

Araştırma / Original article**Şizofreni tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımının belirtiler, yan etkiler ve yaşam niteliği ile ilişkisi**Deniz CEYLAN,¹ Sinem YEŞİLYURT,² Berna Binnur AKDEDE,³ Zeliha SAYIN,⁴ Köksal ALPTEKİN³**ÖZET**

Giriş: Şizofreni tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımı yaygındır ve yıllar içinde yaygınlığında artış gözlenmektedir; ancak çoklu antipsikotik kullanımının şizofreni tedavisindeki yararı tartışmalıdır. Bu araştırmada, şizofreni tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımının yaşam niteliği ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** DSM-IV şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan 92 hasta kullandıkları ilaç sayısına göre çoklu antipsikotik kullanımı (ÇAK) ve tekli antipsikotik kullanımı (TAK) gruplarına ayrıldı. Yaşam niteliği Şizofreni Hastaları için Yaşam Niteliği Ölçeği (YNÖ), belirtilerin şiddeti Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ) ve Klinik Genel İzlenimler Ölçeği, antipsikotiklerin yan etkileri UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirildi. **Bulgular:** ÇAK grubunda YNÖ toplam puanı TAK grubundakinden anlamlı olarak düşük saptandı. Toplam antipsikotik dozları ve UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeğindeki uykululuk, distoni, sertleşme ve boşalma bozukluğu oranları ÇAK grubunda TAK grubundan yüksek olarak saptandı. PNSÖ negatif toplam puanının, YNÖ toplam puanı üzerinde doğrudan anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü. **Sonuç:** ÇAK grubunda TAK grubuna göre daha düşük yaşam niteliği, daha şiddetli negatif belirtiler, daha sık antipsikotik yan etkisinin olduğu saptandı. Şizofreni hastalarında negatif belirtilerin varlığı, buna bağlı olarak belirtilerde istenilen iyileşmenin sağlanamaması klinisyenlerin çoklu antipsikotik kullanmaya yönelmelerine yol açıyor olabilir. Çoklu antipsikotik kullanımı hastaların yaşam niteliklerinde ve hastalık belirtilerinde istenen düzelmeyi sağlamadığı gibi, yüksek doz antipsikotik kullanımına ve yan etkilerde artışa neden olmaktadır. (Anadolu Psikiyatri Derg 2016; 17(6):433-441)

Anahtar sözcükler: Çoklu antipsikotik kullanımı, yaşam niteliği, şizofreni, antipsikotik yan etkisi

The associatons of the antipsychotic polypharmacy in schizophrenia treatment with the symptoms, side effects and the quality of life

ABSTRACT

Objective: Antipsychotic polypharmacy is widespread in schizophrenia treatment, and it has been observed to become more widespread over the years. However, the benefits of antipsychotic polypharmacy in schizophrenia treatment are controversial. The present study aims to investigate the relationship between antipsychotic polypharmacy and the quality of life. **Methods:** Ninety two patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia were divided into monotherapy (MT) and polypharmacy (PP) groups with respect to their medications. The quality of life was assessed using the Quality of Life Scale (QLS), the severities of symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Clinical Global Impression Scale, and the side effects of anti-

¹ Uzm. Dr., Gümüşhane Devlet Hastanesi, Gümüşhane

² Uzm. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İzmir

³ Prof. Dr., ⁴ Arş. Gör. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi, Psikiyatri ABD, İzmir

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Deniz CEYLAN, Gümüşhane Devlet Hastanesi, Gümüşhane

E-mail: denizceylandr@gmail.com

Geliş tarihi: 23.12.2015, **Kabul tarihi:** 14.01.2016, **doi:** 10.5455/apd.211571

psychotics were assessed using the UKU Side Effect Rating Scale. **Results:** Total QLS scores in the PP group were significantly lower than those in the MP group. The total antipsychotic doses and the frequencies of the side effects including sedation, dystonia, erectile and ejaculation dysfunction were detected to be higher in the PP group in comparison to the MP group. Total QLS scores were found to be significantly subject to the direct influence of total PANSS negative scores. **Conclusion:** Poorer quality of life, more severe negative symptoms and more frequent antipsychotic side effects were observed in patients who were receiving antipsychotic polypharmacy, in comparison to patients who were receiving antipsychotic monotherapy. The presence of negative symptoms, and consequently lack of improvement in symptoms may lead clinicians to prefer antipsychotic polypharmacy. However, antipsychotic polypharmacy does not bring sufficient improvement in symptoms and quality of life, whereas it leads to higher antipsychotic doses and increased side effects. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2016; 17(6):433-441)

Keywords: antipsychotic polypharmacy, quality of life, schizophrenia, side effects of antipsychotics

GİRİŞ

Çoklu antipsikotik kullanımı (ÇAK), bir hastada iki veya daha çok sayıda antipsikotiğin bir arada kullanılmasını gösterir.¹ Geçerliliği ve güvenilirliği ile ilgili kanıtlarının yetersizliğine rağmen, rutin klinik uygulamalarda ÇAK yaygındır ve yıllar içinde artış göstermektedir.^{2,3}

Kanıtla dayalı tedavi kılavuzları genellikle, ÇAK'ın rutin kullanımına dönük kanıtlarının yetersiz olduğunu belirtmekte ve ÇAK'ı klopazinden (tedaviye dirençli psikotik bozukluklarının standart tedavisi) sonra veya bir antipsikotikten diğerine ilaç değişimi yapılırken kısa süreli olarak önermektedir.⁴⁻⁶

Tedavi ortamına ve çalışma örneklemine bağlı olarak ÇAK yaygınlığının %3-95 arasında değiştiği bildirilmiştir.⁷ Şizofreni tedavisinde ÇAK, erken başlangıç, uzun hastalık ve hastane yatışı süreleri, artmış belirti şiddeti, iç görü eksikliği gibi şizofrenide kötü sonlanmayı ve tedaviye düşük yanıtı gösteren klinik özelliklerle ilişkilidir.⁸

ÇAK olan hastalarda, bir antipsikotik kullanan hastalardan daha fazla yan etki, daha yüksek tedavi giderleri ve artmış ölüm oranları bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰ ÇAK'ın ölüm oranında artış, metabolik sendrom, bilişsel bozulma ile ilişkilerini gösteren kanıtlar vardır.¹¹

Yaşam niteliği, bireyin kendisini iyi hissetme durumunu, günlük yaşamdaki işlevselliğini, kendine bakımını, sosyal rollerini yerine getirebilmesini içeren geniş bir kavramdır. Günümüzde, yaşam niteliğinde düzelme şizofreni tedavisinde temel hedeflerden biri olarak görülmektedir.¹² ÇAK'ın düşük psikososyal işlevsellik, bilişsel işlevlerde bozulma ile birlikte yaşam niteliğinde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{13,14}

Bu kesitsel olgu kontrol çalışmasında ÇAK'ın yaşam niteliğine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların yaşam niteliğini etkileyen en önemli etkenlerden ilaç yan etkileri ve belirti kümelerinin çoklu antipsikotik kullanımı

ile ilişkisi de değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

01 Mart-01 Ekim 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne ayaktan başvuran hastalardan, araştırmaya katılmak için aydınlatılmış onam veren, 18-65 yaşları arasında 98 hasta rastgele olarak kesitsel olgu kontrol çalışmasına alındı. Hastaların tanıları SCID-I (DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme) ile doğrulandı.¹⁵ Altı hasta şizoafektif bozukluk tanısı nedeniyle çıkarılarak istatistiksel analizlere 92 hastanın verileri alındı.

Hastalar tedavi biçimlerine göre iki gruba ayrıldı. Bir antipsikotik grubundan ilaç kullananlar tekli antipsikotik kullanımı (TAK) grubu olarak tanımlanırken, en az iki gruptan antipsikotik kullananlar ÇAK grubu olarak tanımlandı; ÇAK ve TAK grupları yaşam niteliği, hastalık şiddeti ve yan etkiler açısından karşılaştırıldı. Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak yapıldı.

Hastalık şiddeti, Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PNSÖ) ve Klinik Genel İzlenimler Ölçeği (KGİÖ) ile değerlendirildi. Yan etkileri değerlendirmede UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU) kullanıldı. Yaşam niteliği, Şizofreni Hastaları için Yaşam Niteliği Ölçeği (YNÖ) ile değerlendirildi. Tüm hastaların toplam klorpromazin eş değer antipsikotik dozları hesaplandı.¹⁶

Şizofreni Hastaları için Yaşam Niteliği Ölçeği (YNÖ): Hastaların kişisel deneyimlerinin zenginliğini, kişilerarası ilişkilerin niteliğini ve mesleki rollerdeki üretkenlik düzeylerini ölçen yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Soygür ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁷

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ): Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen 30

maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesini içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁸

Klinik Genel İzlenimler Ölçeği (KGİÖ): Hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini yedili Likert tipi sıralı değerlendirmede klinisyenin yargısına göre değerlendiren bir ölçektir.¹⁹ Bu araştırma kapsamında KGİÖ hastalık şiddeti değerlendirme formu kullanılmıştır.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU): Psikotrop ilaç yan etkilerine ilişkin sistemli ve geniş bilgi toplamak üzere geliştirilmiştir.²⁰ Ölçeğin ilk bölümü ruhsal, nörolojik, otonomik ve çeşitli yan etkileri araştırarak dört bölüme ayrılır. İkinci bölümü, yan etkilerin hastanın işlevselliği üzerine etkilerini, üçüncü bölüm sorunu çözmek için yapılanları değerlendirir. Değerlendirmeden sonra belirti ve kullanılan ilaç arasında nedensel ilişki bulunup bulunmadığına değerlendirici tarafından karar verilir. Ölçek bir soru listesi mantığı ile hazırlanmış olup, puan toplamalarının değerlendirilmesinden çok, yan etkilerin ayrıntılı bir şekilde saptanmasına yöneliktir.²¹

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler Microsoft Windows 15.0 için SPSS yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik özellik gösteren sosyodemografik verilerin ve ilaç kullanım biçimlerinin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarının değerlendirilebilmesi için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılıma uygun veriler (yaş, YNÖ toplam puanı, PNSÖ toplam puanı, PNSÖ negatif belirtiler puanı), ÇAK ve TAK grupları arasında, bağımsız gruplarda t testi kullanılarak karşılaştırılırken, diğer sürekli veriler normal dağılıma uygun olmadıkları için Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için verilerin dağılım özelliklerine göre Spearman veya Pearson korelasyon analizleri kullanıldı. Yaşam niteliği ve hastalık belirtileri arasında ilişkilerin değerlendirmesinde doğrusal regresyon analizi uygulandı. Sürekli veriler ortalama değer ve standart sapma ile gösterilirken, KGİÖ puanları kesikli veri olması nedeniyle ortanca ve minimum ve maksimum değerler ile gösterildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Araştırmaya katılan 92 hastanın (35 kadın, 57 erkek) 53'ü (%57.6) ÇAK, 39'u (%42.3) TAK

grubundaydı. TAK grubunda (s=39) 37 (%40.2) hasta ikinci kuşaktan bir antipsikotik almaktaydı (olanzapin, s=11; risperidon, s=7; klorzapin, s=7; ketiyapin, s=6; amisülpirid, s=2; aripiprazol, s=2; sertindol, s=2; ve sülpirid, s=1) ve iki hasta (%2.2) birinci kuşaktan bir antipsikotik kullanmaktaydı (flupentiksol, s=2). ÇAK grubunda (s=53) 24 hasta (%26.1) ikinci kuşak antipsikotik, 17 hasta (%18.5) birinci kuşak antipsikotik ve ikinci kuşak antipsikotik, 17 hasta (%18.5) üç antipsikotik ilacı bir arada, bir hasta (%1.1) dört antipsikotik ilacı bir arada kullanmaktaydı.

Gruplar arasında (TAK ve ÇAK) cinsiyet, yaş, medeni durum açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışan hastaların oranı TAK grubunda ÇAK grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0.01$). Hastaların 47'si (%51.1) en az iki farklı sınıftan ilaç almaktaydı [antidepresan (s=33, %35.9), duygudurum dengeleyici (s=9, %9.8), benzodiyazepin (s=9, %9.8), antikolinergik (s=13, %14.1)]. Hastaların 39'u (%42.4) depo antipsikotik tedavisi almaktaydı [birinci kuşak depo antipsikotik (s=20, %21.7), ikinci kuşak depo antipsikotik (s=18, %19.6)]. Antikolinergik ilaç kullanma oranı ve klorpromazine eş değer toplam antipsikotik ilaç dozu ÇAK grubunda, TAK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (sırasıyla, $p=0.03$; $p<0.001$). İki grup arasında KGİÖ, PNSÖ pozitif, PNSÖ genel psikopatoloji ve PNSÖ toplam puanları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken; ÇAK grubunda TAK grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek PNSÖ negatif puanları saptandı ($p=0.03$). Grupların sosyoekonomik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

ÇAK ve yaşam niteliği

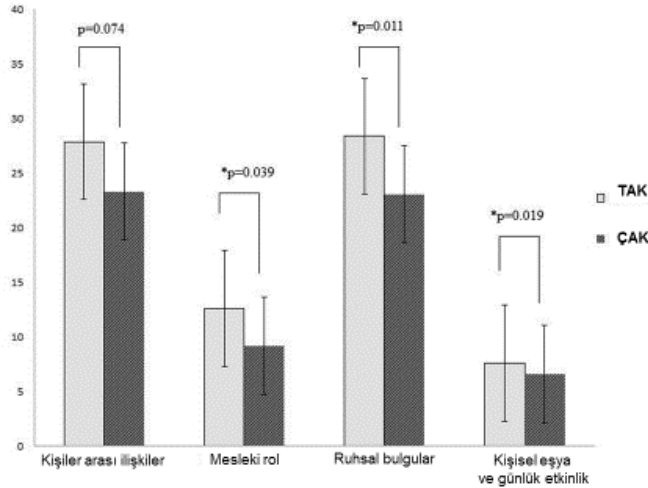
Yaşam Niteliği Ölçeği toplam puanı, ÇAK grubunda TAK grubundakinden anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.017$) (Şekil 1.a). 'Mesleki rol', 'ruhsal bulgular', 'kişisel eşya ve günlük etkinlik' alt testlerinin puanları TAK grubunda ÇAK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla, $p=0.039$; $p=0.011$; $p=0.019$). 'Kişilerarası ilişkiler' alt testi puanları TAK ve ÇAK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.074$). Kişisel eşya ve faaliyet puanı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.046$). Şekil 1a'da grupların YNÖ toplam-alt test puanlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Korelasyon analizlerinde YNÖ toplam puanları ile antipsikotiklerin toplam klorpromazin eş değer dozları, UKU ve PNSÖ negatif puanları arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptandı (sırasıyla, **Anadolu Psikiyatri Derg 2016; 17(6):433-441**

Tablo 1. Çoklu antipsikotik kullanan ve tekli antipsikotik kullanan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	TAK grubu (s=39)	ÇAK grubu (s=53)	p
Sosyodemografik özellikler			
Cinsiyet (kadın %)	30.8	43.4	0.22 ^a
Yaş (yıl±SS)	38.5±12.5	38.4±9.9	0.96 ^b
TPD (hafta±SS)	33.2±59.4	22.7±12.7	0.32 ^c
Başlangıç yaşı (yıl±SS)	22.9±8.9	23.6 ±6.9	0.35 ^c
Medeni durum (evli %)	28.9	32.7	0.71 ^a
Çalışma durumu (çalışan %)	38.5	15.1	0.01 ^a
İlaç kullanım biçimleri			
Klozapin (kullanan %)	17.9	32.1	0.13 ^a
Depo enjeksiyon (kullanan %)	15.4	61.5	<0.001 ^a
Duygudurum dengeleyici (kullanan %)	12.8	7.5	0.40 ^a
Antidepresan (kullanan %)	35.9	35.8	1.00 ^a
Antikolinerjik (evet %)	5.1	20.8	0.03 ^a
Benzodiazepin (kullanan %)	7.7	11.3	0.57 ^a
Toplam KLZed (mg/gün)	438.2±231.4	1037.7±384.9	<0.001 ^c
Klinik ölçümler			
UKU-5 (orta-şiddetli)	21.1	53.1	0.01 ^a
KGIÖ [ortanca(minimum-maksimum)]	3 (1,6)	5 (1,5)	0.37 ^c
PNSÖ			
Toplam	56.6±17.0	63.3±17.8	0.08 ^b
Pozitif	13.2±5.6	13.9±6.1	0.52 ^c
Negatif	15.3±5.4	18.4±6.7	0.03 ^b
Genel psikopatoloji	27.8±8.3	31.0±8.1	0.07 ^c

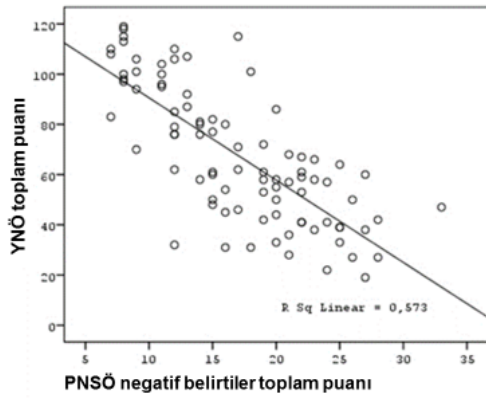
ÇAK: Çoklu Antipsikotik Kullanımı, TAK: Tekli Antipsikotik Kullanımı, TPD: Tedavisiz psikotik dönem, KLZed: Klorpromazin eş değer dozu, ^a: ki-kare testi, ^b: Bağımsız gruplar t testi ^c: Mann Whitney U testi

**Şekil 1a.** TAK ve ÇAK gruplarının YNÖ alt test puanlarının karşılaştırılması

$r=-0.256$, $p=0.014$, $r=-0.434$, $p<0.001$; $r=-0.757$, $p<0.001$). Şekil 1b'de YNÖ puanı ile PNSÖ negatif puanı arasındaki korelasyon ilişkisi gösterilmiştir.

UKU genel değerlendirme puanları ile antipsikotiklerin toplam klorpromazin eş değer dozları arasında, PNSÖ negatif puanları arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı (sırasıyla, $r=0.305$, $p=0.004$; $r=0.387$, $p<0.001$). Bağımlı

değişken olarak YNÖ toplam puanı ve bağımsız değişkenler olarak PNSÖ pozitif belirtileri, PNSÖ negatif belirtiler toplamı, PNSÖ genel psikopatoloji belirtiler toplamı, yan etki şiddeti ve antipsikotiklerin toplam klorpromazin eş değer dozları katılarak kurulmuş doğrusal regresyon modelinde, sadece PNSÖ negatif belirtiler toplam puanının YNÖ toplam puanı üzerinde anlamlı etkisinin olduğu görüldü ($B=-2.243$, $\beta=-0.518$, $p<0.001$, $GA: -3.115, -1.370$).



Şekil 1b. YNÖ ve PNSÖ puanları arasında doğrusal ilişki

ÇAK ve yan etkiler

UKU tarama listesindeki, 'uykululuk', 'distoni', 'sertleşme işlev bozukluğu' ve 'boşalma işlev bozukluğu' oranları ÇAK grubunda TAK grubundan daha yüksek olarak saptandı. ÇAK ve TAK gruplarının karşılaştırmasında, 'uykululuk/sedasyon' yan etkisinin şiddeti ÇAK varlığında istatistiksel olarak anlamlı bir eğimle artmaktaydı ($p=0.025$). UKU-ruhsal yan etkiler ve UKU-nörolojik yan etkiler toplam puanları açısından TAK ve ÇAK grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.087$; $p=0.144$).

UKU genel değerlendirme puanları açısından, ÇAK ve TAK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.106$). UKU'ya göre, katılımcıların 34'ünde (%38.6) en az 1 şiddetli yan etki saptandı. UKU'nun genel değerlendirme maddesine (bildirilen yan etkilerin günlük performansa etkilerinin genel bir değerlendirmesi) göre, hastaların 23'ünün (%26.1) yan etkilerden şiddetli düzeyde etkilendiği belirlendi. Yan etkilerden şiddetli biçimde etkilenen hastaların 17'si (%73.9) ÇAK grubundaydı. Orta ve şiddetli yan etkiler, ÇAK grubunda TAK grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha

sık olarak saptandı ($p=0.01$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada çoklu antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının yaşam niteliğinin, bir antipsikotik ile tedavi edilen hastalardan daha düşük olduğu saptandı. ÇAK grubunda TAK grubuna göre psikopatoloji daha ağır, yan etki oranları daha yüksek olarak saptandı.

Araştırmamızın hasta popülasyonunda ÇAK (%57.6) yaygınlığı, bildirilen dünya ortalamasından (%19.6) çok yüksektir.¹¹ Türkiye'de yapılan çalışmalarda ÇAK uygulama oranı yatan hastalarda %38.2-64.7 arasında değişirken, ayakta izlenen hastalarda %54.4 olarak saptanmıştır.²² Araştırma grubumuz, Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatrik Bozukluklar Polikliniği'nde ÇAK oranının yüksek olduğunu ve yıllar içinde artış gösterdiğini (1994-1999 yılları arasında %32, 2010 yılında %46) bildirmiştir.³

Çoklu antipsikotik tedavilerin oranı, araştırmanın yapıldığı popülasyona, tarihe, araştırma yöntemine ve süresine bağlı olarak %13-90 arasında değişmektedir.^{23,24} Antipsikotik kullanan tüm hastalar değerlendirildiğinde, şizofreni tanısı ÇAK ile ilişkilendirilmiş değişkenlerden biridir.⁸ Şizofreni tedavisinde, hastalığın süregelen gidiş özellikleri ve tedaviye direnç karşısında ilaç tedavisinden alınan sonuçların sınırlı oluşu nedeniyle ÇAK yaygın olarak uygulanmaktadır.¹¹ Erken hastalık başlangıcı, uzun hastalık süresi, şiddetli belirtiler, iç görü eksikliği, daha az iyileşme, tedavi direnci ve psikiyatrik eş tanılar, ÇAK ile ilişkilendirilen diğer hastalık değişkenleridir.⁸ Çoklu antipsikotik kullanımının nedenlerini araştıran bir çalışmada, hastaların %65'inin psikiyatrik belirtilerinin klinisyenleri tarafından TAK'a dirençli olarak tanımlandığı bildirilmiştir.²⁵ Araştırmamıza sadece şizofreni hastaların alınmış olması, araştırmamızın yüksek tedavi direnci veya karmaşık tabloları nedeniyle gönderilen hastalara hizmet veren üçüncü basamak bir sağlık kurumunda yürütülmüş olması, ÇAK oranındaki yüksekliğin nedenleri olarak değerlendirilebilir.

Kanıtı dayalı kılavuzlarda şizofreni belirtilerinin iki farklı sınıftan antipsikotik ve klozapin tedavisine yanıt vermemesi durumunda ÇAK önerilmiştir.⁴⁻⁶ Araştırma örneklemimizde, ÇAK grubundakilerin üçte birinin klozapin kullanması, hekimlerin klozapin seçeneğini kullanmaksızın ÇAK'ı yeğlediklerini düşündürmektedir. Elimizde bu hastaların geçmişlerinde klozapin tedavisinin denenip denenmediğine dönük kayıt yoktur.

Depo enjeksiyonların kullanımı, ÇAK grubunda daha sık olarak saptanmıştır. Depo enjeksiyon kullanan hastaların sadece %10.8'inin TAK grubunda olması, depo enjeksiyon kullanımının bir TAK alternatifi olmaktan çok, bir antipsikotik kombinasyonu stratejisi olarak değerlendirildiğini düşündürmektedir.

Günümüzde şizofreni tedavisinde yalnız hastalığın belirtilerini iyileştirmesi değil, hasta bireyin yaşam niteliğinin artırılması bir tedavi hedefi durumuna gelmiştir. Bu nedenle, şizofreni hastalarının tedavilerinin izlenmesinde, yaşam niteliği ölçümleriyle hastaların psikososyal işlevselliklerinin değerlendirilmesi yaklaşımı giderek önem kazanmaktadır.²⁶ Şizofrenide tedavi direnci ve şiddetli belirtiler yaşam niteliğini bozucu etkenlerdir.²⁵ Kliniği daha ağır, bir antipsikotik ile tedavide başarısız olunmuş hastalarda tedavi yanıtını artırmak, daha fazla iyileşme sağlamak amacıyla ÇAK gündeme gelmektedir.⁸

Araştırmamızın sonuçları, ÇAK grubundaki şizofreni hastalarının yaşam niteliğinin TAK grubundaki hastalardan daha düşük olduğunu göstermektedir. ÇAK ile yaşam niteliği ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışmada ise, ÇAK ile yaşam niteliğinde değişiklik gösterilmemiştir.²⁷⁻³⁰ Klopapin tedavisine kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında, tedavisine risperidon eklenenler ile tedavisine plasebo eklenenler arasında altı haftalık çift kör izlemede yaşam niteliği açısından bir farklılık saptanmamıştır.²⁷ Benzer şekilde, klopapin tedavisiyle yeterli yanıt alınamayan şizofreni hastalarıyla gerçekleştirilmiş çift kör plasebo kontrollü çalışmada, tedavisine sertindol eklenenler ile plasebo eklenenler arasında yaşam niteliği açısından 6. ve 12. haftalarda farklılık saptanmamıştır.²⁸ Her iki çalışmada, karşılaştırmaların klopapine dirençli hastalık grubu içinde ve randomize olarak yapılmış olması, belirtilerin şiddetinin ve yaşam niteliğinin gruplar arasında eşit dağılmasına yol açmış olabilir. Bizim araştırmamızda klopapin kullanımı, istatistiksel anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, ÇAK grubunda daha yüksek oranda saptanmış olması, ÇAK'ın belirtileri daha şiddetli ve tedaviye direnci daha yüksek hastalarda yeğlenmiş olduğu yönünde yorumlanabilir. Ek olarak, randomize kontrollü çalışmalarda ÇAK sürelerinin 6-12 hafta gibi görece kısa olması, ÇAK'ın yaşam niteliğine etkilerinin uzunlamasına değerlendirmesinde yetersiz kalınmasına neden olmuştur.²⁷⁻²⁹

ÇAK grubunda yaşam niteliğini daha düşük saptamamız, belirti şiddeti daha yüksek olan hastalarda ÇAK seçeneğinin kullanılmasına

bağlı olabilir. Ayaktan tedavi gören şizofreni hastalarının bir yıl izlendiği doğal kohort çalışmasında, ÇAK grubunda yaşam niteliğinde bozulmanın ve psikopatolojinin daha şiddetli olduğunu gösteren bulgularımızla uyumlu olarak, ÇAK grubunda yaşam niteliğinde düzelme daha az, hastalık şiddeti daha yüksek olarak saptanmıştır.³⁰

Öte yandan, yaşam niteliğinin sadece öz bildirim ölçeği kullanılarak değerlendiren güncel bir doğal çalışmada birinci basamakta tedavi gören şizofreni hastalarında ÇAK ile yaşam niteliğinde bir değişiklik gösterilmemiştir.¹⁴ Araştırmalarda yaşam niteliği değerlendirmesinin öznel özellik gösteren öz bildirim ölçeklerine veya nesnel özellik gösteren klinisyen ölçümlerine dayanması araştırmaların sonuçlarındaki farklılıkların nedenlerinden biri olarak değerlendirilebilir.³⁰

ÇAK olan hastalarda negatif belirtiler daha şiddetli olarak saptanmıştır. Doğrusal regresyon analizi sonuçları, yaşam niteliğindeki bozulmanın, klorpromazin eş değer dozlarına, antipsikotik ÇAK ve yan etki durumlarına göre düzeltmeler yapıldıktan sonra da negatif belirtilerin şiddeti ile ilişkisini göstermektedir. Bu bulgumuz yaşam niteliğinde bozulmanın negatif belirtilerin şiddeti nedeniyle ortaya çıktığını göstermekte, ÇAK'a negatif belirtileri düzeltmek amacıyla başvurulduğunu düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında ÇAK ile negatif belirtilerin şiddetiyle ilişkisini gösteren kanıtlar vardır.³¹⁻³³ Bununla birlikte negatif belirtiler yaşam niteliğini doğrudan etkilemektedir.^{31,33-35} Şiddetli negatif belirtileri olan hastalarda ÇAK'a başvurulmuş olabileceği gibi, ÇAK varlığında yüksek doz antipsikotik kullanımının ikincil negatif belirtilere yol açmış olma olasılığı da vardır.³⁴ Bulgularımız şizofreni tedavisinde negatif belirtileri hedef alan, daha özgül tedavilere gereksinim olduğu görüşünü desteklemektedir.

Araştırmamızda ÇAK grubunda, klorpromazine eş değer toplam antipsikotik dozu yüksek saptanmıştır. ÇAK yüksek doz antipsikotik kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.³⁶⁻³⁸ Yüksek doz antipsikotik uygulanmasını yordayan etkenlerden en güçlüsünün ÇAK olduğu bildirilmiştir.^{39,40} ÇAK'ın yüksek klorpromazin eş değer dozlarına bağlı olarak yan etkilerde artışa neden olduğu bildirilmiştir.^{41,42} Araştırma örneklemimizde, ÇAK grubunda TAK grubuna göre daha fazla orta ve şiddetli yan etki görülmüştür. Yüksek antipsikotik dozu, ilaç yan etkilerinde artış, tedavi uyumunda bozulma gibi ÇAK'ın olumsuz sonuçlarına bağlı olarak yaşam niteliğinde bozulma ortaya çıkarılır.^{24,32}

Bulgularımız, ÇAK grubunda distoni yan etkisinin daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Çoklu antipsikotik kullanımının yüksek doz antipsikotik kullanımı ile ilişkili olduğu için ekstrapiramidal yan etkilerde artış bildirilmiştir.⁴² Bu araştırmada antikolinerjik ilaç kullanımının ÇAK grubunda daha yaygın olduğunu gördük. Bu bulgumuz, ÇAK grubunda yüksek doz antipsikotik kullanımına rağmen, gruplar arasında distoni dışındaki ekstrapiramidal yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olmasını açıklayabilir. Antikolinerjik tedavi altında ÇAK ve TAK grupları arasında ekstrapiramidal yan etkiler açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir.⁴⁴ UKU'daki belirtilerden uykululuk, sertleşme ve boşalma bozuklukları arasında gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptadık. Lambert ve arkadaşları, şizofreni hastalarının cinsel yan etkileri ve ekstrapiramidal sistem yan etkilerini uykululuk ve vejetatif yan etkilerden daha rahatsız edici olarak değerlendirdiğini bildirmiştir.⁴⁵ İkinci kuşak antipsikotik ÇAK'ın cinsel işlev bozukluğu sıklığında artışla ilişkili olduğu, sertleşme ve boşalma bozukluğunun antipsikotik dozuyla ilişkili olarak şiddetlendiği bildirilmiştir.⁴⁶

Güncel olarak, şizofrenide antipsikotik ilaçların uyku bozukluğuna yol açtığı, uyku bozukluğunun cinsel bozukluklara ve yaşam niteliğinde bozulmaya yol açtığı öne sürülmüştür.⁴⁷⁻⁴⁹ Cinsel işlev bozukluğu olan hastalarda yaşam niteliğinde bozulma saptanmıştır.⁵⁰ Antipsikotik ilaçlara bağlı yan etkilerin yaşam niteliğinde bozulmayla ilişkilerini gösteren çok sayıda kanıt vardır.⁴⁹⁻⁵¹ Bu kanıtlar antipsikotik yan etkilerinin hem kendi yarattığı sorunlarla doğrudan, hem de tedavi uyumsuzluğuna neden olarak dolaylı biçimde yaşam niteliğinde bozulmaya yol açtığını göstermektedir.⁵¹ Bununla birlikte, bu araştırmaların çoğunun özbeöz ölççekleriyle yapılmış olmasının yanlılığa yol açtığı ve bu ölçümlerin güncel stresörler, iç görü yetersizliği gibi etkenlerden etkilenebileceği bildirilmiştir.⁵⁰ Bu araştırmada yaşam niteliğinin ve yan etkilerin değerlendirilmesinin klinisyen tarafından yapılarak yanlılığın ortadan kaldırılmasına çalışılmıştır. Buna rağmen cinsel yan etkiler ve sedasyon belirtilerinin psikiyatrik değerlendirilmesinde yanlılık tam olarak ortadan kaldırılamamış olabilir. Her ne kadar UKU, antipsikotik ilaçlara bağlı cinsel yan etkileri taramak açısından sık kullanılan bir

ölçüm aracı olsa da, bu yan etkileri daha kapsamlı değerlendirecek klinik araçlarla yapılacak yeni araştırmalara gereksinim vardır.⁵²

Bu araştırma şizofreni tedavisinde ÇAK'ın yaşam niteliğine ve klinik özelliklere etkisini bir arada değerlendirmesi açısından önem taşımaktadır. Yaşam niteliğinin, belirti kümelerinin ve yan etkilerin öz bildirim ölçeği ile değil, yarı yapılandırılmış görüşmelerle incelenmiş olması bu araştırmanın güçlü yanıdır. Araştırmanın tek bir merkezde ve sadece ayakta izlenen hastalarla yapılmış olması verilerin genelleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Ek olarak araştırmanın kesitsel deseni nedeniyle zayıf nedensellik ilişkisi kurulabilmektedir. Yüksek doz antipsikotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek bilişsel, metabolik ve kardiyak yan etkilerin bu araştırma kapsamında araştırılmamış olması araştırmanın diğer bir kısıtlılığıdır. Şizofreni tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımının kısa ve uzun dönem etkilerini değerlendirmek için kapsamlı doğal ve randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

Araştırmamızda ÇAK grubunda TAK grubuna göre daha düşük yaşam niteliği saptanmıştır. Araştırmamızın sonuçları, yaşam niteliğindeki bozulmanın, temel olarak negatif belirtilerin şiddetine bağlı olduğunu, ancak çok sayıda antipsikotik ilacın bir arada kullanılmasının, bu hastaların kliniklerinde yeterli bir düzelmeye yol açmadığını, yüksek doz ilaç kullanımını ve buna bağlı riskleri yanında getirmekte olduğunu göstermektedir. Bir merkezde, sadece ayakta izlenen hastalar ile kesitsel olarak gerçekleştirilmiş olması bu araştırmanın sınırlılıklarıdır.

Şizofreni tedavisinde ÇAK'ın yararlı olduğuna ilişkin veriler sınırlıdır, ancak yaratabileceği ek sorunlara ilişkin çok sayıda kanıt vardır. Buna rağmen ÇAK yaygın olarak uygulanmaktadır. Şizofrenide negatif belirtilerin tedavisi için daha özgül tedavilere ve kanıta dayalı tedaviler için daha çok sayıda doğal, boylamsal ve randomize kontrollü araştırmalara gereksinim vardır. Klinisyenlerin şizofreni tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımında daha dikkatli davranmaları gerekmektedir.

Yazarların katkıları: D.C.: Araştırmanın yürütülmesi, literatür tarama, istatistik, makalenin yazımı; S.Y., Z.S.: Araştırmanın yürütülmesi, literatür tarama; B.B.A., K.A.: Planlama, konuyu bulma, verilerin yorumlanması.

KAYNAKLAR

1. Barnes RET, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia benefits and risks. *CNS Drugs* 2011; 25(5):383-399.
2. Nielsen J, le Quach P, Emborg C, Foldager L, Correll CU. 10-year trends in the treatment and outcomes of patients with first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122(5):356-366.
3. Ceylan D, Aktener A, Akdede BB, Alptekin K. Increase in antipsychotic polypharmacy treatment in patients with schizophrenia between 1994-2000 and 2010. *Current Psychopharmacology* 2014; 3(2):108-112.
4. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005; 50(13) (Suppl1):7-57.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second ed. *Am J Psychiatry* 2004; 161(Suppl.2):1-56.
6. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley, The South London And Maudsley NHS Foundation Trust Oxleas NHS Foundation Trust Prescribing Guideliness. Tenth ed., London: Informa Healthcare, 2009.
7. Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, Kelleher JP, Goren J, Salvatore et al. Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11):1932-1935.
8. Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35(3):661-681.
9. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematicreview. *Schizophr Res* 2009; 113:1-11.
10. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 188:122-127.
11. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012; 138(1):18-28.
12. Alptekin K, Akdede BB, Akvardar Y, Celikgün S, Dilşen NS, Durak G, et al. Quality of life assessment in Turkish patients with schizophrenia and their relatives. *Psychol Rep* 2004;95(1):197-206.
13. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, et al. Several prescription patterns of antipsychotic drugs influence cognitive functions in Japanese chronic schizophrenia patients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16(2):138-142.
14. Hou CL, Ma XR, Zang Y, Jia FJ, Lin YQ, Chiu HF, et al. Antipsychotic polypharmacy and quality of life in patients with schizophrenia treated in primary care in China. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; basım aşamasında.
15. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
16. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010; 167(6):686-693.
17. Soygür H, Aybaş M, Hınçal G, Aydemir Ç. Şizofreni Hastaları için Yaşam Niteliği Ölçeği: Güvenirlilik ve Yapısal Geçerlilik Çalışması. *Düşünen Adam* 2000; 13(4):204-210.
18. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23-32.
19. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(7):28-37.
20. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 334 (Suppl.):1-100.
21. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. Dördüncü baskı, Ankara: HYB Basım Yayın, 2009.
22. Özalmete ÖA, Özalmete OE, Ceylan ME, Sevim ME. Şizofreni tedavisinde çoklu ilaç kullanımının nedenleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:68-74.
23. Taylor D. Antipsychotic prescribing-time to review practice. *Psychol Bull* 2002; 26:401-402.
24. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004; 10:2231-2238.
25. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry* 2004; 6:1597-1600.
26. Fitzgerald PB, Williams CL, Corteling N, Fila SL, Brewer K, Adams A, et al. Subject and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103(5):387-392.

27. Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümöklü M, Yazıcı MK, Alptekin K, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1):63-72.
28. Nielsen J, Emborg C, Gydesen S, Dybbro J, Aagaard J, Haderup K, et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(2):173-178.
29. Lin CH, Wang FC, Lin SC, Huang YH, Chen CC, Lane HY. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28(5):267-274.
30. Wehmeier PM, Kluge M, Schneider E, Schacht A, Wagner T, Schreiber W. Quality of life and subjective well-being during treatment with antipsychotics in out-patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(3):703-712.
31. Suttajit S, Pilakanta S. Predictors of quality of life among individuals with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 28(11):1371-1379.
32. Novick D, Montgomery W, Cheng Y, Moneta V, Haro JM. Impact of negative symptoms on quality of life in patients with schizophrenia. *Value Health* 2015; 18(7):A836-837.
33. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate medicaid population, 1998-2003. *Clin Ther* 2007; 29(1):183-195.
34. Phalen PL, Viswanadhan K, Lysaker PH, Warman DM. The relationship between cognitive insight and quality of life in schizophrenia spectrum disorders: Symptom severity as potential moderator. *Psychiatry Res* 2015; (basım aşamasında)
35. Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J Med Invest* 2011; 58(3-4):167-174.
36. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Phar* 2004; 10(18):2231-2238.
37. Lochmann van Bennekom MW, Gijsman HJ, Zitman FG. Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorders: a critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost-effectiveness. *J Psychopharmacol* 2013; 27(4):327-336.
38. Ranceva N, Ashraf W, Odelola D. Antipsychotic polypharmacy in outpatients at Birch Hill Hospital: incidence and adherence to guidelines. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(6):699-704.
39. Leese M, Helm H, Koeter M, Weinmann S, Schene A, Becker T, et al. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(6):355-362.
40. Kreyenbuhl J, Marcus SC, West JC, Wilk J, Olfson M. Adding or switching antipsychotic medications in treatment refractory schizophrenia. *Psychiatric Services* 2007; 58:983-990.
41. Lelliott P, Paton C, Harrington M, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bull* 2002;26:411-414.
42. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004; 161(4):700-706.
43. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(2):135-141.
44. Ganesan S, Taylor R, Rabheru K, Forbes I, Dumontet J, Procysyn RM. Antipsychotic polypharmacy does not increase the risk for side effects. *Schizophr Res* 2008; 98(1-3):323-324.
45. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004; 19(7):415-422.
46. Khawaja MY. Sexual dysfunction in male patients taking antipsychotics. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005; 17:73-75.
47. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Qual Life Res* 2004; 13(4):783-791.
48. Boin AC, Nozoe KT, Polesel DN, Andersen ML, Tufik S. The potential role of sleep in sexual dysfunction in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 154(13):126-127.
49. Ritsner M, Kurs R. Impact of antipsychotic agents and their side effects on the quality of life in schizophrenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2002; 2(4):347-356.
50. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, Marwaha S, Marteau F, Toumi M. Side-effects of antipsychotic medication and health-related quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009; (438):22-28.
51. Staring AB, Mulder CL, Duivenvoorden HJ, De Haan L, Van der Gaag M. Fewer symptoms vs. more side-effects in schizophrenia? Opposing pathways between antipsychotic medication compliance and quality of life. *Schizophr Res* 2009; 113(1):27-33.
52. vanStrien AM, Keijsers CJ, Derijks HJ, vanMarum RJ. Rating scales to measure side effects of antipsychotic medication: A systematic review. *J Psychopharmacol* 2015; 29(8):857-866.