

PSİKİYATRİ KLİNİĞİNDE BENZODİAZEPİNLER BENZODİAZEPİNES PSYCHIATRIC CLINICS

Dr. Nezih ERADAMLAR*, Doç. Dr. Oğuz ARKONAÇ***

ÖZET: Bu derleme benzodiazepinlerin özellikleri, klinik kullanımı, yan etkileri ve komplikasyonları, diğer ilaçlarla olan etkileşimi hakkında güncel ve geçerli bilimsel bilgileri aktarmaktadır.

* Anahtar sözcükler: Benzodiazepin, anksiyete, epilepsi, bağımlılık, psikoaktif madde yoksunluk sendromu, rebound uykusuzluk, etkileşim.

SUMMARY: This review summarizes the current and valid information about characteristics, clinical use, drug interactions, side effects and complications of benzodiazepines.

** Key words: Benzodiazepine, anxiety, epilepsy, dependence, psychoactive substance withdrawal syndrome, rebound insomnia, interaction

TANIMLAMA

Benzodiazepinler karbon ve hidrojen atomlarından oluşan yedi üyeli diazepin halkasının altı yerinde yapılan birtakım yerine kayma (substitüsyon) şeklinde değişikliklerle türetilmişlerdir.

Moleküllerinde heterosiklik halka içinde azot atomları 1 ve 4 numaralı yerde bulunur. Bu şekilde ortaya çıkan ilaçların farmakolojik güçleri değişik olmakla birlikte farmakolojik etkinliklerinin de farklı olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Bu kimyasal farklara dayanarak değişik alanlarda kullanılabilen yeni ilaçlar türetilmektedir.

ETKİLERİ

Benzodiazepinlerin etkilerini başlıca 4 grupta toplayabiliriz:

- 1- Anksiyete giderici
- 2- Kas gevşetici
- 3- Konvülsiyon engelleyici
- 4- Saldırganlığı engelleyici

Benzodiazepinlerin anksiyete giderici etkileri, uyku verici etkilerinden daha yüksektir. Ayrıca benzodiazepinler merkez sinir sisteminin limbik lob gibi yalnız belirli bir kısmını etkiledikleri halde özellikle barbituratlar olmak üzere öteki anksiyete giderici ilaçlar bütün beyni etkilerler.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Tüm benzodiazepinler ağız yoluyla alındıklarında hızlı emilirler ve 1 saat içinde etkisini gösterirler. 2 saat içinde de en yüksek plazma düzeyine erişirler. Özellikle klordiazepoksid (Librium) ve diazepam IM verildiklerinde geç emilirler. IV yolla verildiklerinde ise emilimleri çok kısa bir süre içinde oluşur. Benzodiazepinlerin vücuda dağılımı hızlıdır. Plazma proteinlere bağlanma oranı %76-98 gibi yüksektir.

Oksazepam (serepax) çoğu benzodiazepinlerin yıkımında aktif metabolit olarak açığa çıkarak inaktif glukuronide dönüşmektedir. Göreceli olarak kısa yarılanma ömrü (yaklaşık 10 saat), anksiyete giderici olmaktan çok hipnotik kullanım için uygun olmaktadır. Bununla birlikte yalnızca anksiyete

giderici olarak kullanılmakta, mide-barsak kanalından emilme hızı yavaş olduğu için hipnotik olarak tercih edilmemektedir.

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Benzodiazepinler etki sürelerine göre sınıflandırılırlar:

1- Uzun süre etkili benzodiazepinler:

Etki süreleri 30 saatten fazla olan benzodiazepinlerdir. Diazepam, klordiazepoksid (librium), klorazepat (tranxilen), prazepam, nitrazepam (mogadon), fluzepam, medazepam (nobrium),

2- Orta etki süreli benzodiazepinler:

Etki süresi 11-30 saat olan benzodiazepinlerdir. Oksazepam (serepax), lorazepam, temazepam, triazolam, alprazolam.

3- Kısa etki süreli benzodiazepinler:

Etki süreleri 10 saatten az olan benzodiazepinlerdir. Midazolam, flunitrazepam (rohypnol).

Benzodiazepinlerin yarı ömürleri normalde yaşa bağlı olarak değişir. Prematürede ilk 8-81 günlerde 40-100 saat, 3-7 yaşlarındaki çocuklarda 20-45 saat, erginlerde 21-46 saat, 80 yaşlarında ise 90 saattir. Yaşlılarda yarı ömür uzamasının nedeni karaciğer fonksiyon bozukluğu veya proteine bağlanma mekanizması değil, ilacın daha geniş alana yayılması ve kas kitlesinin azalmasıdır.

Wilkinson'un 1978'de yaptığı bir araştırmaya göre diazepam ve klordiazepoksid'in yarı ömrü 60 yaşından yukarı olanlarda 30 yaşından aşağı olanlara göre 3-6 kez daha uzundur. Bu nedenle yaşlılarda doz 1/2 veya 1/3 oranında kullanılmalıdır. Sirozlu hastalarda yarı ömür 2-3 kat uzar, akut viral hepatitlerde daha az bir uzama görülür.

Bir benzodiazepin bileşiğinin veya metabolitinin uzun yarı ömürlü olmasının klinikteki önemi, bu ilacın veya metabolitinin vücuttan yavaş yavaş azalarak atılması ve dolayısıyla yoksunluk sendromuna engel olması veya azaltılması ve geri tepme uykusuzluğunun (rebound insomnia) görülmemesidir.

METABOLİZMA ÖZELLİKLERİ

Benzodiazepinlerin çoğunun ortak aktif metaboliti, karaciğerde N-dealkilasyon olayı ile mikrozomal enzimler tarafından oluşturulan nordiazepam'dır. Nordiazepam karaciğerde

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 7. Psikiyatri Birimi Şef Yardımcısı

** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi Şefi

enzimler tarafından hidroksilasyona uğratarak başka bir aktif metabolit olan okzazepam'a dönüşür. Okzazepam da glukuronik aside bağlanarak glukuronat şeklinde idrarla atılır.

ETKİ MEKANİZMASI

1977-1980 yılları arasında yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda nöronlarda benzodiazepinlere özgü reseptörlerin (BZ reseptörleri) bulunduğu gösterilmiştir.

Böbreklerde, karaciğerde, akciğerlerde de benzodiazepinleri bağlama yetenekleri bulunmaktadır. Benzodiazepinlere özel reseptörler beyinde en çok cerebral ve cerebellar kortekste, limbik alanlarda bulunur. Bu reseptörlerin yoğun olarak buldukları yerler ile ilacın bazı klinik etkileri arasında bir beraberlik olabileceği düşünülmektedir. BZ reseptörleri ile anksiyolitik etki veya serebellar kortekste yer alan BZ reseptörleri ile ataksi ve incoordination etkisi ya da serebral korteks ile limbik alandaki reseptörler ile antikonvülf etki arasındaki ilişki olduğu varsayılmaktadır.

Yeni reseptör lokalizasyonu ile etkisi arasındaki ilişki olduğu bugün için bir varsayımdır.

Elektron mikroskobu ile yapılan araştırmalar BZ reseptörlerin sinaptik ilişkileri olduğunu göstermektedir.

BZ reseptörleri işlev bakımından GABA reseptörlerine ve bir klorür iyon kanalına bağlıdır.

GABA çok geniş dağılımı olan bastırıcı bir sinir ileticisidir (inhibitör nörotransmitter). GABA klorür iyon kanalını açarak, hücre içine daha fazla klorür iyonunun girmesine sebep olur, hücrenin hiperpolarize olmasını sağlayarak ve dolayısıyla nöron ateşleme hiperpolarize olmasını sağlayarak ve dolayısıyla nöron ateşleme nisbetini azaltarak inhibisyon işlevini yerine getirmektedir. Benzodiazepinler GABA'nın bu işlevlerini daha ileri götürmektedir.

Özel olarak benzodiazepinler beyni çeşitli bölgelerinde yerleşmiş ve işlevsel olarak GABA reseptörleri ve klorür iyon kanalı ilişkili olan reseptörleri aracılığı ile etkisini göstermektedirler.

KLİNİK KULLANIM ALANLARI

1 - ANKSİYETE BOZUKLUKLARI:

Günümüzde anksiyete bozukluklarından genelleşmiş anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, travma sonrası yüklenme zorlanma bozukluğu ve atipik anksiyete bozukluğu hallerinde ilk sırada benzodiazepin grubu ilaçlar tercih edilmektedir. Fobik bozukluk ve obsesif-kompulsif bozuklukta benzodiazepinler fazla etkili değildirler.

Anksiyete Bozukluklarında Benzodiazepin Seçimi:

Anksiyete giderici olarak çeşitli benzodiazepinler arasında seçim yaparken bazı ilkeleri gözönüne almak gereklidir.

Örneğin, diazepam ağız yoluyla alındığı zaman kolayca tamamının emilmesi, etkisinin uzun sünnesi nedeniyle tercih edilir. Öteki benzodiazepinlerin emilmeleri eksik ve yavaştır.

Kısa etki süreli benzodiazepinler etkileri çabuk geçtiği ve semptomlar tekrar ortaya çıkacağı, bu nedenle yine ilaç almak isteyeceği ve dolayısıyla bağımlılığa yol açabileceği için tercih edilmemelidir.

Diazepamın sedatif ve hipotik etkisi sorun oluyorsa klorzepat dipotasium (tranxilen) verilebilir.

Kısa etki süreli oxazepam (serapax) ve lorazepam (ativan), ilaç atılımının bozulduğu yaşlılarda, karaciğer patolojisi olan vakalarda tercih edilir. Bu durumlarda uzun etkili benzodiazepinleri başlangıç dozunu düşürerek ve doz verilme aralığını azaltarak verebiliriz.

Anksiyete Bozukluklarında Benzodiazepin Dozu:

Benzodiazepinlerin ilk defa ve tek doz olarak verilmesi ile görülen en yüksek plazma düzeyi ile yani akut uygulama, alınan miktar ile atılan miktarın eşit olması hali yani kronik bir

uygulama ile düzenli bir plazma düzeyi, olgun kişiler arasında 2-6 kat farklı etkilemektedir. Yani bu ilaçlar değişik kişileri farklı etkilemektedir. Plazma düzeyi her zaman kolayca ölçülemeyeceğine göre doz nasıl ayarlanacaktır?

Bu konuda şöyle bir yaklaşımımız olabilir. Etkili en az dozu saptamak bunun için ilacın uyku verecek en düşük dozunu uyku saatinden yaklaşık 2-3 saat önce vermek, uykusuz bir tablo olup olmadığını incelemek gerekir.

Örnek olarak 2 mg diazem ile başlanarak sonraki geceler 5-10-15-20 mg'a kadar çıkabilir. Böylece 3-5 günlük bir sürede 2 ile 20 mg'lık doz menzili araştırılır. Günlük dozajın 2/3 veya 3/4'ü gece verilmelidir. Uzun etki süreli benzodiazepinler tek doz verilmeleri halinde, uyku verici etkisinden faydalanılmaları, gündüz uykulu bir hal oluşturmamaları ve hastaların günlük işlerini yapmalarına engel olmamaları gibi nedenlerle tercih edilirler. Kısa süreli benzodiazepinler günde bir kaç kez verilmelidir. Bu durum bazı hastalarda güvenlik hissi doğurmaktadır.

Anksiyete giderici olarak kullanılan benzodiazepinlerin günlük ortalama dozları:

Diazepam	4-40 mg.
Klordiazepoksit	15-100 mg.
Oksazepam	30-120 mg.
Medazepam	5-10 mg.
Lorazepam	2-6 mg.
Klorazepat	15-30 mg.
Prazepam	20-60 mg.
Alprazolam	0.75-1.5 mg.
Halozeepam	20-40 mg.
Bromazepam	4.5-12 mg.

Anksiyete Bozukluklarında Tedavi Süresi:

Anksiyete genellikle epizodik bir seyir gösterdiği için benzodiazepinler anksiyetenin çok ağır ve devamlı olduğu zaman ve bir iki hafta gibi kısa bir süre verilmelidir. Anksiyete hallerinin devamlılık kazanması düşük dozlarda devamlı verilmesi gereklidir.

Anksiyete Bozukluklarında Benzodiazepinlerin Klinik Kullanım İlkeleri:

Benzodiazepinlerin klinik kullanımlarına ilişkin genel ilkeleri şöyle sıralayabiliriz:

1- Benzodiazepinler yalnızca gerekli oldukları zaman kullanılmalıdır.

a) Klinik işaretlerin çok şiddetli olması,

b) Klinik tablonun çok rahatsız edici veya kişiyi yetersizlik içine itici olması.

2- Anksiyetenin sadece bir işaret olduğu, tedaviden önce doğru teşhis edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

3- Başlangıçta kısa aralıklı uygulama şekli önerilmeli.

4- Kişiye uygun doz ayarlanmalı, aşırı sakinleştirmeden kaçınılmalıdır.

5- Tedaviden beklenen mutad iyileşme görülmezse teşhis yeniden gözden geçirilmelidir.

6- İlacın alkol ve diğer ilaçlarla olumsuz etkileşime girebileceği bildirilmelidir.

7- Receteye tedavi süresini dolduracak ve her gün alınacak miktar kadar ilaç yazılmalıdır.

8- Bir aydır tedavi dozunda ilaç alan hastalarda doz yavaş yavaş azaltılmalıdır.

9- Benzodiazepinler yine anksiyete giderici olan bir beta blokerle ayrı ayrı verilmelidir. İki benzodiazepinin farklı farmakokinetik özellikleri öne sürülerek beraberce verilmesi gereksizdir. Bu durumda fazlaca benzodiazepin verilmiş olacaktır.

Klinik olarak depresif ögeler bulunması halinde benzodiazepin ile antidepresan ayrı ayrı ve uygun dozlarda verilmelidir. Örneğin libroksil ve limbitrol (tripilin-klordiazepoksit) gibi kombine preparatlar uygulanmamalıdır. Çünkü benzodia-

zepin etkisinin 1-2 saat içinde gösterecek, oysa antidepresan en az 1 hafta sonra etki etmeye başlayacak, bu durumda hastaya aşırı benzodiazepin verilmiş olacaktır.

2- YÜKLENME-ZORLANMA VE UYUM BOZUKLUKLARI

Hoş olmayan duyguların giderilmesinde bir kaç doz kullanımı oldukça uygundur. 2-3 günden daha fazla süren bir tedavi nadiren gerekir.

3- AGORAFOBİ VE SOSYAL FOBİLER:

Böcek, yüksek, gök güriiltüsü, kar ve diğer belirli uyarınlara karşı oluşan endişe durumları tek semptomlu ve basit fobilerdir. Benzodiazepinler bu durumlarda nadiren uygulanırlar. Agorafobi ve sosyal fobiler daha karmaşıktır ve diğer anksiyete ve depresyon semptomları genellikle olaya eşlik etmektedirler. Benzodiazepinler bu durumlarda sık olarak kullanılır. Ancak esnek doz uygulaması belirli durumlar dışında uygulanmaz. Benzodiazepinlerin alım zamanı ile ilgili bazı belirsizlikler vardır. Marks ve arkadaşları 1974'te yaptıkları bir araştırmada sosyal karşılaşmadan 4 saat önce alındığında en iyi sonuç sağladığını ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte alım zamanını hastanın kendisinin belirlemesi en iyi çözümdür. Çoğu olguda kısa etkili benzodiazepinler önerilir.

4- HİPOKONDRIYAK DURUMLAR:

Hipokondriyazis anksiyetenin somatik semptomları şeklinde yoğunlaştığında benzodiazepinler bir miktar yarar sağlayabilir. Bu hastalar genellikle psikiyatriste gelmeden önce çok sayıda doktora gitmiş çeşitli tedaviler görmüşlerdir. Hasta ilacın daha fazla olabilir. Bununla birlikte hipokondriyak durumlar kronik olmaya eğilimli olduklarında uzun süreli benzodiazepin kullanımından kaçınmak oldukça güçtür.

5- PSİKOSOMATİK HASTALIKLAR:

Kişide mevcut bir somatik hastalığın, örneğin, bir kalp hastalığının seyri üzerinde anksiyetenin olumsuz bir etkisinin olduğunu gösteren etraflı bir çalışma yapılmıştır.

Mesela aspirinin myokart infarktüsü gelişmesini ne derecede önleyebileceğini gösterir çalışmalar yapılmıştır. Ama bir benzodiazepinle ruhsal stresin azaltılmasını ve herhangi bir somatik hastalığın oluşmasını önleme yönünden yararı olduğunu gösteren inandırıcı bir kanıt yoktur. Bu nedenle rutin edilmeyen fakat bazı hekimlerce başvurulduğu görülen bir yaklaşımdır.

6- PSİKOAKTİF MADDE YOKSUNLUK SENDROMU:

Psikoaktif madde yoksunluk sendromunda başlangıçta görülen huzursuzluk ve titremelere karşı ağız yolundan özellikle uzun etki süreli olan klordiazopoksid 50-100 mg. IV. 1-2 dakika sürecek şekilde uygulanmalı veya diazepam 5-20 mg, dakikada 5 mg. olacak şekilde yavaş enjeksiyon yapılmalıdır. Diazepam enjeksiyon yerinde ağrı ve tromboflebit yapabilir. Enjeksiyon yapılan yere 2-4 saat sonra 50-100 mg. klordiazepoksid gerekirse yine enjekte edilir veya ağızdan 5-10 mg. diazepam verilir.

İM. uygulandıklarında kısmen ve fazla değişken bir organ da emildiklerinden bu yoldan kullanılmamalıdır. Diazepam IV. enjeksiyonu için %5'ten fazla konsantrte olmayan solüsyonu kullanılmalıdır. Diazepam günde 100 mg'a kadar çıkarılabilir.

Klordiazepoksid günde 300 mg'den fazla enjekte edilmemelidir.

7- EPİLEPSİ:

Epilepsi tedavisinde kullanılan benzodiazepinler klonozepam ve diazepam'dır. Özellikle klonozepam (rivotril) antiepileptik etki en belirgin benzodiazepindir. Etki süresi oldukça uzundur, eliminasyon yarılanma ömrü 18-50 saattir.

Etosüksimid'e cevap vermeyen petit mal olguları ile diğer hiçbir ilaca cevap vermeyen petit mal varyiyatına (myoklonik akinetik petit mal'e), myoklonik konvülsiyonlara, akinetik konvülsiyonlara karşı etkilidir.

Petit malde nöbetleri öndediği gibi nöbetler arasında gözlenen anormal elektriksel deşarjları da ortadan kaldırır ve de düzelme yapar.

Yukarıda sayılan epilepsi çeşitlerinden başka grand mal epilepsi olgularına karşı da etkilidir. Diğer ilaçlarla yeterli derecede kontrol edilemeyen olgularda tedaviye ilave edilebilir. IV verildiğinde status epileptikus nöbetlerini geçirir. Tedaviye günde 1.5 mg'a kadar çıkılabilir.

Diazepam bebeklerdeki infantil myoklonus, miyoklonik epilepsi diğer tipleri, akinetik epilepsi ve petit mal epilepsi gibi kısıtlı sayıdaki epilepsi tiplerinde etkilidir. Fakat etkisinin aynı endikasyonlarda etkili diğer antiepileptiklere göre düşük olması, bu etkisine karşı tolerans gelişmesi ve belirgin derecede sedasyon yapması nedeniyle status epileptikus gibi kısa süreli tedaviyle iyileşen ve tolerans gelişmesi söz konusu olmayan durum dışında diazepam antiepileptik olarak kullanılmaz.

Status epileptikus'un tedavisinde diazepam en tercih edilen ilaçtır. Bu endikasyonda IV. yoldan yavaş zerkedilmek suretiyle 5 mg/ml konsantrasyonunda ilaç içeren enjeksiyonluk solüsyonu kullanılır. Başlangıç dozu erişkinler ve çocuklarda aynı olup 5-10 mg'dir. Bu miktar çocuklarda daha yavaş olmak üzere 1-5 dakika içinde zerk edilir. Bu şekildeki kullanımda solunum depresyonu ve dolaşım kollapse en korkulan yan tesirler oluştuğunda gereken girişimi yapabilmek ise ilk doz 15-30 dakikada bir tekrar edilebilir. Erişkinlerde 24 saat içinde 250 mg. dan fazla verilmesi tavsiye edilmez.

Diazepam epilepsi dışında kalan konvülsiyonlu durumlarda da etkili bir antikonvülzan ilaçtır. Yoksunluk sendromu sırasında oluşan, grand mal'i taklit eden konvülsiyonlara ve ajitasyona karşı da etkilidir. Diazepam IV yoldan enfüzyon şeklinde de verilebilir. Ancak enjeksiyonluk solüsyon içine prezervatif olarak katılan sodyum benzoatin parenteral sıvılar içindeki tuzlarla çöküntü yapmasından dolayı karışım, izotonik glukoz solüsyonu ile yapılmalıdır.

8- UYKUSUZLUK:

Hipnotik ilacın gece yatmaya yakın alındıktan sonra hemen etki oluşturması beklendiğinden uzun etki süreli benzodiazepinlerin örneğin diazepamın anksiyete giderici olarak kullanılanlarının hipnotik endikasyonda kullanılmaları tercih edilmez. Bunlar yüksek dozda verildiklerinde akut hipnotik etki oluşturabilirler. Fakat ertesi gün belirgin sedasyon sorunu ortaya çıkar. Ancak bir kaç haftalık uygulamadan sonra kesilmeleri ile rebound uykusuzluk yapmazlar. Bu sınıncaları az olan Nitrazepam (mogandon) ve flurazepam'ın hipnotik etkisi çabuk başlar, ancak artık etkileri (sedasyonu) fazladır. Son zamanlarda çıkarılan temazepam ve triazolom'ın artık etkisi azsa da rebound uykusuzluk etkisi fazladır.

Genel bir kural olarak ilaç kesilmesine bağlı rebound uykusuzluk ilacın etki süresinin kısalığı ile ters orantılı bir şiddetle ortaya çıkar. Bu nedenle rebound uykusuzluk oluşturan kısa ve orta etki süreli benzodiazepinler hipnotik olarak bir süre kullanıldıktan sonra ilaç birden kesilmemeli, dozu giderek azaltarak kesilmelidir.

Hipnotik Olarak Kullanılan Benzodiazepinlerin Günlük Ortalama Dozları:

Nitrazepam	5-10 mg.
Flurazepam	15-30 mg.
Temazepam	30 mg.
Triazolam	0.25-0.5 mg.
Flunitrazepam	1-2 mg.

Benzodiazepin türevi hipnotiklerin barbitüratlara göre başlıca şu üstünlüklere vardır:

1- Tedavi indeksleri daha yüksektir. Barbitüratların hipnotik dozunun 8-10 katı alan bir kişi girişim yapılmadığı takdirde öldüğü halde nitrazepamın hipnotik dozun 40 kata bile normal kişiyi komaya sokmayabilir. Aşırı dozda benzodiazepinden ölüm oranı barbitürattan olana göre oldukça düşüktür ve genellikle benzodiazepin ile birlikte alkol alınmasına bağlıdır.

2- Benzodiazepinler karaciğer mikrozomal enzimlerini belirgin derecede indiklemezler, diğer ilaçlarla ve endojen maddelerle (hidrokortizon gibi) farmakokinetik nitelikte etkileşme göstermezler. Bu nedenle onların etkinliklerini azaltmazlar.

3- Benzodiazepinler mutad hipnotik dozlarda kullanıldıkları zaman REM dönemini barbitüratlar kadar fazla oranda kısaltmazlar. Bu nedenle benzodiazepinlerin bir süre kullanılıp kesilmesi sonucu oluşan rebound uykusuzluk nisbeten hafiftir, fakat gene de sorun oluşturur.

9- ÇIZGILI KAS GEVŞETİCİSİ OLARAK:

Özellikle diazepam beyin ve omurilik hastalıklarında ortaya çıkan kas spastisitelerinin tedavisi amacıyla en çok kullanılan kas gevşetici ilaçtır.

Omurlilikteki ara-nöronlardan çok, onları kontrol eden su praspinal retiküler nöronları etkilemek suretiyle kaslardaki hipertoniye azalttıkları ileri sürülmüştür.

10- PSIKOZ:

Benzodiazepinlerin psikoz olgularında hastalığın doğal ögesi olarak veya dış etmenlerin uyandırması ile ortaya çıkan anksiyetede tutarlı bir etki gösterdiği saptanmış değildir. Düşünce bozukluğu hezeyanlar, varsanılar gibi psikotik belirtilere etkisi de tutarlı ve devamlı olmakla birlikte, varsanıları en ileri derecede, düşünce bozuklukları ve hezeyanları daha az olmak üzere olumlu bir şekil de etkilediği görülmektedir. Benzodiazepinlerin antipsikotik olarak kullanılmasını haklı çıkaracak kuramsal yorumlamalar bir tarafa, benzodiazepinler DA faaliyetini dolayı olarak azaltmakla birlikte, mutad antipsikotik ilaçların antidopaminerjik özelliklerini taşımazlar.

Özetle yapılan bunca çalışmada pek fazla olmayan sayıda birtakım olguların benzodiazepinlerin uygulanımından faydalanmış olması karşısında bu çalışmaların derinlemesine devam etmesi gerektiği, şizofrenik bozukluklar grubu olduğu, diazepam'a cevap veren olguların temelinde değişik bir biyopatoloji yattığı söylenebilir.

11- AKATİZİ:

Nöroleptik tedavisi sırasında aşırı hareketlilik, yerinde duramamak, oturduğu zaman bile bacakları devamlı oynatma ve gövdesini sallama şeklinde ortaya çıkan ekstrapiridal yan etkidir. Tedavisinde mümkünse nöroleptiğin dozu azaltılır ve benzodiazepin türevi verilir.

DiĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ:

Benzodiazepinlerin, özellikle alkol, antihistaminikler, antipsikotikler, antidepresanlarla etkileşimi önemlidir. Kişinin uykuya veya sakinleşme haline gitmesine, hatta amaçsız intihar girişimlerine yol açabilmektedir.

Benzodiazepinlerin, düşük dozlarda alkol alınmasından sonra psikomotor değişiklikleri belirgin şekilde potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Merkezi depresan ilaçların etkisini arttırdığı düşünülmektedir. Çay, kahve ve iştah kesici bazı ilaçların alınması etkilerini azaltmaktadır.

Sigara içenlerde yan etkilerin, sigara içmeyenlere oranla daha az görülmesi, nikotin ile benzodiazepinler arası etkileşimin araştırılması gereğini ortaya koymaktadır. Nöromusküler bloke edici Galamin in etkisini arttırırlar. Histamin reseptör agonisti olan cimetidine (tagamet) ile kullanılması halinde dealkilasyon ve oksidasyon bozularak atılım gecikir ve plazma seviyesi %40-50 yükselir. Özellikle klordiazepoksid L-Dopa ve madopar'a karşı fizyolojik bir etki göstererek, antiparkinsonien ilaçların etkisini azaltır ya da tümüyle ortadan kaldırırlar.

Cumarin'in antikoagülan etkisini arttırdığı, phenytoinin plazma düzeyini yükselttiği literatürde belirtilmişse de bu bulgular başka araştırmalarla desteklenmiş değildir.

YAN ETKİLERİ VE KOMPLİKASYONLAR

1- Artık etki: Uzun etki süreli hipnotik benzodiazepinleri gece tek doz halinde alan hastalarda ertesi sabah uyanıklarında saatlerce devam eden sedasyon ve uyuşukluk hali kalır. Bu durum kişinin belleğini ve günlük işindeki performansını azaltır.

Artık etki ve buna bağlı ertesi günkü psikomotor performans bozukluğunun nitrazepamın tek dozundan sonra bile ve geç vakalarda da oluşabileceği bildirilmiştir.

Aşırı bir uykulu sakinleşme hali en sık görülen yan etkidir. Dikkat, muhakeme, zihinden hesap yapma gibi entellektüel yeteneklerde ve psikomotor aktivitede yavaşlama, kendinden geçme, baş ağrısı, hipotansiyon, öfori ve kendine gereğinden fazla güvenme duygusu oluşturabilirler. Bu ilaçları özellikle yüksek dozda alan kimselerin motorlu taşıt ve tehlike yaratabilen diğer makineleri kullanmamasını önerilir. Yapılan bir çalışmada günde 10-100 mg. Klordiazepoksid alan taksii şoförleri 90 gün süre ile izlenmiş ve bu süre içinde ortalama kaza oranının 10 kat arttığı saptanmıştır.

2- Rebound uykusuzluk: Bir süre kullandıktan sonra ilacın kesilmesi sonucu ortaya çıkan ve hafif bir yoksunluk sendromu olarak kabul edilebilen bir durumdur. Rebound fenomenine bağlı olarak, ilaç almaya başlamadan önceki kadar, hatta ondan da beter, uykusuzluk belirmesi ve uykunun niteliğinin kötüleşmesi, orta ve kısa etki süreli hipnotik benzodiazepinleri kullananlarda ilacı bir hafta gibi nisbeten kısa bir süre kullananlarda bile olur. Flurazepam ve diazepam gibi uzun etkili ilaçlar ile bu durum görülmez. Rebound uykusuzluk hastayı rahatsız etmesi nedeniyle olduğu kadar devamlı ilaç kullanılmasını teşvik ve böylece bağımlılık oluşmasına yol açması nedeniyle de sorun oluşturur.

3- Beklenmeyen saldırganlık hecmeleri (paradoksik eksitasyon): Benzodiazepin tedavisi sırasında görülen bir yan etki de saldırganlık, düşmanlık hecmelerinin görülmesidir. Bu hecmeler aynen alkol etkisi altında olduğu gibi bir kişilik özelliğinin baskı altından kurtulup serbest hale geçmiş şekli olarak düşünülebilir.

4- Depresyon görülmesi: Benzodiazepinlerin farmakolojik olarak depresyon oluşturucu bir özellikleri yoktur. Bu ancak anksiyetenin tedavi sonucu ortadan kalkması ile görünür hale gelmesi olabılır.

5- Teratojenik etki: Gebeliğin ilk 3 ayında diazepam, klordiazepoksid veya okzazepam kullanan kadınlardan doğan be-

BENZODİAZEPİNLERİN KLİNİKTE KULLANIMI
(Diazepam örneği)

<u>Bozukluk</u>	<u>Gündüz Doz mg.</u>	<u>Tavsiye edilen süre</u>	<u>Kullanım</u>
Stress'e karşı tepki	5-10	1-3 gün	Hasta tarafından gereğinde kullanılabilir şekilde 2 haftaya kadar çıkabilir.
Uykusuzluk	5-10	Esnek	
Anksiyete Bozuklukları	5-20	Esnek	Diğer psikiyatrik bozukluklardaki ikincil anksiyetede benzer şekilde.
Agorafobi ve sosyal fobiler	2-20	Esnek	Sosyal ortamlara çıkmadan önce kullanılır.
Hipokondriyak durumlar	5-15	Esnek	Yalnızca anksiyete bozukluğu durumlarında kullanılır.
Nöromusküler bozukluklar	5-30	Hastalığın süresi boyunca	Bağımlılık hali oluşabilir.
Epilepsi	10-30	Değişken nöbetlere göre	Kısa dönemlerde özellikle status epileptikusda yararlı
Madde ve alkol yoksunluğu	5-40	7 gün	

beklerde yarı dudak ve yarı damak oluştuğu görülmüştür. Bunun ilaçla ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ancak deney hayvanlarında benzodiazepinlerin insandaki dozların 50-100 katı dozlarda kaburga anomalisi yaptığı görülmüştür. Bu nedenle gebeliğin ilk 3 ayında benzodiazepin alınması tavsiye edilmez. Doğumdan önceki 15 saat içinde 30 mg. veya daha fazla IV. diazepam verilmesi yeni doğanda depresyon, apne ve hipotermi oluşturabilir, meme emmeyi inhibe edebilir. Benzodiazepinler süte geçerler. Günde 10 mg. 'in üstünde diazepam alan annelerin emzirdiği bebeklerde depresyon belirtileri oluşabilir.

6- Bağımlılık sorunu: 1978 öncesi literatür incelendiğinde özellikle diazepam ve librium'un mutad dozlarının çok üstündeki dozlarda (60-100 mg/gün) ve belirli bir süre alınması ile bağımlılık oluştuğu görülmektedir. Pek çoğunun alkol ve diğer maddelerde de bağımlı olduğu saptanmıştır. Benzodiazepinlerin uykuyu verici etkisine karşı direnç çabuk geliştiği halde anksiyete giderici etkisine karşı çok yavaş ve az gelişir.

1983'te Rickels ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre 22 haftalık (5 ay) bir sürede günde ağızdan 15-40 mg. diazepam verilen hastalarda anksiyolitik etkisine karşı direnç gelişmediği bulunmuştur. 8 ay diazepam alanların %5'inde, 8 aydan fazla diazepam verilenlerde %43 oranında bağımlılık oluşmuştur.

Yine 1981'de Rickels ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre ABD, İngiltere ve Batı Almanya'da benzodiazepin bağımlılığı insidansı 5.6-10.7 milyon hasta/ay olarak bulunmuştur.

Benzodiazepinlerin uzun yıllardan beri gelişen güzel denebilecek bir şekilde kullanılmalarına karşın, literatürde bildirilen bağımlılık vakalarının azlığı ve yoksunluk sendromu tablolarının pek şiddetli olmaması bir çelişki gibi görülmekte ise de şu noktalara dikkati çekmek gerekmektedir.

Yoksunluk belirtileri ilacı bıraktıktan genellikle 3-4 gün sonra ortaya çıkar. Bu belirtiler mevcut psikiyatrik bozukluk işaretleriyle karıştırıldığı için birey ya yeniden ilacı almakta veya başka bir sakinleştirici ya da alkol kullanmaktadır. Özel-

likle diazepam gibi 30 saatten fazla etki süresi olanların yoksunluklarında ilaç vücuttan yavaş yavaş atıldığı için klinik tablo fazla şiddetli olmamaktadır. Esasen hiçbir tedavi yapılmazsa hafta içinde yoksunluk belirtileri kaybolduğundan bir dereceye kadar maskelenilmektedir.

Oxazepam (serepax), lorazepam (ativan) da ise ilaç plazmadan 6-24 saat içinde kaybolduğundan yoksunluk sendromu şiddetli görülmektedir.

Özellikle diazepam yoksunluk sendromunda:

Tremor, anksiyete, uykü bozukluğu, huzursuzluk, bol terleme, iştahsızlık, bulantı, kusma, algılama bozukluğu, yüksek sese, gürültüye, fazla ışığa dayanıksızlık, depersonalizasyon gibi belirtiler ilaç kesildikten 3-7 gün sonra en üst dereceye çıkar. 2-4 haftada düzelir. Yoksunluk sendromunun tedavisinde özellikle çok uzun süre benzodiazepin alanlarda doz 2 hafta içinde giderek azaltılır. İlaç birden kesilmemelidir.

Oksazepam'ın (serepax) kısa yarı ömrü nedeniyle normal dozlarda birikim olmamakta birkaç gün içinde sabit düzeye erişmektedir. Uzun etkili benzodiazepinlere göre, bağımlılık yapma olasılığı daha sıktır ve olağan dozda birden kesildiğinde yoksunluk belirtileri olabilir.

7- Intoksikasyon: Benzodiazepinlerle zehirlenme vakaları çok olmakla birlikte ölüm yalnızca alkol veya MMS ya da solunum işlevini bastıran ilaçlarla birlikte alınması halinde görülmektedir.

Literatürde 300-400 mg. gibi bir kezlik tedavi dozunun 30-40 katı miktarda diazepamı intihar amacıyla alan kimselerde koma gelişmediği, sadece uyuklama ve ataksi hali olduğu ve bu belirtilerin 8 saat içinde kaybolduğu bildirilmiştir. Yine 2 gramdan fazla klordiazepoksit alan insanlarda ataksi, dizartri, bazen uykü ve koma meydana geldiği kayıtlıdır. Uykü halindeki kişi kolayca uyandırılabilir, verilen yiyecek ve içecekleri alıp yutabilir.

8- Diğer yan etkiler: Karaciğer, böbrek, üzerine toksik bir etkisi görülmemiştir. Kemik iliği depresyonu yapabilir. Diazepam bazı hastalarda iştah artırır ve kilo aldrabilir. Klor-

diazepoksid kadın ve erkekte libidoyu azaltabilir. Erkeklerde impotans, kadınlarda menstrüel bozukluklar yapabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Arkonaç, O: Psikofarmakoloji ve Psikofarmakoterapi, İstanbul 1978.
- 2- Arkonaç, O: Psikiyatrik Bozukluklar ve Tedavileri, İstanbul 1986.
- 3- Benzodiazepines, A review of Research Results. 1980 N. I. Drug, Abus.
- 4- Benzodiazepines, Today and Tomorrow. R. G. Priest. U. Vienna MTP press Limited 1980.
- 5- Canay, O.: Tıbbi Farmakoloji, İstanbul 1980.
- 6- DI Palma, J.R.: Çevirenler: Akçasu, Özünler, Eşkazan: Temel Tıp Farmakolojisi, İstanbul 1986.
- 7- Greits, H., Jefferson, J.W., Spitzer, R.L.: Treatment of Mental Disorders, Newyork, 1982.
- 8- Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Theurapeutics, Newyork 1980.
- 9- Hippus, Winkokur: Clinical Posycopharmacology, Amsterdam, 1983.
- 10- Kaplan, H., Freedman, A., M. Sadock, J.B.: Modern Synopsis of Comprehensive Textbook of Psychiatry, Baltimore, 1985.
- 11- Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 3. Baskı, 2. Cilt Ankara, 1985.
- 12- Koyuncuoğlu, H.: Farmakoloji Dersleri, İstanbul, 1979.
- 13- Köknel, Ö.: Klinik Psikofarmakoloji, İstanbul, 1981.
- 14- Lipton, M., A., Di Mascio, A., Killam, K., F.: Psychopmology a Generation of Progress, Newyork, 1978.
- 15- Tuğlular, İ.: Psikofarmakoloji, İzmir, 1985.
- 16- Tyrer, P., J.: Drugs in Psychiatric practice, Cambridge, 1982.

ATİPİK PSİKOZ

Dr. Vedat ŞAR*

ÖZET: Bu yazıda psikotik nöbetler geçiren bir gencin öyküsü, psikiyatri kliniğinde geçirdiği süre içerisinde ele alınışı ve üç yıllık izlemenin sonucu anlatılmaktadır. Ortaya çıkan psikoterapi süreci üzerinde durulurken yatarak tedavi gören hastalarda yoğun psikoterapinin önemi vurgulanmakta, farmakoterapi-psikoterapi ilişkisi, analitik yönelimli yaklaşımın yeri ve tedavi ortamının önemine değinilmektedir.

INTENSIVE PSYCHOTHERAPY AT INPATIENT STATION

SUMMARY: The psychotrappent management of a psychotic adolescent at inpatient station is presented. Outcome after tree years is reported. The importance of intensive psychotherapy with hospitalized patients, the use of psychoanalytical thinking and the importance of a therapeutic milieu are emphasized.

GİRİŞ

Psikoterapi ile uğraşan ruh hekiminin önemli güçlüklerinden birisi deneyimlerini bilimsel belge ve bilgiye dönüştürebilmektedir. Güvenilirliği ve geçerliliği sınanmış görüşme ölçeklerinin, önyargılardan arınmış fakat "ateorik" sınıflandırma sistemlerinin neredeyse tek bilimsel iletişim aracı durumuna geldiği günümüz psikiyatrisinde psikoterapi ile ilgili ruh hekimi kendisini "dilsiz" hissetmektedir; oysa yaşadığı klinik gerçeklikte saklanması, aktarılması gereken çok şey bulunmaktadır. Böyle düşünülerek girişilen bu yazıda, psikotik nöbetler geçiren bir gencin öyküsü, psikiyatri kliniğinde geçirdiği süre içerisinde ele alınışı ve üç yıllık izlemenin sonucu yaşandığı gibi anlatılacaktır. Tartışılabilir değışik yönleri olan bu vakanın daha çok hastanedeki psikoterapi süreci üzerinde durulacaktır.

KLİNİK ÖYKÜ

Bu delikanlının rahatsızlanması ilk kez 1982 yılı bahar aylarında, 17 yaşında bir lise öğrencisi iken olmuş. Huzursuzlanmış. Babaanne ve dedesine "annemi siz ayırdınız" diye bağırarak durduk yerde. Sonra da hiç bir şey olmamış gibi televizyon seyretmeye devam etmiş. Aynı yıl yaz sonunda ani-

den psikotik bir tabloya girmiş: İki gece uyumamış, ardı ardına masturbasyon yapmış, gece evin içinde soyunarak dolmuş, sabaha karşı çıplak olarak balkona çıkmış. Babasının kendisini üniversiteye kaydettirmek için gerekli belgeleri kendisinden değil de eniştesinden istemesine kızarak "babam bana güvenmiyor" demiş, daha sonra da camı yumruklayarak "bana kimse güvenmiyor" diye bağırarak Patlayacak gibi olduğunu söyleyerek tişörtünü çıkarmış. O sırada evde halası ve akrabadan yedi genç kız varmış. Giyinmesi istenince tümüyle soyunmuş ve evdekilere saldırmakla cinsel isteklerde bulunmaya başlamış. Bağırıyor, güliyor, ağlıyor, karma karışık konuşuyormuş. Konuşuklarından anlaşılabilirdiği kadarı ile sütçünün sütünün zehirli olduğunu, erkekliğinin alındığını söylüyormuş. Kalçasını okşuyor, "güzel mi", "ben erkek miyim" diye soruyormuş. O gece soyunarak, anlamsız konuşarak geçirmiş. Nöroleptik ilaç uygulanmış, sabah uyandıığında sakinmiş. O gün neşelenmiş, saz çalmış, evdeki kızlara göbük atırmış. Diskoteğe gitmeyi önermiş. Bir süre sonra soyunup halasıyla sevişmek istemiş. İki gün sonra kentin en büyük ve kalabalık meydanında çıplak olarak koşarken polisler tarafından yakalanıp hastaneye getirilmiş. Yatığı sürede nöroleptik ilaçlar ve dört kez elektrokonvülfif tedavi uygulanmış. İkinci elektrokonvülfif tedaviden sonra dramatik düzelme olmuş, yirmi gün içerisinde taburcu edilmiş.

*Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, S.B. Sağımalcılar Devlet Hastanesi, İstanbul