

**Araştırma / Original article****Tedavi altındaki ilk atak şizofreni olgularında depresif belirtiler: Bir yıllık izlemede klasik ve atipik antipsikotiklerin karşılaştırılması**Tunay KARLİDERE,<sup>1</sup> Özcan UZUN,<sup>2</sup> Adem BALIKCI<sup>3</sup>**ÖZET**

**Amaç:** Depresyon şizofreninin gidişi sırasında sıklıkla ortaya çıkan önemli bir sendromdur. Şizofreninin tedavisinde atipik antipsikotik kullanan olgularda depresif belirtilerin daha düşük oranda gözlenmesi beklenmektedir. Geriye dönük bu çalışmada, bir yıl süreyle izlenen atipik veya klasik antipsikotik tedavi kullanan ilk atak şizofreni olgularındaki depresif belirtilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışma, 93 ilk atak şizofreni olgusunun kayıtlarının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme için Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Calgary Depresyon Ölçeği verileri kullanılmıştır. Olguların tedavisinde klasik antipsikotik (s=21), olanzapin (s=28), risperidon (s=25) veya ketiyapin (s=19) kullanıldığı saptanmıştır. Olgular, klinik durumlarına göre iki aydan uzun olmayan aralıklarla kontrollere çağırılmıştır. Depresif belirtilerin ölçülmesi ve bunların klinik değişkenlerle ilişkisinin saptanması için yukarıdaki ölçekler olgulara her kontrolde uygulanmıştır. **Bulgular:** Klasik antipsikotik grubunda (%57.1) atipik antipsikotik grubuna (%31.9) göre daha fazla anlamlı şiddette depresif belirtiler (HAM-D puanı≥17) saptanmıştır. Depresyon ve depresif belirtiler oranı atipik antipsikotik kullanan olgular arasında benzer bulunmuştur. **Tartışma:** Olasılıkla etki düzeneklerine ve negatif belirtiler üzerindeki etkilerine bağlı olarak atipik antipsikotik kullanan şizofreni olgularında, klasik antipsikotik kullananlara göre daha düşük oranda depresyon tablosu gelişmektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2015; 16(1):7-13)

**Anahtar sözcükler:** İlk atak şizofreni, depresyon, depresif belirtiler, klasik antipsikotik, atipik antipsikotik

**Depressive symptoms in first episode schizophrenia patients under treatment: one-year follow-up comparison of classical and atypical antipsychotics****ABSTRACT**

**Objective:** Depression is an important syndrome occurring frequently during the course of schizophrenia. In patients using atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia, depressive symptoms are expected at a lower rate. In this retrospective study, evaluation of depressive symptoms in patients who were monitored for one year with first-episode schizophrenia using atypical or conventional antipsychotic treatment was intended. **Methods:** The study was carried out by examining the records of 93 patients with first-episode schizophrenia. The data of the Brief Psychiatric Rating Scale, Scale for the Assessment of Positive Symptoms, Scale for the Assessment of Negative Symptoms, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Calgary Depression Scale were used for evaluation. Classical antipsychotics (n=21), olanzapine (n=28), risperidone (n=25) or quetiapine (n=19) were found to be used in the treatment of subjects. According to clinical status, the subjects were invited to the controls at intervals not longer than two months. The above scales were applied to subjects at each control to measure the depressive symptoms and to determine the relationship of those with clinical variables. **Results:** The classic antipsychotic group (57.1%) showed more significantly severe depressive symptoms (HDRS score≥17) than the atypical antipsychotic group (31.9%). The rate of depression and depressive symptoms were similar among the subjects used

<sup>1</sup> Doç.Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

<sup>2</sup> Prof.Dr., <sup>3</sup> Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

**Yazışma adresi / Correspondence address:**

Doç. Dr. Tunay KARLİDERE, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Çağış Yerleşkesi, Balıkesir, Türkiye

E-mail: tunaykar@yahoo.com

Geliş tarihi: 19.12.2013, Kabul tarihi: 07.01.2014, doi: 10.5455/apd.151212

## 8 Tedavi altındaki ilk atak şizofreni olgularında depresif belirtiler: Bir yıllık izlemede klasik...

*atypical antipsychotic agents. Conclusion: Possibly depending on their mechanism of action and the effects on negative symptoms of patients with schizophrenia, the atypical antipsychotic drugs showed lower rate of depression compared to conventional antipsychotics. (Anatolian Journal of Psychiatry 2015; 16(1):7-13)*

**Key words:** first episode schizophrenia, depression, depressive symptoms, classical antipsychotic, atypical antipsychotic

### GİRİŞ

Şizofreni pozitif ve negatif belirtiler, dezorganizasyon, bilişsel belirtiler ve depresyon boyutlarıyla heterojen bir bozukluktur. Şizofrenide yaşam boyu depresyon riski, normal popülasyona göre 29 kat daha yüksek olup hastalığın her evresinde görülebilir.<sup>1</sup> Belirtilerin ortaya çıkış sıklığı ile ilgili değişik bilgiler vardır. Ulusal Komorbidite Çalışmasında şizofrenide DSM-III ölçütlerine göre minör ve majör depresyon komorbiditesi %59 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte subsendromal depresif belirtilerin yaşam boyu yaygınlığının %81'e kadar çıkabileceği bulunmuştur.<sup>2</sup> Uzunlamasına bir izleme çalışmasında şizofreni olgularının sadece %24'ünün depresif belirti göstermediği, %36'sının majör depresif atak, %40'ının en az 2-4 arasında depresif belirti taşıdığı bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Şizofrenide depresif belirtilerin ortaya çıkışı ile ilgili değişik görüşler öne sürülmüştür. Depresyonun, prodromal dönemin bir parçası olabileceği, akut dönemde şizofreninin çekirdek belirtisi olarak ortaya çıkabileceği veya kronik dönemde hastalığın yol açtığı kayıp ve yetersizliklere karşı tepki olarak gelişebileceği varsayılmıştır.<sup>1,4</sup> Önceleri depresif belirtilerin şizofrenide yalnız psikotik bulguların yatıştığı dönemde görüldüğü düşünülmüş, bu nedenle 'postpsikotik depresyon' olarak tanımlanmıştır. Postpsikotik depresyonun olguların en az %30'unda görüldüğü bildirilmiştir. Depresif belirtilerin akut dönemde de bulunduğu, fakat psikotik belirtiler tarafından örtülmesi nedeniyle çaba gösterilmedikçe fark edilemediği öne sürülmüştür.<sup>4</sup> Bu olgularda psikotik belirtilerin azalması ile depresif belirtiler tanınabilir duruma geldiğinden, bu durum 'revealed' (açığa çıkan) depresyon olarak tanımlanmıştır.<sup>5</sup>

Şizofrenide görülen depresif belirtilerin kullanılan farmakolojik tedavilerle ilişkili olduğunu öne süren görüşler de vardır. Bu bağlamda şizofreni hastalarında görülen depresif belirtilerden, en azından bir kısmından, nöroleptiklerin sorumlu olduğu düşünülmüş, 'farmakojenik depresyon' terimi önerilmiştir.<sup>6</sup> Özellikle yüksek doz ve depo form klasik antipsikotik verilen olguların %15-50'sinde farmakolojik depresyon geliştiği bildirilmiştir.<sup>7</sup> Ek olarak farmakolojik depresyonun

parkinsonizm ile ilişkili formu 'akinetik depresyon' tanımlanmıştır.<sup>8</sup>

Klasik antipsikotiklerin depresyona yol açtığı, atipik antipsikotiklerin ise aynı zamanda atipik antidepresanlar olduğu öne sürülmüştür.<sup>9,10</sup> Klasik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni olgularında depresif belirtilerin, atipik antipsikotik tedavi gören hastalara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır.<sup>11</sup> Klasik antipsikotikler güçlü D<sub>2</sub> dopaminerjik antagonist etki göstermektedir. Dopamin D<sub>2</sub> blokajı depresif belirtilerin gelişmesine yol açmaktadır.<sup>12</sup> Buna karşılık, atipik antipsikotikler D<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde daha zayıf etkiye sahiptir. Ayrıca, atipik antipsikotikler serotonin reseptör blokajı yaparak psikozun negatif belirtilerini yatıştırmakta ve ekstrapiramidal yan etkiler daha düşük oranda görülmektedir.<sup>13</sup> Öte yandan, bazı çalışmalarda atipik antipsikotiklerin doğrudan antidepresif etkiye sahip oldukları ileri sürülmüştür.<sup>10,14</sup>

Şizofreniye depresyonun eşlik etmesi olumsuz gidiş, ilaç kullanımında artış, hastaneye sık başvuru, yüksek intihar riski ve erken relaps ile ilişkili bulunmuştur.<sup>15-17</sup> Şizofrenideki depresyonun olası nedenlerinin saptanarak önlem alınması, ortaya çıktığında ise uygun tedavisinin yapılabilmesi önem kazanmıştır. Bu nedenle çalışmada, atipik veya klasik antipsikotik tedavi gören ilk atak şizofreni olgularının izlendikleri bir yıllık dönemdeki depresif belirtilerinin ve bu belirtilerin ilişkili oldukları olası değişkenlerin geriye dönük incelenmesi amaçlanmıştır.

### YÖNTEM

#### Olgular

Çalışma, Nisan 1999-Haziran 2004 tarihleri arasında GATA Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Birimi'nde (ŞDPBB) izlenen ilk atak şizofreni olgularının (s=138) geriye dönük değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. ŞDPBB'de her olgunun ayrıntılı sosyodemografik ve klinik bilgileri (hastalığın başlama yaşı, tedaviye başlama yaşı, uygulanan tedaviler, ilaç değiştirme nedenleri, tedaviye uyum, uyumsuzluk nedenleri, relaps değerlendirmesi, hastaneye yatış ve nedenleri vs.) kaydedilmektedir. Bu çalışmada, kafa travması öyküsü, nörolojik, inflamuar, endokrinolojik, romatolojik hastalığı

olanlar, alkol-madde kötüye kullanımı/bağımlılığı bulunan olgular değerlendirmeye alınmamıştır. Şizofreni tanısı için süre ölçütü olduğundan altı aylık izleme sonunda kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanısı konmuş olan olgular dışlanmıştır.

### ŞDPBB'nde olgularda kullanılan ölçme ve değerlendirme araçları

Şizofreni tanısı DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formunun (SCID-I)<sup>18</sup> Türkçe sürümü<sup>19</sup> ile konulmuştur. Bozukluğun şiddeti ve tedavinin etkisi iki aylık aralıklarla (gerekirse daha kısa) Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KPDÖ),<sup>20-21</sup> Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ)<sup>22-23</sup> ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ)<sup>24-25</sup> ile ölçülmüştür. Ayrıca, altı aylık (gerekirse daha kısa) dönemlerle biyokimyasal/hormonal incelemeler ile elektroensefalografi (EEG) izlemesi yapılmıştır.

Depresif belirtilerin şiddeti Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan 17 soruluk Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D<sub>17</sub>) ile ölçülmüştür.<sup>26-27</sup> Bu ölçekten 17 ve üzerinde puan alanlar önceki çalışmalarda olduğu gibi,<sup>2,4</sup> klinik yönden anlamlı depresif belirti gösteren olgular (depresyon grubu) olarak kabul edilmiştir. Depresif belirtiler ayrıca Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ) ile de ölçülmüştür.<sup>28</sup> Bu ölçek, şizofreninin akut ve rezidüel evrelerindeki depresyonun varlığını diğer psikopatoloji boyutlarından ayrı olarak yansıtmak için geliştirilmiş olup Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği Aydemir ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır.<sup>29</sup>

### Uygulama

ŞDPBB'nde antipsikotik seçimi olguların klinik özelliklerine göre yapılmıştır. Olgulara klasik antipsikotik [haloperidol (s=16; ortalama doz=9.68 mg/gün); zuklopentiksol (s=16; ortalama doz=22.23 mg/gün)], olanzapin (s=37; ortalama doz=14.95 mg/gün), risperidon (s=40; ortalama doz=4.47 mg/gün) ve ketiyapin (s=29; ortalama doz=589.90 mg/gün) başlanmıştır. Olgular, klinik durumlarına göre iki aydan uzun olmayan aralıklarla kontrole çağırılmıştır. Depresif belirtilerin ölçülmesi ve bunların klinik değişkenlerle ilişkisinin saptanması için yukarıdaki ölçekler olgulara her kontrolde uygulanmıştır. İzleme sırasında, gerektiğinde antikolinerjik (biperiden) ve benzo-diyazepin kullanılmıştır. İlaç tolere edemeyen, uygun süre ve dozda ilaçtan yanıt alınamayan olguların tedavileri yeniden düzenlenmiştir. Tedavisi değiştirilen, (biperiden ve benzo-diyazepin dışında) ek farmakolojik ilaç başlanan

veya tedaviye uyum gösteremeyen olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Kayıtlara göre, bir yıllık süreçte depresif bozukluk saptanan olgulara ek tanıya yönelik tedavi planlanmış ve bu olgular çalışma içinde tutulmuştur.

### İstatistiksel analiz

Ortalama ve yüzde değerler arasındaki fark ANOVA ve ki-kare testleri ile değerlendirilmiştir. Klinik özellikler ve klinik ölçek puanları arasındaki ilişki Pearson bağıntı testiyle değerlendirilmiştir. Anlamlı bulunan değişkenlerin bağımlı olabileceği diğer etkenlerin saptanması için regresyon analizi yapılmıştır. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alınmıştır.

### BULGULAR

Klasik ve atipik antipsikotik kullanan gruplar arasında sosyodemografik özellikler yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 1). Çalışma ölçütlerini karşılayan klasik antipsikotik grubundan 21 (21/32), risperidon grubundan 25 (25/40), olanzapin grubundan 28 (28/37) ve ketiyapin grubundan 19 (19/29) olmak üzere toplam 93 (93/138) olgu değerlendirmeye alınmıştır. Olguların 45'i (45/138) ise 14'üne (%10.1) izleme sırasında şizofreni dışında bir tanı konmuş olduğundan, 31'i (%22.5) ilaç değiştirildiğinden veya tedavi önerilerine uyumsuzluk gösterdiğinden değerlendirme dışı kalmıştır (Tablo 1).

Bir yıllık dönemde iki aylık aralıklarla yapılmış olan HAM-D<sub>17</sub> değerlendirmelerine göre, anlamlı derecede depresif belirti (HAM-D<sub>17</sub> ölçeğinden 17 ve üzerinde puan alanlar) gösteren olgular klasik antipsikotik grubunda 12 (%57.1), risperidon grubunda 11 (%44), olanzapin grubunda sekiz (%28.6) ve ketiyapin grubunda dört (%21.1) hasta olarak saptanmıştır ( $\chi^2=7.04$ , p=0.071). Klasik antipsikotik (s=12/21, %57.1) ve atipik antipsikotik grubu (s=23/72, %31.9) şeklinde karşılaştırma yapıldığında, aradaki fark anlamlı bulunmuştur (Fisher's exact test, p=0.044). Atipik antipsikotikler kendi aralarında karşılaştırıldığında, olanzapin, risperidon ve ketiyapin alan olgularda depresyon belirti oranları benzer bulunmuştur ( $\chi^2=2.86$ , p=0.240). Antikolinerjik kullanan 28 olgunun 11'inde (%39.3) depresyon (Fisher's exact test, p=0.012) 14'ünde (%50) HAM-D<sub>17</sub> ölçeğinden 17 ve üzerinde puan (Fisher's exact test, p=0.161) saptanmıştır. Olguların bazı klinik özellikleri ve süreçteki depresyon oranları Tablo 2'de verilmiştir.

## 10 Tedavi altındaki ilk atak şizofreni olgularında depresif belirtiler: Bir yıllık izlemde klasik...

**Tablo 1.** Olguların sosyodemografik özellikleri

	Klasik(s=21)		Risperidon(s=25)		Olanzapin(s=28)		Ketiypin(s=19)		Test	p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Yaş (yıl) (Ort.±SS)	23.9±5.4		24.0±3.1		23.5±4.4		25.1±3.9		F=0.50	0.686*
Cinsiyet									$\chi^2=1.58$	0.665**
Kadın	8	38.1	11	44.0	8	28.6	8	42.1		
Erkek	13	61.9	14	56.0	20	71.4	11	57.9		
Eğitim (yıl) (Ort.±SS)	10.7±3.5		8.9±3.5		8.8±3.6		9.1±3.3		F=2.05	0.110*
Medeni durum									$\chi^2=5.85$	0.755**
Bekar	19	90.4	20	80.0	21	75.0	16	84.2		
Evlü	1	4.8	2	8.0	5	17.9	1	5.3		
Dul/boşanmış	1	4.8	3	12.0	2	7.1	2	10.5		
Sosyoekonomik düzey									$\chi^2=5.35$	0.148**
Alt	4	19.0	12	48.0	13	46.4	9	47.4		
Orta/yüksek	17	81.0	13	52.0	15	53.6	10	52.6		

**Tablo 2.** Olguların bazı klinik özellikleri ve süreçteki depresyon oranları

	Klasik(s=21)		Risperidon(s=25)		Olanzapin(s=28)		Ketiypin(s=19)		Test	p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
KPDÖ (Ort.±SS)	39.7±7.4		36.5±6.5		41.8±2.5		39.1±13.7		F=1.94	0.129*
PBDÖ (Ort.±SS)	49.4±11.8		44.1±9.4		50.3±19.0		43.7±7.4		F=1.61	0.191*
NBDÖ (Ort.±SS)	53.9±12.8		54.3±15.4		54.5±13.4		60.9±9.5		F=1.28	0.285*
CDÖ (Ort.±SS)	5.0±2.6		3.9±2.0		4.8±2.7		3.7±2.5		F=1.40	0.246*
HAM-D <sub>17</sub> (Ort.±SS)										
Başlangıç	14.4±5.8		11.9±6.3		13.7±5.6		15.1±6.1		F=1.13	0.340*
İzleme sonu	15.9±6.3		14.5±7.9		12.8±5.2		14.3±5.7		F=0.998	0.397*
Depresyon oranı <sup>‡</sup>										
Başlangıç	8	38.1	7	28.0	10	35.7	7	36.8	$\chi^2=0.65$	0.884**
İzleme sonu	12	57.1	11	44.0	8	28.6	4	21.4	$\chi^2=7.04$	0.071**
Antikolinerjik kullanımı <sup>#</sup>	21	100.0	7	28.0	0	0	0	0	$\chi^2=69.05$	0.001**

<sup>‡</sup> İzleme süresinde HAM-D<sub>17</sub> ≥17 olan olgular; <sup>#</sup> İzleme süresinde ek antikolinerjik kullanımı gereken olgular.

İki aylık aralıklarla değerlendirilen depresif belirtiler şiddetinin (CDÖ puanı) negatif belirtilerin şiddeti (NBDÖ puanı) ile pozitif bağlantı gösterdiği ( $r=0.406$ ,  $p<0.001$ ) bulunmuştur. Regresyon analizinde, depresyonun negatif belirtilerin şiddeti (NBDÖ puanı) ile bağlantılı olduğu görülmüştür ( $\beta=0.406$ ,  $p<0.001$ ). Depresyon şiddeti ile negatif belirtiler arasındaki bağlantının yaş ( $\beta=0.096$ ,  $p=0.322$ ), KPDÖ ( $\beta=-0.069$ ,  $p=0.474$ ) ve PBDÖ ( $\beta=-0.071$ ,  $p=0.466$ ) puanlarından bağımsız olduğu bulunmuştur.

### TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulgusu bir yıllık izlemde atipik antipsikotik kullanan olgularda, klasik anti-

psikotik kullananlara göre daha düşük oranda depresyon tablosunun saptanmış olmasıdır. Klasik antipsikotik kullanan ilk atak şizofreni olgularında anlamlı depresif belirtiler gösterenlerin (HAM-D<sub>17</sub> ölçeğinden ≥17 puan alanlar) oranı klasik antipsikotik grubunda %57.1, atipik antipsikotik grubunda %31.9 olarak bulunmuştur. Bu durumun olası birkaç açıklaması vardır. İlk olarak klasik antipsikotiklerden farklı şekilde atipik antipsikotikler düşük oranda dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerini ve ayrıca serotonin reseptörlerini bloke ederek negatif belirtiler üzerinde de etkili olmaktadır, daha düşük oranda ekstrapiramidal yan etkilere yol açmaktadır.<sup>30</sup> Ekstrapiramidal yan etkiler görülen ve antikolinerjik kullanan olgu-

larda ise daha sık depresyon gelişmektedir.<sup>31</sup> İkincisi, atipik antipsikotikler, bazı antidepressanlarda (örn., trazodon, mirtazapin) olduğu gibi, 5-HT<sub>2</sub> blokajı ve alfa-2-adrenerjik antagonizmi göstererek serotonin nörotransmisyonunu artırmaktadırlar. Bunun ötesinde, bazılarının zayıf da olsa serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi davrandığı bilinmektedir.<sup>32</sup>

Öte yandan, şizofreninin gidişinde eşlik eden depresyon oranlarıyla ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu durumun kullanılan yöntemlerden ve seçilen hasta popülasyonunun özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Taburcu edilen şizofreni olgularının bir yıllık izlenmesi sonunda Şimdiki Durum Muayenesi (ŞDM) ölçütlerine göre depresyon oranı taburculuk sırasında %43, izleme sonunda %50 olarak bildirilmiştir.<sup>33</sup> Başka bir çalışmada ise, şizofreni olgularına bir yıllık izlemenin başlangıcında %13, sonunda %30 oranında ek depresyon (HAM-D puanı≥15 ve DSM-III ölçütlerini karşılayan) tanısı konulmuştur.<sup>34</sup> Daha uzun süreli şizofreni izleme çalışmalarında, 2.1 yıllık izlemede %30,<sup>35</sup> 4.5 yıllık izlemede %40<sup>11</sup> olguda depresyon bildirmiştir. Daha uzun süreli (7.5 yıl) izlemede %36 olgunun depresif sendrom tanı ölçütlerini karşıladığı, %14'ünün sub-sendromal depresyon, %26'sının depresif belirtiler gösterdiği bulunmuştur.<sup>3</sup> Bu çalışmalarda izlenen olgular tedavi altında olmakla birlikte, kullanılan antipsikotik sınıfına göre depresyon yaygınlığının nasıl olduğuna ilişkin bir ayırım yapılmamıştır.

Depresyon oranları yanında, çalışmamızda anlamlı depresif belirti gösteren olguların oranı klasik antipsikotik grubunda %57.1, atipik antipsikotik grubunda %31.9 olarak ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur. İlgili literatür incelendiğinde, risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon ve aripiprazol gibi yeni kuşak antipsikotiklerin şizofreniye eşlik eden depresif belirtilerin kontrol altına alınmasında kullanıldığı görülmüştür.<sup>36</sup> Atipik antipsikotiklerle (klozapin, risperidon, olanzapin, ziprasidon ve ketiyapin) tedavi edilen şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında depresif belirtilerin azaldığı bildirilmiştir.<sup>37-39</sup> Bunun yanında klasik antipsikotiklerin farmakojenik depresyon, nöroleptikle tetiklenen disfori, akinetik depresyon kavramlarıyla da ilişkilendirilerek depresiyojenik etkiye sahip oldukları iddia edilmiştir.<sup>8,11-13</sup> Olanzapinin,<sup>40</sup> risperidonun<sup>41</sup> ve ketiyapinin<sup>42</sup> haloperidole göre depresif belirtileri yatıştırmakta daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Şizofrenide depresif belirtilerle pozitif belirtiler

arasında pozitif yönde ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, depresyonun şizofreninin bir çekirdek belirtisi olduğu, dolayısıyla psikozun alevlenmesiyle depresif belirtilerin de alevlendiği ve psikozun gerilemesiyle de yatıştığı şeklindeki görüşlerle açıklanmıştır.<sup>43-44</sup> Bu çalışmada pozitif belirtiler (PBDÖ puanı) ile depresyon puanları arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer çalışmalarla ortaya çıkan farkın kullanılan ölçme yönteminden ve çalışma grubundan (ilk atak olmayıp kronik hastalar, postpsikotik depresyon ve relaps hastalarında araştırılmış olması gibi) kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir. Depresif belirtiler ile negatif belirtiler arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bulunmuştur; negatif belirtilerle ilişki bulunmamış veya zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>45,46</sup> Çalışmamızda ise depresyonun, negatif belirtilerin şiddeti (NBDÖ puanı) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu çelişkili sonuçların depresif belirtilerle negatif belirtileri birbirinden ayırt etmenin zor olmasından, örtüşmelerinden ve kullanılan ölçeklerin bu ayırımı yapmak için yetersiz kalmasından kaynaklandığını öne sürmektedirler.<sup>43,47</sup> Çalışmamızda kullanılan CDÖ'nün ise depresif belirtileri şizofreninin diğer psikopatoloji boyutlarından ayırabildiği ve diğer ölçme araçlarından daha iyi değerlendirdiği belirtilmektedir.<sup>28,48</sup> Ayrıca, klasik antipsikotik tedavi gören, ekstrapiramidal yan etkiler görülen ve antikolinerjik kullanan olgularda daha sık depresyon gelişmekte olup<sup>9-11,31</sup> çalışmamızda da klasik antipsikotik alan ve antikolinerjik kullanan olgular arasında depresyonun daha yaygın olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikle, olgu sayısı görece az olan geriye dönük bir araştırmadır. Ayaktan izlenen olguların değerlendirilmiş olması çalışmanın göreceli olarak seçilmiş hasta popülasyonunda; göreceli olarak hafif/orta düzeyde psikotik ve depresif belirti şiddeti gösteren olgularla yapılmış olduğunu düşündürülebilir.

Sonuç olarak, depresyon şizofreninin gidişi sırasında sıklıkla ortaya çıkan önemli bir sendromdur. Olağan kontroller sırasında ayrı bir özen gösterilmediğinde fark edilemeyebilir ve tedavinin gidişini kötüleştirebilir. Olasılıkla etki düzeylerine ve negatif belirtiler üzerindeki etkilerine bağlı olarak atipikantipsikotik kullanan olgularda, klasik antipsikotik kullananlara göre daha düşük oranda depresyon tablosu görülmektedir. Daha uzun süreli izleme yapılan, kronik olguların dahil edilerek karşılaştırıldığı, olgu sayısının artırıldığı ve çok merkezli çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi uygun olur.

#### KAYNAKLAR

1. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treat* 2000; 6:169-177.
2. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample: the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1022-1031.
3. Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25:157-171.
4. Shanfield S, Tucker G, Harrow M, Detre T. The schizophrenic patient and depressive symptomatology. *J Nerv Ment Dis* 1970; 151:203-210.
5. Knights A, Hirsch SR. 'Revealed' depression and drug treatment for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:806-811.
6. De Alarcon R, Carney MWP. Severe depressive mood changes following slow-release intramuscular fluphenazine injection. *Br Med J* 1969; 3:564-567.
7. Johnson DAW. Depressions in schizophrenia: Some observations on prevalence, aetiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63(Suppl.291):137-144.
8. Van Putten T, May PRA. 'Akinetic depression' in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1101-1107.
9. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1379-1389.
10. Parker G, Malhi G. Are the atypical antipsychotic drugs also atypical antidepressants? *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35:631-638.
11. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull* 1994; 20:327-338.
12. Kapur S, Mann JJ. Role of the dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 32:1-17.
13. Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2005; 28:191-208.
14. Ghaemi SN, Cherry EL, Katzow JA, Goodwin FK. Does olanzapine have antidepressant properties? A retrospective preliminary study. *Bipolar Disord*. 2000; 2:196-199.
15. Glazer W, Prusoff B, John K, Williams D. Depression and social adjustment among chronic schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169:712-717.
16. Dario Bagarić, Petrana Brečić, Draženka Ostojić, Vlado Jukić, Ana Goleš. The relationship between depressive syndrome and suicidal risk in patients with acute schizophrenia. *Croat Med J* 2013; 54:436-443.
17. Hor K, Taylor M. Review: Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010; 24(Suppl.4): 81-90.
18. First MB, Spitzer RL, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)*. Washington, DC: APA, 1997.
19. Corapcioglu A, Aydemir O, Yildiz M, Esen A, Koroglu E. *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), Turkish Version*. Ankara: Hekimler Yayin Birliği, 1999.
20. Overall JE, Gorham DR. *The Brief Psychiatric Rating Scale*. *Psychol Rep* 1962; 10:799-812.
21. Soykan C. *Institutional Differences and Case Typicality as Related to Diagnosis System Severity, Prognosis and Treatment*. Unpublished Master Thesis, Middle East Technical University, Ankara, 1989.
22. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. University of Iowa, Iowa City, 1984.
23. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991; 4:20-24.
24. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. University of Iowa, Iowa City, 1984.
25. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4:14-15.
26. Hamilton M. *A rating scale for depression*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56-62.
27. Akdemir A, Dönbak S, Dağ İ, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4:251-259.
28. Addington DE, Addington JM, Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993; 163(Suppl.22):39-44.
29. Aydemir Ö, Danacı AE, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği Türkçe versiyonunun özgüllüğü ve duyarlılığı. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000; 37:82-86.
30. Möller HJ. Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:83-93.

31. Krakowski M, Czobor P, Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes. *Psychiatry Res* 1997; 71:19-26.
32. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:106-115.
33. McGlashan TH, Carpenter WT Jr. An investigation of the postpsychotic depressive syndrome. *Am J Psychiatry*. 1976; 133:14-19.
34. Johnson DA. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988; 152:320-323.
35. Summers F, Harrow M, Westermeyer J. Neurotic symptoms in the postacute phase of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171:216-221.
36. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35:51-68.
37. Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:491-505.
38. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl.3):4-9.
39. Dollfus S, Olivier V, Chabot B, Deal C, Perrin E. Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2005; 78:157-159.
40. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:250-258.
41. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:538-546
42. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003; 17:210-215.
43. Baynes D, Mulholland C, Cooper SJ, Montgomery RC, MacFlynn G, Lynch G, et al. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res* 2000; 45:47-56.
44. Addington DD, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR, Siris SG. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105:189-195.
45. Lindenmayer JP, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Compr Psychiatry* 1991; 32:528-533.
46. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276.
47. Goldman RS, Tandon R, Liberzon I, Greden JF. Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology* 1992; 25:49-56.
48. Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord* 2012; 140:38-47.