

Kış / Winter 2015
Cilt / Volume 5
Sayı / Issue 4

Psikiyatride Güncel yılda dört kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanan yaygın süreli bilimsel yayındır.
Four issues published annually: March, June, September, December

TPD adına Sahibi ve Sorumlu Müdürü / Published by Psychiatric Association of Turkey

Simavi Vahip

Yayın Yönetmeni / Editor in Chief

Ömer Aydemir

Yardımcı Yayın Yönetmenleri / Associate Editors

E. Timuçin Oral
Mustafa Sercan

Danışma Kurulu / Advisory Board

Berna Binnur Akdede, *İzmir*
Asena Akdemir, *Konya*
Gökay Aksaray, *Eskişehir*
Nihat Alpay, *İstanbul*
Vesile Altınyazar, *Aydın*
Mustafa Arı, *Hatay*
Nuray Atasoy, *Zonguldak*
İnci Meltem Atay, *Isparta*
Murat Atmaca, *Elazığ*
Nazan Aydın, *İstanbul*
Ahmet Ayer, *Manisa*
Bahadır Bakım, *Çanakkale*
Salih Battal, *Ankara*
Lütfullah Beşiroğlu, *İzmir*
Hakan Coşkunol, *İzmir*
Macit Çalışkan, *İstanbul*
Ali Çayköylü, *Ankara*
Abdülkadir Çevik, *Ankara*
Serhat Çitak, *İstanbul*
Sultan Doğan, *Tekirdağ*

Alaattin Duran, *İstanbul*
Hülya Ensari, *Bolu*
Nezih Eradamlar, *İstanbul*
Murat Erkiran, *İstanbul*
Şahap Nurettin Erkoç, *İstanbul*
Atilla Erol, *Adapazarı*
Ertuğrul Eşel, *Kayseri*
Ekrem Cüneyt Evren, *İstanbul*
Erol Göka, *Ankara*
Aziz Mehmet Gökbakan, *Tokat*
Ayşe Gökçen Gönen, *Samsun*
Ali İrfan Gül, *Yozgat*
Çiçek Hocaoğlu, *Rize*
Mehmet Cem İlinem, *İstanbul*
Cem İncesu, *İstanbul*
İbrahim Fatih Karababa, *Şanlı Urfa*
Figen Karadağ, *İstanbul*
Filiz Karadağ, *Denizli*
Taha Karaman, *Antalya*
Nesrin Karamustafaloğlu, *İstanbul*

Tunay Karlıdere, *Balıkesir*
Nazmiye Kaya, *Konya*
Selçuk Kırılı, *Bursa*
İsmet Kırpınar, *İstanbul*
Yüksel Kıvrak, *Kars*
Orhan Murat Koçak, *Kırıkkale*
Nesim Kuğu, *Sivas*
Erhan Kurt, *İstanbul*
Aslı Kuruoğlu, *Ankara*
Ayşe Fulya Maner, *İstanbul*
Mustafa Namılı, *Elazığ*
Elif Oral, *Erzurum*
F. Özlem Orhan, *Kahraman Maraş*
Sibel Örsel, *Ankara*
Ömer Özbulut, *Afyon*
Osman Özdemir, *Van*
Şakir Özen, *İstanbul*
Evrım Özkorumak, *Trabzon*
Erol Özmen, *Manisa*
Nahit Özmenler, *Ankara*

Ahmet Öztürk, *Kütahya*
İbrahim Ömer Saatçioğlu, *İstanbul*
Kemal Sayar, *İstanbul*
Aytekin Sir, *Diyarbakır*
Mustafa Solmaz, *İstanbul*
Ahmet Rifat Şahin, *Samsun*
Lut Tamam, *Adana*
Ramazan Tangur, *Adana*
Nilgün Taşkıntuna, *Ankara*
Nesrin Tomruk, *İstanbul*
Ümit Tural, *Kocaeli*
Ahmet Türkcan, *İstanbul*
Alp Üçok, *İstanbul*
Ahmet Ünal, *Gaziantep*
Süheyla Ünal, *Malatya*
Erdal Vardar, *Edirne*
Elif Anıl Yağcıoğlu, *Ankara*
Kemal Yazıcı, *Mersin*
Ece Yazla, *Çorum*

"Danışma Kurulu Türkiye'de psikiyatri eğitimi veren kurumların yöneticilerinden oluşan TPD Eğitim Üst Kurulu üyelerinden oluşur ve yılda bir kez yenilenir."

Yazışma adresi / Corresponding address

Türkiye Psikiyatri Derneği
Tunus Cad. 59/5
Kavaklıdere, Ankara
Tel. 0312 468 74 97
www.psikiyatri.org.tr

e-posta:

soaydemir@yahoo.com

Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri / Publishing Services

BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cd. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara
Tel : 0 312 431 3062
Faks : 0 312 431 3602
e-posta : info@bayt.com.tr

Baskı / Printing

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.
Matbaacılar Sanayi Sitesi 560 Sk. No: 27
Yenimahalle, Ankara
Tel : 0 312 395 2128
Faks : 0 312 395 2349

ISSN 2146-331X

Baskı Tarihi: Kasım 2015

yazarlara bilgi

Yazıların İçerdiği Alt Bölümler ve Özellikleri

- **Başlık**
- **Yazar(lar)**
- **Yazar(lar)ın kısa özgeçmişi** (Her yazar için 50 kelime)
- **İletişim:** Yazar(lar)ın tercih ettiği iletişim adresi/e-posta adresi
- **Anahtar sözcükler:** Index Medicus'a göre belirlenmiş en az 3 en çok 6 anahtar sözcük
- **Türkçe Özet** (200-250 kelime)
- **İngilizce Özet** (250-300 kelime)
- **Yazı:** Her yazı en az 8, en çok 12 sayfadan oluşur. Yazıların belirtilen sayfa sayıları **kaynaklar, tablolar ve şekiller hariç** tutularak ve **tek aralıkla** yazılmış biçime göre verilmiştir. Yazıların 12 font büyüklüğünde ve **Times New Roman** fontunda kaleme alınması gerekmektedir.
- **Olgu sunumu:** Her yazının sonunda konu ile ilgili bir olgu sunumuna yer verilmesi beklenmektedir. İşlenen konuyu iyi bir şekilde örnekleyen bir olgu, tek aralık ve A4 boyutunda bir sayfaya sığacak şekilde yazılmalıdır. Gerçek hasta örneklerinde hasta kimliğinin anlaşılmasını sağlayacak önlemler özenle alınmalıdır.
- **Tablolar, şekiller ve resimler:** Yazılarda okumayı, anlaşılmayı ve sonuçta eğitimi kolaylaştıracak tablo ve şekillerin her biri en sonunda ayrı sayfalarda verilmeli ve metin içinde girecekleri yerler belirtilmelidir.
- **Alıntı pencerelerine metinden cümle önerileri:** Her yazının içinde 5-8 alıntı penceresi oluşturulacak ve bu pencerelerde yazının içinden bazı cümleler/çok kısa paragraflar okuyucunun konuya ilgisini çekmek üzere bu pencerelerde ayrıca verilecektir. Bu nedenle yazarların bu doğrultuda yapacakları öneriler konuk yayın yönetmenleri ile yayın yönetmenlerine yardımcı olacaktır. Bu alıntı pencerelerine alınacak cümle ya da cümlelere ilişkin önerilerin yazarlar tarafından ayrı bir sayfada sunulması beklenmektedir.
- **Kaynaklar:** Kaynak gösterimi ve Kaynak Künyesi Yazım Kuralları örnekleri için aşağıdaki "Kaynak Yazım Kuralları" bölümüne bakınız.

Kaynak Yazım Kuralları

Metin içinde kaynak gösterimi

- Kaynak gösteriminde Vancouver Stili kullanılacaktır.
- Kaynaklar metin içerisinde çıkış sırasına göre numaralandırılacaktır.
- Metin içinde numaralar üstsimge niteliğinde yazılacaktır. Örnek: ¹.

Kaynaklar listesinde kaynak künyesi yazım kuralları

- Kullanılan kaynakların listesi yazının bitiminde "Kaynaklar" başlığı altında verilir.

- Kaynak künyesi yazımında Vancouver Stili kullanılır.
- Kaynaklar metin içinde çıkış sırası dikkate alınarak numaralanır. Kaynaklar Listesinde numaralar yuvarlak parantez içinde verilir. Örnek: (1)
- Kaynak Listesinde tüm yazarların adları yer almaz.
- En sık kullanılan kaynak türleri olan "dergide yayımlanmış makale, kitap, editörlü kitap bölümü, yayımlanmamış tez, toplantıda sunulan bildiri ya da poster, dergide makale (elektronik), kitap (elektronik)" gibi kaynakların verilmeye biçimine ilişkin kurallar ve örnekler aşağıda verilmiştir. Bu örnekler dışında yer alan kaynak türlerine ilişkin yazım kuralları için Vancouver Yazım Stilinin daha ayrıntılı yer aldığı kaynaklara başvurulabilir.

Dergide makale (basılmış)

- Yazar(lar).
- Dergide basılmış makalenin adı.
- Derginin adı (italik)
- Yayın yılı;
- Cilt numarası (Sayı);
- Makalenin sayfa numaraları.

Örnek: Oral ET, Vahip S. Bipolar depression: an overview. *IDrugs* 2004; 7(9): 846-50.

Kitap

- Yazar(lar).
- Kitap adı (italik yazılmamıştır).
- Seri başlığı ve numarası (eğer bir serinin parçası ise)
- Kaçınıcı baskı olduğu (eğer ilk baskı değilse).
- Yayımlandığı/basıldığı yer (eğer birden fazla yer varsa ilk belirtilen yer adını kullanın)
- Yayıncı;
- Yayın yılı.

Örnek: Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. İkinci Baskı. New York: Oxford University Press; 2007.

Editörlü kitapta bölüm

- Bölüm yazar(lar)ı.
- Bölüm başlığı.
- Editör (isimden sonra daima (ed.) yazınız)
- Kitap adı (italik).
- Seri adı/başlığı ve sayısı (eğer bir serinin parçası ise)
- Kaçınıcı baskı olduğu.
- Yayın yeri;
- Yayıncı;
- Yayın yılı.
- Sayfa numaraları.

Örnek: Jefferson JW, Greist JH. Lithium. Sadock BJ, Sadock VA (eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7. Baskı. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 2377-90.

Yayımlanmamış tez

- Yazar.
- Tez adı (italik yazılmamıştır)
- (Uzmanlık Tezi) ibaresi.
- Kişinin uzmanlık eğitimi aldığı kurum adı.
- Tez kabul yılı.

Örnek: Sercan M. *Depresif Bozukluklarda Bedensel Belirtilerin Önemi*. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı; 1987.

Toplantıda sunulan bildiri ya da poster

- Yazar(lar).
- Bildiri adı.
- Kongre adı (italik yazılmamıştır)
- Kongre tarihi,
- Kongrenin yapıldığı yer.

Örnek: Sercan M, Ger C, Oncu F, Bilici R, Ural C. Immigration and Violence by Mentally Disordered Offenders. *World Psychiatric Association International Congress*, July 12 -16 2006, İstanbul.

Çevrimiçi kaynak gösterimi

Dergide Makale (Elektronik): Çevrimiçi makale, basılı olan ile aynı ise basılı olan kaynak gösterilmelidir. Farklılık varsa çevrimiçi olan kullanılır. Eğer dergi makalesinin bir DOI (digital object identifier) numarası varsa URL adresi yerine onu kullanınız. DOI makalenin çevrimiçi her zaman bulunmasını sağlayan ve yayıncı tarafından sağlanan geçici bir ayırt edici kimlik bilgisidir.

- Yazar(lar).
- Dergide basılmış makalenin adı.
- Derginin adı (italik)
- [Çevrimiçi]
- Yayın yılı;
- Cilt numarası;
- (Sayı)
- Makalenin sayfa numaraları.
- Ulaşılabileceği adres: URL ya da DOI
- [Erişim tarihi]

Örnekler:

(1) Arrami M, Garner H. A tale of two citation. *Nature* (Online)2008;451(7177):397-399. Ulaşılabileceği adres: <http://www.nature.com/nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html> [Erişim tarihi 20 Ocak 2008].

(2) Wang F, Maidment G, Missenden J, Tozer R. The novel use of phase change materials in refrigeration plant. Part1: Experimental investigations. *Applied Thermal Engineering*. [Çevrimiçi] 2007;27(17-18): 2893-2901. Ulaşılabileceği adres: doi:10.1016/j.applthermaleng.2005.06.011. [Erişim tarihi 14 Temmuz 2008].

Kitap (elektronik)

- Yazar(lar)/Editör (editör ise isimden sonra (ed.) yazınız)
- Başlık (italik olmalıdır)
- Seri adı/başlığı ve sayısı (eğer bir serinin parçası ise)
- Kaçınıcı baskı olduğu (eğer birinci baskı değilse) [e-kitap]
- Yayımlandığı/basıldığı yer (eğer birden fazla yer varsa ilk belirtilen yer adını kullanın)
- Yayıncı
- Yayın yılı
- Ulaşılabileceği adres: URL
- [erişim tarihi]

Örnek: Simons NE, Menzies B, Matthews M. A Short Course in Soil and Rock Slope Engineering. A Short Course in Soil and Rock Slope Engineering. [Çevrimiçi] London: Thomas Telford Publishing; 2001. Edinilebileceği adres: [Erişim 18 temmuz 2008].

önsöz

Kış 2015

Değerli Meslektaşlarım,

Şizofreni, bireylerin sosyal ve mesleki işlevselliğini bozan ve sonuçta yeti yitimine yol açan bir hastalıktır. Örneğin hastaların büyük bölümü yaşamları boyunca meslek edinmemekte ya da hastalık öncesi mesleği olanlar mesleklerini sürdürememektedir. Bu ise birey, aile ve toplum için önemli bir yük oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeti yitimine en çok yol açan ilk on hastalık arasında sıralanmaktadır. Bu yönüyle şizofreni tanılı hastaların tedavileri ve özellikle tedaviye dirençli olguların uygun şekilde değerlendirilip tedavi planlarının yapılması psikiyatristler için ciddiye yaklaşılması gereken bir alandır.

Şizofrenide tedavi yanıtı ise çok tartışılan bir konudur. Tedavi yanıtını belirlemek üzere farklı yaklaşımlar önerilmektedir. Tüm bu öneriler yine de ağırlıklı olarak şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerine odaklanmakta oysa şizofrenide bilişsel işlevler ve psikososyal işlevsellik gibi tedavi sonucunun önemli belirleyicilerini göz ardı etmektedir. Bu koşullarda tedaviye direnç kavramının tanımı, karakteristik özellikleri ve bu hasta grubunda tedaviye yanıtın tanımlanması da zorlaşmaktadır.

Psikiyatride güncelin bu yazısında şizofrenide tedaviye direncin tanımı, tedaviye direnç kavramı, ve tedaviye direnç gösteren hastaların karakteristik özellikleri, şizofrenide tedaviye direncin toplumsal yükü, tedaviye dirençle ilişkili biyolojik özellikler ve hastalarda uygulanan psikofarmakolojik tedavilerin ele alınması hedeflenmiştir.

Umarız yazarların ilgili yazındaki tedavi önerileri ile klinik deneyimlerini harmanladıkları yazıları günlük pratiğimizde tedaviye dirençli hastalarla yaşadığımız zorluklarda yardımcı olabilir.

Berna Binnur Akdede
Konuk Yayın Yönetmeni

İçindekiler

Kış 2015

Bu Sayının Konusu:

Tedaviye Dirençli Şizofreni

- | | |
|---|-----|
| ■ Önsöz | III |
| ■ Tedaviye dirençli şizofreni kavramı
<i>Ömer Böke</i> | 265 |
| ■ Tedaviye dirençli şizofreninin toplumsal yönü
<i>Ayşen Esen Danacı, Kuzeymen Balıkçı</i> | 274 |
| ■ Tedaviye dirençli şizofrenide nörobiyoloji
<i>Semra Ulusoy Kaymak</i> | 288 |
| ■ Tedaviye dirençli şizofrenide ilaç tedavisi
<i>Almula Erol</i> | 295 |
| ■ Dünden bugüne şizofrenide çoklu antipsikotik kullanımı ve tedavi sonuçları
<i>Berna Binnur Akdede</i> | 305 |
| ■ Tedaviye dirençli şizofrenide antipsikotikleri güçlendirme tedavileri ve yeni tedavi yaklaşımları
<i>Şeref Can Gürel, A. Elif Anıl Yağcıoğlu</i> | 314 |

Tedaviye dirençli şizofreni kavramı

Ömer Böke

Özgeçmiş: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1988 yılında mezun oldu. Psikiyatri ihtisasını Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladı. Yedi yıl Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde çalıştı. 2003 yılından itibaren Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalında çalışmaktadır. 2008 yılında Doçent olan, 2015 yılında Profesör kadrosuna atanan Ömer Böke, Şizofreni ve Cinsel İşlev Bozuklukları alanlarında çalışmaktadır.

İletişim: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Samsun

E-posta: omerbk@omu.edu.tr

ÖZET

Şizofreninin farmakolojik tedavisindeki gelişmelere rağmen hastalarının 1/3 ü tedaviye olumlu yanıt vermemektedir. İki antipsikotik tedaviye dört altı hafta süreyle 400-600 mg/gün klorpromazin eşdeğer dozunda yanıt alınamama durumu Tedaviye Dirençli Şizofreni (TDŞ) olarak tanımlanmaktadır. TDŞ'nin önemli bir kısmında direnç hastalığın başından beri vardır. Bir kısmında ise başlangıçta direnç yoktur. Hastalık zamanla progresyon gösterir ve zaman içinde antipsikotiklere yanıt vermeme durumu ortaya çıkar. Dopamin aşırı duyarlılık psikoza da TDŞ'nin bir alt türü olabilir. TDŞ hastalarının yaklaşık yarısının dopamin aşırı duyarlılık psikoza olabileceği ileri sürülmüştür. TDŞ tedavisinde üstünlüğü gösterilmiş tek ilaç klozapindir. Ancak klozapin kullanan hastaların yaklaşık yarısı tedaviye yanıt vermemektedir. Klozapin tedavisine yanıt vermeme durumu ise klozapin direnci olarak tanımlanmaktadır. TDŞ'de hastayı değerlendirirken ilk adım her kaynaktan olabildiğince ayrıntılı öykü almaktır. Tanıyı gözden geçirerek şizofreni tanısının geçerli olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Özellikle anksiyete bozukluğu ve alkol madde kullanım bozuklukları olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıkların komorbiditesi değerlendirilmelidir. TDŞ'de yalancı direncin en önemli nedeni ilaç uyumsuzluğudur. Hem hastalar hem de doktorlar hastaların gerçekte aldıkları ilaçtan daha fazlasını aldıklarını tahmin etmektedirler. İlaç uyumunu artırmak için ilaç optimizasyonu, hasta ve ailesine verilecek psiko eğitim çok önemlidir. İlaç uyumsuzluğunun önündeki engeller hasta ve yakınları ile tartışılmalı, ilaç alımının gözlenmesi dahil olmak üzere hangi önlemlerin alınması gerektiğine birlikte karar verilmelidir.

Anahtar sözcükler: şizofreni, tedaviye direnç, tedavi uyumu

ABSTRACT

The concept of treatment resistant schizophrenia

Despite the advances in pharmacological treatment of schizophrenia, 1/3 of patients do not respond adequately to therapy. Inadequate response to two antipsychotic therapies at doses of 400-600 mg/day chlorpromazine equivalents over 4-6 weeks is known as treatment-resistant schizophrenia (TRS). Treatment resistance presents from the beginning of the disease in a significant part of the patients, while in the remaining part there is no initial resistance. The disease progresses gradually and non-response to antipsychotics emerges over time. Dopamine supersensitivity psychosis may also be a subtype of TRS. It has been suggested that approximately half of patients with TRS may have dopamine supersensitivity. The only drug with demonstrated superiority in the treatment of TRS is clozapine. However, approximately half of the patients using clozapine do not respond to treatment. Failure to respond to clozapine therapy is known as clozapine resistance. The first step in evaluating a patient with TRS is to take a detailed history from all possible sources. The accuracy of the diagnosis of schizophrenia must be reviewed. Comorbidity of other psychiatric diseases, particularly anxiety disorder and alcohol/substance use disorder must be assessed. The most important cause of false resistance in TRS is drug non-compliance. Both patients and physicians estimate that patients take more drugs than they actually do. Drug optimization and psycho-education for patient and family are very important in order to increase drug compliance. The obstacle to drug compliance must be discussed with the patient and relatives, and the decision on what measures need to be taken, including observation of drug intake, must be taken jointly.

Key words: schizophrenia, treatment resistance, treatment compliance

Sizofreni hastalığında birincil tedavi aracı antipsikotiklerdir. Ne yazık ki antipsikotikler hastaların tümünde faydalı olmamaktadır. Klorpromazin keşfinden sonra antipsikotik ilaçlarda önemli gelişmeler olmasına rağmen hastaların yaklaşık 1/3'ü tedaviye yeterli yanıt vermemektedir¹. Bu yanıt-sızlık, tedaviye direnç durumunun oluşturduğu yük, hastalığın oluşturduğu yükün 1/3'ünden çok fazladır ve klinisyenler, hastalar, hasta yakınları ve tüm toplum için önemli bir problem oluşturmaktadır.

Şizofrenide tedaviye direnç

Tedaviye yeterli yanıt vermeme durumu tedaviye direnç olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye Dirençli Şizofreni (TDS) kavramı çok öncelerden beri kullanılmasına rağmen en kapsamlı tanım Kane tarafından yapılmıştır. Kane kriterleri (Tablo 1) olarak bilinen kriterler, aslında bir ilaç etkinlik çalışmasında aktif hasta grubunun çalışmaya alınma kriterleridir². Şizofreni tedavisinde büyük bir ümit olarak kullanılmaya başlanan klozapin, ölümcül yan etkisi nedeniyle sponsor firma tarafından klinik araştırmalardan 1975 yılında çekildi. On yılı aşkın bir süre ilaç, tedaviye dirençli hastalarda yakın beyaz küre takibi ile kullanılmaya devam edildi. Bu dönemdeki olumlu yanıtların gözlenmesi ve yakın takiple agranülositozun görülmemesi üzerine aynı sponsor firma tekrar bir klinik çalışmada klozapini kullanmaya karar verdi. Bu çalışmanın hasta alım kriterleri Kane kriterleri olarak bilinmektedir. 1988 yılında Kane ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışma bugüne kadar üç binin üzerinde atıf almıştır.

“ Bugün yapılan ilaç araştırmaları sadece şizofreninin farklı görünümünün ilaca nasıl yanıt verdiğini ortaya koymaya çalışmaktadır. Bütün olası süreçleri ve kombinasyonları tedavi etmemiz şimdiki kaynaklarımızla mümkün görünmemektedir. ”

Tablo 1. Tedaviye dirençli şizofrenide kane kriterleri

Kane kriterleri	
Geçmişte uygulanan tedaviye direnç kriteri	Önceki beş yıl içinde, altı hafta süre ile 1000mg/gün klorpromazin veya eşdeğer dozda en az üç antipsikotik tedaviye yanıt alınmaması Son beş yılda işlevselliğin iyi olduğu bir dönem olmaması
Psikopatolojinin ağırlığı kriteri	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanının 45 ve üzerinde olması KPDÖ'nin 4 pozitif belirtisinden (düşünce çözümlenmesi, kuşkuculuk, halüsinatuar davranış, olağan dışı düşünceler) en az ikisinin 4 ve üzerinde olması Klinik Genel İzlenim (KGİ) puanının 4 ve üzerinde olması
Prospektif tedaviye yanıt-sızlık kriteri	60 mg/gün e kadar haloperidol tedavisine yanıt-sızlık. (Tedaviye yanıt KPDÖ puanının %20'den fazla düşmesi ve KGİ puanının 3 ve altına düşmesi veya KPDÖ puanının 35 ve altına düşmesi olarak tanımlanmıştır)

Kane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan başlamak üzere TDS kriterleri ile klozapin arasında çok yakın bir bağlantı vardır. Adeta TDS kriterleri ile klozapine başlama kriterleri aynı durumu tanımlamaktadır. 1988 yılındaki çalışmadan sonra klozapinin temkinli kullanımını (Beyaz Küre takibi) hızla artırmış ve birçok çalışmada klozapinin olumlu etkileri görülmüştür. Olumlu etki görülen çalışmalar arttıkça TDS kriterleri de yumuşamıştır. Hatta Üçok³ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TDS kriterlerinin karşılanmasından çok sonra klozapin kullananların klozapine daha az yanıt verdikleri, genç hastaların ve önceden fazla antipsikotik kullanmayanların klozapine daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiş ve TDS koşulları karşılanır karşılanmaz klozapin başlanması önerilmiştir. 1996 yılından itibaren iki antipsikotik tedaviye yeterli yanıt vermeme durumu TDS olarak tanımlanmıştır. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi kılavuzunda olduğu gibi birçok algoritmada 4-6 hafta 400-600 mg/gün klorpromazine eşdeğer dozlarda, iki antipsikotik kullanımı sonrasında yanıt alınmama durumu TDS olarak kabul edilmiştir. Zaman içinde TDS kriterlerindeki değişim Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Zaman içinde tedaviye dirençli şizofreni kriterleri

Zaman İçinde TDŞ kriterleri	
Brenner ⁴ ve ark. 1990	Tedaviye yanıt yedi aşamalı olarak tanımlanmış. 1. Klinik Remisyon 2. Kısmi Remisyon 3. Hafif Direnç 4. İlimli Direnç 5. Ciddi Direnç 6. Tedavide güçlük 7. Tedavide ciddi güçlük
Meltzer ⁵ 1990	Eski işlevselliğine dönmeme durumu tedaviye direnç olarak tanımlanmalıdır.
Barnes ve McEvedy ⁶ 1996	İki antipsikotige yanısızlık Beş yıldan fazla sosyal ve mesleki alanda iyilik olmaması Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanının 45 ve üzerinde olması KPDÖ'nin 4 pozitif belirtisinden(düşünce çözümleri, kuşkuculuk, halusinatuar davranış, olağan dışı düşünceler) en az ikisinin 4 ve üzerinde olması
National Institute for Clinical Excellence ⁷ , 2003	Biri atipik olmak üzere 6-8 hafta iki ardışık antipsikotik tedaviye yeterli yanıt alınamaması
American Psychiatric Association, Lehman ve ark. ⁸ 2004	Altı hafta iki antipsikotik tedaviye yanıt alınamaması
International Pharmacological Algorithm Project ⁹ 2006	
Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ¹⁰ 2010	Birinci ya da ikinci kuşak antipsikotiklerle yapılan 4-6 haftalık, 400-600 mg/gün dozlarda, iki antipsikotik kullanımı sonrasında, yanıt alınamıyorsa, tedaviye direncin söz konusu olduğu kabul edilerek klozapin tedavisine geçilmelidir.

Zaman içinde TDŞ kriterlerindeki önemli değişiklik, belli şiddette pozitif semptom varlığı koşulunun ortadan kalkmasıdır. Şizofrenide pozitif belirtiler gibi negatif belirtiler, bilişsel bozukluklar, duygulanım ve davranış bozuklukları da işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerinde etkilidir. Ancak bu belirti kümelerinin antipsikotiklere verdiği yanıt hiçbir zaman pozitif belirtiler kadar değildir. Dolayısıyla antipsikotiklere yanıtın tanım üzerindeki belirleyiciliği ve pozitif semptom varlığının bir kriter olarak kabul edilmemesi bir açmaz oluşturmaktadır. TDŞ kriterleri bir araştırma için kullanılacaksa, araştırmanın amacına göre belirti kümesi konusundaki tanım bu açmazı aşabilir. Klinik pratikte ise bu açmazı aşmak üzere Suzuki¹¹ ve arkadaşları belirti alt kümelerini ihmal ederek hastaya bütüncül bakışı ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeğini (İGDÖ) kullanmayı önermektedir. Her iki ölçek de klinik pratikte hızla kullanılabilirliği için psikiyatriste çok yardımcı

“**Hastaların bir kısmında direnç hastalığın başından beri vardır. Bir kısmında hastalık ilerler ve direnç sonradan ortaya çıkar. Bir kısım hastada ise yaş ilerledikçe belirtilerde kendiliğinden iyileşme veya tedaviye yanıt görülür.**”

olacaktır. TDŞ diyebilmek için hastada semptom şiddeti belli bir seviyenin üstünde olmalıdır. Klinik Global İzlenim Ölçeği Hastalık Şiddeti (KGIÖ-HŞ) 4 ve üzerinde olmalıdır (1=Normal hasta değil..., 4=Orta düzeyde hasta... 7=Çok ağır hasta). Her ne kadar DSM 5 ile birlikte İGDÖ kaldırılrsa da KGIÖ gibi hızla klinik pratikte kullanılabilir bir ölçektir. TDŞ için hasta İGDÖ de tanımlandığı şekliyle 50 ve altında işlevselliğe sahip olmalıdır [41-50 Ciddi belirtiler (örneğin intihar düşüncesi, ciddi obsesyonel ritüeller) veya sosyal mesleki veya okul işlevselliğinde ciddi bozulma (örneğin arkadaşı olmaması, çalışmama gibi)]. Klinisyenin PANSS ve BPRS kullanabilecek zaman veya olanak bulabilirse bu ölçekleri kullanarak hastayı takip etmesi önerilir. Böylece sadece global olarak hastalığın şiddeti değil ayrı ayrı belirtilerin şiddetindeki değişim de takip edilmiş olur. KGIÖ-HŞ'deki 4 puan, PANSS için 75, BPRS için 45 puana karşılık gelir¹². BPRS eşliğinin 45 puan olmasının da TDŞ çalışmalarında kullanıldığı bilinmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Klinik pratikte TDŞ tanısı

- İki antipsikotik tedavi öyküsü
- Bir antipsikotikte en az 6 hafta ve en az 600 mg Klorpromazin eşdeğer dozunda
- KGIÖ-HŞ ≥ 4, İGD ≤ 50, PANSS ≥ 75, KPDÖ ≥ 45

KGIÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği Hastalık Şiddeti
İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

Güncel TDŞ kriterlerindeki sorunlardan biri de ilaca yanıtın nasıl değerlendirileceğidir. Birçok çalışmada PANSS ve BPRS de %20'lik bir düşme yanıt olarak değerlendirilmektedir. Klinik Global İzlenim Ölçeği Düzeltme alt bölümünde hastanın 1 ya da 2 olarak

“ Hastalığın başından beri tedaviye direnç görülen hastalarda bugün kullandığımız antipsikotik ilaçların etki mekanizması ile o hastalardaki hastalığın fizyopatolojisi arasında hiçbir bağlantı bulunmayabilir. ”

değerlendirilmesi de yanıt olarak kabul edilebilir (1=çok düzeldi, 2=oldukça düzeldi...4=değişiklik yok...7=çok kötüleşti)¹¹. Ölçek kullanılmayacaksa yakınlarının da görüşlerini alarak klinik görünümde fark edilebilir bir düzelme tedaviye yanıt olarak değerlendirilebilir. Düzelme (remission) ise en az altı ay süreyle psikotik semptomların (PANSS P1 Sanrılar, PANSS P3 Varsanılar, PANSS G9 Düşünce İçeriği), dezorganizasyon semptomlarının (PANSS P2 Düşünce dağınıklığı, PANSS G5 Manyerizm ve Vücut Duruşu) ve negatif semptomların (PANSS N1 Duygulanımda Küntleşme, PANSS N4 Pasif/Kayıtsız Şekilde Kendini Toplumdan Çekme, PANSS N6 Konuşmanın Kendiliğinde ve Akıcı Olmasının Kaybı) klinik olarak görülmemesi ya da hastanın davranışları üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmamasıdır¹³. İyileşme (recovery) ise tam bir sosyal ve mesleki işlevsellikle birlikte hastalıkla ilgili psikopatolojik bulguların hiç olmamasıdır¹³.

Tedaviye dirençli şizofrenide alt tipler olabilir mi?

Şizofreni heterojen bir hastalıktır. Tek bir nedenin hastalığı ortaya çıkarması söz konusu değildir. Birçok etyolojik süreç farklı kombinasyonlarda bir araya gelecek farklı klinik görünümünün ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bugün yapılan ilaç araştırmaları sadece bu farklı görünümünün ilaca nasıl yanıt verdiğini ortaya koymaya çalışmaktadır. Bütün olası süreçleri ve kombinasyonları tedavi etmemiz şimdiki kaynaklarımızla mümkün görünmemektedir¹⁴. Ancak var olan bilgilerle alt grupları belirleyebilirsek farklı girişim biçimleri TDŞ ile mücadele etmede bize yardımcı olabilir. TDŞ hastalarının antipsikotik tedaviye yanıt vermemelerine göre ayrımı kesitsel bir değerlendirmedir. Bu değerlendirmeden sonra boyutsal değerlendirme farklı alt tipleri önümüze getirebilir.

Tedaviye direncin gidişi

Tedaviye Dirençli Şizofrenide hastalık boyunca üç farklı gidişten bahsedilebilir. Hastaların bir kısmında direnç hastalığın başından beri vardır. Bir kısmında hastalık ilerler ve direnç sonradan ortaya çıkar. Bir kısım hasta da ise yaş ilerledikçe kendiliğinden belirtilerde düzelme görülür veya tedaviye yanıt alınır.

İlk ataktan itibaren takip edilen hastaların %8-20' sinde tedaviye direnç hastalığın başından beri vardır^{15, 16, 17}. Şizofreni hastalığının heterojenitesi içinde bir grup hasta farklı nöropatolojik süreçler içindedir. Demjaha ve arkadaşlarının yaptığı PET çalışmasında dopamin sentez kapasitesinin tedaviye yanıt verenlerde yüksek iken TDŞ hastalarında sağlıklı kontroller gibi normal düzeyde olduğu gösterilmiştir¹⁸. Hastalığın başından beri tedaviye direnç görülen hastalarda bugün kullandığımız antipsikotik ilaçların etki mekanizması ile o hastalardaki hastalığın fizyopatolojisi arasında hiçbir bağlantı bulunmayabilir.

Bazı hastalarda tedaviye direnç sonradan ortaya çıkar. Şizofreni hastalarında zamanla ortaya çıkan beyin doku kaybı sağlıklı kontrollere göre fazladır ve bu doku kaybı psikotik ve bilişsel belirtilerin şiddeti ile ilişkilidir¹⁹. Hastalık başladıktan sonra da beyin doku kaybı sağlıklı kontrollere göre hızlıdır. Bu doku kaybının hızlı olmasının bir sebebi de hastalığın başlamasından sonra ortaya çıkan relapsların toksik etkisi olabilir. Nitekim Andreasen ve arkadaşları relaps süresi ile beyin doku kaybı arasındaki bağlantıyı göstermiştir. Relaps sayısı değil ama relaps süresi uzadıkça beyin doku kaybı artmaktadır²⁰. Aynı çalışmada hastaya verilen ilaç dozunun fazlalığının da beyin dokusu kaybını artırdığı gösterilmiştir. Başka çalışmalarda da kullanılan ilaç miktarının artışı ile beyin doku kaybı arasındaki bağlantı gösterilmiştir^{21,22}. Yani hem relaps süresinin uzunluğu hem de uzun relaps süresinde kullanılan fazla antipsikotik beyin doku kaybını artırmakta ve beyin doku kaybının artması da psikotik ve bilişsel belirtilerin artışına neden olmaktadır. Bir anlamda kısır bir döngü oluşmaktadır. Relaps süresi uzadıkça beyin doku kaybı fazla olur. Relapsı durdurabilmek için daha fazla ilaç verilmesi de beyin doku kaybını artırır ve belirtiler daha çok şiddetlenir. Klinisyen bu kısır döngüye katkıda bulunmamak için öncelikle relapsı önlemeye çalışmalı, ortaya çıkan relapsı sonlandırmaya çalışırken az sayıda ve en düşük etkin dozda antipsikotik kullanmalıdır.

"Bu yazının tümüne ve dergideki diğer yazıların tümüne ulaşmak için dergiyi online satış bölümünden satın alabilirsiniz..."