., Weissman, M. M. ve Jensen, P. S. 2002, "National trends in the use of psychotropi, medications by children", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, c. 41, no. 5, s. 514-21.

Opbroek, A., Delgado, P. L., Laukes, C., McGahuey, C., Katsanis, J., Moreno, F. A. ve Manber, R. 2002, "Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses?", *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, c. 5, no. 2, s. 147-51.

Osborn, D. P., Levy, G., Nazareth, I., Petersen, I., Islam, A. ve King, M. B. 2007, "Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 64, no. 2, s. 242-9.

Osby, U., Correia, N., Brandt, L., Ekbom, A. ve Sparen, P. 2000, "Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden", *Schizophr. Res.*, c. 45, no. 1-2, s. 21-8.

Overall, J. E., Hollister, L. E., Meyer, F., Kimbell, I., Jr. ve Shelton, J. 1964, "Imipramine and thioridazine in depressed and schizophrenic patients. Are there specific antidepressant drugs?", *JAMA,* c. 189, s. 605-8.

Overholser, W. 1956, "Has chlorpromazine inaugurated a new era in mental hospitals?", *J. Clin. Exp. Psychopathology,* c. 17, s. 197-201.

Palisa, Ch. 1938, "The awakening from hypoglycaemic shock", *Am. J. Psychiatry Suppl.*, c. 94, s. 96-108.

Pariante, C. M., Vassilopoulou, K., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B., Wood, S. J., Brewer, W., Smith, D. J., Dazzan, P., Yung, A. R., Zervas, I. M., Christodoulou, G. N.,

Murray, R., McGorry, P. D. ve Pantelis, C. 2004, "Pituitary volume in psychosis", *Br. J. Psychiatry,* c. 185, s. 5-10.

Parker, I. 1992, *Discourse Dynamics: Critical Analysis for Social and Individual Psychology*, Routledge, Londra.

Parra, A. 2003, "A common role for psychotropic medications: memory impairment", *Med.Hypotheses,* c. 60, s. 133-42.

Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Ogden, R. T., Olvet, D. M., Simpson, N., Huang, Y. Y., Van Heertum, R. L., Arango, V. ve Mann, J. J. 2006, "Altered Serotonin 1A Binding in Major Depression: A [carbonyl-C-11]WAY100635 Positron Emission Tomography Study", *Biol. Psychiatry,* c. 59, no. 2, s. 106-13.

Parstellin reklamı 1962, *Br. Med. J.*, c. 1, 10 Şubat.

Paterson, A. S. 1963, *Electrical and Drug Treatments in Psychiatry*, Elsevier, Londra.

Patten, S. B. 2004, "The impact of antidepressant treatment on population health: synthesis of data from two national data sources in Canada", *Popul.Health Metr.*, c. 2, no. 1, s. 9.

Paykel, E. S., Hollyman, J. A., Freeling, P. ve Sedgwick, P. 1988, "Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial", *J. Affect. Disord.*, c. 14, no. 1, s. 83-95.

Paykel, E. S. ve Priest, R. G. 1992, "Recognition and management of depression in general practice: consensus statement", *Br. Med. J.*, c. 305, no. 6863, s. 1198-202.

Pearson, I. B. ve Jenner, F. A. 1971, "Lithium in psychiatry", *Nature,* c. 232, no. 5312, s. 532-3.

Pellegrino, E. D. 1979, "The socio-cultural impact of twentieth century therapeutics", *The Therapeutic Revolution,* haz. M. J. Vogel ve C. E. Rosenberg, University of Pennsylvania Press, Philadelphia, PA, s. 245-66.

Perera, K. M., Powell, T. ve Jenner, F. A. 1987, "Computerized axial tomographic studies following long-term use of benzodiazepines", *Psychol. Med.*, c. 17, no. 3, s. 775-7.

Peretti, C. S., Danion, J. M., Kauffmann-Muller, F., Grange, D., Patat, A. ve Rosenzweig, P. 1997, "Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers", *Psychopharmacology (Berl),* c. 131, no. 4, s. 329-38.

Perlis, R. H., Sachs, G. S., Lafer, B., Otto, M. W., Faraone, S. V., Kane, J. M. ve Rosenbaum, J. F. 2002, "Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data", *Am. J. Psychiatry,* c. 159, no. 7, s. 1155-9.

Perlis, R. H., Welge, J. A., Vornik, L. A., Hirschfeld, R. M. ve Keck, P. E., Jr. 2006, "Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials", *J. Clin. Psychiatry,* c. 67, no. 4, s. 509-516.

Petrie, A. A. W. 1945, "Psychiatric developments. The presidential address delivered at one hundred and third annual meeting of the Association on Wednesday November 29, 1944", *J. Ment. Sci.*, c. 91, s. 267-80.

Pfizer. Pfizer web sitesi . 06.02.2006. www.geodon.com/s_WhatCauses.asp.

Philipp, M., Kohnen, R. ve Hiller, K. O. 1999, "Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks", *Br. Med. J.*, c. 319, no. 7224, s. 1534-8.

Pilowsky, L. S., Costa, D. C., Ell, P. J., Verhoeff, N. P., Murray, R. M. ve Kerwin, R. W. 1994, "D_2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. An 123I-IBZM single photon emission computerised tomography study", *Br. J. Psychiatry,* c. 164, no. 1, s. 16-26.

Pincus, H. A., Tanielian, T. L., Marcus, S. C., Olfson, M., Zarin, D. A., Thompson, J. ve

Magno, Z. J. 1998, "Prescribing trends in psychotropic medications: primary care, psychiatry, and other medical specialties", *JAMA*, c. 279, no. 7, s. 526-31.

Pizzi, W. J., Rode, E. C. ve Barnhart, J. E. 1986, "Methylphenidate and growth: demonstration of a growth impairment and a growth-rebound phenomenon", *Dev. Pharmacol. Ther.*, c. 9, no. 5, s. 361-8.

Pollock, H. 1939, "A statistical study of 1,140 Dementia Praecox patients treated with metrazol", *Psychiatr.Q.*, c. 13, s. 558-68.

Post, R. M., Denicoff, K. D., Frye, M. A., Dunn, R. T., Leverich, G. S., Osuch, E. ve Speer, A. 1998, "A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century", *Neuropsychobiology*, c. 38, no. 3, s. 152-66.

Posternak, M. A., Solomon, D. A., Leon, A. C., Mueller, T. I., Shea, M. T., Endicott, J. ve Keller, M. B. 2006, "The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy", *J. Nerv. Ment.Dis.*, c. 194, no. 5, s. 324-9.

Prien, R. F., Caffey, E. M., Jr. ve Klett, C. J. 1972, "Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 26, no. 2, s. 146-53.

Prien, R. R, Caffey, E. M., Jr. ve Klett, C. J. 1973, "Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 28, no. 3, s. 337-41.

Priest, R. G., Vize, C., Roberts, A., Roberts, M. ve Tylee, A. 1996, "Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch", *Br. Med. J.*, c. 313, no. 7061, s. 858-9.

Prolixen reklamı 1960, "Prolixen advertisement", *Am. J. Psychiatry*, c. 117, Mart, s. X.

Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J. ve Dagher, A. 2004, "Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C]raclopride", *J. Neurosci.*, c. 24, no. 11, s. 2825-31.

Pycock, C., Tarsy, D. ve Marsden, C. D. 1975c, "Inhibition of circling behavior by neuroleptic drugs in mice with unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the striatum", *Psychopharmacologia.*, c. 45, no. 2, s. 211-9.

Quitkin, F. M., Rabkin, J. G., Gerald, J., Davis, J. M. ve Klein, D. F. 2000, "Validity of clinical trials of antidepressants", *Am. J. Psychiatry*, c. 157, no. 3, s. 327-37.

Ramaekers, J. G., Louwerens, J. W., Muntjewerff, N. D., Milius, H., de Bie, A., Rosenzweig, P., Patat, A. ve O'Hanlon, J. F. 1999, "Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 19, no. 3, s. 209-21.

Ramaekers, J. G., Muntjewerff, N. D. ve O'Hanlon, J. F. 1995, "A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, c. 39, no. 4, s. 397-404.

Rammsayer, T. ve Gallhofer, B. 1995, "Remoxipride versus haloperidol in healthy volunteers: psychometric performance and subjective tolerance profiles", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, c. 10, no. 1, s. 31-7.

Rani, F., Murray, M. L., Byrne, P. J. ve Wong, I. C. 2008, "Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom", *Pediatrics*, c. 121, no. 5, s. 1002-9.

Rappaport, M., Hopkins, H. K., Hall, K., Belleza, T. ve Silverman, J. 1978, "Are there

schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated?", *Int. Pharmacopsychiatry,* c. 13, no. 2, s. 100-11.

Raptopoulos, P., McClelland, G. R. ve Jackson, D. 1989, "The clinical pharmacology of paroxetine in healthy subjects", *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.,* c. 350, s. 46-8.

Raskin, A. ve Crook, T. H. 1975, "Antidepressants in black and white inpatients. Differential response to a controlled trial of chlorpromazine and imipramine", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 32, no. 5, s. 643-9.

Raskin, A. ve Crook, T. H. 1976, "The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressant drugs", *Psychol. Med.,* c. 6, no. 1, s. 59-70.

Raskin, A., Schulterbrandt, J. G., Reatig, N. ve McKeon, J. J. 1970, "Differential response to chlorpromazine, imipramine, and placebo. A study of subgroups of hospitalized depressed patients", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 23, no. 2, s. 164-73.

Rasmussen, N. 2006, "Making the first antidepressant; Amphetamine in American medicine 1929-1950", *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences,* c. 61, no. 3, s. 288-323.

Rauste-von Wright, M. ve Frankenhaeuser, M. 1989, "'Females' emotionality as reflected in the excretion of the dopamine metabolite HVA during mental stress", *Psychol.Rep.,* c. 64, no. 3, s. 856-8.

Rees, L. 1960, "Treatment of depression by drugs and other means", *Nature,* c. 186, s. 114-20.

Rees, L., Brown, A. C. ve Benaim, S. 1961, "A controlled trial of imipramine ('Tofranil') in the treatment of severe depressive states", *J. Ment. Sci.,* c. 107, s. 552-9.

Reichenberg, A., Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H. Y., Lubin, G., Harvey, P. D., Rabinowitz, J. ve Davidson, M. 2006, "Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders", *J. Clin. Exp. Neuropsychol.,* c. 28, no. 2, s. 193-207.

Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M. A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Knobler, H. Y., Lubin, G., Nahon, D., Harvey, P. D. ve Davidson, M. 2005, "Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 62, no. 12, s. 1297-304.

Reilly, J. L., Harris, M. S., Keshavan, M. S. ve Sweeney, J. A. 2006, "Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 63, no. 11, s. 1189-97.

Reith, J., Benkelfat, C., Sherwin, A., Yasuhara, Y., Kuwabara, H., Andermann, E, Bachneff, S., Cumming, P., Diksic, M., Dyve, S. E., Etienne, P., Evans, A. C., Lai, S., Shevell, M., Savard, G., Wong, D. F., Chouinard, G. ve Gjedde, A. 1994, "Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A,* c. 91, no. 24, s. 11651-4.

Reivich, M., Amsterdam, J. D., Brunswick, D. J. ve Shiue, C. Y. 2004, "PET brain imaging with [HC](+)McN5652 shows increased serotonin transporter availability in major depression", *J. Affect. Disord.,* c. 82, no. 2, s. 321-7.

Reynolds, G. P. 1989, "Beyond the dopamine hypothesis. The neurochemical pathology of schizophrenia", *Br. J. Psychiatry,* c. 155, s. 305-16.

Reynolds, G. P. ve Czudek, C. 1988, "Status of the dopaminergic system in postmortem brain in schizophrenia", *Psychopharmacol. Bull.,* c. 24, no. 3, s. 345-7.

Reynolds, G. P., Riederer, P., Jellinger, K. ve Gabriel, E. 1981, "Dopamine receptors and schizophrenia: the neuroleptic drug problem", *Neuropharmacology,* c. 20, no. 12B, s. 1319-20.

Rickels, K., Gordon, P. E., Gansman, D. H., Weise, C. C., Pereira-Ogan, J. A. ve Hes-

bacher, P. T. 1970, "Pemoline and methylphenidate in mildy depressed outpatients", *Clin. Pharmacol. Ther.*, c. 11, no. 5, s. 698-710.

Rifkin, A., Quitkin, F. M. ve Klein, D. F. 1975, "Akinesia: a poorly recognised disorder", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 32, s. 672.

Risperidol Consta reklamı. *Br. Med. J.*, 334, 03.03.2007.

Ritalin reklamı 1964, *Br. Med. J.*, c. 2, 24 Ekim.

Robertson, M. M. ve Trimble, M. R. 1982, "Major tranquillisers used as antidepressants. A review", *J. Affect. Disord.*, c. 4, no. 3, s. 173-93.

Robinson, D. G., Woerner, Jvl. G., McMeniman, M., Mendelowitz, A. ve Bilder, R. M. 2004, "Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder", *Am. J. Psychiatry,* c. 161, no. 3, s. 473-9.

Robinson, D. G., Woerner, M. G., Napolitano, B., Patel, R. C., Sevy, S. M., Gunduz-Bruce, H., Soto-Perello, J. M., Mendelowitz, A., Khadivi, A., Miller, R., McCormack, J., Lorell, B. S., Lesser, M. L., Schooler, N. R. ve Kane, J. M. 2006, "Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes", *Am. J. Psychiatry,* c. 163, no. 12, s. 2096-102.

Robinson, D. S., Rickels, K., Feighner, J., Fabre, L. F., Jr., Gammans, R. E., Shrotriya, R. C., Alms, D. R., Andary, J. J. ve Messina, M. E. 1990, "Clinical effects of the 5-HT1A partial agonists in depression: a composite analysis of buspirone in the treatment of depression", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 51, no. 3, s. 67S-76S.

Rochon, P. A., Stukel, T. A., Sykora, K., Gill, S., Garfinkel, S., Anderson, G. M., Normand, S. L., Mamdani, M., Lee, P. E., Li, P., Bronskill, S. E., Marras, C. ve Gurwitz, J. H. 2005, "Atypical antipsychotics and parkinsonism", *Arch.Intem. Med.*, c. 165, no. 16, s. 1882-8.

Rogers, A. ve Pilgrim, D. 2001, "Mental Health Policy in Britan", Basingstoke, Hampshire: Palgrave Macmillan.

Rogers, S. C. ve Clay, P. M. 1975, "A statistical review of controlled trials of imipramine and placebo in the treatment of depressive illnesses", *Br. J. Psychiatry,* c. 127, s. 599-603.

Rollin, H. R. 1990, "The dark before the dawn", *J. Psychopharmacol.*, c. 4, no. 3, s. 109-14.

Ronalds, C., Creed, R, Stone, K., Webb, S. ve Tomenson, B. 1997, "Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care", *Br. J. Psychiatry,* c. 171, s. 427-33.

Rosanoff, A. D. o. I. 1941, *Report for Governor's Council on Activities during June 1941,* California State Printing Office, Sacramento, CA.

Rose, D., Fleischmann, P., Wykes, T., Leese, M. ve Bindman, J. 2003, "Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review", *Br. Med. J.*, c. 326, no. 7403, s. 1363.

Rose, N. 2004, "Becoming neurochemical selves", *Biotechnology, Commerce and Civil Society,* haz. N. Stehr, Transaction Publishers, New Brunswick, New Jersey, s. 89-128.

Rose, S., Lewontin, R. C. ve Kamin, L. J. 1984, *Not in Our Genes. Biology, Ideology and Human Nature*, Pantheon Books, New York.

Rosenberg, C. E. 1977, "The therapeutic revolution: medicine, meaning and social change in 19th century America", haz. J. W. Leavitt ve R. L. Numbers, University of Wisconsin Press, Wisconsin.

Rosenberg, C. E. 1986, "Disease and social order in America: perceptions and expectations", *Milbank Quarterly,* c. 64, s. 34-55.

Rosengarten, H. ve Quartermain, D. 2002, "Effect of prenatal administration of halope-

ridol, risperidone, quetiapine and olanzapine on spatial learning and retention in adult rats", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, c. 72, no. 3, s. 575-9.

Rosenhan, D. L. 1973, "On being sane in insane places", *Science*, c. 179, no. 70, s. 250-8.

Rosenheck, R., Perlick, D., Bingham, S., Liu-Mares, W., Collins, J., Warren, S., Leslie, D., Allan, E., Campbell, E. C., Caroff, S., Corwin, J., Davis, L., Douyon, R., Dunn, L., Evans, D., Frecska, E., Grabowski, J., Graeber, D., Herz, L., Kwon, K., Lawson, W., Mena, F., Sheikh, J., Smelson, D. ve Smith-Gamble, V. 2003, "Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial", *JAMA*, c. 290, no. 20, s. 2693-702.

Rosenzweig, P., Canal, M., Patat, A., Bergougnan, L., Zieleniuk, I. ve Bianchetti, G. 2002, "A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers", *Hum. Psychopharmacol.*, c. 17, no. 1, s. 1-13.

Ross, C. A. 2006, "The sham ECT literature: implications for consent to ECT", *Ethical Hum. Psychol. Psychiatry*, c. 8, no. 1, s. 17-28.

Ross, J. ve Malzberg, B. 1939, "A review of the results of the pharmacological shock therapy and the metrazol convulsive therapy in New York State", *Am. J. Psychiatry*, c. 96, s. 297-316.

Rossum J. M. Van 1966a, "The significance of dopamine receptor blockade for the action of neuroleptic drugs", *Neuro-psycho-pharmacology*, haz. H. Brill, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, s. 321-9.

Rossum, J. M. Van 1966b, "The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs", *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, c. 160, no. 2, s. 492-4.

Roth, M. 1973, "Psychiatry and its critics", *Br. J. Psychiatry*, c. 122, s. 373-8.

Rothschild, A. J. ve Locke, C. A. 1991, "Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients: the role of akathisia", *J. Clin. Psychiatry*, c. 52, no. 12, s. 491-3.

Rubin, E. H., Kinscherf, D. A., Figiel, G. S. ve Zorumski, C. F. 1993, "The nature and time course of cognitive side effects during electroconvulsive therapy in the elderly", *J.Geriatr. Psychiatry Neurol.*, c. 6, no. 2, s. 78-83.

Ruff, M. E. 2005, "Attention deficit disorder and stimulant use: an epidemic of modernity", *Clin. Pediatr. (Phila)*, c. 44, no. 7, s. 557-63.

Saarialho-Kere, U., Mattila, M. J., Paloheimo, M. ve Seppala, T. 1987, "Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of buprenorphine and amitripty-line in healthy volunteers", *Eur. J. Clin. Phannacol.*, c. 33, no. 2, s. 139-46.

Sabshin, M. 1990, "Turning points in twentieth-century American psychiatry", *Am. J. Psychiatry*, c. 147, no. 10, s. 1267-74.

Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., Friedman, E. S., Bowden, C. L., Fossey, M. D., Ostacher, M. J., Ketter, T. A., Patel, J., Hauser, P., Rapport, D., Martinez, J. M., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Dennehy, E. B. ve Thase, M. E. 2007, "Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression", *N.Engl. J. Med.*, c. 356, s. 1711-22.

Sackeim, H. A., Prudic, J., Devanand, D. P., Kiersky, J. E., Fitzsimons, L., Moody, B. J., McElhiney, M. C.,. Coleman, E. A. ve Settembrino, J. M. 1993, "Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy", *N.Engl. J. Med.*, c. 328, no. 12, s. 839-46.

Sacks, O. 1999, *Awakenings*, Vintage Books, Random House, New York; Türkçesi: *Uyanışlar*, çev. Erhun Yücesoy, İstanbul: YKY, 2003.

Sadler, W. S. 1953, *Practice of Psychiatry*, Henry Kimpton, Londra.

Sağlık Hizmetleri Komisyonu 2007, *Talking about Medicines: The Management of Medicines in Trusts Providing Mental Health Services*, Commission for Healthcare, Audit and Inspection, Londra.

Sağlık Teftiş ve Denetim Komisyonu 2007, *Count me in. Results of the 2006 National Census of Inpatients in Mental Health and Learning Disability Services in England and Wales*, Commission for Healthcare Audit and Inspection, Londra.

Sakel, M. 1937, "A new treatment of schizophrenia", *Am. J. Psychiatry*, c. 93, s. 829-41.

Sakel, M. 1958, *Schizophrenia*, Philosophical Library, New York.

Saletu, B., Frey, R., Krupka, M., Anderer, P., Grunberger, J. ve See, W. R. 1991, "Sleep laboratory studies on the single-dose effects of serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluoxetine on human sleep and awakening qualities", *Sleep*, c. 14, no. 5, s. 439-47.

Samaha, A. N., Seeman, P., Stewart, J., Rajabi, H. ve Kapur, S. 2007, "Breakthrough dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time", *J. Neurosci.*, c. 27, no. 11, s. 2979-86.

Sankaranarayanan, J., Puumala, S. E. ve Kratochvil, C. J. 2006, "Diagnosis and treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder at US ambulatory care visits from 1996 to 2003", *Curr. Med. Res. Opin.*, c. 22, no. 8, s. 1475-91.

Santosh, P., Taylor, E., Swanson, J. ve diğ. 2005, "Refining the diagnosis of inattention and overactivity syndromes: A reanalysis of the Multimodal Treatment study of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on ICD-10 criteria for hyperkinetic disorder", *Clin. N. Research*, c. 5, s. 307-14.

Saran, B. M. 1969, "Lithium", *Lancet*, c. 1, no. 7607, s. 1208-9.

Sargant, W. ve Slater, E. 1944, *An Introduction to Physical Methods of Treatment in Psychiatry*, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Sargent, P. A., Kjaer, K. H., Bench, C. J., Rabiner, E. A., Messa, C., Meyer, J., Gunn, R. N., Grasby, P. M. ve Cowen, P. J. 2000, "Brain serotoninlA receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 57, no. 2, s. 174-80.

Saroten reklamı 1962, "Saroten advertisement", *Br. Med. J.*, c. 2, 7 Temmuz, s. 19.

Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P. ve Gur, R. C. 1994, "Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 51, no. 2, s. 124-31.

Schachter, H. M., Pham, B., King, J., Langford, S. ve Moher, D. 2001, "How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis", *CMAJ.*, c. 165, no. 11, s. 1475-88.

Schatzberg, A. E ve Cole, J. O. 1978, "Benzodiazepines in depressive disorders", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 35, no. 11, s. 1359-65.

Scherer, H., Bedard, M. A., Stip, E., Paquet, E, Richer, R, Beriault, M., Rodriguez, J. P. ve Motard, J. P. 2004, "Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatments", *Cogn. Behav. Neurol.*, c. 17, no. 1, s. 32-40.

Scherk, H. ve Falkai, P. 2006, "Effects of antipsychotics on brain structure", *Curr.Opin. Psychiatry*, c. 19, no. 2, s. 145-50.

Scherk, H., Pajonk, F. G. ve Leucht, S. 2007, "Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 64, no. 4, s. 442-55.

Schildkraut, J. J. 1965, "The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review

of supporting evidence", *Am. J. Psychiatry,* c. 122, no. 5, s. 509-22.
Schildkraut, J. J., Winokur, A. ve Applegate, C. W. 1970, "Norepinephrine turnover and metabolism in rat brain after long-term administration of imipramine". *Science,* c. 168, no. 933, s. 867-9.
Schillevoort, I., van Puijenbroek, E. P., de Boer, A., Roos, R. A., Jansen, P. A. ve Leufkens, H. G. 2002, "Extrapyramidal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports", *Int. Clin. Psychopharmacol.,* c. 17, no. 2, s. 75-9.
Schmauss, C. ve Krieg, J. C. 1987, "Enlargement of cerebrospinal fluid spaces in long-term benzodiazepine abusers", *Psychol. Med.,* c. 17, no. 4, s. 869-73.
Schmitt, J. A., Riedel, W. J., Vuurman, E. F., Kruizinga, M. ve Ramaekers, J. G. 2002, "Modulation of the critical flicker fusion effects of serotonin reuptake inhibitors by concomitant pupillary changes", *Psychopharmacology (Berl),* c. 160, no. 4, s. 381-6.
Schooler, N., Rabinowitz, J., Davidson, M., Emsley, R., Harvey, P. D., Kopala, L., McGorry, P. D., Van, H., I, Eerdekens, M., Swyzen, W. ve De Smedt, G. 2005, "Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial", *Am. J. Psychiatry,* c. 162, no. 5, s. 947-53.
Schooler, N. R., Goldberg, S. C., Boothe, H. ve Cole, J. O. 1967, "One year after discharge: community adjustment of schizophrenic patients", *Am. J. Psychiatry,* c. 123, no. 8, s. 986-95.
Schou, M. 1963, "Normothymotics, 'mood-normalizers': are lithium and the imipramine drugs specific for affective disorders?", *Br. J. Psychiatry,* c. 109, s. 803-9.
Schou, M. 2001, "Lithium treatment at 52", *J. Affect. Disord.,* c. 67, no. 1-3, s. 21-32.
Schou, M., Juel-Nielsen, N., Stromgren, E. ve Voldby, H. 1954, "The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* c. 17, no. 4, s. 250-60.
Schultz, J. 1976, "Psychoactive drug effects on a system which generates cyclic AMP in brain", *Nature,* c. 261, no. 5559, s. 417-8.
Schwartz, T. L., Saba, M., Hardoby, W., Virk, S. ve Masand, P. S. 2002, "Use of atypical antipsychotics in a Veterans Affairs hospital", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,* c. 26, no. 6, s. 1207-10.
Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., Abbott, R. ve Hayhurst, H. 2006, "Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial", *Br. J. Psychiatry,* c. 188, s. 313-20.
Scott, T. 2006, *America Fooled: The Truth About Antidepressants, Antipsychotics and How We've been Deceived*, Argo Publishing, LLC, Victoria, Texas.
Scull, A. 1977, *Decarceration: Community Treatment and the Deviant - a Radical View*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ.
Scull, A. 1993, *The Most Solitary of Afflictions*, Yale University Press, New Haven.
Scull, A. 1994, "Somatic treatments and the historiography of psychiatry", *Hist. Psychiatry,* c. 5, s. 1-12.
Sedgwick, P. 1982, *Psychopolitics*, Harper & Row, Londra.
Seeman, P. 1995, "Dopamine receptors and psychosis", *Sci. Am.,* c. 2, s. 28-37.
Seeman, P. ve Kapur, S. 2000, "Schizophrenia: more dopamine, more D_2 receptors", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A,* c. 97, no. 14, s. 7673-5.
Seidman, L. J. ve diğ. 1993, "Neuropsychological performance in chronic schizophrenia in response to neuroleptic dose reduction", *Biol. Psychiatry,* c. 33, no. 8-9, s. 575-84.
Sernyak, M. J., Leslie, D. L., Alarcon, R. D., Losonczy, M. F. ve Rosenheck, R. 2002, "Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of

schizophrenia", *Am. J. Psychiatry,* c. 159, no. 4, s. 561-6.
Sharp, L. I., Gabriel, A. R. ve Impastato, D. J. 1953, "Management of the acutely disturbed patient by sedative electroshock therapy", *Dis. Nerv. Syst.*, c. 14, no. 1, s. 21-4.
Shepherd, M. 1994, "Neurolepsis and the psychopharmacological revolution: myth and reality", *Hist. Psychiatry,* c. 5, no. 17, Pt 1, s. 89-96.
Shepherd, M., Goodman, N. ve Watt, D. C. 1961, "The application of hospital statistics in the evaluation of pharmacotherapy in a psychiatric population", *Comprehensive Psychiatry,* c. 2, s. 11-9.
Shirzadi, A. A. ve Ghaemi, S. N. 2006, "Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome", *Harv.Rev. Psychiatry,* c. 14, no. 3, s. 152-64.
Shorter, E. 1997, *A History of Psychiatry. From the Era of the Asylum to the Age of Prozac*, John Wiley & Sons, New York.
Shukakidze, A., Lazriev, I. ve Mitagvariya, N. 2003, "Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats", *Neurosci. Behav. Physiol,* c. 33, no. 3, s. 263-7.
Silvestri, S., Seeman, M. V., Negrete, J. C., Houle, S., Shammi, C. M., Remington, G. J., Kapur, S., Zipursky, R. B., Wilson, A. A., Christensen, B. K. ve Seeman, P. 2000, "Increased dopamine D_2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study", *Psychopharmacology (Berl),* c. 152, no. 2, s. 174-80.
Simpson, S. H., Eurich, D. T., Majumdar, S. R., Padwal, R. S., Tsuyuki, R. T., Varney, J. ve Johnson, J. A. 2006, "A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality", *Br. Med. J.*, c. 333, no. 7557, s. 15.
Sixseal.com. www.sixseal.com/2005/01/zyprexa_olanzapine_experience.html. 2007.
Skarsfeldt, T. 1996, "Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the Morris water maze. A comparative study between novel and reference antipsychotics", *Psychopharmacology (Berl),* c. 124, no. 1-2, s. 126-33.
Sleator, E. K., Ullmann, R. K. ve von Neumann, A. 1982, "How do hyperactive children feel about taking stimulants and will they tell the doctor?", *Clin. Pediatr. (Phila),* c. 21, no. 8, s. 474-9.
Small, J. G., Klapper, M. H., Milstein, V., Kellams, J. J., Miller, M. J., Marhenke, J. D. ve Small, I. E 1991, "Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 48, no. 10, s. 915-21.
Smialowski, A. 1991, "Dopamine D_2 receptor blocking effect of imipramine in the rat hippocampus", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, c. 39, no. 1, s. 105-8.
Smith, A., Li, M., Becker, S. ve Kapur, S. 2004, "A model of antipsychotic action in conditioned avoidance: a computational approach", *Neuropsychopharmacology,* c. 29, no. 6, s. 1040-9.
Smith, A., Traganza, E. ve Harrison, G. 1969, "Studies on the effectiveness of antidepressant drugs", *Psychopharmacol. Bull.*, s. Suppl-53.
Smith Kline & French Laboratuvarları, J. 6. 1. 1955, "Chlorpormazine and Mental Health", Lea & Febiger.
Smith, M. E. 1961, "A clinical study of chlorpromazine and chlordiazepoxide", *Conn. Med.*, c. 25, s. 153-7.
Smith, T. D., Kuczenski, R., George-Friedman, K., Malley, J. D. ve Foote, S. L. 2000, "In vivo microdialysis assessment of extracellular serotonin and dopamine levels in awake monkeys during sustained fluoxetine administration", *Synapse,* c. 38, no. 4, s. 460-70.

Snyder, S. H. 1972, "Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 27, no. 2, s. 169-79.

Snyder, S. H., Taylor, K. M., Coyle, J. T. ve Meyerhoff, J. L. 1970, "The role of brain dopamine in behavioral regulation and the actions of psychotropic drugs", *Am. J. Psychiatry*, c. 127, no. 2, s. 199-207.

Soares, J. C. ve Gershon, S. 2000, "The psychopharmacologic specificity of the lithium ion: origins and trajectory", *J. Clin. Psychiatry*, c. 61, ek 9, s. 16-22.

Sobin, C., Sackeim, H. A., Prudic, J., Devanand, D. P., Moody, B. J. ve McElhiney, M. C. 1995, "Predictors of retrograde amnesia following ECT", *Am. J. Psychiatry*, c. 152, no. 7, s. 995-1001.

Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Faraone, S. V., Dougherty, D. D., Bonab, A. A. ve Fischman, A. J. 2005, "In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter", *Biol. Psychiatry*, c. 57, no. 11, s. 1293-300.

Spitzer, R. L. 1975, "On pseudoscience in science, logic in remission, and psychiatric diagnosis: a critique of Rosenhan's 'On Being Sane in Insane Places'", *J. Abnorm. Psychol.*, c. 84, no. 5, s. 442-52.

Spitzer, R. L. 1976, "More on pseudoscience in science and the case for psychiatric diagnosis. A critique of D. L. Rosenhan's 'On Being Sane in Insane Places' and 'The Contestual Nature of Psychiatric Diagnosis'", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 33, no. 4, s. 459-70.

Squire, L. R., Judd, L. L., Janowsky, D. S. ve Huey, L. Y. 1980, "Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions", *Am. J. Psychiatry*, c. 137, no. 9, s. 1042-6.

Stagnitti, M. 2005, *Antidepressant Use in the US Civilian Non-Institutionalised Population, 2002. Statistical Brief#77*, Medical Expenditure Panel, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.

Stagnitti, M. N. 2007, *Trends in the Use and Expenditures for the Therapeutic Class Prescribed Psychotherapeutic Agents and All Subclasses, 1997 and 2004*, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Statistical brief #163.

Stahl, S. M. 1984, "Regulation of neurotransmitter receptors by desipramine and other antidepressant drugs: the neurotransmitter receptor hypothesis of antidepressant action", *J. Clin. Psychiatry*, c. 45, no. 10, Pt 2, s. 37-45.

Stahl, S. M. 2000, *Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press, Cambridge.

Steck, H. 1954, "Le syndrome extra-pyramidal et di-encephalique au cours des traitments au Largactil at au Serpasil", *Annates Medico-psychologiques*, c. 112, s. 737-43.

Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M. ve Lieberman, J. A. 2006, "Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and metaanalysis of magnetic resonance imaging studies", *Br. J. Psychiatry*, c. 188, s. 510-8.

Stelazine reklamı 1960, "Stelazine advertisement", *Am. J. Psychiatry*, c. 117, no. 3, s. XV.

Stern, J. M. ve Simes, R. J. 1997, "Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects", *Br. Med. J.*, c. 315, no. 7109, s. 640-5.

Stip, E., Dufresne, J., Lussier, I. ve Yatham, L. 2000, "A double-blind, placebo- controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning", *J. Affect. Disord.*, c. 60, no. 3, s. 147-57.

Stockmeier, C. A., Dilley, G. E., Shapiro, L. A., Overholser, J. C., Thompson, P. A. ve

Meltzer, H. Y. 1997, "Serotonin receptors in suicide victims with major depression", *Neuropsychopharmacology,* c. 16, no. 2, s. 162-73.

Stokes, P. E., Shamoian, C. A., Stoll, P. M. ve Patton, M. J. 1971, "Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness", *Lancet,* c. 1, no. 7713, s. 1319-25.

Storosum, J. G., van Zwieten, B. J., van den, B. W., Gersons, B. P. ve Broekmans, A. W. 2001, "Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression", *Am. J. Psychiatry,* c. 158, no. 8, s. 1271-5.

Storosum, J. G., Wohlfarth, T., Gispen-de Wied, C. C., Linszen, D. H., Gersons, B. P., van Zwieten, B. J. ve van den, B. W. 2005, "Suicide risk in placebo-controlled trials of treatment for acute manic episode and prevention of manic-depressive episode", *Am. J. Psychiatry,* c. 162, no. 4, s. 799-802.

Struve, F. A. ve Willner, A. E. 1983, "Cognitive dysfunction and tardive dyskinesia", *Br. J. Psychiatry,* c. 143, s. 597-600.

Sumnall, H. R., Woolfall, K., Cole, J., Mackridge, A. ve McVeigh, J. 2008, "NICE guidance on ADHD. Diversion and abuse of methylphenidate in light of new guidance", *BMJ*, c. 337, s. a2287.

Suppes, T., Baldessarini, R. J., Faedda, G. L. ve Tohen, M. 1991, "Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 48, no. 12, s. 1082-8.

Sussman, N. 2002, "Choosing an atypical antipsychotic", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, c. 17, ek 3, s. S29-S33.

Swanson, J. M. ve diğ. 2007, "Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, c. 46, no. 8, s. 1015-27.

Swazey, J. 1974, *Chlorpromazine in Psychiatry*, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA.

Szasz, T. 1970, *Ideology and Insanity; Essays on the psychiatric dehumanization of man*, Anchor Books, New York.

Szasz, T. 1994, *Cruel Compassion. Psychiatric control of society's unwanted*, John Wiley & Sons, New York.

Szegedi, A., Kohnen, R., Dienel, A. ve Kieser, M. 2005, "Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine", *Br. Med. J.*, c. 330, no. 7490, s. 503.

Takahashi, R., Sakuma, A., Itoh, K., Itoh, H. ve Kurihara, M. 1975, "Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 32, no. 10, s. 1310-8.

Tandon, R., Mazzara, C., DeQuardo, J., Craig, K. A., Meador-Woodruff, J. H., Goldman, R. ve Greden, J. F. 1991, "Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome", *Biol. Psychiatry,* c. 29, no. 10, s. 953-64.

Tasaka, K., Kamei, C., Akahori, H. ve Kitazumi, K. 1985, "The effects of histamine and some related compounds on conditioned avoidance response in rats", *Life Sci.*, c. 37, no. 21, s. 2005-14.

Tegler, J., Strauss, W. H., Luthcke, H. ve Bertling, R. 1988, "Cognitive functions in schizophrenic patients with tardive dyskinesia", *Pharmacopsychiatry,* c. 21, s. 308-9.

Teicher, M. H., Glod, C. ve Cole, J. O. 1990, "Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment", *Am. J. Psychiatry,* c. 147, no. 2, s. 207-10.

Terry, A. V., Jr., Hill, W. D., Parikh, V., Evans, D. R., Waller, J. L. ve Mahadik, S. P. 2002, "Differential effects of chronic haloperidol and olanzapine exposure on brain cholinergic markers and spatial learning in rats", *Psychopharmacology (Berl),* c. 164, no. 4, s. 360-8.

Teulie, M., Follin ve Begoin 1955, "[Study of the action of lithium salts in states of psychomotor excitation]", *Encephale,* c. 44, no. 3, s. 266-85.

Tharyan, P. ve Adams, C. E. 2005, "Electroconvulsive therapy for schizophrenia", *Cochrane.Database. Syst.Rev.*, sayı 2, makale no. CD000076.

Thiebot, M. H., Kloczko, J., Chermat, R., Simon, P. ve Soubrie, P. 1980, "Oxolinic acid and diazepam: their reciprocal antagonism in rodents", *Psychopharmacology (Berl),* c. 67, no. 1, s. 91-5.

Thomas, A., Katsabouris, G. ve Bouras, N. 1997, "Staff perception on reduction of medication in patients with chronic schizophrenia", *Psychiatric Bulletin,* c. 21, s. 692-4.

Thomson, R. 1982, "Side effects and placebo amplification", *Br. J. Psychiatry,* c. 140, s. 64-8.

Thorazine reklamı 1960, "Thorazine advertisement", *Am. J. Psychiatry,* c. 117, Şubat, s. IXX.

Tıp Araştırmaları Kurulu 1965, "Clinical trial of the treatment of depressive illness.", *Br. Med. J.*, c. 1, s. 88186.

Tiihonen, J., Walhbeck, K., Lonnqvist, J., Klaukka, T., Ioannidis, J. P., Volavka, J. ve Haukka, J. 2006, "Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study", *Br. Med. J.*, c. 333, no. 7561, s. 224.

Time (1954) "Wonderdrug of 1954", 14 Haziran 1954.

Time (1955) "Pills for the Mind", 7 Mart 1955.

Timimi, S. 2002, *Pathological Child Psychiatry and the Medicalisation of Childhood*, Brunner-Routledge, Hove, Esat Sussex.

Titmuss, R. M. 1968, "Community care: fact or fiction?", *Commitment to Welfare,* haz. R. M. Titmuss, Allen & Unwin, Londra.

Tofranil reklamı 1961, *Br. Med. J.*, c. 1, 14 Ocak.

Tohen, M., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Banov, M. D., Detke, H. C., Risser, R., Baker, R. W., Chou, J. C. ve Bowden, C. L. 2006, "Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine", *Am. J. Psychiatry,* c. 163, no. 2, s. 247-56.

Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Yatham, L. N., Oerlinghausen, B. M., Koukopoulos, A., Cassano, G. B., Grunze, H., Licht, R. W., Dell'Osso, L., Evans, A. R., Risser, R., Baker, R. W., Crane, H., Dossenbach, M. R. ve Bowden, C. L. 2005, "Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial", *Am. J. Psychiatry,* c. 162, no. 7, s. 1281-90.

Tollefson, G. D., Beasley, C. M., Jr., Tamura, R. N., Tran, P. V. ve Potvin, J. H. 1997, "Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol", *Am. J. Psychiatry,* c. 154, no. 9, s. 1248-54.

Tondo, L., Baldessarini, R. J. ve Floris, G. 2001, "Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders", *Br. J. Psychiatry Suppl.*, c. 41, s. sl84-sl90.

Tondo, L., Baldessarini, R. J., Hennen, J., Floris, G., Silvetti, F. ve Tohen, M. 1998, "Lit-

hium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients", *J. Clin. Psychiatry,* c. 59, no. 8, s. 405-14.

Tranter, R., Healy, H., Cattell, D. ve Healy, D. 2002, "Functional effects of agents differentially selective to noradrenergic or serotonergic systems", *Psychol. Med.,* c. 32, no. 3, s. 517-24.

Trilafon reklamı 1960, "Trilafon advertisement", *Am. J. Psychiatry,* c. 117, Kasım, s. IX.

Tryptizol reklamı 1964, "Tryptizol advertisement", *Br. Med. J.,* c. 2, 12 Eylül.

Tschanz, J. T. ve Rebec, G. V. 1988, "Atypical antipsychotic drugs block selective components of amphetamine-induced stereotypy", *Pharmacol. Biochem. Behav.,* c. 31, no. 3, s. 519-22.

Tuckwell, H. C. ve Koziol, J. A. 1993, "A meta-analysis of homovanillic acid concentrations in schizophrenia", *Int. J. Neurosci.,* c. 73, no. 1-2, s. 109-14.

Tuma, T. A. 2000, "Outcome of hospital-treated depression at 4.5 years. An elderly and a younger adult cohort compared", *Br. J. Psychiatry,* c. 176, s. 224-8.

Uhlenhuth, E. H. ve Park, L. C. 1963, "The influence of medication (imipramine) and doctor in relieving depressed psychoneurotic outpatients", *J. Psychiatr.Res.,* c. 2, s. 101-22.

Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü 2002, *Prescription Drug Expenditures in 2001,* National Institute for Health Care Management, Washington, DC.

Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü Psikofarmakoloji Hizmet Merkezi Ortak Çalışma Grubu. 1964, "Phenothiazine treatment in acute schizophrenia", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 10, s. 246-58.

Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü 2002, *Schizophrenia: Core interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care,* National Institute for Clinical Excellence, Londra.

Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü 2004, *Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care. Clinical Practice Guideline Number 23,* National Institute for Clinical Excellence, Londra.

Ulusal Klinik Yeterlilik Enstitüsü 2006, *Bipolar Disorder. The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care,* National Institute for Clinical Excellence, Londra, NICE Clinical Guideline 38.

Unsworth, C. 1987, *The Politics of Mental Health Legislation,* Oxford University Press, Oxford.

Valenstein, E. 1988, *Blaming the Brain,* Free Press, New York.

van der Kooij, M. A. ve Glennon, J. C. 2007, "Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder", *Neurosci. Biobehav. Rev.,* c. 31, no. 4, s. 597-618.

Van Putten, T. 1974, "Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs?", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 31, s. 67-72.

Van Putten, T. 1975, "The many faces of akathisia", *Compr. Psychiatry,* c. 16, s. 43-7.

Van Putten, T. ve May, P. R. A. 1978, "Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy; the consumer has a point", *Arch.Gen. Psychiatry,* c. 35, s. 477-80.

Vandel, P., Bonin, B., Leveque, E., Sechter, D. ve Bizouard, P. 1997, "Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects", *Eur. Neuropsychopharmacol.,* c. 7, no. 3, s. 207-12.

Vartanian, M. E. 1959, "[Result of lithium carbonate therapy of the agitation states.]", *Zh. Nevropatol. Psikhiatr.Im S. S.Korsakova,* c. 59, no. 5, s. 586-9.

Varvel, S. A., Vann, R. E., Wise, L. E., Philibin, S. D. ve Porter, J. H. 2002, "Effects of

antipsychotic drugs on operant responding after acute and repeated administration", *Psychopharmacology (Berl)*, c. 160, no. 2, s. 182-91.

Verdoux, H. ve Bourgeois, M. 1993, "Short-term sequelae of lithium discontinuation", *Encephale*, c. 19, no. 6, s. 645-50.

Vetulani, J. ve Sulser, F. 1975, "Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain", *Nature*, c. 257, no. 5526, s. 495-6.

Viguera, A. C., Baldessarini, R. J. ve Friedberg, J. 1998, "Discontinuing antidepressant treatment in major depression", *Harv.Rev. Psychiatry*, c. 5, no. 6, s. 293-306.

Viguera, A. C., Baldessarini, R. J., Hegarty, J. D., van Kammen, D. P. ve Tohen, M. 1997, "Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment", *Arch.Gen. Psychiatry*, c. 54, no. 1, s. 49-55.

Visser, H. M. ve van der Mast, R. C. 2005, "Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania. A systematic review", *World J. Biol. Psychiatry*, c. 6, no. 4, s. 231-41.

von Meduna, L. 1938, "General discussion of the cardiazol therapy", *Am. J. Psychiatry*, c. 94, s. 41-50.

Von Voigtlander, P. F. ve Moore, K. E. 1973, "Turning behavior of mice with unilateral 6-hydroxydopamine lesions in the striatum: effects of apomorphine, L-DOPA, amanthadine, amphetamine and other psychomotor stimulants", *Neuropharmacology*, c. 12, no. 5, s. 451-62.

Waddington, J. L., O'Callaghan, E., Larkin, C. ve Kinsella, A. 1993, "Cognitive dysfunction in schizophrenia: organic vulnerability factor or state marker for tardive dyskinesia?", *Brain Cogn.*, c. 23, no. 1, s. 56-70.

Waddington, J. L., Youssef, H. A. ve Kinsella, A. 1990, "Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia", *Psychol. Med.*, c. 20, no. 4, s. 835-42.

Waddington, J. L., Youssef, H. A. ve Kinsella, A. 1998, "Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study", *Br. J. Psychiatry*, c. 173, s. 325-9.

Wadsworth, E. J., Moss, S. C., Simpson, S. A. ve Smith, A. P. 2005, "SSRIs and cognitive performance in a working sample", *Hum. Psychopharmacol.*, c. 20, no. 8, s. 561-72.

Wallace, M. 1994, "Schizophrenia - a national emergency: preliminary observations on SANELINE", *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, c. 380, s. 33-5.

Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R. ve Gould, M. 2002, "Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing", *JAMA*, c. 287, no. 14, s. 1840-7.

Wegner, J. T., Kane, J. M., Weinhold, P., Woerner, M., Kinon, B. ve Lieberman, J. 1985, "Cognitive impairment in tardive dyskinesia", *Psychiatry Res.*, c. 16, no. 4, s. 331-7.

Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Marenco, S., Bigelow, L. B., Egan, M. F. ve Weinberger, D. R. 2003, "Comparison of cognitive performances during a placebo period and an atypical antipsychotic treatment period in schizophrenia: critical examination of confounds", *Neuropsychopharmacology*, c. 28, no. 8, s. 1491-500.

Weil, P. L. 1950, "'Regressive' electroplexy in schizophrenics", *J. Ment. Sci.*, c. 96, s. 514-20.

Weinstein, E. A., Linn, L. ve Kahn, R. L. 1952, "Psychosis during electroshock therapy: its relation to the theory of shock therapy", *Am. J. Psychiatry*, c. 109, s. 22-6.

Weintraub, W. ve Aronson, H. 1963, "Clinical judgement in psychopharmacological re-

search", *J. Neuropsychiatry*, c. 5, s. 65-70.
Weissman, M. M., Prusoff, B., Sholomskas, A. J. ve Greenwald, S. 1992, "A double-blind clinical trial of alprazolam, imipramine, or placebo in the depressed elderly", *J. Clin. Psychopharmacol.*, c. 12, no. 3, s. 175-82.
Wescott, P. 1979, "One man's schizophrenic illness", *Br. Med. J.*, c. 1, no. 6169, s. 989-90.
Whitaker, R. 2002, *Mad in America*, Perseus Publishing, Cambridge, MA.
White, H. S. 2003, "Mechanism of action of newer anticonvulsants", *J. Clin. Psychiatry*, c. 64, ek 8, s. 5-8.
Whittington, C. J., Kendall, T., Fonagy, P., Cottrell, D., Cotgrove, A. ve Boddington, E. 2004, "Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data", *Lancet*, c. 363, no. 9418, s. 1341-5.
Wikler, A. 1957, *The Relation of Psychiatry to Pharmacology*, Williams & Wilkins, Baltimore.
Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J. ve Gunawardene, S. 2003, "Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature", *Pediatrics*, c. 111, no. 1, s. 179-85.
Williamson, B. 1966, "Psychiatry since lithium", *Dis. Nerv. Syst.*, c. 27, no. 12, s. 775-82.
Wilson, I. C., Garbutt, J. C., Lanier, C. F., Moylan, J., Nelson, W. ve Prange, A. J., Jr. 1983, "Is there a tardive dysmentia?", *Schizophr. Bull.*, c. 9, no. 2, s. 187-92.
Wilson, M. 1993, "DSM-III and the transformation of American psychiatry: a history", *Am. J. Psychiatry*, c. 150, no. 3, s. 399-410.
Winkelman, N. W., Jr. 1954, "Chlorpromazine in the treatment of neuropsychiatric disorders", *J. Am. Med. Assoc.*, c. 155, no. 1, s. 18-21.
Winkelman, N. W., Jr. 1957, "An appraisal of chlorpromazine; general principles for administration of chlorpromazine, based on experience with 1,090 patients", *Am. J. Psychiatry*, c. 113, no. 11, s. 961-71.
Winokur, A., Gary, K. A., Rodner, S., Rae-Red, C., Fernando, A. T. ve Szuba, M. P. 2001, "Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs", *Depress. Anxiety*, c. 14, no. 1, s. 19-28.
Winokur, G. 1975, "The Iowa 500: heterogeneity and course in manic-depressive illness (bipolar)", *Compr. Psychiatry*, c. 16, no. 2, s. 125-31.
Winterstein, A. G., Gerhard, T., Shuster, J., Zito, J., Johnson, M., Liu, H. ve Saidi, A. 2008, "Utilization of pharmacologic treatment in youths with attention deficit/hyperactivity disorder in Medicaid database", *Ann. Pharmacother.*, c. 42, no. 1, s. 24-31.
Woerner, M. G., Alvir, J. M., Saltz, B. L., Lieberman, J. A. ve Kane, J. M. 1998, "Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors", *Am. J. Psychiatry*, c. 155, no. 11, s. 1521-8.
Wohlfarth, T. D., van Zwieten, B. J., Lekkerkerker, F. J., Gispen-de Wied, C. C., Ruis, J. R., Elferink, A. J. ve Storosum, J. G. 2006, "Antidepressants use in children and adolescents and the risk of suicide", *Eur. Neuropsychopharmacol.*, c. 16, no. 2, s. 79-83.
Wolf, M. E., Ryan, J. J. ve Mosnaim, A. D. 1983, "Cognitive functions in tardive dyskinesia", *Psychol. Med.*, c. 13, no. 3, s. 671-4.
Wolkowitz, O. M. ve Pickar, D. 1991, "Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal", *Am. J. Psychiatry*, c. 148, no. 6, s. 714-26.
Wong, D. F., Wagner, H. N., Jr., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., Tamminga, C. A., Broussolle, E. P., Ravert, H. T., Wilson, A. A., Toung, J. K., Malat, J., Williams, J. A., O'Tuama, L. A., Snyder, S. H., Kuhar, M. J. ve Gjedde, A. 1986,

"Positron emission tomography reveals elevated D_2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics", *Science*, c. 234, no. 4783, s. 1558-63.

Wonodi, I., Hong, L. E. ve Thaker, G. K. 2005, "Psychopathological and cognitive correlates of tardive dyskinesia in patients treated with neuroleptics", *Adv. Neurol.*, c. 96, s. 336-49.

Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y. ve Zald, D. H. 2005, "A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia", *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, c. 8, no. 3, s. 457-72.

Wyeth. www.effexorxr.com/condition.asp. 21.09.2006.

Yazıcı, O., Kora, K., Polat, A. ve Saylan, M. 2004, "Controlled lithium discontinuation in bipolar patients with good response to long-term lithium prophylaxis", *J. Affect. Disord.*, c. 80, no. 2-3, s. 269-71.

Young, A. H. ve Newham, J. I. 2006, "Lithium in maintenance therapy for bipolar disorder", *J. Psychopharmacol.*, c. 20, ek 2, s. 17-22.

Youssef, H. A. ve Waddington, J. L. 1988, "Involuntary orofacial movements in hospitalised patients with mental handicap or epilepsy: relationship to developmental/intellectual deficit and presence or absence of long-term exposure to neuroleptics", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, c. 51, no. 6, s. 863-5.

Zakzanis, K. K. ve Hansen, K. T. 1998, "Dopamine D_2 densities and the schizophrenic brain", *Schizophr. Res.*, c. 32, no. 3, s. 201-6.

Zeller, E. A. ve Barsky, J. 1952, "In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, c. 81, no. 2, s. 459-61.