

Bipolar Bozukluk ve Şizoaffektif Bozukluk Sağaltımında Klozapinin Yeri: Geriye Dönük Bir Çalışma*

Dr. Özen Önen Sertöz¹, Dr. Fisun Akdeniz¹, Dr. Simavi Vahip¹

ÖZET:

BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK SAĞALTIMINDA KLOZAPİNİN YERİ: GERİYE DÖNÜK BİR ÇALIŞMA

Amaç: Bu çalışmanın amacı, klozapin kullanan bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanısı konan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleriyle ilaca yanıtlarını araştırmaktır. **Yöntem:** Çalışmanın örneklemini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Psikiyatri Anabilim Dalı Afektif Hastalıklar Ayaktan Hasta Birimi'nde düzenli olarak izlenen, DSM-IV'e göre bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan ve en az bir yıldır klozapin tedavisinde olan hastalar oluşturdu. Hastaların ayaktan izlem sırasında tutulan kayıtları geriye dönük olarak taranmıştır. İşlevselliği ölçmek için klozapin tedavisi öncesi son üç ayda ve çalışma verilerinin değerlendirildiği sırada Bütünsel Klinik İzlenim (BKİ)-A ve BKİ-B ve İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği uygulanmıştır. **Bulgular:** Klozapin tedavisi alan 36 hastanın 17'si (%46) bipolar bozukluk, 19'u (%54) şizoaffektif bozukluk tanılı ile izlenmekteydi. Ortalama hastalık başlama yaşı 24.0 ± 6.4 ve çalışmaya alındıkları sıradaki yaş ortalamaları ise 40.8 ± 9.0 yılı. Hastalık süresi, hastalık başlama yaşı ve klozapin öncesi hastalık süresi açısından gruplar arasında fark gözlenmezken; klozapinin günlük dozu ve kullanım süresi şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda bipolar bozukluk tanılı hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Klozapin tedavisi sonrası 20 (%53) hastada hiç duygudurum epizoduna rastlanmadı. İyileşme açısından iki grup arasında BKİ ve İGD puanlarında belirgin bir fark görülmedi. Klozapin tedavisi sonrası bipolar bozukluk tanılı hastaların işlevsellikleri şizoaffektif bozukluk tanılı hastalara göre daha iyiydi. Klozapin tedavisinde en sık gözlenen yan etkiler %34 ile sedasyon ve %16 ile kilo alımıydı. **Sonuç:** Duygudurum bozukluğu olan hastalar klozapin sağaltımı ile belirgin bir iyileşme göstermişlerdir. Bu bulgular klozapinin, sağaltıma dirençli bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozuklukta etkin sağaltım seçeneklerinden birisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: bipolar bozukluk, klozapin, sağaltım, şizoaffektif bozukluk, klozapin, ilaç tedavisi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:142-147

ABSTRACT:

CLOZAPINE TREATMENT IN BIPOLAR AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDERS: A RETROSPECTIVE STUDY

Object: The aim of this study is to evaluate the sociodemographic and clinical features and efficacy of clozapine treatment in patients with bipolar disorder (BD) and schizoaffective disorder (SD). **Method:** Patients with DSM-IV diagnostic criteria for BD and SD on clozapine treatment for at least one year and followed up regularly were included in the study. We reviewed the patients' medical records and life-charts retrospectively. To assess the functioning of the patients, the Clinical Global Impression scale-A (CGI-A) and CGI-B and Global Assessment of Functioning (GAF) were performed preceding 3 months of clozapine treatment and current status. **Results:** Of 36 patients on clozapine treatment, 17 (46%) were diagnosed as BD and 19 (54%) were diagnosed as SD. The mean age of onset of illness was 24.0 ± 6.4 years. The current mean age of the group was 40.8 ± 9.0 years. Even though the mean duration of illness, the mean age of onset of illness and the mean duration of illness before clozapine treatment were not significantly different between two groups, the mean daily dose and duration of clozapine treatment were significantly higher in patients with SD than BD ($p < 0.05$). 20 (53%) of the patients had no mood episode after clozapine treatment. The change in CGI-A and GAF scores did not differ significantly among the two groups. However the patients with BD functioned better than the patients with SD after the clozapine treatment. The most frequent side effects of clozapine treatment were sedation (34%) and weight gain (16%). **Conclusion:** The patients with mood disorder showed significant improvement with clozapine treatment. These findings may conclude that clozapine is regarded as an effective choice of for treatment resistant patients with bipolar disorder and schizoaffective disorder.

Key Words: bipolar disorder, schizoaffective disorder, clozapine, pharmacotherapy

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:142-147

GİRİŞ

Bipolar bozukluk epizodik olarak hipomani, mani ve depresyon dönemleri ile seyreden bir ruhsal bozukluktur. Lityum karbonat, bipolar bozukluğun akut dönemlerinde ve koruyucu sağaltımda altın standart olarak kabul edilen bir ilaçtır (1). Ge-

nel olarak "klasik" bipolar bozuklukta lityuma yanıt %80 olarak kabul edilirken (2) daha yeni çalışmalarda lityuma yanıtızlığın %50 ve daha fazla olduğu iddia edilmektedir (3-5). Aynı zamanda karma dönem veya disforik manide (6), hızlı döngülülükte (7), eş tanı olarak madde bağımlılığının olduğu durumlarda (8,9) lityuma yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir.

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

*37. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 2001, İstanbul'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Özen Önen Sertöz, EÜTF Psikiyatri ABD, Bornova, 35100 İzmir, Türkiye.
Tel: +90 (532) 749 87 47 Faks: +90 (232) 339 88 04
E-mail adresi: onenozen@hotmail.com.

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18.07.2002

Duygudurum dengeleyici olarak antikonvülzanlar bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluğun sağaltımında yeni seçenekler sunmaktadırlar. Ancak bazı hastaların koruyucu ve akut sağaltımında bu ilaçlara yeterli yanıt gösteremedikleri ya da bu ilaçların etkilerine tolerans geliştiği görülmüştür (5). Yeni nesil duygudurum dengeleyici özelliği olan ilaçlar için ise, ümit verici çalışmalar olsa da kontrollü çalışmalara gereksinim vardır (10).

Ayaktan izlenen bipolar hastaların %70'ten fazlasında duygudurum dengeleyicilerine ek ilaçlar kullanılmaktadır (3,11,12). Ek farmakoterapinin %50'den fazlasını antipsikotikler oluşturmaktadır. Uzunlamasına takip çalışmalarında bipolar bozukluk tanılı hastaların %40-72'sinin antipsikotik ilaç ile sağaltıldıkları, %90-100'ünde antipsikotik ilaç kullanımı öyküsünün bulunduğu belirtilmiştir (13-17).

Klasik antipsikotikler maninin akut tedavisinde, özellikle de ajite ve psikotik bulgular gösteren hastaların sağaltımında oldukça etkili ilaçlardır (18). Klasik antipsikotiklerin duygudurum dengeleyici özellikleri şüphelidir. Duygudurum bozukluğu olanlarda klasik antipsikotiklerin mani sonrası depresyona ve tekrarlayıcı depresif dönemlere, antipsikotiklerin tetiklediği disforiye, ekstrapiramidal semptomlara, aşırı duyarlılık psikozuna, nöroleptik malign sendroma ve geç diskineziye yol açtığı belirtilmektedir (19).

Atipik antipsikotik olan klozapin, klasik antipsikotik tedavisine dirençli şizofrenide hem negatif hem de pozitif semptomların tedavisinde etkilidir (20). Geriye dönük ve ileriye dönük birçok çalışmada ve olgu sunumlarında klozapinin psikotik bulgulu veya bulgusuz duygudurum bozukluklarının sağaltımında etkili olduğu bildirilmektedir (21-27). Mc Elroy ve arkadaşları (27) klozapin alan 85 hastanın verilerini geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, bipolar ve şizoaffektif bozukluğu olanların şizofrenik bozukluk tanılı hastalara göre tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini ve sağaltıma yanıt açısından her iki grupta bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Banov ve arkadaşları (28) klozapin ile tedavi edilen 187 hastanın kartlarını geriye dönük olarak taradıkları zaman klozapine en iyi yanıtı manik hastaların (bipolar veya şizoaffektif) verdiğini bulmuşlardır.

Özetle, klasik antipsikotikler bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarına ve antimanik özelliklerinin olmasına rağmen duygudurum dengeleyici özelliklerinin yeterince açık olmamasından dolayı bu hastalıkların sürdürüm tedavisinde rahatlıkla kullanılmamışlardır. Atipik antipsikotik ilaçlar, özellikle klozapin, dirençli şizofrenide kullanıma sunulmuşken, artık şizoaffektif bozukluk ve tedaviye dirençli bipolar bozuklukta kullanımı ile ilgili veriler de artmaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde klozapinin psikotik bulgulu ve/veya psikotik bulgusuz duygudurum bozukluğu, şizoaffektif bozukluk, manik atak, disforik mani, hızlı döngülü bipolar bozuklukta etkin bir tedavi seçeneği oluşturduğu anla-

şılmaktadır.

Atipik antipsikotikler bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluğun tedavisinde en az klasik antipsikotikler kadar antimanik etkilerinin olması, daha az geç diskinezi ve EPS yapma risklerinin bulunması ve duygudurum dengeleyici özelliklerinin de olması nedeniyle ilk sırada tercih edilecek ilaçlar arasındadırlar.

AMAÇ

Bu doğal desende geriye dönük veri toplama ile yapılan çalışmada klozapin kullanan bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini karşılaştırılması ve ilacın etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma evreni

Bu çalışma doğal desende ve geriye dönük veri toplama ile yapılmıştır. Çalışmanın verileri Nisan 2001 ile Haziran 2001 tarihleri arasında toplanmıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Afektif Hastalıklar Polikliniği'nde 1989 yılından beri 500'e yakın hastanın düzenli olarak ayaktan izlemi yapılmaktadır. Çalışmanın örneklemini bu poliklinikte düzenli olarak izlenen DSM-IV'e göre bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan ve en az son bir yıldır düzenli olarak klozapin kullanan tüm hastalar oluşturmaktadır. Yukarıdaki tanıma uyan 40 hasta klozapin kullanmaktaydı. İki hasta şizofrenik bozukluk tanılı olduğu için, bir hastanın ilaç uyumu kötü olduğu için, bir hasta da son bir yıldır izleme gelmediği için değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Her hastadan hastalık verilerinin bilimsel amaçlı kullanılacağına dair yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

İşlem

Klozapin kullanımı öncesi son bir yıl ve klozapin kullanımı sonrası sürede duygudurum dönem (episode) sayıları, dönem süreleri, psikotik bulguların olduğu süre, sağaltıma ait yan etkiler, geç diskinezi öyküsü, klozapin kullanım süresi, klozapin dozu, klozapine başlanma nedeni, son sağaltım şeması, klozapin başlandıktan önceki sağaltım stratejileri ve sosyodemografik veriler açısından ayaktan izlem kayıt kartları geriye dönük olarak taranmıştır. Verileri yeterli olmayan hastalar ile ve yakınları ile yüz yüze görüşerek eksik bilgiler tamamlanmıştır.

Klozapin öncesi (son 3 ay) işlevselliği değerlendirmek için çalışmaya verileri dahil edilen tüm hastalarda, Bütünsel Klinik İzlenim (BKİ) Ölçeği-A, İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (İGD) ve çalışma verilerinin değerlendirildiği sırada ise BKİ-A, BKİ-B ve İGD uygulanmıştır. Uygulama birinci ve ikinci araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Araçlar

1. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (İGD): Genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izleme açısından özellikle yararlı bir ölçektir. İGD ölçeği sadece psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği derecelendirir. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki dönem veya geçmişteki bir dönem için yapılmalıdır.

2. Bütünsel Klinik İzlenim (BKİ) (Clinical Global Impression: CGI): Bu ölçek sağaltımın risk-yarar değerlendirmesi için 1976'da Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Gözlemci tarafından doldurulan hastalık şiddeti ve düzelme değerlendirilen bir ölçektir. A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. "A" bölümünde hastalığın şiddeti değerlendirilmektedir. Klinisyen hasta ile ilgili klinik görüşlerine dayanarak hastalığın şiddetini birden yediye kadar şu şekilde derecelendirir. (1) normal, hasta değil, (2) sınırdaki hasta, (3) hafif şiddette hasta, (4) orta şiddette hasta, (5) belirgin hasta, (6) ağır derecede hasta, (7) en şiddetli derecede hasta. "B" bölümünde bütünsel iyileşme değerlendirilmektedir. Hastalığın ilk başlangıcına göre hastada gözlenen iyileşme birden yediye kadar derecelendirilir: 1: belirgin düzeyde iyileşme, 2: çok iyileşme, 3: hafif düzeyde iyileşme, 4: değişme yok, 5: hafif kötüleşme, 6: çok kötüleşme, 7: belirgin kötüleşme

İstatistiksel değerlendirme

Örnekleme oluşturan iki grup hastanın sosyodemografik özellikleri için tanımlayıcı analizler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

tır. Grubun kendi içinde işlevselliğin sağaltım öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi sırasında p değerinin 0.05'den düşük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel veriler SPSS for Windows version 10.0 istatistik paket programı kullanılarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmada verileri değerlendirilen klozapin kullanan 36 olgunun 17'si (%46) bipolar bozukluk ve 19'u (%54) şizoaffektif bozukluk tanıları ile izlenmekteydi. Çalışma grubu ile ilgili sosyodemografik özellikler ve hastalık başlama yaşları Tablo 1'de verilmiştir. İki grup arasında sosyodemografik veriler, hastalık süreleri ve hastalık başlama yaşı açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda 12(%71) olgunun ilk hastalık dönemi (epizot) mani ya da hipomani, 5 (%29) olgunun depresif dönemdi. Şizoaffektif bozukluk tanılı hasta grubunda ise 12 (%63) olgunun ilk hastalık dönemi mani ya da hipomani, 7 (%37) olgunun ise depresyondur. İki hasta grubu arasında ilk hastalık dönemi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Klozapin sağaltımına başlamadan önceki son bir yılda bipolar tanılı hasta grubunun ortalama hasta olarak geçirdikleri süre 25.7 hafta (ss=19.2) iken, şizoaffektif bozukluk tanılı hasta grubunun ortalama hasta olarak geçirdikleri süre 34.6 haftaydı (ss=16.8). Şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar daha uzun süre hasta olmalarına rağmen klozapin sağaltımı öncesi son bir yılda hasta olarak geçirilen süre açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (bkz. Tablo 1.)

Tablo 1. Örneklemin sosyodemografik özellikleri

	Bipolar Bozukluk Grubu (n=17)		Şizoaffektif Bozukluk Grubu (n=19)		Toplam		İstatistiksel Değerlendirme	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS		
Yaş	42.4	8.9	39.3	9.2	40.8	9.0	U=132.0	P=AD*
Cinsiyet								
Erkek	5		9		14		X ² =0.3***	P=AD
Kadın	12		10		22			
Eğitim süresi	11.4	4.0	12.1	2.6	11.8	3.4	U=145.0	P=AD
Hastalık süresi (yıl)	17.7	7.1	16.4	8.1	17.1	7.6	U=142.0	P=AD
Klozapin öncesi son bir yılda hasta geçirilen süre (hafta)	25,7	19,2	34,6	16,8	30,4	18,3	U=1,779	P=AD
Klozapin sonrası hasta geçirilen süre (hafta)	0,5	0,9	9,8	18,9	5,4	14,3	U=2,544	P=0,01**
İlk dönem tipi	N	%	N	%	N	%		
Mani/hipomani	12	71	12	63	12	67	X ² =0,7***	P=AD
Depresyon	5	29	7	37	6	33		
Hastalık başlama yaşı	24.6	6.5	23.3	6.4	24.0	6.4	U=143.5	P=AD

İstatistiksel karşılaştırma iki hasta grubu arasında yapılmıştır. *AD: anlamlı değil, (p>0.05, Mann-Whitney U Testi), **p<0.05, Mann-Whitney U Testi.

***Ki kare testi, ki-kare değeri

Tablo 2. Klorapin sağaltımı ile ilgili verilerin karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk Grubu		Şizoaftif Bozukluk Grubu		Toplam		İstatistiksel Değerlendirme	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	U	P
Klorapin öncesi								
hastalık süresi (yıl)	14.5	7.1	12.3	8.0	13.3	7.6	128.5	AD
Klorapin süresi (ay)	37.8	10.1	49.1	18.5	43.8	16.0	91.5	0.026*
Klorapin dozu (mg/gün)	133.8	61.8	219.7	115.0	179.2	102.2	86.5	0.017*
BKİ-önce (A)	5.0	0.7	5.2	0.5	5.1	0.7	123.0	AD
BKİ-sonra (A)	1.7	1.2	2.6	1.3	2.2	1.3	97.0	0.046*
BKİ-sonra (B)	1.4	0.6	1.8	0.7	1.6	0.7	102.0	0.063
BKİ-fark	-3.2	1.2	-2.7	1.3	-2.9	1.2	113.0	AD
İGD-önce	38.8	9.2	29.4	6.3	34.0	9.1	58.5	0.001**
İGD-sonra	82.3	16.0	69.4	15.1	75.7	16.7	85.0	0.021*
İGD-fark	43.5	15.0	40.0	14.6	41.7	14.7	133.5	AD

*Mann Whitney-U testi, $p < 0.05$,**Mann Whitney-U testi, $p < 0.01$

Klorapin sağaltımı öncesi tek başına bir duygudurum dengeleyicisi kullanan altı hastanın dördü lityum kullanmıştı. 13 kişi (%36.1) lityum ve valproatı (VPA) birlikte, 6 kişi (%16.7) lityum ve karbamazepini (KBZ) birlikte, üç kişi (%8.3) lityum, VPA ve KBZ birlikte kullanmıştı. İki (%5.6) hasta duygudurum dengeleyicisi ile birlikte antipsikotik ilaç, iki (%5.6) hasta tek başına antipsikotik ilaç ile sağaltımları düzenlenmişti. Klorapin öncesi hastalık süresi şizoaftif bozukluk grubunda daha kısa olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (bkz. Tablo 2).

Klorapin sağaltımına başlanma nedeni, hastaların çoğunda (%77.8) halen kullanmakta olduğu sağaltıma yanıtızsıktı. Bipolar grupta 12 hastada sağaltımlara direnç geliştiği, bir hastada kullandığı ilaca yan etki ortaya çıktığı ve 4 hastada da hızlı döngülü gidiş görülmesi ve uygulanan sağaltım seçeneklerine yeterli yanıt alınmadığı için klorapin sağaltımına geçilmişti. Şizoaftif bozukluk grubunda 17 hasta uygulanan sağaltım stratejilerine direnç geliştiği ve iki hastada ise yan etki görüldüğü için klorapin sağaltımına geçilmişti. Hastaların hepsinde klorapin sağaltımı, herhangi bir koruyucu sağaltım stratejisi denendikten sonra başlanmıştı. Örneğin bir hastada 6 koruyucu sağaltım stratejisi sonrası, 5 hastada 4 deneme, 11 hastada 3 deneme sonrası, 15 hastada da 2 deneme sonrası klorapin başlanmıştı.

Klorapin sağaltımı ile ilgili veriler Tablo 2'de verilmiştir. Klorapin ortalama dozu 179.1 mg/gün (SS:102.2mg), klorapin kullanım dozu en az 50 mg ve en fazla 450 mg'dı. Şizoaftif bozukluk tanılı hastalar bipolar bozukluk tanılı hastalara göre daha yüksek dozda klorapin kullanmaktaydı. Klorapin kullanım süresi ise en az 15 ay ile en fazla 82 ay arasında değişmekteydi. Şizoaftif bozukluk tanılı hastalar bipolar bozukluk tanılı hastalara göre daha uzun süredir ve daha yüksek dozda klorapin kullanmaktaydı ($p < 0.05$, bkz. Tablo 2). Şimdiki sağaltım planına bakıldığında zaman, bipolar bozukluk tanılı hastaların hepsi ($n=17$) klorapin ile birlikte bir duygudurum dengeleyicisi (özellikle lityum, $n=13$)

kullanılmaktayken şizoaftif bozukluk tanılı hastaların 12'si klorapin ile birlikte duygudurum dengeleyicisi ve yedi hasta ise tek başına klorapin kullanmaktaydı.

Klorapin sağaltımının etkinliği değerlendirildiği zaman, klorapin kullanan hastaların 20'si (%53) ilaca başladıktan sonra hiç duygudurum dönemi yaşamamıştı, diğerlerinin de dönem sıklığı belirgin olarak azalmıştı. Klorapin sağaltımı sonrasında bipolar bozukluk tanılı hasta grubunun ortalama hasta geçirdikleri süre 0.53 hafta/yıl iken, şizoaftif bozukluk tanılı hasta grubunun ortalama hasta olarak geçirdikleri süre 9.8 hafta/yıldı. Klorapin sağaltımı sonrası hasta geçirilen süre açısından her iki grup karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0.05$, bkz. Tablo 1). Benzer şekilde her iki hasta grubu kendi içinde klorapin sağaltımı öncesi ve sonrasında hasta geçirilen süre açısından karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (Wilcoxon testi sonuçları, sırasıyla bipolar ve şizoaftif hasta grupları için, $z=-3.626$, $p=0.000$, $z=-3.102$, $p=0.002$). Klorapin kullanımı sonrası 29 hasta BKİ-A'den 4'den daha az puan (iyi ile hafif şiddette) almıştı. Altı hastanın dönem sıklığı azalmasına rağmen psikotik belirtileri devam etmişti.

Klorapin öncesi hastalık şiddeti açısından iki grup arasında fark gözlenmez iken, bipolar bozukluk tanılı hastaların klorapin sağaltımı sonrası hastalık şiddeti şizoaftif bozukluk grubuna göre daha belirgin olarak hafiflemişti (Tablo 2). Hastalığın işlevselliği etkilemesine bakıldığında zaman, klorapin kullanımı öncesi ve sonrası iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). İşlevsellikteki değişim açısından iki grup arasında fark yoktur (Tablo2). Klorapin sağaltımı öncesi ve sonrası İGD puanları ve BKİ puanları açısından gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir.(Wilcoxon testi, sırasıyla bipolar bozukluk grubunun İGD puanları karşılaştırması: $z=-3.652$, $p=0.0001$, BKİ puanları karşılaştırması: $z=-3.651$, $p=0.0001$; şizoaftif bozukluk grubu için sırasıyla $z=-3.760$, $p=0.0001$, $z=-3.744$, $p=0.0001$)

Klorapin kullanan hastalarda en sık görülen yan etki sedasyon (%34) ve kilo alımı (%16) olarak gözlenmiştir. Yedi hasta hiçbir yan etki bildirmemiştir. Bir hastada klorapin kullanımının altıncı ayında jeneralize tonik-klonik nöbet gözleendiği için sağaltıma valproat eklenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmanın sonuçlarına göre hem şizoaffektif bozukluk hem de sağaltıma dirençli bipolar bozukluk tanılı hastalarda klorapinin etkin olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada belirtildiği gibi (21,23,27,28), kliniğimizde de klorapin sağaltımına başlanan hastaların hepsi daha önce uygulanan sağaltımlara dirençliydi. Çalışmamız geriye dönük veri toplama ile yapılmasına ve örneklem sayımızın az olmasına rağmen, çalışmaya dahil edilen hastaların klorapin sağaltımı sonrası, sağaltım öncesine göre daha az duygudurum dönemi ve psikotik belirti yaşadıkları saptanmıştır. Bu sonuç literatürdeki sonuçlarla uyumludur (27-29). İşlevsellik ve semptom iyileşmesine bakıldığında da, pek çok çalışma bulguları ile uyumlu olarak (23, 27-29), bu çalışmada da klorapin sağaltımı sonrası işlevsellikte belirgin bir düzelme görülmüştür. Mc Elroy ve arkadaşlarının (27) 85 hastanın verilerini geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, iyileşme açısından bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanılı hasta grupları arasında BKİ ve İGD puanlarında fark gözlenmemiş, hem duygudurum semptomları hem de psikotik bulgular gerilemiştir. Benzer şekilde Banov ve arkadaşları (28) 52 bipolar bozukluk, 81 şizoaffektif bozukluk, 40 şizofreni ve 14 psikotik bulgulu majör depresyon tanılı toplam 187 hastanın hastane kartlarını geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk

tanılı hastaların klorapin tedavisine daha iyi yanıt verdiklerini, BKİ ve İDG ölçeklerinde belirgin bir düzelme olduğunu ve bu hastaların klorapin tedavisi sonrası hastaneye yatış sıklıklarında belirgin bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Literatür ile uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanılı hasta gruplarının, BKİ ve İGD ölçeklerinde belirgin bir düzelme olmuş, her iki hasta grubunda iyileşme açısından bir fark bulunmamıştır.

Kliniğimizde bipolar bozukluk sağaltımında klorapinin, yurtdışında (23) kullanıldığı dozdan daha düşük dozda (ortalama 179 mg/gün) ve duygudurum dengeleyici ile birlikte kullanımı yeğlenmektedir. Klorapin ile birlikte kullanılan ilaçlara bakıldığında literatürden (30) farklı olarak, kliniğimizde bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda klorapin ile birlikte bir duygudurum dengeleyicisi, sıklıkla lityum, şizoaffektif bozukluk tanılı hasta grubunda ise sıklıkla bir duygudurum dengeleyicisi ile birlikte klorapin veya tek başına klorapin kullanılmaktaydı.

Literatüre benzer şekilde (27) hastalarda en sık görülen yan etki sedasyon ve kilo alımı olarak bulunmuştur. Hastalar yan etkilere rağmen elde edilen yarardan dolayı klorapin sağaltımına devam etmişlerdir. Klinik pratiğimizi yansıtan bu çalışma daha önce yayınlanan çalışma bulguları ile uyumludur (21,23,27-29).

Çalışmanın bulgularına göre klinik pratiğimize benzer şekilde, klorapin sağaltımına şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda bipolar bozukluk tanılı hastalara kıyasla sağaltımın daha erken dönemlerinde ve daha az sağaltım seçeneği denendikten sonra başlanmaktadır. Bipolar grupta sağaltımlara direnç geliştiği zaman ya da hızlı döngülü gidiş görüldüğünde klorapin sağaltımı başlanmaktadır. Literatürle uyumlu olarak klorapin, sağaltıma dirençli bipolar bozukluk tanılı olgularda ve şizoaffektif bozuklukta etkin ve koruyucu sağaltım seçeneklerinden birisi olarak düşünülebilir.

Kaynaklar:

- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Oxford University Press, New York, 1990.
- Prien RF, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:840-848.
- Vestergaard P. Treatment and prevention of mania: A Scandinavian perspective. *Neuropsychopharmacology* 1992;7:249-259.
- Goldberg JF, Horrow M, Sands JR. Lithium and the longitudinal course of bipolar illness. *Psychiatr Ann* 1996;26:651-658.
- Post RM, Ketter TA, Denicoff KD, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangrill L, Callahan AM, George MS, Frye MA. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 1996;128:115-129.
- Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Mixed mania: diagnosis and treatment. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:613-620.
- Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-233.
- O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brein BE. Outcome of bipolar disorder on long term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991;159:123-129.
- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of 24 first episode manic patients. *J Affect Disord* 1990;19:79-86.
- Frye MA, Ketter T, Altschuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, Locatelli GC, Post RM. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disorders* 1998;48:91-104.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-1640.

12. Denicoff K, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-478.
13. Sernyak MJ, Woods SW. Chronic neuroleptic use in manic depressive illness. *Psychopharmacol. Bull* 1993;29:375-381.
14. Sernyak, MJ, Godleski LS, Griffin RA, Mazure CM, Woods SW. Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:193-195.
15. Sachs GS. Use of clonazepam for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl 5):31-34.
16. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Balistreri TM, Kizer DI, West SA. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:147-151.
17. Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic treatment for manic-depressive outpatients. *J Affect Disord* 1996;38:81-87.
18. Frye MA, Altshuler LL. Selection of initial treatment for bipolar disorder, manic phase. *Clinical Decision Trees in the Pharmacotherapy of Mood Disorders*'da. Rush AJ (ed), Karger Book Series: Modern Problems in Pharmacopsychiatry, Basel Karger, 1997;Vol 25:88-113.
19. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:68-72.
20. Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY. Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:9 (Suppl B):91-93.
21. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995;56:411-417.
22. Keck PE, Wilson DR, Strakowski SM, McElroy SL, Kizer DL, Balistreri A. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995;56:466-470.
23. Gelenberg AJ, Hopkins HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:49-52.
24. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1164-1169.
25. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Cassano GB. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:329-334.
26. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, Chang E, Zarate JJ, Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole JO, Schatzberg AF. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000;159:982-986.
27. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, Cole JO, Keck PE, Frankenberg FR, Aizley HG, O'Brian S. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:411-414.
28. Banov MD, Zarate CA, Scialabba D, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 14, 1993; Honolulu, Hawaii.
29. Miller DD, Fleming F, Holman TL, Perry PJ. Plasma clozapine concentrations as predictor clinical response: a follow up study. *J Clin Psychiatry* 1994;55:117-121.
30. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack, Cooper T, Kane JM. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:179-182.