

# Tedaviye Dirençli Şizofreni Bir Olgu Sunumu - Tedavide Direnç

Gamze SÖNMEZ \*, Zeynep ALANTAR \*\*, Selime ÇELİK \*\*, Münevver HACIOĞLU \*,  
Taruk KUTLAR \*, Oya GÜÇLÜ \*\*\*

## ÖZET

*Klinisyenler; şizofrenide tedaviye direnci uygun doz, süre ve tedavi uyumuna rağmen fonksiyonel ve psikososyal boyutları da içeren bir başarısızlık olarak tanımlamaktadır. Tedaviye direncin tanımı veya dirençli semptomlar psikopatoloji boyutundan iş, sosyal ve bilişsel alanları da içerecek şekilde genişletilirse, daha fazla hastanın tedaviye dirençli olarak sınıflandırılabilceği düşünülmektedir.*

*Tedaviye dirençli şizofren hastalarının büyük kısmını uzun süre yatarak tedavi gören ve uzun yıllar yüksek derece desteğe ihtiyacı olan kişiler oluşturur. Tedaviye direnç, hastaların tedavi protokolündeki zorluklar nedeniyle teorik ve pratik açıdan büyük önem taşımaktadır.*

*Bu yazıda tedaviye dirençli bir olgu sunularak tedaviye dirençli şizofreniyle ilgili literatür gözden geçirilmiştir.*

**Anahtar kelimeler:** *Tedaviye dirençli şizofreni, antipsikotikler*

*Düşünen Adam; 2004, 17(4): 221-227*

## ABSTRACT

### **A Case Report: Treatment Resistant Schizophrenia**

*Clinicians define resistance to treatment of schizophrenia, as a failure including functional and psychosocial dimensions despite adequate dosage, duration and treatment consistency.*

*If the definition of treatment resistance or resistant symptoms are expanded including psychopathology in occupational, social and cognitive fields, more patients will be classified as treatment resistant.*

*Most of treatment resistant schizophrenia patients are the ones who are hospitalized for long periods and who need long term psychosocial support. Treatment resistance is important from a practical and theoretical view because of difficulties in treatment protocols.*

*In this article literature about treatment resistant schizophrenia has been reviewed by presenting a case report.*

**Key words:** *Treatment resistant schizophrenia, antipsychotics*

## OLGU

D.S; 24 yaşında, bekâr, ilkokul mezunu, Antalya'nın Manavgat ilçesine bağlı Belenobası köyünde anne, baba ve 3 kardeşiyle birlikte oturuyor. 5.12.2001 tarihinde hastanemiz acil psikiyatri ünitesine ailesi eşliğinde elleri ipele bağlı bir şekilde getirilmiştir.

Ailesinden alınan bilgiye göre: DS'nin son birkaç aydır çevresine karşı fiziksel saldırgan davranışları (yakınlarına şiş batırma girişimleri...) , "gavur var, düşman var, ben adam kestim" şeklinde mantıksız konuşmaları, soyunma tarzında davranış bozukluğu, iş güç yapamama, son günlerde gıda reddi ve uykusuzluk yakınmaları olduğu belirtilmiştir. Acil psikiyatri ünitesinde yapılan psikiyatrik muayenesinde özbakımın azaldığı, yüzünde yüzeysel laserasyonlar mevcut olduğu, psikomotor aktivitenin artmış olduğu affektinin kısıtlı, çağrışımlarının dağınık olduğu, düşünce içeriğinde kötülük görme hezeyanlarının olduğu "beni keseceksiniz" şeklinde saptanmış olup "Şizofreni, dezorganize tip" öntanısıyla servisimize yatırılmıştır.

Serviste yapılan psikiyatrik muayenesinde, yaşından büyük gösteren hastanın özbakımı oldukça kötüydü, bilateral frontoparietal bölgede saçları kazınmıştı. Bilinci açık, verbal iletişime girmiyor, göz kontağı kurmuyordu ve negatvizmi vardı. Psikomotor aktivitesi artmıştı, affekti kısıtlıydı, düşünce içeriği verbal iletişime girmediği için değerlendirilememişti.

Servis içi gözleminde; servis çalışanlarına ve hastalara karşı fiziksel saldırgan davranışları vardı. Vücutundaki yaraların kabuklarını koparıyor ve yara kabuklarını yeme şeklinde davranış bozukluğu gösteriyor, yere kanla anlaşılabilen şekiller çiziyordu. Saldırgan tutumları nedeniyle gün içinde sık sık tespitte alınmak ya da izole edilmek zorunda kalındı. Tespitte geçirdiği süre dışında saldırgan tutumlarının devam ettiği, kendi kendine konuştuğu, üzerindeki giysileri çıkarttığı gözlemlendi. Haloperidol 30 mg/gün (im), biperiden 10 mg/gün (im), klorpromazin 25 mg/gün im tedavisi başlandı. Gıda reddi nedeniyle % 5 dextroz 1.000 cc (iv)+ bemix ampül S:1x1 (im) mevcut tedavisine eklendi.

Öykü: Aileden alınan bilgiye göre; 6 yıllık bir hastalık öyküsü olduğu, 1994 yılında DS 16 yaşındayken

uykusuzluk, kulak çınlaması, çok su içme, çok yemek yeme, suyla oynama, banyoda uzun süre kalma, kendi kendine gülme şikâyetlerinin başladığı, kulak çınlaması şikâyeti nedeniyle ilk önce kulak-burun-boğaz polikliniğine başvurduğu, KBB tarafından psikiyatriye sevk edildiği anlaşılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde tetkikler yapıldığı, ancak ilaç tedavisi önerilmediği, yaklaşık 1.5 ay sonra halsizlik, uykusuzluk, sürekli yatakta yatma, konuşmama, yemek yememe şikâyetleri başlayınca AÜTF'ye götürüldüğü, adlarını hatırlamadıkları ilaçlar verildiği ve ayakta ECT uygulandığı öğrenilmiştir. Bu tedaviden fayda gördüğü, yaklaşık 2,5 yıl ayakta takipleri devam ettiği, o dönemde ev işlerine zaman zaman da tarladaki işlere yardımcı olduğu belirtildi. Bu dönemde hasta ayakta poliklinik kontrolleri ve düzensiz ilaç kullanımı ile evde idare edilmiş. Son 1,5 yıldır yakınmaları giderek artmış, saldırgan davranışları (özellikle sarışın kişilere karşı) kontrol edilemez hale gelmiş, zaman zaman evde bir odaya kilitlemek zorunda kalmış. Sürekli suyla oynama, banyodan çıkmama, makasla saçını kesme, alnını jiletle kazıma davranışları nedeniyle de Ağustos 2001'de Manisa Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'ne götürülüp 40 gün kadar yatırılarak tedavi edilmiştir (hastanın ailesi kullanılan ilaçları hatırlayamıyor, ancak ECT yapıldığını söylüyor). Taburcu olduktan 2 gün sonra uykularının düzensizleşip, saldırgan davranışlarının (çevredeki insanlara iğne ve jiletle zarar verip kaçma şeklinde) tekrar başlaması üzerine Aralık 2001'de AÜTF'ye götürülmüş, AÜTF'si kapalı serviste yer olmadığı gerekçesiyle Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'ne sevk edilmiştir.

Yaşam boyu fiziksel hastalık öyküsü: Herhangi bir özellik tanımlanmamıştır.

Yaşam öyküsü: 1978 yılında Antalya'nın Manavgat ilçesine bağlı Belenobası köyünde 6 çocuklu bir ailenin 3. çocuğu olarak evde sorunsuz doğduğu, ilkokulu 5 yılda bitirdiği, ilkokul bittikten sonra ailesi okumasını istemediği için ev ve bahçe işlerinde ailesine yardımcı olduğu öğrenilmiştir.

Premorbid kişilik: Titiz, çalışkan komşuluk ve akrabalık ilişkilerini iyi yürütebilen sevilen biri olduğu söylenmiştir.

**Alışkanlıkları:** Herhangi bir psikoaktif madde kullanım öyküsü tanımlanmıyor.

**Soygeçmiş:** Herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanımlanmıyor.

**Fizik muayene:** Tüm sistemler doğal olarak değerlendirilmiştir.

**Nörolojik muayene:** Yapılan muayenesinde belirgin nörolojik patoloji saptanmamıştır.

**Laboratuvar bulguları:** Yapılan rutin ve biyokimyasal tetkikleri, T3, T4, TSH, normal sınırlarda saptanmıştır. VDRL: Menfi olarak saptanmıştır.

**Kranial MR:** Frontal periventriküler beyaz cevherde solda daha belirgin olmak üzere birkaç nonspesifik gliotik alan saptanmıştır. Yapılan nörolojik konsültasyonu sonucunda, bu MR bulguları non-spesifik olarak değerlendirilmiştir.

## KLİNİK SEYİR

Bir yıldır servisimizde tedavisi devam eden hastanın klinik idaresindeki güçlük, değişik tedavi stratejilerine rağmen devam etmekteydi.

Servis gözlemleri: Yattığı ilk günden itibaren servis içinde çalışma ekibine ve diğer hastalara (özellikle sarışın olanlara) sürekli fiziksel saldırganlık uygulanıyor, bu nedenle sık sık tepite alınıyor, tespit dışında diğer hastalarla aynı ortamda barındırılmıyor, yemek odasında izole ediliyordu. İzole edildiği ortamda kendi kendine konuşuyor ve üzerindeki elbiseleri çıkarıyordu. Vücudundaki yara kabuklarını koparıp kanla yere anlaşılmaz şekiller çiziyor, verbal iletişime girmiyor, negativist bir tavır içinde olduğu gözleniyordu.

Çeşitli tedavi stratejileri uygulanmasına rağmen durumunda değişiklik olmadı. İzole edilebileceği bir oda gereksinimi ortaya çıktı. Servisin bir odası bu duruma uygun hale getirildi. Hasta izole edildiği odada 2-3 ay boyunca yerdeki marleyleri koparıp yedi. Kapıdan iletişim kurulmaya çalışılınca aniden saldırtıyor ya da dönüp namaz kılmaya başlıyordu. Soyunup pencereden dışarı sarkıp bağırıyor, yatağı kaldırıp yere vuruyor, kendi vücut ifrazatlarını yiyip içi-

yor ve bunlarla oynuyordu. Tüm bu tedavi süreci içinde hastanın bir ya da iki personel eşliğinde bahçede dolaşmasına imkân tanındığı, iç bahçeden çamaşır getirme işine yardımcı olduğu, hastalarla bir arada oturduğu diğer hastalarla birlikte müzik eşliğinde oynadığı dönemler oldu. Ancak, bu iyilik durumu bugüne kadar uygulanan tedavilerle bir süreklilik kazanmadı. En uzun kısmi iyilik süresi 10 gün kadar olabilmıştır.

**Psikiyatrik muayene özeti:** 165 cm. boylarında, öz bakımı azalmış, bilateral fronto parietal bölgede saçları kazınmış, yaşından büyük gösteren kadın hasta. Bilinci açık, yönelimle ilgili sorulara yerin Manavgat olduğunu söylüyor, kişileri tanıyor, zamana, ay ve yıla ilgisiz olmasına rağmen haftanın hangi günü olduğunu biliyor, göz kontağı kurmuyor, negativist tutumu nedeniyle verbal iletişim kurulamıyordu. Psikomotor aktivitesi artmış, affektif kısıtlı, çağrışımları gevşiyor, düşünce içeriğinde non-sistematize kötülük görme hezeyanları “beni keseceksiniz gibi” vardı. Soyunup pencereye çıkma, cinsel içerikli tekliflerde bulunma, cinsel içerikli küfürler etme şeklinde erotomanik davranışları vardı.

**Gross davranış bozuklukları:** Bulunduğu odanın marleylerini koparıp yeme, vücudundaki yaraların kabuklarını yeme, çeşitli ifrazat ve dışkıyla oynama ve yeme, uluorta mastürbasyon yapma şeklinde davranış bozuklukları vardı. Sağlıklı verbal iletişim kurulmadığı için dikkat ve bellek muayenesi formal bir şekilde yapılamadı, ancak klinik gözlemlerimize dayanarak gross dikkat ya da bellek kusuru olmadığını söyleyebiliriz. Muhakemesi bozuk, içgörüsü yoktu.

**Tanı:** Ön planda bulunan dezorganize davranış, dezorganize konuşma, işitsel varsanılar, affektif kısıtlılık nedeniyle ayırıcı tanı psikotik bozukluklar arasında yapılmıştır. Öykü, muayene ve laboratuvar testleriyle genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk tanıları dışlanmıştır. Altı aydan fazla süreyle dezorganize davranış, dezorganize konuşma, işitsel varsanılar, affektif kısıtlılık gösteren katotonik şizofreniyi karşılayacak katotonik bulguları bulunmayan hastamızda şizofrenik bozukluk, dezorganize tip tanısı konulmuştur.

## TEDAVİ

5/12/2001 tarihinde acil psikiyatri servisine elleri, kolları bağlı bir şekilde ailesi tarafından getirilen hasta saldırgan davranışları, mantıksız konuşmaları ve acil ekzitasyon tablosu nedeniyle Haloperidol 10 mg (im), Biperiden 4 mg (im) uygulanıp hasteneye yatırılmıştır.

6/12/2001 tarihinde hastanın davranış bozuklukları ve agresif tutumları devam ettiğinden tespit ve izolasyon uygulamaları başlatıldı. Hastanın tedavisi Haloperidol 30 mg/gün(im)+Biperiden 8 mg/gün (im) + Klorpromazin 200 mg/gün şeklinde düzenlenerek ECT başlandı.

7/12/2001'de ECT1 ve ECT2 uygulandı. Bu süreç içinde hastanın oral yeterli beslenememesi nedeniyle sıvı tedavisi eklendi. İkinci haftanın sonunda agresif davranışları ve hezeyanları süren hastaya Haloperidol 30 mg/gün (im), Biperiden 8 mg/gün (im), Klorpromazin 200 mg/gün+ ECT şeklindeki tedavisine Flufenazin decanoate ampul 1x1 (im) eklendi.

Tedavinin 3. haftasında hastanın diğer hastalar arasında oturabilme, yemeğini yemekhanede yiyebilme şeklinde uyum gösterebildiği üç gün süren iyilik dönemi gözlemlendi. Üçüncü günün sonunda diğer hastalara yönelik saldırgan davranışlarının yeniden başlaması, servis içinde soyunması, su şişeleriyle etrafı ıslatması vb. davranış bozukluklarının yeniden başlaması üzerine uyku hali ve konfüze tablosu nedeniyle 4 gün süreyle ara verilen ECT tedavisine yeniden başlanmasına rağmen hastanın eksite hali yatışmadığından tedavisine Zuklopentiksol acuphase ampul 1x1 (im) eklendi, 200 mg/gün klorpromazin tedavisi kesildi ve klonezapam 2x1 eklendi.

Birinci ayın sonunda hastaya toplam 17 ECT yapılmıştı, intramuskuler tedavisi oral şekle dönüştürülmüş ve flufenazin depo ampul 1x1 (im) (2. depo ampul 4.1.2002'de) uygulanmıştı.

8/1/2002 tarihinde uygulanan tedavilere yeterli yanıt alınmadığı düşünülerek tedaviye karbamazepin 3x1 eklendi. İzleyen 4 hafta içinde hâlâ yeterli yanıt alamayan hastanın tedavisine lityum 1200 mg/gün, diazepam 30 mg/gün eklendi. 1/2/2002 tarihinde has-

ta için hazırlanan izolasyon odası kullanılmaya başlandı. Bu sırada mevcut lityum ve karbamazepin tedavisine 2 hafta süreyle Gabapentin 900 mg/gün eklenerek tedavisi sürdürüldü. Şubat 2002'nin son haftası kombine mizaç stabilizatörleri tedavisine yeterli yanıt alınmadığı düşünülerek mizaç stabilizatörleri kesilip haloperidol 40 mg/gün ve 1 ay zarfında ikinci ECT kürü uygulandı. Bu tedaviye 1 ayın sonunda yanıt alınamaması, klinik durumunda iyilik gözlenmemesi, izolasyon zorunluluğunun devam etmesi üzerine hastaya klozapin başlanması kararlaştırıldı.

13/3/2002'de klozapin 50 mg/gün dozunda mevcut tedavisine eklendi, tedricen klozapin dozu 800 mg/güne dek yükseltildi. Haloperidol dozu ise tedricen azaltılıp kesildi. Leponex kullanımının 27. gününde hastada hipersalivasyon gelişmesi üzerine, amitriptilin 50 mg/gün tedavisine eklendi. 9 haftalık klozapin tedavisine rağmen hasta halen odasındaki marleyleri söküp yeme, büyük abdestiyle oynayıp yeme şeklindeki gros davranış patolojilerini sürdürüyor, hostile davranıyordu.

Hastanın klozapin 800 mg/gün tedavisine de cevap vermediği düşünülerek, yan etkiler göz önünde bulundurularak klozapin tedavisi tedricen azaltılıp kesildi (12.5.2002).

13/5/2002 tarihinde Olanzapin 20 mg/gün başlandı. Olanzapin tedavisinin 3. gününde ECT tedavisi eklendi (16.5.2002'de 3. kür ECT). Hastanın saldırganlığı ve ekzitasyonu devam ettiği için klorpromazin 600 mg/gün tedaviye ilave edildi. Olanzapin 20 mg/gün+ECT+klorpromazin 600 mg/gün tedavisinin 10. gününde yaklaşık 1 hafta süreyle (23.5.2002-30.5.2002) kısmi bir iyilik dönemi gözlemlendi. Bir haftalık iyilik tablosunun ardından klinik tablonun tekrar kötüleşmesi üzerine olanzapin dozu 30 mg/güne + klorpromazin dozu 800 mg/güne dek yükseltildi, hastanın izolasyonu sürdürüldü.

Olanzapin 30 mg/gün, klorpromazinin 800 mg/güne dek yükseltilmesi ve ECT tedavisi uygulanmasına rağmen hastanın eksite halinin ve negativist tavrının her gün biraz daha artması, idrarını içme şeklinde gros davranış patolojileri sergilediği için olanzapinden fayda görmediği düşünülerek olanzapin tedavisi sonlandırıldı (8.6.2002).

10.6.2002 tarihinde hastanın gros davranış bozuklukları ve agresyonları nedeniyle 800 mg/gün klorpromazin tedavisine ketiapin 100 mg/gün ilave edildi. Ketiapin tedavisi sürerken, hasta oral ilaç alımında güçlük çıkardığı için oral ilaç almadığı durumlarda haloperidol 30 mg/gün (im) ve biperiden 8 mg/gün (im) şeklinde intramuskuler tedavi uygulandı ve hastaya ECT tedavisi sürdürüldü. Ketiapin dozu 1200 mg/güne dek yavaş yavaş yükseltildi, buna ek olarak 20 mg/gün haloperidol, 4 mg/gün biperiden ve aralıklı ECT tedavisine devam edildi.

10.6.2002-26.8.2002 tarihleri arasında hastanın ketiapin kullandığı zaman diliminde zaman zaman bir persenol eşliğinde dışarı bahçeye çıkarıldığı ve kısmi bir iyilik döneminin olduğu gözlemlendi, ancak bu iyilik de devamlılık kazanmadı. Hastanın ketiapin tedavisinden de yarar görmediğine karar verildi. Kısmi bir iyilik halinin sağlandığı klozapine yeniden başlanması, ketiapinin tedricen azaltılıp kesilmesi kararlaştırıldı.

26.8.2002'de 30 mg/gün haloperidol, 4 mg/gün biperiden şeklinde olan tedaviye klozapin 50 mg/gün eklendi. Hastanın hemogram sonuçları izlenerek klozapin tedavisinin 7. haftasında (1.10.2002) 700 mg/gün klozapin yanında risperidon 4 mg/gün tedaviye eklendi. 1 hafta içinde haloperidol tedricen azaltılıp kesildi ve risperidon 6 mg/güne, klozapin 9. hafta sonunda 800 mg/gün dozuna dek yükseltildi. 2 hafta süreyle kullanılan risperidondan da yarar görülmediği düşünülerek kesildi. Hastanın genel durumu aynı idi ve siyaloresi vardı. 9 haftalık klozapin tedavisinden de yarar görmediği düşünülerek klozapin tedavisi sonlandırıldı.

24.10.2002 tarihinde valproik asit 1000 mg/gün, amisulpirid (Solian) 400 mg/gün, haloperidol 30 mg/gün (im) ve biperiden 8 mg/gün (im) şeklinde tedavi protokolü oluşturuldu. Daha sonra Solian dozu 1.200 mg/güne dek aşamalı olarak yükseltildi. İki ay süreyle Solian 1.200 mg/gün, haloperidol 30 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, diazepam 5 mg/gün şeklinde tedavi uygulanmasına rağmen hastanın ağır davranış bozuklukları ve saldırgan tavırları devam etmekteydi. Yeterli yanıt alınmadığı düşünülerek Solian kesildi. Ağır davranış bozukluklarının yanı sıra vücudundaki bütün tüyleri yolmak, uzun ve tekrarlayıcı davranışlarla giden banyolar, ısrarlı temizlik çabaları

nedeniyle 17.12.2002'de (antiobsesyonel tedavi) fluoksetin 40 mg/gün eklendi. Bu tedavinin 1. haftası sonunda Anafranil 75 mg/gün tedaviye eklendi. Anafranil dozu 150 mg/güne dek artırıldı. Bir ay sürdürülen Anafranil ve Fluoksetin tedavisi sırasında 2-3 günlük iyilik dönemleri gözlenmesine rağmen stabil bir gelişme sağlanamadı.

22.1.2003 tarihinde tedavi haloperidol 30 mg/gün, biperiden 4 mg/gün şeklinde düzenlenerek 15 seansın oluşan ECT tedavi kürü eklendi. Bu tedaviden ilk 10 gün içinde belirgin şekilde yararlandı. Servis içinde diğer hastalarla bulunabildiği gözlemlendi. Bu sırada kırsal kesimde yaşayan ailesinin evlerinde hasta için özel bir oda hazırladıkları ve hastanın burada koruma ve bakımını sürdürmek istedikleri anlaşıldı.

28.2.2003 tarihinde kısmi salah halinde ailesi eşliğinde çıkarıldı. İdame tedavisi haloperidol 30 mg/gün oral ve haldol decanoate 50 mg ampul 1x1 (im) 15 günde 1 şeklinde düzenlendi. Bölgesinde kontrol muayeneleri önerilerek taburcu edildi.

### Tedavide Direnç

Tedaviye direncin sadece hastaneye yatış ya da yeti kayıplarının sonucu oluşmadığı, daha çok zaman içinde kayda değer bir tutarlılık gösteren içsel özelliğin temsil edildiği fikri desteklenmektedir. Yapılan çalışmalar ilk epizodunu yaşayan hastalarda açık şekilde görülen önemli bilişsel bozuklukları ve beynin yapısındaki şekilsel anormallikleri de içeren yeti kaybının şiddetini ortaya koymuştur. Ayrıca, antipsikotik ilaçlarla tedaviye başlamadan önce hastalığın başlangıcı ve psikozun süresinin detaylı olarak incelenmesi sonucunda, uzun süre boyunca tedavi edilmeyen psikozun kendisinin biyolojik olarak toksik olabileceğini ve bu nedenle daha sonraki tedaviye direnç oluşturabileceği gösterilmiştir (1-3).

Günümüzde yeni antipsikotikler ilk seçenek olarak giderek daha fazla oranda kullanılmaya başlanmıştır.

Tedaviye dirençli şizofrenide hastaların % 60'ında klozapinin etkili olduğu bilinmektedir. Oysa risperidonun etki oranı bilinmemektedir. Retrospektif yapılan bir çalışmada değişik zaman dilimlerinde yeterli sürede yeterli oranda risperidon ve klozapin tedavisi

gören 24 hasta ele alınmıştır (en az 12 hafta boyunca min. 300 mg/gün klozapin kullanılmış, en az 6 hafta boyunca min. 6 mg/gün risperidon kullanılmış). Pozitif ve negatif semptomları, saldırgan davranışları değerlendiren Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impressions-Improvement, CGI-I) kullanılmıştır. 24 hastanın 14'ünün klozapine, 6'sının risperidona yanıt verdiği gözlenmiştir. Klozapin tedavisi gören 9 hasta pozitif semptomlara, 7 hasta negatif semptomlara, 12 hasta saldırgan davranışlara yanıt vermiştir.

Risperidon tedavisi gören hastaların 4'ü pozitif semptomlarda, 2'si negatif semptomlarda, 7'si saldırgan davranışlarda düzelmeye yanıt vermiştir. Bu çalışmanın sonuçları dirençli vakalarda tedavi algoritmasında kar/zarar oranının hesaplanarak klozapin tedavisinden önce risperidon tedavisinin verilebileceğini göstermektedir. Ancak, klozapinin hâlâ altın standart olan bir ilaç olduğu görüşü hakimdir (4).

İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada da, 8 ay boyunca olanzapin kullanan 37 hastanın 23'ü tedaviye dirençli şizofreni kriterlerini dolduruyordu. Dirençli hastalardan 8'ini önerilen doz ile tedavi etmek mümkün olmadığından, bu hastalarda 60 mg/gün dozuna kadar çıkılmış, hiçbir hastada ekstrapiramidal yan etki gözlenmediği belirtilmiştir. 23 hastanın 11'inde klinik ilerleme gözleendiği için bu tedaviyle devam edildiği, hiç klozapin tedavisi görmemiş olan hastaların klozapin tedavisine de direnci olan hastalara göre olanzapin tedavisiyle daha iyi yanıt verdiği, Klozapin tedavisine yanıt vermeyen 16 hastanın 7'sinde 31.4 mg/gün tedavisiyle devam edildiği, 16 hastanın 6'sının hiç klozapin tedavisi görmemiş hastalara kıyasla daha az yanıt gösterdiği, geriye kalan 9 hastadan 2.2 mg'lik olanzapin tedavisi (18.9 mg/gün) sonucunda yanıt alınmadığı, ilaç reddinin tedavinin yarıda kalmasının en yaygın sebeplerinden olduğu ileri sürülmüştür. Bu sebeple atipik antipsikotiklerin depo formlarının yapılması tedavinin güvenilirliği açısından önem taşımaktadır (5).

Tipik antipsikotiklere veya klozapin dışı atipik antipsikotiklerin birine yeterince cevap vermeyen hastalar için önerilen tedavi kafa karıştırıcıdır. En yaygın olarak klozapinden önce yalnızca bir klozapin dışı atipik antipsikotiğin denenmesi ve bu gruba ait ilaçlardan birden fazla deneme yapılmaması önerilmektedir.

Herbert Y. Meltzer; bir sonraki ilacın başka bir atipik olmasındansa klozapin olmasını önermektedir (6).

Tipik nöroleptik ilaçlara dirençli olan hastaların oranı yaklaşık olarak % 30'dur ve tipik antipsikotiklere yanıt vermeyen şizofrenide klozapinin % 30-60 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, tedaviye dirençli hastaların sadece % 5'i klozapin tedavisi görmektedir. Klozapin tedavisine rağmen de direnç görüldüğü durumlarda kombine tedaviler uygulanmaktadır (5).

Tipik antipsikotiklere yanıt vermeyen şizofrenide Klozapinin % 30-60 oranında etkin olduğu bildirilmiştir (8). Ancak, klozapine dirençli durumlarda kombine tedaviler uygulanmaktadır. Klozapin kullanan hastalarda birlikte tipik nöroleptik, benzodiazepin, antikolinergik, antidepresan, antiepileptik, lityum, EKT, NMDA agonisti, kullanıldığı bildirilmiştir (7).

Klozapin ve Elektrokonvulsif tedavinin kontrollü çalışması yoktur. Ancak, 8 anekdotal bildirim ve 2 retrospektif araştırmada şizofreni, şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk ve psikotik semptomları olan depresyonda etkili olduğu bildirilmiştir. EKT ve klozapin ile taşikardi gelişmiş, kafein, EKT ve klozapin kullanan 66 yaşında MI öyküsü olan bir kadın hastada supraventriküler taşikardi gelişmiş, kafeinsiz EKT uygulandığında herhangi bir problem gözlenmemiştir. EKT boyunca maksimum Klozapin dozu ortalama 580 mg/gün (300-800)'ken, 2 vakada uzamış nöbetler gözlenmiştir. Klozapin alan 216 hastanın 120'sinde diğer nöroleptiklerle kombinasyon sonucunda % 30 daha iyi bir etki sağlanmıştır. Klozapin - sulpirid kombinasyonu ve klozapin-plasebo kombinasyonu randomize karşılaştırılmıştır. SANS ve SAPS'de birinci grupta belirgin düzelmeye saptanmıştır (9).

Friedman ve arkadaşlarının (1997) çalışmasında 5 şizofreni, 2 şizoaffektif bozukluk tanısı alan ve 10 ay Klozapin kullanmasına rağmen psikotik semptomları süren hastaya Pimozid eklenmiş, 14-68 güne kadar değişen sürede ortalama 4-9 mg/gün dozunda BPRS skoru 51'den 27'ye düşmüştür. Mowerman ve Siris (1996) klozapin ve Loksapin (25 mg/gün) kombinasyonu ile BPRS skorunda 19-38 puan düşüş olduğunu belirtmiştir.

Cassady ve Thaker (1992) fluoksetin ve klozapin kombinasyonunun dirençli şizofrenide etkili olduğunu söylemiştir. Buchanon ve ark. (1996) 300 mg ve üstünde klozapin kullanan 33 hastada 6 hafta boyunca randomize fluoksetin (n=18) ve plasebo (n=15) kullanmış, klozapin -fluoksetin kombinasyonunu etkili bulmuşlardır. Silver ve ark. (1996) kronik şizofren 11 hasta ile yapılan 8 haftalık çalışmada SANS ve SAPS'de % 20'nin üzerinde düzelme bildirmiştir. Ancak, klozapin ve SSRI birlikte kullanımıyla ilgili diğer vaka bildirimlerinde hipersalivasyon, konstipasyon, uriner retansiyon, hipotansiyon ve lökopeninin geliştiğini belirtilmiştir (7). Ayrıca fluvoksamin, fluoksetin ve sertralinin klozapin kan düzeyini arttırdığı söylenmiştir.

NMDA (N-metil-D-aspartat) agonistleri ile klozapinin benzer mekanizma ile etki edeceği söylenmiştir (8). Kloralhidrat /Amobarbital sodyum kombinasyonunda benzodiazepin birlikte kullanımında gözlenen yan etkiler oluşmuştur.

The Expert Consensus Series (Treatment of Schizophrenia 1999); basamaklı olarak,

1. Antikonvulzan ve klozapin
2. Kombine tipik antipsikotik ve klozapin
3. Başka atipik antipsikotik ve klozapin
4. Lityum ve klozapin
5. EKT ve klozapin
6. Benzodiazepin ve klozapin önermiştir.

## TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlarla tedaviye başlamadan önce hastalığın başlangıcı ve psikozun süresinin detaylı olarak incelenmesi sonucunda, uzun süre boyunca tedavi edilmeyen psikozun kendisinin biyolojik olarak toksik olabileceğini ve bu nedenle daha sonraki tedaviye direnç oluşturabileceği gösterilmiştir (7). Genellikle, klinik parametreler (örnek, başlangıç yaşı), bilişsel ve nörolojik fonksiyonlar, EEG ritmi, beyin görüntülenmesi ve plazma metabolik değerleri açısından karşılaştırmalar tedaviye cevapla ilgili farklar ortaya çıkarmaktadır (3).

Tedaviye direncin daha iyi bir şekilde tanımlanması, daha önceki tedaviler, hastane yatışları ile uygulanan tedavilerin dağılımı ve bunların yeterliliğinin hem semptomatoloji, hem de yeterli sosyal fonksiyonlar

açısından karşılaştırılması gereksinimini ortaya çıkarmaktadır. Şizofrenide tedaviye direncin doğasını anlamamız son dönemlerde yapılan çalışmaların çoğalmasıyla artmıştır (7).

Tipik nöroleptik ilaçlara dirençli olan hastaların oranı yaklaşık olarak % 30'dur ve tipik antipsikotiklere yanıt vermeyen şizofrenide klozapinin % 30-60 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, tedaviye dirençli hastaların sadece %5'i klozapin tedavisi görmektedir. Klozapin tedavisine rağmen de direnç görüldüğü durumlarda kombine tedaviler uygulanmaktadır (10).

Antipsikotik ilaçlarla tedaviye yetersiz yanıt veren hastalar en dezavantajlı grubu oluşturmaktadır ve buna bağlı olarak ilerideki çalışmalar için özel ilgiyi hak etmektedirler. Tedaviye direncin ve semptomatik ve fonksiyonel yeti kaybının kapsamının net bir şekilde tanımlanması, bu gibi durumlarda uygun bir yönetim planı kurulması için önemli dönemeçlerdir. Etkili tedavi davranışsal, psikososyal ve farmakolojik unsurların yakın bir şekilde bütünleştirilmesine bağlıdır. Umut ediliyor ki, tedaviye direncin altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları anlamamız için kaydedilen gelişmeler, şu anda var olandan daha özel ve yeterli tedavi seçenekleriyle sonuçlanacaktır (11).

## KAYNAKLAR

1. Schulz SC, Buckley PF: C Treatment-resistant schizophrenia, Schizophrenia, 1995 edited by Hirsch SR, Weinberger 1nd edition, 24: 469-500,
2. Meltzer HY, Kostakoğlu AE: Treatment-resistant schizophrenia, Comprehensive Care of Schizophrenia, 2edn. edited by Lieberman JA, Murray RM. 12:181-203, 2001.
3. Bames T, Buckley P, Schulz S: C Treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia 2003, edited by Hirsch SR, Weinberger D. 2nd edn, 26: 489-507,
4. Sharif ZA, Raza A, Ratakonda SS: The comprehensive of risperidon and clozapin in Treatment Resistant Schizophrenia Journal of Clinical Psychiatry, 2000.
5. Mountjoy CO, Baldacchino AM, Stubbs JH: High dosages of olanzapin in treatment resistant schizophrenia the American Journal of Psychiatry, 1999.
6. Maj M, Sartorius M: Şizofreni, 1999.
7. Chong SA, Remington G: Clozapine augmentation: Safety and efficacy Schizophrenia Bulletin 26(2): 421-426, 2000.
8. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D: When symptoms persist: Clozapine augmentation strategies, Schizophrenia Bulletin 27(4): 615-630, 2001.
- 9- Lieberman JA, Murray RM: Comprehensive Care of Schizophrenia, 2001.
10. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B: Effectiveness of second-generation antipsychotic in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials, The American Journal of Psychiatry, 158(4): 518-526, 2001.
11. Chong SA, Remington G: CLOZAPIN Augmentation: Reliability ve Validity Schizophrenia Bulletin 26(2): 421, 2000.