



## 3. ULUSAL PSIKOFARMAKOLOJİ KONGRESİ (3.UPFK)

"Psikiyatride Frontal Lob  
işlevleri ve Ötesi Sempozyumu"

12 - 15 Mart 2009

## 3<sup>rd</sup> NATIONAL CONGRESS OF TURKISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY AND SYMPOSIUM

"Frontal Lobe Functions and  
Beyond in Psychiatry "

March 12 - 15, 2009

## PANELLER / SYMPOSIA



İstanbul - 2009



# Psikiyatride Farmakorezistans

FeYZa Arıcıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi Başkanı, İstanbul-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. FeYZa Arıcıoğlu, Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD, Tıbbiye Cad. No: 49, Haydarpaşaa, İstanbul-Türkiye  
Telefon / Phone: +90-216-418-9573  
Faks / Fax: +90-216-345-2952  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: faricioğlu@marmara.edu.tr, feYZa.aricioğlu@gmail.com

## Özet:

### Psikiyatride farmakorezistans

Farmakorezistans (tedaviye direnç) her gün tedaviye birçok yeni ilacın eklenmesine rağmen hala psikiyatrinin önemli sorunlarından biridir. Bireysel olarak tedaviye direnç gösteren hastalarda genetik faktörler, hücresel cevap yeteneği ve hastalığın doğası gereği görülen değişikliklerin rolü vardır. Rasyonel farmakoterapi açısından farmakorezistansın nedenlerinin anlaşılması sadece etkinlik açısından değil aynı zamanda polifarmasinin gerekli olduğu durumlar ve farmakoekonomi açısından da önemlidir. Farmakorezistans konusunda bilgilerimiz arttıkça tedavinin bireyselleştirilmesi, ilaca, hastaya ve hastalığa ait faktörlerin bir arada değerlendirilmesi mümkün olacak dolayısıyla akılcı ilaç kullanımı ve/veya akılcı polifarmasi sağlanabilecektir.

**Anahtar sözcükler:** CYP 450 enzimleri, monoamin taşıyıcılar, G proteinleri, P-glikoprotein, Çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein, ilaç etkileşimi, nöroplastisite, nörotrofinler, sitokinler

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S43-S53**

## Abstract:

### Pharmacoresistance in psychiatry

Pharmacoresistance (resistance to treatment) is one of the major problems in psychiatry although several new drugs come into clinical practice every day. There is a role of genetic factors, change in cellular response and change in nature of the disorder in patients who are individually treatment resistant. It is important to understand reasons of pharmacoresistance not only for effectiveness but also for polypharmacy required situations and for pharmacoecconomy. The more we learn about pharmacoresistance it will be possible to consider all factors from drugs, patients and disease therefore, rational drug use and/or rational polypharmacy will be provided.

**Key words:** CYP 450 enzymes, monoamine transporters, G proteins, P-glycoprotein, Multidrug resistance protein, drug interactions, neuroplasticity, neurotrophins, cytokines

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S43-S53**

Psikiyatrik hastalıkların tedavisine yönelik ilaç seçeneklerinin büyük bir ivme ile artmasına ve hastanın durumuna en uygun ilaç/ilaçlar seçilmesine karşın günümüzde önemli oranda hastada istenilen tedavi hedefleri sağlanamamaktadır. Farmakorezistans psikiyatrinin şüphesiz en önemli sorunlarından biridir ve doğru ilaç, uygun dozda ve sürede, doğru intervallerle kullanılmasına rağmen yanıt alınamayabilmekte veya yanıt yetersiz kalabilmektedir. Rezistansın nedeni hastalığın doğası ile ilgili bazı özellikler, enfeksiyon, nörolojik neden, madde bağımlılığı, polimorfizm ve genetik farklılıklar olabilir. İlaçların vücuttaki etkisi hastanın yaşı, cinsiyeti, genetik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, eliminasyon organlarının ve gastrointestinal kanalın fonksiyonel durumu, kişinin diğer hastalıkları ve kullanmakta olduğu diğer ilaçlar gibi kişiye özel olan faktörler tarafından değiştirilebilir. Bazı faktörler ilacın farmakokinetiğini (absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım) bozarak onun etki yerindeki konsantrasyonunu azaltırken bazı faktörler ise hücrenin cevap verme yeteneğini değiştirir. Bazen ise başlangıçta yanıt alınan

hastada etkinliğin giderek azaldığı ve etki süresinin kısıldığı görülür. Aynı etki için ilacın dozunun artırılması gereken bu duruma tolerans denir. Kural olarak aynı farmakolojik grupta yer alan ilaçlardan birine tolerans gelişmesi diğerlerine karşı da tolerans gelişmesine neden olur (çapraz tolerans). Tolerans çok hızlı gelişıyorsa buna taşiflaksi denir. Bazen bir kişi o ilacı daha önce almadığı halde ona karşı diğer kişilere göre daha az veya hiç yanıt vermeyebilir. Böyle bireysel olarak tedaviye direnç gösteren hastalarda genetik faktörler, hücresel cevap yeteneği üzerine etkili faktörler ve hastalığın doğası gereği görülen yapısal değişikliklerin rolü vardır (1).

Farmakogenetik; genetik faktörlere bağlı olarak kişinin ilaca verdiği cevabın bireysel farklılık göstermesidir. Genetik faktörler, bireylerde ilaçların eliminasyon hızını, ilaç reseptörlerinin ve hedef hücrelerdeki diğer yapıların niteliğini ve niceliğini değiştirerek ilaç etkisinin bireyler arasında, etnik gruplar ve ırklar arasında değişkenlik göstermesinde önemli rol oynar. Farmakogenetik yetersiz ilaç tedavisi, advers/toksik reaksiyonlar, farmakolojik etkinin

uzaması, ön-ilaç aktivasyonunun olmaması, ilaç-ilaç etkileşmelerinin artması, metabolizmanın alternatif yollara kayması ve bazı hastalıklara yatkınlık açısından önemlidir. Aslında çoğunlukla ilacın etkinliği ile ilgilenilmesine rağmen klinik açıdan oluşan yan etkiler de son derece önemlidir. Hastaneye başvuruların yaklaşık %5'i, yatan hastaların %10-20'si yan etkilerden yakınmaktadır. Hastanın uyuncu ve tedavinin devamlılığını bozan ve yaşam kalitesini etkileyebilen yan etkiler tedavinin maliyetinin de artmasına neden olur. Bu yan etkilerin %6.5'i de ilaç etkileşmelerinden kaynaklanmaktadır. Genetik polimorfizm farmakokinetik (taşıyıcılar, plazma proteinlerine bağlanma, metabolizma) ve farmakodinamik (reseptörler, iyon kanalları, enzimler, immün moleküller) faktörlere bağlı olabilir (2).

## İLAÇ FARMAKOKİNETİĞİNDE GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER:

İlaçların farmakokinetiğine bağlı olarak görülen değişiklikler açısından en önemli farklılıklar ilacın metabolizması ile ilgilidir. Biotransformasyon reaksiyonlarındaki enzimatik basamakta genin mutant ya da varyant gen olması ve polülasyonunda %1 veya daha fazla oranda görülmesi genetik polimorfizm olarak tanımlanır. İlacın karaciğerden safraya atılımı, böbreklerden itrahında ise genetik polimorfizm görülmez. İlaçların eliminasyon hızında görülen değişiklikler o ilacın metabolizmasında rol alan enzimlerin polimorfizminden kaynaklanır. Genetik polimorfizm klinikte 4 temel sonuca neden olmaktadır: ilacın plazma düzeyleri nedeniyle anormal farmakolojik yanıt (toksikite), metabolizma hızında azalmaya bağlı olarak ilacın akümüasyonu, alternatif yollarla toksik metabolit oluşumu ve aktif metabolit oluşmaması nedeniyle terapötik etkide düşüş. Ayrıca enzimlerin indüklenmeleri veya inhibisyonları ile ilgili genetik farklılıklar hem monoterapide hem de polifarmaside etkinlik açısından son derece önemlidir. İlacın metabolize edilmesinden sorumlu olan enzimlerin sentez veya yapısında bozulma olduğu fenotip yavaş metabolizör, normal olduğu fenotip ise hızlı metabolizör olarak tanımlanır. Yavaş metabolizörlerde ilacın etkisi şiddetlenir, toksik belirtiler ortaya çıkar ve eliminasyonu yavaşlarken hızlı metabolizörler için etkin kan düzeyine ulaşmak ancak yüksek doz ilaç verilmesi ile sağlanabilir. Özellikle faz I reaksiyonlarında rol oynayan en-

zimlerde [Oksidasyon enzimleri (sitokrom P450 (CYP), flavin monooksijenazlar, S-oksidadlar ve dehidrojenazlar), hidroliz reaksiyonlarında rol oynayan enzimlerde (psödokolin esteraz, paraoksonaz, epoksid hidrolazlar)] ve faz II reaksiyonlarında rol oynayan enzimlerde (UDP glukuronidaz, glutatyon S-transferaz, sulfotransferaz, asetiltransferaz, metiltransferaz) polimorfizm görülür. CYP sistemi içinde her bir spesifik enzime izoenzim denir. Bunlardan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 en iyi araştırılmış olanlardır. Antidepresan ve antipsikotik ilaçların metabolizmasında rol alan izoenzimler Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. İlaçlar bu enzimlerin aktivitesini arttırarak veya

**Tablo 1: Antidepresanların metabolizmasında rol alan sitokrom P450 (CYP) enzimleri**

İlaç	CYP isoenzim				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Amitriptilin	+	-	+	+	+
İmipramin	+	-	+	+	+
Desipramin	±	-	±	+	±
Nortriptilin	±	-	±	+	±
Fluoksetin	-	+	±	+	±
Fluvoksamin	+	-	-	+	-
Paroksetin	-	-	-	+	-
Sertralin	-	+	+	-	-
Sitalopram	-	-	+	+	+
Essitalopram	-	-	-	-	-
Duloksetin	-	-	-	+	-
Venlafaksin	-	+	+	+	+
Maprotilin	+	-	-	+	-
Mianserin	-	-	-	+	-
Sertralin	-	+	+	+	+
Bupropion	-	-	-	+	-
Mirtazapin	+	-	-	+	+
Moklobemid	-	-	+	-	+
Reboksetin	-	-	-	-	-
Nefazodon	-	-	-	±	+
Trazodon	+	-	-	+	+

**Tablo 2: Antipsikotik ilaçların metabolizmasında rol alan sitokrom P450 (CYP) enzimleri**

İlaç	CYP isoenzim				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Klorpromazin	+	-	-	+	-
Tiyoridazin	+	-	±	+	-
Perfenazin	+	-	+	+	+
Zukloptentiksol	-	-	-	+	-
Haloperidol	+	-	-	+	+
Klozapin	+	-	±	±	+
Olanzapin	+	-	+	+	-
Ketiapin	-	-	-	+	+
Risperidon	-	-	-	+	+
Ziprasidon	-	-	-	-	+
Aripiprazol	-	-	-	+	+

**Tablo 3: Psikiyatride sık kullanılan ilaçlar ve etkileşimleri**

**Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar:**

Asetaminofen, alprazolam, simetidin, kontraseptifler, diazepam, eritromisin, fluoksetin, fluvoksamin, haloperidol, levomepromazin, metilfenidat, paroksetin, perfenazin, diğer trisiklik antidepresanlar, tiordazin, tiroksin trisiklik ve tetrasiklik antidepresan ilaçların serum seviyesini artırır.

Alkol, barbitüratlar, karbamazepin, klonazepam, fenitoin, sigara içmek trisiklik ve tetrasiklik antidepresan ilaçların serum seviyesini azaltır

**Seçici serotonin gerilim inhibitörleri:**

Fluvoksamin sitalopram ve essitalopramın serum seviyesini artırır.

Karbamazepin ve fenitoin paroksetinin serum seviyelerini azaltır.

Antiasitler, simetidin, haloperidol, trisiklik antidepresanlar tiordazin paroksetinin serum seviyelerini artırır.

Simetidin, fluoksetin ve varfarin sertralinin serum seviyelerini artırır.

**Serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri:**

Simetidin, difenhidramin ve paroksetin venlafaksinin serum düzeylerini artırır.

**Noradrenalin gerilim inhibitörleri:**

Karbamazepin bupropion ve reboksetinin serum düzeylerini azaltır.

**Duygudurum dengeleyici ilaçlar**

ACE inhibitörleri, Bupropion, karbamazepin, diüretikler, fluoksetin, l-dopa, mazindol, metronidazol, NSAİİ, fenitoin, tetrasiklinler, vazopresin, antikonvülsanlar (karbamazepin, fenitoin, primidon) ve kas gevşeticiler (EKT sırasında kullanılan pankronyum, süksinilkolin, van-kronium) lityumun düzeylerini artırır.

Asetazolamid, antiasitler, aminofilin, kafein, kotrimoksazol, sertralin, teofilin ve verapamil lityum serum seviyelerini azaltır.

Asetazolamid, simetidin, danazol, diltiazem, eritromisin, fluoksetin, fluoksamin, izoniazid, lityum, ranitidin, valproat ve verapamil karbamazepinin serum düzeylerini artırır. Aspirin valproatın serum seviyelerini artırır.

Fenitoin, trisiklik antidepresanlar, tranilsipramin ve teofilin karbamazepin serum seviyelerini azaltır. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin ise valproatın serum düzeylerini azaltır.

Simetidin, felbamaf, flukonazol, omeprazol, SSRİleri, teniposid, tolbutamid, troglitazon, valproat lamotrijin ve topiramatin seviyelerini artırır.

Asetazolamid, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin lamotrijin ve topiramatin serum seviyelerini azaltır.

**MAO inhibitörleri:**

Paroksetin, simetidin MAOlarının seviyelerini artırır.

**Antipsikotikler**

Paroksetin fenotiyazinlerin seviyelerini artırır, Buspiron, klorpromazin, fluoksetin ve paroksetin birinci nesil (tipik) antipsikotik haloperidolün düzeyini artırır.

Antiasitler, barbitüratlar, karbamazepin, disülfiram ise fenotiyazinlerin düzeyini azaltır antiasitler, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin ve sigara içme ise azaltır.

Kafein, siprofloksasin, eritromisin, fluoksetin, ketokonazol, paroksetin, kinidin, risperidon, valproat ikinci nesil (atipik) antipsikotik ilaçlardan amisülprid, aripiprazol, klozapinin serum düzeylerini artırır.

Karbamazepin, fenitoin, ritonavir, sigara içme ve valproat amisülprid, aripiprazol, klozapinin serum düzeylerini azaltır.

Fluoksetin, fluvoksamin, ketokonazol ve paroksetin ikinci nesil (atipik) antipsikotik ilaçlardan ketiapin, risperidon, sertindol ve ziprasidonun serum seviyelerini artırır.

Barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin, rifampin ve tiordazin ketiapin, risperidon, sertindol ve ziprasidonun serum seviyelerini azaltır.

**Benzodiazepinler**

Oral kontraseptifler, simetidin, disülfiram, eritromisin, heparin, izoniazid, SSRİlar, probenesid, valproat benzodiazepinlerin serum seviyesini artırır.

azaltarak birbirlerinin serum seviyelerini dolayısıyla etkinliklerini değiştirebilir (Tablo 3). Bu nedenle sıklıkla birlikte kullanılan ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşme olmaktadır ve etkileşmelerin bilinmesi rasyonel farmakoterapi açısından önemlidir (3,4).

## İLAÇ FARMAKODİNAMİĞİNDE GENETİK FAKTÖRLERE BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER:

Psikiyatride kullanılan ilaçlar açısından nörotransmitterlerin reseptörleri, reseptör sonrası olaylar, nörotransmitter taşıyıcıları ve sentezinde rol alan enzimlerin polimorfizmi önemlidir. Tedavinin bireyselleştirilebilmesi açısından ilaç hedef molekül ile ilgili bu genetik farklılıklar metabolizmanın genetik polimorfizmi kadar önemli olmasına rağmen halen klinikte rutin uygulamalar arasına girmemiştir. Genetik çalışmaların sonuçları oldukça değişkenlik göstermekle birlikte beyin fonksiyonlarının, patolojilerinin anlaşılması ve tedaviye yeni perspektif getirilebilmesi açısından son derece önemlidirler.

Psikiyatrik hastalıklarda günümüzde tartışmalı olmasına rağmen en eski nörobiyolojik hipotez monoamin hipotezidir. Monoamin nörotransmitterler ve katekolamin grubundan dopamin (DA), noradrenelin (NA) ve adrenalin (A) ile indolamin olan serotonin (5-hidroksitriptamin=5-HT) ile ilgili farklılıklar nöropsikiyatrinin odağıdır. Konunun nörobiyolojisine bakıldığında kompansatuar mekanizmalar, sekonder patolojiler, çevresel faktörler ve genetik faktörler gerek hastalığı gerekse tedavinin etkinliğini belirlemek açısından önemlidir. Monoamin metabolizmasında tirozin hidroksilaz (TH), triptofan hidroksilaz (TPH), aromatik aminoasit dekarboksilaz (AAD), dopamin beta hidroksilaz (DBH), monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-o-metil transferaz (KOMT) enzimlerin genetik polimorfizminin önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. TH katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Genetik polimorfizmi ile şizofreni ve bipolar bozukluklar arasında ırklararası değişkenliğe rağmen önemli ilişkiler olabileceği dolayısıyla hastalığa yatkınlığın belirlenmesinde marker olabileceği düşünülmektedir. TPH, 5-HT sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Özellikle agresif davranışların ve intihar eğiliminin belirlenmesinde önemli olabileceği ayrıca TPH2 alttipinin majör depresyonun göstergesi olabileceği öne sürülmüştür. AAD, DA ve 5-HT sentezinde rol alır. AAD'nin iki fonksiyonel polimor-

fizminden 1-bp'nin bipolar bozuklukta ve şizofrenide 4-bp'nin ise Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve bipolar bozukluklarda önemini düşündürülen bulgular vardır. DBH, DA ve NA sentezinde görevlidir. Özellikle Taq1 polimorfizmi ve DEHB arasında, DBH 5'del-444a haplotipiyle kokaine bağlı paranoya ve tedaviye dirençli şizofreni arasında sıkı ilişki olduğu kabul edilmektedir. DBH geninin daha çok şizofreninin psikotik semptomlarını modüle eden, hastalığın şiddeti ve nöroleptiklere yanıtı belirleyen hastalıkla indirekt ilişkili bir faktör olduğu düşünülmektedir. MAO-A geninin polimorfik bölgesinin (MAO-A-LRP) genomik varyasyonlarıyla davranış bozuklukları ilişkili bulunmuştur. Monoaminerjik transmissiyondaki anormallikler psikiyatrik ilaçların transmitter sistemlere etkisini belirlemede önemlidir. MAO-A aktivitesindeki artış ile alkolizm, panik bozukluklar ve majör depresyon, aynı enzimin düşük afinitesiyle de şizofreni ve mood arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (5,6,7). KOMT DAjik ve NAjik sistemlerdeki rolü nedeniyle psikiyatrik hastalıklardan sorumlu temel genlerden biridir. Şizofreni, bipolar bozukluklar, unipolar bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), madde suistimali ile KOMT arasındaki ilişki gösterilmiştir. KOMT, enzimini kodlayan gen bipolar bozukluk için aday bir gen olmuştur. Bu noktadan hareketle yapılan çalışmada KOMT polimorfizminin bipolar bozukluğa yatkınlığı arttırmadığı ancak kadın hastalarda belirgin olarak KOMT'un düşük aktiviteli allelinin geçiş gösterdiği saptanmıştır (8). Bipolar bozukluğun DBH geni, DA reseptörü 2-3-5 (DRD2,3,5) genleri ve gama amino butirik asit (GABA)'nın çeşitli reseptör alttıplerini kodlayan genlerle ilişkisi araştırılmış sonuçlar çelişkili olmakla birlikte DA ve GABA ile ilişkili bulunmuştur (9). Şizofreni ile 5HT<sub>2A</sub> reseptörünü kodlayan bölgedeki polimorfizmle bir ilişki bulunmuştur, bu 5HT<sub>2A</sub> reseptörüne ilgiyi yüksek olan atipik antipsikotikler açısından bakıldığında ilginç bir veri oluşturmaktadır. Ayrıca şizofreni ile KOMT ve DRD3 arasında da ilişki olduğu ve KOMT'un allellerinin şizofreniye genetik yatkınlıkta rolleri olabileceğini göstermektedir (10-12). OKB'li kadın hastalarda MAO-A geninin düşük aktiviteli allelinin frekansının arttığını tespit etmişlerdir. OKB'de dopamin sistem genleri de araştırılmış ve DRD4 geni ile OKB'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmalar tek bir genin alkolizmden sorumlu olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir. Sendromun farklı yönlerini etkileyen farklı genlerin olması daha muhtemeldir.

Bazı genler tüketilen alkol miktarına katkıda bulunurken (alkol dehidrogenaz enziminin hızlı ve yavaş metabolize eden polimorfizmlerinin bulunması) diğerleri alkol bağımlılığına ya da alkolle ilgili hastalıklara hassasiyeti etkilemektedir. Özellikle TPH ve 5HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptör genlerinin tip 2 alkolizm gelişmesinde katkıda bulunduğu deliriumu olan alkoliklerde DRD3 gen varyantında artmış bir frekans bulmuşlardır (13-16).

**Monoamin taşıyıcıları:** Bu taşıyıcılar selüler ve moleküler düzeyde regüle edilirler. Taşıyıcılar hem monoaminlerin ekstraselüler konsantrasyonunun belirlenmesin-

**Tablo 4: Monoamin taşıyıcılarının sentetik inhibitörleri (Ki değerleri/nM)**

Inhibitör	DAT	NET	SERT
Kokain	267	872	392
Bupropion	477	5,1	383
Desipramin	78,720	4	61
Nortriptilin	13,920	3,4	161
İmipramin	24,576	67	7,7
Amitriptilin	3,000	100	14,7
Sitalopram	10,000	>1,000	5,4
Paroksetin	-	312	0,25

de hem de presinaptik homeostazın korunmasında primer rol oynarlar. DA taşıyıcısı (DAT), serotonin taşıyıcısı (SERT, 5HTT, SLC6A4) ve NA taşıyıcısı (NET) genetik polimorfizm açısından oldukça iyi araştırılmıştır. İlaçlar bu taşıyıcılara farklı afinite ile bağlanırlar (Tablo 4.) Taşıyıcılardaki polimorfizm gen ekspresyonu, fizyolojik mekanizmaların modifikasyonu, farmakolojik substratın bağlanması ve uptake disfonksiyonu açısından önemlidir. En fazla değişkenlik tek nükleotid polimorfizminde (single nucleotide polymorphism=SNP) görülmüştür. Psikiyatride NET geninin mutasyonu ile depresyon ilişkili bulunmuştur. SERT genin transkripsiyon kontrol noktasında polimorfizm saptanmıştır ve bunlar Long (L) ve Short (S) alleller olarak tanımlanmıştır. L formu reseptör ekspresyonunu artırarak 5-HT geri alımını arttırdığı, S varyantı reseptör ekspresyonunu azaltarak 5-HT geri alımını azalttığı dolayısıyla da S varyantının mizaç bozukluklarında etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, SERT geninin polimorfizmi ile impulsif davranış, intihar eğilimi, ve alkolizm ilişkili bulunmuştur. 5HT<sub>2A</sub> reseptör geninin promoter bölgesindeki bir polimorfizmle bipolar bozukluk ara-

**Tablo 5: G $\alpha$  protein ailesi ile ilgili reseptörler**

G $\alpha_s$ ile ilgili reseptörler:	Adenozin (A2A, A2B), Adrenerjik ( $\alpha$ 2A, $\alpha$ 2B, $\alpha$ 2C, $\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3), Kalsitonin (CTR), Kompleman (C5A), Kortikotropin saliverici hormon (CRH-R1, -R1 $\alpha$ , -R2), Dopamin (D1, D3, D5), Endotelin (ETAR), Glukagon (GR), Gonadotropin saliverici hormon (GnRH-R), Histamin (H2), Luteinize edici hormon/korionik gonadotropin (LH/CG-R), Melanokortin (MC1R, ACTHR, MC3R, MC4R, MC5R), Paratiroid hormon (PTH), Prostaglandin (IP, EP2, EP4, DP, EP3B, EP3C), Serotonin (5-HT4, 5-HT6, 5-HT7), P maddesi (SPR veya NK1R), Tiroid stimüle edici hormon (TSH), Vasopresin (V2)
G $\alpha_i$ ile ilgili reseptörler:	Adenozin (A1, A3), Adrenerjik ( $\alpha$ 2A, $\alpha$ 2B, $\alpha$ 2C), Anjiotensin (AT1), Bombesin, Bradikinin (B1, B2), Kalsitonin (CTR), Kannabinoid (CB1, CB2), Kolesistokinin (CCKB), Kompleman (C3A, C5A), Kortikotropin saliverici hormon (CRH-R1 $\alpha$ ), Dopamin (D1, D2S, D2L, D3, D4), Endotelin (ETBR), Galanin (GALR1, GALR2), Glutamat (mGluR2, mGluR4), Gonadotropin saliverici hormon (GnRH-R), Histamin (H3), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF IR), Luteinize edici hormon/korionik gonadotropin (LH/CG-R), Lisofosfatidik asit (LPA), Melatonin, Muskarinik asetilkolin (m2 ve m4), Nöropeptid Y (Y1, Y2, Y4, Y5), Nörotensin (NTS1), Opioid (mü, kapa, delta), Orfanin/Nosiseptin (OFQR), Oksitosin (OTR), Paratiroid hormon (PTH), Platelet aktive edici faktör (PAF), Prostaglandin E (EP3A, EP3D, CRTH2), Serotonin (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT5A), Somatostatin (SRIF), P maddesi (SPR veya NK1R), Trombin, Tiroid stimüle edici faktör (TSH)
G $\alpha_z$ ile ilgili reseptörler:	Kompleman (C5a), Dopamin (D2S, D2L, D3, D4, D5), Melatonin, Opioid (mü, kapa, delta), Serotonin (5-HT1A)
G $\alpha_q$ ile ilgili reseptörler:	Adenozin (A2A, A2B, A3), Adrenerjik ( $\alpha$ 1, $\alpha$ 2A), Anjiotensin (AT1), Bombesin (GRP-R, NMB-R, BRS-3), Bradikinin (B1, B2), Kalsitonin (CTR), Kolesistokinin (CCKA/CCK2 ve CCKB/CCK1), Kompleman (C5A), Kortikotropin saliverici hormon (CRH-R1 $\alpha$ ), Dopamin (D3), Endotelin (ETAR, ETBR), Galanin (GALR2), Glutamat (mGluR1, mGluR5), Gonadotropin saliverici hormon (GnRH-R), Histamin (H1, H2), Lisofosfatidik asit (LPA), Melanokortin (MC3R), Muskarinik (m1, m5), Nörokinin (NK2), Nörotensin (NTS1), Oreksin (tip1), Oksitosin, Platelet aktive edici faktör (PAF), Prostaglandin (TP, IP, FP, EP3D), Purinoseptör (P2Y), Serotonin (5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C), P maddesi (NK1R/SPR), Trombin, Tiroid stimüle edici hormon (TSH), Vazopresin (V1a, V1b)
G $\alpha_{1/2}$ ile ilgili reseptörler:	Adrenerjik ( $\alpha$ 1), Bombesin (GRP-R), Endotelin (ETBR), Galanin (GALR2), Lisofosfatidik asit (LPA), Prostaglandin (TP), Trombin, Tiroid stimüle edici hormon (TSH)

sında ilişki saptanmıştır. Bipolar bozukluğun DAT1 geni ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. DEHB ile DAT geninin polimorfizmi ve DRD4 polimorfizmi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. DRD4 geni ile SERT promoter geni arasında da dikkati sürdürme açısından belirgin bir etkileşim olduğu dolayısıyla bir davranış üzerinde birden fazla genin etkili olabileceği gösterilmiştir. 5HT<sub>2C</sub> polimorfizmi şizofreninin klinik gidişini ve fenotipik ekspresyonunu etkileyebileceği öne sürmüşlerdir (7,17-19).

**Transdüksiyon Mekanizmaları:** Reseptörler iyon kanallı (iyonotropik) reseptörler ve G-proteini ile çalışan (metabotropik=7 transmembranal segmentli) reseptörler olarak iki temel gruba ayrılır. G-proteinine kenetli reseptörler 300 amino asitten oluşan tek birimli proteinlerdir. Bu proteinler amino terminali hücre dışında, karboksit terminali hücre içinde olmak üzere hücre membranını yedi kez geçen alfa-helikal bir yapıdır. Reseptöre agonistin bağlanması G-proteinini aktive ederek diğer efektör proteinler aracılığıyla etkinin oluşmasını sağlar. G-proteinine kenetli reseptörlerde sinyal transdüksiyonu reseptöre agonist bağlanmasıyla reseptör proteininin konformasyonunda değişime yol açmasıyla başlar. Bu değişiklik alfa-alt ünitesi GTP ile GDP değiş tokuşunu sağlar, GTP GDP'ye hidroliz edilir, böylece beta ve gama alt üniteleriyle yeniden birleşir. G-proteinine kenetli reseptörlerin efektör proteinleri adenilat siklaz, fosfolipaz C ve iyon kanalı proteinleridir. Heterotrimerik G proteinleri (G $\alpha\beta\gamma$ ) 4 temel alt tipe ayrılmıştır ve çok sayıda reseptörün oluşturacağı yanıtı aracılık eder (20) (Tablo 5).

G proteinleri, G proteini aracılığıyla oluşan sinyaller ve G proteini aracılı çalışan reseptörlerle ilgili değişiklikler nöropsikiyatrinin konusu olan birçok hastalık açısından önemlidir. Bu konudaki bulguların çoğu post-mortem dokuda protein veya mRNA düzeyleri ölçülerek ya da hayvan modelleri kullanılarak elde edilmiştir. Bulguların çok az bir kısmı ise transgenik ve knockout hayvan çalışmalarından elde edilmiştir.

**Anksiyete bozuklukları:** Genel anlamıyla anksiyete, panik bozukluklar, sosyal fobi, post-travmatik stres ve OKB amigdalanın santral çekirdeğinde yanlış sinyalizasyon sonucu oluştuğu kabul edilir. Tedavide benzodiazepinler, 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonisti (buspiron) ve SSRI'lar kullanılır. Benzodiazepin tedavisiyle GABA<sub>A</sub> reseptör transmisyon özellikle GABA<sub>A</sub> aracılığıyla düzenlenir. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin parsiyel agonisti buspironla subkronik tedavi serebellumda G $\alpha$ i1 ve G $\alpha$ i2 protein düzeylerini dü-

şürmüş, alprazolam gibi bir benzodiazepin ise çeşitli beyin bölgelerinde G protein düzeylerini değiştirmemiştir. Emosyonel, kognitif ve motor fonksiyonlar, sirkadyen ve nöroendokrin ritimler raphede serotoninerjik sistem tarafından modüle edilir. 5-HT'nin presinaptik ve postsinaptik reseptörleri, bu reseptörlerin alttıpleri, SERT aracılığıyla modüle edilir. SERT genetik polimorfizm gösterir. Anksiyolitik olarak kullanılan benzodiazepinler ise etkilerini GABA-benzodiazepin-Cl<sup>-</sup> iyon kompleksi üzerinden göstererek inhibisyon oluştururlar. GABA<sub>A</sub> reseptör sisteminin bağımlılıktaki önemi nedeniyle yapılan çalışmalar özellikle GABA<sub>B</sub> reseptör agonistlerinin (baklofen-alkol bağımlılığı) bağımlılık tedavisinde yararlı yeni yaklaşımlar sağlayabileceği yönündedir (20).

**Otizm ve otistik bozukluklar:** Otizm dil, sosyal ve emosyonel fonksiyonların bozulduğu, agresyon, kendine zarar verme ve impulsif davranışların da eşlik edebildiği bir hastalıktır. Gerçek etken hala bilinmemekle birlikte G $\alpha$  proteinleri ve onlar aracılığıyla oluşan transdüksiyon mekanizmaları tartışılmaktadır (20).

**Bipolar bozukluklar:** Özellikle frontal kortekste G $\alpha$ s proteinlerin artmış olduğu, lityum tedavisiyle oksipital kortekste G $\alpha$ s proteinlerinin azaldığı yine lityum tedavisiyle serebral kortekste G $\alpha$ i ekspresyonunun azaldığı, G $\alpha$ i 1/2'nin korteks ve hipokampusta azaldığı gösterilmiştir (20).

**Depresyon:** Depresif hastalarda G $\alpha$ s proteininde anlamlı azalmalar olduğu ve depresif hastalarda biyokimyasal bir parametre gibi kullanılabileceği öne sürülmüştür. Fluoksetin kronik tedavisi postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde desensitizasyona neden olur ve bu etkinin G $\alpha$ i, G $\alpha$ o, G $\alpha$ 2 protein düzeylerinde azalmadan kaynaklandığı gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlarla subkronik tedavi G protein düzeylerini değiştirmemiştir. SSRI'ların hipokampus ve amigdaladaki postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri aracılığıyla yaptığı etkiden anksiyete, yeme bozuklukları, OKB gibi hastalıklarda yararlanmaktayız. Depresyonla ilgili bir diğer bulgu  $\beta$ -adrenoreseptör dansitesi ile ilgilidir, sonuçlar çelişkili olmakla birlikte bulguların çoğu azalma yönündedir. Bugünkü bilgilerimize göre depresyon tedavisinde kullanılan valproik asidin indirekt olarak GABA reseptörleri üzerinden etki yaptığı bilinmektedir. Diğer anti-depresan ilaçların GABA<sub>A</sub> reseptörleri üzerindeki etkileri olmadığı da bilinmektedir (20)

**Şizofreni:** Tipik antipsikotik ilaçlar D2 reseptör anta-

gonistidir, atipik olanlar ise 5-HT reseptör antagonisti ve daha az da DRD2 reseptör antagonistidir. Postmortem şizofreni hastalarında DRD2 ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde up-regülasyon, 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinde de downregülasyon gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının superior temporal korteksinde özellikle G<sub>αi</sub>, G<sub>αo</sub> ve G<sub>αq</sub> protein düzeyleri düşük bulunmuştur. Aslında DRD2 reseptörleri ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri G<sub>αi</sub> aracılı çalışan reseptörlerdir. Muhtemelen bu iki tip reseptör G<sub>αi</sub> protein düzeylerindeki düşüklüğü kompanse etmek için upregüle olmaktadır. Ayrıca G<sub>α</sub> protein ekspresyonunun şizofrenide değiştiği düşünülmektedir. Gen çalışmaları şizofreni hastalarının kortikal alanlarında G<sub>αi</sub> ve G<sub>αq</sub> proteinlerin azalmış olabileceğini göstermektedir. Uzun süreli antidepresan tedavi çeşitli değişikliklere sebep olur: Seçici serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ve MAOI'leri inhibitör somatodentritik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerini ve inhibitör presinaptik 5-HT<sub>1D</sub> oto-reseptörlerinin sensitizasyonuna neden olur. Trisiklik antidepresanlar, elektrokonvulsif terapi ve diğer non-SSRI antidepresanlar inhibitör post-sinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin duyarlılığını arttırabilir ve stimülatör 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin ekspresyonunu azaltabilir. Ayrıca post reseptör sinyal mekanizmalarında değişiklikler olabilir. Yaklaşık 3 dekat boyunca DAjik disfonksiyonla karakterize olduğu kabul edilen bu hastalığın tedavisinde DRD2/DRD3 antagonisti antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavi görmemiş şizofreni hastalara radyoaktif DOPA verilerek PET ile DA sentezi incelenmiş ve arttığı tespit edilmiştir. SPECT ve PET çalışmaları ile daha sofistike teknikler kullanılarak bazal ganglionlarda DA salınımının arttığı gösterilmiştir. Genetik çalışmalar birinci derece akrabalar da riskin 10 kez fazla olduğunu, ebeveynlerden her ikisinde de bulunması durumunda %50, monozigot ikizlerde %60-84 olduğunu göstermektedir. Bu genetik ilişki tek gen ile açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Bu nedenle DA reseptör geniyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. DRD1 ve DRD5 genleri nispeten az araştırılmış, şizofreni veya bipolar bozukluklarla ilişkisi ortaya konulamamıştır. DRD2 reseptör geni özellikle DRD2 Ser311 Cys polimorfizmi ve promotor -141C ins/del ile şizofreni ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Ancak çalışmaların çoğunda vaka sayısı azdır veya diğer çalışma sonuçlarıyla doğrulama sorunu olduğundan net bir kanı için erkendir. DRD3 reseptör geni ve özellikle Ser9 Gly (Ball) varyantı üzerinde durulmaktadır. Bulgulardaki genel kanı şizofrenide küçük miktarda da olsa bir artış görüldüğüdür. DRD4

reseptörlerine klozapinin yüksek afiniteyle bağlanması bu genle ilgili polimorfizmi düşündürmektedir. Ancak bulguların çoğu negatif veya küçük farklar göstermektedir. 5-HT<sub>2A</sub> reseptör sayısının şizofrenili olguların prefrontal korteksinde azaldığı gösterilmiştir. Bu reseptör geninin promotor bölgesinde -1438 G/A ile şizofreni arasında ilişki olabileceği, 5-HT<sub>1B</sub> reseptör polimorfizmi ile antisosyal alkolizm, 5-HT<sub>2A</sub> ile şizofreni ve daha az etkiyle de 5-HT<sub>2C</sub> polimorfizmi ile şizofrenik psikozlar ilişkili bulunmuştur (20,21).

**Kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenliği ve bariyer proteinleri:** İlaç molekülünün beyne geçmesi ve etki gösterebilmesi açısından önemli role sahiptir. Transport proteini olarak yaklaşık 500-1200 gene kodundan söz edilmektedir. KBB'de ilaç transportu ile ilgili 15 mRNA gösterilmiştir. Bunlardan çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (Multidrug resistance protein MRP) ATP bağımlı taşıyıcı protein grubundan ve organik anyonik taşıyıcılarıdır. Anyonik ilaçları ve asidik ligandlarla konjugasyon (glutatyon, glukronat ve sülfat) yapmış olan ilaçları taşırlar. MRP 1-3 organik ilaçlara karşı, MRP 4 ise nükleozid analoglarına direnç oluşmasında rol alırlar. MRP gen ekspresyonu deney hayvanlarında beynin çeşitli bölgelerinde gösterilmiştir. Şu ana kadar 30 farklı ATP-bağımlı protein tanımlanmış ve 4 temel alt gruba ayrılmıştır (MDR1 (P-gp), MRP1, MRP2 ve BCRP). İnsanda MRP-1 ve MRP-4 kan beyin bariyeri endotelinde, koroid pleksusta, astrositlerde, MRP-2 ve MRP-5 kan beyin bariyeri endotelinde ve astrositlerde, MRP-6, MRP-7 ve MRP-8'in varlığı ise astrositlerde gösterilmiştir. P-glikoprotein (P-gp), BCRP, MRP-1, MRP-2, MRP-4 ve MRP-5'in beyin endotel hücrelerinin luminal (apikal) yüzeyinde yer aldığı, çeşitli türlerde gen ve/veya protein ekspresyonlarının glial hücrelerde (astrosit ve mikroglia) olduğu gösterilmiştir. MRP-2, MRP-6 ve BCRP'nin glial ekspresyonu ise yok denecek kadar azdır. P-gp ilk tanımlananlardan, birçok ilacın transportunu gerçekleştiren ATP bağımlı bir transmembran proteindir. Hücre membranında madde akışını sağlayan enerji bağımlı bir pompa gibi çalışır ve hücreyi zararlı kimyasallar ve metabolitlere karşı korur. Çoklu ilaç rezistansında rol oynayan beyin dahil birçok dokularda bulunan bir proteindir. Kan-beyin ve kan-testis bariyeri gibi kan-doku bariyerlerinde bulunmaktadır. Çalışmalar P-gp dışında özellikle çoklu ilaç direncinden sorumlu bir protein ailesinin (ATP-bağımlı taşıyıcı proteinler-ABC proteinleri) de sorumlu olduğunu göstermiştir. P-gp subs-



trat spesifitesi yüksek olan bir proteindir dolayısıyla çok farklı kimyasal yapıdaki ilaçlar P-gp ile taşınabilir. İlaç emilimi, dağılımı ve atılımında rol oynayan dokularda yüksek oranda eksprese edildiğinden P-gp'in substratı olan ilaçların farmakokinetiğinde kritik bir role sahiptir. Analjezikler (morfin), antibiyotikler (eritromisin, rifampin), antiepileptik (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, felbamat), Antikanser (vinblastin, vinkristin), immünsupresanlar, kardiyovasküler sistem ilaçları (digoksin, verapamil) ve antidepresan (venlafaksin, paroksetin) ilaçlar gibi sıkça kullanılan ilaçlar P-gp substratıdır. Ayrıca gıda bileşenleri ve ksenobiyotikler de P-gp substratı, aktivatörü ya da inhibitörü olabilir. Bu bileşikler, P-gp'in dokulardaki aktivitesinde değişikliğe yol açabilir ve substratı olan ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Çoklu ilaç rezistansının engellenmesinde ilaçların etkilerinin P-gp inhibisyonu yolu ile arttırılabilecek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesini mümkün kılacaktır. Aslında bu protein 7.kromozom üzerinde bulunan MDR-1 geninin fazla eksprese edilmesi ile oluşmaktadır ve polimorfizm gösterir. P-gp inhibitörü ilaçlar ise P-gp'ye bağlanmak için ilaçla yarışır ve substrat ilaç yerine P-gp'ye bağlanırlar. Birçok ilaç P-gp ve CYP3A4 için ikili substrattır. bazı ilaçların beyindeki konsantrasyonu üzerinde önemli etkisi vardır. P-gp ayrıca farmakogenetik ve psikotrop ilaçların etkileşimi açısından da önemlidir. Tedaviye dirençli psikiyatrik hastalıklarda P-gp'nin rolü olabileceği düşünülmektedir (22-25).

**Nöroplastisite:** Beynimizin normal koşullarda çalışma düzeni, duruma göre geçirdiği değişimler, bu değişimlerin ne zaman patoloji kabul edildiği ve yeni tedavi yaklaşımları konusunda sürekli olarak bilgilerimiz yenilenmektedir. Beynin yapısal özellikleri ve fonksiyona yansması konusunda son yıllarda ciddi gelişmeler kaydedilmiştir. Beynin en küçük elemanı rolünde olan nöron hücresi inanılmaz bir adaptasyon yeteneğine sahiptir ve bunu yapamadığı zamanlarda hastalıklar ortaya çıkabilir. En temel anlamda adaptasyon da dediğimiz nöroplastisite aslında endojen ve eksojen uyarılar sonucu oluşan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdir. Bu değişiklikler şizofreni ve depresyon başta olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabileceği gibi, öğrenme başta olmak üzere önemli santral fonksiyonların gelişebilmesinde ve hastalıkların iyileşebilmesinde de (oluşan bozukluğun geri çevrilmesi ile) önemli bir rol oynayabilir. Bugünkü bilgilerimizle erişkin beyinde nöroplastisiteye katkıda bulunan iki temel faktör

vardır; nörogenesis ve sinaptik plastisite. Çevresel değişikliklere uyum ise sinaptik plastisite ile olur. Nöroplastisiteye bağlı olarak pek çok değişiklik meydana gelebilir (dendritlerde kırılma, dallanmalarında azalma ve boylarında uzama olur). Duruma göre yeni sinapslar oluşabilir, yeni nöron oluşabilir veya ölebilir (apoptoz). Nörotrofik faktörler nöronların hayatta kalması, gelişmesi ve farklılaşması için gereklidir. Nöronal iletişimden sorumludurlar. En çok araştırılmış olanlar sinir büyüme faktörü ve beyin kökenli nörotrofik faktördür. Nörotrofinlerin nöron hücresinin ölümünün programlanması ve yürütülmesinde önemli rolleri vardır. BDNF ise sinirlerin büyümesinden sorumludur, nöron hücresinin büyümesini, yaşamını sürdürmesini ve farklılaşmasını sağlar. Dendritlerin büyümesini ve plastisiteyi düzenler. BDNF geni stres durumunda baskılanır, nöronlarda atrofi ve apoptoz tetiklenir (26).

Nörotrofik faktörler nöronların gelişip farklılaşmasına ve hayatta kalmasına katkıda bulunan nöropeptidlerdir. Erişkin yaşamda nöronlar arası iletişimde rolleri vardır. Çoğu kez sinaps sonrası nörondan sinaps öncesi nörona iletilen bir tür pozitif geri bildirim olarak değerlendirilebilir. Bu şekilde doğru hedefe ulaşan uyarıların devamı sağlanırken hedef hücrede karşılık bulmayan uyarılar ortadan kaldırılmış olur. Akson ucundan salıverilen nörotrofik faktörler de vardır. Bazı nörotrofik faktörler hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde sentezlenirler. Son yıllarda özellikle antidepresan tedavinin nörotrofik faktörlerin aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Nörotrofinler, sinir büyüme faktörü (NGF), beyinden elde edilen nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3, nörotrofin-4, glia hücrelerinden elde edilen nörotrofik faktörler (Glial-derived neurotrophic factor=GDNF), siliyer nörotrofik faktörler (CNTF), epidermal büyüme faktörleri (Epidermal growth factor= EGF), değiştirici büyüme faktörü-β3 (Transforming growth factor-β3= TGF-β3), temel fibroblast büyüme faktörü (Basic fibroblast growth factor=bFGF), Asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF),değiştirici büyüme faktörü (TGF), nörogulinler, diğer büyüme faktörleri, insülin bağımlı büyüme faktörü (IDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombositin elde edilen büyüme faktörü (PDGF). En iyi bilinen nörotrofik faktörler NGF, beyinden elde edilen nörotrofik faktör BDNF, nörotrofin-3 ve nörotrofin-4'dür. Ayrıca proapoptik reseptörler (P75), antiapoptik reseptörler (TrkA) sistemin parçasıdır. Bazal önbeyinden kaynaklanan kolinerjik projeksiyon sistemi yaşamak için hedefi olan nöronlardan salıve-

rilecek NGF'e gereksinim duyar. Alzheimer hastalığı gibi bunun azaldığı durumlarda kolinerjik nöronlar da hayatta kalamazlar. Stres karşısında hipokampustaki BDNF düzeyinin azaldığı ve buna paralel olarak nöron ölümlerinin arttığı ya da atrofiye uğradıkları bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde antidepresan verilerek bu etkiler geri döndürülür ve bu düzelmeye BDNF düzeyindeki yükselmeye birlikte görülür. Nörotrofinlerin TrkA, TrkB ve TrkC olmak üzere 3 tip reseptörü vardır. Trk proteinleri membranda yer alırlar. Trk'nın ekstraselüler kısmında nörotrofin ve diğer ligandların bağlanma bölgesi, sitoplazmik kısmında ise tirozin kinaz bulunur. NGF TrkA'ya, BDNF ve NT-4 Trk-B'ye, NT-3 Trk-C'ye daha yüksek afiniteyle bağlanırlar. Bu reseptörlere 2 nörotrofin molekülünün bağlanmasıyla reseptörün parçası olan tirozin kinaz etkinleşerek reseptörü fosforlar. Bunu ardından küçük bir tür G proteini olan Ras etkinleşir ve MAP kinazlar adı verilen bir dizi protein kinazı fosforlayarak etkinleştirir. Son basamakta transkripsiyon faktörlerinin fosforlanmasıyla mesaj nöron DNA'sına ulaştırılır. Bu reseptörler aracılığıyla trofik faktörler sinir hücresinde özellikle uzun süreli işlevlerde ve nöronların yeniden modellenmesinde rol alır (27,28).

Nörogenesis ilaç etkinliğini belirleyen önemli bir faktördür. Stres, depresyon ve anksiyetede hipokampal hacmin azaldığı tedavinin (kortikosteroidler ve antidepresanlar) adaptif değişikliklere neden olarak bu nöronları koruyabildiği gösterilmiştir. Depresyonda dendritik işlevler, sinaps sayısı, aksonal dallanma, uzun süreli potansiyalizasyon (long term potentiation=LTP) ve nörogenesis açısından değişiklikler önemlidir. Özellikle hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenin aktive olduğu stres durumlarında hipokampusta nörogenesiste azalma, nöronal atrofi ve /veya ölüm görüldüğü bunun da depresyona yatkınlık oluşmasını tetiklediği gösterilmiştir. Tedaviye direnç gelişmesi ise bir süre ilaç kullanıldıktan sonra hücresel değişikliklerle olur. Hücre düzeyinde değişiklikler (monoaminerjik sinaps dansitesi gibi) ve/veya spesifik moleküllerde değişiklikler oluşabilir. Örneğin antidepresan kullanımı tek bir molekül değil aynı zamanda sinaptogenezi (yeni sinaps oluşumu) de etkileyen sinyal kaskatlarının oluşumuna neden olabilmektedir. Dolayısıyla da antidepresan tedavi yalnızca reseptörler, taşıyıcı proteinler ve enzimlerin fonksiyonlarını değil aynı zamanda uzun süreli nöronal plastisite üzerinde de etkilidir. SSRI /NA reuptake inhibitörü ilaçlar 5-HT ve/veya NA düzeylerini artırır. cAMP veya Ca<sup>2+</sup> kaskadı üzerinden CREB ve BDNF gibi

nörotrofik faktörlerin oluşmasını artırarak tedavi sağlamaktadır. Ayrıca glutamat, GABA ve opioidlerin de nörogenesisin baskılanmasında rol aldığı gösterilmiştir. Elektrokonvulsif terapi, lityum ve valproik asit tedavisiyle BDNF üzerinden sinaptik plastisite ve nörogenesis uyarıldıkları saptanmıştır. Son yıllarda antidepresan tedavinin nörotrofik faktörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu, gerek yeni sinapsların oluşumu gerekse varolan sinapsların stabilizasyonu önemli oldukları üzerinde durulmaktadır. BDNF, sinir büyüme faktörü ve nörotrofin-3 en çok araştırılmış olanlardır. BDNF'in neokortekse infüzyonu yeni serotonerjik sinapsların oluşmasına, dorsal ve medyan nükleus rafe'ye infüzyonu TPH kodlayan mRNA düzeylerinde artışa ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptör aktivasyonunun BDNF ekspresyonunu regüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca BDNF'nin antidepresan ilaçların moleküler araçlarından biri olduğu ve kendisinin antidepresan etkiye çok benzer etki oluşturma potansiyeli olduğu da gösterilmiştir. Benzer şekilde duygudurum bozukluklarının hem patofizyolojisinde hem de ilaçla tedavide etkinliğin belirlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (29,30).

Şizofreni çalışmaları serum BDNF sonuçları açısından çelişkili (azalma veya değişmeme) olmakla birlikte antipsikotik ilaçların etkilerinin geç ortaya çıkması ile ilişkili bulunmuştur. Antipsikotik etkinin ortaya çıkması için gerekli latent sürenin sinaptik plastisite ve nörogenesis'in sağlanması için gerekli olabileceği düşünülmüştür. Uzun süreli antipsikotik (haloperidol) verilmesinin striatal volümü artırdığı ve striatal akson uçlarının büyüdüğü gösterilmiştir. Şizofrenide sinaps formasyonu ve stabilizasyonun bozulduğu sözkonusu etkinin antipsikotik tedavinin kesilmesi ile etki ortadan kalkabileceği gösterilmiştir. Bu etkinin DA<sub>2</sub> reseptörlerinin inhibisyonuna bağlı olduğu, adenilat siklaz ve cAMP düzeylerinde artış, cAMP responsive element bağlayan protein (CREB) gibi gen ekspresyonunu regüle eden faktörleri de aktive ettiği düşünülmüştür. CREB aktivasyonun nöroplastisite ve hafızada önemli role sahip olması nedeniyle önemli bir gösterge olduğu üzerinde durulmuştur. Atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapin'in prefrontal korteks başta olmak üzere birçok beyin bölgesinde nöroplastisite üzerine etkileri olabileceği, özellikle c-fos ekspresyonunu indükledikleri için striatumdaki etkileri konvansiyonel antipsikotiklere göre daha zayıf iken striatum dışında daha güçlü olduğu gösterilmiştir (31,32).

Bağımlılıkta gerek madde bağımlılığı ve gerekse yok-

sunluk sırasındaki adaptif süreçte sinaptik değişiklikler gösterilmiştir. Beyin bölgelerinde nörodejenerasyon, HPA ekseninde hiperaktivite, LTP ve sinaptik plastisitede bozulma, aşırı glutamaterjik aktivite ve reseptörlerinin aşırı aktivitesiyle eksitotoksik etki görülür (28,32).

**İmmün sistem ve sitokinler:** Gerek hastalığın özellikleri gerekse tedavinin etkinliği açısından değerlendirilmesi gereken bir diğer sistem immün sistem ve sitokinlerdir. Özellikle astrositler ve mikroglia hücreleri, bu hücrelerin interlökin (IL), interferon (IFN), tümör nekrozan faktör (TNF) başta olmak üzere bir çok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerle nitrik oksit (NO), prostoglandinler (PG) gibi endojen aktif maddelerin katılımıyla immünolojik, nörokimyasal, nöroendokrin ve davranışsal etkileşimler gösterilmiştir. Beyinde sitokinler nörotransmitter ve nöropeptidlerin sentez ve salınımını düzenler. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1beta, IL-6, TNF alfa, PGler vb.) artması astrosit ve mikroglia hücrelerinde sitokin oluşumunu artırır ve nörotoksik etki oluşmasına neden olur. Depresyon semptomlarının oluşmasında özellikle pro-inflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu, antidepresan tedaviyle de baskılandıkları gösterilmiştir. Anoreksia Nervosa'da TNF alfa düzeylerinin ve periferik kanda mononükleer lökositlerden TNF alfa salınımının arttığı gösterilmiştir. TNF alfa HPA eksenini aktive ederek yeme bozuklukla-

rında besin alımını azaltır. Ancak gendeki polimorfizmin yeme bozukluklarına yatkınlığa neden olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca sözkonusu maddelerin antagonistlerinin tedavi değerinin olabileceğini düşündüren araştırma sonuçları vardır. Mani ve şizofrenili hastalarda özellikle IL-12 düzeylerinin yüksek olduğu antidepresan ve antipsikotik tedaviyle normal değerlere gerilediği gösterilmiştir. Sitokinler yukarıda sözü edilen diğer hücresel değişikliklere katkıda bulunan önemli moleküllerdir. Günümüzde sitokinler stress, depresyon, şizofreni, duygudurum bozuklukları ve OKB başta olmak üzere psikiyatrinin birçok alanında tanı, tedavi ve prognoz belirlenmesinde kullanılırlar (33,34).

Sonuç olarak, rasyonel farmakoterapide hedef hastaların en az ilaçla, en düşük maliyetle en etkili ve en güvenli tedaviyi alabilmeleridir. Psikiyatride sıklıkla polifarmasi kullanılır. Akılcı polifarmasi için ilaç etkileşimlerinin bilinmesi, ilaçlara ait faktörler, hastaya ait faktörler ve hastalığa özel faktörlerin dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Bu faktörler içerisinde özellikle hasta ve hastalıkla ilgili faktörlerin iyi araştırılmış olması rasyonel farmakoterapi açısından gereklidir. Yukarıda belirtilen tüm mekanizmaların iyi anlaşılması tedavinin etkinliğini arttıracığı gibi tedaviye direnç görülen durumların tespiti ve baş edilmesi açısından da son derece önemlidir.

## Kaynaklar:

1. Kelsey JE. Basics of psychopharmacology. In principles of psychopharmacology for mental health professionals, Kelsey JE, Newport D.J, Nemeroff CB (editors), New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2006: 9-37
2. Gorwood P, Foot E. Introduction on psychogenetics. In Psychopharmacogenetics, Gorwood P, Hamon M.(editors) New York: Springer Science, 2006: 1-21
3. Ozdemir V, Kashuba ADM, Basile VS, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug metabolism. In Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs, Lerer B (editor), Cambridge University Press, 2004: 157-180
4. Dahl ML, Scordo MG. Cytochromes P450. In Psychopharmacogenetics, Gorwood P, Hamon M.(editors) New York: Springer Science, 2006. 443-479
5. Lerer B. Genes and psychopharmacology: exploring the interface. In Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs, Lerer B (editor), Cambridge University Press, 2004:3-21.
6. Meloni R, Khalfallah O, Biguet NF. Genetics of monoamine metabolizing enzymes. In psychopharmacogenetics, Gorwood P, Hamon M.(editors) New York: Springer Science, 2006: 265-289
7. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. Nature Rev. 2003; 4: 13-25
8. Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P. Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. Psychiatr Genet 1998; 8:221-225
9. De bruyn A, Sourey D, Mendelbaum K, Mendlewicz J, Van Broeckhoven C. A linkage study between bipolar disorder and genes involved in dopaminergic and GABAergic neurotransmission. Psychiatr Genet 1996; 6:67-73
10. Gelder M, Mayou R, Cowen P. In Oxford Textbook of Psychiatry Schizophrenia and schizophrenia like disorders, Gelder M, Mayou R, Cowen P (editors) 4th ed. New York: Oxford University Press, 2001:347-352
11. Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, Tiihonen J, Putkonen A, Hallikainen T, Kotilainen I, Rasanen P, Isohanni M, Jarvelin MR, Karvonen MK. Suicidal behaviour in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. Psychiatr Genet 2000; 10: 117-124

12. Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuffin P, Owen M, Gill M, Collier DA. Catechol-O- methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 1997; 7:97-101
13. Parsian A, Cloninger CR. Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 89-94
14. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 1998; 5: 171-176
15. Camarena B, Cruz C, de la Fuente JR, Nicolini H. A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 255-257
16. Billett EA, Richter MA, Sam F. Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 163-169
17. Jaber M. Monoamine transporters. In *Psychopharmacogenetics*, Gorwood P, Hamon M.(editors) New York: Springer Science, 2006: 333-348.
18. Schmidt LA, Fox NA, Perez-Edgar K, Hu S, Hamer DH: Association of DRD4 with attention problems in normal childhood problems. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 25-29
19. Segman RH, Ebstein RP, Hersco-Levy U, Gorfine M, Avnon M, Gu E, Nemanov L, Lerer B: Schizophrenia, chronic hospitalization and the 5HT2C receptor gene. *Psychiatr Genet* 1997; 7: 75-78
20. Damjanoska KJ, Van de Kar L.D. Transduction mechanisms: G proteins. In *Psychopharmacogenetics*, Gorwood P, Hamon M.(editors) New York: Springer Science, 2006: 286-314
21. Sokoloff P, Leriche L, Bernard LF. Dopamine receptors: Structure, function and implication in psychiatric disorders. In *Psychopharmacogenetics*, Gorwood P, Hamon M.(editors) New York: Springer Science, 2006: 357-392
22. Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. Association between major Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007; 31: 1230–1234
23. Russel FGM, Koenderink JB, Maser R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. *Trends in Pharmacol Sci* 2008; 29: 200-207
24. Dallas S, Miller DS, Bendayan R. Multidrug resistance-associated proteins: Expression and function in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 140–161
25. Linnet K, Ejsing TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 157–169
26. Peled A. From plasticity to complexity: a new diagnostic method for psychiatry. *Medical Hypotheses* 2004; 63: 110–114
27. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 18–21
28. Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci* 2006; 110: 175–191
29. Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol Therapeutics* 2008; 117: 30–51
30. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 481-490.
31. Gisabella B, Bolshakov VY, Benes FM. Regulation of synaptic plasticity in a schizophrenia model. *PNAS* 2005; 102: 13301–13306
32. McNally L, Bhagwagar Z. Inflammation, glutamate, and glia in depression. *CNS Spectr* 2008; 13: 501-510.
33. Begolka WS, McMahon EJ, Miller SD. Cytokines and immune regulation in the nervous system. In *Cytokines and the CNS*. Ransohoff RM, Benveniste EN (Editors), 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 2006: 137-163
34. Ando T, Ishikawa T, Kawamura N, Karibe M, Oba M, Tatsuta N, Hara S, Takii M, Naruo T, Takei M, Kurokawa N, Nozoe S, Kubo C, Komaki G: Analysis of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms in anorexia nervosa. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 161-164



# Tedaviye Dirençte İlaç Metabolizmasının Yeri ve Farmakogenetik Yaklaşım

Ümit Yaşar<sup>1</sup>, Melih Ö. Babaoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara -Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Ümit Yaşar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100, Ankara-Türkiye  
Telefon / Phone: +90-312-305-1087  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: uyasar@hacettepe.edu.tr

## Özet:

Tedaviye dirençte ilaç metabolizmasının yeri ve farmakogenetik yaklaşım

İlaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerin aktiviteyi bireyler arasında geniş bir varyasyon gösterir. Bu çeşitliliğin nedenleri arasında, çevresel faktörlerin yanı sıra, yaş, cinsiyet, irksal farklılıklar, kullanılan ilaçlar ve genetik farklılıklar da yer alır. İlacın metabolizma hızının değişmesi tedavi sırasında direnç gözlenmesi ile ilişkilidir ve belirtilen faktörlerden farklı oranlarda etkilendir. Bir ilaç kullanılırken beraberinde diğer bazı ilaç veya besinlerin alınması o ilacın metabolizma hızını etkileyebilir ve tedaviye direnç gelişimine neden olabilir. İlaç metabolizmasından sorumlu önemli bir enzim grubu sitokrom P450 enzim (CYP) ailesidir. Özellikle 1, 2 ve 3 grubu CYP enzimlerinin çoğu genetik polimorfizm gösterir. Bu enzimlerden CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 ve özellikle de 2D6 psikiyatride kullanılan ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumlu CYP üyeleridir. Bu enzimleri kodlayan genler üzerinde çok sayıda genetik varyasyon tanımlanmıştır. Bu yazıda tedaviye dirence neden olan farklı genetik formlara ilişkin örnekler verilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Sitokrom P450, genetik polimorfizm, bireyler arası varyasyon, ilaç direnci

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):554-556**

## Abstract:

What is the role of drug metabolisms in treatment resistance?

The activities of drug metabolizing enzymes demonstrate a large interindividual variability. Environmental factors, age, gender, ethnic differences, use of other drugs and genetic polymorphisms are among major factors that are responsible for the large variability. Alteration of metabolism rate is related to drug resistance and this may be affected from the aforementioned factors to different degrees. Concomitant use of other drugs may influence the metabolism rate and may cause resistance in drug therapy. Cytochrome P450 (CYP) family consists of important enzymes that are responsible for metabolism of drugs. Especially, groups 1, 2 and 3 of CYP enzymes express genetic polymorphism. CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 and 2D6 are responsible for the metabolism of most drugs used in psychiatric disorders. Many mutations have been identified on the genes encoding these CYP forms. Different genetic forms causing drug resistance have been discussed in this article.

**Key words:** Cytochrome P450, genetic polymorphism, interindividual variation, drug resistance

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):554-556**

## GİRİŞ

İlaçların metabolize olma hızları bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bu farklılıkları belirleyen faktörler arasında, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, irksal özellikler, birlikte kullanılan diğer ilaçlar ve genetik farklılıklar bulunur. İlacın klirensini belirleyen faktörlerden en önemlilerinden biri metabolizma hızı olduğu için dozlam şeması oluşturulurken bu faktörlere dikkat edilmelidir (1). Şekil 1 ilaç metabolize eden enzimlerde gözlenen bireyler arası varyasyon için tipik bir örnektir (2).

### İlaçların birlikte kullanılmasının tedaviye etkisi:

Bir ilaç kullanılırken beraberinde diğer bazı ilaç veya besinlerin alınması o ilacın metabolizmasını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerden sorumlu mekanizmalar sırasıyla enzim indüksiyonu ve enzim inhibisyonu olarak tanımlanır. İlaç-ilaç ve besin-ilaç etkileşmelerinin birço-

ğunun altında inhibisyon veya indüksiyon bulunur.

Belirli bazı madde ve ilaçlar (karbamazepin, fenobarbital, etanol, fenitoin, glukokortikoidler ve rifampin) mikrozomal oksidazlar başta olmak üzere ilaç metabolize eden enzimleri indüklerler. Bu enzimlerin indüklenmesi, birçok ilacın plazma konsantrasyonunun istenen düzeyde tutulmamasına ve böylece ilaç etkinliğinin düşmesine yol açabilir. Belli bazı ilaçlar ve ksenobiyotikler de ilaç metabolize edici enzimleri inhibe ederler. İnhibisyon, indüksiyonun aksine genellikle akut olarak gelişir ve aktivitesi baskılanan enzim tarafından metabolize edilen ilaçların etkinliği veya toksisitesi artabilir.

### Farmakogenetiğin tedaviye etkisi:

Genetik değişikliklerin metabolizma üzerindeki etkisi farmakogenetiğin ana ilgi alanlarından biridir. Klinik uygulamada önemli sonuçlara yol açan birçok genetik polimorfizm örneği ilaçların metabolizmasının bireyler ara-

sında farklı olmasına dayanmaktadır (3). Bazı bireylerde, genetik yapıdaki değişikliğe bağlı olarak ilaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerin yapılarının bozulması, o enzimler ile metabolize edilen ilaçların eliminasyonunu değiştirebilir. Bunun yanı sıra, ilacın metabolizmasında veya farmakokinetiğinde bir değişiklik olmaksızın, ilaçların etki yeri olan reseptörlerin yapılarında bulunan genetik değişiklikler de kişiler arasında ilaç etkisinin farklılığına yol açabilir.

İnsan genom projesinin tamamlanması ile onbinlerce gene ait dizi analizi ortaya konmuştur. Genom üzerinde ortalama olarak her 2000-2500 nükleotide bir, bireyler arasında değişikliğe neden olan tek nokta mutasyonu olduğu öngörülmektedir. Haritası çıkarılan tek nokta mutasyonlarından hangilerinin farmakogenetik açıdan önemli olduğu ileri laboratuvar ve klinik araştırmalar gerektirmektedir.

#### Sitokrom P450 enzimlerinin farmakogenetiği:

Sitokrom P450 (CYP) enzimlerinden CYP2D6'nın ilaçları yıkma aktivitesi açısından toplum yavaş (YM), orta hızlı (OM), hızlı (HM) ve çok-hızlı metabolizörler (ÇHM) olarak dört farklı fenotipe ayrılmaktadır. Bu dört fenotipi belirleyen asıl etmen çevre koşulları değildir. Yavaş metabolizör bireylerde, CYP2D6 genindeki kalıtsal dizilim değişiklikleri nedeniyle protein yapısı bozulmuştur. Çok-hızlı metabolizör olan bireylerde ise CYP2D6 geninin çok sayıda (13'e kadar çıkabilen) kopyası genom üzerinde bulunmaktadır. Tablo 1'de farklı CYP2D6 fenotipleri için önerilen antidepresan ilaç dozları.

İlaç	HM	OM	YM
<b>CYP2D6-bağımlı</b>			
Amitriptilin	%120	%90	%50
Klomipramin	%120	%90	%60
Desipramin	%130	%30	%30
Fluvoksamin	%110	%100	%90
İmipramin	%130	%80	%30
Maprotilin	%130	%80	%40
Mianserin	%110	%90	%70
Nortriptilin	%120	%90	%50
Paroksetin	%110	%90	%70
Venlafaksin	%130	%80	%20
<b>CYP2C19-bağımlı</b>			
Amitriptilin	%110	%80	%60
Sitalopram	%100	%80	%60
İmipramin	%100	%80	%60
Moklobemid	%100	%80	%60
Trimipramin	%110	%70	%40

tipleri için önerilen antidepresan ilaçların öngörülen dozları özetlenmektedir (4).

Dozlar, prospektüste önerilen dozun %'si olarak gösterilmiştir (Kirchheiner J, ve diğ.,'den (4) modifiye edilmiştir). HM: Hızlı metabolizör, OM: orta hızlı metabolizör, YM: Yavaş metabolizör.

CYP enzimleri bazen özgül ve bazen de birbirleriyle örtüşen bir substrat çeşitliliği gösterir. Bu enzim aktiviteleri bireyler arasında farklılık gösterebildiği gibi aynı bireyde farklı zamanlarda da farklılıklar gösterebilir. Klasik antipsikotik ilaçlar görece daha dar bir güvenlik aralığına (tedavi indeksi) sahiptirler. Daha yeni olan atipik antipsikotiklerde ise bu aralık biraz daha geniştir.

Antipsikotik tedavisi sırasında da bireyler arasında tedavi cevap verilirlikte geniş bir farklılık gözlenmektedir ve buna bağlı olarak etkin tedavi dozu da değişebilmektedir (5) Tüm antipsikotik ilaçlar lipofilik olduklarından vücuttan atılmadan önce yoğun bir şekilde metabolize olurlar. Bu metabolizma karaciğerde bulunan bir dizi enzim tarafından gerçekleştirilir. Sitokrom P450 enzimleri bunlar arasında en önemlileridir. Tablo 2'de genetik polimorfizm gösteren sitokrom P450 enzimleri (CYP) ve bunların substratı olan antipsikotik ilaçlar özetlenmiştir.

**Tablo 2: Genetik polimorfizm gösteren sitokrom p450 enzimleri ile metabolize olan psikotropik ilaçlar**

CYP enzimi	Psikotropik ilaç
CYP2D6	Bromperidol, klorpromazin, klozapin, haloperidol, olanzapin, perfenazin, risperidon, tiyoriadazin, zotepin, zoklopentiksol
CYP1A2	Klorpromazin, klozapin, haloperidol, olanzapin, perfenazin, tiyoriadazin, zotepin
CYP2C9 / 19	klozapin, perfenazin, tiyoriadazin
CYP3A4	bromperidol, perfenazin, ketiapin, risperidon, ziprasidon, zotepin

Bir antipsikotik ilacın metabolizmasının CYP polimorfizmlerinden hangi oranda etkileneceğini belirleyen faktörler arasında ilacın ve metabolitlerinin bu enzimler tarafından metabolize olup olmadığı, her ikisinin de farmakolojik olarak aktif olup olmadığı ve ilaçların tedavi indeksinin dar ya da geniş olması sayılabilir (6).

Antidepresanların ve antipsikotik ilaçların tedavi yanında CYP enzimlerinin katkısını inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu kinetik verilere dayanır. Yapılan araştırmalar CYP2D6 genetik polimorfizminin, bu ilaçların kan düzeylerini etkileyebileceğini göstermiştir (7). Şekil 2 tek

doz 25 mg oral nortriptilin verilmesini takiben CYP2D6 genini 0 ile 13 kopya arasında taşıyan bireylerde gen-ilaç konsantrasyonu ilişkisini çarpıcı olarak göstermektedir. CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçların tekrarlanan dozlarda bir süre alınmaları sonucu meydana gelen plazma plato düzeyleri de bireyler arasında büyük farklılık gösterir. Örneğin, imipramin ve benzeri antidepresan ilaçlarla tedavi edilen farklı genotiplere sahip bireylerde bu fark 50 kata kadar ulaşmıştır. Perfenazin, farmakokinetiği CYP2D6 genotipinden etkilendiği gösterilen ilk antipsikotik ilaçtır. Yavaş metabolizör bireylerde perfenazin plazma konsantrasyonunun hızlı metabolizörlere oranla 3-4 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir. Benzer bir ilişki ziklopentiksol, risperidon ve haloperidol gibi ilaçların da kararlı durum plazma düzeyleri ile CYP2D6 genotipleri arasında da gösterilmiştir.

CYP3A4 enzimi karaciğerde bulunan CYP enzimlerinin miktar olarak 1/3'ünü oluşturmakla birlikte klinikte kullanılan ilaçların %50'sinin metabolizmasından sorumludur. Bu enzim karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin ve kortikosteroidler tarafından indüklenebildiği gibi ketokonazol, eritromisin ve greyfurt suyu ile inhibe olabilmektedir.

CYP3A4 enzim aktivitesi bireyler arasında çok fazla farklılık göstermesine rağmen bu farklılığın genetik nedenleri henüz tam gösterilebilmiş değildir. Son yıllarda 20 farklı CYP3A4 genetik formu bildirilmiştir. Bunlardan CYP3A4\*8, \*11, \*13, \*16, \*17 ve \*18A azalmış enzim aktivitesi ile ilişkili bulunmuşsa da bu in vitro bulguların

insan üzerindeki etkileri ileri klinik çalışmalar gerektirmektedir.

İn vitro çalışmalar haloperidol metabolizmasında 3A4 enziminin majör rol oynadığını düşündürmektedir. İn vivo çalışmalarda sigara kullanımının haloperidol metabolizmasını hızlandırması CYP1A2 enziminin; farklı genotiplerde değişen metabolizma ise CYP2D6 enziminin de aktiviteden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Risperidon metabolizmasından 2D6 ve 3A4 sorumlu tutulmakla birlikte 2D6 yavaş metabolizör bireylerde ilacın konsantrasyonunun ortalama 15 kat artmış olması in vivo koşullarda 2D6 enziminin katkısının daha büyük olduğunu düşündürmektedir.

Sigara ve bazı ilaçlar tarafından 1A2 enzim aktivitesi indüklenebilir. Son zamanlarda bulunan \*1F mutasyonu olan bireylerde sigara ile oluşan indüklenmenin daha fazla olduğu ve bu mutasyonu olan bireylerin klozapin tedavisine daha az yanıt verdiği tespit edilmiştir (8). Olanzapin metabolizmasından ise 2D6 ve 1A2 enzimleri sorumlu tutulmuştur.

## SONUÇ

Psikiyatride sık olarak kullanılan antidepresan ve antipsikotik ilaçlar polimorfik CYP enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. Literatürde bazı psikotrop ilaçların farklı CYP genotip / fenotiplerindeki farklı dozları ile ilgili veriler olsa da genotip/fenotip-doza ilişkisinin doğruluğu geniş klinik çalışmalarla incelenmelidir.

### Kaynaklar:

1. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-1108
2. Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 444-452
3. Maier W, Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 Suppl 1: 12-20
4. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjoqvist F, Spina E, Brockmoller J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-192
5. Bolonna AA, Arranz MJ, Mancama D, Kerwin RW. Pharmacogenomics--can genetics help in the care of psychiatric patients? *Int Rev Psychiatry* 2004; 16: 311-319
6. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453-470
7. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 111-122
8. Balibey H, Çetin M, Başoğlu C, Yasar U, Babaoglu MO, Herken H, Lundgren S, Rane A, Bozkurt A. The role of cytochrome p450 1A2 polymorphism in response to clozapine treatment in the schizophrenic patients. . In: 1 Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi, 'Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-molekülden kliniğe', İstanbul, 2005.



# Antidepresanların Etkililiği Plaseboda Farksız mı? Kirsch ve Arkadaşlarının Meta-Analizleri Üzerine, Doğru Okumalar, Doğru Yorumlar

Numan Konuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 67600 Kozlu Zonguldak-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Numan Konuk, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 67600 Kozlu Zonguldak-Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: nkonuk@gmail.com

## Özet:

Antidepresanların etkililiği plaseboda farksız mı? Kirsch ve arkadaşlarının meta-analizleri üzerine, doğru okumalar, doğru yorumlar  
Bahsedilen çalışmada, yayınlanmış ve daha önceki FDA başvurularındaki yayınlanmamış verileri bir arada olmak üzere dört antidepresan ilacın etkililiği incelenmiştir. Kirsch ve arkadaşları bu çalışmaları ile, antidepresan ilaçların plasebo üzerine fark yaratan etkisinin çalışmaya alınan hastaların depresyonunun şiddet derecesi ile ilişkisi olduğunu ortaya koymuş, çalışmalarını bu farkın antidepresanların depresyon şiddetine etkisinden ziyade plasebonun depresyon şiddetine etkisi tarafından belirlendiği şeklinde özetlemişlerdir. Araştırmacılar bu çalışma ile dolaylı olarak hiç olmazsa hafif depresif hastaların gereksiz antidepresan kullanıyor olduklarını ima etmektedirler. Ancak makaleyi okuyanlar antidepresanlarla plasebo etkinliğinin birbirine denk olduğu gibi tamamen yanlış bir çıkarım yapabilmektedir. Her şeyden önce Kirsch ve arkadaşları bu çalışmaya alınabilecek tüm antidepresan ilaçların verilerini katmamışlardır. Halbuki araştırmacıların ölçütlerini kendi kullandıkları NICE dahil olmak üzere antidepresanların plaseboya göre üstünlüğünü ortaya koyan pek çok başka çalışma bulunmaktadır. İlaç üretici firmalar dışında Amerikan Psikiyatri Birliği ve Türkiye Psikiyatri Derneği gibi mesleki birlikler bu haberlerin basında kullanılış biçiminden rahatsızlıklarını dile getirmekte, hastalar için gereksiz bir tedirginlik ve telaş oluşturduğunu bildirmektedirler. Depresyon ciddi, kronik ve ölümcül sonuçları olabilen bir bozukluktur. Hastalar ilaçları konusunda doktorlarına danışmalı ve kendileri için en uygun antidepresan ilacı doktoru ile birlikte belirlemelidir.

**Anahtar sözcükler:** Antidepresan ilaçlar, tedavi etkinliği, plasebo etkisi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S57-S58**

## Abstract:

Are antidepressants no better than placebo? Getting a true readings and interpretations on Kirsch's meta-analyses  
Aforementioned study analysis included published and previously unpublished data submitted to the FDA by the manufacturers of the four drugs. Kirsch et al concluded that "efficacy reaches clinical significance only in trials involving the most extremely depressed patients, and that this pattern is due to a decrease in the response to placebo rather than an increase in the response to medication." Researchers imply that less severe patients who take antidepressants probably shouldn't be on them. However, readers of the article may be draw completely different conclusions that these results indicate that the efficacy of antidepressants and placebos are equal. Kirsch et al did not include all possible data from studies completed subsequent to FDA submissions. Nevertheless, in line with many previous analyses, the meta-analysis demonstrates that antidepressants are significantly better than placebo. Besides the facturers associations of psychiatry like American Psychiatric Association and Psychiatric Association of Turkey representatives express "disappointment" at how the study was being reported by the media, suggesting that news reports may have caused unnecessary alarm and concern for patients. Depression is a very serious and chronic disorder and evidence show that it can have fatal consequences. Patients should consult with their doctors to come up with the treatment that is best for them.

**Key words:** Antidepressants, treatment efficacy, placebo effect

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S57-S58**

Bahse konu "Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration" başlıklı makalesinde Kirsch ve arkadaşları antidepresan tedavilerin plaseboya göre orta derece bir üstünlükleri olduğu, yayınlanmamış verilerinde dahil edilmesi ile antidepresan etkinliğinin daha da düşük olacağından hareketle FDA'de yayınlanmamış verileri de kayıtlı yeni kuşak antidepresanların plasebo karşısındaki etkinliğini metaanalitik bir çalışma ile incelemişlerdir (1).

Bu amaçla FDA'den altı antidepresan ilacın yayınlanmış ve yayınlanmamış veri setleri ile Medline taramasına dayalı kendi dışlama kriterlerine uygun bulunan çalışmaların veri setleri uygun yöntemle (2) birleştirilmiştir. Birleştirilmiş veri seti dört yeni kuşak antidepresandan ; Fluoksetin (5 araştırma), venlafaksin (6 araştırma), nefazodon (8 araştırma) ve paroksetinden (16 araştırma) oluşmaktadır. Metaanalize alınan otuzbeş çalışmada ölçümler ağırlıklı olarak depresyo-

nun başlangıç şiddet derecesindeki değişimin lineer olarak değerlendirilmesi ve bunların ilaç ve plasebo gruplarındaki farklarının araştırılmasına dayanmaktadır.

Araştırmacılar antidepresan etkinlik için NICE tarafından önerilen, ölçüm aracındaki üç puanlık düşüş gerekliliğini göz önüne alarak daha önceden de bildirildiği gibi (3) antidepresanların plasebo üzerine fark yaratan etkisinin çalışmaya alınan hastaların depresyonunun şiddet derecesi ile ilişkisini tekraren ortaya koymuşlardır. Buna ilaveten kullandıkları metaregresyon analiz tekniği ile bu ilişkinin çalışmaya alınan antidepresan ilaçların depresyon şiddetine etkisinden ziyade plasebonun depresyon şiddetine etkisi tarafından belirlendiğini bulmuşlardır.

Çalışmada yayınlanmamış veri setlerinin de dahil edilmesini diğer çalışmalara göre yayınlanmama tarafgirliğini gidermesi bakımından güçlü yönü olarak sunmuşlardır. Bu veri setine göre ağır depresif hastalar değil ama her hastaya



yeni kuşak antidepresanların (çalışmaya alınan) reçete etmeyi geçerli kılacak hele de “diğer alternatifler” mevcutken düşük bir kanıt bulunduğunu ifade etmişlerdir. Bu sonucun geçerliğini diğer antidepresanlara da uygulayabilmek için diğer antidepresanlarla yapılan çalışmalarında verilerinin halka açık arzının gerekliliğine vurgu yapmışlardır.

Daha önceki çalışmalarla da gündeme taşınan konu Klein tarafından eleştirilmiştir (4) Bu tür metaanaliz çalışmalarında ortaya çıkan sonucun antidepresandan plaseboya göre daha fazla fayda temin edildiğini gösteren çalışma sonuçları kadar güçlü olmadığı diğer başka çalışmalarda da öne sürülmüştür (5,6).

Gerek yurtçinde gerek yurt dışında basına ve dolayısıyla kamuoyuna aktarılışı, etkililik-etkinlik kavramlarının farkı, plasebo etkisinin doğası, ve psikofarmakolojik araştırma metodolojisi gibi konularda inceliklere vakıf olması beklenmeyen kamuoyu üzerinde antidepresanların etkin olmadığı gibi yanlış bir çıkarımla sonuçlanmaktadır.

Kirsch’in son çalışması dahil bu türden çalışmalar antidepresanların etkisizliğini değil plasebo etkisinin çalışmalardaki farklı sonuçların nedenlerini inceleyen araştırmalardır. Sadece depresyonda değil diğer tıbbi durumlarda da plasebo etkisinin mahiyeti henüz anlaşılabilmiş değildir. Plasebo etkisi demek hiç etki görülmemesi demek değildir (7,8). Kaldı ki bir psikolog olan Kirsch kendisi de yıllarca plasebo etkisinin doğası üzerine ve hatta hipnoz ile ilişkilendirerek bu sorulara cevap aramıştır (9).

Hal böyle iken bu çalışmanın sonuçlarının kamu oyuna yansıtılışı sorunlar içermektedir. Bahsedilen meta ana-

liz dahil benzerlerinin karşısında çok sayıda antidepresan etkinlik ve etkililiğini gösteren (meta analizler de dahil) araştırma bulunmaktadır.

Kirsch metodolojik olarak sorunsuz ve yayınlanmama taraflılığını da ortadan kaldıran son çalışmasında yukarıda özetlendiği gibi “çalışmalardaki plasebo etkisinin çalışmaya alınana hastaların depresyonlarının şiddet derecesi ile ilişkisini” ortaya koymuşken bunun antidepresan ile plasebo arasında fark yok şeklinde anlamak ve kamuoyuna aktarmak sakıncalıdır.

İlaveten Kirsch’in kendisinin de belirttiği gibi çalışmanın sınırlılıkları vardır. Bu çalışmada sadece 4 antidepresan ilaç bulunmaktadır. Trisiklik ilaçlar MAOI hatta diğer SSRI’ lar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Dolayısıyla plasebo etkisinin depresyon şiddeti ile ilişkilendiren bu çalışma sonucu diğer antidepresanlar çalışmaya dahil edilemediği için eksiktir.

Kamu oyuna antidepresanlarla ilgili bilgi verirken bu çalışmanın veri kaynağı da olan FDA gibi güvenilir kuruluşların “ilaç kullanım yönergesi” gibi özet kullanım ilkelere, antidepresanların etkisiz oluşu değil güvenli kullanımına vurgu yapmaları ve depresyon gibi ciddi ve yaygın halk sağlığı sorunu olan depresyon hakkında kamuoyu bilincini artırmaları bakımından örnek alınmalıdır. İlaç üretici firmalar dışında Amerikan Psikiyatri Birliği ve Türkiye Psikiyatri Derneği gibi mesleki birlikler bu haberlerin basında kullanılış biçiminden rahatsızlıklarını dile getirmekte, hastalar için gereksiz bir tedirginlik ve telaş oluşturduğunu bildirmektedirler (10).

## Kaynaklar:

1. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, ve ark. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2): e45
2. Lipsey MW, Wilson DB Practical meta-analysis, Sage Publications. Applied social research methods Volume 49. Thousand Oaks CA 2001; p.247
3. Khan A, Leventhal RM, Khan S, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2002; 22, 40-45.
4. Klein DF. Listening to meta-analysis but hearing bias. *Prevention & Treatment*, 1998. 1, art. 0006c. Retrieved February 1, 2003, from <http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010006c.html>.
5. Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157, 327-337.
6. Klein DF, Flawed meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy. *Am J Psychiatry*. 2000;157(8):1204-11.
7. Leber P. The use of placebo control groups in the assessment of psychiatric drugs: An historical context. *Biological Psychiatry*, 2000; 47, 699-706.
8. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 2002; 159, 728-737.
9. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention and Treatment*, 1998 1, art. 0002a. Retrieved February 1, 2003, from <http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>.
10. Çetin M. Antipsikotikler, Antidepresanlar: Meta-Analiz Güvenirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18:245-250



# Dürtüsellik: Yeme Bozuklukları İlişkisi

Fulya Maner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Fulya Maner, Fındak Sokak No:20-22/2 Moda, İstanbul-Türkiye  
Telefon / Phone: +90-532-241-4102  
Faks / Fax: +90-212-572-9595  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: fmaner@ttmail.com

## Özet:

### Dürtüsellik: Yeme bozuklukları ilişkisi

Yeme bozuklukları yeme davranışının çeşitli şekillerde bozulması ve bunun sonucu birtakım fizyolojik, psikolojik ve sosyal sonuçların ortaya çıktığı psikiyatrik bozukluklardır. Tıkınırmasına yeme davranışı sırasındaki afektif disregülyasyon dürtü kontrol bozukluğuna benzemektedir. Sıklıkla anksiyete bileşkesi olan gerilim, tıknıma isteğiyle birlikte, tıknıma sırasında gerilim geçer ve ruhsal durum yükselir. Tıknıma sonrasında depresif bileşke olan disföri ortaya çıkar. Bulimiya nervoza ve tıknırmasına yeme bozukluğunun ilişkili psikopatoloji, ailevi psikiyatrik bozukluk öyküsü, biyolojik anormallikler, psikolojik ve tıbbi tedaviye verilen yanıt açısından dürtü kontrol bozukluklarına benzer özellikleri vardır.

**Anahtar sözcükler:** Dürtüsellik, yeme bozuklukları, tıknırmasına yeme bozukluğu, bulimiya nervoza

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S59-S64

## Abstract:

### Impulsivity: The relationship with eating disorders

Eating disorders are psychiatric disorders associated with a wide range of disordered eating patterns and many physiological, psychological and social complications as a result. Affect disregulation during binge eating behavior resembles impulse control disorder. Tension which is the anxiety component is in common with desire to binge. Tension relieves while bingeing and causes elivation of mental state. Dysphoria which is the depression component appears after binge eating. Bulimia nervosa and binge eating disorder are similar to impulse control disorders with related psychopatology, family history of psychiatric disorders, biological abnormalities, response to psychological and medical treatment.

**Key words:** Impulsivity, eating disorders, binge eating disorder, bulimia nervosa

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S59-S64

## GİRİŞ

Yeme bozuklukları çoğunlukla ergen kız ve genç erişkin kadınlarda görülmekte olup, fizik ve psikososyal alanlarda önemli sorunlara neden olur. Anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza ve atipik (başka türlü adlandırılmayan yeme bozuklukları) yeme bozuklukları olarak üç tanı kategorisinde incelenmekle birlikte bazı özellikleri ortaktır. Tıkınırmasına yeme bozukluğu atipik yeme bozuklukları içinde yer alır. Yeme alışkanlıkları yada kilo kontrolü amaçlı davranışlarda belirgin bir sorun vardır. Bu sorun yada yeme bozukluğu özellikleri fizik sağlık ve psikososyal işlevsellikte klinik olarak anlamlı bir bozulmaya neden olur. (Yeme bozukluğu, yemenin bozulması ve biçim yada ağırlığı zihinsel aşırı değerlendirme ile ilişkilidir.)

Yeme bozuklukları ve dürtüsellik ile ilgili olarak ilk 1903’de Janet anormal iştahlı, gizli, muhtemelen tıknırmasına yiyen, yedikten sonra pişmanlık duyan ve asla doymayan 4 hasta sunmuştur (1). 1957’de Hamburger, obez kişiler arasında “sıklıkla kontrol edilemeyen”, “malign”

özellik gösteren, “özellikle şekerleme, dondurma ve diğer tatlılara karşı sürekli yeme isteği” olan bir grubu tanımlamıştır (2). 1979’da Russell “bulimiya nervoza: anoreksiya nervozanın korkunç bir varyantı,” adlı bildirisinde tıknırmasına yemeyi “aşırı yemek için duyulan” “karşı konulamaz”, “güçlü istek” olarak tarif etmiştir (3). 1980’de Casper ve arkadaşları bulimiyayı “fiziksel rahatsızlık, sosyal müdahale yada uyku ile sonlanan, kısa sürede aşırı miktarda yiyeceğin kontrol altına alınamaz bir şekilde yenmesi” olarak tanımlamıştır (4). Bu tanımlamalarda aşırılık ve kontrol edememe dikkati çekicidir.

DSM-IV-TR sınıflandırma sistemine göre çoğu dürtü kontrol bozukluğu (DKB) olgusu için “kişi eylemi yapmadan önce artan gerilim ve uyarılma hisseder, eylem sırasında haz ve ödüllendirme hissi olur” (Amerikan Psikiyatri Derneği 2000); daha sonra “pişmanlık, aşağılık ve suçluluk duygusu eşlik edebilir yada etmeyebilir”. Tıkınırmasına yiyen birçok kişi benzer şekilde gerilim, uyarılma yada tıknıma dürtüsüyle birlikte diğer negatif duygulanımları hisseder; tıknırmasına yemek yenilen dönemde

haz duyulabilir, fakat eylemden sonra suçluluk, pişmanlık ve iğrenme hissi oluşur (5).

Çalışmalar tıknırcasına yeme öncesinde negatif ruh durumlarının (sıkıntı, gerginlik, öfke vb) baskın olduğunu ve tıknırcanın bu negatif ruh durumunu hafiflettiğini, hatta haz verdiğini, fakat aynı zamanda başka negatif duyguları da indüklediğini göstermektedir. Bu tür afektif disreğülasyonun bipolar nitelikte olduğu ileri sürülmektedir (6,7). Greenberg ve Harvey (1987) diyet kısıtlamaları ve afektif labilite arasındaki etkileşimi bifazik ruh hali değişimleri olarak tanımlamıştır (8).

Tıknırcasına yeme hastalığı kabul etmemesi yada egosintonik olması nedeniyle DKB'ye benzemektedir (6,9). Tıknırcasına yiyen kişiler tedavi için müracaat etmez (10). Tedavi için müracaat edenler tıknırcasına yemenin komplikasyonları nedeniyle başvurur (11,12).

## Epidemiyoloji

Tıknırcasına yeme prevalansı yetişkin kadınlarda %7.3'ten (13) %20.9'a (14); yetişkin erkeklerde %0'dan (15) %7.8'e (16) kadar değişkenlik göstermektedir. Bulimiya nervoza sıklığı erişkin kadınlarda %1.1-2.1 arasındadır (17), erişkin erkeklerde ise sıklık yaklaşık %0.1'dir (16). Tıknırcasına yeme bozukluğu (TYB) sıklığı genel erişkin popülasyonda %1.0 (17) ile %4.6 (18) arasındadır, kadınlarda sıklık %2.1 (16) ile %5.3 (18) arasında ve erkeklerde %0.8 ile %3.1 (18) arasındadır.

Türkiye'de yapılan çalışmada 14-19 yaş arası 1978 öğrencide (1022 kız,956 erkek) bulimiya nervoza kızlarda %4.31, erkeklerde %0.63, subklinik bulimiya nervoza kızlarda %1.57, erkeklerde %0.1, anoreksiya nervoza kızlarda %0.29, erkeklerde %0.1 subklinik anoreksiya nervoza kızlarda %0.78, erkeklerde %0 bulundu (19).

## İlişkili Psikopatoloji

Casper ve arkadaşları (1980) bulimik özellikleri olan anoreksiya tanısı ile hastaneye yatan 49 kadın hastayı 56 yalnız anoreksiya tanısı olan kadın hasta ile karşılaştırdı. Bulimik özellikleri olan anoreksiya tanısı alan hastalar, sadece anoreksik olanlara göre daha iştahlı olduklarını, çocukluklarının da daha dışa dönük olduklarını ifade ettiler. Ayrıca kleptomani sıklığı da bu grupta daha fazla idi (4).

Lacey ve Evans (1986) 112 yeme bozukluğu olan hastayı değerlendirdi. %41'inin hırsızlık geçmişi, %28'inde

uyuşturucu kullanma ve %26'sında alkol bağımlılığı öyküsü vardı. Yazarlar, yeme bozukluğu olan bir grup hastanın yaygın dürtüsellik sorunları olduğunu ve bunların "multi dürtüsel kişilik bozukluğu" olan kişiler oldukları sonucuna vardılar (20).

Fahy ve Eisler (1993) bulimiya nervoza tanılı 67 hastayı (sadece dördünde tıknırcasına yeme alışkanlığı olan) ve anoreksiya nervoza tanılı 29 hastayı tıknırcasına yeme dışındaki dürtüsel davranışları açısından karşılaştırdı. Dürtüsellüğün değerlendirmesi için Dürtüsellik Anketi kullanıldı. Yeme bozukluğunun derecesi ayrıntılı sorularla değerlendirildi. Bulimik hastaların anorektik hastalara göre daha yüksek dürtüsellik skorları vardı. Yüksek dürtüsellik skorları olan bulimiklerin düşük skorları olanlara göre yeme bozuklukları daha şiddetli değildi. Otuz dokuz bulimik hasta 25 anorektik hasta ile karşılaştırıldığında tıknırcasına yemeye ek olarak en az bir dürtüsel davranış bildirdi (bulimiklerin %51'i, anorektiklerin %28'i) ve ankette anlamlı olarak daha yüksek dürtüsellik skorları aldılar. Otuz dokuz bulimik hasta 8 haftalık tedaviye alındı, tedavi sonuçları 8., 16. haftalar ve 1. yılın sonunda değerlendirildi. Dürtüsel olmayan bulimiklerin dürtüsel olanlara göre tedavi sırasında daha hızlı yanıt verdikleri, ancak takip sonunda herhangi bir fark görülmediği saptandı. Sonuç olarak yüksek dürtüsellik skorları ve tedaviye kötü yanıt arasında bir ilişkiye ait veri bulunamadı ve dürtüsellüğün yeme bozukluklarını şekillendirebildiği, fakat kategorik olarak ayrı bir bulimik subgrup oluşturmadığı düşünüldü (21).

Wiederman ve Pryor (1996) DSM-III-R ölçütlerine göre bulimiya nervoza tanılı 217 kadını dürtüsel davranışlar açısından değerlendirdi ve 40'ının (%18.4) şu dört dürtüsel davranıştan en az üçünü bildirdiğini gördüler: uyuşturucu kullanımı, hırsızlık, kendine zarar verme ve intihar girişimi (22).

Bazı çalışmalar multi dürtüsel bulimiya nervozanın tedaviye refrakter olduğunu göstermektedir. Ancak bu dürtüselliklerin daha temel bir psikopatolojinin bir dışavurumu mu olduğu yoksa kaotik yeme davranışının sadece bir sonucu mu olduğu kesin belirli değildir. Bu belirsizliklerin daha iyi anlaşılmasını yeme bozukluğunun başlaması ile dürtüsel davranışların ortaya çıkması arasındaki zamanla ilgili yapılan çalışmalar kolaylaştıracaktır.

Nagata ve arkadaşları (2000) anoreksiya nervoza kısıtlayıcı tip (s=60); anoreksiya nervoza, tıknırcasına yiyip kusan tip (s=62); bulimiya nervoza, kusan tip (s=114) ta-

nılı ve kontrol kişilerden (s=66) oluşan bir grup Japon hastada “multi-dürtüsellik” ve çocukluk travmatik deneyimlerini öz bildirimine dayalı soru formu ile değerlendirdi. Multi-dürtüsellik (şunlardan üçünün varlığı olarak tanımlandı: aşırı biçimde düzenli alkol kullanımı, intihar girişimi, kendine zarar verme, tekrarlayan yiyecek çalma ve mağaza hırsızlıkları ve rastgele cinsel ilişki deneyimleri) bulimiya hastalarında (%18) tıknırcasına yiyip/kusan tip anoreksiya hastalarından (%11); kısıtlayıcı tip anoreksiya nervoza hastalarından (%2) ve kontrol grubundan (%2) anlamlı olarak daha fazla idi. Multi dürtüsellığı olan bulimik hastaların % 80’ inde bulimiya nervoza başlamadan önce intihar davranışları öyküsü yada kendine zarar verme öyküsü vardı. Yine bulimik hastalarda çocuklukta ebeveyn kaybı, sınır kişilik bozukluğu ve multi dürtüsellik arasında bir ilişki olduğu saptandı (23).

Aşırı yiyen ergenler ile ilgili toplumsal bir çalışmada Ackard ve arkadaşları (2003) tıknırcasına yeme sendromu ölçütlerine uyan kızların %28.6’sının ve erkeklerin %27.8’inin intihar girişiminde bulduklarını bildirdi (24).

Riittakerttu Kaliala-Altiala-Heino ve arkadaşları (2003) 14- 16 yaşları arasında Finlandiya’nın dört farklı bölgesinde 8. ve 9. sınıfa devam eden 4453 kız, 4334 erkek öğrenciyi öz bildirimine dayalı soru formu ile bulimiya ve dürtüsel davranışlarla ilişki açısından değerlendirdi. Ergenlerde kabadayılık, okuldan kaçma, aşırı alkol alma, cinsel aşırılıklar gibi kontrolsüz davranışların bulimiya ile ilişkili olduğu saptandı, bu davranışlar ne kadar fazla ise bulimik tip yeme patolojisi o kadar şiddetli idi (25).

Fischer ve arkadaşları (2003) bulimik belirtiler ve 2 tip dürtüsellik arasındaki ilişkiyi araştırdı: 1) plan yapamama (eylemi sonuçlarını düşünüp tartana kadar erteleyememe) ve 2) acelecilik (negatif duygu nedeniyle aceleci olmak). Dürtüsellik ve yeme bozukluğu skalaları iki grup kadın üniversite öğrencilerine uygulandı. Her iki grupta da, plansızlık değil, acelecilik bulimik belirtilerle ilişkili bulundu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anoreksiya nervoza (bulimik tip), bulimiya nervoza ve TYB tanılı kişiler daha sıklıkla (tıknırcasına yeme dışında) dürtüsel davranışlarda bulunmaktaydı (26).

Favara A, Zanetti (2004) DSM-IV ölçütlerine göre yeme bozukluğu tanısı alan 554 hastayı dürtüsel davranışlarının sıklığı ve prediktörleri açısından değerlendirdi. Örneklem anoreksiya nervoza kısıtlayıcı tip (s=183); anoreksiya nervoza, tıknırcasına yiyip kusan tip (s=65); bulimiya nervo-

za, kusan tip (s=244); bulimiya nervoza, kusmayan tip (s=62) tanılı hastaları kapsıyordu. Dokuz çeşit dürtüsel davranış saptandı. Tüm örneklemin %55’inde en az 1, % 35’inde 1’ den fazla, %13’ünde 3’den fazla dürtüsel davranış saptandı. Dürtüsel olan bireylerin olmayanlara göre çıkarma davranışlarına daha eğilimli, yenilik arama skorlarının daha yüksek ve süreklilik skorlarının düşük olduğu görüldü. Dürtüsellığın prediktörleri olarak çocukluk çağında istismar, öyküsü, annede psikiyatrik hastalık, bazı özel psikolojik belirtiler, örneğin; olgunlaşma korkuları, mükemmeliyetçilik, depresyon, obsesif kompulsif belirtiler belirlendi. Dürtüsel davranışların varlığının daha ciddi psikiyatrik belirtiler ve yeme psikopatolojisi ile ilişkili olduğu düşünüldü (27).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada anoreksiya nervoza tanısı alan 16 ve bulimiya nervoza tanısı alan 18 kadın hasta, 34 kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yeme bozukluğu grubunun 7’sini psikiyatri servisinde yatmakta olan hastalar oluşturmaktaydı. Kendine zarar verici davranışlar kontrol grubunda yokken; yeme bozukluğu olgularının 8’inde (%23.5) saptandı ve aralarındaki fark anlamlıydı (p=0.005). Hasta grubunun 1’inde(anoreksiya nervoza) çalma, 3’ünde(bulimiya nervoza) vücuduna zarar veremeparasuisidler, 4’ünde (bulimiya nervoza) aşırı para harcarma, çalma kumar oynama ve tehlikeli koşullarda araç kullanmayı da içeren birden çok kendine zarar verici davranışlar vardı. Dürtüsel davranışların görülme sıklığının diğer çalışmalara göre bu çalışmada düşük olarak bulunması seçilen örneklemin özelliklerine bağlı olabilir (28).

Dürtüsellığı yüksek olan bulimik kişiler dürtüsellığı düşük olan bulimik kişilerle karşılaştırıldığında sonuçlar tutarsızdır; bazı çalışmalar her iki grubun da aynı ciddiyette yeme bozukluğu olduğunu öne sürmektedir (21,22,23,26); bazıları ise yüksek oranda dürtüsellığın daha ciddi yeme bozukluğu, daha ciddi psikopatoloji (27) yada daha kötü seyir (29) ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.

Bazı çalışmalarda yeme bozukluğu olan hastalarda kleptomani insidansının arttığı bildirilmiştir. Oranlar, sadece anoreksiya ve bulimiya nervozalı hastalarda %4’ten (4), bulimik tipte anoreksiya olan hastalarda %44’e (30) ve sadece bulimiya nervozalı hastalarda %75’e (31) kadar artmaktadır. Keel ve arkadaşları (2000), 173 bulimik kadını DSM-IV için Tasarlanmış Klinik Görüşmeler ile 10 yıl takip etmiş ve 11’inin (%6.4) son ay içinde dürtü kontrol bozukluğu için DSM-IV ölçütlerini kapsadığını bulmuş-

tur. Bulimiyanın seyri, eşlik eden DKB (ve duygudurum bozukluğu, madde kullanımı) olup olmadığı ile ilişkili, anksiyete bozukluğu ile ilişki bulunmamıştır. Aktif bulimiya nervoza belirtileri olan dokuz hastada (%17.3) DKB varken bulimik belirtileri kaybolmuş sadece iki hastada (%1.7) eşlik eden DKB saptanmıştır (32).

Dürtü kontrol bozukluğu hastalarında çok yüksek tıknırcasına yeme oranı saptanmaktadır. Kleptomanili 20 hastanın 12'si (%60) hayatları boyunca en az 1 kez DSM-III-R bulimiya ölçütlerini karşılamıştır (33). Patlayıcı bozukluğu olan 27 kişinin (20'si erkek) 6'sı (%22) hayatları boyunca en az 1 kez TYB için DSM-IV ölçütlerini karşılamıştır. Bunların 3'ü bulimik, diğer 3'ü ise bulimik değildir (34).

Diğer dürtü kontrol bozuklukları gibi tıknırcasına yemenin de duygudurum bozuklukları, anksiyete ve madde bağımlılığı belirtileri ve bozuklukları ile ilişkili olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (35). Tıkınarak yemenin genel olarak duygudurum bozuklukları ve özellikle bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (6,7).

DKB ve tıkınarak yeme arasındaki bir diğer komorbide benzerliği Eksen II bozukluklar ile birlikte görülmesidir. Hem bulimiya nervoza ve TYB hem de DKB dürtüsel özellikli kişilik bozuklukları ile komorbiddir. Örneğin, bulimik hastaların dörtte biri ile üçte bir B Kümesi kişilik bozukluğu ölçütlerini karşılamaktadır.

## Aile Öyküsü

Tıknırcasına yiyen kişilerin aile bireylerinde DKB'leri araştıran tek çalışma olan Hudson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1983) 14 anoreksiya, 55 bulimiya ve 20 anoreksiya (bulimik tip) hastasının 420 birinci derece akrabasında DKB sıklığı 6 (%1.4) olarak bildirilmiştir (30). Soygeçmiş bilgileri tıknırcasına yemenin ailesel olduğunu göstermektedir. Aile öyküsünü araştıran bir çalışmada bulimiya nervoza ve diğer yeme bozukluklarının sıklığının bulimik hastaların birinci derece akrabalarında arttığı bulunmuştur (36). TYB tanısı olan obez bireylerin akrabalarında TYB prevalansının 2 kat arttığı bildirilmiştir (37). Bulimik yada anoreksik bireylerin akrabalarında TYB prevalansının kontrollere göre 2.6 kat arttığı bildiril-

miştir (36).

## Nörobiyoloji

Tıknırcasına yeme ve diğer DKB'lerde bildirilen biyolojik anormallikler arasında hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) eksen anormallikleri ve merkezi serotonin sistemi disfonksiyonu (38) sayılabilir. Normal kilolu bulimik hastalarda hiperkortizolemi ve idrarda serbest kortizol düzeylerinde artış tespit edilmiştir (39). Bulimik hastaların deksametazon testiyle suprese olmadığı tespit edilmiş, fakat bu düşük beden ağırlığı ve anoreksiya öyküsüyle ilişkili bulunmuştur (40).

BOS 5-HIAA düzeyi normal kilolu bulimik hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında normal, tıkınma sıklığı yüksek kişilerde ise düşük bulunmuştur (41). Bulimiya nervoza ile ilgili bildirilen diğer anormallikler arasında m-klorofenil-piperazine küntleşmiş prolaktin, net kortizol cevabı (42) ve fenfluramine küntleşmiş prolaktin cevabı (41) yer almaktadır. Bu bulgular merkezi sinir sisteminin serotonerjik cevabının azalmış olduğunu göstermektedir.

Wang ve arkadaşları (2003), pozitron emisyon tomografi kullanarak ciddi obez 10 kişide striatal dopamin D2 reseptörlerinin kontrollere göre azalmış olduğunu ve beden kitle indeksi ve dopamin D2 reseptör yoğunluğu arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (43). Yazarlar, çalışmaya katılanların tıknırcasına yiyip yemediklerini belirtmemekle beraber obeziteye neden olan aşırı yemenin patolojik kumar ve madde bağımlılığına benzediğine ve madde bağımlılığında da dopamin D2 reseptörlerinin azaldığına dikkat çekmişlerdir (43).

## SONUÇ

Yeme bozuklukları arasında TYB farklı bir DKB formu olarak düşünülebilir. Tıknırcasına yeme, DKB'ler ile, DKB tanımı için gerekli dürtüsel, kompulsif özellikler, afektif disregülasyon ve değişken içgörü gibi birçok ölçütler açısından benzerlikler taşımaktadır. Tıknırcasına yemeyi DKB olarak kabul etmek bu davranışın neden olduğu durumların araştırılması ve tedavisinde yeni bakış açıları geliştirecektir.

## Kaynaklar:

1. Pope HG Jr, Hudson JI, Miale J P. Bulimia in the late nineteenth century: the observations of Pietre Janet. *Psychol Med* 1985; 15:739-743
2. Hamburger WW. Psychological aspects of obesity. *Bull N Y Acad Med* 1957; 33:771-782
3. Russell G. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979; 9:429-448
4. Casper RC, Eckert ED, Hamli KA. Bulimia: its incidence and clinical importance in patients with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1030-1035
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4rd Edition. Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association: 2000
6. McElroy SL, Pope HG Jr, Keck PE Jr. Are impulse control disorders related to bipolar disorder? *Compr Psychiatry* 1996; 37:229-240
7. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25:713-737
8. Greenberg BR, Harvey PD. Affective lability versus depression as determinants of binge eating. *Addict Behav* 1987; 12:357-361
9. McElroy SL, Hudson JI, Philips KA, et al. Clinical and theoretical implication of a possible link between obsessive-compulsive and impulse control disorders. *Depression* 1993; 1:121-132
10. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998; 28:109-126
11. Dingemans AE, Bruna MJ, van Furth EF. Binge eating disorder: a review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:299-307.
12. Mehler PS. Bulimia nervosa. *N Engl J Med* 2003; 349:875-881
13. Vollrath M, Koch R, Angst J. Binge eating and weight concerns among young adults: results from the Zurich Cohort Study. *Br J Psychiatry* 1992; 160:498-503
14. Cooper PJ, Fairburn CG. Binge eating and self induced vomiting in the community: a preliminary study. *Br J Psychiatry* 142: 139-144, 1983
15. Garfinkel, PE, Lin E, Goering P, Spegg C, Goldbloom D S, Kennedy S, Kaplan AS, Woodside DB. Bulimia nervosa in a Canadian community sample: prevalence and comparison of subgroups. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1052-1058
16. Striegel-Moore RH, Dohm FA, Kraemer HC, Taylor CB, Daniels S, Crawford PB. Eating disorders in white and black woman. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1326-1331
17. Hay P, Fairburn C. The validity of the DSM-IV scheme of classifying bulimic eating disorders. *Int J Eat Disord* 1998; 23:7-15
18. Spitzer RL, Yanovski S, Wadden T, Wing R, Marcus MD, Stuncard A, Devlin M, Mitchell J, Hasin D, Hoone RL. Binge eating disorder: Its further validation in a multisite study. *Int J Eat Disord* 1993; 13:137-153
19. Yeşilbursa D (1990) Lise öğrencilerinde Anoreksiya Nervoza-Bulimiya sıklığı ve Beden imgesi değerlendirilmesi-Uzmanlık Tezi, İstanbul.
20. Lacey H, Evans DH. The impulsivist: a multi-impulsive personality disorder. *Br J Addict* 1986; 81:641-649
21. Fahy TA, Eisler I. Impulsivity and eating disorders. *Br J Psychiatry* 1993; 162:193-197
22. Wiederman MH, Pryor T. Multi-impulsivity among women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1996; 4:359-265
23. Nagata R, Kawarada Y, Kiriike . Multi-impulsivity of Japanese patients with eating disorders: primary and secondary impulsivity. *Psychiatry Res* 2000; 94:239-250
24. Ackard OM, Neumark-Sztainer O, Stoty M. Overeating among adolescents: prevalence and association with weight-related characteristics and psychological health. *Pediatrics* 2003; 111:67-74
25. Riittakerttu Kalliala-Heino, Aila Rissanen, Matti Rimpela, Paivi Rantanen. Bulimia and impulsif behavior in middle adolescence. *Psychother Psychosom* 2003; 72:26-33
26. Fischer S, Smith GT, Anderson KG. Clarifying the role of impulsivity in bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2003; 33:406-411
27. Favara A, Zanetti T, Tenconi E, Degortes D, Ronzan A, Veronese A, Santonastaso P. The relationship between temperament and impulsive behaviors in eating disordered subjects. *Eating Disorders* 2004; 13(1): 61-70
28. Maner F, Keçeli K, Alpkan L, Ergen N, Eradamlar, N. Yeme Bozukluğu olan hastalarda kendine zarar verici davranışlar. 2 Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi, Kongre Kitabı M Çetin, S Ebrinç editörler, Bilimsel Tıp Yayınları, İstanbul, 2007; 365-369
29. Sohlberg S, Norning G, Holmgren S. Impulsivity and long-term prognosis of psychiatric patients with anorexia nervosa/bulimia nervosa. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177:249-258
30. Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Yungelton-Todd D, Frankenburg FR. Family history study of anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry* 1983; 142:133-138
31. Geriinghoff M, Backmund H. Stehlen bei anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1987; 55:343-346
32. Keel Pk, Mitchell JE, Miller KB, et al. Predictive validity of bulimia nervosa as a diagnostic category. *Am J Psychiatry* 2000; 157:136-138
33. McElroy SL, Pope HG Jr, Hudson JI ve ark. Kleptomania: a report of 20 cases. *Am J Psychiatry* 1991b; 148:652-657
34. McElroy SL, Soutullo CA, Beckman DA ve ark. DSM-IV intermittent explosive disorder: a report of 27 cases. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:203-210
35. McElroy SL, Arnold LM. Impulse-control disorders. In Gabbard GO (editor). *Treatments of Psychiatric Disorders, 3rd Edition, Vol 2.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001:2435-2471

36. Lilenfeld RD, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicow K, Pollice C, Rao R, Strober M, Bulic CM, Nagy L. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:603-610
37. Lee YH, Abbott DW, Seim H, Crosby RD, Monson N, Burgard M, Mitchell JE. Eating disorders and psychiatric disorders in the first-degree relatives of obese probands with binge eating disorder and obese non-binge eating disorder controls. *Int Eat Disord* 1999; 26:322-332
38. Kaye W, Strober M. Neurobiology of eating disorders, in *Neurobiology of Mental Illness*, Edited by Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS. New York, Oxford University Press, 1999, pp 891-906
39. Mortola JF, Rasmussen DD, Yen sse. Alterations of the adrenocorticotropin-cortisol axis in normal weight bulimic women: evidence for a central mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:517-522
40. Neudeck P, Jacoby GE, Florin I. Dexamethasone suppression test using saliva cortisol measurement in bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2001; 72:93-98
41. Jimerson DC, Wolfe BE, Metzger ED, Lesem MD, Brewerton TD. Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:529-534
42. Levitan RD, Kaplan AS, Joffe RT, Levitt AJ, Brown GM. Hormonal and subjective response to intravenous meta-chlorophenylpiperazine in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:521-527
43. Wang G-J, Volkow ND, Logan J. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001 357:354-357



## Psikozların Etyopatogenezinde Bağımlılık Yapıcı Maddeler

Ömer Ayhan Kalyoncu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Balıklı Rum Hastanesi Vakfı, Anatolia Bağımlılık Kliniği Şefi

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Fulya Maner, Fırıldak Sokak No:20-22/2 Moda, İstanbul-Türkiye  
Telefon / Phone: +90-532-241-4102  
Faks / Fax: +90-212-572-9595  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: fmaner@ttmail.com

### Özet:

#### Psikozların etyopatogenezinde bağımlılık yapıcı maddeler

Birçok toksik ve psikoaktif maddelerin kullanımı insanların beden ve akıl sağlıklarına zarar vermekle birlikte özellikle psikotik hastalarda bu risk artmaktadır. Madde kullanımı psikoza indükleyebilmekte ya da psikotik bulguların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Psikoaktif maddelerden özellikle alkol, kannabis, amfetamin ve kokainin madde tarafından indüklenen psikoz olarak tanımlanan duruma yol açtığına bilinmektedir. Bu gözden geçirme çalışmasında son yıllardaki literatür taranarak psikozların etyopatogenezinde bağımlılık yapıcı maddelerin rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Bağımlılık, psikoz, etyopatogenez, alkol, kannabis, amfetamin, kokain

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S64-S68**

### Abstract:

#### The role of psychoactive substances use in the etiopathogenesis of psychosis

A large number of toxic or psychoactive substances are harmful to the physical and mental health of all people; however, the risks associated with substances use are even greater for people who have experienced psychosis. Psychosis can be induced by substances or can be "substance assisted". It is also believed that some substances, especially alcohol, cannabis, amphetamines and cocaine can cause a condition known as a substance-induced psychosis. In this review we have searched the recent literature and aim to look over the relation between substances and etiopathogenesis of psychosis thoroughly.

**Key words:** Addiction, psychosis etiopathogenesis, alcohol, cannabis, amphetamine, cocaine

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S64-S68**

## GİRİŞ

Günümüzde giderek artan sayıda yapılan bilimsel çalışmaların en önemli ilgi alanlarının birini psikotik bozuklukların etyopatogenezini oluşturmaktadır. Yapılan çalışma-

ların sonucunda tüm hastalar için geçerli olan tek bir neden bulunmamakla beraber psikozların etyopatogenezinde genetik etkenlerin hastalığın oluşumundaki en önemli role sahip olduğu görülmüş ve bununla birlikte, çevresel etkenlerinde belirtilerin ortaya çıkışını etkilediği saptanmıştır.

Yapısal beyin görüntüleme, işlevsel görüntüleme ve histopatolojik çalışma bulguları; psikotik hastaların beyinde en çok etkilenen bölgelerin frontal ve temporal loblar olduğuna işaret etmektedir. Biyokimyasal çalışmalarda ise psikozların patofizyolojisinde dopamin sistemi, glutamat, serotonin ve GABA gibi diğer nörotransmitter sistemlerin önemli etmenler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmaların büyük bir kısmında hastalığın patofizyolojisini nörodejeneneratif süreçten çok nörogelişimsel bir süreçle açıklayan bulgular saptanmıştır. Nörogelişimsel sürecin içerisinde genetik etkenler ve obstetrik komplikasyonlar gibi gelişimin erken dönemlerinde ortaya çıkan çevresel stresörlerde rol oynarlar. Gelişimin sonraki aşamalarında ortaya çıkan bağımlılık yapan maddelerin kullanımı gibi çevresel faktörler ise genetik ve nörogelişimsel bozuklukların etkisini belirginleştirebilir veya azaltabilir (1).

Özellikle son zamanlarda gerek psikotik gerekse bağımlı hastalarla çalışan klinisyenlerin ve araştırmacı bilim adamlarının dikkati çeken önemli bir konuda; bağımlılık yapan maddeleri kullanan kişilerde normal popülasyondan daha sık görülen psikotik bulgular ve madde kullanan psikotik hastaların daha da kötüleşen psikotik semptomları olmuştur. Bağımlılık yapıcı maddeler de psikozların patofizyolojisinde rol oynayan dopamin sistemi, glutamat, serotonin ve GABA gibi diğer nörotransmitter sistemler üzerinden etki göstermektedirler. Bu durum psikotik bozuklukların ortaya çıkış mekanizmalarının saptanmasında önemli ipuçları sağlayabilir.

## **BAĞIMLILIK YAPICI PSİKOAKTİF MADDELERİN KULLANIMI**

Bağımlılık yapıcı maddeler; değişik yollarla alınabilen santral sinir sistemini etkileyerek biliş, algılama, duygudurum, davranış ve motor fonksiyonlarda değişiklikler oluşturan psikoaktif kimyasal maddelerdir. Bu başlık altında 11 değişik madde yer almaktadır. Bu maddeler alkol, amfetamin ve benzeri etkili sempatomimetikler, kafein, kanabis, kokain, halusinojenler, inhalanlar, nikotin, opiyatlar, fensiklidin ya da benzer etkili arisikloheksilaminler, sedatifler, hipnotikler ve anksiyete gidericilerdir. Bu maddelerin kullanımları çeşitli psikiyatrik hastalıklara yol açabilmektedir. Yapılan araştırmalarda madde kullananlarda psikiyatrik bozukluk görülme sıklığı diğer insanlardan 2.7 kat daha fazla bulunmuş olup, madde kullanımına en az

bir psikiyatrik bozukluk eşlik etme sıklığı %70-75 arasındadır (2,3). Bununla birlikte madde kullanımı olan psikiyatri hastalarında psikotik belirtilerin görülme oranları da normal popülasyona oranla daha yüksektir. Özellikle literatürde alkol, cannabis, amfetamin, kokain ve uçucu madde kullanımı ile psikoz ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur. Psikotik bulguların ortaya çıkışı hastalığın seyrini ve tedavisini kötü yönde etkilemektedir. Öte yandan, psikoaktif madde kullanımına bağlı psikiyatrik bozukluk ile birincil psikiyatrik bozukluk ayırımı yapmak ve doğru tanıyı koyabilmek bu hastaların değerlendirilmelerindeki en zor konulardan birisidir. Psikotik semptomlar ile psikoaktif maddenin arttırdığı belirtiler, tanısız belirsizliğe yol açarak tavuk-yumurta paradoksunu hatırlatmaktadır.

Yapılan çalışmalar madde kötüye kullanımının psikoaktif belirtilerin alevlenmesine neden olduğunu düşündürmektedir. Regier ve ark. (1990) psikoz riskinin günlük kokain kullananlarda 7 kat, günlük cannabis ve alkol kullananlarda ise 2 kat arttığı bildirilmiştir (4). Andreasson ve arkadaşları (1987) esrar kullanımı ve şizofreni gelişimi ile ilgili izlem çalışmalarında, yaşam boyu elliden fazla kullanım bildirenlerde 6 kat fazla şizofreni geliştirme riski saptamışlardır. Yazarlar bu çalışmada, esrarın bir nedeni yoksa etken mi olduğunun bu verilerle belirlenemeyeceğini bildirmişlerdir (4). Van Os ve arkadaşlarının (2002) 3 yıllık izlem çalışmasında, cannabis kullanımının psiko- z olmayan kişilerde psikoz olasılığını arttırdığını, psiko- z olanlarda ise gidişi kötüleştirdiği bulunmuştur (4).

## **TANISAL ZORLUKLAR**

Psikiyatrik bozukluk ve madde kullanım bozukluğunun birlikteliği klinik olarak önemlidir. Bağımlılık yapıcı maddeleri kullanan kişilerin %72'sinde en az bir psikiyatrik bozukluk tespit edilmiştir. Psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastaların da yaklaşık %50'sinin alkol veya madde kötüye kullanım problemleri vardır. En sık kullanılan madde alkoldür. Bunu cannabis ve kokain takip eder. Reçete yazılan trankilizan ve uyku ilaçları da sıklıkla kötüye kullanılır. Erkekler ve 18-44 yaş arası kişilerde kötüye kullanma insidansı daha yüksektir (5).

Birlikte görülebilen bu iki tür psikiyatrik rahatsızlığın birbirlerine yönelik etkileri çift yönlüdür. Bu da ikili tanı ya da çoklu tanı olarak adlandırılır. "Çoklu tanı" denmesinin sebebi psikoaktif madde kullanım bozukluğu ile birlikte olan psikiyatrik bozukluk tanısının genelde birden



fazla olmasıdır. Bazı hastalar psikiyatrik semptomlarını yatıştırmak için madde kullanırlar, bazıları da madde kullandıkları için psikiyatrik semptomlar yaşarlar. İster birincil, isterse ikincil olsun madde kullanımı sorunu daha karmaşık hale getirmektedir. Bu birlikteliğin çeşitli nedenleri olabilir. Hangisinin birincil ve ikincil olduğunu ayırt etmek kolay değildir. Çoğu zaman bu ayırımı yapmak için hastanın kendisinden ve yakınlarından ayrıntılı bir şekilde alınacak olan kronolojik öykü yeterli olacaktır. Öykü alırken ailede psikiyatrik bozukluğun olup olmadığına dikkat etmek gerekir. Genellikle aile öyküsünün olması, psikiyatrik bozukluğun birincil olması lehinedir.

Psikiyatrik bozukluklar ve madde kullanımının aynı hastada birlikte görülmesi sebep-sonuç ilişkisi dışında hastalığın ve tedavinin seyrini etkilemektedir (6). Bu hastaların tedavisinde karşımıza çıkan ilk sorun; tedavi kabul etmedeki zorlanmalarıdır. Daha sonra tanı koymada zorlanırsınız. Madde kullanımı çoğu zaman semptomları baskılayabilir veya entoksikasyon durumlarında görülen varsanılar gibi kısa süreli yoğun semptomların saptanması tanıda karışıklığa neden olabilir. Değerlendirme yaparken psikotik maddenin kullanımının indüklediği geçici semptomlarının yanıltıcı olmaması için entoksikasyon ve yoksunluk dönemlerinin tedavisini yaptıktan sonra yeniden kapsamlı psikiyatrik muayene yapılması gerekmektedir. Ayrıca bu hastalarda saldırgan, yıkıcı davranışlar ve intihar girişimleri sıklıkla görülür (7). Erken tanı konması ve tedaviye başlanması hastalığın gidişatını olumlu yönde etkiler.

## ETİYOPATOGENEZ

### Alkole Bağlı Psikotik Bozukluklar

Alkol kullanım bozukluğu olanların büyük çoğunluğunda, yaşamlarının her hangi bir döneminde psikotik bulgu görülme riski normal popülasyona göre yüksektir. Ancak yine de alkol genellikle şizofreninin gelişimsel etkeni olarak görülmemektedir ve şizofrenili hastalar arasında en fazla kötüye kullanılan madde alkol olduğuna göre bu durum maddeye bağlı şizofreni modellerinin anlamını sınırlandırmaktadır (8). Şizofrenide görülen nöropatolojik anormalliklerinin temelinde madde kullanımının ödüllendirici ve pekiştirici etkisi olduğu düşünülmektedir (9). Beyindeki nörotransmitterlerden dopaminin düzensizliği psikotik bulgulara neden olmaktadır. Bu durum şizofrenilerin beyindeki bazı bölgelerde dopamin transmisyo-

nunu artıran nikotin ve bazı antipsikotik ilaçları kullanmalarını açıklayabilir. Tabii ki bu durum çok sayıda nörotransmitteri etkileyen alkolünde pekiştirici de güçlendirici etki yapacaktır ancak halen psikozdaki mekanizma tam olarak açıklanamamaktadır (10).

Son yıllarda alkole bağlı psikozların etyolojisini anlayabilmek için görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar giderek artmaktadır. Soyka ve arkadaşları alkolik halusinozisi olan hastalarda pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada talamik hipoperfüzyon bulmuşlardır. Ancak bu sonucun halusinozise özgül olduğunu belirtmemişlerdir. Çünkü talamik anormalliklerin sadece alkolik halusinoziste değil diğer alkol kullanım alkol kullanım bozukluklarında da saptanabilmektedir (11,12). Diğer bir çalışmada Kathmann ve arkadaşları, deliryum tremens veya varsanı öyküsü olan hastalarda normal popülasyona kıyasla daha kısa P300 latensi olduğunu saptamışlardır. Buradan yola çıkarak varsanıya yatkınlığı olan alkol bağımlılarının santral sinir sisteminde hiperaktivite olabileceğini öne sürmüşlerdir (13). Bu ilgi çekici sonuçları destekleyen yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### Kannabise Bağlı Psikotik Bozukluklar

Literatürde psikoza sebep olabilen maddeler arasında en sık bulunanlar kannabis ile ilgili çalışmalardır. Son yapılan çalışmalarda yasadışı olarak en yaygın kullanılan madde olan kannabisi kullananlarda psikotik semptomlar ve şizofreni riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca kannabisin asıl aktif maddesi olan tetrahidrokannabiol (THC) vücuda alındıktan sonra kolayca beyine ulaşır ve özellikle lateral putamen, pallidum ve substantia nigra daha yoğun bulunan CB1 reseptörlerini uyararak psikozların gelişiminden sorumlu olan nörotransmitterlerin regülasyonunda önemli rol oynayan endojen kannabinoid sistemin sinyalizasyon ve fonksiyonlarını bozar (9). CB1 reseptörlerinin bölgesel yoğunluğunda özgül değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca endokannabinoidlerin değişimine ve postmortem çalışmalarda şizofrenlerde kannabinoid CB 1 reseptörlerinin yoğunluğuna yönelik araştırmalar artmaktadır. Yine geçen yıl Caspi ve arkadaşlarının yaptığı bir biyolojik çalışmada katekol-O-metiltransferaz (COMT) genindeki fonksiyonel polimorfizmin cannabis kullanan adolesanlarda psikoz ortaya çıkışına neden olabilecek orta derecede bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. COMT geni valin 158

allelini taşıyan kişilerin kannabis kullanımlarının psikoza ortaya çıkma riskini artırdığı belirtmiştir (6).

Newyork Üniversitesinden DeLisi isimli araştırmacı ağır kannabis kullanıcılarının akut psikotik epizodlar geçirdiği ve bazılarının kannabis kullanmayı sonlandırsalar bile kronik şizofreni . Şizofreni geliştirebilecekleri bilinir. Ancak son çalışmaların bunun tersini gösterdiğini ve tek başına kannabis kullanımının ne adölesanlarda geri dönüşümü olmayan değişikliklere neden olduğunu ne de kronik psikoza oluşturduğunu iddia etmiştir. Sadece genetik olarak şizofreniye yatkınlığı olan kişilerde kannabis kullanımının dopaminerjik yolağı etkileyerek psikoza gelişimi ne neden olabileceğini söylemiştir (10).

### **Amfetamine Bağlı Psikotik Bozukluklar**

Amfetamin temel olarak prefrontal kortikal fonksiyonları ve mezolimbik yollarda dopamin taşıyıcı molekülünü (DAT) inhibe etmekte ve sinaptik yarıқта dopamin salınımını artırarak psikoza neden olduğu bilinmektedir (11).

Metamfetamin kullanımına bağlı psikoza olan hastalarda yapılan PET görüntüleme çalışmasında global olarak tüm beyinde serotonin transporter yoğunluğunda azalmaya bağlı serotonerjik fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (12).

### **Kokaine Bağlı Psikotik Bozukluklar**

Kullanıcı üzerinde psikotik etkiler gösterebilen psikoaktif maddelerden birisi de kokaindir. Kokainin dopamin

sinaptik kavşağında artmış dopamin konsantrasyonuna, dolayısıyla D1 ve D2 reseptör aktivitelerinde artışa sebep olduğu ve böylelikle kullanıcılarda psikotik belirtiler oluşturduğu bilinmektedir (6). Yapılan uyandırılmış potansiyel çalışmalarında uzamış latanslar ile kokaine bağlı psikotik bozuklukların korelasyonu olabileceği gösterilmiştir (13).

### **Uçucu Maddelere Bağlı Psikotik Bozukluklar**

Tipik şizofrenik bozuklukta görülen psikotik tablodan ayıran en önemli farklılık Uçucu maddelerin kullanımı sonucu oluşan psikotik bozukluk tablosunda amotivasyonel sendromun bulunmasıdır (14).

## **SONUÇ**

Özellikle son yıllarda yapısal beyin görüntüleme, işlevsel görüntüleme ve histopatolojik çalışma bulguları sayesinde bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı sonucu oluşan psikoza etiyopatogenezi ile ilgili yeni bulgulara ulaşılmıştır. Literature bakıldığında klinik pratikle uyumlu olarak; alkol, kannabis, amfetamin ve kokain kullanımına bağlı psikotik bozuklukla ilişkili daha çok kanıt bulunmaktadır. Uçucu maddelerin inhalasyonuna bağlı psikotik bozukluk ortaya çıktığını gösteren yayınlar olmasına karşın etiyopatogenezi ile ilgili veri saptanamamıştır. Ancak bu konu ile ilgili elimizdeki bilgiler şimdilik çok az olmakla birlikte araştırmacılar için ilginç ve cazip bir alan oluşturmaktadır.

### **Kaynaklar:**

1. Ertuğrul A. Şizofreni etiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(12):6-14.
2. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi, Birsoz S., Kahraman T. (Çevirenler) 1.baskı Ankara: Öncü Basımevi, 2003: 240.
3. Çakmak D, Saatcioğlu O. Bağımlılık ve Komorbidite. İstanbul: Özgül Matbaacılık, 2005: 6-10.
4. Evren C., Evren B.. Şizofreni ve alkol madde kullanım bozuklukları ek tanısı: bir gözden geçirme. Turk Psikiyatri Derg. 2003 Fall; 14(3): 213-224.
5. Drake R., McLaughlin P., Pepper B. et al. Dual Diagnosis of Major Mental Illness and Substance Disorder: An Overview. New Directions for Mental Health Services, Jossey-Bass. 1991;50:3-13.
6. Altınbaş K., Saatcioğlu Ö., Çakmak D. . Madde bağımlılığı ve psikoza. Nöropsikiyatri Arşivi 2007; 44: 34-40.
7. Evans, K. & Sullivan, J.M. Dual Diagnosis: Counseling the Mentally Ill Substance Abuser, New York: Guilford Press. 1990: 128-136.
8. Mueser KT, Drake RE, Wallach M.A. Dual diagnosis: a review of etiological theories. Addict Behav 1998; 23:717-734.
9. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. Addict Biol. 2008 Jun;13(2):264-75. Review.
10. DeLisi LE .The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? Curr Opin Psychiatry. 2008 Mar;21(2):140-50. Review.
11. Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Nov 15;31(8):1556-71. Epub 2007 Aug 28. Review.

12. Ezaki N, Nakamura K, Sekine Y, Thanseem I, Anitha A, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Takei N, Iyo M, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. Short allele of 5-HTTLPR as a risk factor for the development of psychosis in Japanese methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1139:49-56.
13. Boutros NN, Gooding D, Sundaesan K, Burroughs S, Johanson CE. Cocaine-dependence and cocaine-induced paranoia and mid-latency auditory evoked responses and sensory gating. *Psychiatry Res.* 2006 Dec 7;145(2-3):147-54.
14. Wada K, Nakayama K, Koishikawa H, Katayama M, Hirai S, Yabana T, Aoki T, Iwashita S. Symptomatological structure of volatile solvent-induced psychosis: is "solvent psychosis" a discernible syndrome? *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 2005 Oct;40(5):471-84.



## Tedaviye Dirençli Genelleşmiş Kaygı Bozukluğu ve Tedavisi

Nesrin Dilbaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doç.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç.Dr. Nesrin Dilbaz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: dilbaz@superonline.com

### Özet:

#### Tedaviye dirençli genelleşmiş kaygı bozukluğu ve tedavisi

Tedaviye dirençli anksiyete bozukluklarında ilaç tedavisi ile ilgili olarak yeterli veri ve kanıt mevcut değildir. Dirençli anksiyetede henüz FDA onayı almış hiçbir ilaç olmadığı için bu yazıda tedaviye dirençli genelleşmiş anksiyete bozukluğunun (YAB) ilaç tedavisinde randomize, kontrollü araştırma verilerinden ve klasik olmayan antianksiyete ajanların yeni kullanım alanlarına ait verileri gözden geçirmek amaçlanmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Genelleşmiş kaygı bozukluğu, tedaviye direnç, farmakoterapi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):568-574**

### Abstract:

#### Treatment approaches for treatment resistant generalized anxiety disorder

There is not enough data and evidence about the pharmacological treatment of treatment resistant anxiety disorders. There is no drugs that received FDA approval for refractory anxiety so, we aimed to review the evidence from randomized controlled trials associated with treatment resistance, cognitive behavioral therapy (CBT), pharmacologic approaches, and new drugs.

**Key words:** Generalized anxiety disorder, treatment-resistant, pharmacotherapy

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):568-574**

## GİRİŞ

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde yetersiz yanıtla yönelik yapılacak olan girişimlerin sayısı göreceli olarak azdır. Hastalar tedaviye dirençli kabul edilmeden önce etkin tedavinin önündeki engeller aşılanmalıdır ve tüm tedavi seçenekleri denenmelidir. Bilişsel davranışçı terapi özellikle de farmakoterapiyle kombinasyonu klinik duruma olan etkiler göz önüne alınarak tedavi yanıtına göre tasarlanmalıdır. Dirençli anksiyete bozukluklarının tedavisi hakkındaki literatür henüz yeterli değildir, ancak güçlendirme yöntemleri ile klasik olmayan anksiyolitiklerin kul-

lanımını içeren yöntemler giderek artmaktadır. Temel bilim ve klinik araştırma çalışmalarından birkaçı araştırma gündemini değiştirebilecek fikirler vermektedir ve anksiyete bozukluğu hastalarının tedavisinde gelişmeler sağlayacaktır.

Anksiyete bozukluklarında ilaç ve psikososyal tedavi müdahalelerinde önemli gelişmeler mevcuttur (1). Ancak tedavideki ilerlemelere karşın çoğu hastada belirtiler gözlenmeye devam etmektedir. Anksiyete bozukluklarının farmakoterapisinde randomize, kontrollü çalışmalarda yanıt oranları %40-70 ve remisyon oranları %20-47 olarak bildirilmiştir (2). Ayrıca, bu bildirilen iyileşme oranları se-

çimdeki yanlılık, olumsuz çalışmaların yayımlanmaması, klinikte önem arz eden eş tanıli psikiyatrik ve tıbbi durumların dışlanması nedeniyle olduğundan yüksek olabilir (3). Anksiyete bozuklukları, rezidüel belirtiler olduğunda ya da belirtilerde yeterli müdahaleye rağmen iyileşme olmadığında tedaviye dirençli olarak kabul edilmektedir. Ancak, tedaviye dirençli anksiyete bozukluklarında araştırmalar şizofreni ve majör depresif bozuklukta benzer çalışmaların gerisinde kalmaktadır (3).

Yanlış ya da eksik tanı, uygun olmayan tedavi, yetersiz doz, yetersiz tedavi süresi gibi tedaviye ilişkin faktörler, eş tanı, ilaca uyumun kötü olması gibi hastaya ilişkin faktörler tedaviyi yapacak deneyimli kişilerin azlığı gibi çok sayıda faktör yetersiz tedavi yanıtına neden olabilir. Anksiyete bozukluklarının ve ilişkili eş tanıların tanınmasında ki artış, ve tedavide farmakolojik ve psikososyal yöntemlerin optimal kullanımı hastaların iyileşmesini olumlu yönde etkileyecektir. Hastanın tedaviye uyumu, hastaların anksiyete hakkındaki inançlarından, tedavi tercihlerinden, stigma yaşantısından etkilenmektedir. Hastaların tedaviye dirençli olduğuna karar vermeden önce hastanın tedaviye uyumunu optimize edici girişimleri yapmak önemlidir. Hastanın eğitimi, korkulan durumlarla karşılaşmasının sağlanması, etkili başa çıkma yöntemleri ve beceri geliştirilmesi hakkında yönlendirmek gereklidir (3).

Tedaviye direnç tanımı ile ilgili olarak yeterli tedavi süresi, girişimlerin sayısı ve niteliğinde ortak bir konsensusa henüz varılmamıştır. Tedavide iyileşmeden söz edebilmek için . esas anksiyete belirtilerinin, yeti yitiminin ve psikiyatrik eş tanıların kabul edilebilir oranda azalmasının gerekli olduğu düşünülebilir Her bir anksiyete bozukluğu doğal seyri, hastalık tablosu ve neden olduğu morbidite açısından kendine özgüdür, yanıtın ve remisyonun değerlendirilmesinde mesleki ve sosyal işlev kaybı ile toplam yaşam kalitesi gibi etkilenen tüm alanlar dikkate alınmalıdır.

Yanıt ve remisyon için kişideki anksiyete bozukluğunun birçok alanda iyileşmesi standartları önerilmiştir (1). Anksiyete bozukluklarında remisyon için genel kabul görmüş sonuçları: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği skoru  $\leq 7$ , Sheehan Yeti kaybı Ölçeği puanları  $\leq 1$  (örn., hafif yeti yitimi) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı  $\leq 7$ . Ayrıca, hastalığa özgü remisyon ölçütlerine bakıldığında panik bozuklukta Panik Bozukluk şiddeti ölçeği  $< 7$ , sosyal anksiyete bozukluğunda Liebowitz Sos-

yal Anksiyete Ölçeği  $\leq 30$  ve Travma sonrası stres Bozukluğu (TSSB)'de Tedavi Sonucu Ölçeği skoru  $\leq 5$  ya da 6 (1).

Tedaviye dirençli anksiyete bozukluklarında ilaç tedavisi ile ilgili olarak yeterli veri ve kanıt mevcut değildir. Mevcut bilgilerin çoğu, küçük, açık etiketli ya da retrospektif verilerden gelmektedir. Bununla beraber daha etkili ve iyi tolere edilebilir tedavilerin gerekliliği; farmakolojik güçlendirmeyi, klasik olmayan anksiyolitiklerin kullanımını ve yeni ilaç gelişimini teşvik etmiştir. Dirençli anksiyetede henüz FDA onayı almış hiçbir ilaç olmadığı için bu yazıda tedaviye dirençli genelleşmiş anksiyete bozukluğunun ilaç tedavisinde randomize, kontrollü araştırma verilerinden ve klasik olmayan antianksiyete ajanların yeni kullanım alanlarına ait verileri gözden geçirmek amaçlanmaktadır.

Genelleşmiş anksiyete bozukluğu'nun temel belirtisi kişinin sürekli aşırı kaygılı olması ve bir çok konuda yersiz biçimde kötü bir şey olacağı endişesi (endişeli beklenti) içinde olmasıdır. Genelleşmiş anksiyete bozukluğu olan hastalarda aşırı kaygı ve endişeli beklenti dışında, huzursuzluk, kolay yorulma, konsantrasyon güçlüğü, kolay parlama, kas gerginliği, uyku bozuklukları da görülmektedir (4).

Genelleşmiş anksiyete bozukluğu yaşam boyu görülmeye sıklığı %5.7 olan ve belirgin olarak işlevselliği olumsuz etkileyen bir bozukluktur (5). 6 ay veya daha uzun süre boyunca kaygı yaşanan günlerin yaşanmayanlardan daha fazla olduğu mali, sağlık, ailesel, kişisel ve iş problemleri gibi bir çok yaşam olayı konusunda süregen ve aşırı kaygı yaşama durumudur (6-8). Endişe ve kaygının kontrol edilememesinin ana belirti olduğu ve huzursuzluk veya gerginlik, kolay yorulma konsantrasyon güçlüğü, iritabilite, kas gerginliği, ve uyku bozukluğu gibi belirtilerden en az 3 tanesinin eşlik ettiği durumlarda bu tanı konulmaktadır.

Genelleşmiş Anksiyete Bozukluğu-ICD-10'da en az 6 aydır süren gündelik olaylar ve sorunlarla ilgili belirgin gerilim, endişe ve evham duygularına, otonom sinir sistemine ilişkin en az bir belirti (çarpıntı, kalp atımlarında hızlanma, terleme, titreme, sarsıntı, ağız kuruması) ve aşağıda sıralanan ek bedensel ya da ruhsal belirtilerden en az üç tanesinin eşlik etmesiyle tanımlanmıştır. Bu belirtiler sırasıyla nefes almada güçlük, boğulma hissi, göğüste ağrı ya da baskı, bulantı veya karında rahatsızlık, sersemlik, baş dönmesi, bayılma hissi, dengesizlik, derealizasyon, depersonalizasyon, kontrolü yitirme, çıldırma, kendinden

geçme korkusu, ölüm korkusu, sıcak ya da soğuk basması, uyuşma, karıncalanma, kas gerilimi veya ağrı ve sızılar, huzursuzluk ve gevşeyememe, zihinsel gerginlik, patlayacak gibi olma, boğazda yumruk hissi veya yutma güçlüğü, ufak şeylere büyük tepki verme veya irkilme, dikkat toplamada güçlük veya kaygı ve endişe yüzünden zihnin boşluğa düşmesi, sürekli sinirlilik, endişeler yüzünden uyuyamamadır.

## Eştanı ve komplikasyonlar

Olguların çoğunluğunda YAB, major depresyon (MD), distimi, bipolar bozukluk, panik veya diğer anksiyete bozuklukları ile alkol ve madde kötüye kullanımı ile birlikte görülmektedir. Depresyon YAB ile en sık birlikteliği olan psikiyatrik bozukluk olup yaklaşık hastaların kabaca üçte ikisinde görülmektedir. Tersine Depresyon tanısı alan hastaların da %40'ın da YAB eştanısı saptanmaktadır (9-10). YAB ile ilgili genetik etmenler konusundaki veriler henüz tam kesinlik kazanmamakla birlikte ikiz çalışmalarında depresyon ve anksiyetenin genelde ortak genetik özellikleri olduğunu göstermektedir (11-12). Aile çalışmaları çevresel etmenlerle genetik etmenlerin etkileşiminin bazı hastalıkların gelişimi üzerine etkileri olduğunu göstermektedir (13-14). Buna karşın epidemiyolojik çalışmalar iki bozukluk içinde risk etmenlerinin farklı olduğunu göstermektedir. Son yapılan prospektif çalışmalar YAB ve MD'nun birliktelik sırasının benzer olduğunu göstermektedir. Olguların %37'sinde YAB; %32'sinde MD önde gelmektedir (15). Eştanılı olgularda YAB ilk önce gelişmiş olması anksiyetenin zamanında ve etkili tedavisi ile depresyon gelişiminin önlenilebileceğini düşündürmektedir.

Bir çok anksiyete bozukluğunda olduğu gibi hastalar çocukluk çağına ait anksiyete öykülerinden söz etseler de YAB genellikle 10'lu yılların sonunda ve yirmili yılların başlarında başlamaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Belirtilerin şiddeti bazan değişmeden bazanda dalgalanarak devam eden hastalığın gidişi süregen olup yaşam boyu devam etmektedir.

Büyük bir doğal çalışmanın sonuçlarına göre anksiyeteli hastalar farklı biçimlerde tedavi edilmektedir. Yeni antidepresanların genelleşmiş kullanımından önce benzodiazepinlerin kullanıldığı dönemlerde hastaların yaklaşık dörte birinde 2 yıllık ve %38'in de ise 5 yıllık takip sonucunda tam remisyon olduğu saptanmıştır (16). YAB iş hayatında işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açması nede-

niyle çalışma olanaklarında, kazançlarda, üretkenlikte azalma meydana gelmektedir. Ayrıca fiziksel sağlıkları ile ilgili sorun yaşamaları nedeniyle sağlık merkezlerini kullanma oranları daha yüksektir (8,17,18).

Akut anksiyetesi olan veya aşırı sıkıntı yaşayan hastalarda tek başına antidepresanlarla tedavi etkinin hızlı başlamasını sağlayamayabilir. Antidepresanların belirgin anksiyolitik etkilerinin başlaması tedavinin başlamasından sonra 3-4 hafta veya daha uzun süre alabilir. Bu nedenle bazı hastalarda etkisi hızlı başlayan ilaçlarla tedavinin güçlendirilmesine gerek duyulabilir. Her ne kadar bu alanda yapılan çok az sayıda sistematik çalışma olsa da benzodiazepinler, antikonvülsanlar ve antipsikotikler hızlı etkili grup içinde sayılabilirler. Benzodiazepinlerin etkisi saatler ve günler içinde bşakamaktadır. Antidepresan ilacın etkisi ortaya çıkınca benzodiazepinler yavaş yavaş azaltılarak kesilir.

Antidepresan veya anksiyolitik ilaçların uygulandığı hastaların çoğu 2-6 ay içinde ilk adım tedaviden yararlandı da belirgin oranda hastada tedavi sonrası belirtileri devam eder hatta bir kısmı hiç bir düzelme belirtisi göstermez. Randomize kontrollü çalışmalarda ilk 2-5 ay içindeki yanıt oranı %40 ile %70 arasında olup remisyon oranı da bunun yarısıdır (19-22). Polack ve ark. Yaptıkları çalışmada paroksetin ile 8 haftalık tedavi sonrası hastaların yaklaşık üçte birinin remisyona girdiğini bildirmiştir (22). İyileşme zamanı içinde artarak devam etmesine rağmen daha ağır hastalarda remisyona ulaşmak daha uzun sürede olabilir. Örneğin uzamış etkili venlafaksin tedavisi uygulanan hastalarda 8 haftada elde edilen sonuçlar yanıt hızı için %58'den %66'ya remisyon hızı için ise %32'den %43'e yükselmiştir. Ayrıca ilk 2 ayda yanıt veren hastaların yaklaşık 2/3'ü ise 6 ayda remisyona girmiştir. Tedavi süresinin uzamasının 6 ay sonunda remisyon sağlanması konusunda hastalık şiddeti fazla olan hastalarda daha az olanlara göre daha etkili olduğu gözlenmiştir (23).

Randomize çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak doğal bir çalışmada farklı ortamlarda tedavi edilen kaygı bozukluğu olan hastaların en az 2 yıl tedavi sonucunda yalnızca %25'inin, 5 yıl sonrasında ise %38'inin tam remisyon ulaştığı gösterilmiştir (16). Sonuç olarak tedaviye karşın birçok hastanın hala belirtilerinin devam ettiğinden söz edilebilir.

Birinci adım tedavi seçeneklerine dirençli olma prevalansının standart tedaviye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalar için alternatif tedavi veya ek tedavi arayış-

ları devam etmektedir. Her ne kadar bu konuda klinisyenlerin fikir birliğine vardığı tedavi seçenekleri veya kontrollü çalışmalarla etkili olduğu gösterilen ilaçlar olmasa da bazı klinisyenler ilk tedaviye yeterli yanıt alınmadığında tedaviyi güçlendirmek için başka bir ilacın eklenmesi ve tam yanıtsızlık durumunda ise ilacı değiştirmeyi yeğlemektedir. Son yıllarda antikonvülsanların anksiyolitik etkileri üzerine yoğunlaşmış olup ayrıca endikasyon dışı olsa da atipik antipsikotiklerin ve diğer ilaçlarında anksiyete tedavisinde kullanıldığı görülmektedir.

## İLAÇ TEDAVİLERİ

### Atipik antipsikotikler:

Devam eden antianksiyete tedavisinin atipik antipsikotiklerle güçlendirilmesi dopamin ve serotonin reseptörlerinde karma etkilidir ve dirençli anksiyete bozukluklarında, genelleşmiş anksiyete bozukluğunda (YAB) (24,25) ve TSSB’de (26-28) çift-kör randomize, kontrollü çalışmalarda risperidon ve olanzapin için gösterildiği gibi etkin bir yöntemdir.

**Antikonvülsanlar:** Dirençli hastalarda değerlendirilmesine karşın bir  $\alpha 2$  delta voltaj kapılı, kalsiyum iyon kanalı antagonisti antikonvülzan ve analjezik etkilere sahip pregabalinin kontrollü çalışmalarda YAB ve sosyal anksiyete bozukluğunda benzodiazepinlere benzer anksiyolitik etki başlangıcıyla etkin olduğu gösterilmiştir (29,30).

**Diğer nesil SSRI’lar:** Sinaps aralığında ki serotonin miktarını artıran SSRI’lar aynı zamanda çok sayıda SSRI’ların yan etkilerinden sorumlu olan serotonin reseptöründe seçici olmayan etkilere de neden olmaktadır. 5HT1A reseptörleri olmayan farelerin artmış anksiyöz ve korku davranışları sergilemesi ve SSRI’lara yanıt vermemesi (31) anksiyete bozukluklarında özgül postsinaptik 5HT1A reseptör agonistlerinin tedavide çalışmalarına neden olmuştur (32). SSRI’lara dirençli anksiyete bozukluklarının tedavisinde yeni nörobiyolojik substratlar tanımlanmıştır. Genelleşmiş sosyal anksiyete bozukluğu olanlarda serotonin taşıyıcı geninin “kısa” koluna sahip olanlar uzun kola sahip olanlara göre maksimum doza titre edilmiş SSRI’lara belirgin şekilde daha az yanıt vermiştir (33). Bu gözlemler SSRI tedavi direncinde farmakogenomik süreçler hakkında ipuçları vermektedir.

Duygudurum ve stres yanıtlarının düzenlendiği beyin bölgelerinde nörotransmitter olarak etki eden nöropeptidler, kısa zincirli aminoasitlerdir. Anksiyolitik olarak kullanılması konusunda en umut verici nöropeptid hedefler P maddesi, CRF-1, CRF-2, nöropeptid Y, CCK-2 ve galanindir (34,35). Bir kolesistokin (CCK) antagonisti panik bozukluk (36) ve YAB (37) hastalarında çalışılmış, ancak plasebodan daha etkin bulunmamıştır. Ancak, R121919’un gelişimi hepatotoksisite ile ilgili kaygılar nedeniyle sürdürülmemektedir. Diğer CRF-1 reseptör antagonistlerinin klinik araştırmaları halen devam etmektedir (32).

Yeni geliştirilmeye çalışılan tedaviler için eksitator nö-

**Table 1: YAB tedavisinde kullanılan ilaçlar, yan etkileri ve öneriler**

İlaç	Yan etkiler	Öneriler
SSRIlar ve SNRIlar	GI sıkıntılar Kilo artışı Anorgasmi	YAB ve sık görülen eş tanımlı durumlarda etkinlik spektrumu genişletir Yavaş yavaş titre etmek ve kesmek gerekmektedir
Benzodiazepinler	Sedasyon Fiziksel bağımlılık Kötüye kullanım potansiyeli	Etkinliği hızlı başlar Duygudurum bozukluklarında göreceli olarak etkisizdir
TSA’s	Antikolinergik etkiler Ortostatik hipotansiyon Kalp ileti bozuklukları	İmipramin için etkinlik gösterilmiştir Aşırı doz ölümcüldür
Buspiron	Sersemlik	Etkinlik ile ilgili tutarsız sonuçlar Augmentasyon tedavisi olarak kullanılabilir
Psikososyal tedaviler		Farmakolojik tedavi ile birlikte veya alternatif tedavi olarak kullanılabilir

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörleri  
SNRI: Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri  
TSA: trisiklik antidepresanlar

rotransmitter, L-glutamat ve onun NMDA ve metabotropik glutamat (mGlu) reseptörleri üzerinde de çalışılmaktadır. Non-kompetitif NMDA reseptör antagonistleri (MK-801) ve mGlu reseptör agonistleri (LY354740) prelinik anksiyolitik ve antidepresan etkilere sahiptir (38,39) ve bir NMDA reseptör antagonistinin, riluzol (40), anksiyete bozukluğu olan hastalarda anksiyolitik etkilere sahip olduğu gözlenmiştir. Allopregnanolon gibi GABA sisteminin nörosteroid modülatörleri anksiyolitik etkiler açısından çalışılmaktadır (41). Diğer ilgi çeken moleküler hedefler opioid reseptörü parsiyel agonistleri (42) ve sitokin modülatörleridir (43).

## BİLİŞSEL DAVRANIŞCI TEDAVİ (BDT)

BDT i protokolleri sıklıkla 12–16 seans bilgilendirme, bilişsel yeniden yapılandırma ve maruz bırakma müdahaleleri ile beceri provalarını ve ev ödevlerini içermektedir (44). Anksiyete bozukluklarında yönergeli BDT iyi tolere edilen, maliyet-etkinliği uygun akut ve uzun vadede etkili bir tedavi yöntemidir (45,46).

Kısa gevşeme tedavisi ya da nefes alma eğitimi gibi destekleyici müdahaleler yeterli bir BDT tedavisi sağlamamaktadır. Başlangıçtaki BDT protokolüne yanıtızsızlık alternatif müdahalelerin gerekliliğini, diğer deneysel olarak desteklenen tedavileri ya da kombine tedavi modalite-

lerini düşündürmelidir (örn., bilişleri değiştirmek için daha fazla dikkat, maruziyet müdahalelerinin yoğunluğunun veya hedefinin değiştirilmesi). Söndürmeyi öğrenmedeki en son bulgular ve anksiyete bozukluklarına kavramsal olarak uygulanışı gözden geçirilmiş ve yanıt vermeyenlerde ikinci adım yöntemler göz önünde bulundurulmuştur.

Tedaviye dirençli anksiyete bozukluklarında terapötik yaklaşımlar; maruziyet sırasında korkuyu söndürmeyi en üst düzeye çıkaran ve bu bulguları farklı koşullara genelleştirebilen, çelinmenin etkilerini tersine çevirebilmeye çalışan, güvenlik ipuçları ve fobik ipuçlarıyla yüzleştirildiğinde uzun süreli güvenlik hissi sağlayan yöntemleri içermelidir (47).

İlk BDT'ye yanıtızsızlık ek BDT'de yanıtın artmasını sağlamak için terapistin dikkatini bilişsel ve maruz bırakma müdahaleleriyle asıl korkuların hedeflenip hedeflenmediğini ve zamanlama, modalite ve koşullarda değişiklik olup olmadığını (maruziyet tedavilerinin etkinliğini azaltan güven verici ipuçlarının varlığı da dahil olmak üzere) yeniden değerlendirmeye çekmelidir (48, 47,49).

Ayrıca, farmakoterapinin belirtileri azaltmaktan öte terapötik öğrenmeyi arttırmak üzere kullanıldığı son araştırmalar kombine tedaviye yeni bir yaklaşım getirmiştir (50). N-metil-D-aspartat (NMDA) agonisti D-sikloserin (DCS) hayvan modellerinde söndürme araştırmalarından hemen önce tek doz olarak uygulandığında söndürmeyi öğrenmeyi kolaylaştırmaktadır (51).

### Kaynaklar:

1. Ballenger JC. 2001. Treatment of anxiety disorders to remission. *J Clin Psychiatry* 62:5–9.
2. Ballenger JC. 1999. Current treatment of the anxiety disorders in adults. *Biol Psychiatry* 46:1579–1594.
3. Roy-Byrne P, Cowley DS. 1998. Clinical approach to treatment-resistant panic disorder. In: Rosenbaum JF, Pollack MH, editors. *Panic disorder and its treatment*. New York: Marcel Dekker. p 205–227.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
5. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
6. Souetre E, Lozet H, Cimarosti I, et al. Cost of anxiety disorders: impact of comorbidity. *J Psychosom Res*. 1994;38:151-160.
7. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:355-364.
8. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 :15-19.
9. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, et al. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:651-660.
10. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2008;165:342-351.
11. Kendler KS, Gardner CO, Gatz M, Pedersen NL. The sources of comorbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample. *Psychol Med*. 2007;37:453-462.
12. Scherrer JF, True WR, Xian H, et al. Evidence for genetic influences common and specific to symptoms of generalized anxiety and panic. *J Affect Disord*. 2000;57:25-35.
13. Noyes R Jr, Clarkson C, Crowe RR, et al. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 1987 ;144:1019-1024

14. Eley TC, Stevenson J. Using genetic analyses to clarify the distinction between depressive and anxious symptoms in children. *J Abnorm Child Psychol.* 1999;27:105-114.
15. Rogers MP, Warshaw MG, Goisman RM, et al. Comparing primary and secondary generalized anxiety disorder in a long-term naturalistic study of anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 1999;10:1-7.
16. Yonkers KA, Warshaw MG, Massion AO, Keller MB. Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 1996 ;168:308-313.
17. Lecrubier Y, Wittchen HU, Faravelli C, et al. A European perspective on social anxiety disorder. *Eur Psychiatry.* 2000;15:5-16.
18. Katon W, Von Korff M, Lin E, et al. Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen Hosp Psychiatry.* 1990;12:355-362.
19. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 ;50:884-895.
20. Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety.* 2004;19:234-240.
21. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:3082-3088.
22. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:350-357.
23. Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P, Haudiquet V, Hackett D. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. *J Psychiatr Res.* 2002;36:209-217.
24. Brawman-Mintzer O, Knapp R, Nietert P. 2005. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 66:1321-1325.
25. Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, Worthington J, Hoge EA, Mick E, Kinrys G, Oppenheimer J. 2006. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 59:211-215.
26. Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS. 2005. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 57:474-479.
27. Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW. 2003. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 1-8.
28. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T. 2003. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23:193-196.
29. Feltner DE, Pollack MH, Davidson JRT, Stein MB, Futterer R, Jefferson JW, Lydiard RB, DuBoff E, Robinson P, Phelps M, Slomkowski M, Werth JL, Pande AC. 2000. A placebo-controlled, double-blind study of pregabalin treatment of social phobia: outcome and predictors of response. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 10:S345.
30. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC. 2005. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo- controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 62:1022-1030.
31. Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L, Santarelli L, Beck S, Hen R. 2002. Serotonin 1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature* 416: 396 – 400.
32. Gorman JM. 2003. New molecular targets for antianxiety interventions. *J Clin Psychiatry* 64:28 –35
33. Stein MB, Seedat S, Gelernter J. 2006. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 187:68 –72.
34. Herranz R. 2003. Cholecystokinin antagonists: pharmacological and therapeutic potential. *Med Res Rev* 23:559-605.
35. Holmes A, Heilig M, Rupniak NMJ, Steckler T, Griebel G. 2003. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci* 24:580 –588.
36. Pande AC, Greiner M, Adams JB, Lydiard RB, Pierce MW. 1999b. Placebocontrolled trial of the CCK-B antagonist, CI-988, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 46:860-862.
37. Adams JB, Pyke RE, Costa J, Cutler NR, Schweizer E, Wilcox CS, Wisselink PG, Greiner M, Pierce MW, Pande AC. 1995. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 15:428-434.
38. Papp M, Moryl E. 1994. Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol* 263:1-7.
39. Schoepp DD, Wright RA, Levine LR, Gaydos B, Potter WZ. 2003. LY354740, an mGlu2/3 receptor agonist as a novel approach to treat anxiety/stress. *Stress* 6:189 –197.
40. Mathew SJ, Amiel MJ, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JA. 2005. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 162:2379 –2381.
41. Lydiard RB. 2003. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 64:21-27.
42. Dautzenberg FM, Wichmann J, Higelin J, Py-Lang G, Kratzenstein C, Malherbe P, Kilpatrick GJ, Jenck F. 2001. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide orphanin FQ/nociceptin receptor agonist Ro 64-6198: rapid and reversible desensitization of the ORL1 receptor in vitro and lack of tolerance in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 298:812- 819.
43. Koh KB, Lee Y. 2004. Reduced anxiety level by therapeutic interventions and cell-mediated immunity in panic disorder patients. *Psychother Psychosom* 73:286 –292.
44. Barlow DH. 2001. *Clinical handbook of psychological disorders: a step-by-step treatment manual* (3rd ed.). New York: Guilford Press.
45. Foa EB, Franklin ME, Moser J. 2002. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 10:987-997.



46. Otto MW, Smits JA, Reese HE. 2004. Cognitive-behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 65:34–41.
47. Powers MB, Smits JAJ, Leyro TM, Otto M. 2006. Translational research perspectives on maximizing the effectiveness of exposure therapy. In: Richard DCS, Lauterbach DL, editors. *Comprehensive handbook of exposure therapies*. Boston: Academic Press. p 109–126.
48. Powers MB, Smits JA, Telch MJ. 2004. Disentangling the effects of safetybehavior utilization and safety-behavior availability during exposure-based treatment: a placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 72:448–454.
49. Smits JA, Powers MB, Buxkamper R, Telch MJ. 2006. The efficacy of videotape feedback for enhancing the effects of exposure-based treatment for social anxiety disorder: a controlled investigation. *Behav Res Ther*. 44:1773–1785.
50. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, Graap K, Zimand E, Hodges L, Davis M. 2004. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1136–1144.
51. Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. 2002. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration of intramygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci* 22:2343–2351.



## 5-HT and Dopamine Antagonists, Their Favors and Harms

Mehmet Kerem Doksat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Psychiatry, Head of Mood Disorders Unit, Editor of New/Yeni Symposium Journal

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Valikonağı Cad. 109/4 Sorak Ap. 34390 Nisantasi Istanbul- Turkey  
Telefon / Phone: +90-212-240-1603  
Faks / Fax: +90-212-219-2174  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: kdoksat@hotmail.com

### Özet:

5-HT ve dopamin antagonistleri, neler getirdiler ve götürdüler

Yeni nesil, ikinci nesil ve atipik antipsikotikler diye de isimler verilen, çoğu da serotonin ve dopamin antagonisti olan ilaçlar son on ilâ on beş senedir ortalığı istilâ ettiler. İlk neşriyat müthişti: Hiç yan etkileri olmaksızın şizofreninin, psikozun, hatta bipolaritenin sonu geliyordu. Dikkatli ve kuşkucu bilim adamları hep ihtiyatlı davrandılar ve bekletiler. Nitekim görüldü ki, öldürücü olabilecek yan etkiler dâhil olmak üzere, klasik nöroleptiklerde rastlanan her türlü istenmeyen etki bunlarda da mevcuttu: Ekstrapiramidal, endokrin-metabolik ve diğerleri...

Bu makalede yeni nesillerle eskilerin farkının ne olup olmadığı, işin esasının büyük ölçüde ekonomik olduğu anlatılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Farmakoterapi, yeni nesil antipsikotikler, atipik antipsikotikler, etkililik, yan etkiler

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S74-S83**

### Abstract:

5-HT and dopamine antagonists, their favors and harms

Some drugs called new generation, second generation and atypical antipsychotics invaded everywhere during the last ten to fifteen years. Initial publication was amazing: without any side effects, they would get rid of schizophrenia, psychosis, and even bipolarity. Astute and skeptical scientists were cautious and observing. Finally it was understood that they had all the unwanted side-effects of the classical neuroleptics, including the fatal ones: extrapyramidal, endocrine-metabolic, and others...

In this assay the difference between new and old drugs is argued and the idea that basic motivation is principally economic is stressed.

**Key words:** Pharmacotherapy, new generation antipsychotics, atypical antipsychotics, efficacy, side effects

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S74-S83**

## INTRODUCTION

There is literature confusion about the classification and naming of the newer psychosis treating drugs; some call them second generation antipsychotics, while others use the term “novel”. Both are essentially true and wrong; i.e. clozapine is old according to time of birth but its clinical reincarnation is quite new.

Although clozapine is considered to be the most efficient antipsychotic, even this information is being challenged nowadays. Long-term drug treatment of schizophrenia with typical antipsychotics has limitations: 25 to 33% of patients have illnesses that are treatment-resistant. Clozapine is an antipsychotic drug, which is claimed to have superior efficacy and to cause fewer motor adverse effects than typical drugs for people with treatment-

resistant illnesses. Clozapine carries a significant risk of serious blood disorders, which necessitates mandatory weekly blood monitoring at least during the first months of treatment. Essali et al. extracted data independently for all randomized clinical trials. For dichotomous data they calculated relative risks and their 95% confidence intervals on an intention-to-treat basis, based on a fixed-effect model. They calculated numbers needed to treat/harm where appropriate. For continuous data, they calculated weighted mean differences again based on a fixed-effect model. They have included 42 trials (3950 participants) in this review. Twenty-eight of the included studies were less than 13 weeks in duration, and, overall, trials were at significant risk of bias. They found no significant difference in the effects of clozapine and typical neuroleptic drugs for broad outcomes such as mortality, ability to work or suitability for discharge at the end of the study. Also, participants given clozapine had fewer relapses than those on typical antipsychotic drugs. BPRS scores showed a greater reduction of symptoms in clozapine-treated patients, although the data were heterogeneous. Short-term data from the SANS negative symptom scores favored clozapine. They found clozapine to be more acceptable in long-term treatment than conventional antipsychotic drugs. Blood problems occurred more frequently in participants receiving clozapine (3.2%) compared with those given typical antipsychotics (0%). Clozapine participants experienced more drowsiness, hypersalivation, or temperature increase, than those given conventional neuroleptics. However, clozapine patients experienced fewer motor adverse effects. The clinical effects of clozapine were more pronounced in participants resistant to typical neuroleptics in terms of clinical improvement and symptom reduction. Thirty-four per cent of treatment-resistant participants had a clinical improvement with clozapine treatment. They concluded that clozapine may be more effective in reducing symptoms of schizophrenia, producing clinically meaningful improvements and postponing relapse, than typical antipsychotic drugs - but data were weak and prone to bias. Participants were more satisfied with clozapine treatment than with typical neuroleptic treatment. The clinical effect of clozapine, however, was, at least in the short term, not reflected in measures of global functioning such as ability to leave the hospital and maintain an occupation. The short-term

benefits of clozapine have to be weighed against the risk of adverse effects. Within the context of trials, the potentially dangerous white blood cell decline seems to be more frequent in children and adolescents and in the elderly than in young adults or people of middle-age. The existing trials have largely neglected to assess the views of participants and their families on clozapine. More community-based long-term randomized trials are needed to evaluate the efficacy of clozapine on global and social functioning as trials in special groups such as people with learning disabilities (1).

This makes a case for a new system of classification that reflects the receptor binding affinity profiles of individual antipsychotic agents (2). For practical reasons, I will use the "classic and novel antipsychotics" classification.

When the probably biased papers are read, the clinician is face to face with a panacea, as you can see in Kwon et al.'s study claiming that aripiprazole produced rapid and significant improvements on all efficacy measures in psychosis. As evidenced by PANSS total score, PANSS positive subscales and the CGI-S scores, first-episode drug-naïve patients demonstrated significantly greater efficacy relative to patients who had previously experienced one or more episodes of relapse. Aripiprazole was associated with significant decrease of serum prolactin level. The subjects showed mild weight gain. Aripiprazole was an effective antipsychotic in the long-term treatment of both positive and negative symptoms. This study extended the findings of previous long-term studies, and has found that there is no significant difference with regard to ethnicity in response to aripiprazole (3).

On the other hand, objective and non-biased researchers give us more reliable and believable information as Cipriani et al. studied to clarify whether olanzapine could have a role in long-term prevention of manic and depressive relapses and concluded that though based on a limited amount of information, there is evidence that olanzapine may prevent further mood episodes in patients who have responded to olanzapine during an index manic or mixed episode and who have not previously had a satisfactory response to lithium or valproate. However, notwithstanding these positive results, they stated that the current evidence is stronger for lithium as first line maintenance treatment of bipolar

disorder (4).

Some case reports inform us about surprising and fascinating news as Booka et al. wrote that spontaneous ejaculation without sexual arousal during typical antipsychotic treatment is a rare condition that has been described with zuclopenthixol, trifluoperazine, and thiothixene. They reported a case of spontaneous orgasm with ziprasidone in a bipolar patient. This patient began to repeatedly experience spontaneous sexual arousal and orgasm, which she had never experienced in the past. Ziprasidone might be causing an increase in sexual orgasm by 5HT<sub>2</sub> receptor antagonism, which preclinical evidence suggests that it facilitates dopamine release in the cortex (5).

Some researchers inform us about less optimistic news about the efficacy about drugs and utilization of maintenance electroconvulsive therapy and stating that maintenance electroconvulsive therapy combined with medication may be an efficient alternative to pharmacological treatment alone in refractory schizophrenia. Alternative therapeutical strategies are crucial in this domain, due to the important public health problem it raises. There are few randomized prospective controlled clinical trials regarding this treatment and further clinical investigations are necessary, notably to define standardized criteria for M-ECT programs (6).

## THE CLASSICS or FIRST GENERATION

Many of the old, even first antipsychotics are still on the market, except thioridazine which took a black box and was withdrawn from the market because of its negative effect on QTc interval in a dose related manner, i.e. prolongation it more than 450 msec, especially if taken with other QTc prolonging agents like pimozide, and causing fatal torsades de pointes-type ventricular arrhythmias and sudden death (7,8), although many novel agents also have this potentially fatal side-effect (9,10). Mesoridazine, its cousin, is still in the market.

Chlorpromazine, haloperidol, pimozide, zuclopenthixol, flupenthixol, fluphenazine, trifluoperazine, sulpiride, and its cousin amisulpride (which is regarded as an atypical) are all still in the market. Because they are old and most of them are given to millions of patients since 30 to 40 years, all the side and unwanted effects are well

documented in numerous papers: akathisia, extrapyramidal reactions of all kind, tardive dyskinesia and dystonia of any type, other effects on all body systems... That is why they are also called neuroleptics.

For example, in a restricted study, conventional (classic) antipsychotics, but not atypical antipsychotics seem to be associated with an increased risk of hip/femur fracture, possibly related to the pharmacological properties of conventional antipsychotics (11).

On the other hand, because of their short market life and usage in minority of patients when compared to the lifespan of the classics, the novel drugs still remain to be tested and tried for many more years.

It is quite a rule that whenever a new medication (i.e. a novel antipsychotic) is marketed, the publications and clinical trials draw wonderful pictures to hypnotize the fascinated non-skeptical clinician and consumer. But the astute observers wait and watch what is going on, what is the truth? And it is quite a rule that, many unwanted, even dangerous effects are reported by time.

An example among thousands is a 27-year-old man, who has been using risperidone for two months as the treatment for schizophrenia, with no previous history of diabetes was admitted to the hospital with the presentation of severe diabetes ketoacidosis and subsequent fatal progression (12).

As knowledge and time progresses, new similarities and utilities are discovered. For example, until recently, all known antipsychotic drugs were thought to block the dopamine D<sub>2</sub> receptor. New evidence that agonists of the metabotropic glutamate 2/3 (mGlu2/3) receptors ameliorate psychotic and affective symptoms of schizophrenia suggests that compounds with different molecular targets may act on a common cellular target to treat schizophrenia. Normalizing the activity of neurons in the orbitofrontal cortex (OFC), a region that is increasingly implicated in the pathophysiology of schizophrenia, may present such a target. OFC activities in behaving rats are destroyed with a use-dependent NMDA antagonist to model the NMDA hypofunction state that may occur in schizophrenia. This systemic treatment increased the activity of most pyramidal cells while inhibiting the activity of putative inhibitory GABA interneurons and increasing behavioral stereotypy. A similar pattern of OFC firing disruption was observed after amphetamine, which models a dopamine

hyperactivity state in schizophrenia and which produces a pattern of firing disruption different from those of NMDA antagonists in other prefrontal cortex regions. Antipsychotic drugs haloperidol and clozapine, which target monoamine receptors, as well as an mGlu2/3 agonist and an mGlu5 receptor modulator proposed to have antipsychotic efficacy, reversed the impact of NMDA hypofunction on OFC cells and on behavior. A similar pattern of normalization of OFC activity was observed when treatments were given after amphetamine. Thus, proven or putative antipsychotic drugs with different mechanisms of action similarly reduced the impact of NMDA hypofunction and dopamine hyperfunction on OFC neurons, suggesting that these neurons are a candidate target for the therapeutic effects of antipsychotic medications (13).

Another debatable strategy is, if a patient is under good control in terms of clinical symptomatology but he or she is developing metabolic disturbances, switching an antipsychotic with more favorable side effects may improve metabolic parameters if other weight loss strategies have failed. Switching or stopping medications too quickly may exacerbate psychiatric symptoms. There is little evidence to support which is the best switching strategy (14). Ensuring that the patient decides and agrees upon the treatment plan will improve the overall outcome.

## **NOVEL or SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS**

Because of the promising effects of clozapine, humanitarian and economical causes motivated drug industry to develop newer (e.g. novel) molecules and they began working hard in their pipelines. Clozapine (a 5HT/DA2 antagonist: SDA), risperidone (mostly SDA), olanzapine (SDA), aripiprazole (not really a SDA, but a D2-receptor partial agonist: DPA, stimulating), sertindole (SDA properties; no permission in European countries as a first-line agent because of serious QTc-prolonging potential and an initial electrocardiography with regular follow-ups are mandatory), loxapine (SDA but generally classified as a classic or conventional antipsychotic), quetiapine (SDA but the most very atypical because of its unique pharmacological rapid dissolution action), ziprasidone (SDA), amisulpride (DPA), paliperidone (the active metabolite of risperidone, mostly SAD),

cyamemazine (in some European countries) perospirone (SDA available in Japan), bifeprunox (DPA, more stimulating than aripiprazole).

Leucht et al. recently published a meta-analysis about second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia in *Lancet*. They compared nine second-generation antipsychotic drugs with first-generation drugs for overall efficacy (main outcome), positive, negative and depressive symptoms, relapse, quality of life, extrapyramidal side-effects, weight gain, and sedation. Their final statement was “second-generation antipsychotic drugs differ in many properties and are not a homogeneous class. This meta-analysis provides data for individualized treatment based on efficacy, side-effects, and cost” (15).

### **Are They Really More Effective?**

In their recent article, Johnsen and Jørgensen reviewed 16 different reports of randomized head-to-head comparisons of SGA effectiveness. They stated that in acute-phase and first-episode patients no differences between the SGAs were disclosed regarding alleviating symptoms of disease. Olanzapine was associated with more weight gain and adverse effects on serum lipids. In the chronic phase patients olanzapine groups had longer time to discontinuation of treatment and better treatment adherence compared to other SGAs. The majority of studies found no differences between the SGAs in alleviating symptoms of psychosis in chronically ill patients. Olanzapine was associated with more metabolic adverse effects compared to the others SGAs. There were surprisingly few between-drug differences regarding side effects. First generation antipsychotics were associated with lower total mental health care costs in 2 of 3 studies on chronically ill patients, but were also associated with more extrapyramidal side effects compared to the SGAs in several studies. Their comment was in chronically ill patients olanzapine may have an advantage over other SGAs regarding longer time to treatment discontinuation and better drug adherence, but the drug is also associated with more metabolic side effects (16).

World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia concluded that data from two major government-funded

studies of comparative antipsychotic effectiveness in schizophrenia contradict the widely prevalent belief that the newer second-generation medications are vastly superior to the older first-generation drugs. This has caused uncertainty among patients, clinicians and policy-makers about the relative utility of first- and second-generation antipsychotic agents in its treatment. To reduce confusion and provide a contextual understanding of the new data, the World Psychiatry Association Section on Pharmacopsychiatry comprehensively reviewed the literature on the comparative effectiveness of different antipsychotic treatments for schizophrenia and developed this update. Utilizing data from the approximately 1,600 randomized controlled trials of antipsychotic treatment in schizophrenia, they applied the two indirect and one direct method to comparing the effectiveness of 62 currently-available antipsychotic agents. The subclasses of 51 first-generation and 11 second-generation antipsychotics were both found to be very heterogeneous, with substantial differences in side-effect profiles among members. Second-generation antipsychotic agents were found to be inconsistently more effective than first-generation agents in alleviating negative, cognitive, and depressive symptoms and had a lower liability to cause tardive dyskinesia; these modest benefits were principally driven by the ability of second-generation antipsychotics to provide equivalent improvement in positive symptoms along with a lower risk of causing extrapyramidal side-effects. Clozapine was found to be more efficacious than other agents in treatment-refractory schizophrenia. There were no consistent differences in efficacy among other second-generation antipsychotic agents; if such differences exist, they are likely small in magnitude. Dosing was found to be a key variable in optimizing effectiveness of both first- and second-generation antipsychotic agents. There was enormous individual variability in antipsychotic response and vulnerability to various adverse effects. In contrast to their relatively similar efficacy in treating positive symptoms, there were substantial differences among both first- and second-generation antipsychotic agents with regard to their propensity to cause extrapyramidal, metabolic and other adverse effects; second-generation agents have a lower liability to cause acute extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia along with a tendency to cause greater metabolic side-effects than first-generation agents. Based

on these data about the comparative effectiveness of different antipsychotic treatment options, they summarize elements of current best antipsychotic practice for the treatment of schizophrenia and discuss the role of government and the pharmaceutical industry in obtaining and disseminating information which can facilitate best practice (17).

## **WHAT KIND of HARMS THEY CAUSE**

Tschoner et al. screened twenty-eight patients meeting the criteria for a diagnosis of schizophrenic disorder according to ICD-10 were assigned to monotherapy with olanzapine, clozapine, quetiapine, amisulpride, ziprasidone or risperidone. The levels of glucose and lipid metabolism were assessed before and after 28 days of treatment. Olanzapine and clozapine were found to constitute a high-risk group for metabolic dysregulation while amisulpride, quetiapine, risperidone and ziprasidone could be assigned to a non-high-risk group. Subjects from the high-risk group displayed significant weight gain with concomitant increases of HOMA-IR, levels of insulin, total cholesterol, TG, LDL-C and leptin. The results of this study support the conclusion of the Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes that certain SGAs are associated with a higher risk for weight gain, insulin resistance and dyslipidemia (18). They stated that similar studies all concluded that metabolic changes in psychiatric patients who receive antipsychotic agents can contribute to the development of the metabolic syndrome and increase the risk for Type2 Diabetes Mellitus and cardiovascular diseases. Individual antipsychotic medications are associated with different degrees of treatment-induced increases in body weight and adiposity, ranging from modest effects (<2 kg) with amisulpride, ziprasidone, and aripiprazole to clinically significant increases with olanzapine (4-10 kg). In addition to strong evidence concerning the effect of adiposity on insulin sensitivity in nonpsychiatric populations, increased adiposity in patients with schizophrenia has been associated with decreases in insulin sensitivity; this and other effects may contribute to increases in plasma glucose concentrations and lipid levels (19) Newcower described the mechanisms in two excellent reviews

(20,21). Increasing numbers of reports concerning diabetes, ketoacidosis, hyperglycemia and lipid dysregulation in patients treated with novel antipsychotics have raised concerns about a possible association between these metabolic effects and treatment with these medications. In his comprehensive literature review considering the evidence for and against an association between glucose or lipid dysregulation and eight separate second-generation antipsychotics currently available in the US and/or Europe, specifically clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, zotepine, amisulpride, ziprasidone and aripiprazole. This review also included an assessment of the potential contributory role of treatment-induced weight gain in conferring risk for hyperglycemia and dyslipidemia during treatment with different antipsychotic medications. Substantial evidence from a variety of human populations, including some recent confirmatory evidence in treated psychiatric patients, indicates that increased adiposity is associated with a variety of adverse physiological effects, including decreases in insulin sensitivity and changes in plasma glucose and lipid levels. Comparison of mean weight changes and relative percentages of patients experiencing specific levels of weight increase from controlled, randomized clinical trials indicates that weight gain liability varies significantly across the different second generation antipsychotic agents. Clozapine and olanzapine treatment are associated with the greatest risk of clinically significant weight gain, with other agents producing relatively lower levels of risk. Risperidone, quetiapine, amisulpride and zotepine generally show low to moderate levels of mean weight gain and a modest risk of clinically significant increases in weight. Ziprasidone and aripiprazole treatment are generally associated with minimal mean weight gain and the lowest risk of more significant increases. Published studies including uncontrolled observations, large retrospective database analyses and controlled experimental studies, including randomized clinical trials, indicate that the different second-generation antipsychotics are associated with differing effects on glucose and lipid metabolism. These studies offer generally consistent evidence that clozapine and olanzapine treatment are associated with an increased risk of diabetes mellitus and dyslipidemia. Inconsistent results, and a generally smaller effect in studies where an effect is reported, suggest limited if any increased risk for

treatment-induced diabetes mellitus and dyslipidemia during risperidone treatment, despite a comparable volume of published data. A similarly smaller and inconsistent signal suggests limited if any increased risk of diabetes or dyslipidemia during quetiapine treatment, but this is based on less published data than is available for risperidone. The absence of retrospective database studies, and little or no relevant published data from clinical trials, makes it difficult to draw conclusions concerning risk for zotepine or amisulpride, although amisulpride appears to have less risk of treatment-emergent dyslipidemia in comparison to olanzapine. With increasing data from clinical trials but little or no currently published data from large retrospective database analyses, there is no evidence at this time to suggest that ziprasidone and aripiprazole treatment are associated with an increase in risk for diabetes, dyslipidemia or other adverse effects on glucose or lipid metabolism, though many case reports are increasingly published. In general, the rank order of risk observed for the second-generation antipsychotic medications suggests that the differing weight gain liability of atypical agents contributes to the differing relative risk of insulin resistance, dyslipidemia and hyperglycemia. This would be consistent with effects observed in nonpsychiatric samples, where risk for adverse metabolic changes tends to increase with increasing adiposity. From this perspective, a possible increase in risk would be predicted to occur in association with any treatment that produces increases in weight and adiposity. However, case reports tentatively suggest that substantial weight gain or obesity may not be a factor in up to one-quarter of cases of new-onset diabetes that occur during treatment. Pending further testing from preclinical and clinical studies, limited controlled studies support the hypothesis that clozapine and olanzapine may have a direct effect on glucose regulation independent of adiposity. The results of studies in this area are relevant to primary and secondary prevention efforts that aim to address the multiple factors that contribute to increased prevalence of type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in populations that are often treated with second-generation antipsychotic medications.

So, none of the novel antipsychotics are innocent, including aripiprazole and ziprasidone. They all cause to insulin resistance and morbidity and, mortality related with this (22).

This issue is even more problematic in the geriatric population; because many of them already have many cardiovascular and metabolic problems. Antipsychotics are widely used in geriatric psychiatric disorders. A growing number of atypical antipsychotics are available, expanding clinical options but complicating decision-making. Many questions about use of antipsychotics in older patients remain unanswered by available clinical literature. Alexopoulos et al. surveyed expert opinion on antipsychotic use in older patients (65 years of age or older) for recommendations concerning indications for antipsychotics, choice of antipsychotics for different conditions (e.g., delirium, dementia, schizophrenia, delusional disorder, psychotic mood disorders) and for patients with comorbid conditions or history of side effects, dosing strategies, duration of treatment, and medication combinations. The experts did not recommend using antipsychotics in panic disorder, generalized anxiety disorder, nonpsychotic major depression, hypochondriasis, neuropathic pain, severe nausea, motion sickness, or irritability, hostility, and sleep disturbance in the absence of a major psychiatric syndrome. However, antipsychotics were favored in several other disorders. For agitated dementia with delusions, the experts' first-line recommendation is an antipsychotic drug alone; they would also consider adding a mood stabilizer. Risperidone (0.5-2.0 mg/day) was first line followed by quetiapine (50-150 mg/day) and olanzapine (5.0-7.5 mg/day) as high second-line options. There was no first-line recommendation for agitated dementia without delusions; an antipsychotic alone was high second line (rated first line by 60% of the experts). The experts' first-line recommendation for late-life schizophrenia was risperidone (1.25-3.5 mg/day). Quetiapine (100-300 mg/day), olanzapine (7.5-15 mg/day), and aripiprazole (15-30 mg/day) were high second line. For older patients with delusional disorder, an antipsychotic was the only treatment recommended. For agitated nonpsychotic major depression in an older patient, the experts' first-line recommendation was an antidepressant alone (77% first line); second-line options were an antidepressant plus an antipsychotic, electroconvulsive therapy (ECT), an antidepressant plus a benzodiazepine, and an antidepressant plus a mood stabilizer. For nonpsychotic major depression with severe anxiety, the experts recommended an antidepressant alone (79% first line) and

would also consider adding a benzodiazepine or mood stabilizer to the antidepressant. If an older patient with adequate dosages for adequate duration, there was limited support for adding an atypical antipsychotic to the antidepressant (36% first line after two failed antidepressant trials). Treatment of choice for geriatric psychotic major depression was an antipsychotic plus an antidepressant (98% first line), with ECT another first-line option (71% first line). For mild geriatric nonpsychotic mania, the first-line recommendation is a mood stabilizer alone; the experts would also consider discontinuing an antidepressant if the patient is receiving one. For severe nonpsychotic mania, the experts recommend a mood stabilizer alone; the experts would also consider discontinuing an antidepressant if the patient is receiving one. For severe nonpsychotic mania, the experts recommend a mood stabilizer plus an antipsychotic (57%; first line) or a mood stabilizer alone (48%; first line) and would discontinue any antidepressant the patient is receiving. For psychotic mania, treatment of choice is a mood stabilizer plus an antipsychotic (98%; first line). Risperidone (1.25-3.0 mg/day) and olanzapine (5-15 mg/day) were first-line options in combination with a mood stabilizer for mania with psychosis, with quetiapine (50-250 mg/day) high second line. If a patient has responded well, the experts recommended the following duration of treatment before attempting to taper and discontinue the antipsychotic: delirium, 1 week; agitated dementia, taper within 3-6 months to determine the lowest effective maintenance dose; schizophrenia, indefinite treatment at the lowest effective dose; delusional disorder, 6 months-indefinitely at the lowest effective dose; psychotic major depression, 6 months; and mania with psychosis, 3 months. For patients with diabetes, dyslipidemia, or obesity, the experts would avoid clozapine, olanzapine, and conventional antipsychotics (especially low- and mid-potency). Quetiapine is first line for a patient with Parkinson's disease. Clozapine, ziprasidone, and conventional antipsychotics (especially low- and mid-potency) should be avoided in patients with QTc prolongation or congestive heart failure. For patients with cognitive impairment, constipation, diabetes, diabetic neuropathy, dyslipidemia, xerophthalmia, and xerostomia, the experts prefer risperidone, with quetiapine high second line. More than a quarter of the experts considered these

combinations contraindicated: clozapine + carbamazepine, ziprasidone + tricyclic antidepressant (TCA), and a low-potency conventional antipsychotic + fluoxetine. In combining antidepressants and antipsychotics, the experts would be much more cautious with selective serotonin reuptake inhibitors that are more potent inhibitors of the CYP 450 enzymes (i.e., fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine) and with nefazodone, TCAs, and monoamine oxidase inhibitors. The experts recommended extra monitoring when combining any antipsychotic with lithium, carbamazepine, lamotrigine, or valproate (except aripiprazole, risperidone, or a high-potency conventional plus valproate) or with codeine, phenytoin, or tramadol. The experts reached a high level of consensus on many of the key treatment questions. Within the limits of expert opinion and with the expectation that future research data will take precedence, these guidelines provide direction for common clinical dilemmas in the use of antipsychotics in elderly patients. Clinicians should keep in mind that no guidelines can address the complexities of an individual patient and that sound clinical judgment based on clinical experience should be used in applying these recommendations. (23).

## CONCLUSION

We are under bombardment of big drug companies. They are coming to our rooms with very promising end persuading papers and slogans. On the other hand, in the beginning of 2009, it is scientifically shown that these novel drugs are neither more effective nor less unwanted effect-free. Also, we know that a drug that is the most effective and suitable drug or combination of drugs is unique for every patient or individual.

Selection and management of the antipsychotic agent reflects a balance between optimizing therapeutic effectiveness, modifying diet and exercise, and avoiding excessive weight gain, dyslipidemia, and insulin resistance.

Weight gain is associated with the use of many psychotropic medications, including antidepressants, mood stabilizers, antipsychotic drugs, and may have serious long term consequences: it can increase health risks, specifically from overweight (BMI = 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) to obesity (BMI > or =30 kg/m<sup>2</sup>), according to Body Mass Index (BMI), and the morbidity associated

therewith in a substantial part of patients (hypertension, coronary heart disease, ischemic stroke, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, dyslipidemia, respiratory problems, osteoarthritis, cancer); according to patients, psychosocial consequences such as a sense of demoralization, physical discomfort and being the target of substantial social stigma are so intolerable that they may discontinue the treatment even if it is effective. In psychiatric patients there is a high risk of overweight, obesity, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, premature death, in patients with schizophrenia or bipolar disorder; and the effects of specific drugs on body weight: Tricyclic Antidepressants (TCA) induced weight gain correlated positively with dosage and duration of treatment, more pronounced with amitriptyline; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) decrease transiently bodyweight during the first few weeks of treatment and may then increase bodyweight; weight gain appears to be most prominent with some mood stabilizers (lithium, valproate); atypical antipsychotics tend to cause more weight gain than conventional ones and weight gain, diabetes, dyslipidemia, seem to be most severe with clozapine and olanzapine. Concerning the underlying mechanisms of drug induced weight gain, medications might interfere with central nervous functions regulating energy balance; patients report about: increase of appetite for sweet and fatty foods or "food craving" (antidepressants, mood stabilizers, antipsychotic drugs) and weight gain despite reduced appetite which can be explained by an altered resting metabolic rate (TCA, SSRI, Monoaminoxidase Inhibitors: MAOI). According to current concepts, appetite and feeding are regulated by a complex of neurotransmitters, neuromodulators, cytokines and hormones interacting with the hypothalamus, including the leptin and the tumor necrosis factor system. The pharmacologic mechanisms underlying weight gain are presently poorly understood: maybe the different activities at some receptor systems may induce it, but also genetic predisposition.

Understanding of the metabolic consequences of psychotropic drugs (weight gain, diabetes, dyslipidemia) is essential: the insulin-like effect of lithium is known; treatment with antipsychotic medications increases the risk of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Several management options of weight gain are available from choosing or switching to another drug, dietary



advice, increasing physical activities, behavioral treatment, but the best approach seems to attempt to prevent the weight gain: patients beginning maintenance therapy should be informed of that risk, and nutritional assessment and counseling should be a routine part of treatment management, associated with monitoring of weight, BMI, blood pressure, biological parameters (baseline and three months monitoring of fasting glucose level, fasting cholesterol and triglyceride levels, glycosylated hemoglobin). Psychiatrists must pay attention to concomitant medications and individual factors underlying overweight and obesity. Weight gain has been described since the discovery and the use of the first psychotropic drugs, but seems to intensify with especially some of the second generation antipsychotic medications; understanding of the side effects of psychotropic drugs, including their metabolic consequences (weight gain, diabetes, dyslipidemia) is essential for the psychiatrists to avoid on the one hand a

risk of lack of compliance, a discontinuation of the pharmacological medication and also a risk of relapse and rehospitalization, and on the other hand to avoid acute life threatening events (diabetic ketoacidosis and non ketotic hyperosmolar coma, long term risk complications of diabetes and overweight) (24).

There is literature about usage of naltrexone, amantadine, fluoxetine, metformin, and topiramate to reduce appetite and craving but neither of them is much successful (25).

As a final statement, I want to remind the reader that many of those meta-analyses and research papers are biased and non-scientific (26) and the truth is, the difference is primarily in the price of the drugs. Every month, we find out that some “old” drugs are disappearing from the market; when you ask the reason to the drug companies; they briefly claim that “we gave up producing it, because the new drugs are more effective and safer”.

That is absolutely untrue!

## References:

- Essai A, Al-Haj Hasaan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1): CD000059.
- Jindal RD, Keshavan MS. Classifying antipsychotic agents: need for new terminology. *CNS Drugs.* 2008; 22: 1047-1059.
- Kwon JS, Jang JH, Kang DH, Yoo SY, Kim YK, Cho SJ; APLUS study group. Collaborators (31) Yoon BH, Jeong BS, Lee BO, Kim CH, Kim CY, Pae CU, Kim CE, Chul Eung do H, Yang DS, Jon DI, Kim JJ, Cyn JG, Seok JH, Kim JG, Lee JI, Kwon JS, Yi JS, Lee JG, Hong KS, Lee MS, Lee SI, Lee SY, Cho SJ, Lee SW, Youn T, Bahk WM, Lee Y, Kim YK, Chung YC, Shi YC, Kim YH. Long-term efficacy and safety of aripiprazole in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: 26-week prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 63: 73-81.
- Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1): CD004367.
- Boora K, Chiappone K, Dubovsky S, Xu J. Ziprasidone-induced spontaneous orgasm. *J Psychopharmacol.* 2009 Jan 22. [Epub ahead of print]
- Lévy-Rueff M, Jurgens A, Lôo H, Olié JP, Amado I. [Maintenance electroconvulsive therapy and treatment of refractory schizophrenia] [Article in French] *Inserm, U796, physiopathologie des maladies psychiatriques, centre hospitalier. Encephale.* 2008; 34: 526-533.
- Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23 Suppl 1: 3-14.
- Thanacoody RH, Daly AK, Reilly JG, Ferrier IN, Thomas SH. Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82: 555-565.
- Stahl SM. *Essential Psychopharmacology, The Prescriber's Guide.* Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Bases and Practical Applications.* Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
- Pouwels S, van Staa TP, Egberts AC, Leufkens HG, Cooper C, de Vries F. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int.* 2009 Jan 21. [Epub ahead of print]
- Lu CH, Yan YH. Risperidone-associated newly diagnosed diabetes and fatal diabetes ketoacidosis in a young schizophrenic patient. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jan 8. [Epub ahead of print]
- Homayoun H, Moghaddam B. Orbitofrontal cortex neurons as a common target for classic and glutamatergic antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 18041-1806.
- Weber M, Gutierrez AM, Mohammadi M. The risks and benefits of switching antipsychotics: a case study approach. *Perspect Psychiatr Care.* 2009; 45: 54-61.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 31-41. Comment in: *Lancet.* 2009; 373: 4-5.

16. Erik Johnsen, Hugo A Jørgensen. Effectiveness of second generation antipsychotics: A systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 31.
17. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. Collaborators (41) Altamura AC, Baldwin DS, Baron D, Bauer M, Belmaker RH, Blier P, Boyer P, Bunney WE, Burrows G, Fleischhacker W, Flores D, Gattaz WF, Goodwin G, Heinze G, Hindmarch I, Hippus H, Hoschl C, Kasper S, Kragh-Sorensen P, Lopez-Ibor JJ, Malt U, Millet B, Min SK, Moeller HJ, Monti J, Muller-Oerlinghausen B, Muller-Spahn F, Nutt DJ, Okasha A, Olie JP, Paykel ES, Racagni G, Renshaw P, Rosenberg R, Saletu B, Singh B, Stein DJ, Tandon R, Versiani M, Vieta E, Zohar J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 100: 20-38.
18. Tschoner A, Engl J, Rettenbacher M, Edlinger M, Kaser S, Tatarczyk T, Effenberg M, Patsch JR, Fleischhacker WW, Ebenbichler CF. Effects of six second generation antipsychotics on body weight and metabolism - risk assessment and results from a prospective study. *Pharmacopsychiatry.* 2009; 42: 29-34.
19. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther.* 2004; 26:1936-1946.
20. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005; 19 Suppl 1: 1-93.
21. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 Suppl 4: 8-13.
22. Rzewuska M. [Metabolic risk during antipsychotic treatment in patients with schizophrenia] [Article in Polish] *Psychiatr Pol.* 2007; 41: 457-472.
23. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 Suppl 2: 5-99; discussion 100-102; quiz 103-104.
24. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management] [Article in French] *Encephale.* 2005; 31: 507-516.
25. Savaş HA, Yumru M, Savaş E. [Pharmacotherapeutic approaches to psychiatric treatment induced weight gain] [Psikofarmakoterapinin yol açtığı kilo alınma karşı ilaçla tedavi yaklaşımları] [Article in Turkish]. *New Symposium.* 2007; 45: 35-40.
26. Çetin M. [Antipsikotikler, antidepresanlar: Meta-analiz güvenilirliği] [Antidepressants, antipsychotics: reliability of meta-analyses] [Article in Turkish]. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008; 18: 245-250.



# Tedaviye Dirençli Anksiyete Bozukluklarında Antikonvülzanların Yeri

Raşit Tükel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. Dr., İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr., Raşit Tükel, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye  
Telefon / Phone: +90-212-414-2000/31335  
Faks / Fax: +90-212-635-1204  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: rtukel@superonline.com

## Özet:

**Tedaviye dirençli anksiyete bozukluklarında antikonvülzanların yeri**  
Anksiyete bozukluklarında ilaç tedavilerinin ilk basamağını antidepresanlar oluşturmaktadır. Anksiyete bozukluklarında kullanılan antidepresan dışı ilaç tedavisi seçenekleri arasında benzodiazepinler, atipik antipsikotikler ve antikonvülzanlar yer alır. Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalardan pregabalin ve valproik asitin yaygın anksiyete bozukluğunda, pregabalin ve gabapentinin sosyal anksiyete bozukluğunda, valproik asitin panik bozukluğunda, lamotrijinin ise travma sonrası stres bozukluğunda etkili olduğu yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Antikonvülzanların, tedaviye dirençli anksiyete bozukluğu hastalarında etkinliğini belirleyebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Antikonvülzanlar, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S84-S86**

## Abstract:

**The role of anticonvulsants in treatment-resistant anxiety disorders**  
Antidepressants are the first-line pharmacological treatment approach for the anxiety disorders. Other pharmacotherapy options for anxiety disorders include benzodiazepines, atypical antipsychotics, and anticonvulsants. Evidence provided by double-blind, placebo-controlled trials demonstrates the effectiveness of pregabalin and valproic acid for generalized anxiety disorder, pregabalin and gabapentin for social anxiety disorder, valproic acid for panic disorder, and lamotrigine for posttraumatic stress disorder. Further research is needed to determine the efficacy of anticonvulsants for the treatment-resistant anxiety disorder patients.

**Key words:** Anticonvulsants, panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S84-S86**

Anksiyete bozukluklarının ilaçla tedavisinde, başta seçici serotonin gerialım inhibitörleri ve serotonin norepinef-rin gerialım inhibitörleri olmak üzere, antidepresanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Anksiyete bozukluklarında antidepresan dışı ilaçla tedavi seçenekleri arasında, benzodiazepinler, atipik antipsikotikler ve antikonvülzanlar yer alır (1). Antikonvülzanlar anksiyete bozukluklarında, daha sıklıkla ikinci basamak tedaviler ya da ekleme tedavileri olarak, tedaviye dirençli olgularda kullanılmaktadır. Anksiyete bozukluklarında antikonvülzan ilaçlar kullanılarak yapılan çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalardan, tedavi yanıtına ilişkin farklı düzeylerde kanıtlar elde edilmiştir.

## Anksiyete Bozukluklarında Antikonvülzanların Etkinliği

Panik bozukluğu hastalarında yapılan çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, etkin oldukları yönünde sonuçların elde edildiği iki antikonvülzan, gabapentin ve valproik asittir. Ancak, gabapentinin belirtileri belirli bir şiddetin üzerinde olan panik bozukluğu hastalarında etkili bulun-

ması, valproik asitin etkili olduğunun gösterildiği çalışmanın örneklem sayısının küçük olması, araştırmaların sonuçlarını tartışmalı kılmıştır. 103 panik bozukluğu hastası üzerinde gabapentin ile yapılan rastgele, plasebo kontrollü, esnek dozun kullanıldığı bir çalışmada, Panik ve Agorafobi Ölçeği (PAÖ) ile belirlenen tedavi yanıtının, ilaç ve plasebo kullanan gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (2). Buna karşın, post hoc analizde, PAÖ puanı başlangıçta 20'nin üzerinde olan panik bozukluğu hastalarının bir alt grubunda, PAÖ puanları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Panik bozukluğu hastalarında çift-kör, plasebo kontrollü, 12 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, valproik asitin belirtilerde anlamlı düzelmeye neden olduğu gözlenmiştir (3).

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) hastalarında yapılan çeşitli çalışmalardan, pregabalinin bu bozuklukta etkin olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Pregabalin, 344 YAB hastasında yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, plaseboya üstün bulunmuştur (4). Yine pregabalin, iki çalışmada etki açısından plasebodan üstün, lorazepam eşdeğer (5,6), bir çalışmada ise alprazolama eşdeğer bulun-

muştur (7). 421 YAB'li hastada yapılan, 6 haftalık rastgele, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, pregabalinin venlafaksine eşdeğer etkide olduğu bulunurken, tedavi yanıtının venlafaksinden daha hızlı ortaya çıktığı gözlenmiştir (8). Plasebo ve venlafaksin kontrollü bir diğer çalışmada, pregabalin plasebodan üstün, venlafaksin ise plaseboya eşdeğer bulunmuştur (9). Pregabalin dışında, valproik asitin de, 40 YAB hastası üzerinde yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada etkin olduğu gösterilmiştir (10).

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) hastalarında yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda etkin bulunan iki antikonvülzan, gabapentin ve pregabalindir. SAB tanı 69 hastada gabapentin ile yapılan 14 haftalık, rastgele, çift-kör, plasebo kontrollü, esnek dozun kullanıldığı bir çalışmada, gabapentin kullanan hastalarda, plasebo kullananlara göre, farklı ölçeklerle değerlendirilen sosyal anksiyete puanlarında anlamlı bir azalma görülmüştür (11). 135 SAB hastasında, 150 mg/gün ve 600 mg/gün olarak sabit dozda pregabalinin kullanıldığı, 10 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği puanlarına göre, 600 mg/gün dozda kullanılan pregabalin plasebodan etkili bulunurken, 150 mg/gün dozunda kullanılan pregabalinin plasebodan anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (12).

Obsesif-kompulsif bozuklukta (OKB) bazı antikonvülzanların (valproik asit, okskarbazepin, karbamazepin, gabapentin, topiramet) gerek monoterapi gerekse güçlendirici olarak tedavi sürecine olumlu katkı sağladığı bilinmektedir. Ancak, OKB'de, antikonvülzan grubundan bir ilacın etkili olduğunun gösterildiği çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hastalarında

yapılan çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, etkinliği gösterilen tek antikonvülzan lamotrijindir. TSSB tanı 15 hastada lamotrijin ile yapılan ve 25 mg/gün ile başlanıp en yüksek 500 mg/gün dozuna çıkılan bir çalışmada, tedavi yanıtı oranı plasebodan daha yüksek bulunmuştur (13).

## SONUÇ

Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, pregabalin, gabapentin, valproik asit ve lamotrijin anksiyete bozukluklarında etkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Antikonvülzanların anksiyete bozuklukları üzerindeki etkileri toplu olarak değerlendirildiğinde, antikonvülzanlar arasında en güçlü kanıtın, YAB hastalarında, örneklem sayısı büyük, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olan pregabalin ile sağlandığı görülür. Anksiyete bozukluklarında antikonvülzanların etkinliğini gösteren diğer kanıtlar; YAB'de valproik asit, SAB'de pregabalin ve gabapentin, panik bozukluğunda valproik asit ve TSSB'de lamotrijin ile elde edilmiştir.

Anksiyete bozuklukları hastalarında, antikonvülzanlarla yapılan diğer çalışmalardan elde edilen sonuçların kanıt düzeylerinin düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların bir kısmından antikonvülzanların etkili olduğunu gösterir tarzda olumlu sonuçlar elde edilse de, araştırmaların genellikle küçük örneklemlerle, plasebo kontrolü olmayan açık çalışmalar oldukları, araştırma sonuçlarını etkileyebilecek eşanı, tedavi altında olma gibi değişkenlerin kontrol edilmedikleri dikkati çekmektedir. Antikonvülzanların, geleneksel tedavilere dirençli hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak etkinliğini belirlemek üzere geniş örneklemlerle, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar:

1. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. Can J Psychiatry 2006; 51 (Suppl. 2): S9-S91
2. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, Taylor CB, Dager SR, Shiovit T. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 467-471
3. Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: a placebo-controlled study. Biol Psychiatry 1990; 27: 164-165
4. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. J Clin Psychopharmacol 2005; 25:151-158
5. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, Carter CM, Pande AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 240-249
6. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, Londborg PD, Bielski RJ, Zimbroff DL, Davidson JR, Liu-Dumaw M. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2003; 160: 533-540
7. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebocontrolled trial of pregabalin and alprazolam. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 1022-1030

8. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 771-782
9. Andre'ewitch S, Murphy TK, Petralia A, Mandel. F, Herman B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results from a double-blind, placebo-controlled 8-week trial (Poster). 16th AEP European Congress of Psychiatry, 5-9 April 2008, Nice, France.
10. Aliyev NA, Aliyev ZN. Valproate (depakine-chronon) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 109-114.
11. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 341-348.
12. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, Lydiard RB, Futterer R, Robinson P, Slomkowski M, DuBoff E, Phelps M, Janney CA, Werth JL. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 141-149.
13. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JR. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226-1229.



## Antidepresanların Etki Düzeneklerindeki Benzerlik Ve Farklılıklar

Selçuk Kırılı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr., Selçuk Kırılı, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye  
Telefon / Phone: +90-224-295-1801  
Faks / Fax: +90-224-442-8852  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: kselcuk@uludag.edu.tr

### Özet:

#### Antidepresanların etki düzeneklerindeki benzerlik ve farklılıklar

Depresyonun oluşmasında etkili olduğu kabul edilen düzenekler göz önünde bulundurulduğunda birçok alıcı, enzim, kimyasal iletilci ya da ikinci ulaktaki değişikliklerden söz edilebilir. Halen kullanmakta olduğumuz antidepresan ilaçların etkileri değişikliğe uğramış olan bu düzeneklerin işlevlerini restore etmeleriyle açıklanmaktadır.

Farklı etki düzenekleri olan çeşitli antidepresanlar birbirine bağımlı olarak çalışan bu düzenekleri son biyolojik ortak yol olan CREB ve BDNF'nin miktarlarını arttıracak şekilde etkilerler yani son noktada gördükleri işlev benzerdir. Ancak farklı ilaçların öncelikle farklı alıcıları etkilemeleri nedeniyle başlangıçta etkiledikleri belirtiler ya da bazı belirtileri etkilemeleri için gereken süreler farklı olabilir.

Bu yüzden, kişiye ve yaşadığı belirti kümesinin özelliklerine bağlı olarak antidepresan seçerken mevcut belirti kümesinin özellikleri ve istenen etki hızı dikkate alınarak farklı etki düzeneklerine sahip antidepresanların öncelikle tercih edilmeleri ya da antidepresan değiştirirken yine etki düzenekleri ve bu düzeneklerin yansıması olan kısa dönem öncelikli etkileri dikkate alınarak tercih belirlenmesi mantıklı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** TSA, SSGİ, SNGİ, NGİ, MAOI

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S86-S89**

### Abstract:

#### Similarities and differences in the mechanism of action of antidepressants

Considering the pathophysiology of depression, we may talk about the alteration of several receptors, enzymes, neurotransmitters or secondary messengers. Current antidepressants are thought to act by restoring these alterations. Despite having different mechanism of actions, antidepressants act on these interconnected systems to increase CREB or BDNF, thus they have a similar effect on the final biological pathway. However, since antidepressants act on different receptors, the time to response and the symptom profile they act on at the beginning of the therapy may differ. Thus it would be rational to consider the symptom profile and desired time to response when choosing among antidepressants with different mechanism of action or switching from one antidepressant to another.

**Key words:** TCA, SSRI, SNRI, NRI, MAOI

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S86-S89**

Depresyonun oluşmasında kapsanan veya antidepresan ilaçların hedeflediği düzenekler tartışılırken bu günkü verilerle üzerinde durduğumuz üç kimyasal iletilci noradrenalin, serotonin ve dopamindir. Halen kullanmakta olduğumuz ilaçların daha çok noradrenalin ve/veya seroto-

nin üzerinden etkili olduklarına inandığımız için bu ikisi sanki daha öncelikli gibi görünmektedir (1).

Depresyonun oluşmasında kapsandıkları yaygın olarak kabul edilmiş olan düzeneklerin neler olduğu düşünüldüğünde çeşitli seviyelerde birçok alıcı, enzim, kimyasal

iletici ya da ikinci ulaklardaki değişikliklerden söz edilebilir.

1. Depresif hasta gruplarında yapılan çalışmalar sinaps öncesinde şu tür değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur (2):
  - a. Noradrenalin terminali üzerinde bulunan  $\alpha_2$  otoresseptörlerinin sayı ve duyarlılıklarında ve dolayısıyla baskılayıcı güçlerinde artış.
  - b. Serotonin terminali üzerindeki  $\alpha_2$  heteroresseptörlerinin sayı ve duyarlılığı ve dolayısıyla baskılayıcı güçlerinde artış.
  - c. Serotonin terminali üzerindeki  $\alpha_1$  heteroresseptörlerinin sayı ve duyarlılığı ve dolayısıyla uyarıcı güçlerinde azalma.
  - d. Serotonin terminali üzerindeki 5HT<sub>1B</sub> otoresseptörlerinin sayı ve duyarlılığında ve dolayısıyla baskılayıcı güçlerinde artma.

Bütün bu değişikliklerin ortaya çıkardığı net sonuç sinaptik aralığa boşalan kimyasal iletici miktarlarının azalmasıdır. Bilindiği gibi 'Depresyonda Monoamin Teorisi' de aralıktaki kimyasal iletici azlığını depresyonun yaşanmasına neden olan düzenek olarak tanımlamıştır. O zaman antidepresan etki açısından şöyle bir ara sonuca varmak mümkün olabilir.

**Antidepresan tedavide önemsenmesi gereken hedeflerden birisi aralıktaki kimyasal iletici miktarlarını arttırmaktır.**

2. Yine depresif hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre sinaps sonrasında şu tür değişikliklerin olduğu bilinmektedir:
  - a. Sinaps sonrasındaki 5HT<sub>2</sub> alıcılarında 5HT<sub>2</sub>'nin 5HT<sub>1A</sub> üzerindeki normalde bulunan baskılayıcı etkisinin artması ile sonuçlanan sayı ve duyarlılık artışı vardır (3,4).
  - b. Bu bölgedeki  $\beta_{1,2,3}$  alıcılarında da sayı ve duyarlılık artışı olduğu bilinmektedir.

Bu değişikliklerin ortaya çıkardığı net sonuç normal duygu durumunun oluşmasında sinaps sonrası seviyede çok önemli olduğu bilinen 5HT<sub>1A</sub> alıcılarının işlevinin azalması ve  $\beta_{1,2,3}$  alıcılarının ikinci ulakların oluşması ve düzenlenmesine katkıda bulunan işlevinin değişmesidir. Yine bilindiği gibi 'Depresyonda reseptör duyarlılık hipotezi' sinaps sonrası zarlardaki bu sayı ve duyarlılık artışını depresyonun yaşanmasında kapsanan bir diğer düzenek olarak tanımlamıştır. Bu durumda antidepresan etki açısından

varılabilecek bir diğer ara sonuç şöyle ifade edilebilir.

**Antidepresan tedavide önemsenmesi gereken hedeflerden bir diğeri sinaps sonrası zarlardaki sayı ve duyarlılığı artmış olan alıcıların sayı ve duyarlılıklarının azaltılmasıdır.**

3. Depresyon patofizyolojisi açısından önemli olduğu yaygın olarak kabul edilen üçüncü bir veri grubu nörotrofik faktörlerle ilişkilidir:
  - a. Sinaps sonrasındaki zar üzerinde bulunan alıcılar arasındaki etkileşimler ve bunların bir kısmının 5HT<sub>1A</sub>'nın aktivitesi öncelikli olmak kaydıyla kattıkları düzenlemeler sonucunda hücre içindeki nörotrofik faktörlerin üretimini azaldığı tespit edilmiştir.
  - b. cAMP, cAMP bağımlı PK aktiviteleri gibi nörotrofik faktörlerin azalması çekirdeğe sinyal iletmekle görevli CREB ve BDNF'nin azalmasıyla sonuçlanır.

Nörotrofik faktörlerdeki azalmanın yansımalarından birisi çekirdeğe giden sinyalin bozulması ve 'Depresif Duygu Durumunun' yansımalarıdır. Bilindiği gibi CREB ve BDNF normal veya depresif duygu durumunun yaşanmasında kapsanan 'son biyolojik ortak yol' olarak kabul edilmektedir. Eğer bu kabul doğru ise şöyle bir ara sonuca daha varabiliriz.

**Antidepresan tedavide önemsenmesi gereken hedeflerden birisi de CREB ve BDNF'nin miktarlarını arttırmaktır.**

Sinaps sonrasındaki  $\alpha_1$  ve 5HT<sub>1A</sub> alıcılarının işlevlerinde azalma olmasının depresyon belirtilerinin yaşanması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. O halde bu alıcılara yönelik uyarının artırılması için en pratik yollardan birisi sinaptik aralıktaki kimyasal iletici miktarını arttırmaktır. Bu amaç birkaç yolla sağlanabilir:

Halen kullanmakta olduğumuz antidepresanlardan bir kısmı (monoamin gerialım blokerleri) sinaps öncesindeki terminaller üzerindeki gerialım pompalarını inhibe ederek etki ederler.

- a. Trisiklik Antidepresanlar (TSA) ve Serotonin ve noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNGİ) (5) her iki kimyasal ileticinin gerialımını engelleyerek etki gösterirler. Uzun süreli kullanımlarında sinaptik aralıkta yeterli kimyasal iletici bulunmasının geri bildirimleriyle her iki terminalin otoresseptörlerinin sayı ve duyarlılığının azalması ile işlevlerinin daha

normale dönmesine ve sinaps sonrasındaki ilgili alıcıların sayı ve duyarlılıklarının da yeterli süre ve yeterli miktarda kimyasal iletilici ile bağlanmaları sayesinde azalmasına katkıda bulunurlar.

- b. Noradrenalin gerialım inhibitörleri (NGİ) sadece noradrenalin (NA) gerialım pompasını baskırlar. Bu özellikleri onları TSA ve NGİ'lerinden ayırır görünmektedir. Ancak sinaptik aralıktaki NA miktarının artması serotonin terminali üzerinde doğrudan etkilere neden olur çünkü serotonin terminali üzerindeki  $\alpha_1$ -ADR alıcısı terminalde üretilecek olan serotonin miktarının düzenlenmesine katkıda bulunur ve bu üretime uyarıcı etki gösterir. Dolayısıyla daha fazla noradrenalin ile uyarılması daha fazla serotonin üretilmesi anlamına gelir. Ayrıca yine serotonin terminali üzerinde bulunan  $\alpha_2$ -ADR aralığa salıverilecek serotonin miktarını 5HT<sub>1B</sub> ile birlikte düzenleyen ve baskılayıcı özellikte bir alıcıdır. Bu durumda aralıktaki noradrenalin miktarının uzun süreli olarak istenen düzeyde kalmasının geri bildirimleri bu alıcının artmış olan sayı ve duyarlılığı ve dolayısıyla baskılayıcı etkisinde azalma sağlar. Bu değişikliklerin sonucu ise aralığa daha fazla serotonin salınmasıdır. O halde NGİ'ler tek pompa üzerinde etkili gibi görünmelerine rağmen aslında oldukça direk ilişkiler ile aralıktaki noradrenalin miktarına ek olarak serotonin miktarını da arttırabilirler. Bu sonuç NGİ'ler ve TSA ve SNGİ'lerin aralıktaki kimyasal iletilicilerin miktarını arttırma yönündeki etkilerinin büyük ölçüde benzer olduğunu gösterir. Fark olarak seçici olunan kimyasal iletilici üzerinde belki bir miktar etki önceliğinden söz edilebilir.
- c. Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSGİ) (7) sadece serotonin gerialım pompasına yönelik çalışırlar ve bu özellikleri ile de TSA, SNGİ ve NGİ'lerden ayrılırlar. Aynı NGİ'lerde olduğu gibi bu ilaçlar için de farz edilen seçiciliğın sınırlı bir özellik olduğu ileri sürülebilir çünkü beyindeki kimyasal iletilici sistemleri birbirlerinden ayrı ve bağımsız olarak çalışmazlar. Ancak serotonin gerialımının sonuçlarının NA sistemine yansımının, NA gerialım inhibisyonunun serotonin sistemine yansımısı kadar doğrudan bir yoldan açıklanması güçtür. Bunun nedeni, NA terminalinin düzenlenmesinde serotonin alıcılarının rol almamasıdır an-

cak serotonine yapılacak her müdahale GABA sistemi aracılığıyla NA terminaline yansır ama bu etki ikincil ve muhtemelen gecikmelidir.

Monoamine Oksidaz İnhibitörleri (MAOI) (7) sinaps öncesindeki terminallerde bulunan ve serotonin, noradrenalin ve dopaminin metabolize olmasından sorumlu olan Monoamine Oksidazı (MAO) inhibe ederek etki sağlarlar. Halen kullanılmakta olan Geri Dönüşümlü Monoamine Oksidaz İnhibitörü (RİMA) sadece serotonin ve noradrenalinin metabolizmasından sorumlu olan MAO-A'yı kısmi olarak baskırlar ve geri alınan kimyasal iletilicilerin metabolize edilememesi sayesinde kullanıma hazır serotonin ve noradrenalin miktarlarının fazla olmasını sağlar. Kolayca anlaşılacağı üzere RİMA'nın sinaptik aralıktaki serotonin ve noradrenalin düzeylerine etkisi monoamin gerialım blokerleri ile benzerdir. Dolayısıyla etki düzeneği farklı olmasına rağmen sonuçta sinaps sonrasındaki  $\alpha_1$  ve 5HT<sub>1A</sub>'yı sinaptik aralıktaki kimyasal iletilici miktarlarını arttırma yoluyla daha fazla uyarma etkisi diğer grupla ortaktır ve her iki kimyasal iletiliciyi benzer düzeyde etkilediği için etkisinin TSA veya SNGİ'ler gibi olması beklenebilir.

Farklı etki düzeneğine sahip üçüncü bir antidepresan grubu etkisini sinaps sonrası zar üzerindeki sayı ve duyarlılığı artmış alıcıların sayı ve duyarlılıklarını azaltarak etki ederler (4). Bu grubun monoamin gerialım blokerlerinden farkı monoamin gerialım pompalarını etkilememeleridir. Etkileri büyük ölçüde sinaps sonrasında antagonizm (özellikle 5HT<sub>2</sub>) yapmaları sayesinde oluşur. Yani bunlar sinaps sonrasında etkili olan ilaçlardır. Sayı ve duyarlılığı artmış olan alıcıların yeterli süre antagonize edilmeleri onların sayı ve duyarlılıklarının azalması ile sonuçlanır ve moleküler değişiklikler zincirinin bundan sonraki halkaları sayı ve duyarlılıkları olması gerekene yaklaşmış olan alıcıların etkileşmeleri ve düzenlemeleriyle oluşur. Böylece daha sonraki basamaklar sinaps sonrası seviyede etki ile nispeten restore olur. 5HT<sub>2</sub>'nin depresyon patofizyolojisi açısından önemli olan 5HT<sub>1A</sub> üzerindeki baskılayıcı etkisi bu alıcının antagonize edilmesi ile azalır ve bu sayede sonraki basamaklar için önemli olan 5HT<sub>1A</sub> aktivasyonu sağlanmış olur. İlk bakışta etki büyük ölçüde serotonin alıcıları ile ilişkili gibi görünmesine rağmen bu ilaçların sinaps öncesi seviyede  $\alpha_2$ -ADR otoreseptörlerini de bloke etme yetenekleri vardır ve bu blokaj bir süre sonra bu oto alıcıların sayı ve duyarlılıklarını da azalttığı için sinaptik aralığa salıverilen NA miktarı artar ve bu beklene-

bileceği gibi sinaptik aralıktaki serrotonin miktarına da yansır yani etki düzenekleri göz önüne alındığında birincil etkilerini sinaps sonrasında gösteriyor gibi görünen bu maddelerin de sinaptik aralıktaki NA ve 5HT miktarlarını arttırmaları ve bu yolla 5HT<sub>1A</sub> ve  $\alpha_1$  alıcılarını uyarmaları mümkün olabilir.

Görüldüğü gibi bir tanesi (Tianeptin) dışında kullanmakta olduğumuz antidepresanlar farklı mekanizmalar yoluyla da olsa özellikle uzun vadede benzer değişikliklere sebep olarak depresyon tedavisi için önemli olduğunu düşündüğümüz sinaps sonrası  $\alpha_1$  ve 5HT<sub>1A</sub>'nın uyarılmasını sağlamaktadırlar. Bu yüzden belki tedavinin erken dö-

nemlerinde bazı alıcılar ile ilişkili olduğu bilinen bazı belirtilere yönelik seçimler anlamlı olabilir ya da bazı seçimler cevabın daha hızlı oluşmasını sağlayabilirler ama uzun vadede mevcut bütün antidepresanların aynı sonuçlara ulaşması beklenmelidir.

Halen elimizde antidepresan tedavide kullanılabilecek bir diğer yol olan nörotrofik faktörlerin miktarlarını arttırmaya yönelik doğrudan etkili araçların bulunmaması ne yazık ki bu yönde herhangi bir yorum yapmamızı imkânsız kılmaktadır. İlerde son biyolojik ortak yola doğrudan etkili araçların bulunması en önemli umutlarımızdan birisidir.

### Kaynaklar:

1. Stahl MS. Psychopharmacology of Antidepressants. London, Martin Dunitz, 1997: 3-9
2. Shiloh R, Nutt D, Weizman. Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. London, Martin Dunitz, 1999: 28-29
3. Baron BM, Ogden Am, Siegel BW. Rapid down regulation of beta adrenoreceptors by coadministration of desipramine and fluoxetine. Eur J Clin Pharmacol 1988;154:125-134
4. Brendsen RRG, Broekamp CLE, van Delft AML. Downregulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors after chronic treatment with remeron. Eur Neuropsychopharmacol 1995;5:306
5. Cosack B, Nelson A, Rickelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. Psychopharmacology (Berlin) 1994;114:559-565
6. Bilier P, de Montigny C, Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. J Clin Psychopharmacol 1987;7(suppl):24-35
7. Brodribb TR, Downey M, Gilbar PJ. Efficacy and adverse effects of moclobemide. Lencet 1994;343:475





# Dürtüsellik, Kişilik Bozuklukları İlişkisi

Servet Ebrinç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, Üsküdar, İstanbul-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Servet Ebrinç, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, Üsküdar, İstanbul-Türkiye  
Telefon / Phone: +90-216-542-2020/3751  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: sebrinc1@yahoo.com

## Özet:

### Dürtüsellik, kişilik bozuklukları ilişkisi

Dürtüsellik, sonunu düşünmeksizin harekete geçme anlamına gelir. Kişilik bozukluklarıyla ilişkili şiddet, bir sendromun tanısından daha ziyade; bir şiddet sendromu olarak psikiyatrik tanıdan ayrı bir şekilde en iyi şekilde gözlenebilir. Ötörler klinisyenin tedavi ve idare etme tekniklerini seçmede yardım edebilecek kişilik bozukluklarıyla ilişkili şiddetin 8 kategorisini tanımlarlar: i) Amaçlı, aletli şiddet, ii) Amaçlı, aletsiz şiddet, iii) Amaçlı, hedeflenmiş, savunmacı şiddet, iv) Hedeflenmiş, impulsif şiddet, v) Hedeflenmemiş, emosyonel kaçışa karşı rastgele impulsif şiddet, vi) Rastlantısal fakat amaçlı şiddet, vii) Kaybetme veya terk edilme korkusu veya algısıyla ilişkili şiddet, viii) Kronik paranoya veya yanlış yorumlamalarla ilişkili şiddet. Şiddetin kendisi bir kişilik bozukluğu tanısı koymak için bir ana öge olmaya hizmet eder. Ayrıca klinisyenler şiddet davranışı ile hostil / agresif davranışı birbirinden ayırt etmelidirler. Ayırıcı tanıda; i) Kişilik bozuklukları egosintoniktir, ii) Çoğu hastalar ve çoğu şiddet durumları klinik dikkatin komorbid durumlara çevrilmesini dikkate getirir, iii) Şiddet ve şiddet riski sıklıkla intoksikasyonla ilişkilidir.

**Anahtar sözcükler:** Dürtüsellik, kişilik bozukluğu, saldırganlık

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S90-S93**

## Abstract:

### Relationship between impulsivity and personality disorders

Impulsivity means acting without estimating the consequence. Violence related to personality disorders may be analyzed in the best manner when accepted as an independent violence syndrome, rather than searching for a psychiatric diagnosis. Eight categories of violence are delineated by authors in order to help clinicians to choose the treatment and perpetuation: i) violence with a tool having a specified goal, ii) violence without a tool and does not have a specified goal, iii) violence having a specific goal, targeted to someone/something and in a defending manner iv) impulsive violence targeted to someone/something, v) random impulsive violence not targeted and occurring in response to emotional escape, vi) coincidental violence whether having a specific goal, vii) violence related to fear or sense of losing or being left, viii) violence related to chronic paranoia or misunderstandings. Violence itself is helpful for diagnosis of a personality disorder. Besides, clinicians should discriminate the violent behavior from hostile/aggressive behavior. For differential diagnosis; i) personality disorders are egosyntonic, ii) most patients and most violence behaviors points attention to be paid for comorbid situations, iii) violence and the risk for violence are often related to intoxication.

**Key words:** Impulsivity, personality disorder, aggressivity

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S90-S93**

İmpulsivite Türkçe'ye itkisellik, dürtüsellik olarak çevrilebilir. Dürtüsellik, sonunu düşünmeksizin harekete geçme anlamına gelir. Dürtüsellik, dürtülerine göre harekete geçme. Bu insanların uzun vadeli planları olmaz, kısa planlar yaparlar. O anda akıllarından geçtiği gibi davranırlar.

Kişilik bozukluklarıyla ilişkili şiddet, bir sendromun tanısından daha ziyade; bir şiddet sendromu olarak psikiyatrik tanıdan ayrı bir şekilde en iyi şekilde gözlenebilir. Ötörler klinisyenin tedavi ve idare etme tekniklerini seçmede yardım edebilecek kişilik bozukluklarıyla ilişkili şiddetin 8 kategorisini tanımlarlar (1):

1. Amaçlı, aletli şiddet,
2. Amaçlı, aletsiz şiddet,
3. Amaçlı, hedeflenmiş, savunmacı şiddet,
4. Hedeflenmiş, impulsif şiddet,
5. Hedeflenmemiş, emosyonel kaçışa karşı rastgele

impulsif şiddet,

6. Rastlantısal fakat amaçlı şiddet,
7. Kaybetme veya terk edilme korkusu veya algısıyla ilişkili şiddet,
8. Kronik paranoya veya yanlış yorumlamalarla ilişkili şiddet.

## Ayırıcı tanıda

1. Kişilik bozukluklarının egosintonik olması.
2. Çoğu hastalar ve çoğu şiddet durumları klinik dikkatin komorbid durumlara çevrilmesini dikkate getirir.
3. Şiddet ve şiddet riski sıklıkla intoksikasyonla ilişkilidir.

Ötörler kişilik bozuklukları ve şiddet riski arasındaki olası ilişkiler hakkındaki araştırmaların genel tanısal sınıf-

landırmalarla sınırlı olduğunu ve antisosyal kişilik bozukluğunun değerlendirilmesinin diğer kişilik bozukluklarının değerlendirilmesinden daha iyi rafine olduğunu (arılanmış olduğunu) kaydederler (2).

Şiddetin kendisi bir kişilik bozukluğu tanısı koymak için bir ana öge olmaya hizmet eder (3). Ayrıca klinisyenler şiddet davranışı ile hostile / agresif davranışı birbirinden ayırt etmelidirler (daha sonraki deneysel olarak muayene etmek daha kolaysa da bu şiddetin kendisine eşdeğer değildir).

### Tanılar içinde davranışta farklılıklar

Aynı tanıyı alan tüm bireylerde aynı şiddet riskini taşıyan bir kişilik bozukluğu yoktur. Belki yüzeysel benzerlikler olsa da semptomların çeşitliliği, tutarlılığı ve yoğunluğu büyük ölçüde değişir. İlaveten kişilik bozukluğunun kararlı, değişmez içsel yaşantı ve davranış kalıplarıyla karakterize olduğu şeklinde tanımlanmasına rağmen, genel gözlem ne yaşantıların-tecrübelerin- ne de davranışların her zaman stabil olmadığını göstermektedir. Şiddetin çok özel formları bile çeşitli nedenlere ve her bir kişinin riski, çeşitli çevresel değişkenlere maruz kalan kişilik karakteristikleri ve kişilik boyutlarıyla derecesiyle değişir. Bir kişide şiddet davranışını izah eden veya habercisi olan bunlar, genellikle aynı tanıyı alan diğerlerinde aynı riski göstermez (4,5).

### Üç anahtar prensip vardır:

1. Kişilik bozuklukları nadiren ego distoniktir. Bazı ekstra durumlar hariç, kişilik bozukluğu veya sapkın karakter özellikleri olanlar psikiyatrik yardım istemezler. Bu olursa da çoklukla semptomlarını hafifletmek için olur.
2. Çoğu hastalar ve şiddet durumları komorbid durumları içeren klinik hususlarla birlikte. Birlikte var olan durumların tedavi edilmesi ya da yönetilmesi (komorbid hastalık, madde kötüye kullanımı veya çevresel faktörler) bazen şiddet potansiyelini hafifletebilir.
3. Şiddet ve şiddet riski sıklıkla intoksikasyonla ilişkilidir. Madde kötüye kullanımının tedavisi şiddet riskini azaltabilir, fakat kişilik bozukluğunun varlığı rehabilitasyonun gidişini genellikle kötüleştirir.

Kişilik bozukluklarıyla birlikte olan şiddetin önlenmesi

veya yönetmede ve potansiyel kurbanların korunmasında, psikiyatrik olmayan sağlık yaklaşımları mental sağlık profesyonellerinden sıklıkla daha önemlidirler.

### Kişilik bozukluklarıyla ilişkili şiddet tipleri

#### 1. Amaçlı, aletli şiddet

Empati hissinin dışlandığı ya da azaldığı veya kişisel kazanç için artmış şiddet riski taşıyan bozukluklar antisosyal ve narsistik kişilik bozuklukları bunlara genel örneklerdir. Böyle bir şiddet rastgele olmaktan ziyade amaçlıdır. Şiddet başka bir istenen davranışı çarpıtmak ya da manüple etmeye yönelmiş olması (antisosyal, narsistik veya sınır kişilik bozukluğunda görülen bazı manüplatif davranışlar gibi) böyle kadar sonu kazanç beklentili (soygun ya da kaçmak gibi) ve bilinçlidir. İntikam için şiddet ve suçlunun karakter eksikliğini gösteren kiralık şiddet burada değerlendirilmelidir

#### 2. Amaçlı, aletsiz şiddet

Bu tür şiddet uyarılma veya heyecanlanma için şiddet gibi amaçlı fakat görünüşte gereksiz şiddettir. Uyarıcı bir haz veya antisosyal aktivite olabilir, fakat gerçekte diğerlerini yaralama ativitinin amacı için gerekli değildir. Görü tanıkları şiddet davranışının rastgele veya amaçsız olduğundan söz edebilirler, fakat o bir amaca sahiptir (uyarılma gibi). Hedefler rastgele olabilir, fakat davranışlar ve diğerlerini tehlikeye sokma istemlidir. Bu görüş diğerlerini istemsiz olarak tehlikeye sokan hayatı tehdit eden emosyonel yaşamsal durumlarda (tolere edilemeyen anksiyete, tuzağa düşürülme, ani terk edilme, ağır şekilde düşürülme, utandırılma gibi) görülen duygusal bir duruma karşı tesadüfi impulsif aşırı tepki vermelerle karıştırılmamalıdır.

Şiddetin bu türü yapısal antisosyal ve asosyal karakterlerde aşırı derecede yer alır. Empati yokluğu veya diğerlerinin ihtiyaçlarını ve hislerini anlama eksikliğine (şiddetin pek çok türünde yaygın bir tehdittir) ilaveten, amaçlı fakat aletsiz şiddet riski; yargılamasına, impuls kontrolüne ve sonuçlarını değerlendirmesine gölge düşüren uyarılma ihtiyacı veya haz arzusuyla potansiyel bir suçlunun habercisi olabilir.

#### 3. Amaçlı, hedeflenmiş, savunmacı şiddet

Şiddetin bu türü genellikle tolere edilemeyen, sıklıkla terk edilme veya gurur kırılması gibi bazı duyguları durdur-

mak için maladaptif bir teşebbüstür. Kişinin ego bütünlüğünü tehdit eden böyle bir duruma karşı şiddet tepkisi hızlı olabilir (hedefe yönelmiş, impulsif şiddet ve emosyonel kaçışa tesadüfen şiddetteki gibi), veya dikkatli bir şekilde planlanmış ta olabilir. Hedef bir gözlemci için mantık dışı (örn., paranoid düşünce veya bazı diğer idiyosenkratik kaynaklar) görünebilir. Şiddetin düzeyi sıklıkla birisi içrel anlamını çözünceye kadar şaşırtıcıdır. Örnekler, bazen delüzyona yakın terk edilme veya yarış senaryoları yaratabilen ve paranoid savunmalar geliştiren, kendilerini hayallemişler ya da abarttıkları hakaretler ve tehditlerden kendilerini korumalarının gerekli olduğuna inanan paranoid avcılar (iz sürücüler)'in son derece, ekstrem davranışını içerir. Bağımlı, kaçınan ve şizoid özellikler bazen riski arttırmalar. Böyle düşünme hafiften daha fazla delüzyonel olmaya başladığında ve/veya kişinin işlevselliğinin diğer yönlerine yöneldiğinde eksen I bozuklukları düşünülmelidir.

Karakterolojik paranoya en tehlikeli kişilik özellikleri arasındadır ve hem ev şiddeti hem de genel şiddetle her ikisiyle de ilişkilidir. Paranoid kişilik bozukluğu olan pek çok kişi yarattığı paranoya senaryolarına karşı şiddet içeren çözümlerini rutin olarak (zihinsel ve gerçek olarak) hayaller ve prova ederler. Pasif, bağımlı veya kaçınan kişilerden şiddet beklenmez, fakat tuzağa düşürüldüklerinde veya engellendiklerinde ve emosyone baskıdan kaçmaya muktedir olamadıklarında tehlikeli olmaya başlayabilirler; bununla beraber onlar anksiyetelerini azaltmak için çevrelerine genellikle uyum sağlayabilirler. Hukuku ihlal eden narsistik karakter savunmaları da oldukça risklidir

#### **4. Hedeflenmiş, impulsif şiddet**

Bu şiddetin kalite veya kantitesiyle aynı değerde olmasına bakmaksızın, diğerlerinden algılanan ya da psikolojik tehditte; planlamaksızın, sağa sola yumruk atma şeklindeki şiddet göstirisidir. Kurban belirli bir biçimde hedeflenmiştir, sıklıkla akut bir psikişik tehdit kaynağını bertaraf etmeye çaresizce (gerçek olarak ya da sembolik) bir çaba sarfeder. Kaynağı bertaraf ederek kontrol edilmesi zor bir durumdan kaçmada patlak veren bu tür şiddetin örnekleri, ani terk edilme veya gurur kırılmasına karşı öfkeli reaksiyonları içerir. Karakter olarak paranoid, narsistik kişiler veya kayba karşı derin hassasiyetten etkilenen borderline kişilik bozukluğu olan kişiler sıklıkla böyle uyarılara daha yatkındırlar. Bağımlı, obsesif kompulsif ve kaçınan kişiler daha az risktedir, ancak olağan üstü du-

rumlarda (mahkumiyet vb) şiddet davranışına yönelebilirler.

Eksternal bir olay tehdit ettiğinde ortaya çıkan bu tür pek çok şiddet eylemi terk edilme veya yetersizlik korkusuna karşı zayıf bir şekilde defanstır. İçrel savunmalarına güveni ve sergileyebilme yeteneği azalan ileri derecede bağımlı, paranoid, narsistik, şizotipal, borderline veya obsesif kompulsif özellikler-karakterlere sahip bazı kişiler kaçamayacakları emosyonel olarak dayanılmaz durumlarda tutulduğunda, çok tehlikeli olabilirler. Ortam son derece stresli olduğunda şizoid ve kaçınan kişiler bile egolarını savunmak için primitif şiddet davranışlarına geri dönebilirler. Emosyonel ataklar ve idiyosenkrotik emosyonel tetikleyicilerin bazı türleri olarak entoksikasyon böyle bir yapısal faktördür (örn, tekrarlayıcı, kaçınılmaz alçaltılma veya eş ya da rakiplerden "senin yüzünden" sataşmaları) (6).

#### **5. Hedeflenmemiş, emosyonel kaçışa karşı rastgele impulsif şiddet**

Çıkış yoluysa eğer şiddetin sonuçlarına katlanabildiği zorlu emosyonel durumlar her ne kadar kişiyi tetiklese de şiddetin bu türü genellikle hedeflenmemiştir. Davranışın amacı, yetersiz emosyonel savunmalara ve yetersiz davranış seçeneklerine sahip olan kişiliği bozulmuş kişi için ani bir tolere edilemez bir içrel durum yaratan bir konumdan hızla kaçmaktır. Bu tür şiddet "hedeflenmiş, impulsif" şiddet türünden farklıdır; anksiyeteli ve incitilmiş kişide ıstırap kaynağını azaltmak ya da yok etmek değil, sadece ondan kaçmak gözlenir.

Kırılganlığın bu düzeyi ve dekompanse olma potansiyeli kişilik bozukluğu olan pek çok kişi için tipik değildir ve bir eksen I bozukluğunu düşündürür. Savunmaları tarafından (bazen yüzeysel olarak esnek, fakat esasta kırılan) yetersiz korunan marjinal egolar böyle reaksiyonlara eğilimlidir. Onların kişilikleri yapısal olarak yetersiz entegre olmuş borderline, şizotipal, bağımlı, obsesif kompulsif ve /veya kaçınan özelliklere sahiptir. Sıklıkla dıştan kararlı görünürler, fakat iç dünyaları emosyonel yaşamlarını tehdit edebilecek yapay olarak serbest zihinsel karmaşa barındırır. Onlar resmiyet sergileyebilirler, hatta içrel yaşamlarına açılan eksternal çevrenin etkisini kontrol altında tutmak için ritüalistik davranışlarda bile bulunabilirler, veya stresörden kaçınmak için basitçe izolasyonu ve diğer savunma mekanizmalarını seçebilirler. Böyle kişilerin dikkatle yapılam muayeneleri reaksiyon formasyonu, aç-

ğa çıkartabilir. Bazısı için, sahte görünüm-maske- stresli (sıklıkla

### 6. Rastlantısal fakat amaçlı şiddet

Bu kişiler şiddetin kendisinden, sıklıkla bir güçlülük hissi veren zevkli uyarılma elde ederler. Bu ne amaca yönelik karlı bir davranıştır ne de sadece diğer bazı uyarıcı aktivitelere bir eklemidir (kökeni sıklıkla karakterolojik olduğu düşünülse bile eksen I bozukluğu olarak gördüğümüz seksüel sadizm hariç). Bu kişilerde genellikle bir tüfekle gizli bir yerden ateş etmek veya diğerlerini ateşe vermek gibi şiddetin tekrarlayıcı özel bir tipi bulunur, fakat dikkatli bir gözlem diğer şiddet veya sadistik davranışı genellikle ortaya çıkarır. Kurban avlanabilir veya koşullar şiddet eylemini gerçekleştirmek için dikkatlice planlanmış olabilir (ve sıklıkla birinin kaçmasını planlamak), bununla beraber genellikle suç işleyen kişiyle kurbanın doğrudan ilişkisi olmaz ve kurban intikam alma veya kişisel kazançlarla da ilişkili değildir. O uygun bir hedeftir. Kurban seçiminin rastgeleliği eylemin rastgele, impulsif veya kontrolsüz olduğu anlamına gelmez. Şiddet nörolojik bir kontrol bozukluğunun, psikojenik bir impuls kontrol bozukluğunun veya patlayıcı bozukluğun veya bir düşünce bozukluğunun sonucu değildir (eksen I veya eksen III koşullarında daha iyi değerlendirilen). Daha ziyade, bencil, antisosyal, ve ihmal edilmiş, empati veya sempatiden yoksundur. Diğerleri üzerinde bir güç sağlama veya sarfetme arzusu, genellikle şiddet amacının önemli bir komponentidir.

Yukarıda sayılan diğer birkaç durumdaki gibi gerçekte ya da fantezide bu tür bir şiddet öyküsü (örn, prova etme davranışı olan), gelecek şiddet riskini artırır. Bu bozuklukları olan kişilerin vurgulayıcı özelliği, sıklıkla antisosyal, narsistik veya paranoid kişilik bozukluklarda söz konusu olduğu gibi empati, sorumluluk ve /veya impuls kontrolü eksikliğidir.

### Kaynaklar:

1. Reid WH, Thorne SA. Personality Disorders and Violence Potential. *Journal of Psychiatric Practice* 2007;13:261–268.
2. Otto RK. Assessing and managing violence risk in outpatient settings. *J Clin Psychol* 2000;56:1239–1262.
3. Krakowski M, Volavka J, Brizer D. Psychopathology and violence: A review of literature. *Compr Psychiatry* 1986;27:131-148.

### 7. Kaybetme veya terk edilme korkusu veya algısıyla ilişkili şiddet

Bu hem impulsif ve hem de hesaplı olabilen hedeflenmiş, genellikle amaçlı ve aletli şiddetin özel bir durumudur. Borderline baş etme belirtileri aşık olan kişiler bu yönde dikkate alınmalıdır. Paranoid kişilik bozukluğu olan bu kişiler nispeten olabildiğince olağan suçlulardır. Borderline özelliklerin yokluğunda şiddetli bağımlı kişilik özellikleri, bazı ortamlarda ve durumlarda şiddet açısından dikkate alınmalıdırlar. Bariz şekilde borderline veya paranoid ebeveynlerin çocukları, özellikle huysuz ve tutarsız anababanın hem doğrudan kötüye kullanılma ve hem de şiddetine maruz kalma riskine sahiptirler.

### 8. Kronik paranoya veya yanlış yorumlarla ilişkili şiddet

Paranoid ve ağır düzeyde narsistik karakter özellikleri sıklıkla diğer insanlar için de tehditkar olabilen epizodik şiddet ve sürekli gerginlik düzeyi ile birliktedir. Pek çok iz sürücüler, eksen I delüzyonel bozukluğun erotomani veya diğer bulgularından daha ziyade sıklıkla tehdide karşı savunma veya korku hissinin birer eyleme vuruk davranışları olan paranoidlerdir. Gerçekle yüzleştiklerinde irritabilite veya patamalarla tepki veren narsistik bireyler diğer insanları yanlışlıkla kendi pozisyonlarını baltalamaya teşebbüs eden olarak görebilirler. Şizotipal kişiler, özellikle istikrarlı ortamlarda kendilerini bencilce izole ederek iyi bir şekilde savunabilirler, bunla birlikte etraflarındakileri ve doğayı sıklıkla yanlış anlarlar.

Paranoid kişilik bozukluklu bu kişiler, bilhassa, özellikle bir şiddet veya tehdit öyküsü varsa ilgi ve takip edilmeyi gerektirirler. Ailedeki çocuklar hem doğrudan kötüye kullanıma ve hem de huysuz ve soğuk ya da dengesiz ebeveynin şiddetine maruz kalma riskindedirler ağır narsistik ve şizotipal özellikler riskin olabildiğince arttığını gösterir.

4. Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, et al. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): Overview and implications. *J Personal Disord* 2005;19: 487–504.
5. Nestor PG. Mental disorders and violence: Personality dimensions and clinical features. *Am J Psychiatry* 2002;159:1973–1978.
6. Coid JW. Personality disorders in prisoners and their motivation for dangerous and disruptive behavior. *Criminal Behavior and Mental Health* 2002; 12:209–226.



# Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Farmakoterapisi

Oğuz Karamustafaloğlu<sup>1</sup>, Sibel Bozkurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Psikiyatri Servisi Şefi, <sup>2</sup>Dr. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Oğuz Karamustafaloğlu, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: oguzkaramustafa@gmail.com

## Özet:

### Travma sonrası stres bozukluğu ve farmakoterapisi

**Giriş:** Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) kronikleşebilen ve işlevsellikte bozulmaya yol açan önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Belirtilerinin çeşitliliği ve eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar sebebiyle tedavisi birçok farmakolojik ve psikososyal yöntemi içermektedir. Tedavinin hedefi, yeniden yaşantılama ve aşırı uyarılmışlık belirtileri ile kaçınma davranışının azaltılması, yıkıcı davranışların önlenmesi, kontrol edilemeyen impulsların daha iyi yönetilmesi ve komorbid durumların tedavisi edilmesidir.

**Amaç:** Bu yazıda TSSB'nin çeşitli durumlarda tercih edilen farmakoterapi yöntemleri araştırılmıştır.

**Yöntem:** TSSB'nin farmakoterapisi ile ilgili literatür, PubMed ve Türk Psikiyatri Dizini bilgisayar veri tabanları kullanılarak, Ocak 2009'a kadar yayımlanmış olan literatür gözden geçirilmiştir.

**Bulgular:** Klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında TSSB tedavisinde ilk sıra seçeneği selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI). Tedaviye yanıt alınmazsa ya da hasta SSRI'ları tolere edemezse ikinci sıra tedavi seçeneklerine geçilmelidir. Hiperaktivite, aşırı uyarılmışlık ve disosiyatif belirtileri olan hastalarda adrenerjik inhibitörler kullanılabilir. Agresyon, impulsivite, TSSB'nin ana belirtilerinde değişiklik varsa duygudurum düzenleyicileri yararlı olabilir. Eğer bozukluğa aşırı uyarılmışlık, paranoya ya da psikotik bulgular eşlik ediyorsa atipik antipsikotik eklemesi düşünülebilir. Travma sonrası akut dönemde benzodiazepin kullanımı önerilmemektedir. Propranolol kullanımının ise koruyucu olduğu belirtilmektedir.

**Sonuç:** TSSB'de etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çok sayıda veriye dayanarak, ilk aşamada SSRI'lar önerilmektedir. Ayrıca bu bozukluktaki psikofizyolojik değişikliklerin klinik olarak gözlemlenmesi ile diğer antidepresanlar, duygudurum düzenleyicileri, adrenerjik inhibitör ajanlar ve antipsikotiklerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu tedavi yöntemleri kullanılarak TSSB'nin etkin tedavisi ve morbiditenin azaltılması amaçlanmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Travma sonrası stres bozukluğu, farmakoterapi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S94-S97**

## Abstract:

Pharmacotherapeutic treatment choices of of post-traumatic stress disorder

**Introduction:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is one of the major psychiatric disorders and tends to have a chronic course and to cause functional impairment. Treatment consists of various pharmacologic and psychosocial interventions because of symptom diversity and other comorbid disorders. Treatment targets are to reduce reacting and hyperarousal symptoms and to prevent avoidance and destructive behavior; to manage impulses better; and to treat those comorbid conditions.

**Objective:** The aim of the current study is to review the treatment choices of pharmacotherapy of PTSD with various conditions.

**Method:** PubMed and Turkish Psychiatric Directory were scanned for pharmacotherapy of PTSD and the articles which were published up to January 2009 were reviewed.

**Results:** Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are the treatment of choice in PTSD. In case of resistance or intolerance other choices should be considered such as adrenergic inhibitors for patients with hyperarousal and dissociative symptoms, mood stabilizing agents for patients with aggression, impulsivity and unsteady basic PTSD symptoms and atypical antipsychotics for patients with hyperarousal, paranoid or psychotic signs. Administration of benzodiazepins is not recommended in acute phase where propranolol is said to be preventive.

**Conclusion:** There is a huge body of evidence for SSRI administration in PTSD in terms of efficacy and tolerability and as other psychophysiological alterations were observed in PTSD clinically, other antidepressants, mood stabilizing agents, adrenergic inhibitors and antipsychotics are currently under investigation. These interventions are thought to treat PTSD effectively and to reduce morbidity.

**Key words:** Post-traumatic stress disorder, pharmacotherapy

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S94-S97**

## GİRİŞ

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) belirgin derecede sıkıntı oluşturan, diğer psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı arttıran ve işlevsellikte bozulmaya yol açan bir hastalıktır. Travmayı takiben kişide yeniden yaşantılama, duygusal uyuşma-kaçınma ve aşırı uyarılmışlık belirtileri gelişmesi durumunda ise TSSB'den bahsedilmektedir (1).

TSSB'nin yaşam boyu yaygınlığı genel toplumda yaklaşık olarak %8 olarak tespit edilmiştir (2). Ülkemizde 1999 depremi sonrası yapılan epidemiyolojik bir çalışmada TSSB oranı 1-3. ayda %38,8 iken 6-8. ayda %23,8 ve 18-20. aylarda %8,1 olarak bildirilmiştir. TSSB hasta-

larında majör depresif bozukluk, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve alkol-madde kötüye kullanımı riski artmıştır (1).

Travmadan yıllar sonra bile kortizol seviyeleri TSSB olan hastalarda normallere göre daha düşük olarak görülmüştür. Ancak serebrospinal sıvıda kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) artmış olarak saptanmıştır. TSSB belirtilerinin, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenindeki bozuluktan kaynaklandığı düşünülmekte ve dışardan kortizol verilmesi ile oluşabilecek değişiklikler araştırılmaktadır (2).

TSSB'nin tedavisinde en etkili yöntem farmakoterapi ve psikoterapi yöntemlerinin kombinasyonudur. Tedavi-

nin hedefi, davetsiz belirtiler ve aşırı uyarılmışlık belirtileri ile kaçınmanın azaltılması, yıkıcı davranışların önlenmesi, kontrol edilmeyen impulsların daha iyi yönetilmesi ve komorbid durumların tedavi edilmesidir (3).

## YÖNTEM

Bu gözden geçirmede PubMed ve Türk Psikiyatri Dizinini bilgisayar veri tabanları kullanılarak Ocak 2009'a kadar olan yayımlanmış olan literatür derlenmiştir. Tarama yapmak için "posttraumatic stres disorder, pharmacotherapy" sözcük grupları ve bunların Türkçeleri araştırılmıştır. Elde edilen yayınlar gözden geçirilerek, bu yazının konusuna uygun içeriğe sahip olanlar seçilmiştir. Aynı zamanda tarama sırasında rastlanmayan, ancak literatürde referans olarak verilen yayınlardan da yararlanılmıştır.

## BULGULAR

TSSB'nin farmakoterapisinde bazı antidepresanlar (sertralin, paroksetin) FDA tarafından onaylı olmasına rağmen, bozukluktaki psikofizyolojik değişikliklerin klinik olarak gözlemlenmesi, diğer antidepresanlar, duygudurum düzenleyicileri, adrenerjik inhibitör ajanlar ve antipsikotiklerle ilgili çalışmaların yapılmasına zemin hazırlamıştır.

Klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında TSSB tanısı konulduktan sonra ilk sıra farmakolojik tedavi seçeneği selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI). Diğer psikotrop ilaçlarla karşılaştırıldığında daha güvenlidir ve iyi tolere edilirler. Açık etiketli bir çalışmada sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralinin TSSB tanılı hastalarda etkin oldukları gösterilmiştir. Essitalopramın etkinliği ve tolerabilitesinin araştırıldığı açık etiketli bir çalışmada kaçınma, hissizlik, aşırı uyarılmışlık belirtilerinde belirgin azalma saptanmıştır. Büyük, rastgele kontrollü ve çift kör çalışmalarda fluoksetin, sertralin ve paroksetin TSSB'nin ana belirtilerinde ve hayat kalitesini artırmada etkin bulunmuştur (3).

TSSB ve majör depresif bozukluğu olan Vietnam askerleriyle yapılan bir çalışmada, en az 12 ay süreyle ortalama 98,5 mg/gün dozunda (50-150 mg/gün arası) sertralin kullanılmış, deneklerin %63'ünün ilaca yanıt verdiği tespit edilmiştir. 12 haftalık, çok merkezli çift kör, plasebo kontrollü bir sertralin çalışmasında ise, 187 hastada 50-200 mg/gün dozunda sertralinin (n:94) etkisi plase-

boyla (n:93) karşılaştırılmış ve ikinci haftadan itibaren plaseboya göre belirgin üstünlük sağlamıştır (4).

Savaşla ilişkili TSSB ve depresyonu olan 28 Vietnamlı askerle yapılan bir çalışmada, günlük 20-80 mg/gün dozlarda fluoksetin kullanımı sonrası deneklerin %13'ünde dürtüsel ve dışa vuran davranışlarda azalma görülmüş, tedavi başlangıcından 3-6 hafta sonra ilaç yanıtı ortaya çıkmıştır. Ortalama 20 hafta süreyle 20-80 mg/gün dozlarında fluoksetin kullanılan 20 Vietnam gazisiyle yapılan bir çalışmada ise, hastaların %65'inde dört hafta sonunda Klinik Genel İzlem Ölçeği (CGI) skorlarında belirgin düzelme saptanmıştır. TSSB ile birliktelik gösteren depresyonun tedavi sonucuyla ilişkisi olmadığı da çalışmada vurgulanmıştır. Savaş ile bağlantılı olmayan TSSB hakkındaki bir yayında, Davidson ve arkadaşları, yanık (n=1), motorlu araç kazası (n=1), ensest (n=2), ve tecavüz (n=1) kaynaklı travmatik deneyimleri olan 5 hastayı tedavi ettiler. Vakalar 8 ile 32 hafta arasında günlük 20 ile 80 mg arasında fluoksetin aldılar. Tedavi, yeniden yaşantılaşma ve kaçınma belirtilerinde düzelme ile ilişkilendirildi (4).

17 kişiden oluşan ve kronik TSSB tanısı konulan bir örneklem üzerinde 12 hafta süreyle ortalama 42,5 mg/gün dozunda paroksetin kullanılarak yapılan açık etiketli bir çalışmada, TSSB'nin her üç belirti kümesinde düzelme saptanmıştır (3). Bu çalışmada, aşırı uyarılma belirtilerinde ilk dört hafta içinde düzelme görüldüğü ve kaçınma belirtilerinin 12 hafta içinde azaldığı saptanmıştır.

Kronik TSSB'li savaş gazileriyle yapılan bir çalışmada Marmar ve arkadaşları, fluvoksaminin belirtiler üzerine pozitif etkisini gösterdiler. Sedasyon, başağrısı, bulantı ve insomnia gibi yan etkilere rağmen yeniden yaşantılaşma, kaçınma ve aşırı uyarılmışlık belirtilerinde belirgin düzelme gözlenmiştir. Ayrıca depresyon, anksiyete, düşüncül davranış ve SCL-90-R (System Checklist 90 Revised) üzerindeki global belirti şiddetinde azalma olduğu belirtilmiştir. Açık etiketli bir çalışmada sitalopramın 20-40 mg/gün dozlarında kullanılmasıyla TSSB tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin (37.5-300 mg /gün) uzun salınımlı formunun TSSB'de etkisinin araştırıldığı, 6 aylık rastgele kontrollü bir çalışmada aşırı uyarılmışlık belirtileri hariç, yeniden yaşantılaşma ve kaçınma skorlarında azalma saptandı (4).

TCA'lardan imipramin ve amitriptilin TSSB belirtilerini azaltmada etkili iken desipramin etkisiz bulunmuştur. Davetsiz belirtilerde düzelme görülmekle birlikte, en be-

lirgin etkileri uyku bozukluğu üzerinedir. Yeni TSSB tanısı konmuş hastalarda imipramin verilerek yapılan bir çalışmada davetsiz belirtilerde, yeniden yaşantılamada, uyku bozukluğu ve kabuslarda belirgin düzelmeye gözlenmiştir (5).

Mono amin oksidaz inhibitörlerinden (MAOI) moklobemid, mono amin oksidaz tip-A enziminin geri dönüşümlü inhibitörü olup TSSB belirtilerinde azalma sağladığı ve hipertansif kriz gibi yan etkilere yol açmadığı görülmüştür (6).

Bupropionun (150–300 mg/gün) SR formu ile plasebonun karşılaştırıldığı 8 haftalık bir izlem çalışmasında, semptomlarda anlamlı düzelmeye saptanmamıştır. NASSA grubundan olan mirtazapinle yapılan bir çalışmada TSSB tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir (7).

Tekrarlayan travmalar, limbik çekirdekte “kindling” (tutuşturma) fenomeni oluşturarak davranışsal değişikliklere yol açmaktadır. Tekrarlayan elektriksel uyarılar zaman içinde kendiliğinden uyarıyı başlatır duruma gelmektedir. Bu şekilde travmayı doğrudan anımsatmayan yüksek ses gibi çeşitli uyarılar dahi travma anılarının canlanmasına sebep olabilmektedir. Duygudurum düzenleyicileri, özellikle antikonvülzanlar, bu durumu önleyerek etkili olurlar. Wolf ve arkadaşlarının, TSSB bulunan ve EEG anomalisi olmayan 10 Vietnam gazisiyle, mevcut tedavilerine karbamazepin eklenerek yapılan çalışmalarında, dürtüsellik ve öfke patlamalarında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca valproatin iritabilite ve öfke patlamalarını azalttığı saptanmıştır (8).

TSSB tanılı Vietnam gazisilerine 120–160 mg/gün dozunda propranolol verilerek yapılan bir çalışmada belirtilerin azaldığı tespit edilmiştir. Ek olarak travmanın hemen ardından propranolol verilmesinin TSSB gelişiminde koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (5).

Benzodiazepinlerin TSSB’nin özgül belirtilerinde etkinliği onaylanmamış olmasına rağmen anksiyetenin azaltılması ve uyku bozukluğunun düzeltilmesinde sıklıkla re-

çete edilen ilaçlardır. Nitekim kullanan hastaların disosiyatif belirtilerinde kötüleşme ve disinhibe davranış özellikleri ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu ilaçların kötüye kullanıma potansiyelleri de önemli bir tartışma konusudur. Lorazepamın geri çağırma üzerine etkisini test eden plasebo kontrollü çalışmada lorazepam alan grupta geç geri çağırma belirgin derecede bozukluk saptanmıştır. Alprazolamın etkinliğini araştıran plasebo kontrollü bir çalışmada anlamlı düzeyde etkinlik saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada travma sonrası benzodiazepin kullanımının kortizol sekresyonu üzerine olumsuz etkide bulunduğu saptanmıştır (2).

Risperidon (1-3 mg/gün) olanzapin (10-20 mg/gün), ketiyapin (216 mg/gün), ziprasidon (40-80 mg/gün), aripirazol (12.95 mg/gün) gibi antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda, TSSB belirtilerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (9).

## SONUÇ

TSSB’de etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çok sayıda veriye dayanarak ilk aşamada SSRI’larla tedaviye başlanmalıdır. SSRI’ların etkin olmadığı ya da tolere edilemediği durumlarda ikinci sıra tedavi seçeneklerine geçilebilir ya da kısmi yanıt gelişmişse güçlendirme yapılabilir. Hiperaktivite, aşırı uyarılmışlık ve disosiyatif belirtiler ön planda ise adrenerjik inhibitörler kullanılabilir önerilmektedir. Agresyon, impulsivite, TSSB’nin ana belirtilerinde değişkenlik varsa duygudurum düzenleyicileri yararlı olabilir. Eğer bozukluğa aşırı uyarılmışlık, paranoya ya da psikotik davranışlar eşlik ediyorsa atipik antipsikotik tedavi eklemesi düşünülebilir (10). Travma sonrası akut dönemde benzodiazepin kullanımının plaseboya kıyasla TSSB oluşturma riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur ve kullanımı önerilmemektedir. Buna rağmen akut dönemde propranolol kullanımının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir.

## Kaynaklar:

1. Karamustafaloğlu O (2000) Afet Sonrası Stres Tepkileri 36. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Konferans, Antalya
2. Zohar J, Juven-Wetzler A, Myers V, Fostick L. Curr Opin Psychiatry. 2008 Jan;21(1):74-7. Post-traumatic stress disorder: facts and fiction
3. Cooper J, Carty J, Creamer M. Aust N Z J Psychiatry. 2005 Aug;39(8):674-82 Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: empirical review and clinical recommendations
4. Dow B, Kline N 1997. Antidepressant treatment of posttraumatic stress disorder and major depression in veterans. Ann Clin Psychiatry. Mar;9(1):1-5.

5. Karamustafaloğlu O, Güncel Klinik Psikiyatri, Ankara. Akut Stres Bozukluğu ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu, 2008: 189-198.
6. Ursano RJ, Bell C, Eth S, Friedman M, Norwood A, Pfefferbaum B, Pynoos JD, Zatzick DF, Benedek DM, McIntyre JS, Charles SC, Altshuler K, Cook I, Cross CD, Mellman L, Moench LA, Norquist G, Twemlow SW, Woods S, Yager J; Work Group on ASD and PTSD; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Nov;161(11 Suppl):3-31.
7. Van der Kolk BA. *J Affect Disord*. 1987 Sep-Oct;13(2):203-13. The drug treatment of post-traumatic stress disorder
8. Ramaswamy S, Madaan V, Qadri F, Heaney CJ, North TC, Padala PR, Sattar SP, Petty F. A primary care perspective of posttraumatic stress disorder for the Department of Veterans Affairs Prim Care Companion *J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):180-7; quiz 188-9
9. Newcomer JW Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 4:8-13.
10. Stein DJ, Bandelow B, Hollander E, Nutt DJ, Okasha A, Pollack MH, Swinson RP, Zohar J; World Council of Anxiety. *CNS Spectr*. 2003 Aug;8(8 Suppl 1):31-9. WCA Recommendations for the long-term treatment of posttraumatic stress disorder



## Does Pharmacotherapy Support or Hinder Psychotherapy? Questions, Problems, Mastery and Expertise

Axel Würz<sup>1</sup>, Mehmet Z. Sungur<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Member of the Royal College of Psychiatrists, neurologist and psychiatrist in cognitive behavioural psychotherapy, London, UK

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Marmara University, Istanbul, Turkey

### Abstract

Does pharmacotherapy support or hinder psychotherapy? Questions, problems, mastery and expertise

While effective psychotropic medications have been introduced more than 50 years ago and cognitive behavior therapy (CBT) as the most evidence-based psychotherapy was introduced for depression about 40 years ago substantial uncertainty continues to exist about the combination of pharmacotherapy and psychotherapy.

On the one hand both forms of therapy had to first prove their effectiveness individually, and while there is no doubt that both therapeutic approaches are beneficial in some way the quest is ongoing to refine both the psychotherapeutic treatment protocols as well as the pharmacological agents as monotherapies. On the other hand, in many health systems there has often been a divide between the clinician, who prescribes medication –often a general practitioner or psychiatrist – and the clinician who delivers psychotherapy – often a psychologist or trained nurse. This divide may have contributed to the relative paucity of studies regarding combined treatment although in clinical reality most patients starting psychotherapy have had some experience with pharmacological treatments.

This article focuses on the evidence regarding combination therapy in depression and in anxiety disorders and attempts to give some practical guidelines for clinical management.

**Key words:** Pharmacotherapy, psychotherapy, cognitive behavior therapy, combined treatment

**Anahtar sözcükler:** Farmakoterapi, psikoterapi, bilişsel davranışçı terapi, kombine tedavi

*Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19(Suppl. 1):S97-S101 / *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009;19(Suppl. 1):S97-S101

### Does combination therapy with antidepressant medication and CBT have an improved outcome in depression?

As monotherapy both CBT and antidepressant medication (selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) as well as tricyclic antidepressants (TCA)) have been reported to have a response rates of around 60% (1,2). While some studies showed a slight advantage in the treatment response for CBT in the acute phase of a depressive episode (3,4), other studies, especially in

severe depression, did not find a significant advantage for either treatment modality (5). However, research evidence has been very clear that CBT results in a lower relapse rate (26%-31% after >12 months (6, 7) after the end of active treatment than does pharmacological monotherapy (relapse rate 50%-78% within 18-24 months (8). Both Evans (9) et al and Hollon et al (10) reported that relapse rates after a completed course was similar or somewhat lower than with ongoing medication as continuation treatment.

In the active phase of treatment most authors report an



advantage of combination therapy (11,12), although it is worth mentioning that two meta-analyses (13,14) had included a majority of CBT studies but had also included some studies with other forms of psychotherapy. Hollon et al (10) e.g. give an overview over 4 studies which show a treatment response of combination therapy of about 70%. However, DeMaat et al (15) in a meta-analysis that included 6 studies of CBT plus antidepressant medication and one study of short psychodynamic therapy and pharmacotherapy found an advantage of combination treatment only for “chronic forms of moderate depression”, but concluded that current data does not permit conclusions regarding combination treatment of mild or severe depression. March and colleagues (16) found combination of fluoxetine with CBT in adolescents to be superior to either CBT or fluoxetine alone (treatment response 71% combined treatment vs 60.6% for fluoxetine monotherapy and 43.2% for CBT monotherapy).

A major disadvantages of antidepressant monotherapy is the high relapse rate after discontinuation of medication. While two studies showed the risk of relapse somewhat more reduced after combination therapy than after CBT alone and much more reduced than after medication alone (9, 17) one study reported the relapse rate after combination therapy somewhere in the middle between a lower rate after CBT alone and a higher rate after medication alone (18). A study by Fava and colleagues (19), in which medication was continued to the point to recovery, also suggests that CBT reduces the risk of recurrence of depression, i.e. the risk of experiencing a completely new episode, although the database of any effects on recurrence rate is sparse. In his review of combination therapy Hollon et al (10) point out that the beneficial effect of CBT on the relapse rate does not seem to depend on when during the course of the episode and in what temporal relationship to medication CBT sessions were conducted, i.e. whether CBT and antidepressant medication were started at the same time at the onset of the depressive episode or whether medication was started first and CBT was added at a later stage.

In summary the available data suggests that combination of antidepressant medication and CBT results in a somewhat increased treatment response in adolescents and adults suffering from a depressive episode. It remains unclear which patient group benefits

most from combination therapy, although there are some indications that patients with more chronic moderate or severe depression may possibly be the most promising candidates for combination therapy. Adding CBT to antidepressant medication reduces the risk of relapse and possibly of recurrence of depressive episodes regardless of when during the pharmacological treatment CBT is conducted. Importantly, this also means that antidepressant medication does not appear to affect the therapeutic process of CBT in a negative way. Although there are no Turkish cost-effectiveness studies a study by Vos et al (20) reported that maintenance therapy with SSRIs was more expensive than CBT delivered by a psychologist on a public salary under the conditions of the Australian Health system.

Taking the current available data into account choosing CBT as initial treatment for depressive episodes, especially if they are mild to moderate and non-chronic, with the option of adding antidepressant medication if necessary, is an evidence-based clinical strategy that, unfortunately, seems to be restricted mainly by the availability of CBT.

### **Does combination therapy with psychotropic medication and CBT have an improved outcome in anxiety disorders?**

The question whether combination of pharmacological and psychotherapeutic treatments results in an increased treatment response in anxiety disorders is not only interesting from a clinical but also from a theoretical point of view. According to emotional processing theory reduction of anxiety by medication may block fear activation that is a necessary condition for the cognitive changes that mediate the treatment success in CBT. Moreover, especially with anxiolytic medication such as benzodiazepines, it has been suggested that state-dependent learning may play a role, whereby learning that occurred during psychotherapeutic interventions while the patient was under the influence of medication may be not available to the patient once medication has been stopped. From animal experiments it has been estimated that the threshold in humans for this effect to occur may be at the equivalent dose of 25mg of diazepam per day, although exact figures for humans are unavailable.

For CBT and antidepressants as monotherapy the

situation is comparable to the situation in depression. As antidepressants tricyclic antidepressants (TCAs) and selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) are effective, but especially SSRIs may need higher doses compared to treatment of depression. Response rates may vary across anxiety disorders but lie around 60-70% and relapse rates may also vary but are considered to be more than 50% after discontinuation of treatment, once again making the high relapse rate a major disadvantage of antidepressant medication. In social phobia and OCD only antidepressants with serotonin re-uptake blocking properties seem to be effective (SSRIs, Clomipramine). SSRIs are safer and tend to have fewer side effects and are therefore preferred over TCAs (21).

In a review of 16 meta-analyses Butler and colleagues (22) reported an effect size (ES) of CBT of 0.95 for generalized anxiety disorder (GAD), social phobia, post-traumatic stress disorder (PTSD) and panic disorder compared to no treatment, waiting list or placebo combined, which indicates high efficacy. A similar ES was reported in obsessive-compulsive disorder (OCD). The same authors also concluded that in panic disorder there appears to be robust evidence that CBT produces a superior long-term outcome with relapse rates half those of pharmacotherapy alone. They also reported evidence for long-term benefits in GAD, social phobia and OCD (however follow-up in those studies was rarely > 12 months).

In a very recent meta-analysis with very strict inclusion criteria (23) comparing CBT to 'psychological placebo' a pooled ES over all the anxiety disorders of 0.73 (for completed treatment) was reported.

Regarding combination therapy panic disorder appears to be the best researched anxiety disorder. Bandelow and colleagues (24) conducted a meta-analysis of combining CBT with several medications (fluoxetine, imipramine, paroxetine etc) and concluded that combining treatments has a slight advantage. However, studies included are conducted over only a maximum of 16 weeks. In 2000 Barlow et al (25) conducted a study on 312 patients (panic disorder without agoraphobia) combining CBT (which included 17 sessions spread over 9 months) with imipramine. The combination treatment yielded better results at 3 and 9 months than CBT alone, but 6 months after treatment discontinuation the combined treatment had a higher relapse rate than CBT alone.

Furukawa and colleagues (26) recently analysed

available studies for the Cochrane Library and included 23 studies of which 21 administered CBT or behavior therapy (BT). They concluded that in the acute phase of treatment, the combined therapy was superior to antidepressant pharmacotherapy or psychotherapy. However, panic frequency decreased as much in combined treatment as in psychotherapy alone, whereas phobic avoidance, depression and general anxiety level reduced more in combined treatment. The combined therapy produced more dropouts due to side effects than psychotherapy (NNH (number needed to harm): 26). After the acute phase treatment, as long as the drug was continued, the superiority of the combination over either monotherapy appeared to persist. After termination of the acute phase and continuation treatment, the combined therapy was more effective than pharmacotherapy alone and was as effective as psychotherapy. The authors go on to say that "Either combined cognitive-behaviour and pharmacotherapy or cognitive-behavior therapy alone may be chosen as first line treatment for panic disorder with or without agoraphobia, depending on patient preference and that "antidepressant pharmacotherapy alone is not to be recommended as first line treatment where appropriate resources are available". As early as 1993 Marks and colleagues (27) conducted a study of exposure-based treatment of panic disorder in combination with the anxiolytic drug alprazolam compared to exposure and placebo. They reported that both groups were about equally successful initially. After treatment and stopping medication or placebo, however, the patients that had received exposure plus alprazolam did worse than the ones that had received exposure plus placebo. Although state-dependent learning effects under alprazolam may have played some role in this outcome post-analysis revealed that the best predictor of relapse in both the alprazolam and placebo group was the degree to which responders attributed their improvement to taking a pill, highlighting the role of cognitive factors in long-term outcome. Especially in panic disorder, where according to the prevailing cognitive model (28) a misinterpretation of anxiety-driven physical experiences as signs of impending danger plays a crucial role, medication, whether anxiolytic or antidepressant, may impede full activation of these misinterpretations through anxiety reduction. This may prevent successful challenging of the misinterpretations by behavioural experiments or

exposure based techniques in addition to a reduced sense of mastery by the patient resulting of a poorer long-term outcome.

For the other anxiety disorders (OCD, GAD, PTSD, Social Phobia) both Foa (29) and Bandelow (25) as well as Pull (30) point out the scarcity of the available evidence and conclude that currently there is not sufficient evidence for combination therapy whether the combination may be CBT and antidepressant medication or CBT and anxiolytic medication.

In summary current available evidence suggests that combination therapy does not have a higher treatment response than CBT alone, and especially in the case of panic disorder may potentially have a worse long-term outcome. Pharmacotherapy on its own may have equal effectiveness in the acute phase of treatment but has worse long-term outcomes than both CBT alone and combination therapy. In the authors' opinion there may be some role for combination therapy for patients who experience extreme levels of anxiety during psychological interventions since physiologically high levels of stress hormones may interfere with cognitive functions, e.g. by affecting memory circuits in the hippocampus. Due to lack of data this view is based on theoretical considerations rather than on the results of outcome studies.

### **A perspective for the future**

Patient selection for both pharmacological and psychological monotherapy or combination therapy may play an important factor in improving outcome and in this context a study by Bagby and colleagues (31) shows promising first steps in this direction. In the randomized control trial CBT and pharmacotherapy were compared in relation to differential treatment response and personality traits of patients suffering from major depression. High scores on the personality trait 'neuroticism' predicted a better treatment response with pharmacotherapy than with

CBT whereas people with a low score did equally well or better with CBT. This fits with the results of the meta-analysis by DeMaat (15) where only chronic forms of depression were found to benefit from adding antidepressants to psychotherapy. However, currently we are far away from having reliable clinical or biological markers to optimize patient selection.

On the other hand pharmacological agents may specifically be developed to reinforce therapeutic processes in psychotherapy. Whereas substances such as ecstasy, LSD or ketamine had a comparatively short appearance on the psychotherapeutic scene with the aim of facilitating progress in therapy, newer substances such as s-cycloserine are a new way to combine psychotherapy and pharmacological agents. D-cycloserine is aimed at enhancing psychotherapeutic learning and is thought to facilitate the extinction of conditioned fear in exposure-based treatments. Although no full clinical evaluation is possible at this point early results appear promising (32).

### **Conclusion**

In depression combination of CBT and antidepressants seems to have a higher treatment response, but it is not clear in how far this is clinically relevant. The increased cost of combination therapy compared to CBT alone has also to be taken into account. Pharmacotherapy alone has a clearly higher relapse rate than either combination therapy or CBT alone.

In anxiety disorders there is no evidence for an additional benefit of combining either antidepressants or anxiolytics with CBT with the possible exception of patients experiencing extreme anxiety during psychotherapeutic interventions. Combination therapies may potentially have a worse long-term outcome than CBT alone in some anxiety disorders. Pharmacological monotherapy has a worse long-term outcome than CBT alone or combination therapy and is not recommended if CBT is available.

### **References:**

1. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *British Medical Bulletin* 2001;57:161-168.
2. Arroll B, Macgillivern S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005;3:449-456.
3. Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1989;57:414-419.
4. Gaffan EA, Tsaousis I, Kemp-Wheeler SM. Research allegiance and meta-analysis; the case of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(6):966-980.

5. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. Medication versus cognitive behaviour therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1007-1013.
6. DeRubeis RJ, Crits-Cristoph. Empirically supported individual and group psychological treatments for adult mental disorders. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66(1):37-52.
7. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:409-416
8. Glouagen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *Journal of Affective disorders* 1998;49:59-72.
9. Segal ZV, Williams JM, Teasdale. Cognition, mood, and the nature of the depressive relapse. In: *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. 1st ed. New York: Guildford Press, 2002: 21-46.
10. Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, et al. Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:802-808
11. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Masterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:417-422.
12. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J Clin Psychiatry* 2005;66:455-468.
13. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:714-719.
14. Thase J. Intergrating psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *J Psychother Prac Res* 1997. 6(4):300-6.
15. DeMaat SM, Dekker J, Scowvers RA, DeJohng F. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy of depression: a meta-analysis. *European Psychiatry* 2007;22: 1-8
16. TADS. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy and their combination for adolescents with depression. *JAMA* 2004; 292(7):807-819
17. Blackburn IM, Eunson KM, Bishop S. A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *J Affect Disord* 1986;10:67-75
18. Simons AD, Murphy GE, Levine JE, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: sustained improvement over one year. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:43-49
19. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C. Sequential treatment in mood and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(11)1392-400
20. Vos T, Haby MM, Magnus A, Mihalopoulos C, Andrews G, Carter R. Assessing cost-effectiveness in mental health: helping policy-makers prioritize and plan health services. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(8):701-12
21. Zohar J, Westenberg HG. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:39-49.
22. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review* 2006;26:17-31
23. Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis or randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2008;3:1-12
24. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, Wedekind D, Ruther E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007;8(3):175-187
25. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-2536.
26. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with and without agoraphobia. *The Chochrane Library* 2008;2:1-309
27. Marks IM, Swinson RP, Basaglu M, Kuch K, Nashirvani H, O'Sullivan G. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia: A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 1993;162:776-787.
28. Clark DM. A cognitive model of panic. *Behaviour Research and Therapy* 1986;24:461-470.
29. Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002;52:987-997.
30. Pull CB. Combined pharmacotherapy and cognitive-behavioural therapy for anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 Jan;20(1):30-5.
31. Bagby RM, Quilty LC, Segal ZV, McBride CC, Kennedy SH, Costa PT. Personality and differential treatment response in major depression: a randomized controlled trial comparing cognitive behavioural therapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2008;53(6):361-370.
32. Otto MW, Basden SL, Leyro TM, McHugh RK, Hofmann SG. Clinical perspectives on the combination of D-cycloserine and cognitive-behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders 2007; *CNS Spectr*;12(1):51-66



# Atypical Antipsychotics for Treatment of Bipolar Mania: How We Can Understand and Interpret The Results of Scientific Researches

Ayşegül Yıldız<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Ankara-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Ayşegül Yılmaz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Ankara-Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: agul\_yildiz@hotmail.com

## Abstract

Atypical antipsychotics for treatment of bipolar mania: How we can understand and interpret the results of scientific researches

Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical trials (RCTs) have been standard for assessing efficacy of compounds in treatment of mania. Decades of little progress have been followed by a recent array trials of new compounds, including second generation antipsychotics (SGAs), several anticonvulsants, and compounds with protein kinase-C (PKC) inhibiting activity such as tamoxifen, often with lithium or haloperidol as active controls. Treatment recommendations for acute mania vary among experts, in part reflecting rapid innovation of new compounds and uncertainty about relative efficacy and safety of specific treatments. In this presentation we will first review modern treatments for acute mania, based on randomized, placebo-controlled trials. There exist 14 active drug versus placebo comparisons from 46 trials involving 8858 manic/mixed patients. The following were indistinguishably superior to placebo: carbamazepine, divalproex, lithium, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, asenapine, haloperidol, and as did drug-classes (mood-stabilizers, modern antipsychotics, and protein kinase C (PKC) inhibitors). Existing data indicates similar short term antimanic efficacy for various types of antimanic agents. Thus, rational treatment planning for manic patients requires consideration of individual clinical needs, expected benefits and risks. Placebo response in mania trials appears to increase with the number of study sites and subjects' age and to decrease in patients with psychotic features and males. During the last part of this presentation the results of RCTs for treatment of bipolar depression will be evaluated.

**Key words:** Atypical antipsychotics, bipolar mania, treatment

**Anahtar sözcükler:** Atipik antipsikotikler, bipolar mani, tedavi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S102 / Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S102**

## References:

1. Tohen M, Zhang F, Taylor CC, Burns P, Zarate C, Sanger T, Tollefson G. A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2001;65:85–93.
2. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:509–516.
3. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;4:442–455.
4. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007;9:551–560.



# Duygudurum Bozukluklarında Sağaltımın Beyin Görüntülemeye Yansımaları

Ayşegül Özerdem<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Sinirbilimleri AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisipliner Beyin Dinamiği Araştırmaları Merkezi İzmir-Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Sinirbilimleri AD, İzmir-Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail adresi: aysegul.ozerdem@deu.edu.tr

## Özet:

### Duygudurum Bozukluklarında Sağaltımın Beyin Görüntülemeye Yansımaları

Duygudurum bozukluklarında beyin görüntüleme yöntemleri hastalığın patogenezini, ilgili nöral döngülerin işlev ve işleyiş biçimlerini ve sağaltımın bu süreçler üzerine olan etkilerini anlamak amacıyla kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), fonksiyonel MRG (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), elektrofizyolojik incelemeler bu amaçla kullanılan görüntüleme yöntemleri arasındadır. Tedavi/ilacı kullanımının görüntüleme bulguları üzerinde oluşturduğu etkiyi anlamak için beyin nörotransmitter değişiklikleri, anatomik bölgelerin hacim /büyüklüğüne değişiklikler, bilişsel işlevler sırasındaki metabolik değişiklikler, farklı duysal uyarılara beynin verdiği elektriksel yanıtlar gibi farklı parametreler incelenmiştir. Gerek morfometrik ölçümlerde, gerekse işlevsel görüntüleme çalışmalarında odaklanılan belli başlı anatomik bölgeler prefrontal korteks, hipokampus, amigdala ve anterior singulat ile bu oluşumlar arası nöral yollar olmuştur. Çalışmaların ağırlıklı deseni ilaç alan ve almayan hasta gruplarının birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması biçimindedir. Aynı hasta grubunu kendi içinde tedavi öncesi-sonrası karşılaştırıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır. Tersini gösteren çalışmaların yanısıra, ilaçsız iken sağlıklılardan farklılık gösteren anatomik yapı ya da nöral döngü işlevinin ilaçlı grupta sağlıklılarınkine benzer özelliklere yaklaştığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yalnız, tek uçlu ve iki uçlu hastalar değişikliklerin görüldüğü anatomik yapı açısından farklılık gösterebilmektedir. Lityum, valproat, atipik antipsikotikler ve lamotrijin ile bu özellikte veri bulunmaktadır. Farklı görüntüleme yöntemleri beyinde sağaltımla ortaya çıkan belirtileri sergileyebilmekle birlikte, sağaltıma verilen yanıtla bu değişiklikler arasındaki ilişki konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Duygudurum bozuklukları, beyin görüntüleme, tedavi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 1):S103**

## Abstract

### Brain Imaging and Treatment Response in Mood Disorders

Brain imaging in mood disorders today serves in displaying and understanding underlying pathogenesis, functioning of the related neural circuits and treatment effect. Magnetic Resonance Imaging (MRI), Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), functional MRI (fMRI), positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), and electrophysiology have been the mostly used imaging techniques so far. Changes in neurotransmitter levels and anatomic structural changes, metabolic changes during neurocognitive tasks, event related and evoked potentials are among the parameters that have been assessed to display treatment effect. Studies mostly compared medicated and unmedicated patient groups with healthy controls cross-sectionally. The number of studies where pre and post treatment comparisons took place are limited. The effects of lithium, valproate, lamotrigine and atypical antipsychotics have already been studied. Despite contradictory results, treatment seems to lead to improvement in the pretreatment structural changes or neural circuit dysfunctions in mood disorder patients. However, further studies are needed to use brain imaging as a tool to predict treatment response in this patient population.

**Key words:** Mood disorders, brain imaging, treatment

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 1):S103**