

## Bir grup şizofren hastada eşlik eden depresif bozuklukta ketiapin ve haloperidolün etkinliğinin karşılaştırılması

Murad ATMACA,<sup>1</sup> Murat KULOĞLU,<sup>1</sup> Ahmet ÜNAL,<sup>2</sup> A. Ertan TEZCAN<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Sınırlı sayıda çalışmada ketiapinin duygudurum semptomları ve özellikle de depresyon üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada atipik bir antipsikotik olan ketiapinin tipik antipsikotiklerden en sık kullanılan haloperidolle, özellikle depresif semptomlar üzerindeki etkinliğinin literatür ışığında tartışılması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ve beraberinde major depresif bozukluk tanısı konulan ve en az iki haftadır ilaç almayan 21 hastaya 8 hafta boyunca randomize ketiapin (s=11) ve haloperidol (s=10) tedavisi uygulanmıştır. Hastalar, Pozitif ve Negatif Belirti Değerlendirme Ölçeği (PNBDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Ekstrapiramidal Semptomları Derecelendirme Ölçeği (EBDÖ) ve Klinik Global İzlenim-İyileşme (KGI-İ) ile değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Her iki ilaç da PNBDÖ skorlarında benzer düşmelere yol açarken, HDDÖ puanlarında düşme ketiapin grubunda anlamlı olarak daha belirgin olmuştur. **Sonuç:** Ketiapin ve haloperidolün şizofren hastalarda depresif semptomlar üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği sekiz haftalık çalışma, ketiapinin eşlik eden depresif bozukluk üzerinde daha belirgin etki gösterdiğini ortaya koymuştur. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002; 3(1):14-19)

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, ketiapin, haloperidol, major depresif bozukluk

## The comparison of efficacy of quetiapine and haloperidol in a group of schizophrenic patients with comorbid depressive disorder

### SUMMARY

**Objective:** The limited studies have shown quetiapine to have beneficial effects on affective symptoms and especially depression. In the present study, it was planned to evaluate the efficacy of quetiapine comparing haloperidol, the most frequent used antipsychotic in the treatment of schizophrenia, on depressive symptoms. **Method:** The study was consisted of 21 patients who were at least two weeks drug-free and were diagnosed with schizophrenia and comorbid major depressive disorder according to DSM-IV criteria. The patients were randomly divided into two subgroups; quetiapine (n=11) and haloperidol (n=10). All patients were assessed by The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I). **Results:** Both quetiapine and haloperidol provided similar score decrease on PANSS. However, decreasing scores on HDRS was statistically significant in quetiapine group than haloperidol group. **Conclusion:** In this eight weeks follow-up study evaluated the efficacy of quetiapine and haloperidol on depressive symptoms, it was demonstrated that quetiapine had more favorable effects on comorbid depressive disorder in the patients with schizophrenia compared to haloperidol. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2002; 3(1):14-19)

**Key words:** Schizophrenia, quetiapine, haloperidol, major depressive disorder

### GİRİŞ

Şizofren hastalarda intihar düşünceleri, suçluluk ve pişmanlık duyguları ve depresif duygulanımın oldukça belirgin olduğu, ancak pozitif belirtilerin azaldığı

dönemlerde dikkatlerden kaçtığı belirtilmiş; intihar ederek yaşamına son veren şizofren hastaların %60'ında depresif belirtilerin varlığından bahsedilmiştir.<sup>1,2</sup> Şizofren hastalarda psikozun kendi doğasına

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., <sup>2</sup> Arş.Gör.Dr., <sup>3</sup> Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Yazışma Adresi: Dr. Murad Atmaca, Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği, 23119 ELAZIĞ

e-posta: matmaca\_p@yahoo.com

ya da antipsikotik kullanımına bağlı olduğu düşünülen depresif belirtiler, o anda ayırt edilemeyen bir depresif bozukluğa da bağlı olabilmektedir.<sup>2</sup>

Şizofrenide ortaya çıkan depresif belirtilerin tedavisinde farklı tedavi yaklaşımları söz konusudur. Bu amaçla antipsikotik tedaviye ek olarak antidepresan, EKT ve kombine tedaviler kullanılmıştır.<sup>3</sup> Antidepresan kullanımı çoğunlukla etkili bulunmazken, antipsikotiklerin dozunun artırılarak devam edildiği araştırmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>4-6</sup>

Klasik antipsikotik ilaçlar, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan, geniş kullanımlarının olmasına rağmen tedavi uyumunda soruna yol açan yan etkileri nedeniyle ideal olmaktan uzak ilaçlardır. Ülkemiz psikiyatri kliniklerinde kullanıma en son sunulan ilaçlardan biri olan ketiapin, dibenzotiazepin yapısında atipik bir antipsikotiktir. Temelde antipsikotik etkinlik gösteren tüm ilaçlar dopamin 2 (D<sub>2</sub>) antagonistidir. Bu antagonizm nedeniyle pozitif semptomlara karşı etkinlik gösterirken, ekstrapiramidal semptom (EPS) ve prolaktin yükselmesi gibi yan etkilere yol açabilmektedirler.<sup>7</sup> Ketiapinin reseptör bağlanma profili klozapinle benzerlik göstermektedir ve 5HT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanma oranı D<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanma affinitesinden daha yüksektir.<sup>8</sup> Ketiapin düşük EPS riski göstermekte ve bu etkinin gösterdiği limbik seçicilikten ileri geldiği öne sürülmektedir. Bilindiği gibi A9 dopaminerjik nöronlar EPS ile ilişkili nöronlardır. Bununla birlikte ketiapin A10 nöronları üzerinden selektif depolarizasyon inaktivasyonuna yol açmaktadır.<sup>9</sup> Ketiapinin 5HT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanma kapasitesinin D<sub>2</sub> reseptörlerine olan affinitesinden daha yüksek olmasının da, klozapinde olduğu gibi, düşük EPS riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>10</sup>

Haloperidol, pek çok çalışmada şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve karşılaştırmalı çalışmalarda sıklıkla referans ilaç olarak kullanılan butirofenon grubu bir antipsikotiktir. Haloperidolün bu bozukluklarda etkinliklerinin yanında belirgin EPS ve diğer sistemlere olan yan etkileri zaman zaman kullanımını kısıtlamaktadır.

Yapılan erken dönemli plasebo kontrollü çalışmalarda<sup>11,12</sup> ketiapinin hem pozitif, hem de negatif semptomların tedavisinde plasebodan üstün olduğu, tolerabilitesinin ise plaseboyla benzer olduğu bildirilmiştir. İlaç kontrollü çalışmalarda da<sup>13</sup> klorpromazine benzer etkinlik gösterdiği ve ondan daha iyi tolere edilebildiği belirlenmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada ketiapinin duygudurum semptomları ve özellikle de depresyon üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>14,15</sup> Atipik antipsikotiklerin depresif semptomlar üzerindeki etkinliğinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte 5-HT reseptörleri üzerindeki antagonistik etkilerine bağlı olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Bu çalışmada atipik bir antipsikotik olan ketiapinin tipik antipsikotiklerden en sık kullanılan haloperidolle

özellikle depresif semptomlar üzerindeki etkinliğinin karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM VE GEREÇ

### Hasta grubu

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurarak, DSM-IV<sup>16</sup> kriterlerine göre şizofreni ve beraberinde major depresif bozukluk tanısı konulan, en az iki haftadır ilaç almayan, akut alevlenme belirtileri göstermeyen 18-49 yaşlar arasındaki yatarak veya ayakta tedavi gören hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Hastalara ve yakınlarına çalışma ile ilgili bilgiler verildikten sonra imzalı onayları istenerek, yerel etik kurul onayı alındı. Ağır fiziksel bir hastalığın varlığı, mental retardasyonun varlığı, gebelik riskinin bulunması dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Bu ölçütlere uyan 23 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize şekilde ketiapin (n=12) ve haloperidol (n=11) gruplarına ayrıldı. Ketiapin 400-600 mg. aralığında ve ortalama 512±86 mg/gün kullanılırken; haloperidol 5-20 mg aralığında ortalama 13.6±5.1 mg/gün dozunda kullanıldı. İlaç doz artırımları hastanın klinik durumuna göre ayarlandı. Çalışma sırasında ortaya çıkan ekstrapiramidal semptomlar için profilaktik amaçlı olmamak kaydıyla 6 mg/gün dozuna kadar biperiden kullanılmasına izin verildi. Bu şekilde ketiapin grubunda bir hastada ve haloperidol grubunda 5 hastada biperiden kullanımı gereksinim duyuldu.

### Gereçler

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak yaş, medeni durum, meslek, eğitim durumu, cinsiyet gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, aile öyküsü gibi klinik verileri içeren tarafımızca hazırlanmış yarı yapılandırılmış sosyodemografik ve klinik bilgi formu kullanıldı.

*Pozitif ve Negatif belirti Değerlendirme Ölçeği (PNBDÖ)*<sup>17,18</sup>: Şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarını ayrıntılı olarak değerlendiren ve Andreasen tarafından geliştirilen bir ölçektir. Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erkoç ve ark.<sup>19,20</sup> tarafından yapılmıştır.

*Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)*<sup>21</sup>: Depresyon düzeyini ölçmede sık kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark.<sup>22</sup> tarafından yapılmış olan bir ölçektir. Çalışmamızda ölçeğin 17 maddeli formu kullanılmıştır.

*Klinik Global İzlenim-Hastalığın İyileşmesi Ölçeği (KGİ-İ)* ile global iyileşmeler belirlendi (1-çok iyileşti, 2-oldukça iyileşti, 3-çok az iyileşti, 4-değişiklik yok, 5-çok az daha kötü, 6-oldukça daha kötü, 7- çok daha kötü).

*Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ)*<sup>23</sup>: Ekstrapiramidal belirtilerin belirlenmesi için kullanıldı.

**Çalışma işlemi ve izlem**

Hastalara ait sosyodemografik ve klinik veriler ilk görüşmede kendileri ve yakınlarından elde edilen bilgilerle kaydedildi. Tüm hastalar başlangıçta PNBDO, HDDÖ; 2., 4. ve 8. haftalarda ise PNBDO, HDDÖ, KGI-İ ve EBDÖ uygulanarak izlendi. Her bir değerlendirme noktasında standardize ölçek aynı hekim tarafından gerçekleştirildi.

**İstatiksel analiz**

İstatiksel analiz SPSS Windows paket programında gerçekleştirilmiş (SPSS/PC 9.05 versiyonu, 1998) ve ayrıntılı analizler tablolarda sunulmuştur.

**BULGULAR**

Haloperidol grubunda bir hasta akut distoni ve akatizi, ketiapin grubunda bir hasta aşırı bulantı-kusma ve baş ağrısı yakınması nedeniyle çalışmaya devam etmek istememiş ve çalışma dışı bırakılmışlardır. Böylece ketiapin grubunda 11 ve haloperidol grubunda 10 hasta ile çalışma yürütülmüştür. Ketiapin alan grubun yaş ortalaması  $27.25 \pm 7.46$  yıl, haloperidol alan grubun yaş ortalaması  $26.39 \pm 5.98$  yılıdır. Ketiapin

grubundaki 11 hastadan 7'si erkek (%61.1) ve 4'ü kadın (%38.9), haloperidol grubundaki hastaların 7'si erkek (%66.7) ve 3'ü (%33.3) kadındır. Psikotik semptomların başlangıç yaş ortalaması ketiapin grubunda  $23.5 \pm 4.9$  yıl, haloperidol grubunda ise  $21.9 \pm 6.0$  yılıdır. Depresif semptomların ilk başlangıcından itibaren geçen ortalama süre ketiapin grubu için  $12.2 \pm 7.4$  hafta, haloperidol grubu için  $10.8 \pm 3.6$  haftaydı. Bu genel özellikler açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi.

PNBDÖ skorlarında çalışma boyunca her iki grupta da düzenli bir düşme eğilimi gözlemlendi. Başlangıç değerlendirilmesinde PNBDO ortalama skor ketiapin grubunda  $95.88 \pm 3.42$ , haloperidol grubunda  $97.12 \pm 4.05$  idi. Son nokta (8. hafta) değerlendirilmesinde ise sırasıyla  $78.11 \pm 2.46$  ve  $76.98 \pm 3.14$  olarak belirlendi. Başlangıçtan son değerlendirme noktasına olan PNBDO skor azalmaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmezken, aynı zamanda grupların değerlendirme noktalarında kendi aralarında karşılaştırılmalarında, hiçbir kontrol noktasında istatistiksel bir farklılık belirlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların total PNBDO skor karşılaştırmaları

| Hafta | Ortalama skorlar |                   | $\chi^2$ * | p*    |
|-------|------------------|-------------------|------------|-------|
|       | Ketiapin(n=11)   | Haloperidol(n=10) |            |       |
| 0     | $95.88 \pm 3.42$ | $97.12 \pm 4.05$  | 0.178      | 0.632 |
| 2     | $93.92 \pm 4.16$ | $94.71 \pm 3.35$  | 0.611      | 0.028 |
| 4     | $87.76 \pm 3.09$ | $86.48 \pm 3.28$  | 0.473      | 0.389 |
| 8     | $78.11 \pm 2.46$ | $76.98 \pm 3.14$  | 1.245      | 0.117 |

0-2\*\* -3.751, <0.001; -3.572, <0.001

2-4\*\* -2.263, <0.01 -3.774, <0.001

4-8\*\* -3.732, <0.001

\* Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

\*\* Wilcoxon Testi kullanılmıştır (sırasıyla z, p değerleri belirtilmiştir).

Başlangıç değerlendirilmesinde, HDDÖ skor ortalaması ketiapin grubunda  $27.08 \pm 4.12$ , haloperidol grubunda  $26.93 \pm 3.89$  idi. Son nokta (8. hafta) değerlendirilmesinde ise skor ortalamaları sırasıyla  $12.38 \pm 4.26$  ve  $21.98 \pm 3.74$  olarak belirlendi. Grupların değerlendirme noktalarında kendi aralarında karşılaştırılmalarında, yalnızca ilk iki haftada ketiapin grubunda haloperidol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir skor azalması gözlenirken, diğer değerlendirme noktalarında ketiapin grubunda haloperidol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir. HDDÖ skorlarının her bir değerlendirme noktasında grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Ketiapin grubunda 2. hafta değerlendirmesinde KGI-İ

ortalama skoru  $3.32 \pm 1.28$ , 8. haftanın sonunda  $2.18 \pm 0.76$  idi. Haloperidol grubunda aynı ölçek puanları sırasıyla  $3.79 \pm 0.98$  ve  $2.69 \pm 0.68$  idi. KGI-İ ortalama skorlar açısından son değerlendirme noktası dışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi (Tablo 3).

Ekstrapiramidal semptomlar, hem EBDÖ puanları hem de antiparkinson ilaç kullanımı gereksinimine göre karşılaştırılmıştır. Total skor başlangıçta ketiapin grubunda  $6.2 \pm 4.1$ , haloperidol grubunda  $6.4 \pm 3.7$  olarak belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). Tedavi sırasındaki izlemlerde en kötü olduğu dönemlerdeki puanlar sırasıyla  $6.3 \pm 4.2$  ve  $12.7 \pm 5.9$  olarak belirlenirken bu durum istatistiksel anlamda önemli bir farklılığın olduğunu ortaya koymuştur ( $p < 0.01$ ). Ketiapin gru-

Tablo 2. Grupların HDDÖ skor karşılaştırmaları

| Hafta | Ortalama skorlar |                   | $\chi^2$ * | p*    |
|-------|------------------|-------------------|------------|-------|
|       | Ketiapin(n=11)   | Haloperidol(n=10) |            |       |
| 0     | 27.08±4.12       | 26.93±3.89        | 0.242      | 0.622 |
| 2     | 26.33±4.23       | 26.34±3.77        | 0.349      | 0.516 |
| 4     | 21.66±2.88       | 24.06±3.76        | 9.018      | <0.05 |
| 8     | 12.38±4.26       | 21.98±3.74        | 14.212     | <0.01 |

0-2\*\* -1.562, 0.109 -1.456, 0.223

2-4\*\* -2.778, &lt;0.01 -1.414, 0.157

4-8\*\* -5.569, &lt;0.001 -1.687, 0.085

\* Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

\*\* Wilcoxon Testi kullanılmıştır (sırasıyla z, p değerleri belirtilmiştir).

Tablo 3. Grupların KGİ-İ skor karşılaştırmaları

| Hafta | Ortalama skorlar |                   | $\chi^2$ * | p*    |
|-------|------------------|-------------------|------------|-------|
|       | Ketiapin(n=11)   | Haloperidol(n=10) |            |       |
| 2     | 3.32±1.28        | 3.79±0.98         | 0.261      | 0.553 |
| 4     | 3.14±1.54        | 3.28±1.21         | 0.452      | 0.172 |
| 8     | 2.18±0.76        | 2.69±0.68         | 7.778      | <0.05 |

2-4\*\* -1.353, 0.178 -1.782, 0.098

4-8\*\* -2.978, &lt;0.01 -2.013, &lt;0.05

\* Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

\*\* Wilcoxon Testi kullanılmıştır (sırasıyla z, p değerleri belirtilmiştir).

grubunda bir hastada (%9.1) akatizi nedeniyle biperiden başlanmasına ihtiyaç duyulurken, bu oran haloperidol grubunda %40 (s=4) idi ( $p<0.05$ ). Ekstrapiramidal belirtilerin depresif semptomlarla karışabilme olasılığı göz önüne alınarak böyle bir etkileşimin bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla yapılan korelasyonda HDDÖ ve EBDÖ ortalama skorları arasında her iki grup için de bir korelasyon belirlenmedi (ketiapin için  $r=-0.28$ ,  $p>0.05$ ; haloperidol için  $r=0.61$ ,  $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Sekiz haftalık izlem çalışmasının sonuçları, ketiapin ve haloperidolün şizofreninin temel bulgularının tedavisinde benzer etkinliğe sahip olduğunu, ancak ketiapinin depresif semptomlar üzerinde belirgin olarak daha olumlu etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Yapılan çeşitli karşılaştırmalı çalışmalarda ketiapin antipsikotik etkinlik açısından haloperidol kadar etkin bulunmuştur. Copolov ve ark.<sup>24</sup> tarafından yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında gerçekleştirilen altı haftalık çift-kör çalışmada ketiapin ve haloperidol pozitif ve negatif semptomlar üzerinde eşdeğer azalma göstermişlerdir. Ketiapinin bir diğer tipik antipsikotik olan klorpromazinle karşılaştırıldığı bir çalışma-

da ise<sup>25</sup>, tedaviye yanıt verenlerin oranı ketiapin grubunda klorpromazin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın bulguları, ketiapinin şizofreni tedavisindeki etkinliğini bildiren çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Duygudurum semptomları özellikle de depresyon, klasik antipsikotikler, ve tedaviye eklenen antidepresanlara pek olumlu yanıt vermemesi nedeniyle şizofren hastalarda tedavi uyumunu bozabilen önemli bir klinik sorundur. Atipik antipsikotiklerin duygudurum bozukluklarında kullanımları ile ilişkili çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bu amaçla ilk kullanıma giren klorpromazin olgu serileri ve açık çalışmalarda psikotik bulgulu depresyonlar ve dirençli bipolar bozukluklarda etkili bulunmuştur.<sup>26,27</sup> Zarate ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada,<sup>28</sup> bipolar bozukluklu ve depresif tip şizoaffektif bozukluklu hastalarda bir diğer atipik antipsikotik olan olanzapine tedavi yanıtının şizofrenili hastalarda bulunana benzer olduğu bildirilmiştir. Purdon ve ark.<sup>29</sup> 25 şizofren hasta üzerinde gerçekleştirdikleri altı aylık izlem çalışmasında ketiapinin Beck Depresyon Envanteri üzerinde haloperidole göre anlamlı olarak daha belirgin düşüşlere yol açtığı bildirilmiştir.

Ketiapinin bir diğer atipik antipsikotik olan risperi-

donla karşılaştırıldığı bir çalışmada da, şizofrenili hastalarda pozitif ve negatif semptomları iyileştirmede benzer etkinliğe sahip bulunurken; HDDÖ üzerinde risperidona göre daha anlamlı düşmelere yol açtığı belirlenmiştir.<sup>30</sup> Ketiapinin depresif semptomlara etkisi konusunda literatürde kısıtlı bilgi mevcut olup şizofreniye depresif bozukluğun eşlik ettiği hastalarla ilgili sistematik bir çalışmaya rastlamadık. Konuyla ilgili bulduğumuz referans olgu sunumu olup bu sunumda, şizofreni ve beraberinde depresif duygulanımın olduğu iki olgunun ketiapiin kullanımı sonrası hem psikotik semptomlarının, hem de depresif duygulanımının remisyona girdiği belirtilmiştir.<sup>31</sup>

Atipik antipsikotiklerle ilişkili manik ve hipomanik semptomların 5-HT reseptörleri üzerindeki potent antagonistik etkilerine bağlı olabileceği ve bu antagonizmin antidepresan aktiviteyi, sonuçta manik bir durumu alevlendirebileceği bildirilmiştir.<sup>32</sup> Atipik antipsikotiklerle dopaminerjik blokaj antipsikotik aktiviteden sorumlu tutulurken; antidepresan aktivite 5-HT antagonizmi ile açıklanmaktadır. Serotonin dopamin ve norepinefrin inhibitörü bir nörotransmitter olması nedeniyle 5-HT reseptör antagonizmi serotonin supresyonu ile sonuçlanmakta ve bu nörotransmitter düzensizliği manik epizod şeklinde bir klinik tabloyla sonuçlanabilmektedir.<sup>33</sup> Bir 5-HT<sub>2</sub> selektif antagonisti olan ritanserinin depresif semptomları düzeltmesi de bu yorumları desteklemektedir.<sup>34</sup>

Çalışmamızda hipomanik belirtilere rastlanmamış olmakla birlikte, antidepresan aktivitenin bu mekanizmayla açıklanabileceği düşünülmüştür. Psikotik bozukluklarda eşlik eden depresif semptomlardaki azalmanın psikotik belirtilerdeki azalmaya sekonder olabileceği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Ancak çalışmamızda her iki grupta da PNBDÖ skorlarındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken, HDDÖ ile belirlendiği üzere depresif semptomlardaki azalma ketiapiin grubunda anlamlı olarak daha belirgindi. Bu nedenle çalışmamızda depresif semptomlardaki azalmanın psikotik belirtilerdeki azalmaya ikincil olabileceğini düşünmemekteyiz. Ekstrapiramidal belirtiler günlük psikiyatri pratiğinde depresif belirtilerle karıştırılabilen belirtilerdir. Bu nedenle çalışmamızda profilaktik olmamak kaydıyla biperiden kullanımına izin verilmiştir. Bunun yanında, EBDÖ ile belirlendiği üzere ekstrapiramidal belirtiler ve HDDÖ ile de belirlendiği üzere depresif semptomlar arasındaki etkileşimi belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir.

Ketiapiin ve haloperidolün şizofrenili hastalarda depresif semptomlar üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği sekiz haftalık çalışmamız, ketiapiinin eşlik eden depresif bozukluk üzerinde daha belirgin etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak hasta sayısının azlığı çalışmamızı kısıtlayan önemli bir etkidir ve daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalar daha aydınlatıcı bilgiler sunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Nakaya M, Komahashi T, Ohmori K, Suwa H: The composition of the depressive syndrome in acute schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 34:151-157.
2. Drake RE, Cotton PG: Depression, hopelessness and suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1986; 148:554-559.
3. Bartels SJ, Drake RE: Depressive symptoms in schizophrenia. *Comprehensive differential diagnosis. Compr Psychiatry* 1988; 29:467-483.
4. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C ve ark: Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:922-928.
5. Mlölér HJ, von Zerssen E: Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1982; 8:109-117.
6. Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA ve ark: Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients: relationship to drug concentrations. *Psychopharmacol* 1984; 84:237-241.
7. Abi-Fargham A, Laruelle M, Aghajanian G ve ark: The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:1-17.
8. Goldstein JM: Atypical antipsychotic drugs: beyond acute psychosis, new directions. *Emerging Drugs* 1999; 4:127-151.
9. Goldstein JM, Litwin LC, Sutton EB, Malick JB: Seroquel: electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 1993; 112:293-298.
10. Migler BM, Warawa EJ, Malick JB: Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug. *Psychopharmacology* 1993; 112:299-307.
11. Fabre LF, Arvanitis LA, Pultz J ve ark: ICI 204, 636, a novel atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. *Clin Ther* 1995; 17:366-378.
12. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG, US Seroquel Study Group: ICI 204, 636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:158-169.
13. Goldstein JM, Arvanitis LA: ICI 204, 636 (Seroquel): a dibenzothiazepine atypical antipsychotic: review of preclinical pharmacology and highlights of phase II clinical trials. *CNS Drug Rev* 1995; 1:50-73.
14. Arvanitis LA, Miller GB: Multiple fixed doses of 'seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;
15. Hellewell J, McKellar M, Raniwalla J: 'Seroquel': efficacy in aggression, hostility and low mood of schizophrenia [abstract]. 42:233-246.

- Presented at the CINP Congress 1998; Glasgow, UK. (13 nolu kaynaktan site edilmiştir.)
16. Amerikan Psikiyatri Birliği: *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Dördüncü baskı (DSM-IV, 1994), (Çev. Ed. E Köroğlu), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998.*
  17. Andreasen NC: *Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Department of Psychiatry College of Medicine, The University of Iowa, 1983.*
  18. Andreasen NC: *Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Department of Psychiatry College of Medicine, The University of Iowa, 1984.*
  19. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark: *Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4:12-15.*
  20. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark: *Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991; 4:16-20.*
  21. Hamilton M: *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56-62.*
  22. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, İşcan N, Özbay H: *Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi 1996; 4:251-259.*
  23. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annabel L, Jones BD: *The Extrapyramidal Symptom Rating Scale. Can J Neurol Sci 1980; 7:233.*
  24. Copolov DL, Link CGG, Kowalczyk B: *A multicentre, double-blind, randomised comparison of quetiapine (ICI 204, 636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. Psychol Med 2000; 30:95-106.*
  25. Peuskens J, Link CGG: *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1997; 96:265-273.*
  26. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG ve ark: *Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry 1991; 52:411-414.*
  27. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ ve ark: *Clozapine for treatment-refractory mania. Am J Psychiatry 1996; 153:759-764.*
  28. Zarate CA, Narendran R, Tohen M ve ark: *Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. J Clin Psychiatry 1998; 59:24-28.*
  29. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W: *Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. J Psychiatry Neurosci 2001; 26:137-149.*
  30. Mullen J, Reinstein M, Bari M, Gingsberg L, Sandler N: *Quetiapine and risperidone in outpatients with psychotic disorders: results of the QUEST trial. ECNP Presentation, London, 1999.*
  31. Khouzam HR: *Treatment of depressive mood in schizophrenia with the atypical antipsychotic quetiapine. Depress Anxiety 2000; 11:80-82.*
  32. Stephenson CME, Pilowsky LS: *Psychopharmacology of olanzapine. Br J Psychiatry 1999; 174:52-58.*
  33. Diaz SF: *Mania associated with risperidone use. J Clin Psychiatry 1996; 57:41-42.*
  34. Reyntjens A, Gelders YG, Hoppenbrouwers MJA ve ark: *Thymostenic effects of ritanerine, a centrally acting serotonin-52 receptor blocker. Drug Dev Res 1986; 8:205-211.*
  35. Prevai H, Pakyurek AM: *Treatment of psychotic depression. Am J Psychiatry 1997; 154:11.*