

Şizofrenide Depresif Belirtilerin Önemi ve Psikofarmakolojik Sağaltımı

Bülent Kayahan¹, Baybars Veznedaroğlu²

ÖZET:

Şizofrenide depresif belirtilerin önemi ve psikofarmakolojik sağaltımı

DSM-IV'de DSM-III-R'ye göre şizofrenide depresyonun önemi daha fazla vurgulanmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, şizofreni belirtilerinin açıklanmasında üç boyutlu model (psikotik, dezorganize, negatif) benimsenmiş olsa da depresyonu ayrı bir boyut olarak kabul eden araştırmacılar da bulunmaktadır. Şizofrenide depresif belirtiler sık ve genellikle ciddidir. Hastalığın prognozunu ve iyileşmeyi olumsuz olarak etkiler. Komorbid depresif belirtileri olan şizofreni hastalarının yüksek oranlarda depresme ve özkıym riski içeren ayrı bir mortalite ve morbidite profili gösterdiği bilinmektedir. Şizofrenide depresif belirtilerin sıklığı, ciddiyeti, prognostik önemi ve psikososyal sonuçlarına rağmen, literatürde sağaltımlarıyla ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Bu gözden geçirme yazısında şizofrenide depresif belirtilerin sağaltımında antidepresanların yeri, etkinliği ve ülkemizde kullanılmakta olan serotonin-dopamin antagonisti atipik antipsikotik ilaçların (klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon) şizofrenide depresif belirtiler üzerindeki etkilerinden bahsedilmiştir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, depresyon, atipik antipsikotikler, antidepresanlar, farmakoterapi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:52-62

ABSTRACT:

Importance of depressive symptoms in schizophrenia and their pharmacotherapies

The importance of depression in schizophrenia is much more emphasized in DSM-IV than DSM-III-R. Although in recent studies the three dimensional model (psychotic, disorganized, negative) is promoted in explaining symptoms of schizophrenia, there are some researchers who propose depression to be a distinct dimension in schizophrenia. The depressive symptoms in schizophrenia are frequent and commonly serious, and negatively influence the prognosis and recovery of the patient. The patients with comorbid diagnosis of schizophrenia and depression present a distinct mortality and morbidity profile including high recurrence and suicide risk. There are a few studies in the literature concerning the treatment of depressive symptoms in spite of their high frequency, prognostic significance and influence on psychosocial outcomes in schizophrenia. In this review, the importance of depressive symptoms in schizophrenia, the role and efficacy of antidepressants in the treatment of depressive symptoms and the effect of atypical antipsychotics with serotonin-dopamine antagonistic activity currently used in Turkey (clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine and ziprasidone) on depressive symptoms in schizophrenia are comprehensively discussed.

Key words: Schizophrenia, depression, atypical antipsychotics, antidepressants, pharmacotherapy

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;15:52-62

GİRİŞ

Günümüzde şizofreni tek bir hastalık olarak görülmemeyip; değişik etyolojiler, klinik tipler, gidiş ve sonlanışlar ve sağaltım yolları olan bir bozukluklar kümesi olarak değerlendirilmektedir (1). Bu durum tanısal sınıflandırma sistemlerine de yansımış ve şizofrenideki heterojenliğin azaltılması, daha homojen alt grupların tanımlanması yolunda DSM-IV bazı yenilikler getirmiştir. DSM-IV'ün getirdiği başlıca yenilikler negatif belirtilerin A grubu tanı kriterlerinin arasına girmesi ve gidiş be-

lirleyicilerinin çeşitlendirilmesidir. Bunun yanı sıra belirtilerin tanımlanmasında üç faktörlü (psikotik, dezorganize ve negatif) boyutsal model, şizofreninin postpsikotik depresyonu ve basit şizofreni daha fazla araştırılması gereken konular arasında yer almıştır (2).

Bu yeniliklerle şizofrenide depresyonun önemi DSM-IV'de DSM-III-R'ye göre daha fazla vurgulanmıştır. DSM-III-R'de şizofreni hastalarında psikotik epizod sonrası görülen depresif belirtiler "Başka türlü sınıflandırılmayan depresif bozukluk" olarak kodlanmaktaydı. ICD-10 "postpsikotik depresyon" adıyla ayrı

¹Uzm. Dr., ²Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri AD, Bornova, İzmir-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Bülent Kayahan, Ege Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri AD, 35100 Bornova, İzmir-Turkey

Telefon / Phone: +90-232-343-4343/3401
Faks / Fax: +90-232-339 8804

Elektronik posta adresi / E-mail address: bkayahan@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Şubat 2005 / February 21, 2005

bir kategori oluşturduktan sonra DSM-IV'de de "şizofreninin postpsikotik depresyonu" şeklinde ayrı bir tanı kategorisi önerilmiştir (2- 4).

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni belirtilerinin açıklanmasında üç boyutlu model (psikotik, dezorganize ve negatif) kabul edilmiş olsa da, depresyonu ayrı bir boyut olarak kabul eden araştırmacılar da bulunmaktadır. Van der Does ve arkadaşları (1993) çalışmalarında şizofreni belirtilerinin depresyonu da içeren dört boyutlu belirtiler modeli ile daha iyi açıklanabileceğini saptamışlardır (4).

Kraepelin, Bleuler ve Majer-Gross'tan bu yana, şizofreni hastalarında depresif özellikler bilinmektedir. Majer-Gross 1920'de psikotik yaşantıya tepki olarak üzüntü ve kederi tanımlamıştır (5). Bleuler, anhedoni ve duygulanım bozukluklarının şizofreninin önemli belirtileri olduğunu belirtmiştir (6). Bir çok çalışmada depresif belirtilerin, şizofreninin aktif evresinde ortaya çıktığı ve psikotik belirtilerin yatışmasıyla depresif belirtilerin de yatıştığı saptanmıştır. Daha ender olarak da psikotik belirtiler yatıştıktan sonra depresyon ortaya çıkmaktadır. Postpsikotik regresyon, nevrasteni, sessizlik dönemi gibi tanımlamalardan sonra ilk kez McGlashan 1976'da "postpsikotik depresyon" tanımını kullanmıştır (5, 6). Knights aktif evrede psikotik belirtilerin renkliliğinden dolayı depresyonun ayırt edilemediğini, psikotik belirtilerin iyileşmesiyle birlikte depresif belirtilerin farkedildiğini bildirmiştir (açığa çıkan depresyon) (7). Johnson antipsikotik sağaltım sonucu depresyon geliştiğini belirtmiştir (farmakojenik depresyon) (8). Şizofreni hastalarında aktif evre öncesinde, sırasında ve sonrasında depresif belirtilerin prevalansının %20-80 oranında olduğu tahmin edilmektedir (9). Siris şizofrenide depresif belirtileri araştıran 30 çalışmayı özetlemiştir. Depresif belirtilerin %7 ile %65 arasında ve ortalama %25 olduğunu bildirmiştir (4).

Şizofrenide görülen depresif belirtiler başlangıçta umutsuzluk, yadsıma, kayıp gibi analitik kavramlar aracılığıyla yorumlanmıştır. Ancak depresif belirtilerin sadece kronik şizofreninin gidişine bir tepki olarak ortaya çıkmadığı görünmektedir, çünkü ilk epizodu yaşayan hastalarda da depresif belirtiler sık olarak bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, şizofrenide depresif belirtilerin sık ve genellikle ciddi olduğu, hastalıkta farklı bir gidişe neden olduğu ve iyileşmeyi olumsuz olarak etkilediğini ortaya koymuştur.

Komorbid depresif belirtileri olan şizofreni hastalarının, yüksek oranlarda depresme ve özkıyım riski içeren ayrı bir mortalite ve morbidite profili gösterdiği bilinmektedir (10). Tolleson ve arkadaşları, şizofrenide sağaltımının ilk 6 haftasında depresif belirtilerde düzelmeye, hastanın yaşam kalitesini ölçen Heinrich-Carpenter Yaşam Kalitesi ölçeğinde anlamlı derecede düzelmelerin birlikte olduğunu göstermişlerdir (11). Bechdorf ve arkadaşları akut dönem sonrası 66 şizofreni hastasında yaşam kalitesini belirleyici etkenleri araştırdıkları çalışmada, en önemli belirleyici etkenlerin depresif belirtiler, olumsuz başa çıkma yöntemleri, algılanan sosyal destek ve kendine yeterli olma olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda depresyonun şizofreni hastalarında yaşam kalitesi üzerinde doğrudan bir negatif etkiye yol açtığı gösterilmiştir. Depresyon üzerinde doğrudan olumlu ya da olumsuz etkiye sahip diğer belirleyici etkenlerin de yaşam kalitesini indirekt olarak etkilediği bildirilmiştir (12). Reine ve arkadaşları kronik şizofreni hastaları ile yaptıkları çalışmada Lehman Yaşam Kalitesi Ölçeği genel puanıyla Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) depresyon faktörü ve Calgary Depresyon Ölçeği toplam puanı arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Lehman Yaşam Kalitesi Ölçeği puanları depresif hastalarda anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur ve bu sonucun hastalardaki parkinsonizmden bağımsız olduğu gösterilmiştir (13). Sim ve arkadaşları da ilk atak şizofreni spektrum bozukluğu olan (şizofreni, şizofreniform ve şizoafektif bozukluk) 66 hastayı değerlendirmiş ve depresyon ek tanısı alan hastalarla, almayan hastaların öznel yaşam kalitesini karşılaştırmıştır. Depresyon ek tanısı alan hastalarda ruhsal hastalığın sosyal sonuçları ve sağaltım etkinliğiyle ilgili farkındalığın daha fazla olduğu fakat genel ve özellikle psikolojik ve fiziksel sağlık, sosyal ve çevresel yaşam kalitesi alanlarında yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç depresyonu olan şizofreni hastalarında iç görünümün daha fazla olmasıyla açıklanmış ve bu hastaların sorunlarını kötü sağlık durumu, yetersiz sosyal destek ve olumsuz çevre koşullarına atfetmeleriyle ilişkili bulunmuştur (14).

Sonuç olarak depresif belirtiler şizofrenide prognozu, gidiş ve sonlanışı ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir.

Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin değerlendirilmesi tartışmalıdır ve şizofreni dışındaki faktörler

(örneğin alkol ve madde kötüye kullanımı, tanısı konmamış tıbbi durumlar), çevresel tepkiler, negatif belirtiler, antipsikotiklerin yan etkileri (akinezi ve akatizi) ve daha önemlisi olumsuz yaşam olaylarını içeren ayırıcı tanıyı gerektirmektedir. Şizofreninin seyri sırasında ortaya çıkabilecek depresif belirtileri ayırt etmek, nedenlerini ortaya çıkarmak, sağaltım yaklaşımını belirlemek her zaman kolay değildir. Şizofreni hastalarında depresif belirtilere neden olan çok sayıda faktörün varlığından dolayı, hastaların başlangıçta ve daha sonra periyodik olarak duygudurum değerlendirmelerinin önemi artmıştır. Şizofrenide depresyonun sağaltımı depresif belirtilerin çok dikkatli değerlendirilmesiyle başlar. Şizofreninin gidişi sırasında görülebilen depresyonla ilgili tüm durumlar tek tek ele alınmalıdır. Özellikle genç hastalarda alkol ve madde kullanım öyküsüne, kronik ve yaşlı hastalarda ise tanısı konmamış tıbbi durumlara dikkat edilmelidir. Depresif belirtilerin negatif belirtiler yanısıra, kronik moralsizlik ve durumsal hayal kırıklıklarından da ayrılması gerekir. Depresif belirtilerin akatizi ve akinezi gibi antipsikotiklerin kullanımı sonucu ekstrapiramidal yan etkilerden ayırt edilmesi önem taşır. Şizofrenide depresif belirtilere neden olan çok sayıda faktörün varlığından dolayı, depresif belirtilerin tek bir sağaltım biçimi bulunmayıp, sağaltım depresif belirtilerin kökenine göre yapılmalıdır.

Kronik şizofreni hastasının sağaltımı, sıklıkla ortaya çıkarılması, anlaşılması güç olabilen depresif belirtilerle karmaşılaşabileceği gibi, bu tür belirtiler çoğu zaman sağaltım olmadan kalabilmektedir. Depresif şizofreni hastaları için sağaltım uygun ilaç seçimi, yüksek orandaki sağaltıma kötü uyumun halledilmesi, toplumsal geri çekilme ile uğraşma ve hastayı yineleyici depresif belirtilerden, intihar ya da psikotik depresmeden koruma konularını kapsar (9).

Şizofrenide depresif belirtilerin sağaltımı

Depresif belirtilerin prevalansı, ciddiyeti, prognostik önemi, psikososyal sonuçlarına rağmen; göreceli olarak literatürde sağaltımlarıyla ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Şizofrenideki depresyonun sağaltımında antidepresanların yeri tartışmalıdır. Aktif evredeki belirtiler psikotik belirtilere ikincil olabildiğinden, etkin bir antipsikotik sağaltım ile psikotik belirtilerle birlikte

depresif belirtiler de düzelebilmektedir. Bu nedenle aktif evrede antidepresan ile sağaltıma hemen karar vermemek, yeterli doz ve sürede antipsikotik sağaltım uygulandığından emin olmak gerekmektedir. Antidepresan ilaçlar şizofreninin alevli döneminde antipsikotik sağaltıma yanıtı geciktirebilir. Bu yüzden sadece depresyonu inatçı ve şiddetli olup, postpsikotik dönem sırasında ortaya çıkan ya da özkiyim düşünceleri bulunan hastalarda antipsikotik sağaltıma antidepresanların eklenmesi uygun görülmektedir. Postpsikotik depresyon sağaltımında da antidepresan kullanımı tartışmalıdır. Antidepresanların psikoze alevlendirme riski olduğunu bildiren çalışmalar vardır (5, 10). Ancak bir çok çalışmada depresif belirtilerin kombine ilaç sağaltımıyla düzeldiği gösterilmiştir.

Trisiklik Antidepresanlar

Singh ve arkadaşları en az 6 haftadır fenotiyazin alan 60 hastayla çalışmışlardır. Randomize olarak seçilen ve 300 mg/gün trazodon hidroklorid alan hastaların duygudurum belirtilerinde gösterdiği düzelme, plasebo verilen hastalardan daha fazla, fakat psikotik belirtilerdeki düzelme aynı olarak bulunmuştur (15). Hogarty ve arkadaşları desipramin hidroklorürün sağaltıma eklenmesiyle şizofreni hastalarında bazı kronik anksiyete ve duygudurum belirtilerinin düzeldiğini ve hastaların antipsikotik ilaç dozlarında daha seyrek yükseltildiğini göstermişlerdir (16). Prusoff ve arkadaşları 35 hastaya perfenazin (16-48 mg/gün) ve amitriptilin hidroklorid (100-200 mg/gün) veya perfenazin ve plasebo vermişlerdir. 6 aylık izlem boyunca depresyon ölçeklerinde, sosyal iyilik halinde ve global yanıtta amitriptilin sağaltımı alan grupta daha fazla düzelme saptamışlardır (17). Siris ve arkadaşları postpsikotik depresyon gelişen ve negatif belirtileri baskın olan şizofreni hastalarında flufenazin dekanat ve benztropin sağaltımına imipramin eklenmesinden sonra depresif ve negatif belirtilerde anlamlı iyileşme bulmuşlardır. Bu çalışmalarda psikotik belirtilerin imipramin ile alevlenmediği bulunmuştur. Postpsikotik depresyon tanısı almış hastaların kısa süreli sağaltımında ek antidepresan ilacın yararlı olduğu bildirilmesine rağmen, antidepresan ilacın idame sağaltımındaki etkisi tam olarak saptanamamıştır. Bir çalışmada, postpsikotik depresyonu olan hastalar, flufenazin dekanat/benztropin sa-

ğaltımına imipramin eklenmesiyle kısa süre içinde yarar görmüşler ve bu kombinasyon sağaltımı 6 ay boyunca başarıyla sürdürülmüştür. Plasebo alan hastalarda depresif belirtilerdeki depresmeler daha sık ortaya çıkmıştır ve bu hastalarda aynı zamanda psikoz depresmeleride daha fazla görülmüştür. Bu nedenle başlangıçta imipramine yanıt alınmış olması, postpsikotik depresyonlu hastalarda antidepresan kullanımının idame sağaltımında da önemli yeri olduğu görüşünü desteklemiştir (18-20,3,21-23).

Genel olarak trisiklik antidepresanlar anergi ve şizofreninin negatif belirtilerine karşı etkili bulunmamıştır. Trisiklik antidepresanlar ve antipsikotiklerin birlikte kullanılması, her iki ilacın da kan düzeyinin yükselmesine neden olabilmektedir ve antikolinerjik yan etkileri arttırabilmektedir (24).

Bu güne kadar yapılan çalışmaların sonucunda trisiklik antidepresanların şizofrenideki depresif belirtilerde ve özellikle postpsikotik depresyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak antidepresanların psikozu alevlendirme riski olduğunu bildiren yayınların yanısıra şizofreninin aktif evresinde antidepresanların antipsikotik sağaltıma yanıtı geciktirebileceği bilinmektedir. Ayrıca aktif evredeki depresif belirtiler daha çok antipsikotik sağaltımla düzelmektedir. Bu nedenle aktif evrede antidepresan ile sağaltıma hemen karar vermemek, yeterli doz ve sürede antipsikotik sağaltım uygulandığından emin olmak gerekir. Trisiklik antidepresanlarla bu alanda güçlü kanıt sayılabilecek çalışma az sayıdadır. Birinci derece kanıt hiç yoktur. Çalışmaların meta-analizi yoktur. Bu yüzden sadece depresyonu inatçı ve şiddetli olup, özellikle postpsikotik dönem sırasında ortaya çıkan ya da özkıyım düşünceleri bulunan hastalarda antipsikotik sağaltıma trisiklik antidepresanların eklenmesi uygun görülmektedir.

Seçici serotonin gerilim inhibitörleri

Goff ve arkadaşları sağaltıma dirençli 9 şizofreni hastasında, sağaltıma fluoksetin eklemişler ve 6 haftalık fluoksetin sağaltımı sonucunda hastaların pozitif ve negatif belirtiler ile depresif belirtilerinde anlamlı olarak düzelmeye saptamışlardır (25).

Caroli ve arkadaşları bir çalışmada paranoid şizofreni tanısı alan 10 hastaya, 20 mg/gün fluoksetin vermişler ve 7 hastada üzüntü, uyku bozuklukları ve ölüm

düşüncelerinde hastaların sanrılarında şiddetlenme olmadan düzelmeye gözlemlenmişlerdir (26).

Spina ve arkadaşları idame antipsikotik sağaltımında olan 34 kronik şizofreni hastasına çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada randomize olarak 12 hafta süreyle fluoksetin veya plasebo verdiler. Çalışma sonucunda negatif belirtiler üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinen fluoksetin sağaltımının depresif belirtiler üzerinde de anlamlı etkileri olduğunu göstermişlerdir (27).

Taiminen ve arkadaşları antipsikotik sağaltıma sitalopram eklenmesinin şizofreni belirti kümelerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, sitalopramın PANSS depresyon ve anksiyete kümesi belirtilerinde azalmaya neden olduğunu fakat aynı etkiyi PANSS'in diğer dört kümesine dahil olan belirtilerde göstermediğini bulmuşlardır. Bu arada sitalopramın Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS) ile ölçülen depresif belirtilerde azalmaya neden olmadığı bulunmuştur (28).

Kasckow ve arkadaşları da tek kör, randomize bir çalışmada orta yaşlı veya yaşlı, son 12 ayın en az 6 ayında hospitalize edilmiş 19 şizofreni hastasını çalışmaya almışlardır. En az 2 haftadır stabil dozda antipsikotik sağaltım alan ve HDRS'de 12 veya üstü puan alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 9 hastaya 10 hafta süreyle 20-40 mg/gün dozlar arasında sitalopram verilmiştir. Çalışma sonucunda her iki grupta da pozitif ve negatif belirtilerde anlamlı düzelmeye saptanmıştır. Ancak sitalopram kullanan grupta, kontrol grubuna göre HDRS ve Klinik Global İzlem (CGI) ölçeklerinde anlamlı olarak daha fazla düzelmeye saptanmıştır (29).

Addington ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada DSM-IV'e göre şizofreni ve majör depresyon tanısı almış 48 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 27 hastaya plasebo, 21 hastaya sertralin verilmiştir. Sağaltım süresi 6 hafta olarak belirlenmiştir. Sertralin ile sağaltıma 50 mg/gün dozda başlanmış ve 4. hafta sonunda sağaltıma yanıt yetersiz ise doz 150 mg/gün'e çıkılmıştır. Çalışma sonucunda sertralin ile plasebo alan grup arasında depresif belirtilerdeki düzelmeye açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (30).

Mulholland ve arkadaşları da sertralinin şizofrenideki depresif belirtilere etkisini ve güvenilirliğini değerlendirmek için yaptıkları çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada kronik ve stabil durumdaki 26 şizofreni hasta-

sını çalışmaya dahil etmişlerdir. 13 hastaya plasebo ve 13 hastaya sertralin vermişlerdir. 8 haftalık izlem yapılmıştır. Hastaların depresif belirtileri Beck Depresyon Envanteri (BDI), HDRS ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nin (BPRS) anksiyete/depresyon alt ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Sağaltım sonucunda sertralin grubunda, plasebo grubuna göre depresif belirtilerde tüm ölçeklerde anlamlı bir düzelme gösterilmiştir. Negatif ve pozitif belirtilerdeki düzelme açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ve sertralin hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmanın sonucu sertralinin şizofrenideki depresif belirtiler için yararlı olduğunu göstermiştir (31).

Kırlı ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift-kör çalışmada şizofreni hastalarında postpsikotik depresyonda imipramin ve sertralinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Yirmi hastaya 50 mg/gün sertralin ve 20 hastaya 150 mg/gün imipramin verilmiştir. Beş haftalık sağaltım sonucunda her iki ilaç da şizofreninin postpsikotik depresyonunda etkili bulunmuştur. Ancak sertralin, antidepresan etkinin ortaya çıkma hızı, yan etkilerin sıklığı, şiddeti ve süresi, şizofreni depresme riski açısından imipramine göre daha avantajlı bulunmuştur (32).

Diğer antidepresanlar

Mazeh ve arkadaşları 1999 yılında sağaltıma dirençli (EKT'ye yanıt vermemiş) postpsikotik depresyonu olan bir şizofreni hastasında venlafaksin 150 mg/gün ile 6 hafta sonunda sağaltıma yanıt alındığını bildirmiştir (33). Mazeli ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları açık bir çalışmada da antipsikotik sağaltım alan ve 4 hafta sonunda depresif sendromunda spontan remisyon olmayan 14 şizofreni hastasını 6 haftalık venlafaksin sağaltımına almışlardır. Hastaların %74'ünde depresif belirtilerde anlamlı düzelme saptanmıştır. Ortalama venlafaksin dozu 146 mg/gün (75-225 mg/gün) kullanılmıştır. Çoğu hastada psikotik belirtilerde de depresif belirtilere paralel olarak bir azalma gösterilmiştir. Çalışma sonucunda venlafaksin şizofreni hastalarındaki depresyon sağaltımında psikoz belirtilerinde alevlenmeye neden olmadan etkili olabileceği düşünülmüştür (34).

Nakanishi ve arkadaşları 7 şizofreni hastasını 8 hafta süreyle milnasipran sağaltımına almışlardır. Sağaltım

sonucunda depresif belirtilerin şiddetinde anlamlı düşme olmuştur ve hiçbir hastada psikotik belirtilerde şiddetlenme görülmemiştir (35).

Seçici serotonin gerialım inhibitörleri ve diğer anti-depresanlarla (venlafaksin ve milnasipran) yapılan çalışmalarda da bu ilaçların şizofrenide depresif belirtiler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak güçlü kanıt sayılabilecek çalışma sayısı yine çok az sayıdadır. Seçici serotonin gerialım inhibitörlerinden özellikle sertralin ile yapılan 3 çalışma ve fluoksetinle yapılan 1 çalışma dikkati çekmektedir. Sertralin ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve diğer ilaçlarla yapılan çalışmalara görece daha büyük örnekleme yapılan 3 çalışmadan birinde plaseboyla karşılaştırıldığında sertralinle depresif belirtilerde anlamlı düzelme görülmezken, diğerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Üçüncü çalışmada postpsikotik depresyonda sertralin imipraminle aynı etkinlikte bulunmuştur. Ancak etkisinin ortaya çıkma hızı ve yan etkiler açısından imipraminden üstün bulunmuştur. Fluoksetinle yapılan çift-kör, plasebo kontrollü ve randomize çalışmada fluoksetin depresif belirtiler üzerinde anlamlı olarak etkili bulunmuştur. Bu çalışma seçici serotonin gerialım inhibitörleri ile yapılan en uzun süreli izlem (12 hafta) çalışması olarak dikkati çekmektedir.

Seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin şizofrenideki depresif belirtiler üzerine olan etkileri tartışmalıdır ve daha fazla sayıda geniş örneklemler ve uzun süreli izlemin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lityum

1980 yılında van Kammen ve arkadaşları ilaç sağaltımı almayan ve postpsikotik depresyon tanısı alan 11 şizofreni hastasını çiftkör ve plasebo kontrollü bir çalışma ile lityum sağaltımına almışlardır. Çalışma sonucunda 6 hastada lityum sağaltımı ile depresif belirtilerde anlamlı azalma saptanmıştır ve lityum sağaltımı hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir (36).

1988 yılında Lerner ve arkadaşları 36 şizofreni hastasını BPRS depresyon puanlarına göre depresif ve depresif olmayan şekilde iki gruba ayırmışlar ve 8 hafta süreyle her bir gruba randomize olarak haloperidol ve plasebo veya haloperidol ve lityum sağaltımı vermişlerdir. Çalışma sonucunda depresyonu olan ve tek başına antipsikotik sağaltım alan hastaların sağaltım

tima en dirençli hastalar olduğu ve sağaltıma lityum eklenmesinden faydalandıkları saptanmıştır (37).

1995 yılında Terao ve arkadaşları hastanede yatan 21 kronik şizofreni hastasına randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada idame antipsikotik sağaltıma 8 hafta süreyle lityum veya plasebo eklemiştir. Çalışma sonucunda lityum alan hastaların toplam BPRS puanında anlamlı bir düşme görülmüştür ve BPRS alt ölçekleri değerlendirildiğinde bu düşmenin anksiyete-depresyon alt ölçeğindeki düşmeyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ile ölçülen negatif belirtilerde ise iki grup arasında fark saptanmamıştır (38).

Lityumla yapılan çalışmaların hepsinde lityum şizofrenide depresif belirtiler ve post-psikotik depresyonda etkili bulunmuştur. Lityumla psikotik belirtileri alevlendirme riski de bildirilmemiştir. Bu yüzden diğer antidepresanlara oranla şizofreni hastalarında depresif belirtilerin sağaltımında daha güvenilir görülmektedir. Ancak yan etkiler (özellikle antipsikotiklerle nörotoksitesite) ve dikkatli kan düzeyi takibi gerekmesi şizofreni hastalarında lityum kullanımını dezavantajlı yapmaktadır.

Serotonin dopamin antagonisti (SDA) atipik antipsikotikler

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların şizofreninin sağaltımında kullanılmaya başlanması, bu konuda çalışmaların yapılması için bir fırsat ortaya çıkarmıştır. Yeni atipik antipsikotik ilaçların D2 reseptör antagonist etkilerinin ötesinde etkileri vardır ve etkide buldukları her bir nörotransmitter sistemi duygudurum bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinen sistemlerdir. Ventroregmental alandan köken alan dopaminerjik nöronlar ve akkumbens çekirdeğini innerve eden nöronların motivasyon ve ödül dizgesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Limbik yapılarıdaki dopaminerjik işlevin azalmasıyla ilişkili olarak insanlarda motivasyon azalması ve ilgi-istek kaybı görülebileceği düşünülmüştür. Serotonin-dopamin antagonisti (SDA) atipik antipsikotikler nigrostriatal, mezokortikal ve mezolimbik yollardaki 5-HT_{2A} reseptörlerini antagonize ederek dopaminerjik nöronlar üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırır ve dopamin salınmasını artırır. Mezokortikal yolaktaki dopamin yetersizliği şizofrenideki negatif belirtilere katkıda

bulunan nedenlerden biridir. SDA atipik antipsikotikler özellikle mezokortikal yolakta dopamin aktivitesinde net bir artışa yol açar ve şizofrenideki negatif belirtileri hafifletme açısından yararlı olur. SDA atipik antipsikotiklerin şizofrenideki negatif belirtiler üzerindeki etkileri, bu ilaçların depresif belirtilerde de etkili olabileceği sonucunu doğurmuştur (39).

Bu yazıda sadece ülkemizde kullanılan SDA atipik antipsikotiklerin şizofrenideki depresif belirtiler üzerine etkisinden bahsedilecektir.

Klozapin

Yapılan az sayıda çalışmada şizofreni ve şizoafektif hastalarda depresif belirtilerin sağaltımında klozapinin etkinliği gösterilmiştir. Klozapinin bu etkisi postpsikotik depresyon durumunda tartışmalıdır (40).

Abraham ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, klozapin kullanan 30 şizofrenik hastayı 16 hafta boyunca BPRS ve CGI kullanarak değerlendirilmiştir ve BPRS' nin dört faktörü analiz edildiğinde, anksiyete-depresyon faktörünün klozapin tarafından en az etkilenen faktör olduğu saptanmıştır (41).

Altamura ve arkadaşları şizofreni tanısı alan iki hastada klozapinle sağaltımın ilk döneminde belirgin depresif belirtiler geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalar serotonerjik ilaçlarla (paroksetin ve klomipramin) başarılı bir şekilde sağaltım edilmişlerdir (42).

Fleischhacker ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, şizofrenisi olan bir grup ergen hastada antipsikotik sağaltım, biyojenik aminler (serotonin, epinefrin, norepinefrin, 3 metoksi 4 hidroksi fenilglükol (MHPG)) ve şizofreni belirtileri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Belirtiler haftalık olarak BPRS, SANS Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ile değerlendirilmiştir ve aynı zamanda haftalık olarak biyojenik amin ve serum klozapin düzeyleri kanda ölçülmüştür. Bu ölçümler tipik antipsikotik sağaltımı boyunca 6 hafta süreyle ve klozapin sağaltımına geçildikten sonra yine 6 hafta boyunca yapılmıştır. Klozapinle sağaltım sırasında biyojenik amin düzeyleri, tipik antipsikotiklerle sağaltım sırasında elde edilen düzeylerden anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bulgular şizofreni patofizyolojisinde ve klozapinin terapötik etkinliğinde norepinefrin ve serotonin bağlantısı olduğunu göstermektedir. Daha yüksek serotonin düzeyleri, anlamlı

derecede daha az negatif belirtiler ile beraberken, daha yüksek MHPG düzeyleri daha az depresyon şiddeti ile bağlantılı bulunmuştur. Klozapin sağaltımına yanıt veren hastalarla, yanıt vermeyenlerin plazma norepinefrin düzeyleri karşılaştırıldığında; klozapin sağaltımı başlangıcı öncesi, klozapine yanıtın plazma norepinefrin düzeylerine dayanarak öngörülebileceği gösterilmiştir. Klozapine yanıt veren hastalarda, MHPG ve epinefrin plazma konsantrasyonlarının tipik antipsikotiklerle sağaltım sırasında ölçülen düzeylere göre daha fazla yükseldiği gösterilmiştir. Sonuçlar klozapin sağaltımı öncesi depresif belirtilerin, şizofreni hastalarında klozapine yanıtın bir öngörücüsü olabileceğini göstermiştir (43).

Atipik antipsikotik ilaçların özkıyımın azalmasına katkıda bulduklarına dair kanıtlar da bulunmaktadır. Klozapin majör depresyonu olan hastalarda etkili bir antidepresandır. Şizofreni hastalarında olduğu kadar, bipolar hastalarda da duygudurum dengeleyicidir. Bir çok kontrollü çalışmada majör depresyon sağaltımında klozapinin trisiklik antidepresanlar kadar etkili olabileceği gösterilmiştir. Tipik antipsikotiklerin tersine, klozapin tardif diskineziye eşlik eden umutsuzluğu olduğu kadar, özkıyım için risk faktörleri olan saldırganlığı ve madde kötüye kullanımını da azaltır. Klozapinle görülen psikopatolojideki belirgin düzelmeler ve tolerabilitedeki artış da şizofreni hastalarındaki özkıyım oranını düşmesine katkıda bulunur (44).

Klozapinin özkıyım oranını düşürdüğü ilk olarak 1995 yılında 88 hastayla yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Hastalar ileriye dönük olarak 6 ay-7 yıl arasında izlenmişlerdir. Klozapin sağaltımı sonucu belirgin olarak daha az özkıyım görülmüştür. Klozapin sağaltımının ilk iki yılında özkıyım girişimlerinde %85 oranında bir azalma görülmüştür. Girişimlerdeki azalmaya, depresif belirtilerdeki ve umutsuzluk duygularındaki azalma, psikopatolojide azalma ve bilişsel işlevlerde düzelmeye eşlik etmektedir. Özkıyım girişimlerdeki azalmanın klozapinin spesifik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür (44).

Yukarıdaki çalışmanın sonuçlarının genelleştirilebilmesi için, 1990-95 yılları arasındaki U.S. Clozaril National Registry verileri gözden geçirilmiştir. Bu programda 102 000 hasta yer almıştır ve bu hastalardan 21 000'i en az bir yıldır klozapinle sağaltım edilmektedir. Bu süre boyunca toplam 39 özkıyım girişimi bildirilmiştir.

Her sene %0,18 oranında özkıyım girişimi düşmektedir. Epidemiyolojik verilere bakıldığında bu oranın kabaca %20 oranında olması beklenmektedir. Buna göre klozapin kullanan hastalarda yaklaşık olarak %80 oranında özkıyım girişiminde azalma vardır. Dopamin ve norepinefrin düzeylerindeki azalmanın, depresyona ve potansiyel olarak özkıyım katkısında bulunduğu düşünülmektedir. Klozapin prefrontal kortekste dopamin ve norepinefrin salgılanmasını artırmaktadır. Mezolimbik sistemde görece daha az dopamin reseptör blokajına ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin down-regulasyonuna neden olarak, dopamin ve serotonin fonksiyonunu normale döndürmektedir. Klozapinin nörotransmitter ve reseptör düzeyinde ortaya çıkardığı bu düzenlemenin özkıyım oranındaki azalmanın biyolojik temelini oluşturabileceği düşünülmektedir (44,45).

Meltzer ve arkadaşları çok merkezli, uluslararası ve randomize bir çalışmada klozapin ve olanzapinle sağaltım alınan 980 şizofreni veya şizoafektif bozukluklu hastada özkıyım davranışı riskini karşılaştırmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %26,8'i özkıyım için yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Hastalar 2 yıl süreyle izlenmiştir. Çalışma sonucunda klozapinle sağaltım edilen hastalarda anlamlı olarak daha az oranda özkıyım davranışı (özkıyım girişimi, özkıyımı önlemek için hospitalizasyon, özkıyımı önlemek için görüşme, anksiyolitik veya antidepresan ek sağaltım) saptanmıştır. Çalışma boyunca klozapin kullanan 5 hasta ve olanzapin kullanan 3 hasta özkıyım sonucu ölmüştür (46).

Risperidon

Marder ve arkadaşları 2 çift-kör plasebo ve haloperidol kontrollü çalışmanın analizini yapmışlardır. 513 şizofreni hastasının katıldığı bu çalışmalarda risperidonun sabit dozları (2, 6, 10 ve 12 mg/gün) plasebo veya 20 mg/gün haloperidol ile karşılaştırılmıştır. 8 hafta sonunda PANSS'ın beş boyutlu faktör analizleri yapıldığında, anksiyete ve depresyon belirtilerinde plasebo ve haloperidol ile hafif düzeyde azalma olurken, tersine risperidon ile hem 2 mg/gün hem de 6-16 mg/gün dozlarında dikkate değer düzelmeye oluşmuştur. PANSS'da depresyon faktörünün içerdiği 4 maddenin 3'ünde (depresyon, anksiyete ve gerginlik) 6-16 mg/gün risperidonla haloperidolden anlamlı oranda daha fazla düzelmeye görülmüştür (47).

Klozapin ve risperidonun karşılaştırıldığı 29 hastanın alındığı ve randomize, çift kör başka bir çalışmada ise, 6 haftalık sağaltım sonucunda iki ilaç arasında depresyon puanlarındaki düzelme açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (48).

On haftalık açık bir risperidon çalışmasına alınan ve başlangıç sağaltımına iyi yanıt veren 13 hastadan 6'sında ajitasyon ve depresyonu içeren tolere edilemeyen duygulanım, ağlama ve uykusuzluk ortaya çıkmıştır. Bu belirtilerin ortaya çıktığı hastaların başlangıçtaki BPRS ve SANS puanları diğer hastalardan farklı değildir, fakat BPRS anksiyete alt ölçeğinde anlamlı derecede daha yüksek puanlar mevcuttur. Bu çalışma sonucunda risperidonun şizofreni hastalarında depresif duygulanımı artırabileceği ve özellikle anksiyetesi olan hastaların bu artışı kontrol etmede zorluk yaşayabileceği ileri sürülmüştür (49).

Peuskens ve arkadaşları 1254 kronik şizofreni hastasının dahil edildiği, risperidon ve haloperidolün karşılaştırdığı 6 çift kör çalışmayı analiz etmişler ve risperidonla PANSS'in anksiyete ve depresyon kümesi belirti puanlarının (bedensel uğraş, anksiyete, suçluluk duyguları ve depresyon maddeleri) haloperidole göre anlamlı olarak daha fazla azaldığını göstermişlerdir. Risperidonla belirtilerin şiddetindeki azalmanın daha hızlı olduğu da bulunmuştur (50).

Olanzapin

Tollefson ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, olanzapin (5-20 mg/gün) ve haloperidolu (5-20 mg/gün) 1996 şizofrenik hastada karşılaştırmıştır. Hastalar 6 haftalık akut sağaltım ve 46 haftalık idame sağaltım sonunda karşılaştırılmıştır. Altı haftalık sağaltım sonucunda her iki ilaçla da depresif belirtilerde Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (MADDÖ) düzelme elde edilmişse de olanzapinle elde edilen düzelmelerin, haloperidolle gözlenen düzelmeye oranla anlamlı derecede daha üstün olduğu bulunmuştur. Daha da önemlisi, olanzapin kullanan grupta yanıt oranı da (en az 3 haftalık sağaltım sonrası MADDÖ'de %50 veya daha fazla düzelme) anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Analiz sonuçları pozitif, negatif ve/veya ekstrapiramidal belirtilerdeki düzelmelerin, duygudurum belirtilerindeki düzelmeye bağlantılı olduğunu göstermektedir (indirekt etki). Bununla bera-

ber olanzapin sağaltımının duygudurum belirtileri üzerindeki etkisinin çoğunun primer direkt etki (%57) olduğu ve haloperidol sağaltımı ile görülen etkiden anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (15).

Tollefson ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 335 şizofreni hastası çalışmaya dahil edilmiş ve hastalara randomize olarak olanzapin (5-10-15 mg/gün dozlarda), haloperidol (10-20 mg/gün dozlarda) ve plasebo verilmiştir. Depresif belirtiler BPRS'nin anksiyete ve depresyon kümesi maddeleri ile değerlendirilmiştir ve çalışma sonucunda olanzapin, 2 dozda (10 ve 15 mg/gün) duygudurum belirtilerini düzeltmede plaseboya üstün bulunmuştur. Haloperidol ile aynı sonuç alınamamıştır (51).

Tollefson ve arkadaşlarının yaptığı, olanzapin ve risperidon sağaltımının karşılaştırıldığı 28 haftalık ileriye dönük, çift kör ve randomize çalışmada PANSS'in depresyon kümesi belirtilerindeki değişiklikler ve ardışık depreşme riski değerlendirilmiştir. Olanzapin sağaltımı sonucu PANSS depresyon kümesi puanlarında anlamlı derecede daha yüksek düzelme gösterilmiştir. Sağaltımın başlangıcındaki depresif belirtilerin şiddeti depreşme riskinin anlamlı bir öngörücüsü olmadığı halde, PANSS depresyon kümesi puanlarında akut dönemdeki (8 sağaltım haftası) düzelmelerin derecesi, ardışık psikotik depreşme olasılığıyla bağlantılı olarak bulunmuştur. Risperidonla sağaltıma alınan ve duygudurum belirtilerinde akut dönem sağaltımı boyunca daha fazla düzelme gösteren hastaların, yine risperidonla sağaltıma alınan fakat duygudurum belirtilerinde düzelme göstermeyen hastalara göre 3.58 kat ve olanzapinle sağaltıma alınan, aynı derecede duygudurum belirtilerinde düzelme gösteren hastalara göre 8.55 kat daha fazla depreşme olasılığına sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; 8 haftalık akut dönem sağaltım sonuçlarına bakarak, depresyon kümesi belirtilerini düzeltmede olanzapinin daha etkili olduğu bulunmuştur. Olanzapinle sağaltılan hastalarda akut dönem sağaltımda duygudurum belirtilerindeki düzelmelerin daha düşük depreşme riski oranıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Risperidonla sağaltıma alınan hastalarda ise tersi görülmüştür. Hastalarda sağaltıma akut dönemde yanıt alındıktan sonra, ardışık olarak 4 hafta veya daha kısa bir prodromal dönem süresince depresif belirtilerde artış görülmesinin daha yüksek ardışık depreşme riskiyle beraber olduğu da gözlenmiştir. Bu risk risperidon

verilen hastalarda daha belirgindir. Olanzapinle sağaltım alınan hastalar arasında, 20 haftalık idame sağaltımı boyunca depresyon kümesi belirtilerinde düzelmenin devam etmesinin de daha düşük depreşme riskiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde risperidonla depresyon kümesi belirtilerinde akut dönem sağaltım sırasında düzelme gösteren hastalarda, bu düzelme daha kısa süre devam etmiştir ve anlamlı derecede daha yüksek depreşme riskiyle bağlantılı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre şizofreninin idame sağaltımı boyunca da depresif belirtilere dikkat edilmesi ve bu belirtileri hafifletmek ve/veya korumak için daha büyük çaba gösterilmesi gerektiği bildirilmiştir (52).

Lindenmayer ve arkadaşları sağaltıma dirençli şizofreni hastalarında atipik antipsikotiklerin sendrom profili üzerindeki etkilerini karşılaştırmıştır. Çalışma için sağaltıma dirençli, hastanede yatan şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanılı 157 hasta randomize olarak klozapin, olanzapin, risperidon veya haloperidol sağaltımına alınmıştır. Çalışma deseni çift kör ve süresi 14 haftaydı. Çalışma başlangıcı ve sonunda PANSS'dan köken alan beş belirti kompleksi değerlendirilmiştir. Anksiyete/depresyon belirti kompleksinde her üç atipik antipsikotikle anlamlı düzelme gösterilmiş ve haloperidole üstün bulunmuştur (53).

Ketiapin

Khouzam şizofreni ve depresif duygudurumu olan 2 hastada psikotik ve depresif belirtilerin ketiapin sağaltımı ile tamamen düzeldiğini bildirmiştir (54).

Emsley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 269 şizofreni hastasına randomize olarak ketiapin (600 mg/gün) ve haloperidol (20 mg/gün) vermişlerdir. Sekiz haftalık sağaltım sonucunda ketiapinin depresif belirti puanlarında haloperidole göre anlamlı olarak daha fazla azalma sağladığı gösterilmiştir. Ketiapinin depresif belirtiler üzerindeki bu etkisinin direkt bir etki olduğu yapılan analizlerle gösterilmiştir (55).

Ziprasidon

Ziprasidonla yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü tek çalışmada akut alevlenme döneminde olan şizofreni ve şizoaffektif bozukluklu hastalar çalışmaya alınmış ve 106 hastaya 80 mg/gün, 104 hastaya 160 mg/gün ziprasidon ve 92 hastaya ise plasebo 6 hafta süreyle verilmiştir. Ziprasidonun 160 mg/gün dozda klinik olarak anlamlı depresyonu olan hastalarda (MDRS \geq 14) depresif belirtilerde plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla düzelme sağlamıştır (56).

Atipik antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda, bu ilaçların şizofreni hastalarında depresif belirtiler üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Sadece klozapinle 2 olgu bildiriminde ve risperidonla 13 hastayla yapılan bir çalışmada 6 hastada depresif belirtiler geliştiği bildirilmiştir (42, 49). Bu bulgular daha sonra yapılan çalışmalarda desteklenmemiştir. Bu yüzden genelleştirilebilmesi mümkün değildir.

Özellikle klozapinin özkıym riski ve oranını azalttığını gösteren büyük örneklemli ve uzun izlem süreli çalışmalar dikkat çekmektedir. 2003 yılında Meltzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özkıym davranışı ve oranını azaltmada klozapin olanzapine üstün bulunmuştur.

Şizofrenide depresif belirtiler üzerine etkinlikte atipik antipsikotikler arasında farklılık bulunmamıştır. Sadece 1999 yılında Tollefson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olanzapinle risperidona göre depresif belirtilerde anlamlı olarak daha fazla düzelme gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada metodolojik olarak güçlü bir çalışma olmasına rağmen, ilaç firması destekli bir çalışma olmasıyla dikkati çekmektedir.

SONUÇ

Şizofrenide depresif belirtilerin varlığı ve daha önemlisi, bu belirtilerin hastalığın gidişine yaptıkları açık ve kalıcı katkılar giderek artan kanıtlarla desteklenmektedir. Bundan dolayı depresif belirtiler şizofrenide akut ve idame sağaltımı boyunca terapötik bir hedef olarak görülmelidir (57).

Kaynaklar:

1. McGlashan TH, Fenton WS. Classical subtypes for schizophrenia: literature review for DSM-IV. *Schizophrenia Bull* 1992;18:228
2. Davidson L. Schizophrenia: diagnosis and phenomenology. *Current Op Psychiatry* 1995;8:21-24
3. Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Sch Bull* 1991;17:75-98
4. Van der Does AVJ. A dimensional and categorical approach to the symptomatology of recent onset schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:744-749
5. Mc Glashan TH. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:231-239
6. Liddle PF. Depression and the experience of psychological deficits in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:243-247
7. Knights A. Revealed depression and drug treatment for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:801-806
8. Johnson DAW. The side effects of fluphenazine decanoate. *Br J Psychiatry* 1973;123:519-522
9. Peuskens J. Proper psychosocial rehabilitation for stabilised patients with schizophrenia: the role of new therapies. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; Suppl 2:S7-S12
10. Koreen AR. Depression in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1643-1648
11. Tollefson GD, Andersen SW. Should we consider mood disturbance in schizophrenia as an important determinant of quality of life ? *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 5):S23-S29
12. Bechdolf A, Klosterkötter J, Hambrecht M, Knost B, Kuntermann C, Schiller S, Pukrop S. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:228-235
13. Reine G, Lancon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:297-303
14. Sim K, Mahendran R, Siris SG, Heckers S, Chong SA. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Res* 2004;129:141-147
15. Tollefson GD. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:250-258
16. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF. Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:29
17. Prusoff BA, Williams DH, Weissmann MM. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:569-575
18. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB. Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:533-539
19. Siris SG, Sellow AP, Frechen K. Antidepressants in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenia: drug interactions and other considerations. *Clin Chem* 1988;34:837-840
20. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC. Adjunctive imipramine maintenance in post-psychotic depression/negative symptoms. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:91-94
21. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE. Adjunctive imipramine for dysphoric schizophrenic patients with past histories of cannabis abuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:539-547
22. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:109-115
23. Siris SG, Pollack S, Bermanzohn PC. Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;44:187-192
24. Plasky. Antidepressant usage in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17:649-657
25. Goff DC, Brotman AW, Waites M. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990;147:492-494
26. Caroli F, Baldocci-Epinette C, Ribeyre P. Antidepressant treatment of schizophrenic patients. *Encephale* 1993;19:393-396
27. Spina E, Domenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, DiRosa AE, Caputi AP. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:281-285
28. Taiminen TJ, Syvalahti E, Saarijärvi S, Niemi H, Lehto H, Ahola V, Salokangas RK. Citalopram as an adjunct in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:31-35
29. Kasckow JW, Mohamed S, Thallosinos A. Citalopram augmentation of antipsychotic treatment in older schizophrenic patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1163-1167
30. Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A, Beauclair L. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as the treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:20-25
31. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17:107-112
32. Kirli S, Caliřkan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33:103-111
33. Mazeh D, Melamed Y, Elizur A. Venlafaxine in the treatment of resistant postpsychotic depressive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:284-285

34. Mazeh D, Shabal B, Saraf R, Melamed Y. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology* 2004;24:633-655
35. Nakanishi S, Kunugi H, Takahashi T. Efficacy of milnacipran for depressive symptoms in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58:226-227
36. van Kammen DP, Alexander PE, Bunney WE Jr. Lithium treatment in post-psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1980;136:479-485
37. Lerner Y, Mintzer Y, Schestatzky M. Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1988;153:359-362
38. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Ohtsubo Y, Yamamoto S, Zamami M, Okada M. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:220-224
39. Boyer P, Lecrubier Y, Rein W. Methodological constraints in evaluating anti-deficit effects. *Encephale* 1996;22:25-27
40. Llorca PM, Lancon C, Reine G. Psychoses, mood, suicidal tendencies and clozapine. *Encephale* 1997;23:431-436
41. Abraham G, Nair C, Tracy JI, Simpson GM, Josiassen RC. The effects of clozapine on symptom clusters in treatment-refractory patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:49-53
42. Altamura AC, Bignotti S, Tura G, Curreli R, Pioli R. Depressive symptomatology during clozapine treatment: two case reports. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:239-240
43. Fleischhacker C. Depressive symptoms and biogenic amines as predictors of treatment response in schizophrenic illnesses in childhood and adolescence. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 1998 Dec;26:235-243
44. 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
45. Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSept Study. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (suppl12):47-50
46. 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;60:82-91
47. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58:538-546
48. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, 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;156:294-298
49. Asleigh EA. A syndrome of increased affect in response to risperidone among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1998;49:526-528
50. Peuskens J, Van Baelen B, Smedt C, Lemmens P. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:343-349
51. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, Tran PV. A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43:803-810
52. Tollefson GD. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999;46:365-373
53. Lindenmayer JP, Czabor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M. *J Clin Psychiatry* 2004;65:551-556
54. Khouzam HR. Treatment of depressive mood in schizophrenia with the atypical antipsychotic quetiapine. *Depress Anxiety* 2000;11:80-82
55. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17:210-215
56. Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:491-505
57. Tollefson GD, Sanger TM. Anxious-depressive symptoms in schizophrenia: a new treatment target for pharmacotherapy? *Schizophr Res* 1999;35 (Suppl):S13-S21