

# PSIKOFARMAKOLOJİ

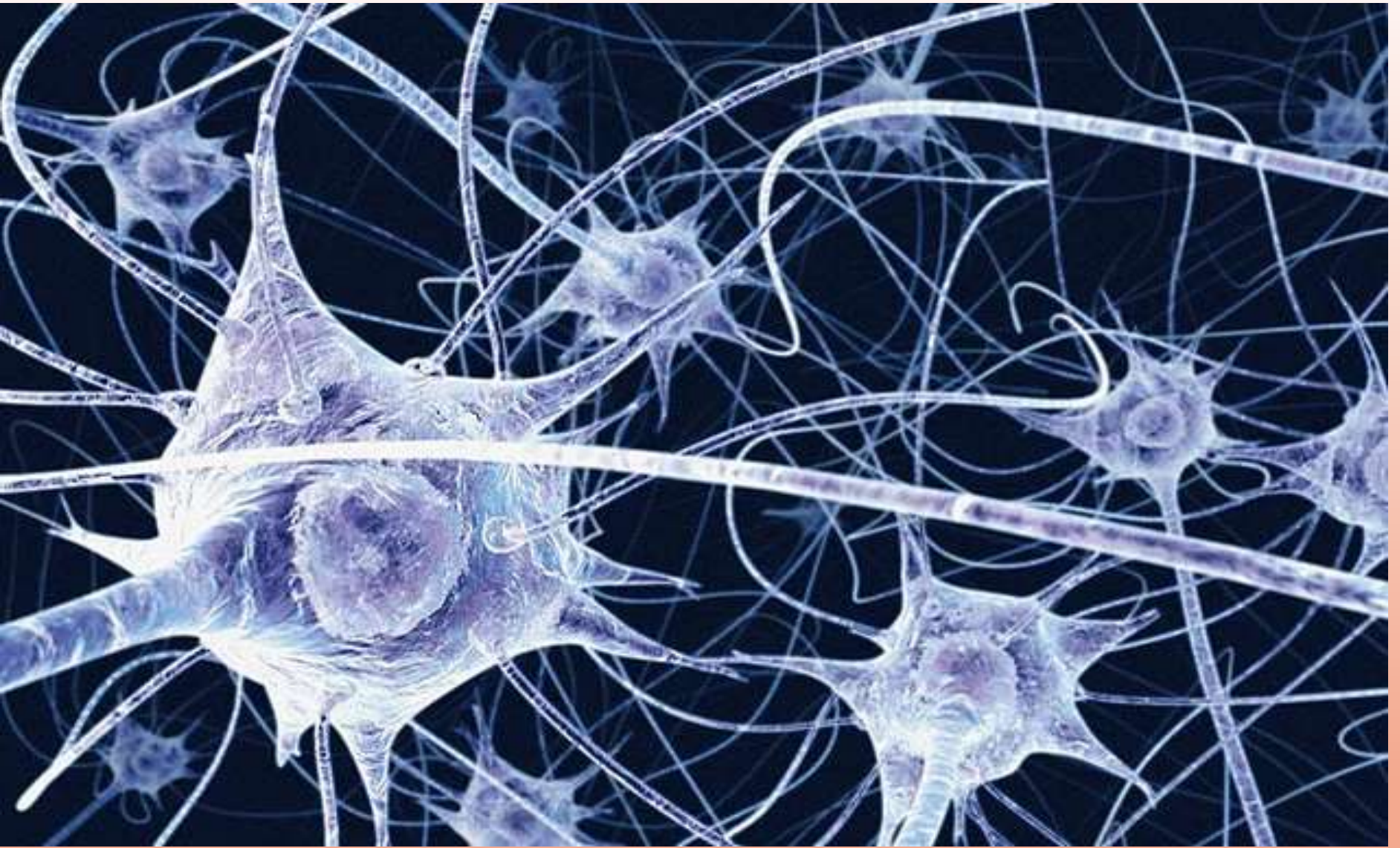
**Prof. Dr. Rüstem AŞKIN**

# HARİKA BEYİN





İnsan beyni 80-100 milyar kadar nöron içerir



**İnsan beyinde sinir uyarılarını ileten aksonlar 160.000 km. uzunluğundadır. Dünyanın etrafında dört tur atabilir.**



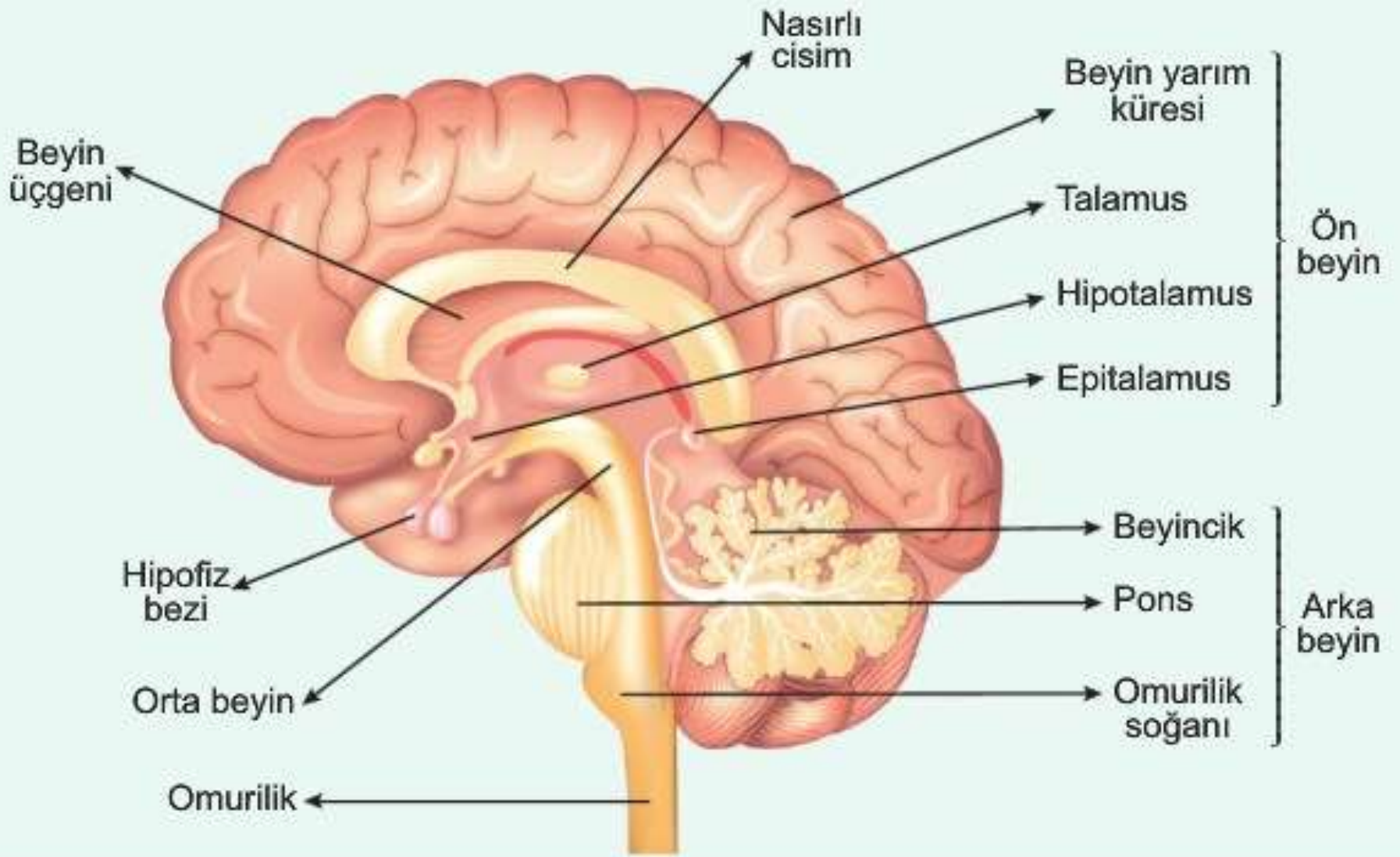
**Nöronların büyüklüğü 4-100 mikron (milimetrenin binde biri) arasında değişir.**

- **Günümüz bilimi tek bir nöron üzerinde ölçüm yapabiliyor. Beyne mikroelektrotların yerleştirildiği bu işlem 'tek-ünite-kaydı' ismi ile biliniyor.**
- **Gri maddenin çok olması kişinin dil yeteneklerinin çok gelişmiş olması anlamına geliyor.**
- **Beynimizin %40'lık bir kısmını oluşturan gri madde, ancak ölümden sonra gri rengini alıyor.**
- **Düzenli egzersiz hipokampüste bulunan gri madde miktarını artırabilir.**

- **Beynin %60'lık kısmını oluşturan ak madde, elektriksel mesajların iletilme hızını arttıran miyelin (sinir iplikciği yağı) maddesinden dolayı 'ak' olarak isimlendirilmiş.**
- **İnsan beyni ortalama olarak 1.3 kg ağırlığındadır ve beden ağırlığının %2-3'lük kısmını oluştursa da oksijeninin %20'sini ve glikozunun %15-20'sini tüketir.**
- **İnsan beyinde ağrı alıcısı bulunmaz ve bu yüzden beyin ameliyatları hasta uyanıkken yapılabilir.**
- **Gyrus olarak bilinen beyin kıvrımları hafızamızda veri depolamamıza ve düşünce üreten nöronların hareket etmesine olanak sağlar.**

- **Bir insan gün içerisinde 70,000 düşünce üretir.**
- **Bir müzik enstrümanı almak, beynin görsel, işitsel ve motor kortekslerinin aynı anda çalışmasına neden olur.**
- **Bir enstrüman çalarken sol lobun dilsel ve matematiksel yeteneklerini, sağ lobun yaratıcılık yetenekleriyle bulutururuz.**
- **Beyninizin en iyi dinlendiėi an uykudur.**
- **İnsanların ortalama yüzde 12'si rüyasını siyah beyaz görüyor.**





**İnsan beyninin önemli kısımları**

# SOL VE SAĞ BEYİN İŞLEVLERİ

Sözel Akıcılık

Okuma

Yazma

Heceleme

Aritmetik

Benzerlikler

Yapılandırma



Sol

Sağ

Resim Düzenleme

Görsel Akıcılık

Görsel Tanıma

Mekansal Algılama

## **Serebral korteks (Beyin kabuđu)**

- Birkaç tabakalı nöronlardan oluşan yaklaşık 3 mm. kalınlığındaki beyin gri madde denen kabuğu.
- Beř bölüm olarak incelenir. Frontal, temporal, paryetal, oksipital ve limbik

# beyin lobları ve işlevleri

## frontal lob

- akıl yürütme
- problem çözme
- karar verme
- plan yapma
- davranış kitleme
- dikkati yönlendirme
- kendini izleme
- duyguları kontrol etme
- motor beceriler

## temporal lob

- konuşma ve duyma
- uzun süreli bellek
- işitsel öğrenme
- kelimeleri yeniden düzenleme
- müzik farkındalığı
- dili anlama



## parietal lob

- duyguları işleme
- şekil, renk, doku ayrımı
- uzaysal algı
- görme algısı
- aritmetik yetenekler

## okspital lob

- görsel bilgiyi işleme
- okuma

## serebellum

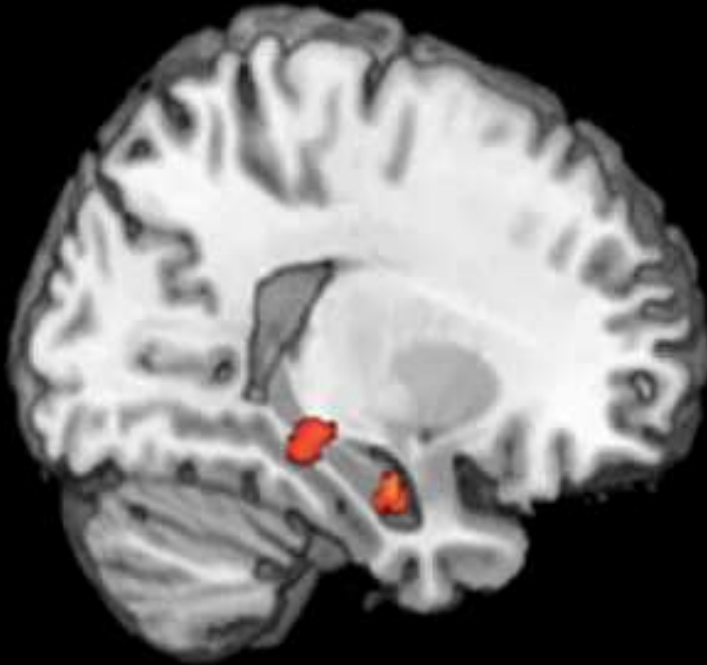
- istemli hareket koordinasyonu
- denge

## beyin sapı

- merkezi sinir sistemi düzenlemek
- kalp atışı ve kan basıncını düzenlemek
- görme ve işitme refleksleri
- uyku düzeni
- solunum ve yutma

## DEVELOPMENT OF PSYCHOSIS LINKED TO HEIGHTENED BLOOD FLOW IN THE BRAIN

Healthy Comparison Subjects



People at Ultra High Risk of Psychosis



40

41

42

43

44

45

46

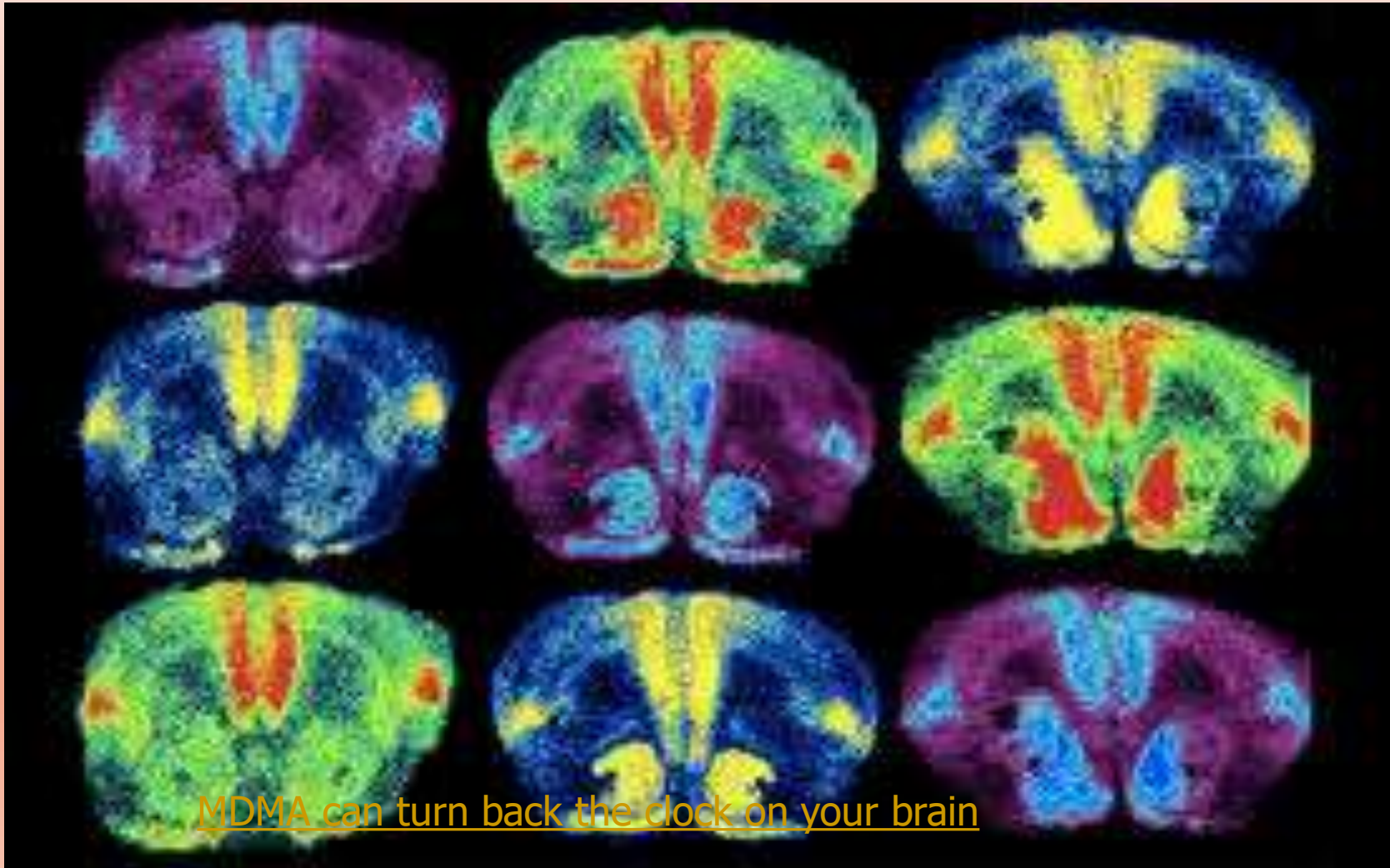
47

49

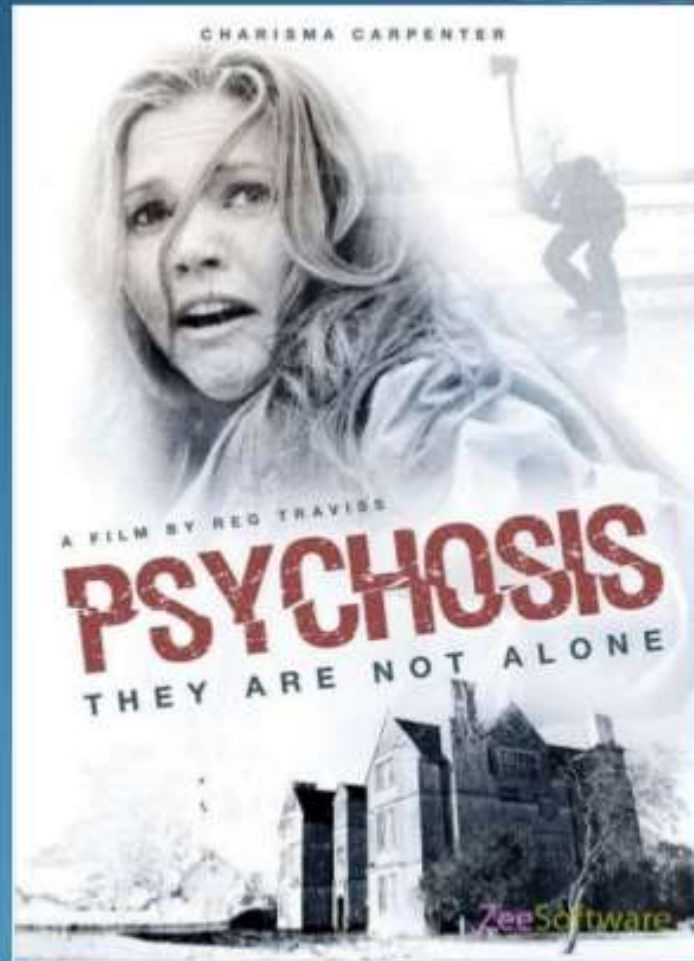
Left hippocampal blood flow in ml/100g/sec

*Researchers found that resting blood flow levels in the hippocampus had decreased to the levels seen in healthy participants. This suggests that normalisation of blood flow in the hippocampus may underlie clinical improvement.*

MDMA -3,4-METHYLENEDIoxymETHAMPHETAMINE- CAN TURN BACK THE CLOCK ON YOUR BRAIN



MDMA can turn back the clock on your brain



# MARIJUANA-INDUCED PSYCHOSIS

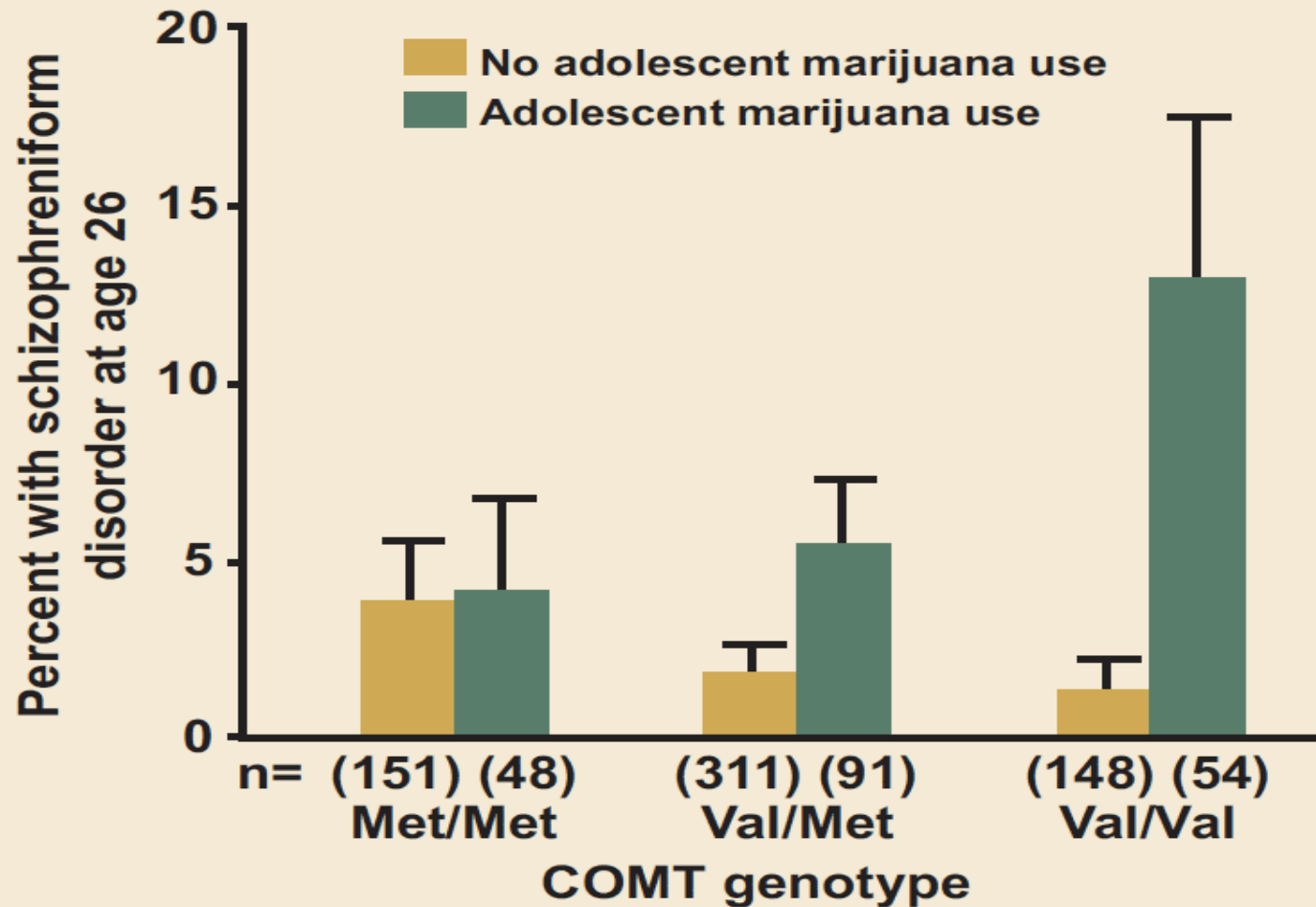


Rethink Akıl Hastalıkları Kliniđi, Prof. Dr. Sir Robin Murray .

«Londrada psikoz tanısı konan tüm yeni hastaların üçte birinde sebep esrar kullanımı.» 10 February 2020 **The Observer**



# Genetic Variations in COMT Influences the Harmful Effects of Abused Drugs



- Rethink Akıl Hastalıkları Klinik Danışma grubu Başkanı

Prof. Dr. Sir Robin Murray .

- **«Londrada psikoz tanısı konan tüm yeni hastaların üçte birinde sebep esrar kullanımını.»**



- **10 February 2020**

## Short Term Effects after Ecstasy is Gone



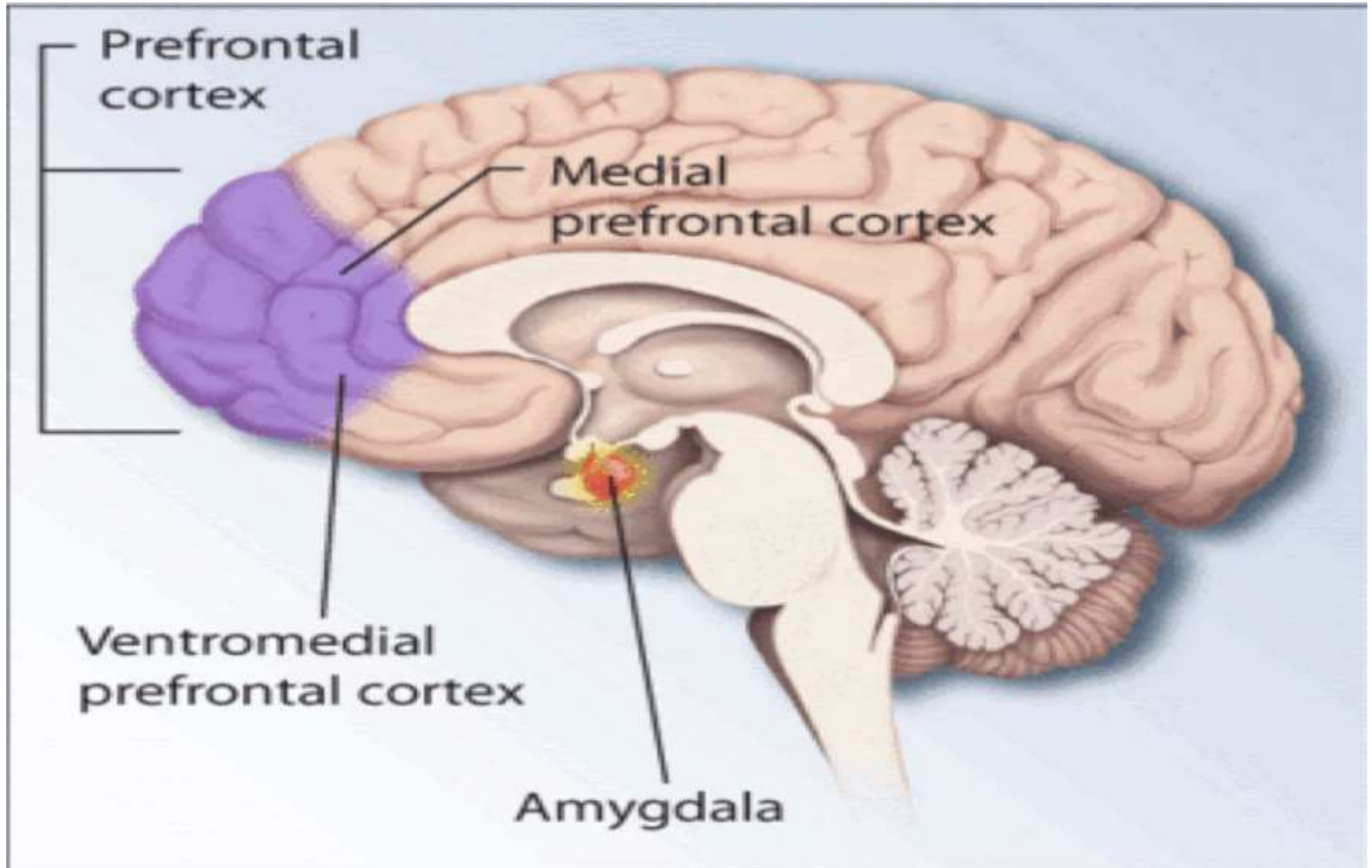
Normal

During Ecstasy  
elevated mood

After Ecstasy  
depression-like  
feelings, irritability

These "after effects" occur because of a chemical change that takes place at the serotonin synapse.

**Many with military-related PTSD do poorly in treatment with first-line psychotherapies**  
by NYU Langone Health



Regions of the brain associated with stress and posttraumatic stress disorder.





**Light therapy holds promise for people with depression.**  
by Kerry Blackadar, University of British Columbia

- **Elektroşok tedavisi**
- **Psikocerrahi**
- **Tamamlayıcı tedaviler**
- **İlaçlar bağımlılık yapar mı**
- **İlaç geliştirme süreci**
- **İlaçların etki mekanizmaları**
- **İlaçların etki güçleri**
- **Biofeedback, Neurofeedback**
- **Hipnoz**
- **Akupunktur**
- **TMU**
- **Homeopati**
- **Biyoenerji**
- **Bitkisel tedaviler**
- **Yoga vb**

# *DAVRANIŞIN BİYOLOJİK KÖKENLERİ*



# İnsan davranışının temel belirleyicileri

- Biyolojik /genetik
- psikolojik
- sosyal etkenler
- ve bunların birbirleriyle etkileşimleridir.

Bunlardan birinde meydana gelen bir değişim, diğer yapıları da etkilemektedir.

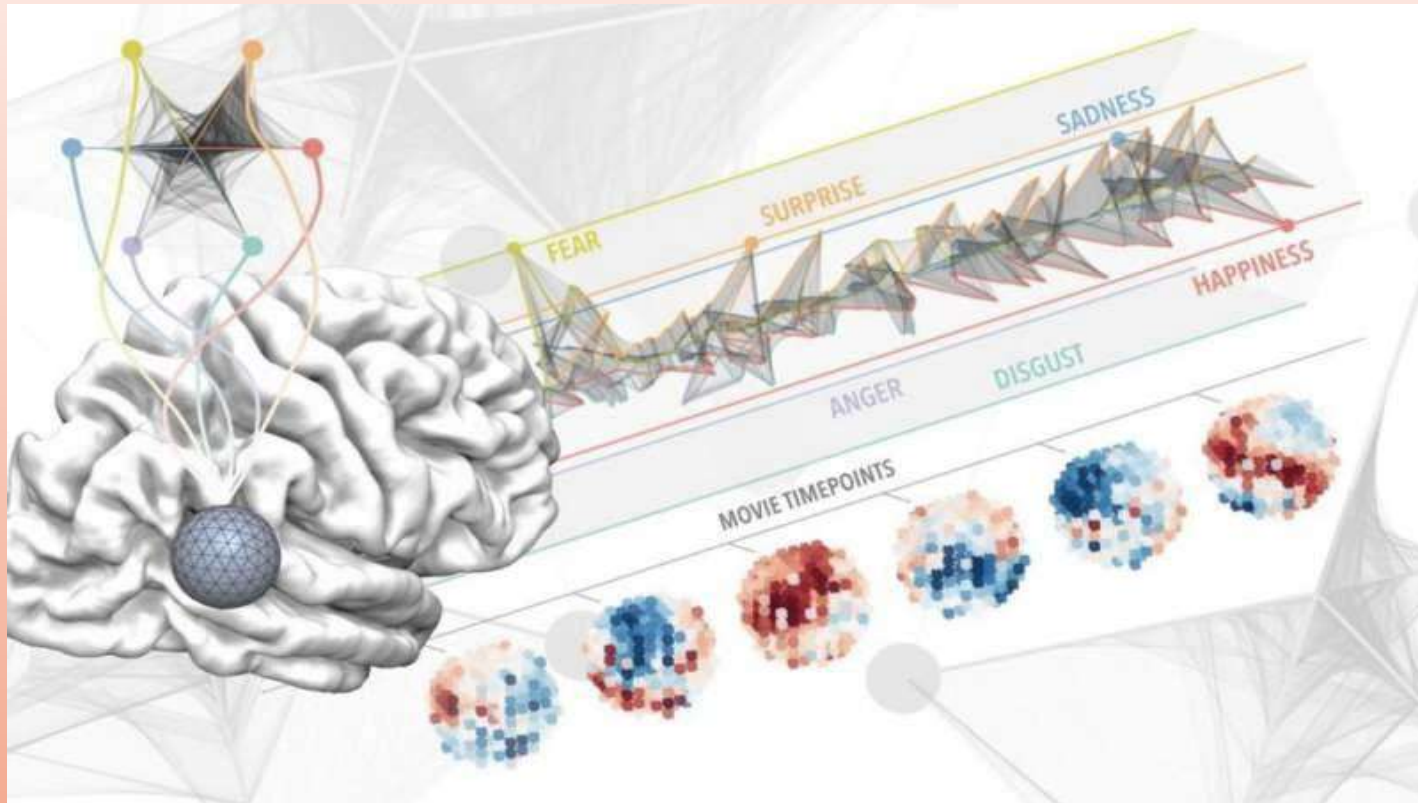
Bu yüzden dışı vuran bir davranıştan sorumlu tek bir etkenden söz etmek doğru değildir.

Psiko-sosyal-kültürel döngü biyolojik zeminde gerçekleşir.

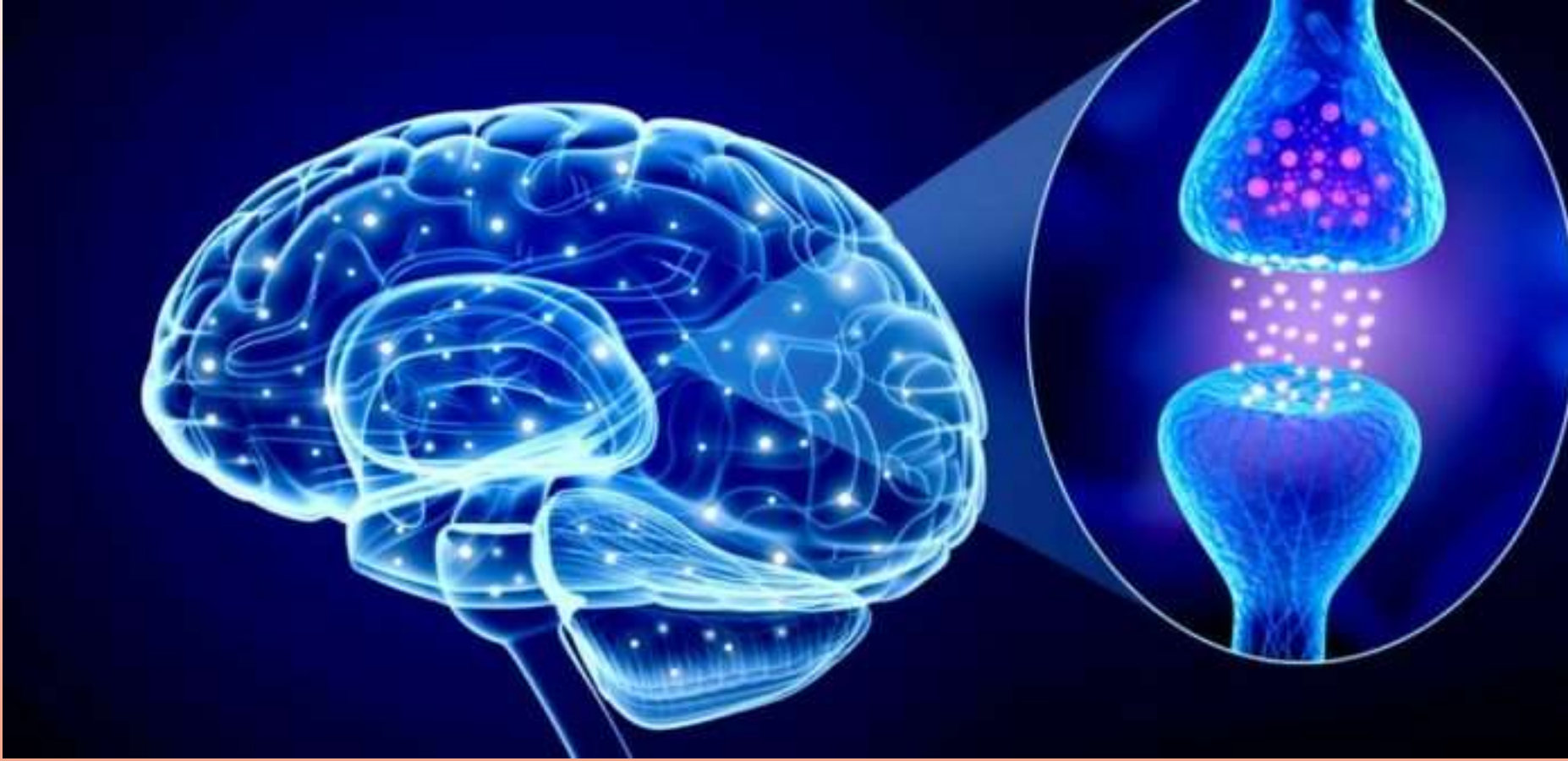
Bir davranışın kökenlerini doğru değerlendirebilmek için o davranışın biyolojik kökenlerini yeterince bilmeliyiz.

# Emotions come from a 3-centimeter area of the brain

by Scuola IMT Alti Studi Lucca

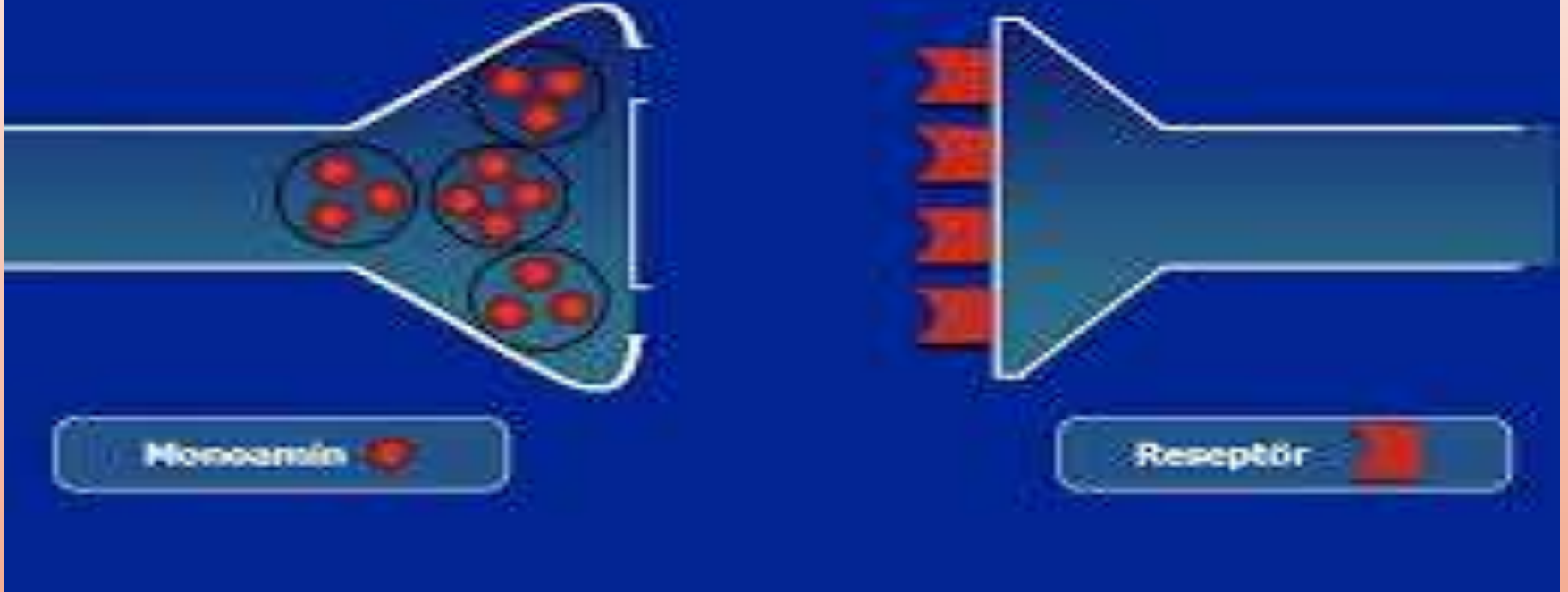


*Illustration of how emotions are represented in the brain according to the findings of the study. Results revealed the existence of an "emotionotopic" mapping in the right temporo-parietal territories, associated to the the complex and multifaceted subjective emotional experience elicited by watching "Forrest Gump."*



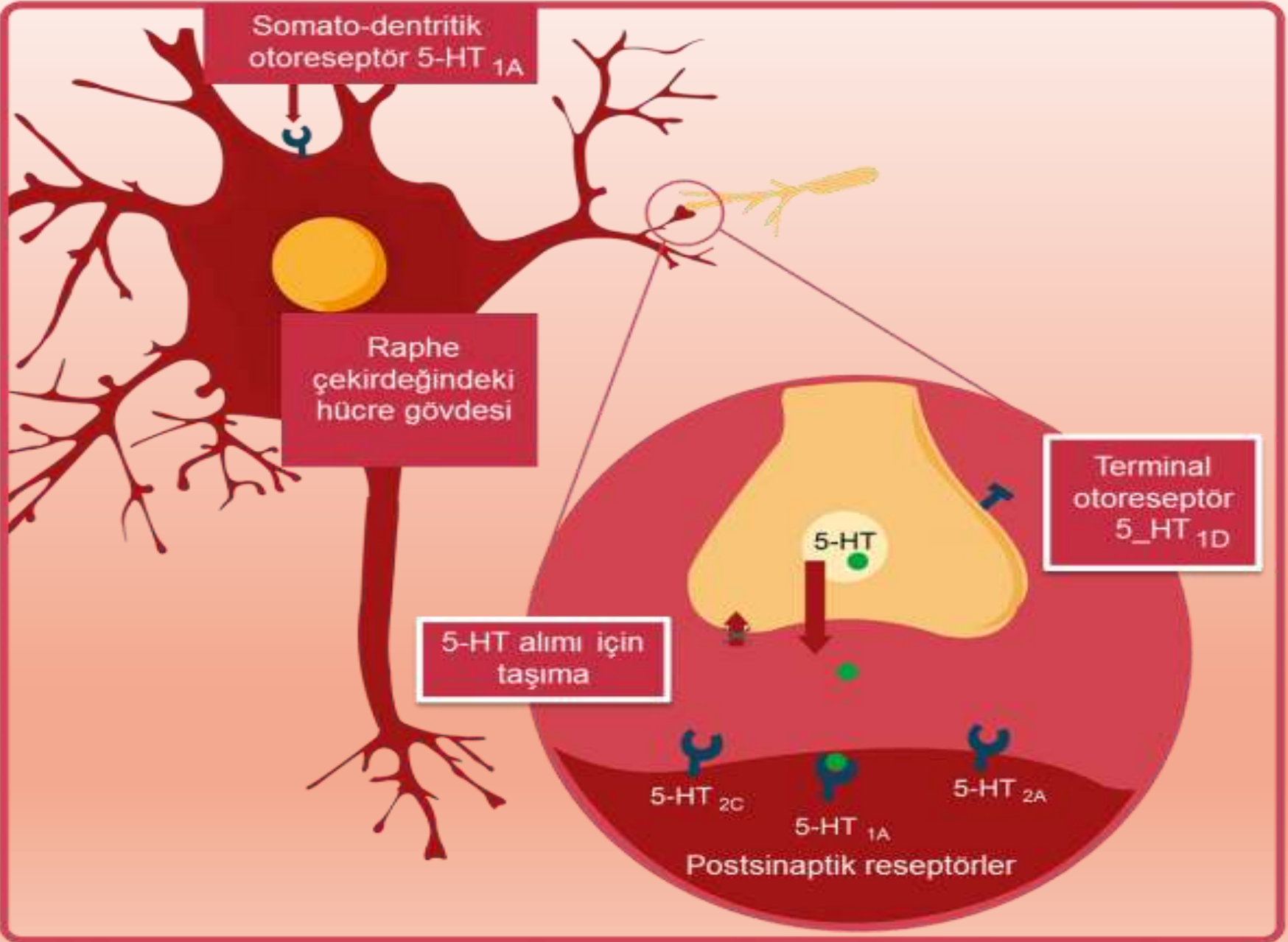
**Nörotransmitter**, beyindeki nöronlar (sinir hücreleri) arasında veya bir nöron ile başka bir hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallardır.  
Bugüne kadar 70'ten fazla nörotransmitter saptanmıştır.

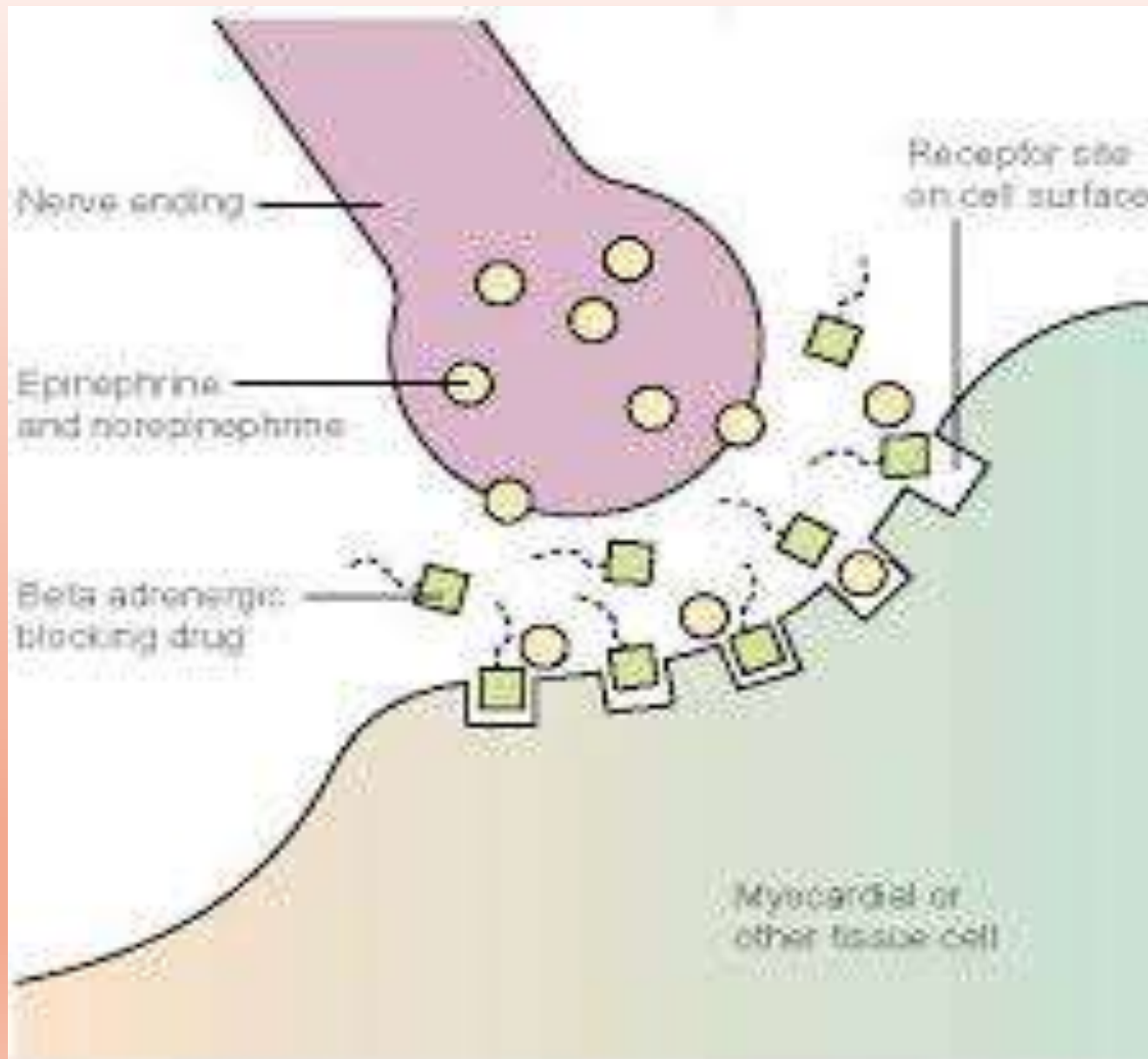
# Nörotransmisyon



Nörotransmitterler amino asit yapısındadırlar

## Normal Sinaptik Aralık







**Researchers identify link between decreased depressive symptoms, yoga and the neurotransmitter GABA**  
by Boston University School of Medicine



**Connection between alcohol use and depression could aid treatment**  
by Emma Webster, Michigan State University

Alkol doğrudan santral sinir sistemi depresanı bir ajandır.



***Digital technology may help improve the effectiveness of anti-stigma education programs***



Digital technologies, including social media platforms, provide opportunities to include people affected by mental health stigma in new solutions to address it.

# **Nörotransmitterler**

**Nöronlar nörotransmitterler sayesinde haberleşir ve bu haberleşme de kişinin belli davranışlarda bulunmasına aracılık eder.**

# SEROTONİN

- Norepinefrin ve serotonin, ruhsal durum ve sosyal davranışın düzenlenmesinde önemli rol oynar.
  - Örn, düşük düzeyde serotonin depresif duygularla ilişkilidir.
- Serotoninin ana işlevlerinden biri de sirkadiyan ritm yani uyku/uyanıklık döngüsünün kontrolüdür.
- İştah düzenlenmesinde etkilidir.
- Çoğu depresyon ilaçları serotoninin sinaptik geri alımını engelleyerek etkin serotonin düzeyini artırır.
  - Aynı ilaçlar Bulimiya (yeme-çıkarma bozukluğu) tedavisinde de kullanılır.
- Serotonin ayrıca sosyal fobi, şizofreni, obsesif kompulsif, şiddet ve saldırganlık gibi birçok hastalıkta rol oynar.

# Serotonin yetersizliği

- Sinirlilik
- Karamsarlık
- Tatlı ve hamur işi yeme isteği, iştah dslgalanmaları
- Uykuya dalmakta güçlük
- Kaygıllılık
- Yorgunluk
- Baş ağrıları
- Balık, peynir, hindi eti, muz ve birçok meyvede bulunan **triptofan** serotoninin ön maddesidir.

# **NORADRENALİN (NOREPİNEFRİN)**

- Farkındalık/ uyanıklık ajanıdır.
- Fizyolojik ve psikolojik strese yanıt olarak salgılanır.
- Sempatik sistem-alarm etkileri: savaş ya da kaç
- Çoğunlukla beyin kökünde üretilir.
- Kokain ve amfetaminler (iştah azaltıcı olarak kullanılan sentetik uyarıcı) noradrenalinin etkisini uzatırlar.
- Yetersiz salınımının depresyona sebep olabildiği saptanmıştır.
- Noradrenalinin beyinde yükselmesi veya düşmesi kişinin ruhsal durumunu da yükseltir veya düşürür.

# Noradrenalin yetersizliği

- Konsantrasyon güçlüğü
- İşlem belleğinde bozulma
- Bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama
- Çökkün duygudurum
- Psikomotor yavaşlama
- Yorgunluk, halsizlik
- Uykuya meyil

# ASETİLKOLİN

- Genellikle uyarıcıdır ama duruma göre ketleyici (engelleyci) de olabilir.
- Özellikle ön beyinde, yeni hatıraların oluşumunda kilit rol oynayan hipokampus bölgesinde yaygın olarak bulunur.
- Ön beyinde asetilkolin üreten nöronlar Alzheimer hastalarında azalmışlardır. Sonuçta daha az asetilkolin üretirler ve asetilkolin üretilimi ne denli azalır o kadar ciddi bellek kaybı oluşur.
- Sinir-kas kavşağında uyarıcı etki yapar ve iskelet kaslarının kasılmasını sağlar



# DOPAMİN

- Dopamin, kimyasal açıdan norepinefrine çok benzer.
- Beyinde belli bir bölgeden salınan dopamin yoğun haz duyguları üretir.
- Bağımlılık gelişiminde rolü önemlidir.
- Fazla dopaminin şizofreniye neden olabileceği gibi yetersiz dopamin salgılanması da Parkinson hastalığına neden olabilir.
- Duygulanım, bilişsel işlevler, motivasyon, sosyal davranış ve davranış kontrolünde önemlidir.

# DOPAMİN YOLLARI VE İŞLEVLERİ

## **Nigrostriatal yol**

- Spontanite
- İstemli eylem
- Motor öğrenme, alışkanlık edinme, pekiştirme

# **Mezolimbiik yol**

- Ödül yordama
- İştah, haz ve yaklařma
- Duygulanım
- Motivasyon

# Mezokortikal yol

- Dikkat
- Adaptasyon
- Soyutlama
- Kavramlaştırma
- Akıl yürütme
- Önceleme
- Eylem seçiciliği
- Problem çözme

# Dopamin yetersizliği

- Haz duygusunda azalma
- Motivasyon azlığı
- Apati
- Dikkatte azalma
- Bilişsel yavaşlama

# Dopamin fazlalığı

- Psikomotor aktivasyon
- **Psikozun alevlenmesi !!!**

# GABA

(GAMA AMİNO BÜTİRİK ASİT)

- **Santral sinir sisteminin en yaygın ketleyici (inhibitör) nörotransmitteridir.** Nöronların uyarılmasını düzenler
- Kaygı ve öğrenmede rol oynar.
- Kaygıyı azaltan ilaçlar GABA'nın etkinliğini artırır.
- SSS'deki sinapsların % 40'ı GABA-erjiktir.
- GABA reseptörünü kapatan Pikrotoksin isimli ilaç konvülziyona (vücutta kasılma, havale geçirme) sebep olur.
- Benzodiazepinler gibi belli anti-anksiyete ilaçların sakinleştirici etkisi de GABA aracılığı ile dir.

# GLUTAMAT

- Beyindeki temel uyarıcı nörotransmitterdir.
- Öğrenme ve bellekte etkilidir.
- Hipokampusta bulunan bu nörotransmitterin yeni anıların oluşumunda kritik olduğu düşünülmektedir.
- Glutamat iletimindeki aksama şizofreni ile de ilişkilidir.
- Beyinde aşırı glutumat salınımının, depresyon, mani ve panik atakların oluşumunda ve şizofreni gelişiminde payı olduğu belirlenmiştir.

# MELATONİN

- Karanlıkta pineal bezden (epifiz bezi) salgılanır.
- Uyku,
- Üreme, cinsel gelişim,
- biyolojik saat (sirkadiyen ritim),  
gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rolü vardır.
- Kış aylarında güneş ışığını daha az almak, daha fazla melatonin üreterek, kişiyi hareketsizleştirir, keyifsizleştirir, uykulu ve yorgun yapar, tatlı yeme isteği oluşturur. Melotoninin artması, serotoninin azalmasına neden olur.
- Öte yandan güneş ışığı melatonin üretimini azaltır:
  - «yaz günleri bir tatlı hayal gibi geçti»



# HORMONLAR VE DAVRANIŞ

- Hormonlar hayvan davranışlarının çok önemli belirleyicisidir.
- İnsanlarda ise, sosyal değerler ve vicdan (üst benlik) gelişmiş olduğundan hormon düzeyleri, davranışları doğrudan belirlemese de yönlendirebilmektedir.
- İnsan karakterinde genetik yapının yanı sıra anne karnından beri yaşadığımız duygusal ve kimyasal yaşantılarımız önemli rol oynamaktadır.

## HEDEF HÜCRE / DOKU / ORGAN

Kana salgılanan bir hormon kan dolaşımı ile vücudun bütün bölgelerine gidebilir.

- Ancak hormonlar etkilerini sadece belirli hücrelerde ve dokularda gösterir.
- Hormonun etkilediği ve söz konusu hormona karşı özel ve fonksiyonel bir reseptör taşıyan hücrelere (organlara) hedef hücre (hedef organ) denir.
- Hedef hücreler genellikle hormonun salındığı yerin uzağında bulunur.

## **Lokal (yerel) hormonlar**

- Etkilerini salındıkları yerde ya da yakınında gösterirler

Bağırsaklardan salınan birçok hormon, sekretin, parasempatik ve motor nöronlardan salınan asetilkolin, yaralı dokudan salınan histamin...

## **Genel hormonlar**

- Özel endokrin bezler tarafından salgılanırlar.
- Epinefrin, Norepinefrin,
- T3, T4,
- Parathormon,
- Kalsitonin...
- Prolaktin (PRL): Memelilerde analık içgüdüünü belirler

# T3, T4

- Tiroid hormonlarının azlığı:
- MSS'nin gelişimi kusurlu olur. Nöron, dendrit ve aksonlar normal gelişemez.
- Büyüme yetersizliği ve hafıza zayıflığı, kavrama noksanlığı ve zihinsel gerilik oluşur.
- Yorgunluk, aşırı uyku hali.
- Kadın ve erkeklerde libido kaybı

# Östrojenler

- Dış cinsiyet organlarının gelişimi
- Dişiyeye has sekonder eşeyssel karakterlerin oluşumu, dişiyeye özgün vücut biçimi
- Libidoda artış

# Testosteron

- Yüzde sakal, bıyık çıkması
- Erkeğe has geniş omuz, dar kalça, kuvvetli kas gelişimi
- Libido
- Hamile fareye testosteron uygulandığında cinsel etkinliklerinin arttığı, dişi yavruda ise kaba güce dayalı oyunlar ve baskıcılık gibi erkeksi davranışların arttığı görülmüştür.
- Bu, testosteron uygulamasının, sadece uygulananana değil, ondan doğacak bireylere de etki ettiğini göstermektedir.
- Dizginlenemeyen bir boğanın kastre edildikten sonra son derece ehlileşmesi, erkeklik hormonlarının hayvan davranışlarında ne kadar önemli olduğunun ilk pratik örneğidir.

- İnsanlarda da anne karnında yüksek erkeklik hormonlarıyla tanışan kadınların daha erkeksi yapıda oldukları, çocuklarına daha az şefkat gösterdiklerine dair veriler mevcuttur.
- Hükümlülerde yapılan çalışmalarda şiddet suçu işleyenlerde testosteronun daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Kadınlar arasında da yüksek testosteron düzeyinin saldırganlık ve şiddet suçları ile ilişkisi gösterilmiştir.
- Testosteron düzeyi çok düşük kadınların ise, hapis arkadaşları arasında “sinsi” ve “hilekâr” olarak nitelendirildiği bildirilmiştir.
- Bu sonuç, testosteron düzeyi eksik olanların sosyal ortamda varlıklarını sürdürmek için farklı stratejiler geliştirdiğini göstermektedir.

# Kortizol

Testosteron gibi bir steroid olan, her türlü stres durumunda yükselen kortizolün kronik yüksekliği depresyona yol açmaktadır.

- Hayvanlarda kortizol, sosyal duruma göre değişmektedir. Baskın konumdaki hayvanda kortizol daha çok saldırganlık doğururken, itaatkâr konumdaki hayvana kortizol verildiğinde daha da sinik hale gelmektedir.
- Bu özellik insan toplumlarında da rahatlıkla gözlenebilir. Patron strese girdiğinde bağırabilirke, çalışanlar strese girdiğinde öfke gösteremezler.
- Kortizol ile testosteron düzeyleri çoğu zaman ters orantılıdır; kortizol arttığında testosteron baskılanır.
- Suça ve saldırganlığa eğilimli adölesanlarda kortizolün düşük olması, yüksek testosteronla ilişkili olabilir.



# Vasopressin

- Diğer adıyla antidiüretik hormon, böbrekten süzölen suyun geri alınmasını sağlar.
- Beyne vasopressin enjeksiyonu hayvanlarda saldırgan davranışı tetiklemektedir.
- Serotonin düzeyini arttıran ilaçlar, hayvanlarda beyne vasopressin enjeksiyonu ile ortaya çıkan saldırgan davranışları bloke etmektedir.
- Testosteronun beyinde hem vasopressin düzeyini hem de vasopressin reseptör düzeyini arttırıcı etkisi mevcuttur.
- Ramazanda iftara yakın saatlerde insanların daha sinirli ve tahammülsüz olmasında açlığa bağılı insölin karşıtı stres hormonlarındaki artışla birlikte vasopressindeki artışın da rol oynadığı düşünölebilir.

# Oksitosin

- Aşk ve bağlanma hormonu olarak bilinir.
- Tek eşli yaşayan hayvanlarda hafıza ve ödül merkezlerinde oksitosin reseptörleri yoğun bulunmaktadır.
- Tek eşli yaşayan hayvanlarda oksitosin etkisi bloke edilirse eşe sadakat kaybolmaktadır.
- İnsanlarda da oksitosinin aşk ve bağlanmada etkileri gösterilmiştir.
- Yeni âşık çiftlerle yapılan bir çalışmada, âşıkların kandaki oksitosin düzeyinin yalnız yaşayanlara göre neredeyse iki kat fazla olduğu bulunmuştur.

# PSİKIYATRİK İLAÇ TEDAVİLERİNDE TEMEL İLKELER

- 1-**Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde biyolojik olmayan tedaviler farmakoterapi kadar etkili ise öncelikle onlar denenmelidir. Kriz önleme, destek olma, danışma, davranış tedavileri gibi.
- 2-** Psikotropik ilaçları doğru olarak kullanmanın ilk kuralı doğru tanı koymaktır.
- 3-**Klinisyen, tedavide en az yan etkili en fazla klinik etkinliği belirlenmiş ilaca seçip uygulamalıdır.Bir kez ilaç seçilip tedaviye karar verildiğinde ise gerekli tam doz ilacı belirlenen süre içinde kullanmaktan kaçınmamalıdır.
- 4-** Kullanılan ilacın farmakokinetik etkisi hakkında bilgi sahibi olmak (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) ilaçların etkisini anlamamızı kolaylaştırır.

**5-** Parenteral yoldan alınan ilaçların çok çabuk etki yaptığı, buna karşılık kapsül, tablet ve solüsyon giri oral preparatların eşit dozda alındığında eşdeğer etkili olduğu unutulmamalıdır. Bazı durumlarda bunun tersi de olabilir. (Parenteral depo antipsikotik ilaçlardan proliksin etkilerini uzun zaman içinde gösterebilir).

**6-** İlaç uyumunu artırma ve ilaçların birikimine bağlı toksisiteyi önleme açısından an basit ve kolay uygulanır tedavi rejimi seçilmelidir. İyileşmenin beklendiği süre ve tedaviden neler amaçlandığı hastaya ve ailesine anlatılmalıdır.

**7-** İlaçların görülebilecek yan etkileri hakkında hastaları önceden uyarıp bilgilendirmek gerekir.

**8-** Alkol ve madde bağımlılığı tedaviyi karıştırıp olumsuz yönde etkileyeceğinden böyle bir durum varsa önce onun tedavisi yapılmalıdır.

**9-** Karmaşık durumlarda klinisyen, hastaların intihar ve çevreye zararlı olma tehlikesi ve antipsikotik ilaçlara bağlı tardiv diskinezi olasılığı konularında uyarıcı olmalıdır.

**10-** Polifarmasi (aynı amaçla birden fazla ilacı birlikte kullanma) uygulamasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bununla birlikte bazı durumlarda tedavinin etkisini güçlendirmek amacıyla ilaç kombinasyonları yapılır. Bu özel durumları şöyle sıralayabiliriz:

- a) Antidepresan ilaçların tek başına etkili olmadığı durumlarda sinerjik etkili ilaçlar birarada verilebilir: Antipsikotikler, tiroid hormonları, lityum, benzodiazepinler ve meltilfenidat eklenmesi antidepresanların etkinliğini artırabilir.
- b) Hastalık tanısının özel bir kombinasyonu gerekli kıldığı durumlar: Psikotik depresyonda antidepresan ilaçlara antipsikotiklerin eklenmesi gibi.
- c) Psikotrop ilaçların yol açtığı yan etkilerin düzeltilmesi amacıyla: Antipsikotik ilaçların yol açtığı ekstrapiramid belirtilere karşı antiparkinsoniyen ilaçlar kullanılabilir.
- d) Akut tedaviden sürdürüm tedavisine geçerken geçici olarak iki ilaç bir süre birlikte kullanılabilir. Şizofrenide oral antipsikotiklerin yanı sıra depo-antipsikotiklerin verilmesi ya da akut mani tedavisinde lityum'un yanı sıra semptomlar düzeline kadar haloperidol eklenmesi bunun örnekleridir.
- e) Hastada değişik belirtilerin tedavisinde tek bir ilaç etkili olmuyorsa geçici olarak başka bir grup ilaç eklenebilir. Depresyonda sürekli bir uykusuzluk durumu hastayı rahatsız ediyorsa asıl tedaviyle birlikte benzodiazepin grubu bir hipnotik verilebilir.

11- Klinisyen, aynı etkiyi sağlayan en ucuz ilacı seçmeli ve en düşük etkin doz kullanılmalıdır.

12- Hastaya ve hekime düşen tedavi sorumlulukları tartışılıp karşılıklı güven ve terapötik işbirliği sağlanmalıdır. Özellikle dağınık ve dezorganize hastalarda aile çevresi ve yakınlarının tedavi sürecine katılması şarttır.

13- Her ilaç tedavisinde etkinliği belirlemek amacıyla yeterli dozda ilacın uygun sürelerle kullanımı gerekir. Bu süre antidepresan ve antipsikotik tedavi uygulamalarında ortalama 3-6 hafta arasında değişir. Bu sürenin sonucunda;

- a) Olumlu bir klinik düzelme,
- b) Tolere edilemeyen yan etkiler,
- c) Yeterli doz ve sürede ilaç kullanılmasına karşılık iyileşme olmayışı gibi sonuçlar ortaya çıkabilir.

Bu durumda sonuçlar gözden geçirilip yeni bir tedavi planı ve stratejisi geliştirilmelidir. Ortaya çıkan duruma göre sürdürüm tedavisi, yan etkileri önleyici ilaçlar, ilaç değiştirme ya da (EKT gibi) diğer somatik tedaviler önerilebilir.



**14-** Tedavide unutulmaması gereken en önemli nokta ilaçların farmakolojik etkisinin yanı sıra hasta-hekim arasındaki güven ilişkisinin sağlanmasıdır.

**15-** Mediko-legal yönden ilaçların olası yakın ve uzak yan etkileri konusunda hastaların uyarılıp gerekirse yazılı bir onayı alınmalıdır. Pek çok Batılı ülkede zorunlu olan uygulamanın belki hastayı korkutup tedaviye uyumu azaltabileceği akla gelebilir. Ancak bunu yapmak hekim açısından etik ve legal bir sorumluluk konusudur.

**16-** Hastaların tanılarını ve uygulanacak tedavi planını önceden bilmeleri ve tedavi sonucundaki beklentinin ne olduğunu anlamaları gerekir.

Uygulanan tedavi başarısız olursa diğer tedavi yaklaşımlarının neler olacağı belirtilmelidir.

Bazı hastalar psikotrop ilaç kullanınca bunu çok hasta olduklarının kanıtlanması, ilaç bağımlısı olacakları ya da yaşamlarını kontrol edemeyecekleri şeklinde yanlış değerlendirebilirler.

Böyle durumlarda en basit yaklaşım ve açıklama pek çok psikiyatrik bozukluğun diyabet ya da hipertansiyon gibi kronik bir fiziksel hastalıktan çok farklı olmadığını söylemektir.

# **Kaygı giderici (Anti anksiyete) İlaçlar**

# Benzodiazepinler

İlaç	Yarı ömrü	Aktif metabolit
-----	-----	-----
▪ Triazolam, midazolam	Kısa (< 6 saat)	yok
▪ Alprazolam	Orta (6-20 saat)	„
▪ <u>Lorazepam</u>	„ „	„
▪ Oksazepam	„ „	„
▪ Klordiazepoksid	„ „	+
▪ <u>Diazepam</u>	Uzun (> 20 saat)	++(Uzun)
▪ Klorazepat	Kısa (< 6 saat )	++(Uzun)

Etkilerini anksiyete patofizyolojisinden sorumlu Gama-aminobutirik asid (GABA) üzerinden gösterirler.

# **Benzodiazepin kullanım alanları**

- **Anksiyete, gerginlik ve ajitasyonla belirli nörotik durumlar**
- **Akut ve kronik alkol yoksunluğu sendromları**
- **Konvülsiyonlar: Status epileptikus, infantil spazmlar.**
- **Uyku bozuklukları**
- **Kas spazmaları, distoni, huzursuz bacak**
- **Endoskopi, bronkoskopi ve ameliyat öncesi, doğumda analjezinin artırılması amacıyla**

# **Benzodiazepin kullanım alanları**

- Antipsikotik ilaçlara bağlı akatizi
- Manik, şizofrenik ajitasyonu kontrol altına almak için
- Mani ve bipolar bozukluğun profilaksisi
- Panik, agorafobi, sosyal fobi
- Katatoni
- Antidepresanların neden olduğu miyoklonus

# **Benzodiazepinlerin genel yan etkileri**

- sedasyon,
- konfüzyon,
- konsantrasyon azalması,
- Ataksi (yürüme güçlüğü),
- Atoni( kas güçsüzlüğü),
- amnezi
- bağımlılık.
- Gebelikte ?? Süt verende, bebekte letarji. Yüksek dozda ölüm çok nadirdir.
- Benzodiazepin bırakma belirtileri: ses ve ışığa aşırı duyarlılık, ağrı gibi ALGISAL değişimler.

## ▪ **Benzodiazepin Dışı Anksiyolitikler**

- -BUSPIRON: bağımlılık yapmaz. Yavaş çalışır.
  - -Antihistaminikler: Hidroksizin
  - -Beta blokerler : Propranolol
    - -Antidepresanlar.

# ANTİPSİKOTİKLER (AP)

- Psikoz, içsel gerçeklikle dış gerçeğin çeliştiği durumları anlatır, diğer psikolojik bozukluklardan, "rahatsızlığının farkında olmama" özelliğiyle ayrılır.
- **Antipsikotikler genelde şizofreni gibi psikotik bozukluklar ve bipolar hastalığın tedavisinde kullanılırlar.**
- **Klasik ve yeni nesil (atipik) antipsikotikler olarak iki gruba ayrılırlar.**
- Yeni kuşak AP'lerle geç diskinezi, ekstra piramidal yan etkiler (EPS) ve prolaktin artışı (risperidon hariç) daha seyrekken;
- Uyuklama ve kilo alma daha yaygın bir sorundur.
- Kilo alma diyabetik hastalarda ilave bir risk oluşturur. Hiperlipidemi ve kolesterolemi de önemli sorunlardır.



- Klasik AP'ler depresyona daha sık yol açabilir.
- Antikolinergikler bilişsel kusurları daha da artırabilir.
- Şizofrenlerde sigara içme oranı da % 50-75'tir ve bu ilaç metabolizmasını etkiler.
- Klozapin dirençli hatalar için hala yegane ilaçtır.
- İlaçların etkinliği ve yan etkileri hakkında doğru ve gerçekçi hasta eğitimi anahtar konudur.

- **Fenotiazinler:**
  - **Klorpromazin (Largactil)**
  - **Flufenazin**
  - **Trifluoperazin**
  - **Tiyoridazin**
- **Butirofenonlar: Haloperidol**
- **Tiyoksantenler: Tiyotiksen**
- **Dihidroindolonlar: Molindon**

# **ATİPİK (YENİ KUŞAK) ANTİPSİKOTİKLER**

- **Atipik AP'lerin bilişsel semptomların düzeltilmesinde daha avantajlı olduğu söylenebilir.**
- **Risperidon**
- **Olanzapin**
- **Ketiyapin**
- **Ziprasidon**
- **Sülpirid, amisülpirid**
- **Aripiprazol**
  
- **KLOZAPİN (Leponex)**

# ■ **KLOZAPİN (Clonex)**

- Tedaviye dirençli,
- EPS'lara dayanamayan,
- Geç diskinezili hastalarda kullanılır.
- Doz: 450-900 mg/gün.
- **Yan etkileri:**
- Yaşamı tehdit edici agranülositoz oranı % 1-2.
- Sedasyon, tükürük aşırılığı, enürezis, antikolinerjik yan etkiler, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, benign ateş.

- **Şizofrenide nüks oranı yüksektir: İlk yıl ilaç alanlarda bile %15-30.**
- **İlaç tedavisi nüks önlemenin başlıca yoludur.**
- **İlaç dışı önlemler de önemlidir: terapötik destek, aile eğitimi, çatışma çözme, rehabilitasyon.**

# YAN ETKİLER

- Akut ekstrapiramidal yan etkiler:
- Distoni, tremor, akinezi, bradikinezi, rigidite, akatizi.

## ■ Geç (Tardif) diskinezi

En az 3 ay antipsikotik alımına bağlı,

**İstem dışı**, dil, çene, gövde ya da kol-bacak hareketleri.

Koreiform (hızlı, jerk türü, tekrarlı) /atetoid(yavaş, yılankavi, sürekli) / ritmik.

%10 her üç tip.

Stres ve dalgınlıkla artar, uykuda kaybolur.

Ort. 1 yıllık sıklık %3-5. Yaşlılık en önemli risk.

Büyük çoęunluęu hafif-kozmetik sorun..

Tedavi: Doz azaltma, L-dopa/bromokriptin/Kolin-lesitin/BDZ/E vit., Li, Tegretol. Klozapine kayma..

# NÖROLEPTİK MALİGN SENDROM

- Sıklık: % 0.7.
- Ateş,
- diyaforez,
- rigidite,
- lökositoz,
- CPK artışı,
- inkontinens,
- bilinç bulanıklığı,
- oynak kan basıncı.
- Ted:İlacı kes+Destekleyici+Dantrolen+bromokriptin, L Dopa, Amantadin,..
- .



- Nöroendokrin yan etkiler:
- Hiperprolaktinemi,
- galaktore,
- kadın ve erkeklerde libido azalması,
- anorgazmi,
- erkeklerde testesteron azalması-impotens.
- Diğer yan etkiler : Kalp-damar (O.hipotansiyon),fotosensitivite, retinal pigmentasyon (Melleril).
- Gebelikte, malformasyon delili yok.
- Epilepsi eşiğini düşürürler

- **Depo nöroleptikler**: Genel olarak 15-20 günde 1 amp. uygulanırlar.
- **Flufenazin dekanooat**
- **Flupentixol , Zuklopentixol .**
- **Haloperidol dekanooat**
- **Risperdal consta**

# **ÖNEMLİ NOT!**

- **Yetkili hekimce usulüne uygun yazılmış bir ilaçla oluşan yan etkiler sadece «ilaç yan etkisi» olarak değerlendirilir.**
- **Hekim olmayanlarca önerilen ilaçla oluşan yan etkiler ise «insan yaralama» kapsamında değerlendirilir.**

# ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

## TRİSİKLIK VE TETRASİKLIKLER

- İmipramin
- Amitriptilin(
- Klomipramin(
- Maprotilin
- Doxepin Desipramin Trimipramin Amoksapin

## Depresyon dışında kullanım alanları:

- Obsesif kompulsif bozukluk
- Enürezis, Panik bozukluğu
- Diğer:Okul fobisi
- Migren profilaksisi

# YAN ETKİLER

- -Kalp-damar:(Kinidin benzeri). Benign hız artışı, ortostatik hipotansiyon, QRS kompleksini genişletme, aritmi, sol ventrikül fonksiyonu bozulması.
- -Antikolinergik: Özellikle yaşlılarda bilişsel toksisite
- -Sedasyon
- -Kilo alma: 6 ayda ort.7 kg. Stimülan türlerle (desipramin..) daha az
- -Tüm ilaca bağlı ölümlerde 1. sırayı alkol+ilaç kombinasyonu, 2.sırayı eroin, 3.sırayı trisklik AD'lar alır.
- \*Tianeptin (Stablon).Serotonin geri alımını artırır.

# SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

- Merkezi 5-HT'i artırırılar.
- Fluoxetin
- Paroksetin
- Sitalopram, Estilapram ,
- Sertralin
- Fluvoksamin

## Depresyon dışındaki kullanım alanları:

- Obsesif kompulsif bozukluk
- Panik bozukluğu
- Şizofreninin negatif belirtileri
- Bulimia ve anoreksiya nervoza

**Diğer:** Saldırganlık, impulsivite, PMS, migren profilaksisi, diyabetik nöropati, kafa travmasının davranışsal komplikasyonları..

# YAN ETKİLER

- **Bulantı,**
- **sinirlilik,**
- **uykusuzluk,**
- **tremor,**
- **akatizi ( fluoksetin),**
- **cinsel işlev bozukluğu (anorgazmi),**  
**baş ağrısı,**  
**serotonin sendromu (+MAOI)**

# ■ MAO İNHİBİTÖRLERİ

- Tiraminle etkileşmeleri kullanımlarını sınırlar.
- Fenelzin,
- Tranilsipromin,
- İzokarboksazid,
- Deprenil,
- Moclobemid (RIMA-Aurorix)



# **DİĞER ANTİDEPRESANLAR**

- **Trazodon,**
- **nefazodon,**
- **venlafaksin,**
- **mirtazapin,**
- **reboksetin,**
- **milnacipram**

# **BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDEKİ İLAÇLAR**

# LİTYUM

- Bipolar hastalığın süresini ya da nöbet sayısını 7 kat azaltır.
- Doz: 0.9-1.4 mEq/L kan düzeyi.

Lityumun psikiyatrideki kullanım alanları.

- Akut mani (\*)
- Yineleyici depresyon profilaksisi (özellikle endojen özellikleri egemen)
- Denenmiş, ancak etkili olduğuna ilişkin yeterince veri bulunmayan durumlar
- Tardif diskinezi

(\*) FDA (Amerikan Ulusal Gıda ve İlaç Uygulamaları Kurulu) onaylı.

## ▪ **Lityumun önemli yan etkileri**

- -Poliüri-polidipsi (%60).
- -Bulantı (Yemeklerle alınması)
- -Tiroid hormonu salınımını engelleme (18 ayda %5 hipotiroidizm)
- -Kalp damar: T düzleşme-ters dönmesi, U dalgaları, ileti gecikmesi
- **-Diğer:**
- Ödem,
- kilo alma,
- tremor,
- ruhsal (güçsüzlük-konsantrasyon-hafıza yakınmaları ,
- cinsel dürtü azalması)
- Gebelik ve emzirenlerde kesilmelidir.

- **-Li. Toksisitesinin erken işaretleri**

**Konfüzyon,**

**Letarji,**

**Kaba tremorlar**

**Ataksi,**

**Dizartri,**

**Kusma,**

**İshal-abdominal kramp**

- **Ağır zehirlenme:**

- **Hiperrefleksi,**

- **kas tremorları,**

- **fasikülasyon,**

- **nöbet, koma, ölüm .**

## ▪ **KARBAMAZEPİN**

- **-Akut manide Li.'dan biraz daha az etkin, profilakside az daha etkin.**
- **-Mikst/ disforik, hızlı döngülü manide, psikotiklerde daha etkin.**
- **-Li. başarısız ise, potansiyel alternatif tedavi.**
- **CBZ+Li; CBZ+Antipsikotik;**

# VALPROİK ASİT

- Akut manide iyi çalışılmış ve yüksek ölçüde etkin bir alternatif tedavidir. 50 mikro g/ml.kan düzeyi.
- EKT
- Klonidin,verapamil, klozapin, BDZ,

# **GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI:**

- **-Risk kanıtı yok (B): siproheptadin, klozapin**
- **-Yararı zararından önemliyse kullan (C):Nöroleptikler (mümkünse potent), lorazepam, hidroksizin, karbamazepin, propranolol, bupropion, fluoksetin, paroksetin, sertralin metilfenidat, anafranil, venlafaxin, trazodon, maprotilin, klonazepam**
- **-Mutlak zorunluluksa (D):Largactil, Diazem, laroxyl, fenobarbital, imipramin.**
- **\*Lityum ve antikonvülzanlar (?) en teratojen iki madde.**
- **Süt verende: \*Li. kontrendike.**
- **Çocuk yakından izlenerek: Alprazolam, antidepran ve antipsikotikler bebeğe çok az geçerler ama güvenliklerinden emin olmak mümkün değildir.**



- **Pisa sendromu:** Gövdenin bir yana tonik fleksionu ve hafif rotasyonu ile belirli distoni tablosu. Nöroleptiğe bağlı ve nadirdir.
- **Meige sendromu:** Blefarospazm ve oromandibüler distoni. Kronik antipsikotik kullanımına bağlı.
- **Tavşan (Rabbit) sendromu (Perioral tremor):** Genelde tedavinin ileri dönemlerinde çıkan parkinsonizmin atipik ve lokalize bir türü. TD habercisi olabilir ?
- **Marching sendromu:** Hastanın koşma, zıplama, bazen saldırma gibi aşırı psikomotor huzursuzluğu. Akatizinin şiddetli formu.

# SEROTONİN SENDROMU (HİPERMETABOLİK KRİZ)

- Serotonerjik ilaçların kombine kullanımı ile oluşur.
- En sık MAOI+SSRI ile. Fluoksetin+L triptofan; Klomipramin+Klorjilin..Klinik: Diaforez, bulantı, ishal, hiperreflexi, karında kramplar, myoklonus, ateş basması, kızarma, kanama, insomnia, psikoz.
- Ted: Destekleyici+siproheptadin, benadryl, dantrolen, Beta bloker..

# **ANTİKOLİNERJİK SENDROM**

- Laroxyl, melleril, largactil, akineton..gibi antikolinerjiklerin aşırı uygulanması ile.
- Klinik: Taşikardi, ateş, vazodilasyon, pupil genişlemesi, görme bulanıklığı, kuru mukozalar, ılık-kuru deri, kabızlık, idrar tutukluğu, ajitasyon, motor huzursuzluk, konfüzyon, deliryum, halüsinasyonlar, dizartri, myoklonus, nöbet..Pancar gibi kırmızı, kemik gibi kuru, yarasa gibi kör, tavşan kadar sıcak, çılgın..
- Ted:Fizostigmin. Bu da aşırı verilirse kolinerjik sendrom--Atropin.