

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ BİRİMİ

**KLOZAPİN MONOTERAPİSİ İLE DİĞER ATİPİK
ANTİPSİKOTİKLERİ KOMBİNE KULLANAN
ŞİZOFRENİ TANISIYLA TAKİPLİ HASTALARIN
PSİKOTİK BULGULAR, DEPRESYON, İNTİHAR
DAVRANIŞLARI/DÜŞÜNCELERİ, AGRESYON ve
İLAÇ YAN ETKİSİ AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özgür ÖNDER

PSİKİYATRİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Güliz ÖZGEN
Uzm. Dr. Neşe ÜSTÜN GÜVENEROĞLU

İSTANBUL- 2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ BİRİMİ

**KLOZAPİN MONOTERAPİSİ İLE DİĞER ATİPİK
ANTİPSİKOTİKLERİ KOMBİNE KULLANAN
ŞİZOFRENİ TANISIYLA TAKİPLİ HASTALARIN
PSİKOTİK BULGULAR, DEPRESYON, İNTİHAR
DAVRANIŞLARI/DÜŞÜNCELERİ, AGRESYON ve
İLAÇ YAN ETKİSİ AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özgür ÖNDER

PSİKİYATRİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Güliz ÖZGEN
Uzm. Dr. Neşe ÜSTÜN GÜVENEROĞLU

İSTANBUL- 2012

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. ÖZGÜR ÖNDER

UZMANLIK DALI: PSİKİYATRİ

TEZİN ADI: "KLOZAPİN MONOTERAPİSİ İLE DİĞER ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİ KOMBİNE KULLANAN ŞİZOFRENİ TANISIYLA TAKİPLİ HASTALARIN DEPRESYON, İNTİHAR DAVRANIŞLARI/DÜŞÜNCELERİ AGRESYON VE PSİKOTİK BULGULAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI."

1-Sayfa Sayısı:	: 73
2-Tablo Sayısı	: 9
3-Şekil Sayısı:	: 10
4-İstatistik Sayısı:	: 3
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 180
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye

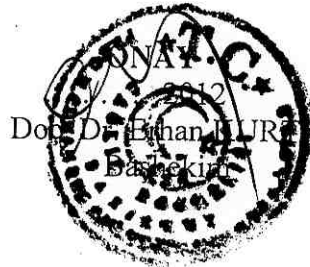
Doç. Dr. Güliz ÖZGEN
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 37430

Üye

Uz. Dr. Nesrin Buket TOMRUK
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Eğitim Görevlisi
Sicil No: 28263

Üye

Doç. Dr. Murat ERKIRAN
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt. ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 59221



ÖNSÖZ

Meslekteki ilk ve daimi hocam Doç. Dr. Doğan YEŞİLBURSA' ya,

Hastanemiz Başhekimisi Doç. Dr. Erhan KURT' a,

Son 1 yıldır Eğitim Koordinatör'üm olan, tez sürecinde yardımlarını ve hoşgörüsünü esirgemeyen Doç. Dr. Güliz ÖZGEN' e,

Tez çalışmasının belirlenmesi döneminde şefim olan Uzm. Dr. Nezih ERADAMLAR' a

Rotasyonlarımda eğitimime katkılarından dolayı Uzm. Dr. Kirkor KAMBERYAN, Doç. Dr. Baki ARPACI, Doç. Dr. Defne TAMAR GÜROL, Doç. Dr. Murat ERKIRAN, Uzm. Dr. Ali Rıza ÇELİKER, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. N. Özlem KAPTANOĞULLARI ve Uzm. Dr. Özden ŞÜKRAN ÜNERİ' ye,

Tez danışmanım Uz. Dr. Neşe ÜSTÜN GÜVENEROĞLU'na,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım Doç. Dr. Solmaz TÜRKCAN, Uz. Dr. Tarık KUTLAR, Uzm. Dr. Celal ÇALIKUŞU ve Uzm. Dr. Hüseyin SOYSAL' a,

Tüm yardım ve destekleri için 6. Psikiyatri uzman doktorları Dr. Derya KULU, Dr. Dilek ÖZER, Dr. Yavuz ATIŞ, Dr. Füsün ARAN ve Dr. Başar AKMAN' a,

Güler yüzleri ve misafirperverlikleri için Psikiyatrik Bozukluklar Merkezi çalışma ekibine,

Mesaimizi paylaştığımız tüm uzmanlar, asistanlar, psikologlar, hemşireler, sağlık memurları, tıbbi sekreterler ve diğer hastane personeline,

Dostlukları için Ali BELENE, Cengiz DAYAN, Özgür Deniz DEĞER, Fulya ALGIN, Burcu Rahşan ERİM, Murat S. YILDIRIM, Çezar ATASOY, Deniz GÜNEŞ, Gonca POLAT BALCI, M. Murat GÜNDÜZ, Rıdvan ÜNEY, Sıdıka BATAŞ, Sema ATEŞ, N. Didem LJOHIY, İsmail PULAT, Alaaddin BULUT ve Ferhat SARI' ya,

Her koşulda yanımda olan anneme, babama ve kardeşim Çağla'ya,

Sabrı ve desteğinden dolayı eşim Nilgün' e,

Ve varlığı için biricik oğlum Mavi Rüzgar' a

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	III
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VII
VI. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ŞİZOFRENİ	4
2.2. SUİSİD	11
2.3. DEPRESYON.....	14
2.4. AGRESYON.....	17
2.5. ANTİPSİKOTİK İLAÇLARLA TEDAVİ	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER	32
3.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu	33
3.1.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	33
3.1.3. İntihar Düşüncesi Ölçeği	33
3.1.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği.....	33
3.1.5. Agresyon Ölçeği	34
3.1.6. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği	34
3.2. İSTATİSTİK METODU	35
4. BULGULAR	36
4.1. Sosyodemografik Veriler	36
4.2. Hastalık Özellikleri.....	39
4.3. Klinik Özellikler	44
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	60

ÖZET

Klozapin Monoterapisi İle Diğer Atipik Antipsikotikleri Kombine Kullanan Şizofreni Tanısıyla Takipli Hastaların Psikotik Bulgular, Depresyon, İntihar Davranışı/Düşünceleri, Agresyon ve İlaç Yan Etkisi Açısından Karşılaştırılması

Dr. Özgür ÖNDER

AMAÇ: İlk atipik antipsikotik olan klozapin, genel olarak en etkin antipsikotik ilaç olarak kabul edilmektedir. Klozapin tedavisinin şizofreni hastalarındaki depresif bulgular, intihar düşüncesi/davranışı ve agresyonda iyileşme sağladığı bilinmektedir. Son 10 yıldır kullanımları giderek artan klozapin dışı atipik antipsikotiklerin kombine kullanımları da klinik pratikte daha yaygın görülmeye başlamıştır.

Çalışmaya BRSHH Psikotik Bozukluklar Merkezinde ve Ayaktan Tedavi Ünitesinde en az 3 aydır antipsikotik tedavileri değiştirilmemiş olan şizofreni hastaları dahil edilmiştir. Antipsikotik olarak klozapin monoterapisi ve klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan şizofreni hastalarının; sosyodemografik verilerinin, hastalık sürelerinin, yatış sayılarının, intihar fikirlerinin ve girişimlerinin, psikotik bulgularının, depresif bulgularının, agresyon düzeylerinin karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya BRSHH Psikotik Bozukluklar Merkezinde ve Ayaktan Tedavi Ünitesinde ayaktan klinik izlemi yapılan, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konmuş 86 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar için yaş aralığı 18-65 olarak belirlenmiş, çalışma sırasında öz bildirim ölçekleri uygulanacağından okur yazar olma şartı aranmıştır. Hastalar; sosyodemografik veri formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği(PANSS), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği(CŞDÖ), Agresyon ölçeği, UKU yan etki değerlendirme ölçeği ve intihar düşüncesi değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmişlerdir.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların %53,48'si klozapin, %46,52'si ise klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanmaktaydı. Hastalık sürelerinin klozapin kullanan olgularda 2-29 yıl arasında dağılım gösterdiği ve ortalama hastalık süresinin $12,67 \pm 6,73$ yıl, kombinasyon grubunda ise hastalık süresinin 2-28 yıl arasında dağılım gösterdiği ve ortalama hastalık süresinin $13,55 \pm 8,29$ yıl olduğu bulunmuştur. Olgulardan birinci grupta olanların hastane yatış sayısı 0-10 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama hastane yatış sayısının $2,83 \pm 2,18$ olduğu, ikinci grupta ise dağılımın 0-15 arasında olduğu ve ortalama yatış sayısının da $3,08 \pm 3,37$ olduğu saptanmıştır. Klozapin kullanan hastaların %26,08'inin, atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan gruptakilerin ise %37,50'sinin daha önce intihar girişimi olduğu öğrenilmiştir. PANSS skorları değerlendirildiğinde klozapin tedavisi kullanan gruptaki hastaların PANSS'in tüm alt itemlerinde daha düşük ortalama skorları olduğu görülmekle birlikte iki grup arasında sadece PANSS pozitif ortalama skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Klozapin grubu PANSS pozitif skor

ortalaması: $8,19 \pm 2,23$, kombinasyon grubunda ise bu ortalama değeri $8,87 \pm 2,12$ bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Klozapin kullanan grupta intihar düşüncesi puanları 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama $3,58 \pm 2,95$; kombinasyon kullanan grupta ise 0 ile 13 arasında değişmektedir ve ortalama $5,85 \pm 3,64$ olarak bulunmuştur. İki tedavi grubu arasında intihar düşüncesi ölçeği ortalamalarındaki bu fark anlamlıdır ($p < 0.05$). Agresyon ölçeği ortalamalarında iki grup arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p > 0.05$). Depresif semptomları taramak için uygulanan Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeğinin ortalama puanları klozapin grubunda $2,69 \pm 2,12$ kombinasyon grubunda $5,87 \pm 3,69$ bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Çalışmaya alınan olgulara uygulanan UKU yan etki ölçeğinin puan dağılımı incelendiğinde iki grup arasında ruhsal, nörolojik ve diğer yan etki alt başlıklarında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Otonomik yan etki ortalama puanları ise klozapin kullananlarda $3,13 \pm 2,61$, kombinasyon kullananlarda $1,32 \pm 1,50$ bulunmuştur. Otonomik yan etkiler açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

SONUÇ: Klozapin monoterapisi kullanan ve klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan hastalar karşılaştırıldığında klozapin monoterapisinin kombinasyon tedavisine göre pozitif psikotik belirtilerin şiddetini, depresif semptomları ve intihar düşüncesini azaltmakta daha etkin olduğu, klozapin kullanan hastalarda otonomik yan etkilerin klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan hastalara göre daha çok görüldüğü öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Klozapin, Atipik Antipsikotik, Kombinasyon, Depresyon, Agresyon, İntihar

ABSTRACT

Comparison of Psychotic Symptoms, Depression, Suicidal Ideation/Behaviours, Aggression and Side Effects Between Schizophrenia Patients Using Clozapine Monotherapy and Schizophrenia Patients Using Combination of Other Atypical Antipsychotics

Dr.Özgür ÖNDER

OBJECTIVE: Clozapine, the first atypical antipsychotic, is generally accepted as the most effective antipsychotic drug. Clozapine treatment elicits remission in depressive symptoms, suicidal ideation/behaviours and aggression in schizophrenia patients. Combined use of non-clozapine atypical antipsychotics has increased in clinical practice in recent years.

The present study included the schizophrenia patients who have been treated in BRSHH Psychotic Disorders Centre and outpatient treatment unit for at least 3 months with the same antipsychotic. In this study it is aimed to investigate schizophrenia patients, who use clozapine monotherapy and non-clozapine atypical antipsychotic combination, by comparing sociodemographic data, duration of illness, number of admissions, suicidal ideations and attempts, psychotic symptoms, depressive findings, aggression levels among them.

MATERIAL and METHOD: The present study included 86 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV criteria who were followed up in outpatient clinic of Psychotic Disorders Centre and Outpatient Treatment Unit of Bakırköy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery. The patient's age ranged between 18 and 65 years. As we planned to apply several self-rated scales, illiteracy was one of the exclusion criteria. The patients were assessed by using a sociodemographic data form, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Calgary Depression Scale for Schizophrenia, aggression scale, UKU Side Effects Rating Scale and Scale of Suicide Ideation.

RESULTS: %53,48 of included patients were using clozapine, %46,52 of them were using non-clozapine atypical antipsychotic combination. Duration of illness in patients treated with clozapine ranged between 2-29 years and average duration of illness was $12,67 \pm 6,73$, in combination group duration of illness ranged between 2-28 years and average duration of illness was $13,55 \pm 8,29$. In the first group, admissions ranged between 0-10 and average number of admission was $2,83 \pm 2,18$, in the second group admissions ranged between 0-15 and average number of admission was $3,08 \pm 3,37$. %26,08 of the patients using clozapine attempted suicide, %37,50 of the patients using atypical antipsychotic combination attempted suicide. Although the patients, using clozapine treatment, had lower average scores in all sub items of PANSS, there were statistically significant difference in only PANSS positive average scores between the two groups. The mean PANSS positive score in the clozapine group was $8,19 \pm 2,23$, the mean value in the combination group was $8,87 \pm 2,12$ and the difference between the two groups was statistically significant. Scores of suicidal ideation in the group using clozapine, ranged

between 0-10 and $3,58 \pm 2,95$ in average; and in the group using combination, it ranged between 0-13 and $5,85 \pm 3,64$ in average. The difference in suicidal ideation scale averages was significant between the two treatment groups. There was no significant difference between aggression scale averages of two groups. The average scores in Calgary Depression Scale for Schizophrenia, that is used to scan depressive symptoms, were $2,69 \pm 2,12$ in the clozapine group and $5,87 \pm 3,69$ in the combination group and the difference between them was statistically significant. There was no significant difference between the two groups in psychologic, neurologic and the other side effect subscales of the UKU side effects scale. Autonomic side effect average scores were $3,13 \pm 2,61$ in clozapine users and $1,32 \pm 1,50$ in combination users. The difference in autonomic side effects between the two groups was statistically significant.

CONCLUSION: When we compared the patients using clozapine monotherapy and the patients using non-clozapine atypical antipsychotic combination, clozapine monotherapy was more effective than combination treatment in decreasing severity of positive psychotic symptoms, depressive symptoms and suicidal ideation.

Autonomic side effects were observed more in the patients using clozapine than the patients using non-clozapine atypical antipsychotic combination.

Key Words: Schizophrenia, Clozapine, Atypical Antipsychotic, Combination, Depression, Aggression, Suicide

KISALTMALAR

EPS	: Ekstrapiramidal Sistem
5HT	: Serotonin
D	: Dopamin
BRSHH	: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
SDA	: Serotonin Dopamin Antagonisti
NMDA	: N-metil D-asetat
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
5-HIAA	: 5-Hidroksiindol Asetik Asit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
CŞDÖ	: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
İDÖ	: İntihar Düşüncesi Ölçeği
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olguların gruplara göre yaş ortalamaları

Tablo 2. Olguların gruplara göre sosyodemografik özellikleri

Tablo 3. Olguların hastalık süresi ve hastane yatış ortalaması dağılımı

Tablo 4. Olguların intihar girişimlerinin olup olmamasına göre gruplar içi dağılımları

Tablo 5. Klozapin kullanan hastaların kullandıkları ortalama klozapin dozları

Tablo 6. PANSS ölçek puanlarının dağılımı

Tablo 7. Agresyon ölçeği ortalama skorları

Tablo 8. İntihar Düşüncesi Ölçeği puanlarının dağılımı

Tablo 9. CŞDÖ ortalama skorları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çalışmaya katılan olguların yaş ortalamaları

Şekil 2: Çalışmaya katılan olguların ortalama hastalık süreleri

Şekil 3: Çalışmaya katılan olguların ortalama yatış sayıları

Şekil 4: Çalışmaya katılan olguların son yatışlarından sonra geçen ortalama süreleri

Şekil 5: Çalışmaya katılan olguların intihar girişimlerinin olup olmadığına göre dağılımı

Şekil 6: Çalışmaya katılan olguların kullandığı kombinasyonların dağılımı

Şekil 7: PANSS skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

Şekil 8: İntihar Düşüncesi Ölçeği Ortalamaları

Şekil 9: Calgary Ölçeği Ortalamaları

Şekil 10: UKU puanları dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni düşünceyi, algıyı, duyguyu, hareketi ve davranışı etkileyen, çeşitli semptom kümeleriyle ortaya çıkabilen ve farklı klinik görünüm sergileyen kronik gidişli bir bozukluktur (1,2). Şizofreninin gidişatı değişken olmakla birlikte, oldukça yıkıcı tablolarla seyredebilir (3). Hastalık, kişileri hayatlarının en işlevsel döneminde yakalamakta ve pek çok vakada tekrarlayıcı, kronik bir seyir izleyerek onları üretim dışına itmekte, çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açmaktadır (4,5).

Depresyon, şizofreni ile birlikte sık görülen bir komorbid sendromdur. Prevalans çalışmaları %7-75 arasında farklı sonuçlar vermiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada depresyon komorbiditesi, psikozun akut evresinde %52, hastalığın daha kararlı seyrettiği dönemlerde ise %38 olarak bulunmuştur. Depresyonun şizofreni hastalarındaki hayat boyu prevalansı ise %60-80 arasında değişmektedir. Bu oran genel popülasyondaki %8-26'lık depresyon prevalansı ile karşılaştırıldığında zaman önemli bir risk olarak gözükmektedir (6).

İntihar, şizofreni hastaları arasında önde gelen ölüm nedenlerindendir. Araştırmalar şizofreni hastalarının %18-55'inin yaşam boyu intihar girişiminde bulunduğunu, en az %2-13'ünün de intihar nedeniyle öldüğünü ortaya koymaktadır (7). Miles şizofreni hastaları arasında intihar ile ilgili 34 çalışmayı incelemiş ve şizofreni hastalarının %10'undan fazlasının intihar nedeniyle yaşamını yitirdiğini saptamıştır (8). Caldwell ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer izlem çalışmasında da çalışmaya alınan şizofreni hastalarının %10-13'ünün intihar nedeniyle öldükleri saptanmıştır (9).

1960'lardan önceki çalışmalarda ruhsal hastalığı olan bireylerin genel topluma oranla daha fazla şiddet göstermedikleri ileri sürülürken, son yıllardaki çalışmalarda ruhsal hastalığı olan bireylerin saldırgan davranış gösterme oranlarının normal kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (10). Yapılan araştırmalar, şizofrenideki şiddet davranışının toplum ortalamasından 6

kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (5). Çalışmalara bakıldığında şizofreni olgularındaki saldırganlık oranının %9-45 arasında değişkenlik gösterdiği (11-13), psikiyatrik hastalığı bulunan bireylerde saldırgan davranış gösterme oranlarının son yıllarda giderek artmakta olduğu belirtilmektedir (14). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda ağır psikiyatrik bozukluğu olan bireylerin antipsikotik tedavi altında oldukları sürece genel toplumdan daha tehlikeli olmadıkları, ancak içgörüsü olmayan, ilaç ve tedaviyi reddeden olguların tehlikeli olabileceği öne sürülmektedir (15).

Şizofreni hastalarının genel popülasyona göre şiddet davranışı açısından daha riskli olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar vardır (16). Şizofrenide şiddet; paranoid sanrılar sonucu, emir veren işitsel varsanılara yanıt olarak ya da edilgenlik deneyimlerine ikincil olarak ortaya çıkabilir (17).

Şizofrenideki şiddet davranış oranları yere ve zamana göre farklılık gösterse de genel popülasyona göre daha yüksektir. Fakat antisosyal kişilik bozukluğu ve madde kullananlarla kıyaslandığında oran daha düşüktür (18).

Şizofreninin temel tedavisi antipsikotik ilaçlardır. Antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanımları, 1950'lerde klorpromazinin keşfi ile başlamıştır. Antipsikotik tedavinin rasyoneli dopamin hipotezine dayanmaktadır. Buna göre amaç şizofreni hastalarında aşırı salındığı düşünülen dopaminin etkisini düşürmek veya aşırı duyarlı olduğu varsayılan dopamin reseptörlerinin etkinliğini azaltmaktır (19).

Atipik antipsikotikler özünde tipik antipsikotiklere göre ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerine ve prolaktin yükselmesine daha az yol açan ve en az onlar kadar antipsikotik etki gösteren ilaçlardır (20). Bu grup ilaçlar için "ikinci kuşak" veya "yeni kuşak" şeklinde tanımlamalar da kullanılmaktadır.

Hemen hemen bütün atipik antipsikotikler tipiklerle karşılaştırıldığında; serotonin(5HT₂)/dopamin(D₂) reseptör afinite oranları daha yüksektir ve/veya mezolimbik dopamin sistemine özgüllükleri striatal dopamin sistemine özgüllüklerinden fazladır (21). Son yıllarda bir diğer görüşe göre "atipiklik" kavramı antipsikotik ilacın D₂ reseptörlerinden hızlı ayrılabilme özelliği ile ilişkilidir. Bu hipoteze göre atipik antipsikotiklerin etkilerini tek başına D₂

reseptörünün modülasyonu ile oluşturabilecekleri savunulmaktadır. Bu bağlamda “atipiklik” için diğer reseptörlerin blokajının gerekli veya yeterli olmadığı belirtilmektedir (22).

Dibenzodiazepin yapısında atipik bir antipsikotik olan klozapinin 1958 yılında psikofarmakolojiye girişi ile şizofreni tedavisinde önemli bir gelişme olmuştur (23). Konvansiyonel (tipik) antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen hastalarla yapılan çalışmalarda, diğer bir konvansiyonel antipsikotiğe göre klozapin tedavisinden daha fazla fayda gördükleri ortaya konmuştur (23-25). Başka çalışmalarda klozapinin, tedaviye yanıt vermeyen şizofreni hastalarında diğer atipik antipsikotiklerden daha etkili olduğu öne sürülmüştür (26,27).

Psikiyatrinin genelinde olduğu gibi, şizofreni tedavisinde de çeşitli ilaçların bir arada kullanıldığı dönemler vardır. Hastalığın kronik gidişatı, istenen yanıtı elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi başlıca nedenlerle şizofreni hastalığı çoklu sayıda ilaç kullanımına zemin hazırlamaktadır. Özellikle psikotrop ilaçların bulunduğu ilk yıllarda, bu ilaçlarla, kombinasyon tedavilerinin yaygın olarak yapıldığı bilinmektedir (28).

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi (BRSHH) Psikotik Bozukluklar Merkezinde en az üç aydır tedavisi değiştirilmemiş, klozapin veya klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanarak ayaktan klinik izlemi sürdürülen şizofreni hastalarının, geriye dönük hastalık seyirlerinin ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu karşılaştırma yapılırken, hastaların sosyodemografik özellikleri, pozitif ve negatif semptomlarının düzeyi, depresyonda olup olmadıkları, intihar eğilimlerinin olup olmadığı, yan etki düzeyleri, agresyon düzeyleri incelenmiştir. Buna ek olarak katılımcıların, hastaneye yatış sayıları ve intihar girişiminde bulunup bulunmadıklarının incelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni; kronik, yaygın, yeti yitimine yol açan, üretkenliği bozan, hastaların işlevselliğini ve hasta yakınlarını (geniş anlamda toplumu) olumsuz olarak etkileyen, davranışın bilişsel, emosyonel, algısal ve diğer yönlerini kapsayan, kişiden kişiye değişiklik gösterebilen, derinden yıkıcı psikopatolojik etkileri olan bir klinik sendromdur (3).

M.Ö 1400 yıllarından kalmış Hint Veda yazılı metinlerinde, bugün özellikle ağır bir gidiş gösteren şizofreni hastalarında karşılaştığımız kimi belirtilerin ayrıntılı olarak anlatıldığı görülmektedir (29).

Hipokrat okuluna bağlı Eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofreniye benzer ruhsal hastalıkların tanımlandığı bilinmektedir. Orta Çağ Avrupa'sında şeytana tutulmuş diye bilinen hastaların önemli bir bölümü kuşkusuz şizofreni hastalarıdır. 17. yüzyılda Willis'in, 19. yüzyılda Pinel'in bu hastalığı az çok tanıdıklarına ilişkin bilgiler vardır. Aynı dönemde -1810 yılında- İngiltere'de John Haslam 'Deliliğe Dair İllüstrasyonlar' isimli kitabında, 'Matthews' adlı bir hastadaki psikozun renkli görünümünü sunmuştur. Gençlik çağına başlayıp, içe kapanma ve düşünce bozukluğu ile seyrettiğini ve "adlandıramadığını" belirttiği bozukluğun; elimizdeki bilgiler-tanı kriterleri ile gözden geçirildiğinde şizofreni olduğu düşünülebilir. Günümüzde bazı İngiliz psikiyatristler, şizofreniyi Pinel-Haslam hastalığı olarak da nitelendirmektedir (30,31).

Benedict Augustin Morel 1860 'da "Dementia praecox" (erken bunama) kavramını ilk kullanan hekimidir. 1871'de Ewald Hecker uygunsuz, saçma manyerizmler, aşırı derecede regresif davranışlar ve anlamsız-saçma düşünce ile seyreden psikotik tablolar olarak "hebefreni"yi, 1874'de Karl Kahlbaum katı postür ve mutizmle karakterize bir durum olarak "katatoni"yi tanımladıktan sonra 1896'da tanınmış Alman ruh hekimi Kraepelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, hepsini "dementia praecox" tanısı altında toplamıştır. Kraepelin 1896'da dementia praecox olarak tanımladığı hastalığın organik

etmenlere dayandığını, süregen seyrettiğini, kişide bilinç, duygulanım ve irade alanında yıkıma neden olduğunu belirtmiştir. 1911’de yayınladığı “Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu” adlı kitabı ile yeni bir çığır açmış olan İsviçreli Eugen Bleuler, Kraepelin’in sandığı gibi hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını göstermiştir. Bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) önem vererek “schizophrenia”, yani zihin bölünmesi, yarılması adını önermiş ve bu hastalığın dört temel semptomunun; (4A belirtileri; Assosiasyon, Autizm, Ambivalans, Affect) anormal çağrışım, otizm, ambivalans, , anormal duygulanım olduğunu söylemiştir (32-34).

Şizofreni prevalansı toplumda %1 iken, bu oran ebeveynlerinden biri şizofreni hastası olan çocukta % 12, her iki ebeveyni şizofreni hastası olan çocukta %40, şizofreni hastasının kardeşinde %8, dizigot ikizinde %12, monozigot ikizinde %47 olarak belirlenmiştir. En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Şizofreni hastalarının birinci derecede biyolojik akrabalarında hastalık gelişme olasılığının yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (30).

Sosyoekonomik durum yönünden karşılaştırıldığında, sosyoekonomik durumu düşük olan bireylerde beş kat daha fazla olduğu bildirilen prevalansın; evlilerde, bekar ve ayrı yaşayanlardan daha düşük olduğu ve evliliğin hastalığa karşı koruyucu bir unsur olduğu ileri sürülmektedir. (30,35-37).

Günümüzde şizofreninin çok sayıda etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır. Genel olarak kabul gören iki vuruş varsayımına göre; gelişimin erken dönemlerinde genetik ya da çevresel etkenlerle beyin gelişimi bozulmakta, bu bozukluk kişi için yatkınlık yaratmakta, yaşamın sonraki dönemlerinde kişinin stresli bir çevresel etkiyle karşılaşması üzerine şizofreni belirtileri gelişmektedir (5,30).

Nörogelişimsel varsayıma göre; şizofrenide beyin gelişimi sırasında patolojik süreçler olduğu ileri sürülmekte, özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara yol açan, anormal beyin gelişimi üzerinde durulmaktadır. Kortikal hatalı gelişime ilişkin olası nedenler araştırılmış; genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum

komplasyonları ön plana çıkmıştır (4,5,30,33). Gebelikte ve doğum sonrası beynin nörogelişimsel sürecindeki anormalliklerin belli bir latent dönemden sonra, ergenlik ya da genç erişkinlik dönemlerinde dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi, prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu arttırması gibi patolojik olayları harekete geçirerek şizofreninin ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir (30,33). Beyin görüntüleme çalışmalarında en ısrarlı bulgu ventriküllerde genişlemedir. Lateral ventriküllerdeki genişleme ile negatif ve bilişsel belirtiler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ventriküllerdeki genişleme dışında şizofreni hastalarında sulkuslarda genişleme, beyin hacminde ve özellikle frontal lob, hipokampus, amigdala ve parahipokampal girus hacminde azalma diğer yapısal bulgulardır. İşlevsel araştırmalarda frontal bölgede kan akımı ve glukoz metabolizmasındaki azalma dikkati çekmektedir (4,5,30,33).

Şizofrenide biyokimya araştırmaları nörotransmitterlere odaklanmaktadır. Adı geçen nörotransmitterler dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat ve GABA'dır.

Şizofreni hastalarında kortikal alanlarda dopamin azalması, subkortikal alanlarda ise dopamin artışından söz edilmektedir. Pozitif belirtiler ventral tegmental alandan limbik sisteme uzanan mezolimbik yolaktaki dopaminerjik artışla, negatif ve bilişsel belirtiler ise ventral tegmental alandan prefrontal kortekse uzanan mezokortikal yolaktaki dopaminerjik yetersizlikle ilişkili bulunmuştur (4,5,33).

Dopaminerjik varsayım iki gözleme dayanmaktadır;

- Birçok antipsikotik ilacın etkinliği ve gücü, dopaminin D2 reseptör blokajı ile paralellik gösterir.
- Amfetamin, kokain gibi psikomimetik ilaçlar dopaminerjik aktiviteyi arttırarak şizofreni benzeri psikotik belirtileri ortaya çıkarabilmektedir.

Serotonin dopamin antagonisti (SDA) ilaçlarla ilgili gözlemlerden sonra şizofrenide serotonine ilgi artmıştır. SDA ilaçların daha az yan etki ve artmış tedavi edici etkilerinin olması, serotoninin 5-HT2A reseptöründeki antagonizma

ile ilişkilendirilmiş ve şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu öne sürülmüştür (33).

Glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü bloke ederek etki gösteren fensiklidinin şizofreni benzeri klinik tabloya yol açması, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir. Çalışmalarda glutamaterjik disfonksiyon ve özellikle NMDA reseptör aracılı nöroiletim üzerinde durulmaktadır (4,5,33). Şizofreni hastalarında prefrontal ve singulat kortekste GABAerjik nöronlarda azalma saptanmıştır.

Genetik yatkınlığın şizofrenide önemli rolü olmakla birlikte orta düzeyde etkisi olan genlerin varlığına ilişkin bulgular elde edilmiştir. Son çalışmalarda D3 ve 5HT2A reseptörlerini kodlayan en az iki gen allelinin şizofreniye yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir (4,5,30,33).

Şizofreni, klasik olarak kronik tabloya akut alevlenmeler ve remisyonların eşlik etmesiyle seyreder. Hastalığın temel semptomları hastalar arasında yüksek oranda değişiklik göstermektedir. Bu semptomlar; varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar, psikososyal işlevsellikte bozulmadır. Birçok vakada semptomların başlangıcı sinsidir. Çoğu şizofreni hastasında kişilik değişikliklerinin görülebildiği, kişinin yavaş yavaş içine kapanmaya, kendine özgü bir dünyaya girmeye başladığı, özellikle adolesan dönemde yoğun prepsikotik anksiyete belirtileri gösterdiği, kendi bedeni ile yoğun uğraş sergilediği, özbakım ve kişilerarası ilişkilerin ihmal edilebildiği prodromal bir dönemin varlığı -özellikle aileler tarafından- tariflenir. Bu prodromal dönemin ardından; bazı hastalarda hastalık yıllarca sinsi ve yavaş bir seyir sürerken arada aktif hastalık dönemleri, akut alevlenmeler ortaya çıkabilir. Bu dönemler kendiliğinden ya da tedaviyle yatıştır. Bundan sonra, yine çok yavaş ilerleyen ve daha çok negatif belirtilerin baskın olduğu, rezidüel şizofreni türüne dönüşebilir (32).

Şizofreni tanısı için çoğunluk tarafından kabul edilmiş olan Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-IV tanı kriterleri kullanılmaktadır.

DSM-IV TR Şizofreni Tanı Ölçütleri

A. Karakteristik Belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kısmında aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

1. Hezeyanlar (sanrılar),
2. Halüsinasyonlar (varsanılar),
3. Dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn. Çağrışımlarda dağınıklık- sık sık konu dışı sapmalar gösterme ya da enkoherans),
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış,
5. Negatif belirtiler, yani duygulanım ifadesindeki donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon.

Not :Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

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

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı Ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A Tanı Ölçütlerinde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin 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. Aktif-evre belirtileri ile birlikte eş zamanlı Major Depresif, Manik ya da Mikst Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da aktif-evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile 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 (DSM-4 TR).

DSM-IV'te klinik özellikler, tedavi yanıtı ve seyir esas alınarak şizofrenide; paranoid tip, dezorganize tip, katatonik tip, ayrışmamış tip ve rezidüel tip olmak üzere 5 alt tip tanımlanmıştır.

Paranoid Şizofreni: Bir ya da daha fazla sanrının ve sıklıkla işitsel varsanıların olduğu, dezorganize ve katatonik belirtilerin bulunmadığı şizofreni tipidir. Başlangıç yaşının daha geç olduğu ve daha iyi seyir gösterdiği belirtilmektedir.

Dezorganize Şizofreni: İlkel, organize olmayan davranışa gerileme, sistemli sanrıların ve katatonik belirtilerin yokluğu ile belirlidir. Sinsi ve erken başlangıç, belirgin düzelme göstermeyen süregen seyir gösterir.

Katatonik Şizofreni: Stupor, negativizm, rijidite, eksitasyon ya da çeşitli postür değişikliklerini içeren psikomotor bozukluklar gösterir.

Ayrışmamış Şizofreni: Diğer alt tiplerin özelliklerini karşılamayan şizofreni tipidir.

Rezidüel Şizofreni: Pozitif belirtilerin en alt düzeyde olduğu, negatif belirtilerin baskınlık gösterdiği hastalık tipidir.

ICD-10'da; Paranoid Şizofreni, Hebefrenik Şizofreni, Katatonik Şizofreni, Ayrışmamış Şizofreni, Postşizofrenik Depresyon, Rezidüel Şizofreni, Basit Şizofreni, Başka Şizofreni ve Şizofreni Belirlenmemiş olarak 9 alt tip tanımlanmaktadır (38,39).

Şizofreninin gidiş özellikleri de semptomları gibi çeşitlilik gösterir. Hastalığın her aşamasında ve her hastada ayrı belirtiler görülebilir.

Bazı izlem çalışmalarında, ilk hospitalizasyon sonrası şizofreni tanısı almış hastaların sadece %10-%20'sinin iyi bir sonlanımı olduğu, %50'sinde semptomlarda alevlenme, mükerrer hastane yatışları, majör duygudurum bozukluğu epizodları ve intihar girişimleri ile birlikte kötü olarak tanımlanabilecek bir seyir gözleendiği iddia edilmektedir. Aynı çalışmalarda remisyon oranlarının %10-60 arasında değiştiği, hastaların ortalama %20-30'unun toplumsal normlara uygun bir yaşam sürdürebildikleri, %40-60'ının ise hastalığın yıkımla giden etkisi altında sosyal ve mesleki yeti yitimi yaşadıkları öne sürülmüştür (3).

DSM sisteminde şizofreni hastaları için gidiş ve hali hazırdaki durumu belirlemek amacı ile (hastalığın aktif evre semptomlarının ortaya çıkışından itibaren en az bir yıl geçtikten sonra geline nokta) şu sınıflama önerilmektedir :

1. Epizodlar arasında rezidüel semptomlar gösteren epizodik gidiş
2. Epizodlar arasında rezidüel semptomlar olmadan epizodik gidiş
3. Süregen gidiş
4. Geçirilmiş tek epizod kısmi remisyon
5. Geçirilmiş tek epizod tam remisyon
6. Diğer ya da belirlenmemiş gidiş özellikli

Bazı araştırmalarda; şizofreninin her zaman kronik ve yıkımla giden bir hastalık olmadığı ve hastalığın her aşamasında ilerlemesinin durdurulabileceği ve hatta geri döndürülebildiği belirtilmiştir (40).

2.2 SUISID

İntihar, toplumdan topluma ve kültürden kültüre; gerek görülme sıklığı ve şekli, gerekse bu olgunun toplumda oluşturduğu tepki ve yargı açısından büyük değişkenlikler gösteren, psikolojik, psikiyatrik, sosyolojik, kültürel, genetik, dini, ekonomik pek çok boyutu olan çok bileşenli bir niteliğe sahiptir (41-43).

Bireyin kendi yaşamına son vermek amacıyla eyleme geçmesi sonucu gerçekleşen ölüm olarak tariflenebilecek intihar; Dünya Sağlık Örgütü(WHO) verilerine göre, her 40 saniyede bir gerçekleşmekte, her 3 saniyede bir denenmekte ve bu girişimler sonucu her yıl yaklaşık 1 milyon kişi ölmektedir.

Durkheim (1897), intiharın tanımını yapanların öncüsüdür. Durkheim intiharı tümünden toplumsal bir olgu olarak görür. Ona göre intihar birey ile toplum arasındaki ilişki bozukluğunun bir sonucudur (44).

Ringel (1969) intiharı salt bir hastalık olarak görür. Düşüncesine göre insanlar ancak hasta iken kendilerine kıyabilirler. Bu bozukluğa presuisidal sendrom adını verir. Presuisidal sendromun temel belirtilerini; daralma ve kısıtlanma, ketlenmiş ve kişinin kendisine yönelmiş saldırganlık, intihar düşünceleri olarak tarifler (45).

Ölümlle sonuçlanmış intiharlarda % 90'ın üzerinde bir oranda mental (zihinsel) hastalıklar ya da madde-alkol kullanımı ile ilgili bozukluklar saptanır. Bu bozukluklar intihar davranışı için elverişli zemin oluşturur. Yapılan araştırmalarda depresyon tanısı alanların % 15'inin, alkol kötüye kullanımı tanısı alanların % 15'inin, şizofreni tanısı alanların % 10'unun, antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alanların % 5'inin yaşamlarını intihar ile sonlandırdıkları görülmektedir (46,47).

WHO'nun yaptığı bir çalışmada, ölümlle sonuçlanmış intiharların en az yarısında major depresyon, dörtte birinde alkol kötüye kullanımı, düşük bir kısmında ise şizofreni tanısı konulduğu bulunmuştur (46).

Depresif belirtilerin varlığı, özkıyım için en önemli risk etkenlerinden birisidir, özkıyım girişiminde bulunan hastaların üçte ikisinde depresif belirtiler

bulunmaktadır (48). İntihar girişiminde bulunan major depresyon olgularında beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeyi düşük bulunmaktadır. Bazı araştırmalarda ölümle sonlanma olasılığı yüksek yöntem kullanma ve intihar girişiminin ağırlığı ile BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğü arasında bağlantı kurulmaktadır. BOS 5-HIAA düzeyi intihar girişiminde bulunan şizofreni, alkol kötüye kullanımı, kişilik bozukluğu olgularında bulunmayanlara göre düşük bulunmaktadır. Bu düşüklük intihar davranışı ile depresyona göre daha fazla bağlantılı gibi görünmektedir. Ölümcül yöntem kullananlarda bu ilişki daha belirgin olmakta ve psikiyatrik tanı ile bağlantı göstermemektedir (49).

Şizofreni hastalarının erken ölüm sebepleri arasında intihar ilk sırada yer almaktadır. İntihar ve intihar girişimi şizofrenide genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir. Şizofrenide tamamlanmış intihar oranı %10-15, intihar girişimi oranı ise %20-40 civarındadır. Miles 1977'de şizofreni hastalarında intihara ilişkin 34 çalışmayı incelemiş ve şizofreni hastalarının %10'unun intihar ettiğini tespit etmiştir. İzlem çalışmaları şizofreni hastalarının %10-13'ünde temel ölüm nedeninin intihar olduğunu belirlemiştir. Ancak güncel bir metaanaliz şizofreni hastalarının %4,9'unun yaşamlarının bir noktasında intihar ettiklerini belirlemiştir (50). Pompili ve arkadaşları hastanede yatan şizofreni hastaları arasında intiharın incelendiği literatürü taramış ve ilk kez hastaneye yattıktan sonra 1 ila 26 yıl arasında değişen periyotlarda izlenen şizofreni hastalarında intihar oranının % 6,8 olduğunu belirlemiştir (51).

Şizofreni hastası olmayan kişilerle karşılaştırıldığında şizofrenlerde intihar girişimleri ciddi olup tipik olarak tıbbi bakımı gerektirmektedir. İntihar düşüncesi genellikle güçlü olup intihar girişiminde bulunanların çoğu birçok kez bu girişimde bulunmuştur. Ayrıca intihar girişimi için kullanılan yöntemlerin genel nüfusta intihara eğilimli kişilerin kullandıklarından daha ölümcül olduğu düşünülmektedir. Gupta ve arkadaşları şizofreni hastalarından oluşan inceleme gruplarında, intihar girişimlerinin yaşam boyu depresif epizod sayısı ile ilişkili olduğunu ve depresyonun intihar girişiminde bulunan şizofrenik kişilerde önemli bir risk faktörü olduğunun kabul edildiğini bildirmiştir (51). Depresyonu olan şizofreni hastalarında özkıyım eğilimi %40 iken, depresif olmayan şizofren bireylerde %18,5 olarak saptanmıştır (52).

Yapılan çalışmaların çoğunda, intihar girişiminde bulunan şizofreni hastalarını, intihar girişiminde bulunmayanlardan ayıran en önemli psikopatolojik etmenin depresyon olduğu bildirilmiştir. İntihar girişimi şizofreninin her evresinde görölse de, şizofreninin kronik seyri sırasında ortaya çıkan depresyon ile intihar riski artmaktadır (53,54). Depresyonun görölme sıklığının paranoid şizofreni hastalarında diğer şizofreni tiplerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir ve depresyonun tedavi edilmesinin şizofreni hastalarında suisid riskini azaltabileceği düşünölmektedir (55).

Özkıyım, genellikle hastalığın ilk yıllarında, genç, evlenmemiş erkeklerde, paranoid tip şizofreni hastalarında gözlenmiştir. Ölümle sonlanan özkıyım gerçekleştiren hastaların daha önceden özkıyım girişim oranları da yüksek bulunmuştur (%50). Erkek olmak, 30 yaşından genç olmak, eğitim düzeyinin yüksek olması, hastalık süresinin 10 yıldan az olması, paranoid tip şizofreni alt tipi, hastalığın şiddetli seyretmesi, şiddetli ilaç yan etkilerinin bulunması (özellikle akatizi), yeti yitiminin fazla olması, yakın zamanda hastanede yatmış olmak, özkıyım planının bulunması, daha önceden özkıyım girişimlerinin bulunması, ağır depresif belirtilerin bulunması, madde kötüye kullanımının bulunması şizofreni hastalarında özkıyım riskini arttıran etkenlerdir (56).

Tedavisiz olmakla kıyaslandığında şizofrenide uzun dönem antipsikotik ilaç tedavisinin mortaliteyi azalttığına dair kanıtlar vardır (57). Uzun ve arkadaşları, antipsikotik ilaç tedavisi ile hem depresif hem psikotik belirtilerin şiddetinde eş zamanlı olarak düşme olduğunu bildirmişlerdir (58).

Tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında atipik antipsikotik ilaçlar daha az ekstrapiramidal belirtiye ve tardif diskineziye yol açarlar. Özellikle akatizi, yaşam kalitesini düşüren ve bu nedenle özkıyıma yol açabilecek bir yan etkidir (59). Bu sebeple tedavide atipik antipsikotiklerin tercih edilmesi özkıyımı önlemeye yardımcı olabilir. Klozapinin özkıyım riskini azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Klozapinin özkıyımı önleyici etkisi, Meltzer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (60). Türkiye'de yapılan bir çalışmada çeşitli nedenlerle klozapin tedavisine geçilen hastalarda hastalık psikopatolojisinde anlamlı düzeyde azalma olduğu, hastaneye yatış sayısının, agresyonun, alkol ve/veya madde kullanımının, özkıyım düşüncesi ve girişimlerinin azaldığı, tedavi

uyumunun ve hastalık içgörüsünün belirgin olarak arttığı öne sürülmüştür (61). Özkıyım davranışını azaltma konusunda klozapinle olanzapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada klozapin olanzapine üstün bulunmuştur (62).

Uygun antipsikotik tedavi kullanımı, etki ve yan etkilerin değerlendirilmesi ve tedaviye uyumun takibi intiharı önlemek için önem taşımaktadır. Klozapinin özkıyımı önleyici etkisine yönelik artan kanıtlar, klozapin kullanımındaki kısıtlılıkların yeniden gözden geçirilmesine sebep olmaktadır (63).

2.3 DEPRESYON

Kraepelin, duygudurum bozuklukları ve şizofreniyi iki ayrı hastalık grubu olarak tanımlamış olsa da, şizofreni hastalarının, hastalığın gidişi sırasında depresyon benzeri belirtiler gösterdiği öteden beri kabul görmüş bir saptamadır. Bleuler, şizofreninin gidişi sırasında depresif belirtilerin sıklıkla ortaya çıktığını ifade etmiştir. Geçen süreç içinde şizofreni gidişi sırasında depresyonun belirti ya da sendrom düzeyinde ortaya çıkabileceği kabul görmüştür (64).

Şizofrenide görülen depresyon ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarında % 7'den %70'e kadar farklı değerler bulunmuştur. Bu oranların değişik olmasının nedenleri depresif belirti ya da sendrom tanımlamalarının farklılığı ile şizofreninin değişik dönemlerinde farklı oranlar göstermesidir (65). Yapılan bir çalışmada depresyon komorbiditesi, psikozen akut evresinde % 52, hastalığın daha kararlı seyrettiği dönemlerde ise % 38 olarak bulunmuştur. Şizofreni hastalarındaki hayat boyu prevalansı ise %60-80 arasında değişmektedir. Bu oran genel popülasyondaki %8-26'lık hayat boyu depresyon prevalansı ile karşılaştırıldığı zaman önemli bir risk olarak gözükmeştir (6). Yapılan araştırmalar hem belirti hem de sendrom olarak depresyon görülmesinin şizofrenide suisid riskini arttırdığını belirtmektedir (53). Şizofrenide depresif belirtilerle ilgili olarak Aydemir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada şizofrenide depresyonu olan ve olmayan hastaları ayırt etmede depresif duygudurum ve değersizlik duygusunun belirleyici olduğu bildirilmiştir (66).

Kronik şizofreni hastalarında depresif semptomlar yetersizlikle, hastalığın yinelemesiyle, moral bozukluğuyla, zayıf motivasyonla ve artmış suisid riskiyle bu hastalıkla yaşayanlara ağır bir yük getirmektedir (67). Major Depresif

Epizod'un eş zamanlı varlığının yaşam kalitesini düşürdüğü, nüksü ve suisid riskini arttırdığı gösterilmiştir (68). Depresif semptomlar öyle yaygındır ki pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve dezorganize semptom kümelerine benzer şekilde, depresyonun şizofreninin bir çekirdek bileşeni olduğunu savunanlar dahi vardır (69,70).

Yapılan bir çalışmada psikozun düzelmesiyle depresif belirtilerde % 98 iyileşme olduğu gösterilmiştir (71). Bunun yanı sıra depresif belirtiler şizofreninin ilk epizodunda prepsikotik dönemde prodromal belirti olarak da görülebilir. Şizofreni başlangıcının geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada hastaların % 81'inin hastalığın erken dönemlerinde depresif belirtilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların % 42'sinin prepsikotik dönemde depresif belirtilerinin olduğu, % 12'sinin depresif ve psikotik belirtilerinin eş zamanlı başladığı, % 21'inin depresif belirtilerinin ilk psikotik belirtilerden sonra ortaya çıktığı bulunmuştur (6,72).

Liddle ve arkadaşları (73) şizofrenide depresyonun psikolojik ve nörolojik olmak üzere iki şekilde şizofreninin psikopatolojisiyle ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Depresyon akut psikozun remisyon sürecinde görülebileceği gibi akut psikozdan bağımsız olarak iyileşmeden sonraki birkaç ay içinde de görülebilir ve buna postpsikotik depresyon denmektedir. DSM-IV'te postpsikotik depresyon, psikotik bir dönemden herhangi bir süre sonra ortaya çıkan depresif durumları kapsamaktadır. Bu tanım, umutsuzluk veya strese kaynaklanan herhangi bir disforik durum ile birlikte, daha kronik depresif durumları da içermektedir. Postpsikotik depresyonun ICD-10 tanımına göre, son 12 ay içinde bir şizofreni öyküsü ile birlikte hastalığa ait bazı belirtilerin (varsanılar, düşünce bozukluğu veya tedaviye ya da depresyona bağlı olmayan negatif belirtiler) hala bulunması gerekmektedir (6,74).

Messias ve arkadaşları (75) şüpheliğin, daha sonra şizofrenide depresyon gelişmesi riski üzerine etkisini araştırmışlar ve şüpheliğin artmış depresyon riskiyle ilişkili olduğunu; sanrı, varsanı ve dezorganizasyonun ise depresyon riski ile ilişkisi olmadığını bulmuşlardır. Buna dayanarak da şüpheliği azaltacak müdahalelerin depresyon riskini ve suisid girişimlerini azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Antipsikotik ilaçlar; maske yüz, hareketlerde azalma, duygulanımın açığa vurulmasında azalma ve diğer ekstrapiramidal sistem belirtilerine yol açabilir ve bu da depresyonla karışabilir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada klinik muayeneye saptanabilen nesnel (objektif) EPS belirtileri taşıyan hastalarda, bu belirtilerle depresif bulgular arasındaki ilişkinin daha zayıf olduğu, nesnel olarak hekimin saptayamadığı ancak hastanın öznel (subjektif) olarak bildirdiği EPS'lerle (motor huzursuzluk izlenmeksizin daha çok disfori ile seyreden akatizi, akinezi ya da disforik duygudurum) depresif bulgular arasında daha fazla ilişki olduğu bildirilmiştir. Bunun da gerçek bir depresyon olmaksızın depresyon tanısı konmasına yol açtığı bildirilmiştir (76).

Şizofreni hastaları aynı zamanda depresif semptomlara yol açabilecek genel tıbbi hastalıklara ve madde kullanım bozukluklarına daha yatkındır (77,78). Anhedoni, abuli, aloji, amotivasyonal ve avolusyonel durumlar ve sosyal geri çekilme gibi bazı negatif semptomlar depresyonla örtüşebilir (79).

Özellikle tipikler olmak üzere antipsikotik ilaç kullanımının da depresyona yol açabildiği düşünülmektedir. Antipsikotik ilaç tarafından oluşan dopamin blokajı teorik olarak anhedoniye, muhtemelen de depresyona yol açar. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen bir tür disfori durumu yaygın olarak tanımlanmıştır (80). Haloperidol plazma düzeyleri ile depresif belirtiler arasında ve ekstrapiramidal belirtilerle depresif belirtiler arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (81). Yapılan bir çalışmada başvuru sırasında depresyonu olmayan ve sonrasında antipsikotik tedavi nedeniyle depresyon gelişen hasta oranının %41 olduğu saptanmıştır (82).

Antipsikotik tedavi altındayken diğer semptomlarla birlikte depresyon skorlarında da azalma olmaktadır. Psikotik belirtilerin yatışmasını geciktirebileceği için ilk aşamada antidepresan ilaç kullanmak yerine etkin bir atipik antipsikotik kullanılması uygun gözükmemektedir (6). İkinci kuşak antipsikotiklerin geleneksel antipsikotiklere göre daha güçlü antidepresan etkinliği olduğundan, depresif belirtilerin görülmesi ikinci kuşak antipsikotiklere geçiş için bir endikasyon olarak görülmektedir (6).

İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar; ekstrapiramidal yan etkilerinin düşük olması, dopamin sistemi üzerindeki etkilerinin farklılığına bağlı olarak ilaca bağlı

disforiye neden olmamaları ve özellikle de serotonin üzerine etkileri nedeni ile şizofrenideki depresif belirtileri düzelttikleri için tercih edilmektedir. Birinci kuşak antipsikotiklerin depresyona yol açabileceği düşünülmesine rağmen ikinci kuşak antipsikotiklerle ilgili böyle bir risk dikkati çekmemiştir. Aksine ikinci kuşak antipsikotiklerin şizofrenide ortaya çıkan depresyon belirtileri üzerinde, birinci kuşak antipsikotiklerden daha etkili olduğuyla ilgili artan kanıtlar mevcuttur. Bu etki büyük olasılıkla ikinci kuşak antipsikotiklerin 5-HT_{2A} antagonizması da dahil değişik nörotransmitter sistemleri üzerindeki özel farmakolojik etki düzeneklerine bağlıdır. Ayrıca ziprasidon ve zotepin gibi, bu gruptaki bazı antipsikotiklerin, antipsikotik etkilerinin yanında, noradrenalin ve serotonin geri alım inhibisyonu ve 5HT_{1A} agonizması gibi antidepresanlara benzeyen etki düzenekleri de olduğu bilinmektedir (64).

Bu alanda yapılan kontrollü çalışmalarda da ikinci kuşak antipsikotiklerin şizofreninin akut alevlenmesi sırasında ortaya çıkan depresif belirtileri azalttığı gösterilmiştir. 2000'de yayınlanan bir derlemenin sonucu klozapin, olanzapin, ketiapin, ziprasidon ve risperidon tedavilerinin; şizofreninin depresif bulgularını azalttığı ve şizofreni hastalarındaki agresyonu kontrol etmeyi kolaylaştırdığı yönündedir (83). Peuskens ve arkadaşları (84) 6 çift-kör çalışmanın sonuçlarını birleştirerek risperidon, haloperidol ve plasebonun şizofreni hastalarındaki depresif belirtiler üzerindeki etkilerini karşılaştırmış ve risperidonun diğer iki gruba göre daha etkili olduğunu saptamıştır. Amisülpirid ve ketiapin de depresif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkili bulunmuştur (62).

2.4 AGRESYON

Saldırganlık (aggression) ve şiddet (violence) terimlerinin tanımlamaları ile ilgili karışıklık bulunduğu birçok yazar tarafından vurgulanmıştır (85). Ancak saldırganlık ve şiddet terimlerinin davranışın ait olduğu sosyal ve çevresel koşullara göre tanımlanması en doğru yaklaşımdır (86).

Literatürde çok sayıda tanımı olan agresyon genel olarak kızgınlık, öfke, nefret dolu, tahrip edici davranış olarak tanımlanır (87,88). Niyet temel alındığında agresyon "kişinin zarar görmesi için amaçlanan herhangi bir

davranış” ya da “sözlü, fiziksel ya da dolaylı olarak bir başkasına zarar vermeyi amaçlayan eylem” şeklinde tanımlanabilir.

İnsanların akıl hastalığına ilişkin deneyimleri tarih boyunca akıl hastalığı ile agresyon-şiddet davranışı arasında bağlantı olduğu kanısına neden olmuştur. Grek ve Roma yazılarında akıl hastalarının saldırganlıklarına ilişkin çeşitli özelliklerinden söz edilmiş, akıl hastalarının bakımını üstlenen kişilere, bu hastaların tehlikeli olabileceği belirtilerek, zarar görmemek için onları tespitle tutmalarının iyi olacağı tavsiye edilmiştir. Bununla birlikte Antik çağlarda bile akıl hastalarının hepsinin saldırgan olarak değerlendirilmediği belirtilmektedir (89).

Agresyon farklı şekillerde ifade edilebilen, basit agresif davranışlardan ağır formlara uzanabilen bir spektrumda değerlendirilir (87). Şiddetin tanımı ise sadece fiziksel saldırganlıktan, fiziksel ve sözel saldırganlığın bir arada bulunmasına ve belirgin fiziksel yaralanmaya neden olacak düzeyde fiziksel saldırganlığa kadar değişiklik gösterir (90).

Psikiyatride saldırganlık sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Emosyonel gerginlik ile ilişkili olduğu düşünülen ve yoğun öfke, ajitasyon, düşük dürtü kontrolü ile birlikte giden saldırganlık “duygu saldırganlığı” olarak nitelendirilmektedir (Şizofrenide çoğunlukla bu tip saldırganlık söz konusudur). Diğer taraftan bazı psikotiklerde saldırganlık, köklerini düşüncelerden almaktadır (paranoid bozukluklarda olduğu gibi). Bu da düşünsel saldırganlık olarak tanımlanmaktadır (81).

Araştırmaların çoğunda ruhsal hastalık ile şiddet arasında orta derecede bir ilişki bulunmuştur. Şiddet ile ruhsal hastalık arasındaki ilişkiye yakından bakıldığında ruhsal tanılara göre bu ilişkinin ciddi ölçüde değiştiği görülmektedir. En yüksek şiddet oranları madde kötüye kullanımı ve antisosyal kişilik bozukluğu olan bireylerde bildirilmektedir (92). Mental bozukluklarda görülen homisidin sıklığı ile ilişkili olarak yapılmış bir araştırmaya göre mental bozukluklardaki homisid, tüm homisidlerin %8,7’sini oluşturmaktadır (93).

Şizofreni hastalarının genel popülasyona göre şiddet davranışı açısından daha riskli olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar vardır (16). Şizofreninin katatonik ve dezorganize tiplerindeki şiddet psikotik dezorganizasyondan ve ileri

derecede ajitasyon ya da eksitasyondan ileri gelmektedir ve çoğunlukla plansız, belirli hedef gözetmeksizin olmakta ve daha az tehlikeli olmaktadır. Paranoid bozukluğu olan hastalar ise yanlış olarak inandığı hakları için şiddet davranışında bulunabilirler. Sistemli, kalıcı kıskançlık ve kötülük görme hezeyanları sıklıkla ağır şiddet davranışı ile sonuçlanabilir. Şizofreni ve diğer psikozlar şiddet davranışı görülme riskini arttırmasına karşın birçok vakada şiddet davranışı gözlenmemektedir (94).

Yapılan bazı çalışmalarda saldırganlık ve psikotik hastaların tanıları gibi özelliklerin arasındaki ilişkileri inceleyen araştırmalar yerine, saldırganlık ile psikotik semptomların türleri ve içerikleri arasındaki bağlantının ortaya konmasının daha önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu yaklaşıma göre psikiyatri hastalarında gözlenen saldırgan davranışlar genellikle gerçek dışı inançlara gösterilen gerçekçi yanıtlardır. Zarar görme sanrıları doğrultusunda ortaya çıkan saldırgan davranışların kendini saldırıdan korumanın psikotik şekli olduğu düşünülür. Varsanı ve sanrıların tür ve içeriğinin hastayı belirli şekilde davranmaya iterek, kimi zaman emir vererek saldırgan davranışlara yönlетеceğı belirtilmektedir (95).

Hasta bireyin kendisi ve çevresi açısından tehlikeli olma özelliğı, klinik olarak değerlendirilmesini de öncelikli hale getirmektedir. Bu özellik tedavi yaklaşımı ve hasta bireyin topluma yeniden kazandırılması açısından da önemlidir. Bu nedenle, psikotik hastalarda tehlikeliliğın en somut göstergesi olan saldırgan davranış riskinin değerlendirilmesi, hangi faktörlerin bu riski arttırdığı ve nasıl azaltılabileceğı ve bu hastaların topluma nasıl kazandırılacağıının araştırılması önem taşımaktadır (95).

Değişik tanı grupları ve alt gruplarında şiddet davranışının, hastalığın seyri sırasında farklı zamanlarda ortaya çıkabileceğı, hemen her tip psikozun akut döneminde şiddet davranışında artış olduğu, şiddet olaylarının sıklığının psikotik semptomların ağırlığı ile doğru orantılı olduğu belirtilmiştir (96).

Beyindeki dopaminin prekürsörü olan L-dopa kemirgenlerde saldırgan davranışı tetiklemektedir. Dopamin agonisti apomorfin farelerde spontan kavgacılığı arttırmaktadır. Dopamin antagonisti olan nöroleptikler saldırgan davranışı baskılamaktadır (97,98).

Dopamin antagonisti olan antipsikotik ilaçlar, saldırganlık tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla, psikotik olmayan demanslı hastaların, davranım bozukluğu olan ve mental retardasyonu olan çocukların saldırganlıklarında da iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak metilfenidat gibi dopamin agonisti stimulan ajanların dikkat eksikliği bozukluğunda görülen saldırganlıkta başarılı olarak kullanılabilmesi şaşırtıcıdır. Bu aykırı durumun açıklanmasında kullanılabilecek uygun bir preklinik model bulunamamıştır (99).

Psikotik hastalarda tedaviye yanıt ile şiddet davranışının azalması birbirine koşuttur. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda şiddet davranışının daha az görülmesinin nedeninin, bu hastaların tedaviye daha hızlı yanıt vermeleriyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (100). Aile bireyleri saldırgan davranışa en sık hedef olan gruptur. Çalışmalarda hastaların yarıya yakının aile bireylerine saldırganlık gösterdiği belirlenmiştir (101).

2.5. ANTİPSİKOTİK İLAÇLARLA TEDAVİ

Şizofreninin temel tedavisi antipsikotik ilaçlara dayanmakta ve antipsikotik tedavisinin rasyonelini de dopamin hipotezi oluşturmaktadır. Buna göre amaç şizofreni hastalarında aşırı salındığı düşünülen dopaminin etkisini düşürmek veya aşırı duyarlı olduğu varsayılan dopamin reseptörlerinin etkinliğini azaltmaktır (102).

Antipsikotiklerin öncüsü olarak kabul edilen klorpromazin bir fenotiyazin türevidir ve 1952 yılında antipsikotik etkisi anlaşılmıştır. Klorpromazin ve onu izleyen flufenazin, haloperidol, perfenazin ve tiyoridazin gibi antipsikotik ilaçlar yerine “nöroleptikler” deyimi; nörolojik yan etkileri nedeniyle ilk kez 1955’de Delay (103) tarafından kullanılmıştır. İlk zamanlar EPS belirtilerinin ortaya çıkması güçlü antipsikotik etkinin göstergesi sayılmıştır.

1960’ların sonlarında ve 1970’lerde, antipsikotik özellikleri olan tüm nöroleptiklerin temel farmakolojik özelliğinin D2 reseptör blokajı olduğu genel olarak kabul edilmişti. Bu etkinin tipik antipsikotik ilaçların sadece antipsikotik etkilerinden değil, nörolepsi dahil, istenmeyen yan etkilerinin çoğundan da sorumlu olduğu gösterilmiştir. İdeal antipsikotik ilaç geliştirme çalışmalarında önceleri yalnızca psikotik belirtileri düzeltme amaçlanırken, zaman içinde ilaçların negatif belirtiler, yaşam niteliği ve bilişsel işlevler üzerine olan etkileri de

hesaba katılır olmuştur. Tipik antipsikotik ilaçların terapötik etkileri, özellikle mezolimbik dopamin yolağındaki D2 reseptörlerinin bloke edilmesinden kaynaklanır. Bu ilaçlar sadece mezolimbik yolaktaki değil beyindeki tüm dopamin reseptörlerini bloke ederler. Şizofreni hastalarında dopaminin zaten yetersiz olduğu mezokortikal dopamin yolağındaki D2 reseptörlerinin bloke edilmesi; negatif ve bilişsel semptomlara neden olabilir ya da varolanları daha da kötüleştirebilir. Nigrostriatal dopamin yolağındaki D2 reseptörlerinin blokajı sonrası Parkinson Hastalığı'ndakine benzeyen hareket bozuklukları oluşur, tuberoinfundibular dopamin yolağındaki blokaj sonrası ise hiperprolaktinemi ortaya çıkar (104).

Beyinde serotoninin varlığı, 1953 yılında kanıtlanmıştır. Hoffman'ın kazara LSD (liserjik asit dietilamid) içmesi ve bizar davranışlar göstermesi, bir süre sonra da LSD'nin periferik dokularda güçlü bir serotonin antagonisti olduğunun ortaya çıkması, serotoninin şizofrenide rolü olduğunu düşündürmüştü, son yıllarda serotoninin de şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı, serotonin üzerinden etki eden ilaçların şizofreni tedavisinde etkin oldukları ortaya konmuştur. 5-HT2 ve D2 antagonisti ilaçların klasik ilaçlar kadar etkin olması, buna karşın ekstrapiramidal yan etkilerinin daha az oluşu bu konuya dikkatleri çekmiştir. Böylece "atipik antipsikotik" kavramı, dopaminerjik reseptör antagonisti olmasına rağmen, düşük oranda ve az şiddette ekstrapiramidal semptomlara ve tardiv diskineziye yol açan, beraberinde serum prolaktin düzeyini de yükseltmeyen antipsikotikler için kullanılır hale gelmiştir.

Antipsikotikler için günümüzde en yaygın kullanılan sınıflama tipik (nöroleptikler/klasik/ilk kuşak) ve atipik (ikinci/yeni kuşak) antipsikotikler olarak yapılan gruplandırmadır.

"Atipik" antipsikotik terimi için tek bir kapsayıcı tanım bulunmamakla birlikte tipik antipsikotiklere göre daha az oranda EPS yan etkilerinin olması en tanımlayıcı ortak özellik olarak görülmektedir. Her ne kadar şizofreni tedavisi açısından bakıldığında atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklerden daha etkili olduğu öne sürülmüş olsa da, bulgular bu üstünlüğün bütün atipik antipsikotikler için değil bazıları için söz konusu olduğunu göstermektedir (105).

Atipik ve tipik antipsikotiklerin farklılığının farmakolojik temeline yönelik çeşitli hipotezler bulunmakla birlikte, ağırlıklı olarak iki temel görüş üzerinde durulmaktadır.

Serotonin-dopamin antagonizması

Bu görüşe göre antipsikotiğin dopamin ve serotonin sistemlerinin her ikisi ile de etkileşmesinin olması ve yüksek 5HT_{2A}/D₂ reseptör antagonizması oranı atipikliği belirlemektedir (106,107).

Serotonin, dopamin salınımını inhibe etmekte, ancak dopamin üzerindeki kontrol edici etkisi her bir dopamin yolağında farklı olmaktadır. Bir başka deyişle, 5HT_{2A} antagonizmasının dopaminerjik sistem üzerindeki etkisi 4 ana dopamin yolağı üzerinden incelendiğinde farklılıklar göze çarpmaktadır. Mezolimbik yolakta 5HT_{2A} antagonizması D₂ antagonizmasını tersine çevirebilecek güçte olmadığı için D₂ antagonizmasının sağladığı antipsikotik etki korunmaktadır. Nigrostriatal yolakta 5HT_{2A} antagonizması dopamin salınımını sağlayarak D₂ antagonizmasının etkisini azaltmakta veya geri çevirmektedir. Bu nedenle de EPS yan etkileri azalmaktadır. Mezokortikal yolakta da 5HT_{2A} antagonizması ile benzer şekilde dopamin salınımı sağlanmakta ve D₂ antagonizmasının etkisi azaltılarak veya geri çevrilerek şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerinde düzelme veya en azından antipsikotiğe bağlı bozulmanın olmaması olası olabilmektedir. Tüberoinfundibuler sistemde de 5HT_{2A} antagonizması D₂ antagonizmasını geri çevirebilmektedir. Dopamin, D₂ reseptörlerini stimüle ederek prolaktin salınımını engellemekte, serotonin ise 5HT_{2A} reseptörleri üzerinden prolaktin salınımını arttırmaktadır. Serotonin-dopamin antagonisti uygulaması ile sağlanan 5HT_{2A} antagonizması nedeniyle, serotonin prolaktin salınımını arttıramaz ve D₂ blokajı ile oluşan hiperprolaktinemi düzeyi de azalır. Ancak pratikte serotonin dopamin antagonistlerinin hepsiyle bu etki sağlanamamaktadır (105).

D₂ Reseptörleri ile farklı etkileşme

Antipsikotiklerin mezolimbik seçicilik göstermesi, daha zayıf D₂ reseptör blokajı yapması, D₂ reseptörlerinden hızlı ayrılma özelliğinin olması veya kısmi

dopamin agonizması göstermesinin de atipik özellik sağladığı düşünülmektedir (106).

Mezolimbik seçicilik özelliği ile atipik antipsikotiklerin mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinde, nigrostriatal dopaminerjik sisteme göre daha seçici olduğu ve nukleus akumbensteki D2 reseptörü blokajının antipsikotik etkiden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (108).

D2 reseptörlerinden hızlı ayrılma veya “vur kaç” hipotezi de atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre D2 reseptörleri ile farklı bir etkileşmesi olduğu görüşü içinde yer almaktadır. Hızlı ayrılma hipotezine göre D2 reseptörlerinden hızlı moleküler ayrılma bir D2 antagonistinin atipik özelliklerini belirleyen tek ve en önemli özelliktir (108).

Atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre D2 reseptörleri ile farklı etkileşme biçimlerinden bir diğeri de kısmi dopamin agonizmasıdır. Bu grubun ilk üyesi aripiprazoldür. Kısmi dopamin agonistlerinin mezolimbik yolakta D2 blokajı ile antipsikotik etki sağlarken, nigrostriatal yolakta dopamin etkinliğini eş zamanlı olarak azaltmadıklarından EPS yan etkilerine neden olmadıkları, mezokortikal yolakta da dopamin etkinliğinde artış ile negatif ve bilişsel belirtilerde düzelme sağlayabilecekleri bildirilmektedir.

EPS bulgularına yol açmayan ve bu özelliği nedeniyle “ atipik” olarak tanımlanan ilk antipsikotik, 1959’da sentezlenen ve ilk defa 1972’te piyasaya sunulan klozapin olmuştur. Klozapin, agranülositoza bağlı ölümlerin bildirilmesi ile 1975’te piyasadan kaldırılmış, daha sonra farklı çalışmalarda tedaviye dirençli şizofrenide etkisinin gösterilmesiyle 1989’da tekrar kullanımı başlamıştır. Klozapini takiben 1990’lı yıllardan itibaren daha az EPS bulgularına neden olan, farklı reseptör profilleriyle çok sayıda atipik antipsikotik geliştirilmiştir (109).

Etki düzenekleri birbirine benzeyen tipik antipsikotiklere karşın ortak özellikleri (daha az EPS, negatif semptomlardaki avantajlar, prolaktin salınımı üzerine daha az etki) çerçevesinde sınıflandırılmış “atipik” antipsikotikler; serotonin ve dopamin reseptör alt tiplerindeki farklı etkileri ve diğer nörotransmitter reseptörlerindeki (örneğin alfa 1, alfa 2 noradrenerjik, muskarinik

kolinerjik, histamin 1 reseptörleri, hem serotonin hem noradrenalin geri alım pompaları) farklı farmakolojik etki mekanizmaları nedeniyle birbirleri ile özdeş ilaçlar değildir. Bu nedenle atipik olarak adlandırılan antipsikotiklerin ayrı ayrı tüm farmakolojik ve klinik faktörlerinin dikkate alınarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bir hasta, kullandığı atipik antipsikotiğe, klinik çalışmalarda bir grup hastada elde edilen ortalama sonuca bakarak tahmin edilen yanıtı çok farklı yanıt verebileceği gibi, bir atipik antipsikotiğe verdiği yanıt ile diğerine verdiği yanıt arasında farklılıklar gözlenebileceği unutulmamalıdır (104).

Atipik antipsikotikler kendi içlerinde 3 grupta incelenebilir (105).

1.Benzamidler

Amisülpirid: İnsan D3 ve D4 reseptörlerine yüksek afinite gösterir. Dopaminerjik D2 reseptörlerine göre D3 reseptörlerine iki kat seçicilikle bağlanır; D1, D4, D5 reseptör alt tiplerine afinite göstermez. Adrenerjik, histaminerjik ve serotonerjik reseptör afinitesi çok düşüktür. Atılımı büyük oranda böbreklerden olan amisulpiridin oral alımdan sonra %22-25'i değişikliğe uğramadan idrar ile atılır. Amisülpiridin dopamin reseptörleri üzerinde ikili bir etki gösterdiği kabul edilmekte ve düşük dozlarında (50-300 mg) presinaptik D2/D3 reseptör blokajıyla dopaminerjik iletimi arttırarak negatif belirtilere etki ettiği, daha yüksek dozlarda ise postsinaptik reseptörleri inhibe ederek pozitif belirtileri azalttığı düşünülmektedir. Striatal bölgelere göre limbik seçiciliği olduğu için, tipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkisi oluşturma olasılığı daha düşüktür. Prolaktin düzeylerini arttırması nedeniyle cinsel işlev ile ilgili yan etkileri sıktır.

2.Kısmi Dopamin Agonistleri

Aripiprazol: Serotonerjik 5HT1A ve dopaminerjik D2 reseptörleri üzerinde güçlü kısmi agonistik aktivite gösterir. Hem presinaptik, hem de postsinaptik D2 reseptörleri üzerinde kısmi agonistik etkisi olan aripiprazolun, 5HT2A reseptörleri üzerinde güçlü antagonistik aktivitesi vardır. Dopaminerjik D3 reseptörlerine yüksek afinite, D4, 5HT2C, 5HT7, alfa 1, H1 reseptörlerine ise orta düzeyde afinite gösterir. Serotonin geri alımı üzerinde de orta düzeyde etkili

olan aripiprazolün, muskarinik kolinerjik reseptörlere olan afinitesi ihmal edilebilir düzeydedir. Aripiprazol ile yürütülmüş çalışmalarda genelde iyi tolere edildiği, en sık ortaya çıkan yan etkilerin başağrısı, uykusuzluk, ajitasyon ve anksiyete olduğu görülmüştür.

3.Serotonin-Dopamin Antagonistleri

Risperidon: Serotonerjik 5HT_{2A} reseptörlerinin yüksek, D₂, H₁, alfa₁ ve alfa₂ reseptörlerinin ise orta derecede afiniteli bir antagonistidir. Muskarinerjik reseptörlere afinite göstermez. Serotonerjik 5HT_{2A} reseptörlerine olan afinitesi, D₂ reseptörleri ile karşılaştırıldığında 10-20 kat daha fazladır. Dopaminerjik D₂ reseptörlerine, D₃ ve D₄ reseptörlerinden yüksek afinite gösterir. Serotonerjik 5HT₇, 5HT_{1A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ ve 5HT₆ reseptörlerine, 5HT_{2A} reseptöründen düşük afinitesi vardır. Doz ile ilişkili olarak, sedasyon, halsizlik, akomodasyon bozuklukları, cinsel istekte azalma ve erektil işlev bozukluğu (hiperprolaktinemi ile ilişkili olabilen) gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Diğer serotonin-dopamin antagonisti antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında, özellikle 6 mg/gün gibi yüksek dozlarda risperidon daha fazla EPS yan etkisine neden olur.

Olanzapin: Serotonerjik, muskarinerjik, histaminerjik, dopaminerjik ve alfa adrenerjik reseptör antagonistidir. Çeşitli serotonerjik, M₁₋₄ ve H₁ reseptörlerine dopaminerjik reseptörlerden yüksek afinite gösterir. Özellikle 5HT_{2A}, 5HT_{2C} ve 5HT₆ reseptörlerine oldukça yüksek afinite gösterir; 5HT₃ reseptörüne de afinitesi bulunmaktadır. Dopaminerjik D₂, D₃ ve D₄ reseptörlere afinitesi benzerdir ve D₁ ve alfa adrenerjik reseptör afinitelerinden yüksektir. Olanzapinin beta adrenerjik, GABA-A ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesi düşüktür. Olanzapin ile ilişkili sık görülen yan etkiler arasında; sedasyon, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, karaciğer işlevlerinde bozulma, EPS yan etkileri, kilo alımı ve metabolik yan etkiler sayılabilir.

Ketiapin: Serotonerjik 5HT_{2A}, alfa₁ adrenerjik ve H₁ histaminerjik reseptörlere yüksek afinite gösterir ve yine yüksek 5HT_{2A}/D₂ reseptör afinite oranı taşımaktadır. 5HT_{2A} dışında kalan serotonin reseptör alt tiplerine ise afinitesi düşüktür. Adrenerjik alfa₂, D₁, D₃, D₄ reseptörlerine ve muskarinerjik reseptörlere afinitesi oldukça düşüktür. Ketiapin tedavisi ile birlikte ortaya

çıkabilecek yan etkiler arasında; sedasyon, baş ağrısı, kilo artışı, ağız kuruluğu ve ortostatik hipotansiyon ile de ilişkili olabilen baş dönmesi sayılabilir.

Paliperidon: Risperidonun 9-hidroksi metabolitidir. Paliperidon D2, 5HT2A, H1, alfa1 ve alfa2 adrenerjik reseptörlerinin antagonistidir. Muskarinik kolinerjik ve beta adrenerjik reseptörlere afinitesi yoktur. Risperidonun orta düzeyli H1 afinitesi ile karşılaştırıldığında paliperidonun H1 afinitesi bir miktar daha azdır. Aynı zamanda 5HT1A, 5HT2C ve 5HT1D reseptörlerine de afinitesi vardır. Paliperidon ile ortaya çıkan yan etkiler arasında plaseboya oranla belirgin olarak daha sık akatizi ve diğer EPS yan etkileri sayılabilir. Paliperidon tedavisi sırasında prolaktin düzeyinde artış ortaya çıkabilir. Paliperidonun plaseboya göre daha fazla ortaya çıkan yan etkilerinin hareket bozuklukları, kilo alımı ve taşikardi olduğu ve bunların risperidonun yan etkilerine benzediği belirtilmiştir. Ayrıca paliperidon ile önemli düzeyde prolaktin artışının da gözlemlendiği ve bu yan etkinin bu çalışmalarda değerlendirilmemiş olsa da cinsel işlev bozukluklarına da yol açabileceği vurgulanmıştır.

Ziprasidon: Dopaminerjik D2 reseptörleri üzerinde güçlü antagonistik aktiviteye sahip olan ziprasidon, 5HT2A reseptörlerine karşı ters agonistik etkiye sahiptir. Serotonerjik 5HT1D, 5HT7 ve 5HT2C reseptörleri üzerinde antagonistik etkiye sahip olan ziprasidon, atipik antipsikotikler arasında 5HT1A reseptörüne agonistik etki gösteren tek antipsikotiktir. Dopaminerjik D3, D4, H1, alfa1 ve alfa2 reseptörleri üzerinde de antagonistik etki gösterir. Serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarına göreceli yüksek afinite ile bağlanır ve doza bağımlı geri alım inhibisyonu sağlar. Ziprasidon kullanıma girmeden önce yapılan çalışmalarda en çok gözlenen dört yan etki sırası ile sedasyon (%14), EPS yan etkileri (%14), bulantı (%10) ve kabızlık (%9) olmuştur.

Sertindol: Serotonerjik 5HT2A, 5HT2C, 5HT6, 5HT7, D2 ve alfa1 reseptörlerine yüksek afinite gösterir. Adrenerjik, alfa2 ve beta reseptörlerine ve H1, 5HT1A ve muskarinik reseptörlere ise afinitesi düşüktür. İn vivo çalışmalarda, 5HT2 reseptörleri üzerindeki uzun etkili ve güçlü antagonistik etkisi ön plana çıkmaktadır. Kullanıma girdikten sonra ciddi QTc aralığı uzaması ve buna bağlı ortaya çıktığı düşünülen aritmiler ve ani kardiyak ölüm nedeniyle kullanımdan kaldırılmış; yapılan birçok araştırma sonucu çeşitli ülkelerde tekrar kullanılmaya başlamıştır.

Klozapin: Klozapin, 1958 yılında İsviçre’de imipramin benzeri olarak sentez edilmiş tetrasiklik bir bileşiktir. Çoğul reseptör antagonizması ve oldukça geniş bir yelpazede reseptör afinitesi bulunan bir atipik antipsikotiktir. Yüksek 5HT_{2A}/D₂ reseptör afinitesi gösteren klozapinin, D₁, D₃, D₄ ve D₅ reseptörlerine de afinitesi vardır. Dopaminerjik D₄ reseptörlerine afinitesi özellikle yüksektir. Serotonerjik reseptörlerden 5HT_{2A} ve 5HT₆ya da yüksek afinite gösterir. Ek olarak 5HT_{2C}, 5HT₇, 5HT₃ ve 5HT_{1A} (kısmi agonist) serotonerjik reseptör alt tiplerine de afinitesi bulunur. Özellikle yüksek alfa₁, M₁ ve H₁ reseptör afinitesi bulunmakta ve alfa₂, M₅, M₄ (agonist), M₃, M₂ ve H₃ reseptörlerine de bağlanmaktadır. Klozapin aynı zamanda intihar riskini (110), düşmanca tutum ve saldırgan davranışları (111) azaltmakta diğer antipsikotik ilaçlardan daha etkili bulunmuştur.

Klozapin atipik antipsikotik ilaçların ilkidir ve genel olarak antipsikotik ilaçlar arasında en etkin olanı olarak kabul edilmektedir. Konvansiyonel antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen hastalarla yapılan çalışmalarda klozapin tedavisinin etkin olduğu ve şizofreni hastalarının %30-61 oranında klozapin tedavisine yanıt verdikleri saptanmıştır (23-25,112-117).

Atipik antipsikotiklerin, özellikle de klozapinin şizofreni hastalarında intihar riskini ve intihar girişimi sayısını azalttığı öne sürülmüştür (118). Yapılan çalışmalara bağlı olarak klozapinin klasik nöroleptiklere göre hem klinik etkinlik hem de yan etkiler açısından üstünlüğü ispatlanan ilk atipik antipsikotik ilaç olduğu söylenebilir (23, 119).

Uzun ve arkadaşları (120) yaptıkları çalışmada; yan etkilerin özellikle ilk 5 hafta içinde yoğunlaştığını ve tedavi süresi ilerledikçe yan etkilere tolerans geliştiğini ve yan etkilerin şiddetinin azaldığını ancak hipersalivasyon ve çarpıntı şikayetlerinin tedavi süresince azalmadan devam ettiğini bildirmişlerdir.

Klozapin; santral, otonomik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve hematolojik yan etkilere yol açabilir. İngiltere Klozapin Çalışma Grubu (121) 1993 yılında yaptığı çalışmada hipersalivasyonun en sık karşılaşılan yan etki olduğunu (%54), bunu sedasyon (%46), konstipasyon (%44), kilo artışı (%11) ve epileptik nöbetlerin (%9) izlediğini bildirmiştir.

Klozapin ile ilişkili en önemli iki yan etki agranülositoz ve epilepsidir. Agranülositoz lökositlerde özellikle polimorf çekirdekli lökositlerde azalma ile tanımlanır ve aniden veya tedrici olarak ortaya çıkabilir. Araştırmalarda klozapin ile tedavi gören hastaların %1-2'sinde görülebileceği söylenirken, klinik uygulamalarda %0.38 oranında gözlenmiştir (122). Klozapin nedeniyle agranülositoz gelişen olguların çoğu tedaviye başladıktan sonraki ilk üç ay içinde ortaya çıkmakla birlikte 6 ay ve 18 ay sonra görülen olgular da bildirilmiştir (123,124).

Klozapinin agranülositoz oluşturma mekanizması açık değildir. Ancak bu yan etkinin doza bağımlı olmadığı, genetik temeli olan idiosenkrazik bir ilaç reaksiyonu olduğunu gösteren bazı veriler bulunmaktadır (125,126).

Klozapin kullanan hastalarda epileptik nöbet, EEG değişikliği, myoklonus diğer sık görülen yan etkilerdendir (127). Bir çalışmada 3,8 yıl klozapin kullanımı sırasında grand mal nöbet gelişmesi riski %10 olarak bulunmuştur (128). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tedaviye dirençli şizofreni tanısıyla klozapin alan hastaların %45,4'ünde EEG anormalliği geliştiği bildirilmiştir (129).

Nöbet riski klozapin dozu ile ilişkili olarak artmaktadır (130). 600 mg/gün üzerindeki dozlarda jeneralize nöbetlerin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Günde 600 mg'dan fazla klozapin alanlarda %5, 300-600 mg alanlarda %3-4, 300 mg'dan az alanlarda ise %1-2 oranında epileptik nöbet görülmüştür (131,132).

Son yıllara kadar, psikiyatri pratiğinde çoklu ilaç kullanımına genel bakış ilaç etkileşimleri, maliyetin artması ve ilaç yan etkileri nedeniyle olumsuzken; farklı ilaçların farklı etki mekanizmaları ile kronik seyirli hastalıkların daha etkili biçimde tedavi edilebileceğine dair görüş giderek artmaktadır (133).

Yapılan çalışmalarda psikiyatrik hastaların, tıbbın diğer branşlarına başvuran hastalardan 6 kat daha fazla kombine ilaç kullandığı; affektif bozukluğu olanların 4 kat, şizofreni hastalarının 3 kat daha fazla ilaç kombinasyonu ile tedavi edildiği belirtilmektedir (134).

Psikotropik ilaçlarla rasyonel çoklu ilaç kullanımında önerilen kriterlerin bir kısmı şu şekildedir:

1. Kombinasyonun, tek ilaçlı tedaviden daha etkin ve ucuz olduğu yeterli çalışmalarla kanıtlanmış olmalıdır.
2. İlaç kombinasyonunun güvenilirliği ve tolerabilitesi, tek ilaçlı tedaviden daha az olmamalıdır.
3. Çoklu kullanılacak olan ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimleri iyi bilinmelidir.
4. İlaçlar lineer farmakokinetik etkiye sahip olmalıdır.
5. İlaçlar tek ve farklı etki mekanizmalarına sahip olmalıdır.
6. Her bir ilacın metabolizması basit ve yarılanma ömrü ortalama miktarda olmalıdır (135).

Farklı etki mekanizmasına sahip birçok yeni ilacın ortaya çıkmış olması, en iyi tedavi şeklini belirlemek için hekimlerin bu ilaçları birlikte kullanmasına neden olmaktadır (136,137).

Antipsikotiklerin giderek artan sıklıkta kombine kullanılması halen; klinik gözlemler, vaka bildirimleri ve az sayıdaki klinik çalışmaya dayanmaktadır (138,139).

ABD’de yapılan iki farklı klinik çalışmaya göre antipsikotiklerin kombine kullanım oranı yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında %48-75 olarak belirlenmiştir(140,141). Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise kombine antipsikotik kullanım oranları sırasıyla %64,7 ve %49 olarak bildirilmiştir (142,143). Yine Türkiye’de; ayaktan takibi yapılan 274 şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada kombine antipsikotik kullanımı %54,4 oranında saptanmıştır (144).

Atipik antipsikotiklerin bulunması ve sayılarının artışı ile birlikte, polifarmasi kullanımının dünya genelinde, 1995’lerde %43 olan sıklığının 1999’larda %70’lere kadar yükseldiğini görmekteyiz. Japonya’da bu sıklık sadece yatan hastalarda %70-90’dır. Hastaların yaklaşık %50 kadarı üç ve daha fazla antipsikotik kullanmaktadır (137).

2000 yılında yapılan bir çalışmaya göre ABD’de antipsikotik kombine kullanım oranı yatan şizofreni hastalarında % 48, tüm şizofreni hastaları

değerlendirildiğinde %43,9 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, antipsikotik kombinasyonundan yarar gören hastaların sayısının nadir olduğu belirtilse de, genel olarak şizofreni hastalarında iki antipsikotiğin birlikte kullanılma oranının %10 ile %60 arasında olduğu belirtilmektedir (145,146).

Atipik antipsikotiklerin her birinin santral sinir sisteminde ve dopaminerjik sistemde farklı ve kendine özgü bir etkiye sahip olması, kombine olarak kullanımlarının uygun olabileceğini düşündürmektedir. Tipik ve atipik antipsikotiklerin veya atipik antipsikotiklerin birlikte kullanımı sık olarak uygulanmaktadır. Klinik olarak, birden fazla monoterapi denemesinden sonra, antipsikotik polifarmasi uygulamasının mantıklı olabileceğini belirten çalışmalar vardır. Kapur ve arkadaşlarının teorisine göre, bir atipik antipsikotiğe güçlü D2 reseptör blokleri olan bir antipsikotik eklendiğinde, klinik cevabı sağlamak için gerekli olan %70-80 dopamin reseptör blokajına ulaşılabilir (147).

Benzer bir şekilde, 2000 yılında yapılan bir derleme çalışmasında bir antipsikotiğin diğeri ile kombinasyonunun farmakodinamik ve farmakokinetik temele dayalı olarak rasyonel bir şekilde yapılabilceği bildirilmektedir (148).

Yapılan bir çalışmada ileri sürülen görüşler; en sık yapılan antipsikotik kombinasyonun haloperidol ve olanzapin olduğu, antipsikotiklerin kombine kullanımının ilaçların yan etki insidansını azalttığı, hastanede yatış süresini azalttığı ve hastalığın gidişatını olumlu olarak etkilediği yönündedir (19).

Stahl ve Grandy yaptıkları bir derleme çalışmasında risperidon ya da olanzapine divalproeks eklenmesinin antipsikotik etkinliğin başlama süresini kısalttığını, başka bir antipsikotiğin eklenmesinin yararlılığına dair kanıtların olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta, şizofreni hastalarında uygulanması gereken en iyi tedavinin etkin dozda tek bir antipsikotikle olması gerektiğini savunmaktadırlar (149).

Atipik antipsikotiklerin kombine kullanımı özellikle kardiyak yan etki açısından tehlikelidir. Bu tür bir kombinasyonun yapıldığı hastalarda, düzenli EKG monitorizasyonu önerilmektedir. Aynı zamanda diyabet riskinde ve astım krizlerinde de artış gözlenmektedir (150).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 05.04.2011 tarihinde 98 protokol numarası ile onay alınmıştır. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatrik Bozukluklar Tedavi Eğitim ve Araştırma Merkezi'nde ve Ayaktan Tedavi Ünitesi'nde DSM-IV TR'ye göre şizofreni tanısı ile klinik takibi yapılan 102 hastaya çalışmaya katılımları teklif edilmiştir. 8 hasta (%7,84) çalışmaya katılmayı kabul etmediği için, 4 hasta da (%3,92) okuma yazma bilmediği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Oluşturulan 90 dosyanın veri girişi sırasında eksik bilgi içeren 4'ü çalışma dışı bırakılmış, çalışma teklifi götürülen 102 olgunun 86'sı (%87,72) üzerinden tamamlanmıştır.

Çalışmamıza rastlantısal olarak alınan hastalara çalışmanın amacı anlatılarak, katılımları için yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya katılmayı reddetme veya görüşmeyi herhangi bir noktada sonlandırma hakkına sahip oldukları açıklanmış, kayıtlarının gizli tutulacağına dair güvence verilmiştir.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri;

1. 18-65 yaş aralığında, DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı olan,
2. En az 3 aydır kullandığı antipsikotik tedavisi değiştirilmemiş,
3. Antipsikotik tedavi olarak; klozapin monoterapisi veya klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan,
4. Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onam veren hastaların çalışmaya alınması planlanmıştır.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri;

- 1- Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik bozukluğun varlığı,
- 2- Alkol-madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı,
- 3- Okur-yazar olmama,
- 4- Antidepresan kullanımı,
- 5- Son altı ay içerisinde yatarak tedavi ve/veya elektrokonvülsif tedavi uygulanmış olması.

3.1. Çalışmada Kullanılan Gereçler;

- 1- Psikotik Bozukluklar Tedavi, Eğitim ve Araştırma Merkezi Polikliniği Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu,
- 2- Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS),
- 3- İntihar Düşüncesi Ölçeği (İDÖ),
- 4- Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ),
- 5- Agresyon Ölçeği,
- 6- UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği,

3.1.1. Psikotik Bozukluklar Tedavi Eğitim ve Araştırma Merkezi Polikliniği Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu;

Hastaların sosyodemografik özelliklerini, hastalıklarının geçmiş ve güncel durumunu, tanıları ve tedavi uygulamalarını, eşanlı durumları, aile öykülerini, yasal sorunları değerlendirmek için kullanılan, Psikotik Bozukluklar Tedavi Eğitim ve Araştırma Merkezi'nde izlenen her hasta için ilk görüşmede doldurulan 55 itemlik bir form olup, görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

3.1.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği;

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler ve genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek amacıyla Kay ve arkadaşları (151) tarafından geliştirilen 30 maddelik yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (152).

PANSS kapsamında değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom altölçeğine, yedisi negatif sendrom altölçeğine ve geri kalan onaltısı genel psikopatoloji altölçeğine aittir. Her madde için yedi puanlı şiddet değerlendirmesi (1:hiç yok - 7:çok ağır) içeren ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (153).

3.1.3. İntihar Düşüncesi Ölçeği (İDÖ):

Linehan ve Nielsen (154) tarafından geliştirilmiş, intihar düşüncesinin şiddetini ve girişim ile ilgili bilgileri saptamaya yönelik olan ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Dilbaz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (155). Cevap olarak "evet" veya "hayır" seçeneklerini içeren 16 maddeden oluşur.

3.1.4.Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği;

Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin düzeyi ile şiddet değişimini ölçmek amacıyla Addington ve arkadaşları (156,157) tarafından geliştirilen Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia-CDSS), dörtlü Likert tipinde değerlendirilen ve 0-3 arasında

puanlanan 9 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon belirtilerini içerir ve değerlendirme uygulayıcının gözlemlerine dayanır. Ölçeğin Türkçe’de geçerlik ve güvenirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (158,159).

CŞDÖ’nin, şizofreni hastalarında depresyonu, pozitif ve negatif belirtiler ya da ekstrapiramidal yan etkiler gibi psikopatolojinin diğer boyutlarından bağımsız olarak değerlendirmesi hedeflenmiş ve bunu sağladığına dair çalışmalar yapılmıştır. Depresif bozukluğun eşlik ettiği şizofreni için ölçeğin Türkçe versiyonunun kesme puanı 11/12 olarak belirlenmiştir (159).

3.1.5. Agresyon Ölçeği;

Buss ve Perry (160) tarafından Buss-Durkee Hostility/Saldırganlık ölçeğinin düzenlenmesiyle elde edilmiştir. Kendini değerlendirme biçiminde hazırlanmış Likerti tipi ölçektir. Türkçe formunun geçerlilik güvenirliği S. Can tarafından yapılmış olup 34 maddeden oluşmakta, her madde için 0-4 arası puan verilmektedir (88).

3.1.6. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği;

UKU (Udvalg for Kliniske Undersegelser) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (161). Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere toplam 48 maddelik dört alt ölçekten oluşmaktadır. Her bir madde dört seçenekli olup ‘0’ yan etki olmadığını ‘3’ ise yan etkinin şiddetli olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması henüz yapılmamış olduğundan, halen çevirisi kullanılmaktadır.

3.2. İSTATİSTİK METODU

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Statistics 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

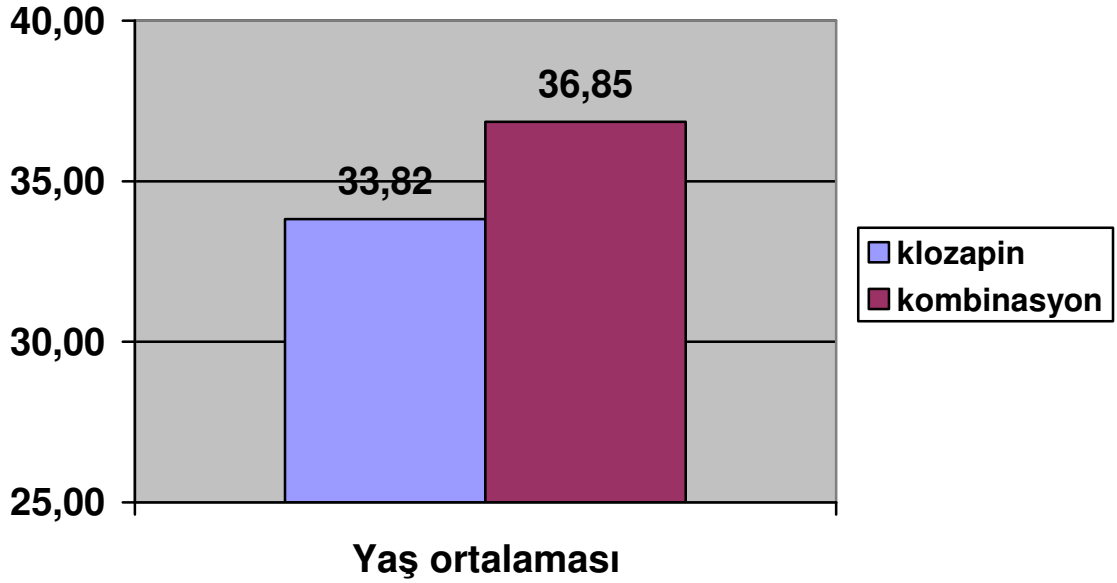
28 Haziran 2011- 21 Eylül 2011 tarihleri arasında Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatrik Bozukluklar Merkezinde ve Ayaktan Tedavi Ünitesinde tedavileri sürdürülen, 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar klozapin monoterapisi alan [n=46 (%53,5)] ve klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyon tedavisi alanlar [n=40 (%46,5)] olarak 2 grupta incelendi.

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya alınan olgulardan klozapin kullanan gruptakilerin yaş ortalaması 33.82 ± 6.95 (min:24, max:54), atipik kombinasyonu kullanan grubun yaş ortalaması ise 36.65 ± 9.67 (min:22, max:58) olarak tespit edildi (Tablo 1) (Şekil 1).

Tablo 1. Olguların gruplara göre yaş ortalamaları

	Ort.	S.S.	p
Yaş			
Klozapin	33,82	6,95	0,121
Kombinasyon	36,65	9,67	

**Şekil 1:Çalışmaya katılan olguların yaş ortalamaları**

Klozapin grubundaki olguların 9'u (%19,57) kadın, 37'si (%80,43) erkek, kombinasyon grubundakilerin 12'si (%30) kadın, 28'i (%70) erkekti. Medeni durumları incelendiğinde birinci gruptaki 43 (%93,4) kişinin bekar, 1 (%2,17) kişinin evli ve 2 (%4,34) kişinin ise dul veya boşanmış olduğu, ikinci gruptakilerin ise 30'unun (%75) bekar, 7'sinin (%17,5) evli, 3'ünün (%7,5) dul veya boşanmış olduğu görülmüştür. Klozapin kullanan hastaların 4'ü (%8,7) ilkokulu bitirmeden okuldan ayrılmış, 12'si (%26,1) ilköğrenim, 22'si (%47,8) lise, 8'i ise (%17,4) üniversite öğrencisi veya mezunuydu. Atipik antipsikotik kombinasyonu kullananlarda ise öğrenim durumu dağılımı sırasıyla 1(%2,5), 22(%55), 12(%30), ve 5'ti (%12,5) (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların gruplara göre sosyodemografik özellikleri

	Klozapin		Kombinasyon		p
	N	%	N	%	
Cinsiyet					0,261
Kadın	9	19,57	12	30	
Erkek	37	80,43	28	70	
Medeni Durum					0,036*
Bekar	43	93,4	30	75	
Evli	1	2,17	7	17,5	
Dul/Boşanmış	2	4,34	3	7,5	
Öğrenim Düzeyi					0,046*
Okur-yazar	4	8,7	1	2,5	
İlköğretim	12	26,1	22	55	
Lise	22	47,8	12	30	
Üniversite ve üstü	8	17,4	5	12,5	
Çalışma Durumu					0,376
Çalışmayan/malulen emekli	35	76,08	27	67,5	
Çalışan	11	23,91	13	32,5	
Yaşadığı kişi/kişiler					0,038*
Yalnız	3	6,5	3	7,5	
Anne/baba	41	89,1	28	70	
Eş/çocuk	2	4,3	9	22,5	

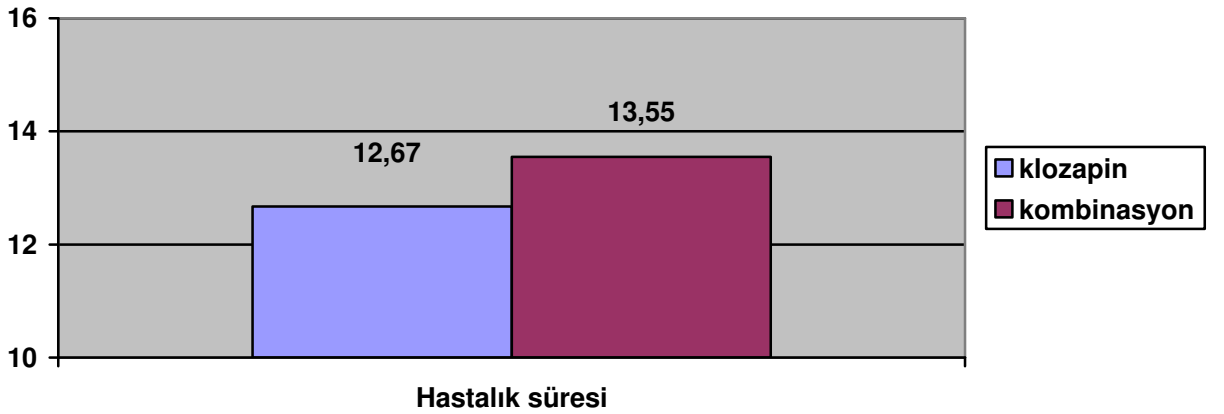
*: İstatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Ki-Kare testi uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan olguların çalışma durumları incelendiğinde birinci gruptaki olguların 35'inin (%76,08) çalışmadığı veya malulen emekli olduğu, 11'inin (%23,91) çalıştığı, diğer gruptaki olguların ise 27'sinin (%67,5) çalışmadığı veya malulen emekli olduğu, 13'ünün (%32,5) çalıştığı görülmüştür. Klozapin kullanan olguların 3'ü (%6,5) yalnız, 41'i (%89,1) annesi ve/veya babası ile, 2 'si (%4,3) eşi ve/veya çocuğu ile yaşamaktaydı, kombinasyon

grubundaki olgularda yalnız yaşayan kişi sayısı 3 (%7,5), anne ve/veya baba ile yaşayan kişi sayısı 28 (%70), eşi ve/veya çocuğu ile yaşayanların sayısı ise 9 (%22,5) olarak bulundu.

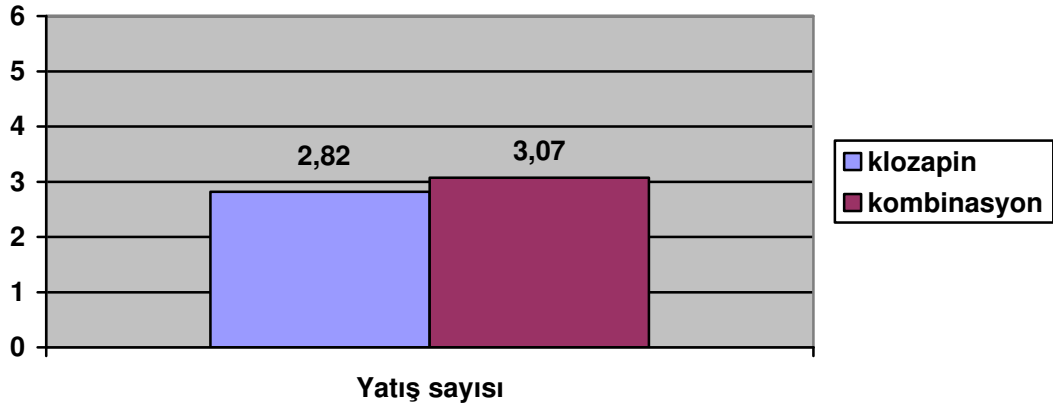
4.2. Hastalık Özellikleri

Çalışmaya alınan klozapin kullanan olguların hastalık sürelerinin 2-29 yıl arasında dağılım gösterdiği ve ortalama hastalık süresinin $12,67 \pm 6,73$ yıl olduğu, kombinasyon grubunda ise hastalık süresinin 2-28 yıl arasında dağılım gösterdiği ve ortalama hastalık süresinin $13,55 \pm 8,29$ yıl olduğu görülmüştür (Şekil 2)(Tablo 3).



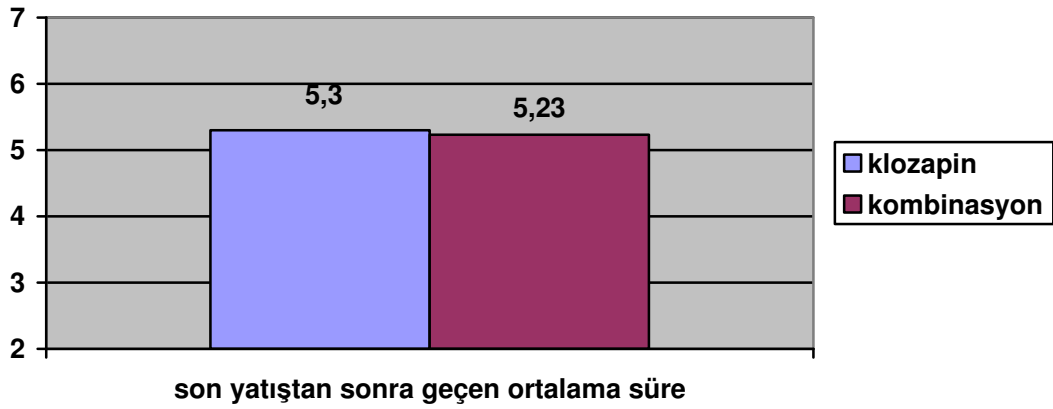
Şekil 2:Çalışmaya katılan olguların ortalama hastalık süreleri

Olgulardan birinci grupta olanların hastane yatış sayılarının 0-10 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama hastane yatış sayısının $2,83 \pm 2,18$ olduğu, ikinci grupta ise dağılımın 0-15 arasında olduğu ve ortalama yatış sayısının da $3,08 \pm 3,37$ olduğu bulunmuştur (Şekil 3)(Tablo 3).



Şekil 3:Çalışmaya katılan olguların ortalama yatış sayıları

Klozapin grubunda yer alan hastaların en son yatışlarının ortalama $5,31 \pm 4,71$ yıl önce, kombinasyon grubundaki hastaların en son yatışlarının ise ortalama $5,24 \pm 5,22$ yıl önce olduğu görülmüştür (Şekil 4)(Tablo 3).



Şekil 4:Çalışmaya katılan olguların son yatışlarından sonra geçen ortalama süre

Tablo 3. Olguların hastalık süresi ve hastane yatış ortalaması dağılımı

	Min	Max	Ort.	S.S	p
Hastalık Süresi* Klozapin	2	29	12,67	6,73	0,053
Kombinasyon	2	28	13,55	8,29	
Hastaneye Yatış Sayısı** Klozapin	0	10	2,82	2,18	0,636
Kombinasyon	0	15	3,07	3,37	
En Son Yatışından Beri Geçen Süre** Klozapin	1	22	5,30	4,71	0,692
Kombinasyon	1	23	5,23	5,22	

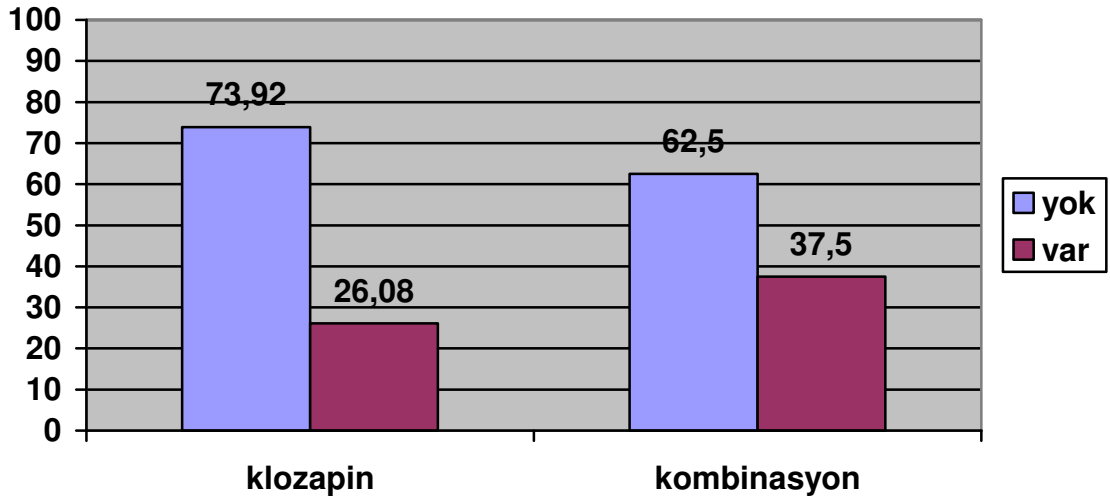
**Bağımsız “t” testi uygulanmıştır. ** Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.*

Hastaların intihar girişimlerinin olup olmadığı sorgulandığında, klozapin kullanan hastaların 12'sinin (%26,08) intihar girişiminde bulunduğu, atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan gruptakilerin ise 15'inin (%37,50) daha önce intihar girişimi olduğu öğrenildi (Şekil 5)(Tablo 4).

Tablo 4. Olguların intihar girişimlerinin olup olmamasına göre gruplar içi dağılımları

İNTİHAR GİRİŞİMİ	VAR		YOK		p
	N	%	N	%	
Klozapin Grubu	12	26,08	34	73,92	0,255
Kombinasyon Grubu	15	37,5	25	62,5	

Ki Kare testi uygulanmıştır.



Şekil 5:Çalışmaya katılan olguların intihar girişimlerinin olup olmadığına göre dağılımı

Çalışmada karşılaştırılan 2 grup arasında hastalık süresi, yatış sayısı, son yatıştan bu yana geçen süre, intihar girişimi olup olmaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

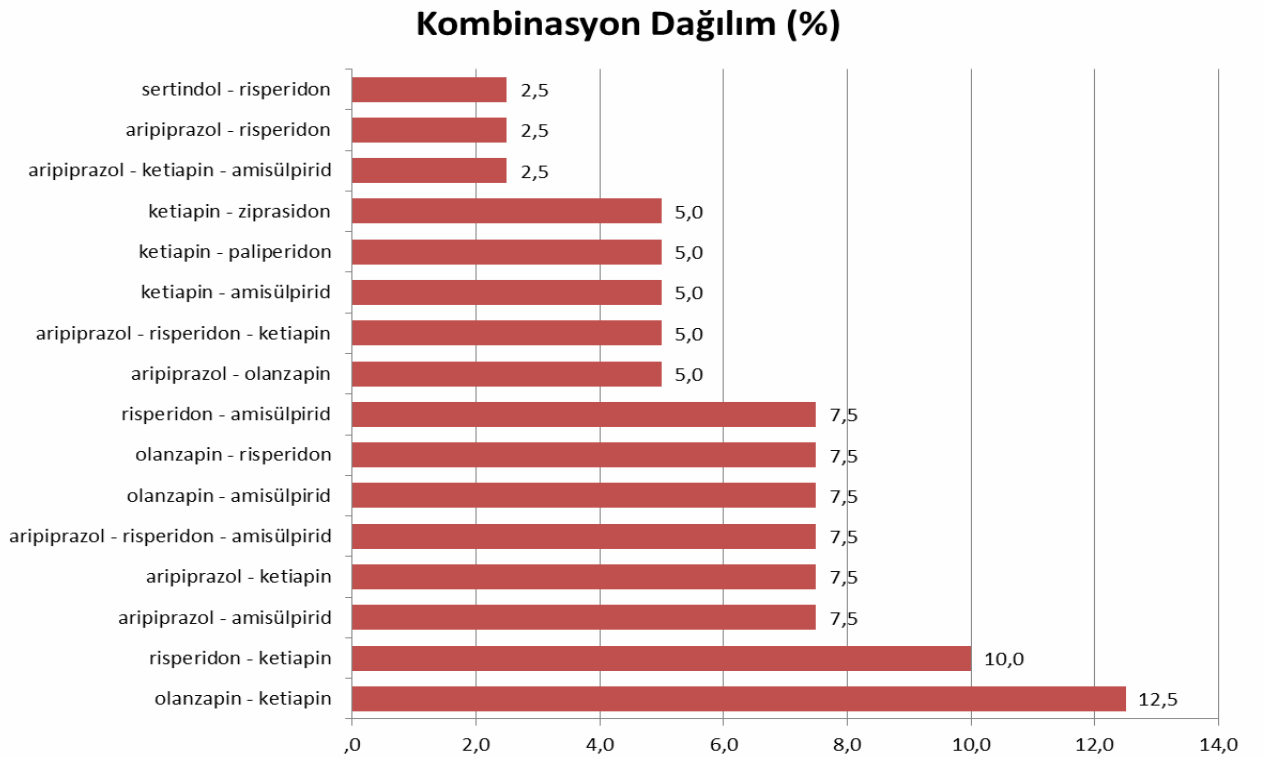
Klozapin kullanan hastaların dozları 100 mgr ile 900 mgr arasında değişmekte olup ortalama $344,02 \pm 167,09$ mgr'dır (Tablo 5).

Tablo 5. Klozapin kullanan hastaların kullandıkları ortalama klozapin dozları

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	S.S
Klozapin Dozu	46	100,00	900,00	344,0217	167,09817

Kombinasyon kullanan hastaların kullandıkları tedavi rejimleri incelendiğinde 16 farklı kombinasyona rastlandığı, en sık görülen kombinasyonun olanzapin+ketiapin (n=5,%12,5), ikinci en sık kombinasyonun ise risperidon+ketiapin (n=4,%10) olduğu görülmüştür.

Çalışma grubunda kullanılan kombinasyonlar ve grup içi oranları Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6:Çalışmaya katılan olguların kullandığı kombinasyonların dağılımı

4.3. Klinik Özellikler

PANSS toplam puanları klozapin kullanan grupta 31 ile 69 arasında değişmekte olup ortalama $40,28 \pm 8,06$ 'dır. Kombinasyon kullanan gruptaki PANSS toplam puan dağılımı 30 ile 69 arasında olup ortalama $42,62 \pm 8,27$ ' dir. Toplam puan ortalamalarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Alt boyut puanları dağılımı Tablo 6'da görülmektedir:

Tablo 6. PANSS ölçek puanlarının dağılımı

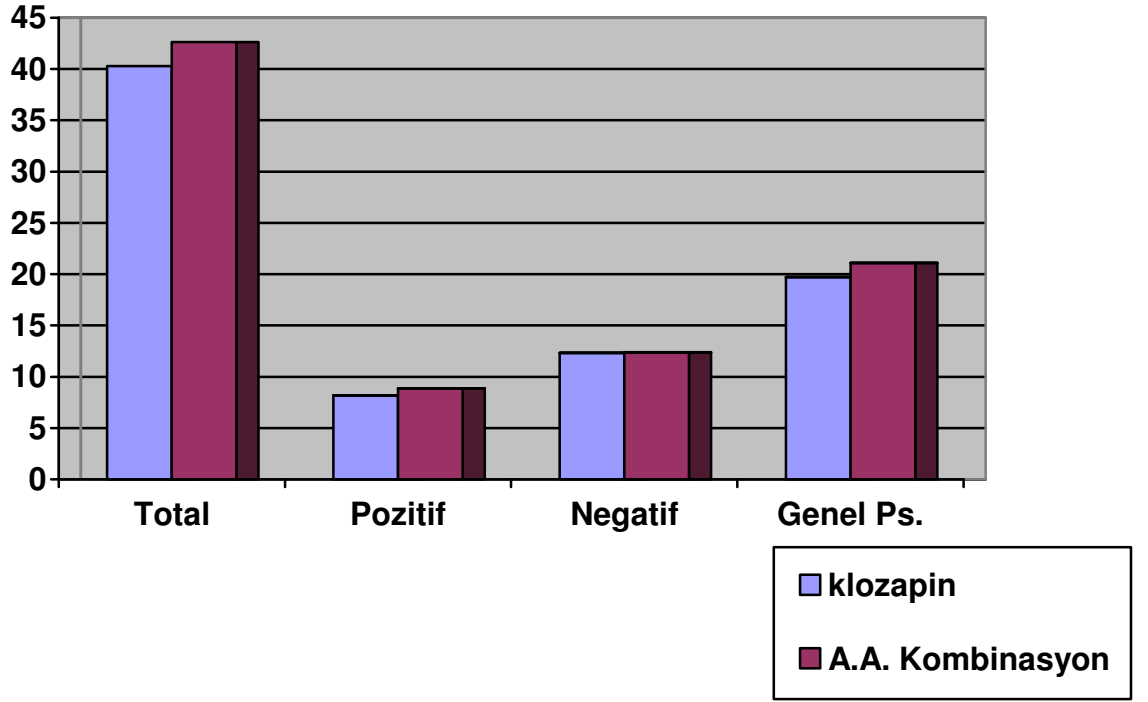
	grup	N	Ortalama	St.Sap.	p
Pozitif Belirtiler¹	klozapin	46	8,1957	2,2372	0,039*
	Kombinas.	40	8,8750	2,1266	
Negatif Belirtiler²	klozapin	46	12,3478	4,5714	0,953
	Kombinas.	40	12,4000	3,3266	
Genel Psikopatoloji¹	klozapin	46	19,7391	3,4668	0,960
	Kombinas.	40	21,1000	4,3133	
Toplam Puan²	klozapin	46	40,2826	8,06546	0,188
	Kombinas.	40	42,6250	8,27938	

" * ": p değeri istatistiksel olarak anlamlıdır($p \leq 0,05$)

1: Mann-Whitney U testi, 2: Bağımsız t testi uygulanmıştır.

Klozapin kullanan hastaların PANSS pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji belirtileri skorları; klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan hastaların bu alt itemlerdeki ortalama skorlarından daha düşük olmakla birlikte bu fark sadece pozitif belirti skoru açısından anlamlıdır.

Klozapin grubundaki hastaların pozitif belirtiler skoru ortalama $8,19 \pm 2,23$, diğer grupta ise $8,87 \pm 2,12$ bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Negatif belirtiler, genel psikopatoloji ve total skorlar açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$) (Şekil 7).



Şekil 7: PANSS skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

Agresyon ölçeği değerlendirildiğinde; klozapin kullanan hastaların değerlendirme puanları 4 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama $30,76 \pm 18,15$; kombinasyon grubunda ise puanlar 3 ile 82 arasında olup ortalama $33,87 \pm 20,06$ olarak bulunmuştur. Hastaların kullandığı antipsikotik tedavi ile çalışmamızda kullanılan agresyon ölçeği ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Agresyon ölçeği ortalama skorları

	Grup	N	Ortalama	S.S	p
AGRESYON	klozapin	46	30,7609	18,15634	0,452
	atipik	40	33,8750	20,06168	

Bağımsız t testi uygulanmıştır

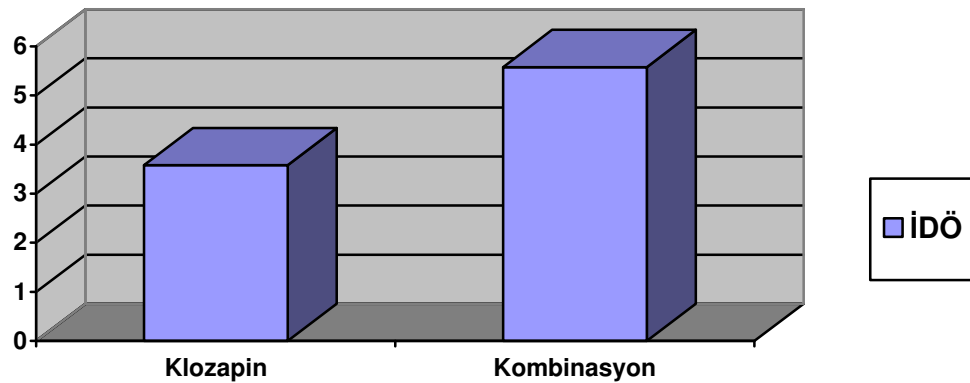
Klozapin kullanan grupta intihar düşüncesi puanları 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama $3,58 \pm 2,95$; kombinasyon kullanan grupta ise 0 ile 13 arasında değişmekte olup ortalama $5,85 \pm 3,64$ olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Olgulara uygulanan İntihar Düşüncesi Ölçeğinin puanlarının dağılımı

	Min.	Max.	Ort. $\pm$ S.S.	p
İntihar Düşüncesi				
Klozapin	0	10	$3.58 \pm 2,95$	0,002
Kombinasyon	0	13	$5,85 \pm 3,64$	

Bağımsız t testi uygulanmıştır

İki grup arasında İDÖ puanlarında bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$) ($p<0,05$) (Şekil 8).



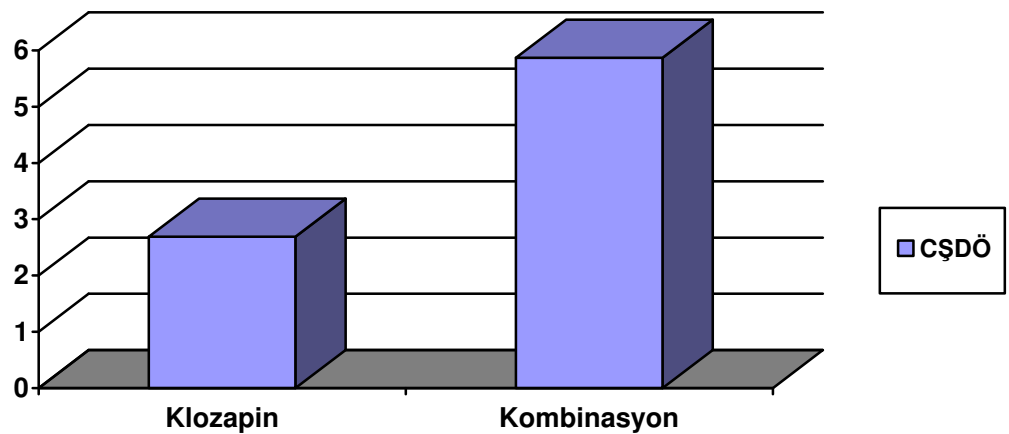
Şekil 8:İntihar Düşüncesi Ölçeği Ortalamaları

Tablo 9. CŞDÖ ortalama skorları

	grup	N	Ortalama	S.S	p
CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ	Klozapin	46	2,69	2,12	0,000
	Kombinasyon	40	5,87	3,69	

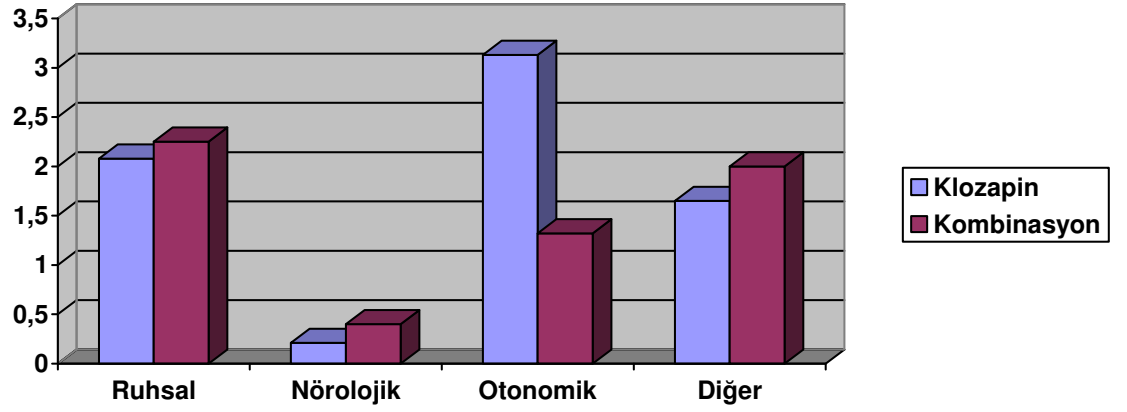
Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği iki grupta karşılaştırıldığında, klozapin grubunda 0 ile 8 arasında değerler olduğu ve ortalamanın $2,69 \pm 2,12$ bulunduğu, kombinasyon grubunda 0 ile 16 arası değerler olduğu ve ortalamanın $5,87 \pm 3,69$ bulunduğu görülmüştür. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) (Tablo 9) (Şekil 9).



Şekil 9 : Calgary Ölçeği Ortalamaları

Çalışmaya alınan olgulara uygulanan UKU puanları dağılımı incelendiğinde iki grup arasında ruhsal ($p:0,794$), nörolojik ($p:0,377$) ve diğer yan etki ($p:0,315$) alt başlıklarında anlamlı fark görülmemiştir. Otonomik yan etki ortalama puanları ise klozapin kullananlarda $3,13 \pm 2,61$, kombinasyon kullananlarda $1,32 \pm 1,50$ bulunmuştur. Otonomik yan etkiler açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$) ($p<0,05$)(Şekil 10).



Şekil 10: UKU puanları dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya, şizofreni tanısıyla ayaktan izlemi yapılan klinik olarak remisyonunda ve en az üç aydır antipsikotik tedavisi değiştirilmemiş olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar; klozapin monoterapisi kullananlar ve klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullananlar olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Olguların pozitif ve negatif semptomlarının düzeyi, depresif semptomların olup olmadığı ve şiddeti, ilaç yan etkisi ve şiddeti, agresyon düzeyleri, hastane yatış sayıları, hastalık süreleri, intihar fikirleri ve intihar girişimlerinin olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan olguların yaş, cinsiyet, medeni durum, mesleki durum ve eğitim durumları gibi sosyodemografik verileri incelenmiştir.

Hastaların yaş ortalamaları $35,13 \pm 8,40$ idi. Klozapin kullanan grupta yaş ortalaması $33,82 \pm 6,95$ iken, atipik kombinasyonu kullanan grubun yaş ortalaması $36,65 \pm 9,67$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmaya dahil edilen olguların 21'i kadın (%24,5), 65'i (%75,5) erkekti. Olguların rastgele örnekleme yöntemiyle seçildiği gözönüne alındığında bu oranların çalışmanın yürütülmüş olduğu BRSHH Psikotik Bozukluklar Merkezi'ndeki genel cinsiyet dağılımı ile uyumlu olabileceği düşünülebilir.

Klozapinle atipik antipsikotiklerin karşılaştırıldığı İngiltere'de yapılan bir çalışmada klozapin kullanan hastaların %73'ü erkek, %27'si kadın; klozapin dışı atipik antipsikotik kullananlarda ise bu oranlar sırasıyla %64'e %36 bulunmuştur. Bu oranlar; çalışmamızdaki erkek-kadın oranıyla uyumludur (162).

Çalışmayı yaptığımız birimde daha önce yürütülmüş olan bir başka tez çalışmasında da erkek şizofreni hastalarının ve kadın şizofreni hastalarının oranı sırasıyla %75,7'ye %24,3 bulunmuş, hastanemizde yapılmış bir diğer tez çalışmasında da bu oran %69,2'ye %30,8 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da oranlar arasında saptanan farklılıklar hastaların rastgele

seçilmesine bağlanmış ve cinsiyetler arasındaki sayısal değişkenlik dikkate alınmamıştır (61,163).

Olgular medeni durumları açısından değerlendirildiğinde; bekar olanların sayısı 73 (%84,9), evli olanların sayısı 8 (%9,3) ve dul ya da boşanmış olanların sayısı ise 5 (%5,8) olarak saptanmıştır. Şizofreni tanısı ile takipli atipik antipsikotik kullanan 99 hastanın klinik özelliklerinin incelendiği İsrail’de yapılan bir çalışmada evli olanların oranı %9 bulunmuştur (164). Bekar olma oranının yüksek bulunması literatürle uyumludur (32). Bekar hastaların oranının yüksekliği şizofreninin; sosyal ilişkileri ve sorumlukları sürdürmekte güçlüğü yol açan, yıkıcı bir hastalık olması ile açıklanabilir.

Eğitim durumlarına bakıldığında; 5 (%5,8) kişinin okuma yazma bilip örgün eğitime hiç katılmadığı, 34 (%39,5) kişinin ilköğretim mezunu, 34 (%39,5) kişinin lise mezunu, 13 (%15,2) kişinin de üniversite veya üniversite dengi bir eğitim kurumundan mezun olduğu görüldü. TÜİK’in 2009 verilerinde Türkiye nüfusunun; %50,4’ünün ilköğ-ortaokul mezunu, % 18,1’inin lise mezunu, % 7,55’inin yüksekokul ya da fakülte mezunu olduğu açıklanmıştır. Çalışmaya alınan grubun eğitim durumunun genel popülasyona göre yüksek olması; Psikotik Bozukluklar Merkezi’ne yönlendirilen şizofreni hastalarının tedaviye uyumu daha iyi olanlar arasından seçilme eğilimi veya eğitim düzeyi yüksek olan hastaların merkeze gitmeyi kabul etmeleri ile ilişkili olabilir.

Olguların mesleki durumları incelendiğinde; çalışmayanlar 62 (%72,1) herhangi bir işte çalışanlar 24 (%27,9) kişiydi. Çalışmayanların oranı literatürle uyumlu şekilde belirgin olarak yüksek bulunmuştur (61,164). TÜİK’in 2010 verilerinde ülkemizde işsizlik oranı %11,9 olarak açıklanmıştır (165). Bu bulgular, şizofreninin mesleki işlevselliği bozan süreğen bir hastalık olduğunu destekler niteliktedir (3,32).

Olguları birlikte yaşadıkları kişiler açısından değerlendirdiğimizde, 6 (%7,0) kişinin yalnız yaşadığı, olguların önemli bir kısmı olan 69 (%80,2) kişinin anne ve/veya baba, kardeş ile yaşadığı, 11 (%12,8) kişinin de eşi ve/veya çocuklarıyla birlikte yaşadığı tespit edilmiştir. Bağımsız yaşayabilme, kişiler arası ilişkileri yürütebilme, üretken olma gibi parametreler dikkate alındığında;

çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 35,13 olmakla beraber, bağımsız yaşayabilme oranları oldukça düşük görülmektedir. Ayrıca yukarıda tartıştığımız eğitim düzeylerindeki genel popülasyona göre anlamlı yükseklik de dikkate alındığında işlevsellikte düşme daha da çarpıcı hale gelmektedir. Öte yandan olguların büyük bir oranının anne ve/veya babası ile yaşıyor olması ülkemizdeki geniş-kollayıcı-destekleyici aile yapısının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri incelendiğinde; klozapin grubundaki olguların hastalık süresinin 2-29 yıl arasında dağılım gösterdiği ve ortalama sürenin $12,67 \pm 6,73$, kombinasyon grubunda ise bu sürenin 2-28 yıl arasında değişim gösterdiği ve ortalama hastalık süresinin $13,55 \pm 8,29$ yıl olduğu bulunmuştur. İki grup arasında hastalık süresi açısından istatistiksel fark yoktur. Çalışmadaki hastalar gruplandırılmadan değerlendirildiğinde hastalık ortalama süresinin $13,08 \pm 7,47$ yıl olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalamasının $35,13 \pm 8,40$ olduğu bu çalışmadaki olguların büyük kısmında; literatürle uyumlu olarak hastalığın 25 yaşın altında başladığı söylenebilir (40).

Klozapin kullanan gruptaki olguların hastane yatış sayılarına bakıldığında bu sayının 0-10 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama yatış sayısının $2,82 \pm 2,18$ olduğu bulunmuştur. Kombinasyon grubunda ise hastaneye yatış sayısı 0-15 arasında dağılım göstermiş ve ortalama yatış sayısı $3,07 \pm 3,37$ bulunmuştur. Tüm hastalar incelendiğinde dağılım 0-15 arası ve ortalama yatış sayısı $2,94 \pm 2,78$ 'dir. Norveç'te yapılan ve 329 hastanın katıldığı, hastane yatışları ve hastalığın şiddeti ile antipsikotik kombinasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ortalama yatış sayıları bizim çalışmamıza benzer şekilde $3,5 \pm 5,3$ bulunmuştur (166). Özalmete ve arkadaşları (143) tarafından BRSHH'da 272 hastanın katılımıyla yapılan çalışmada ortalama yatış sayısı 4.56 ± 4.87 olarak saptanmıştır. Hastane yatış sayısı oranlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalardan klozapin kullananların son yatışlarından bu yana geçen süre ortalama $5,30 \pm 4,71$ yıl, kombinasyon kullanan hastalarda ise bu süre ortalama $5,23 \pm 5,22$ yıl bulunmuştur. Her iki grubun son yatışlarından bu yana geçen sürelerin benzer olduğu söylenebilir. Tüm grubun son yatış

tarihinden bu yana geçen süre ortalama $5,27 \pm 4,92$ yıldır ve bu bulgu çalışmamıza alınan vakaların klinik remisyonda olduğunu destekler niteliktedir.

Conley ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı risperidon karşılaştırmalı çalışmada 2 yıllık izlem sürecinde klozapin kullanan hastaların %87'sinin risperidon kullanan hastaların ise %66'sının hastaneye yatışa ihtiyaçları olmadığı bildirilmiştir (167).

İntihar girişimleri olup olmadığı incelendiğinde klozapin grubundaki olguların %26.08 (n=12) 'sının hastalıkları boyunca en az bir intihar girişimleri olduğu, kombinasyon grubundaki olgularda bu oranın %37.5 (n=15) olduğu görülmüştür. Çalışmadaki tüm hastalar değerlendirildiğinde çalışmaya katılan hastaların %31,4 (n=27)'ünün intihar girişimi olduğu saptanmıştır. 2009 yılında hastanemizde yapılan bir tez çalışmasında ayaktan takip edilen 107 şizofreni hastası incelenmiş ve hastalık sürecinde intihar girişimi oranı %33,6 bulunmuştur (168). Lee ve Darrell (169) tarafından ABD' de yürütülen epidemiyolojik saha çalışmasının sonuçlarında şizofreni hastalarının %28 'inin intihar girişim öyküsü olduğu rapor edilmiştir. Bulduğumuz oranlar literatür ile uyumludur.

Klozapin kullanan gruptaki hastaların ortalama klozapin kullanım dozu $344,02 \pm 167,09$ mg/gün olarak bulunmuştur. Kullanılan klozapin dozunun şizofreni hastalarında klinik remisyon dönemlerinde doz azaltılmasına gidildiğinden, literatürle uygun doz aralığında olduğu düşünülmüştür (170). Klozapin kullanımının olanzapin, risperideon ve ketiapin kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada klozapin kullanan hastaların doz ortalaması bizimkine benzer bir şekilde $332,10 \pm 156,90$ mg/gün' dir (164). Hastanemizde yapılmış klozapin kullanan hastalarda klinik verileri tarayan bir tez çalışmasında da kullanılan klozapin doz ortalaması $425,24 \pm 164,62$ mg/gün olarak bulunmuştur (61).

Atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan hastaların tedavi rejimlerine bakıldığında 40 hastanın 35'inin (%87,5) ikili antipsikotik, 5'inin (%12,5) üçlü antipsikotik kombinasyonu kullandığı görülmüştür. Kullanılan kombinasyonların 18'inde (%45) ketiapinin kullanıldığı anlaşılmıştır. En sık kullanılan kombinasyon

olanzapin+ketiapin (n=5,%12,5), ikinci en sık kombinasyon ise risperidon+ketiapin (n=4,%10)'dir. 2004 yılında Türkiye'de poliklinik hizmeti veren 75 psikiyatri uzmanının cevapladığı anket sonuçlarına dayanan bir çalışmada en sık kullanılan atipik antipsikotik kombinasyonun risperidon+ketiapin, ikinci en sık kullanılanın ise olanzapin+risperidon olduğu görülmektedir (171).

Klozapin kullanan grupta uygulanan PANSS ölçeği sonuçları incelendiğinde pozitif belirtilerin ortalama puanı 8,19, negatif belirtiler ortalama puanı 12,34, genel psikopatoloji ortalama puanı 19,73 ve total puan ortalaması 40,28 saptanmıştır. Kombinasyon grubunda ise PANSS ölçeği sonucu ortalama puanlar sırası ile 8,87, 12,40, 21,10 ve 42,65 bulunmuştur. Kombinasyon grubunda bulunan PANSS 'ın tüm alt itemlerine ait ortalama puanlar klozapin grubuna göre daha yüksektir. İki grup arasındaki bu fark sadece PANSS'in pozitif bulgular alt iteminde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Olgularımız gruplandırılmadan değerlendirildiğinde PANSS ortalama puanlarının yine sırasıyla 8,81, 12,37, 20,40, 41,37 olduğu görülmüştür.

2010'da hastanemizde yapılan ve herhangi bir ikinci kuşak antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının dahil edildiği tez çalışmasında PANSS ortalama puanları; pozitif bulgular için 9,50, negatif bulgular için 14,23, genel psikopatolojik bulgular için 24,90, toplamda ise 48,53 bulunmuştur (172). PANNS skorlarında bulduğumuz ortalama değerlerin düşüklüğü hastalarımızın klinik remisyonda olması ile açıklanabilir ve diğer çalışmalarla uyumludur.

Klozapin kullanan hastalarla klozapin dışı atipik antipsikotiklerden birini kullanan hastaların karşılaştırıldığı 2006 yılında yapılmış 52 haftalık bir izlem çalışmasında, klozapin kullanan hastaların PANSS toplam puanlarındaki azalma; diğer atipik antipsikotiklerden herhangi birini kullanan hastaların PANNS toplam puanlarındaki azalmadan istatistiksel olarak anlamlı biçimde fazla bulunmuştur (162).

Çalışmamızdaki iki grup arasındaki PANSS ortalama puanları karşılaştırıldığında; klozapin monoterapisinin özellikle pozitif belirtiler açısından daha etkin bir tedavi olduğu sonucuna varılabilir.

Olgularımızın agresyon ölçeğinden aldıkları puanlara bakıldığında; klozapin grubunun ortalama puanı 30,76, kombinasyon grubunun ortalama puanı 33,87' dir. Klozapin grubunun ortalaması daha düşük olmakla beraber bu fark iki tedavi protokolü arasında agresyon önleme açısından üstünlük olduğunu söyleyebilecek düzeyde değildir.

ABD'de; klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidolü düşmanca davranış-agresyonu önleme açısından karşılaştırmak için yapılan 14 haftalık çalışmada; klozapinin antipsikotik etkinliğinden ve sedasyon yan etkisinden bağımsız bir şekilde antiagresif özelliğinin daha belirgin olduğu ve olanzapin, risperidon ve haloperidolden hastalardaki agresyonu azaltma açısından daha etkin olduğu savunulmuştur (111).

İntihar, şizofreni hastalarının erken ölüm nedenlerinin en önemlisidir. İntihar ve intihar girişimi şizofrenide genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir. Antipsikotik tedavi, şizofrenideki intiharı önlemek için temel tedavi stratejisidir (110).

Atipik antipsikotiklerin, özellikle de klozapinin şizofreni hastalarında intihar riskini ve intihar girişimi sayısını azalttığı öne sürülmüştür (118).

Mauskopf ve arkadaşları (173) tarafından tipik antipsikotiklerden atipik antipsikotiğe geçen şizofreni hastalarının hastalık seyirleri, sosyal ve aile ilişkilerindeki değişimi değerlendirmek için yapılan araştırmanın ana sonuçlarından biri tipikten atipiğe geçişin intihar oranlarını belirgin düşürdüğüdür.

Meltzer ve arkadaşları (174) çok merkezli, uluslararası ve randomize bir çalışmada klozapin ve olanzapinle tedavi edilen 980 şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanılı hastada intihar davranışı riskini karşılaştırmıştır. Hastalar 2 yıl süreyle izlenmiştir. Çalışma sonucunda klozapinle tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak daha az oranda intihar davranışı (intihar girişimi, intiharı önlemek için hospitalizasyon, intiharı önlemek için görüşme, anksiyolitik veya antidepresan kullanımı) saptanmıştır.

Hastalara çalışma kapsamında uygulanan İntihar Düşüncesi Ölçeği ortalamaları; klozapin grubunda 3,58, kombinasyon grubunda 5,85 bulunmuştur. Değerlendirilen tüm hastaların ortalaması 4,63'tür. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bulgularımız klozapinin antisüisidal etkisini destekler niteliktedir. İki grup arasındaki İntihar Düşünce Ölçeği'ndeki anlamlı fark; klozapinin intiharı önlemek için kombinasyon tedavisinden daha akılcı bir tedavi rejimi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Şizofrenide görülen depresyon ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarında % 7'den %70'e kadar farklı değerler bulunmuştur (65).

Aydemir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada şizofrenide depresyonu olan ve olmayan hastaları ayırt etmede depresif duygudurum ve değersizlik duygusunun belirleyici olduğu bildirilmiştir (66). Şizofreniye eşlik eden depresyon ile olumsuz hastalık seyri, işlevsellik kaybı, relaps ve artmış hastane yatış sayısı ve intihar arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur (9,175).

1999 yılında yapılan risperidon ve klozapin'in karşılaştırıldığı çalışmada, 6 haftalık izlem sonucu klozapin kullanan hastalarda depresyon skorlarındaki düşüş %35, risperidon grubunda ise %16 bulunmuştur (176). Klozapin ve diğer atipik antipsikotiklerin depresyon üzerine etkilerini Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği ile karşılaştıran bir başka çalışmada yine klozapin kullanan gruptaki depresyon puanları diğer antipsikotikleri kullanan hastaların puanlarına göre daha çok düşmüştür (162). 2008'de yayınlanan bir gözden geçirmede depresyon ektanisiyle izlenen şizofreni hastalarında klozapin kullanımının, başka bir antipsikotiğe antidepresanı kombine etmekten daha etkin olduğu belirtilmiştir (177).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların CŞDÖ puan ortalaması 4,17 olarak bulunmuştur. Bu ortalama klozapin grubu için 2,36, kombinasyon grubu için ise 5,87'dir. İki grup arasındaki fark anlamlıdır. Bu sonuç klozapinin şizofreniye eşlik eden depresyonun tedavisindeki etkinliğini destekler niteliktedir.

Genel psikiyatri kliniklerinde yatmakta olan 100 şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada; intihar düşüncesi ve intihar girişiminin depresyonu olan şizofreni hastalarında depresyonu olmayanlara göre daha fazla olduğu

saptanmıştır (178). Çalışmamızda CŞDÖ ve İDÖ puanları arasındaki paralellik literatürle uyumludur.

Çalışmamızdaki olguların yan etkileri UKU yan etki ölçeği ile değerlendirmiştir. UKU alt itemleri olan ruhsal, nörolojik, otonomik yan etkiler ve diğer yan etkiler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Klozapin grubunda ortalama değerler sırası ile 2,09, 0,22, 3,13, 1,65 bulunmuştur. Kombinasyon grubunda ise ortalama puanlar yine sırasıyla 2,55, 0,40, 1,33 ve 2,00'dir. Genel olarak UKU puanlarının her iki grupta da düşük olması merkeze devam eden hastaların tedavi uyumu yüksek, aile desteği iyi, sık aralıklarla kontrol edilen ve herhangi bir yan etki geliştiğinde hızlı ve etkin müdahale yapılabilen hasta grubundan olmasına bağlanabilir.

Klozapinin risperidon, olanzapin ve ketiapinle karşılaştırıldığı CATIE kapsamında yapılan çalışmada uykusuzluk yan etkisi en sık risperidonda, en az klozapinde gözlenmiştir. Üriner retansiyon, konstipasyon ve ağız kuruluğu gibi antikolinergik yan etkiler en sık ketiapinde ikinci olarak klozapinde saptanmıştır. Siyalore en sık klozapin tedavisi ile oluşmuştur. Metabolik ölçümlerde 4 ilaç arasında fark gözlenmemiş, prolaktin seviyelerinin risperidon kullanan grupta arttığı, diğer 3 ilaç grubunda ise azaldığı rapor edilmiştir (164).

Risperidon ve olanzapinin kombine kullanıldığı 5 vakalık bir seride herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (179).

2000'de yayınlanan bir gözden geçirmede; klozapinin diğer atipik antipsikotiklere göre daha sık yorgunluk, hipersalivasyon, mide bulantısı ve ortostatik hipotansiyon yaptığı belirtilmiştir. Atipik antipsikotiklerin EPS yapma oranlarının farklılık gösterdiği, bu konuda olanzapin ve klozapin arasında fark olmadığı, öte yandan olanzapin dışındaki atipiklerin (özellikle risperidon) klozapine göre daha fazla motor bozukluklara yol açtığı saptanmıştır (180). Klozapinle diğer antipsikotiklerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise klozapin diğer antipsikotiklere göre nörolojik yan etkiler açısından avantajlı görülmekle birlikte belirgin fark gözlenmemiştir (162).

Yaptığımız çalışmanın sonucu olarak ruhsal, nörolojik ve diğer yan etkilerde klozapin grubunda daha düşük puanlar saptanmıştır. Bu fark

istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yan etkilerde anlamlı tek fark otonomik belirtilerde gözlenmiştir. Otonomik yan etkiler klozapin grubunda daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (61,121).

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar özetlenecek olursa;

1. Çalışmamızda karşılaştırılan klozapin monoterapisi ve klozapin dışı atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan gruplar sosyodemografik veriler ve klinik özellikler açısından benzer özellikler göstermektedir.
2. Şizofreni hastalarındaki intihar girişim oranlarıyla ilgili literatürle uyumlu olarak çalışmamıza katılan hasta grubunda intihar oranının %31,4 olduğu bulunmuştur.
3. İki grup PANSS ölçeği ile karşılaştırıldığında; klozapin grubu her itemde daha etkili görülmekle birlikte bu fark sadece pozitif bulgular için anlamlı saptanmıştır.
4. CŞDÖ puanları karşılaştırıldığında klozapin tedavisi klozapin dışı atipik antipsikotik tedavisine göre şizofreni hastalarında depresyonu önleme açısından daha etkin bulunmuştur.
5. Katılan hastaların kendi doldurdıkları agresyon ölçeği puanları incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
6. İDÖ puanları karşılaştırıldığında klozapin monoterapisi kullanan hastaların ortalama puanlarının diğer hasta grubu ortalama puanlarına göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu klozapinin antisüisidal etkisini destekler niteliktedir.
7. Klinisyen tarafından doldurulan UKU ölçeği puanları incelendiğinde iki grup arasında otonomik etkiler dışında anlamlı fark yoktur. Otonomik yan etkiler klozapin kullanan grupta diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur.
8. Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde agranülositoz veya tedavi rejimini değiştirmeyi gerektirecek başka bir ciddi yan etki gözlenmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise şu şekilde sıralanabilir;

- Mevcut tedaviye başlamadan önceki klinik belirti düzeylerine ilişkin verimizin olmaması,
- Hasta grubunun sadece İstanbul'daki bir eğitim araştırma hastanesinin özelleşmiş psikiyatri polikliniğinde düzenli takibi yapılan, tedavi uyumu ve sosyal desteği iyi hastalardan oluşması,
- Klozapin dışı atipik antipsikotik kullanan hastaları; kullandıkları kombinasyona göre gruplayıp karşılaştıracak, istatistiki olarak anlamlı bulgu verecek sayıda hastamızın olmaması,
- Olgularda mevcut tedavi rejimi seçimi nedenlerine ilişkin bilginin olmaması,
- Çalışmamızın uzunlamasına değil kesitsel bir çalışma olması.

Bu konuda daha fazla ve ayrıntılı bilgi elde etmemiz için yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak çalışmalarla ilgili önerilerimiz; daha fazla hasta sayısı ve prospektif olarak yapılması, her bir kombinasyon rejiminin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve hastaların aile bireyleri ile de görüşülmesidir.

7. KAYNAKLAR

1. Awad AG, Voruganti LNP, Heslegrave RJ. Measuring quality of life in patients with schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1997;11:32-47.
2. Awad AG, Lapierre YD, Angus C, Rylander A. Quality of life and response to negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22:244-248.
3. Sadock BJ, Sadock V. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A(Çeviri Ed.) 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2005, 1345-1354.
4. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. Textbook of Schizophrenia. First edition, Washington: American Psychiatric Publishing 2006.
5. Kültür Ş, Mete L, Erol A. Şizofreni: In Köroğlu E, Güleç C.(editors). *Psikiyatri Temel Kitabı* 2. Basım. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007, 184-205.
6. Semiz ÜB, Şizofreni Hastalarında Depresif Durumlar. Ceylan ME, Çetin M, ed. *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-II*. 3. Baskı, İstanbul: Yerküre Yayıncılık, 2005, 1197-1215.
7. Işık E. Güncel Şizofreni. 1. Baskı, Format Yayıncılık, Ankara, 2006, 266-273.
8. Miles CP. Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis* 1977;164: 231-246.
9. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 1990;16:571-589.
10. Eronen M, Tiihonen J, Hakola P. Schizophrenia and homicidal behavior. *Schizophr Bull* 1996;22(1): 86-88.
11. Tanke ED, Yesavage JA. Characteristics of assaultive patients who do and do not provide visible cues of potential violence. *Am J Psychiatry* 1985;142:1409-1413.
12. McNiel DE, Binder RL, Greensfield TK. Predictors of violence in civilly committed acute psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:965-970.
13. Arango C, Barba AC, Salvador TG. Violence in inpatients with schizophrenia: A prospective study. *Schizophr Bull* 1999;25:493-503.

14. Lapierre D, Braun C, Hodgins S. Neuropsychological correlates of violence in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 253-262.
15. Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T. A prospective, multicenter study of patient's refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47: 949-956.
16. Wallace C, Mullen PE, Burgess P. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *Am. J. Psychiatry* 2004;161:716-727.
17. Sadock BJ, Sadock V. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A(Çeviri Ed.) 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2005, 964-1002.
18. Brennan PA, Mednick SA, Hodgins S: Major mental disorder and criminal violence in a Danish birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 494-500.
19. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:984-989.
20. Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996;57:68-71.
21. Meltzer HY. Antipsychotic and anticholinergic drugs. In: Gelder MG, Lopez-Ibor Jr JJ, Andreasen NC.(Editors) *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Second edition, New York: Oxford University Press INC 2000, 1315-1326.
22. Kaput S, Seman P. Does fast dissociation from dopamine d(2) reseptor explain the action of atypical antipsychotics? : A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158: 360-69.
23. Kane J, Honigfeld G, Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
24. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacology* 1987;7:377–384.
25. Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996;32: 683–697.
26. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmeyer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:255–262.

27. 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. *Am J Psychiatry* 2001;158: 518–526.
28. Ghaemi SN. Polypharmacy in Psychiatry: Medical Psychiatry. Dekker, NY, 2002; 362-365.
29. Soygür H, Erkoç Ş. Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. In Soygür H. Alptekin K. Atbaşoğlu EC. Herken H (ed). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, Birinci baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2007; 1-12.
30. Işık E. Güncel Şizofreni. Birinci Baskı, Format Matbaacılık, Ankara, 2006; 17-53.
31. Stefan M, Travis M, Murray MR. Şizofreni Atlası. Tekin B.(Çeviri Ed.) Birinci Baskı, İstanbul: CSA Global Yayın Ajansı, 2004, 12-13.
32. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 9. Basım, Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2002; 217-281.
33. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Birsöz S, Karaman T (Çeviri Ed.) Birinci Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi, 2003; 260-277
34. Çetin M. Psikiyatrinin Kısa Tarihi. In Ceylan ME, Çetin M (editors). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni–I. Üçüncü Baskı, 1. Cilt içinde. İstanbul: Yerküre Yayıncılık, 2005: 1-83.
35. Robbins LN, Reigner DA. Psychiatric Disorders In America, New York. The Free Press, 1991.
36. Riecher-Rössler A, Fatkenheuer B, Löffler W. Is age of onset in schizophrenia influenced by marital status? *Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol* 1992; 27: 122-128
37. Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 37-46
38. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-4 TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC. Köroğlu E (Çeviri Ed.), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2000.
39. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlar ve Tanı Kılavuzları Dünya Sağlık Örgütü. Öztürk O, Uluğ B (Çeviri Ed.), Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 1993.
40. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2000;250:274-285.

41. Haran S, Aydın O. Depresyon, Umutsuzluk, Sosyal Beğenirlik ve Kendini Kurgulama düzeyinin intihar fikirleri ile ilişkisi. *Kriz Dergisi* 1995;3:218-222.
42. Batıgün Durak A. İntihar olasılığı: Yaşamı sürdürme nedenleri, umutsuzluk ve yalnızlık açısından bir inceleme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16:29-39.
43. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg A. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Oral ET(Çeviri Ed.) Birinci Baskı, Türkiye: The American Psychiatric Publishing, 2007;485-495.
44. Durkheim E. İntihar, Ozankaya Ö(Çeviri), 2. Baskı, Ankara, İmge Kitabevi, 1992; 90-105.
45. Fruehwald S, Matschning T, Bauer P. Suicide in custody. *Br J Psychiatry* 2004;185:494-498.
46. Ceyhun B. Genel Olarak İntiharlar, Ankara Üniversitesi Kriz Uygulama ve Araştırma Merkezi Ön Eğitim Programı Sunumu, Ankara, 1990.
47. Aydemir Ç, Vedin TH, Göka E. Major depresyon ve özkıyıda kognitif ve emosyonel faktörler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(1):33-39.
48. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A(Çeviri ed.) 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007; 2442-2453.
49. Yüksel N. İntiharın Nörobiyolojisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara 3. Biyolojik Psikiyatri Kongresi, Kapadokya, 2001.
50. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247-253.
51. Pompilli M, Mancinelli I. Where schizophrenic patients commit suicide: a review of suicide among inpatients and former inpatients. *Int J Psychiatry Med* 2005;35:171-190.
52. Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1999;156:1590-1595.
53. Harkavy-Friedman MJ, Nelson AE. Suicidal behavior in schizophrenia and schizoaffective disorder: examining the role of depression. *Suicide and Life-Threatening Behaviour* 2004;34:66-76 .
54. Pompilli M, Amador FX. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Annals of General Psy* 2007; 6: 10.
55. Evren EC, Evren B, Erkıran M. Şizofrenili Hastalarda Özkıyım Düşüncesi: Pozitif, Negatif Belirtiler, Depresyon ve İlgörü ile İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:255–264.

56. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenia a high-risk factor for suicide: clues to risk reduction. *Suicide and Life-Threatening Behaviour* 1992; 22: 479-493.
57. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374(9690): 620-627.
58. Uzun   , Zincir N, Cansever A,   z  ahin A. İlk atak   izofrenide depresif belirtiler: altı aylık izlem   alışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002;12:64-67.
59. Baskak B, Yarpuz AY,   zg  ven HD, Atba  o  lu C. Antipsikotik kullanan hastalarda akatizinin psikiyatrik belirtiler, intihar e  ilimi ve di  er hareket bozuklukları ile ili  kisi. *Nöropsikiyatri Ar  ivi* 2010;47:307-313.
60. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995;152:183-190.
61. Gündüz MM. Klozapin tedavisi ile ayaktan takibi yapılan şizofreni hastalarında klinik tablonun ve klozapin tedavisi öncesi ve sonrasında, hastane yatış sayısı, intihar girişimi, alkol ve/veya madde kullanımı ve agresyon açısından değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2010.
62. M  ller HJ. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/ cosyndromality in schizophrenic psychosis: conceptual and treatment issues. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:247-263.
63.   etin   , Eker SS. Şizofreni ve   zkiyım. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011;3:611-627.
64. Danacı AE. Şizofrenide Depresyon. In Soygür H. Alptekin K. Atbaşoğlu EC. Herken H (editors). *  izofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*, Birinci baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2007; 270-287.
65. Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Schizophr Bull* 1991;17:75-98.
66. Aydemir   , Danacı EA, Pırıldar S.   izofrenide depresyonu olan ve olmayan hastaların belirti yönünden ayrımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:173-178.
67. Jin H, Zisook S, Palmer BW. Association of depressive symptoms and functioning in schizophrenia: a study in older outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:797–803.

68. De Hert M, McKenzie K, Peuskens J. Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res* 2001;47:127–134.
69. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16:537–545.
70. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:250–258.
71. Koren AR, Siris SG, Chokos M. Depression in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1643–1648.
72. Hafner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht M. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6: 209–223.
73. Liddle PF, Barnes TRE, Curson DA. Depression and the experience of psychological deficits in schizophrenia. *Acta Psych Scand* 1993;88:243–247.
74. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, Trower P. Cognitive approach to depression and suicidal thinking: ontogeny of post-psychotic depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:516–522.
75. Messias E, Kirkpatrick B, Ram R, Tien AY. Suspiciousness as a specific risk factor for major depressive episodes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47: 159–165.
76. Eren CF, Işık E. Şizofrenik hastalarda izlenen depresif belirtilerin oluşumunda negatif semptomların ve nöroleptikle indüklenmiş ekstrapiramidal semptomların etkisi. *Türkiye’de Psikiyatri* 2002;1:32-40.
77. Osby U, Correia N, Brandt L. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21–28.
78. Westermeyer J. Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *Am J Addict* 2006;15:345–355.
79. Siris SG, Adan F, Cohen M. Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 1988;145: 1532–1537.
80. Awad GA. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19: 609-618.
81. Krakowski M, Czobor P, Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes. *Psychiatry Res* 1997; 71:19-26.

82. Möller HJ, Von Zerssen D. Depressive states during the clinical treatment of 280 schizophrenic inpatients. *Pharmacopsychiatra* 1981;14:172-179.
83. Keck Jr, Paul E, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 4-9.
84. Peuskens J, Van Baelen B, De Smedt C, Lemmens P. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:343-349.
85. Munizza C, Furlan PM, d'Elia A. Emergency psychiatry: A review of the literature. *Acta Psychiatry Scand* 1993;88: 9-27.
86. Fottrell E. A Study of violent behaviour among patients in psychiatry 1980; 136:216-221.
87. Cadoret RJ, Leve LD, Devor E. Genetics of aggressive and violent behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:301-322.
88. Can S. Aggression Questionnaire adlı ölçeğin Türk populasyonunda geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Uzmanlık Tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul, 2002.
89. Türkcan S, Yeşilbursa D. Adli psikiyatri, In Köroğlu E, Güleç C (editors). *Psikiyatri Temel Kitabı 2. Basım*, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007; 938-942.
90. Pervin LA, Oliver PJ. *Handbook of Personality: Theory and Research*, The Guilford Press, New York, 1999.
91. Kayatekin ZE, Maner F, Abay E, Saygılı S, Şener A. Ruh Hastalıklarında Homisidal Saldırganlık. *Düşünen Adam* 1991;4-1:22-27.
92. Turgut T, Lagace D, Izmir M, Dursun S. Assessment of violence and aggression in psychiatric settings. *Descriptive Approaches. BCP* 2006;16:179-194.
93. Simpson AI, McKenna B, Moskowitz A, Skipworth J, Barry-Walsh J. Homicide and Mental Illness in New Zealand, 1970-2000. *Br J Psychiatry* 2004; 185:394-398.
94. Sadock BJ, Sadock V. Kaplan&Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.) 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2005; 2258-2271.
95. Junginger J. Psychosis and violence: The case for a content analysis of psychotic experience. *Schizophr Bull* 1996;22:91-103.
96. Krakowski M, Volavka J, Violence and psychopathology: A Longitudinal study. *Comprehensive Psychiatry* 1988;29:174-181.

97. Garza ES, Trevino MD. Neurobiological Factors İn Aggressive Behaviour, Hospital And Community Psychiatry 1994;45:690-696.
98. Eichelman B. Agresiv Davranışın Nörokimyasal Temelleri: Preklinik bulgular arasındaki bağlantılar. Demet M(Çev.) Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1992;2:48-50.
99. Carlson N. Psychology of Behaviour, 5. Edition, A Division of Paramount publishing, 1994, 382-385.
100. Grossman LS, Hatwood TW, Cavanaugh JL. State Psychiatric hospital patients with past arrests for violent crimes. Psychiatr Serv 1995; 46:790-795.
101. Skodol AE, Karasu TB. Emergency psychiatry and the assaultive patient. Am J Psychiatry 1978;135:202-204.
102. Lewis SW, Davies L, Jones PB. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to or intolerant of, current drug treatment. Health Technol Assess 2006;10:1-165.
103. Casey DE. Motor and mental aspects of extrapyramidal syndroms. Int Clin Psychopharmacol 1995;10:105-114.
104. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Taneli B, Taneli Y (Çev Ed.) 1. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2003; 401-459.
105. Anıl Yağcıoğlu AE, Gürel ŞC. Atipik Antipsikotikler: İn Yüksel N (editor). Temel Psikofarmakoloji. Birinci Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:11, 2010;806-865.
106. Anıl Yağcıoğlu AE. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: Şizofreni tedavisinde “atipiklik” bir üstünlük mü? Türk Psikiyatri Dergisi 2007;18:364-374.
107. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27: 1159-1172.
108. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. Eur Psychiatry 2005;20:15-27.
109. Wilkaitis J, Mulvihill T, Nasrallah HA. Classic Antipsychotic Medications. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 3. baskı, Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds), Arlington, American Psychiatric Publishing Inc 2004; 425-441.
110. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. Curr Psychiatry Rep 2002;4:279-283.

111. Citrome L, Volavka J, Czobor P. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 1510-1514.
112. Lindström LH. The effect of long - term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psych Scand* 1988; 77: 524-529.
113. Meltzer HY. Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization. *J Clin Psychiatry, Monograph Series* 1994;12:38-42.
114. Fitton A, Heel RC. Clozapine, A Review of Its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990;40(5):722 - 747.
115. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Hovvard A, Kronig M, Booksteln P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. *Am. J. Psychiatry* 1994;151:1744-1752.
116. Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1989;99:73-76.
117. Toll T. Symposium Molecular Biology of the Dopamine System: Heterogeneity of the Dopamine Receptors. Abstract From 21 st. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, Louisiana, 1991.
118. Perenyi A, Forlano R. Suicide in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung* 2005;7:107-117.
119. Berier A, Buchanan RW. Klozapin. Şizofrenide yeni ilaç tedavileri. Aydemir Ö (çev), 1. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998.
120. Uzun Ö. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapin'in Etkinlik ve Yan Etki Spektrumunun İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi İstanbul, 1996.
121. U.K. Clozapine Study Group: The Safety and Efficacy of Clozapine in Severe Treatment - Resistant Schizophrenic Patients in the U.K. *Br J Psychiatry* 1993;163:150-154.
122. Miller DD. Review and Management of Clozapine Side Effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61:14-17.
123. Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine- induced agranulocytosis: Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-167.
124. Gillman K. Paradoxical pattern of haematological risk with clozapine. *Br J Psychiatry* 1999;175:576-80.

125. Krupp P, Barnes P. Clozapine associated agranulocytosis risk and etiology. *Br J Psychiatry* 1992;160:38-40.
126. Dettling M, Cascorbi I, Roots I. Genetic Determinants of Clozapine – Induced Agranulocytosis: Recent results of HLA Subtyping in a Non-Jewish Caucasian Sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:93-94.
127. Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatment refractory schizophrenia: an overview. *Br J Psychiatry* 1992;160:41-45.
128. Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994;55(B):153-156.
129. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Tedaviye dirençli şizofrenide klorapin: Üç yıllık izlem. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000;10:74-80.
130. Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J. EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology* 1994;114:97-100.
131. Grohman MR, Ruther E, Sassim N, Schmdt LG. Adverse Effect of Clozapine. *Psychopharmacology* 1989;99:5101-5104.
132. Tiihonen J, Nousiainen U, Hakola P, Leinonen E, Tuunainen A, Mervaala E, Paanila J. EEG Abnormalities Associated with Clozapine Treatment. *Am J. Psychiatry* 1991;148:1406-1422.
133. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: Rational and Irrational Polypharmacy. *Psychiatr Serv* 2001;52:1033-1036.
134. Nichol MD, Stimmel GF, Lange SC. Factors predicting the use of multiple psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1995;56:60-66.
135. Preskorn SH, Lacey R. Polypharmacy: When is it rational? *J Psychiatr Pract* 1995;1:92-98.
136. Rapp MR, Kaplan A. Polypharmacy revisited. *Can J Psychiatry* 1981;26: 569-573.
137. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004;10:2231-2238.
138. Fiorello SJ. Examining the rationale for antipsychotic polypharmacy. *Behavioral Health Management* 2003;23:2-3.
139. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:323-330.

140. Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000;26:451-457.
141. Weissman EM. Antipsychotic Prescribing Practices in the Veterans Healthcare Administration- New York Metropolitan Region. *Schizophr Bull* 2002; 28:31-42.
142. Ensari H, Ceylan ME, Kılınç E, Kenar J. Türkiye'deki ruh hastalıkları hastanelerindeki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:68-78.
143. Özalmete ÖA, Ceylan ME, Özalmete O, Sevim ME. Yatan Şizofreni Hastalarında Çoklu Antipsikotik Kullanımı, Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi 2010;47:23-28.
144. Sarandol A, Akkaya C, Cangul Ş, Mercan Ş, Pirincci E, Kırılı S. Ayaktan takip edilen şizofreni hastalarının takip sürelerini etkileyen sosyodemografik, hastalık ve tedaviye ait özellikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17:15-23.
145. Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60:31-41.
146. Taylor D, Mace S, Mir S. A prescription survey of the use of atypical antipsychotics for hospital inpatients in the United Kingdom. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000;4:41-46.
147. Kapur S, Zipursky R, Jones C. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-520.
148. Kennedy NB, Procyshyn RM. Rational antipsychotic polypharmacy. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:155-159.
149. Stahl SM, Grandy MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004;11:313-327.
150. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1377-1388.
151. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987;13:261-276.
152. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. Birinci Basım. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006:88-92.

153. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 1999;14:23-32.
154. Linehan MM, Nielsen SL. Assesment of suicide ideation and parasuicide hopelessness and social desirability. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1981;49:773-775.
155. Dilbaz N, Holat H, Bayam G, Tüzer T. İntihar Düşüncesi Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenirliliği, XXXI. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 1995.
156. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. Schizophr Res 1992;6:201-208.
157. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics. Schizophr Res 1994;11:239-244.
158. Aydemir Ö, Danacı AE, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği. Nöropsikiyatri Arşivi 2000;7:82-86.
159. Aydemir Ö, Danacı AE, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeğinin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. Nöropsikiyatri Arşivi 2000;37:210-213.
160. Buss AH, Perry M. The Aggression Questionnaire. J Pers Sos Psychol 1992; 63:453-459.
161. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P. The UKU Side Effect Rating Scale. Acta Psychiatr Scand 1987;76 :1-96.
162. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-senaration antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull 2006;32:715-723.
163. Öztürk ZA. Şizofrenlerde İçgörü ve Agresyon İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2010.
164. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, DavisSM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RSE, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. for the CATIE Investigators. Treatment effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006;163:600-610.
165. T.C Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu, Haber Bülteni, Sayı 129, 2011.

166. Bolstad A, Andreassen OA, Tossberg JI. Previous hospital admissions and disease severity predict the use of antipsychotic combination treatment in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2011;11:126-138.
167. Conley RR, Love RC, Deanna KL, Bartko JJ. Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine. *Am J Psychiatry* 1999;156:863-868.
168. Algın F. Şizofreni Hastalarında Başa Çıkma Tutumlarının Umutsuzluk, İntihar Davranışı ve İçgörüsü ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2009.
169. Lee NR, Darrell NR. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*, New York: The Free Press, 1991.
170. Fleischhacker WW, Hummer M, Kurz M. Clozapine dose in the United States and Europe: Implications for therapeutic and adverse effects. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9B):78-81.
171. Karamustafalıoğlu O, Özçelik B, Gönenli S, Bakım B, Cengiz Y. Eğitim Kurumları Dışında Görevli Bir Grup Psikiyatristin Antipsikotik Seçme, Kombine Etme ve Doz Ayarlama Örüntüleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19:263-272.
172. Güneş D. Şizofreni Hastalarının Yaşam Kalitesinin ve Sosyal İşlevselliğinin Objektif ve Subjektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2010.
173. Mauskopf J, Muroff M, Gibson PJ, Grainger DL. Estimating the costs and benefits of new drug therapies: atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002; 28:619–635.
174. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S. International Suicide Prevention Trial Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-89.
175. Birchwood M, Mason R, Macmillan F, Healy J. Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non depressed patients with a chronic psychosis. *Psychol Med* 1993;23:387-395.
176. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman E, Adler CM, Lafargue RT, Clifton A, Pickar D. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: Effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999;156(2): 294-298.

177. Furtado VA, Srihari V, Kumar A. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database Syst Rev 2008;1:CD005377.
178. Ergen N. Şizofrenlerde gözlenen depresyonun pozitif ve negatif belirtilerle ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 1997.
179. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of Risperidone and Olanzapine in the Treatment of Patients with Resistant Schizophrenia: A Preliminary Case Series Report. Clinical Neuropharmacology 2000;23(5):284-286.
180. Tuunainen A, Wahlbeck K. New atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane database of Systematic Reviews 2000 Issue 2. Art no.:CD000966.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Başhekimliği

SAYI : B.10.4.İSM.04.34.26.08-98
KONU: Etik Kurul Başvurusu Hakkında

05.04.2011

KARAR

Sayın Asistan Dr.Özgür ÖNDER,

İlgi 18.03.2011 tarih ve 12104 sayılı Etik Kurul başvuru dilekçeniz,

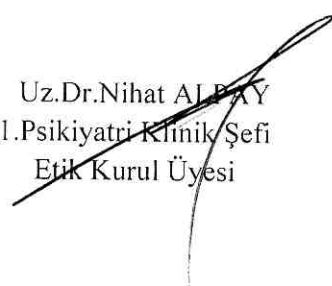
İlgi yazınızda belirttiğiniz “Klozapin Monoterapisi ile Diğer atipik Antipsikotikleri Kombine Kullanan Şizofreni Tanısı ile Takipli Hastaların Depresyon, İntihar Düşüncesi/Davranışları, Agresyon ve Psikotik Bulgular Açısından Karşılaştırılması.” konulu tez protokolünüz, .04.2011 tarihinde hastanemiz Etik Kurul’una sunulmuş makale ve ekleri, Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre incelenmiş ve tez protokolünüzün sonuçlarının yayın yapılması Etik Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür.


Doç.Dr.Baki ARPACI
1.Nöroloji Klinik Şefi
Etik Kurul Başkanı


Doç.Dr.Cem İLNEM
7.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Şahap ERKOÇ
2.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Yıllık izah


Uz.Dr.Nihat ALPAY
1.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Ramazan KONKAN
Başhekim Yardımcısı
Etik Kurul Üyesi