

# İlk Atak Şizofreni Hastalarında Antipsikotik Tedaviye Yanıtı Belirleyen Yordayıcı Faktörler

## *Predictive Factors of Antipsychotic Treatment Response in Patients With First Episode Schizophrenia*

Sefa Vayısoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

Şizofreni kronik ve yeti yitimine yol açan bir hastalıktır. Özellikle ilk psikotik atağını geçiren şizofreni hastalarında uygulanan tedaviye yeterli yanıt elde edilebilmesi, hastalığın gidişinin belirlenmesi açısından önemlidir. Antipsikotik ilaçlarla tedaviye verilen yanıtın yordanabilmesi, gereksiz ilaç kullanımını azaltıp, tedaviye uyumu artırarak, etkin bir klinik yanıt elde edilebilmesine olanak tanır. Bu bağlamda konunun önemi göz önünde bulundurularak ilk atak şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye yanıtı belirleyen yordayıcı faktörlerle ilgili olarak bu derleme düzenlenmiştir. Bu derleme için Pubmed veri tabanında elektronik arama yapılmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalarda gerek farmakolojik, nörogörüntüleme ve elektroensefalografi (EEG) bulgularını içeren biyolojik, gerek tedavi edilmemiş psikoz süresi, tedavide kullanılan antipsikotik ajanlar, silik nörolojik belirtiler, psikotik belirti türü ve şiddeti ile frontal lob işlevinin nörofizyolojik belirtecini (NoGo-Anteriorization, NGA) içeren klinik değişkenlerle ilaç tedavisine yanıt arasında değişik bağlantılar kurulmuş olmakla beraber daha ileri klinik çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, ilk atak, antipsikotik tedavi, yordayıcı faktörler

### SUMMARY

Schizophrenia is an illness which is chronic that leads to disability. Particularly obtaining sufficient treatment response in patients with first episode schizophrenia is important in determining the course of the illness. Predicting treatment response with antipsychotic drugs would allow to obtain efficient clinical response by reducing unnecessary drug use and enhance the adherence to treatment. In this context, considering the importance of topic, this review is written out relevant to predictive factors of antipsychotic treatment response in patients with first episode schizophrenia. Electronic search was conducted for this review in Pubmed database. Although there are varied links between drug response and both biological, including pharmacological, neuroimaging and electroencephalography (EEG) findings, and clinical, including duration of untreated psychosis, antipsychotic agents which are used in treatment, soft neurological signs, kind and severity of psychotic symptoms and neurophysiologic indicator of frontal lobe function (NoGo Anteriorization, NGA), variables in studies which are conducted in this field, there is a need for further studies as a conclusion.

**Key Words:** Schizophrenia, first episode, antipsychotic treatment, predictive factors

(*Klinik Psikiyatri* 2016;19:78-86)

DOI: 10.5505/kpd.2016.69775

## GİRİŞ

İlk atak şizofreni hastalarında tedaviye yanıtı belirleyen yordayıcı faktörlerin ele alınacağı bu yazıda öncelikle erken dönem uygun tedavinin öneme değinilecek, ardından tedaviye yanıt ile ilgili yordayıcı faktörler biyolojik ve klinik değişkenler ana başlıkları altında ayrı ayrı ele alınacaktır.

Şizofrenide ilk psikotik atak genellikle ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde meydana gelir. Bu dönem kişinin eğitim, meslek ve kişilerarası ilişki gelişimi alanında en yoğun uğraşta bulunduğu ve dolayısıyla gelişimsel açıdan en hassas olduğu yaşam dilimidir (Frangou ve ark., 2000). Araştırma sonuçları psikozun erken döneminde uygun tedavinin hastalığın gidişi ve sonlanımı açısından büyük önem taşıdığını göstermektedir (Loebel ve ark., 1992). Tedavinin ilk 1-3 ayında verilen yanıtın ilerleyen dönemdeki yanıtı öngörmede yüksek değer taşıdığı belirtilmektedir (Lambert ve ark., 2008).

Şizofreni ciddi ve klinik sonuçları açısından değişkenlik gösteren bir hastalık olup, kimi ilk atak hastalar mevcut antipsikotik ilaç tedavisine %87 oranında dramatik düzelmeye şeklinde yanıt verirken (Robinson ve ark., 1999), bazı çalışmalarda hastaların %70'inin tedavinin erken dönemlerinde yanıt vermediği (Ascher-Svanum ve ark., 2008), buna karşılık uzun dönemli tedavi sürecinde bu oranın %50'lere kadar düştüğünü bildiren çalışmalarda mevcuttur (Lieberman ve ark., 2003).

Tedaviye yanıtı riski olan hastaların önceden saptanabilmesinin, klinisyenlerin terapötik etkinliğe yönelik çabalarını en verimli şekilde kullanmalarına önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Gerek ilk psikotik atağı olan gerek kronik psikotik belirtiler gösteren şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye yanıtı belirleyen klinik değişkenler ile ilgili değişik veriler elde edilmiştir.

Antipsikotik tedaviye yanıtı belirleyen yordayıcı faktörlerin yardımıyla uzun erimli anlamlı klinik yanıtın elde edilmesini sağlayan tedavi düzenlenmesi oluşturulabilir. Bu bağlamda söz konusu faktörlerin saptanması önemlidir. Antipsikotik tedaviye yanıtı öngörme ile ilgili tüm faktörler birer

değişken olarak ele alındığında, bu değişkenler biyolojik ve klinik değişkenler olarak iki ana gruba ayrılabilir.

## BULGULAR

### Biyolojik Değişkenler

#### 1) Farmakolojik Bulgular:

Antipsikotik tedaviye klinik sonucu öngörmedeki biyolojik değişkenler içerisinde yer alan farmakolojik bulguları farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler başlıkları altında inceleyebiliriz.

#### A) Farmakodinamik etkenler:

Farmakodinamik etkenler içerisinde serotonerjik ve dopaminerjik sistem reseptörleri ile taşıyıcı proteinleri başta olmak üzere diğer etkenler (adrenerjik ve glutamaterjik sistemler, sinaptik vezikül proteinini, telomer uzunluğu ve mitokondri işlevi) yer alır.

#### a) Serotonerjik sistem:

Serotonin 2A reseptör ve serotonin taşıyıcı promotor genlerindeki (Dolzan ve ark., 2008; Vazquez-Bourgon J ve ark., 2010) polimorfizmlerin, uygulanan antipsikotik ilaçların klinik etkinliği ile ilgili olduğunu gösteren öncül bulgular mevcuttur.

Olanzapin tedavisine yanıtı öngörme amacıyla 21 hastadan oluşan ilaç tedavisi almamış ilk atak şizofreni hastası ile son altı ay içerisinde depo antipsikotik almamış veya son iki ay içerisinde oral antipsikotik veya antidepresan tedavi almamış 21 hastadan oluşan paranoid şizofreni tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada, trombositlerdeki serotonin 2A bağlanma bölgesi ve inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) konsantrasyon düzeyi arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır; daha önce hiç antipsikotik ilaç tedavisi almamış ilk atak şizofreni hastalarında olanzapin tedavisine yanıt verenler vermeyenler ile karşılaştırıldığında, tedaviye yanıt veren gruptaki hastaların anlamlı düzeyde az sayıda serotonin 2A reseptör ve düşük IP3 konsantras

yonuna sahip olduğu belirlenmiştir (Arranz B ve ark., 2007).

Diğer bir çalışmada ise, 5-HTTLPR (serotonin taşıyıcı bağlantılı polimorfik bölge) polimorfizminin psikoz belirtileri ve antipsikotik ilaçlara klinik yanıt üzerindeki etkisi araştırılmış, akut haloperidol veya risperidon tedavisi başlanılan toplam 56 ilk psikotik atağını geçirmekte olan şizofreni, şizofreniform veya şizoaffektif bozukluk tanımlı veya sürdürüm tedavilerini keserek akut psikoz atağı geçiren adı geçen tanımlara sahip psikotik bozukluğu olan hastalardan oluşan örneklem incelenmiştir. Bulgular, 5-HTTLPR L (uzun) allelindeki A/G işlevsel varyantının diğer varyantlara göre antipsikotik tedavinin akut etkinliğinde daha belirgin etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Dolzan ve ark., 2008).

Daha önce antipsikotik ilaç tedavisi kullanmamış ilk atak affektif olmayan 147 psikoz hastasında 5HTT (serotonin taşıyıcı) genindeki iki polimorfizmin (promotor bölgede 44 baz çiftlik insersiyon/delesyon ile rs25531 işlevsel polimorfizmi) antipsikotik ilaç tedavisine (haloperidol, olanzapin veya risperidon) erken yanıt (6.hafta) gösterme ile arasındaki ilişkinin Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği aracılığıyla değerlendirildiği bir çalışmada; rs25531 varyantı ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmamışken, 5HTTLPR varyantı ile erken dönem negatif belirtilerde düzelleme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Vazquez-Bourgon J ve ark., 2010).

#### b) Dopaminerjik sistem:

Daha önce hiç antipsikotik tedavi almamış 120 ilk atak şizofreni hastasında, 8 hafta süreli risperidon tedavisine yanıt ile 30 adet dopamin ve serotonin aday gen varyantlarının değerlendirildiği farmakogenetik bir çalışmada, dopamin D2 reseptör ve AKT1 (v-akt mürin timoma viral onkogen homolog 1) genlerindeki ikiye tane tek nükleotid polimorfizmlerinin (DRD2 için -241A>G [rs1799978] ve TaqIA [rs1800497] ile AKT1 için AKT1-SNP1 [rs3803300] ve AKT1-SNP5 [rs2494732]) risperidon tedavisine yanıtı yordamada anlamlı faktörler

olduğu saptanmıştır (Ikeda ve ark., 2008). Bir diğer, 16 hafta süreli risperidon veya olanzapin ile tedavi edilen 61 ilk atak şizofreni hastasında, D2 reseptör geninde promotor bölge polimorfizmi (A-241G ve -141C Ins/Del) inceleyen çalışmada, polimorfizm ile tedaviye yanıt süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, G taşıyıcılarının (A-241G) antipsikotik tedaviye daha hızlı yanıt verdiği belirlenmiştir (Lencz ve ark., 2006).

#### c) Diğer Farmakodinamik Etkenler:

Hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde rol oynayan AKAP13 (A kinaz çapa-anchor- proteini 13), CACNA1 (voltaj bağımlı kalsiyum kanalı L tipi alfa alt grubu), GRIK4 (iyonotropik glutamat reseptörü, kainat 4) ve GRIA1 (iyonotropik glutamat reseptör, AMPA1) genlerindeki varyasyonların akut haloperidol tedavisinin etkinliği ile bağlantılı olduğunun gösterilmesi, bu antipsikotik tedaviye yanıtın düzenlenmesinde glutamaterjik ve adrenerjik sistemlerin rol oynayabileceğini düşündürmüş olmakla beraber, bu bağlantının doğrulanması için ileri bağımsız analizlerin yapılmasının zorunlu olduğu vurgulanmıştır (Drago ve ark., 2012).

Klinik Antipsikotik Müdahale Etkililik Çalışması'ndan (CATIE-Clinical Trial of Antipsychotic Intervention Effectiveness) elde edilen genetik ve tedaviye yanıt verilerinin kullanılarak SV2C (sinaptik vezikül protein 2C) genindeki 106 tek nükleotid polimorfizminin (SNPs-Single Nucleotide Polymorphism) incelendiği bir ilişkilendirme çalışmasında, SV2C genindeki çoklu tek nükleotid polimorfizmlerinin atipik antipsikotiklerle yapılan tedaviye yanıt üzerinde etki edebileceği gösterilmiştir; bu çerçevede rs11960832 SNP minör alleli için homozigot olan hastaların olanzapin ve ketiapin tedavilerine kötü yanıt gösterdikleri, ayrıca rs10214163 SNP minör allelinin varlığının olanzapin tedavisine kötü yanıtla, buna karşılık ketiapin tedavisine iyi yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur (Ramsey ve ark., 2013).

Risperidon (2-10 mg/gün), olanzapin (5-20 mg/gün), klozapin (25-400 mg/gün), ziprasidon (40-160 mg/gün), ketiapin (1200 mg/gün), aripiprazol (10-45 mg/gün) ve amisülpirid (100-600 mg/gün) ilaçlarından birini kullanan 371 Güney Hindistan

kökenli şizofreni hastasından oluşan örnekleme sahip, 3 ay süreli atipik antipsikotik monoterapisine yanıt etkileyen genetik faktörlerin saptanmasının amaçlandığı bir çalışmada, 4 tek nükleotid polimorfizminin (SNPs)- rs265967, rs10934254, rs878567, rs1176744- kombinasyonundan oluşan genotipe sahip hastaların %76'sının atipik antipsikotik tedavisine iyi yanıt vermediği belirlenmiştir (Gupta ve ark., 2013).

Daha önce antipsikotik ilaç tedavisi almamış 89 ilk atak şizofreni hastasının 8 hafta süre ile risperidon tedavisi ile takip edildiği bir çalışmada, tedaviye yanıt veren hastaların tedaviye yanıt vermeyenlere göre daha düşük mitokondriyal DNA (mtDNA) kopya sayısına ve daha uzun telomer uzunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir (Li ve ark., 2015).

#### **B) Farmakokinetik Etkenler:**

##### **a) Sitokrom P450 Monooksijenaz Enzim Sistemi**

Klinik Antipsikotik Müdahale Etkililik Çalışmaları (CATIE) içerisinde çift kör randomize bir çalışmada, 5 antipsikotik (olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon, perfenazin) etkinliklerinin 750 hastada CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 ve aldehid oksidaz 1 (AOX1) polimorfizmleri ile birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, söz konusu polimorfizmler ile ilaçların etkinliği arasında bir ilişki saptanamamıştır (Grossman ve ark., 2008).

Brezilya'da tipik antipsikotiklerle tedavi görmekte olan 186 şizofreni hastasında CYP3A4/5 ve CYP2D6 polimorfizmlerinin değerlendirildiği açık etiketli bir çalışmada, CYP2D6 genotipi ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Yine aynı çalışmada, CYP3A4\*1A varyantının CYP3A4\*1B varyantı ile karşılaştırıldığında tedaviye dirençli olma olasılığının 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Kohlrausch ve ark., 2008).

Beyaz ırka mensup 76 hastanede yatan şizofreni hastasında risperidon tedavisine klinik yanıt ile genetik varyasyon arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik bir çalışmada, CYP2D6 zayıf metabolizasyon

yonu ile toplam PANSS puanlarında belirgin düzelme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Almoguera ve ark., 2013).

##### **b) Katekol-O-Metil Transferaz (COMT)**

Altı hafta süreli, haloperidol, olanzapin veya risperidon tedavilerini almakta olan, 161 ilk atak şizofreni hastasında, COMT Val158Met polimorfizmi ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Pelayo-Terán ve ark., 2011).

Şizofreni hastalarında COMT polimorfizminin risperidon tedavisine yanıt üzerindeki etkisinin araştırıldığı daha önce antipsikotik ilaç tedavisi almamış 83 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada, COMT geni Val/Met polimorfizmi taşıyıcılarının çalışma belleğinin göstergesi olan P300 amplitüdünde anlamlı düzeyde artışa yol açarak diğer genotiplere (Val/Val, Met/Met) göre tedaviye en iyi yanıt veren grup olduğu gösterilmiştir (Gao S ve ark., 2012).

#### **2) Nörogörüntüleme Bulguları:**

Farklı görüntüleme çalışmalarında antipsikotik tedaviye yanıt ile ilişkili değişkenler saptanmıştır.

##### **a) Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme**

Manyetik Rezonans (MR) görüntülemenin kullanıldığı, 39 ilk atak şizofreni hastasının risperidon veya olanzapin aldıkları 16 haftalık çift kör bir çalışmada, tedaviye yanıt veren hastalar yanıt vermeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, tedaviye yanıt veren hastaların oksipital bölgelerinin daha büyük kortikal kalınlığa sahip olduğu ve daha belirgin frontal kortikal asimetri gösterdikleri saptanmıştır. Ayrıca tedaviye yanıt veren hastalar içerisinde temporal bölgenin daha kalın olmasının tedaviye daha hızlı yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Szesko ve ark., 2012).

Daha önce antipsikotik ilaç tedavisi almamış, 12 hafta süreli ketiapinle tedavi edilen 42 ilk atak şizofreni hastası ile yapılan MR görüntüleme çalışmasında, hipofiz bezinin hacmi arttıkça BPRS kullanılarak ölçülen toplam psikotik ve pozitif yakın-

malarda daha az düzelmeye gözlendiği saptanmıştır (Garner ve ark., 2009).

Antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen çeşitli psikiyatrik tanılara (affektif ve affektif olmayan psikoz) sahip ilk atak hastalarında 12 hafta izlem süresi olan bir güncel manyetik rezonans izlem çalışması mevcuttur. Bu çalışmada normal kortikal gelişim bütünlüğünün önemli bir göstergesi olan kortikal katlanma nörogörüntüleme belirteci olarak ele alınmıştır. Hastalığın başlangıç döneminde kortikal katlanma bozukluğu olup olmadığını inceleyen 126 denegın (80 ilk atak psikoz hastası, 46 sağlıklı kontrol) katıldığı bu vaka-kontrol çalışmasında, ilk psikotik atağını geçirmekte olan hastaların birçok beyin bölgesinde kortikal katlanmada anlamlı azalma belirlenmiştir. Aynı çalışmada tedaviye yanıt vermeyen hastalar ile tedaviye yanıt verenler karşılaştırıldığında ise, tedaviye yanıt vermeyenlerin bilateral insular, sol frontal ve sağ temporal bölgelerinde belirgin kortikal katlanma azalması gösterdikleri ve psikoz tanı kategorileri arasında bu değişim açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (Palaniyappan ve ark., 2013).

Psikoz gelişimi açısından çok yüksek risk altında bulunan 43 kişi, antipsikotik ilaç tedavisi almamış 24 ilk atak şizofreni hastası ve yaş ile cinsiyet açısından eşleşen 49 sağlıklı kontrolden oluşan örneklemeye sahip, yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve voxel tabanlı morfometri (VBM8) kullanılarak gri madde farklılıklarının analiz edildiği bir çalışmada, sağlıklı kontrol roller ile karşılaştırıldığında sırasıyla ilk atak psikoz hastalarında sol prefrontal, insula, sağ parietal ve sol temporal korteks bölgesel gri madde düzeylerinde azalma, yüksek risk grubundaki kişilerde ise sağ orta temporal ve sol ön frontal korteks gri madde seviyelerinde azalma saptanmıştır. Çok yüksek risk grubundaki kişiler de kendi aralarında genetik risk altındakiler ve azalmış psikotik yakınmaları olanlar olarak ikiye ayrılıp her bir alt grubun sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması neticesinde; ilk gruptakilerin sol anterior frontal, sağ kaudat, sağ hipokampus ve amigdala kalınlığında küçülme olduğu, ikinci gruptakilerin sağ orta temporal korteks kalınlığında azalma olduğu saptanmıştır (Nenadic ve ark., 2015).

Şizofreni gelişimi açısından yüksek risk altında bulunan kişilerin hipokampus ve amigdala hacimlerinin ölçüldüğü 29 MR çalışmasının derlendiği bir araştırma sentez çalışmasında, kişiler sadece risk semptomları olanlar (ılımlı psikotik semptomlar), sadece risk faktörleri olanlar (genetik, gelişimsel ve çevresel) ve kombine risk semptomları ile faktörleri bir arada olanlar şeklinde 3 kategoriye ayrılmışlardır; sadece risk semptomu olan genç erişkinlerde hipokampus hacim azalması hipokampusun arka ve sağ tarafında daha belirgin iken, genetik riski bulunan yüksek riskli kişilerde hipokampusun ön kısmında hacim azalması daha belirgindir. Özellikle kombine risk semptom ve faktörleri bir arada bulunan ilk atak çocuk psikoz hastalarında amigdala hacimlerinde anormallik saptanmıştır (Ganzola ve ark., 2014)

İntrinsik striatal bağlantı örüntülerinin antipsikotik ilaç tedavisine yanıtta prognostik değerinin saptanmasının amaçlandığı bir çalışmada istirahat halindeki işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (resting- fMRI) kullanılarak 41 ilk atak şizofreni hastasında striatal bağlantı indeksi oluşturulmaya çalışılmıştır. İnsular korteks, operkular korteks, anterior singulat, talamus, orbitofrontal korteks ve posterior singulatin striatum ile bağlantıları tedaviye yanıtı öngörmeye en çok öne çıkan bölgeler olmuşlardır. Korteksin arka bölgelerinin striatal alt bölgeler ile daha belirgin bağlantısının olması ve zıt olarak frontal bölgelerdeki nodların düşük düzeyde striatal bağlantı göstermesi, ilaç tedavisine daha iyi yanıt verme ile ilintili bulunmuştur (Sarpal ve ark., 2016)

#### b) Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi'nin (PET) görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığı, 22 ilk atak şizofreni hastasının 1 veya 2,5 mg/gün haloperidol aldıkları bir çift kör çalışmada, dopamin D2 reseptör işgali ile klinik yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, D2 reseptörlerinin sırasıyla haloperidol tarafından % 65, %72 ve %78' lik tutulum oranlarını aşması ile klinik yanıtta artan bir düzelmeye belirlenmiştir (Kapur ve ark., 2000).

Bir başka çalışmada ilk psikotik atağını geçirmekte olan 15 şizofreni hastasından oluşan örneklem

büyüklüğüne sahip, 6 ay süre ile ketiapin ilaç tedavisinin ( $383 \pm 145$  mg/gün) verildiği ve PET ile serotonin 2A reseptör tutulumunun değerlendirildiği bir çalışmada, serotonin 2A reseptör tutulumu ile pozitif belirtilere yanıt arasında % 60-70 oranında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Rasmussen ve ark., 2011).

### 3) EEG:

İlk psikotik atağını geçirmekte olan şizofreni hastalarının tedaviye yanıt örüntülerindeki farklılıklar, antipsikotik tedavinin erken ve geç dönemlerinde elektroensefalografi (EEG) profillerindeki farklılıklar ile belirlenebilecek olan bireysel beyin fizyolojisinden kaynaklandığını varsayarak, antipsikotik tedaviye farklı zaman dilimlerinde yanıt veren daha önce antipsikotik ilaç tedavisi kullanmamış ilk psikotik atağını geçirmekte olan şizofrenik spektrumda tanıya sahip hastalarda EEG farklılıklarının araştırılmasının amaçlandığı, DSM-4 tanı kriterlerine göre şizofreni veya şizofreniform bozukluk tanısı almış 13 hastadan oluşan bir çalışmada, tedaviye geç yanıt verenler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek alfa-2 ve beta-2 gücü gösterdikleri, yine aynı grubun (tedaviye geç yanıt verenlerin) tedaviye erken yanıt verenler ile karşılaştırılmasında ise yüksek alfa-2 gücü gösterdikleri saptanmıştır (Merlo ve ark., 1998).

### KLİNİK DEĞİŞKENLER

Tedaviye yanıtızlık olasılığını arttıran değişkenlerden bir tanesi tedavi edilmemiş psikoz süresidir.. Tedavi edilmemiş psikoz süresinin uzaması, ilk psikotik atağını geçirmekte olan şizofreni hastalarında tedaviye geç yanıt ve hastalığın kötü klinik seyir göstermesi ile ilişkilidir (Addington ve ark., 2004). Uzun erimli takip çalışmalarından birinde, uzun süreli tedavi edilmemiş psikozun, ilk psikiyatrik başvurudan 15 yıl sonra daha düşük genel işlevsellik düzeyi ile daha şiddetli negatif, pozitif ve genel psikopatoloji belirtileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bottlender ve ark., 2003).

Akut alevlenme dönemindeki 131 şizofreni hastasının 4 hafta boyunca flufenazin ile tedavi edildiği, erken semptom değişikliklerinin anti

psikotik tedaviye yanıtı öngörücü etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavinin ilk haftasında pozitif belirtilerde minimal düzelme gösteren hastaların tedavinin 4. haftasında yanıt verme olasılığının düşük olduğu belirlenmiştir (Correll CU ve ark., 2003).

Şizofreni hastalarında tedaviye yanıtı etkilediği düşünülen bir diğer klinik değişken belirti türü ve şiddetidir. Genellikle, çok atak geçiren psikoz hastaları ile karşılaştırıldığında daha az negatif semptomları olan ilk atağını geçiren psikoz hastalarının tedaviye daha iyi yanıt örüntülerine sahip oldukları gösterilmiştir (Jäger ve ark., 2007). Bununla birlikte, negatif belirtileri de içeren yüksek psikopatoloji düzeylerinin, ilk psikotik atağını geçiren hastalarda tedaviye yanıt ile ilişkili olduğunu belirten tartışmalı raporların yanı sıra; yüksek düzey pozitif raporlar da mevcuttur (Cesková ve ark., 2005). Risperidon ve haloperidolün etkinliğini karşılaştıran randomize, çift kör bir çalışmada tedaviye yanıtın yordayıcıları analiz edildiğinde, başlangıç pozitif belirtilerin yüksek bir değer göstermesinin anlamlı olarak tedaviye olumlu yanıtı işaret ettiği gösterilmiştir (Schennach-Wolff ve ark., 2011). Öte yandan, Fransa'da daha önce antipsikotik tedavi almamış 467 şizofreni hastasından oluşan, 6 ay süreli bir takip çalışmasında, tedaviye hızlı yanıt verme yordayıcısı olarak yalnızca iş sahibi olma faktörü bulunmuş; başlangıç, toplam ve negatif belirtilerin yüksek düzeyde olması ise tedaviye zayıf yanıt ile ilişkili bulunmuştur (Nordon ve ark., 2014). Yukarıda bahsi geçen yordayıcıların bir arada incelendiği güncel çalışmalar da mevcuttur. Affektif olmayan ilk psikotik ataktan sonra başlanılan antipsikotik tedaviye yanıtı yordayan sosyodemografik, premorbid ve klinik faktörlerin araştırılmasının amaçlandığı, 375 affektif olmayan psikoz (kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk, şizofreni veya şizoaffektif bozukluk) tanısına sahip hastadan oluşan, 6 hafta süreli prospektif, randomize, esnek dozlu, açık etiketli bir çalışmada, soygeçmişinde psikotik bozukluğa sahip yakının olması, uzun tedavi edilmemiş psikoz süresine sahip olunması, hastalık öncesi işlevselliğin düşük düzeyde olması ve başlangıç pozitif psikotik belirtilerin şiddetinin düşük olmasının, antipsikotik tedaviye yanıtı azaltan unsurlar olduğu gösterilmiştir (Crespo-Facorro ve ark., 2013).

Şizofrenide tedaviye yanıt gidişatlarının karakteristik özelliklerini tanımlamaya yönelik yapılan bir diğer çalışmada, tedaviye hızlı yanıt veren gruptakilerin genç, erkek, paranoid tür klinik özellikler gösteren, ortalama BPRS başlangıç puanlarına (51.0) sahip, çalışmayı terk oranları en düşük (%6.3), Andreasen Remisyon Kriterlerinin % 96'sını karşılayan ve 8 hafta sonunda BPRS puanlarında % 88.9 azalma gösteren şizofreni hastalarından oluştuğu gösterilmiştir (Levine ve ark., 2010). Özgün antipsikotik tedaviye yanıt gidişatlarının belirlenmesinin amaçlandığı bir diğer çalışmada, 12 hafta süreli, 6 randomize çift kör klinik çalışma içerisinde yer alan 1990 kronik şizofreni hastasından elde edilen verilerin post-hoc analiziyle, tedaviye hızlı ve dramatik yanıt verenlerin genç, kadın ve yüksek başlangıç toplam belirti şiddeti olan etnik olarak İspanyol kökenli hastalardan oluşma olasılığının yüksek olduğu belirlenmiştir (Stauffer ve ark., 2011).

Antipsikotik olarak kullanılan ajanların kendilerinin de tedaviye yanıtı yordama üzerindeki etkileri bir diğer incelenen konudur. Antipsikotik tedavilerin (olanzapin, perfenazin, ketiapin, risperidon, ziprasidon) arasında tedaviye yanıt gidişatlarını değerlendirmeyi amaçlayan, 1124 şizofreni hastasını içeren, 18 ay süreli çift kör randomize kontrollü çalışmalardan oluşan CATIE Faz 1'den verilerin elde edildiği çalışmada, olanzapinle tedavi edilen hastaların diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında tedaviye yanıt veren grupta olma olasılıklarının daha yüksek olduğu saptanmış olup; tedaviye yanıt gidişatlarının antipsikotik tedavi grupları arasında farklılık gösterdiği ve bu durumun kronik şizofreni hastaları içerisinde belirgin heterojeniteye yol açtığı yargısına neden olmuştur (Levine ve ark., 2012). Antipsikotik tedaviye yanıt gidişatlarını belirlemede randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerden farklı olarak, şizofreni spektrumu bozukluğunda bir tanıya sahip 399 hastadan oluşan doğal çok merkezli bir çalışmada, başlangıç depresyon belirtilerinin şiddetinin düşük olması, iyi işlevsellik düzeyi, kısa hastalık süresi ve az sayıda hastaneye yatış faktörlerinin, tedaviye iyi yanıt yordayıcıları olduğu saptanmış ve çalışma veya tedavi deseninden bağımsız olarak tedaviye yanıtın şizofreni hastaları arasında farklılık göstermesinin birincil belirleyicisinin altta yatan farklı fizyopatolojik mekanizmalar olduğu

öne sürülmüştür (Schennach ve ark., 2012). Hastalığa yönelik içgörü de tedaviye yanıtı yordayıcı faktörlerden birisi olarak incelenmiştir. Hastalığa yönelik daha iyi içgörüsü olan şizofreni hastalarının tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (Schennach-Wolff ve ark., 2011).

Şizofreni hastalarında görülen silik nörolojik belirtilerin de yanıt yordayıcı faktör olarak etkisi incelenmiştir. Nörolojik Değerlendirme Ölçeği kullanılarak nörolojik silik belirtilerin değerlendirildiği 1 yıllık takip çalışmasında, 92 ilk atak şizofreni hastasında nörolojik silik belirtilerin varlığının tedavi yanıtını olumsuz yönde yordadığı belirlenmiştir. Bu ilişkiye dayanılarak ilk psikotik atağını geçiren şizofreni hastalarında, silik nörolojik belirtilerin varlığının hastalığın kötü prognoz gösterdiği bir alt grubu tanımlayabileceği düşünülmüştür (Prikryl ve ark., 2007).

Birinci veya ikinci kuşak antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen 76 şizofreni hastasından oluşan, 6 hafta süreli frontal lob işlevinin nörofizyolojik belirtecinin (NoGo-Anteriorization, NGA) anti psikotik tedaviye yanıtı öngörmedeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, atipik antipsikotiklerin nörobilişsel performans ile kendi bildirimli yaşam kalitesi puanları üzerinde daha güçlü etkilerinin olduğu ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde NGA'nın yararlı bir araç olabileceği saptanmıştır (Ehli ve ark., 2012).

## TARTIŞMA

Hastanın bireysel antipsikotik tedaviye yanıt örüntüsü ile ilgili birçok biyolojik belirteç mevcuttur. Bu belirteçlerden genetik polimorfizmler veya morfolojik beyin anormallikleri ileri zamanda bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasında tedaviye yanıt yordayıcıları olarak kullanılabilir. O zamana kadar bu alanda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu açıktır (Schennach ve ark., 2012).

Tedaviye yanıt gidişat analizi önceden tanımlanmış kesim veya zaman noktalarını kullanmaksızın, şizofreni hastalarındaki tedaviye yanıt değişkenliğini vurgularcasına, farklı tedaviye yanıt örüntülerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Tedaviye

iyi yanıt genellikle kısa hastalık süresi, geç hastalık başlangıcı, düşük başlangıç hastalık ciddiyeti ve iyi işlevsellik ile ilişkilidir (Schennach ve ark., 2012).

İşlevsel nörogörüntüleme çalışmalarında genetik farklılık ile kortikostriatal etkileşim arasında anti psikotik tedaviye olan yanıtın belirlenmesinde belirgin bir etkinin olduğu ve bu etkinin net açığa konması için daha fazla sayıda araştırmaya gereksinim duyulduğu vurgulanmıştır (Sarpal ve ark., 2014)

Bu derlemede bahsedilen tüm çalışmalar göz önünde tutulduğunda ilk atak psikoz hastalarında tedaviye yanıtı belirleyen yordayıcı faktörlerle ilgili olarak daha geniş örneklem grubuna sahip ve daha çok merkezli çalışmalarla mevcut faktörlerin yor-

dayıcı değerlerinin daha net belirlenştirilmesine gereksinim olduğu yadsınmaz. Yeni yordayıcı faktörlerin ise mevcut bilgi birikimi çerçevesinde yeni hipotezler oluşturularak saptanmasına yönelik çok geniş bir çalışma alanı mevcuttur.

Özetlemek gerekirse, antipsikotik tedaviye yanıtı belirleyen gerek biyolojik gerek klinik değişkenlerle bağlantılı yordayıcı faktörler ile ilgili ileri araştırmalara ve çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Yazışma adresi: Dr. Sefa Vayisoğlu, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi sefavayisoglu@gmail.com

## KAYNAKLAR

- Addington J, Van Mastrigt S, Addington D (2004) Duration of untreated psychosis: impact on 2 year outcome. *Psychol Med* 34 (2): 277-284.
- Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J ve ark. (2013) CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenetics and Genomics* 23 (11): 627-630.
- Arranz B, Rosel P, San L ve ark. (2007) Low baseline serotonin-2A receptors predict clinical response to olanzapine in first-episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 153 (2): 103-109.
- Murri MB, Pariante CM, Dazzan P ve ark. (2012) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 37 (5): 629-644.
- Bottlender R, Sato T, Jäger M ve ark. (2003) The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15 year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 62 (1-2): 37-44.
- Cesková E, Prikryl R, Kaspárek T ve ark. (2005) Psychopathology and treatment responsiveness of patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 1 (2): 179-185.
- Crespo-Facorro B, Ortiz-Garcia de la Foz V, Ayesa-Arriola R ve ark. (2013) Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: Results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIB study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 44 : 162-167.
- Dolzan V, Serretti A, Mandelli L ve ark. (2008) Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 (6): 1562-1566
- Drago A, Giegling I, Schäfer M ve ark. (2012) AKAP13, CACNA1, GRIK4 and GRIA1 genetic variations may be associated with haloperidol efficacy during acute treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 (8): 887-894.
- Ehlis AC, Pauli P, Herrmann MJ ve ark. (2012) Hypofrontality in schizophrenic patients and its relevance for the choice of antipsychotic medication: an event related potential study. *World J Biol Psychiatry* 13 (3): 188-99.
- Frangou S, Byrne P (2000) How to manage the first episode of schizophrenia. *BMJ* 321 (7260): 522-523.
- Ganzola R, Maziade M ve Duchesne S (2014) Hippocampus and amygdala volumes in children and young adults at high-risk of schizophrenia: Research synthesis. *Schizophr Res* 156 (1): 76-86.
- Gao S, Hu Z, Cheng J ve ark. (2012) Impact of catechol-o-methyltransferase polymorphisms on risperidone treatment for schizophrenia and its potential clinical significance. *Clin Biochem* 45 (10-11): 787-792.
- Garner B, Berger GE, Nicolo JP ve ark. (2009) Pituitary volume and early treatment response in drug-naïve first-episode psychosis patients. *Schizophr Res* 113 (1): 65-71.
- Grossman I, Sullivan PF, Walley N ve ark. (2008) Genetic determinants of variable metabolism have little impact on the clinical use of leading antipsychotics in the CATIE study. *Genet Med* 10 (10): 720-729.
- Gupta M, Moily N, Kaur H ve ark. (2013) Identifying a predictive model for response to atypical antipsychotic monotherapy treatment in south Indian schizophrenia patients. *Genomics* 102 (2): 131-135.
- Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y ve ark. (2008) Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics* 9 (10): 1437-1443.
- Jäger M, Riedel M, Messer T ve ark. (2007) Psychopathological



- characteristics and treatment response of first episode compared with multiple episode schizophrenic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257 (1): 47-53.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C ve ark. (2000) Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response and side effects: a double blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 (4): 514-520.
- Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI ve ark. (2008) Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics. *Pharmacogenet. Genomics* 18 (7): 599-609.
- Lambert M, Naber D, Huber CG (2008) Management of incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 9 (12): 2039-2051.
- Lencz T, Robinson DG, Xu K ve ark. (2006) DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 163 (3):529-531.
- Levine SZ, Leucht S. (2010) Elaboration on the Early-Onset Hypothesis of Antipsychotic Drug Action: Treatment Response Trajectories. *Biol Psychiatry* 68 (1): 86-92.
- Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D ve ark. (2012) Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophr Res* 137 (1-3): 141-146.
- Li Z, Hu M, Zong X ve ark. (2015) Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number with risperidone treatment response in first-episode antipsychotic naïve schizophrenia. *Sci Rep* Dec 18; 5:18553.
- Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M ve ark. (2003) Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 160 (8): 1396-1404.
- Merlo MC, Kleinlogel H, Koukkou M. (1998) Differences in the EEG profiles of early and late responders to antipsychotic treatment in first-episode, drug-naïve psychotic patients. *30* (3): 221-228.
- Nenadic I, Dietzek M, Schönfeld N ve ark. (2015) Brain structure in people at ultra-high risk of psychosis, patients with first episode schizophrenia and healthy controls: a VBM study. *Schizophr Res* 161 (2-3): 169-176.
- Nordon C, Rouillon F, Azorin JM ve ark. (2014) Trajectories of antipsychotic response in drug-naïve schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 129 (2): 116-125.
- Palaniyappan L, Marques TR, Taylor H ve ark. (2013) Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 70 (10): 1031-1040.
- Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Bourgon J ve ark. (2011) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and negative symptoms after acute antipsychotic treatment in first-episode non-affective psychosis. *Psychiatry Res* 185 (1-2): 286-289.
- Prikryl R, Ceskova E, Kasperek T ve ark. (2007) Neurological soft signs and their relationship to 1 year outcome in first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 22 (8): 499-504.
- Ramsey TL, Liu Q, Massey BW ve ark. (2013) Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE Study. *Schizophr Res* 149 (1-3) : 21-25.
- Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG ve ark. (2016) Baseline Striatal Functional Connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment *Am J Psychiatry* 173 (1): 69-77.
- Schennach-Wolff R, Jäger M, Mayr A ve ark. (2011) Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients-is it all about early response? *Eur Neuropsychopharmacol* 21 (5): 370-378.
- Schennach R, Meyer S, Seemüller F ve ark. (2012) Response trajectories in 'real world' naturalistically treated schizophrenia patients. *Schizophr Res* 139 (1-3): 218-224.
- Schennach R, Riedel M, Musil R ve ark. (2012) Treatment response in first-episode schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 10 (2): 78-87.
- Stauffer V, Case M, Kollack-Walker S ve ark. (2011) Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double blind, randomized clinical trials. *Schizophr Res* 130 (3): 11-19.
- Szeszko PR, Narr KL, Phillips OR ve ark. (2012) Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in first episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 38 (3): 569-578.
- Vazquez-Bourgon J, Arranz MJ, Mata I ve ark. (2010) Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 175 (3): 189-194.