

Atipik Antipsikotik İlaçların Şizofrenlerde Obsesif Kompulsif Belirtiler Üzerindeki Etkisi: Tipik Antipsikotiklerle Karşılaştırmalı Bir Doğal İzlem Çalışması

Bülent Kayahan*, Baybars Veznedaroğlu**, Özgür Öztürk***

* Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri AD., Buca-İzmir

** Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri AD., Buca-İzmir

*** Uzm. Dr., Buca Tıp Merkezi Buca-İzmir.

Tel: +902323434343/3401

Faks: +902323398804

E-mail: bkayahan@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Atipik antipsikotik ilaçların şizofrenideki obsesif kompulsif belirtilere etkisi araştırmak hedeflenmiştir.

Yöntem: Atipik antipsikotik kullanan 38 ve tipik antipsikotik kullanan 25 toplam 63 şizofren alıymaya alındı. Tedavinin başlangıcında ve 2. ayın sonunda obsesif kompulsif belirtiler Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOKÖ) ile hastaların kullandığı ilaçlara kör bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Ayrıca hastalar Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) ile de değerlendirildi

Bulgular: Atipik antipsikotik kullanan 31 ve tipik antipsikotik kullanan 24 hasta, toplam 55 hasta çalışmayı tamamladı. Tedavi başlangıcında atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda ekonomik durum ve negatif belirtiler anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İkinci ayın sonunda atipik kullanan hasta grubunda obsesif kompulsif belirtilerde anlamlı olmayan bir düşme saptandı. Ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Atipik antipsikotik ilaçlar şizofrenlerde obsesif kompulsif belirtilerde anlamlı olmayan bir düşmeye neden olmuştur. Ancak bu sonucu genelleştirebilmek için randomize, tüm değişkenlerin kontrol edildiği, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: atipik antipsikotikler, şizofreni, obsesif kompulsif belirtiler

ABSTRACT

The Effect of Atypical Antipsychotics on Obsessive Compulsive Symptoms in Schizophrenic Patients: A Comparative-Naturalistic Study With Typical Antipsychotics

Objective: To investigate the effect of atypical antipsychotics on obsessive compulsive symptoms in schizophrenic patients.

Method: A total of 63 patients of whom 38 received atypical and 25 typical antipsychotics were enrolled to the study. The obsessive-compulsive symptoms were assessed by Yale-Brown Obsessive Compulsive Symptoms Scale (Y-BOCS) at baseline and at the end of second month that was blind to which group the patient belongs. Schizophrenic symptoms were assessed by Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).

Findings: 55 patients completed the study. 31 of them were on atypical antipsychotic treatment and 24 of them were on typical antipsychotic treatment. Negative symptoms were significantly higher among atypical antipsychotic group at baseline of treatment. At the end of second month there was no significant difference in the severity of obsessive-compulsive symptoms between two groups.

Discussion and Conclusion: No significant difference was found between atypical and typical antipsychotic drugs in their effects on obsessive compulsive symptoms in schizophrenia.

Keywords: atypical antipsychotics, schizophrenia, obsessive compulsive symptoms

GİRİŞ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve şizofreni bilinen en eski psikiyatrik hastalıklardandır. Bu iki eski hastalık, aslında birbirinden çok farklı gibi gözükseler de, şizofrenide obsesif kompulsif (OK) öğelerin varlığına dâir ilk yayınlar seksen yıl öncesine dayanmaktadır (Fenton ve McGlashan 1986). Şizofrenide OK öğelerin olması da, OKB'de psikotik bulguların olması da eskiden beri bili-

zofrenide obsesif kompulsif (OK) öğelerin varlığına dâir ilk yayınlar seksen yıl öncesine dayanmaktadır (Fenton ve McGlashan 1986). Şizofrenide OK öğelerin olması da, OKB'de psikotik bulguların olması da eskiden beri bili-

nen bir durumdur. Her iki bozukluk içinde düşünce sürecindeki bozukluk, algı patolojisi ve klinik gidiş açısından örtüşmeler olabileceği ve birinden diğerine geçişin mümkün olduğuna dâir yayınlar vardır (Yaryura-Tobias ve ark. 1995, Özdemir ve ark. 2000).

Şizofrenide OK belirtilerin varlığıyla ilgili araştırmalar iki döneme ayrılabilir. 20. yüzyılın son çeyreğinden önce yapılan bazı kesitsel çalışmalarda, şizofrenlerde OK belirtilerin oranı %1 ilâ %3.5 arasında bildirilmiştir. Yine aynı çalışmacılar, şizofrenlerde OK belirtilerin, şizofreni tanısı almadan yıllar önce başladığını ve bu hastalarda prognozun genel olarak "kötü gidişli" olmadığını belirtmişlerdir. Modern sınıflandırma sistemleri öncesinde yapılmış olan bu araştırmalar, tanımlama alanındaki eksiklikleri nedeniyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuş olsa da, sonuç olarak psikotik bulgularla, OK bulguların beraberliğine işaret etmeleri açısından önemlidirler (Tibbo ve Warneke 1999).

Bu tür araştırmalar için dönüm noktasını Fenton ve McGlashan'ın 1986 yılında yaptıkları çalışma oluşturmaktadır. DSM-III ölçütlerini kullanarak yaptıkları çalışmada 21 (%12.9) hastada OK belirtiler saptamışlardır. Bu çalışmadan sonra modern tanımlama ölçütlerinin kullanıldığı ve yöntemsel açıdan yeterli çalışmalar yapılmıştır. Berman ve arkadaşları (1995a) OK belirtiler için Fenton ve McGlashan'ın ölçütlerini kullandıkları çalışmalarında 27 hastada (%26.5) OK belirtiler saptarlarken, 33 hastada (%30.6) hayatlarının bir döneminde OK belirti olduğunu ileri sürmüşlerdir. Eisen ve arkadaşları (1997), çok sıkı bir protokol ve DSM-III-R ölçütleri ile Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) kullandıkları çalışmalarında, kronik şizofrenisi veya şizoaffektif bozukluğu olan 77 hastanın 6'sında (%7.8) OKB saptamışlardır. DSM-IV için yapılandırılmış SCID ve Y-BOKÖ kullanılan ilk çalışmada kronik şizofrenisi olan 37 hasta araştırmaya dâhil edilmiş ve bunların 16'sının (%43.2) OK belirtiler gösterdiği, 11 hastanın (%29.7) ise OKB tanısı aldığı belirtilmiştir (Bermanzohn ve ark. 2000). Yine DSM-IV için yapılandırılmış SCID ve Y-BOKÖ kullanılan bir diğer çalışmada 52 şizofrenik hastanın %25'inde OKB saptanmıştır (Tibbo ve Warneke 1999).

Bu çalışmaların ortak yönü, yatan veya tedavi arayışına girmiş hastalarla olmaları ve bu nedenle tüm şizofrenlerin evrenini temsil etme özelliklerinin (örneğin herhangi bir tedavi arayışında olmayanlar gibi) olmamasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde NIMH tarafından yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, 20861 bireye ulaşılan bir bölgesel taramada şizofreni ve OKB arasında ek-tanı (co-diagnosis) oranı %12.2 olarak bulunmuştur (Karno ve ark. 1988). Kanada'da birinciye benzeyen şekilde

tasarlanan ancak daha küçük örnekleme olan bir çalışmada da şizofreni hastalarında OK belirtilerinin oranı %59.2 (Bland ve ark. 1987) olarak bulunmuştur.

Şizofreni ve OKB birlikteliğinin farklı bir psikopatolojiyi yansıttığı ileri sürülmüş ve bu farklı gruba şizo-obsesif alt tip ismi önerilmiştir (Zohar ve ark. 1998). Bu hasta grubuna ayrıca psikotik OKB, şizotipal OKB ve obsesyonel şizofrenisi olan hastalar da dâhil edilmiştir (Hollander ve Wong 1995). Bu beraberliğin hem klinik hem de prognostik önemi vardır (Bermanzohn 1999).

Poyurovsky ve arkadaşları (2001) çalışmasında şizo-obsesif hasta grubunda, sâdece şizofrenisi olan, ancak OKB'si olmayan hastalara göre daha bozuk bir sosyal davranış modeli saptanmıştır. Uygulanan sosyal davranış ölçeğine (SDÖ) göre şizo-obsesif hastaların diğer hasta grubuna göre daha düşmanca davranış gösterdiği, tedaviyi engelleyen belirtileri daha fazla gösterdiği (sigara içme, aşırı yeme, uyku bozuklukları) ve anksiyete açısından daha fazla rahatsızlık yaşadıkları (daha fazla oranda panik nöbetleri ve özel durumlarla bağlantılı fobiler) saptanmıştır. Şizo-obsesif grubu oluşturan hastaların, daha fazla toplum dışı yaşadıkları, bağımsız yaşayamadıkları, işsizlik oranlarının daha yüksek olduğu ve daha fazla bakıma ihtiyaç duydukları bulguları, yapılan önceki çalışmaları destekler niteliktedir (Fenton ve McGlashan 1986, Hwang ve ark. 2000). Sonuç olarak kronik şizofreni hastalarında da OKB ektanısına oldukça sık rastlandığı ve OKB'si olmayan kronik şizofrenlere kıyasla, bu bireylerin işlevselliklerinin düşük ve tedaviye uyumlarının zayıf olduğu öne sürülmektedir (Poyurovsky ve ark. 2001).

Obsesif-kompulsif belirtilerin yineleyici, yeti yitimi ve anksiyeteye yol açan doğasına rağmen, bu belirtiler şizofrenlerde bir takım tanısız güçlüklerden dolayı yeterince saptanamamaktadır. Klinisyenler şizofrenlerin bu belirtileri genellikle ayrı bir antite olarak tanıyamamaktadır. Bu durum şizofrenik belirtilerin çoğu kez OK belirtilerden önce görülmesine bağlı olabilir. Şizofrenik ve eşlik eden OKB'si olan hastaların %60,2'sinde şizofrenik belirtilerin OK belirtilerden önce ortaya çıktığı anlaşılmıştır (Karno 1988).

Şizofrenlerde OK belirtilerin tanınması, şizofrenideki nörobiyolojik heterojenitenin ve bu hastalığa eşlik eden bozuklukların anlaşılmasında araştırmacılara yardımcı olacaktır. Aynı zamanda şizofreni fenomenolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavide daha etkili yöntemlerin geliştirilmesine yol açacaktır.

On yıldır kullanılmaya başlanan atipik antipsikotiklerin şizofrenlerde OK belirtileri alevlendirdiğine dâir yayınlar ve OKB ile şizofreni arasında belirli bir biyolojik

Tablo 1. Tipik ve Atipik antipsikotik grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması-1

Cinsiyet	Atipik AP Grubu	Tipik AP Grubu	ki-kare	sd	p
Kadın	13 (%41.9)	7 (%29.1)	0.953	1	0.329
Erkek	18 (%58.1)	17 (%70.9)			

bağlantı olabileceğine dâir bulguların ortaya çıkması, bu alana ilginin artmasına neden olmuştur (Baker ve ark. 1992, Patel ve Tandon 1993).

Atipik antipsikotik tedavisi sonucu şizofrenlerde OK belirtiler ortaya çıktığını veya daha önceden var olan OK belirtilerin şiddetlendiğini bildiren çok sayıda olgu bildirimleri vardır. 1990 ve 2002 yılları arasında 30 bildirim yapılmıştır ve bu bildirimler toplam 55 hastayı içermektedir. Bu hastaların 30'u klozapin, 16'sı risperidon, 8'i olanzapin ve bir tanesi ketiyapin kullanımı ile ilgili olarak bildirilmiştir. Klozapin kullanımı ile bildirilen hastalarının tümü şizofreni tanısı alırken, risperidon ile bildirilen hastaların 10 tanesi ve olanzapin ile bildirilen hastaların üçüne şizofreni tanısı konmuştu. Ketiyapin'le bildirilen bir hastada ise şizofreni tanısı konmuyordu ve sanrılı bozukluğa eşlik eden çoğul tanıları vardı (OKB, trikotillomani ve bipolar bozukluk). Klozapin'in 125–800 mg/g dozlar arasında verildiğinde OK belirtilerin ortaya çıkmasına veya var olan OK belirtilerin şiddetlenmesine neden olduğu bildirilmiştir. Klozapin kullanan hastaların 12 tanesi 400 mg/g veya daha yüksek dozlarda ilâç almıştır. Risperidon'la bildirilen olgularda üç olgu dışında tüm olgularda dozun 3 mg/g'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Olanzapin kullanan olgularda ise OK belirtilerin bir hastada 5 mg/g, üç hastada 10 mg/g, iki hastada 15 mg/g ve iki hastada 20 mg/g dozlarında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ketiyapin'le bildirilen bir hastada ise kullanılan doz 50 mg/g olarak bildirilmiştir. Klozapin'le tedavi edilen tüm hastalarda OK belirtilerin tedavinin dördüncü haftasından sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu süre beş hafta ilâ 15 ay arasında değişmektedir. Diğer taraftan risperidon kullanan iki hasta ve olanzapin kullanan bir hasta dışında risperidon ve olanzapin kullanan tüm hastalarda OK belirtiler dört haftadan daha kısa sürede ortaya çıkmıştır. Ketiyapin'le bildirilen tek olguda da OK belirtilerin şiddetlenmesi dört haftadan daha kısa sürede olmuştur (Lykouras ve ark. 2003).

Atipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında OK belirtilerin ortaya çıkması, bu bileşiklerin dopamin ve serotonin etkileşimi -özellikle de 5HT2/Dopamin reseptör antagonizma oranları- ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Tibbo ve Warneke 1999). Atipik antipsikotik ilâçlar göreceli olarak güçlü 5-HT2A reseptör antagonistik

Tablo 2. Tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması-2

	Tipik AP Grubu	Atipik AP Grubu	t (sd:53)	p
Yaş	29.96	30.10	-0.05	0.957
Hastalık başlangıç yaşı	21.25	23.48	-1.138	0.26
Hastalığın süresi/ay	110.13	80.61	1.32	0.263
Hastâneye yatış sayısı	2.13	1.87	0.376	0.709
Hastânedeki yatış süresi/ay	2.21	2.50	0.366	0.716

özelliğe sâhiptir ve bu özelliğin psikotik hastalarda obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğu öne sürülmektedir (Baker 1992).

Sonuç olarak atipik antipsikotik ilâçlar ve OK belirtiler arasındaki ilişki konusunda literatürde hâlâ bir çelişki vardır ve bu konuda bir kanıya varılması için daha geniş hasta örnekleme dayanan güvenilir verilere ihtiyaç vardır. Bu çalışma atipik antipsikotik ilâçların şizofrenlerde OK belirtiler üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde ayaktan izlenen hastalar ile yürütülmüştür. Çalışmaya 18- 55 yaş arasında ve DSM-IV ölçütlerine (American Psychiatric Association 1994) göre Şizofreni tanısı konan toplam 63 hasta alınmıştır. Hastaların 25'i tipik antipsikotik ilâç, 38'i atipik antipsikotik ilâç kullanmıştır. Çalışmaya katılan hastalara veya hasta yakınlarına çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek "bilgilendirilmiş onay" alınmıştır. DSM-IV'e göre şizofreni tanısı alan, 18-55 yaş arası, çalışmaya katılmak için gönüllü onay veren hastalar alındı.

Ciddi bir fiziksel hastalığı veya organik mental bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu, mental retardasyonu olan, atipik bir antipsikotik ile tipik bir antipsikotik ilâci birlikte kullanan ve DSM-IV gidiş sınıflamasına göre epizodik gidişli hastalarda epizod içinde olan ve sağlıklı işbirliği kurulamayan hastalar çalışmadan dışlandı.

Sosyodemografik Veriler

Çalışmayı 20 kadın, 35 erkek hasta tamamladı. Tipik antipsikotik grubundaki hastaların 7'si kadın, 17'si erkekti. Atipik antipsikotik grubundaki hastaların ise 13'ü kadın, 18'i erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.04±9.40, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 22.51±7.24,

Tablo 3. Tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastaların tedavi başlangıcında ve sonunda değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Tipik Antipsikotik Grubu		Atipik Antipsikotik Grubu		t	p
	Başlangıç	2. ay sonu	Başlangıç	2.ay sonu		
SANS	33.38	25.79	50.55	29.26	0.496	0.485
SAPS	41.50	14.50	41.42	9.0	0.16	0.691
Y-BOKÖ	1.46	1.67	3.13	1.65	23.79	0.475
Antipsikotik ilaç dozu (mg/g)	265.41	231.04	260.25	431.40	6.667	0.013*
Antikolinergik ilaç dozu (mg/g)	2.18	3.41	1.54	1.19	9.320	0.004*
Benzodiazepin ilaç dozu (mg/g)	0.25	0.66	3.08	0.80	1.73	0.194
SSRI ilaç dozu (mg/g)	0.0	0.83	1.83	4.69	5.23	0.026*

hastalık süresi ortalaması 93.49 ± 96.12 , toplam hastâneye yatış süresi ortalaması 2.37 ± 2.91 , toplam hastâneye yatış sayısı 1.98 ± 2.47 olarak saptanmıştır. Hastaların 28'i paranoid tip, 21'i ayrımlaşmamış tip, 4'ü rezidüel tip, 2'si dezorganize tip olarak bulunmuştur. Atipik antipsikotik tedavisi alan hastaların 17'si risperidon, 8'i klozapin, 6'sı olanzapin kullanıyordu. Tipik antipsikotik tedavisi alan hastaların 10'u zuklopentiksol, 5'i haloperidol, 4'ü pimozid, 3'ü flupentiksol, 1'i flufenazin, 1'i trifluoperazin kullanıyordu.

İşlem

İlaç seçimi ve uygulanması

Çalışmaya alınan hastalar daha önce ağızdan antipsikotik ilaç kullanıyorlarsa, en az bir hafta, daha önce depo etkili antipsikotik kullanıyorlarsa en az bir ay süreyle antipsikotik ilaç almamışlarsa çalışmaya alındılar.

Hastalara verilecek antipsikotik ilâcın seçimi ve ilâcın hangi dozlarda kullanılacağı, kullanılacak olan ek ilâçlar serviste yatan hastalar için tedavi ekibinin ve ayaktan izlenen hastalar için tedaviyi düzenleyen hekimin kararına bırakıldı.

Atipik antipsikotik grubundan 7 hasta, tipik antipsikotik grubundan ise 1 hasta ilk değerlendirmeden sonra çalışmadan çıkarıldı. Atipik antipsikotik grubunda çalışmadan çıkarılan hastaların 5'i daha sonraki kontrollerine gelmedikleri, 2'si ise psikotik alevlenme ortaya çıkması nedeniyle çalışmadan çıkarıldılar. Tipik antipsikotik grubunda çalışmadan çıkarılan 1 hasta ise daha sonraki kontrollerine gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Değerlendirmeler atipik antipsikotik hasta grubundan 31 ve tipik antipsikotik grubundan 24 hastaya olmak üzere toplam 55 hastaya uygulandı.

Araçlar

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri (alt tipler vb.) hazırlanan form ile değerlendirilmiştir.

Obsesif-kompulsif belirtiler "Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği" (Y-BOKÖ) ile değerlendirilmiştir

(Karamustafaloğlu ve ark. 1993).

Hastalardaki pozitif psikotik belirtiler "Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği" (SAPS) ile değerlendirilmiştir (Erkoç ve ark. 1991a).

Hastalardaki negatif belirtiler "Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği" (SANS) ile değerlendirilmiştir (Erkoç ve ark. 1991b).

Her hasta için, hasta ve en az bir hasta yakını ile görüşülerek, ilâç tedavisi başlangıcında ve tedavinin ikinci ayı sonunda olmak üzere toplam iki ayrı değerlendirme yapılmıştır.

*Değerlendirmeleri yapan araştırmacı (BK) hastaların kullandığı ilâca kör olarak değerlendirmeleri yapmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows versiyon 8.0 (Statistical Package for the Social Sciences; Nie ve ark. 1975) bilgisayar programı kullanılmıştır.

Gruplar arası sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için bağımsız örneklem T testi uygulandı.

Grup içi izlem karşılaştırmaları için eşleştirilmiş örneklem T testi uygulandı.

Gruplar arası izlem karşılaştırmaları ise tekrarlı ölçümler varyans analizi (MANOVA) ile yapıldı.

Gruplar arasında başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan durumlarda, bunun etkisini ortadan kaldırmak için anlamlı fark bulunan değer tekrarlı ölçümler varyans analizi testinde eş değişken (co-variate) değeri olarak kullanıldı.

Değişkenler arasındaki korelasyonlara ise Pearson korelasyon analizi ile bakıldı.

BULGULAR

Tüm sosyodemografik özellikler yönünden iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Her iki hasta grubu arasında tedavi başlangıcı sırasında psikopatoloji şiddeti, ilaç dozları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Her iki grup arasında tedavi başlangıcında sâdece SANS ölçeği ortalama toplam puanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.010). Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda ölçeğin ortalama puanı daha yüksek olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcında diğer tüm değerler yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tipik antipsikotik kullanan grupta 3 hastada (%12.5), atipik antipsikotik kullanan grupta 8 hastada (%25.8) öyküde OK belirtiler saptanmıştır. İki grup arasında öyküde OK belirtilerin varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.295).

Tipik antipsikotik kullanan hasta grubunda başlangıçta ortalama Y-BOKÖ toplam puanı 1.46 iken, 2. ayın sonunda bu puan 1.67 olarak bulunmuştur. 2. ayın sonunda OK belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda ise başlangıçta ortalama Y-BOKÖ ortalama puanı 3.13 olarak bulunmuştur. 2. ayın sonunda bu puan 1.65 olarak bulunmuştur. 2. ayın sonunda OK belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme saptanmıştır.

İki grup arasında başlangıç ve ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde ortalama Y-BOKÖ toplam puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

İki grup arasında 2. ayın sonunda ortalama toplam SAPS puanları yönünden anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.691).

İki grup arasında 2. ayın sonunda ortalama toplam SANS puanları yönünden anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.485).

İki grup arasında ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmelerde kullanılan günlük ortalama SSRI ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (SSRI ilaçların ortalama antidepresan etkinlik dozları dikkate alınarak eşdeğer dozları hesaplanmıştır) (Kaplan ve Sadock 1997a).

Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda ikinci ayın sonunda günlük ortalama SSRI ilaç dozu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0.026).

İki grup arasında ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmede ortalama antipsikotik dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (tipik ve atipik antipsikotik ilaçların klorpromazin eşdeğer dozları karşılaştırılmıştır) (Woods SW 2003).

Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda günlük ortalama antipsikotik ilaç dozu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0.013).

İki grup arasında ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmede kullanılan ortalama antikolinerjik ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.004). Tipik antipsikotik grubunda kullanılan ortalama antikolinerjik ilaç dozu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

İki grup arasında ikinci ay sonunda yapılan değerlendirmede kullanılan günlük ortalama benzodiazepin ilaç dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [diazepam eşdeğer dozları karşılaştırılmıştır] (Kaplan ve Sadock 1997b) .

TARTIŞMA

Çalışmamıza, ülkemizde piyasada bulunan ve göreceli olarak yüksek 5-HT2 antagonizması yapan ve literatürde OK belirtilerin ortaya çıkmasına veya daha önceden var olan OK belirtilerin şiddetlenmesine yol açtığı bildirilen üç atipik antipsikotik ilaç (klozapin, risperidon, olanzapin) alınmıştır. Çalışmanın süresi ileriye yönelik, 8 hafta olarak plânlanmıştır.

Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların ikisi geriye-dönük çalışmalardır ve ileriye yönelik olarak yapılan üç çalışmadan ikisinde süre 6 hafta (Baker 1996, de Haan 2002) ve bir tanesinde 8 hafta olarak belirlenmiştir (Veznedaroğlu ve ark. 2003). Literatürdeki olgu bildirimlerinde ise özellikle klozapin'le tedavi başlangıcı ile OK belirtilerin ortaya çıkması veya daha önceden var olan belirtilerin şiddetlenmesi arasındaki sürenin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu süre şimdiye kadar yayınlanan olgu bildirimlerinde bir ay ile bir yıl arasında değişmektedir. Bunun nedeni klozapin'in ağır sedatif ve antikolinerjik yan etkilerinden dolayı hastalara daha düşük dozlarda ve dozun yavaş yavaş artırılarak verilmesi olabileceği düşünülmüştür. Risperidon ve olanzapin'le ise tedaviye başlangıç dozuyla, terapötik doz aynıdır ve dozlar daha hızlı yükseltilebilir. Bu yüzden risperidon ve olanzapin'le OK belirtilerin ortaya çıkması veya daha önceden var olan belirtilerin şiddetlenmesi daha kısa sürede olabilmektedir (Mahendran 1999). Çalışmamızın süresinin görece kısa olması bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Bu konuda daha uzun süreli izlem çalışmalarının yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Her iki grup arasında öyküde OK belirtilerin varlığı yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreninin yanı sıra OKB veya şizofrenik bozukluğun bir parçası olarak OK belirtileri olan hastalarda atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı OK belirtilerin ortaya çıkmasının veya daha önceden var olan belirtilerin şiddetlenmesinin biyolojik bir yatkınlık nedeniyle olabileceği ve bu hasta grubunun özellikle risk altında olduğu bildirilmiştir (Mahendran 1999, Remington 1994, Patil 1992, Morrison 1998). Bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark olmaması önemlidir.

Her iki grup arasında obsesyon ve kompulsyonların toplam puanları yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda iki aylık izlem sonunda ortalama Y-BOKÖ toplam puanında anlamlı olmayan bir düşme saptanmıştır. Tipik antipsikotik hasta grubunda ise ortalama Y-BOKÖ toplam puanında anlamlı olmayan artış saptanmıştır. Literatürde bu konuyla ilgili az sayıdaki araştırmada ise değişik sonuçlar elde edilmiştir. Baker ve arkadaşları (1992) tarafından yapılan bir çalışmada klozapin'le tedavi edilen 49 şizofren gözden geçirildiğinde, beş hastada OK belirtilerin ortaya çıktığı veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlendiği saptanmıştır.

Ghaemi ve arkadaşlarının (1995) yaptığı bir çalışmada klozapin kullanan ve randomize olarak seçilen 142 şizofreni hastasının hastane kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildiğinde, klozapin tedavisi sonucu OK belirtiler görülen veya mevcut belirtileri kötüleşen hiçbir hastaya rastlanmamıştır.

Baker ve arkadaşlarının (1996) yaptığı bir başka çalışmada 25 şizofreni hastasında, olanzapin'in iki farklı dozu ve plasebo OK belirtilere yol açmaları yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda farklı olanzapin dozları ve plasebo arasında OK belirtilerin sıklığı ve şiddeti bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Risperidon ve olanzapin'le yapılan ileriye dönük ve kör olmayan bir çalışmada ise, şizofrenler ve diğer psikotik bozukluk tanıları alan hastalarda obsesif kompulsif belirtilerin sıklığında ve şiddetinde bir artış saptanmamıştır (de Haan 2002).

Veznedaroğlu ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada da risperidon kullanan ve şizofreni tanısı konan 40 hastanın iki aylık izlemi sonucunda, hastaların OK belirtilerinin şiddetinde risperidon tedavisiyle artış değil tersine anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Görüldüğü gibi atipik antipsikotik kullanımı ile OK belirtilerin ortaya çıkması veya önceden var olan OK belirtilerin şiddetlenmesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan ileriye dönük ve kontrollü çalışmalar çok az sayıdadır ve bu ilişkiyi açıklamakta yetersizdir.

Çalışmamızın sonuçları, Ghaemi ve arkadaşlarının (1995), Baker ve arkadaşlarının (1996), de Haan ve arkadaşlarının (2002) ve Veznedaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak görünmektedir.

Çalışmamızda SSRI ilaç dozu yönünden tipik antipsikotik kullanan hasta grubu ile atipik antipsikotik kullanan hasta grubu arasında hem tedavinin başlangıcında, hem de 2. ayın sonunda anlamlı fark saptanmıştır. Atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek dozda SSRI ilaç kullanılmıştır. Literatürdeki

olgu bildirimlerinde şizofreni hastalarında ortaya çıkan OK belirtilerin SSRI ilaç tedavisine yanıt verdiği belirtilmiştir (Allen 1994, Poyurovsky 1996, Dodt 1997, Rahman 1998). Çalışmamızda da SSRI ilaç kullanımının atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasını önlemiş veya mevcut olan belirtilerin şiddetini azaltmış olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken birçok kısıtlılığını da dikkate almamız gerekmektedir. Çalışmanın deseninin tek kör ve doğal izlem olarak tasarlanmış olması, izlem süresinin 2 ay ile sınırlandırılmış olması, hastaların antipsikotik ilaçlar dışında ek ilaç kullanmış olması (özellikle SSRI) ve çalışma örnekleminin bulgularımızı genelleştirebilmek için görece küçük olması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bu konuda çift kör, randomize, ek ilaç tedavilerinin daha iyi kontrol edildiği, daha büyük sayıda örneklem grubu ve daha uzun süreli izlem ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, atipik antipsikotikler OK belirtilerin şiddetini azaltıyor görünmektedir. Bu alanda klinik çalışmaların beyin görüntüleme ve diğer biyolojik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. Bu tür çalışmalar atipik antipsikotikler, şizofreni ve OK belirtiler arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatmakta yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Allen L (1994) Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. *Am J Psychiatry*; 151: 1096-1097.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic Criteria from DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW (1992) Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry*; 53: 439-442.
- Baker RW, Ames D, Umbricht DSG (1996) Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull*; 32: 89-93.
- Berman I, Kalinowski A, Berman SM (1995) Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry*; 36: 6-10.
- Bermanzohn PC (1999) Prevalence and prognosis of obsessive-compulsive phenomena in schizophrenia: a critical view. *Psychiatric Ann*; 29: 508-512.
- Bermanzohn PC, Porto L, Arlow PB (2000) Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophrenia Bulletin*; 26: 517-525.
- Bland RC, Newman SC, Orn H (1987) Schizophrenia: lifetime comorbidity in a community sample. *Acta Psychiatr Scand*; 75: 383-391.
- de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B (2002) Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset

- schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry*; 63: 104-107.
- Dodt JE, Byerly MJ, Cuadros C (1997) Treatment of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. *Am J Psychiatry*; 154: 582.
- Eisen JL, Beer DA, Pato MI (1997) Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*; 154: 271-273.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E (1991a) Pozitif Semptomları eğerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*; 4: 20-24.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E (1991b) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*; 4: 16-19.
- Fenton WS, McGlashan TH (1986) The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 143: 437-741.
- Ghaemi SN, Zarate CA, Popli AP (1995) Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder? A retrospective chart review. *Compr Psychiatry*; 36: 267-270.
- Hwang MY, Morgan JE, Losoncz MF (2000) Clinical and neuropsychological profiles of OCD and schizophrenia. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 12: 91-94.
- Hollander E, Wong C (1995) Introduction to obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*; 56 (Suppl.): 3-6.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry, Eighth Edition (1997a) Baltimore: Williams and Wilkins, 1083-1092, 1107.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry, Eighth Edition (1997b) Baltimore: Williams and Wilkins, 996.
- Karamustafaloğlu OK, Üçışık AM, Ulusoy M, Erkmen H (1993) Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği'nin Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, Bursa, 86.
- Karno M, Golding JM, Sorensen SB (1988) The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*; 45: 1094-1099.
- Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P (2003) Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Progress in Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiatry*; 27: 333-346.
- Mahendran R (1999) Obsessive-compulsive symptoms with risperidone. *J Clin Psychiatry*; 60: 261-263.
- Özdemir Ö, Tükel R, Türksoy N (2000) Şizofreninin eşlik ettiği obsesif-kompulsif bozuklukta klinik özellikler. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 11: 169-178.
- Patel B, Tandon R (1993) Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment. *Am J Psychiatry*; 150: 836.
- Patil VJ (1992) Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Am J Psychiatry*; 149: 272.
- Poyurovsky M (1996) Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*; 19: 305-313.
- Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V (2001) Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*; 102: 49-57.
- Rahman MS (1998) Sertraline in the treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive behaviour. *Am J Psychiatry*; 155: 1629-1630.
- Remington G. Risperidone and obsessive-compulsive symptoms (1994) *J Clin Psychopharmacol*; 14/5: 358-359.
- Tibbo P, Warneke L (1999) Obsessive-compulsive disorders in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci*; 24: 15-24.
- Veznedaroğlu B, Ercan ES, Kayahan B (2003) Reduced short-term obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients treated with risperidone: a single-blind prospective study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*; 18: 1-6.
- Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*; 64: 663-740.
- Yaryura-Tobias JA, Campisi TA, McKay D (1995) Schizophrenia and obsessive compulsive disorder spectrum: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Neur Psych Brain Res*; 3: 143-148.
- Zohar J, Sasson Y, Chopra M (1998) Schizo-obsessive subtype, obsessions and delusions. *CNS spectrums*; 3 (suppl 1): 38-39.