

# Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapinin Etkinliğinin Demografik ve Klinik Özelliklerle İlişkisi\*

Dr. Aytakin ÖZŞAHİN<sup>1</sup>, Dr. Özcan UZUN<sup>2</sup>, Dr. Ali DORUK<sup>3</sup>

## ÖZET

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide etkili bulunmuştur. İlacın etkinliğinin olguların demografik ve klinik özellikleriyle bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, tedaviye dirençli şizofrenide klozapine yanıt ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Cinsiyet, evlilik, eğitim, ekonomik durum, yaş ve hastalanma yaşına göre yapılan değerlendirmelerde, bu değişkenlerin tedaviye etkileri anlamlı bulunmamıştır. Hastalık süresi ve şizofreni alt tiplerinin ise klozapinin etkinliğini anlamlı düzeyde değiştirdiği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Tedaviye dirençli şizofreni, Klozapin, Etkinlik, Demografik özellikler, Klinik özellikler.  
KI.Psikofarmakol.Bül. 8:1 (14-17), 1998

## SUMMARY

**EFFICACY OF CLOZAPINE IN TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA AND THE RELATIOSHIP WITH DEMOGRAPHIC AND CLINICAL PARAMETERS**

It's find out that clozapine is effective on treatment-resistant schizophrenia. It's reported that the efficacy of the drug is related with the demographic and clinical properties of the cases. In this study the goal is to point out the relation between the answer to the clozapine in treatment-resistant schizophrenia and demographic and clinical parameters. The assessment which includes sexuality, marriage, education, economic situation, age and duration of illness. These parameters had not been effective to the treatment. It has been observed that the illness period and schizophrenia subtypes changed the clozapine efficacy.

**Key Words:** Treatment-resistant schizophrenia, clozapine, efficacy, demographic properties, clinical properties.  
Bul.Clin.Psychopharmacol. 8:1 (14-17),1998

Şizofreni hastalarının önemli bir bölümünde klasik antipsikotiklerle kabul edilebilir bir iyileşme sağlanırken, yaklaşık % 15-30'unda tedaviye direnç görülmektedir (Meltzer ve ark. 1994).

Atipik bir antipsikotik olan klozapinle tedaviye dirençli bu hastalarda % 30-60 oranında iyileşme sağlandığı savunulmaktadır. Klozapinin bu etkinliğinin santral dopamin D1, D2, D4 ve serotonerjik 5-HT2 antagonizminin kombinasyonu ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (Meltzer ve ark. 1994). İlacın, klasik nöroleptikleri tolere edemeyen şizofreni hastalarında tedaviye dirençli olgulara göre, yapısal beyin anormalliği olmayan olgularda anormallik bulunanlara göre ve pozitif belirtiler üzerinde negatif belirtilere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (Meltzer ve ark. 1989, Friedman ve ark. 1991, Rao ve Moller 1994, Lieberman ve ark. 1994).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli şizofreni olgularında demografik ve klinik özelliklerin de klozapinin etkinliği ile bağlantılı olduğu iddia edilmektedir. Lieberman ve ark. (1994) cinsiyetin, Meltzer ve ark. (1989) psikotik belirtilerin başlama yaşının, Uzun (1996) hastalık süresinin, Honigfeld ve Patin (1989) paranoid semptomatolojinin ilacın etkinlik derecesini değiştirdiğini bildirmektedirler. Ancak, çalışmalarda ilaca yanıt ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar da rapor edilmiştir (Meltzer ve ark. 1989, Honigfeld ve Patin 1989, Lieberman ve ark. 1994, Uzun 1996, Aryhan ve ark. 1996).

Bu çalışmada, tedaviye dirençli şizofrenide klozapinin etkinliği ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

\* Bu çalışma 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde (Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

(1) Psikiyatri Doçenti, GATA Tıp Fakültesi Psikiyatri AD (ANKARA)

(2) Psikiyatri Uzmanı, Asker Hastanesi Psikiyatri Kliniği (ÇORLU)

(3) Psikiyatri Asistanı, GATA Tıp Fakültesi Psikiyatri AD (ANKARA)

**TABLO 1. Demografik ve Klinik Özelliklerin BPRS Skorlarına Etkisi**

BPRS total skoru 30. hafta ortalaması ± standart sapma 1		
<i>Cinsiyet</i>		
erkek	36.30±9.54	t:0.62
kadın	28.00±6.87	
<i>Yaş</i>		
32 yılın altında	33.78±8.26	t:0.91
32 yılın üzerinde	35.18±9.75	
<i>Medeni durum</i>		
bekar	34.73±10.79	t:0.956
evli	33.91±8.06	
<i>Eğitim durumu (süresi)</i>		
8 yıla kadar (ilk/ortaokul)	35.66±10.51	t:0.85
8 yıldan fazla (lise/yüksek)	32.90±9.87	
<i>Ekonomik durum</i>		
ekonomik sorun var	36.7±9.34	t:0.886
ekonomik sorun yok	38.38±8.07	
<i>Hastalığın süresi</i>		
10 yıldan az	29.93±8.42	t:0.003 *
10 yıldan çok	40.45±7.66	
<i>Hastalığın başlama yaşı</i>		
22 yaş öncesi	33.91±8.06	t:0.956
22 yaş sonrası	34.73±10.79	
<i>Şizofreni alt tipi</i>		
paranoid	31.27±9.42	t:0.047 †
nonparanoid	38.64±8.33	

\* p&lt;.0046

† p&lt;.0482

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma, GATA Psikiyatri Kliniğinde, DSM-III R ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan, kronik, tedaviye dirençli toplam 29 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Öncelikle hasta ve yakınları bilgilendirilerek çalışma için onayları alınmıştır.

Olgularda 'kronik, tedaviye dirençli şizofreni' ölçütlerine uyması (Çalışmada kronik tedaviye dirençli şizofreni ölçütleri olarak en az iki değişik gruptan üç farklı antipsikotik ilacın 6 haftalık sürelerle, 800 mg gün klorpromazine eşdeğer dozda kullanılmasına karşın tam veya kısmi iyileşmenin sağlanamamış olması alınmıştır), hastalığın primer psikiyatrik bozukluk olması ve yaşlarının 18- 50 yıl arasında olması koşulları aranmıştır. Kendisi veya ailesinde ilaca bağlı gelişmiş kan hastalığı öyküsü olan, alkol-madde kötüye kullanımını bulunan, kalp, karaciğer, böbrek veya kafa içi ile ilgili organik bir hastalığı olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Veri toplama aracı olarak, olguların demografik (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim, ekonomik durum) ve klinik özelliklerini (şizofreni alt tipi, has-

alanma yaşı, hastalık süresi) belirlemeye yönelik yarı yapılandırılmış görüşme formu ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) kullanılmıştır. BPRS, Overall ve Gorham (1962) tarafından geliştirilmiş olup Türkçe çevirisinin geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (Soykan 1989).

Çalışma ölçütlerini karşılayan olgulardan oral antipsikotik kullananlarda 7-10 gün, depo antipsikotik preparat alanlarda 30 gün ilaç tatili yapılmıştır. Olguların 20'si klinik durumu gözönünde tutularak en az 6 hafta yatırılarak, 9'u ise ayaktan takip edilmiştir.

Klozapin olgulara 12.5 mg gün şeklinde başlanmıştır. Günüşarı 25 mg.lık artışlarla 5. hafta sonunda 450 mg gün düzeyine ulaşılmıştır. İlaç bu dozda 30. hafta sonuna kadar sabit tutulmuştur. Olgular demografik ve klinik özelliklerine göre gruplara ayrılarak tedavi öncesi ve 30. hafta BPRS total skorları karşılaştırılmıştır. Sonuçlar ortalama, yüzde, Mann-Whitney U istatistik yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Analizler bilgisayarda SPSS (Statistical Package for Social Sciences, For Windows Release 5.0.1, SPSS Inc.,1992) paket programı yardımıyla yapılmıştır.

**BULGULAR**

Olgulardan 2'si yan etki (sedasyon) ve 1'i takip için kan vermediğinden çalışma dışında kalmıştır. Çalışmayı tamamlayan 26 olgunun yaş ortalamaları 32.35±7.34 yıl, ortalama hastalık süresi 9.62±4.8 yıl, hastalanma yaşı 22.15±5.07 yıl olarak bulunmuştur. % 76.9'u erkek, % 23.1'i kadın, % 80.8'i bekar, % 19.2'si evli, % 38.5'inin ortaokulun altında, % 61.5'inin lise ve daha yüksek eğitim düzeyinde olduğu saptanmıştır. Ekonomik durumları, ailelerin anlatımlarına göre, % 80.0'nin orta, %19.2'sinin iyi düzeyde bulunmuştur. Olguların % 57.7'si paranoid, % 23.1'i dezorganize, % 19.2'si ayırt edilmeyen tip şizofreni olarak kaydedilmiştir. Tedavi öncesi BPRS skorları 53.65±6.14 ve 30. hafta sonunda 34.28±9.53 olarak ölçülmüştür. Olgular demografik (kadınlar ile erkekler, örneklemin yaş ortalamasının altında olanlar ile üzerinde olanlar, bekarlar ile evliler, öğrenimi ortaokul düzeyinin altında olanlar ile üzerinde olanlar, ekonomik sorunları olanlar ile olmayanlar) ve klinik özelliklerine (hastalanma yaşı örneklem ortalamasının altında olanlar ile üzerinde olanlar, hastalık süresi örneklem ortalamasının altında olanlar ile üzerinde olanlar, paranoid şizofreni olguları ile nonparanoid olgular) göre gruplara ayrılarak BPRS skorları karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi değerlendirmede bu grupların BPRS skorları

arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>.05$ ). Gruplar arası 30. hafta sonu değerlendirmeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'e göre, BPRS total skorlarına cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim, ekonomik durum ve hastalanma yaşının anlamlı etkisi olmadığı bulunurken ( $p>.05$ ), hastalık süresi ( $p<.0046$ ) ve şizofreni alttiplerinin ise etkili olduğu görülmüştür ( $p<.0482$ ).

## TARTIŞMA

Klozapin, % 15-30 oranında olduğu bildirilen tedaviye dirençli şizofreni hastalarının % 30-60'ında etkili olmaktadır. Bu çalışmada hastaların BPRS total skorlarında 30. hafta sonunda % 36.2 oranında azalma kaydedilmiştir. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapinin etkinliği derecesi demografik ve klinik birçok faktörle ilişkili bulunmaktadır. Çalışmada ekonomik durum, eğitim düzeyi ve medeni durum ile klozapinin etkinliği arasında anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır. Bulunan bu sonuç Arhan ve ark. (1996)'nın verileriyle de uyumlu görülmüştür.

Şizofreni tedavisinde yaş ilerledikçe ilaca olan yanıtın azaldığı bildirilmektedir (Szymanski ve ark. 1995). Tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde de, ileri yaşlardaki olguların klozapine zayıf yanıt verdikleri kaydedilmiştir (Meltzer ve ark. 1994). Arhan ve ark. (1996) ise çalışmalarında yaşın klozapinin etkinliğini değiştirmedığını saptamışlardır. Bu çalışmada da yaş ile klozapine yanıt derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Araştırmada kadın veya erkek cinsiyette olma ile tedavi sonucu arasında anlamlı bir bağlantı görülmemiştir. Meltzer (1992), Honer ve ark. (1995), Uzun (1996) da çalışmalarında, cinsiyet farklılığının klozapin etkinliği ile anlamlı ilişki olmadığını bulmuşlardır. Oysa ki, Szymanski ve ark. (1995) şizofreni popülasyonunda kadınların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini, burada kadınlardaki östrojen hormonunun ve kadınların daha az serebral lateralizasyon bulgusu göstermelerinin etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, Lieberman ve ark. (1994) tedaviye dirençli şizofrenide bayan cinsiyette olmanın klozapine yanıtı anlamlı ölçüde olumsuz etkilediğini rapor etmişlerdir.

Hastalık bulgularının erken yaşta başlamasının atak sayısını ve hastaneye yatış sayısını artırdığı, psikotik yıkımı hızlandırdığı ve hastalığın gidişinde olumsuz etkilerinin olduğu belirtilmektedir (Szymanski ve ark. 1995). Aynı şekilde Meltzer (1992), Lieberman ve ark. (1994) hastalık belirtilerinin erken yaşta başlamış olmasının klozapinin yararlılığını da olumsuz yönde etkilediğini bulduklarını

kaydetmişlerdir. Bu çalışmada hastalanma yaşının klozapinin etkinliğini değiştirmedığı bulunmuştur. Ancak hastalık süresinin klozapine yanıtı etkilediği, hastalıklı sürenin uzun olmasının ilacın yararlılığını anlamlı olarak düşürdüğü görülmüştür ( $p<.0046$ ). Araştırmacılar Meltzer (1992), Arhan ve ark. (1996) ise klozapin etkinliğiyle hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Rund (1994) genel olarak nonparanoid şizofreni hastalarının tedaviye iyi yanıt vermediklerini bildirmektedir. Klozapin çalışmalarında da tedaviye dirençli paranoid tip şizofreni hastalarının diğer alttiplere göre ilaca daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (Honigfeld ve Patin 1989, Meltzer ve ark. 1989, Lieberman ve ark. 1994, Uzun 1996). Bu çalışmada da klozapinin paranoid alttip olgularda daha etkin olduğu bulunmuştur ( $p<.0482$ ). Ancak, bazı araştırmalarda tedaviye dirençli şizofrenide alttiplerin klozapinin yararlılığını etkilemediğinin bulunduğu ileri sürülmektedir (Meltzer 1992, Honer ve ark. 1995, Aryhan ve ark. 1996).

## SONUÇ

Klozapin klasik antipsikotikleri tolere edemeyen olguların yanında tedaviye dirençli şizofrenide de önemli bir seçenek olarak görülmektedir. Ancak ilacın etkinliği bir çok değişkenle ilişkili bulunmaktadır. Bu çalışmada klozapine yanıtı paranoid alttipin olumlu ve uzun hastalık süresinin olumsuz şekilde etkilediği bulunmuştur. Konu ile ilgili literatürde farklı sonuçlara da rastlanmıştır. Bu alandaki yeni çalışmalar yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Arhan G, Dilbaz N, Tan D: Tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda klozapinin etkinliği. *Düşünen Adam* 1996, 9(3):34-39
2. Friedman L, Knutson L, Shurell M ve ark.: Prefrontal sulcal prominence is inversely related to response to clozapine in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991, 29:865-877
3. Honer WG, MacEwan GW, Kopala L ve ark.: A clinical study of clozapine treatment and predictors of response in Canadian sample. *Can J Psychiatry* 1995, 40(4): 208-211
4. Honigfeld G, Patin J: Predictors of response to clozapine therapy. *Psychopharmacol* 1989, 99: 64-67
5. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S ve ark.: Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994, 151:1744-1752
6. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY ve ark.: A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 1989, 99(Suppl):68-72
7. Meltzer HY: Clozapine, Pattern of efficacy in treatment resistant schizophrenia. *Novel Antipsychotic Drugs* (ed.

- Meltzer HY, Raven Press LTD, New York 1992, pp:33-46.
8. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R: Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90(Suppl384):95-101
  9. Overall JE, Gorham DR: The brief psychiatric rating scale. *Psychol Reports* 1962, 10:799-812
  10. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV ve ark.: Clozapine and norclozapine plasma concentration and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991, 148: 231-235
  11. Rund BR: Cognitive dysfunctions and psychosocial treatment of schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90(Suppl384):9-16
  12. Soykan C : Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, 1989, Ankara.
  13. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM ve ark: Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995, 152: 698-703
  14. Uzun Ö: Tedaviye Dirençli şizofrenide Klozapinin Etkinlik ve Yan Etki Spektrumunun İncelenmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, 1996, Ankara.