



3. ULUSAL PSİKOFARMAKOLOJİ KONGRESİ (3.UPFK)

"Psikiyatride Frontal Lob
işlevleri ve Ötesi Sempozyumu"

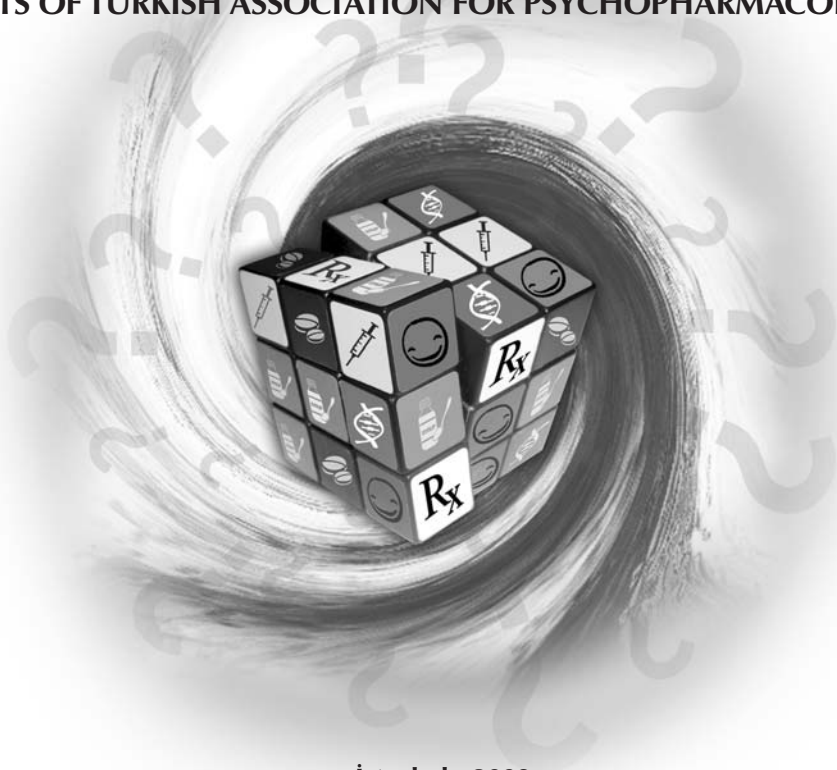
12 - 15 Mart 2009

3rd NATIONAL CONGRESS OF TURKISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY AND SYMPOSIUM

"Frontal Lobe Functions and
Beyond in Psychiatry "

March 12 - 15, 2009

PSİKOFARMAKOLOJİ DERNEĞİ ARAŞTIRMA TEŞVİK ÖDÜL BAŞVURU METİNLERİ /
APPLICANTS OF TURKISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY AWARDS



İstanbul - 2009



Bipolar Bozukluk Manik Epizotta BDNF Düzeyleri ve Tedavi ile Değişimi

Erol Göka¹, Sema Göka², Çiğdem Aydemir³, Sabahat Aksaray⁴,
Esra Süer Yalçın⁵, CebraİL Kısa⁶

¹Doç.Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Psikiyatri Kliniği, ²Uzm. Dr. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği
³Doç.Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Psikiyatri Kliniği, ⁴Doç. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği
⁵Uzm. Dr. Ankara Ulus Devlet Hastanesi, ⁶Uzm Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Psikiyatri Kliniği

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Erol Göka, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Psikiyatri Kliniği D blok. Sıhhiye, Ankara-Türkiye
Telefon / Phone: +90-532-477-4369
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: erolgoka@hotmail.com

Özet:

Bipolar bozukluk manik epizotta serum BDNF düzeyleri ve tedavi ile değişimi

Amaç: Biz çalışmamızda BDNF'nin, bipolar bozukluk manik epizottaki hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum düzeylerini araştırdık.

Yöntem: Çalışma grubu bipolar bozukluk manik epizot tanısı almış 29 hastadan (14 kadın, 15 erkek), kontrol grubu ise eğitim ve yaş açısından benzer 29 sağlıklı denekten (14 kadın, 15 erkek) oluşturuldu. Kan örnekleri, tedavi öncesinde ve tedavinin 30. gününde hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alındı. Hastalar çalışmaya alınırken, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerini, sosyodemografik bilgilerini sorgulayan bir form ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği uygulandı. Venöz kan örnekleri alındıktan sonra santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Elde edilen serumlar 2-6 ay -70 C'de bekletildi. BDNF düzeylerinin saptanmasında sandwich enzim immunoassey prensibine dayalı mikroeliza yöntemi kullanıldı. Çalışmada Quantikine Human BDNF kiti kullanıldı. Test kit prensibine uygun olarak çalışıldı. Grup sayıları düşük ve dağılımlarının normal olmaması nedeni ile nonparametrik testler (sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U ve Wilcoxon Signed Ranks Test, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Fisher'in kesinlik testi) kullanıldı. Bu araştırmada BDNF düzeylerindeki tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimlere kullanılan ilaçların yaşın ve eğitimin etkisini, multinominal lojistik regresyon analizi ile araştırdık.

Bulgular: Bipolar bozukluk manik epizot tanısı alan hastaların yaş ortalaması 32.62 ± 8.32 (18-45) ortalama eğitim süreleri; 8.79 ± 4.08 (0-18) yıl olarak saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 33.83 ± 6.65 (17-45) ve ortalama eğitim süreleri 8.31 ± 4.22 (0-17) yıl olarak bulundu. Yaş (p=0.483) ve eğitim süresi (p=0.550) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 9.68±8.92 yıl ve yatıştan önceki son manik epizodun süresi de 36.68±29.36 gün olarak saptandı. Yalnızca 2 hastanın ilk epizodu idi. Çalışma grubundaki hiçbir hasta, başvurudan önceki iki ay boyunca duygudurum düzenleyici veya antipsikotik kullanmamıştı. İlk değerlendirme sonrasında 10 hastaya lityum 17 hastaya Na-valproat başlandı. 2 hastaya duygudurum düzenleyici verilmedi Duygudurum düzenleyicilerin yanında 14 hastaya tipik ve 12 hastaya atipik antipsikotik verildi.

Hasta grubunda bazal BDNF 14.35±5.85 pg/ml ve sağlıklı kontrollerde 40.17±9.74 pg/ml olarak ölçüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 30 günlük tedavi sonrasında YMRS skorlarında 35.86±9.36 dan 5.18±8.07 ya istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (p<0.001). Aynı sürede ortalama BDNF düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde (p<0.001), 14.35±5.85 pg/ml'den 20.48±7.33 pg/ml'ye yükseldi. Uygulanan tedavilerin ve diğer değişkenlerin BDNF değişimine etkisi araştırıldığında antipsikotiklerin türünün (p=0.111), duygudurum düzenleyicilerin türünün (p=0.514) aile öyküsünün varlığının (p=0.512) manik belirtilerin şiddetinin (p=0.705), manik epizodların sıklığının (p=0.460) ve hastalık süresinin (p=0.776) BDNF düzeylerini etkilemediği saptandı.

Sonuçlar: Manik hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük BDNF düzeyleri, bu nörotrofik faktörün manideki önemine işaret etmektedir. Ancak duygudurum düzenleyici ve antipsikotik tedavilerin manide BDNF düzeyine etkisini ölçmek için daha büyük sayıda ve değişik bipolar bozukluk dönemlerini yansıtan gruplar (mani, depresyon ve ötimik) ile daha uzun izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: BDNF, mani, bipolar bozukluk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S8-S13

Abstract:

BDNF levels and change with treatment in patients with bipolar disorder manic episode.

Objective: We have investigated BDNF levels in pre- and post-treatment serum in patients with bipolar disorder manic episode.

Methods: The patient group was formed by 29 patients (14 females, 15 males), with diagnosis of bipolar disorder manic episode and the control group was formed by 29 healthy subjects (14 females, 15 males) who were similar to the patient group, in terms of age and educational level. Blood samples were collected from the healthy controls and patients before, and at the 30th day of treatment. Patients included in the study were evaluated for their autobiography, family history, and sociodemographics, and were applied the Young Mania Rating Scale (YMRS). After collecting venous blood samples, serums were separated by centrifugation. Removed serums were incubated at -70 oC for 2-6 months. Based on the sandwich enzyme immunoassay principle, the microElisa system was applied for the detection of BDNF levels.

In the study, Quantikine Human BDNF Kit was used. The test was performed properly according to the kit instructions. Due to small sample size and non-normal distribution, nonparametric tests (Mann-Whitney U and Wilcoxon Signed Ranks Test) for continuous variables, Fisher's exact test for categorical variables) were used. The effects of medications, age and educational status on pre- and posttreatment changes in BDNF levels were examined by Kruskal Wallis Test and multiple regression analysis.

Results: Mean age of bipolar patients was 32.62 ± 8.32 (18-45) years and their mean length of education was 8.79 ± 4.08 (0-18) grades. Mean age of control subjects was 33.83 ± 6.65 (17-45) years and mean length of education was 8.31 ± 4.22 (0-17) grades. No significant difference was found between the two groups in terms of age distribution (p=0.483) and educational status (p=0.550). The patients were ill for 9.68±8.92 years and, the mean duration of last manic episode prior to admission was 36.68±29.36 days. Two patients had their first episode. Previously used medications included valproate in 11 patients, lithium in 2, carbamazepine in 1 patient and atypical antipsychotics in 5 patients. None of the patients used a psychotropic medication in the last two months prior to the study. Lithium was administered to 10 patients and valproate to 17. Two patients did not receive mood stabilizers. Additionally, a typical antipsychotic was administered to 14 patients, and atypical antipsychotic to 12 patients.

At baseline, mean BDNF levels were 14.35±5.85 pg/ml in patients and 40.17±9.74 pg/ml in controls. The difference was statistically significant. A statistically significant reduction of mean YMRS score was noticed from baseline 35.86±9.36 to 5.18±8.07, after the 30th day of treatment (p<0.001). Mean BDNF levels were increased from baseline 14.35±5.85 pg/ml to 20.48±7.33 pg/ml after the 30th day, which was also statistically significant (p<0.001). When the effects of each treatment to the change in YMRS and BDNF level were examined neither type of the antipsychotic (p=0.111), type of mood stabilizer (p=0.514), the presence of family history (p=0.512) (kruskal wallis test) nor the severity of manic symptoms (p=0.705), frequency of manic episodes (p=0.460) and the length of the disease (p=0.776) were found to be effecting the BDNF levels.

Conclusions: Lower BDNF levels in manic patients compared to healthy controls suggest the significance of this neurotrophic factor in mania. However, long-term follow-up studies with large sample sizes and investigating different periods of bipolar disorder (mania, depression and euthymic) are needed in order to evaluate the effects of mood stabilizer and antipsychotic treatments on BDNF levels in mania.

Key words: Bipolar Disorder; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); Mania

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S8-S13

GİRİŞ

Nöroplastisite, çeşitli çevresel uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların

yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir (1). Bu değişikliklerin stres altında olumsuz yönde olmaları halinde, başta depresyon olmak üzere çeşitli ruhsal rahatsızlıklara neden olabilecekleri ama olumlu yönde olurlar-

sa öğrenme gibi önemli merkezi sinir sistemi işlevlerinin gelişebilmesinde ve hastalıkların iyileşebilmesinde önemli bir roller üstlenecekleri ileri sürülmektedir.

Nöroplastisite ile ilgili olarak ileri sürülen kavramlar arasında nörotrofik faktörler ilk sırada gelir. Nörotrofik faktörler, nöronların hayatta kalmalarında, yaşamlarını sürdürebilmelerinde ve işlevlerini yerine getirebilmelerinde oldukça önemli rollere sahiptir. Nörotrofik faktörlerin en çok bilineni ve en eskisi sinir büyüme faktörüdür (nerve growth factor, NGF) (2). Daha sonra beyin kökenli nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor; BDNF) ve diğerleri bulunmuştur ve süreç devam etmektedir. Bugüne kadar yaklaşık 20 adet nörotrofik faktör bulunmuş, her birinin merkezi sinir sistemi işlevlerinde üstlendikleri roller, ayrıntılı biçimde incelenmiştir (3,4).

Bazı nörotrofik faktörlerle birlikte BDNF'nin dopaminerjik, kolinerjik, serotonerjik nöron işlevleri üzerinde etkileri olduğunun gözlenmesi, nörotrofik faktörlerle duygudurum bozuklukları arasında bir bağlantı olabileceği fikrini doğurmuş ve bu yönde araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Bu araştırmalar, depresyondaki hastalarda BDNF düzeylerinin düşük olduğu (5,6,7) ve tedavi ile bu düzeyin yükseldiği örneğinde olduğu gibi önemli sonuçlar ortaya çıkarmışlardır (5,6,7). Dört hafta süreyle lityum verilen ratların beyinlerinde, hipokampus, temporal ve frontal kortekslerde BDNF ekspresyonunun arttığı gösterilmesi (8); hem lityum hem BDNF infüzyonunun ratların kortikal nöronlarını glutamat eksitotoksitesinden koruduğunun ortaya konması ve BDNF'yi nötralize edici antikor ile birlikte Trk tirozin kinaz inhibitörü olan K252a verildiği zaman lityumun nöroprotektif etkilerinin baskılandığının bulunması (9) da oldukça ilgi çekici araştırma sonuçlarıdır.

Uzun süreli lityum tedavisinin, rat serebellar hücrelerinde NMDA aracılı sitotoksiteyi önlediği gösterilmiştir (10). Başka bir çalışmada lityumun pro-apoptotik gen p53'ün ekspresyonunu baskıladığı ortaya konmuştur (11). Valproik asidin de nöroprotektif endoplazmik retikulum proteinlerinin ve anti-apoptotik protein bcl-2'nin ekspresyonunu up-regüle ettiği bilinmektedir (12).

Bu çalışmalar depresyonun yanı sıra duygudurum bozuklukları yelpazesinin diğer ucunda bulunan maninin de nöroplastisite ve nörotrofik faktörlerle ilişkisini akla getirmektedir. Bu düşüncüyü destekleyen ilk bulgular, genetik çalışmalardan gelmiştir. Yapılan genetik çalışmalar BDNF'nin genetik polimorfizmi ile bipolar duygudurum

bozukluğu arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (13,14). Genetik çalışmaların sonuçları sonradan yapılan klinik çalışmalarla önemli bir destek sağlamıştır.

Cunha ve arkadaşları, bipolar bozukluk manik epizoda ve bipolar bozukluk depresif epizotta serum BDNF düzeylerini, ötimik ve sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada serum BDNF düzeyleri manik ve depresif semptomların ciddiyeti ile ters orantılı bulunmuştur (15). Monteleone ve arkadaşları, unipolar depresyon, bipolar bozukluk I ve bipolar bozukluk II tanısı olan hastalarla yaptıkları çalışmada bu hastaların ötimik dönemde bile serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu göstermişlerdir (16).

Kapczinski, BDNF ve bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmaları değerlendiren makalesinde, serum BDNF düzeylerinin depresif ve manik dönemde azalırken ötimik dönemde normale döndüğünü, bipolar bozukluk patofizyolojinde BDNF'nin ön plana çıktığını söylemektedir. Ona göre; bipolar bozukluğun uzunlamasına seyrini olumsuz etkileyen faktörler olan stres, travma durumlarında serum BDNF düzeyleri azalması, psikososyal strese uyumda ve bipolar bozukluğun rekürren epizodlarının ortaya çıkışında BDNF'nin önemli rol oynadığını göstermektedir (17).

Bu araştırmaların ışığında, "bipolar bozukluk manik epizot" tanısı alan hastalarda tedavinin başlangıcında ve semptomların düzelmesinin ardından serum BDNF düzeylerinin ne durumda olduğunu saptamak istedik. Eğer serum BDNF düzeyleri, henüz tedaviye başlanmamış semptomatik hastalarda ile kontrol grubuna göre daha düşük bulunursa ve bu söz konusu düşüklük, tedavi ile semptomların düzelmesinin ardından ortadan kalkarsa, BDNF'nin bipolar bozukluk manik epizotta rol almış olduğu ortaya konmuş olacaktır.

YÖNTEM

Denekler: Araştırmaya, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Psikiyatri kliniğine 01.04.2005-01.10.2005 tarihleri arasında, ardışık olarak manik semptomlarla başvuran hastalar alınmıştır. DSM-IV tanı kriterlerine göre yapılandırılmış klinik görüşme (SCID)(18) ile "Bipolar-I Bozukluk: Son epizot manik" veya "Bipolar-I Bozukluk: ilk epizot manik" tanısı alan hastalar çalışmaya kabul edilmişlerdir.

Çalışmaya alınma kriterleri: 18 - 45 yaş arasında

DSM-IV tanı kriterlerine göre yapılandırılmış klinik görüşme (SCID)(18) ile “Bipolar-I Bozukluk: Son epizod manik” veya “Bipolar-I Bozukluk: ilk epizod manik” tanısı almış olma.

Çalışmadan dışlama kriterleri: DSM IV’e göre ikinci eksen I veya eksen II tanısı olma. Son iki ay içinde antidepressan ve oral kontraseptif ve antipsikotik kullanmış olma. BDNF ölçümlerini etkileyebilecek fiziksel hastalık (endokrin, kardiyovasküler, hematolojik, hepatik, renal, nörolojik, kollajen doku veya alerji), veya ilgili ilaç kullanımını. Kişinin emzirme döneminde olması. Rutin laboratuvar tetkiklerinin (hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, sedimantasyon hızı) bozuk olması.

Kontrol grubu için aynı şartlara ek olarak, geçmişte veya şu anda bilinen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olanlar çalışmaya kabul edilmemişlerdir. Bu şartları karşılayan yaş ve eğitim açısından benzer 29 hasta ve 29 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi.

Kullanılan gereçler: Hastalar çalışmaya alınırken, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerini, sosyodemografik bilgilerini sorgulayan bir form ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği uygulandı.

Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ): Tedavi yanıtını değerlendirmek ve yinelenmeyi (relaps) ortaya çıkarmak için kullanılabilen, maninin ciddiyetini net bir şekilde ve tam olarak değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir semptom listesidir (19). Ölçümler, klinik gözlemi de içerir. Bu yüzden klinisyen tarafından uygulanmalıdır. Geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (20).

İşlem: Bipolar-I bozukluk manik epizottaki hastalardan tedaviye başlamadan önce BDNF düzeyleri için kan örneği alındı. Her iki grubun da BDNF düzeyi değerlendirmeleri için venöz kan örneği sabah 8.30- 11.00 saatleri arasında alındı. Tedavinin 30. gününde yeniden Young mani değerlendirme ölçeği uygulandı ve BDNF düzeyleri için aynı saatlerde venöz kan örneği alındı. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik komitesi çalışmayı onayladı. Hastalara aydınlatılmış onam imzalatıldı.

BDNF düzeylerinin ölçümü: Venöz kan örnekleri alındıktan sonra santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Elde edilen serumlar 2-6 ay -70°C’de bekletildi BDNF düzeylerinin saptanmasında sandwich enzim immunoassey prensibine dayalı mikroeliza yöntemi kullanıldı. Çalışmada Quantikine Human BDNF kiti kullanıldı. Test kit prensibine uygun olarak çalışıldı.

İstatistik: Grup sayıları düşük ve dağılımlarının normal olmaması nedeni ile nonparametrik testler (sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U ve Wilcoxon Signed Ranks Test, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Fisher’in kesinlik testi) kullanıldı. Bu çalışmada BDNF düzeylerindeki tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimlere kullanılan ilaçların yaşın ve eğitimin etkisini, multinominal lojistik regresyon analizi ile araştırdık. Bu işlemler SPSS 11.5 paket programında yapıldı.

BULGULAR

Bipolar hastaların yaş ortalaması 32.62±8.32 (18-45) ortalama eğitim süreleri; 8.79±4.08 (0-18) yıl olarak saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 33.83±6.65 (17-45) ve ortalama eğitim süreleri 8.31±4.22 (0-17) yıl olarak bulundu. Yaş (p=0.483, Mann-Whitney U Test) ve eğitim süresi (p=0.550, Mann-Whitney U Test). açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 9.68±8.92 yıl ve yatıştan önceki son manik epizodun süresi de 36.68±29.36 gün olarak saptandı. Yalnızca 2 hastanın ilk epizodu idi. Çalışma grubundaki hiçbir hasta, başvurudan önceki iki ay boyunca duygudurum düzenleyici veya antipsikotik kullanmamıştı. İlk değerlendirme sonrasında 10 hastaya lityum 17 hastaya Na-valproat başlandı. 2 hastaya duygudurum düzenleyici verilmedi. Duygudurum düzenleyicilerin yanında 14 hastaya tipik ve 12 hastaya atipik antipsikotik verildi.

Hasta grubunda bazal BDNF 14.35±5.85 pg/ml ve sağlıklı kontrollerde 40.17±9.74 pg/ml olarak ölçüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 1). 30 günlük tedavi sonrasında YMRS skorlarında 35.86±9.36 dan 5.18±8.07 ya istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (p≤0.001). Aynı sürede ortalama BDNF düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde (p≤0.001) 14.35±5.85 pg/ml’den 20.48±7.33 pg/ml’ye yükseldi (Tablo 2).

Uygulanan tedavilerin ve diğer değişkenlerin BDNF değişimine etkisi araştırıldığında antipsikotiklerin türünün

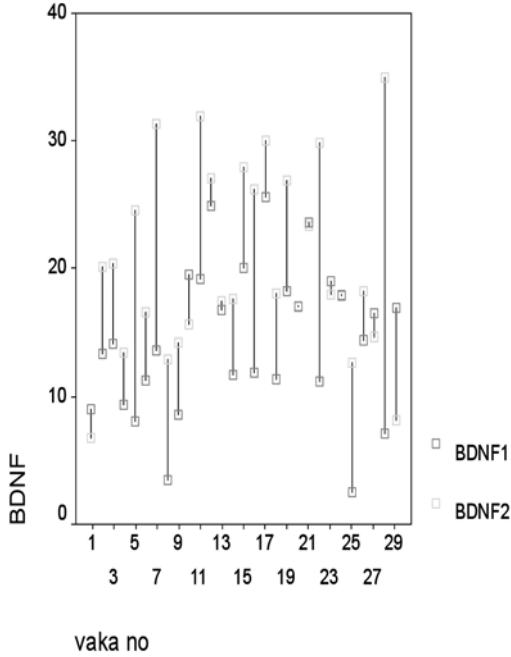
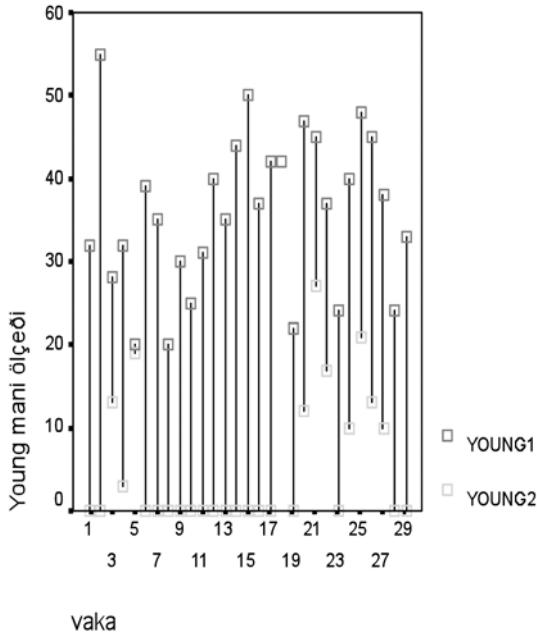
Table 1: Hasta ve kontrol grubundaki BDNF karşılaştırmaları

	BDNF 1-2	BDNF 1-Kontrol	BDNF 2-Kontrol
P* DEĞERİ	p≤0.001	p≤0.001	p≤0.001

*Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 2: Hasta grubunda YMDÖ ve BDNF düzeylerindeki değişimler

	İLK TEST	SON TEST	P* DEĞERİ
YMDÖ	35.86±9.36 med:37.00	5.18±8.07 med:0.00	p≤0.001
BDNF	14.35±5.85	20.48±7.33	p≤0.001

**Şekil 1: Tedavi ile BDNF değişimleri****Şekil 2: Tedavi ile Young mani ölçeğindeki değişimleri**

(p=0.111), duygudurum düzenleyicilerin türünün (p=0.514) aile öyküsünün varlığının (p=0.512) manik belirtilerin şiddetinin (p=0.705), manik epizodların sıklığının (p=0.460) ve hastalık süresinin (p=0.776) BDNF düzeylerini etkilemediği saptandı.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmayı yaparken amaçlarımız, bipolar bozukluk manik epizoddaki hastalarda,

- 1- BDNF düzeyini normal kontrollerle karşılaştırmak,
- 2- Kronik duygudurum düzenleyici ve antipsikotik tedavisinin BDNF düzeylerine etkisini gözlemlemek idi.

Bipolar bozukluk manik epizot tanısı alan 29 hastanın başlangıçtaki BDNF düzeyleri 14.35±5.85 olarak bulundu. Bu sonuç, normal kontrol deneklerin 40.17±9.74 düzeyleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Kapczinski ve arkadaşlarının da akut manik epizotta BDNF düzeylerini düşük bulmuş olmaları bizim çalışmamızla uyumludur. Kapczinski ve arkadaşları bir adım daha atarak, akut manide BDNF düzeylerindeki düşmenin nedenini de araştırmış, bunun oksidatif stresteki artmayla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (21). Cunha ve arkadaşları ise, bipolar bozukluğun hem manik hem depresif epizodunda serum BDNF düzeylerini, ötimik ve sağlıklı kontrollere göre düşük olarak saptamışlar; üstelik serum BDNF düzeylerinin manik ve depresif semptomların ciddiyeti ile ters orantılı olduklarını göstermişlerdir (15). Bipolar depresyonda BDNF düzeylerinin düşüklüğü, daha önceki çalışmalardan bilinirken (5,6,7), bizim çalışmamız ve andığımız bu çalışmalar, aynı bulgunun manik epizot için de geçerli olduğunu, dolayısıyla BDNF düzeylerindeki düşüklüğün bipolar bozukluğun her iki epizodu için de bir belirteç olabileceği üzerinde düşünmek gerektiğini göstermektedir.

Aynı şekilde gerek depresyonda gerekse manik epizotta BDNF düzeylerinin belirgin düşüşü, duygudurum bozukluğu spektrumu hastalıklarının patofizyolojisinde başta nörotrofik faktörler olmak üzere sinyal transdüksiyon mekanizmalarının önemli rolleri olduklarını düşünmenin

de bir gerekçesi olabilir. Kaldı ki, ortaya çıkan bulgular, bipolar hastalarda “iki aile temelli gen çalışmaları”nda da BDNF geninin bipolar bozukluğun gelişimi için bir risk lokusu olduğu şeklindeki bulgu, bu çalışmaların sonuçlarını güçlü bir şekilde desteklemektedir (13,14).

Hastaların 1 aylık duygudurum düzenleyici ve tipik veya atipik antipsikotik tedavi almaları sonrasında Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) skorlarındaki değişime bakıldığında 35.86 ± 9.36 'dan 5.18 ± 8.07 'ya çarpıcı bir iniş gözlenmiştir elbette bu büyük farklılık, istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p \leq 0.001$). Bu sonuç uyguladığımız tedavinin belirgin biçimde etkili olduğunu göstermektedir. İlginç olan, hastaların YMDÖ ile ölçülen klinik belirti düzeylerinde belirgin bir azalma görülürken, beklendiği gibi, BDNF düzeylerinin tam ters yönde hareket etmesi ve 1 ayın sonunda belirgin artma göstermesidir. Bu sonuç, duygudurum düzenleyicilerin BDNF yi artırdığını gösteren hayvan çalışmaları (10,11) ile uyumludur. Tseng ve arkadaşlarının çalışmasında (22) lityuma cevap veren bipolar hastalarda BDNF düzeylerinde artış saptanması da, BDNF düzeylerindeki artmanın mani tedavisinde belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuçlar, BDNF düzeylerinin bipolar hastaların tanımlarında, takiplerinde ve tedavi süreçlerinde belirteç olabileceğine ilişkin oldukça umut vericidir ama sonuçları değerlendirirken bazı koşulların hesaba katılması da ihmal edilmemelidir:

1- Semptomatik düzeyde düzelme olması, her zaman hücresel düzeydeki yolaklarda düzelme olduğu anlamına gelmez. Böyle bir tespitte bulunabilmek için daha ayrıntılı ve uzun süreli takipleri içeren çalışmalara gerek vardır.

2- BDNF düzeyleri, bipolar bozukluk fizyopatolojisi ile doğrudan değil dolaylı olarak ilişkili ya da hastalığa özgül değil genel bir belirteç de olabilir. Bugüne kadar el-

de edilen sonuçlar, henüz bu konularda kesin bir değerlendirme yapmaya imkan vermemektedir.

3- Uygulanan tedavilerin her birinin, YMDÖ'ndeki ve BDNF düzeyindeki değişimlerine multinominal regresyon analizi ile baktığımızda her iki değişkene de uygulanan moleküllerden hangisinin etki düzeyinin yüksek olduğunu saptama olanağı yoktur. Pırıldar ve arkadaşlarının antipsikotiklerle tedavinin şizofreni hastalarında düzelmeye paralel bir biçimde BDNF düzeylerinde yükselmeye yol açmadıklarını bulmaları, oldukça düşündürücüdür (23). Duygudurum düzenleyicilerin ve antipsikotiklerin, bipolar hastalıkta ve çalışmamızın özelinde bipolar manik epizotta BDNF düzeyine etkisini ölçmek için daha büyük sayıda ve değişik bipolar hastalık dönemlerini yansıtan gruplar (mani, depresyon ve ötimik) ile daha uzun izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

4- Bizimki de dahil olmak üzere çalışmalarda sürekli olarak serum BDNF düzeyleri esas alınmasına rağmen dolaşımdaki BDNF'nin kaynağının ne(resi) olduğunun bilinmemesi ortada olan bir gerçektir. BDNF'nin kan beyin bariyerini geçebileceği gösterilmiş olmakla birlikte endotel hücreleri ve trombositler de olası kaynaklar arasındadır (24,25). Periferik kanda bulunan BDNF'nin trombosit reaktivitesinden bağımsız olduğu bulgusu (26), bu kaynaklardan trombositlerin dışlanmasına imkan vermekle birlikte bu bilgiler, serumda ölçülen BDNF düzeyinin merkezi sinir sistemindeki düzeyin yansımaları olabileceği gibi periferik kaynaklı da olabileceğini göstermektedir (24,25,27). Ancak ölçtüğümüz BDNF trombosit kaynaklı olsa bile akılda tutulması gereken nokta, trombosit ve nöronların, nöral krestte ortak embriyonik öncülerden kaynaklandığıdır. Ratlarda kortikal ve serum BDNF düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmesi, bu nedenle olsa gerektir (28).

Kaynaklar:

1. Stephen M. Stahl. Temel Psikiyatri, Çeviri Ed: B. Taneli, Y. Yaneli. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2000; 5: 135-198.
2. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. Science 1987; 235: 1154-1162.
3. Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. Oxford University Press, New York, 1998.
4. Sah DWY, Ossipov MH, Porreca F. Neuropathic factors as novel therapeutics for neuropathic pain. Nature Reviews 2003; 2: 460-472.
5. Aydemir C, Yalcın ES, Aksaray S, Kisa C, Yıldırım SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30: 1256-1260.
6. Gönül AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. Clin Neurosci 2005; 112: 110-6.
7. Aydemir Ö, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29 : 261-5.

8. T Fukumoto, S Morinobu, Y Okamoto, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology* 2001; 158: 100-106.
9. R Hashimoto, N Takei, K Shimazu, L Christ, B Lu, DM, Chuang. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activities TrkB in rodent neurons: an essential step for neuro-protection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1173- 9.
10. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998; 95: 2642-7.
11. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 545-53.
12. Wang JF, Asghari V, Rockel C, Young LT. Cyclic AMP responsiveness element binding protein phosphorylation and DNA binding is decreased by chronic lithium but not valproate treatment of SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neuroscience* 1999; 91: 771-6.
13. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorders: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651-655.
14. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaula JR, Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorders: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 579-593.
15. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalvez CA, Santin A, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 8: 215-9.
16. Monteleone P, Seritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008; 10: 95-100.
17. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. Kapczinski F, Frey BN, Kaver-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. *Expert rev Neurother* 2008; 8: 1101-13.
18. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinical Version American Psychiatric Press. 1997; Washington. (çev. Çorapçioğlu A. 1999, Hekimler Yayın Birliği. Ankara) .
19. Young RC, Biggs T, Ziegler Meyer DA. A rating scale for mania, reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 428-435.
20. F Karadağ, ET Oral, FA Yalçın, E Erten. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 107-114.
21. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kaver-Sant'Anna M, Cunha AB, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30: 243-5.
22. Tseng M, Aldo M, Xu L, Sun X, Wang JF, Graf P, Turecki G, Rouleau G, Young LT. BDNF protein levels are decreased in transformed lymphoblasts from lithium-responsive patients with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 449-53.
23. Pırıldar S, Gonul AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 709-713.
24. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okado S, Iyo M. Alterations of serum levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-75.
25. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553-1561
26. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Berschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level is serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57 : 1068-1072
27. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Atlar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res* 1996; 709: 122-130
28. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002; 328: 261-264



Son 10 Yıl İçerisinde Hastaneye Yatarak Tedavi Edilen Hezeyanlı Bozukluk Tanılı Olguların Psikofarmakolojik Profili: Bir Retrospektif Çalışma

Gülten Erben¹, Mustafa Ülker², Meltem Efe Sevim¹, Cem İlnem³, Müjgan Özen¹

¹Psikiyatri uzmanı,Ord.Prof Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

²Nöroloji uzmanı,Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

³Psikiyatri doçenti, Ord.Prof Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Gülten Erben, Psikiyatri Uzmanı, Ord. Prof. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-477-9057

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

Özet:

Son 10 yıl içerisinde hastaneye yatarak tedavi edilen hezeyanlı bozukluk tanılı olguların psikofarmakolojik profili: Bir retrospektif çalışma

Amaç: Hezeyanlı bozukluğun tedavisinde en umut verici gelişme, oral nöroleptik pimozidin başarı ile kullanılmasına başlanması olmuştur. Hezeyanlı bozukluğun tedavisiyle ilgili literatür bilgileri, olgu bildirimleri ve küçük serili çalışmalar şeklindedir. Çalışmamızın amacı; yılda yaklaşık 10000 hastanın yatarak tedavi gördüğü hastanemizdeki hezeyanlı bozukluk tanısı almış hastaların tedavi profilini belirlemek ve Türkiye profilinin belirlenmesine başlangıç yapmak olmuştur.

Yöntem: Çalışmamıza; Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde; 1997-2007 yılları arasında yatan tüm hastalar arasında DSM IV'e göre Hezeyanlı bozukluk tanısı almış olan 716 hastadan 250 tanesi kriterlere uymadığı için çalışmadan çıkarılarak 466 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Çalışmamızda literatürde hezeyanlı bozukluk ile ilgili yapılmış çalışmalardan edinilen bilgiler doğrultusunda tarafımızdan oluşturulmuş, hastaların tıbbi yatış kayıtlarından edinilen bilgilere göre doldurulmuş form kullanılmıştır. İstatistiksel analizler NCCS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların %85,4'ünün ilk kullandığı ilacı antipsikotik olduğu, %83'ünün tipik, %33,7'sinin atipik antipsikotik kullandığı, kullanılan tipik antipsikotiklerin %50'sinin haloperidol, %19,5'inde pimozid olduğu, kullanılan atipik antipsikotiklerin %18'inin risperidon, %5,6'sının olanzapin olduğu, depo antipsikotik kullanımının tüm hastalar içerisinde %22,5 olduğu, suç işleyen hastalarda depo antipsikotik kullanımının yüksek olduğu, hastaların sadece %3,2'sinde tedaviye uyumun iyi olduğu, atipik antipsikotik kullananlarda yatış sayısının daha az olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma: Psikofarmakolojinin son yıllardaki hızlı gelişimiyle hezeyanlı bozuklukta tedavi başarısının artabileceği, değişik merkezlerde yapılacak çalışmalarla ülke profilinin belirlenebileceği, tedavi konusunda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hezeyanlı bozukluk, pimozid, risperidon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S14-S18

Abstract:

The psychopharmacological profile of delusional disorder patients hospitalized within the previous 10 years: a retrospective study

Objective: The most hopeful development in the treatment of delusional disorder has been achieved with the discovery of the use of the oral neuroleptic pimozide as a medication alternative. Medical literature about the treatment of "delusional disorder" consists of case reports, case series and limited small studies.

Method: The objective of this study is to define the psycho-pharmacological treatment profile of patients diagnosed as "delusional disorder" in Bakırköy Mental Hospital (Istanbul/Turkey) in which more than 10.000 patients from various regions of Turkey are hospitalized per year and to set a basis for describing the treatment profile of delusional disorder patients in Turkey. Seven hundred sixteen patients hospitalized in Bakırköy Mental Hospital between 1997-2007 and diagnosed as "delusional disorder" according to DSM-IV diagnostic criteria were scanned retrospectively. Because 250 patients didn't fulfill the inclusion criteria, 466 patients out of 716 were included in the study. A form composed of important points from previous literature about delusional disorder was filled according to information obtained from the archive of "patient hospitalization files". Statistical analysis was performed with the NCCS 2007 package programme and the results were assessed as significant if p<0.05.

Results: 85.4% of patients included had been prescribed an antipsychotic medication as first line treatment: while 83.3% of these were found to be first generation antipsychotics, 33.7% of them were second d generation. Haloperidol and pimozide were the most prescribed first generation antipsychotics with a percentage of 50% and 19.5% respectively while risperidone and olanzapine were the most frequently used second generation antipsychotic medication (18% and 5.6% respectively). Depot antipsychotic medication was found to be applied to 22.5% of patients and this percentage was found to be highest for patients who had committed a crime. Only 3.2 % of the patients included in the study were found to be treatment adherent. And hospitalization was less frequent for the ones being treated with second generation antipsychotics.

Conclusion: With the rapid development of neuropsychopharmacology in recent years we suggest that a higher treatment success rate in delusional disorder may be achieved. We conclude that, larger prospective multicenter studies conducted about the treatment strategies of delusional disorder are needed to obtain a more reliable definition of the treatment profile of this disorder in Turkey and to make a better description of treatment alternatives.

Key words: Delusional disorder, pimozide, risperidone

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S14-S18

GİRİŞ VE AMAÇ

Hezeyanlı bozukluk tanısı paranoyanın modern kavramsal tanımını yapan Emil Kraepel'in dönemine kadar tartışmalı bir tanı olarak kalmıştır. Önceleri hezeyanlı bozukluk nadir karşılaşılan bir tanı olarak düşünülmekteyken, son dönemlerde daha iyi tanımlanması sayesinde literatürde giderek artan sıklıkta yer verilen bir durum olmuştur (1). Hezeyanlı bozukluk klinik ortamlarda oldukça sık görülen bir bozukluk değildir, yapılan çalışmaların çoğu psikiyatri kliniklerine yatırılan hastaların %1-2 sin-

de Hezeyanlı bozukluk bulunduğunu düşündürmektedir. Hezeyanlı bozukluk için ilk başvuruların yıllık insidansı yüzbinde 0.7-3 ve prevalansı yüzbinde 25-30 arasında tahmin edilmektedir (2,3).

Hezeyanlı bozukluğun tedavisiyle ilgili literatür bilgileri, olgu bildirimleri ve küçük serili çalışmalar şeklindedir. Hezeyanlı bozukluğun tedavisinde en umut verici gelişme, oral nöroleptik pimozidin başarı ile kullanılmasına başlanması olmuştur. Munro ve Mok, 1980'den önce Hezeyanlı bozukluk tedavisinde çeşitli nöroleptiklerin kullandığını, fakat 1980'den sonra pimozidin tek başına en

çok kullanılan ilaç olduğunu bildirmişlerdir (1). Munro ve Mok pimozid kullanımı ile yapılan çalışmalardan derledikleri sonuçlarda; düzelmeyi (%68.5), kısmi düzelmeyi de (%22.4) olarak bulmuşlardır (2). Pimozid tedavisine diğer birinci kuşak antipsikotiklerden (haloperidol, tiyori-dazin, klorpromazin, perfenazin, loksapin) daha yüksek oranda yanıt alındığı bildirilmiştir. Pimozid'in özellikle somatik tip sanrılı bozuklukta etkili bir ilaç olduğu üzerinde durulmuştur. Risperidon'la da belirgin faydalı etkiler görüldüğü bildirilmektedir. Diğer klasik antipsikotik ilaçlar ve yeni nesil (atipik) antipsikotik ilaçların etkili olduğuna dair olgu bildirimleri az olmakla birlikte bulunmaktadı. Hindistan kaynaklı makalelerde trifluperazin, haloperidol, klorpromazin ve Elektrokonvulzif tedaviye (EKT) olumlu yanıt veren olgu bildirimleri olmakla birlikte, EKT ancak ilaç tedavisine dirençli ya da tolere edemeyen olgularda düşünülmelidir.

Lityum ve antikonvülzanlar (örn, karbamazepin) denenebilir. İlaçların kendine zarar vereceği düşüncesi ya da yan etkileri nedeniyle hastalar tedaviye uyumsuzluk gösterebilir. İlaçların olası yan etkileri konusundaki hasta eğitimi ve destekleyici psikoterapi ile iş birliği artırılarak tedaviye uyumsuzluk aşılabilir. İlaç almayı ısrarla reddeden hastalarda depo antipsikotikler bir seçenek olabilir (4).

Hezeyanlı bozukluğun tedavi profili ile ilgili çalışmalar yurtdışında ve ülkemizde oldukça kısıtlıdır. Çalışmamız; ülkemizin farklı bölgelerinden hasta kabul eden, yılda ortalama 10.000 hastanın yatarak tedavi gördüğü hastanemizde, yatarak tedavi gören hezeyanlı bozukluğu olan hastaların tedavisinde uygulanan psikofarmakolojik profili belirlemek amacıyla yapılmıştır.

YÖNTEM

Çalışmamıza; Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1997-2007 yılları arasında yatan tüm hastalar arasından DSM IV'e göre Hezeyanlı bozukluk tanısı almış olan 716 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan 161 hasta adli serviste hezeyanlı bozukluk tanısıyla takip edilmiştir. Çalışmamızda literatürde hezeyanlı bozukluk ile ilgili yapılmış

çalışmalardan edinilen bilgiler doğrultusunda tarafımızdan oluşturulmuş form kullanılmıştır. Bu form hastaların tıbbi yatış kayıtlarından edinilen bilgilere göre doldurulmuştur. 193 hastanın dosya bilgileri yetersiz olduğu, 57 hasta da takipler de tanısı değiştiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 466 hasta alınmıştır.

Gereçler: Hezeyan tipinin, hastalık başlama yaşı ve hastalık süresinin, tedavi protokolü ve tedaviye uyumunun, yatış sayısı ve yatış sürelerinin, hastaneye geliş şeklinin değerlendirildiği form kullanılmıştır.

Dışlama Ölçütleri: Nörolojik bir hastalık tanısı olan olgular, zeka geriliği olan olgular, dosya bilgileri yetersiz olan olgular, demans ve bilişsel yetersizliği olan olgular, alkol ve / veya maddeye bağlı psikotik bozukluk tanısı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Sosyal destek yönünden değerlendirildiğinde hezeyanlı bozukluğu (n=466) olan hastalardan %10.1'inin (n=47) sosyal desteğinin olmadığı, %40.3'ünün (n=188) sosyal desteğinin yeterli olduğu ve %49.6'sının (n=231) sosyal desteğinin kısmi olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil olan hastaların sosyal güvencelerinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı $\chi^2: 8,83$, $p=0,003$ fark bulunmuştur.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastaların %83.3'ünün tanı konulmadan önce başka bir psikiyatrik tanıyla takibi olmadığı, %10.5'inin (n=49) depresyon ta-

Tablo 1: Çalışmaya dahil olan hastaların sosyal güvencelerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Sosyal güvence	Kadın	%	Erkek	%	P
Yok	12	13,60	110	29,10	$\chi^2: 8,83$
Var	76	86,40	268	70,90	$p=0,003$

nısıyla, %0.2'sinin (n=1) şizofreni tanısıyla, %0.2'sinin (n=1) BTA psikoz tanısıyla, %0.9'unun (n=4) bipolar bozukluk, %1.1'inin (n=5) anksiyete bozuklukları tanısıyla, %2.8'inin (n=13) PAM kullanım bozuklukları tanısıyla tedavi gördükleri öğrenilmiştir. %15.5 oranında bir gruba antipsikotik kullanımı gerektirmeyen tanılar konulduğu saptanmıştır .

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın %92.7'sinde (n=432) kişilik bozukluğu tanısı olmadığı, kişilik bozukluğu tanısı alanların %4.3'ünde (n=20) paranoid kişilik bozukluğu, %0.4'ünde (n=2) şizotipal kişilik bozukluğu, %2.1'inde n=10) antisosyal kişilik bozukluğu, %0.2'sinde (n=1) histrionik kişilik bozukluğu, %0.2'sinde (n=1) narsisistik kişilik bozukluğu tanısının olduğu tespit edilmiştir.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın %85.2'sinin (n=397) geçmişte alkol ve madde kullanımının olmadığı, %13.5'inin (n=63) geçmişte alkol, %0.2'sinin (n=1) esrar, %0.4'ünün (n=2) karışık madde, %0.6'sının alkol ve esrar kullanımının olduğu tespit edilmiştir.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın %45.9'unun (n=214) perseküsyon, %43.6'sının (n=203) kıskançlık, %4.7'sinin (n=22) karma, %2.1'inin erotomani, %1.9'unun (n=9) grandiyöz, %1.7'sinin (n=8) somatik alt tiplerinin olduğu tespit edilmiştir.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın %85.4'ünün (n=398) ilk kullandığı ilacın antipsikotik, %12'sinin (n=56) antidepresan, %0.2'sinin (n=1) duygudurum dengeleyici, %2.4'ünün (n=11) antidepresan ve antipsikotik ilacı birlikte kullandığı tespit edilmiştir.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın %83'ünün (n=387) tipik antipsikotik ilaç kullandığı, %17'sinin (n=79) ise tipik antipsikotik ilaç kullanmadığı tespit edilmiştir. Tipik antipsikotik kullanılan hastaların %50'sinde (n=233) haloperidol, %19.5'inde (n=91) pimo-

zid, %6.7'sinde (n=31) sülpirid, %1.3'ünde (n=6) zucklopentixol, %0.4'ünde (n=2) klorpromazin, %0.4'ünde (n=2) tiyridazin, %0.2'sinde (n=1) trifluperazin, %3.2'sinde klorpromazin ve haloperidol birlikte, %1.3'ünde (n=6) haloperidol ve pimozid birlikte kullanımının tercih edildiği görülmüştür.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın %33.7'sinin (n=157) atipik antipsikotik ilaç kullandığı, %66.3'ünün (n=309) atipik antipsikotik kullanmadığı tespit edilmiştir. Atipik antipsikotik kullananların %18'inin (n=84) risperidon, %5.6'sının (n=26) olanzapin, %3.2'sinin (n=15) ketiapin, %3'ünün (n=14) amilsülpirid, %2.1'inin (n=10) klozapin, %1.1'inin risperidon ile olanzapin, %0.4'ünün (n=2) ziprasidon, %0.2'sinin (n=1) aripirazol kullandığı tespit edilmiştir .

Hastaların %1.7'sinin mizaç düzenleyici kullandığı tespit edilmiştir.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın %77.5'inde (n=361) depo antipsikotik kullanılmadığı, %22.5'inde ise depo antipsikotik tercih edildiği ve depo antipsikotik kullananların %9.9'unda (n=46) Flufenazin Dekonat, %3.4'ünde (n=32) Zucklopentixol Dekonat, %3.4'ünde (n=16) Flupentixol, %2.4'ünde (n=11) Risperidon Consta tercih edildiği anlaşılmıştır. Suç varlığı ve depo antipsikotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir (P=0,0001). Bu durum depo antipsikotik kullanmak zorunda kalanların daha kötü seyirli oldukları yönünde açıklanabilir (Tablo 2).

Depo antipsikotik kullanımı var olanlarda; yatış sayısı ortalaması, depo antipsikotik kullanımı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,015).

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan (n=466) hastanın tedaviye uyumu değerlendirildiğinde %20.4'ünün (n=95) hastaneye ilaç bırakarak geldiği, %3.2'sinin (n=15) ilaç kul-

Tablo 2: Suç varlığı ve depo antipsikotik kullanımı arasındaki ilişki

Suç	Depo antipsikotik kullanımı yok	%	Depo antipsikotik kullanımı var	%	p
Yok	256	70,9	49	46,7	$\chi^2:21,14$
Var	105	29,1	56	53,3	p=0,0001

Tablo 3: Depo antipsikotik kullanımı ile yatış sayısı ortalaması arasındaki ilişki

Depo antipsikotik kullanımı	n	Yatış sayısı	t	p
Yok	361	1,65±1,28	-2,44	0,015
Var	105	2,00±1,51		

lanımının yeterli olduğu, %19.1'inin (n=89) hiç ilaç kullanmadığı, %17.6'sının (n=82) düzensiz ilaç kullandığı ve %39.7'sinin (n=185) tedaviye uyumunun değerlendirilemediği tespit edilmiştir.

Hezeyanlı bozukluk tanısı olan ve sadece atipik veya sadece tipik antipsikotik kullanan hastalar yatış sayısı, yatış süresi, tedaviye uyumu ve hastaneye geliş şekli bakımından karşılaştırıldığında; yatış süresi, hastaneye geliş şekli, tedaviye uyum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0.604). Yatış sayısı yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark (p:0.003) bulunmuştur.

Atipik antipsikotik kullananlarda ortalama yatış sayısı daha az olarak bulunmuştur. Hezeyan alt tipleri ile tedaviye uyum dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.294).

Hezeyan tiplerinin; ilk tedavi yaşları, yatış sayısı ve süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.664).

TARTIŞMA

Hastalar sosyal destek yönünden değerlendirildiğinde; sosyal desteği olmayan kısıtlı bir grup olduğu, diğer hastaların ise sosyal desteğinin yeterli veya kısmen yeterli olduğu saptanmıştır. Sosyal desteğin yeterli olması, toplumumuzun sosyo-kültürel yapısı gereği hastalıklarda ailenin koruyucu bir rol oynaması ve psikiyatrik ve/veya fiziksel diğer hastalıklarda da bu destekleyici özelliğin ortaya çıkması ile ilişkilendirilebilir.

Hastaların sosyal güvenceleri değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Kadın hastaların sosyal güvence oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi ülkemizde kadınların evli değilse veya düzenli bir işte çalışmıyorsa ebeveynlerinin sosyal haklarından faydalanma imkanları olmasından kaynaklanabileceği gibi, sosyal güvencesi olmayan kadın hastaların hastaneye yatırılmaması ve ayaktan tedavi ediliyor olması veya tedavisiz kalmaları anlamına geliyor olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların hezeyanlı bozukluk tanısı konulmadan önce başka bir psikiyatrik tanı ile tedavileri araştırıldığında %10.5 gibi bir oranının depresyon tanısıyla tedavi gördüğü anlaşılmıştır. Bir başka yaklaşımla %15.5 oranında bir gruba antipsikotik kullanımı gerektirmeyen tanıları konulmuştur. Bazı psikiyatristler hezeyanlı bozukluğun prodromal dönemde dekompanseuar ve dağınık fazını tanımlamışlardır. Bu depresif semptomların

baskın olduğu ve ileri derecede rahatsız edici bir fazdır. Bu dönemde bazı hastalar antidepresanlara ve nöroleptiklere yanıt vermişlerdir (5). Hsiao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %43'ünün depresif semptomlarla geldiği saptanmıştır (5). Çalışmamızda hastalığın ilk depresif semptomlarla başlayıp daha sonra hezeyanların eklendiği bir tablo olabileceğini ayırtılandırabilecek kadar veri toplanamamıştır.

Kişilik bozukluğu varlığı incelendiğinde özellikle paranoid (%4.3) ve antisosyal (%2.1) kişilik bozukluğunun diğerlerinden daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Paranoid kişilik bozukluğu hezeyanlı bozukluğun premorbid başlangıç şekli olarak da varsayılmaktadır (6).

Geçmişte alkol ve madde kullanımı değerlendirildiğinde %13.5'inin geçmişte alkol kullanımının olduğu ve kadınların ise alkol ve madde kullanmadıkları, dolayısıyla kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda halen madde kullanımı olan ve madde kullanımına bağlı hezeyanları olan hastalar dışlanmıştır. Ülkemizde kadınlarda alkol ve madde kullanım oranının erkeklerden çok az olduğu bilinmektedir (6).

Hezeyan alt tiplerinin görülme sıklığına bakıldığında en sık perseküsyon (kötülük görme) tipinin görüldüğü bulunmuştur (%45.9). Yamada ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve literatür taramasında da alt tiplerin dağılımına bakıldığında, perseküuar (kötülük görme) %70.9, karışık tip %14, kıskançlık tipi %8.1, somatik tip %2.3, erotomanik tip %1.2 oranında saptanmıştır (5,6). Çalışmamızda ikinci en sık görülen alt tip kıskançlık olarak saptanmıştır (%43.6). Ardından karma tip, erotomanik tip, grandiyöz tip, somatik tip gelmektedir. Çalışmamız sonucunda diğer çalışmalardan farklı olarak kıskançlık tipinin ülkemizde sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Tedavi protokolü açısından yapılan değerlendirme sonucuna göre hastaların %85.4'ünde ilk olarak antipsikotik bir ilaçla, %12'sinde ise antidepresan bir ilaçla tedaviye başlandığı görülmüştür. Marino ve arkadaşlarının çalışmasında hezeyanlı bozukluk hastalarının önemli bir kısmında depresyon atağı, hezeyanlı bozukluk atağından önemli bir zaman aralığı önce meydana geldiği bildirilmiştir.

Kullanılan tedavi protokolü açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda ağırlıklı olarak tipik antipsikotiklerin kullanıldığı, haloperidol ve pimozidin en sık kullanılan tipik antipsikotikler olduğu saptanmıştır. Atipik antipsikotik kullanımı da tipiklerden az olmakla birlikte hastaların

yaklaşık 1/3'ünde tercih edilmiştir. Ağırlıklı olarak risperidon ve olanzapinin tercih edildiği görülmüştür. Munro ve Mok 1980'den önce hezeyanlı bozukluk tedavisinde çeşitli nöroleptiklerin kullanıldığını, fakat 1980'den sonra pimozidin tek başına en çok kullanılan ilaç olduğunu bildirmişlerdir. Pimozid tedavisine diğer birinci kuşak antipsikotiklerden (haloperidol, tiyridazin, klorpromazin vs) daha yüksek oranda yanıt alındığı bildirilmiştir. Hindistan'da yazılan makalelerde haloperidol, trifluperazin, klorpromazin ile hastalarda iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Risperidonla da belirgin faydalı etkiler görüldüğü bildirilmektedir. Klozapin, olanzapin, aripiprazol ile tedaviye yanıt veren olgu bildirimleri az sayıda olmasına rağmen vardır (1,4).

Depo antipsikotik kullanımı %22.5 olarak tespit edilmiştir. Özellikle ilaçların kendisine zarar vereceği düşüncesiyle almayı ısrarla reddeden hastalarda depo antipsikotikler tedavi seçeneği olabilir (4). Çalışmamızda özellikle tedavi uyumu iyi olmayan, suç ve şiddet öyküsü olan hastalarda depo antipsikotiklerin tercih edildiği saptanmıştır.

Duygu durum dengeleyici tercih edilen hasta oranı %1.7 olarak bulunmuştur. Antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda lityum ve karbamazepin denenebileceği ve kısmen yanıt alınacağına dair olgu bildirimleri vardır (6).

Kaynaklar:

1. Sandeep Grover, MD, Parthasarathy Biswas, MD and Ajit Avasthi, MD, Department of Psychiatry, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, İNDIA. Delusional disorder: study from North India. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2007), 61, 462-470.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washinton DC, 2000, Köroğlu E (çeviri ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007.
3. Marie Rudden, M.D., John Sweeney, Ph.D., Allen Frances, M.D., and Margaret Gilmore, M.D. A comparison of delusional disorders in women and men. *American Journal of Psychiatry* 140.12, December 1983.
4. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. *Oxford Textbook of Psychiatry* 3 rd ed. Oxford University Press; 1996.
5. Hsiao MC, Liu CY, Yang YY (1999) Delusional disorder: Retrospektive analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiatry Clinical Neurosciences* 53:673-676.
6. N.Yamada, S. Nakajima, T.Noguchi. Age at onset of delusional disorder is dependent on the delusional theme. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:122-124
7. Munro A, Mok H. An overview of treatment in paranoia/delusional disorder. *Can J. Psychiatry* 1995; 40: 616-622.

Tedaviye uyum açısından değerlendirme yapıldığında, düzenli ilaç kullanan ve hastane kontrollerine düzenli giden hasta sayısının yok denecek kadar az olduğu saptanmıştır. Hastaların önemli bir bölümünün düzenli ilaç kullanmayı reddettiği ve ilaçlarını bıraktıktan sonra hastaneye yatış gerektiği saptanmıştır. Hastaların hezeyanlarıyla ilgili içgörülerini olmadığı için hezeyanlı bozukluk tanılı kişiler ilaç kullanmaya karşı dirençlidirler (5). Tedaviye uyum açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastalar yatış sayısı, yatış süresi, tedaviye uyumu ve hastaneye geliş şekilleri açısından karşılaştırıldığında; yatış sayıları dışında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Atipik antipsikotik kullananlarda yatış sayısı biraz daha düşük olarak bulunmuştur. Tedaviye uyum açısından tipik ve atipik kullanımı arasında fark olmaması dikkatimizi çekmiştir. Bu sonucun , ilaç yan etkisinden bağımsız olarak, hezeyanlı bozukluk tanısı ile takip edilen hastaların, tedavi reddi ile bağlantılı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Psikofarmakolojinin son yıllardaki hızlı gelişimiyle hezeyanlı bozuklukta tedavi başarısının artabileceği, değişik merkezlerdeki yapılacak çalışmalarla ülke profilinin belirlenebileceği, tedavi konusunda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.



Şizofrenide Bilişsel İşlevlerin Serotonin Transporter Gen Polimorfizmleri ile İlişkisi

Sözeri Varma G¹, Karadağ F², Erdal ME³, Tekkanat Ç⁴, İnci Ay Ö⁵, Tümkaya S⁶, Gökdoğan T⁷, Levent N⁸, Herken H⁹

¹Yrd. Doç. Dr., ²Doç. Dr., ³Psk., ⁴Araş. Gör. Dr., ⁵Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Denizli-Türkiye
⁶Prof. Dr., ⁷Yrd. Doç. Dr., ⁸Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Mersin-Türkiye
⁹Uzm. Dr., Elazığ Devlet Hastanesi, Elazığ-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Gülfizar Sözeri Varma, Pamukkale Ü.T.F. Psikiyatri AD, Doktorlar Caddesi, Denizli-Türkiye
Telefon / Phone: +90-258-444-0728/1106
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: gvarma@pau.edu.tr

Özet:

Şizofrenide bilişsel işlevlerin serotonin transporter gen polimorfizmleri ile ilişkisi

Giriş ve Amaç: Serotonin transporter gen (5-HTT), serotonerjik nörotransmisyonunda önemli rol oynamaktadır. 5-HTT için transkripsiyonel kontrol bölgesinde insersiyon/delesyon tekrarlara bağlı oluşan polimorfizm (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) ve "değişken sayıda ardışık tekrar" polimorfizmi (Variable Number of Tandem Repeats: VNTR) olmak üzere iki polimorfizm tanımlanmıştır. Şizofrenide serotonin ve 5HTT'nin bilişsel işlevler üzerine etkileri çok açık değildir. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında serotonin transporter gen (5-HTT) polimorfik enzim yapılarının yürütücü işlevler, dikkat ve bellek üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma, şizofreni tanılı 35 hasta ile yapılmıştır. Klinik belirtiler Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ile; yürütücü işlevler Wisconsin kart eşleme testi, dikkat Stroop testi, bellek sözel bellek süreleri testleri ile değerlendirilmiştir. Genetik analizler Mersin Ü.T.F.Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD 'da yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların çoğunluğu bekar (%65.7), işsiz (%45.7) olup yaş ortalaması 38.82±13.46 yıl, eğitim yılı ortalaması 10.14±4.31 yıl idi. 5-HTTLPR polimorfizminde SS genotipini taşıyan bireylerde (s:11) LL genotipi taşıyıcılarına (s:13) göre perseveratif olmayan hata sayılarının daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla 33.00±15.62, 11.90±13.74, ANOVA, p<0.05). VNTR 10 allelini taşıyan bireylerin (s:11) homozigot 12 (s:22) alleli taşıyıcılarına göre perseveratif hata sayısı ve yüzdelerinin daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla 50.20±18.78, 32.55±2.04, z:2.156, p: 0.031; 45.90±21.33, 28.55±23.61, z:2.266, p:0.022 Mann Whitney U testi). Her iki polimorfizm için sözel bellek ve dikkat test performanslarında bir farklılık saptanmadı (p>0.05). 10 alleli taşıyıcılarında taşımayanlara göre BPRS ve SANS puanları daha yüksek bulundu (p<0.05).

Sonuç: Bulgularımız, şizofrenide 5-HTT gen polimorfizmlerinin yürütücü işlevler ve psikotik belirtilerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, serotonin transporter gen polimorfizmi, yürütücü işlevler, dikkat, bellek

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S19-S23

Abstract:

Role of serotonin transporter gene polymorphism in cognitive functions in patients with schizophrenia

Objective: Serotonin transporter gene (5-HTT), plays an important role in serotonergic neurotransmission. For 5-HTT two types of polymorphism have been defined, one being polymorphism arising from insertion/deletion repetition in transcriptional control area (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) and the other being "variable number of tandem repeats" (VNTR) polymorphism. The effects of serotonin and 5HTT on cognitive functions in schizophrenia are not very clear. In this study, it is aimed to research the effects of serotonin transporter gene (HTT) polymorphic enzyme structures on executive functions, attention and memory in schizophrenic patients.

Method: This study has been made with 35 schizophrenia diagnosed patients. Evaluations have been made for the clinical symptoms with Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS); for executive functions with Wisconsin card sorting test; for attention with Stroop test and for memory with auditory verbal learning test. The genetic analyses have been made at Mersin University Medical Faculty Medical Biology and Genetic AD.

Results: Most of the patients were single (65.7%), unemployed (45.7%) and their age average was 38.82±13.46 and their education year average was 10.14±4.31. It was determined that in 5-HTTLPR polymorphism the number of non-perservative error is higher in SS genotype carrying individuals (p:11) compared with LL genotype carriers (p:13) (respectively 33.00±15.62, 11.90±13.74, ANOVA, p<0.05). It was determined that the number and percentage of perservative errors is higher in individuals carrying VNTR 10 allele (p: 11) compared with those carrying homozygote 12 allele (p:22) (respectively 50.20±18.78, 32.55±2.04, z:2.156, p: 0.031; 45.90±21.33, 28.55±23.61, z:2.266, p:0.022 Mann Whitney U testi). For both polymorphisms no difference was determined in verbal learning and attention tests (p>0.05). The BPRS and SANS points are higher in individuals carrying 10 allele compared with those that do not (p<0.05).

Conclusion: Our findings show that the 5-HTT gene polymorphisms in schizophrenia may be related with executive functions and the severity of the psychotic symptoms.

Key words: Schizophrenia, serotonin transporter gene polymorphism, executive functions, attention, memory

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S19-S23

GİRİŞ

Bilişsel bozukluklar, şizofreninin tanı ölçütlerinden biri olmamasına karşın yaygın görülen özelliklerindedir. Şizofreni hastalarının bilişsel performansları işlevsellikle riyle yakından ilişkili olup işlevsel süreci pozitif ve negatif belirtilerden daha çok etkilemekte, hastalığın uzun süreli gidişinde en iyi öngörücü olduğu kabul edilmektedir (1). Şizofreni hastalarındaki yürütücü işlev ve bellek bozukluğunun hastalık belirtileri başlamadan önce var olduğu ve hastalığın kronikleştiği dönemlerde sürdüğü bilinmektedir (2,3,4). Bu durum şizofrenide görülen bilişsel

bozulmanın genetik temelini olabileceğini düşündürmektedir.

Şizofrenide bazı tek gen polimorfizmlerinin çalışma belleği ve frontal yürütücü işlevlerle ilişkili olabileceği belirlenmiş, yapılan çalışmalar dopamin ve dopaminerjik sistem düzenleyicileri üzerinde yoğunlaşmıştır (5,6). Serotonin (5-HT) bilişsel işlevlere etkisi konusunda sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, 5-HT prekürsörü olan triptofan (TPH) eksikliğinin ve TPH reseptör gen (7,8), 5-HT reseptör gen (9) ve serotonin transporter (5-HTT) gen polimorfizmlerinin (10,11) bilişsel işlevlere etkilerinin araştırıldığı görülmektedir. Ancak iş-

zofreni hastalarında serotonin gen polimorfizmleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

5-HTT için iki polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi, “değişken sayıda ardışık tekrar” (Variable Number of Tandem Repeats: VNTR) polimorfizmidir. Bu polimorfizme göre genotipler çoğunlukla 12/12, 12/10, 10/10 olarak gruplanmaktadır. İkincisi, transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) 44 bp'lik (base pair) bir dizinin farklı sayıda insersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak S ve L alellerinin oluşturduğu polimorfizmdir. Bu polimorfizme göre genotipler L/L, L/S ve S/S olarak gruplanmaktadır. Bu polimorfik yapıların 5-HTT üzerinde farklı transkripsiyonel etki gösterdikleri tespit edilmiştir. 5-HTTLPR S/S genotipi ve VNTR 10 alleli varlığında transkripsiyonel etkinlik azalmaktadır (12,13). Serotonin ve serotonin transporter gen polimorfizmlerinin bilişsel işlevler üzerine etkileri çok açık değildir ve konuda sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında 5-HTT polimorfik enzim yapılarının yürütücü işlevler, dikkat ve bellek üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem: Araştırma, PAÜTF Psikiyatri AD Psikotik Bozukluklar polikliniğinde şizofreni tanısı ile takip edilen 35 hasta ile yapılmıştır. Remisyonadaki hastalar çalışmaya alınmış, depresyon gibi ek bir psikiyatrik hastalığın bulunması, nörolojik bir hastalığın ve mental retardasyonun varlığı dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma için etik kurul onayı alınmış, hasta ve yakınları araştırma ile ilgili bilgilendirip, onay verenler çalışmaya alınmıştır.

Klinik değerlendirme: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Klinik belirti şiddeti Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) ile değerlendirildi.

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS):

Şizofrenide pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilmiştir (14). Türkçe formunun geçerlilik, gü-

venilirlik çalışması yapılmıştır. (15). Toplam dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir.

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS):

Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Andreasen tarafından geliştirilmiştir (14). Türkçe formunun geçerlilik, güvenirlik çalışması yapılmıştır (16). Toplam 5 alt ölçek 25 madde içermektedir. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir.

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

Overall ve Gorham tarafından geliştirilmiştir (17). Psikiyatrik hasta gruplarında kullanılan, şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçen bir ölçektir. Türkçe formunun geçerlilik çalışması yapılmıştır (18). 18 maddeden oluşmakta, her madde 0-6 arasında puanlanmaktadır

Nöropsikolojik değerlendirme: Yürütücü işlevler Wisconsin kart eşleme testi, dikkat Stroop testi, bellek sözel bellek süreçleri testleri ile yapılmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): Frontal lob işlevlerini değerlendiren bir test olup soyut düşünme, kavram oluşturma, kavramsal düşünme, özellik belirleme, çalışma belleği, yönetici işlevler ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir, ölçtüğü temel özellik perseverasyon eğilimidir. 1948 yılında Grant ve Berg tarafından geliştirilmiş, 1993 yılında Heaton ve arkadaşları tarafından değişiklikler yapılarak testin el kitabı hazırlanmıştır (19). Türkiye’de standardizasyon çalışması Karakaş (20) tarafından yapılmıştır.

Stroop Testi: Algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ve dikkat sürecini ortaya koyar (21).

Sözel Bellek Süreçleri Testi: Öktem tarafından geliştirilmiştir (22). Hastaya bir kelime listesini verilir ve en fazla 10 tekrar ile yeni bilgileri öğrenmesi istenir. Anlık bellek, uzun süreli bellek, tanıma (kendiliğinden ve ip ucu verilerek) işlevlerini değerlendirir.

Genetik analiz: 5-HTT enzim polimorfizmleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemiyle belirlenmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Poli-

Tablo 1: Serotonin transporter gen polimorfizmleri

5-HTT VNRT (s:33)	Sayı (%)
12/12	22 (%68.6)
12/10	9 (%25.7)
10/10	2 (%5.7)
5-HTTLPR (s:35)	
L/L	13 (%37.2)
L/S	11 (%31.4)
S/S	11 (%31.4)

morfik gruplar arasında nöropsikolojik test puanları açısından fark olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ve Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubu 18'i (%51.4) kadın, 17'si (%48.6) erkekti. Çoğunluğu bekar (%65.7 s:23) ve işsiz (%45.7 s:16) hastalardan oluşan grubun yaş ortalaması

Tablo 2: 5-HTT VNTR polimorfizmlerinin klinik belirtiler ve nöropsikolojik test puanları ile ilişkisi

Değişkenler	12/12 (s:22)	12/10 ve 10/10 (s:11)	*Test istatistiği	
	Ort±SD	Ort±SD	Z	P
BPRS	25.25±10.98	36.80±9.94	2.482	0.012*
SAPS	37.11±21.70	54.10±25.87	1.464	0.146
SANS	43.77±21.26	65.20±18.87	2.087	0.035*
WKET				
Tamamlanan kategori sayısı	2.65±2.25	1.20±1.03	1.620	0.120
Perseveratif hata sayısı	32.55±2.04	50.20±18.78	2.156	0.031*
Perseveratif hata yüzdesi	28.55±23.61	45.90±21.33	2.266	0.022*
Perseveratif olmayan hata sayısı	23.45±22.67	27.10±14.42	1.145	0.267
Stroop Testi				
sözcük okuma süresi	28.85±6.16	35.54±10.14	2.172	0.031
Yanlış sayısı	3.52±5.19	0.54±0.93	1.534	0.168
Sözel Bellek Testi				
Anlık bellek	4.33±1.68	4.81±2.22	0.263	0.815
Toplam öğrenme puanı	81.31±23.30	86.90±27.19	0.363	0.721
En yüksek öğrenme	10.54±2.68	11.63±3.04	0.984	0.336
Tutarsızlık	6.81±2.40	7.63±3.38	0.969	0.355
Uzun süreli bellek	8.90±2.75	9.18±3.06	0.384	0.721

*Mann Whitney U testi, p<0.05 anlamlı

Tablo 3: 5-HTTLPR polimorfizmlerinin klinik belirtiler ve nöropsikolojik test puanları ile ilişkisi

Değişkenler	L/L (s:13)	L/S (s:11)	S/S(s:11)
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD
BPRS	34.28±9.74	25.50±13.29	30.63±11.26
SAPS	50.55±28.35	34.40±18.30	41.45±24.82
SANS	50.44±20.38	46.70±27.52	56.81±18.64
WKET			
Tamamlanan kategori sayısı	1.81±2.18	2.20±1.81	2.81±2.27
Perseveratif hata sayısı	43.00±28.61	37.90±20.57	32.81±22.42
Perseveratif hata yüzdesi	37.90±27.96	34.90±21.56	29.81±21.43
Perseveratif olmayan hata sayısı	11.90±13.74*	28.20±23.20	33.00±15.62*
Stroop Testi			
Sözcük okuma süresi	35.50±9.60	30.54±7.18	27.54±7.14
Yanlış sayısı	2.91±4.71	2.54±4.50	2.72±5.04
Sözel Bellek Testi			
Anlık bellek	4.00±1.85	4.63±1.36	4.54±2.38
Toplam öğrenme puanı	77.15±26.56	83.90±22.83	87.63±22.09
En yüksek öğrenme	10.30±3.06	10.81±2.78	11.81±2.22
Tutarsızlık	7.00±2.79	6.18±2.96	7.81±2.48
Uzun süreli bellek	9.00±3.24	9.36±2.69	9.09±2.66

*One-way ANOVA, p<0.05 anlamlı

38.82±13.46, eğitim yılı ortalaması 10.14±4.31 yıl idi. Serotonin transporter gen HTT VNTR ve HTTLPR polimorfizmleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

HTT ve bilişsel işlevler

Yapılan analizlerde 5-HTT polimorfizmleri ile BPRS, SAPS, SANS ölçek puanları, WKET, Stroop Test ve Sözel bellek test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (tüm değişkenler için $p>0.05$, One-way ANOVA). Hasta sayılarının az olması nedeniyle ikili grup oluşturularak (10 alleli taşıyanlar ve taşımayanlar) karşılaştırılmıştır. Bu gruplandırma yapılırken 10 alleli taşıyıcılarında transkripsiyonel etkinliğin daha düşük olması göz önünde bulundurulmuştur. 10 allelini taşıyan grupta BPRS, SANS puanları ile WKET perseratif hata sayı ve yüzdelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Veriler Tablo 2’de sunulmuştur).

5-HTTLPR ve bilişsel işlevler

5-HTTLPR polimorfizm bölgeleri arasında yapılan analizler sonucunda L/L genotipine sahip bireyler ile S/S genotipine sahip bireyler arasında WKET perseveratif olmayan hata yüzdeleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($F=4.224$, $p=0.025$, One-way ANOVA). BPRS, SANS, SAPS, WCST diğer itemleri, stroop ve sözel bellek testlerinde farklılık tespit edilmemiştir (One-way ANOVA, tüm p değerleri >0.05) (Veriler Tablo 3’te sunulmuştur).

TARTIŞMA

Şizofreni hastaları yürütücü işlevler açısından homojen bir grup değildir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda WKET’de tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif yanıtlar açısından sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdikleri, perseveratif hata artışının şizofreninin karakteristiği olduğu bildirilmektedir (23,24). Bizim çalışmamızda, WKET’de 5-HTTLPR polimorfizminde SS genotipini taşıyan bireylerde LL genotipi taşıyıcılarına göre perseveratif olmayan hata sayılarının, 5-HTT VNTR polimorfizmlerinde 10 allelini taşıyan bireylerde perseveratif hata sayı ve yüzdelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Perseratif olan ve olmayan hata oranlarının yüksek olması strateji geliştirememeye, bilişsel esnekliğin azalması ile ilişkilidir. Yapılan literatür taramasında şizofreni hastalarında 5-HTT polimorfizmleri ve bilişsel işlevleri değerlendiren bir çalışma elde edilememiştir. Ancak

farklı hasta gruplarıyla ve sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir. Ekstazi kullanımı olan bireylerle yapılan bir çalışmada 5-HTLPRL SS genotipi taşıyıcılarında LL taşıyıcılarına göre bilişsel bozulmanın daha fazla olduğu bildirilmiştir (25). Sağlıklı bireylerde, SS genotipini taşıyan bireylerin 5-HT eksikliğine daha duyarlı oldukları, sözel bellek testlerinde (geri çağırma) daha kötü sonuç aldıkları tespit edilmiştir (11). Depresyon hastaları ile yapılan bir çalışmada, (5-HTT VNTR) 10 alleli taşıyan bireylerde sözel öğrenme ve bellek performanslarının düşük olduğu tespit edilmiştir (26). 5-HTLPRL S genotipi taşıyıcılarında ve 5-HTT VNTR 10 alleli taşıyıcılarında serotonin transporter genin transkripsiyonunun ve ekspresyonunun azaldığı bilinmektedir (12). Sonuçlarımız serotoninin değişen etkinliğinin yürütücü işlevleri etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, 5-HTT polimorfizmleri arasında Stroop ve Sözel bellek süreçleri performansları açısından farklılık saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, serotonin reseptörlerinin kısa ve uzun süreli bellek süreçleriyle ilişkili olabileceği ve özellikle 5-HT-1A reseptör aktivitesinin bilişsel işlevsellikte etkin rol oynadığı bildirilmektedir (27,28,29). Serotonin ve serotonin transporter gen polimorfizmleri ile bilişsel işlevsellik arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için daha fazla hasta sayısı ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmalı yapılacak çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Şizofrenide bilişsel yetersizliklerin negatif belirtilerle ilişki gösterdiği bilinmektedir (1,30). Yapılan çalışmalarda, 5-HTLPRL polimorfik yapıların BPRS ve depresif belirtilerle ilişkisi olabileceği bildirilmektedir (31,32). Çalışmamızda, 5-HTT VNTR 10 alleleline sahip bireylerde WKET perseveratif hata sayı ve yüzdeleri yanı sıra BPRS ve SANS puanlarının da yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız, şizofrenide negatif belirtilerin serotonin nörotransmisyonu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Şizofrenide en çok yürütücü işlevler, dikkat ve bellek alanlarında sorunlar yaşanmaktadır. Bu çalışmada, serotonin transporter gen polimorfizmleri ile yürütücü işlevlerdeki bozulma ve negatif belirtiler ilişkili bulunmuştur. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi günlük yaşamda sorunlarla nasıl başa çıkılacağı ve kişinin işlevsel performansı hakkında ipuçları vermesi bakımından önemlidir. Çalışmamız, yürütücü işlevlerin genetik yapıdan etkilendiğini göstermektedir. Bu konuda daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Çakır S. Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. Klinik Psikiyatri 2008;11(Ek sayı 1):E9-E16
2. Ayres AM, Busatto GF, Menezes PR, Schaufelberger MS, Coutinho L, Murray RM, McGuire PK, Rushe T, Scazufca M. Cognitive deficits in first-episode psychosis: a population-based study in São Paulo, Brazil. Schizophr Res 2007; 90: 338-43.
3. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry 2000;157: 549-59
4. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 24-32.
5. Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B, Piccardi P, Mucci A, Invernizzi G, Rossi A, Pini S, Vita A, Cassano P, Stratta P, Severino G, Del Zompo M. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: associations with cognitive and motor impairment. Neuropsychobiology 2005;52(2):83-9.
6. Szekeres G, Kéri S, Juhász A, Rimanóczy A, Szendi I, Czimmer C, Janka Z. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; 124: 1-5.
7. Strobel A, Dreisbach G, Müller J, Goschke T, Brocke B, and Lesch K-P. Genetic Variation of Serotonin Function and Cognitive Control. Journal of Cognitive Neuroscience 2007; 19: 1923-31
8. Reuter M, Ott U, Vaitl D and Hennig J. Impaired Executive Control Is Associated with a Variation in the Promoter Region of the Tryptophan Hydroxylase 2. Gene Journal of Cognitive Neuroscience 2007; 19: 401-408
9. Üçok A, Alpsan H, Çakır S, Saruhan-Direskeneli G. Association of a Serotonin Receptor 2A Gene Polymorphism With Cognitive Functions in Patients With Schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Part B 2007;144B: 704-707
10. Fiedorowicz JG, Moser DJ, Hynes SM, Beglinger LJ, Schultz SK, Ellingrod VL. LA allelic heterozygosity of the 5HTTLPR polymorphism is associated with higher cognitive function and lower interpersonal sensitivity. Psychiatr Genet 2007;17(1): 3-4.
11. Roiser JP, Müller U, Clark L, Sahakian BJ. The effects of acute tryptophan depletion and serotonin transporter polymorphism on emotional processing in memory and attention. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10(4): 449-61.
12. Erdal M. E, Herken H, B Ömer, Erdal N. Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi. Klinik Psikiyatri Dergisi 2000; 3:192-196
13. Hariri AR, Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. Trends Cogn Sci 2006;10: 182-91.
14. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. Mod Probl Pharmacopsychiatry 1990; 24:73-88.
15. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4: 20-24.
16. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C; Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4:16-19.
17. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. Psychological reports 1962; 10: 799-812.
18. Soykan C. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, 1989, Ankara.
19. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida, Psychological Assessment Resources 1993.
20. Karakaş S BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları 2006; 2. Baskı, Eryılmaz Ofset, Ankara.
21. Stroop JR. The basis of ligons theory. American Journal of Psychology 1935; 47: 499-504.
22. Öktem Ö, Topraksever Y, Göregenli M. Yeni bir sözel bellek testi. VIII. Ulusal psikoloji kongresi bilimsel çalışmaları, Ankara, Türk psikologlar derneği yayımları 1996; 45-57.
23. Dieci M, Vita A, Silenzi C, Caputo A, Comazzi M, Ferrari L, Ghiringhelli L, Mezzetti M, Tenconi F, Invernizzi G. Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 1997; 25: 33-42.
24. Goldstein G, Beers SR, Shemansky WJ. Neuropsychological differences between schizophrenic patients with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test performance. Schizophr Res 1996; 21: 13-8.
25. Roiser JP, Rogers RD, Cook LJ, Sahakian BJ. The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. Psychopharmacology 2006; 188: 213-27.
26. Sarosi A, Gonda X, Balogh G, Domotor E, Szekely A, Hejjas K, Sasvari-Szekely M, Faludi G. Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008; 32: 1667-72.
27. Meneses A, Perez-Garcia G, Liy-Salmeron G, Flores-Galvez D, Castillo C, Castillo E. The effects of the 5-HT6 receptor agonist EMD and the 5-HT7 receptor agonist AS19 on memory formation. Behavioural Brain Research 2008; 195: 112-119
28. Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia. Behav Brain Res 2008; 195: 98-102
29. Sumiyoshi T, Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Bert B. Serotonin (1A) receptors in the pathophysiology of schizophrenia: development of novel cognition-enhancing therapeutics. Adv Ther. 2008; 25:1037-56
30. Rodríguez-S Nchez JM, Crespo-Facorro B, González-Blanch C, Pérez-Iglesias R, Alvarez-Jiménez M, Martínez O, Vázquez-Barquero JL. Cognitive functioning and negative symptoms in first episode schizophrenia: different patterns of correlates. Neurotox Res. 2008; 14: 227-35
31. Golimbet VE, Alfimova MV, Shchebatykh TV, Abramova LI, Kaleda VG, Rogaev EI. Serotonin transporter polymorphism and depressive-related symptoms in schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2004; 126: 1-7
32. Malhotra AK, Goldman D, Mazzanti C, Clifton A, Breier A, Pickar D. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. Mol Psychiatry. 1998; 3: 328-32



Psikiyatrik Hastalıkların Teşhis ve Ayırıcı Teşhisinde Kantitatif EEG

Burç Çağrı Poyraz¹, Canan Aksoy Poyraz², Armağan Özdemir³, Mine Özmen⁴, Mehmet Kemal Arıkan⁴

¹Uzm. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul-Türkiye, ²Araştırma Görevlisi Dr., Psikiyatri Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul-Türkiye
³Uzm. Dr., Samsun Ruh Sağlığı Hastanesi, Samsun-Türkiye, ⁴Psikiyatri Profesörü, Psikiyatri Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mehmet Kemal Arıkan, Psikiyatri Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul-Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: mkarikan@istanbul.edu.tr

Özet:

Psikiyatrik hastalıkların teşhis ve ayırıcı teşhisinde kantitatif EEG

Amaç: Kantitatif EEG (qEEG) ile ilgili yürütülen araştırmalar qEEG'yi hekimlerin standart bir laboratuvar yöntemi olarak kullanıp kullanamayacağı sorusuna cevap verememektedir. Elektrofizyolojik yöntemlerin ruhsal hastalıkların teşhis ve tedavisinde klinikte ortaya çıkan sorunları cevaplamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü bilinmemektedir. Bu araştırmanın amacı qEEG'nin ruhsal hastalıkların teşhisinde yardımcı bir laboratuvar yöntemi olarak yerini araştırmaktır. Bu doğrultuda depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve şizofreni hastaları qEEG ile değerlendirildi.

Yöntem: Depresyon (16 hasta) yaygın anksiyete bozukluğu (14 hasta), panik bozukluk (16 hasta), travma sonrası stres bozukluğu (7 hasta) ve şizofreni hastalarına (7 hasta) ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna (15 kişi) qEEG değişkenlerinin farklı bileşkenlerini kullanarak doğru teşhis konulabiliyor mu bunu anlamak için diskriminan analiz kullanıldı.

Sonuçlar: Diskriminan analiz kullanılarak qEEG değişkenleri birinci hafta ve birinci ayda hastaların %100'ünü doğru olarak sağlıklılardan ayırdı ve %100'ünün hangi hastalık grubunda yer aldıklarını ayırdı.

Tartışma: Klinik bir laboratuvar yöntemi olarak qEEG depresyon ve anksiyete bozukluklarının takibinde ihtiyatla kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Kantitatif EEG, psikiyatrik bozukluklar, tanı, ayırıcı tanı

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S24-S27

Abstract:

Quantitative electroencephalography (qEEG) in diagnosis and differential diagnosis of psychiatric disorders

Objective: Quantitative electroencephalography (qEEG) research remains unanswered the question concerning the use of qEEG as a standard laboratory test by practicing psychiatrists. The sensitivity and specificity of electrophysiological methods to answer practical clinical questions about individual patients suffering from psychiatric disorders remains unclear. Our research aimed to examine the use of qEEG to aid in clinical diagnosis. In order to assess qEEG's applicability as a laboratory test in clinical psychiatry, depression, generalized anxiety, panic, posttraumatic stress disorder and schizophrenia patients are evaluated using quantitative electroencephalography.

Method: We used discriminant analyses to test the ability of different combinations of qEEG variables to classify individual patients into specific clinically defined categories which were posttraumatic stress disorder (7 patient), generalized anxiety disorder (14 patient), panic disorder (16 patient), major depression (16 patient) and schizophrenia (7 patient).

Results: Discriminant analyses were performed on qEEG variables, we found that 100% of patients and controls were correctly classified and also individual patients were classified into specific clinically defined categories at the end of 1 week and 1 month.

Conclusion: As a clinical laboratory test, qEEG's cautious use is recommended in depression and anxiety disorders.

Key words: Quantitative electroencephalography, psychiatric disorders, diagnosis, differential diagnosis

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S24-S27

GİRİŞ

Kantitatif EEG (qEEG) saçlı deriden alınan beyin elektriksel aktivite kaydının analiz edilerek farklı frekans-taki dalgaların beyin üzerindeki dağılımını gösteren ve bu şekilde beynin çalışması hakkında dolaylı bilgi sağlayan bir tekniktir. Kantitatif EEG dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu, öğrenme bozuklukları, demans, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi pek çok nöropsikiyatrik hastalığın teşhis ve ayırıcı teşhisinde hekimlere yardımcı olabilecek bir laboratuvar testidir. Bunlara ilave olarak qEEG'nin, ilaç tedavisi yanıtının öngörülmesi amacıyla kullanımıyla ilgili son yıllarda yürütülen pek çok araştırmada ümit vaat eden sonuçlar elde edilmiştir (1-4). Psikiyatride klinik uygulama açısından özellikle demans ve duy-

gudurum bozukluklarında qEEG'nin teşhis ve ayırıcı teşhis katkısı destekleyen çok sayıda çalışma sonucu vardır (5). Duygudurum bozukluklarının teşhis ve tedavisinde qEEG önemli bilgiler sağlamaktadır. Alt gruplar, klinik özellikler, prognoz qEEG ile belirlenebilmektedir, qEEG ile depresyon hastalarının sağlıklı kişilerden ayrılabilceği mükerrer olarak gösterilmiştir (6,7). Bununla birlikte geniş bir literatüre ve bir çok kanıtı rağmen qEEG'nin klinik psikiyatride kullanılması sorunu çözüme kavuşmamıştır. Bunun birden çok nedeni olabilir. Aynı hastalıklarda örneğin depresyonda ve şizofrenide aynı qEEG parametrelerini inceleyen pek çok araştırmacının bildirdiği sonuçlar çelişkili ve farklıdır (8,9,10). Bu sonuçların hemen hepsi hastalarla sağlıklı kişilerin karşılaştırılmasından elde edilmiştir, qEEG'de görülen belirli bir anormalliğin beyindeki bir işlev bozukluğunun göstergesi olarak taşıdığı

önem üzerinde yeterince durulmamıştır. Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi hem teknik nedenleri hem de belirli bir teşhis grubunda alt grupların da var olması ve ilaç cevabının ya da prognozun da farklı olması gibi durumun özünde yatan nedenlere de bağlı olabilir.

Bu çalışmanın amacı bir kısmı sağlıklı kişilerden bir kısmı farklı teşhis gruplarından hastalardan oluşan bir örnekleme, çift kör olarak her grupta EEG’de göz kapama-ya karşılık gelen cevaplılık metodları kullanılarak, delta, teta, alfa ve beta bantlarında “EEG percent power” değişimini hesaplamak ve daha sonra bulduğumuz anormal bulgularla hastalarla sağlıklıları birbirinden ayırabiliyor muyuz ve ayırabiliyorsak bu anormal bulgularla hastanın teşhisi arasında bir ilişki kurabiliyor muyuz bunu incelemektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 18-60 yaş aralığında bulunan şizofreni, depresyon, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu olmak üzere beş farklı hasta grubu, toplam 62 hasta (7 Travma Sonrası Stres Bozukluğu, 14 Yaygın Anksiyete Bozukluğu, 16 Panik Bozukluk, 18 Majör Depresyon, 7 Şizofreni hastası) ve 15 adet sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalar CTF Psikiyatri genel polikliniğe başvuran hastalar arasından seçildi. Madde, alkol kullanımı olmayan, merkezi etkiye sahip bir ilacı son 1 aydır kullanmamış, nörolojik ve tıbbi hastalığı olmayan, belirgin görme sorunu olmayan, her hastalık grubu için DSM IV tanı ölçütlerine uyan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalar hastalıklarına uygun ilaç başlanarak 1 hafta ve 1 ay sonra kontrole çağrılmak üzere, klinik teşhis hakkında bilgi verilmeden EEG laboratuvarına yönlendirildi.

Elektrofizyolojik Kayıdın Alınması

Hastalara hastalıklarına yönelik ilacın ilk test dozu verilmeden önce ve verildikten 1 saat sonra ve 3 saat sonra, birinci haftada ve birinci ayda EEG çekimleri yapıldı. Standart EEG kayıt elektrodları ile 19 kanallı (FP1, F7, T3, T5, F3, C3, P3, O1, FZ, CZ, PZ, F4, C4, P4, O2, FP2, F8, T4, T6) istirahat EEG’leri 50 epoch gözler kapalı iken, 50 epoch ise gözler açılı iken alındı; Epoch uzunluğu 4 saniye idi. Artifactsız epoch’lara Fast Fourier Transformasyonu uygulandı. “Gözler açık” ve “Gözler kapalı” durum-

ları için ayrı ayrı ortalama power spektrumları hesaplandı. Her bir kanal için elde edilen data sonraki analizler için kaydedildi. Ayrı ayrı “gözler kapalı” ve “gözler açık” durumu için, her bir frekans bandına karşılık gelen ‘EEG percent power’ verisi hesap edildi. “Gözler kapalı” ve “gözler açık” durumları arasındaki “EEG percent power” değişimini hesap etmek amacıyla “gözler kapalı” ve “gözler açık” durumları için bulunan verilerin aritmetik farkı alındı. Böylelikle her bir hastaya yönelik olarak her bir çekim için: EEG percent power farkı verileri 4 (bant sayısı) x 19 (kanal) = 76 tane idi. Gerek hastalar gerekse kontrol grubu 1 ay süre ile takip edildi. Takip süresince yukarıda anlatılan EEG çekimleri 4 defa daha tekrar edildi.

Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 versiyonu kullanıldı. Çalışmada kullanılan değişkenlerin normal dağılımı uygunlukları Kolmogorow Smirnov testi ile incelendi, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması için Student t testi ve tek yönlü ANOVA testi kullanıldı, $p < 0.05$ olduğunda ortalama değerler arasında anlamlı farklılık olduğu kabul edildi.

Anova testi istatistiksel olarak anlamlı çıktığında, gruplar arasında anlamlı olan farklılıkların ortaya çıkarılması için post hoc Duncan’ın çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Daha sonra doğrusal diskriminant analiz uygulandı.

Önceden tanımlı gruplar arasında en iyi ayrımı sağlayacak olan iki veya daha fazla bağımsız değişkenin doğrusal birleşimini elde etmeyi sağlayan bir yöntem olan lineer diskriminant analiz ile bütün bağımsız değişkenler kullanılabilir, böylece toplanan bütün bilgi kullanılabilir.

SONUÇLAR

Çalışma sonuçlarına göre qEEG’nin diskriminant analize ayırma gücü şöyleydi:

qEEG ilaç verilmeden önce hastaların %84.6’sının hangi hastalık grubunda ve/veya sağlıklı grupta yer aldığını doğru olarak ayırabildi. Bu oran ilaç verildikten sonra 1. saatte %95.7, 3. saatte %91.2, 1. hafta %100, 1. ayda da %100 olarak bulundu. Bu çalışmanın sonucunda qEEG’nin bütün aşamalarda diskriminasyon gücüne sahip olduğu ve bu özelliğin 1. hafta ile 1. ayda daha belirgin olduğu görüldü

TARTIŞMA

Kantitatif EEG'nin çeşitli ölçüleri bakımından psikiyatri hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu literatürde çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu şekilde tasarlanmış, grupların karşılaştırıldığı çalışmalar örneğin şizofreni, demans ve depresyon hastalarında qEEG ile yapılmış çalışmalar beynin normal çalışması ve psikiyatrik hastalıklara özgü işlev değişiklikleri hakkında bir çok bilgi vermektedir (11,12, 13).

Ancak qEEG'deki bir ölçü için klinik gruplar arasında istatistiksel farklılıklar çok anlamlı olsa bile bu ölçüye dayanarak mutlaka kişilerin doğru olarak sınıflandırılabilceği anlamına gelmemektedir, bu da klinik uygulamada kullanımını konusunda bir sorun oluşturmaktadır (14,15). Bir kısmı sağlıklı kişilerden bir kısmı farklı teşhis gruplarından hastalardan oluşan bir örnekleme, çift kör olarak her grupta EEG'de göz kapamaya karşılık gelen cevaplılık metodları kullanılarak, delta, teta, alfa ve beta bantlarında "EEG percent power" değişimini hesapladık ve daha sonra bulduğumuz anormal bulgularla hastalarla sağlıklıları birbirinden ayırabilmek için diskriminant analiz uyguladık ve çalışmamızda incelediğimiz beş farklı psikiyatrik hastalık grubunda sınıflanan hastaların %100'ünü qEEG

değişkenleri birinci hafta ve birinci ayda doğru olarak sağlıklılardan ayırdığımızı gördük.

Kantitatif EEG çalışmalarında bir başka yaklaşım qEEG'deki ölçüleri kullanarak hastaların hangi hastalık grubunda yer aldıklarının ayırılması ile ilgilidir.

Çok değişkenli analiz teknikleri kullanılarak hastalıkla ilgili bilgi edinilebilir. Klinikte de bu yöntem teşhiste yol gösterici olabilir. Örneğin yapılan bir çalışmada çok değişkenli qEEG kullanılarak 54 unipolar ve 23 bipolar depresyon hastası sırayla %91 ve %83 doğruluk oranıyla ait oldukları grupta sınıflandırılmıştır. Bu ayırım klinikte tedavi bakımından hekime çok önemli bilgiler verebilir (16).

Biz çalışmamızda çok değişkenli analiz teknikleri kullanılarak qEEG'nin ilaç verilmeden önce hastaların %84.6'sının hangi hastalık grubunda yer aldığını doğru olarak ayırabildiğini, bu oranın ilaç verildikten sonra 1. saatte %95.7, 3. saatte %91.2, 1. hafta %100, 1. ayda da %100 olduğunu gördük. QEEG'nin bütün aşamalarda diskriminasyon gücüne sahipti ve bu özellik 1. hafta ile 1. ayda daha belirgindi.

Bu doğrultuda EEG verilerinin bir aylık bir sürede diskriminasyon gücünün değişmemesinin psikiyatrik hastalıklar için EEG verisinin bir trait indikatörü olabileceği sonucuna varıldı.

Kaynaklar:

1. Czobor P, Volavka J. Pretreatment EEG predicts short-term response to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry*. 1991;130:927-942.
2. Bauer LO. Predicting relapse to alcohol and drug abuse via quantitative electroencephalography. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:332-340.
3. Winterer G, Klöppel B, Heinz A, Ziller M, Dufeu P, Schmidt LG, Herrmann WM. Quantitative EEG (QEEG) predicts relapse in patients with chronic alcoholism and points to a frontally pronounced cerebral disturbance. *Psychiatry Res*. 1998;78:101-113.
4. Prichep LS, Alper KR, Sverdlöv L, Kowalik SC, John ER, Merkin H, Tom ML, Howard B, Rosenthal MS. Outcome related electrophysiological subtypes of cocaine dependence. *Clin Electroencephalogr*. 2002;33:8-20.
5. Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, Black KJ, Arciniegas DB, Coffey CE. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American 2 Neuropsychiatric Association. 2006 Fall;18(4):460-500.
6. Kwon JS, Youn T, Jung HY. Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *J Affect Disord*. 1996;40:169-173.
7. Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayser J, Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2000;41:31-37.
8. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res*. 2001;106:123-140.
9. Knott V, Labelle A, Jones B, Mahoney C. Quantitative EEG in schizophrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment. *Schizophr Res*. 2001;50:41-53.
10. Cook IA, Leuchter AF, Witte E, Abrams M, Uijtdehaage SH, Stubbeman W, Rosenberg-Thompson S, Anderson-Hanley C, Dunkin JJ. Neurophysiologic predictors of treatment response to fluoxetine in major depression. *Psychiatry Res*. 1999;85:263-273.
11. Gattaz WF, Mayer S, Ziegler P, et al. Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241:328-332.
12. Passero S, Rocchi R, Vatti G, et al. Quantitative EEG mapping, regional cerebral blood flow, and neuropsychological function in Alzheimer disease. *Dementia* 1995; 6:148-156.

13. Nofzinger EA, Price JC, Meltzer CC, et al. Toward a neurobiology of dysfunctional arousal in depression: the relationship between beta EEG power and regional cerebral glucose metabolism during NREM sleep. *Psychiat Res Neuroimaging* 2000; 98:71– 91.
14. Coburn KL, Arruda JE, Estes KM, et al. Diagnostic utility of VEP changes in Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2003; 15:175–179.
15. Knott V, Bakish D, Lusk S, et al. Quantitative EEG correlates of panic disorder. *Psychiat Res* 1996; 68:31–39.
16. Prichep LS, John ER, Essig-Peppard T, et al. Neurometric subtyping of depressive disorders, in Plasticity and Morphology of the Central Nervous System. Edited by Cazzullo CL, Sacchetti E, Conte G, et al. London, Kluwer Academic Publishers, 1990, pp. 95–107.



Antipsikotik Tedavi Almakta Olan Şizofreni Hastalarında Görülen Cinsel İşlev Bozuklukları

Mevhibe N. Tümüklü¹, Halis Ulaş¹, Berna Binnur Kıvırcık Akdede¹, Köksal Alptekin¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Balçova, İzmir-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Mevhibe N. Tümüklü, 1395 sok. No: 44/16 Kahramanlar 35230 İzmir-Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: mevhibetum@yahoo.com

Özet:

Antipsikotik tedavi almakta olan şizofreni hastalarında görülen cinsel işlev bozuklukları

Amaç: Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozuklukları sık görülmektedir. Aynı zamanda, antipsikotik ilaç (API) tedavisine uyumu bozabilecekleri ve yaşam kalitesini etkiledikleri anlaşılmıştır. Bu çalışmada klinik açıdan stabil durumda ve API tedavisini alan şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluklarının prevalansı ve ilişkili özelliklerin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya son 3 ayda psikotik alevlenmesi olmayan ve aynı API tedavisini sürdürmekte olan 76 şizofreni hastası alındı. Cinsel işlev bozuklukları UKU Yan Etki Ölçeği (UKU, Udvalg for Kliniske Undersegelser) ile araştırıldı.

Bulgular: UKU yan etki ölçeği ile tüm hastaların %36.8'ünde azalmış cinsel istek, erkek hastaların %36.2'sinde erektil disfonksiyon (ED), %23.4'ünde ejakülasyon ile ilgili sorunlar olduğu belirlendi. Kadın hastaların %20.7'sinde amenore saptandı. Erkek hastalarda UKU yan etki ölçeği ile cinsel istekte azalma görülme oranı kadın hastalara göre daha yüksekti. Cinsel istekte azalma saptanan hastaların ortalama PANSS negatif puanı, azalma saptanmayan hastalara göre daha yüksek olarak saptandı.

Tartışma: Bu çalışmada şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluklarının yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca, bu sonuçlar, çalışmada kullanılan UKU Yan Etki Ölçeğinin API kullanan şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluklarını saptamada etkili olduğunu desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni; cinsel işlev bozukluğu; antipsikotik ilaçlar

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S27-S31

Abstract:

Sexual dysfunctions induced by antipsychotic medications in patients with schizophrenia

Objective: Sexual dysfunctions are common among patients with schizophrenia. These disorders may also impair the compliance with antipsychotic medications and have a negative impact on quality of life. The objective of this study was to determine the prevalence of sexual dysfunctions and related factors in clinically stable patients who were on antipsychotic treatment.

Method: The study population included 76 patients with schizophrenia. Sexual dysfunctions were investigated by UKU (UKU, Udvalg for Kliniske Undersegelser) side effect rating scale. **Results:** UKU showed that 36.8% of all the patients had decreased sexual desire, and among the male patients 36.2% of them had erectile dysfunction and 23.4% had problems with ejaculation. Among the female patients 20.7% had amenorrhea. The ratio of decreased sexual desire detected by UKU was higher in male patients compared to the ratio in female patients. The patients with decreased sexual desire had higher PANSS negative sub-scores than the ones without decreased sexual desire.

Conclusions: These results show that sexual dysfunctions are highly common among patients with schizophrenia. Moreover, these results support the efficiency of UKU side effect rating scale in detecting sexual dysfunctions induced by antipsychotic medications in patients with schizophrenia.

Key words: Schizophrenia; sexual dysfunction; antipsychotic medications

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S27-S31

GİRİŞ

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluklarının sık görüldüğünü ortaya koyan bir çok çalışma vardır (1,2). Antipsikotik ilaç (API) tedavisi almakta olsun ya da olmasın, erkek şizofreni hastalarının %45-80'inin ve kadın şizofreni hastalarının %30-80'inin cinsel işlev bozukluklarından etkilendiği bildirilmiştir (3,4). Şizofreni hastalarının da görülen cinsel işlev bozuklukları ile ilgili çalışmalar

son yıllarda artmaya başlamıştır. Önceki yıllarda çalışmaların kısıtlı olmasının nedeni olarak şizofreni hastaları ile çalışan sağlık personelinin cinsellikle ilgili konuları tartışmaktan çekinmeleri ve tipik API'ların yüksek oranda cinsel işlev bozukluğuna yol açması gösterilmektedir (5). Cinsel işlev bozukluklarının, API tedavisine uyumun önemli belirleyicilerinden biri olduğu ve yaşam kalitesini etkilediği anlaşılmıştır (6-8). Ek olarak atipik API'ların yaygın olarak kullanıma girmeleri ve tipik API'lara göre

daha düşük oranda cinsel işlev bozuklukların yol açtıkları iddiası son yıllarda sistematik ve karşılaştırmalı çalışmaların sayısını arttırmıştır.

YÖNTEM

Desen ve katılımcılar

Çalışmaya Haziran 2004 ile Şubat 2005 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikoz Ünitesi'ne ayaktan başvuran ya da Psikiyatri Servisinde yatmakta olan 76 şizofreni hastası alındı. Çalışmaya alınma kriterleri şöyledi: (1) DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak; (2) 18-60 yaşları arasında olmak; (3) son 3 ayda psikotik alevlenme öyküsünün olmaması ve aynı API tedaviyi sürdürüyor olmak; (4) çalışmaya yazılı olur vermiş olmak; (5) cinsel işlev bozukluğuna yol açabilecek herhangi bir sistemik hastalığının olmaması.

Gereçler: Hastalarla tedavilerini sürdürmekte olan doktorları tarafından görüşülerek yarı-yapılandırılmış bir görüşme formu yardımı ile demografik ve klinik bilgileri elde edildi. Hastalık şiddeti değerlendirilmesi için PANSS (9), Klinik Global İzlenim (KGİ) ölçeği (10), Calgary şizofrenide depresyon ölçeği (11) uygulandı. Ardından UKU yan etki değerlendirme ölçeğinin cinsel işlevler alt bölümü ile cinsel işlev bozuklukları değerlendirildi (12). UKU Yan Etki Ölçeği (UKU, Udvalg for Kliniske Undersegelser) terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve ark. (1987) tarafından geliştirilmiş bir ölçektir. Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere dört alt ölçekten oluşmaktadır. Cinsel işlevlerle ilgili yan etkiler UKU yan etki ölçeğinin diğer başlıklı alt ölçüğünde sorgulanmaktadır. Her biri ayrı maddede sorularak menoraji, amenore, galaktore, cinsel işlevlerde artma, azalma, erektil disfonksiyon (ED), ejakülasyon sorunları, prematür ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon, orgazm ile ilgili sorunlar ve azalmış vajinal lubrikasyon varlığı ve var ise şiddeti araştırılmaktadır. Bu araştırmada UKU ile her soruda araştırılan cinsel işlev bozukluğunun var olup olmadığı değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler SPSS 15.0 demo programı ile yapıldı. Demografik ve klinik veriler için tanımlayıcı analizler yapıldı. Ölçümsel veriler ortalama (standard sapma), nominal değerler sayı (yüzde) dağılım-

ları olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Levene testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin, cinsel işlev bozukluğu saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 76 hastanın 29 (%38.2)'u kadın, 47'si (%61.8) erkekti. Yaş ortalaması 35.9±10.9 yıl; hastalık başlangıç yaşı ortalaması 24.8±7.5; hastalık süresi ortalama 11.0±8.1 idi. Hastaların 15'i (%19.7) evli, 49'u (%64.5) hiç evlenmemiş, 12'si (%15.8) boşanmış; part-

Tablo 1: Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet	n (%)
Kadın	29 (%38.2)
Erkek	47 (%61.8)
Yaş (yıl)	35.9 (10.9)
Başlangıç yaşı (yıl)	24.8 (7.5)
Hastalık süresi (yıl)	11.0 (8.1)
Marital	
Evli	15 (%19.7)
Bekar	49 (%64.5)
Boşanmış	12 (%15.8)
İş	
Var	17 (%22.4)
Yok	59 (%77.6)
Eğitim (yıl)	11.3 (3.9)
Sigara kullanımı	
Var	48 (%63.2)
Yok	28 (%36.8)
Alkol-madde kullanım bzk	
Var	3 (%4.0)
Yok	73 (%96.0)
Şizofreni tipi	
Paranoid	29 (%38.2)
Dezorganize	2 (%2.6)
Rezidüel	35 (%46.1)
ayrıt ed.	6 (%7.9)
Basit	4 (%5.3)
Antipsikotik	
Tipik	4 (%5.3)
Atipik	49 (%64.5)
tip+atip	13 (%17.1)
Atip+atip	8 (%10.5)
tip+tip	2 (%2.6)
Antipsikotik dozu (klorpromazin eşdeğeri)	680.6 (388.1)
Antikolinergik ilaç kullanım oranı	16 (%21.0)
Antidepresan ilaç kullanım oranı	18 (%23.7)
Klinik global izlenim-şiddet	3.5 (1.0)
Klinik global izlenim-yan etki	1.9 (0.5)
PANSS pozitif	11.8 (4.4)
PANSS negatif	16.7 (6.0)
PANSS genel	31.0 (8.0)
PANSS toplam	59.2 (15.7)
Calgary depresyon ölçeği	4.6 (4.4)

Tablo 2: UKU yan etki ölçęęi ile belirlenen cinsel işlev bozuklukları

	Yok (%)	Var (%)
Azalmış cinsel istek	63.2	36.8
Eretil disfonksiyon ^a	63.8	36.2
Ejakülasyon ile ilgili sorunlar ^a	76.6	23.4
Amenore ^b	79.3	20.7
Prematür ejakülasyon ^a	83.0	17.0
Gecikmiş ejakülasyon ^a	89.4	10.6
Menoraji ^b	96.5	3.5
Orgazm ile ilgili sorunlar	97.4	2.6
Galaktore	98.7	1.3
Artmış cinsel istek	98.7	1.3
Jinekomasti ^a	100	0
Vajinal lubrikasyonda azalma ^b	100	0

^ayalnızca erkeklerde, ^byalnızca kadınlarda

neri bulunanlar 15 (%19.7), olmayanlar 61 (%80.3) kişi idi. Çalışma grubunun 17'si (%22.4) ücretli bir işte çalışmakta iken 59'u (%77.6) çalışmamaktaydı. Bütün grupta ortalama eğitim süresi 11.3±3.9 yıl idi. Hastaların 48'i (%63.2) sigara kullanmakta, 28'i (%36.8) kullanmamaktaydı. Üç hastada (%4.0) DSM-IV kriterlerine göre alkol ya da madde kullanım bozukluğu belirlendi. Psikopatoloji ölçeklerinden klinik global izlenim-şiddet puanı ortalaması 3.5±1.0, yan etki puanı ortalaması 1.9±0.5, PANSS pozitif puanı ortalaması 11.8±4.4, PANSS negatif puanı ortalaması 16.7±6.0, PANSS genel psikopatoloji puanı ortalaması 31.0±8.0, PANSS toplam puanı ortalaması

Tablo 3: Cinsel istekte azalma saptanmayan ve saptanan hastalar arasındaki grup karşılaştırmaları

	Yok n=48 (%63.2)	Var n=28 (%36.8)	
Cinsiyet			
	Kadın	24 (%82.8)	5 (%17.2)
	Erkek	24 (%51.1)	23 (%48.9)
Yaş (yıl)	35.19±10.7	37.32±11.3	t=0.821, SD=74, p= 0.41 ^a
Başlangıç yaşı (yıl)	24.9±8.4	24.6±5.6	t=0.168, SD=73, p= 0.86 ^a
Hastalık süresi (yıl)	10.3±7.7	12.1±9.0	t=0.918, SD=73, p= 0.36 ^a
Partner varlığı			
	Var	7(%46.7)	8(%53.3)
	Yok	41 (%67.2)	20 (%32.8)
İş			
	Var	13 (%76.5)	4 (%23.5)
	Yok	35 (%59.3)	24 (%40.7)
Eğitim (yıl)	11.8±3.6	10.4±4.2	t=1.602, SD=74, p= 0.11 ^a
Sigara kullanımı			
	Var	27 (%56.3)	21 (%43.7)
	yok	21 (%75.0)	7 (%25.0)
Alkol-madde kullanım bzk			
	Var	3 (%100)	-
	yok	45 (%61.6)	28 (%38.4)
BKI	25.9±4.6	25.1±5.2	t=0.678, SD=67, p= 0.50
Şizofreni tipi			
	paranoid	19 (%65.5)	10 (%34.5)
	dezorganize	2 (%100)	-
	rezidüel	23 (%65.7)	12 (%34.3)
	ayırt ed.	2 (%33.3)	4 (%66.7)
	basit	2 (%50)	2 (%50)
Antipsikotik			
	tipik	1 (%25.0)	3 (%75.0)
	atipik	33 (%67.3)	16 (%32.7)
	tip+atip	8 (%61.5)	5 (%38.5)
	Atip+atip	5 (%62.5)	3 (%37.5)
	tip+tip	1 (%50.0)	1 (%50.0)
Antipsikotik dozu (klorpromazin eşdeğeri)	700.0±390.0	647.3±424.1	t=0.567, SD=74, p= 0.57 ^a
Antikolinergik ilaç kullanımı			
	var	8 (%50.0)	8 (%50.0)
	yok	40 (%66.7)	20 (%33.3)
Antidepresan ilaç kullanımı			
	var	10 (%55.6)	8 (%44.4)
	yok	38 (%65.5)	20 (%34.5)
Klinik global izlenim-şiddet	3.4±1.1	3.7±0.8	t=1.347, SD=74, p= 0.18 ^a
Klinik global izlenim-yan etki	1.8±0.6	2.0±0.3	Z=-1.145 p= 0.25 ^b
PANSS pozitif	11.9±4.4	11.7±4.5	t=0.166, SD=74, p= 0.86 ^a
PANSS negatif	15.7±6.7	18.4±4.1	Z=-2.600 p=0.009 ^b
PANSS genel	30.4±8.6	32.1±6.7	t=0.863, SD=74, p= 0.39 ^a
PANSS toplam	57.7±17.4	61.5±12.2	t=1.0, SD=74, p= 0.31 ^a
Calgary depresyon ölçęęi	4.1±4.4	5.4±4.4	t=1.304, SD=74, p= 0.19 ^a

^aiki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, ^bMann-Whitney U testi, ^cKi-Kare testi, ^dFisher'in kesin ki-kare testi

59.2±15.7 ve Calgary depresyon ölçeği puan ortalaması 4.6±4.4 olarak belirlendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir. UKU yan etki ölçeği ile tüm hastaların %36.8’ünde azalmış cinsel istek, %2.6’sında orgazm ile ilgili sorunlar, %1.3’ünde galakto-re, %1.3’ünde artmış cinsel istek saptandı. Erkek hastaların %36.2’sinde ED, %23.4’ünde ejakülasyon ile ilgili sorunlar, %17.0’sında prematür ejakülasyon, %10.6’sında retrograd ejakülasyon olduğu belirlendi. Kadın hastaların %20.7’sinde amenore, %3.5’inde menoreji olduğu belirlendi. Hasta grubunda hiç bir bireyde jinekomasti ya da vajinal lubrikasyonda azalma yakınmasına rastlanmadı. Hastalarda UKU yan etki ölçeği ile belirlenen cinsel işlev bozuklukları ve görülme oranları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Cinsel istekte azalma: Bu çalışmada erkek hastalarda UKU yan etki ölçeği ile cinsel istekte azalma görülme oranı kadın hastalara göre daha yüksekti ve iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($\chi^2=7.743$, $p=0.005$). UKU yan etki ölçeği ile cinsel istekte azalma saptanan hastaların ortalama PANSS negatif puanı, azalma saptanmayan hastalara göre daha yüksek olarak saptandı (Cinsel istekte azalma olan grup: 18.36±4.08; cinsel istekte azalma olmayan grup: 15.7±6.75). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($Z=-2.600$ $p=0.009$). UKU yan etki ölçeği ile cinsel istekte azalma saptanan ve azalma saptanmayan gruplar arasında yaş, hastalık süresi, başlangıç yaşı, eğitim süresi, APİ dozu (klorpromazin eş değer dozu olarak), KGİ şiddet ve yan etki puanları, PANSS pozitif, genel psikopatoloji, toplam ve Calgary depresyon ölçeği puanları ile partneri olma, çalışma durumu, sigara kullanımı, alkol ya da madde kullanım bozukluğu, antikolinergik ilaç kullanımı, anti-depresan ilaç kullanımı, şizofreni tipi açısından fark saptanmadı.

Erektile disfonksiyon: Erkek hastaların %36.2’sinde ED saptandı. ED saptanan hastalarda yaş ortalamasının ED saptanmayan hastalardaki yaş ortalamasına göre daha yüksek olduğu görüldü (ED grubu: 38.9±12.3; ED olmayan grup: 30.8±8.0). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t = -2.432$, $SD=23.640$, $p=0.023$). Ortalama hastalık süresi açısından ED olan grup ile ED olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (ED grubu: 13.7±10.2; ED olmayan grup: 8.4±6.3; $t = -2.236$, $SD=44$, $p=0.03$).

TARTIŞMA

Bir üniversite hastanesi psikiyatri kliniğinde gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada, en az 3 aydır alevlenme öyküsü olmayan ve APİ tedavi almakta olan şizofreni hastalarında UKU yan etki ölçeği ile yüksek oranda cinsel işlevlerde bozulma görüldüğü belirlenmiştir. Hem kadın hem de erkek hastalarda en sık görülen cinsel işlev bozukluğu cinsel istekte azalmadır. Erkek hastaların yarısı, kadın hastaların beşte biri cinsel isteklerinde azalma olduğundan yakınmaktadır. Erkek hastalarda, cinsel istekte azalma görülme oranı kadın hastalara göre istatistiksel olarak belirgin olarak yüksektir. Ülkemizde yapılmış çok merkezli geniş katımlı bir çalışmada, şizofreni hastalarında cinsel istekte azalma tüm hastaların yarısında saptanmıştır (4). Yine bu çalışmada herhangi bir cinsel işlev bozukluğu görülme oranı erkek hastalarda kadın hastalardan belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (4). Bu çalışmada UKU yan etki ölçeği ile cinsel istekte azalma saptanan hastaların ortalama PANSS negatif puanı, cinsel istekte azalma saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. MacDonald ve ark. tarafından kadın hastalarda negatif belirtiler ile cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda cinsel istekte azalma görülen olguların negatif belirtilerinin daha yüksek bulunması, bu hasta grubunda cinsel işlev bozukluklarının ilaç yan etkileri ile birlikte hastalığın kendisi ile ya da affektif ve bilişsel işlevlerde bozulmayla da ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda, kullanılan APİ tipleri (tipik-atipik) ya da kullanım şekilleri (tekli ilaç-kombinasyon) açısından ileri analiz yapılamamakla birlikte, tek bir çeşit atipik APİ kullanmakta olan hastalarda cinsel istekte azalma bildirenlerin oranı azalma bildirmeyenlerin oranına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kullanılan ilaçların cinsel işlev bozuklukları açısından belirleyici olduğunu bildiren çalışmalar varsa da (14), atipik APİ’lerin tipik ilaçlardan ve hatta birbirlerinden daha farklı oranlarda cinsel işlevlerde bozulmaya yol açtığı da öne sürülmektedir (15). Çalışmamızda erkek hastaların %36.2’sinde ED, %23.4’ünde ejakülasyon ile ilgili sorunlar, %17.0’sında prematür ejakülasyon, %10.6’sında gecikmiş ejakülasyon olduğu belirlendi. ED saptanan hastalarda yaş ortalamasının ED saptanmayan hastalardaki yaş ortalamasına göre daha yüksek olduğu görüldü. Üçok ve ark. geniş katımlı çok merkezli çalışmalarında erkek hastalarda ED oranını

%48.1, ejakulasyon problemleri oranını %64.2 olarak bildirmişlerdir. ED ve ejakulasyon bozuklukları APİ ilaçların antikolinergik etkileri ve alfa adrenerjik blokaj etkileri ile ilişkilidir (16). Tipik APİ ile %30-60 oranında ED ve ejakulasyon bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (5). Atipik APİ ile daha düşük oranlar bildirilmekle ve atipik APİ'lar arasında farklar olduğu da öne sürülmektedir (15). Çalışmamızda kadın hastaların %20.7'sinde amenore, %3.5'inde menoraji olduğu belirlendi. Hasta grubunda hiç bir bireyde jinekomasti ya da vajinal lubrikasyonda azalma yakınına rastlanmadı. Şizofreni hastalarında APİ'nin yol açtığı dopamin blokajı ve buna bağlı prolaktin artışının amenore, jinekomasti, galaktore ve cinsel istekte azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (16). Tipik APİ kullanan şizofreni hastalarında %50-90 oranında adet düzensizlikleri görülebileceği bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılmış APİ başlanan şizofreni ve sanrılı bozukluk hastalarında prolaktin düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada haloperidol, sulpirid ve risperidon gibi sık kullanılan APİ'ların yaklaşık 8 haftalık tedavi ile prolaktin artışına yol açtıkları

belirlenmiştir (17). Bizim çalışmamızda hastaların %49'u tek başına, %8'i ise kombinasyon halinde atipik APİ kullanmaktaydı ve her 5 kadın hastadan birinde amenore saptanmıştır.

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'nde ayaktan ya da yatarak izlenmekte olan, şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluklarının sıklığı ve hastalık özellikleri ile tedavi ile ilişkileri araştırılmıştır. Hasta grubumuz son 3 aydır psikotik alevlenme göstermeyen ve aynı APİ tedavisini sürdüren, cinsel işlev bozukluğuna yol açacak ek bir hastalığı olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmada, erkek hastalarda her iki hastadan birinde cinsel istekte azalma ve her üç hastadan birinde ED saptanmıştır. Kadın hastalarda yaklaşık her 5 hastadan birinde cinsel istekte azalma ve yine her 5 hastadan birinde amenore saptanmıştır. Bu oranların literatür verileri ile uyumlu olması, çalışmada kullandığımız UKU Yan Etki Ölçeğinin APİ kullanan şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluklarının saptamada etkili olduğunu desteklemektedir.

Kaynaklar:

1. Aizenberg D, Modai I, Landa A, Gil-Ad I, Weizman A. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry*. 200; 62:541-4.
2. Knegeting H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Wiersma D. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*. 2006; 32:315-26.
3. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23: 201-9.
4. Uçok A, Incesu C, Aker T, Erkoç S. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry*. 2007; 22: 328-33
5. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004; 30: 767-79.
6. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994; 382: 11-5.
7. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 1121-8.
8. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 331-8.
9. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
10. Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. US Dept Health, Education and Welfare Publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976:218-22.
11. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 39-44.
12. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 334: 1-100.
13. Macdonald S, Halliday J, MacEwan T, Sharkey V, Farrington S, Wall S, et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case control study. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 50.
14. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 631.
15. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing W.C. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophrenia Res* 2002; 56: 25-30
16. Kesebir S, Pırıldar Ş. Şizofrenide üreme ve cinsel işlevler: antipsikotik sağaltımın etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 88-93
17. Kurt E, Emül HM, Oral ET. Yeni antipsikotikler ve haloperidolün prolaktin üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008; 9: 44-48.



Ketiapin Bağımlılık Yapıyor mu?

Hasan Kaya¹, Nesrin Dilbaz¹, Tuncer Okay¹, Ufuk Çeşmeci¹

¹Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Hasan Kaya, Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: kaya.hsan@gmail.com

Özet:

Ketiapin bağımlılık yapıyor mu?

Amaç: FDA tarafından şizofreni, akut mani ve bipolar depresyon tedavisinde onaylanmış, atipik bir antipsikotik olan ketiapin, onaylanmış endikasyonları dışında anksiyete bozuklukları, impulsivite, agresyon ve madde kullanım bozuklukları gibi birçok ruhsal bozuklukta da yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ketiapinin madde kullanım bozukluğu hikayesi olan ve cezaevinde bulunan bireylerde intranasal, intravenöz ve oral yoldan kötüye kullanımına yönelik raporlar yayınlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı Ankara AMATEM polikliniğine cezaevinden başvuran hastaların ketiapin kullanım ve olası kötüye kullanım profillerini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışma, Temmuz-Ağustos 2008 tarihlerinde, Ankara AMATEM polikliniğine psikiyatrik semptomlarla cezaevinden gelen 51 hastadan oluşmaktadır. Ketiapin içeren preparatların reçetelenmesini isteyen 37(%72.5) hasta daha ileri değerlendirilmeye alınmıştır. Hastalara, araştırmacılar tarafından oluşturulmuş, sosyo-demografik özellikleri ve ketiapin kullanım ve olası kötüye kullanım profillerini içeren soru formu uygulanmıştır.

Bulgular: 22 (%59,4) hasta madde kullanımı ve satışı suçlarından, 15 (%40,6) hasta diğer suçlardan dolayı cezaevinde bulunmaktadır. Aşağıdaki sorulara madde kullanımı ve satışı suçlarından oluşan grup, diğer suçlardan oluşan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla "Evet" cevabını vermişlerdir.

"Bir günde doktor tarafından önerilen tedavi dozundan fazla aldığınız oldu mu?" (p= 0.007)

"Bir günde doktor tarafından önerilen yasal tedavi dozundan (günlük 800 mg üzeri) fazla aldığınız oldu mu?" (p= 0.002)

"İlacı (etkisini daha fazla hissedebilmek amacıyla) verilen dozları biriktirerek aldığınız oldu mu?" (p= 0.045)

Otuz yedi hastanın 2'sinin (%5.4) ketiapini intranasal yoldan da kullanma deneyimleri olduğu öğrenildi.

Tartışma: Madde kötüye kullanımı hikayesi olan ve özellikle madde kullanımı ve satışı suçlarından cezaevinde bulunan kişiler olası ketiapin kötüye kullanımı riski taşımaktadırlar. Klinisyenler ceza evinde bulunan ve madde kötüye kullanımı hikayesi olan kişilere ketiapin içeren preparatları reçetelerken dikkatli olmalıdır. Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Ketiapin, bağımlılık, kötüye kullanım

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S32-S36

Abstract:

Is quetiapine addictive?

Objective: Quetiapine is an atypical antipsychotic agent approved by FDA for the treatment of schizophrenia, acute mania and bipolar depression. In addition, off-label use of Quetiapine is widespread for treatment of anxiety disorders, impulsivity, aggression and substance use disorders. In recent years, there have been increased reports about the intranasal, intravenous and oral abuse of quetiapine among inmates in jails and in individuals with histories of substance abuse. This research aimed to investigate use and possible abuse profile of quetiapine among inmates in jail who had psychiatric assessment at Ankara AMATEM outpatient clinique.

Method: The study was consisted of 51 patients (inmates in jails), with psychiatric symptoms that were applied to Ankara AMATEM outpatient clinique during July-August 2008. 37(%72.5) patients who insisted for quetiapine prescription were included in to the study for further evaluation. A questionnaire developed by investigators, aimed to assess socio-demographic characteristics and quetiapine use and abuse profiles were completed.

Results: Among 37 patients 22 patients (%59.4) had drug related offences and 15 patients (%40.6) had other than drug related offences. The questions that had statistically significant more YES answers are as follows: "Have you ever taken the drug more than the dose that your doctor suggested in a day?" (p = 0.007), "Have you ever taken the drug that your doctor suggested more than approved dose (more than 800 mg/day) in a day?" (p = 0.002)

"Have you ever taken the drug at one time by collecting the pills (for feeling it will effect more)?" (p = 0.045). Out of 37 patients 2 (%5.4) reported that they also had experienced quetiapine by intranasal way.

Conclusions: Inmates with histories of substance abuse, especially with drug related offences, have potential risk for quetiapine abuse. Clinicians should be cautious when prescribing quetiapine including preparates for inmates from jail and individuals with histories of substance abuse. Further studies are required to better to clarify this issue.

Key words: Quetiapine, addiction, abuse

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S33-S36

AMAÇ

FDA tarafından şizofreni, akut mani ve bipolar depresyon tedavisinde onaylanmış, atipik bir antipsikotik olan ketiapin, serotonin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}, dopamin D₁ ve D₂, histamin H₁, adrenerjik alfa₁ ve alfa₂ reseptörlerine antagonist etkisi olan, dibenzotiazine türevi atipik bir antipsikotiktir (1). Anksiyete bozuklukları, impulsivite, agresyon ve madde kullanım bozuklukları gibi birçok ruhsal bozuklukta da yaygın olarak onay dışı kullanılan bir tedavi seçe-

neği olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda madde kullanım bozukluğu hikayesi olan mahkum ve diğer hasta gruplarında ketiapinin "sahte iyi oluş halı" elde etmek üzere intranasal, intravenöz yollardan ve diğer yasadışı maddelerle beraber kullanıldığını bildiren olgu raporları bulunmaktadır (2,3,4). Bu bilgiler ışığında, bu sunumda Ankara AMATEM polikliniğine başvuran mahkum hastaların ketiapin kullanım biçimlerinin araştırılarak olası kötüye kullanım tablosu sınırları içerisinde hangi düzeyde değerlendirilebilecekleri konusunun tartışılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Madde kullanımı ve satışı ile diğer suçlar nedeniyle cezaevinde bulunan tutuklu ve/veya hükümlü hastalar arasından Ankara AMATEM polikliniğine Temmuz-Ağustos 2008 tarihleri arasında psikiyatrik semptomlar ile başvuran 51 vaka çalışma kapsamına alındı. Tedavisine ketiapiin ile devam edilmesi planlanan veya ketiapiin başlanması talebi olan 37 vaka daha ileri değerlendirmeye alınarak bu vakalara sosyo-demografik özellikler ve ketiapiin kullanım ve olası kötüye kullanım profillerini değerlendirmeye yönelik araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan soru for-

mu verildi ve yanıtlamaları sağlandı.

İstatistiksel analiz

Analiz için ki-kare ve kategorik değişkenler için en küçük değerin 5'in altında olduğu durumlar için Fischer'in kesin testi kullanıldı. P <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Polikliniğimize başvurmuş, cezaevinden gelen 51 hastanın 37'sinin (%72,5) görüşme sırasında ketiapiin reçetesi talebi oldu. Çalışmaya alınan 37 vakanın 22'si (%59.4) madde kullanımı ve satışından, 15'i (%40.6) diğer suçlardan tutuklu ve/veya hükümlü vakalardan oluşmaktaydı. Vakaların yaş ortalaması sırasıyla ilk grupta 25.5 (SD:5.5), ikinci grupta 30.0 (SD:8.8) idi.

Yasa dışı maddeyi ilk kullanma yaşı sırasıyla ilk grupta ortalama 14.4 (SD:1.7), ikinci grupta 15.7 (SD:4.7) olarak belirlendi. Vakaların tamamı (%100) erkek ve ilk kullandıkları madde 24'ünde (%64.9) esrardı.

Cezaevine girmeden önce madde kullanım bozukluğu nedeniyle tedavi başvurusu olan 13 (%35.1) vaka bulunmaktadır. Bunların 7'si (%18.9) bir yataklı tedavi merkezinde yatarak tedavi almıştır. Yine cezaevine girmeden önce vakaların 29'u (%78.3) aktif olarak birden fazla madde kullanmıştır.

Tablo 1: Hastaların sosyo-demografik özellikleri ve cezaevinde bulunmalarına sebep olan suç türleri

	n	%
MEDENİ DURUMU		
Evli	21	56.8
Bekar	12	32.4
Dul	4	10.8
EĞİTİM DURUMU		
Eğitimsiz	7	18.9
İlkokul	16	43.3
Ortaokul	7	18.9
Lise	7	18.9
Üniversite	0	
TUTUKLU VE/VEYA HÜKÜMLÜ OLDUĞU SUÇ TÜRÜ		
Madde kullanımı ve satışı suçu	22	59.5
Diğer suçlar	15	40.5
TOPLAM	37	100

Tablo 2: Hasta gruplarında cezaevine girmeden önce kullanılan maddelerin suç türlerine göre dağılımı

	Madde kullanımı ve satışı suçları	Madde kullanımı	Diğer suçlar	TOPLAM	P
		N(%)	N(%)	N(%100)	
Uçucular	Var	0	1(100)	1	0.405
	Yok	22(61.1)	14(38.9)	36	
Esrar	Var	20(66.7)	10(33.3)	30	0.095
	Yok	2(28.6)	5(71.4)	7	
Eroin	Var	2(100)	0(0)	2	0.505
	Yok	20(57.1)	15(42.9)	35	
Kokain	Var	18(81.9)	4(18.1)	22	0.002*
	Yok	4(26.7)	11(73.3)	15	
Amfetamin türevi	Var	17(65.4)	9(34.6)	26	0.258
	Yok	5(45.5)	6(54.5)	11	
Alkol	Var	10(52.6)	9(47.4)	19	0.593
	Yok	12(66.7)	6(33.4)	18	
Benzodiazepinler	Var	4(6.7)	2(33.4)	6	1.000
	Yok	18(41.9)	13(58.1)	31	

Fischer'in kesin testi
Ki-kare *p < 0.05

Tablo 3: Tutuklu ve/veya hükümlü olduğu suç türlerine (Madde kullanımı ve satışı suçları / diğer suçlar) göre vakaların ketiapin kullanımına ilişkin sorulara (S1-7) cevapları

		Madde kullanımı ve satışı suçları	Diğer suçlar	TOPLAM	P
		N(%)	N(%)	N(%100)	
S1. Bir günde doktor tarafından önerilen tedavi dozundan fazla aldığınız oldu mu?	Evet	13(86.6)	2(13.3)	15	0.007*
	Hayır	9(40.9)	13(59.1)	22	
S2 Bir günde doktor tarafından önerilen yasal tedavi dozundan (günlük 800 mg üzeri) fazla aldığınız oldu mu? **	Evet	10(100)	0(0)	10	0.002*
	Hayır	12(44.4)	15(55.6)	27	
S3. İlacı (etkisini daha fazla hissedebilmek amacıyla) verilen dozları biriktirerek aldığınız oldu mu?	Evet	14(77.8)	4(22.2)	18	0.045*
	Hayır	8(42.1)	11(57.9)	19	
S4. İlacı başkasından para karşılığı veya maddi bir karşılık (onun işlerini yapma gibi) sonucu aldığınız oldu mu?	Evet	14(73.6)	5(26.4)	19	0.099
	Hayır	8(44.4)	10(55.6)	18	
S5. Bu ilacı arkadaşlarınız tarafından kullanmanızı öneren oldu mu?	Evet	9(56.3)	7(43.7)	16	0.993
	Hayır	13(61.9)	8(38.1)	21	
S6. Bu ilacı siz arkadaşlarınıza önerdiniz mi?	Evet	9(64.2)	5(35.8)	14	0.738
	Hayır	14(60.9)	9(39.1)	23	
S7. İlacın miktarını (aynı etkiyi sağlayabilmek amacıyla) artırma gereksinimi duydunuz mu?	Evet	6(75.0)	2(25.0)	8	0.431
	Hayır	16(55.2)	13(44.8)	29	

Fischer'in kesin testi

Ki-kare

*p < 0.05

**Yasal tedavi dozunun üzerinde bir vakada günlük 2100 mg ketiapin kullanımı mevcut

Tablo 4: Tutuklu ve/veya hükümlü olduğu suç türlerine (Madde kullanımı ve satışı suçları / diğer suçlar) göre vakaların 9. soruya ilişkin cevapları

		S9. Bu ilacın sizde olan etkileri nelerdir	Madde kullanımı ve satışı suçları	Diğer suçlar	TOPLAM	P
			N(%)	N(%)	N(%100)	
A. Rahatlama	Var		19	8	27	0.056
	Yok		3	7	10	
B. Keyif verme	Var		2	0(0)	2	0.505
	Yok		20	15	35	
C. Yükselme hissi	Var		0(0)	0(0)	0	-
	Yok		22(59.5)	15(40.5)	37	
D. Rahat uyku	Var		22(59.5)	15(40.5)	37	-
	Yok		0(0)	0(0)	0	

Fischer'in kesin testi

TARTIŞMA

Madde bağımlılığı; bir maddenin psikolojik, sosyal, fiziksel ve davranışsal zararlarına rağmen, kontrol edilemeyen arzu ve istek sonucu madde kullanımına devam edildiği, aynı etkiyi sağlayabilmek amacıyla madde miktarını artırma gereksinimi duyulduğu (tolerans), alınmadığı dö-

nemlerde maddeye özgü ortaya çıkan psikolojik ve fiziksel belirtilerin olduğu (yoksunluk) bir tablodur.

Literatürde, ketiapinin intranasal, intravenöz yollardan ve diğer yasadışı maddeler ile beraber kullanıldığını bildiren olgu raporları bulunmaktadır. Kokain ve ketiapinin birlikte intravenöz olarak kullanımı 'Q-ball' olarak isimlendirilirken, ketiapin için sokak jargonunda 'baby

Tablo 5: Tutuklu ve/veya hükümlü olduğu suç türlerine (Madde kullanımı ve satışı suçları / diğer suçlar) göre vakaların 10. soruya ilişkin cevapları

	S10. Bu ilacı almadığınızda sizde neler oluyor?	Madde kullanımı	Diğer suçlar	TOPLAM	P
		ve satışı suçları			
		N(%)	N(%)	N(%100)	
A.Uykusuzluk	Var	22(59.5)	15(40.5)	37	-
	Yok	0	0	0	
B.Huzursuzluk	Var	16(66.7)	8(33.4)	24	0.388
	Yok	6(46.2)	7(53.8)	13	
C.Kasılma	Var	4(100)	0(0)	4	0.131
	Yok	18(54.6)	15(45.4)	33	
D.Sinirlilik	Var	18(69.2)	8(30.8)	26	0.080
	Yok	4(36.4)	7(63.6)	11	
E. İştahsızlık	Var	0	0	0	-
	Yok	22(59.5)	15(40.5)	37	
F. Başağrısı	Var	1(100)	0(0)	1	-
	Yok	21(58.3)	15(41.7)	36	
G. Kas ağrıları	Var	0(0)	0(0)	0	-
	Yok	22(59.5)	15(40.5)	37	
H.Karın ağrısı	Var	0(0)	0(0)	0	-
	Yok	22(59.5)	15(40.5)	37	
I. Bulantı-kusma	Var	0	0	0	-
	Yok	22(59.5)	15(40.5)	37	
J. Titreme	Var	0	0	0	-
	Yok	22(59.5)	15(40.5)	37	
K. Epileptik Nöbet	Var	0	0	0	-
	Yok	22(59.5)	15(40.5)	37	
L. Çarpıntı	Var	0	0	0	-
	Yok	22(59.5)	15(40.5)	37	

Fischer'in kesin testi, Ki-kare

heroin', 'quell' ve 'Susie-Q' isimleri kullanılmaktadır, ayrıca bağımlılık yapan maddelerin sayıldığı popüler bir rap parçasında, 'seroquel' bu listede bulunmaktadır (4,5).

Cezaevinden gelen hastaların ketiapin içeren preparatları ısrarla talebi, tedavinin değiştirilmesi planlandığında şiddetle başka bir ilacın reddedilmesi ve ketiapine karşı bu denli ilaç arama davranışı ilgi çekicidir.

Sorulardan edinilen yanıtlara göre aynı etkiyi oluşturmak amacıyla giderek ilacın dozunu artırma (tolerans gelişimi,%21.6), doktor tarafından önerilen ve yasal dozu aşacak miktarda ilaç kullanımı (%40.5), alınmadığı dönemlerde uykusuzluk (%100), sinirlilik (%70.3), huzursuzluk (%64.9) gibi kesilme belirtilerinin ortaya çıkması (kesilme sendromu) olası bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyelinin olabileceğini düşündürmektedir. Hussain ve arkadaşları ketiapin kötüye kullanımı olarak değerlendirdiği bu durumun mahkumlarda yaygın olmasını cezaevinde yasa dışı maddelere ulaşmanın nispeten zor olmasına bağlamıştır (3). Reçete yolu ile elde edilebilen bu ilacın zamanla cezaevinde madde kullanım bozukluğu hikayesi bulunanlar arasında (Vakaların %37.8'i başkalarına

önerirken, %43.2'sine başkaları tarafından önerilmiştir.) önerilecek ve alış-verişi yapılacak kadar popüler olması olası bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyelini desteklemektedir.

Kannabisin kesilme bulguları olan sinirlilik, irritabilite, huzursuzluk, agresyon, uyku bozuklukları (6), gibi belirtiler ketiapinin alınmadığı dönemlerde (kesilme belirtileri) oluşan şikayetler ile örtüşmektedir.

Ketiapin kullanımı; madde kullanım bozukluğu öyküsü olan bu vakalarda komorbid psikiyatrik hastalıklar için bir self medikasyon yolu olabilirken, diğer yandan madde ihtiyaçlarının sentetik yolla karşılanması olarak düşünülebilir.

İki vakanın, ketiapini toz haline getirip burun yolu ile uygulama deneyimleri mevcuttur. Farmakokinetik olarak nazal kullanımın oral kullanıma göre etkisinin hızlı başlaması nedeniyle burun yolu ile kullanımın amacının ketiapinin anksiyolitik ve sedatif etkisine (7,8) çabuk ulaşmak olduğu düşünülmektedir (2,3).

Suç türlerine göre gruplar karşılaştırıldığında maddeye bağlı suçlar nedeniyle tutuklu olanlarda ketiapinin doktor

tarafından önerilen dozun ve yasal dozun üzerinde kullanılması, ilacın etkisini daha fazla hissedebilmek amacıyla verilen dozların biriktirilerek alınması oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu madde kullanımı ve satışı suçlarından tutuklu olan grubun diğer suçlardan tutuklu olan gruba göre daha fazla ketiapini kötüye kulanma potansiyeli olduğu biçiminde yorumlanabilir.

Şizofreni ve duygudurum bozukluklarında etkin bir te-

davi seçeneği olan, anksiyete bozuklukları, impulsivite, agresyon ve madde kullanım bozuklukları gibi birçok alanda klinik olarak faydası farklı çalışmalarda gösterilmiş (8-14) olan ketiapinin olası kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyeli bulunmaktadır. Klinisyenler cezaevinde bulunan ve madde kötüye kullanım hikayesi olan kişilere ketiapin içeren preparatları reçetelerken dikkatli olmalıdır. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Factor SA. Pharmacology of atypical antipsychotics. Clin Nephrol 2002; 25: 153-157.
2. Pierre JM, Shnayder, Wirshing DA, et al. Intranasal quetiapine abuse. Am J Psychiatry 2004; 161: 1718.
3. Hussain MZ, Waheed W, Hussain S. Intravenous quetiapine abuse. Am J Psychiatry 2005; 162: 1755-1756.
4. Waters BM, Joshi KG. Intravenous quetiapine-cocaine use ("Q-ball"). Am J Psychiatry 2007 ; 164: 173-174.
5. Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine addiction? Am J Psychiatry 2007 Jan; 164(1): 174-5.
6. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, et al. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. Am J Psychiatry 2004; 161: 1867-1977.
7. Calabrese JR, Kech PE, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005; 162: 1351-1360
8. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. J Psychiatry Neurosci 2004; 29: 452-457.
9. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. J Clin Psychiatry 2005 ; 66: 1285-8.
10. Walker C, Thomas J, Allen TS. Treating impulsivity, irritability, and aggression of antisocial personality disorder with quetiapine. Int J Offender Ther Comp Criminol 2003; 47: 556-67.
11. Adityanjee, Schulz C. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia . J clin psychiatry 2002; 63(suppl 13): S32-S38
12. Onur E. Panik bozukluğu tedavisinde ketiapin ile güçlendirme: Bir olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17: 203-206.
13. Katzman MA, Vermani M, Jacobs L, et al. Quetiapine as an adjunctive pharmacotherapy for the treatment of non-remitting generalized anxiety disorder: a flexible-dose, open-label pilot trial. J Anxiety Disord 2008; 22:1480-486.
14. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, et al. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 532-535



Psikofarmakolojide Yeni Açılımlar; Tedavisel İlaç Kan Düzeyi Ölçümü

Selma Özilhan², Ümmet Melikoğlu², Nevzat Tarhan¹, Tuncel Özden³, Ahmet M.Şengül¹

¹Özel NP İstanbul Nöropsikiyatri hastanesi, Psikiyatri Bölümü, ²Özel NP İstanbul Nöropsikiyatri hastanesi, Klinik Farmakogenetik Laboratuvarı

³Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi, Genel Müdürü

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Xxxxxxxx-Türkiye
Telefon / Phone: +90-Xxxxxxx
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: sozilhan@npistanbul.com

Özet:

Psikofarmakolojide yeni açılımlar; tedavisel ilaç kan düzeyi ölçümü

Amaç: Ülkemizde ilk kez klinik düzeyde rutin olarak tedaviye dirençli veya cevapsız nöropsikiyatri hastalarında kullanılan ilaçların terapötik kan düzeylerinin tespit edilerek etkin ilaç kullanımı sağlanması ile gereksiz ilaç kullanımının önlenmesi ve ilaç yan etkilerinin azaltılması.

Yöntem: Klinik olarak tedaviye direnç gösteren veya terapötik cevap alınamayan nöroloji ve psikiyatri hastalarında kullanılan ilaçların kan ilaç düzeyi, LC-MS/MS tekniği ile tespit edilmiştir. Özellikle Kronik şizofreni, kronik depresyon ve Obsesif Kompulsif Bozukluk gibi hastalıklarda ilaca yanıt kişilere göre değişmektedir. Tıptaki son gelişmeler tedaviyi bireyselleştirmeyi gündeme getirmiştir. Kişiyi özel Tıp veya Bireysel Tıp adı verilen bu yaklaşım ile bireyin ilaca yanıtı, metabolizma hızı ve kalıbı değerlendirilerek gerçekten etkili ilaç doğru miktarda verilerek tedavi sağlanmaktadır. Kişiden kişiyi farklılık gösteren söz konusu ilaçların plazma konsantrasyonunu tespit amacı ile geliştirilip valide edilen özgün yöntemler, piyasaya sunulacak jenerik ilaçların biyoçeğerlik çalışmalarında da rahatlıkla kullanılabilecektir. Bu çalışmada HPLC tandem mass spektrometre cihazı kullanılarak, insan plazmasında: risperidone, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, mirtazapine, quetiapine, venlafaxine, amisulpiride, olanzapine, carbamazepine'nin miktarsal tayini için rutin olarak klinik çalışmalarda kullanılmak üzere yöntem geliştirilmiştir.

Geliştirilen yöntemin FDA (Food and Drug Administration) ve ICH¹ in (International Conference on Harmonisation) belirlediği kurallara göre validasyonu yapılmıştır. Validasyon sırasında (Specificity/Selectivity), (Seçicilik / Belirleyicilik), (Accuracy/Doğruluk), (Linearity/Doğrusallık), (Limit of Detection-LoD/Teşhis Limiti), (Miktar Tayini Limiti ve Çalışma Sınırı) (Repeatability/Tekrarlanabilirlik), (Stabilite), (Gerikazanım / recovery) parametrelerine bakılmıştır.

Bulgular: Geçerli edilen yöntem kullanılarak söz konusu molekülleri kullanan kararlı durum konsantrasyonuna erişmiş hasta örneklerinde ilaç kan düzeyleri tespit edilmiştir.

Sonuç: Elde edilen veriler doğrultusunda (hastanın körleme ilaç dozu yerine) doz düzenlemeleri yapılarak hastanın uygun ilacı uygun dozda alması sağlanarak, ilaç yan etki düzeyleri düşürülmüştür. Ayrıca elde edilen analitik veriler sayesinde hastanın metabolizma hızı ve kalıbı hakkında bir öngörü elde edilerek, gereken durumda farmakogenetik testlere başvurulması yolu açılmıştır.

Anahtar sözcükler: Kan ilaç düzeyi izlenmesi, farmakogenetik, polimorfizm

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S37-S41

Abstract:

Exploring novelties in psychopharmacology; therapeutic drug monitoring

Objective: Ensuring efficient use and avoiding unnecessary administration of drugs, as well as alleviating the side effects of the same by means of monitoring at the clinical level, the therapeutic blood levels of drugs prescribed for treatment-resistant or treatment-non-responsive neuropsychiatry patients - an unprecedented study in Turkey .

Method: The blood drug levels of drugs prescribed for treatment-resistant or treatment-non-responsive neuropsychiatry patients has been determined by the LC-MS/MS technique. Response to the drug may vary from patient to patient, especially in the treatment of chronic schizophrenia, chronic depression and obsessive-compulsive disorder. Latest developments in medicine have paved the way for the personalization of treatment. This approach called "Personalized Medicine" or "Individual Medicine" enables a more efficient treatment by virtue of the use of the appropriate drug at the appropriate dosage, upon assessing a patient's response to a particular drug, bio-transformation rate and type. Validated original methods developed for the purpose of monitoring the plasma concentration of these patient-sensitive drugs would also have a use in bio-equivalence analyses of generic drugs that will be offered to the market.

In this study, a method has been developed for the purpose of routine quantitative determination of risperidone, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, mirtazapine, quetiapine, venlafaxine, amisulpiride, olanzapine, carbamazepine in human plasma at the clinical level using HPLC tandem mass spectrometer.

This method has been validated in accordance with the regulations set out by FDA (Food and Drug Administration) and ICH (International Conference on Harmonisation). In the course of this validation the parameters taken into account have been (Specificity/Selectivity), (Accuracy), (Linearity), (Limit of Detection-LoD), (Limit of Quantitation and Range) (Repeatability), (Stability), (Recovery).

Results: The therapeutic blood levels of patients who have reached a steady state concentration upon administration of the aforementioned molecules have been determined using this validated method.

Conclusion: The side effect levels of drugs have been reduced by ensuring the administration of the appropriate dosage by way of adjusting the dosage on the basis of the data obtained, as opposed to a random choice of dosage. Moreover, with the analytic data produced, the study paves the way for making predictions regarding the bio-transformation rate and type of the patient and resorting thereupon to pharmacogenetic tests if and when necessary.

Key words: Therapeutic Drug Monitoring (TDM), pharmacogenetic, polymorphism

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S37-S41

YÖNTEM

Nöropsikiyatri İstanbul hastanesi farmakogenetik laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada sitratlı insan plazmasında risperidone, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, mirtazapine, quetiapine, venlafaxine, amisulpiride, olanzapine, carbamazepine'nin miktarsal tayini için desipramine iç standart olarak kullanılarak LC-MS/MS yöntemi ile rutin olarak klinik çalışmalarda kullanılmak üzere yöntem geliştirilmiştir.

1. EKİPMAN VE KROMATOĞRAFİK

KOŞULLAR:

1.1. EKİPMAN: Deneysel Çalışmalarda Agilent LC-MS/MS sistemi kullanılmıştır. Bu sistemin bileşenleri:

G1379B Degasser Module

G1312B Binary Pump

G13670 HİP-ALS-SL+ Autosampler Module

G1316B Thermostated Column Compartment

6410 Triple Quadrupole MS

Mass Hunter Software B.01.03

1.2. ANALİTİK KOLON: ACE-3 C 8, 3 mm, 3.0 mmx150 mm

1.3. YARDIMCI EKİPMANLAR:

1. Otomatik pipet: Ependorff
2. Terazı : Mettler Toledo AG204-1
3. Vortex: Heidolph

1.4. KROMATOĞRAFİK KOŞULLAR: Etkin maddeler gradient elüsyonu ile kolondan elue edilmiştir.

1. Mobil faz: Amonyum format Tamponu: Asetonitril:Metanol
2. Akış hızı: 0.5 mL/dak.
3. Analiz süresi: 14 dak.

2. ANALİZ YÖNTEMİ ve VALİDASYONU:

Sitratlı insan plazmasına katım yapılan etkin maddelerin ekstraksiyonunda sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Geliştirilen analiz yönteminin FDA (Food and Drug Administration) ve ICH' in (International Conference on Harmonisation) belirlediği kurallara göre validasyon yapılmıştır.Yöntem validasyonunda her bir etkin mad-

de için insan plazmasından taze olarak hazırlanmış 6 adet kalibrasyon standart çözeltisi ve 5 adet de kalite kontrol çözeltisi kullanılmıştır. Validasyon işlemi 3 gün sürmüştür.

BULGULAR

1. ÖZGÜNLÜK ve SEÇİCİLİK

Validasyon yöntemi boyunca 6 adet farklı insan plazma örneği ile özgünlük ve seçicilik test edilmiştir. Elde edilen tüm kromotogramlarda etkin maddelerin ve desipramine piklerinin alıkonma zamanları civarında analiz sonuçlarını olumsuz yönde etkileyecek herhangi bir interferansa rastlanmamıştır.

2. DOĞRULUK ve KESİNLİK

Tekrarlanan analizler sonucunda elde edilen değerlerin bilinen doğru değere yakınlığı (doğruluk) ve tekrarlanan analizler sonucunda elde edilen değerlerin birbirlerine yakınlığı (kesinlik); üç günlük validasyon analizi boyunca elde edilen sonuçlar esas alınarak, günüçi ve günlerarası olarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel hesaplamalar sonucunda elde edilen verilerden escitaloprama ait

Tablo 1: Escitaloprama ait günüçi değerler kullanılarak hesaplanan, tüm kalite kontrol örneklerinin validasyon sonuçları.

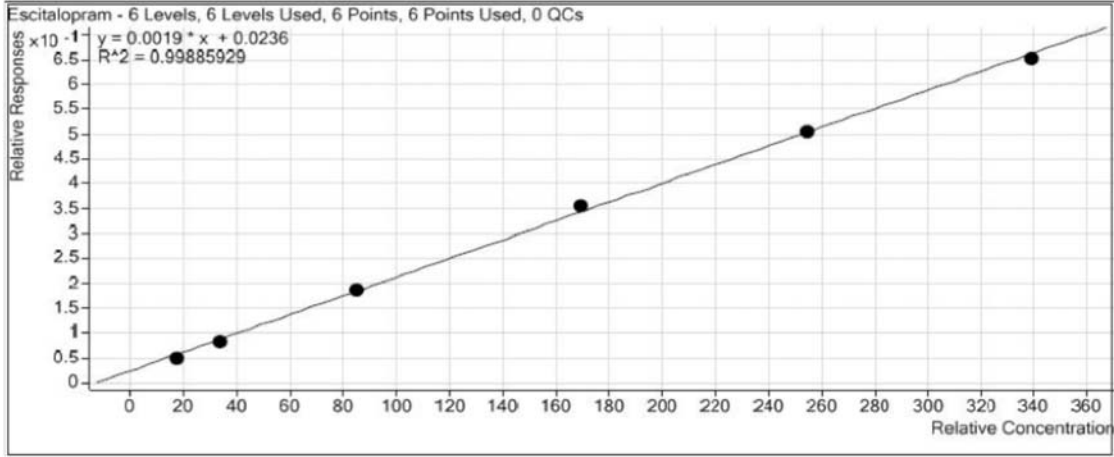
Validasyon No	Korelasyon katsayısı	Ortalama Doğruluk (%) (LOQ±20%, diğer±15%)						Kesinlik (CV) (%) (LOQ±20%, diğer±15%)			
		17	50.9	135.8	271.5	339.4	17	50.9	135.8	271.5	339.4
O1	0.99874	98.373	98.983	106.191	96.623	98.387	3.639	5.095	1.638	12.641	5.251
O2	0.99890	96.551	86.113	87.687	96.085	99.095	3.196	2.564	4.953	2.361	0.890
O3	0.99430	103.529	108.996	110.297	109.073	106.226	5.048	5.976	2.476	4.223	7.876

Tablo 2: Escitaloprama ait günlerarası değerler kullanılarak hesaplanan, tüm kalite kontrol örneklerinin validasyon istatistikleri.

Konsantrasyon (nominal)	n	Bulunan ortalama Konsantrasyon (ng/mL)	Ortalama % Doğruluk (LOQ±%20, diğer±%15 Mean)	Kesinlik (% CV) (LOQ±%20, diğer±%15)
17	18	16.889	99.344	4.974
50.9	16	49.236	96.732	9.910
135.8	17	136.978	100.868	10.658
271.5	14	277.972	102.384	10.005
339.4	17	348.032	102.543	6.073

Tablo 3: Escitaloprama ait günlerarası değerler kullanılarak hesaplanan, tüm kalibrasyon standartlarının validasyon sonuçları..

Konsantrasyon (nominal)	n	Bulunan ortalama Konsantrasyon (ng/mL)	Ortalama % Doğruluk (LOQ±%20, diğer±%15)	Kesinlik (% CV) (LOQ±%20, diğer±%15)
17	3	16.444	96.726	8.659
33.9	2	34.210	100.914	5.471
84.9	3	86.876	102.327	3.487
169.7	3	173.682	102.346	4.562
254.6	3	250.961	98.571	5.217
339.4	3	337.431	99.420	6.629



Şekil 1: Escitaloprama ait kalibrasyon eğrisi

olan değerler örnek olarak Tablo 1-3’de verilmiştir.

3. MİKTAR TAYİNİ LİMİTİ (LOQ):

Yöntemin validasyonu sırasında risperidone, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, mirtazapine, quetiapine, venlafaxine, amisulpiride, olanzapine’nin analiz edilebilen en küçük konsantrasyonu sırası ile 8.3; 17.0; 47.6; 17.0; 9.7; 15.8; 30.8; 39.7; 8.2 ng/mL carbamazepine için 96.2 µg/mL olarak bulunmuştur.

4. DOĞRUSALLIK

Risperidone, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, mirtazapine, quetiapine, venlafaxine, amisulpiride, olanzapine için yöntemin doğrusallığı sırası ile (8.3-165.7); (17.0-339.4); (47.6-951.7); (17.0-339.7); (9.7-194.7); (15.8-315.5); (30.8-615.9); (39.7-793.6); (8.2-164.5) ng/mL ve carbamazepine için (96.2-9619.2) µg/mL konsantrasyon aralığında incelenmiştir.

5. KALİBRASYON EĞRİSİ

Kalibrasyon için hazırlanan çözeltilerin analizi sonucunda elde edilen veriler kullanılarak validasyonun herbir günü için ayrı kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur. Etkin maddeler ve iç standart (desipramine) için lineer regresyon hesaplama işleminde Agilent Mass Hunter software hesaplama programı kullanılmıştır.

6. STABİLİTE

6.1. DONMA ERİME STABİLİTESİ: Polipropilen tüpler içerisinde -70°C saklanan örnekler üç donma erime

çeviriminin sonucu stabil bulunmuştur.

6.2. OTO ÖRNEKLEYİCİ STABİLİTESİ: Analiz için hazırlanmış numunelerin otoörnekleyici içerisinde kaldıkları süre boyunca maruz oldukları koşullardaki stabilitelerine, beklememiş numunelerle oluşturulmuş kalibrasyon eğrisi ile değerlendirilerek bakılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4’de elde edilen sonuçlara göre enjeksiyon için hazırlanan numuneler 41.5 saat süre ile stabildir.

6.3. KISA SÜRELİ ODA SICAKLIĞI STABİLİTESİ: Orta ve yüksek kalite kontrol numunelerinden 3’er adeti oda sıcaklığında eritilip 6 saat süre ile bekletilerek stabilitelerine bakılmıştır (Tablo 5).

6.4. UZUN DÖNEM STABİLİTESİ: Orta ve yüksek kalite kontrol numunelerinden en az 3 adeti -70°C’da 30 gün süre ile saklanarak, çalışma başlangıcındaki numuneler

Tablo 4: Ekstre edilmiş Escitalopram örneklerinin otoörnekleyicide oda sıcaklığında 41.5 saat sonraki stabiliteleri

Konsantrasyon (ng/mL)	50.9	135.8
n	3	3
Ortalama	53.075	145.475
SD	3.024	3.817
RSD (%)	5.942	2.811
Doğruluk (%)	104.274	107.125

Tablo 5: Ekstre edilmiş oda sıcaklığında 6 saat bekletilmiş örneklerin stabilitesi

Konsantrasyon (ng/mL)	135.8	271.5
n	3	3
Ortalama	154.676	296.155
SD	2.084	1.535
RSD (%)	3.717	1.369
Doğruluk (%)	113.900	109.081

ile karşılaştırılarak stabilitelerine bakılmıştır. Saklanan örneklerin doğruluk ve kesinliği limitler içinde bulunmuştur.

6.5. STOK ÇÖZELTİ STABİLİTESİ: Analit ve iç standart için hazırlanan stok çözeltiler 6 saat süre ile oda sıcaklığında bekletilerek stabilitelerine bakılmıştır. Saklanan örneklerin doğruluk ve kesinliği limitler içinde bulunmuştur.

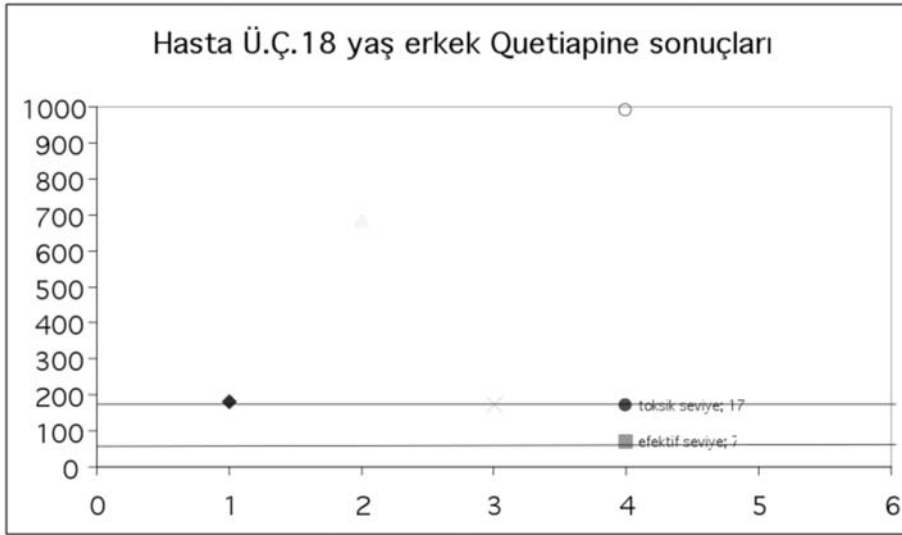
7. GERİKAZANIM:

Ekstre edilen bilinen konsantrasyondaki plazma örnekleri, aynı konsantrasyondaki çözeltilerin değerleri ile

karşılaştırılmıştır. Gerikazanım risperidone, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, mirtazapine, quetiapine, venlafaxine, amisulpiride, olanzapine, carbamazepine için sırası ile 98.80; 93.18; 105.34; 97.06; 105.19; 96.69; 103.14; 104.0; 93.61; 99.79 olarak bulunmuştur.

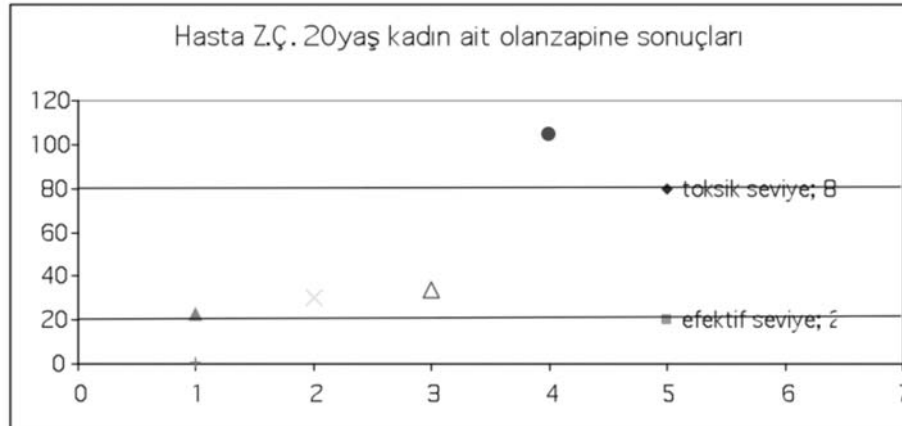
8. YÖNTEMİN HASTA ÖRNEKLERİNE UYGULANMASI

Tarafımızca geliştirilerek validasyonu yapılan yöntem; söz konusu etkin maddeleri kullanan ve kararlı durum



Şekil 2: Ü.Ç. ye ait quetiapine sonuçları (ilaç dozu 200mg quetiapine 1x3)

- ◆ 21.12.2008 07:30 alınan kan örneği
- 21.12.2008 09:20 alınan kan örneği
- x 2.12.2008 07:00 alınan kan örneği
- o 22.12.2008 09:25 alınan kan örneği



Şekil 3: Z.Ç. ye ait olanzapine sonuçları (ilaç dozu:10 mg 1x2)

- ▲ 24.12.2008 06:45 alınan kan örneği
- x 24.12.2008 09:50 alınan kan örneği
- △ 25.12.2008 07:00 alınan kan örneği
- 25.12.2008 09:00 alınan kan örneği

plazma konsantrasyonuna (steady state) erişmiş hastalardan elde edilen plazma örneklerine uygulanmıştır. Hastalardan son doz öncesi- ilaç almadan vadi (trough)- ve ilacı aldıktan iki saat sonra sitratlı tüplere alınan kan örnekleri; santrifüj edilerek plazmaları ayrılmış ve ekstre edilmiştir.

Hastalara ait sonuçlardan bazıları Şekil 2-3'de verilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre hastanın quetiapine dozu azaltılarak yan etkiler giderilmiş ve hastanın yavaş metabolizör (PM) olabileceği öngörülerek; hasta farmakogenetik testlere yönlendirilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre hastanın olanzapin dozu yan etkiler giderilmiş ve hastanın yavaş metabolizör (PM) olabileceği öngörülerek; hasta farmakogenetik testlere yönlendirilmiştir.

TARTIŞMA

FDA Guidance 2001'de belirtilen doğruluk ve kesinlik sınırlarına uygun olarak geliştirdiğimiz yöntemin rutin klinik çalışmalarda kullanılabilir basit, hızlı ve hassas bir yöntem olduğu, saptanmıştır.

Elde edilen veriler doğrultusunda (hastanın körleme ilaç dozu yerine) doz düzenlemeleri yapılarak; hastanın

uygun ilacı, uygun dozda alması sağlanarak ilaç yan etki düzeyleri düşürülmüştür.

Alınan sonuçlar doğrultusunda ilacın; hastanın metabolizasyon özelliklerine göre, etkin dozunun yeniden ayarlanması yolu ile gereksiz ilaç israfı önlenecektir. Özellikle son yıllarda piyasaya sunulan yeni kuşak anti-depresan ve antipsikotik ilaçlar, pahalı ilaçlar olup önemli kısmı ithal jeneriktir. Ayrıca ülkemizde bu ilaçların kan düzeyi ile ilgili miktarsal analizler yapılamamakta ve yurt dışına gönderilerek orada analiz ettirilmektedir. Kan ilaç düzeyi profili sonucu; gerçekten etkili ilaç ve etkin doz tespit edilerek tedavinin sağlanmasının yanı sıra çok önemli bölümü orijinal veya ithal jenerik olan ilaçlara ödenecek miktarın minimize olması yolu ile önemli döviz tasarrufu sağlayacaktır.

Tıptaki son gelişmeler tedaviyi bireyselleştirmeyi gündeme getirmiştir. Kişiyi Özel Tedavi (Personalized Treatment) veya Bireysel Tıp adı verilen bu yaklaşım ile bireyin ilaca yanıtı, metabolizma hızı ve kalıbı değerlendirilerek gerçekten etkili ilaç doğru miktarda verilerek tedavi sağlanmaktadır. Elde edilen analitik veriler sayesinde hastanın metabolizma hızı ve kalıbı hakkında bir genetik polimorfizm öngörüsü elde edilerek, gereken durumda farmakogenetik testlere başvurulması yolu açılmıştır.

Kaynaklar:

1. H.Kirchherr, W.N Kühn-Velten Quantitative Determination of forty-eight antidepressant and antipsychotics in human serum by HPLC Tandem mass spectrometry: A multi-level, single sample approach J Chromatogr B 843 (2006) 100-113
2. P. Baumann, C. Hiemke, S. Ulrich, G. Eckermann, I. Gaertner, M.Gerlach, H-J.Kuss, G.Laux, B.Müller-Oerlinghausen, M.L.Rao, P.Riedrer, G.Zernig, Pharmacopsychiatry 37(2004) 1. 243-265
3. FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2001.
4. Bresolle F, Bromet-Petit M, Audran M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods; Application to pharmacokinetics. J Chromatogr B 1996; 686: 3-10.
5. Buick AR, Doig MV, Jeal SC et al. Method Validation in the Bioanalytical Laboratory. J Pharm Biomed Anal 1990; 8: 629-637.
6. Karnes ST, Shiu G, Shah VP. Validation of Bioanalytical Methods. Pharm Res 1991; 8: 421-426.
7. Mehta AC. The Validation Criteria for Analytical Methods used in Pharmacy Practice Research. J Clin Pharm Ther 1989; 14: 465-473.
8. Shah VP, Kamal K, Midha KK et al. Bioanalytical Method Validation-A Revisit with a Decade of Progress (Conference report). Pharm Research 2000; 17(12): 1551-1557.
9. Timm U, Wall M, Dell D. A New Approach for Dealing with the Stability of Pollutants in Biological Fluids. J Pharm Sci 1985; 74: 972-977.
10. Rockville MD. Validation of Compendial Methods. The United States Pharmacopeia XXII (USP Convention Inc.) 1990, pp: 2149-2151