

# Şizofreni ve Maninin Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozuklukları Açısından Karşılaştırılması

Cem İLNEM (\*), Mehmet DEMİREL (\*\*), Sedef ÇEVİK GÜNERİ (\*), Ferhan YENER, Müjen İLNEM (\*\*\*) , Gazi ALATAŞ (\*)

## ÖZET

*Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nin bir Genel Psikiyatri Servisine ardışık olarak yatan 50 şizofreni ve 50 iki uçlu mizaç bozukluğu (son epizod mani) olan 2 grup hastanın nöroleptiklere bağlı hareket bozuklukları açısından karşılaştırıldığı bu çalışmada Chouinard-Ross- Chouinard Ekstrapiramidal Semptom Derecelendirme Ölçeği (ESDÖ) uygulanmıştır.*

*Nöroleptik olarak yalnız haloperidol kullanılan çalışmada başlangıçta antikolinergik ilaç profilaksisi uygulanmamıştır. Elde edilen veriler ve sosyodemografik özellikler, literatür ışığında tartışılmış ve akut distoni prevalansları şizofrenik hastalarda daha fazla görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları iki grupta farklı miktarda antikolinergik ilaç kullanımı ile ilintilendirilmiştir.*

*Anahtar kelimeler: Şizofreni, Mani, Hareket Bozuklukları, Nöroleptikler*

*Düşünen Adam; 2001, 14(2): 77-86*

## SUMMARY

*In this study in order to compare the neuroleptic dependent movement disorders among subsequently admitted 50 schizophrenic and 50 bipolar mood disorder (last episode is mania) inpatients in Bakırköy Mental Health and Neurologic Disorders. The Chouinard-Ross-Chouinard Extrapyramidal Symptom Rating Scale was performed.*

*In the study haloperidol was used as a neuroleptic, the anticholinergic drug prophylaxis wasn't initiated. The results and sociodemographic features are discussed at the base of literature and acute dystonia prevalances has been found higher in schizophrenic patients. The results of our study is related with the usage of different amounts of anticholinergic drugs in two groups.*

*Key words: Schizophrenia, mania, movement disorders, neuroleptics*

## GİRİŞ

Nöroleptikler, günümüz tıbbında kullanılan ilaçlar içinde, toksisite ve yan etki bakımından en güvenilir ilaçlardan biri olmalarına karşın, oluşturdukları yan etkilerden olan hareket bozuklukları DSM IV tanı sisteminde 1. eksen tanısı olma noktasına gelmiştir (2,23).

Şizofreni ve mani, antipsikotiklerin en çok kullanıldıkları önemli iki psikiyatrik bozukluktur. Her iki bozukluğun nörokimyasal etyolojilerindeki farklılıklar; bu bozukluklarda nöroleptiklerin oluşturduğu ekstrapiramidal yan etkilerin de farklı olmasının nörokimyasal zeminini oluşturabilir.

Bu konuyla ilgili olarak her iki bozuklukta, nörolep-

\* Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 7. Psikiyatri Kliniği, \*\* Bursa Devlet Hastanesi, \*\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

tiklerin oluşturduğu bütün ekstrapiramidal yan etkileri kapsayan eş zamanlı çalışmaların olmayışı literatürde önemli bir eksiklik olarak dikkat çekicidir. Yapılan çoğu retrospektif ve dar kapsamlı olan karşılaştırma çalışmalarında, şizofreni ve manideki hareket bozukluklarının farklılığı gösterilmiş olmakla beraber daha kapsamlı prospektif çalışmaların gereğine işaret edilmiştir.

Sadler (1996) NBHB'nın (Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozuklukları) antipsikotik tedavinin sık karşılaşılan bir komplikasyonu olduğunu ve klinik olarak çok önem arzettiklerini belirtmesine karşın DSM-IV'teki çok eksenli tanı sisteminde III. eksen erozyonu olabileceği gerekçesiyle I. eksen de ayrı bir kategori olarak ele alınması gerektiğini belirtmiştir (18). Diğer yandan Frances ve ark. (1994) bu kategorinin DSM IV'te yer alması için 6 neden ileri sürmüşlerdir. Bunlar:

1. İlaça bağlı hareket bozuklukları yatrogenik morbiditenin en sık nedenidir.
2. Nöroleptiklerle tedavi edilen hastaların yakınmalarını açık olarak ifade etme güçlükleri vardır.
3. Hareket bozukluklarının fenomenolojisi I. eksen de yer alan mental bozukluklarla örtüşür ve dikkatli bir ayırıcı tanı gerektirir.
4. Fiziksel bulguların hiç birisi ilaca bağlı hareket bozuklukları için patognomonik değildir ve farklı etyolojilere sahip nörolojik hastalıklarda da görülebilecek kadar yaygındır.
5. Nöroleptikler sık olarak psikiyatri dışı endikasyonlar için kullanılırlar ve sabit kombinasyonlu farmasötik ürünler olarak reçete edilirler, bu yüzden nöroleptik yan etkisinin saptanması daha da güçleşir.
6. Demansı ve madde bağımlılığı olan kimi hastalar aldıkları ilaçları bilmeyebilirler, bu durum tanı için şüpheli olmayı gerektirir. Ayrıca oluşan tüm hareket bozuklukları klinik pratikte, tedavi edilenden çok daha fazladır (18).

Affektif bozukluklarda akatizinin daha ağır seyrettiğini bildiren klinisyenler mevcuttur (24).

Akut distoni için risk faktörleri; erkek cinsiyet, 30 yaşın altında olmak, yüksek doz ve yüksek potensli nöroleptik kullanımı olarak belirlenmiştir (9). Nasrallah ve ark. (1988) mani tanısının akut distoni için risk oluşturduğunu iddia etmişlerdir (11). 135 şizofren ve 46 manik hastadan oluşan retrospektif çalış-

malarında şizofrenik grupta % 5.9, mani grubunda % 26.1 oranında akut distoni geliştiğini saptamışlardır. Ancak daha sonra yapılan prospektif çalışmalar Nasrallah ve arkadaşlarının çalışmalarını desteklemiştir (1,9,15). Khanna ve ark. (1992) 50 manik ve 33 şizofren hastadan oluşan çalışmalarında mani grubunda Nasrallah ve arkadaşlarınıninkine yakın olarak % 24 distoni bulmuşlardır ancak şizofrenik grupta % 15 sonuç elde etmişlerdir, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (9). Bu çalışmada akut distoni gelişiminde anlamlı olan bağımsız tek değişkenin nöroleptik pik dozu olduğu, bunu yaşın izlediği belirtilmiştir.

Affektif bozukluğu olan hastalar olmayanlara göre daha fazla tardiv diskinezi geliştirirler (22). Bipolar affektif bozukluk tanısı almış 69 hastada, tardiv diskinezi prevalansı % 19 olarak bulunmuş, prevalansın yaşla arttığı, başlama yaşı ve epizod sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7,21). 131 hastayla yapılan başka bir çalışmada ise prevalans % 26 olarak bulunmuş ve lityum kullanımı ile ters orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (10). Dinan ve Kohen (1989) tardiv diskinezi gelişiminin lityum kullanımı ile doğru orantılı olarak arttığını bulmuştur. Tardiv diskinezisi olan bipolar bozukluklu hastalarda, tardiv diskinezinin depresif epizodlarda ağırlaştığı, manik epizodlarda kaybolduğu ancak bunun sadece hızlı döngülü tipte olabildiği bildirilmiştir (19,21). Kadınlarda tardiv diskinezi daha siktir. Kadın erkek oranı 1/1 ve 1.7/1 olarak verilmektedir (12).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 7. Psikiyatri kliniğinde yatan hastalarla yapılmıştır. Örneklem; rastlantısal örneklem yöntemi ile seçilen 50 şizofreni ve 50 mani olgusu olmak üzere toplam 100 hastadan oluşturulmuştur.

## Kabul Ölçütleri

1. DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ve iki uçlu mizaç bozukluğu, son epizod mani ölçütlerini karşılamış olma.
2. Yatıştan önceki son 1 aylık dönem boyunca herhangi bir formda (depo, oral, parenteral) nöroleptik kullanmamış olma.
3. Lityum karbonat, heterosiklik antidepresan,

kalsiyum kanal blokleri ve SSRI'lar gibi akatizi ile karışabilecek benzer durum oluşturan psikotrop ilaç kullanmıyor olma.

4. Özgeçmiş ve soygeçmişte ekstrapiramidal semptomlarla seyreden nörodejeneratif bir tıbbi durumun olmaması.
5. Herhangi bir tıbbi durum nedeniyle, nöroleptiklerin oluşturduğu ekstrapiramidal yan etkileri önleyici antikolinerjik veya beta adrenerjik bloker ilaç kullanmıyor olma.
6. Son dönemde demir replasman tedavisi uygulanmamış olma.
7. Hastaneye yatışta uygulanan, ekstrapiramidal semptom derecelendirme ölçeğinden (ESDÖ) tardiv diskinezi ve tardiv distoni hariç, alınan skorun 0 olması.

### Gereç

1. Kişisel bilgi formu
2. Ekstrapiramidal semptom derecelendirme ölçeği (ESDÖ): Ekstrapiramidal semptomlar için; Chouinard, Ross-Chouinard tarafından geliştirilen Ekstrapiramidal Semptom Derecelendirme Ölçeği kullanılmıştır. Ölçek; ekstrapiramidal sendromların öznel belirtilerini ölçen 9 itemlik parkinsonizm ve distoni öznel soru formundan ve parkinsonizm, distoni ve diskinetik hareketleri değerlendiren bölümlerden oluşmuştur. Akatizi ölçeğinde parkinsonizm içinde ele alınmıştır (3).

### Araştırma Planı

Olgular nöroleptik olarak sadece haloperidol almışlardır. Haloperidol dozları çalışmadan bağımsız olarak hastanın klinik durumuna göre tedavi ekibince belirlenmiştir. Başlangıçta antikolinerjik profilaksi uygulanmamıştır. Antikolinerjik ilaç uygulamasına, tedavinin herhangi bir aşamasında endikasyon oluştuğunda başvurulmuştur. Klinik durumu ilk 15 gün içinde elektrokonvülsif tedaviyi gerektirenler ve bu süre içerisinde lityum profilaksisine alınanlar çalışmadan çıkartılarak kalan 100 hasta ile çalışma sürdürülmüştür. Hastalar yattıkları süre içerisinde her 3 günde bir 4 kez ve çıkarılma öncesi olmak üzere toplam 5 kez ekstrapiramidal semptomlar açısından iki psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Ara dönemlerde gelişen akut distoni varsa, olgu tekrar değerlendirilerek kayıt edilmiş, gece oluşan dis-

toniler ve tedaviler ise hemşire gözlemlerinden ve nöbetçi doktor notundan öğrenilerek değerlendirilmeye alınmıştır.

### Veri değerlendirilmesi

Bu çalışmada SPSS 5.0 istatistik programı kullanılmıştır. Veriler ki-kare ve student t testi ile değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

#### Örneklem

Çalışmaya 50 şizofreni ve 50 iki uçlu mizaç bozukluk, son epizod mani tanısı koyulmuş toplam 100 hasta alınmıştır. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.

Eğitim düzeyi, daha önceki yatış sayısı ve hastalık süresi ortalaması açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu, ancak hastalık süresinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık şizofreni grubunda ilk epizodda hiç hasta bulunmazken, mani grubunda 11 hasta (% 22) olmasından ve hastalık süresinin 1-5 yıl olduğu hasta sayısı şizofreni de 13 (% 26), mani de 9 (% 18), 10 yıldan fazla olan hasta sayısı şizofrenide 21 (% 42), manide 13 (% 26) olmasından kaynaklanıyordu.

Son yatışta şizofreni grubunun yatış süresi ortalama  $28.2 \pm 21.5$  gün, mani grubunun ise  $19.5 \pm 9.4$  gün olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır, bu süre içerisinde her iki grubun ortalama nöroleptik dozu (haloperidol) arasında fark bulunmamıştır (şizofreni= $26.6 \pm 5.2$  mg, mani= $25.4 \pm 5.8$  mg).

Şizofreni grubunda 27 hasta (% 54) tedavi süresince hiç antikolinerjik ilaç kullanmamıştır, 3 hastaya (% 6) gerekli olduğunda 1 kez biperiden enjeksiyonu yapılmış, 20 hasta (% 40) ise daha sonra antikolinerjik kullanımı için gereksinim göstermiştir. Mani grubunda ise 19 hasta (% 38) antikolinerjik tedavisine hiç gereksinim duymazken, 5 hastada (% 10) 1 kez biperiden enjeksiyonuyla yetinilmiş, 26 hasta (% 52) ise rutin antikolinerjik profilaksisine alınmıştır. Biperiden kullanımı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şizofreni grubunda 4 hastanın (% 8), mani grubunda ise 2 hastanın (% 4) yattıkları ilk gün tardiv diskinezisi mevcuttu. Klinik global izlenime göre tardiv diskinezili şizofreniklerin 2'si "orta", 2'si "ağır", tardiv diskinezili maniklerin ise her ikisi de "ağır" şiddettedir, aralarında istatistiksel açıdan fark yoktu. Her iki grupta da ne yattıkları anda ne de tedavileri boyunca tardiv distoni ile karşılaşılmadı.

#### Ekstrapiramidal semptom derecelendirme ölçeği (ESDÖ) verilerinin karşılaştırılması

**Parkinsonizm ile ilgili veriler:** Parkinsonizm muayenesinde elde edilen puan ortalaması açısından şizofreni grubu ( $14.4 \pm 10.05$ ), mani grubuna ( $11.52 \pm 8.45$ ) göre daha yüksek puan toplamıştır, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Şizofreni grubunda her iki cinste de manik hemcinslerine göre yüksek puanlar bulunmuş fakat fark anlamlı çıkmamıştır. Şizofreni grubunun erkekleri ( $17.20 \pm 10.11$ ) kadınlara ( $10.52 \pm 8.8$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puan almışlardır, mani grubunda ise yine erkekler, kadınlara göre daha yüksek puan aldıkları halde fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Parkinsonizm alt başlıklarından "ekspresiv otomatik hareket", "bradikinezi", "yürüyüş ve postür" ve "tremor" bölümlerinde şizofrenik grup, manik gruba göre daha yüksek puan almış ancak bu alt başlıkların hiç birisinde de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Yalnızca "rijidite" toplam puan ortalaması şizofrenide ( $5.52 \pm 5.21$ ), maniden ( $3.42 \pm 4.5$ ) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. "Siyalore" toplam puan ortalaması ise manide ( $1.18 \pm 1.46$ ), şizofreniden ( $0.54 \pm 0.97$ ) anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

**Parkinsonizmin klinik global izlenimi ile ilgili veriler:** Parkinsonizm klinik global izlenime göre "hafif" şiddet derecesinde olanlar dahil şizofrenik grupta 22 (% 44), manik grupta 12 (% 24) hastada gelişmiştir. Bu oranlar rutin olarak biperiden kullanım oranları itibarı ile şizofrenik grupla uyumludur (Şizofrenide rutin kullanım=% 40). Manik grupta ise parkinsonizm oranına göre daha fazla biperiden kullanım oranı (% 52) vardır. Bunun nedeni mani grubunda akut distoninin 2. kez geliştiği hasta sayısının daha fazla olması ve çalışmanın yöntemi gereği bu

Tablo 1.

Parkinsonizm Klinik Global İzlenim	Şizofrenik Grup		Manik Grup	
	n	%	n	%
Yok	8	16	17	34
Sınırdaki	11	22	14	28
Çok hafif	9	18	7	14
Hafif	9	18	4	8
Orta	5	10	3	6
Az belirgin	3	6	2	4
Belirgin	3	6	2	4
Ağır	2	4	1	2
Çok ağır	-	-	-	-
Toplam	50	100	50	100
	$\chi^2=7.14$ DF=7 p=0.41			
Parkinsonizm Sıklığı	22	44	12	24
	$\chi^2=4.45$ DF=1 p=0.034*			
Kadın	6	12	4	8
	$\chi^2=0.78$ DF=1 p=0.11			
Erkek	16	32	8	16
	$\chi^2=3.72$ DF=1 p=0.053			
Kadın-Erkek	$\chi^2=3.49$ DF=1 p=0.06		$\chi^2=1.03$ DF=1 p=0.30	

hastaların antikolinergik ilaç profilaksisine alınmalarından dolayıdır.

İki grubun kadınlarında parkinsonizm sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur, erkeklerde ise şizofrenik grupta 16 (% 32), manik grupta 8 (% 16) hastada parkinsonizm gelişmesine karşın aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1).

Parkinsonizmin sosyodemografik verilerle ilişkisi: Klinik global izlenime göre parkinsonizmliler olarak değerlendirilen şizofrenik hastalar ( $36.8 \pm 11.9$ ), parkinsonizmliler manik hastalardan ( $29.7 \pm 8.01$ ) istatistiksel olarak daha yaşlı bulunmuştur. Yaş ortalaması açısından parkinsonizmi olan şizofreniklerle, olmayan şizofrenikler arasında ve parkinsonizmi olan maniklerle, olmayan manikler arasında fark bulunmamıştır. Her iki gruptaki parkinsonizmi olan hastaların kullandıkları nöroleptik dozları arasında da fark yoktur, ayrıca her bir grup için parkinsonizmi olanlarla olmayanlar arasında nöroleptik dozu bakımından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir (Tablo 2).

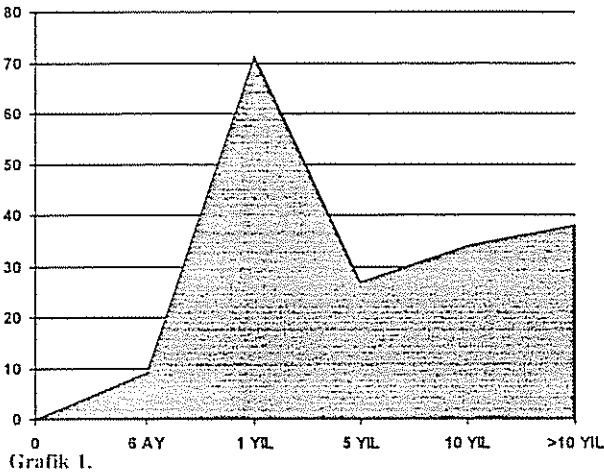
Daha önceki yatış sayısı ve hastalık süresi açısından yapılan karşılaştırmalarda da iki grup arasında ve her bir grubun kendi içinde parkinsonizmi olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 2.

	Şizofrenik Grup		Manik Grup	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Yaş				
Var	36.8	11.9	29.7	8.01
	t=2.05 df=30.46 p=0.049*			
Yok	35.9	7.7	34.26	12.28
Var-Yok	t=0.29 df=34.3 p=0.774		t=1.19 df=48 p=0.240	
Nöroleptik Dozu (mgr)				
Var	25.9	5.9	25.83	5.14
	t=0.04 df=32 p=0.970			
Yok	27.14	4.6	25.26	6.03
Var-Yok	t=0.81 df=39 p=0.42		t=0.29 df=48 p=0.77	
Yatış Sayısı				
Var	3.22	5.15	4.83	4.56
	t=0.90 df=32 p=0.374			
Yok	3.57	2.88	3.6	4.48
Var-Yok	t=0.30 df=40 p=0.77		t=0.82 df=48 p=0.41	
Hastalık Süresi (yıl)				
Var	11.5	10	7.66	6
	t=1.20 df=32 p=0.238			
Yok	8.75	5.39	7.44	8.67
Var-Yok	t=1.16 df=30 p=0.26		t=0.08 df=48 p=0.93	
Yatış Süresi (gün)				
Var	27.59	15.31	25.25	8.51
	t=0.49 df=32 p=0.63			
Yok	28.64	25.26	17.66	9.08
Var-Yok	t=0.17 df=48 p=0.87		t=2.56 df=48 p=0.013*	

Tablo 3.

	Şizofrenik Grup		Manik Grup	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Yaş				
Var	33.65	9.08	30.23	7.33
	t=1.14 df=31 p=0.265			
Yok	38.13	9.91	34.21	12.55
Var-Yok	t=1.62 df=48 p=0.112		t=1.37 df=16 p=0.178	
Nöroleptik Dozu (mgr)				
Var	28	5.23	26.92	4.80
	t=0.60 df=31 p=0.555			
Yok	25.66	5.04	24.86	6.06
Var-Yok	t=-1.58 df=48 p=0.121		t=-1.11 df=48 p=0.275	
Yatış Sayısı				
Var	3.75	5.33	5.07	4.59
	t=0.74 df=31 p=0.467			
Yok	3.20	2.88	3.48	4.44
Var-Yok	t=-3.47 df=48 p=0.639		t=-1.10 df=48 p=0.277	
Hastalık Süresi (yıl)				
Var	6.75	5.11	7.15	4.89
	t=-0.23 df=31 p=0.823			
Yok	12.10	8.65	7.62	8.95
Var-Yok	t=2.74 df=47 p=0.009*		t=0.18 df=48 p=0.859	
Yatış Süresi (gün)				
Var	32.15	23.81	20	9.6
	t=1.73 df=31 p=0.094			
Yok	25.60	19.75	19.30	9.52
Var-Yok	t=0.86 df=48 p=0.39		t=0.95 df=48 p=0.348	



Parkinsonizm görülme sıklığının tanı gözetme süresiyle ilişkisinde; ilk epizod hastalarda % 9.1, hastalık süresi 6 ay-1 yıl arası olanlarda % 71.4, 1-5 yıl arasında % 27.4, 5-10 yıl arasında % 34.6 ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olanlarda % 38.2 oranında parkinsonizm gelişmiştir (Grafik 1).

### Akatizi ile ilgili veriler

ESDÖ'deki akatizi ile ilgili bölümde, şizofrenik grup manik gruba göre daha fazla puan almıştır ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şizofrenik erkek grup toplam puan ortalamasının, diğer grubun erkek toplam puan ortalamasından daha yüksek olduğu, iki grup arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Erkek populasyon iki grupta karşılaştırıldığında; şizofrenide 14 (% 28), manide 6 (% 12) hastada akatizi gelişmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

**Akatizinin sosyodemografik verilerle ilişkisi:** Akatizisi olan şizofrenik hastalarla, manik hastalar arasında yaş ortalaması, nöroleptik dozu, daha önceki yatış sayısı ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Akatizisi olan şizofreniklerle, olmayanlar arasında hastalık süresi hariç diğer

Tablo 4.

	Şizofreni		Mani	
	n	%	n	%
A. Distoni Oramı	12	24	28	56
Kadın	3	6	14	28
Erkek	9	18*	14	28
Kadın-Erkek	x <sup>2</sup> =2.5 DF=1 p=0.11 x <sup>2</sup> =1.87 DF=1 p=0.17		x <sup>2</sup> =0.41 DF=1 p=0.52	

değişkenlerde fark yoktur yalnızca akatizisi olan şizofreniklerin hastalık süreleri, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur (Tablo 3).

#### Akut distoni ile ilgili veriler

Akut distoni, manik grupta 28 hastada (% 56), şizofrenik grupta 12 hastada (% 24) görülmüştür. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Manik kadınlarda, şizofrenik kadınlardan daha fazla akut distoni gelişmiş bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 4, 5).

Akut distoninin klinik olarak "hafif"ten "çok ağır"a kadar olan şiddet derecelendirilmesinin iki grup arasındaki dağılımında manide istatistiksel olarak daha şiddetli akut distoni geliştiği görülmüştür. İki grup arasındaki farklılık "orta", "belirgin" ve "çok ağır" şiddet derecelerindeki manik hasta sayısının şizofren hastalara göre fazlalığından kaynaklanmıştır. Akut distoninin lokalizasyon dağılımında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. "Baş-boyun", "ağız-yüz" ve "bir yerden fazla"

Tablo 5.

	Şizofreni		Mani	
	Ortalama	SD	Ortalama	%
A. Distoni Oramı	0.34	0.6	0.74	0.7
Kadın	0.24	0.6	0.83	0.8
Erkek	0.41	0.7	0.66	0.7
Kadın-Erkek	t=-2.83 DF=98 p=0.006* t=-2.75 DF=42 p=0.009*		t=-1.34 DF=54 p=0.187 t=-0.93 DF=48 p=0.36	

lokalizasyon gösteren akut distoniler manide, şizofreniden daha fazla görülmüştür.

#### Akut distoninin sosyodemografik verilerle ilişkisi:

Yaş ortalaması, nöroleptik dozu, daha önceki yatış sayısı, hastalık süresi ve yatış süresi gibi değişkenler açısından akut distoni gelişen şizofren ve manik hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Akut distoni gelişen şizofrenik hastalarla, gelişmeyen şizofrenik hastalar yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında, akut distoni gelişen grubun yaş ortalamasının daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastalık süresi açısından distoni gelişen şizofrenik hastaların, distoni gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak daha kısa hastalık süresine sahip oldukları görülmektedir (Tablo 6).

**Otuz yaş altı ve üstü distoni dağılımı:** 30 yaş altındaki şizofrenik alt grupta, 30 yaş üstü alt gruba göre

Tablo 6.

	Şizofrenik Grup		Manik Grup	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Yaş	30.3	8.1	32.2	11
Var	t=-0.53 df=38 p=0.598			
Yok	38.2	9.5	34.4	12.2
Var-Yok	t=2.59 df=48 p=0.013*		t=0.67 df=48 p=0.508	
Nöroleptik Dozu (mgr)	26.6	4.9	24.2	5.7
Var	t=1.25 df=38 p=0.218			
Yok	26.5	5.3	26.8	5.6
Var-Yok	t=-0.05 df=48 p=0.96		t=1.56 df=48 p=0.126	
Yatış Sayısı	2.1	1.7	3.6	4.0
Var	t=-1.61 df=37.96 p=0.116			
Yok	3.8	4.4	4.2	5.08
Var-Yok	t=1.71 df=48 p=0.217		t=0.42 df=48 p=0.653	
Hastalık Süresi (yıl)	4.9	2.8	8.7	9.6
Var	t=-1.06 df=37.97 p=0.295			
Yok	11.5	8.2	8.7	9.6
Var-Yok	t=1.22 df=48 p=0.000*		t=0.99 df=48 p=0.327	
Yatış Süresi (gün)	23.5	10.9	18.36	9.96
Var	t=1.49 df=38 p=0.144			
Yok	29.66	23.89	20.91	8.77
Var-Yok	t=-1.04 df=48 p=0.303		t=-0.23 df=48 p=0.820	

Tablo 7.

	Popülasyon		Şizofreni		Mani	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Yaş						
Var	51.83	8.72	47	3.65	61.5	7.77
Yok	33.67	9.9	35.41	9.57	32	10
Var-Yok	t=-4.4 df=98 p=0.00*		t=2.4 df=48 p=0.02*		t=4.1 df=48 p=0.00*	
Hastalık Süresi (yıl)						
Var	20.33	11.97	14	8.52	33	b
Yok	7.98	7.15	9.6	7.77	6.43	6.19
Var-Yok	t=3.9 df=39 p=0.00*		t=1.1 df=48 p=0.287		t=5.6 df=48 p=0.00*	
Yatış Süresi (gün)						
Var	12.5	7.74	11.25	8.77	15	7.1
Yok	3.1	3.24	2.73	2.52	3.43	3.8
Var-Yok	t=3 df=5.1 p=0.03*		t=1.9 df=3.1 p=0.14*		t=1.9 df=3.1 p=0.14*	

istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla akut distoni görülmüştür.

#### Tardiv diskinezi ile ilgili veriler

Tüm popülasyonda sadece 6 hastada (% 12) tardiv diskineziye rastlanılmıştır. Bunların 4 tanesi (% 8) şizofrenik, 2 tanesi (% 4) ise manik hastalardı. Popülasyondaki toplam 6 tardiv diskinezili hastanın yaş ortalaması, tardiv diskinezi olmayan 94 hastanın yaş ortalamasından istatistiksel açıdan kuvvetli derecede anlamlı olarak daha büyük çıkmıştır. Aynı durum hastalık süresi için de geçerlidir; tardiv diskinezili hastalar ortalama 20.33±11.97 yıldan beri hasta iken, tardiv diskinezi olmayanların hastalık süresi ortalama 7.98±7.15 yıl olarak bulunmuştur. Yine tardiv diskinezili hastalar, istatistiksel açıdan anlamlı derecede, daha çok sayıda yatarak tedavi görmüşlerdir (Tablo 7).

#### TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda yöntem olarak başlangıç antikolinergik profilaksisi uygulanmamıştır. Antikolinergiklerin başlangıçta profilaktik olarak verilmemesinin nedeni her iki tanı grubundaki hastaların nöroleptiklere bağlı ekstrapiramidal yan etkilere karşı antiparkinsoniyen ilaç koruyuculuğu olmaksızın yalın olarak duyarlılıklarını ortaya koyarak prevalans belirlemektir. Bu bir bakıma akut distoni için böyle olmuştur. Ancak parkinsonizm ve akatizi için aynı şeyi söyleyemeyiz. Şöyle ki yöntem gereği ikinci kez akut dis-

toni gelişen hastalar antikolinergik profilaksiye alındıkları için bu hastalarda gelişen parkinsonizm ve akatizi profilaksiye rağmen oluşmuştur. Bu durum çalışmanın antikolinergik profilaksisiz yapılması şeklindeki yöntemin (en azından bir kısım parkinsonizm ve akatizili hasta için) parkinsonizm ve akatizi için de geçerli olduğunu söylememizi zorlaştırmaktadır.

Nöroleptiklere bağlı hareket bozuklukları ile ilgili literatüre bakıldığında çalışmaların bir kısmının çok merkezli ve retrospektif çalışmalar olduğu görülür. Yine çalışmaların bir kısmında kullanılan farklı potesteki nöroleptiklerin doz hesaplamalarında antipsikotik etkinliğe göre eşdeğer dozlar alınmaktadır. Oysa düşük ve yüksek potensli nöroleptiklerin antipsikotik etkinliğe göre eşdeğer dozlarda bile farklı oranlarda ekstrapiramidal yan etkiler oluşturdukları da bilinen bir gerçektir<sup>(13,14)</sup>. Bu bağlamda bu çalışmanın prospektif olması ve nöroleptik olarak yalnızca haloperidol kullanılması ayrıca şizofreni ve manide bütün ekstrapiramidal yan etkilerin eşzamanlı olarak araştırılması bu çalışmanın ayırıcı bir özelliği olarak kabul edilebilir.

Son yatışta şizofrenik grubun hastanede kalış süresi ortalama 28.2±21.5 gündür ve manik grubun 19.5±9.4 gün olan hastanede kalış süresinden anlamlı derecededaha uzundur. Bunun sebebi şizofrenik grupta hastalık belirtileri kontrol altına alınarak akut dönem tedavisi tamamlanan bazı hastaların yakınlıklarına ulaşamaması nedeniyle hastanede daha fazla süre kalmışlardır, bu da şizofrenik grubun ortalama

yatış süresini uzatmıştır. Ancak şizofreni grubunun yatış süresinin uzunluğu iki gruptaki parkinsonizm ve akatizi prevalanslarının farklılığında rol oynamış olabilir. Çünkü parkinsonizm ve akatizi görece geç olarak ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkilendir ve nöroleptik başlandıktan sonra meydana geliş zamanlarının üst sınırları 30 güne kadar uzayabilmektedir. Bu süre ise manik grubun ortalama yatış süresinden belirgin derecede daha uzundur. Bu itibarla her iki sendromun şizofrenik gruptaki prevalanslarının yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmada şizofrenik grupta % 40, manik grupta % 52 oranında rutin olarak ve araştırma süresince biperiden kullanmak gerekmiştir. Bunların içinde hafif derecede parkinsonizm nedeniyle biperiden başlanan hastalar da vardır. Bu oranla Hanlon ve ark.'larının (1966) 122 bayan hasta ile yaptığı çalışmada profilaksisiz grupta gelişen % 27'lik EPS oranından daha fazladır. Rifkin ve ark.'ları (1978) ise profilaksi yerine plasebo verdikleri çalışmada % 54 oranında EPS prevalansı saptamışlardır<sup>(16)</sup>. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda bizim elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Parkinsonizm prevalansı ile ilgili literatür bilgileri % 2-90 arasında oldukça geniş bir dağılım göstermekle birlikte genelde % 20-40 arasındadır. Parkinsonizmde prevalans yaş ile birlikte artmaktadır, kadınlarda iki kat daha fazladır, nöroleptik dozu ile parkinsonizm arasında ilişki ters "U" şeklindedir, ilk kez nöroleptik tedavisine başlanıldığında uzun süreli kullanıma göre daha fazla parkinsonizm gelişir. Psikiyatrik tanının parkinsonizm gelişiminde nasıl bir rol oynadığına ilişkin bilgiler yeterli değildir (4.5.8.20.24).

Çalışmada şizofrenik grupta % 44, manik grupta % 24 oranında parkinsonizm görülmüştür, bu oranlar literatürle uyumludur. Parkinsonizm gelişen şizofrenik ve manik hastalar parkinsonizm gelişmeyenlere göre daha yaşlı bulunmuştur. 30 yaş sınır alındığında parkinsonizm 30 yaşın üzerindeki hastalarda daha fazla görülmüştür, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaş ile parkinsonizm arasındaki ilişki bizim çalışmamızda da literatürle uyumludur. Hastalık süresi ile parkinsonizm arasındaki ilişki ilk beş yıl için ters U şeklindedir. Hastalık süresi bir yıla kadar olan hastaların (bunları ilk epizod maniler ve şizofreninin C

tanı ölçütünü henüz doldurmuş şizofren hastalar oluşturuyor) % 70'lere varan oranda parkinsonizm görülmüştür, daha sonra 1-5 yıl arası grupta % 28'lere düşmektedir. Bundan sonra hem hastalık süresi ile hem de yaş ile parkinsonizmin prevalansı % 40 civarında plato şeklinde artış göstermektedir. Grafik 1'deki bu veriler parkinsonizmin nöroleptik kullanımının başlangıç dönemlerinde yüksek oranda görüldüğü ve zaman içinde tolerans geliştiği, ayrıca hastalık süresi uzadıkça yaş ile artış gösterdiği şeklindeki literatür bilgileri ile uyumludur. Çalışmamızda literatür ile uyumsuz olarak her iki grupta da erkeklerde kadınlardan daha fazla parkinsonizm görülmüştür. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da görece olarak örneklemimizin sayıca yetersiz olması ve/veya tüm örneklemede erkek sayısının fazlalığı gibi nedenlerle bu sonuç elde edilmiş olabilir.

Parkinsonizm şizofrenik grupta, manik gruptan anlamlı olarak fazla görülmüştür. Ancak bu, parkinsonizm gelişimi açısından şizofreninin maniden daha fazla riske sahip olduğu anlamına gelmeyebilir. Şöyle ki; şizofrenik grubun ortalama yatış süresi manik grubun yatış süresinden daha uzundur ve parkinsonizm gelişme süresinin üst sınırına yakındır, yani şizofrenik grup parkinsonizm gelişmesi için yeterli süre hastanede kalmıştır. Manik grup ise yatış süresi kısa olduğu için daha parkinsonizm gelişme süresi aşılmadan tedavileri tamamlanarak hastaneden çıkarılmıştır, dolayısıyla şizofrenik grupta, manik gruptan daha fazla parkinsonizm görülmesi doğaldır. Bununla beraber parkinsonizm akut distoniye göre kronolojik olarak daha geç oluşan bir yan etkidir, diğer taraftan manik grupta ise 2 kez akut distoni gelişmesi nedeniyle antikolinergik tedavi başlanan hasta sayısı daha fazla olduğu için bir kısım manik hasta parkinsonizme karşı antikolinergik profilaksisine alınmıştır, bu da manik grupta şizofrenik gruptan daha az parkinsonizm görülmesinin diğer bir nedeni olabilir. Sonuç olarak parkinsonizm gelişimi açısından tanının yordayıcılığı konusunda bir şey söylemek zorlaşmaktadır.

Çalışmamızda şizofrenik grupta % 40, manik grupta % 26 oranında akatizi prevalansı görülmüştür. Değişik tanı gruplarında akatiziyi araştırılan çalışma sayısı oldukça azdır, ancak akatizinin duygudurum bozukluklarında daha ağır ve sık seyrettiğini bildiren yayınlarla bu sonuçlar uyumlu değildir. Parkinsonizm



prevalansının şizofrenik grupta yüksek çıkmasına neden olan, manik grubun yatış süresinin kısalığı ve akut distoni nedeniyle biperiden başlanan hasta sayısının fazlalığı gibi etmenler akatizi prevalansında da belirleyici sayılabilirler.

Akatizi prevalansı ile ilgili olarak nöroleptik tedavisine başlanılmasından sonraki 2 haftalık dönem boyunca ve antiparkinson tedavi uygulanmadığında Kruk ve ark.'ları % 40 insidans bildirmişlerdir, aynı çalışmada daha da sınırlandırılmış ölçütlerle bu oran % 21 olarak değerlendirilmiştir. Literatürde % 8-76 oranları arasında akatizi görüldüğünü bildiren yayınlar vardır, ancak çoğu % 20-30 arasındadır (5,6,8,17, 20,24). Biz 50 şizofreni ve 50 manik hastadan oluşan örneklemimizde ortalama % 33 oranında, literatürle uyumlu olarak, akatizi prevalansı saptadık. Şizofreni grubunda akatizi gelişmeyenlerin ortalama hastalık süresi  $12.10 \pm 8.65$  yıldır, bu süre akatizi gelişenlerin ortalama  $6.75 \pm 5.11$  yıl olan hastalık sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundur ( $p=0.009$ ). Bu da akatizinin hastalık süresi ile ters orantılı olarak oluştuğunu gösteren bir sonuçtur. Manik grupta da akatizi görülmeyenlerin hastalık süreleri daha uzundur, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasında manik grupta daha çok antikolinergik kullanılmış olmasının sonucu olarak akatizi prevalansının şizofrenik gruba göre düşük çıkması rol oynamış olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da her iki grupta akatizi görülmeyenlerin akatizili hastalara göre daha yaşlı oldukları görülür. Bu durum hastalık süresi gibi yaşın da akatizi gelişiminde ters orantılı olarak etkili olduğunu gösterir. Her iki grupta da yatış süresi boyunca akatizili hastalar akatizisi olmayanlardan daha yüksek dozda nöroleptik kullanmışlardır.

Akatizinin diğer ekstrapiramidal yan etkilerin geliştiği hastalarda daha fazla görülmesi bu çalışmada da gözlenmiştir. Şizofrenik grupta % 25 oranında akatizi-akut distoni, % 60 oranında akatizi-parkinsonizm komorbiditesi görülmüştür. Mani grubunda ise % 70'e yakın oranda akatizi-akut distoni, % 45 civarında akatizi-parkinsonizmin komorbiditesi görülmüştür.

Literatürde akut distoninin ortalama % 40 oranında görüldüğü bildirilmektedir, özel risk gruplarında bu oran % 90'lara kadar çıkmaktadır. Erkek cinsiyet, 30

yaşın altında olma, yüksek dozda ve poteste nöroleptik kullanma ayrıca mani tanısı, akut distoni gelişimini arttıran faktörlerdir. Bu çalışmada manik grupta % 56, şizofrenik grupta % 24 oranında akut distoni görülmüştür. Bu sonuçlar Nasrallah ve ark.'larının (1988) mani tanısının akut distoni gelişimi için risk oluşturduğu tezini destekler niteliktedir (11). Ayrıca örneklemin ortalaması olan % 40 oranındaki akut distoni prevalansı literatürde verilen oranlarla uyumludur.

Akut distoni hem şizofrenik grupta hem de manik grupta daha genç hastalarda görülmüştür, şizofrenik grupta akut distoni gelişenlerin yaş ortalaması, gelişmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür, manide ise farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Şizofrenik grupta 30 yaş altındakilerde, 30 yaş üstüne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla akut distoni gelişmiştir. Manik grupta da 30 yaş altındakilerde daha fazla akut distoni gelişmiştir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle sonuç olarak bulgular literatür ile uyumludur ve akut distoni gelişimi açısından mani tanısı, genç yaşta olmaktan daha fazla risk taşımaktadır. Çalışmadan çıkan bir başka sonuç da şizofrenik grupta akut distoni gelişen hastaların gelişmeyenlere göre daha kısa hastalık süresine sahip olduklarıdır, yani akut distoni şizofrenik grupta görece yeni hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görülmüştür. Manik grupta da akut distoni gelişen hastalar, gelişmeyenlere göre daha kısa hastalık süresine sahiptirler ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yani burada da akut distoni gelişimi açısından bir risk faktörü olarak mani tanısı rolünün hastalık süresine göre daha fazla olduğu söylenebilir.

Tardiv diskinezi, hiç nöroleptik kullanmamış yaşlılarda % 6+5 oranında spontan diskineziler olarak görülmektedir. Spontan diskineziler çıkarıldığında nöroleptiğe bağlı tardiv diskinezi prevalansı yaşlılarda % 40-50'lere kadar çıkmaktadır, ortalama olarak % 15-20 civarındadır. Biz ise çalışmamızda tardiv diskinezi prevalansını % 6 olarak saptadık. Bu oran literatürde bildirilen oranlara göre oldukça düşüktür. Ancak literatürdeki tardiv diskinezi prevalansı ile ilgili veriler uzun süreli izleme ve büyük hasta gruplarını kapsayan tarama çalışmalarından elde edilen verilerdir. Öbür taraftan bizim çalışmamız ise

şizofreni ve maninin her hangi bir epizodunun akut tedavi süresi ile sınırlı olup uzun süreli izleme ve/veya tarama çalışması değildir. Bununla birlikte bulduğumuz tardiv diskinezili vakaların bazı ortak özelliklerinin bu konudaki literatür bilgileri ile uyum içinde olduğunu da söylemeliyiz.

## KAYNAKLAR

1. Aguilar EJ, Kesharan MS, Martinez-Quiles MD, Hernandez J, Gomez-Beneyto M, Schooler NR: Predictors of Acute Dystonia in First Episode Psychotic Patients. *Am J Psychiatry* 151(12):1819-1821, 1994.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; fourth edition, Washington: 1994; 675-762
3. Arkonaç O. Pskiyatrik Semptomlar ve Sendromlar, 2. Baskı. İstanbul Fatih Gençlik Mat. 1987; 524-532
4. Casey DE: Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophrenia Research* 4:109-120, 1991.
5. Casey DE: Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatric Clinics of North America* 16(3): 589-610, 1993.
6. Grohmann R, Koch R, Schmidt LG: Extrapyramidal symptoms in Neuroleptic recipients 1990; 71-82.
7. Hunt N, Silverstone T: Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder, a catchment area study. *International clinical Psychopharmacology*. 6:49-50, 1991.
8. Johnson DAW: Prevalance and treatment of Drug-induced extrapyramidal symptoms. *Brit J Psychiat* 132:27-30, 1978.
9. Khanna R, Damodaron A. Prospective Study of Neuroleptic-Induced Dystonia in Mania and Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149:511-513, 1992.
10. Mikherjee S, Rosen AM, Canacci G, et al: Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 43:342-356, 1986.
11. Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allan GA: Higher Frequency of Neuroleptic-Induced Dystonia in Mania than in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 145:1455-1456, 1988.
12. Noyan MA: Geç diskinezi: Bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 7(4):284-292, 1996.
13. Önder ME, Tüzzer V, Tüzzer T: Nöroleptik ilaçlar: Etkinlikleri ve sınıflandırılması. *3P Dergisi* 2(Ek sayı 1:11-20, 1994.
14. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nuro Matbaacılık. 1988; 165-233
15. Remington GJ, et al: Prevalence of Neuroleptic-induced Dystonia in Mania and Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149:511-513, 1992.
16. Rifkin A, Quitkin F, Kane J, Struve F, Klein DF. Are prophylactic Antiparkinson Drugs necessary? A controlled study of procyclidine withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 35:483-489, 1978.
17. Sachdev P, Kruk J: Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 51:963-974, 1994.
18. Sadler JZ. Rationales, Values and DSM IV: The case of medication-induced movement disorders. *Comp. Psychiatry*, 37(6):441-451, 1996.
19. Scappa SO, Feverbaugh P, Ananth J: Episodic tardive dyskinesia and parkinsonism in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry* 38:633-634, 1993.
20. Sheppard C, Merlis S: Drug-induced extrapyramidal symptoms: Their incidence and treatment *Am J Psychiatry* 123: 886-889, 1967.
21. Steiner W, Laporta M, Chouinard G: Neuroleptic induced supersensitivity psychosis in patients with bipolar affective disorder. *Acta Psychiatry Scand* 81:437-440, 1990.
22. Yassa R; Nastase C, et al: Tardive Dyskinesia in elderly psychiatric patients: a-5-years study. *Am J Psychiatry* 149(9):1206-1211, 1992.
23. Yüksel N, Köroğlu E: Klinik uygulamalı psikofarmakoloji. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1991; 1-190.
24. Yüksel N: Antipsikotiklere bağlı hareket bozuklukları ve tedavisi. *3P Dergisi* 4(ek 4):19-26, 1996.