



**T.C. SĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**KLOZAPİN KULLANAN TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ  
HASTALARINDA TEDAVİYE UZUN ETKİLİ ENJEKTABLE  
ANTİPSİKOTİK EKLENMESİNİN NÜKS VE HASTANEYE YATIŞ  
ÜZERİNE ETKİLERİ: RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME**

**Dr. Münir KARAASLAN**

**KONYA/2019**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KONYA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**PSİKİYATRİ KLİNİğİ**

**KLOZAPİN KULLANAN TEDAVİYE DİRENÇLİ şİZOFRENİ**  
**HASTALARINDA TEDAVİYE UZUN ETKİLİ ENJEKTABLE**  
**ANTİPSİKOTİK EKLENMESİNİN NÜKS VE HASTANEYE YATIş**  
**ÜZERİNE ETKİLERİ: RETROSPEKTİF BİR DEğERLENDİRME**

**Dr. Münir KARAASLAN**

**Tez Danıőmanı: Uzm. Dr. Ali Metehan alıőkan**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**KONYA/2019**

## İÇİNDEKİLER

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....               | v    |
| SİMGE ve KISALTMALAR.....   | vi   |
| TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ..... | viii |
| ÖZET .....                  | ix   |
| ABSTRACT .....              | xi   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....       | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....       | 3    |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM.....      | 40   |
| 4.BULGULAR.....             | 43   |
| 5.TARTIŞMA .....            | 50   |
| 6.SONUÇLAR .....            | 57   |
| 7.KAYNAKLAR.....            | 58   |
| 8. EKLER.....               | 64   |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sabırlı bir yol gösterici olan hocam Doç. Dr. İbrahim EREN'e,

Tez danışmanlığımın yanı sıra klinik pratikte de kendisinden çok şeyler öğrendiğim Uzm. Dr. Ali Metehan ÇALIŞKAN'a, asistanlık sürecimde eğitimime katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. İkbâl İNANLI'ya, Uzm. Dr. İsmet Esra ÇİÇEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Memduha AYDIN'a, Uzm. Dr. Seda KIRCI ERCAN'a, Uzm. Dr. Şenay YILDIZ BOZDOĞAN'a, Uzm. Dr. Medine GIYNAŞ AYHAN'a, Uzm. Dr. Bilge ÇETİN İLHAN'a ve Uzm. Dr. Hatice YARDIM ÖZAYHAN'a, Uzm. Dr. Saliha ÇALIŞIR'a, Uzm. Dr. Emine YILDIZGÖREN'e ve Uzm. Dr. Alper Adnan DAĞISTAN'a,

Amatem klinik nosyonu kazandırmasının yanı sıra hayatın içinden pek çok bilgiyi de sağlayan sayın Uzm. Dr. Başak DEMİREL'e

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Deniz'e ve Ali Baran'a

Tüm Beyhekim Psikiyatri çalışanlarına,

Eğitimime olan kıymetli katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Faruk Ömer ODABAŞ'a, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Serhat TÜRKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Hilmi ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi Halit Necmi UÇAR ve tüm klinik çalışanlarına,

Abim Halil Fevzi ve kardeşim Ayşenur Sümeyye'ye

Kızım Elif Zeynep ve oğlum Muhammed Zahid'e

Sevgili Annem'e ve Babam'a teşekkür ederim.

Dr.Münir KARAASLAN

## **SİMGE ve KISALTMALAR**

APA: American Psychiatric Association / Amerikan Psikiyatri Birliği

BAP: British Association for Psychopharmacology/ Britanya  
Psikofarmakoloji Birliği

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme  
Ölęegi)

CGI: Clinical Global İmpression (Klinik Global İzlenim Ölęegi)

EKT: Elektrokonvulsif Terapi

EPS: Ekstrapiramidal semptom

DAT: Dopamin Transporter

DADP: Dopamin aşırı duyarlılık psikozu

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5

HR: Hazard Ratio/ tehlike oranı

n: Kişı sayısı

NICE: Institute for Health and Care Excellence/ Ulusal Sağlık ve Bakım  
Mükemmelliği Enstitüsü

p: İstatistiksel anlamlılık

REMS: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (for Clozapine)/ Klozapin  
için Risk Değerlendirme ve Azaltma Stratejisi

RR: Risk Ratio

SERT: Serotonin Taşıyıcısı

TPD:Türkiye Psikiyatri Derneği

WHO: World Health Organization ( Dünya Sağlık  rg t )

5-HIAA: 5 Hidroksi indol asetik asit

5-HT: 5 Hidroksitriptamin (Serotonin)



## **TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ**

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1.Ülkemizde Bulunan Uzun Etkili Antipsikotikler .....                                           | 21 |
| Tablo 2.TRRIP Working Group Konsensus Klavuzu Tedavi yanıtı için belirlenen kriterler .....           | 25 |
| Tablo 3.Tedaviye Dirençli Şizofreni Kararını Verebilmek İçin Uluslararası Klavuzlardan Öneriler ..... | 26 |
| Tablo 4.Tedaviye Dirençli Şizofreni Değerlendirmesi ve Tanımı için TRRIP Konsensüs Kriterleri .....   | 27 |
| Tablo 5 Hastalar sosyodemografik verileri .....                                                       | 44 |
| Tablo 6.Klinik Özellikler .....                                                                       | 45 |
| Tablo 7.Klozapin ve klozapine eklenen UEAP'lerin dozları .....                                        | 46 |
| Tablo 8.Klozapine UEAP eklenmesi öncesi ve sonrası psikotik alevlenme ve yatış sayıları .....         | 47 |
| Tablo 9. UEAP eklenmesi ve sonrası 1 yılda laboratuvar değişiklikleri .....                           | 49 |

## ÖZET

**Amaç:** Tedaviye dirençli şizofreni (TDS) artan sayıda hospitalizasyona neden olan önemli bir problemdir. Dirençli olgularda klozapin ve uzun etkili enjekteable antipsikotiklerin (UEAP) birlikte kullanımı dirençli olgularda yaygın bir uygulama olmasına rağmen bu strateji sınırlı ampirik kanıtla desteklenmektedir. Bu çalışmada klozapin kullanan TDS hastalarında tedaviye UEAP eklenmesinin nüks, hastaneye yatış, hastanede geçen gün sayısı ve laboratuvar parametreleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2014- Nisan 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni tanısı konulan, tedaviye dirençli olan, en az bir yıl klozapin kullanımı sonrası tedavisine UEAP eklenen hastalar retrospektif olarak sistem kayıtları taraması ile incelenmiştir. Çalışma kriterlerine uyan 29 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hastaların sosyodemografik ve tedavi ile ilgili verileri kaydedilmiştir. Klozapine uzun etkili antipsikotik eklenmeden önceki bir yılda nüks sayısı, hastane yatış sayısı ve hastane yatış günü ekleme sonrası bir yıldaki verilerle karşılaştırılmıştır. UEAP eklenmesi öncesi ve sonrası bir yılda nötrofil sayısı, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL ve prolaktin seviyeleri karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Psikotik alevlenme sayısı klozapine UEAP eklenmesi sonrası bir yılda UEAP eklenmeden önceki bir yıla oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır. Hastane yatış sayısı klozapine UEAP eklenmesi sonrası bir yılda UEAP eklenmeden önceki 1 yıla oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır. Hastanede yatış süresi klozapine UEAP eklenmesi sonrası bir yılda UEAP eklenmeden önceki bir yıla oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0.001$ ). Klozapine UEAP eklenmesinin güvenliğinin bir göstergesi olarak nötrofil sayısı, total kolestrerol, trigliserit, HDL, LDL ve açlık kan şekeri ortalamaları karşılaştırılmış, UEAP eklenmesi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Prolaktin değerlerinin karşılaştırıldığında kombinasyon sonrasında ortalama prolaktin değerlerinde istatistiksel olarak yükselme saptanmıştır.

**Sonuç:** Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapine UEAP eklenmesinin güvenli olduğu ve hastalığın gidişini olumlu etkileyebileceği saptanmıştır. Retroseptif ayna görüntü özellikte olan bu çalışmada elde edilen verilerin, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak uzunlamasına izlem çalışmaları için yol gösterici olması umulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tedaviye dirençli şizofreni, klozapin, uzun etkili enjekteable antipsikotik



## ABSTRACT

**Objective:** Treatment-resistant schizophrenia (TRS) is an important problem that causes an increasing number of hospitalizations. Although co-administration of clozapine and long-acting injectable antipsychotics (LAIs) in resistant cases is common practice in resistant cases, this strategy is supported by limited empirical evidence. The aim of this study is to evaluate the effect of LAIs on recurrence, hospitalization, number of days in hospital and laboratory parameters in TRS patients using clozapine.

**Method:** In our study, between January 2014 - April 2019, in the Psychiatry Clinic of Health Sciences University Konya Training and Research Hospital, patients who were diagnosed schizophrenia according to DSM-5 and who were resistant to treatment for at least one year after clozapine use were added retrospectively who had LAIs added to their treatment after at least one year of clozapine treatment were retrospectively evaluated by registration system scanning. The data of 29 patients who met the study criteria were evaluated. Sociodemographic and treatment data were recorded. The number of relapses, number of hospitalizations, and hospitalization days in the one year before the long-acting antipsychotic was added to the clozapine were compared with the data in one year after the combination. Neutrophil count, fasting blood sugar, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL and prolactin levels were compared before and after the combination.

**Results:** The number of psychotic exacerbations decreased significantly in one year after the combination of clozapine and LAIs compared to one year before the combination. The number of hospitalizations decreased significantly in one year after clozapine and LAIs combinations compared to one year before the combination. The length of hospital stay was significantly reduced in one year after clozapine and LAIs compared to one year prior to combination. ( $p<0.001$ ). When we compared the neutrophil count, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL and fasting blood glucose levels as an indicator of the safety of clozapine and UEAP combination, there was no statistically significant change in these values before and after the combination. A statistically significant increase in prolactin values after combination.

**Conclusion:** Clozapine LAIs combination is safe in treatment-resistant schizophrenia patients and may have a positive effect on the course of the disease. The data obtained in this retrospective mirror-image study is expected to provide guidance for longitudinal follow-up studies with more patients.

**Keywords:** Treatment resistant schizophrenia, clozapine, long-acting injectable antipsychotic.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, dünya çapında 21 milyon insanı etkileyen zihinsel bir hastalıktır. Şizofrenide yaşamboyu yaygınlık ülkelere göre farklılık göstermekte ve %0.3-%0.7 olarak tahmin edilmektedir (DSM-5; Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Nispeten düşük prevalansına rağmen, şizofreni, 15-44 yaş aralığındaki tüm hastalıklar arasında engelliliğe en çok sebep olan 8. hastalık olup, küresel hastalık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (1, 2).

Şizofreni hastaları tedavi edilebilir; bu hastaların önemli bir kısmı tamamen iyileşir veya anlamlı ve üretken bir yaşam sürdürebilir (3). Etkili tedavi genellikle farmakoterapi, psikoterapi ve psikososyal destek müdahalelerinin bütünleşmesidir.

Dört-altı hafta süre ile 400-600 mg/gün klorpromazin eşdeğeri iki antipsikotik denemesine yeterli yanıt alınamaması Tedaviye Dirençli Şizofreni (TDŞ) olarak tanımlanır. Yöntem ve kriter farklılıkları olan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde şizofrenide tedaviye direnç %30-50 oranında bildirilmektedir. TDŞ tüm şizofreni maliyet yükünün %60-80'ini oluşturmakla birlikte hasta, hasta yakınları, klinisyenler ve toplum için büyük bir sorun oluşturur.

Klozapinin dirençli psikotik semptomları hafifletmede diğer antipsikotiklerden daha üstün olduğuna dair sağlam kanıtlar bulunmasına rağmen (4) tedaviye dirençli şizofrenide %40-70 oranında klozapine yanıtızsızlık bildirilmektedir (5, 6). Bir meta-analiz, tek başına klozapine kıyasla klozapine başka bir antipsikotik ilavesi için orta fakat anlamlı bir yararlı etki göstermiştir (7).

Klozapinden bir uzun etkili enjekteable antipsikotiğe (UEAP) geçmek yerine, her iki ilacın kombine edilmesi yaygın bir uygulama olmasına rağmen bu strateji sınırlı ampirik kanıtlarla desteklenmektedir (8). Her ikisi de çoklu epizodu olan hastalarda kullanılan bu stratejilerde D2 reseptörlerine zayıf bağlanan klozapin ile bunun tersine bu reseptörlere daha potens bağlanan antipsikotiklerin birlikte kullanımı yararlı olabilir (9). İlaç uyumu sorunu olan dirençli hastalarda UEAP ekleme stratejisi yararlı gözükmemektedir.

Randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) meta analizi, UEAP'ler ve oral antipsikotikler (OAP) arasında nüks veya hastaneye yatışın önlenmesinde veya nüksle ilgili ikincil sonuçlarda anlamlı bir fark bulamamıştır (10). Bununla birlikte, RKÇ'ler daha iyi tedavi uyumu ve düşük hastalık şiddeti olan orantısız sayıda hastayı kayıt altına alabilir. Ayrıca, klinik çalışmalara katılım, tedavi sunumu ve deneyim çalışmanın ekolojisini değiştirebilir. Örneğin, hastalar randevu hatırlatmaları, geri ödemeler, ücretsiz ilaçlar ve uyum değerlendirmeleri alabilir (11).

Bu nedenle, standart RKÇ, UEAP'ların OAP'lere kıyasla etkinliğini incelemek için en iyi strateji olmayabilir (12). Buna karşılık, oral antipsikotik tedavisini takiben UEAP tedavisine geçilen hastalarda hastaneye yatış riskinin/oranının karşılaştırıldığı ayna görüntüsü çalışmalarının meta analizi, UEAP'lerin oral antipsikotiklere göre önemli üstünlüğü göstermiştir (13). Etki büyüklüğü hastaneye yatışı önleme ve yatış sayısını azaltmada sırasıyla 0.43 ve 0,38 olarak değerlendirilmiştir.

Souaby ve arkadaşlarının 2017 yılında 17 şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastasıyla yaptığı 1 yıllık ayna görüntüsü çalışmasında, klozapin ile UEAP'nin kombinasyon tedavisinin, hastane yatış sayısında %62 ( $p=0.004$ ), hastanede geçirilen gün sayısında da %83 oranında azalma ( $p<0.001$ ) olduğu saptanmıştır (8). Bu çalışmaya klozapin ile UEAP kombinasyonu öncesi; klozapin, UEAP ve/veya EKT tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir.

Bu çalışmada klozapin kullanan TDŞ hastalarında tedaviye UEAP eklenmesinin nüks, hastaneye yatış, hastanede geçen gün sayısını ve laboratuvar parametreleri üzerine etkisine bakılması amaçlanmaktadır. TDŞ hastalarında klozapin ve UEAP kombinasyonunun diğer tedavilerle etkinliğini kıyaslayan çalışmalar (8) olmakla beraber, klozapin tedavisine UEAP eklenmesini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır ve çalışmamız bu yönüyle özgündür.

## 2.GENEL BİLGİLER

### ŞİZOFRENİ

#### Şizofreni Tanımı

Şizofreni, kronik veya tekrarlayan psikozları içeren bir psikiyatrik hastalıktır. Genel olarak sosyal ve mesleki işlevsellikteki bozulmalar ile ilişkilidir (14). Şizofreninin karakteristik belirtileri; sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, dezorganize hareketler, duygulanımda düzleşme ve konuşmada azalmayla belirgin negatif belirtiler ve dikkat, hafıza ve yürütücü işlevleri içeren bilişte bozulmadır.

#### Şizofreni Tarihçesi

Şizofreni belirti ve bulgularının çok eski zamanlarda da görüldüğüne dair birçok yazılı belge vardır. Eski Sanskrit yazılarında özbakımı ileri derecede azalmış, yaşamlarını boş bir şekilde geçiren, ileri derecede dini uğraşları olan, kendini Tanrı zanneden, zehirlenmekten korkan insanlardan bahsetmişlerdir.

Hipokrat ilk kez ruhsal hastalıkları tıbbi bir durum olarak ele alınmıştır. Hipokrat, ruhsal hastalıkların vücut sıvılarındaki dengesizlik nedeniyle meydana geldiğini savunmuş, bunun kanıtı olarak da konfüzyonlu hastalarda görülen kusmaları göstermiş ve tedavide çeşitli hijyen ve diyet uygulamaları önermiştir (15). Kapadokyalı Areteus ve MS. İkinci yüzyılda Soranus şizofreni tanısı konabilecek hastaların canlı tasvirlerini yapmıştı. Romalı Galen tıp ve ruh bilimi arasındaki bağlantıyı en iyi sağlayan hekim olmuştur (16).

1793 yılında Pinel ruh hastalarının zincirlerini çözerek modern psikiyatrinin başlangıcını meydana getirmiştir. 1860 yılında Morel “Traite Des Maladies Mentales” adlı yapıtında 14 yaşında, bilişsel fonksiyonları hızla yıkılan bir erkek çocukta hastalığı ayrıntılı incelemiş ve ilk defa “dementia praecox” terimini kullanmıştır. 1871’de Hecker “hebefreni”yi, 1874’te de Kahlbaum “katatoni”yi tanımlamış olup, 1896’da Alman ruh hekimi Emil Kraepelin çalışmaları gözden geçirerek hepsini “Dementia Praecox” başlığı altında toplamış ve hastalığın erken başlangıçlı ve bunamayla seyretmesi gerektiğini belirtmiştir. 1911 yılında İsviçre’li Eugen Bleuler, kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) atıfla “zihin

bölünmesi veya yarılmaları” anlamına gelen “şizofreni” kavramını ortaya atmış ve Kraepelin’in ifade ettiği gibi hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının şart olmadığını belirtmiştir (15).

Bleuler, afekte bozulma, otizm, ambivalans, ve çağrışımlarda bozulmanın şizofreninin temel belirtileri olduğunu ifade etmiş (4A belirtisi); sanrı, kalıplaşmış fikir ve uğraşlar, varsanı, katatoni ve hareket bozuklukların ise ‘ikincil belirtiler’ olduğunu vurgulamıştır (17).

20. yüzyılın ortalarında Alman ruh hekimi Kurt Schneider (1887-1967), şizofreni için tanısal olduğu düşünülen Schneider belirtilerden bahsetmiştir. Schneider’e göre şizofreninin birinci sıra belirtileri; emir veren, yorum yapan, durum bildiren sesler, kendi aralarında tartışan sesler, kendi düşüncelerinin sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi, düşünce sokulma, düşünce çalınması ve düşüncenin etki altına alınması, düşüncelerin başkaları tarafından okunması ve yayılması, olağan bir algının sanrısız algılanması, duygu, irade ve dürtülerin dışarıdan etkilenme ve kontrol edilme duygusu şeklindedir (18).

1970’lerde şizofreni Carpenter tarafından bugün hala geçerliliğini koruyan; pozitif, negatif ve bilişsel semptom kümeleri olarak sınıflandırılmıştır (19). 1980 yılında Timothy Crow ise yayınladığı makalesi ile şizofreninin pozitif ve negatif olmak üzere iki ayrı tipi olduğunu öne sürmüştür (20). Günümüzde bu tanımların yerini DSM ve ICD-10 tanı dizgelerindeki tanımlamalar almıştır.

### **Şizofreni Epidemiyolojisi**

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), şizofrenide yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık olarak %0.3-%0.7 olarak tahmin edilmektedir (DSM-5, 2013). Şizofreni her toplumda ve her türlü sosyoekonomik sınıfta görülebilen, genç yaşta ortaya çıkarak kişinin hayatında sebep olduğu kayıplar açısından çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 2 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır (21).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre şizofreni sıklığı Avrupa ve Asya’da %0,85’tir (22). Binbay ve arkadaşlarının yayınladığı bir gözden geçirmede,

Türkiye’de şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 1000 kişide 8,9 olarak değerlendirilmiştir (23).

Hastalığın kadın ve erkekler arasında sıklık ve yaygınlığının benzer olduğu görüşünün aksine, yeni çalışmalarda erkekler arasında kadınlardan daha yaygın olarak bulunmuştur (oran 1.4: 1) (24). Maurer ve Hafner 1995 şizofreninin (özgül olmayan) ilk belirtilerinin, erkeklerde 22.5, kadınlarda 25.4 yaşında (ortalama 23.3) ortaya çıktığını belirlemişlerdir (25).

Üçok ve arkadaşlarının İstanbul Tıp Fakültesinde yürüttüğü çalışmada başlangıç yaşı erkeklerde 18.8, kadınlarda 21.1, ortalama 19.9 olarak bulunmuştur (26).

Hastaların %20’sinde 40 lı yaşlarda, % 5’inde 60’lı yaşlarda başlangıç görülebilir (27).

### **Etiyoloji**

Şizofreni gelişimi ile ilgili kuramlar tek bir genin veya çevresel koşulların tek başına etken olmadığını belirtir. Birçok gen ve çevresel faktörler beyin bağlantılarında yaşam boyu devam edecek anormal gelişime yol açar.

### **Genetik**

Ailede ve özellikle birinci derecede akrabalarda psikoz öyküsü olması şizofreni ve diğer pskotik bozukluklar için en önemli risk faktörüdür. Genetik yapının neredeyse aynı olduğu tek yumurta ikizlerinde %50 gibi bir risk söz konusu iken, genetik yapının %50 oranında paylaşıldığı birinci derece akrabalarda risk %9 olarak belirlenmiştir (28). Araştırmalar tek genli modeli dışlamakta, çok genli-çok etkenli kalıtsal geçiş modelini desteklemektedir.

### **Obstetrik Komplikasyonlar**

Obstetrik komplikasyonlar olarak gruplanan kanama, erken doğum eylemi, kan grubu uyumsuzlukları, fetal hipoksi, asfiksi, annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyon, toksemi gibi çeşitli perinatal problemler şizofreni gelişim riskini iki kat artırmaktadır (29). Obstetrik komplikasyon öyküsü olan şizofreni hastalarında, hastalığın başlangıç yaşının daha erken olduğu, komplikasyon miktarı arttıkça bu

yaşın daha erkene kaydığı, daha kronik bir seyir gösterdiği ve negatif belirtilerin daha belirgin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (30). İstenmeyen gebelik (31) ve babanın doğum öncesi ölümü (32) şizofreni riskini arttıran diğer faktörlerdir.

### **Enfeksiyonlar**

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, influenza salgınları sırasında doğanlarda şizofreni sıklığında artış olduğunu bildirilmiştir (33). Yüksek maternal Toxoplasma gondii Ig G antikorlarının bebekte şizofreni gelişme riskini yaklaşık yüzde 60 ila 70 oranında arttırdığı bulunmuştur (34, 35). Herpes simpleks virüs tip 2 maternal enfeksiyonun şizofreni riskini arttırıp arttırmadığı konusunda çalışmalar değişkendir; bazı çalışmalar % 60-400 arasında artmış risk bulurken (36, 37), bazı çalışmalar ise yüksek risk bulmamıştır (38). Toxoplasma gondii'ye prenatal dönem dışında maruz kalınmasının da şizofreni riskini artırdığı bildirilmiştir(39, 40).

Şizofreni gelişiminde özellikle prenatal enfeksiyonlar üzerinde durulurken, yapılan çalışmalar neonatal, infantil dönem, ve erişkin dönemde görülen enfeksiyonların da şizofreni riskini artırabildiğini açığa çıkarmıştır. Çocukluk döneminde Merkezi Sinir Sistemi viral enfeksiyonu geçirenlerde erişkin dönemde şizofreni görülme sıklığının yaklaşık 2 kat artmış olduğu bildirilmiştir (41). Kızamık antikorları, şizofreni hastalarında, özellikle de yeni gelişen psikoz vakalarında kontrollerden daha yüksek olarak ölçülmüştür (42). Veriler şizofreniye yatkınlık oluşturan enfeksiyonların sadece prenatal döneme özgü olmadığını ortaya koymaktadır.

### **İnflamasyon ve Oksidatif Stres**

Gelişimsel süreçte ortaya çıkan anormal immün yanıt, nörogelişimsel, nörometabolik ve nöroendokrin yolları etkileyerek dahilinde şizofreni gelişimine neden olabilmektedir. (43). Yapılan birçok çalışma psikotik hastaların beyin omurilik sıvısı ya da periferik kanlarında IL-1b, TNF-a, IL-6, CRP düzeylerinde yükseklik saptamıştır (44-47).

Oksidatif stresin psikiyatrik hastalıkların patogeneze katıldığına dair dolaylı kanıtlar da mevcuttur. Örnek olarak bazı antidepresan ve antipsikotiklerin

antioksidan etki göstermektesi, başarılı psikiyatrik tedaviler sonrasında oksidatif stres parametrelerinin normale dönmesi bunu desteklemektedir. (48, 49).

### **Nörogelişimsel teoriler**

Ruhsal hastalıklar yalnızca hatalı genetik kod ve bunun sonucunda hatalı kodlanan proteinler nedeni ile değil, normal genetik kodun çevresel etkenler nedeniyle yanlış zamanda aktive edilmesi veya susturulması nedeniyle de oluşur. Nöronların gelişiminde erken dönemlerde meydana gelen genetik ve epigenetik olaylar nöron gelişimini olumsuz yönde etkiler. Beyindeki nörogelişimsel anormallik ve defektler, belli bir latent dönem sonrasında ergenlik veya genç erişkinlikte (dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi, prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu artırması gibi patolojik nöronal olayları harekete geçirerek) şizofreni tablosunu ortaya çıkarmaktadır. Sinir sistemi oluşumunun ilerleyen evrelerinde ortaya çıkabilecek sinyal iletim bozuklukları ve nöronal devre anormalliklerinin şizofreni bulgularının ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (15, 22, 50).

### **Nörodejeneratif teoriler**

Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin bulunduğu düşünülmekle beraber, klasik nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi süregen ve uzunlamasına bir gidiş göstermediği, belli bir süre sonra dengeye ulaştığı varsayılmaktadır (15, 30). Sinaptik bağlantıların yarısının kaybedildiği ergenlik döneminde, nöregulin, disbindin veya DISC1 genlerindeki anormallikler nedeniyle kritik sinaptik bağlantılar güçlendirilemez veya kompensatuar işlev gören sağlıklı sinapslar kompetitif eliminasyona tabi tutulursa şizofreni ortaya çıkabilir (51). N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör hipofonksiyonu ve ekzitotoksisite, dopamin hipersensitivitesi, membran fosfolipid yapısı ve metabolizmasında bozukluk gibi mekanizmalar nörodejenerasyona neden olmaktadır.

### **Nörotransmitterler**

Şizofreni semptomatolojisinde nörotransmitter sistemleri üzerinde durulmaktadır. Araştırılan bu nörotransmitter sistemler dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat ve GABA'dır (17).

Şizofreni konusunda en fazla değeriendirilen nörotransmitter dopamin'dir. Dopamin etkinliğini arttıran amfetamin ve kokain gibi psikostimulan ajanların normal kişilerde şizofreni benzeri tabloya yol açması ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini geriletmesi, dopamin varsayımını desteklemektedir. Mezolimbik dopamin yolağı, beyin sapındaki ventral tegmental alanda bulunan dopaminerjik hücre gövdelerinden, ventral striatumdaki nukleus akumbensin akson terminallerine projekte olur. Bu mezolimbik yolakta bulunan dopaminerjik nöronlarının aşırı aktivasyonu, psikozun pozitif belirtileri olan sanrı ve halüsinasyon oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Ventromedial prefrontal kortekse uzanan mezokortikal projeksiyonlarda dopamin aktivitesindeki defisit in ise negatif belirtilerden sorumlu olduğu düşünülmüştür. Günümüze kadar yapılan çalışmaların sonucunda dopamin düzensizliğinin (disregülasyonu), hastalık belirtilerini oluşturduğu yönündedir (9, 17, 20).

Serotonin şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomları ile ilişkilidir. Serotonin antagonizması yapan liserjik asit dietilamid (LSD), fenfluramin ve mklorofenilpiperazin, şizofrenidekine benzer halüsinasyonlara sebep olurken, şizofreni hastalarında da belirtileri alevlendirebilmektedir. Bu ilişki serotonin işlevindeki azalmanın şizofreni ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Serotonerjik projeksiyonlar reseptörleri aracılığıyla dopaminin işlevini inhibe eder. Bu yolla şizofrenide hem duygusal, hem motor hem de pozitif ve negatif belirtilerin açıklanması mümkün olabilmektedir (17). Akut ve paranoid hastalarda beyin omirilik sıvısında (BOS) 5-HİAA değerilerinde düşme görülmektedir. Dopamin reseptörleri ile birlikte serotonin reseptörlerini etkileyen ilaçların daha az yan etkiye sahip olması ve artmış tedavi edici etkisi, serotonin antagonizması ile ilişkilendirilmiş, bu durum şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu düşüncesini geliştirmiştir (17, 20, 50).

Şizofreninin negatif belirtilerinde anhedoni (duygusal doyum kapasitesinde azalma ve zevk alamama) nörepinefrin ödöl nöronal sisteminde nörodejenerasyona bağılı olabilir. İkinci kuşak antipsikotikler GABA inter-nöronlarındaki 5-HT<sub>2C</sub> blokajıyla nörepinefrin düzeyini artırır. Artan nörepinefrinin de dopamin ile birlikte

şizofrenideki bilişsel ve affektif belirtiler üzerine olumlu etki yaptığı düşünülmektedir (21, 50).

Eksitator bir nörotransmitter olan glutamat dopamin salınımı üzerine etkisiyle “aktivatör”, GABA salınımı etkisiyle “inhibitör” etki göstermektedir. Bir glutamat reseptörü olan NMDA’yı bloke ederek etki gösteren fensiklidinin, şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerine benzer belirtiler içeren bir klinik tabloya neden olması ve şizofrenisi olan kişilerde şizofreniyi alevlendirmesi, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir. NMDA reseptörü prefrontal ve eksitator kortikal nöronlarda hipoaktif olduğunda, mezokortikal dopaminerjik yolak yeterince uyarılmaz ve bu mekanizma şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerinin oluşumu ile ilişkilendirilmektedir (50).

GABA beyindeki ana inhibitör etkili nörotransmitterdir. GABA hücre yoğunluğundaki azalma ve aktivite kaybı, GABA’nın dopaminerjik ve glutamerjik nöronlar üzerindeki düzenleyici-inhibe edici etkisinin azalmasına neden olmakta, bu durumda subkortikal dopamin hiperaktivitesi ile sonuçlanmakta, dopamin artışı ve şizofreni belirtileri ile ilişkilendirilmektedir (20).

Şizofrenide NMDA reseptörü hipofonksiyonu hem bozulmuş dopaminerjik işlevlerden hem de bozulmuş GABAerjik sinir iletiminden sorumludur. Şizofrenide ‘parvalbumin’adı verilen kalsiyum bağlayan bir proteini içeren, prefrontal kortekste bulunan özel GABA internöronlarının genetik programlamasında bir yanlışlık olduğu saptanmıştır. Parvalbumin içeren GABA internöronları düzgün işlev gösteremediklerinde, prefrontal kortekste ana glutamaterjik piramidal nöronları yeterince inhibe edemezler ve bu da glutamat nöronlarının aşırı aktif hale gelmesine neden olur. Bu varsayımsal olarak, başta dopamin nöronları olmak üzere, aşağı-akış yönündeki nöronların işlevlerini bozar. Bu yüzden bir nöronal devrede tek bir hasta nöronun bulunması, nöronun innerve ettiği GABA internöronu ve uyardığı glutamat nöronunu ve aşağı-akış yönündeki dopamin nöronlarına ve ötesine tüm devreyi etkilemektedir (52).

### **Tanı Ölçütleri**

Günümüzde şizofreni tanısı Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM) tanı kriterleri ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması (ICD-10) kullanılır. DSM-5 şizofreni tanı ölçütlerinin güvenilir ve geçerli olduğunu göstermiştir.

### **DSM-5 Şizofreni Tanı Ölçütleri (53)**

A. Karakteristik Belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisi bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Hezeyanlar (sanrılar)
2. Halüsinasyonlar (varsanılar)
3. Dağınık konuşma
4. İleri derecede dağınık ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar; duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır. Başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay süreyle kalıcı olur. Bu altı aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı Ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) Aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda major depresif, manik ya da mikst epizotlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) Aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsabile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.

#### **Şizofreni ICD-10 Tanı Ölçütleri**

a) Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması

b) Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden, kol bacak hareketleri ile ya da özgül düşünce, eylem ya da duyularla ilgili olarak)

c) Hastanın davranışları üzerinde hastaya açıklama yapan ya da kendi aralarında tartışan sesler işitme ya da bedeninin bir yerinden geldiği algılanan işitme varsanıları

d) Kültürel olarak uymayan, gerçekleşme olanağı bulunmayan başka türlü inatçı sanrılar-dinsel, politik kimlik ya da insanüstü güce, yeteneğe sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

e) Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

f) Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enکوherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm

g) Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor

h) Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusa tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için:

(a) dan (d) ye kadar olan belirtilerden çok açık olarak en az birinin, çok açık değilse iki ya da daha fazlasının; ya da (e) den (h) ye kadar olan belirtilerden en az ikisinin bir ay ya da daha uzun süre ile bulunması gereklidir.

### **Klinik Bulgular**

Şizofreni birçok ruhsal belirtinin bir araya gelmesi ile oluşan, patognomonik klinik bulgusu olmayan bir sendromdur. Şizofreni kişinin algılamasını, düşünmesini, duygularını, hareketlerini, dikkatini ve yargılamasını bozan bir ruhsal hastalıktır.

Şizofreni hastalarının, hastalık öncesi dönemde genellikle sessiz, yalnızlığı tercih eden, pasif, içe dönük, garip kişiler olduğu, şizoid ya da şizotipal kişilik yapısı özellikleri gösterdiği bildirilmiştir. Hastalığın ilk belirtileri okul başarısında düşme, isteksizlik, ani başlangıçlı obsesif kompulsif davranışlar olabilir. Prodrom döneminde kendinden bekleneni yapamama, odaklanamama, anksiyete, uyku sorunu, çabuk sinirlenme gibi şizofreniye özgü olmayan yakınmalar olabilir. Ailesi ya da arkadaşları, hastanın giderek değiştiğini, iş, sosyal ve kişisel yaşamında işlevselliğinin bozulduğunu fark ederler (21). Çoğu zaman 2-5 yıl kadar süren prodrom döneminden sonra pozitif belirtilerin bakım olduğu ilk psikotik atak yaşanır (22). Psikotik bir stresörle tetiklenebilirken, bazen de kendiliğinden ortaya çıkar (17).

Hastalar dağınık ve bakımsız olabilir, donuk ve ilgisiz görünebilirler. Ses tonu tekdüze olabilir. Konuşmada dağınıklık, hızlanma, yavaşlama, fakirleşme,

mantık dışılık, kalıplaşmış yinelemeler (stereotipi), konuşma yankılanması (ekolali), çok konuşma veya hiç konuşmama (mutizm) görülebilir. Sorulara teğetsel ve uygunsuz yanıtlar verebilir.

Şizofreni hastalarında genellikle duygulanımda azalma ve küntleşme olarak belirtilen duygu dışavurumunun genlik ve çeşitliliği azalmıştır. Hastalığın özellikle başlangıç döneminde anksiyete görülür. Kimilerinde içinde bulundukları durumla uygunsuz affektler görülebilir, çökkün ve taşkın duygudurum da görülebilir. Şizofrenide bilinç açık, ileri derece ilgisizlik sebebiyle kimi zaman yönelim sorularına yanlış cevap verseler de oryantasyon genellikle tamdır. Belirgin bir zeka geriliği görülmemesine karşın ileri derecede yıkımın gözlendiği kronik hastalarda zeka geriliği izlenimi edinilebilir. Şizofrenide bellek muayenesinde genellikle normaldir. Birçok hastada sorun çözme akıl yürütme, dikkat, öğrenme gibi yürütücü işlevlerde bozulmalar sıklıkla gözlenir. Şizofrenide ilgi azalmasına bağlı dikkat de azalmış gibidir. Bunun yanında dikkatin artması ve keskin algılama da görülebilir.

Şizofreni hastalarında varsanı ve yanılsamalar görülür. Varsanı ortada bir uyaran yokken bir algılamanın olmasıdır. Varsanılar işitme, görme, dokunma, tat ve koku varsanıları şeklinde olabilir. Varsanı tek başına şizofreni tanısı koydurmaz. Genel toplumda da varsanı yaşamboyu yaygınlığı %5.6 olarak bildirilmiştir (54). Şizofrenide en çok işitsel varsanılar gözlenir. İşitme varsanıları aşağılayan, tehdit eden, küfür ve hakaret eden seslerdir. Telefon sesi, kapı sesi, uğultu, vızıltı nadiren müzikal sesler de duyulabilir. Yanılsama ise dışarıdan gelen bir uyarının yanlış algılanması durumudur. Şizofrenide yanılsamalar da sık gözlenir. Hastalar gördükleri nesneleri yanlış yorumlayabilir, depersonalizasyon (öze yabancılaşma) ve derealizasyon (gerçek dışılaşma) görülebilir.

Düşünce hızı, amaca uygunlukta ve çağrışım düzeninde bozulmalar, uydurma sözcükler görülebilir. Düşünce içeriği fakirleşebilir. Konuşma miktarında artma, basınçlı konuşma görülebilir. Düşünce zaman zaman blok veya dağılma olabilir. Düşünce kafiye ön plandaysa klang çağrışım, karşısındakinin sözcüklerini aynen yineliyorsa ekolali, sözcüklerden parçalar bir araya getirerek yeni sözcükler oluşturuyorsa kondansasyon, yeni sözcük uyduruyorsa neolojizmden bahsedilir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde aynı sözcüğün ya da cümlelerin sürekli yinelenmesi (verbijerasyon) görülebilir. Düşünce giderek somutlaşır. Kronik hastalarda konuşma dağınık ve anlamsız bir hal alabilir (enkoherans).

Şizofreninin temel düşünce bozukluğu olan sanrı dış gerçekliğin yanlış çıkarsanması neticesinde oluştuğu düşünülür. Şizofreni hastalarında çabuk çıkarsama yapma ve erken sonuca varma özelliği, sanrılar remisyona girdikten sonra da kaybolmayan hastalığa özgü bir nitelik olarak görülür (55). En sık kötülük görme sanrıları görülür. Düşünce okunması- düşünce yayılması, düşünce sokulması, erotomani, grandiyöz, nihilistik, somatik sanrılar da sık görülür. Gerçeği değerlendirme yetisi, bireyin kendi zihninde olanlarla dış dünyada olup bitenleri ayırt edebilmesidir. Gerçeği değerlendirmenin bozulması gerçeğin yadsınmasına, saptırılmasına, değişik algılanması ve yorumlanmasına neden olur.

### **Gidiş ve Sonlanış**

Şizofreni hastalar arasında çok farklı gidiş ve sonlanış gösteren süregen bir bozukluktur. Çoğu zaman hastalığın prodrom döneminde henüz açık psikotik belirtiler ortaya çıkmadan hastanın işlevselliğinde bir gerileme olur. Bu dönemde bunalı, uyku bozukluğu, çabuk sinirlenme, dikkatini odaklamada güçlük, halsizlik, kendinden beklenen işleri yapamama, kendine bakımın azalması gibi şizofreniye özgü olmayan belirtiler görülebilir. Bu durum çoğu zaman 2-5 yıl devam eder, ardından pozitif belirtilerin baskın olduğu psikotik tablo ortaya çıkar. Hastanın ilk atağından sonraki 5-10 yıl içinde çoğu hastada zaman zaman açık pozitif belirtilerin görüldüğü alevlenmeler ve arada yatışmalarla gider. Yatışma dönemlerinde negatif belirtiler genellikle şiddetlenerek sürer (22).

Premorbid toplumsal uyumun iyi olması, zeka düzeyinin normal olması, kadın cinsiyet, evli olma, hastanın prenatal komplikasyon öyküsünün bulunmaması, ailede şizofreni öyküsünün bulunmaması, ailede duygudurum bozukluğunun olması, hastalığın 20 yaş ya da daha sonrasında başlaması, akut başlangıç, hastalığın başlatıcı etmenleri arasında stres etkenlerinin olması, hastalığın gidişinde negatif ve bilişsel belirtilerinin bulunmaması, sanrı ve halüsinasyonların baskın olması, hastalık alt tipinin katatonik ya da paranoid olması, sosyal ve ailesel desteğinin iyi olması, kırsal

kesimde yaşama, sosyoekonomik durumunun orta yada yüksek olması, sağaltıma erken dönemde başlanması ve düzenli sürdürülmesi gibi etmenler hastalığın olumlu gidiş göstergeleri olarak kabul edilmektedir (56).

Hastalığın erken yaşta başlaması, hastalık öncesi kişiliğin şizoid yada şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş başlaması, hastaneye yatma sayısının çok, yatma süresinin uzun, iyilik halinin kısa olması, negatif belirtilerin baskın olması, ailede şizofreni öyküsünün bulunması, komorbid psikiyatrik tanılarının olması, hastanın erkek olması, obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı, hastalık öncesi veya hastalık sırasında alkol-madde kullanımının olması, tedaviye geç başlanması gibi etmenler de hastalığın olumsuz gidiş göstergeleri olarak kabul görmektedir. Ailede duygu dışavurumunun yüksek olması ile şizofreni hastalığının gidişini kötüleştirir. (20, 22).

Şizofreni hastalarında ölüm oranı toplum ortalamalarından 2-4 kat yüksektir. Şizofreni hastalarında kazalara, enfeksiyonlara, kalp-damar hastalıkları ve solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümler genel toplumdan daha yüksek oranlarda görülmektedir. En önemli ölüm nedeni %10'luk bir orana sahip olan intihardır. (22)

Şizofreni hastalarının %20 ila 30'u normale yakın bir yaşam sürerken % 40-60'ı hastalık kaynaklı önemli kayıplar yaşar (57).

### **Tedavi**

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotikler sanrı, varsanı, dezorganizasyon belirtileri ve saldırgan davranışlarda etkilidir. Tamamen rastlantısal olarak keşfedilen klorpromazin şizofreni tedavisinde dönüm noktasıdır. İlk tipik antipsikotik ilaç olan klorpromazin 1950'lerde tanıtılmıştır.

Şizofreninin pozitif belirtilerinde mezolimbik dopamin yolağında aşırı dopaminerjik aktivite mevcuttur. Yakın zamanda parkinson psikoza için onay alan pimavanserin haricindeki tüm antipsikotik ilaçlar dopamin 2 (D2) reseptör antagonizması yapar.

### **Tipik antipsikotikler**

Klorpromazin ve diğer antipsikotik ilaçlar ilk dönemlerde deney hayvanlarında aldırılmazlık, motor hareketlerde azalma yaptıklarından dolayı nöroleptikler olarak adlandırılmışlardır. Tipik antipsikotiklerin en önemli farmakolojik özelliği D2 reseptör antagonizmasıdır. Bu ilaçlardan bazıları: klorpromazin, flupentiksol, flufenazin, haloperidol, pimozid, tiyoridazin, zuklopentiksoldür.

Pozitif belirtilerin tedavisinde mezolimbik yolaktaki dopamin D2 reseptör blokajı önemli bir terapötik özellik iken beyin hemen tamamında diğer D2 reseptörlerinde de blokaja sebep olur.

Mezolimbik yolaktaki D2 reseptörlerin blokajı aynı zamanda, ödül haz mekanizmasında da blokaja neden olarak apati, anhedoni, amotivasyon gibi negatif semptomatolojide artmaya neden olur. Yüksek doz ilaç kullanımında bu belirtilerin derinleşip kalıcılık kazanması riski nedeniyle mümkün olan en düşük dozda tedavinin sağlanması önemlidir (76).

Nigrostriatal dopamin yolağı ekstrapiramidal sinir sisteminin de bir parçası olması nedeniyle bu yolaktaki D2 blokajı parkinson hastalığına benzeyen motor yan etkiler ortaya çıkar ve bu durum ‘ilaca bağlı parkinsonizm’ (ekstrapiramidal semptomlar, EPS) olarak tanımlanır. Eğer bu yolaktaki D2 reseptör blokajı kronik olarak devam ettirilirse, bu reseptörlerde oluşan hipersensitivite hiperkinetik bir hareket bozukluğu olan ‘tardif diskinezi’ oluşumuna sebep olabilir.

Tipik antipsikotiklerin bloke ettiği bir diğer dopaminerjik yolak da tuberoinfundibuler yolaktır. Bu durum galaktore, amenore, hatta bazen infertiliteye de neden olabilen ‘hiperprolaktinemi’ tablosuna yol açabilir.

Tipik antipsikotik ilaçlar, dopamin 2 reseptör blokajına ek olarak muskarinik asetilkolin reseptörlerini de bloke ederek uyuşukluk, bulanık görme, ağız kuruluğu, konstipasyon gibi yan etkilere neden olabilmektedirler (76).

Beyin görüntüleme yöntemleri dorsal striatumda D2 reseptör blokajının yüzdesini doğrudan ölçebilir. %65 lik bir reseptör blokajı antipsikotik etki için

yeterliyen, %72'lik bir blokaj hiperprolaktinemi, %80'lik blokaj ekstrapramdal sistem yan etkileri oluştururken etki artışı da sağlamaz. (58)

Haloperidol ve flufenazin gibi tipik antipsikotiklerin de kullanılma girmesinden sonra 1980'lerde atipik antipsikotiklerin prototipi, nöroloptik yan etkileri daha az olan klozapin ve 1990'larda risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon ve aripirazol kullanıma sunulmuştur.

### **Atipik antipsikotikler**

Atipik antipsikotik ilaçlar, D2 reseptör antagonizmasının yanı sıra serotonin 2 A (5-HT<sub>2A</sub>) reseptör antagonizması da yaparlar. Bu ek reseptör profili pozitif psikotik belirtilerde tipik antipsikotikler eş bir etkinliğin yanı sıra daha az ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve tardif diskinezi yapması ve negatif semptomlar üzerine daha etkili olmasını sağlar (51). Ayrıca atipik antipsikotikler, D2 reseptörlerine tipik antipsikotikler kadar sıkı bağlanmadığından, reseptörlerden daha çabuk ayrılmaktadır. Bu da yan etki profillerinin daha ılımlı olmasına yardımcı olan bir faktördür.

Postsinaptik 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri uyarıldığında dopaminerjik nöronları inhibe ederek dopamin salınımını azaltır. Dolayısıyla atipik antipsikotiklerin 5-HT<sub>2A</sub> antagonizması, dopamin salınmasını uyararak, tipik antipsikotiklerden ayrımını sağlayan daha az EPS ve negatif semptomlar üzerine daha etkili olmasını açıklar (59). Bu ilaçlarla aynı zamanda 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri de bloke edildiği için serotonin prolaktin salınmasını uyaramayacağından, hiperprolaktinemi de daha az görülür.

Atipik antipsikotiklerde bulunabilen bir diğer özellik ise 5-HT<sub>1A</sub> parsiyel agonist etkisidir. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü serotonin nöronunda somatodentritik yerleşimli bir oto reseptördür. 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptörünün uyarılması akson ucundan serotonin salınmasında azalmaya yol açar. Böylece nigrostriatal dopamin salınımını azaltan etkisi olan 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü etkinliği azaltılmış olur. Prefrontal korteksteki 5-HT<sub>1A</sub> reseptörünün uyarılması beyin sapından glutamat salınımını azaltarak GABA salınımında azalmaya ve sonuç olarak striatuma dopamin salınımındaki inhibisyonun kalkmasına sebep olur. 5-HT<sub>1A</sub> prefrontal ve rafe yerleşimli reseptör etkileri daha az EPS gelişimini sağlar.

5-HT<sub>1A</sub> parsiyel agonist etkisi; prefrontal kortekste glutamat salınımını azaltarak, pozitif semtomlarda gerilemeye; dopamin salınımını artırarak, negatif semtomlarda ve bilişsel bozukluklarda düzelmeye; son olarak hipofizde ise dopamin salınımını artırarak, hiperprolaktinemi riskinde azalmaya neden olur .

Aripiprazol gibi bazı atipik antipsikotiklerdeki D<sub>2</sub> parsiyel agonizması pozitif semptomlara etki ederken aynı zamanda da daha az ekstrapiramidal yan etki oluşturmalarına katkıda bulunur.

Atipik antipsikotiklerin bu avantajlarının yanında, yan etkileri de bulunmaktadır. Bunlar; kilo alımı, obezite, dislipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskinde artış olarak sıralanabilir (76).

Atipik antipsikotiklerden bazıları: risperidon, klozapin, olanzapin, paliperidon, aripiprazol, ketiyapin, ziprasidon, sertindol, amisülpirid gibi ilaçlardır.

Şizofreni tedavisinde farmakoterapinin toplumsal ve psikolojik müdahalelerle birlikte yürütülmesi tedavinin optimizasyonu için gereklidir.

### **Uzun etkili enjekteable antipsikotikler**

Antipsikotik ilaçlarla tedavi şizofrenide nüks oranını azaltmada etkilidir. Bununla birlikte antipsikotik ilaçların istenmeyen yan etkileri, içgörü eksikliği ile birleşince şizofreni tedavisinde antipsikotiklere yüksek oranda uyumsuzluğa neden olmaktadır. Şizofreni için oral antipsikotik kullanan hastalarda tedaviye uyumsuzluk %60'ları bulmaktadır (60). İlaç uyumsuzluğu hastaların önemli bir kısmında tekrarlayan nüks ve hastane yatışlarına neden olur.

Uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotikler (UEAP), iç görüsü olmayan veya ağız yoluyla ilaç tedavisine zayıf uyum gösteren hastaların tedavisinde faydalıdır. Literatürde oral antipsikotik ile UEAP arasında etkinlik farkı açısından farklılıklar vardır. 1. Kuşak UEAP ile yapılan ilk dönem randomize çalışmalarda UEAP'nin üstünlüğünün gösterilememesi; daha fazla uyum sorunu olan, ek maddde kullanımı-kaotik sosyal yaşantısı olan sık nüks yaşayan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, yeterli körlüğün sağlanamaması ve gerçek dünya koşullarını yansıtmayan ilaç alımı sağlanması, randevuların hatırlatılması gibi ek personel desteği almaları gibi nedenlerle açıklanabilir. UEAP ile OAP karşılaştırıldığı 2016-2019 yılları arasındaki randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde de etkinlik/efficacy (optimal koşullarda) ve etkililik/effectiveness (gerçek dünya koşullarında) değerlendirmelerinde sonuçlar UEAP için olumlu veya en azından nötr durumdadır (61). Tihihonen ve arkadaşlarının Finlandiya'da üke çapında 8719 ilk epizod şizofreni hastanın takip çalışmasında, 1 yıl içerisinde, 1-5 yıl arasında, 5 yıl ve sonrasında tedavi başarısızlığı ve hastaneye yatış oranlarında, UEAP'ler klopapin dahil tüm antipsikotiklerden üstün bulunmuştur (62)

Ülkemizde birinci kuşak uzun etkili enjekteable antipsikotikler; haloperidol dekanolat, flufenazin dekanolat, flupentiksöl dekanolat, zulkopentiksöl dekanolat, ikinci kuşak uzun etkili antipsikotikler; risperidon mikroküreler, paliperidon palmitat ve aripirazoldür.

Birinci nesil depo ilaçları, haloperidol dekanolat ve flufenazin dekanolat, suda neredeyse çözünmez ve susam yağı preparasyonlarında formüle edilmiştir. Bu ilk nesil UEAP'ler derin kas içi (IM) enjeksiyonla tatbik edildiğinden ve oldukça acı

verici olabileceğinden, uzun vadeli başarı için en uygun preparasyona sahip titiz bir enjeksiyon tekniği şarttır. Yağ preparatlarında formüle edilmiş birinci nesil depo ilaçlarının aksine, ikinci nesil depolar sulu solüsyonda formülasyonlar olarak hazırlanmıştır. Paliperidon palmitat, sulu bir formülasyonda nanokristallerin bir süspansiyonu olarak hazırlanır. Olanzapin pamoat, sulu bir çözeltide süspansiyon halinde olanzapin ve pamoik asidin bir mikro kristalli tuzudur. Atipik bir antipsikotik ilacın ilk depo formülasyonu olan uzun etkili enjekte edilebilir risperidon, risperidonun biyolojik olarak biyoçözünür mikrokürelere enkapsüle edilmesiyle hazırlanmıştır.

UEAP emilim ve ilk geçiş metabolizmasıyla ilişkili değişkenliği önleyerek; en düşük etkili dozun güvenilir şekilde ayarlanmasını, daha öngörülebilir ve tutarlı ilaç plazma konsantrasyonlarını ve düşük nüks oranlarını daha az yan etki ile sağlayabilir (63).

UEAP'lerle, doz ile ilaç plazma seviyeleri arasında oral ajanlardan daha iyi korelasyon görülmektedir. Kararlı duruma ulaşıldığında, plazma seviyeleri, oral ajanlarla meydana gelen günlük dalgalanmanın aksine nisbeten sabit kalır (64).

Ayrıca, UEAP'ler, en düşük etkili doz prensibini uygulamayı kolaylaştırır. Akatizi, disfori ve antipsikotik kaynaklı defisit sendromu gibi advers olayların sıklığını azaltır ve böylece hastanın yaşam kalitesini artırır. UEAP'ler hastanın ilaç alımı konusunda günlük takip edilmesi gerekliliğini ortadan kaldırır.

Hemen her UEAP için özgün kontreendikasyonlar bulunabilir. Haloperidol parkinson ve santral sinir sisteminin baskılandığı durumlarda, flufenazin kan diskrazisi, subkortikal beyin hasarı, karaciğer yetmezliği gibi durumlarda kontrendikedir.

Ülkemizde kullanımda olan UEAP preparatları ve klinik kullanımına yönelik bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.Ülkemizde Bulunan Uzun Etkili Antipsikotikler**

|                    | Birinci Kuşak Antipsikotikler                                           |                                                                                                  |                                                                                                            |                                                                                                      | İkinci Kuşak Antipsikotikler |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                         |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Flupentiksol Dekanoat                                                   | Flufenazin Dekanoat                                                                              | Haloperidol Dekanoat                                                                                       | Zuklopentiksol Dekanoat                                                                              | Aripirazol                   | Paliperidon Palimitat                                                                                                                                        | Risperidon mikroküreler                                                                                                                 |
| Enjeksiyon aralığı | 2-4 hafta                                                               | 2-4 hafta                                                                                        | 2-4 hafta                                                                                                  | 2-4 hafta                                                                                            | Ayda bir                     | Ayda bir, 3 ayda bir                                                                                                                                         | 2 hafta                                                                                                                                 |
| Mevcut dozlar      | 20 mg                                                                   | 25 mg                                                                                            | 50, 150 mg                                                                                                 | 200 mg                                                                                               | 400 mg                       | 50,75,100,150 mg<br>175,263,350,525 mg                                                                                                                       | 25, 37.5, 50 mg                                                                                                                         |
| Doz aralığı        | 10-50 mg                                                                | 12.5-100 mg                                                                                      | 20-450 mg                                                                                                  | 100-400 mg                                                                                           | 200-400 mg                   | 25-150<br>175-525 mg                                                                                                                                         | 25-50 mg                                                                                                                                |
| Maksimum doz       | 100 mg/2 hafta                                                          | 100 mg/2 hafta                                                                                   | 450 mg/4 hafta                                                                                             | 600 mg/2 hafta                                                                                       | 400 mg/1 ay                  | 150 mg/1 ay<br>525 mg/3ay                                                                                                                                    | 50 mg/2 hafta                                                                                                                           |
| Oral formdan geçiş | Oral dozun 4 katı/2 hafta veya 8 katı/4 hafta İlk hafta oral form devam | 1 mg oral için 1.25 mg/3 hafta İlk enjeksiyon sonrası oral form doz azaltıp ikincide kesilebilir | Oral dozun 10-20 katı, 100 mg'ı aşarsa 3-7 gün ara ile uygulanacak- Yarım doz/2 hafta 1 ay oral form devam | oral   depo<br>—<20   100 mg<br>—25-   200 mg<br>—40   300 mg<br>—50-   75 mg<br>—>75   400 /2 hafta | İlk 2 hafta tablet devam     | 1. Ve 8. Günde başlangıç enjeksiyonları 150 ve 100 mg Oral kesilebilir 3 aylık enjeksiyon için 3,5 kat doz<br>50   175<br>75   263<br>100   350<br>150   525 | İlk 3 hafta tablet devam KC-Böbrek yetmezliğinde 12.5 mg. Soğuk zincir (2-8 °C)<br>Oral   Depo<br>2   25 mg<br>3   37.5 mg<br>4   50 mg |

Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap Güncellenmiş 2. Baskı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınlarından alınmıştır (55).

### Antipsikotiklerin Metabolik ve Endokrin Yan Etkileri

Atipik antipsikotikler kilo alma, glukoz toleransında bozulma, diyabet riski ile birliktedir. Aynı zamanda antipsikotikler başta kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet gibi önemli sağlık sorunları riskini arttıran metabolik sendrom ile ilişkilidir. Metabolik sendrom tanısında yaygın olarak kullanılan NCEP-ATP III güncellenen kriterlerinde; abdominal obezite, erkeklerde  $\geq 102$  cm ve kadınlarda  $\geq 88$  cm olması; 150 mg/dL (1.7 mmol / L) serum trigliserit seviyesi veya yüksek trigliserit için ilaç tedavisi alıyor olma; serum HDL kolesterolün erkeklerde  $< 40$  mg/dL (1mmol/L) ve kadınlarda  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi alıyor olma; kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg veya yüksek kan basıncı için ilaç tedavisi alıyor olma; açlık plazma glukozu  $\geq 100$  mg/dL (5.6 mmol/L) veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi alma kriterlerinden 3'ünün olması metabolik sendrom olarak

tanımlanır (65). Metabolik sendrom şizofrenide genel toplumdan 2 kat fazladır. Kilo alımı, diyabet, dislipidemi genellikle atipik antipsikotiklerle ilişkili metabolik sendromun bileşenleridir. Önceden var olan obezite, diyabet- prediyabet, yüksek riskli lipid profili ve şizofreni hastalığının kendisi de atipik antipsikotiklerle metabolik sorunlar yaşama riskini arttırır.

Klozapin ve olanzpin gibi ilaçlar ilk 26 haftada daha belirgin kilo artışı ile ilişkilidir. İştah artışı, leptin ve insülin seviyelerinde artış ve glukoz toleransında bozulmaya sebep olurlar. Bu ilaçlarla trigliserit yüksekliği de gelişir. Trigliserit yüksekliği, kilo alma ve diyabet gelişimi arasında da bağlantı vardır. Kilo alımına yol açan atipik antipsikotikler genel olarak 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub>'ye, Muskarinik M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>,M<sub>3</sub>, H<sub>1</sub>,  $\alpha$ <sub>1</sub>,  $\alpha$ <sub>2</sub> ve  $\beta$ <sub>3</sub>, D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek afinite gösterirler (66)

### **Hiperprolaktinemi**

Prolaktin ön hipofizden salınan peptin yapıda bir hormondur. Erkeklerde ve kadınlarda prolaktin salgılanması, tuberoinfundibular dopamininin hipofiz üzerindeki inhibe edici etkisi ile kontrol altına alınmaktadır. Hipofiz dopamin reseptörlerinin doğrudan blokajı prolaktin salgılanmasının inhibisyonuna engel olur. Prolaktin artışı jinekomasti, galaktore, infertilite, adet düzensizliği, oligomeore, amenore; libido azalması, orgazm sorunları gibi cinsel işlev bozuklukları; akne hirsutizm gibi yan etkilere ve osteoporoz riskinde artışa sebep olur.

Atipik antipsikotikler arasında, risperidon ve paliperidon en güçlü şekilde, ve daha az olarak asenapin, olanzapin ve ziprasidon yüksek prolaktin ile ilişkilidir. Aripiprazol, breksipiprazol, kariprazin, klozapin, iloperidon, lurasidon, pimavanserin ve ketiapin ile prolaktin düzeylerinde çok az değişiklik olur veya hiç değişiklik olmaz.

UEAP'lerin farmakokinetiklerindeki farklılıklar nedeniyle, oral eşdeğerlerine kıyasla daha düşük maksimum kan seviyeleri nedeniyle sedasyon ve prolaktin artışı gibi dozla ilişkili yan etkileri daha az olabilir. Enjektale paliperidon palmitat ve uzamış salınımlı (ER) paliperidonun 2 plasebo kontrollü relaps çalışmasının karşılaştırmalı analizinde; birden fazla ciddi yan etki, ilaç bırakmaya neden olan ya

etki, EPS ile ilişkili yan etki ve prolaktin ile ilişkili yan etki oranları UEAP grubunda daha azdır (67). Bu analizde >%7 kilo artışının UEAP uygulananlarda daha fazla olması (%23.4 e %19.6) UEAP uygulanan hastalarının ilaç kullanım süresinin fazla olması ile açıklanmıştır.

Schreiner ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmada, 1-5 yıl hastalık öyküsü olan şizofreni hastalarında 2 haftalık akut dönem tedavisinden sonra 376'sı paliperdon palmitat ve 388'i oral antipsikotik (haloperidol, aripirazol, olanzapin, ketiyapi, risperidon, paliperidon ER) kolunda 24 ay süren değerlendirici kör çalışmada takip etmişler. Uzun etkili enjekteable paliperidon kullanan hastalarda, OAP kullananlarla kıyaslandığında relapsa kadar geçen süre (469'a karşı 249 gün) daha uzun ve relaps riskinde %29.4'lük bir göreceli azalma saptanırken;  $\geq 1$  ciddi yan etki, yan etki nedeniyle tedaviden ayrılma, prolaktin ile ilişkili yan etki, EPS ile ilişkili yan etki ve kilo alma OAP'ler ile benzer sıklıkta görülmüştür (68).

## **TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ**

### **Tanım**

Şizofrenide antipsikotik tedaviye yanıt alınamaması tedavi direnci olarak tanımlanır. 1950’lerde klorpromazinin kullanıma sunulmasından sonra antipsikotik ilaçlarda önemli gelişmelerin olmasına rağmen tedavi direnci halen önemli bir sorundur.

Şizofreni hastalarında tedaviye yanıt, remisyon ve iyileşme kriterleri için çeşitli alternatifler ortaya konmuştur. Kriterlerdeki çeşitlilik, çalışmaların karşılaştırılmasını sınırlandırmakta, bulguların yorumlanmasını zorlaştırmakta ve bulguların çoğaltılamamasına neden olmaktadır (2)

Psikozda Tedaviye Yanıt ve Direnç Çalışma Grubu/ Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group şizofrenide tedaviye yanıt ve direnç konusunda fikir birliği oluşturarak tutarlı kriterler belirlemeyi amaçlamışlardır. TRRIP tanı ve terminoloji için oluşturdukları klavuzda tedaviye yeterli yanıt için, belirti şiddetinin hafiften daha fazla olmamasını, bu yanıtın 12 hafta boyunca devam etmesini, mümkün olduğunda yanıtın 6 hafta boyunca izleme prospektif olarak değerlendirilerek ilgili semptom puanlarında en az %20’lik bir düşüşün devam ettiğinin gösterilmesini önermektedir. Yine TRRIP konsensusu ilk atak hastaları gibi bazı durumlarda remisyona girilmesi, pozitif ve negatif semptomlarda hafifin üzerinde şiddetin olmaması veya hiçbir semptomun olmaması gibi daha sıkı kriterlerin uygulanabileceğini önermektedir (2).

Belirti şiddeti eşiğine ek olarak, mevcut fonksiyonel bozulma her koşulda hafiften (örneğin; Sosyal ve Mesleki İşlevsellik Ölçeği/ Social and Occupational Functioning Scale (SOFAS)'dan 60 puan) fazla olmaması önerilmektedir. Tablo 2’de kriterlerin bir özeti sunulmaktadır.

**Tablo 2.**TRRIP Working Group Konsensus Klavuzu Tedavi yanıtı için belirlenen kriterler

| Ölçüm           | Kriter                                                                                                               |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Semptom şiddeti | Hafiften daha şiddetli olmamalı                                                                                      |
| Süre            | Yanıt en az 12 hafta süre ile devam etmeli                                                                           |
| İşlevsellik     | Standardize bir ölçekle değerlendirmede (örneğin, SOFAS) işlevsellikte bozulma hafif veya daha iyi değerlendirilmeli |

Treatment-resistant schizophrenia, treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus klavuzundan uyarlanmıştır.(2)

Tedaviye dirençli şizofreni, çalışmalar düzen ve popülasyon farklılıklarından ötürü %14-60 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir. Tedaviye dirençli şizofreninin ilk kapsamlı tanımlaması Kane ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptığı çalışmada aktif hasta grubunun tedaviye alınma kriterleridir (69). Kane ve arkadaşlarının bu çalışmasında önceki tedaviye direnç, psikopatolojinin ağırlığı ve prospektif tedaviye yanıtızsızlık kriterlerini kapsar.

Kane'in kriterlerinde: 5 yıl içinde altı hafta süre ile 1000 mg/gün klorpromazin veya eşdeğer dozda 3 antipsikotik tedaviye yanıt alınmaması önceki tedaviye direnci belirtirken, Kısa Psikotik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanını 45 ve üzerinde olması KPDÖ de 4 pozitif belirtinin (kuşkuculuk, düşünce çözülmesi, halüsinatuar davranış, olağan dışı düşünceler) en az ikisin 4 ve üzerinde puanlanması, Klinik Global İzlenim Ölçeği puanının 4 ve üzerinde olması psikopatolojinin ağırlığı kriterini oluşturur. Prospektif tedaviye yanıtın kriteri 60 mg/gün haloperidol tedavisine yanıtızsızlık olarak belirlenmiştir.

Önceki tedavi ile gereklilikler, doz, antipsikotik tedavi sayısı ve süresi ve diğer kriterler uluslar arası klavuzlara göre farklılık göstermektedir. Uluslar arası klavuzlardaki kriterle Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Tedaviye Dirençli Şizofreni Kararını Verebilmek İçin Uluslararası Klavuzlardan Öneriler

| Önceki tedavi ile ilgili gereklilikler |                                      |                                                                                                                                       |                                                                                                    |                               |                                                                                                             |                                                                                  |
|----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Kılavuz                                | Başarısız antipsikotik deneme sayısı | Belirtilen antipsikotik                                                                                                               | Yeterli tedavi süresi                                                                              | Doz                           | Hastalık şiddeti                                                                                            | Diğer                                                                            |
| APA                                    | 2                                    | En azından bir tanesi atipik antipsikotik                                                                                             | ≥ 6 hafta                                                                                          | Terapötik aralıkta            | Klinik olarak yetersiz yanıt ve intihar düşüncesi ve davranışı olan hastalarda diğer tedavilere yantısızlık |                                                                                  |
| RANZCP                                 | 2                                    | Her ikisi de atipik antipsikotik                                                                                                      | 6-8 hafta                                                                                          | Özgül dozlar belirtilmiş      | Zayıf yanıt                                                                                                 | Zayıf ilaç uyumu, tekrarlayan suikid riski varlığında klozapin tedavisi önerilir |
| BAP                                    | 2                                    | Denemelerden biri, diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında belirlenmiş, olumlu bir etkinlik profili olan bir antipsikotik olmalı | Yeterli                                                                                            | Yeterli                       | Zayıf klinik yanıt veya önceki tedavinin nörolojik yan etkilerine intolerans                                | İlaç uyumu ve madde kullanımı azyıf yanıt nedeni olarak ekarte edilmeli.         |
| IPAP                                   | 2                                    | Atipik veya mevcut değilse, haloperidol, klorpromazin veya diğer tipik antipsikotiklerin denenmesi                                    | 4-6 hafta                                                                                          | Yeterli                       | “Psikoz veya doz ayarladıktan sonra orta ila şiddetli tardif diskinezi veya tardif distoni”                 |                                                                                  |
| MAUDSLY                                | 2                                    | Birinci veya ikinci kuşak antipsikotiklerin kullanımını düşünün                                                                       | İlk epizod hastada ilk antipsikotikte 2-3 hafta, takiben klozapin öncesi antipsikotik için 6 hafta | En azından minimum etkili doz | Belirtilmemiş                                                                                               |                                                                                  |
| MOHS                                   | 2                                    | Yok                                                                                                                                   | Yeterli                                                                                            | Yeterli                       | Tedaviye yeterli yanıt vermemesi                                                                            | İki ilaç denemesi ardışık olmalı                                                 |
| NICE                                   | 2                                    | Bir ilaç klozapin harici bir ikinci kuşak antipsikotik olmalı                                                                         | Belirtilmemiş                                                                                      | Yeterli                       | Tedaviye yeterli yanıt vermemesi                                                                            | İki ilaç denemesi ardışık olmalı                                                 |
| WFSBP                                  | 2                                    | Bir tanesi atipik antipsikotik olmalı                                                                                                 | 6-8 hafta                                                                                          | Önerilen dozda                | Tüm semptomlarda iyileşme olmaması veya hedef semptomlarda yeterli olmayan iyileşme                         | İlaç uyumu garanti edilmeli, gerekirse serum ilaç seviyesi ölçülmeli             |

APA=American Psychiatric Association; BAP=British Association for Psychopharmacology; IPAP=International Psychopharmacology Algorithm Project ([www.ipap.org](http://www.ipap.org)); MOHS=Ministry of Health Singapore; NICE=National Institute for Health and Care Excellence; RANZCP=Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; WFSBP=World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

Treatment-resistant schizophrenia, treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus klavuzundan uyarlanmıştır(2).

TRRIP konsensus klavuzu optimal ve asgari kriterler önermiştir. Optimum kriterler, mümkün olduğunca, özellikle yalancı pozitiflik oranının düşük olması gereken klinik deneylerde ve hipotez testlerinde kullanılmasını önerirken; asgari

kriterler, çalışma tasarımı pratik kısıtlamaların olduğu ve bazı yanlış pozitiflerin kabul edilebildiği ilk çalışmalar ve hipotez oluşturma için kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

**Tablo 4.** Tedaviye Dirençli Şizofreni Değerlendirmesi ve Tanımı için TRRIP Konsensüs Kriterleri

|                                              | Asgari Kriterler                                                                                                                                                                                                                                                                     | Optimum Kriterler                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Güncel belirtilerin değerlendirilmesi</b> | Standart puanlama ölçeği kullanılarak görüşme (örneğin, PANSS, BPRS, SANS, SAPS)                                                                                                                                                                                                     | Standart bir derecelendirme ölçeği kullanılarak tedavinin değerlendirilmesi                                                                                                                              |
| <b>Hastalık şiddeti</b>                      | En azından orta şiddette                                                                                                                                                                                                                                                             | En az orta şiddette ve prospektif bir çalışma sırasında veya $\geq 6$ hafta boyunca gözlem yapıldığında $< 20$ semptom azalması                                                                          |
| <b>Süre</b>                                  | $\geq 12$ hafta                                                                                                                                                                                                                                                                      | $\geq 12$ hafta, tedavi süresini belirtin                                                                                                                                                                |
| <b>İşlevsellik</b>                           | Doğrulanmış bir ölçek (örn., SOFAS) kullanılarak ölçülen en az orta dereceli işlevsellikte bozulma                                                                                                                                                                                   | Doğrulanmış bir ölçek (örn., SOFAS) kullanılarak ölçülen en az orta dereceli işlevsellikte bozulma                                                                                                       |
| <b>Yeterli tedavi;</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Geçmiş yanıtın değerlendirilmesi</b>      | Hasta veya/ bakım veren bildirimleri, personel ve vaka notlarından, hap sayımlarından ve dağıtım tablolarından toplanacak bilgiler                                                                                                                                                   | Hasta / bakım veren bildirimleri, personel ve vaka notlarından, hap sayımlarından ve dağıtım tablolarından toplanacak bilgiler                                                                           |
| <b>Süre</b>                                  | $\geq$ Terapötik bir dozajda 6 hafta; Her tedavi bölümü için minimum ve ortalama (SD) süreyi kaydedin                                                                                                                                                                                | $\geq$ Terapötik bir dozajda 6 hafta; Her tedavi bölümü için minimum ve ortalama (SD) süreyi kaydedin                                                                                                    |
| <b>Doz</b>                                   | Günde $\geq 600$ mg klorpromazine eşdeğer doz. Her ilaç için minimum ve ortalama (SD) dozu kaydedin                                                                                                                                                                                  | Günde $\geq 600$ mg klorpromazine eşdeğer doz. Her ilaç için minimum ve ortalama (SD) dozu kaydedin                                                                                                      |
| <b>Antipsikotik deneme sayısı</b>            | $\geq 2$ farklı antipsikotik ilacın yeterli düzeyde kullanımını içeren önceki tedavi epizodu<br>Ortalama başarısız antipsikotik deneme sayısını belirtin.                                                                                                                            | $\geq 2$ farklı antipsikotik ilaçla ve en az biri uzun etkili, enjekte edilebilir antipsikotik ilaç içeren (en az 4 ay) önceki tedavi epizodu. Ortalama başarısız antipsikotik deneme sayısını belirtin. |
| <b>Tedavi uyumu</b>                          | Öngörülen dozların %80'i alınmış olduğu en az iki kaynak kullanılarak değerlendirilmelidir (hap sayısı, dağıtım çizelgesi incelemeleri ve hasta veya bakım veren raporu). Antipsikotik plazma seviyeleri en az bir kez izlenmeli. Uyum sağlamak için kullanılan yöntemleri belirtin. | Minimum kriterler ile aynı, en az 2 hafta ara ile en az iki kez ölçülen serum antipsikotik seviyeleri eklenmesi (hastaya önceden bildirimde bulunulmadan)                                                |
| <b>Semptom alanı</b>                         | Pozitif, negatif, bilişsel                                                                                                                                                                                                                                                           | Pozitif, negatif, bilişsel                                                                                                                                                                               |
| <b>Süreç</b>                                 | Erken başlangıçlı (tedavinin başlamasından sonraki 1 yıl içinde), orta vadeli başlangıçlı (tedavinin başlamasından 1-5 yıl sonra), geç başlangıçlı (tedavinin başlamasından $> 5$ yıl sonra)                                                                                         | Erken başlangıçlı (tedavinin başlamasından sonraki 1 yıl içinde), orta başlangıçlı (tedavinin başlamasından 1-5 yıl sonra), geç başlangıçlı (tedavinin başlamasından $> 5$ yıl sonra)                    |
| <b>Ultra-tedaviye dirençli: klopabin</b>     | Tedavi direnci için yukarıdaki kriterleri karşılar + yeterli klopabin tedavisine cevap verememe                                                                                                                                                                                      | Tedavi direnci için yukarıdaki kriterleri karşılar + yeterli klopabin tedavisine cevap verememe                                                                                                          |

Treatment-resistant schizophrenia, treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus klavuzundan uyarlanmıştır(2).

TRRIP çalışma grubu TDŞ tedavisinde klopabinin spesifik rolü nedeniyle, klopapine cevap vermemenin, TDŞ'nin bir alt belirtici olarak kullanılmasını

önermektedir. Klozapine direnç için doz aralığının orta noktasını yeterli bir deneme için asgari bir gereklilik olarak kullanmasını ve dip serum klozapinin seviyelerinin stabil bir klozapin dozunda en az 1 hafta ara ile iki kez ölçülmesi önerilir. Bu sadece ilaç uyumu sağlamak için değil aynı zamanda serum klozapin düzeyi ile yanıt arasındaki bağlantı nedeniyle de önemlidir (63-67).  $\geq 350$  ng/mL klozapin seviyeleri (68), klozapin tedavisine cevapsızlık için optimum bir eşik gereksinimi oluşturur. Kısmen, sigara ve cinsiyetin klozapinin farmakokinetiği üzerindeki ana etkisinden dolayı serum seviyesi tespiti tavsiye edilir, ancak kan örnekleri almak mümkün olmadığında, tolere edilebilirlik sorunları doz aralığını sınırlasa da minimum 500 mg/gün dozu önerilir.

Yeterli klozapin denemesinin süresi kesin olarak belirlenmemiştir. Çalışmalar, 4-12 ay arasında değişen deneme sürelerini önermiştir. TRRIP Çalışma Grubu başarısız bir klozapin denemesinden sonra nasıl devam edileceğine ilişkin netlik eksikliği ve klozapin ile tedavi kurmak için gereken klinik çaba nedeniyle, klozapin tedavisinin terapötik plazma seviyelerine ulaşılmasından sonra en az 3 ay denenmesini tavsiye etmiştir (2).

### **Tedaviye Dirençli Şizofreni Nörobiyoloji**

Şizofreni için risk oluşturan genlerin yoğunluğunun tedavi direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dopamin Transporter (DAT) ve Serotonin Taşıyıcısı (SERT) ortak genleri etkileşimi, ve Beyin Kökenli Natriüretik Faktör (BDNF) gen polimorfizmi tedaviye dirençle ilişkili bulunmuştur (70, 71). Nörotransmitter sentezinde dopa dekarboksilazla ilişkili 7p12.2 tek gen polimorfizmi ve postsinapik intrasellüler bir enzim olan, dopamin ve noradrenalin metabolize eden COMT enzimi L/L aleli polimorfizmi de dirençle ilişkilendirilmiştir (72, 73).

Bilgisayarlı tomografi incelemesinde tedaviye yanıtı hastalarda kortikal incelme superior ve medial frontal kortekste sınırlı iken TDŞ hastalarının frontal, temporal ve oksipital bölgelerde bilateral kortikal incelme tespit edilmiştir. Beyin beyaz cevher incelemelerinin sonuçlarında en tutarlı bilgi korpus kallozumda bozulma olarak değerlendirilmiştir (74). SPECT değerlendirmeleri frontal hipoperfüzyonu işaret etmektedir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda çalışmalarda tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarının striatal ve limbik sistem bölgelerinde dopamin sentez kapasitesi atmış iken TDŞ hastalarında sağlıklı kişilerle benzer bulunmuştur (75).

Tedavisiz şizofreni hastalarında glutamat ve glutamin yüksek bulunurken, klozapine yanıt veren hastaların putamenlerinde de artmış glutamat bileşikleri tespit edilmiştir (74).

### **Dopamin aşırı duyarlılık psikozu (DADP)**

Tedavi altındaki şizofreni hastalarında bir alevlenme görüldüğünde antipsikotik dozunun arttırılması veya daha potent D2 reseptör blokörü bir ilaca geçmek sıkça uygulanan bir yöntemdir. Uzun süre yüksek doz antipsikotik kullanımı sonrası postsnaptik D2 reseptörlerde upregülasyon gelişir. Reseptörlerde upregülasyon iyatrojenik bir psikoz tablosu oluşmasına sebep olur.

Psikotik semptomları yatıştırmak için giderek daha yüksek dozda antipsikotiğe gerek duyulması, antipsikotik dozunun azaltılması veya alınmaması sonrası rebound psikozun görülmesi, küçük stresör faktörlerin psikotik belirtilerde alevlenme veya şiddetlenmeye başlaması dopamin aşırı duyarlılık psikozunun bulgularıdır.

Nigrostriatal dopamin yolağında reseptörlerin upregülasyonu sonucu oluşan tardif diskinezi DADP'nin en iyi prediktörüdür. Hastalığın başından itibaren mümkün olan en düşük dozda ilaç kullanılması DADP gelişiminden koruyan en önemli yöntemdir. DADP geliştiğinde dopamin parsiyel agonistleri ve uzun etkili enjekteable antipsikotiklerin faydalı olabileceği belirtilmiştir (76).

### **TDŞ'nin getirdiği yükler**

İşlevsellikte ve bilişsel yetilerde bozulma, tedavi maliyeti, ek ruhsal ve bedensel hastalıklar, madde kullanım bozuklukları ve intihar TDŞ'nin hastalara, yakınlarına ve topluma olan yükünü arttırmaktadır.

TDŞ, şizofreni maliyet yükünün %60-80'ini oluşturur. Ekonomik yük genel şizofreni hastalarının maliyetinden 10 kat fazladır.

Correl ve arkadaşlarının 204 şizofreni, 408 tedaviye dirençli şizofreni hastalarının kayıtları ile yaptıkları incelemede; TDŞ hastalarının işsiz olma olasılığının daha yüksek olduğu (%74.5'e karşılık %45.1,  $p<0.001$ ); obezite (%40.2'ye karşılık %23.5,  $p<0.001$ ) ve depresyonun (%38.7'ye karşılık %25.0,  $p=0.001$ ) daha fazla eşlik ettiği; bilişsel bozulmanın TDŞ hastalarında daha fazla olduğu belirtilmiştir (%32.1'e karşı %20.1,  $p<0.01$ ) (77)

TDŞ de hastane yatış ve sağlık kaynakları kullanımı ilaç maliyetinden daha fazladır. İngiltere için şizofreninin toplam doğrudan maliyetinin %80'ini TDŞ hastalarının oluşturduğu ve ilaç maliyetinin %5'ten az, yatarak tedavi maliyetinin %75 oranında olduğu bildirilmiştir (55).

### **TDŞ'de Tedavi**

Şizofreni hastalarının üçte bir kadarı antipsikotiklerle yeterli tedaviye rağmen kalıcı psikotik semptomlar yaşar. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), Uluslararası Farmakoloji Algoritma Projesi (IPAP), Texas Tedavi Algoritma Projesi (TMAP), Türkiye Psikiyatri Derneği (TPD), Britanya Psikofarmakoloji Birliği (BAP), Dünya Biyolojik Psikiyatri Birlikleri Federasyonu (WFSBP), Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) gibi birçok uluslararası kılavuzda klopabin TDŞ hastaları için standart tedavi olarak kabul edilmekte (78).

### **Klopabin**

Klopabin, 1958 yılında Stille tarafından keşfedilmiştir. Yapısal olarak imipramine benzeyen Klopabinin formülü, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-H-dibenzodiazepindir. İlaçdeneylerinde katalepsiye yol açmaksızın güçlü antikolinergik ve santral antiadrenergik etkisi, takip eden çalışmalarda antipsikotik özelliği fark edilmiştir. Klopabin, şizofreni tedavisinde onaylanan ilk atipik antipsikotiktir.

Klopabin 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır. D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> oranı en yüksek atipik antipsikotiktir.  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , H<sub>1</sub> reseptörlerine de bağlanır. M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>; M<sub>3</sub>, M<sub>5</sub> antagonisti, seçici M<sub>4</sub> agonistidir. Klopabinin 25-100 mg tablet oral preparatı mevcuttur. Alındıktan sonra 1-4 saat içinde en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Plazma proteinlerine %50-60 oranında bağlanır.

Klozapinin D2 bağlanması 75-900 mg doz aralığında %16-68 kadardır (66). 300 mg/gün dozlarında denge düzeyi 200-600 ng/ml kadardır. Metabolizması büyük ölçüde CYP1A2 ile olmakta, CYP2D6 ve CYP3A4 de etkili olmaktadır. Plazma düzeyinde farklılıklar, olasılıkla CYP1A2 enzim düzeyi ile alakalıdır. 350-370 ng/ml seviyelerinin üzerinde yanıt oranı %64 iken bu seviyelerin altında yanıt oranı %22 kadardır (66). Metaboliti norklozapinin etkinliği düşüktür. Uygulanan dozun %50'si idrar, %30'u feçesle atılmaktadır.

### **Klinikte klozapin**

Klozapin klinik denemelerde alınan olumlu sonuçlarla, Avrupa'da 1960'lı yıllarda psikotik hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1975 yılında Finlandiya'da klozapine bağlı agranülositoz nedeniyle ölümlerin gözlenmesi ile ilaç klinik uygulamadan büyük ölçüde geri çekilmiştir. Sonraki on yıl içinde klozapin kullanımına, seçilmiş olgularda yakın beyaz küre takibi ile devam edilmiş ve ilacın klasik antipsikotik ilaçlara oranla üstün klinik etkisinin olduğu gözlenmesi üzerine sponsor firma tarafından tekrar klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır.

Kane ve arkadaşları 1988 yılında en az üç farklı birinci kuşak antipsikotiğe cevap veremeyen şizofreni tanılı 268 hastada klozapin (maksimum 900 mg/gün) ile klorpromazin (maksimum 1800mg/gün) tedavisini karşılaştırmıştır. Altı haftalık bir tedavi sonrası, klozapin ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmında Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim ölçeğinden alınan puanlarla belirlenen klinik olarak anlamlı bir fayda (yüzde 30'a karşı yüzde 4) görülmüştür (4). Bu pilot çalışmadan 2 yıl sonra, 1990 yılında, FDA (Food and Drug Administration) onayı almasıyla, klozapin kullanımı belli kurallara bağlanmış ve dünyada yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir.

Klozapinin TDŞ'de tipik ve atipik antipsikotiklere üstünlüğü klinik çalışmaların metaanalizleri ve gözden geçirmelerde ortaya konmuştur. Klozapinin TDŞ'de etkinliği %30-50 oranındadır. Orta derecede etkili olduğu olgular eklendiğinde bu oran %80 civarındadır (66). Olguların % 45'inde ilk 6 haftada klinik belirtiler ortaya çıkar.

Klozapinin intihar riskini azlttığı belirtilen tek antipsikotiktir. Ayrıca saldırganlık, maddenin kullanma nüksü ve hastanede yatış oranını azalttığı gösterilmiştir (79).

Klozapinin etkinliği ile ilgili kanıtlara rağmen, klozapinin reçetelenme oranlarının çok düşük ve gecikmiş olduğu rapor edildi. Kan sayımı yaptırma konusundaki isteksizlik, yan etkiler, metabolik problemler, deneyim eksikliği, klozapin kullanmak için hastanın veya ailesinin isteksizliği, klinisyenlerin ilaç uyumu ile ilgili kaygıları, yatış yapılarak tedavi başlama gereksinimi, ilk önce diğer antipsikotiklerin denenme eğilimi, gecikmiş tanı, tanı hakkında emin olamama ve başkalarının olumsuz görüşleri gibi nedenlerle klozapin başlanması ortalama 47.7 ay geciktiği belirtilmektedir (80, 81). Avustralya’da yapılan bir çalışmada direçli şizofreni hastalarının ancak %8.4’üne klozapin reçetelendiğini belirtmiştir (82).

Klinisyenlerin “klozafobi” olarak nitelenen bu tutumları yan etki, takip ve müdahale konularına eğinilmesine sebep olmuştur. FDA, Klozapin için Risk Değerlendirme ve Azaltma Stratejisi /Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Clozapine (REMS) programını oluşturmıştır (83).

### **Klozapin yan etkileri ve klinik müdahaleler**

#### **Agranülositoz**

Klozapinin en korkulan yan etkisi agranülositoz %0.38-0.8 oranında görülür. Risk tedavinin ilk 4-24 hafta arası en yüksektir. Ciddi nötropeni mutlak nötrofil sayısının <500/ $\mu$ L olmasıdır. Klozapine bağlı ciddi nötropeni doz bağımlı değerildir. FDA, REMS programı klozapinin yararlarının ciddi nötropeni riskinden ağır basmasını göstermeyi, klozapine ulaşan ve tedavide kalan hasta sayısını arttırmayı amaçlamıştır.

Klinik kullanımda beyaz küre sayısını >3500/ $\mu$ L iken klozapin tedavisine başlanıp, mutlak nötrofil sayısı <1500/ $\mu$ L iken tedavinin kesilmesi görüşünün yerine REMS, sadece mutlak nötrofil sayısının takibinin yapılmasını, mutlak nötrofil sayısının (MNS) genel popölasyon için en az 1500/ $\mu$ L olması ve belgelenmiş Benign Etnik Nötropenisi (BEN) olan hastalar için en az 1000/ $\mu$ L olması gerektiğini

belirtmiştir. Afrikalı ve Afroamerikan popülasyonda görülen BEN’de daha önce klozapin başlanmıyordu.

REMS;

- Hafif Nötropeni (1000-1499/ $\mu$ L) varlığında tedaviye devam edilmesini ve Mutlak nötrofil sayısı  $\geq 1500/\mu$ L olana kadar haftalık üç kez, Mutlak nötrofil sayısı  $\geq 1500/\mu$ L olduğu zaman normal MNS izleme aralığına geri dönülmesini,
- Orta Nötropeni (500-999/ $\mu$ L) Hematolojiye danışılmasını, şüpheli klozapin kaynaklı nötropeni için klozapin tedavisinin kesilmesi ve MNS  $\geq 1000/\mu$ L olunca tedavinin başlatılmasını
- Ciddi Nötropeni ( $<500/\mu$ L) Hematolojiye danışılmasını, şüpheli klozapin kaynaklı nötropeni için klozapin tedavisinin kesilmesini ve tekrar başlanılmamasını önerir.

Klozapin dışında başka uygun tedavi seçeneği olmayan, klozapinin kesilmesinden kaynaklanan ciddi psikiyatrik hastalık riskinin yeniden başlamadaki riskden daha yüksek olduğu hastalarda; Hastanın psikiyatrik ve medikal öyküsü, nötropenin şiddeti ve karakteristiği ile hematolojiye konsülte ederek, hasta ve bakımvereni ile klozapine tekrar başlanmasının risk ve yararlarının müzakere edilmesini REMS programınca önerilmektedir.

Klozapin kullanımı ile mortalite azalmaktadır, bu sadece intiharı önlemedeki etkisine bağlı değildir.

#### **Diğer yan etkiler**

Klozapinin en sık yan etkisi sedasyondur, tolerans gelişebilir. Minimum etkin doz kullanımı, dozun yavaş titre edilmesi, dozun büyük bir kısmının gece alınması önlemede etkili olabilir. Kanıt düzeyi zayıf olsa da modafinil veya metilfenidat denenebilir (66).

Hipotansiyon %9 olguda ilk 4 hafta daha sık görülür. Yavaş titrasyon önemlidir.

Adrenerjik artışla hipertansiyon da görülebilir, yakın izlem ve gerektiğinde beta bloker (atenolol) kullanılabilir. Benign sinüs taşikardisi ilk 4 haftada yaygındır, beta bloker kullanılabilir.

Miyokardit ilk 6-8 haftada veya herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. 1/1000 gibi bir sıklıkta görülür. Ateş, hipotansiyon, taşikardi, göğüs ağrısı, dispne, grip benzeri semptomlar görülür. Semptomatik hastada CRP >100 mg/l ve troponin seviyeleride 2 kat yükselmenin prediktif değeri yüksektir. EKG’de ST değişikliği, EKO’da genişlemiş kalp, eozinofili, kreatin fosfokinaz artışı görülür. Hızlı doz artımı, valproat ile birlikte kullanım ve ileri yaş miyokardit riskini artırır.

Kardiyomiyopati daha geç, ortalama 9 ayda ortaya çıkar. Çarpıntı, senkop, terleme, göğüs ağrısı, efor kapasitesinde azalma, nefes almada zorluk gibi semptomlar yakından izlenmeli kalp yetmezliği bulgusu varlığında klozapin kesilmelidir.

İlk 3 hafta benign ateş kan dikrazisi ile ilişkili değildir. Nötropeni, miyokardit, NMS gibi nedenler ekarte edildikten sonra parasetamol uygulanabilir.

Nöbet riski doz ile artar. 300 mg’ın altında %1-2, 300-599 mg aralığında %3-4, 600-900 mg aralığında %5 kadardır. Yüksek dozlar EEG kontrolü gerektirir. Profilaksi için valproik asit, lamotrijin, topiramet, gabapentin kullanılabilir. Nöbet gelişirse bir gün doz atlanıp sonraki gün yarı dozda başlanıp antikonvülzan eklenebilir.

Hipersalivasyon sıklıkla geceleri sorun oluşturur. Atropin damlanın dil altı kullanımı önerilir. Zamanla veya doz azaltılmasıyla azalabilir. Glikoprolat, terazosin, klonidin etkili olabilir.

Kabızlık için ilk 4 ay en sıktır. Risk anlatılıp lifli gıda, sıvı alımı, egzersiz önerilmelidir. Dışkı yumuşatıcılar ve stimulanlar ilk sırada kullanılır. Kilo alımı ilk bir yıl içerisinde belirgindir. Diyet önerileri önemlidir. Metformin etkilidir.

Nokturnal enürezis %20 civarında görülebilir. Ağır sedasyondan kaçınmak için doz gün içine yayılarak verilebilir. Antikolinerjikler, desmopressin kullanılabilir.

Cilt reaksiyonları, trombositopeni, tromboemboli, eozinofili, karaciğer enzim anormallikleri, pankreatit, kolit, pnömoni, perikardiyal efüzyon, cilt reaksiyonları diğer yaygın olmayan yan etkileridir.

Tüm yan etkileri ile birlikte değerlendirildiğinde, klozapin alan hastaların diğer antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında, klozapinden daha çok memnun oldukları görülmektedir (84).

Naturalistik gözlem çalışmaları, tedaviye sürdürme, nüks, hastaneye yatış ve mortalite açısından klozapinin diğer antipsikotiklere üstünlüğünü desteklemektedir (85).

### **Klozapin Dirençli Şizofreni**

Tedaviye dirençli şizofreni klozapinin spesifik rolü nedeniyle , klozapine cevap vermemek, “klozapine dirençli şizofreni” alt belirteci olarak kullanılmaktadır. TRRIP çalışma grubu konsensus raporu, direnç için asgari kriterleri karşılayan hastaların serum seviyesinde klozapin yanıt alınamamasını “ultra direnç/ klozapin direnci olarak” tanımlar. Serum seviyelerinin stabil bir klozapin dozunda en az 1 hafta ara ile iki kez  $\geq 350$  ng/mL klozapin seviyeleri olmasını, eğer serum ilaç seviyesi ölçümü imkanı yoksa tolere edilebildiği ölçüde 500 mg/gün dozunu önermektedir (2). Çalışmalar yeterli klozapin deneme süresi için 4-12 ay gibi değişen süreler önermektedir.

Klozapin dışı antipsikotiğe yanıt alınamadığı, klozapin tedavisinin de uygulanamadığı veya klozapin tedavisine yanıt alınamadığı hastalarda EKT güçlü bir tedavi seçeneğidir. 818 katılımcı ile yapılan 11 randomize klinik çalışmanın 2016 yılında yapılan metaanalizi, EKT'yi, klozapin dışı bir antipsikotiğe güçlendirme ile yalnızca klozapin olmayan bir antipsikotik tedaviyi karşılaştırmış. EKT eklenmesi, toplam semptom iyileşmesinde (SMD= 0.67,%95 CI -0.95-0.39) ve yanıt değerlendirilmesinde (RR=1.48, %95 CI 1.24-1.77) klozapin dışı antipsikotik monoterapisinden üstün olarak değerlendirilmiştir (NNT: 4-9) (86).

Petrides ve arkadaşlarının 39 hasta ile yaptığı tek kör randomize çalışmada, klozapine 8 hafta haftada 2 kez EKT'nin eklenmesi, sadece klozapin tedavisine

devam eden hastalara kıyasla, psikozda %40 azalma olarak belirledikleri yanıtta daha üstün bulunmuştur (%50'ye %0). Randomizasyon sonrası EKT tedavisi alan diğer grupta da benzer etkinin devam ettiği görülmüştür. Kane ve arkadaşları da klozapin direnci olan hastalarda klozapinin ilaçla augmente edilmesinden EKT ile augmente edilmesini tavsiye etmektedirler (87).

### **Dirençli Şizofrenide ek farmakolojik tedaviler**

Klozapin tedavisi tek başına etkili olmadığında veya klozapin uygulanamadığında uygulanacak farmakolojik tedaviler değerlendirildiğinde;

Lityum eklenmesi ile gözlenen artan etkinin sadece antipsikotikğin etkisi ile açıklanabileceği, duygudurum belirtileri olmayan hastalar çalışmalardan çıkartıldığında olumlu sonuçların gözlenmediği değerlendirilmiştir (88). EPS, nörotoksikite ve bilişsel bozulmada artma lityum eklenmesi ile riski artan durumlardır. Klozapine bağlı nötropeni ve lökopeninin tedavisinde lityum kullanmanın yarar ve güvenliğine ait raporlar vardır. Agranülositoz veya lökopeni gelişen hastada klozapin tekrar başlanırken lityum ile kombi edildiğinde agranülositoz veya lökopeni riski %4 iken lityum eklenmeyenlerde %21.4 olarak belirlenmiştir. Aydın ve arkadaşlarının lityum eklenmesi ile birlikte klozapine devam edilen, yan etki gözlenmeden tedavi edilen olgu bildirimleri mevcuttur (89).

Klozapinin valproik asit ile kombinasyonu anksiyete, depresyon belirtileri ve düşmanca tutumda faydalı olabilir. Karbamazepin, enzim enzim indüksiyonu ile antipsikotik serum seviyelerini azaltabilir.

Tedaviye dirençli şizofrenide anterior singulat kortekste glutamatın ve putamende glutamat ve glutaminin yüksekliği bilinmektedir (74). Lamotrijinin glutamat üzerindeki düzenleyici etkisi TDŞ'de değerlendirilmiştir. TDŞ'de klozapine lamotrijin eklenmesinin orta derecede olumlu etkisinin olduğu çalışmalar (79) olduğu bilinmekle birlikte Vayisoğlu ve arkadaşlarının 2013 yılındaki çalışmasında plasebodan üstün bulunmamıştır (90). Topiramet ile ilgili sonuçlar çelişkilidir, metabolik yan etkiler ve kila almada faydalıdır. Bilişsel bozulma endişe uyandıran yan etkisidir.

Klozapine antidepresan eklenmesi özellikle negatif belirtiler için olur. Mirtazapinin olanzapin ve risperidion ile kombinasyonlarının değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar olumlu sonuçlanmıştır (91). Zoccali ve arkadaşlarının klozapin kullanan 24 hastada 8 haftalık randomize kontrollü çalışmasında 30 mg mirtazapin alan hastaların SANS puanlarında anlamlı azalma olduğu, avolüsyon/apati, anhedoni asosyalitede belirgin iyileşme olduğu belirtilmiştir (92) Klozapine sertralin ve paroksetin eklenmesi obsesif kompulsif belirtilerde iyileşmeye sebep olur. CYP1A2 enzim inhibitörü olan fluvoksamin klozapinin metabolitlerine yıkımını dolayısı ile klozapin kan seviyesinde yükselme yapabilir. Etki artışının yanı sıra, kilo alma ve metabolik yan etkilerde iyileşme ve daha düşük klozapin dozu kullanımını sağlayabilir.

Şizofrenideki NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezi glisin, D-serin, D-sikloserin, memantin gibi moleküller de şizofreni tedavisinde çalışılmıştır. D-serin ve parsiyel agonist D-sikloserin tipik antipsikotiklere eklenmesi negatif belirtilerde etkili bulunurken TDŞ'de klozapine eklenmesi plaseboda farksız bulunmuştur. Bu sonuç klozapinin yeterince glutamaterjik etkisini olmasına bağlanmıştır (91).

### **TDŞ de antipsikotik kombinasyonları**

Antipsikotik kombinasyonu yaygınlığı poliklinik hastalarında %4-%35.0, hastanede yatmakta olan hastalarda %30-50 gibi oranlarda bildirilmektedir. Antipsikotik polifarmasisinin nedenleri arasında; devam eden pozitif belirtilere karşı etkinliği arttırma ya da hızlandırma düşüncesi, agresyonun azaltılmak istenmesi, çapraz geçiş yapılırken oluşan etkinin kaybedilmek istenmemesi, anksiyete ve uykusuzluk gibi farklı semptom ve komorbid durumların tedavisi, yan etkisinden çekinilerek antipsikotik dozunun arttırılmak istenmemesi, ilk antipsikotiğe bağlı gelişen yan etkilerin azaltılması, farklı uygulama biçimleri (oral/intramuskuler), hastanın ve ailesinin seçimleri gibi birçok etken yer alır. Etkisiz bir antipsikotik tedavisinden sonra ilacı başka bir antipsikotikle veya dirençli olgularda klozapinle değiştirmek yerine ekleme tedavisi sıkca tercih edilmektedir. Hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak hastane yatışının fazla olması da antipsikotik eklenmesi tercihinde etkilidir.

Şizofreni tedavisinde daha potens bir D2 antagonisti veya farklı reseptör profilleri olan antipsikotikler birlikte sık kullanılmaktadır. Olanzapine amisülpirid ve risperidonun, ketiyapine eklenmesinin olumlu etkileri olan çalışmalar vardır (93, 94). Klozapine parsiyel yanıtta amisülpirid veya sülpirid eklenmesi ile ilgili olumlu bildirimler vardır. Klozapine risperidon eklenmesi ile iki olumlu çalışmanın haricinde olumlu etki saptamayan randomize çiftkör çalışmalar da vardır (95, 96).

Yan etki bağlamında ekleme tedavilerinin olumlu etkilerine dair geçerli kanıtlar vardır. Aripiprazolün klozapine bağlı kilo alımını azalttığı, haloperidole ve uzun etkili enjekteable risperidona bağlı hiperprolaktinemide faydalı olduğuna çalışmalar vardır .

Çoklu antipsikotik kombinasyonunun tedavi sonuçları çelişkilidir. Yapılan değerlendirmelerde kombine antipsikotiklerle tedavinin antipsikotik monoterapisinden daha üstün olduğuna dair güçlü nesnel kanıtların yetersiz olduğu, olumlu sonuçların açık etiketli ve kör olmayan çalışmalara dayandığı belirtilmektedir. Küçük açık çalışmalar ve vaka serilerine dayanan öneriler, plasebo etkisine negatif sonuçların bildirilmemesine bağlı raporlama yanlılığına açıktır.

Kombine antipsikotik tedavisinin EPS, metabolik yan etkiler ve diyabette, seksüel disfonksiyon, epilepsi, paralitik ileus, uzamış QT ve aritmi riskinde artma ile ilişkili olduğu, mortaliteyi arttırdığı belirtilmektedir. Genel bir kural olarak, polifarmasi yalnızca biri klozapin ile ardışık üç monoterapi başarısızlığından sonra düşünülmelidir. Bir ilaçtan diğerine geçmek, çapraz titrasyon kullanılarak yapılmalıdır. En son 2014 yılında güncellenen NICE klavuzu ilaç değiştirme dönemlerinde kısa süreli kullanım haricinde kombinasyon tedavisinin düzenli kullanılmamasını önermektedir (97).

Bununla birlikte çoklu ilaç kullanımından monoterapiye dönülürken hastalık semptomlarında şiddetlenme olmadığını bildiren çalışmaların yanında, çoklu antipsikotik tedaviden monoterapiye geçişte 6 ay içerisinde kötüleşme bildiren çalışmalar da vardır. Constantine ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada ikinci 6 aylık bölümde monoterapiye geçilen grupta semptomlarda kötüleşme gözlemlenmiştir. Antipsikotiğin yetersiz etkinlik

nedeniyle kesilmesi planlandığı durumlarda faydalı oldukları bilinen klozapin ve UEAP tedavileri için yeterli tedavi uygulanıp uygulanmadığının özellikle değerlendirilmesini önermektedirler (98).

Bu bağlamda Tiihonen ve arkadaşlarının (99) Finlandiya’da kamu finansmanı ile yürüttüğü, ülke çapında 62250 şizofreni hastasının 1996-2016 arasındaki hastane yatışlarını inceledikleri çalışma dikkat çekicidir. Bu çalışmada 29 monoterapi ve polifarmasi rejimleri karşılaştırılmıştır. Tüm nedenlerle hastane yatışı primer sonuç olarak araştırılmış, klozapin ve aripiprazol kombinasyonunun yeniden hastaneye yatış riskini klozapin monoterapisine oranla %14 daha fazla azalttığı tespit edilmiştir. (HR:0.86; 95% CI: 0.79-0.94). Bu çalışmada ilaç kullanmama ile kıyaslandığında ilk on etkili tedavi arasında tek monoterapi seçeneği 4. sırada olan klozapin monoterapisidir.

Tiihonen’in bu çalışmasında yeniden psikiyatrik nedenle hastane yatışında klozapin ve aripiprazol kombinasyonu (HR:0,42 %95 CI:0,39-0,46), olanzapin ve UEAP kombinasyonu (HR:0,48 %95 CI:0,44-0,51), klozapin ve olanzapin kombinasyonu (HR:0,49 %95 CI:0,44-0,55) klozapin monoterapisinden (HR:0,49 %95 CI:0,47-0,51) üstündü. Bu çalışmada klozapinin sadece aripiprazol ile kombinasyonu klozapin monoterapisinden üstün bulunmuştur. Preparat ayrımı yapılmaksızın grup olarak UEAP nin klozapin ile kombinasyonu da klozapin monoterapisinden üstün bulunmamıştır (HR:1,01 %95 CI:0,85-1,21).

Souaby ve arkadaşlarının 2017 tarihli çalışmasında klozapine UEAP eklenmesinin, ekleme öncesi ve sonrası 1 yıllık ayna görüntüsü çalışmasında kombinasyon sonrası hastane yatışında %62 (p=0.004), hastanede geçirilen gün sayısında %83 oranında azalma (p<0.001) saptanmıştır (8). Bu çalışmada kombinasyon tedavisinden önceki tedavi sabit tutulmamışken biz çalışmamızda kombinasyon öncesi sadece klozapin kullanan hastaların klozapine UEAP eklenmesi sonrası tedavi etkinliğini değerlendiren nüks ve hastaneye yatış sayısı, hastanede geçen gün sayısını ve laboratuvar parametrelerini karşılaştırdık.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2014- Nisan 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde DSM 5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan tedaviye dirençli olan klozapin kullanan hastalardan, tedavisine uzun etkili enjekteable antipsikotik eklenen hastalar retrospektif olarak dosya taraması ile incelenmiştir. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç Ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

#### **Sosyodemografik Veri Toplama Formu**

Hastaların sosyodemografik ve klinik verilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla hazırlandı. Olgu veri kayıt formunda bireylerin yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, aile öyküsünün olup olmadığı, yaşam koşulları ve çalışma durumunu içeren sosyodemografik bilgilerin ve hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, EKT uygulanıp uygulanmadığı toplam hospitalizasyon sayısı, hastanın kullandığı psikotrop tedaviler, gibi klinik verilerin toplanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların klozapine UEAP eklenmeden önceki ve eklendikten sonrası 1 yıllık dönemdeki nüks sayısı, hastaneye yatış sayısı, yatış süreleri, laboratuvar parametrelerinden prolaktin, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL; HDL değerleri ve nötrofil sayıları karşılaştırıldı.

#### **Şizofreni hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

DSM 5 tanı kriterlerine göre Şizofreni tanı kriterini karşılayan 18-65 yaş arası hastalardan, 6-8 hafta boyunca en az iki farklı gruptan yeterli dozda antipsikotik kullanılmasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen, en az 1 yıllık süreyle klozapin kullanan ve sonrasında klozapin tedavisine en az bir yıllık süreyle uzun etkili enjekteable antipsikotik eklenmiş ve hastanemizde düzenli takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### **Şizofreni hastaları için dışlama kriterleri:**

Mental Retardasyon, gebelik, emzirme, alkol ve madde kötüye kullanımı (sigara hariç), ek psikiyatrik hastalık varlığı dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir.

### **Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları**

Hastanemiz sistem kayıtları incelenerek çalışma kriterlerine uyan hastaların verileri değerlendirmeye alındı.

### **Sosyodemografik Veri Formu**

Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından bu araştırma için hazırlanmış yarı yapılandırılmış bir formdur. Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, yaşam şekli, mesleki durumu, sigara kullanımı, sosyodemografik veriler, hikayesi, özgeçmişi, soygeçmişi, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hastanede yatış sayısını, Elektrokonvulsif Terapi (EKT) uygulanıp uygulanmadığını, aile öyküsünü içerir.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package For The Social Sciences) v22.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli verilerde ortalama, standart sapma (SS) ve medyan, kesikli verilerde frekans ve yüzdeler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının değerlendirilmesi Kolmogorow Smirnov/Saphiro Wilk testi ile gerçekleştirildi. Kombinasyon tedavisinin başlangıcından önceki ve sonraki 1 yıla ait bağımlı verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren sürekli veriler için Eşleştirilmiş T Testi, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için ise Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. Tüm analizlerde, istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2014- Nisan 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni tanı kriterlerini karşılayan tedaviye dirençli olan en az bir yıl klozapin kullanımı sonrası tedavisine UEAP eklenen hastalar retrospektif olarak dosya taraması ile incelenmiştir. Çalışma kriterlerine uyan 29 hastanın verileri değerlendirilmiştir.

### **Hastaların sosyodemografik verileri**

Çalışmadaki hastaların %34.5'ini (n=10) kadın,%65.5'ini (n=19) erkek, oluşturmuştur.

Hastaların yaş ortalaması  $40.89 \pm 8.47$  (26-63) olarak bulunmuştur.

Çalışmada medeni durum evli, bekar, boşanmış olarak 3 farklı gruba ayrılmıştır. Hastaların %20.7'si (n=6) evli, %64.5'si (n=19) bekar, %13.8'i (n=4) boşanmıştır.

Çalışmada eğitim durumu; ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olmak üzere 4 farklı gruba ayrılmıştır. Hastaların %37.9'u (n=11) ilkokul mezunu, %48.3'ü (n=14) ortaokul mezunu, %10.3'ü (n=3) lise mezunu, %3.4'ü (n=1) üniversite mezunudur.

Çalışma durumu; çalışıyor, çalışmıyor ve emekli olmak üzere 3 farklı gruba ayrılmıştır. Hastaların %6.9'u (n=2) çalışıyor, %58.6'sı (n=17) çalışmıyor, %34.5'i (n=10) emekli olarak bulunmuştur.

Hastaların yaşadığı yer ev ve bakımevi olmak üzere 2 grupta değerlendirilmiştir. Hastaların %72.4'ü (n=21) evde yaşarken, %27.6'sı (n=8) bakım evinde yaşamaktadır.

Hastaların sigara içme oranları değerlendirildiğinde %82.8'i (n=24) sigara kullanıyor olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 5 Hastalar sosyodemografik verileri**

| Sosyodemografik Veriler |            | Hasta (n=29) |                        |
|-------------------------|------------|--------------|------------------------|
|                         |            | n (%)        | Ort±SS (değer aralığı) |
| Yaş                     |            | -            | 40.89±8.47 (26-63)     |
| Cinsiyet (Kadın)        |            | 10 (%34.5)   | -                      |
| Medeni Durum            | Evli       | 6 (%20.7)    | -                      |
|                         | Bekar      | 19 (%64.5)   | -                      |
|                         | Boşanmış   | 4 (%13.8)    | -                      |
|                         | İlkokul    | 11 (%37.9)   | -                      |
|                         | Ortaokul   | 14 (%48.3)   | -                      |
| Eğitim                  | Lise       | 3 (%10.3)    | -                      |
|                         | Üniversite | 1 (%3.4)     | -                      |
|                         |            |              |                        |
| Çalışma Durumu          | Çalışıyor  | 2 (%6.9)     | -                      |
|                         | Çalışmıyor | 17 (%58.6)   | -                      |
|                         | Emekli     | 10 (%34.5)   | -                      |
| Yaşam yeri              | Ev         | 21 (%72.4)   | -                      |
|                         | Bakımevi   | 8 (%27.6)    | -                      |
| Sigara Kullanımı (var)  |            | 24 (%82.8)   | -                      |

### Hastaların klinik özellikleri

Çalışmadaki hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması  $22.51 \pm 7.68$  olarak bulunmuştur. Hastaların toplam hastalık süreleri ortalama  $18.37 \pm 6.58$  yıl olarak bulunmuştur.

Hastaların %72.4'ünü (n=21) psikiyatrik hastalık yönünden aile öyküsü vardır. Hastaların %72.4'üne (n=21) kombinasyon tedavisinden önceki yatışlarında EKT uygulanmıştır.

Hastaların toplam hastane yatış sayısı ortalaması  $9.76 \pm 5.89$ , klozapin tedavisi başlanmadan önceki hastalık süresi ortalama  $12.69 \pm 6.58$  yıl olarak bulunmuştur.

Hastaların %37.9'unda (n=11) duygudurum düzenleyici (DDD) kullanımı vardır. DDD kullanan hastaların %36.4'ü (n=4) lityum kullanırken, %63.6'sı (n=7) valproik asit kullanmaktaydı.

**Tablo 6.**Klinik Özellikler

| Klinik Veriler                           |               | Hasta (n=29) |                              |
|------------------------------------------|---------------|--------------|------------------------------|
|                                          |               | n (%)        | Ort $\pm$ SS (değer aralığı) |
| Hastalık başlangıç yaşı (yıl)            |               | -            | $22.51 \pm 7.68$ (14-51)     |
| Hastalık süresi (yıl)                    |               | -            | $18.37 \pm 6.58$ (10-38)     |
| Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü (var) |               | 21 (%72.4)   | -                            |
| EKT öyküsü (var)                         |               | 21 (%72.4)   | -                            |
| Toplam hastane yatış sayısı              |               | -            | $9.76 \pm 5.89$ (2-30)       |
| Klozapin öncesi hastalık süresi (yıl)    |               | -            | $12.69 \pm 6.58$ (3-30)      |
| DDD kullanımı (var)                      |               | 11 (%37.9)   | -                            |
| DDD                                      | Lityum        | 4 (%36.4)    | -                            |
| (n=11)                                   | Valproik Asit | 7 (%63.6)    | -                            |

### Klozapin ve eklenen UEAP'lerin sayı ve dozları

Hastaların UEAP eklenmeden önceki ortalama klozapin dozu  $462.07 \pm 193.49$  mg/gün iken UEAP eklenmesi sonrası ortalama klozapin dozu  $446.55 \pm 185.61$  mg/gün'dür. Kombinasyon öncesi ve sonrasındaki bir yılda hastaların aldıkları klozapin dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.398$ ).

Klozapine eklenen başlanan UEAP tipi; hastaların %41.4'ünde ( $n=12$ ) risperidon mikrosferleri, %31'inde ( $n=9$ ) paliperidon palmitat, %31'inde ( $n=9$ ), %13.'inde ( $n=4$ ) aripiprazol, %10.3'inde ( $n=2$ ) haloperidol dekonat, %3.4'ünde ( $n=1$ ) zuklopentiksol dekonat olarak bulunmuştur.

Klozapine eklenen UEAP dozları; risperidon mikrosferleri için  $42.70 \pm 8.35$  mg/14 gün, paliperidon palmitat  $111.11 \pm 22.04$  mg/1 ay, aripiprazol 400 mg/1 ay, haloperidol dekonat 300 mg/1 ay, zuklopentiksol dekonat 200 mg/14 gün olarak saptanmıştır.

**Tablo 7.**Klozapin ve klozapine eklenen UEAP'lerin dozları

| İlaçlar                                        |                                         | Ort±SS (değer aralığı)               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| Klozapin dozu                                  | UEAP öncesi                             | $462.07 \pm 193.49$ (150-900) mg/gün |
|                                                | UEAP sonrası                            | $446.55 \pm 185.61$ (100-900) mg/gün |
| Klozapine eklenen UEAP'ler ve ortalama dozları | Risperidon mikrosferleri $n=12$ (%41.4) | $42.70 \pm 8.35$ (25-50) mg/14 gün   |
|                                                | Paliperidon palmitat $n=9$ (%31)        | $111.11 \pm 22.04$ (100-150) mg/1 ay |
|                                                | Aripiprazol $n=4$ (%13.8)               | 400 mg/1 ay                          |
|                                                | Haloperidol dekanat $n=3$ (%10.3)       | 300 mg/1 ay                          |
|                                                | Zuklopentiksol dekanat (%3.4)           | 200 mg/14 gün                        |

### UEAP eklenmesi öncesi ve sonrası 1 yılda psikotik alevlenme ve yatış sayıları

Hastaların nüks sayısı, hastaneye yatış sayısı ve yatış günü klozapine UEAP eklendiği yatışın taburcu tarihinden itibaren 1 yıl öncesi ve 1 yıl sonrasında değerlendirildi.

Psikotik alevlenme sayısı klozapine UEAP eklenmesi öncesi 1 yılda ortalama  $2.07 \pm 0.84$  iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama  $0.69 \pm 0.76$  olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda psikotik alevlenme sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Hastane yatış sayısı klozapine UEAP eklenmesi öncesi 1 yılda ortalama  $1.66 \pm 0.89$  iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama  $0.59 \pm 0.73$  olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda yatış sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Hastanede yatış süresi klozapine UEAP eklenmesi öncesi 1 yılda ortalama  $73.52 \pm 41.93$  gün iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama  $23.48 \pm 35.98$  gün olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda hastane yatış süresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 8.**Klozapine UEAP eklenmesi öncesi ve sonrası psikotik alevlenme ve yatış sayıları

|                      | Hasta (n=29)          |                              | Z, t                | p      |
|----------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------|
| Değişken Ort±SS      | UEAP eklenmesi öncesi | UEAP eklenmesi sonrası 1 yıl |                     |        |
| Hastane yatış sayısı | 1.66±0.89             | 0.59±0.73                    | -4.309 <sup>a</sup> | <0.001 |
| Hastane yatış günü   | 73.52±41.93           | 23.48±35.98                  | -4.054 <sup>a</sup> | <0.001 |
| Psikotik alevlenme   | 2.07±0.84             | 0.69±0.76                    | -4.774 <sup>a</sup> | <0.001 |

a: wilcoxon signed rank test

### **Klozapine UEAP eklenmesi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

Hastaların UEAP eklenmesi öncesinde ve UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda takiplerindeki laboratuvar sonuçları incelenmiş. Mutlak nötrofil sayısı, açlık kan şekeri (AKŞ), Trigliserit, Total kolesrerol, HDL, LDL, prolaktin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Değerler Ort $\pm$ SS (medyan) olarak verilmiştir.

Nötrofil sayısı klozapine UEAP eklenmesi öncesinde 4802.41 $\pm$ 1189.95 (4790)/ $\mu$ L iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama 5140.68 $\pm$ 1185.66 (4750)/ $\mu$ L olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi öncesi ve UEAP eklenmesi sonrasındaki 1 yılda nötrofil sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.098).

Açlık kan şekeri düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde 82.93 $\pm$ 14.37 (82) mg/dL iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama 83.75 $\pm$ 11.17 (82) mg/dL olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi öncesi ve UEAP eklenmesi sonrasındaki 1 yılda açlık kan şekeri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0.098).

Total Kolesterol düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde 162.48 $\pm$ 41.84 (149) mg/dL iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama 162.44 $\pm$ 39.48 (156) mg/dL olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi öncesi ve sonrasındaki 1 yılda total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.829).

Trigliserit düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde 145.72 $\pm$ 56.28 (134) mg/dL iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda 135.51 $\pm$ 68.15 (116) mg/dL olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi öncesi ve sonrasındaki 1 yılda trigliserit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.084).

HDL düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde 37.48 $\pm$ 8.16 (37) mg/dL, kombinasyon sonrası 1 yılda 38.06 $\pm$ 9.51 (35) mg/dL olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi öncesi ve sonrasındaki 1 yılda HDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.736).

LDL düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde  $98.03 \pm 37.82$  (96.80) mg/dL, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda  $102.73 \pm 32.29$  (99) mg/dL olarak tespit edilmiş ve kombinasyon öncesi ve sonrasındaki 1 yılda LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.802$ ).

Prolaktin düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde  $32.60 \pm 43.95$  (18.27)  $\mu\text{g/L}$ , kombinasyon sonrası 1 yılda  $31.58 \pm 31.79$  (26.80)  $\mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi sonrasındaki 1 yılda prolaktin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ( $p=0.031$ ).

**Tablo 9.** UEAP eklenmesi ve sonrası 1 yılda laboratuvar değişiklikleri

| Hasta (n=29)              |                              |                                 |                     |              |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------|
| Değişken                  | UEAP eklenmesi<br>öncesi     | UEAP eklenmesi<br>sonrası 1 yıl | Z, t                | p            |
| Ort $\pm$ SS (medyan)     |                              |                                 |                     |              |
| Nötrofil / $\mu\text{L}$  | $4802.41 \pm 1189.95$ (4790) | $5140.68 \pm 1185.66$ (4750)    | -1.654 <sup>a</sup> | 0.098        |
| AKŞ mg/dL                 | $82.93 \pm 14.37$ (82)       | $83.75 \pm 11.17$ (82)          | -0.287 <sup>b</sup> | 0.776        |
| Total Kolesterol mg/dL    | $162.48 \pm 41.84$ (149)     | $162.44 \pm 39.48$ (156)        | -0.216 <sup>a</sup> | 0.829        |
| Trigliserit mg/dL         | $145.72 \pm 56.28$ (134)     | $135.51 \pm 68.15$ (116)        | -1.730 <sup>a</sup> | 0.084        |
| HDL mg/dL                 | $37.48 \pm 8.16$ (37)        | $38.06 \pm 9.51$ (35)           | -0.337 <sup>a</sup> | 0.736        |
| LDL mg/dL                 | $98.03 \pm 37.82$ (96.80)    | $102.73 \pm 32.29$ (99)         | -0.251 <sup>a</sup> | 0.802        |
| Prolaktin $\mu\text{g/L}$ | $32.60 \pm 43.95$ (18.27)    | $31.58 \pm 31.79$ (26.80)       | -2.152 <sup>a</sup> | <b>0.031</b> |

AKŞ: Açlık kan şekeri, <sup>a</sup> Wilcoxon Signed Rank Test, <sup>b</sup> Paired t-test

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Ocak 2014- Nisan 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanı kriterlerini karşılayan tedaviye dirençli olan en az bir yıl klorapin kullanımı sonrası tedavisine UEAP eklenen hastalar retrospektif olarak dosya taraması ile incelenmiştir. Çalışma kriterlerine uyan 29 hastanın kayıtlarından; tedavi etkinlik göstergesi olarak nüks, hastaneye yatış sayısı ve yatış günü; kombinasyon tedavisinin güvenliğini değerlendiren birer gösterge olarak nötrofil sayısı, AKŞ, lipid profili ve prolaktin seviyesi kombinasyon öncesi ve kombinasyon sonrası 1 yılda karşılaştırılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması  $40.89 \pm 8.47$ , %65.5'ini (n=19) erkek, %20.7'si (n=6) evli ve toplamda %6.9'u (n=2) çalışıyordu. Tedavi direncinde yaş cinsiyet farkı bildirmeyen çalışmalarla birlikte, erkek cinsiyetin kötü tedavi yanıtı ile ilişkilendirildiği yayınlarla uyumludur (100). Çalışmaya alınma kriterleri seçici olduğu için topluma geneli ile örtüşmeyen sosyodemografik verilerin olabileceği kabul edilmektedir Hastalık başlangıç yaşı  $22.51 \pm 7.68$ , klorapin tedavisi başlanmadan önceki hastalık süresi ortalama  $12.69 \pm 6.58$  yıl ve hastaların toplamda hastane yatış sayısı ortalaması  $9.76 \pm 5.89$  olarak tespit edilmişti. TDŞ hastaların ortalama 7 hastane yatışı ve yılda ortalama 75 gün hastanede kalma süresi ile tedavi maliyetindeki artışı gösteren çalışmalarla uyumludur (101).

Şizofrenide bekar veya boşanmış bireylerde evli bireylere göre anlamlı derecede daha kötü prognozlu olması nedeniyle tedavi dirençli örneklemimizin de %20.7'sinin evli olması da genel bilgi ile uyumludur (22). Çalışmadaki hastalar şizofreni başlangıç yaşı olarak tipik, hastane yatış sayısı fazla, işlevselliği kötü (%6.9'u (n=2) çalışan) hasta grubundan oluşmaktaydı.

Çalışmadaki hastaların %72.4'üne (n=21) kombinasyon tedavisinde daha önceki yatışlarında EKT uygulanmıştır. Şizofreni denemeleri olan 818 katılımcı ile yapılan 11 randomize klinik çalışmanın 2016 yılında yapılan metaanalizi, EKT'yi, klorapin olmayan bir antipsikotiğe güçlendirme ile yalnızca klorapin olmayan bir antipsikotik tedaviyi karşılaştırmış, EKT eklenmesi, yanıt değerlendirilmesinde

klozapin olmayan antipsikotik monoterapisinden üstün bulunmuştur (risk oranı= 1.48, %95 CI: 1.24-1.77, NNT: 4-9) (86). EKT'nin klozapine eklendiğinde değrelendirilmesinde ise Petrides ve arkadaşlarının 39 hasta ile yaptığı tek kör randomize çalışmada, klozapine 8 hafta haftada 2 kez EKT tedavisinin eklenmesi, sadece klozapin tedavisine devam eden hastalara göre psikozda %40 azalma olarak belirledikleri yanıtta daha üstündü. (%50'ye %0) (102). Çalışmadaki hastaların kayıtları incelendiğinde daha önce %72.4 oranında EKT uygulanmış olmasında rağmen EKT verilerinin dahil edilmemesi çalışmada bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

Hastaların %37.9'unda (n=11) duygudurum düzenleyici (DDD) kullanımı vardır. DDD kullanan hastaların %36.4'ü (n=4) lityum, %63.6'sı (n=7) valproik asit kullanmaktaydı. Çalışmadaki hastalardan bir tanesinde (%3.4) hafif lökopeni (WBC: 3060/ $\mu$ L) gelişmesi üzerine lityum başlanarak klozapine devamı sağlanmıştı. Leucht ve arkadaşlarının yürüttükleri antipsikotiklere lityum eklenen 11 çalışmanın metaanalizde duygudurum belirtileri olanlar çıkarıldığında lityumun avantaj sağlamadığı görülmüştür (88). Kelly ve arkadaşlarının 25 klozapin monoterapisi, 15 divalproeks ve klozapin, 9 lityum ve klozapin kullanan hastanın sonuçları incelendiğinde BPRS puanlarında düşmede ilk ayda kombinasyon tedavilerinin üstünlüğü varken 6. ayda üstünlükleri ortadan kalmış, ve lityum kombinasyonu ile daha fazla kilo alımı ve kan şekeri yükseklik tespit edilmiştir (103). Divalproeks sodyumun eklenmesi, genel olarak genel semptomların, özellikle endişeli ve disforik semptomların iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir (103).

Hastaların UEAP eklenmeden önceki ortalama klozapin dozu  $462.07 \pm 193.49$  mg/gün iken UEAP eklenmesi sonrası ortalama klozapin dozu  $446.55 \pm 185.61$  mg/gün'dür. UEAP eklenmesi öncesi ve eklendikten sonraki bir yılda hastaların aldıkları klozapin dozlarında anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir ( $p=0.398$ ). Bu durumda hastaların kliniğinde tespit edilen değişikliklerin klozapin dozunun arttırılmasıyla sağlanmadığı belirlenmiştir. Hastaların klozapin kan düzeylerinin ölçülememiş olması çalışmanın diğer bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. Klozapin kan düzeyi ölçülmemekle birlikte, klozapinin diğer atipik antipsikotiklerden klinik olarak üstünlüğünün gösterildiği doz olan 400 mg (104) üstünde değerler olduğu görülmektedir.

Eklenen UEAP sayıları %41.4'ünde (n=12) risperidon mikrosferleri, %31'inde (n=9) paliperidon palmitat, %31'inde (n=9), %13.8'inde (n=4) aripiprazol, %10.3'inde (n=2) haloperidol dekonat, %3.4'ünde (n=1) zuklopentiksol dekonat olarak bulunmuştur. Çalışma retrospektif olduğu için herhangi bir preparat seçimi söz konusu değildir ve dışlama kriterleri nedeniyle ilaç oranları klinik kullanımdaki oranları yansıtmamaktadır.

Klozapine ek olarak başlanan UEAP dozları; risperidon mikrosferleri için  $42.70 \pm 8.35$  mg/14 gün, paliperidon palmitat  $111.11 \pm 22.04$  mg/1 ay, aripiprazol 400 mg/1 ay, haloperidol dekonat 300 mg/ 1 ay, zuklopentiksol dekonat 200 mg/14 gün olarak uygulandığı tespit edilmiştir ve bu dozlar ruhsatlı aralıklardadır.

### **Psikotik Alevlenme, Hastaneye yatış sayısı ve süresi**

Psikotik alevlenme sayısı klozapine UEAP ekledikten sonraki 1 yılda, UEAP eklenmesi öncesi 1 yıla oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır ( $p < 0.001$ ). ( $2.07 \pm 0.84$  karşı  $0.69 \pm 0.76$ )

Hastane yatış sayısı klozapine UEAP ekledikten sonraki 1 yılda, UEAP eklenmesi öncesi 1 yıla oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır ( $p < 0.001$ ). ( $1.66 \pm 0.89$  karşı  $0.59 \pm 0.73$ )

Hastanede yatış süresi, klozapine UEAP ekledikten sonraki 1 yılda, UEAP eklenmesi öncesi 1 yıla oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır ( $p < 0.001$ ). ( $73.52 \pm 41.93$  karşı  $48 \pm 35.98$  gün)

Birinci kuşak antipsikotiklerle yapılan randomize çalışmaların metaanalizleri (105, 106) ve sonraki yeni çalışmalar (107, 108) global iyileşede etkili olsalar da (NNT: 4, CI: 2-9) oral antipsikotiklerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında ilaca uyumu arttırmak veya nüks oranlarını azaltmada UEAP'lerin üstünlüğünü genellikle bulamamıştır. RKÇ'ler daha iyi tedavi uyumu ve düşük hastalık şiddeti olan fazlasıyla hastayı kayıt altına alabilir. Ayrıca, klinik çalışmalara katılım tedavi sunumu ve koşulları değiştirebilir. Örneğin, hastalar randevu hatırlatmaları, geri ödemeler, ücretsiz ilaçlar ve uyum için ek müdahaleler alabilir. Böylece UEAP'ler en

uygun olabileceği popülasyonda, yani anstabil ve sık nüks yaşayan hastalar üzerinde test edilmemiş olur.

Alphs ve arkadaşlarının (109) 50 merkezden 444 ceza evi geçimişi olan şizofreni hastasının 15 aylık süreyle ayda bir kez paliperidon palmitat ve oral antipsikotik ilaçları karşılaştıran randomize, prospektif, açık bir etiketli, olay izleme panosu-kör, paralel-grup çalışmasında birincil sonlanım noktası olan tedavi başarısızlığı süresi; tutuklama veya hapsedilme, psikiyatrik hastanede yatış, intihar, yetersiz etkinlik nedeniyle tedavinin kesilmesi (araştırmacının değerlendirmesine göre), başka bir antipsikotik ile tedavi augmentasyonu, hastaneye yatışı önlemek için ek psikiyatrik hizmetler alınması, güvenlik veya tolere edilebilirlik nedeniyle tedavinin kesilmesi gibi olaylardan herhangi biri olarak tanımlanmış. Tedavi başarısızlığı riski konvansiyonel oral antipsikotiklerle ayda bir kez PP'a göre %34 daha yüksek bulunmuş. Tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama gün sayısı PP için 302 gün, konvansiyonel oral antipsikotikler için 142 gün olarak tespit edilmiş. Tedavi başarısızlığı riski, paliperidon/risperidon grubunda PP'a göre %39 daha yüksek tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama gün sayısı PP için 416 gün, paliperidon, risperidon için 229 gündü olarak bulunmuş. Atipik antipsikotiklerle (olanzapin, ketiyapin, aripiprazol, paliperidon ve risperidon) tedavi başarısızlığı riski PP'a göre %41 daha yüksek, tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama gün sayısı PP için 428 gün, atipik oral antipsikotikler için 229 gün bulunmuş.

Malla ve arkadaşlarının (110) 2016 yılında yayınlanan, hastalıklarının ilk 3 senesinde olan 85 hastayı 41 atipik antipsikotik 44 ü risperidon uzun etkili enjekte form ile randomize ettikleri çalışmada 2 yıla varan izlemlerinde hastaneye yatış zamanında her iki kolda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Tedavi uyumsuzluğu olan hastaların randomize kontrollü çalışmaya katılmaya rıza vermeme olasılığının çok daha yüksek olması ve çalışmada risperidon UE dozunun ortalama 32.6 mg/2 hafta olması, hastaların çoğunun 50 mg/2 hafta dozunu kullanmamış olmaları UEAP'nin relaps önlemedeki avantajını düşürmüş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

2015 yılında yayınlanan prospektif, derecelendirici-kör bir çalışma 1 ila 5 yıl içerisinde tanı almış 764 şizofreni hastasını paliperidon UEAP veya altı oral antipsikotikten biriyle tedaviye alarak 24 ay açık etiketli olarak değerlendirmiş. (68) Birincil sonucun nüks zamanı olduğu çalışmada paliperidon UEAP grubu için nüks süresi oral antipsikotik kullananlara göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur. (469'e 249 gün).

Klozapin tedavisine UEAP eklenmesi değerlendirildiğinde çalışmamızdaki sonuçları destekler nitelikte bildiriler mevcuttur. Kim ve arkadaşlarının, klozapine uyum ile ilgili çoklu nükslerden sonra bir yıldan fazla bir süre klozapine risperidon UEAP eklenen dört şizofreni hastasının UEAP eklendikten sonra hastanede yatış süreleri ve sıklığı belirgin şekilde azaldığını belirten olgu sunumları mevcuttur. UEAP eklenmesi önce ve sonra hastanede yatış süresi sırasıyla  $54.7 \pm 33.1$  ve  $4.2 \pm 4.2$  gün/yıl olarak belirtmişlerdir (111).

Çalışmamızda etkinlik sonuçları, Souaby ve arkadaşlarının şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı 17 hastayı değerlendirdikleri 1 yıllık ayna görüntüsü çalışmasında klozapine UEAP eklenmesi sonrası hastane yatışında %62 ( $p=0.004$ ), hastanede geçirilen gün sayısında %83 oranında azalma ( $p<0.001$ ) saptandıkları çalışma ile tutarlıdır (8).

#### **UEAP eklenmesi sonrası laboratuvar değişiklikleri**

Nötrofil sayısında UEAP eklenmesi öncesi ve sonrasındaki 1 yılda nötrofil sayısındaki değişim anlamlı bulunmamıştır  $4802.41 \pm 1189.95$  (4790)/ $\mu\text{L}$  karşı  $5140.68 \pm 1185.66$  (4750)/ $\mu\text{L}$  ( $p=0.098$ ). %3.4 ( $n=1$ ) hastada gelişen hafif lökopeni/nötropeni hematoloji konsültasyonu sonrasında başlanan lityum ile klozapin kesilmesini gerektirmeden takip edildiği tespit edilmiştir. Klozapine bağlı nötropenin %2.7-3 gibi oranlarda bildirildiği (112, 113) değerlendirildiğinde çalışmamızda riskin arttığını söyleyemeyiz.

Açlık kan şekeri düzeyi klozapine UEAP eklenmesi öncesinde ortalama  $82.93 \pm 14.37$  (82) mg/dL iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama  $83.75 \pm 11.17$  (82) mg/dL olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.098$ ).

Lipid profili değerlendirildiğinde total kolesterol düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde  $162.48 \pm 41.84$  (149) mg/dL iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda ortalama  $162.44 \pm 39.48$  (156) mg/dL olarak tespit edilmiş; trigliserit düzeyi, UEAP eklenmesi öncesinde  $145.72 \pm 56.28$  (134) mg/dL iken, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda  $135.51 \pm 68.15$  (116) mg/dL olarak tespit edilmiş; LDL düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde  $98.03 \pm 37.82$  (96.80) mg/dL, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda  $102.73 \pm 32.29$  (99) mg/dL olarak tespit edilmiş; HDL düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde  $37.48 \pm 8.16$  (37) mg/dL, UEAP eklenmesi sonrası 1 yılda  $38.06 \pm 9.51$  (35) mg/dL olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi öncesi ve UEAP eklenmesi sonrasındaki 1 yılda lipid profilinde anlamlı değişim saptanmamıştır, sırasıyla ( $p=0.829$ ) ( $p=0.084$ ) ( $p=0.802$ ) ( $p=0.736$ ). Souaiby ve arkadaşlarının ayna görüntüsü çalışmasında 1 senenin sonunda sadece 1 hastada (%8.3) yeni gelişen hipertrigliseridemi bildirmiştir (8). Kombinasyon tedavisinde en azından kısa süreli takipte lipid profilinin etkilenmediği söylenebilir.

Prolaktin düzeyi, klozapine UEAP eklenmesi öncesinde  $32.60 \pm 43.95$  (18.27)  $\mu\text{g/L}$ , kombinasyon sonrası 1 yılda  $31.58 \pm 31.79$  (26.80)  $\mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiş ve UEAP eklenmesi sonrasındaki 1 yılda prolaktin düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır ( $p=0.031$ ). Çalışmamızda tedaviye düzenli kullanılan bir antipsikotik eklenmiş olması prolaktindeki yükselmeyi açıklar.

Kombinasyonda eklenen antipsikotiğin UEAP olması prolaktin yükselmesini belirginleştirmiş olabilir. Alphs ve arkadaşlarının 444 şizofreni hastasıyla yaptığı çalışmada post hoc analizinde, prolaktin ilişkili yan etkiler paliperidon palmitat kullanan grup haloperidol ve perfenazin kullanan (tipik antipsikotik kullanan) grupla karşılaştırıldığında %25'e karşın %5.7; paliperidon palmitat olanzapin, ketiyapin, aripirazol, paliperidon ve risperidon tablet kullanan (atipik antipsikotik kullanan grup) grupla karşılaştırıldığında %23.7'ye karşın %3.8 daha fazlaydı. Prolaktin ilişkili yan etkiler paliperidon ve risperidon tablet formu ile karşılaştırıldığında da paliperidon palmitat grubunda fazla saptanmıştır (%3.5'e karşın %24) (114). Bu sonuç UEAP ile ilişkili daha yüksek uyum ve ilaca maruz kalmanın, oral antipsikotiklere kıyasla farklı yan etki profillerine sahip olması katkıda bulunduğu şeklinde yorumlanabilir. Alphs ve arkadaşlarının (2015) bu çalışmasında alt grup

örneklem sayılarının küçük oluşu, paliperidon palmitat kullanımının ortalama 170 gün, paliperidon tablet kullanımının ortalamasının 45 gün olması, oral ilaç grubuna atanan hastalarda daha önceki tedavi yanıt ve yan etkilerine göre ilacın uygulayıcılar tarafından seçilmesinin sonuçları etkilemesi muhtemeldir.

### **Çalışmadaki Kısıtlılıklar**

Çalışmanın küçük örneklem boyutu ve geriye dönük tasarım çalışma sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca, retrospektif çalışma, kombine tedavinin etkinliğini ve güvenliğini belirli bir ölçek kullanarak karşılaştırmaya izin vermez. Çalışma için bir yıllık süre kısa olarak değerlendirilebilir fakat ayna çalışması dizaynında kombinasyon öncesi ve sonrası eşit süreler bulmak zordur.

Çalışmamızdaki hastaların iyileşmelerinin bir ölçekle değerlendirilmemiş olması kısıtlılıklardan biridir.

Hastaların kullanmış olabilecekleri benzodiazepin veya başka ek psikotropikler değerlendirilmeye alınmamıştır.

Bu çalışmada klozapin kan seviyeleri mevcut değildi ve klozapine uyum ve yanıt klozapin serum seviyeleri ile değerlendirilemedi.

## 6.SONUÇLAR

Çalışmamızda TDŞ hastalarında nüks ve hastane yatışlarında azalma sağlayarak hastalar için daha iyi bir prognozu; hastalar, aileleri, ve sağlık sunucularına olan yükün azaltılmasını sağlayacak olan klozapine UEAP eklenmesinin sonuçlarını değerlendirdik.

Çalışmamızda:

- Klozapine UEAP eklenmesi sonrasında klozapin dozunda değişiklik olmaksızın psikotik alevlenme ve hastaneye yatış sayısında ve toplam hastane yatış süresinde anlamlı azalma olduğu
  - Klozapine UEAP eklenmesi sonrası ortalama nötrofil sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı
  - Klozapine UEAP eklenmesi sonrası prolaktin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu
  - Klozapine UEAP eklenmesi sonrası AKŞ, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliğin olmadığı tespit edilmiştir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Organization WH. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope: World Health Organization; 2001.
2. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*. 2016;174(3):216-29.
3. AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harvard Review of Psychiatry*. 2013;20(6):281-97.
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
5. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(12):1744-52.
6. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(4):518-26.
7. Taylor D, Smith L, Gee S, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta - analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(1):15-24.
8. Souaiby L, Gauthier C, Rieu C, Krebs M-O, Advenier-Iakovlev E, Gaillard R. Clozapine and long-acting injectable antipsychotic combination: A retrospective one-year mirror-image study. *Schizophrenia research*. 2017;188:89-91.
9. Stahl M. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi,; 2015, 4. baskı.
10. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia bulletin*. 2012;40(1):192-213.
11. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(8):S37-S41.
12. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(6):568-75.
13. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. 2013.
14. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
15. Soyğür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007;500.
16. Colp R. History of psychiatry. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Volume: II; Sadock BJ, Sadock VA. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
17. E. K, C. G. Psikiyatri Temel Kitabı Psikiyatri Temel Kitabı. 2 ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. p. 184-204.
18. Araştırma CME. Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri-Şizofreni 1. cilt, 2. baskı Syf: 14-15-16-17-31-760. İstanbul; 2002.
19. Conley Robert R. KDL. Pharmacologic Treatment of Schizophrenia 2003. p. pg:13-20-1,107-27,209-17.
20. Işık E. Güncel Şizofreni. 1. ed. Ankara: Format Matbaacılık; 2006.
21. R.W. B, W.T. C. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Volum II. 8th ed. Ankara: Gunes Kitabevi; 2007. p. 1329-512.

22. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. baskı ed. Ankara: Tuna Matbaacılık San. ve Tic. A. Ş; 2015.
23. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin KJTPD. Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. 2011;22(1):40-52.
24. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30(1):67-76.
25. Maurer K, Häfner H. Methodological aspects of onset assessment in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1995;15(3):265-76.
26. Üçok A, Polat A, Genç A, Çakır S, Turan N. Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2004;38(2):163-8.
27. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV, Late-Onset tl. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(2):172-8.
28. DSM-5 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 5. ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2013.
29. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. 2005.
30. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jabłońska JJopr. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. 2001;35(4):249-57.
31. Myhrman A, Rantakallio P, Isohanni M, Jones P, Partanen UJTBJop. Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. 1996;169(5):637-40.
32. Huttunen MO, Niskanen PJAogp. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. 1978;35(4):429-31.
33. Brown AS, & Derkits, E. J. . Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*. 2009;167(3), 261-80.
34. Mortensen PB N-PB, Waltoft BL, et al. . *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:688.
35. Brown AS SC, Quesenberry CP Jr, et al. . Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2005;162:767.
36. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):809-15.
37. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(11):1032-7.
38. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Jr., Shen L, Susser ES. No evidence of relation between maternal exposure to herpes simplex virus type 2 and risk of schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2178-80.
39. Buka SL, Goldstein JM, Seidman LJ, Tsuang MT. Maternal recall of pregnancy history: accuracy and bias in schizophrenia research. *Schizophrenia bulletin*. 2000;26(2):335-50.
40. Walshe M, McDonald C, Boydell J, Zhao JH, Kravariti E, Touloupoulou T, et al. Long-term maternal recall of obstetric complications in schizophrenia research. *Psychiatry research*. 2011;187(3):335-40.
41. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OP, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. 2008;455(7210):232-6.
42. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Copp C, Khushalani S, Yolken R. Antibodies to measles in individuals with recent onset psychosis. *Schizophrenia research*. 2010;119(1-3):89-94.
43. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1303-10.
44. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-71.
45. Hayes LN, Severance EG, Leek JT, Gressitt KL, Rohleder C, Coughlin JM, et al. Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis. *Schizophrenia bulletin*. 2014;40(5):963-72.

46. Kunz M, Cereser KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF-alpha in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2011;33(3):268-74.
47. Schwieler L, Larsson MK, Skogh E, Kegel ME, Orhan F, Abdelmoaty S, et al. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia--significance for activation of the kynurenine pathway. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2015;40(2):126-33.
48. Behr GA, Moreira JC, Frey BN. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012:609421.
49. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2008;11(6):851-76.
50. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı. İstanbul: Sigma Publishing; 2015. p. 1.baskı.
51. Stahl SM, Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013.
52. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
53. Köroğlu E. DSM-IV-TR tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2001.
54. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31 261 respondents from 18 countries. *JAMA psychiatry*. 2015;72(7):697-705.
55. Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak S. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap. 2. ed. ANKARA: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2018.
56. Remschmidt H, Theisen F. Early-Onset Schizophrenia1. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):63-9.
57. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
58. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(4):514-20.
59. Yağcıoğlu E. Şizofreni tedavisi ve antipsikotik ilaçlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(12):49-57.
60. Gallig B, Roldan A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta - analysis and meta - regression analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(1):77-89.
61. Peters L, Krogmann A, von Hardenberg L, Bödeker K, Nöhles VB, Correll CU. Long-Acting Injections in Schizophrenia: a 3-Year Update on Randomized Controlled Trials Published January 2016–March 2019. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):124.
62. Jari Tiihonen, M.D., Ph.D. ,, Antti Tanskanen, Phil.Lic. ,, Heidi Taipale, Ph.D. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(8):765-73.
63. Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Archives of pharmacol research*. 2013;36(6):651-9.
64. Ereshefsky L, Mascarenas CA. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64:18-23.
65. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
66. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Ankara: ADA Basın Yayın 2016.

67. Markowitz M, Fu D-J, Levitan B, Gopal S, Turkoz I, Alphs L. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies. *Annals of general psychiatry*. 2013;12(1):22.
68. Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2015;169(1-3):393-9.
69. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HJAogp. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. 1988;45(9):789-96.
70. Bilic P, Jukic V, Vilibic M, Savic A, Bozina N. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms. *Gene*. 2014;543(1):125-32.
71. Zhang J-P, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2013;146(1-3):285-8.
72. Li J, Meltzer HY. A genetic locus in 7p12. 2 associated with treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2014;159(2-3):333-9.
73. Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship between catechol - O - methyltransferase polymorphism and treatment - resistant schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003;120(1):35-9.
74. Kaymak SU. Tedaviye dirençli şizofrenide nörobiyoloji. *Psikiyatride Güncel*. 2015;5(4):286-92.
75. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(11):1203-10.
76. Böke Ö. *Psikiyatride Güncel*. 2015;5(4):265-73.
77. Correll CU, Brevig T, Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC psychiatry*. 2019;19(1):362.
78. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2016;73(3):199-210.
79. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*. 2009;374(9690):620-7.
80. Cetin M. Clozapinofobia: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. *Taylor & Francis*; 2014.
81. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *The British Journal of Psychiatry*. 2012;201(6):481-5.
82. McKean A, Vella-Brincat J, Begg E. Prescribing and monitoring clozapine in Christchurch. *Australasian Psychiatry*. 2008;16(4):263-7.
83. Food U. Drug and Administration (2015). FDA Drug Safety Communication: FDA modifies monitoring for neutropenia associated with schizophrenia medicine clozapine; approves new shared REMS program for all clozapine medicines.
84. Hodge K, Jespersen S. Side - effects and treatment with clozapine: a comparison between the views of consumers and their clinicians. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2008;17(1):2-8.
85. Taylor DM. Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: Still the Gold Standard? *CNS Drugs*. 2017;31(3):177-80.
86. Zheng W, Cao X-L, Ungvari GS, Xiang Y-Q, Guo T, Liu Z-R, et al. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156510.
87. Kane J, Rubio JM, Kishimoto T, Correll CU. Evaluation and management of treatment-resistant schizophrenia.

88. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2004.
89. Aydın M, İlhan BC, Calisir S, Yildirim S, Eren I. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(1):33-8.
90. Vayisoğlu S, Yağcıoğlu AEA, Yağcıoğlu S, Karahan S, Karcı O, Gürel ŞC, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophrenia research*. 2013;143(1):207-14.
91. Gürel S, Yağcıoğlu E. Tedaviye dirençli şizofrenide güçlendirme tedavileri ve yeni tedavi yaklaşımları. *Psikiyatride Güncel*. 2015;5(4).
92. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, Neri P, La Torre D, Spina E, et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 2004;19(2):71-6.
93. Akdede BB. Düünden bugüne şizofrenide çoklu antipsikotik kullanımı ve sonuçları. *Psikiyatride Güncel*. 2015;5(4):303-9.
94. Chan J, Sweeting M. Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *Journal of psychopharmacology*. 2007;21(6):657-64.
95. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1):130-6.
96. YAGCIOGLU AE, AKDEDE BB, MELTZER HY, TURGUT TI, TÜMÜKLÜ M. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(1):63-72.
97. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management: NICE | The National Institute for Health and Care Excellence; [cited 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>.
98. Constantine RJ, Andel R, McPherson M, Tandon R. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: A randomized controlled trial. *Schizophrenia research*. 2015;166(1-3):194-200.
99. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):499-507.
100. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1993;50(5):369-76.
101. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International clinical psychopharmacology*. 2014;29(2):63-76.
102. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *American Journal of Psychiatry*. 2014;172(1):52-8.
103. Kelly DL, Conley RR, Feldman S, Yu Y, McMahon RP, Richardson CM. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatric quarterly*. 2006;77(1):81-95.
104. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(2):152-63.
105. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(4):290-9.
106. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;195(S52):s20-s8.

107. Bai YM, Ting TC, Chen J-Y, Chang W-H, Wu B, Hung CH, et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(8):1218-25.
108. Keks NA, Ingham M, Khan A, Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder: Randomised, controlled, open-label study. *The British Journal of Psychiatry*. 2007;191(2):131-9.
109. Kim E, Correll CU, Mao L, Starr HL, Alphs L. Once-monthly paliperidone palmitate compared with conventional and atypical daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *CNS spectrums*. 2016;21(6):466-77.
110. Malla A, Chue P, Jordan G, Stip E, Kocerginski D, Milliken H, et al. An exploratory, open-label, randomized trial comparing risperidone long-acting injectable with oral antipsychotic medication in the treatment of early psychosis. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2016;9(4):198-208.
111. Kim SH, Jung DC, Ahn YM, Kim YS. The combined use of risperidone long-acting injection and clozapine in patients with schizophrenia non-adherent to clozapine: a case series. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;24(7):981-6.
112. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Lieberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *The British Journal of Psychiatry*. 1996;169(4):483-8.
113. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland: beyond pharmacovigilance. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(6):576-80.
114. Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer J-P, Mao L, Rodriguez SC, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(5):554-61.

## 8. EKLER

### EK 1.

#### Etik Kurul Onayı

| T.C.<br>NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ<br>İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Toplantı Sayısı:97</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Toplantı Tarihi: 01 Kasım 2019</b> |
| <p><b>Karar Sayısı:2019/2144:S.B.Ü.</b> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Uzm. Dr. Ali Metehan ÇALIŞKAN' ın “<b>Klozapin kullanan tedaviye dirençli şizofreni hastalarında tedaviye uzun etkili enjekteable antipsikotik eklenmesinin nüks ve hastaneye yatışı üzerine etkileri: Retrospektif bir değerlendirme</b>” başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 30.10.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Asist. Dr. Münir KARAASLAN' ın retrospektif uzmanlık tez çalışmasının S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Uzm. Dr. Ali Metehan ÇALIŞKAN' ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.</p> <p>Sorumlu Araştırmacı: Uzm. Dr. Ali Metehan ÇALIŞKAN</p> <p>Yardımcı Araştırmacılar: Asist. Dr. Münir KARAASLAN, Uzm. Dr. İsmet Esra ÇİÇEK, Uzm. Dr. İkbâl İNANLI, Doç. Dr. İbrahim EREN</p> |                                       |
| <p style="text-align: center;"><b>ASLI GİBİDİR</b><br/><b>01.11.2019</b><br/><b>Ömer KONDU</b><br/><b>İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                       |

## EK 2.

### Veri Formu

Adı Soyadı:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Yaş:

Medeni durum: (1) Bekar (2) Evli (3) Dul (4) Boşanmış

Eğitim Durumu:; (1)okuma yazma yok (2) okur-yazar (3) ilkokul (4) ortaokul  
(5) lise (6)üniversite

Yaşam Şekli: (1) yalnız yaşıyor (2) anne-baba ile (3) eş ve çocuklarla  
birlikte (4)başkalarıyla birlikte (5) Bakımevi (6)diğer

Çalışma durumu: (1)Öğrenci (2)Çalışıyor (3 )işsiz  
(4) Emekli (5) Malülen Emekli

Sigara (paket/yıl)

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

EKT uygulanmış mı? (1). Var (2). Yok

Aile öyküsü: (1). Var (2). Yok

Hastaneye yatış sayısı:

Klozapin başlanmadan önceki hastalık süresi:

UEA Başlanmadan önceki Klozapin dozu:

UEA Başlandıktan sonraki Klozapin dozu:

UEA (molekülün adı ve dozu): (1).Paliperidon Palmitat 50 mg (2). Paliperidon Palmitat 75 mg (3). Paliperidon Palmitat 100 mg (4).Paliperidon Palmitat 150 mg (5). Risperdon UEAP 25 mg (6). Risperdon UEAP 37,5 mg, (7). Risperdon UEAP 50 mg (8). Aripirazol UEAP 400 mg, (9). Aripirazol UEAP diğer (10). Haloperidol dekanoat 50 mg (11). Haloperidol dekanoat 100 mg (12). Haloperidol dekanoat 200 mg (13). Haloperidol dekanoat 300 mg (14). Haloperidol dekanoat diğer (15).Zuklopentiksol depot

Duygudurum düzenleyici: (1).lityum (2).Valproik asit (3). Lamotrijin (4). Karbamazepin (5). yok

Duygudurum düzenleyici ne zaman kullanıldı: (1).kombinasyon öncesi (2). Kombinasyon sonrası (3). Kombinasyon öncesinde ve sonrasında (4). Yok

| <b>UEAP eklenmeden önceki<br/>son bir yıldaki</b> | <b>UEAP başlandıktan sonraki<br/>bir yıldaki</b> |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Hastaneye yatış sayısı:                           | Hastaneye yatış sayısı:                          |
| Yatış gün sayısı:                                 | Yatış gün sayısı:                                |
| Psikotik alevlenme sayısı:                        | Psikotik alevlenme sayısı:                       |

| <b>UEAP eklenmeden önceki</b> | <b>UEAP başlandıktan sonraki<br/>bir yıldaki</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Prolaktin:                    | Prolaktin:                                       |
| Nötrofil sayısı:              | Nötrofil sayısı:                                 |
| Akş:                          | Akş:                                             |
| Kolesterol:                   | Kolesterol:                                      |
| Trigliserid:                  | Trigliserid:                                     |
| HDL:                          | HDL:                                             |
| LDL:                          | LDL:                                             |

### **EK 3.**

## **ÖZGEÇMİŞ**

### **Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Münir KARAASLAN

Doğum Yeri ve Tarihi: Adapazarı/ 1986

Uyruğu: T.C.

İletişim Adresi ve Telefonu: [drmkaraaslan@hotmail.com](mailto:drmkaraaslan@hotmail.com) 05557142577

Yabancı Dili: İngilizce

### **Eğitimi**

MeramTıp Fakültesi (2004-2010)

Meram Fen Lisesi (2004 mezunu)

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

Türk Psikiyatri Derneği

### **Ünvanı:**

Asistan doktor

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

Türkiye Psikiyatri Derneği

### **Bilimsel İlgi Alanları**

Şizofreni ve Travma ile İlişkili Bozukluklar